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）（6 件）

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].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].8mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、喘息（20[redacted]年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、思春期早発症（20[redacted]年～持続中）、尿閉（発症年不明～持続中）、心房中隔欠損症（発症年不明～持続中）、脳性麻痺（20[redacted]年～持続中）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は clobazam、clonidine、ethosuximide、midazolam、valproate sodium、修正アトキンズ食、及び三叉神経刺激法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（1 件目）を発現し、入院した。焦点発作／全般発作の群発発作が遷延化し、被験者は救急科を受診した。発作の概略は、40 秒間の全般強直間代発作（1 回）、60 秒間の全般強直間代発作（1 回）、意識障害を伴う 3～5 分間群発した焦点発作 1 回、20 秒間の強直発作（1 回）、20 分間群発した焦点発作（1 回）であった。救急科では 15:00 に midazolam 5mg、17:00 に midazolam 5mg、19:00 に midazolam 10mg を投与し、20:34 に levetiracetam を静脈内投与した後、これらの発作は消失し、被験者は意識清明となって相方向のコミュニケーションが可能となった。先の発作から約 4 時間後、別の群発発作が発現した。発現後 6 分以内に midazolam が投与され、この群発発作は消失した。levetiracetam が静脈内投与され、paracetamol も投与された。その後に新たな発作の発現はなかった。入院中の全血球数、電解質、肝機能検査、血液ガス分析の結果はいずれも正常であった。異常値も認められ、グロブリンが 24g/L（低値）、アルカリホスファターゼが 99U/L であった。酸素分圧（pO_2）は 45mmHg であった。被験者は観察を受けるため一晩入院し、軽度の咽喉発赤及び左耳の鼓膜穿孔が認められた。被験者は、非重篤な軽度のウイルス性疾患の診断を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に新たな発作は認められず、被験者は同日に退院した。発作増強（1 件目）は同日に回復と判断された。ウイルス性疾患は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）に回復と判断された。

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

中も、治験薬の投与は継続された。発作増強（2 件目）は Day 32 に回復と判断された。 20■ 年■ 月■ 日（Day 33）に被験者は退院した。

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

発作増強（3 件）による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作増強（1 件目）の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。発作増強（2 件目）の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。発作増強（3 件目）の重症度を中等度、治験薬との因果関係を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、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断した。

20■ 年■ 月■ 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■ 年■ 月■ 日（Day 142）には 0.4mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 175）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 clobazam、clonidine、ethosuximide、midazolam、valproate sodium、修正アトキンズ食、及び三叉神経刺激法であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 198）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（4 件目）を発現した。20■ 年■ 月■ 日（Day 192）、ウイルス性胃腸炎と考えられる症状、及び発作増強が発現した。ウイルス性胃腸炎の症状は、食欲減退、悪心、腹痛、嘔吐／レッチング、及び発熱であった。20■ 年■ 月■ 日（Day 197）、被験者は救急科を受診し、levetiracetam 1g（導入量）の静脈内投与を受け、改善が認められたため帰宅した。同日の全血球数は、ヘモグロビン値が 177g/L（基準範囲：135～175g/dL）であった以外は正常であった。生化学検査の結果は、ナトリウムが 131mmol/L（基準範囲：133～144mmol/L）、浸透圧が 275mmol/L（基準範囲：275～295mmol/L）、アルブミンが 49g/L（基準範囲:32～47g/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼが 41U/L（基準範囲:5～30U/L）、及び補正カルシウムが 2.13mmol/L（基準範囲：2.2～2.65mmol/L）であった以外は正常であった。溶血 3+であったため、カリウム、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、リン酸塩、ビリルビン、鉄、及び CK は評価できなかった。 Day 198 、被験者は発作の増強により入院した。同日の脳波検査の所見はベースライン時以前と比較すると改善しており、ミオクローれん縮／スパズム運動と臨床的相関がある棘波／鋭波の放電が認められた。ウイルス性胃腸炎の症状は 20■ 年■ 月■ 日（Day 199）に回復したが、発作増強（頻回のミオクローれん縮、顎のスパズム運動、及び最近再発した睡眠中の夜間強直発作）は持続していた。経過から判断して、治験薬の投与により被験者の発作は著しく減少した。 Day 199 に被験者は退院し、発作増強（4件目）の転帰は回復と判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（5 件目）を発現した。Day 205 、被験者は発作増強の観察及びレスキュー薬を試す目的で再入院した。発作増強はあるが、被験者の臨床状態は良好であった。日中のミオクロニーれん縮／スパズムは減少しつつあったので、レスキュー薬を投与し、睡眠中の頻回の夜間発作が改善するかどうか試すことになった。同日の夕方、レスキュー薬として levetiracetam 1g が経口投与されたが、あまり改善は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）の夕方、レスキュー薬として lacosamide 200mg が経口投与されたが、あまり改善は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207）、valproate 500mg 及び clobazam 5mg が経口投与されたが、やはり改善は認められなかった。睡眠中に頻発する、30秒～1 分間持続する夜間強直発作が引き続き認められていた。この発作は、1601 試験開始前のベースライン時の状態を超えていなかったが、コントロールのしやすさという点では治験に参加する前に比べると著しく悪化していたことが、レスキュー薬を試してコントロールが再度得られるかを確認したことの理由であった。レスキュー薬で夜間発作の頻度は変化しなかったので、更なるレスキュー薬として抗てんかん薬を試すことは無益だと判断された。この間、被験者の日中の発作（ミオクロニー発作／スパズム）は減り続けた。このため治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎（非重篤）が治まった後、治験薬を更に長期間投与すれば、増加した夜間発作は以前のコントロール良好な状態に戻るかもしれないと期待し、ベースライン時の抗てんかん薬を変更しなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 208）、被験者は退院し、発作増強（5 件目）の転帰は回復と判断された。

発作増強（4 件目及び 5 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、発作増強（4 件目及び 5 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、発作増強（4 件目及び 5 件目）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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 304）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（6 件目）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 301）、被験者に群発発作及び強直間代発作の発現が認められるようになり、保護者がレスキュー薬として midazolam 及び levetiracetam を投与した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 303)の夜間、発作が戻って悪化し、被験者は救急車で病院に搬送され、道中で midazolamが筋肉内投与された。Day 304 の臨床検査値異常は、グロブリン 22g/L（基準範囲：25～45g/L）、静脈血ガス分析の p50 値 29.1mmHg（基準範囲：25～29mmHg）、及び静脈血ガス分析の総ヘモグロビン 176g/L（基準範囲：135～175g/L）であった。入院中、用量を変更せずに抗てんかん薬及び治験薬が投与された。レスキュー薬として levetiracetam 1～2g 及び midazolam が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 305）の右足 X 線検査で、右第 5 趾基節骨の骨体中央部に発作中の転倒によって生じた骨折が認められた。足趾骨折に対し、ibuprofen 及び paracetamol が投与された。転倒及び足趾骨折は非重篤な有害事象であると判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 306）、深い眠りが得られるよう、chloral hydrate 500mg が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 308）に被験者は退院し、発作増強（6 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

発作増強（6 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、発作増強（6 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、発作増強（6 件目）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：発作増強（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].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（上限の 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、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）、抜歯（20[redacted]年）、顔面骨骨折（20[redacted]年）、大腿骨骨折内固定（20[redacted]年）、内固定除去（20[redacted]年）、大腿骨骨折（20[redacted]年）、自閉症スペクトラム（発症年不明～持続中）、脳奇形（発症年不明～持続中）、及び知的障害（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、ferric hydroxide polymaltose 複合体、perampanel、ケトン食療法、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 97）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 111）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 140）には 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 201）には 0.8mg/kg/日（上限の 30.0mg/日）まで増量した。パート 2 での併用薬及び併用療法は lacosamide、ferric hydroxide polymaltose 複合体、perampanel、loratadine、ケトン食療法、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現した。自宅で midazolam 10mg が鼻腔内投与された。同日、被験者は救急科を受診し、軽度の発疹、痂皮形成・鼻漏、及び 5 分間持続する発作（被験者にとって日常的でない）2 回を訴えた。その後、被験者は観察の目的で入院した。入院中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）、midazolam 10mg が既に鼻腔内投与されていたのに、誤って diazepam（5mg）が偶発的に鼻腔内投与された。投薬過誤が起きた後の被験者の状態は発作が解消されて良好であったため、投与過誤は重篤な有害事象の基準を満たさないと判断された。病院では著明な発作は認められなかった。被験者のバイタルサインは安定しており、発熱もなかった。Day 111 には被験者に非重篤なウイルス性上気道感染が認められていたが、入院時点では回復しつつあった。5 分間を超えて持続する群発発作に対し被験者の普段のレスキュー薬として midazolam 5～10mg が鼻腔内投与された以外、治療薬の投与はなかった。血液検査や尿検査等は完了しなかった。ベースライン時から常用していた抗てんかん薬に加え、ケトン食療法及び迷走神経刺激療法も継続された。治験薬はすべての時点で処方箋通り投与され、投薬欠落はなかった。この他の検査は行われなかった。Day 117 、被験者に鼻漏、軽度の発疹及びウイルス性上気道感染は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 118）に被験者は退院し、発作増強の転帰は同日に回復と判断された。保護者がウイルス性上気道感染について不安を訴えたため、退院時に抗生物質（amoxicillin trihydrate /clavulanate sodium）が処方された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 124）に電話でフォローアップした際、被験者の状態は良好であると報告された。

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、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：焦点てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（2 件）、強直発作頻度増加（MedDRA PT：強直性痙攣）、焦点強直発作てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の男性であり、パート 1 のスクリーニング時の体重は 3[redacted].9kg 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 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 2[redacted].5mg/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）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は、eslicarbazepine acetate、felbamate、lacosamide、zonisamide、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 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 114）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 170）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）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、clobazam、eslicarbazepine acetate、felbamate、lacosamide、phenobarbital、zonisamide、及び迷走神経刺激療法であった。

治験責任医師は、被験者が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（Day 433～459）に入院を続けており、この入院期間中、Day 439, Day 446, 及び Day 454 にてんかん重積状態を発現していたことを確認した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 433）、強直発作頻度増加が発現し、入院に至ったことから重篤な有害事象と判断された。被験者は、てんかん重積状態の観察を目的に入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 439）、被験者は入院中に焦点てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（1 件目）を発現した。入院中、治療薬として felbamate 750mg/日、eslicarbazepine 600mg/日、lacosamide 100mg/日、及び fenfluramine 6mL（1 日 2 回）が投与され、midazolam 5mg、valproate 1100mg、及び levetiracetam 1500mg が静脈内投与された。焦点てんかん重積状態（1 件目）の転帰は Day 441 に回復と判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 446）、被験者は入院中に焦点てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）（2 件目）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 447）の MRI 検査で異常は認められなかった。入院中、治療薬として felbamate 750mg/日、lacosamide150mg/日、及び fenfluramine 6mL（1 日 2 回）が投与され、midazolam 5mg、valproate 1050mg、及び phenobarbital 350mg が静脈内投与された。焦点てんかん重積状態（2 件目）及び強直発作頻度増加の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 449）に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 454）、被験者は入院中に焦点強直発作てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）を発現した。3 件のてんかん重積状態（MedDRA PT）はいずれも、治験実施医療機関の夏季休業中に発現した。被験者は近医に入院し、ICU に入室した。臨床検査結果は入手できなかった。入院中、治療薬として felbamate 750mg/日、lacosamide150mg/日、clobazam 30mg/日、及び phenobarbital 135mg/日が投与され、midazolam 5mg 及び phenobarbital 350mg が静脈内投与された。焦点強直発作てんかん重積状態の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 457）に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 458）、入院中に phenobarbital の過量投与（MedDRA PT：過量投与）が発現し、入院に至ったことから重篤な有害事象と判断された。誤って高用量の phenobarbital が投与され（45mg を間違えて 450mg 投与した）、被験者は 1 日入院して観察を受けたが重篤な有害事象の続発は認められなかった。被験者は翌日（ Day 459 ）退院し、phenobarbital の過量投与の転帰は同日に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 462）以降、被験者に発作は認められなかった。

焦点てんかん重積状態（2 件）、強直発作頻度増加、焦点強直発作てんかん重積状態、及び phenobarbital の過量投与による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、強直発作頻度増加、てんかん重積状態（1 件目及び 2 件目）、及び phenobarbital の過量投与の重症度を中等度、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（3 件目）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、有害事象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：無力症（MedDRA PT：無力症）

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].1kg 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）、高血圧（20[redacted]～20[redacted] 年）、異常行動（20[redacted] 年～持続中）、運動失調（20[redacted] 年～持続中）、注意欠陥多動性障害（20[redacted] 年～持続中）、協調運動発達障害（20[redacted] 年～持続中）、統合運動障害（20[redacted] 年～持続中）、てんかん（20[redacted] 年～持続中）、及び知的能力障害（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 valproate sodium/ valproic acid、lamotrigine、topiramate、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 103）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。移行期の間に治験薬（ZX008 0.2mg/kg/日）の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）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 138）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）には 0.8mg/kg/日まで増量した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 246）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

（Day 285）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、valproate sodium/ valproic acid、lamotrigine、topiramate、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 210）、無力症（MedDRA PT：無力症）が発現し、顕著な障害を来した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 167）、直近の規定来院日以降、被験者に無力症が認められるとの報告を保護者から受け、治験実施医療機関は無力症を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）に発現した有害事象として報告した。治験責任医師は、この時点では無力症の最悪重症度を中等度と推測し、治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。発作の至適コントロールが得られていなかったため、非盲検継続投与期の治験薬を 0.6mg/kg/日（[redacted]mL、1 日 2 回）に増量することとなった。Day 201 の保護者からの報告によると、無力症に悪化は認められず、特記すべき有害事象の新規発現もなかった。非盲検継続投与期の治験薬を 0.4mg/kg/日から 0.6mg/kg/日に増量したことで、先行した無力症に影響が及んでいる様子はなかった。しかし、依然として発作の至適コントロールも得られてはおらず、治験責任医師は治験薬を 0.8mg/kg/日まで増量することにした。Day 246 、規定来院日ではなかったが、被験者は治験実施医療機関を受診した。診察時に保護者は、治験薬を 0.8mg/kg/日に増量して以降、被験者の無力症が悪化していることを訴えた。被験者は活動性が徐々に低下し、非常におとなしく、自分の席で一日中ふさぎ込んでおり、誰とも遊んでいなかった。被験者は簡単な質問に答えることはできたが、その答えは非常にゆっくりしていた。同日、治験薬が 0.6mg/kg/日まで減量された。無力症に対する治療薬の投与はなく、有害事象にとられた措置は治験薬の減量のみであったと報告された。無力症の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 266）に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 271）に規定来院日があり、被験者は20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 265）以降、普段通りの日常生活に戻っていることが確認された。

無力症により、治験薬は Day 246 に 0.6mg/kg/日まで減量されたと報告された。

治験責任医師は、無力症の重症度を高度、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、無力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。

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：転倒発作中の歯の脱落（MedDRA PT：歯の脱落）

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 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）（20[redacted] 年～持続中）、点頭てんかん（20[redacted]～20[redacted] 年）、便秘（20[redacted] 年～持続中）、自閉症スペクトラム障害（20[redacted] 年～持続中）、アトピー性皮膚炎（20[redacted]～20[redacted] 年）、精神的機能障害（発症年不明～持続中）、及び側弯症（発症年不明～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、clobazam、colecalciferol、macrogol 3350 / potassium chloride / sodium bicarbonate / sodium chloride、及び rufinamide 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 112）に非盲検継続投与期を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 140）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）には 0.8mg/kg/日まで増量した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 440）に 0.6mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬は、clobazam、colecalciferol、macrogol 3350 / potassium chloride / sodium bicarbonate / sodium chloride、及び rufinamide であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）、転倒発作中に歯の脱落（MedDRA PT：歯の脱落）が発現した。被験者は転倒発作を起こし、切歯を損傷した。その後、被験者は更なる発作の観察を目的に入院した。被験者に意識消失はなかった。損傷した歯は整復され、副子が添えられた。関連する臨床検査結果の報告はなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 221）、被験者は退院し、転倒発作中の歯の脱落は同日に回復と判断された。

転倒発作中の歯の脱落による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、転倒発作中の歯の脱落の重症度を中等度、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、転倒発作中の歯の脱落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）

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 11[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、発作（seizures）（19[redacted] 年～持続中）、歩行障害（19[redacted] 年～持続中）、重度精神遅滞（19[redacted] 年～持続中）、ざ瘡（20[redacted] 年～持続中）、肥満（20[redacted] 年～持続中）、高血圧（20[redacted] 年～持続中）、及び肺感染（20[redacted] 年）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は、potassium bromide、esomeprazole、lamotrigine、valproate sodium、ramipril、lacosamide、エルゴセラピー、及び理学療法であった。

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 99）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 113）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 171）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、potassium bromide、esomeprazole、lamotrigine、valproate sodium、ramipril、lacosamide、エルゴセラピー、及び理学療法であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 205）、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。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、被験者の治験を早期中止することになった。保護者

は治験薬に十分な効果がないことを懸念しており、治験実施上の制約のため治験責任医師は治験薬の増量や併用薬の追加ができなかった。治験薬の効果不十分、及び他の治療選択肢を試したいという要望を理由に、保護者は治験参加の同意を撤回することに決めた。治験中止は重篤な有害事象によるものではなかった。治験薬の漸減が開始され、0.2mg/kg/日（[redacted]mL から[redacted].5mL に減量）ずつ減量し、最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）であった。保護者によると、 Day 205 に被験者は1時間持続するてんかん重積状態を発現した。レスキュー薬としてmidazolam及びdiazepamが投与された。てんかん重積状態が常態化することのリスクに備え、bromide が 1700mg（1 日 2 回）に増量された。てんかん重積状態の転帰は Day 205 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措置は「該当せず」と報告された。

治験責任医師は、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。また、てんかん重積状態は治験薬の中止に関連すると判断した。

メディカルモニターは、てんかん重積状態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。てんかん重積状態は治験薬中止から 7 日後に発現しており、治療の中止によって引き起こされた可能性が最も高いと判断した。

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：発作の再発（MedDRA PT：痙攣発作）

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 7[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。維持期では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、発作（seizures）（20[redacted] 年～持続中）、点頭スパズム（20[redacted] 年～持続中）、頭痛（発症年不明～持続中）、及び認知障害（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、lamotrigine、valproate sodium/valproic acid、clobazam、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 125）にパート 2 を開始し、ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 136）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、lamotrigine、valproate sodium/ valproic acid、clobazam、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 256）、被験者は発作の再発（MedDRA PT：痙攣発作）を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）、被験者の治験参加は治験薬の効果不十分を理由に中止された。治験中止を判断する前の直近の治験薬投与量は 0.4mg/kg/日であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 249）、治験薬が 0.2mg/kg/日まで減量された。保護者と治験責任医師は、被験者にとって本治験の漸減期間は短すぎ、てんかん重積状態のリスクになるのではと危惧した。メディカルモニターの同意を得たうえで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（Day 249～269）にかけて 0.2mg/kg/日を投与した。 Day 256 、発作の再発が発現し、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。母親によると、16:30～18:30 にかけて 1 回の発作が停止することなく持続し、その後は 21:00 まで 1～2 分

おきに発作が認められた。発作の再発に対して midazolam 10mg が投与された。Day 256 、発作の再発の転帰は回復と判断された。

発作の再発による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作の再発の重症度を中等度、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、発作の再発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：プラセボ群

重篤な有害事象：発熱（MedDRA PT：発熱）、胸膜炎（MedDRA PT：胸膜炎）（2 件）、肺臓炎（MedDRA PT：肺臓炎）（2 件）、幻覚（MedDRA PT：幻覚）、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 2[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、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）、激越（20[redacted]年～持続中）、及び知的能力障害（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は clobazam、phenobarbital、alimemazine tartrate、valproate sodium/ valproic acid、及び ethosuximide 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 99）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 108）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 148）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は clobazam、phenobarbital、alimemazine tartrate、valproate sodium/ valproic acid、及び ethosuximide であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 163）、被験者は発熱（MedDRA PT：発熱）を発現した。同日の午後 11:30、被験者に強直発作及び 39°C の発熱が認められ、acetaminophen 300mg が投与された。その後、更に 2 回の強直発作が認められ、midazolam hydrochloride が投与された。この他、同日には腹痛及び別の発作 1 回が認められた。同日の PCR 検査でマイコプラズマ（M. pneumoniae）は陰性であった。深夜を回ってから 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164）に被験者は病院を受診し、同夜は更に 2 回の発作が認められた。同日、肺臓炎（MedDRA PT：肺臓炎）（1 件目）及び胸膜炎（MedDRA PT：胸膜炎）（1 件目）が発現し、入院に至ったことからいずれも重篤な有害事象と判断された。同日、clonazepam 0.5mg 及び持続する発熱に対する acetaminophen が投与された。高度の発熱によって引き起こされた発作は、非重篤な有害事象と判断された。発熱及び無力症の後、敗血症の症状が認められた。同日の胸部 X 線検査では胸膜嚢胞と共に肺臓炎が認められた。喀痰検査では Streptococcus pneumoniae が陽性であり、テストしたすべての β ラクタム系に対する感受性が認められた。同日の生化学検査の結果は、CRP が 5.3mg/L（基準範囲：0.0～5.0mg/L）、ブドウ糖が 6.87mmol/L（基準範囲：3.33

～5.55mmol/L）に上昇していた以外は基準範囲内の値であった。同日の血液学的検査の結果は、好中球が 9.0Giga/L（基準範囲：1.8～8.0Giga/L）、好酸球が 0.03Giga/L（基準範囲：0.10～0.50Giga/L）、リンパ球が 0.81Giga/L（基準範囲：1.5～6.5Giga/L）であった以外、基準範囲内の値であった。同日の再検査で CRP が 128.8mg/L であり、プロカルシトニンが 3.2ug/L（基準範囲：0.00～0.10ug/L）で 2.0～10.0ug/L に達していたことから敗血症と確認された。同日、血液培養検査で好気性菌及び嫌気性菌の増殖は認められなかった。尿細菌学検査でも細菌増殖は認められず、白血球が 3.2/mm^3、赤血球が 34.5/mm^3 と報告された。重篤な有害事象により、phenobarbital は Day 164 に 60mgから 70mg まで増量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 165）、ウイルス学検査で呼吸器の病原は認められなかった。追加の治療薬として cefotaxime、clonazepam、及び vancomycin が投与され、灌流維持のために輸液が行われた。 Day 165 時点では被験者に発熱や疼痛は認められず、発熱の転帰は同日に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）、被験者は退院し、肺臓炎（1 件目）及び胸膜炎（1 件目）の転帰は回復と判断された。

Day 168 、sulfamethoxazole による幻覚（MedDRA PT：幻覚）が発現し、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。同日、被験者は抗てんかん薬に加え、肺臓炎及び胸膜炎に対する治療薬として sulfamethoxazole の投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）に sulfamethoxazole の投与が中止され、cefpodoxime に変更された。sulfamethoxazole による幻覚の転帰は同日に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 181）、cefpodoxime の投与が中止された。それ以上の詳細情報は提供されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、肺臓炎（MedDRA PT：肺臓炎）（2 件目）及び胸膜炎（MedDRA PT：胸膜炎）（2 件目）が発現し、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。両事象の経過は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）までフォローされ、同日の胸部 X 線検査で肺胞性陰影の消失が確認された。肺臓炎（2 件目）及び胸膜炎（2 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 171）、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。 Day 171 、2 回の短い全般強直発作が認められ、同日に被験者は入院した。発作は自然に止まったが、2 回目の発作の後も被験者の活動は普段のレベルに回復しなかった。同日に Visit 18 を完了し、ビデオ脳波検査でミオクローヌスを伴う欠神発作が捉えられた。被験者は歩行や会話ができず、clonazepam の投与後に普段の状態に回復した。それ以上の詳細情報は提供されなかった。てんかん重積状態の転帰は Day 171 に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 172）、valproate sodium/ valproic acid の投与量が毎朝 300mg から 400mg に変更された。同日に被験者は退院した。

発熱、肺臓炎（1 件目及び 2 件目）、胸膜炎（1 件目及び 2 件目）、sulfamethoxazole による幻覚、及びてんかん重積状態による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発熱、肺臓炎（1 件目）及び胸膜炎（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。sulfamethoxazole による幻覚の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。肺臓炎（2 件目）及び胸膜炎（2 件目）の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。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、いずれの事象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：尿路感染（MedDRA PT：尿路感染）

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 2[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。維持期ではベースライン時の体重に基づいて[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）、骨嚢腫（20[redacted] 年～持続中）、後側弯症（20[redacted]年～持続中）、口蓋裂（20[redacted]～20[redacted]年）、口蓋手術（20[redacted]年）、便秘（発症年不明～持続中）、嚥下障害（20[redacted]年～持続中）、肺炎（20[redacted]年～回復時期不明）、大腿骨骨折（20[redacted]年～回復時期不明）、真珠腫（発症年不明）、細胞遺伝学的異常（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted] 年～持続中）、遠視（20[redacted]年～持続中）、気道感染（発症年不明～持続中）、滑液包炎（20[redacted]年～持続中）、運動失調（20[redacted] 年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted] 年～持続中）、反射減弱（20[redacted]年～持続中）、及び四肢不全麻痺（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は、clonazepam、calcium、colecalciferol、perampanel、rufinamide、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 112）にパート 2 を開始し、ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（Day 173）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（Day 201）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 285）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、clonazepam、calcium、colecalciferol、perampanel、rufinamide、及び zonisamide であった。

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（Day 324）、被験者は尿路感染（MedDRA PT：尿路感染）を発現し、入院した。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（Day 323）の関連する臨床検査値は、血中クレアニチンが 0.63mg/dL（基準範囲：0.7～1.2mg/dL）、CRP が 154.9mg/L（基準範囲：5.0mg/L 未満）、ヘマトクリットが 35.8%（基準範囲：40.0%～54.0%）、白血球数が 17.63u/L（基準範囲：4.00～11.00u/L）、尿中 E.coli が陽性（100,000CFU 超）であった。 Day 323 ～ 324、被験者は発熱した。尿路感染に対する治療薬として cefuroxime 30mg/kg/日が 12 時間おきに 10 日間投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 327）、被験者は退院し、尿路感染の転帰は回復と判断された。

尿路感染による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、尿路感染の重症度を軽度、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、尿路感染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：肺炎による入院（MedDRA PT：肺炎）（3 件）

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]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 14）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]mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、胃瘻造設術（20[redacted]年～持続中）、喘鳴（発症年不明～持続中）、歩行不能（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、反射減弱（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。パート1での併用薬は、brivaracetam、melatonin、rufinamide、及びcolecalciferolであった。

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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）、被験者は肺炎（MedDRA PT：肺炎）（2件目）を発現し、入院した。治療薬としてamoxicillinが投与された。それ以上の詳細情報は提供されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）、被験者は退院し、肺炎（2件目）は同日に回復と判断された。

肺炎（2件）による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、2件の肺炎とも重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）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）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 145）にはZX008を0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）には0.6mg/kg/日まで増量した。パート2での併用薬はbrivaracetam、melatonin、rufinamide、及びcolecalciferolであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）、被験者は肺炎（MedDRA PT：肺炎）（3件目）を発現し、入院した。同日、被験者は発熱及び呼吸窮迫を呈していた。同日の胸部X線検査で左側肺底部に肺炎の所見が認められ、治療薬としてamoxicillin/clavulanate 100mg/12.5mg（4mL）が8時間おきに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）まで投与された。この他、鼻カニュラを介した酸素投与（流量1L/分）も行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、被験者の酸素飽和度（SpO_2）は93%を超え、呼吸窮迫の徴候は認められなかった。同日、被験者は退院し、及び肺炎（3件目）の転帰は回復と判断された。

肺炎（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、肺炎（3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、肺炎（3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。