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：便秘（MedDRA PT：便秘）、易刺激性（MedDRA PT：易刺激性）、両肺上葉の肺炎（MedDRA PT：肺炎）、激越（MedDRA PT：激越）、respiratory syncytial virus（RS ウイルス）気管支炎（MedDRA PT：RS ウイルス気管支炎）、誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）

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]1kg 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]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）、激越（20[redacted]年～持続中）、誤嚥性肺炎（20[redacted]年）、栄養補給障害（20[redacted]年～持続中）、胃瘻造設術（20[redacted]年）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted]年～持続中）、心房中隔欠損症（20[redacted]年）、過剰肉芽組織（20[redacted]年）、脳損傷（20[redacted]年）、毛孔性角化症（20[redacted]年～持続中）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年～持続中）、脳性麻痺（20[redacted]年～持続中）、発育遅延（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted]年～持続中）、歩行不能（20[redacted]年～持続中）、学習障害（20[redacted]年～持続中）、及び四肢麻痺（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 salbutamol、baclofen、calcium、vitamin D、ビタミン類、gabapentin、lamotrigine、macrogol 3350、omeprazole、clobazam、プロバイオティクス、senna alexandria、oxcarbazepine、melatonin、及びケトン食療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、被験者は易刺激性（MedDRA PT：易刺激性）及び便秘（MedDRA PT：便秘）を発現した。母親の話によると、易刺激性が増強したのは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）であった。被験者はかかりつけ医を受診し、母親は被験者の様子を観察するようにと指導された。Day 84、被験者は母親に伴われて救急科を受診し、精査の目的で入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 84～85）の脳波検査では、ベースラインにはなかった新規のてんかん様発作活動が認められた。しかし、母親が心配していた欠神発作様の状態は、強直発作に続く発作後の状態であることが明らかとなった。相談を受けた pain team は、症状の性質が急性であることを踏まえると、被験者の易刺激性は神経障害による二次性の易刺激性ではないと考えた。被験者は、最近、制酸薬の omeprazole を中止していたが、GERD の治療のため使用を再開した。Day 84 撮影の腹部 X 線検査像（2 方向）では多量の便貯留が認められ、報告された印象は次の 1）から 6）の通りであった。1）腹部の前後方向の像を仰臥位及び左側臥位で撮影し、2）腸内ガスの貯留パターンは閉塞性ではなかった。直腸から S 状結腸、下行結腸にかけて中程度～多量の便貯留物の陰影を認めた。 3）腹腔内遊離ガスを認めなかった。4）経皮的胃瘻チューブの陰影は以前の検査と同様。5）肺底部に異常陰影なし。6）骨格の陰影は以前の検査と同様。便秘に対する治療として浣腸薬が投与され、消化管治療レジメンは増量された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に再撮影した腹部 X 線検査像の印象は次の 1）から 4）の通りであった。1）腹部中央に軽度～中等度の非特異的な腸のガス性膨満像を認めたが閉塞の所見はなかった。前回の検査と比較し、便貯留量は著しく減少していた。Day 86 の検査で著しい便貯留物は認められなかった。2）左上腹部に胃瘻チューブを再度認める。3）石灰化を疑わせる所見はなかった。4）肺底部に異常陰影なし。GERD 及び便秘の治療を並行したことにより、被験者の易刺激性も消退した。Day 86 に被験者は退院し、易刺激性及び便秘は同日に回復と判断された。

易刺激性及び便秘による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、便秘及び易刺激性の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）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 139）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 177）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）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、baclofen、calcium and vitamin D、macrogol 3350、senna alexandrina、echinacea purpurea、lamotrigine、ビタミン類、omeprazole、clobazam、プロバイオティクス、oxcarbazepine、zinc、melatonin、及びケトン食療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288）、被験者は両肺上葉の肺炎（MedDRA PT : 肺炎）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 289）に母親から治験実施医療機関に連絡があり、被験者が上気道感染のため Day 288 から入院していることが報告された。Day 288 、被験者は発熱、咳嗽、及び鼻閉の訴えで救急科を受診した。初回検査で両肺上葉の肺炎と確認された。酸素療法と共にampicillin/sulbactam の静脈内投与が開始された。被験者は呼吸器科の診察を受けた。被験者の長期管理薬は、fluticasone、fluticasone propionate、及び montelukast とされた。高周波胸壁振動ベスト療法に加え、カフアシスト（排痰補助装置）の使用も指示された。Day 288 の臨床検査結果は、ナトリウム 127mmol/L（基準範囲：137～147mmol/L）、クロール 93mmol/L（基準範囲：98～106mmol/L）、二酸化炭素 27mEq/L（基準範囲：18～26mEq/L）、血中尿素窒素（BUN）4mg/dL（基準範囲：9～18mg/dL）、カルシウム 8.2mg/dL（基準範囲：9.0～10.8mg/dL）、C-反応性蛋白（CRP） 16.10mg/dL（基準範囲：0.00～0.30mg/dL）、赤血球数 3.41M/uL（基準範囲：3.90～5.30M/uL）、ヘモグロビン 10.3g/dL（基準範囲：11.5～15.5g/dL）、ヘマトクリット 29.8%（基準範囲：34%～40%）、単球 11%（基準範囲：3%～6%）、リンパ球 31%（基準範囲：35%～65%）、好中球 58%（基準範囲：23%～45%）であった。同日の腹部 X 線検査では、胃瘻の経皮チューブは不変であり、腸内ガス貯留パターンは正常範囲内、左股関節の亜脱臼が認められた。胸部 X 線検査で両肺の上葉に限局性の異常陰影が認められ、肺炎と一致する所見であった。肺門周囲間質性陰影がやや増加しており、基礎にびまん性炎症があると判断された。心／縦隔のシルエットサイン、気管、及び主気管支の所見は正常であった。上腹部に胃瘻の経皮チューブが認められ、上腹部のその他所見は正常であった。 Day 289 の臨床検査結果は、ナトリウムが 135mmol/L（基準範囲：137～147mmol/L）、クロールが 107mmol/L（基準範囲：98～10^6mmol/L）、カルシウムが 8.3mg/dL（基準範囲：9.0～10.8mg/dL）、BUN が 4mg/dL（基準範囲：9～18mg/dL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 290）の臨床検査結果は、カルシウムが 8.7mg/dL（基準範囲：9.0～10.8mg/dL）、CRP が 9.31mg/dL（基準範囲：0.00～0.30mg/dL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 291）に被験者は amoxicillin/clavulanate を継続したまま退院し、両肺上葉の肺炎の転帰は同日に回復と判断された。

両肺上葉の肺炎による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、両肺上葉の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、両肺上葉の肺炎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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 299）、被験者は激越（MedDRA PT：激越）を発現した。母親から、被験者は疼痛で激越を来している様に見えると報告があった。母親は、gabapentin の増量を試み、被験者を落ち着かせるため diazepam を頓用で投与した。Day 299 、問題が持続しているため、母親は被験者を救急科に受診させた。被験者は激越の原因を検討する検査及び観察を受けるため入院したが、明らかな異常は認められなかった。diazepam は 5mg（6 時間おき）から 7.5mg（6

時間おき）に増量された。同日の腹部X線検査では、ガスの充満により拡張した小腸の腸管ループが腹部中央に認められ、イレウスの可能性があったが腸管部分閉塞を除外することはできなかった。腹腔内遊離ガスは認められず、消化された内容物を示すと考えられる層状の陰影が胃に認められ、骨格のマクロ所見は以前の検査と同様であった。胸部X線検査も行われ、肺容積の軽度減少、肺門部周囲の軽度の陰影、著しくガスが充満した腸管ループが認められ、新規の限局性のコンソリデーション、気胸及び胸水、並びに心陰影の拡大は認められなかった。腰部X線検査で新規の急性期の骨折や脱臼を示す所見はなかった。同日の臨床検査結果は、血中ブドウ糖が74mg/dL（基準範囲：報告なし）、カリウムが3.1mmol/L（基準範囲：3.5～5.5mmol/L）、BUNが2mg/dL（基準範囲：9～18mg/dL）であった。20■ 年■ 月■ 日（Day 301）に被験者は退院し、激越の転帰は同日に回復と判断された。

激越による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、激越の重症度を中等度、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、激越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。

20■ 年■ 月■ 日（Day 337）、被験者はRSウイルス気管支炎（MedDRA PT：RSウイルス気管支炎）及び誤嚥性肺炎（MedDRA PT：誤嚥性肺炎）を発現した。Day 337 、被験者はRSウイルス気管支炎及び誤嚥性肺炎により治験実施医療機関を受診した。被験者は発熱しており、陥没呼吸及び吸引を要する分泌物が認められた。同日のPCR検査で、RSウイルスは陽性、A型／B型インフルエンザウイルスは陰性であった。同日の他の関連する臨床検査では、CRPが6.3mg/dL （基準範囲：0～0.30mg/dL）、白血球数が17.3K/uL（基準範囲：5.5～15.5K/uL）であった。同日の胸部X線検査で気管支周囲の肥厚が認められた。同日にネブライザーの使用、並びにazithromycin及びprednisoneの1日2回の投与が開始された。20■ 年■ 月■ 日（Day 338）、誤嚥性肺炎の疑いにより、ampicillin/sulbactamの静脈内投与が開始された。二相式陽圧換気、ネブライザー、及び高周波胸壁振動ベスト療法による呼吸補助療法も行われた。20■ 年■ 月■ 日（Day 339）の胸部X線検査で肺門周囲及び心臓後方の陰影が悪化していた。同日の臨床検査結果は、CRPが18.34mg/dL、白血球数が5.3K/uLであった。20■ 年■ 月■ 日（Day 341）、ampicillin/sulbactamはamoxicillin/clavulanicに変更された。baclofen及びclonidineが増量された。被験者は酸素療法を継続したまま、眠っている間に帰宅した。20■ 年■ 月■ 日（Day 344）に被験者が退院した際、amoxicillin/clavulanic、azithromycin及びprednisoneの投与は中止された。RSウイルス気管支炎及び誤嚥性肺炎の転帰は Day 344 に回復と判断された。

RSウイルス気管支炎及び誤嚥性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、RSウイルス気管支炎及び誤嚥性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、RSウイルス気管支炎及び誤嚥性肺炎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：てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（17 件）

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 6[redacted].5kg 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[redacted] 年～持続中）、脛骨骨折（20[redacted] 年）、大腿骨前捻（20[redacted]年～持続中）、脛骨捻転（20[redacted] 年～持続中）、脳梁離断（20[redacted] 年）、及び発育遅延（19[redacted] 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、clonazepam、lamotrigine、及び zonisamide 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 0.2mg/kg/日の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）に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 182）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 209）に 0.8mg/kg/日に移行したが、既に最大用量である 30mg/日に到達していたことから、実質的な用量変更はなかった。パート 2 での併用薬は、clonazepam、lamotrigine、及び zonisamide であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 177）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（1 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）の午後 9:00、被験者は誤って治験薬と共に父親の薬（rosuvastatin 20mg、tamsulosin 4mg、memantine XR 28mg、vortioxetine 10mg 及び D3 2000IU）を服用してしまった（非重篤な有害事象として報告された）。vortioxetine は併用禁止薬と判断した。母親は深夜にこのことを治験責任医師に報告した際、被験者は脈拍数がやや高かったが普段通りの様子であったと報告した。治験責任医師は、被験者を病院受診させる必要はなく、発作治療薬の clonazepam 1.5mg、zonisamide 100mg、及び lamotrigine 100mg を投与するようにと指導した。しかし母親は、誤投与された薬剤にこれらの発作治療薬を更に追加することの影響を恐れ、投与しなかった。Day 177 の午前 6:50、発作が出現してレスキュー薬の clonazepam を 2 錠投与したが、発作は 56 分持続した。てんかん重積状態（1 件目）の転帰は同日に回復と判断された。てんかん重積状態（1 件目）による治験薬の投与変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（2 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。母親から治験コーディネーターに連絡があり、被験者が 27 分前から発作を発現していると報告された。母親は、レスキュー薬として lorazepam を投与してもよいか確認したくて連絡した。治験責任医師はレスキュー薬としてlorazepam を処方していたが、他の医師が新規のレスキュー薬（詳細不明）を処方した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 196）に被験者はレスキュー薬として lorazepam の投与を受けたが奏効はせず、その後に治験責任医師と話し合った際はレスキュー薬を変更しない方がよいという判断であった。治験責任医師はレスキュー薬として lorazepam を投与した方がよいと確認したが、lorazepam 投与後も発作は更に 25 分間持続した。母親に詳細を確認すると、11 分間の群発発作（発作間隔が近すぎて数えられなかった）の後、41 分間持続する発作が出現し、この間も被験者は意思疎通が可能であった。

治験責任医師は発作の原因は治験薬の用量が少なすぎることだと思っており、被験者が lorazepam を継続した状態で 20■ 年■ 月■ 日（Day 209）に治験薬が 0.6mg/kg/日から 0.8mg/kg/日になった。なお、被験者は 0.6mg/kg/日の段階で既に最大用量の 30mg/日に到達しており、0.8mg/kg/日に移行しても実質的な増量とはならなかった。てんかん重積状態（2 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 215）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（3 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。20 分間持続する群発発作があったことを母親が 3 時間後に報告した。午前 0:20 頃、被験者は 56 分間持続する発作を発現した。発作活動は停止することなく持続し、意思疎通を試みたが被験者は応答できなかった。午前 0:40 頃にレスキュー薬として lorazepam（1mL）を投与したが、発作は更に 36 分間持続した。てんかん重積状態（3 件目）の転帰は同日に回復と判断された。治験責任医師は、治験薬増量の効果が得られるまでまだ時間がかかると考えた。てんかん重積状態（3 件目）による治験薬の投与変更はなかった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 217）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（4 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。午後 4:23～5:08 にかけて、45 分間の発作（群発発作ではなく 1 回の発作）が発現した。発作の持続中、被験者は意思疎通可能であり、発作発現から 15 分の時点で lorazepam 1mL が投与された。手首式血圧計の測定では、発作中の血圧は 151/87、脈拍数は 140～150 であった。発作が止まった後（午後 5:15）の血圧は 130/80 であった。てんかん重積状態（4 件目）の転帰は同日に回復と判断された。治験責任医師は、これまでの被験者の発作タイプを踏まえると、治験薬増量の効果が得られるまでまだ時間がかかると考えた。てんかん重積状態（4 件目）による治験薬の投与変更はなかった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 231）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（5 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。レスキュー薬の投与はなかった。1 回の発作が 62 分間持続した。てんかん重積状態（5 件目）の転帰は同日に回復と判断された。てんかん重積状態（5 件目）による治験薬の投与変更はなかった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 245）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（6 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。レスキュー薬の投与はなかった。1 回の発作が 43 分間持続した。てんかん重積状態（6 件目）の転帰は同日に回復と判断された。てんかん重積状態（6 件目）による治験薬の投与変更はなかった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 248）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（7 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。lorazepam が投与された。1 回の発作が 46 分間持続した。てんかん重積状態（7 件目）の転帰は同日に回復と判断された。20■ 年■ 月■ 日（Day 251）、被験者は本治験を早期中止し、同日に ZX008 を 0.4mg/kg/日までの漸減を開始した。20■ 年■ 月■ 日（Day 255）には更に 0.2mg/kg/日まで漸減し、20■ 年■ 月■ 日（Day 259）には投与を中止した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 254）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（8 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（8 件目）は治験薬中止のための漸減期間中に発現した。てんかん重積状態（8 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 258）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（9 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。1 回の発作が 62 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（9 件目）は治験薬中止のための漸減期間中に

発現した。てんかん重積状態（9 件目）の転帰は同日に回復と判断された。てんかん重積状態（9件目）による治験薬の投与変更はなかった。Day 259 、治験薬の投与が中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 264）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（10 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。レスキュー薬の投与はなかった。1 回の発作が 40 分間持続した。てんかん重積状態（10 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 272）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（11 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、安全性追跡調査期間／心血管所見の追跡調査期間の Visit 23 の診察があった。同日の夕方に発作が生じ、1 回の発作が 55 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（11 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 275）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（12 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、車で自宅に向かっている最中に発作が生じ、1 回の発作が 35 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。被験者は安全性追跡調査期間に入っていた。てんかん重積状態（12 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 276）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（13 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、1 回の発作が 50 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。被験者は安全性追跡調査期間に入っていた。てんかん重積状態（13 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 281）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（14 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、1 回の発作が 54 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（14 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 283）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（15 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、自宅で発作が生じ、1 回の発作が 49 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（15 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 287）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（16 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、自宅で発作が生じ、1 回の発作が 42 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（16 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 289）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（17 件目）が発現し、医学的に重要であるため重篤な有害事象と判断された。同日、自宅で発作が生じ、1 回の発作が 52 分間持続した。レスキュー薬の投与はなかった。てんかん重積状態（17 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

治験薬の最終投与日は Day 259 であった。治験薬の投与中止後も、てんかん重積状態の発現は止まらなかった。最終投与後の発現であったため、てんかん重積状態（10～17 件目）及び Day 296 に発現したてんかん重積状態による治験薬の投与変更措置は「該当せず」であった。

治験責任医師は、てんかん重積状態（6 件目）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。その他の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。

治験依頼者は、てんかん重積状態（1～17 件目）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：発作頻度の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）

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2[redacted].5kg 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）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted] 年～持続中）、骨髄移植（20[redacted] 年）、便秘（20[redacted] 年～持続中）、消化不良（20[redacted] 年～持続中）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～持続中）、不眠症（20[redacted] 年～持続中）、肝生検（20[redacted] 年）、カテーテル除去（20[redacted] 年）、複合型免疫不全（20[redacted] 年～持続中）、開頭（20[redacted] 年）、自閉症スペクトラム障害（20[redacted] 年～持続中）、脳梁離断（20[redacted] 年）、発育遅延（20[redacted] 年～持続中）、及びコミュニケーション障害（20[redacted] 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、diphenhydramine hydrochloride、clonidine、pyridoxine hydrochloride、colecalciferol、clobazam、ferrous sulfate、ibuprofen、immunoglobulins、levothyroxine、macrogol 3350、ranitidine hydrochloride、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 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/日の投与、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 114）に非盲検継続投与期を開始した。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 170）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 204）には 0.8mg/kg/日まで増量した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 289）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 464）には 0.4mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬は、diphenhydramine hydrochloride、clonidine、pyridoxine hydrochloride、colecalciferol、clobazam、ferrous sulfate、ibuprofen、immunoglobulins、levothyroxine、macrogol 3350、ranitidine hydrochloride、及び topiramate であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 279）、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。 Day 279 、被験者は脳波検査を目的に入院した。背景脳波の全般化した徐波及び律動の異常（disorganized）は、非特異的な（病因を特定できない）両側の脳機能不全を示していた。右脳で間欠性の脳波減衰が増加しており、基礎にある脳皮質機能不全の増強が示唆された。これらの発作中／発作間欠期の異常所見からてんかん性脳症が示唆され、発作は焦点性であると判断された。この他の所見として、全般性及び多焦点性棘波、不規則性多棘波及び鋭波による放電が左脳優位に多数認められ、睡眠からの覚醒と臨床的に相関する脳波・臨床的発作が多発し、左脳優位の脳波減衰／突発性速波活動と共に左方共同偏視、及び頭部の左側偏位が認められ、左腕の挙上、手の急速な運動、及び 5～8 秒間持続する硬直もときどき認められた。ほとんどないが、右脳の背景活動減衰が認められる発作も認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）、被験者は退院し、発作頻度の増加の転帰は回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282）の脳・下垂体の造影 MRI 像を治験責任医師が読影し、外科処置による変化以外に異常は認められなかった。MRI 像の下垂体所見は正

常であり、下垂体局在病変は認められなかった。完全脳梁離断術の術後変化が再度確認され、開頭部位の奥深くまで軽度の平滑な硬膜肥厚が認められた。前回検査と比較して透明中隔上面が左方偏位し、左側脳室の内径が縮小しており、術後によく認められる特徴であった。全般性の右大脳の体積減少と共に脳萎縮による右側脳室の拡大が認められ、前回検査と同様に脳室周囲白質軟化症が両側（右側優位）に再度確認された。

発作頻度の増加により、治験薬は Day 289 に 0.6mg/kg/日まで減量された。

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なしと判断した。

メディカルモニターは、発作頻度の増加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 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：肺炎（MedDRA PT：肺炎）

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 8[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。維持期ではベースライン時の体重に基づいて 1[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）、不規則月経（20[redacted] 年～持続中）、血中ナトリウム減少（発症年不明）、食物アレルギー（20[redacted] 年～持続中）、細胞遺伝学的異常（発症年不明～持続中）、多嚢胞性卵巣（20[redacted] 年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～持続中）、いびき（20[redacted] 年～持続中）、体重増加（20[redacted] 年～持続中）、遺伝子突然変異（19[redacted] 年～持続中）、認知障害（発症年不明～持続中）、測定障害（発症年不明～持続中）、統合運動障害（発症年不明～持続中）、傾眠（発症年不明）、及び喘息後急性筋萎縮症（19[redacted] 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、loratadine/ pseudoephedrine sulfate、clobazam、felbamate、ビタミン類、sodium chloride、valproic acid、及び ergocalciferol 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 107）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 130）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 163）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は loratadine/ pseudoephedrine sulfate、clobazam、felbamate、ビタミン類、sodium chloride、valproic acid、及び ergocalciferol であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）、肺炎（MedDRA PT：肺炎）が発現した。母親によると、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 138）の起床時に普段よりも疲労を感じていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）、被験者はかかりつけの小児科を受診し、A 群レンサ球菌迅速検査の結果が陽性であった。amoxicillin が投与されたが、その後数日間、被験者は徐々に嗜眠を来し、食事や排尿をほとんどしなくなった。Day 141 、被験者の反応が少なくなったため、母親は救急医療サービスを呼んだ。被験者の酸素飽和度（SpO_2）から酸素レベルが低下していると判断されたため、救急医療サービスは被験者にリザーバーなしの酸素マスクを着用させた。救急科到着時、被験者の SpO_2 は 94%～100%、呼吸

数は 14～21 であった。同日、被験者は ICU に入室した。ICU を出た後、被験者は一般病棟で入院し、肺炎に対して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 142～149）に ceftriaxone 2g が静脈内投与され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 144～148）に doxycycline 10mg が投与された。呼吸療法も開始された。被験者は酸素療法からの離脱が困難であり、呼吸器科チームとのコンサルテーションが行われた。胸部 CT 検査の実施を勧められ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）に検査した結果、少量の胸水及び多巣性肺炎が認められた。入院期間を通して被験者の呼吸状態は改善したが、退院前に酸素療法から完全に離脱することはできなかった。酸素療法及び注意深い呼吸器のフォローアップを継続したまま、Day 149 に被験者は退院した。肺炎の転帰は同日に回復と判断された。退院時の SpO_2 は93%であった。

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、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、肺炎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：食欲喪失（MedDRA PT：食欲減退）、A 型インフルエンザ感染（迅速 PCR 法で A 型インフルエンザウイルス RNA 陽性）（MedDRA PT：インフルエンザ）、肺炎（MedDRA PT：肺炎）

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 4[redacted].2kg 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 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[redacted]年～持続中）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（20[redacted]年～持続中）、てんかん（20[redacted]年～持続中）、及び発育遅延（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 calcium carbonate、clobazam、ferrous gluconate、levetiracetam、phenytoin、rufinamide、colecalciferol、macrogol、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 94）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 104）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 135）には 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 196）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 calcium carbonate、colecalciferol、clobazam、ferrous fumarate、levetiracetam、phenytoin、rufinamide、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）、食欲喪失（MedDRA PT：食欲減退）が発現し、入院期間の延長に至ったこと及び医学的に重要であることから、重篤な有害事象と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 282）に Visit 20 の来院があり、介護者の報告によると、食欲喪失は Day 197 に始

まっており、被験者が肺炎及びA型インフルエンザ感染（下記に詳述）によって入院した際も完全な回復には至っておらず、食欲喪失によって入院期間が延長した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 236）、軽度の発熱及び食欲喪失に伴って咳嗽が認められるようになり、paracetamolの投与が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）、被験者は抜歯のため歯科を受診し、ibuprofenの投与が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238）、発熱が持続していたため、被験者は救急車を利用せずクリニックを受診し、amoxicillinの投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）、被験者は近医を受診し、同日に入院した。鼻カニュラを介した低流量酸素療法（最大2L）が必要となった。ベースライン時の被験者は自宅で母親の介助を受けながら食事をすべて経口摂取していたが、入院中はごく少量の食事しか経口摂取できなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 241）、食事及び薬剤投与のため経鼻胃管が挿管された。

Day 241、被験者は迅速PCR法によるA型インフルエンザウイルスRNA陽性となり、A型インフルエンザ感染（MedDRA PT：インフルエンザ）を発現した。B型インフルエンザウイルス及びRSウイルスは陰性であった。同日、胸部X線検査が行われ、右胸に肺炎（MedDRA PT: 肺炎）の合併が認められた。同日に再撮影した胸部X線検査の所見を先の検査と比較すると、右胸に少量～中等量の胸水が新規に認められ、右肺の肺胞性疾患は不変であり、気胸は認められなかった。A型インフルエンザ感染及び肺炎は、入院に至ったこと及び医学的に重要であることから、重篤な有害事象と判断された。clindamycin 420mg（8時間おき）及びazithromycin 210mg（1日1回）（いずれも適応症不明）、並びに合併した肺炎に対してceftriaxone 2g（1日1回）が静脈内投与され、A型インフルエンザ感染に対してoseltamivir 75mg（1日3回）が経口投与された。amoxicillinの投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 242）に被験者を信頼できる他院に転院させる要望が出された。移送中、被験者は呼吸補助を必要としなかった。 Day 242 胸部X線検査では、右肺に感染性とみられる肺胞性の斑状陰影が認められた。同日に再撮影した胸部X線検査では、右肺下葉の含気量はごくわずかに改善しており、右肺上葉の斑状陰影は更に軽度になっていた。 clindamycin及びazithromycinは不要であると転院先が判断し、投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 244）の胸部超音波検査では、右胸に無エコーの少量～中等量の胸水が認められた。抗生物質のグレードダウンが開始され、ceftriaxoneがamoxicillin 880mgへ変更された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 250）、被験者に発熱、頻脈、及び低血圧（非重篤）が認められamoxicillinから再変更されたceftriaxone 2gが静脈内投与された。同日の胸部X線検査の所見を前回検査と比較すると、右肺下葉の含気量は改善しており、右肺下葉に気管支周囲の肥厚が認められ、新規のコンソリデーション、胸水及び気胸は認められなかった。A型インフルエンザ感染の転帰は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 245）に回復と判断された。血液培養検査で微生物増殖がないことを確認してから、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）にamoxicillinの投与が再開された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 256）、経鼻胃管を抜管して経過を診ている間に血液や胆汁の混入がない嘔吐が認められた。経口摂取の忍容性がないと判断され、被験者の経鼻胃管は再挿管された。その後、非重篤な吐血が1回認められ、これには経鼻胃管によって持続している胃炎だけでなく、挿管による外傷も関連していると判断された。吐血に対してpantoprazoleの投与が開始され、吐血の再発は認められなかった。胃腸出血が理由で経口薬は静注薬に変更され、ceftriaxone 2gは静脈内投与に戻された。退院前にpantoprazoleは変更され、最終的にはlansoprazoleが投与された。 Day 256、経鼻胃管の位置を確認するために腹部X線検査が行われ、消化管閉塞はないと判断された。X線像では経鼻胃管の尖端が胃の中に認められ、腸内ガス貯留パターンは非特異的で腸管は拡張しておらず、鏡面像が散見され、直腸内にガス及び便を認めた。閉塞を疑わせる所見はなく、腸管外に遊離したガス、腫瘤、及び病的石灰化は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 257）、腹部及び骨盤部の超音波検査が行われ、虫垂炎や腸重積症の所見は認められなかった。著明な総胆管が認められ、結石や腫瘤によって閉塞している所見

はなく、門脈周囲に非特異的だが炎症又は感染と考えられる軽度の高エコーが認められた。同日行われた鼻咽喉・呼吸器のウイルス複合アッセイの結果は陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 259）に amoxicillin 880mg の経口投与が開始され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 260）に中止された。肺炎の転帰は Day 260 に回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 261）に経鼻胃管を再度抜管した際、被験者は経口摂取及び薬剤内服について忍容性が認められたが、経口摂取困難も伴っていた。しかし、経鼻胃管が再挿管されることはなかった。被験者の経口摂取困難（食事及び内服の拒否、並びに飲水の限界）が持続していることを踏まえ、母親は胃瘻チューブの相談ができる専門科に紹介して欲しいと希望した。退院前の一昼夜、被験者は一時帰宅した。家族に伴われて被験者が病院に帰棟した際、自宅での被験者の経口摂取は改善しており、安心して退院できそうだと保護者から報告があった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 263）、被験者は退院し、食欲喪失の転帰は同日に回復と判断された。退院当日、被験者の様子は全体的に良好で、バイタルサインは安定しており、十分な食事が可能で、薬剤内服にも忍容性があった。このため、経鼻胃管なしで被験者を帰宅させてよいと判断された。

A 型インフルエンザ感染、肺炎及び食欲喪失による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、A 型インフルエンザ感染及び肺炎の重症度を高度、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、A 型インフルエンザ感染及び肺炎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。また、食欲喪失は予期しない有害事象であり、治験薬との因果関係をありと判断した。

被験者番号：[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：低アルブミン血症（MedDRA PT：低アルブミン血症）

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 0.8mg/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 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、発作（seizures）（19[redacted]年～持続中）、不規則月経（19[redacted]年～持続中）、胃瘻造設術（20[redacted]年）、側弯症（20[redacted]年～持続中）、脊椎ロッド挿入（20[redacted]、ブドウ球菌感染（20[redacted]年～持続中）、及び脳症（19[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は cyanocobalamin/ ferric pyrophosphate/ lysine hydrochloride/ pyridoxine hydrochloride/ sodium benzoate/ sorbic acid/ thiamine hydrochloride、levetiracetam、paracetamol、valproate sodium、及び calcium/ magnesium/ vitamin D 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/日まで漸減した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）には 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年

[redacted]月[redacted]日（Day 203）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 294）には 0.8mg/kg/日（上限の 30.0mg/日）まで増量した。パート 2 での併用薬は cyanocobalamin/ ferric pyrophosphate/ lysine hydrochloride/ pyridoxine hydrochloride/ sodium benzoate/ sorbic acid/ thiamine hydrochloride、influenza vaccine、levetiracetam、paracetamol、valproate sodium、calcium/ magnesium/ vitamin D、及び cefalexin であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）、被験者は低アルブミン血症（MedDRA PT：低アルブミン血症）を発現した。発現前の 2 年間にわたり、被験者は徐々に食事をしなくなっていた。本治験の盲検期が開始される 1 年前から、被験者の食欲喪失は始まっていた。本治験の盲検期開始後すぐ、被験者の食欲は更に減退した。20[redacted]年[redacted]月に 4[redacted]kg あった体重は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −32）（本試験盲検期の開始時）に 4[redacted]kg まで急減した。Day 294 、治験薬が 30.0mg/日まで増量された。本試験開始直後の 6 ヵ月間は被験者の体重は一定のまま推移し、20[redacted]年[redacted]月時点で 4[redacted]kg だった。その後、被験者の体重は増加し始め、20[redacted]年[redacted]月は 4[redacted].4kg であったが、このときは被験者の末梢性浮腫が最も悪化した時点でもあった。被験者に体重減少及び肝機能異常の発現はなく、試験期間中は発作が改善していたと報告された。盲検期に参加する前、被験者のアルブミン（基準範囲：3.5～5.5g/dL）は 3.1～3.9g/dL の範囲で推移していた。本試験の非盲検継続投与期（パート 2）開始後の推移は、20[redacted]年[redacted]月が 2.4g/dL、20[redacted]年[redacted]月が 2.2 g/dL（いずれも日にち不明）であり、この頃に被験者の浮腫は最も悪化していた。蛋白尿を示す所見は認められなかった。経胸壁心エコー検査（検査日不明）を一通り行い、心機能は正常であると確認された。本試験パート 2 開始以降、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼがわずかに上昇していたが、その他の肝酵素、ビリルビン、及び肝超音波検査はいずれも正常所見であった。

経口摂取減少に伴い、経皮的内視鏡下胃瘻チューブを介した栄養補給として高カロリー栄養剤 250ml（1 日に 2～3 回）が投与され、被験者は 47g/日の蛋白質を摂取した（被験者の体重に基づいて算出される蛋白の推奨摂取量は 35g/日）。直近の 12 ヵ月間で被験者の排便習慣が変化していた。20[redacted]年には 1 日 1 回の便通で軟便を認めていたのが、1 日あたり平均 4 回のゆるい便に変化した。20[redacted]年[redacted]月初旬、被験者はかかりつけの消化器科を受診した。肝機能検査で被験者に認められた軽度の異常は比較的安定しており、問題にならないと医師は考えた。医師は、被験者の低アルブミン血症の原因は肝臓の合成機能の問題ではなさそうだが、蛋白漏出性胃腸症を精査する合理的根拠もないと考えた。α1-アンチトリプシン、便中エラスターゼ及び便中カルプロテクチンを検討するため、便検査が行われた。本試験の盲検期に入って、被験者の全般強直間代発作は著しく減少した。全般強直間代発作の週あたりの平均回数は、スクリーニング期が 14 回、盲検期が 3.4 回、非盲検継続投与期が 2.5 回であった。強直発作についても同様の改善が認められた。被験者によると、末梢性浮腫は変動的であったが、目下のところは浮腫がなく、コントロールできていた。1 日に複数回のゆるい便は持続しており、疲労の継続を伴っていた。便検査の結果は、本報告時点で未入手であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 294）に認められた臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 40U/L（基準範囲：9～34U/L）、アルブミン 2.4g/dL（基準範囲：3.5～5.5g/dL）、クレアチンキナーゼ（CK）19U/L（基準範囲：25～210U/L）、クレアチニン 0.47mg/dL（基準範囲：0.49～1.12mg/dL）、免疫グロブリン M 279mg/dL（基準範囲：40～230mg/dL）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 141U/L（基準範囲：7～38U/L）、ヘモグロビン 11.9g/dL（基準範囲：12.0～16.0g/dL）、リンパ球 66.7%（基準範囲：15.0%～45.0%）、平均赤血球容積（MCV）100.8fL（基準範囲：82.0～98.0fL）、好中球 24.5%（基準範囲：40.0%～80.0%）、尿中亜硝酸塩陽性、尿 pH 8.5（基準範囲：

5.0～8.0)、血小板 120×10³/uL（基準範囲:140～400×10³/uL)、総蛋白 5.3g/dL（基準範囲:6.0～8.0g/dL)、赤血球 3.56×10⁶/uL（基準範囲：3.90～5.40×10⁶/uL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 315）に認められた臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 63 U/L（基準範囲：9～34U/L）、アルブミン 2.3g/dL（基準範囲：3.5～5.5g/dL）、カルシウム 8.1mg/dL（基準範囲：8.5～10.5mg/dL）、CK 19U/L（基準範囲：25～210U/L）、クレアチニン 0.45mg/dL（基準範囲:0.49～1.12mg/dL)、免疫グロブリン M 310mg/dL（基準範囲:40～230mg/dL)、プロラクチン 504IU/mL（基準範囲：102～496IU/mL）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 147U/L（基準範囲：7～38U/L）、リンパ球 73.0%（基準範囲：15.0%～45.0%）、MCV 102.4fL（基準範囲：82.0～98.0fL)、好中球 22.2%（基準範囲:40.0%～80.0%)、総蛋白 5.2g/dL（基準範囲:6.0～8.0g/dL)、及び赤血球 3.64×10⁶/uL（基準範囲：3.90～5.40×10⁶/uL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 378）に認められた臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 69U/L（基準範囲:9～34U/L)、直接ビリルビン 0.23mg/dL（基準範囲:0.00～0.20mg/dL)、アルブミン 2.2g/dL（基準範囲：3.5～5.5g/dL）、カルシウム 8.2mg/dL（基準範囲：8.5～10.5mg/dL）、CK 16U/L（基準範囲：25～210U/L）、クレアチニン 0.41mg/dL（基準範囲：0.49～1.12mg/dL）、プロラクチン 611IU/mL（基準範囲：102～496IU/mL）、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ 138U/L（基準範囲：7～38U/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 461）、末梢性浮腫が回復しないことを気にかけた介護者は、規定来院日ではなかったが被験者を外来受診させた。同日の被験者の体重は 5[redacted].5kg であった。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 462）、被験者は未回復の低アルブミン血症の精査を目的に入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 464）の胸部及び腹部 X 線検査では、新規の異常は認められなかった（20[redacted] 年から認められている脊椎ロッド及び側弯症が再確認された）。腹部超音波検査（検査日不明）で特異的異常は認められなかった。Day 464 の臨床検査結果は、アルブミンが 1.8g/dL（基準範囲:3.5～5.0g/dL)、血中アルカリホスファターゼが 100U/L（基準範囲:30～110U/L）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）の臨床検査結果は、アルブミンが 2.1g/dL（基準範囲：3.5～5.0g/dL）、アルカリホスファターゼが 121U/L（基準範囲：30～110U/L）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 467）、albumin 20%が 1 単位投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 469）の臨床検査結果は、γ-グルタミルトランスフェラーゼが 103U/L（基準範囲：7～38U/L）、アルブミンが 2.2g/dL（基準範囲：3.5～5.5g/dL）、アルカリホスファターゼが 90U/L（基準範囲：30～110U/L）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 472）の臨床検査結果は、γ-グルタミルトランスフェラーゼが 130U/L（基準範囲：7～38U/L）、アルブミンが 2.5g/dL （基準範囲：3.5～5.50g/dL）、アルカリホスファターゼが 121U/L（基準範囲：30～110U/L）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 473）、胃内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が行われた。食道、胃、及び十二指腸（確認できた範囲）の胃内視鏡検査所見はいずれも正常であった。回腸（確認できた範囲）及び結腸（全体）の結腸内視鏡検査所見は正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 474）に被験者は退院し、低アルブミン血症の原因特定には至らなかった。本報告時点で、低アルブミン血症の転帰は未回復と判断された。

低アルブミン血症による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、低アルブミン血症の重症度を中等度、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。

治験依頼者は、低アルブミン血症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。