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：体重減少の増悪（MedDRA PT：体重減少）

被験者番号[redacted]は[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 3[redacted].0kg 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。維持期ではベースライン時の体重に基づいて[redacted].4mg/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）、寛解期の急性リンパ性白血病（20[redacted]～20[redacted] 年）、発育遅延（20[redacted] 年～持続中）、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～持続中）、頭痛（20[redacted] 年～持続中）、てんかん（20[redacted] 年～持続中）、部分発作（20[redacted] 年～持続中）、歩行障害（20[redacted]～20[redacted] 年）、協調運動異常（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 calcium; vitamin D、clonazepam、valproate semisodium、felbamate、及び lamotrigine 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 112）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 142）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）には 0.6mg/kg/日まで増量した。その後は以下の臨床経過のとおり用量を調整した。パート 2 での併用薬は calcium; vitamin D、clonazepam、valproate semisodium、felbamate、及び lamotrigine であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 357）、被験者は体重減少の増悪（MedDRA PT：体重減少）を発現した。母親の報告によると被験者の体重は 3[redacted].6kg であり、無作為割付け時点の 3[redacted].0kg から減少していた。同日、被験者の体重減少を受けて 0.6mg/kg/日で再計算し、治験薬の投与量を[redacted].5mL（1 日 2 回）から[redacted].9mL（1 日 2 回）に変更した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 364）に 0.4mg/kg/日まで漸減することとした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 414）、父親から治験実施医療機関に連絡が入り、被験者の体重減少が持続して 3[redacted].9kg になったことに加え、保護者の観察下では長らく認められていなかった痙攣が発現していることが報告された。同日、治験薬が 0.2mg/kg/日に減量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 422）、被験者は栄養指導を受け、Boost® formula（栄養補助剤）を使用することになった。保護者が家庭用の体重計で被験者の体重モニタリングを継続した結果、体重減少が持続していることが確認された。この間、治験薬が低用量であったことにより、被験者の発作が悪化して転倒発作、群発発作及び転倒が増加した。治験薬の投与を中止することは難しいだろうが、被験者の体重をコントロールする選択肢が欲しいと保護者は考えた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 479）、規定来院時の体重は 3[redacted].6kg であり、治験薬はこれまでの 0.2mg/kg/日（[redacted].2mL、1 日 2 回）から 0.4mg/kg/日（[redacted].8mL、1 日 2 回）に増量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 484）、被験者は予定されていた入院で胃瘻造設術を受け、首尾良く胃瘻チューブ（g-tube）が留置された（非重篤な有害事象）。被験者は観察の目的で病院に留まり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 485）に栄養指導を受けて退院した。被験者は夜間に 8 時間かけて 750mL（900kcal）の栄養補給を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 486）に治験薬が 0.6mg/kg/日（[redacted].2mL、1 日 2 回）に漸増され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 490）の時点では発作のない状態が 2 日間継続していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 493）、治験薬が 0.8mg/kg/日（[redacted].6mL、1 日 2 回）に増量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 611）、体重減少の増悪の転帰は回復と判断され、この時点での被験者の体重は 3[redacted]kg であった。

体重減少の増悪により治験薬は減量された。

治験責任医師は、体重減少の増悪の重症度を中等度、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、体重減少の増悪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：プラセボ群

重篤な有害事象：咽頭内異物（MedDRA PT：気道内異物）

被験者番号[redacted]は[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 1[redacted]2kg 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）（20[redacted]年～持続中）、胃瘻（20[redacted]年～持続中）、栄養障害（20[redacted]年～持続中）、アレルギー性鼻炎（20[redacted]年～持続中）、発達退行（20[redacted]年～持続中）、眼運動障害（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、妊娠時の胎児の曝露（20[redacted]年～出生時点）、言語障害（20[redacted]年～持続中）、てんかん（20[redacted]年～持続中）、皮膚刺激（20[redacted]年～持続中）、常同症（20[redacted]年～持続中）、ジスキネジア（発症年不明～持続中）、及び歩行障害（20[redacted]年～持続中）であり、被験者は左利き（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、xipamide、valproate semisodium、一般栄養剤、phenobarbital、rufinamide、及び topiramate 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 100）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[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）から非盲検継続投与期を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 196）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、xipamide、fluticasone propionate、valproate semisodium、melatonin、一般栄養剤、phenobarbital、rufinamide、及び topiramate であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 348）、被験者は咽頭内異物（MedDRA PT：気道内異物）を発現した。Day 348、被験者はおしりふき保存容器のプラスチック製のタブを食べようとし、それが咽に刺さった。被験者は救急科を受診し、咽頭内異物と診断された。被験者は別の救急科に搬送され、そこで異物除去の外科処置を受けた。麻酔薬のほか、被験者を落ち着かせるための薬剤（詳細不明）が投与され、異物除去は成功した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 349）、被験者は安定した状態で退院し、咽頭内異物の転帰は同日に回復と判断された。

咽頭内異物による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、咽頭内異物の重症度を中等度、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、咽頭内異物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 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：脱水（MedDRA PT：脱水）（3 件）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

被験者番号[redacted]は[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 1[redacted].8kg 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 1[redacted]0mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、足変形（20[redacted]年～持続中）、粗大運動遅延（発症年不明～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、咽頭炎（20[redacted]～20[redacted]年）、気管支反応性亢進（20[redacted]年～持続中）、食物アレルギー（20[redacted]～20[redacted]年）、歩行障害（20[redacted]年～持続中）、便秘（20[redacted]年～持続中）、協調運動異常（20[redacted]年～持続中）、薬物過敏症（20[redacted]年～持続中）、微細運動遅延（20[redacted]年～持続中）、鼓膜切開（20[redacted]年）、疼痛評価（20[redacted]年～持続中）、発達性会話障害（20[redacted]年～持続中）、男性型多毛症（20[redacted]年～持続中）、悪心（20[redacted]年～持続中）、視神経萎縮（20[redacted]年～持続中）、レッチング（20[redacted]年～持続中）、尿閉（20[redacted]年～持続中）、湿疹（20[redacted]年～持続中）、内視鏡検査（20[redacted]年）、及びよだれ（20[redacted]年～持続中）、並びに発作（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、吸入器（スペーサー）、複合ビタミン剤、clobazam、ethosuximide、perampanel、melatonin、triamcinolone acetonide、及び ondansetron であった。

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

脱水及び併発症による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、脱水（1 件目）の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

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 88）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 99）から非盲検継続投与期を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）には 0.6mg/kg/日まで増量し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 133）には 0.4mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は、吸入器（スペーサー）、clobazam、

ondansetron、ethosuximide、lorazepam、melatonin、複合ビタミン剤、perampanel、及び triamcinolone acetonide であった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 106）、被験者は脱水（MedDRA PT：脱水）（2 件目）を発現し、入院した。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 105）の夜遅くに救急科を受診し、不安定歩行を呈していた。母親によると、その朝のグループプレイが終わった後、被験者はいつも以上に疲労していた。また、経口摂取量が減少しており、おむつ交換を要したのは直近 24 時間で 1 回だけであった。飲み物はすぐに口から滴り落ちてしまった。被験者は転倒せずに歩行することができず、立位や座位で直立を維持することも困難となっていたが、ベースライン時はもっと活動的であった。被験者に嘔吐や下痢、発熱はなかったが、喘鳴のエピソードが 1 回あり、albuterol の使用で回復していた。被験者は流涎過多及び口の筋肉を上手く動かせなくなったことにより経口摂取困難となっているため、母親の印象では今回の脱水の方が 1 件目よりも重症度が高かった。Day 105 の基本的な生化学検査で認められた異常は、アルブミン値が 4.4g/dL（基準範囲：3.5～4.3g/dL）（上昇）、血漿中グルコースが 159mg/dL（基準範囲：70～110mg/dL）（上昇）で軽度の高血糖が示された。同日の全血球計算で認められた異常は、好中球 62.8%（基準範囲：31%～61%）であった。同日に全血で測定したグルコースは 156mg/dL（基準範囲：70～110mg/dL）であり、ポイント・オブ・ケアで実施した静脈血ガス分析では乳酸値に異常が認められた。Day 106 の尿検査では、尿中ケトン体、尿中蛋白、及び尿中赤血球の異常が認められた。同日のビデオ脳波検査の結果に直近の脳波検査からの大きな変化はなく、てんかん性脳症の所見に一致していた。被験者は静脈内輸液及び精査の目的で再入院した。静脈内輸液に加え、acetaminophen も投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）に被験者は退院し、脱水（2 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

治験責任医師は、脱水（2 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、脱水（2 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 132）、被験者は脱水（MedDRA PT：脱水）（3 件目）及びてんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）を発現し、入院した。被験者は非痙攣性てんかん重積状態を来し、いつも使用するレスキュー薬が奏効しなかった。自宅で発作頻度の増加及び経口摂取量の減少が認められ、被験者は Day 132 に救急科を受診した。被験者に発熱はなかったが、軽度の鼻閉が認められた。Day 132 の検査では全血球数は正常所見であり、生化学検査（comprehensive metabolic profile）で認められた異常はアルブミンが 4.8g/dL（基準範囲：3.5～4.3g/dL）、ビリルビンが 0.1mg/dL 未満（基準範囲：0.2～1.0mg/dL）であった。被験者の抗てんかん薬に対する忍容性は良好であったが、依然として欠神発作及び全般強直間代発作は増加していた。Day 132 に静脈内輸液及びステロイドのボーラス投与が行われた。被験者の経口摂取量は発作のため著しく減少しており、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 133）の夕方に ZX008 を 0.4mg/kg/日まで減量した。治験薬減量後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 135）、被験者の非痙攣性てんかん重積状態は改善した。diazepam 置換法（ブリッジング）も開始され、これにより被験者の非痙攣性てんかん重積状態は改善した。また、被験者は経口での薬剤治療が可能になった。同日、被験者は安定した状態で退院して帰宅し、脱水（3 件目）及びてんかん重積状態の転帰は同日に回復と判断された。

脱水（3 件目）及びてんかん重積状態により治験薬は減量された。

治験責任医師は、脱水（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。また、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、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：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）、脱水（MedDRA PT：脱水）、成長障害（MedDRA PT：成長障害）

被験者番号[redacted]は[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2[redacted]9kg 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。維持期ではベースライン時の体重に基づいて[redacted]0mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、協調運動異常（20[redacted]年～持続中）、嚥下障害（20[redacted]年～持続中）、歩行障害（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、思春期早発症（20[redacted]年、20[redacted]年）、異常行動（20[redacted]年～持続中）、喘息（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は、迷走神経刺激療法、aripiprazole、salbutamol、valproate semisodium、felbamate、levetiracetam、levocarnitine hydrochloride、vigabatrin、taurine、及び melatonin であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（CIOMS II の MedDRA PT：痙攣発作）を発現し、入院した。Day 4 、Visit 4 の電話連絡をした際、治験実施医療機関の職員は被験者の母親から「発作が治まらなくて朝から調子が悪い」との報告を受けた。同日の昼頃に被験者は救急科を受診し、2 日間のビデオ脳波検査を受ける目的でてんかんモニタリング病棟に入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 4～6）にかけて検査を行い、症候性全般てんかんの診断を裏付ける結果が得られた。臨床所見と神経学的画像所見に相関が見られると判断した。本検査の録画中に群発発作の様子が捉えられた。被験者の抗てんかん薬に変更はなく、治験実施計画書に従った治験薬の投与が継続された。入院中に被験者のてんかん発作活動レベルはベースライン時の状態に回復した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）、被験者は退院して帰宅し、このときの迷走神経刺激装置の設定電流は 1.0mA であった。発作増強は同日に消失したと判断された。

発作増強による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作症状の変化の重症度を高度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）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 84）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 123）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）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迷走神経刺激療法、aripiprazole、valproate semisodium、felbamate、levetiracetam、levocarnitine hydrochloride、vigabatrin、taurine、及び melatonin であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）、被験者は脱水（MedDRA PT：脱水）及び成長障害（MedDRA PT：成長障害）を発現し、入院した。20[redacted]年[redacted]月、被験者は体重減少及び嘔吐増強を発現した。被験者の体重は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）が 2[redacted]9kg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）が 2[redacted]kg、20[redacted]

年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 209）が 2[redacted]8kg であった。被験者は患者として治験実施医療機関に何年もかかっており、病歴として口腔咽頭嚥下障害が確認されていた。過去には、小児神経科医及び治験担当医師から胃瘻チューブ（g-tube）の使用を勧められていた。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 212）の上部消化管検査では、胃及び十二指腸に特記すべき異常はなく、特発性の胃食道逆流や裂孔ヘルニアも認められなかった。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 217）に胃瘻チューブ（g-tube）が留置され、翌日の 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 218）に被験者は退院して帰宅した。脱水及び成長障害の転帰は同日に回復と判断された。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 231）時点で被験者の体重は 2[redacted]9kg であり、ベースライン時の体重に近づきながら安定に推移していると報告された。

脱水及び成長障害による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、脱水及び成長障害の重症度を中等度、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、脱水及び成長障害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：プラセボ群

重篤な有害事象：甲状腺結節の腫大（MedDRA PT：甲状腺腫瘤）、発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）

被験者番号 [redacted] は 3[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 6[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、急性リンパ性白血病（19[redacted]～19[redacted]年）、腎結石症（20[redacted]年）、複視（19[redacted]年～持続中）、非ホジキンリンパ腫（19[redacted]～19[redacted]年）、強迫性障害（20[redacted]年～持続中）、甲状腺腫（20[redacted]～20[redacted]年）、うつ病（発症年不明～持続中）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、脳梁離断（20[redacted]年）、測定障害（発症年不明～持続中）、筋緊張低下（発症年不明～持続中）、歩行障害（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（19[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、felbamate、levetiracetam、clobazam、zonisamide、及びビタミン類であった。

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

（Day 110）の予約受診の時点で悪性の結節であると断定する用意がなく、結節の生検は行われなかった。母親が現在被験者を診ている内分泌専門医に確認した結果、悪性の甲状腺結節ではなさそうだとの意見であった。甲状腺結節の腫大による治験薬の投与変更はなかった。本治験パート 2 で集まった追加データから、甲状腺結節の腫大の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 306）に回復と判断されたことを確認した。

治験責任医師は、甲状腺結節の腫大の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

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 0.2mg/kg/日を投与し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）から非盲検継続投与期を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 138）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 166）には 0.6mg/kg/日まで増量し（最大用量の 30mg/日に到達）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 202）には 0.4mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は、迷走神経刺激療法、felbamate、levetiracetam、clobazam、zonisamide、及びビタミン類であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（CIOMS II の MedDRA PT：痙攣発作）を発現し、入院した。被験者の平均的な発作頻度は 1 日当たり 0～3 回であったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 167）は 16 回程度の発作が認められ、主治医（本治験の治験分担医師）が救急科を受診するよう指導した。母親は Day 168 に被験者を病院に連れて行き、被験者は同日に入院となった。治療薬に変更はなく、被験者はベースライン時の状態に回復した。被験者は更に 24 時間の観察を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）のビデオ脳波検査所見は異常であった。多焦点性又は全般てんかんの診断を裏付ける印象であり、間欠性の全般性徐波、多焦点性鋭波、遅棘徐波複合、及び速波（β 波）活動が認められ、脱力発作の様子が捉えられた。Day 169 に被験者は退院し、発作増強の転帰は同日に回復と報告された。

発作増強による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作増強の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、発作増強は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：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：インフルエンザ（MedDRA PT：インフルエンザ）

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 12）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].2mg/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）、鼓膜切開（20[redacted]年～持続中）、脳梁離断（20[redacted]年～持続中）、便秘（20[redacted]年～持続中）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（発症年不明～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]

年～持続中）、言語障害（20[redacted]年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、自閉症スペクトラム障害（20[redacted]年～持続中）、発育遅延（20[redacted]年～持続中）、及び知的能力障害（20[redacted]年～持続中）。パート 1 での併用薬は、cetirizine、clobazam、lactobacillus、valproate semisodium、ethosuximide、glycopyrronium、lamotrigine、melatonin、macrogol 3350、ibuprofen、ビタミン類、及び paracetamol 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 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。移行期の間に ZX008 を 0.2mg/kg/日まで漸減し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）からパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。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 178）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 219）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、cetirizine、clobazam、lactobacillus、valproate semisodium、ethosuximide、glycopyrronium、lamotrigine、melatonin、macrogol 3350、ibuprofen、ビタミン類、及び paracetamol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 235）、インフルエンザ（MedDRA PT：インフルエンザ）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231）、被験者は経口摂取減少及び嗜眠を発現した。Day 235、鼻漏及び乾性咳嗽が発現し、経口摂取減少及び嗜眠も持続していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）、被験者は救急科を受診した。臨床検査では迅速ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査で A 型／B 型インフルエンザウイルスが陽性、白血球が $3.5\times10^3/\mu L$（基準範囲：$3.8\sim9.8\times10^3/\mu L$）、ヘモグロビンが 12.1g/dL（基準範囲：13.0～16.0g/dL）、血小板数が $103\times10^3/\mu L$（基準範囲：$150\sim400\times10^3/\mu L$）、ヘマトクリットが 35.2%（基準範囲：37.0%～49.0%）であった。同日の胸部 X 線検査所見は正常／異常なしと報告された。水分補給のため静脈内輸液が投与され、被験者は入院した。oseltamivir 60mg も投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238）の脳波検査では無症候性発作が認められた。lorazepam 3.4mg及び valproic acid の導入量（30mg/kg）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）、無症候性発作は消退した。同日の valproic acid 濃度は 96ug/mL（基準範囲：50～100ug/mL）、levetiracetam 濃度は 2.0ug/mL 未満（基準範囲：12.0～16.0ug/mL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 241）、被験者は退院し、インフルエンザの転帰は同日に回復と判断された。

インフルエンザによる治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、インフルエンザの重症度を中等度、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、インフルエンザ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 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：右上腕骨骨折（MedDRA PT：上腕骨骨折）

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 6[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 16）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）（20■ 年～持続中）、無月経（20■ 年～持続中）、耳チューブ挿入（20■ 年）、慢性中耳炎（20■ ～20■ 年）、先天性舌小帯短縮症（20■ ～20■ 年）、便秘（20■ 年～持続中）、感情不安定（20■ 年～持続中）、鎖骨骨折（20■ 年）、心雑音（20■ 年～持続中）、舌小帯手術（20■ 年）、肥満（20■ 年～持続中）、肺炎（20■ ～20■ 年）、手首関節骨折（20■ 年）、不眠症（20■ 年～持続中）、斜視（20■ ～20■ 年）、斜視矯正術（20■ 年）、脊髄係留症候群（20■ ～20■ 年、20■ 年）、尿路感染（20■ ～20■ 年）、筋緊張亢進（20■ 年～持続中）、及び歩行障害（20■ 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、rufinamide、carbamazepine、medroxyprogesterone acetate、felbamate、melatonin、macrogol 3350、及び clobazam 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 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。移行期の間は ZX008 を 0.2mg/kg/日まで漸減し、20■ 年■ 月■ 日（Day 113）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。20■ 年■ 月■ 日（Day 176）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 204）には 0.6mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、rufinamide、carbamazepine、medroxyprogesterone acetate、felbamate、melatonin、macrogol 3350、及び clobazam であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 267）、被験者は右上腕骨骨折（MedDRA PT：上腕骨骨折）を発現し、入院した。Day 267 、被験者は新たな症状のため規定来院日ではなかったが治験実施医療機関を受診し、やや突発性のふらつき及び異常眼球運動（断続的な眼球上転）を訴えた。家族は被験者が病気になったと考え、週末もクリニックに電話した。cephalexin の投与が開始されてから被験者の状態は改善したように見えたが、週明けになっても平衡障害は持続していた。被験者が右腕の挙上に支障を来しており、腕の関節を曲げて胸に近づけて抱え、挙上できなくなっていることに家族が気づいた。家族が被験者の軽い転倒に気づいたことはあったが、その際には明らかに肩や腕の周囲を痛めた様子はなかった。前回の来院以降、発作は減少しており、強直発作は起きていないという家族からの報告が続いていた。救急外来で被験者の診察評価が行われ、抗生物質の投与が開始された。Day 267 、被験者は歩行困難（異常歩行）により入院し、右上肢の脱力を含む右腕の運動の急性変化が認められたが、先頃の軽微な体調不良を背景とした明らかな外傷はなかった。同日の脳磁気共鳴画像（MRI）検査では、頭蓋内に急性の異常所見はなく、重度脳皮質形成異常（不変）、テント上の脳室拡大（不変）、及び下垂体嚢胞病変（不変）が認められた。20■ 年■月■ 日（Day 268）の腕神経叢 MRI に明らかな異常は認められず、第 4～6 頚椎の軽度脊柱管狭窄が認められたが脊髄症の所見を伴わなかった。同日の頸椎 MRI は、腕神経叢 MRI と同じ結果であ った。同日に dexmedetomidine 20mg、dexamethasone 4mg、propofol 200mg、及び lactated ringers solutionが投与された。同日の肩部 X 線検査で上腕骨近位部の骨折が疑われ、治癒後の右鎖骨骨折（古い既存骨折）が認められた。20■ 年■ 月■ 日（Day 269）の X 線検査では、肩関節の脱臼は認められず、写真上は明瞭ではないが右上腕骨近位部のわずかな骨折が疑われ、右鎖骨の既存骨折が認められた。被験者はアームスリングの着用を拒否し、右腕に注意を払いながら治療を継続することとなった。 Day 269 に被験者は退院し、右上腕骨骨折の転帰は同日に回復と判断された。20■ 年■ 月■ 日（Day 289）、整形外科の診察で右上腕骨近位部骨折の治癒が確認された。家族によると、被験者の異常眼球運動は持続しており、それによる不安定歩行がときどき認められた。これらの異常は被験者の入院中に認められていなかったので、発作による異常なのか他の原因による異常なのかを判断することはできなかった。治験責任医師は数件の眼球上転を診たが、被験者は意識を保持しており、呼びかけに応答可能であったため、異常眼球運動は発作ではなく被験者の斜視に関連した運動性チック又はドリフト眼球運動であると判断された。

右上腕骨骨折による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、右上腕骨骨折の重症度を中等度、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、右上腕骨骨折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 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）

被験者番号 [redacted] は 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 6[redacted].5kg 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 13）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）、不安（20[redacted] 年～持続中）、便秘（19[redacted] 年～持続中）、脳梁離断（20[redacted] 年）、心雑音（20[redacted] ～2017 年）、不眠症（20[redacted] 年～持続中）、運動失調（19[redacted] 年～持続中）、及び認知障害（19[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迷走神経刺激療法、lorazepam、levetiracetam、lamotrigine、melatonin、macrogol 3350、clobazam、及び sennoside a+b 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 112）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）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 173）には 0.6mg/kg/日まで増量した（最大用量の 30mg/日に到達）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）に 0.8mg/kg/日に移行したが、既に最大用量 30mg/日に到達していた（実質的な増量はなかった）。パート 2 での併用薬及び併用療法は迷走神経刺激療法、levetiracetam、melatonin、macrogol 3350、clobazam、sennoside a+b、及び lamotrigine であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 321）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現し、入院した。同日、レスキュー薬を使用しても持続する発作が自宅で発現した。発作の頻度は 20～40 回／日から 6～10 回／時間に増加した。家族によると、被験者の経口摂取が減少していた。被験者は救急診療所を受診した後、病院に搬送された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 322）、lorazepam 2mg が静脈内投与された。臨床検査（尿検査を含む）、頭部 CT 検査、及び胸部 X 線検査の所見はいずれも正常範囲内であった。退院前に発作はベースライン時の状態に回復し、自宅で使用する治療薬の調整は行われなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 324）、発作増強は回復し、被験者は退院した。

発作増強による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作増強の重症度を高度、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、発作増強は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。