2. 非対照試験報告書

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）

本項では、特段の記載がない限り、ZX008-1601 試験パート 2 コホート A について記載した。

2.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1 試験方法の概略：ZX008-1601 試験パート 2 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 2 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、有害事象、臨床検査、身体的所見、神経学的検査、タナー段階、認知機能評価［実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF：Behavior Rating Inventory of Executive Function）］、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、12 誘導心電図（ECG）、心エコー図、体重、及び体格指数（BMI）について、ZX008 投与の長期安全性及び忍容性を評価する 心血管に関する安全性の目的は、心エコー及び 12 誘導 ECG の 2 つの検査法を用いて、ZX008 投与が心臓に及ぼす長期的な影響を評価することであった。心エコーによる分析の主な目的は、ZX008 投与が左心臓弁（特に心臓弁膜症の発現）に及ぼす長期的な影響を評価することであった。12 誘導 ECG による分析の主な目的は、ZX008 0.8mg/kg/日投与（最大用量 30mg/日）が心再分極に及ぼす長期的な影響を評価することであった パート 2 の副次目的： ・ 以下の評価項目を用いて、ZX008 投与の有効性をパート 1 での ZX008 の初回投与前（パート 1 ベースライン）との比較で評価する ・ 転倒発作頻度の変化率 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 2.1 項では、特段の記載がない限り、ESC により確定され

項目	内容
	たこれら 5 種類の発作を「転倒発作」と記載した ・ 非盲検継続投与期における、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 ・ 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 ・ 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 ・ 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、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の頻度が、ベースラインから増加した又は変化しなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合 ・ 1）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 ・ 以下の評価項目を用いて、ZX008 投与の効果を評価する ・ 治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）の結果 ・ 親又は介護者が評価した CGI-I の結果
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る。パート 1 は LGS 患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の用量の 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。主解析の結果は、Module 2.7.6.1.1（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）に示した。本 2.1 項では、パート 2 コホート A のみのデータ（中間報告書、データカットオフ日：20■ 年■ 月■ 日）を示した。パート 2 コホート A の最終結果は、すべての被験者が最終来院を完了した後に報告する。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。パート 1 での 14 週間［漸増期と維持期の統合期間

項目	内容
	（T+M 期）］の投与を問題なく終了し、長期継続投与が可能であると判断され、パート 1 の組入れ基準（発作頻度に関する基準を除く）を引き続き満たし、パート 2 開始前に同意文書又はアセントへの署名が得られた被験者をパート 2 の適格者とした。パート 1 で 14 週間の投与を完了していない被験者であっても、個別の評価で適格と判断された場合は、治験依頼者が承認した場合に限りパート 2 への参加を可とした。 パート 2 は、12 ヵ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期で構成された。このため、パート 1 で ZX008 を投与する群に割り付けられ、パート 2 を完了した被験者の ZX008 の投与期間は、少なくとも 70 週間（パート 1 及びパート 2 の参加期間を含む）であった。 本治験のパート 2 では、パート 1（二重盲検プラセボ対照試験）から移行した被験者に ZX008 を投与したときの長期有効性を評価した。ZX008 の最小有効量をすべての被験者で評価するため、パート 2 に移行したすべての被験者に対して、ZX008 0.2mg/kg/日投与への切替えを盲検下で行い、1 ヵ月間継続して ZX008 0.2mg/kg/日投与した。1 ヵ月後、治験担当医師は、有効性、安全性及び忍容性に応じて、適宜、用量を調整できることとした。12 ヵ月間の非盲検継続投与期では、Month 1、3、6、及び 9、並びに非盲検継続投与期終了時又は早期中止時に 12 誘導 ECG 及び心エコーによる評価を実施した。早期中止例又はパート 2 を完了したすべての被験者に対して、12 誘導 ECG 及び心エコーの追跡調査を治験薬最終投与後 3 及び 6 ヵ月時点で実施した。更に、ドイツ、フランス、又はオランダで登録した被験者に対しては、治験薬最終投与後 24 ヵ月時点で追加の追跡調査を実施した。治験薬投与終了後の追跡調査で何らかの異常所見が認められた場合は、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 ヵ月ごとの更なる追跡調査を実施することとした。 パート 1 及びパート 2 のいずれでも、親又は介護者が、発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、治験薬の投与、並びにレスキュー薬の使用状況について、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 で無作為割付けされ、パート 2 コホート A へ移行する被験者の計画例数は約 250 例であった。 実施例数：パート 2 コホート A への登録例数は 247 例であった。
主な選択／除外基準	パート 2 の選択基準： 1. 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。パート 2 に参加する被験者が、パート 1 の心血管異常に関する無作為化基準 2 を満たさない場合、本治験の治験実施計画書 8.9.1 項「心血管所見の追跡調査」の手順を適用し、パート 2 への参加継続の適否を判断する 2. 本治験のパート 1 を問題なく完了したと治験担当医師及び治験依頼者が判断したすべての患者 3. パート 2 の Visit 15 の手順を開始する前に、選択基準及び除外基準を確認し、親又は保護者の同意並びに未成年者のアセント（参加意思を表明する能力がある場合）を文書で取得している患者 4. 治験担当医師の医学的評価により、ZX008 の長期継続投与が可能であると判断された患者。本治験の治験実施計画書 4.5 項に記載した中止の基準及び以下に示した基準に該当する患者は、継続投与の候補にならない

項目	内容
	a. 治験担当医師又は被験者／介護者が本治験の治験実施計画書に規定された以外の治療や ZX008 以外の治療を施すことが被験者にとって最大の利益となると判断した、臨床的に重要な発作増悪が認められる患者。臨床的に重要な増悪とは、既存の発作の頻度、重症度若しくは持続時間の増加、又は（症例によっては）新しい発作型の出現と考えられる。レスキュー薬の使用回数又は使用量が増加した場合は、増悪を示唆している可能性がある b. 関連する病歴がなく、ベースライン時にはみられなかったが、1 週間以内に実施した再検査で確認され、他の併用薬が原因であるとは考えられない、臨床的に重要な臨床検査所見［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇及び血小板数減少等］が認められる患者 c. T+M 期に安定しない 15%超の体重減少が認められ、ZX008 の継続投与に支障を及ぼすと治験担当医師が判断した患者 5. パート 1 の 12 週間の維持期を完了しなかった被験者については、早期中止の状況及び ZX008-1601 試験への参加を継続することによる潜在的なベネフィット・リスクを個別に考慮した上で、組入れ可能と判断される可能性がある。パート 1 を完了しなかった被験者に対するパート 2 への参加の可否の判断は治験依頼者のみに委ねられ、治験依頼者は治験担当医師に対し、ベネフィット・リスク評価と共に、パート 2 への早期移行を正式に要請する。治験依頼者は、治験担当医師、並びに、国際心疾患諮問委員会若しくは独立データ安全性モニター委員会又はその両方の委員会に助言を求め、以下の事項を考慮した上で決定することができる a. 症状が悪化しており、その悪化がパート 1 の治療に関連する可能性は低いと治験担当医師が判断した被験者 b. パート 1 の期間の半分（Visit 8）を過ぎても病状が進行していた被験者 c. パート 1 の評価及び要件を遵守した被験者 d. 非盲検投与を開始することに対して他の禁忌がない被験者 パート 2 の除外基準： パート 2 では除外基準は規定しなかった。
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ・ ZX008（fenfluramine hydrochloride）2.5mg/mL の経口液剤 バッチ番号（パート 2 コホート A）：[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法（パート 2）： 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

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>は介護者が投与することとした。治験薬の投与量は、Visit 15（パート 2 の Day 1）での被験者体重（kg）に基づいて計算した。
<u>非盲検継続投与期</u>
パート 2 では、最初にすべての被験者に対して ZX008 0.2mg/kg/日を 1 ヵ月間投与し、すべての被験者を対象にこの用量での有効性を評価した。0.2mg/kg/日の投与開始から 1 ヵ月後、治験担当医師は、有効性及び忍容性に基づいて、各被験者の用量を調整できることとした。用量は最大 0.2mg/kg/日ずつ変更し、最大用量を 0.8mg/kg/日［スチリペントール（STP）を併用中の被験者では 0.5mg/kg/日］、かつ総投与量は 30mg/日（STP を併用中の被験者では 20mg/日）を超えないこととした。

<u>後観察期での漸減</u>
パート 2 の非盲検継続投与期を完了し、かつ、他の継続試験で ZX008 を継続投与しなかった被験者、並びに、本治験を早期に中止した被験者に対して、治験薬を漸減投与した。漸減法は、以下に示したように 2 段階減量とした。

漸減アルゴリズム
<table>
<tr><th>割り付けられた用量</th><th>漸減ステップ 1
非盲検継続投与期終了又は早期中止から 1～4 日目</th><th>漸減ステップ 2
非盲検継続投与期終了又は早期中止から 5～8 日目</th></tr>
<tr><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>該当せず</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.5mg/kg/日
（STP を併用中の被験者）</td><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.6mg/kg/日</td><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.8mg/kg/日</td><td>ZX008 0.4mg/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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>パート 2（非盲検継続試験）では、ZX008 を最長 12 ヵ月間投与することとした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の評価項目は、統計解析計画書（SAP）第 4.0 版（20■ 年■ 月■ 日付）で規定し、データカットオフ日を 20■ 年■ 月■ 日とした。ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の中間解析（以下、本中間解析）で評価した、有効性及び安全性の評価項目を以下に示す。</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性</td><td>規定したパート 2 の有効性の評価項目のうち、本中間解析で評価した評価項目（探索的評価項目を除く）を以下に示す。
・ 転倒発作頻度のベースラインからの変化率
・ 非盲検継続投与期における、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
・ 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、転倒を伴う発作の頻度が、ベースラインから増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合</td></tr>
</table>

項目		内容
		・ 転倒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 ・ 治験責任医師が評価した CGI-I の結果 ・ 親又は介護者が評価した CGI-I の結果
	安全性	パート 2 の安全性の評価項目を以下に示す。 ・ 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象 ・ 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 ・ コロンビア自殺重症度評価尺度（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、ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の心血管評価項目のための SAP 第 1.0 版（20■ 年■ 月■ 日付）に記載した。
統計解析方法		本中間解析（データカットオフ日：20■ 年■ 月■ 日）で用いた統計解析方法を以下に示す。 解析対象集団の定義： <u>非盲検継続安全性解析対象集団</u> パート 2（非盲検継続試験）で ZX008 を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。安全性の解析は、特段の記載がない限り、非盲検継続安全性解析対象集団を用いて実施した。 <u>非盲検継続 mITT 集団</u> パート 2（非盲検継続試験）で ZX008 を少なくとも 1 回投与され、パート 1 で有効な転倒発作頻度のデータ（推定値）があり、非盲検継続投与期で有効な発作のデータが 1 ヵ月（30 日）以上あるすべての被験者。有効性の解析は、非盲検継続 mITT 集団を用いて実施した。 <u>長期安全性解析対象集団</u> パート 1 及びパート 2 で ZX008 を少なくとも 1 回投与された被験者。パート 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者での ZX008 の投与開始はパート 1 の移行期であり、その後、パート 2 で ZX008 の投与を非盲検で継続したことに留意すること。

項目	内容
	有効性の解析： 有効性の最初の評価項目は、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とした。パート 1 の投与群別（全被験者でのデータを含む）及びパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別（全用量でのデータを含む）に、パート 1 ベースラインの転倒発作頻度を示し、以下の期間における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化量及び変化率を示した。 ・ パート 1 の T+M 期 ・ パート 1 の T+M 期（二重盲検投与期）の最終週 ・ パート 1 の移行期 ・ パート 2 の非盲検継続投与期の第 1 ヵ月目（Month 1）、第 2 ヵ月目（Month 2）、及び第 3 ヵ月目（Month 3） ・ パート 2 の非盲検継続投与期の Month 4 以降は、残りの非盲検継続投与期で 3 ヵ月間ごと ・ パート 2 の非盲検継続投与期の全期間 ・ パート 2 の Month 2～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（以下、EOS） 発作頻度の解析では、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を「EOS」と記載した。 パート 2 では、転倒発作頻度に関する主な評価項目として、以下の 2 つを設定した。 ・ 非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における転倒発作頻度とパート 1 ベースラインの転倒発作頻度の差 ・ パート 2 の Month 2～EOS（Day 31～EOS）における転倒発作頻度とパート 1 ベースラインの転倒発作頻度の差 転倒発作頻度のベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を示した。転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。 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数及びその割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、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、及び治験薬の投与中止に至った 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、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： 要約表では、パート 1 の投与群別（全被験者でのデータを含む）に、パート 1 ベースライン、パート 2 ベースライン、及びパート 2 の各評価時点の 12 誘導 ECG 及び心エコーデータを示し、変動については、主にパート 2 ベースラインからの変動を評価し

項目	内容
	た。 12 誘導 ECG 及び心エコーのパート 2 ベースラインは、パート 2 の非盲検継続投与期での治験薬の初回投与以前に実施した 12 誘導 ECG 及び心エコーの最終評価時点のデータとした（多くの症例では、パート 1 の Visit 12 に最終評価を実施）。Visit 12（パート 1）と Visit 15（パート 2 の Day 1）間は 14 日しかないため、治験実施計画書では、特段の記載がない限り、12 誘導 ECG 及び心エコーを Visit 12 に実施した場合は、Visit 15 に再検査することを必須としなかった。
治験責任医師	63 名（パート 2 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	63 医療機関（パート 2 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 32、欧州 29、及びオーストラリア 2）
公表文献	なし
治験実施期間	20■ 年■ 月■ 日（パート 2 でコホート A の最初の被験者が登録された日）～ 20■ 年■ 月■ 日（パート 2 コホート A のデータカットオフ日）

2.1.2 被験者の構成

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳をパート 1 の投与群別に表 2.1-2 に示した。

本治験のパート 2（12 ヵ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期から構成される）コホート A に 247 例を登録した。データカットオフ日（20■ 年■ 月■ 日）時点での治験実施状況は、143 例が試験を完了（パート 2 で規定したすべての評価を完了）、19 例が試験を継続、85 例が試験を中止していた。最も多かった中止理由は効果不十分であった。表 2.1-2 に示した、非盲検継続安全性解析対象集団での試験完了例及び試験中止例は、それぞれ 122 例及び 83 例で、前述したデータよりも、それぞれ 21 例及び 2 例少ないが、これは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する重大な行動制限及び予防措置を受けて、治験実施医療機関の現場スタッフによる対面での治験業務及びモニタリングに影響が生じた結果、電子症例報告書の最終化に遅延が生じたためである。COVID-19 関連の制限を踏まえた代替手順の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR 9.8.1.5 項に示した。

データカットオフ日時点で、非盲検継続安全性解析対象集団の 247 例中 195 例（78.9%）がパート 2 を 6 ヵ月以上、150 例（60.7%）がパート 2 を 1 年以上完了していた［一部の被験者は、COVID-19 に関連する制限及び予防措置のため、予定されていた治験期間（1 年）よりも長くパート 2 を継続した］。被験者の治験参加期間中は、電子日誌に毎日の発作発現状況が記録され、有効性及び安全性（心血管に関する安全性を含む）を評価した。パート 2 を 1 年以上完了した 150 例中 117 例（78.0%）に対して、Month 12 に心エコーを実施した。

表 2.1-2 被験者の内訳−非盲検継続安全性解析対象集団及び非盲検継続 mITT 集団

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 86)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)**	**Overall (N =247)**
Open Label Safety Population	86	83	78	247
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, b]	71 (82.6)	62 (74.7)	62 (79.5)	195 (78.9)
Completed One Year in Part 2, n (%) [b, c]	60 (69.8)	47 (56.6)	43 (55.1)	150 (60.7)
Completed Part 2, n (%) [b]	47 (54.7)	39 (47.0)	36 (46.2)	122 (49.4)
Discontinued Part 2, n (%) [b]	24 (27.9)	30 (36.1)	29 (37.2)	83 (33.6)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [b]				
Adverse Event	5 (5.8)	5 (6.0)	3 (3.8)	13 (5.3)
Death	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Lack of Efficacy	13 (15.1)	20 (24.1)	22 (28.2)	55 (22.3)
Rollover into Zogenix 1900 [d]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Withdrawal by Subject	5 (5.8)	4 (4.8)	4 (5.1)	13 (5.3)
Open Label mITT Population, n (%) [e]	85 (98.8)	78 (94.0)	78 (100)	241 (97.6)
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, e]	71 (83.5)	61 (78.2)	62 (79.5)	194 (80.5)
Completed One Year in Part 2, n (%) [c, e]	60 (70.6)	47 (60.3)	43 (55.1)	150 (62.2)
Completed Part 2, n (%) [e]	47 (55.3)	39 (50.0)	36 (46.2)	122 (50.6)
Discontinued Part 2, n (%) [e]	23 (27.1)	25 (32.1)	29 (37.2)	77 (32.0)

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 86)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)	Overall (N =247)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [e]				
Adverse Event	5 (5.9)	3 (3.8)	3 (3.8)	11 (4.6)
Death	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Lack of Efficacy	13 (15.3)	18 (23.1)	22 (28.2)	53 (22.0)
Rollover into Zogenix 1900 [d]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Withdrawal by Subject	4 (4.7)	3 (3.8)	4 (5.1)	11 (4.6)

Abbreviations: mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension.
a Completed treatment through at least 180 days in Part 2.
b Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
c Completed treatment through at least 361 days (Study day 365 – 4) or later in Part 2.
d Study Zogenix 1900 is a ZX008 open-label extension study available for subjects who complete Study 1601 Part 2. This discontinuation was entered erroneously by the site; the subject completed Part 2 as planned (data on file).
e Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE mITT Population.
Note: Two subjects are not counted toward the number of discontinuations and 21 subjects are not counted toward the number of Part 2 completers due to delays in completion of the final disposition electronic case report forms (the source for this table), which occurred as a result of profound restrictions and precautions related to COVID-19 for onsite personnel in-person availability and data monitoring.
Source: Table 14.1.1.1.3.1

2.1.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳をパート 1 の投与群別に表 2.1-3 に示した。

表 2.1-3 解析対象集団の内訳

	Part 1 Treatment			
	Placebo	ZX008 0.2 g/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day	Overall
Part 1 Safety (DB SAF) Population [a]	87	89	87	263
Open Label Safety (OLE Safety) Population [b]	86	83	78	247
Open Label mITT (OLE mITT) Population [c]	85	78	78	241
Long Term Safety (LT SAF) Population [d]	86	89	87	262

Abbreviations: DB = double-blind, LT SAF = long-term safety, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension, SAF = safety.
a DB SAF Population: All randomized subjects who receive at least one dose of ZX008 or placebo in Part 1.
b OLE Safety Population: All subjects who receive at least one dose of ZX008 during the open-label extension.
c OLE mITT Population: All randomized subjects who receive at least one dose of ZX008 and have a valid estimate of the frequency of seizures that result in drops from Part 1 and at least one month (30 days) of valid seizure data during the open-label extension.
d LT SAF Population: All subjects who received at least one dose of ZX008 during Part 1 or Part 2. For subjects treated with Placebo in Part 1 and who were treated with ZX008 in Part 2, the first dose of active ZX008 would occur in the Part 1 transition period
Source: Table 14.1.1.3.3

2.1.2.3 治験実施計画書からの逸脱

非盲検継続安全性解析対象集団の 247 例のうち、142 例（57.5%）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。最も多く報告された治験実施計画書からの重大な逸脱は、来院／治験

手順の要件に関する逸脱であり［70 例（28.3%）］、そのうち過半数以上は COVID-19 を起因とする逸脱であった（38 例）。COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 10.2.1 を参照のこと。来院／治験手順の要件以外で、非盲検継続安全性解析対象集団の 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、併用薬（14.2%）、治験参加の同意（13.0%）、来院スケジュール（12.1%）、及び臨床検査（10.1%）に関する逸脱であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 6］。

2.1.3 被験者背景

2.1.3.1 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パート 1 の投与群別に表 2.1-4 に示した。

パート 2 への登録時点の年齢の平均値±標準偏差は、14.3 ± 7.56 歳であり、多くの被験者［168 例（68.0%）］が 18 歳未満であった。18～36 歳の被験者は、79 例（32.0%）であった。

男性の割合は約 55%であった。被験者の多くが、白人（80.6%）で、ヒスパニック又はラテン系以外（72.1%）であった。

体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）別の被験者の割合は、37.5kg 未満（47.0%）と比較して 37.5kg 以上（53.0%）で高かった。

表 2.1-4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性–非盲検継続安全性解析対象集団

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 86)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)	Overall (N = 247)
Age at Entry to Part 1 (years)				
n	86	83	78	247
Mean	14.4	13.4	13.4	13.8
SD	7.75	7.56	7.43	7.57
Median	13.0	13.0	13.0	13.0
Min	2	3	2	2
Max	35	33	35	35
Part 1 Age Group, n (%)				
2 - <6 Years	9 (10.5)	16 (19.3)	12 (15.4)	37 (15.0)
6 - <12 Years	23 (26.7)	21 (25.3)	21 (26.9)	65 (26.3)
12 - <18 Years	28 (32.6)	22 (26.5)	22 (28.2)	72 (29.1)
18 - 35 Years	26 (30.2)	24 (28.9)	23 (29.5)	73 (29.6)
Age at Entry to Part 2 (years)				
n	86	83	78	247
Mean	15.0	14.0	13.9	14.3
SD	7.72	7.52	7.49	7.56
Median	14.0	13.0	13.0	13.0
Min	2	4	2	2

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 86)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)**	**Overall (N = 247)**
Max	36	34	36	36
Part 2 Age Group, n (%)				
2 - <6 Years	6 (7.0)	12 (14.5)	10 (12.8)	28 (11.3)
6 - <12 Years	25 (29.1)	25 (30.1)	19 (24.4)	69 (27.9)
12 - 18 Years	27 (31.4)	20 (24.1)	24 (30.8)	71 (28.7)
18 - 36 Years	28 (32.6)	26 (31.3)	25 (32.1)	79 (32.0)
Sex, n (%)				
Male	45 (52.3)	43 (51.8)	48 (61.5)	136 (55.1)
Female	41 (47.7)	40 (48.2)	30 (38.5)	111 (44.9)
Race, n (%)				
White	71 (82.6)	63 (75.9)	65 (83.3)	199 (80.6)
Black or African American	4 (4.7)	5 (6.0)	3 (3.8)	12 (4.9)
Asian	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (5.1)	8 (3.2)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Other	0	0	0	0
Not Reported	5 (5.8)	10 (12.0)	5 (6.4)	20 (8.1)
Unknown	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	5 (2.0)
Multiple	2 (2.3)	0	0	2 (0.8)
Ethnic Group, n (%)				
Hispanic or Latino	15 (17.4)	20 (24.1)	13 (16.7)	48 (19.4)
Not Hispanic or Latino	65 (75.6)	53 (63.9)	60 (76.9)	178 (72.1)
Not Reported	6 (7.0)	10 (12.0)	5 (6.4)	21 (8.5)
Part 1 Baseline Height (m)				
n	86	82	78	246
Mean	1.447	1.421	1.419	1.429
SD	0.2175	0.2477	0.2537	0.2389
Median	1.500	1.480	1.485	1.490
Min	0.93	0.98	0.78	0.78
Max	1.80	1.91	1.88	1.91
Part 2 Baseline Height (m)				
n	86	83	78	247
Mean	1.456	1.431	1.436	1.441
SD	0.2125	0.2384	0.2508	0.2331
Median	1.510	1.490	1.500	1.490
Min	0.95	0.99	0.79	0.79

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 86)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)	Overall (N = 247)
Max	1.80	1.91	1.90	1.91
Part 1 Baseline Weight (kg)				
n	86	83	78	247
Mean	43.37	42.81	42.40	42.87
SD	20.289	20.632	22.094	20.906
Median	38.65	42.00	39.40	39.80
Min	12.4	13.0	11.0	11.0
Max	110.0	107.8	127.0	127.0
Part 1 Baseline Weight, n (%)				
<37.5 kg	42 (48.8)	38 (45.8)	36 (46.2)	116 (47.0)
≥37.5 kg	44 (51.2)	45 (54.2)	42 (53.8)	131 (53.0)

Abbreviations: BMI = Body Mass Index, Max = maximum, Min = minimum, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension, SD = standard deviation.
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the OLE mITT Population.
Source Table 14.1.2.1.3

2.1.3.2 併用抗てんかん薬

パート 2 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を継続することが規定されていた。被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数及び併用された抗てんかん薬をパート 1 の投与群別に表 2.1-5 に示した。

247 例中 245 例（99.2%）がパート 2 で 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（パート 1 でプラセボ群）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 2 コホート A）CSR Listing 16.2.4.3.2.3］。別の 1 例（パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群）では、本中間解析のデータカットオフ後に 2 種類の抗てんかん薬を併用していたことが報告された。

パート 2 では、治験期間を通して、ほとんどの被験者（98.4%）が 1～5 種類の抗てんかん薬を併用していた。併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、いずれのパート 1 の投与群でも 3 種類であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.4.4.1.3］。よく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸、クロバザム、及びラモトリギンであった。

表 2.1-5 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数及び併用された抗てんかん薬
−非盲検継続安全性解析対象集団

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Part 1 Treatment Placebo (N = 86) n (%)	Part 1 Treatment ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83) n (%)	Part 1 Treatment ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
Subjects with at least one Part 2 concomitant antiepileptic treatment	85 (98.8)	83 (100)	77 (98.7)	245 (99.2)
Number of concomitant AED treatments used [a]				
1	9 (10.5)	4 (4.8)	2 (2.6)	15 (6.1)
2	18 (20.9)	24 (28.9)	17 (21.8)	59 (23.9)
3	31 (36.0)	26 (31.3)	27 (34.6)	84 (34.0)
4	24 (27.9)	23 (27.7)	28 (35.9)	75 (30.4)
5	3 (3.5)	5 (6.0)	2 (2.6)	10 (4.0)
6	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
7	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Antiepileptics	85 (98.8)	83 (100)	77 (98.7)	245 (99.2)
Acetazolamide	0	3 (3.6)	2 (2.6)	5 (2.0)
Brivaracetam	3 (3.5)	4 (4.8)	5 (6.4)	12 (4.9)
Cannabidiol	5 (5.8)	5 (6.0)	2 (2.6)	12 (4.9)
Carbamazepine	5 (5.8)	3 (3.6)	3 (3.8)	11 (4.5)
Clobazam	38 (44.2)	33 (39.8)	41 (52.6)	112 (45.3)
Clonazepam	9 (10.5)	14 (16.9)	10 (12.8)	33 (13.4)
Diazepam	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.8)	7 (2.8)
Eslicarbazepine	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Eslicarbazepine acetate	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.8)	5 (2.0)
Ethosuximide	4 (4.7)	3 (3.6)	6 (7.7)	13 (5.3)
Felbamate	11 (12.8)	14 (16.9)	12 (15.4)	37 (15.0)
Fosphenytoin	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Gabapentin	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	5 (2.0)
Lacosamide	7 (8.1)	11 (13.3)	10 (12.8)	28 (11.3)
Lamotrigine	29 (33.7)	31 (37.3)	27 (34.6)	87 (35.2)
Levetiracetam	20 (23.3)	15 (18.1)	22 (28.2)	57 (23.1)
Lorazepam	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.8)	7 (2.8)
Oxcarbazepine	2 (2.3)	5 (6.0)	3 (3.8)	10 (4.0)
Perampanel	7 (8.1)	6 (7.2)	6 (7.7)	19 (7.7)
Phenobarbital	6 (7.0)	3 (3.6)	4 (5.1)	13 (5.3)
Phenytoin	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (5.1)	8 (3.2)
Phenytoin sodium	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Rufinamide	19 (22.1)	17 (20.5)	16 (20.5)	52 (21.1)
Sultiame	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.2)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Part 1 Treatment Placebo (N = 86) n (%)	Part 1 Treatment ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83) n (%)	Part 1 Treatment ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
Tiagabine hydrochloride	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Topiramate	12 (14.0)	14 (16.9)	7 (9.0)	33 (13.4)
Valproate (all forms)	49 (19.8)	52 (21.1)	40 (16.2)	141 (57.1)
Valproate magnesium	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Valproate semisodium	18 (20.9)	12 (14.5)	7 (9.0)	37 (15.0)
Valproate sodium	8 (9.3)	5 (6.0)	12 (15.4)	25 (10.1)
Valproate sodium;valproic acid	7 (8.1)	4 (4.8)	6 (7.7)	17 (6.9)
Valproic acid	17 (19.8)	33 (39.8)	19 (24.4)	69 (27.9)
Vigabatrin	5 (5.8)	3 (3.6)	7 (9.0)	15 (6.1)
Zonisamide	7 (8.1)	5 (6.0)	7 (9.0)	19 (7.7)

Abbreviations: AED = antiepileptic drug, ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, Max = maximum, Min = minimum, OLE = Open-Label Extension, SAP = statistical analysis plan, SD = standard deviation.
a Summary statistics are provided for subjects with at least one concomitant AED medication.
Note: Medications are coded using the WHODrug World Health Organization Drug Dictionary (WHO-DD) Format B3 Version Sep2017. Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED in Part 2 is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 2, or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 2 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in the SAP.
Source: Table 14.1.4.4.1.3, Listing 16.2.4.4.2.3

2.1.3.3 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［247 例中 223 例（90.3%）］が、パート 2 で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、メラトニン、パラセタモール、イブプロフェン、及びコレカルシフェロールであった。STP を併用していた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.4.2.3］。

2.1.4 有効性

本治験のパート 2 は、ZX008 の用量を変更することが可能な試験デザインであったため、非盲検下で複数用量の ZX008 を投与することが可能であった。このため、発作に関する有効性の評価項目のほとんどは、パート 2 で投与された ZX008 の平均 1 日用量［日毎の 1 日用量（mg/kg/日）の和を投与期間で除した値］別に評価した。算出した ZX008 の平均 1 日用量に基づいて、被験者を 3 つの用量区分（0<～0.4mg/kg/日未満、0.4～0.6mg/kg/日未満、0.6mg/kg/日以上）に分類して解析した。

2.1.4.1 発作頻度のベースラインからの変化率

2.1.4.1.1 転倒発作

28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート 1 ベースラインからの変化率をパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.1-6 に示した。

転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化率は、EOSを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と定義した、非盲検継続投与期の全期間（パート2のDay 1～EOS）及びパート2のMonth 2～EOS（Day 31～EOS）の両期間で評価した。その結果、いずれの期間でも、転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化率（中央値）に統計学的に有意な減少が認められた。

非盲検継続投与期の全期間（パート2のDay 1～EOS）における転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化率（中央値）は−28.57%であり（p<0.0001）、後述する、パート1の投与群別でのZX008 0.2mg/kg/日群及びZX008 0.8mg/kg/日群での解析結果（それぞれ−25.86%及び−30.04%）と同程度であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 14.2.1.11.1.1.1］。

非盲検継続投与期の最初の1ヵ月間は、すべての被験者がZX008 0.2mg/kg/日を投与されたが、この期間を除いた非盲検継続投与期の残りの期間、すなわち、非盲検継続投与期で必要に応じて用量調整が可能であった期間（パート2のMonth 2～EOS）における転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化率（中央値）は、−30.46%であり（p<0.0001）、非盲検継続投与期の全期間での結果（−28.57%）と同程度であった。

ZX008の平均1日用量別の解析では、非盲検継続投与期の全期間（パート2のDay 1～EOS）及びパート2のMonth 2～EOSのいずれの期間でも、転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化率（中央値）は、0<～0.4mg/kg/日未満（パート2のDay 1～EOSで−17.31%、パート2のMonth 2～EOSで−20.11%、以下同順）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満（−31.34%、−34.65%）及び0.6mg/kg/日以上（−37.56%、−38.91%）で大きく、最も大きい変化率が認められたのは0.6mg/kg/日以上であった。

転倒発作頻度のパート1ベースラインからの統計学的に有意な減少は、Month 1までに認められ、Month 15まで継続した。Month 16～21の期間でも、本治験のパート2を継続していた少数の被験者で、転倒発作頻度のパート1ベースラインからの減少が認められた［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 14.2.1.11.1.1.2］。

表 2.1-6　28日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート1ベースラインからの変化率−非盲検継続 mITT集団

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N = 241)
	> 0 - < 0.4 (N = 68)	0.4 - < 0.6 (N = 113)	≥ 0.6 (N = 60)	
Baseline (Part 1) [b]				
n	68	113	60	241
Mean	159.60	193.84	212.01	188.70
SD	372.899	372.303	330.905	361.677
Median	60.50	71.00	89.00	75.00
Min	13.0	4.1	4.0	4.0
Max	2943.0	2289.0	1680.0	2943.0
Part 2, Day 1-EOS				
n	68	113	60	241
Mean	266.47	155.55	163.02	188.71

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008
SD	1076.931	333.828	323.020	635.472
Median	58.26	43.73	52.61	48.89
Min	0.0	0.1	2.7	0.0
Max	8828.0	1953.5	1941.3	8828.0
Part 2, Day 1-EOS: % Change from Baseline (Part 1)				
n	68	113	60	241
Mean	55.56	−10.08	−14.78	7.27
SD	370.397	80.484	90.786	210.411
Median	−17.31	−31.34	−37.56	−28.57
Min	−100.0	−99.5	−94.0	−100.0
Max	2625.3	402.3	351.5	2625.3
P-value [c]	0.1995	0.0016	< 0.0001	< 0.0001
Part 2, Month 2-EOS				
n	67	113	60	240
Mean	294.43	153.69	162.43	195.17
SD	1169.031	343.246	331.174	680.829
Median	59.17	42.08	52.28	49.40
Min	0.0	0.1	1.8	0.0
Max	9490.1	2152.8	1958.3	9490.1
Part 2, Month 2-EOS: % Change from Baseline (Part 1)				
n	67	113	60	240
Mean	114.09	−11.09	−14.90	22.91
SD	783.189	84.285	95.574	422.146
Median	−20.11	−34.65	−38.91	−30.46
Min	−100.0	−99.7	−94.7	−100.0
Max	6200.0	453.6	372.4	6200.0
P-value [c]	0.3559	0.0003	< 0.0001	< 0.0001

Abbreviations: ESC = Epilepsy Study Consortium, Max = maximum, Min = minimum, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension, SD = standard deviation.
a The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
b Baseline (Part 1) = Baseline = 28 days prior to double-blind treatment in Part 1.
c p-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median % change from baseline is significantly different from 0.
Note: The seizure types included in the count are: atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.
Source: Table 14.2.1.11.1.1.2

パート 1 年齢区分別の解析では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）で小児（2～18 歳未満、n=171）が−25.63%（p=0.0037）、成人（18～35 歳、n=70）が−38.96%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2～EOS で小児（n=170）が−25.91%（p=0.0011）、成人（n=70）が−40.00%（p<0.0001）であり、いずれの期間でも小児及び成人の両年齢区分で統計学的に有意な減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 15］。

パート 1 体重区分別の解析では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）で体重 37.5kg 未満（n=114）が−28.30%（p=0.0127）、体重 37.5kg 以上（n=127）が−28.96%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2～EOS で体重 37.5kg 未満（n=114）が−28.20%（p=0.0034）、体重 37.5kg 以上（n=127）が−31.12%（p<0.0001）であり、いずれの期間でも両体重区分で同程度であり、統計学的に有意な減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 16］。

パート 1 の投与群別の解析：

非盲検継続 mITT 集団を対象とした、パート 1 の T+M 期における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群で−28.27%、ZX008 0.8mg/kg/日群で−30.00%であった。非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群であった被験者で−25.86%、パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群であった被験者で−30.04%であり、パート 1 の T+M 期で認められた減少はパート 2 でも継続して認められた。また、パート 1 でプラセボ群であった被験者では、パート 2 の早期に、転倒発作頻度の統計学的に有意な減少が認められた。非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、パート 1 でプラセボ群であった被験者で−28.04%であり、パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群であった被験者での結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.1.11.1.1.1］。

2.1.4.1.2 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

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」）頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）で−27.43%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2～EOS で−28.28%（p<0.0001）であり、いずれの期間でも、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）に統計学的に有意な減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 18］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）及びパート 2 の Month 2～EOS のいずれの期間でも、転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、0<～0.4mg/kg/日未満（パート 2 の Day 1～EOS で−17.31%、パート 2 の Month 2～EOS で−20.06%、以下同順）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満（−31.34%、−34.65%）及び 0.6mg/kg/日以上（−33.12%、−34.31%）で大きかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 18］。

転倒発作での結果と同様に、転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの統計学的に有意な減少は、Month 1 までに認められ、Month 15 まで継続した。Month 16～21 の期間でも、本治験のパート 2 を継続していた少数の被験者で、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.4.1.6.1.1.2］。

パート 1 年齢区分別の解析では、転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）で小児（2～18 歳未満、n=171）が−24.24%（p=0.0033）、成人（18～35 歳、n=70）が−37.56%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2

～EOS で小児（n=171）が−25.20%（p<0.0008）、成人（n=70）が−38.40%（p<0.0001）であり、いずれの期間でも小児及び成人の両年齢区分で統計学的に有意な減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 19］。

2.1.4.2 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

2.1.4.2.1 転倒発作

転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合を表 2.1-7 に示した。

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）では、非盲検継続 mITT 集団の 1/3 近く（31.1%）の被験者で、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（パート 1 ベースラインから 50%以上の減少）が認められた。また、転倒発作頻度に大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75%以上の減少）が認められた被験者の割合は 11.6%であった。パート 2 の Month 2～EOS では、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 50%以上及び 75%以上減少した被験者の割合は、それぞれ 31.7%及び 12.5%であり、非盲検継続投与期の全期間での結果と同程度であった。

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）では、3 例（1.2%）で転倒発作頻度がほぼ完全に消失（発作回数 0～1 回）した。パート 2 の Month 2～EOS での解析結果では、転倒発作頻度がほぼ完全に消失した被験者数が 7 例（2.9%）に増加した。

表 2.1-7 28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合−非盲検継続 mITT 集団

Distribution of Percentage Reduction from Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N = 241)**
Endpoint 1: Day 1-EOS	
n	241
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	79 (32.8)
95% CI [a]	(26.9, 39.1)
>0%, n (%)	162 (67.2)
95% CI [a]	(60.9, 73.1)
≥25%, n (%)	132 (54.8)
95% CI [a]	(48.3, 61.2)
≥50%, n (%)	75 (31.1)
95% CI [a]	(25.3, 37.4)
≥75%, n (%)	28 (11.6)
95% CI [a]	(7.9, 16.4)
100%, n (%)	2 (0.8)
95% CI [a]	(0.1, 3.0)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	3 (1.2)
95% CI [a]	(0.3, 3.6)
Endpoint 2: Month 2-EOS	
n	240
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	74 (30.8)

Distribution of Percentage Reduction from Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N = 241)**
95% CI [a]	(25.1, 37.1)
>0%, n (%)	166 (69.2)
95% CI [a]	(62.9, 74.9)
≥25%, n (%)	133 (55.4)
95% CI [a]	(48.9, 61.8)
≥50%, n (%)	76 (31.7)
95% CI [a]	(25.8, 38.0)
≥75%, n (%)	30 (12.5)
95% CI [a]	(8.6, 17.4)
100%, n (%)	2 (0.8)
95% CI [a]	(0.1, 3.0)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	7 (2.9)
95% CI [a]	(1.2, 5.9)

Abbreviations: CI = confidence interval, EOS = End-of-Study, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension.
a Exact Clopper-Pearson confidence interval.
Note: The seizure types included in the count are: atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.
Source: Table 14.2.1.12.1.1.1

2.1.4.2.2 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

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」）頻度がパート 1 ベースラインから 50%以上及び 75%以上減少した被験者の割合は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）でそれぞれ 29.5%及び 11.2%、パート 2 の Month 2～EOS でそれぞれ 29.6%及び 12.5%であり、いずれの期間でも、転倒発作での結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 20］。

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）では、3 例（1.2%）で転倒を伴う典型的な発作頻度がほぼ完全に消失（発作回数 0～1 回）した。パート 2 の Month 2～EOS での解析結果では、転倒発作頻度がほぼ完全に消失した被験者数が 6 例（2.5%）に増加した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 20］。

2.1.4.3 無発作日数

2.1.4.3.1 転倒発作

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における、転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、それぞれ 44.63%及び 2.03 日（範囲：−23.0～27.8 日）であり、転倒発作の無発作日数に統計学的に有意なパート 1 ベースラインからの増加が認められた（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.3.1］。

パート 2 の Month 2～EOS における、転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、それぞれ 48.71%及び 2.02 日（範囲：−23.0～27.9 日）であり（p<0.0001）、

非盲検継続投与期の全期間での結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.3.1］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における､転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの絶対変化量(中央値)は､0<～0.4mg/kg/日未満で 1.66 日（範囲 : −23.0～27.8 日）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 1.58 日（範囲 : −19.5～21.1 日）、0.6mg/kg/日以上で 2.49 日（範囲：−11.4～20.7 日）であった。変化率（中央値）は ZX008 の平均 1 日用量が高いほど大きく、用量反応性が認められた［0<～0.4mg/kg/日未満で 20.05%（p=0.0090）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 42.52%（p<0.0001）、0.6mg/kg/日以上で 71.59%（p<0.0001）］。パート 2 の Month 2～EOS でも同様の結果が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.3.1］。

2.1.4.3.2 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

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」）の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）でそれぞれ 41.58%及び 1.93 日（範囲：−23.0～27.5 日）、パート 2 の Month 2～EOS でそれぞれ 44.93%及び及び 1.57 日（範囲：−23.0～27.6 日）であり、転倒発作での結果と同様に、転倒を伴う典型的な発作の無発作日数に統計学的に有意なパート 1 ベースラインからの増加が認められた（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.4.1］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における､転倒を伴う典型的な発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの絶対変化量(中央値)は、0<～0.4mg/kg/日未満で 0.61 日（範囲 : −23.0～27.5 日）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 1.44 日（範囲 : −19.5～20.3 日）、0.6mg/kg/日以上で 2.25 日（範囲：−11.4～20.7 日）であった。転倒発作での結果と同様に、変化率（中央値）は ZX008 の平均 1 日用量が高いほど大きく、用量反応性が認められた［0<～0.4mg/kg/日未満で 11.69%（p=0.0297）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 42.52%（p<0.0001）、0.6mg/kg/日以上で 65.45%（p<0.0001）］。また、パート 2 の Month 2～EOS でも同様の結果が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.4.1］。

2.1.4.4 発現間隔の最長期間

2.1.4.4.1 転倒発作

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における、転倒発作の発現間隔の最長期間のパート 1 ベースラインからの変化量（中央値）は、4.0 日（範囲：−10～360 日）であり、転倒発作の発現間隔の最長期間に統計学的に有意なパート 1 ベースラインからの増加が認められた（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.6.5.1］。

2.1.4.4.2 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

非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）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（以下、「転倒を伴う典型的な発作」）の

発現間隔の最長期間のパート 1 ベースラインからの変化量（中央値）は 4.0 日（範囲 : −10～360 日）であり、転倒発作での結果と同様に、転倒を伴う典型的な発作の発現間隔の最長期間に統計学的に有意なパート 1 ベースラインからの増加が認められた（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.6.6.1］。

2.1.4.5 CGI-I の結果に基づく評価

本中間解析のデータカットオフ日時点での最終 CGI-I データを用いて（本中間解析の最終評価時点）、治験責任医師が評価した CGI-I の結果をパート 1 の投与群別に表 2.1-8 に示した。

本中間解析の最終評価時点で、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（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 56.5%、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 37.6%であった。

また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果では、本中間解析の最終評価時点で、改善（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 59.1%、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 35.2%であり、治験責任医師が評価した結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 25］。

以上のことから、ZX008 投与中の発作頻度の減少は、CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）及び臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）のいずれにも関連することが示唆された。

表 2.1-8 本中間解析の最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果−非盲検継続 mITT 集団

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 85)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 78)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)**	**Overall (N = 241)**
Last Assessment				
Summary Statistics				
n	83	78	76	237
Mean	3.14	3.22	3.28	3.21
Std Err	0.135	0.151	0.164	0.086
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
Number and percentage of subjects with CGI scores at Last Assessment, n (%)				
1=Very much improved	4 (4.8)	4 (5.1)	7 (9.2)	15 (6.3)
2=Much improved	28 (33.7)	26 (33.3)	20 (26.3)	74 (31.2)
3=Minimally improved	16 (19.3)	14 (17.9)	15 (19.7)	45 (19.0)
4=No Change	26 (31.3)	24 (30.8)	20 (26.3)	70 (29.5)
5=Minimally worse	5 (6.0)	3 (3.8)	7 (9.2)	15 (6.3)
6=Much worse	4 (4.8)	7 (9.0)	7 (9.2)	18 (7.6)
7=Very much worse	0	0	0	0

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N = 85)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 78)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)**	**Overall (N = 241)**
Much improved or very much improved (1, 2), n (%)	32 (38.6)	30 (38.5)	27 (35.5)	89 (37.6)
95% Confidence Interval [a]	(28.1, 49.9)	(27.7, 50.2)	(24.9, 47.3)	(31.4, 44.1)
Improved (1, 2, 3), n (%)	48 (57.8)	44 (56.4)	42 (55.3)	134 (56.5)
95% Confidence Interval [a]	(46.5, 68.6)	(44.7, 67.6)	(43.4, 66.7)	(50.0, 62.9)

Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension, Std Err = standard error
a Exact Clopper-Pearson confidence interval
Source: Table 14.2.2.4.1.1

本中間解析の最終評価時点で、CGI-Iの結果に基づき、治験責任医師、並びに親又は介護者がZX008投与による反応を評価した結果、改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）及び臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合はいずれも、すべてのパート1年齢区分［小児（2～18歳未満）、成人（18～35歳）、2～6歳未満、6～12歳未満、12～18歳未満］で同程度であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 14.2.2.4.2.1、Table 14.2.7.3.2.1］。

2.1.5 安全性

2.1.5.1 曝露状況

治験薬の曝露期間は、パート2で治験薬を投与した期間（日）と定義した。データカットオフ日（20■年■月■日）時点でのパート2コホートAの治験薬の曝露状況をZX008の平均1日用量別に表2.1-9に示した。

パート2コホートAのZX008の曝露期間（平均値±標準偏差）は、298.9 ± 122.88日であった。データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、ZX008の曝露期間が6ヵ月以上及び12ヵ月以上であった被験者は、それぞれ195例（78.9%）及び150例（60.7%）であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 14.1.5.1.7.1、Table 14.1.5.1.9.3］。

ZX008の平均1日用量別の解析では、0.6mg/kg/日以上でZX008の曝露期間の平均値が最も高かった（平均値±標準偏差：358.2 ± 53.07日）。

表 2.1-9 治験薬の曝露期間–非盲検継続安全性解析対象集団

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				Any ZX008 (N = 247)
	> 0 to 0.2 (N = 6)	**>0.2 to < 0.4 (N = 67)**	**0.4 to < 0.6 (N = 113)**	**≥ 0.6 (N = 60)**	
Time on Treatment (days) [b]					
n	6	67	113	60	247
Mean	189.0	213.9	324.4	358.2	298.9
SD	170.11	152.74	95.16	53.07	122.88

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				Any ZX008 (N = 247)
	> 0 to 0.2 (N = 6)	>0.2 to < 0.4 (N = 67)	0.4 to < 0.6 (N = 113)	≥ 0.6 (N = 60)	
25th Percentile	34.0	70.0	262.0	363.0	192.0
Median	175.5	154.0	365.0	365.5	364.0
75th Percentile	361.0	365.0	370.0	369.5	369.0
Min, Max	22, 366	19, 542	93, 493	156, 458	19, 542

Abbreviations: IMP = Investigational medicinal product, Max = maximum, min = minimum, n = number of subjects, OLE = Open-Label Extension, SD = standard deviation.
a The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
b Time on treatment (in days) is calculated per subject as the number of days with IMP intake during Part 2 of the trial.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
Source: Table 14.1.5.1.3

2.1.5.2 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。パート 2 では、パート 2 での治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象を TEAE と定義した。このため、パート 1 で発現し、パート 2 で持続中の有害事象はパート 2 の TEAE の集計には含めなかった。

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。

2.1.5.2.1 有害事象発現例数の概要

パート 2 コホート A での TEAE 発現例数の概要を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.1-10 に示した。

パート 2 コホート A では、247 例中 203 例（82.2%）に TEAE が認められた。ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、TEAE の発現割合は、0～0.2mg/kg/日未満で 66.7%、0.2～0.4mg/kg/日未満で 76.1%、0.4～0.6mg/kg/日未満で 85.0%、0.6mg/kg/日以上で 86.7%であり、ZX008 の平均 1 日用量がより低い区分（0～0.2mg/kg/日未満及び 0.2～0.4mg/kg/日未満）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上で高かった。

因果関係が否定できない TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、それぞれ 41.3%及び 16.2%であった。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）は 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（2.1.5.2.5 項）。治験薬

の投与中止に至った TEAE 及び治験中止に至った TEAE の発現割合は、それぞれ 5.3%及び 4.9%であった。

表 2.1-10 TEAE 発現例数の概要–非盲検継続安全性解析対象集団

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

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

2.1.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

パート 2 コホート A の TEAE のうち、全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量区分で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 2.1-11 に示した。

よくみられた TEAE（全用量で発現割合 10%以上）は、食欲減退、上咽頭炎、疲労、及び痙攣発作であった。

すべての用量区分で発現割合が 10%以上であった TEAE は上咽頭炎であった。また、症例数が 6 例のみの用量区分（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量区分で発現割合が 10%以上であった TEAE は、食欲減退及び疲労であった。

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

表 2.1-11　全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量で発現割合が 5%以上の TEAE
−非盲検継続安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				Overall (N = 247) n (%)
	0 - < 0.2 (N = 6) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%)	≥ 0.6 (N = 60) n (%)	
TEAE の発現例数	4 (66.7)	51 (76.1)	96 (85.0)	52 (86.7)	203 (82.2)
胃腸障害	1 (16.7)	7 (10.4)	23 (20.4)	17 (28.3)	48 (19.4)
便秘	0	3 (4.5)	9 (8.0)	6 (10.0)	18 (7.3)
下痢	0	1 (1.5)	8 (7.1)	4 (6.7)	13 (5.3)
嘔吐	1 (16.7)	2 (3.0)	7 (6.2)	4 (6.7)	14 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	18 (26.9)	27 (23.9)	18 (30.0)	63 (25.5)
疲労	0	12 (17.9)	12 (10.6)	9 (15.0)	33 (13.4)
発熱	0	4 (6.0)	9 (8.0)	11 (18.3)	24 (9.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	20 (29.9)	55 (48.7)	27 (45.0)	103 (41.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	7 (6.2)	1 (1.7)	8 (3.2)
上咽頭炎	1 (16.7)	7 (10.4)	14 (12.4)	9 (15.0)	31 (12.6)
上気道感染	0	2 (3.0)	11 (9.7)	3 (5.0)	16 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	11 (16.4)	22 (19.5)	14 (23.3)	47 (19.0)
挫傷	0	0	3 (2.7)	4 (6.7)	7 (2.8)
裂傷	0	2 (3.0)	7 (6.2)	3 (5.0)	12 (4.9)
口唇損傷	0	1 (1.5)	2 (1.8)	3 (5.0)	6 (2.4)
臨床検査	0	12 (17.9)	21 (18.6)	9 (15.0)	42 (17.0)
血中プロラクチン増加	0	0	6 (5.3)	2 (3.3)	8 (3.2)
体重減少	0	2 (3.0)	7 (6.2)	3 (5.0)	12 (4.9)
代謝および栄養障害	0	12 (17.9)	23 (20.4)	13 (21.7)	48 (19.4)
食欲減退	0	10 (14.9)	18 (15.9)	12 (20.0)	40 (16.2)
神経系障害	3 (50.0)	27 (40.3)	45 (39.8)	30 (50.0)	105 (42.5)
発作症状の変化	1 (16.7)	4 (6.0)	8 (7.1)	10 (16.7)	23 (9.3)
全身性強直性間代性発作	1 (16.7)	0	1 (0.9)	1 (1.7)	3 (1.2)
嗜眠	0	4 (6.0)	6 (5.3)	2 (3.3)	12 (4.9)
痙攣発作	0	7 (10.4)	11 (9.7)	9 (15.0)	27 (10.9)
傾眠	1 (16.7)	5 (7.5)	13 (11.5)	5 (8.3)	24 (9.7)
てんかん重積状態	0	3 (4.5)	3 (2.7)	4 (6.7)	10 (4.0)
振戦	0	4 (6.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	7 (2.8)
精神障害	0	12 (17.9)	20 (17.7)	15 (25.0)	47 (19.0)
攻撃性	0	4 (6.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	7 (2.8)
不眠症	0	2 (3.0)	6 (5.3)	3 (5.0)	11 (4.5)
睡眠障害	0	0	1 (0.9)	3 (5.0)	4 (1.6)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	4 (3.5)	0	5 (2.0)
月経過多	1 (16.7)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N = 6) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%)	≥ 0.6 (N = 60) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (7.5)	17 (15.0)	8 (13.3)	30 (12.1)
咳嗽	0	3 (4.5)	5 (4.4)	3 (5.0)	11 (4.5)

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

2.1.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象

パート 2 コホート A の因果関係が否定できない TEAE のうち、全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量区分で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 2.1-12 に示した。

よくみられた因果関係が否定できない TEAE（全用量で発現割合 10%以上）は、食欲減退のみであった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、0～0.2mg/kg/日未満を除くすべての用量区分で、食欲減退の発現割合が 10%以上であった。食欲減退の発現割合は 0.6mg/kg/日以上で最も高く、用量反応性が認められた。

表 2.1-12 全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量で発現割合が 5%以上の因果関係が否定できない TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N = 6) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%)	≥ 0.6 (N = 60) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
因果関係が否定できない TEAE の発現例数	3 (50.0)	30 (44.8)	44 (38.9)	25 (41.7)	102 (41.3)
胃腸障害	1 (16.7)	3 (4.5)	5 (4.4)	3 (5.0)	12 (4.9)
嘔吐	1 (16.7)	1 (1.5)	1 (0.9)	0	3 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	10 (14.9)	14 (12.4)	6 (10.0)	30 (12.1)
疲労	0	7 (10.4)	8 (7.1)	6 (10.0)	21 (8.5)
臨床検査	0	4 (6.0)	9 (8.0)	5 (8.3)	18 (7.3)
体重減少	0	1 (1.5)	4 (3.5)	3 (5.0)	8 (3.2)
代謝および栄養障害	0	8 (11.9)	16 (14.2)	11 (18.3)	35 (14.2)
食欲減退	0	7 (10.4)	15 (13.3)	11 (18.3)	33 (13.4)
神経系障害	3 (50.0)	15 (22.4)	16 (14.2)	12 (20.0)	46 (18.6)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N = 6) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%)	≥ 0.6 (N = 60) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
発作症状の変化	1 (16.7)	1 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.7)	5 (2.0)
嗜眠	0	4 (6.0)	2 (1.8)	2 (3.3)	8 (3.2)
痙攣発作	0	4 (6.0)	3 (2.7)	3 (5.0)	10 (4.0)
傾眠	1 (16.7)	3 (4.5)	7 (6.2)	4 (6.7)	15 (6.1)
精神障害	0	9 (13.4)	10 (8.8)	6 (10.0)	25 (10.1)
攻撃性	0	4 (6.0)	0	0	4 (1.6)
睡眠障害	0	0	0	3 (5.0)	3 (1.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Note: Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
Source: Table 14.3.1.5.1.3.1

2.1.5.2.4 重症度別の有害事象

パート 2 コホート A の 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 15 例（6.1%）に認められた。3 例以上に報告された高度の TEAE はてんかん重積状態［5 例（2.0%）］のみであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.6.1.3］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、高度の TEAE は、0～0.2mg/kg/日未満で 0 例、0.2～0.4mg/kg/日未満で 4 例（6.0%）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 7 例（6.2%）、0.6mg/kg/日以上で 4 例（6.7%）に認められた。高度の TEAE と ZX008 の平均 1 日用量に関連性は認められなかった。

2.1.5.2.5 死亡

死亡の詳細は 2.1.7.1 項に示した。

パート 2 コホート A で、Day 227 に 1 例の死亡（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）が報告された。本被験者は、パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群に割り付けられ、パート 2 で ZX008 0.6mg/kg/日に増量された被験者であった。本被験者には、重篤な TEAE として、痙攣性てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎が発現した。いずれの事象も重症度が高度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。

2.1.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な TEAE の詳細は 2.1.7.2 項に示した。

パート 2 コホート A の重篤な TEAE を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.1-13 に示した。

パート 2 コホート A では、247 例中 40 例（16.2%）に重篤な TEAE が認められた。よくみられた重篤な TEAE（全用量で 2 例以上に発現）は、発作症状の変化、てんかん重積状態、肺炎、傾眠、誤嚥性肺炎、嘔吐、インフルエンザ、痙攣発作、食欲減退、脱水、及び全身性強直性間代性発作であった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、症例数が 6 例のみの用量区分（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量区分で重篤な TEAE の発現割合が同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は、11 例（4.5%）に認められた（表 2.1-10）。内訳は、てんかん重積状態、傾眠、及び発作症状の変化が各 2 例（0.8%）、並びに全身性強直性間代性発作、体重減少、食欲減退、低アルブミン血症、及び無力症が各 1 例（0.4%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.2.2.3］。

表 2.1-13　重篤な TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

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

MedDRA System Organ Class Preferred Term	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N = 6) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%)	≥ 0.6 (N = 60) n (%)	Overall (N = 247) n (%)
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
体重減少	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	2 (3.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	5 (2.0)
食欲減退	0	1 (1.5)	1 (0.9)	0	2 (0.8)
脱水	0	1 (1.5)	0	1 (1.7)	2 (0.8)
成長障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
低アルブミン血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (33.3)	7 (10.4)	8 (7.1)	4 (6.7)	21 (8.5)
発作症状の変化	1 (16.7)	2 (3.0)	5 (4.4)	1 (1.7)	9 (3.6)
全身性強直性間代性発作	1 (16.7)	0	1 (0.9)	0	2 (0.8)
痙攣発作	0	2 (3.0)	0	0	2 (0.8)
傾眠	0	0	2 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.2)
てんかん重積状態	0	3 (4.5)	2 (1.8)	3 (5.0)	8 (3.2)
強直性痙攣	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
精神障害	0	0	0	2 (3.3)	2 (0.8)
激越	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
幻覚	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.8)	2 (3.3)	4 (1.6)
胸膜炎	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.2)
肺臓炎	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
血管障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
血液分布異常性ショック	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Note: Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
Source: Table 14.3.1.4.1.3.1

2.1.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

パート 2 コホート A の治験薬の投与中止に至った TEAE を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.1-14 に示した。

パート 2 コホート A では、247 例中 13 例（5.3%）が TEAE により治験薬の投与を中止し、12 例（4.9%）が TEAE により試験を中止した（表 2.1-10）。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、疲労（3 例）、並びに心エコー像異常（軽微な非病理的／生理学的逆流）、発作症状の変化、及び痙攣発作（各 2 例）であった。

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

表 2.1-14 治験薬の投与中止に至った TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

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

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

2.1.5.2.8 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、基準値上限（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。

パート 2 コホート A の注目すべき TEAE を表 2.1-15 に示した。

パート 2 コホート A で注目すべき TEAE が認められた被験者は少なかった［6 例（2.4%）］。注目すべき TEAE として、6 例に高プロラクチン血症（高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加として報告された事象）が発現した。また、6 例中 1 例に、注目すべき TEAE として低血糖も報告された。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。重症度は、2 例に発現した血中プロラクチン増加が中等度であり、残りの事象はいずれも軽度であった。1 例に発現した重症度が軽度の血中プロラクチン増加は、重篤な事象（医学的に重要な事象に該当）と判断された。また、1 例に発現した中等度の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 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.2.3］。

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 2.1.5.7 項に示した。

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

表 2.1-15　注目すべき TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

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

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

2.1.5.3　臨床検査

2.1.5.3.1　臨床検査値

パート 2 コホート A では、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認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.1.3、Table 14.3.4.2.1.3、Table 14.3.4.3.1.3、Table 14.3.4.3.2.3］。

パート 2 コホート A では、成長及び早発思春期の検査では、2.1.5.3.2 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 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.4.1.3］。

2.1.5.3.2 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、及び尿検査の結果、パート 2 コホート A で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 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。

血液学的検査に関連する TEAE：

パート 2 コホート A では、血液学的検査に関連する TEAE が 7 例に認められた。内訳は、貧血（4 例）、血小板数減少及びヘモグロビン減少（各 1 例）、並びにリンパ球数増加、好中球数減少、血小板数減少、及び平均赤血球容積増加（1 例）であった。重症度は、1 例で発現した貧血は中等度、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：

パート 2 コホート A では、生化学検査に関連する TEAE が 8 例に認められた。内訳は、血中免疫グロブリン A 減少、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、低血糖、及び高ナトリウム血症（各 1 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症（1 例）、血中コレステロール増加及び血中トリグリセリド増加（1 例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び血中乳酸脱水素酵素増加（1 例）であった。重症度は、各 1 例で発現した肝機能検査値上昇及び低アルブミン血症は中等度、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：

パート 2 コホート A では、尿検査に関連する TEAE が 6 例に認められた。内訳は、血尿（3 例）、並びに尿検査異常、結晶尿、及び糖尿（各 1 例）であった。重症度は、1 例で発現した血尿は中等度、残りの事象はいずれも軽度であった。

成長、早発思春期、及び甲状腺機能の検査に関連する TEAE：

成長、早発思春期、及び甲状腺機能の検査の結果、パート 2 コホート A で認められた臨床的に重要な変動が認められた検査結果は少なかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。

パート 2 コホート A では、注目すべき TEAE として高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加を発現した 6 例に加えて（2.1.5.2.8 項）、5 例に高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加（注目すべき TEAE の基準に該当しない事象）の TEAE が発現した。高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加の TEAE を発現した 11 例中 10 例で、血液検体採取前 48 時間以内に発作が発現していた。重症度は、2 例で中等度、残りの被験者でいずれも軽度であった。この他に、成長、早発思春期、及び甲状腺機能の検査に関連する TEAE として、甲状腺機能低下症（3 例）、血中甲状腺刺

激ホルモン増加（2 例）、並びに血中卵胞刺激ホルモン増加、血中成長ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、及びエストラジオール増加（各 1 例）が発現した。重症度は、1 例で発現した血中甲状腺刺激ホルモン増加は中等度、残りの事象はいずれも軽度であった。

2.1.5.4 バイタルサイン

パート 2 コホート A では、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）の変化量の平均値に、臨床的に重要な傾向は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.1.1.3］。

2.1.5.5 体重

パート 2 のいずれかの来院時点で、体重がパート 2 ベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は 17.0%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 41］。パート 1 年齢区分別の解析では、パート 2 のいずれかの来院時点で、体重がパート 2 ベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は、小児（2～18 歳未満）で 16.1%、成人（18 歳以上）で 19.2%であり、小児と成人で同程度であった。パート 2 のいずれかの来院時点で、体重がパート 2 ベースラインから 10%以上減少した被験者の割合も小児（8.6%）と成人（12.3%）で同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 42］。小児での部分集団（2～4 歳未満、4～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満）解析の結果、体重減少に一貫した傾向は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.5］。

パート 2 のいずれかの来院時点で、体重がパート 2 ベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は 32.4%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 41］。パート 1 年齢区分別の解析では、パート 2 のいずれかの来院時点で体重がパート 2 ベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、小児（2～18 歳未満）で 40.8%、成人（18 歳以上）で 12.3%であり、予測されたとおり、成人と比較して小児で高かった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 42］。

20 歳以下の被験者を対象として、世界保健機関（WHO）の標準成長曲線に基づき、体重の z スコアを算出した。パート 2 ベースラインの標準化スコアの平均値は−0.789 であった。本中間解析の最終評価時点では、標準化スコアの平均値は−1.027 であり、パート 2 ベースラインから 0.230 減少したことが示された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 43］。

2.1.5.6 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］を用いて評価した結果、パート 2 コホート A では、ZX008 が認知機能に及ぼす影響は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.6.1.3、Table 14.4.6.2.3、Table 14.4.6.3.3］。

2.1.5.7 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 C-SSRS による評価を実施した。

パート 2 期間中に C-SSRS への回答を完了した被験者のうち、C-SSRS への回答内容にパート 1 ベースラインから変化が認められた被験者は少なかった。パート 1 ベースラインで自殺行為又は自

殺念慮、及び非自殺的な自傷行動のいずれも報告されなかった 1 例に、パート 2 の 1 時点で非自殺的な自傷行動が報告された。別の 1 例では、パート 1 ベースラインで非自殺的な自傷行動及び自殺念慮が報告されたが、パート 2 期間中では自殺念慮のみが報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.9.2.3］。また、パート 1 ベースラインで自殺念慮が報告された 2 例では、パート 2 期間中に自殺行為又は自殺念慮、及び非自殺的な自傷行動のいずれも報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.5.2.3］。

2.1.5.8 心血管に関する評価項目

2.1.5.8.1 項及び 2.1.5.8.2 項に示したとおり、心エコー及び 12 誘導 ECG の結果、全体的に安全性シグナルは認められず、パート 2 での ZX008 投与に伴う心毒性もなかった。

2.1.5.8.1 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、パート 2 コホート A で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。

僧帽弁：

FDA により定義されている薬物関連僧帽弁膜症（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［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.5.1.1］。また、僧帽弁の機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。

- 軽度の僧帽弁逆流が 3 例（18 歳以上）に発現したが［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 44］、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[6)]）。

大動脈弁逆流：

FDA により定義されている薬物関連大動脈弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流）に 2 例が合致したが［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.5.2.1］、大動脈弁の形態異常及び弁運動の制限のいずれも認められず、心臓弁膜症は確認されなかった。

[6)] 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;4(30):303-71.

- パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群に割り付けられた被験者（1[redacted] 歳）は、パート 1 の Visit 12（パート 2 ベースライン）に軽度の大動脈弁逆流を発現したが、後日実施した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］。パート 2 で実施した経胸壁心エコーの結果は、軽微～軽度の大動脈弁逆流での変動が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 47］。
- パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群に割り付けられた被験者（2[redacted] 歳）は、パート 2 の Month 12（非盲検継続投与期終了）来院時に軽度の大動脈弁逆流を発現した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 47］。

三尖弁：

いずれの来院時でも中等度以上の三尖弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.3.1.1］。

肺動脈弁：

いずれの来院時でも中等度以上の肺動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.4.1.1］。

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（四捨五入後の値）が ULN（35mmHg）を超えた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 2.5.1.1］。

2.1.5.8.2 12 誘導 ECG

以下に示したとおり、本治験のパート 2 期間中、12 誘導 ECG に関連する評価項目（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に、ZX008 投与による臨床的に重要な影響を示すエビデンスは認められなかった。また、年齢及び性別に関連する傾向も認められなかった。

QTcF：

一部の被験者では QTcF がパート 2 ベースラインから 30msec を超えて延長したが、60msec を超えて延長した被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 2.1.6.1、Table 2.1.7.1、Table 2.1.8.1、Table 2.1.9.1、Table 2.1.10.1］。QTcF の要約統計量の解析では、パート 2 のいずれの来院時でも、すべての QTcF の平均値が正常範囲内［男性（全年齢）及び女性（12 歳未満）で 320msec 以上 450msec 以下、女性（12 歳以上）で 320msec 以上 470msec 以下］であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 49］。

QTcF のパート 2 ベースラインからの変動に、パート 1 で割り付けられた投与群に関連する系統的な変動は認められず、年齢及び性別に依存する傾向も示されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Figure 7、Figure 8、Figure 9、Figure 10、Figure 11］。これらの結果は、成人健

康被験者を対象としたZX008-1603試験（QT評価試験）での結果と一貫しており、治療用量及び治療量を超える用量のいずれでも、ZX008投与がQTc延長に及ぼす重要な影響はないことが示された。

QRS：

正常範囲内ではないQRSが3例に認められたが［正常範囲：2～6歳未満で90msec以下、6～12歳未満で100msec以下、12～18歳未満で110msec以下、18歳以上で120msec以下］［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR CV Table 2.3.1.1、Table 2.3.2.1、Table 2.3.3.1、Table 2.3.4.1］、QRSの要約統計量の解析では、パート2のいずれの来院時でも、すべてのQRSの平均値が正常範囲内であった。パート2期間中に認められたQRSのパート2ベースラインからの変動は10%未満であり、正常範囲内であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR CV Table 1.3.1.1、Table 1.3.2.1、Table 1.3.3.1、Table 1.3.4.1］。

PR：

正常範囲内ではないPRが一部の被験者に認められたが［正常範囲：2～6歳未満で90～150msec、6～12歳未満で100～170msec、12～18歳未満で110～180msec、18歳以上で120～220msec］、いずれもの値も臨床的に重要な異常値ではないと判断された［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR CV Table 2.4.1.1、Table 2.4.2.1、Table 2.4.3.1、Table 2.4.4.1、Section 12.5.3.2.5.3］。PRの要約統計量の解析では、パート2のいずれの来院時でも、すべてのPRの平均値は正常範囲内であった。PRにパート2ベースラインからの一貫した延長は、いずれの年齢区分でも認められなかった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR CV Table 1.4.1.1、Table 1.4.2.1、Table 1.4.3.1、Table 1.4.4.1］。

心拍数：

正常範囲内ではない心拍数が一部の被験者に認められたが［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR CV Table 2.2.1.1、Table 2.2.2.1、Table 2.2.3.1、Table 2.2.4.1］、いずれもの値も臨床的に重要な異常値ではないと判断された。心拍数の要約統計量の解析では、すべての心拍数の平均値は正常範囲内であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 50］。パート2ベースラインからの低下及び上昇（10及び20bpm超の差）が認められた被験者の割合は、その他の年齢区分と比較して、いずれも2～6歳未満で高かった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 51］。このような範囲での変動は、発育障害を有する小児で予測されており、自律性運動や診察中の激越／興奮に起因する可能性がある。

2.1.6 結論

本中間解析では、転倒発作頻度の減少に対する、持続可能で、臨床的に意味のある、統計学的に有意なZX008の効果が示され、その効果は、非盲検継続投与期の最初の1ヵ月間で明確となった。更に、治療効果に対するより総合的な評価であるCGI-Iを用いた評価では、治験責任医師、並びに親又は介護者による評価のいずれでも、臨床的に意味のある改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は約35%であった。

小児及び成人 LGS 患者を対象に、他の抗てんかん薬との併用療法として ZX008 を非盲検下で長期投与（過半数以上の被験者で 1 年以上投与）した結果、ZX008 の許容可能な安全性プロファイルが示され、忍容性は良好であった。新たな安全性及び忍容性の懸念は、年齢に関わらず、認められなかった。本治験のパート 2 コホート A で認められた TEAE に関する結果は、既知の fenfluramine の薬理学的又は毒性学的プロファイル、本治験のパート 1 コホート A での結果、並びに Dravet 症候群患者での結果と一貫していた。更に、本中間解析のデータカットオフ日時点までの、パート 2 のいずれの来院時でも、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。

以上より、ZX008-1601 試験パート 2（長期的な非盲検継続試験）コホート A の中間解析の結果、小児及び成人 LGS 患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としての ZX008 の良好で持続的なベネフィット／リスクプロファイルが示された。転倒発作頻度に関する臨床的に意味のある減少が持続的に認められた。また、発現した TEAE は、基礎疾患から予測される、コントロール可能な事象であり、心毒性は発現せず、認知機能及び実行機能に対する影響もなかったことから、良好なベネフィット／リスクプロファイルが示されたと考えられる。このため、ZX008 は、小児及び成人 LGS 患者に対して、重要な臨床的ベネフィットを長期間もたらす可能性がある。

2.1.7 重篤な有害事象の詳細

2.1.7.1 死亡

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：痙攣性てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

治験中止に至った有害事象：誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（転帰：死亡）

被験者番号[redacted]は 3[redacted] 歳の女性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 4[redacted]kg であった。パート 1 では 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、翌日から治験薬（ZX008 0.2mg/kg/日）の投与を開始した。関連する既往歴・合併症は、脳炎（19[redacted] 年～持続中）、知的能力障害（19[redacted] 年～持続中）、発作（seizures）（19[redacted] 年～持続中）、便秘（20[redacted] 年～持続中）、及び失禁（20[redacted] 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は clobazam、levetiracetam、lactulose、topiramate、及び vigabatrin であった。

パート 1 では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 127）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 246）には 0.6mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は clobazam、levetiracetam、lacosamide、lactulose、topiramate、vigabatrin、及び valproic acid であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 350）、被験者は痙攣性てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）を発現した。Day 350、全身強直間代痙攣の発作が増強し、10 分おきの頻度で頻発したため、被験者は入院した。痙攣性てんかん重積状態に対して diazepam 坐薬 40mg が投与された。入院中に何度か発作が認められ、valproic acid（2000mg 1 回、1600mg 12 時間ごと）及び levetiracetam（2g 1 回）が間欠静脈内投与され、lacosamide 200mg が 12 時間ごとに静脈内投与された。治療が奏効しなかったため、痙攣性てんかん重積状態に対して lacosamide 300mg が 1 回追加で静脈内投与された。lacosamide の投与によって発作はコントロールできたが、被験者の意識レベル低下は持続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 351）の胸部 X 線検査で、被験者は誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）を発現しており、呼吸不全を来していたことが確認された。誤嚥性肺炎に対して amoxicillin and clavulanic acid 1g（1 日 3 回静脈内投与）、methylprednisolone 40mg（毎昼に静脈内投与）、及び気管支拡張薬の投与、並びに酸素療法が行われた。同日に脳波検査が行われ、前側頭部に発作間欠時てんかん性放電が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 352）、被験者に臨床状態の悪化が認められ、苦痛緩和のための鎮静処置がとられた。被験者は元々の状態が不良であったことから集中治療の適応になりそうにはないと判断され、誤嚥性肺炎に対して morphine（用量不明）、midazolam（用量不明）、及び butylbromide（用量不明）の静脈内投与、並びに酸素療法が行われた。vigabatrin 及び治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 353）の ECG 検査で心静止と確認された。痙攣性てんかん重積状態の転帰は Day 351 に回復と判断された。誤嚥性肺炎の転帰は Day 353 に死亡と報告された。新型コロナウイルスの世界的流行を理由に、剖検は実施されなかった。

痙攣性てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎により、治験薬の投与は Day 352 に中止された。

治験責任医師は、痙攣性てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎の重症度をいずれも高度、治験薬との因果関係をいずれもなしと判断した。痙攣性てんかん重積状態については考えられる他の原因としてはてんかん性脳症が挙げられ、誤嚥性肺炎の原因はてんかん重積状態であったと報告された。

メディカルモニターは、痙攣性てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎をいずれも予測できない有害事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。

2.1.7.2 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 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）、傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）

注目すべき有害事象：プロラクチン上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）

治験中止に至った有害事象：嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）、傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の男性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 5[redacted]4kg であった。パート 1 では 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、漸増期の期間をかけて 30.0mg/日まで漸増した。20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日（Day 15）に維持期に移行し、ベースライン時の体重に基づいて 30.0mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、歩行障害（20[redacted]年～持続中）、便秘（20[redacted]年～持続中）、間代（20[redacted]年～持続中）、筋緊張亢進（20[redacted]年～持続中）、平衡障害（20[redacted]年～持続中）、協調運動障害（20[redacted]年～持続中）、皮膚真菌感染（20[redacted]年～持続中）、皮膚乳頭腫（20[redacted]年～持続中）、ボツリヌス毒素注入（20[redacted]年）、腱性拘縮（20[redacted]～20[redacted]年）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は valproic acid、macrogol 4000、lamotrigine、rufinamide、理学療法、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）、被験者はプロラクチン上昇（MedDRA PT : 血中プロラクチン増加）を発現した。治験薬の投与前、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に無作為割付けされたときの被験者のプロラクチン値は高く、541mIU/L（基準範囲：59～342mIU/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日（Day 38～40）に発作が何回か認められたが、プロラクチン高値の原因の特定には至らず、プロラクチン上昇に臨床的な意味はないと判断された。プロラクチン測定値は ULN の 2 倍未満であり、注目すべき有害事象の基準を満たしていなかった。Day 40 、被験者のプロラクチン値は716mIU/Lと高かったが臨床徴候は認められず、発作延長もなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）、被験者のプロラクチン値はわずかに減少して 650mIU/L になり、臨床徴候は認められなかった。血中プロラクチン増加の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）に回復と判断された。

血中プロラクチン増加による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、血中プロラクチン増加の重症度を軽度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。

メディカルモニターは、血中プロラクチン増加の治験薬との因果関係をなしと判断した。

中央検査機関から報告されたプロラクチン値の経時的推移を下表に要約する。

被験者番号[redacted] 1[redacted] 歳男性):二重盲検投与期のプロラクチン値の推移(基準範囲:59～342mIU/L)

Date	Study Day	Prolactin（mIU/L）
[redacted] 20[redacted]	−1	54（H）
[redacted] 20[redacted]	40	716（H）
[redacted] 20[redacted]	96	650（H）
[redacted] 20[redacted]	141	463（H）
[redacted] 20[redacted]	202	643（H）
[redacted] 20[redacted]	253	627（H）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）、Visit 12 の来院があり、被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕方から移行期に入った。移行期の間に ZX008 を 0.2mg/kg/日まで漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）からパート 2 の非盲検継続投与期が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）には 0.6mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は valproic acid、macrogol 4000、lamotrigine、acitretin、rufinamide、理学療法、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 259）、被験者は嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）及び傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 194）から傾眠状態が認められるようになり、これに対する措置として治験薬が減量された。傾眠状態は改善せず、治験薬の投与を中止すべきと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 250）、被験者は強直発作を起こして歯を損傷した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 253）、早期中止の来院があり、保護者と治験薬の漸減についての話し合いがもたれた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 256）、口腔外科手術が行われ、合併症なく完了した。同日、血中 lamotrigine 濃度を測定した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 257）、被験者に嘔吐が認められるようになり、傾眠状態も保護者の観察する限り改善がなかった。Day 259 、嘔吐に対する治療薬として omeprazole 20mg（1 日 1 回）の経口投与が開始されたが、嘔吐が持続して被験者は飲食ができなくなり、一日中眠っていた。同日、被験者は静脈内輸液を目的に入院した。同日のブドウ糖値は 100mg/dL（基準範囲：74～100mg/dL）で正常であった。嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）及び傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）は重篤と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 260）の脳波検査で持続性／規則性の多焦点性てんかん活動が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 261）、被験者の発作頻度が増加した。20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（Day 262）、発作頻度は増加したままであり、levetiracetam 1500mg の静脈内投与が開始された。同日、予定していた漸減スケジュールどおりに治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 263）、発作頻度は増加したままであり、被験者の状態は改善傾向にあると判断されたが、傾眠及び嘔吐は持続していた。同日、治験実施医療機関は Day 253 の lamotrigine 濃度の検査結果を入手し、その測定値は 23.7ug/L（基準範囲：2.5～17.4ug/L）であった。lamotrigine 濃度が高値になっていると判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 264）に lamotrigine の用量を 300mg/日（150mg を 1 日 2 回）から 100mg～150mg/日に減量した。同日、被験者に過換気が認められるようになり、傾眠は持続していたが嘔吐は減少していた。発作が増加したため levetiracetam 1500mg が静脈内投与されたが、その効果は限定的であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 265）、過換気及び傾眠が持続していた。同日の朝、被験者は発作を起こして midazolam の口腔粘膜投与を受け、他院に搬送された。同日の脳波検査所見は前回検査時と同様であり、持続性／規則性の多焦点性てんかん活動

が認められ、発作及び過換気に対する治療薬として midazolam 4mg が静脈内投与された。同日の臨床検査で全血球数、腎機能、及び肝機能はいずれも正常所見であった。18:00 に検査した静脈血ガス分析の結果は pH が 7.73（基準範囲：7.350～7.450）、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 13.4mmHg（基準範囲：35～48mmHg）、重炭酸塩（HCO_3）が 17.6mmol/L（基準範囲：22～26mmol/L）、過剰塩基（BE）が 2（基準範囲：−2～＋3mmol/L）であり、酸素飽和度（SpO_2）は正常であった。20:00 に検査した血液ガス分析の結果は pH が 7.54、pCO_2 が 26.6mmHg、HCO_3 が 23mmol/L、BE が 1.8 であった。入院中に認められた傾眠状態／眠気に対して心血管モニタリングを用いながら治療が行われ、治験薬の投与中止後は徐々に症状が改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 266）、lamotrigine の 1 日量が 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）に減量された。同日 00:11 に検査した血液ガス分析の結果は pH が 7.51、pCO_2 が 31.1mmHg、HCO_3 が 24.6mmol/L、BE が 2.3 であった。01:00 に 7 分間持続する発作が認められ、midazolam 4mg が静脈内投与された。被験者の食事量は少しだけ増えてきたが、過換気は持続していた。同日の ECG 所見及び胸部 X 線検査所見、並びに尿中の微生物及び電解質の検査結果は正常であり、14:00 に検査した血液ガス分析の結果は pH が 7.58、pCO_2 が 25.0mmHg、HCO_3 が 23.5mmol/L、BE が 3.2 であった。18:00 に検査した血液ガス分析の結果は pH が 7.56、pCO_2 が 26.5mmHg、HCO_3 が 23.5mmol/L、BE が 2.6 であった。同日は不安に対して zolpidem の投与も行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 267）、被験者の状態及び食事量は改善し、嘔吐は認められなかったが軽微な過換気が断続的に持続しており、傾眠状態も持続していた。10:00 に検査した血液ガス分析の結果は pH が 7.47、pCO_2 が 36.2mmHg、HCO_3 が 26.4mmol/L、BE が 3.0 であった。 Day 267 に被験者は退院し、傾眠状態及び嘔吐の転帰は同日に回復と判断された。

傾眠状態及び嘔吐により、治験薬の投与は Day 261 に中止された。投与中止後に傾眠状態／眠気は徐々に改善した。

治験薬の 1 日量の増量に伴って傾眠状態が発現し､減量に伴って改善したように思えたことから、治験責任医師は傾眠状態の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。また、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、傾眠状態及び嘔吐は予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：全般強直間代発作増強（MedDRA PT：全身性強直性間代性発作）

治験中止に至った有害事象：全般強直間代発作増強（MedDRA PT：全身性強直性間代性発作）、嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）

被験者番号[redacted] は 2[redacted] 歳の女性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 5[redacted].5kg であった。パート 1 では 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、翌日から治験薬（ZX008 0.2mg/kg/日）の投与を開始した。その後、維持期に移行し、ベースライン時の体重に基づいて 1[redacted].1mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、発作（seizures）（20[redacted] 年～

持続中）、迷走神経刺激装置植え込み（20[redacted]年）、及び歩行障害（発症年不明～持続中）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は lacosamide 及び迷走神経刺激療法であった。

パート 1 では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 140）に ZX008 を 0.4mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は lacosamide 及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）、被験者は全般強直間代発作増強（MedDRA PT：全身性強直性間代性発作）を発現した。Day 144 及び[redacted]日（Day 145）、治験薬増量後に悪心、嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）、及び行動の変化が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 146）、増加する発作の診察を受けるため、母親が被験者を近医に受診させた。母親によると、直近 2 日間の薬剤治療を継続できずにおり、実質的に治療薬なしで過ごしていた。嘔吐及び持続中の発作は既に軽減しつつあったが、被験者は入院した。入院以降は普段と同じ用量の lacosamide、並びに追加治療薬の levetiracetam 及び lorazepam 静注薬が投与されたが、被験者はふらふら状態のままであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）時点で発作は止まっていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）、被験者は退院し、全般強直間代発作及び嘔吐の転帰は回復と判断された。

全般強直間代発作及び嘔吐により、治験薬の投与は Day 146 に中止された。

治験責任医師は、全般強直間代発作の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。また、非重篤な嘔吐の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。

メディカルモニターは、全般強直間代発作は予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：食欲喪失（MedDRA PT：食欲減退）、長時間の発作後状態を伴う発作の再発（MedDRA PT：痙攣発作）

治験中止に至った有害事象：食欲喪失（MedDRA PT：食欲減退）

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の女性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 4[redacted]kg であった。パート 1 では 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、翌日から治験薬（ZX008 0.2mg/kg/日）の投与を開始した。その後、維持期に移行し、ベースライン時の体重に基づいて[redacted].8mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）、頭痛（発症年不明～持続中）、顔面骨骨折（20[redacted]年）、認知障害（20[redacted]年～持続中）、運動失調（20[redacted]年～持続中）、測定障害（20[redacted]年～持続中）、知的能力障害（20[redacted]年～持続中）、及び不全片麻痺（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は valproic acid、rufinamide、及び lacosamide であった。

パート 1 では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 111）にパート 2 を開始した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）に ZX008 を 0.4mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は valproic acid、rufinamide、及び lacosamide であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）に被験者は食欲喪失（MedDRA PT：食欲減退）を発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 161）に長時間の発作後状態を伴う発作の再発（MedDRA PT：痙攣発作）を発現した。同日、被験者は食事を摂らず、発作頻度が増加して全般発作が数回認められた。被験者は入院し、発作の合間に長時間の発作後状態を伴っていたと報告された。治験薬や併用薬の rufinamide を経口投与することはできなかった。valproic acid 及び lacosamide は経静脈投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 162）、clobazam 及び diazepam が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 163）、発作は普段の頻度に戻り、長時間の発作後状態を伴う発作の再発の転帰は回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 164）、被験者の食欲はわずかに改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 165）、被験者は退院した。食欲喪失の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）に回復と判断された。

長時間の発作後状態を伴う発作の再発及び食欲喪失により、治験薬の投与は Day 160 に中断された。Day 163 に治験薬の投与は再開された。長時間の発作後状態を伴う発作の再発が治験薬の投与再開後に再度認められることはなかったが、被験者が治験参加の同意を撤回したことにより、治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 181）に中止された。治験薬の投与中止後に食欲喪失は消退した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）に中止時来院、Day 186 に投与終了後来院があった。

治験責任医師は、長時間の発作後状態を伴う発作の再発の重症度を高度、治験薬との因果関係をなしと判断した。また、食欲喪失の重症度を高度、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、長時間の発作後状態を伴う発作の再発は予期される有害事象、食欲喪失は予期しない有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：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）

治験中止に至った有害事象：発作活動の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）

被験者番号[redacted] は 1[redacted] 歳の男性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 3[redacted].7kg であった。パート 1 では 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、漸増期の期間をかけて 0.8mg/kg/日まで漸増した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）に維持期に移行し、ベースライン時の体重に基づいて 2[redacted]6mg/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的治療（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。パート 1 での併用薬及び併用療

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 104）に Visit 12 の来院があり、被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕方から移行期に入った。移行期の間に ZX008 を 0.2mg/kg/日まで漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）からパート 2 の非盲検継続投与期が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 160）に ZX008 を 0.4mg/kg/日まで増量した。パート 2 での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 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すことがあり、直近では20[redacted] 年[redacted] 月に認められていた。このときの被験者の病歴には、何週間も持続する周期性発作があった。 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、時折ミオクロニーれん縮を伴った。

Day 126 、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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 137）、perampanel（1 日 1 回）の用量が 8mg/日から 10mg/日に調整された。

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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 164）、被験者は発作活動の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現し、医学的に重要な事象であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、治験責任医師は被験者の父親から連絡を受け、発作活動が直近の来院日以降に増加していることを聴取した。被験

者の欠神発作の頻度は増加していたが、てんかん重積状態と判断されるレベルには至っていなかった。本件についてメディカルモニターに情報提供があった後、被験者の治験薬投与を中止する判断が出された。同日に治験実施医療機関は、治験実施計画書に従った治験薬の漸減を開始した。ZX008の用量は 0.4mg/kg/日から 0.2mg/kg/日に調整された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）の夕方、被験者は治験薬投与を受けていなかった。治験薬の投与中止後も、発作は止まらなかった。2019 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）、早期中止の来院があった。Day 232 、発作活動の増加の転帰は回復と判断された。

発作活動の増加により、治験薬の投与は中止された。その他に、Day 182 に治験を中止する措置もとられた。

治験責任医師は、発作活動の増加の重症度を軽度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。

メディカルモニターは、発作活動の増加を予期される有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：発作の悪化（MedDRA PT：痙攣発作）、発作頻度の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）

治験中止に至った有害事象：発作頻度の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）

被験者番号[redacted] は 1[redacted] 歳の男性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 3[redacted]kg であった。パート 1 では 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、翌日から治験薬（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上昇（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。パート 1 での併用薬は、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 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：10～20mg/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 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（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■ 年■ 月■ 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。

20■ 年■ 月■ 日（Day 101）に Visit 12 の来院があり、被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕方から移行期に入った。移行期の間は ZX008 0.2mg/kg/日を投与し、20■ 年■ 月■ 日（Day 115）からパート 2 の非盲検継続投与期が開始された。20■ 年■ 月■ 日（Day 160）に ZX008 を 0.4mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は phenytoin sodium、lorazepam、及び topiramate であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 162）、被験者は発作頻度の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現した。20■ 年■ 月■ 日（Day 153）、被験者は発作頻度の増加を伴って悪化していく発作を発現し、midazolam 経口薬及び diazepam 坐薬の投与を必要とした。20■ 年■ 月■ 日（Day 160）、治験薬（ZX008）が 0.2mg/kg/日から 0.4mg/kg/日に増量された。20■ 年■ 月■ 日（Day 161）、睡眠誘発性の強直発作が何回か認められ、benzodiazepine 系の投与が部分的に奏効した。 Day 162 に被験者は入院し、20■ 年■ 月■ 日（Day 164）に神経科に転科して midazolam 10mg の静脈内投与を受け、発作のコントロールを得た。併用薬の変更はなかった。関連する臨床検査では、γ-グルタミルトランスフェラーゼが 423IU/L（基準範囲：7～21IU/L）であったが臨床的に重大ではないと判断され、アラニンアミノトランスフェラーゼは 91IU/L（基準範囲：7～55IU/L）であった。発作頻度の増加によって治験薬の投与は中止され、Day 164 が最終投与日となった。20■ 年■月■ 日（Day 165）に felbamate 300mg/日が投与され、その後に 600mg/日まで増量された。20■ 年■ 月■ 日（Day 167）、発作頻度の増加は回復したと判断され、被験者は中止時の手順を受けて退院した。

発作頻度の増加により、治験薬の投与は Day 164 に中止された。

治験責任医師は、発作頻度の増加の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連があるかもしれない（possibly）と判断した。

メディカルモニターは、発作頻度の増加を予期される有害事象であり、治験薬との因果関係をありと判断した。

被験者番号：■■■■■

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（4 件）、ウイルス性胃腸炎（MedDRA PT：ウイルス性胃腸炎）、嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）、プロラクチン値上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）

注目すべき有害事象：プロラクチン値上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）

被験者番号[redacted]は2[redacted]歳の男性であり、パート1のスクリーニング時の体重は4[redacted].0kgであった。パート1では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、漸増期の期間をかけて30.0mg/日まで漸増した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に維持期に移行し、ベースライン時の体重に基づいて30.0mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、発作（seizures）（19[redacted]年～持続中）、運動失調（20[redacted]年～持続中）、胃瘻造設術（20[redacted]年）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、肺炎（20[redacted]年）、誤嚥性肺炎（20[redacted]年）、及び気胸（20[redacted]年）であった。パート1での併用薬はvalproate semisodium、felbamate、magnesium、及びclonazepamであった。

パート1では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）にVisit 12の来院があり、被験者は本治験パート2への参加に備えて同日の夕方から移行期に入った。移行期の間にZX008を0.2mg/kg/日まで漸減し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）からパート2の非盲検継続投与期が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）にはZX008を0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）には0.6mg/kg/日まで増量した。パート2での併用薬はsalbutamol、valproate semisodium、felbamate、clonazepam、及びmagnesiumであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）、被験者は誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（1件目）を発現した。母親によると、被験者は同日に自宅で5回嘔吐した後、救急科を受診した。被験者は過去にも誤嚥性肺炎を発症し、気道分泌物の喀出や嘔吐が困難になって母親が救急科を受診させたことがあった。救急科でondansetron 4mgが静脈内投与された後、救急科滞在中や入院中に新たな嘔吐は認められなかった。救急科ではondansetron以外に、輸液の目的で0.9%生理食塩液が静脈内投与された他、erythromycin 500mg、ceftriaxone 1000mg及びketorolac 30mgが静脈内投与された。Day 142 の関連する臨床検査結果は、好塩基球0%（基準範囲：0%～2%）、乳酸4.6mmol/L（基準範囲：0.5～2.2mmol/L）、ヘモグロビン15.9g/dL（基準範囲：13.5～17.5g/dL）、ヘマトクリット50.7%（基準範囲：41.0%～53.0%）、血小板数148k/mm^3（基準範囲：140～440k/mm^3）、リンパ球7%（基準範囲：24%～44%）、単球11%（基準範囲：0%～10%）、好中球80%（基準範囲：36%～75%）、白血球数9.3×10^3/mm^{3}であり、A型及びB型インフルエンザウイルス血清検査が陰性であった。Day 142 開始の血液培養検査は1日目、4日目、及び5日目とも微生物増殖は認められなかった。同日のコンピュータ断層撮影（CT）検査で右肺優位な浸潤影が認められ、右肺に小さな被包化した胸水、非特異的スリガラス陰影の散在、並びに網状結節影が認められた。CT所見に基づく診断から、被験者は肺炎に対する加療を目的に入院した。入院中、常用している併用薬に加えて、治療薬としてlactated ringer 1000mL、piperacillin-tazobactam 3.375mg、及びpantoprazole sodium 40mgが静脈内投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）に被験者は退院し、誤嚥性肺炎（1件目）も同日に回復と判断された。

誤嚥性肺炎（1件目）による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、誤嚥性肺炎（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。誤嚥性肺炎（1件目）は被験者の既往歴に関連すると判断された。

メディカルモニターは、誤嚥性肺炎（1件目）を予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、被験者はプロラクチン値上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）を発現した。Day 203 の臨床検査ではプロラクチン値が509IU/Lであったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 295）にはプロラクチン値がULNの2倍を超える1172IU/Lになった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 380）、プロラクチン値は334IU/Lであり、ベースライン時のレベルに戻った。20[redacted]

年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日（Days 293～295）に発作が何回か認められた。プロラクチン値上昇は Day 380 に回復と判断された。

プロラクチン値上昇による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、プロラクチン値上昇の重症度を軽度、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、プロラクチン値上昇を予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

中央検査機関から報告されたプロラクチン値の治験参加中の経時的推移を下表に要約する。

被験者番号[redacted]（2[redacted]歳男性）：二重盲検投与期から非盲検継続投与期のプロラクチン値の推移（基準範囲：86～324IU/L）

Date	Study Day	Prolactin（IU/L）
[redacted]	−1	415（H）
[redacted]	51	471（H）
[redacted]	98	380（H）
[redacted]	203	509（H）
[redacted]	295	1172（H）
[redacted]	380	334（H）
[redacted]	478	351（H）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）、誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（2 件目）及びウイルス性胃腸炎（MedDRA PT：ウイルス性胃腸炎）を発現した。Day 246 、被験者に嘔吐が認められるようになり、かかりつけ医の診察で脱水も確認された。被験者は救急科の受診を指示され、そこで撮影した最初の胸部X線検査で誤嚥性肺炎を疑わせる右肺上葉のコンソリデーションが認められたため、加療を目的に入院した。同日の臨床検査結果は、クレアチニンが 0.68mg/dL（基準範囲：0.75～1.25mg/dL）、ナトリウムが 150mEq/L（基準範囲：135～145mEq/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）の血液培養検査の結果は微生物陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 250）の胸部 X 線検査では、限局的なコンソリデーションや胸水、気胸の所見は認められず、心臓の大きさ、縦隔のシルエットサイン、及び肺血管影の所見は正常範囲内であった。臨床検査結果は、白血球数が 4.6K/uL（基準範囲：4.0～10.5K/uL）、phenobarbital 濃度が 2.0ug/mL 未満（基準範囲：15～40ug/mL）、valproic acid 濃度が 12.5ug/mL 未満（基準範囲：50～100ug/mL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 251）の胸部 X 線検査で浸潤影は認められなかった。入院中、治療薬として azithromycin、ceftriaxone sodium、生理食塩液、albuterol、ondansetron、及び potassium chloride が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）のナトリウム値は 139mEq/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 254）の valproic acid 濃度は 86.5ug/mL であった。Day 254 に被験者は退院し、誤嚥性肺炎（2 件目）及びウイルス性胃腸炎の転帰は同日に回復と判断された。被験者は退院後に amoxicillin を継続し、かかりつけ医で経過観察を受けることとなった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267）、被験者は誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（3 件目）を発現した。同日の胸部 X 線検査では右肺に斑状の浸潤影、腹部及び骨盤部 CT 検査ではごくわずかから少量の右側胸水及び右肺下葉のコンソリデーションが認められ、肺炎の所見に一致していた。同

日の臨床検査結果は、白血球 18.3（単位及び基準範囲：報告なし）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 271）の白血球数は 4.86K/uL（基準範囲：4.0～10.5K/uL）、valproic acid 濃度は 58.6（基準範囲：不明）であった。Day 271 に被験者は退院したが、母親の報告によると被験者は誤嚥性肺炎が持続したため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）に再入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 286）に被験者は退院し、誤嚥性肺炎（3 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

ウイルス性胃腸炎及び誤嚥性肺炎（2 件目及び 3 件目）による治験薬の投与変更はなかった。治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎及び誤嚥性肺炎（2 件目及び 3 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。

メディカルモニターは、ウイルス性胃腸炎及び誤嚥性肺炎（2 件目及び 3 件目）をいずれも予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 349）、被験者は誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）（4 件目）及び嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）を発現し、同日に入院した。同日の胸部 CT 検査で左肺下葉にびまん性の網状結節影が認められ、感染性肺臓炎の所見に一致したため、被験者は肺炎により入院した。Day 349 に認められた臨床検査値異常は、白血球数 17.7×10^3/mm^3（基準範囲：4.5～11.0×10^3/mm^3）、ヘマトクリット 39.1%（基準範囲：41.0%～53.0%）、クレアチニン 0.36mg/dL（基準範囲：0.60～1.30mg/dL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 350）、治療薬として vancomycin 1g が 1 回静脈内投与され、piperacillin/tazobactam 3.375g（8 時間ごと）の静脈内投与及び 0.9%生理食塩液（速度 80mL/hr）の輸液が開始された。同日に嘔吐の転帰は回復と判断され、関連する臨床検査結果は白血球数が14.3×10^3/mm^3、ヘマトクリットが 37.1%、クレアチニンが 0.28mg/dL であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 353）、0.9%生理食塩液の輸液は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 354）の胸部 X 線検査では肺の含気に改善が認められ、右肺には浸潤影が残存していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 356）の胸部 X 線検査で右肺下葉の浸潤影が認められ、右肺下葉の肺炎を示す所見であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）の関連する臨床検査結果は、白血球数が 8.7×10^3/mm^3、ヘマトクリットが 34.1%、クレアチニンが 0.83mg/dL であった。同日、piperacillin/tazobactam の投与が中止され、被験者は退院し、肺炎の転帰は回復と判断された。

嘔吐及び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、嘔吐及び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。

メディカルモニターは、嘔吐及び誤嚥性肺炎（4 件目）をいずれも予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：迷走神経刺激装置の置換術失敗（MedDRA PT：医療機器挿入合併症）

注目すべき有害事象：プロラクチン上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）

被験者番号[redacted]は 2[redacted]歳の男性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 3[redacted]7kg であった。パート 1 では 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、翌日から治

験薬（プラセボ）の投与を開始した。関連する既往歴・合併症は、発作（seizures）（19■ 年～持続中）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20■ 年～持続中）、消化管内視鏡検査（20■ 年）、脳回欠損（19■ 年～持続中）、知的能力障害（19■ 年～持続中）、側弯症（20■ 年～持続中）、季節性アレルギー（20■ 年～持続中）、ざ瘡（20■ 年～持続中）、薬物過敏症（20■ 年～持続中）、遠視（20■ 年～持続中）、筋緊張亢進（20■ 年～持続中）、脳性麻痺（19■ 年～持続中）、関節固定術（20■ 年）、反射亢進（発症年不明～持続中）、及び四肢不全麻痺（発症年不明～持続中）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は、salbutamol、glycopyrronium、macrogol 3350、guaifenesin、clobazam、phenobarbital、lansoprazole、プロバイオティクス、budesonide、生薬抽出薬、ホメオパシー薬、paracetamol、azithromycin、ビタミン類、ascorbic acid; ハチミツ; zinc、胃瘻チューブ（20■ 年～持続中）、及び迷走神経刺激療法（20■ 年～持続中）であった。

パート 1 では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20■ 年■ 月■ 日（Day 102）に Visit 12 の来院があり、被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕方から移行期に入った。移行期の間は ZX008 0.2mg/kg/日を投与し、20■ 年■ 月■ 日（Day 113）からパート 2 の非盲検継続投与期が開始された。20■ 年■ 月■ 日（Day 145）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 172）には 0.6mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 293）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は salbutamol、amoxicillin、diazepam、glycopyrronium、ibuprofen、psyllium hydrophilic mucilloid、macrogol 3350、guaifenesin、clobazam、phenobarbital、lansoprazole、プロバイオティクス、budesonide、生薬抽出薬、ホメオパシー薬、paracetamol、azithromycin、guaifenesin、ビタミン類、ascorbic acid; ハチミツ; zinc、胃瘻チューブ（20■ 年～持続中）、及び迷走神経刺激療法（20■ 年～持続中）であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 293）、被験者はプロラクチン上昇（MedDRA PT：血中プロラクチン増加）を発現した。臨床検査の結果は 747mIU/L（基準範囲：86～324 mIU/L）であった。20■ 年■ 月■ 日～■ 日（Days 291～292）、数回の発作が認められた。20■ 年■ 月■ 日（Day 385）に直後の来院があり、被験者のプロラクチン値は依然として高く、臨床検査の結果は 593mIU/L であったが、臨床的に重大ではないと判断された。20■ 年■ 月■ 日（Day 459）のプロラクチン値は 549mIU/L であった。本報告時点で、プロラクチン上昇は未回復であった。

プロラクチン上昇による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、プロラクチン上昇の重症度を軽度、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、プロラクチン上昇を予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

中央検査機関から報告されたプロラクチン値の治験参加中の経時的推移を下表に要約する。

被験者番号[redacted]（2[redacted] 歳男性）：二重盲検投与期から非盲検継続投与期のプロラクチン値の推移（基準範囲：86～324mIU/L）

Date	Study Day	Prolactin（mIU/L）
[redacted]	−1	155
[redacted]	49	518（H）
[redacted]	102	320
[redacted]	111	127
[redacted]	145	121
[redacted]	201	288
[redacted]	293	747（H）
[redacted]	385	593（H）
[redacted]	459	549（H）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 427）、被験者は迷走神経刺激装置の置換術失敗（MedDRA PT：医療機器挿入合併症）を発現した。Day 427 、被験者は入院した。迷走神経刺激装置の電池寿命を理由に、被験者は同装置の置換術を受けた。その手術では、緻密瘢痕組織により装置のコードを巻き付けた迷走神経のループを完全に挙上できなかった。パルスジェネレーターは摘出され、コードの一部は石灰化によって切れていた。被験者は術後の観察を目的に集中治療室（ICU）に入室した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 428）から認められた臨床検査値異常は、赤血球数 3.92Mil/UL（基準範囲 : 4.30～5.70Mil/UL）、ヘモグロビン 12.0g/dL（基準範囲 : 13.5～17.5g/dL）、ヘマトクリット 36.4%（基準範囲 : 41.0%～53.0%）、好中球分画 81.0%（基準範囲 : 40.0%～70.0%）、リンパ球 11.0%（基準範囲 : 22.0%～44.0%）、単球 8.0%（基準範囲 : 0.0%～6.0%）、好中球絶対数 7.96×10^3/mL（基準範囲 : $1.80\sim7.70\times10^3$/mL）であった。Day 428 に被験者は退院し、迷走神経刺激装置の置換術失敗の転帰は同日に回復と判断された。

迷走神経刺激装置の置換術失敗による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、迷走神経刺激装置の置換術失敗の重症度を高度、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、迷走神経刺激装置の置換術失敗を予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/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）

心エコー所見：軽度の大動脈弁逆流

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

日から治験薬（ZX008 0.2mg/kg/日）の投与を開始した。ベースライン時の体重に基づいて維持期では[redacted]9mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）、喘息（20[redacted]年～持続中）、小脳症（20[redacted]年～持続中）、食物アレルギー（20[redacted]年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、植物アレルギー（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）、及び発語の乏しさ（発症年不明～持続中）であり、被験者は栄養補給チューブ使用者（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は colecalciferol、diphenhydramine hydrochloride、epinephrine、olopatadine、及び perampanel であった。

パート 1 では重篤な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）にパート 2 を開始した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 132）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 475）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は colecalciferol、diphenhydramine hydrochloride、epinephrine、olopatadine、perampanel、及び propranolol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 307）、被験者はてんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）を発現した。てんかん重積状態の発現 5 日前、被験者には非重篤な上気道感染による発熱が認められ、その後に解熱したが、非重篤な急性胃腸炎も来していると判断された。Day 307 、嘔吐及び下痢を背景とした発作頻度増加により、被験者は救急科で入院した。治療薬として lorazepam 1mg、及び fosphenytoin 20mg PE/kg が静脈内投与された。同日の夕方に脳波検査が行われ、強直発作（1 回）以外はベースライン時と同様の所見であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 308）の関連する臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼが 213U/L（基準範囲：20～60U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 88U/L（基準範囲：17～42U/L）、マグネシウムが 2.7mg/dL（基準範囲：1.0～7.4mg/dL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）に被験者は自宅療養のための抗てんかん薬の処方を受けて退院し、てんかん重積状態の転帰は同日に回復と判断された。

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、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、てんかん重積状態を予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をなしと判断した。

心エコー検査所見及び軽度の大動脈弁逆流症のフォローアップ

1601 試験（パート 1、パート 2）及び 1900 試験（別の非盲検継続試験）参加中の被験者の心エコー所見を Table 1 に要約した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −29）、1601 試験パート 1 のスクリーニング／ベースライン時の心エコー検査所見は正常であり、大動脈弁逆流症は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 97）、1601 試験パート 1 の終了時来院があり、このときの心エコー検査で軽度の大動脈弁逆流症及びごく軽微な僧帽弁逆流が認められた。8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）に規定外の来院で心エコー検査が行われ、軽度の大動脈弁逆流症が再度認められた。1 人目の判読者は軽度の大動脈弁逆流症と判断し、2 人目の判読者は大動脈弁逆流症をごく軽微であると判断した。1601 試験パート 2 のベースライン時心エコー検査でも軽度の大動脈弁逆流症が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143）の心エコー検査でごく軽微～軽度の大動脈弁逆流症が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）に規定外の経食道心エコー検査でフォローアップが行われ、2 人の判

読者により大動脈弁逆流症はないと判断された。いずれの心エコー検査も、弁の形態異常や運動異常は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）に 3 ヵ月目、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 293）に 6 ヵ月目、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 384）に 9 ヵ月目の心エコー検査が行われてごく軽微な大動脈弁逆流症が認められ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 475）の終了時来院（12 ヵ月目）の心エコー検査で軽度の大動脈弁逆流症が再び認められたが弁膜性心疾患の所見はなく、大動脈弁の形態異常や運動異常は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 476）に被験者は 1900 試験（別の非盲検継続試験）に移行した。心エコー検査の所見として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 531）に軽度の大動脈弁逆流症、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 630）にごく軽微～軽度の大動脈弁逆流症、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 665）に軽度の大動脈弁逆流症が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 811）に 2 回目の経食道心エコー検査が行われ、ごく軽微な大動脈弁逆流症が認められた。弁の形態異常や運動異常は認められなかった。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 839）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1019）に心エコー検査が行われ、軽度の大動脈弁逆流症が認められた。

1601 試験（パート 1、パート 2）及び 1900 試験の参加期間全体で独立小児心疾患諮問委員会（IPCAB）は被験者を慎重にフォローアップした。担当の Dr. [redacted]（[redacted]）が提出した症例報告を以下に示す。

Day 1019 に行われた最新の症例評価のとおり、IPCAB は過去の試験で行われた心エコー検査に加え、現在の心エコー検査の評価も踏まえて心臓リスクを判定した。「軽度の大動脈弁逆流症が認められたが、弁や大動脈基部の構造的異常を示す所見はなかった。この所見は、過去の試験で行われた心エコー検査から変化していない。また、過去の経食道心エコー検査で認められた大動脈弁逆流症がごく軽微であったことを踏まえると、心エコー検査で示された被験者の大動脈弁逆流症は血行動態の変動であり、臨床的に重要ではないと考えられる。何らかの臨床的懸念がある場合は、被験者が居住地近隣の小児循環器科クリニックで診察を受け、正式に大動脈弁逆流症の評価を受けることで差し支えないと考えられる。心臓リスクの判定を踏まえ、IPCAB は治験実施計画書どおり被験者の試験を改変せず継続することを勧める」

[redacted] MD
[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

re: Patient [redacted]

被験者番号[redacted]（1[redacted]歳男性）は fenfluramine の治験中に発症した大動脈弁閉鎖不全の影響を評価するため、Day 205 に循環器クリニックを受診した。被験者には、重度の神経発達遅延及び難治性の発作を伴う LGS の診断が出ている。20[redacted]年[redacted]月以降、被験者は発作に対して治験薬の投与を受けてきた。治験治療開始以降に被験者は心エコー検査を複数回受けており、大動脈弁閉鎖不全の発症を示唆する結果が得られている。このため、被験者は精査を目的に受診した。

家族歴に先天性心疾患はなく、父方の大伯父が 18 歳でなくなった以外は夭逝又は突然死した者もいなかった。大伯父も発作性疾患を有していたが、被験者と同じ LGS であったか否かは不明である。

車椅子上で身体的診察を行ったが、被験者が激しく抵抗したため難儀した。得られたバイタルサインは限定的であった。右腕で測定した血圧は 113/77、心拍数は 90/分、呼吸数は 20/分であり、パルスオキシメーターで測定した室内気下の酸素飽和度（SpO_2）は 98%であった。四肢の脈はいずれも正常であり、末梢性の浮腫やチアノーゼはなかった。腹部は軟、右季肋部に肝臓を触知した。肺の聴診所見は正常であった。前胸部の雑音及び心尖部の偏位はなく、頚切痕部の触診で振戦を認めなかった。S1 音及び S2 音は正常であり、クリック音、摩擦音、及びその他の過剰心音もなかった。雑音もなかった。

治験薬投与開始前及び開始後の心エコー検査は、両方とも当職の手で実施した。初回の心エコー検査実施日は治験開始直前の Day -29であり、正常所見であった。両側とも心室径、心室機能及び壁の厚みは正常であった。4 つの弁はいずれも正常に機能しており、大動脈弁閉鎖不全は認められなかった。その後の心エコー検査でごくわずかな大動脈弁閉鎖不全が認められ、被験者は Day 185 に経食道心エコー検査を受けた。閉鎖不全が最大となるタイミングでもその程度はごく軽微であり、正常であると報告された。この結果を受け、当職は Day 18、Day 110、及び Day 166 実施の心エコー検査所見を再評価した。[redacted]月実施時に認められた閉鎖不全はごく軽微～軽度にとどまっていた。[redacted]月及び[redacted]月実施時の閉鎖不全は非常に軽度であったが、以前の心エコ ー検査に比べると逆流が多少増えていた。心室径や心室機能への影響はなかった。

被験者は臨床的に重要ではない大動脈弁逆流症を呈している。心機能への影響はなく、治療介入の必要はない。このレベルの閉鎖不全は正常集団にも認められ、進行することは稀である。しかし、治験治療開始前の昨年[redacted]月時点では被験者に大動脈閉鎖不全が認められず、現在非常に軽度の閉鎖不全が認められることも事実である。

被験者の大動脈弁機能の変化は軽微であったため、現時点で生活上の制限や精査は必要ない。治験中であれば治験の来院で、治験薬投与を終えていれば通常の循環器科の来院でもよいので、被験者は概ね半年以内に心エコー検査を含めて再評価を受けた方がよい。それまでの間、生活上の制限や細菌性心内膜炎の予防薬は不要である。

[redacted]、M.D.

Table 1　被験者番号[redacted] の 1601 試験（パート 1、パート 2）、及び 1900 試験での心エコー検査所見

Visit #; Visit date (Study Day)	Aortic Regurgitation	Mitral Regurgitation	Pulmonary Artery Systolic Pressure	Left Ventricular Ejection Fraction
Visit 1; [redacted]20[redacted] (Study Day -29)	Absent	Absent	No reading	72.3%
Visit 8; [redacted]20[redacted] (Study Day 42)	Absent	Absent	23.5 mmHg	74.8%
Visit 12 EOS; [redacted]20[redacted] (Study Day 97)	Mild	Trace	33.1 mmHg	57.3%
Unscheduled; [redacted]20[redacted] (Study Day 105) First reader	Mild	Trace	19.2 mmHg	61%
Unscheduled; [redacted]20[redacted] (Study Day 105) Second reader	Trace	Absent	<15 mmHg	60%
Month 1; [redacted]20[redacted] (Study Day 143) First reader	Mild	Absent	21.8 mmHg	69.9%
Month 1; [redacted]20[redacted] (Study Day 143) Second reader	Trace to mild	Absent		
Unscheduled TEE; [redacted]20[redacted] (Study Day 185) First reader	Absent	Trace	16.7 mmHg	
Unscheduled TEE; [redacted]20[redacted] (Study Day 185) Second reader	Absent	Trace		
Month 3; [redacted]20[redacted] (Study Day 206)	Trace	Absent	27.7 mmHg	61.4%
Month 6; [redacted]20[redacted] (Study Day 293)	Trace	Absent	24.1 mmHg	67.2%
Month 9; [redacted]20[redacted] (Study Day 384)	Trace	Absent		83.4%
Month 12 EOS; [redacted]20[redacted] (Study Day 475)	Mild	Absent	18.8 mmHg	64.7%
Study 1900 Unscheduled; [redacted]20[redacted] (Study Day 531)	Mild	Absent	28 mmHg	69.2%
Study 1900 Month 6; [redacted]20[redacted] (Study Day 630) First reader	Trace	Absent	26.2 mmHg	65%

Visit #; Visit date (Study Day)	Aortic Regurgitation	Mitral Regurgitation	Pulmonary Artery Systolic Pressure	Left Ventricular Ejection Fraction
Study 1900 Month 6; [redacted]20[redacted] (Study Day 630) Second reader	Mild			
Study 1900 Month 6; [redacted]20[redacted] (Study Day 665) First reader	Mild	Trace	27 mmHg	64.8%
Study 1900 Month 6; [redacted]20[redacted] (Study Day 665) Second reader	Very Mild AI			
Study 1900 Unscheduled TEE; [redacted]20[redacted] (Study Day 811) First reader	Trace	Absent		
Study 1900 Unscheduled TEE; [redacted]20[redacted] (Study Day 811) Second reader	Trace	Absent		
Study 1900 Month 12; [redacted]20[redacted] (Study Day 839) First reader	Mild	Trace	26.4 mmHg	61.9%
Study 1900 Month 12; [redacted]20[redacted] (Study Day 839) Second reader	Mild			
Study 1900 Month 18; [redacted]20[redacted] (Study Day 1019) First reader	Mild	Trace	25.1 mmHg	68.9%
Study 1900 Month 18; [redacted]20[redacted] (Study Day 1019) Second reader	Mild			

Abbreviations: AI=aortic insufficiency、AR=aortic valve regurgitation、EOS=end of study、mmHg=millimeters of mercury、TEE=transesophageal echocardiogram