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：過度の傾眠（MedDRA PT：傾眠）、発作増悪（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]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 17）に維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて 2[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）、神経過敏（20[redacted]年～持続中）、医療機器バッテリー交換（20[redacted]年）、尿失禁（20[redacted]年～持続中）、及び神経系外科手術（20[redacted]年）であった。パート 1 での併用薬及び併用療法は、brivaracetam、oxybutynin hydrochloride、valproic acid、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 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 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 145）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、brivaracetam、oxybutynin hydrochloride、valproic acid、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336）、被験者は過度の傾眠（MedDRA PT : 傾眠）（CIOMS II の MedDRA PT : 過眠症）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 334）、被験者に傾眠が認められるようになった。被験者は入眠困難を抱え、朝の 05:00～06:00 頃まで覚醒していた。Day 335～336、被験者は中等度の傾眠により、普段よりも運動できなくなっていた。被験者は飲食を求めなくなった。Day 336 、被験者は無症候性てんかん重積状態の疑いで入院した。脳波検査では普段のてんかん性放電が認められ、無症候性てんかん重積状態に一致する所見ではなかった。clonazepam 1mgが静脈内投与され、被験者の睡眠は良好になった。夜間に再検査した脳波所見は正常で、非痙攣性てんかん重積状態は認められなかった。被験者の白血球数は 6.6×10^9/L（基準範囲 : 4.8～10.8×10^9/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337）の脳波所見は正常で、非痙攣性てんかん重積状態は認められなかった。総 valproate 濃度は 89.06mg/L、遊離 valproate 濃度は 9.04mg/L、アンモニア値は 71mg/dL（基準範囲：27～102mg/dL）、浸透圧は 286mOsm/kg（基準範囲：275～300mOsm/kg）と報告された。被験者の状態は改善し、治験薬及び併用薬を変更することなく、被験者は同日に退院した。過度の傾眠の転帰は同日に回復と判断された。傾眠の原因は不明であったが、自然に解消した。

過度の傾眠による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、過度の傾眠の重症度を軽度、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、過度の傾眠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 385）、効果不十分を理由に治験薬の投与が中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 395）、被験者は発作増悪（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現した。Day 395 の午後から[redacted] 月[redacted] 日（Day 396）、被験者の反応及び運動が普段よりも乏しくなった。Day 396 の夜間から[redacted] 月[redacted] 日（Day 398）にかけて、被験者のてんかん発作と関連するミオクローヌスの回数が増加した。最初の症状が始まってから 72 時間後、発作増悪が持続していたため、被験者は適切な診断及び治療管理を目的に入院することになった。Day 398、被験者はてんかん重積状態（無症候性てんかん重積状態）の疑いで入院した。同日実施のビデオ脳波検査では、てんかん性放電が認められたが、てんかん重積状態の所見には一致しなかった。同検査では15 回の発作が認められ、そのうち 13 回は側頭葉てんかんであった。Day 398 に risperidoneの投与が中断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 399）の総 valproate 濃度は 75.94mg/L（基準範囲：50～120mg/L）、遊離 valproate 濃度は 9.55mg/L（基準範囲：情報なし）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）に被験者は退院し、発作増悪の転帰は同日に回復と判断された。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 401）、発作の回数は減少した。

発作増悪による治験薬の投与変更措置は「該当せず」（発現前に治験薬投与は中止されていた）と報告された。

治験責任医師は、発作増悪の重症度を中等度、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、発作増悪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：発作頻度の増加（MedDRA PT：発作症状の変化）、頻発する強直間代発作（MedDRA PT：全身性強直性間代性発作）、重度傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）

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）、嚥下障害（20[redacted]～20[redacted] 年）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（20[redacted] 年～持続中）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted] 年～持続中）、小脳症（20[redacted] 年～持続中）、ミオパチー（20[redacted] 年～持続中）、知的能力障害（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、lansoprazole、levetiracetam、perampanel、及び phenobarbital 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。移行期の間に ZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）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 168）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 231）には 0.6mg/kg/日まで増量した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 358）に 0.4mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬は clonazepam、lansoprazole、levetiracetam、perampanel、及び phenobarbital であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 172）、発作頻度の増加（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と判断された。被験者の発作が悪化し、睡眠中の発作頻度が増加していると保護者が報告した。保護者がレスキュー薬として midazolam 経口薬や diazepam 坐薬を投与したが、臨床的な改善は認められなかった。20■ 年■ 月■ 日（Day 176）、採血及び血漿中抗てんかん薬濃度の測定が行われた。phenobarbital 濃度は 28mg/dL（基準範囲：15～40mg/L）であった。併用されていた抗てんかん薬の投与に変更はなかったと報告された。20■ 年■ 月■ 日（Day 181）、被験者は頻発する強直間代発作（MedDRA PT：全身性強直性間代性発作）を発現し、入院した。 midazolam 5mg がボーラス投与され、その後に midazolam が 1.5g/kg/分の速度で静脈内投与された。その後も 1 時間あたり 5 回を超える発作頻度が続き、phenobarbital 100mg が静脈内にボーラス投与された。同日、ceftriaxone 2g/日の静脈内投与、及び betamethasone 2mg/日の投与も行われた。胸部 X線検査で両側肺底部の気管支血管束の軽度肥厚が認められた。脳波検査で頻回の全般強直間代発作が認められた。動脈血ガス分析では、pCO_2 が軽度に上昇していた。臨床検査では、CRP が 2.57mg/dL （基準範囲：0.00～0.50mg/dL）に増加し、好中球百分率が 65.7%（基準範囲：35%～65%）に軽度増加していた。20■ 年■ 月■ 日（Day 182）、midazolam の静脈内投与の速度を徐々に 3g/kg/分まで上昇させたが、発作頻度に明らかな減少は認められなかった。同日、phenytoin 400mg がボーラス投与され、臨床的な改善が認められた。頬部スワブ検体の PCR 検査で Haemophilus influenzae が陽性であった。気管支吸引検体培養検査で Pseudomonas aeruginosa 及び Staphylococcus aureus が陽性であった。20■ 年■ 月■ 日（Day 183）から midazolam の静脈内投与の速度を徐々に低下させ、20■年■ 月■ 日（Day 186）に投与を中止した。採血が行われ、CRP が 0.98mg/dL であった。20■ 年■月■ 日（Day 187）に採血が行われ、CRP は 0.290mg/dL、好中球百分率は 60.3%であり、いずれも正常値と判断された。ceftriaxone 及び betamethasone の投与が中止され、ciprofloxacin 500mg/日（6日間）の投与が開始された。併用されていた抗てんかん薬の投与に変更はなかった。同日、被験者は良好な全般臨床状態で退院し、発作頻度の増加及び頻発する強直間代発作の転帰は同日に回復と判断された。

発作頻度の増加及び頻発する強直間代発作による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作頻度の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。また、頻発する強直間代発作の重症度を中等度、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。また、頻発する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。

20■ 年■ 月■ 日（Day 235）、被験者は重度傾眠状態（MedDRA PT：傾眠）を発現した。被験者は重度傾眠状態及び覚醒困難を呈し、日中の睡眠が延長しやすい傾向が認められ、 Day 235 にクリニックを受診した。同日、非重篤な有害事象と判断された咽頭炎に対し、治療薬として、ceftriaxone が筋肉内投与された。20■ 年■ 月■ 日（Day 241）、被験者の反応が弱くなり、被験者は入院した。入院中に強直発作が 6 回認められ、midazolam 4mg が静脈内投与されたが、臨床的な改善は認められなかった。20■ 年■ 月■ 日（Day 242）、phenytoin 400mg が静脈内投与されたが、臨床的な改善は認められなかった。20■ 年■ 月■ 日～■ 月■ 日（Day 242～250）にかけて、脳波検査が行われた。頻回の全般性棘波及び高振幅の多棘波が認められ、強直間代発作が 4回記録された。20■ 年■ 月■ 日（Day 243）、採血が行われ、関連する検査に臨床的に意味のある所見は認められなかった。同日の血漿中 phenobarbital 濃度は 31.9mg/L（基準範囲：15～40mg/L）、血漿中 phenytoin濃度は 7.22mg/L（基準範囲：10～20mg/L）であった。20■ 年■ 月■ 日（Day 243）及び 20■ 年■月■ 日（Day 246）の血漿中ナトリウム値は 140mEq/L（基準範囲：133～145mEq/L）であった。被

験者の傾眠状態が持続し、発作の悪化は認められていなかったため、Day 243 に治験責任医師は治験薬の投与量を 3.5mL 及び 5.5mL（1 日 1 回ずつ、不均等投与）（0.5mg/kg/日）に減量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 244）、治験薬は更に 0.4mg/kg/日まで減量されたが、被験者に臨床的な改善は認められなかった。その後数日間、長期間持続する傾眠状態による筋緊張低下及びよだれに軽度の悪化が認められた。Day 246 の関連する臨床検査値は、血漿中 phenobarbital 濃度が29.7mg/L、血漿中 phenytoin 濃度が 1.2mg/L であった。治験責任医師及びメディカルモニターの指導により、clonazepam が次のとおり減量された：Day 246 は 12 滴（1 日 1 回）、Day 247 は8 滴（1 日 1 回）、Day 248 は 8 滴（1 日 1 回）、Day 249 は 7 滴（1 日 1 回）、Day 250 以降は 4 滴（1 日 1 回）。clonazepam の減量後、被験者の臨床状態は徐々に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 251）、被験者は退院し、重度傾眠状態の転帰は同日に回復と判断された。被験者の臨床状態はベースライン時の状態と同様になり、Lennox-Gastaut 症候群様のてんかん性脳症、発話のない重度知的障害、頭部及び姿勢の制御ができない痙性四肢麻痺、及びクレアチンホスホキナーゼ増加を伴うミオパチ ーが認められた。退院時、phenobarbital 125mg（1 日 1 回）、levetiracetam 1500mg（1 日 1 回）、perampanel 8mg（1 日 1 回）、及び clonazepam 4 滴（1 日 1 回）が投与されていた。

重度傾眠状態により治験薬は減量されたが、臨床的な改善は認められなかった。本報告時点で治験責任医師は、治験薬を重度傾眠状態の発現前の用量まで再度増量できるとは考えていなかった。

治験責任医師は、重度傾眠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、重度傾眠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：プラセボ群

重篤な有害事象：円錐角膜（MedDRA PT：円錐角膜）

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]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）、新生児呼吸窮迫症候群（20[redacted] 年）、自閉症スペクトラム障害（発症年不明～持続中）、無力症（発症年不明～持続中）、四肢麻痺（発症年不明～持続中）、筋痙縮（20[redacted] 年～持続中）、発熱（20[redacted] 年～持続中）、言語障害（発症年不明）、及び精神運動制止遅滞（発症年不明～持続中）であった。パート 1 での併用薬は 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[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 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 138）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 203）には 0.8mg/kg/日まで増量し

た。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 287）に 0.6mg/kg/日まで減量した。パート 2 での併用薬は clobazam であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 382）、被験者は円錐角膜（MedDRA PT：円錐角膜）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 384）に母親から治験実施医療機関に円錐角膜についての報告があり、その発症時期は不明であった。このため、治験チームは円錐角膜について、軽度の有害事象であったものが中等度に悪化し、予定外手術のための入院を要する重篤な有害事象になったと評価した。円錐角膜は 20[redacted]年[redacted]月頃（日付不明）に発症したが、治験実施医療機関は治験が進行するまで円錐角膜の症状を認めていなかったため、円錐角膜は既存症ではないと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 383）に円錐角膜に対する手術が行われ、手術は成功した。治療薬として tobramycin 及び dexamethasone の点眼薬（いずれも 1 滴を 1 日 3 回）、並びに paracetamol 50ml（頓用）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 385）、被験者は安定した状態で退院し、円錐角膜の転帰は同日に回復と判断された。

円錐角膜による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、円錐角膜の重症度を中等度、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、円錐角膜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：胃腸炎（MedDRA PT：胃腸炎）、溶血性尿毒症症候群（MedDRA PT：溶血性尿毒症症候群）

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].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 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）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted]年～持続中）、アイカルディ症候群（20[redacted]年～持続中）、精神運動機能障害（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、acetazolamide、clobazam、lansoprazole、及び phenobarbital 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 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）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 146）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160）には 0.6mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 188）には 0.8mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、acetazolamide、clobazam、lansoprazole、及び phenobarbital であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 478）、胃腸炎（MedDRA PT：胃腸炎）が発現し、医学的に重要な事象であると判断された。胃腸炎によって軽度の脱水が生じ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日（Day 480～482）にかけて経口補水療法及び ceftriaxone 500mg（1 日 2 回）の筋肉内投与が行われた。Day 482 、

被験者は溶血性尿毒症症候群（MedDRA PT：溶血性尿毒症症候群）の疑いで救急科を受診した。被験者は溶血性尿毒症症候群の精査及び治療を目的に入院した。Day 482 の臨床検査結果は、血小板数が 41,000u/mL（基準範囲：150,000～450,000u/mL）、血清クレアチニンが 2.21mg/dL（基準範囲：0.8～1.20mg/dL）、ヘモグロビンが 6.8g/dL（基準範囲：12～16g/dL）であった。入院中、水分補充療法として電解質輸液が 1600mL/24 時間の速度で静脈内投与された。胃腸炎の症状は消退し、溶血性尿毒症症候群の転帰は Day 482 に回復したが後遺症を伴うと判断された。20■ 年■月■ 日（Day 483）、赤血球輸液が行われた。被験者の臨床状態には徐々に改善が認められ、20■年■ 月■ 日（Day 489）に血液検査の結果が正常値となった。20■ 年■ 月■ 日（Day 488）、水分補充療法は中止された。20■ 年■ 月■ 日（Day 491）の臨床検査結果は、ヘモグロビンが 9.5g/dL、血小板数が 204,000u/mL、血清クレアチニンが 0.8mg/dL であった。同日、被験者は良好な臨床状態で退院し、溶血性尿毒症症候群の転帰は同日に回復したと判断された。

胃腸炎及び溶血性尿毒症症候群による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、胃腸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。また、溶血性尿毒症症候群の重症度を高度、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、胃腸炎及び溶血性尿毒症症候群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：プラセボ群

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

被験者番号[redacted]は■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■.6kg であった。パート 1 では 20■ 年■ 月■ 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■ 年～持続中）、遺伝子突然変異（20■ 年～持続中）、及び結節性硬化症（20■ 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、levetiracetam、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■ 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。移行期の間に ZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、20■ 年■ 月■ 日（Day 150）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。20■ 年■ 月■ 日（Day 178）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 206）には 0.6mg/kg/日まで、20■ 年■ 月■ 日（Day 241）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、macrogol 4000、levetiracetam、topiramate、及び迷走神経刺激療法であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 416）、被験者は非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 416 、発作は認められなかったが被験者には傾眠及び緩慢の傾向があり、過剰な刺激によるものであろうと判断された。 Day 416 に行われた脳波検査の所見は、Lennox-Gastaut 症候群型のてんかん性脳症に一致した。同日、被験者は脳波所見に基づいて入院し、ketamine 0.5mg/kg/日の経口投与を開始したが、5 日間投与しても効果が認められなかった。20■ 年

[redacted]月[redacted]日（Day 418）に被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 421）に ketamine の投与が中止された。てんかん重積状態の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 455）に回復と判断された。

非痙攣性てんかん重積状態による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、非痙攣性てんかん重積状態の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。

メディカルモニターは、非痙攣性てんかん重積状態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）（2 件）、血液分布異常性ショック（MedDRA PT：血液分布異常性ショック）

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]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、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）、便秘（20[redacted]年～持続中）、咽頭扁桃炎（20[redacted]年）、点頭てんかん（20[redacted]年）、脳梁離断（20[redacted]年）、チック（20[redacted]年～持続中）、尿路感染（20[redacted]年）、てんかん（20[redacted]年～持続中）、及びてんかん重積状態（20[redacted]年）であった。パート 1 での併用薬は、brivaracetam、clobazam、及び lactulose 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 155）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 214）には 0.6mg/kg/日まで増量した。パート 2 での併用薬は、brivaracetam、clobazam、lactulose、及び melatonin/ passiflora incarnata であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 305）、被験者は肺炎（MedDRA PT：肺炎）（1 件目）を発現した。発現の 5 日前、被験者には発熱、鼻漏、及び咳嗽が認められ、食欲喪失、無力症及び筋無力が随伴した。 Day 305 に Visit 20 の来院があり、診察では脱水による全身状態不良、肺野の低換気、酸素飽和度（SpO_2）低下、及び発熱が認められたため、被験者は治験実施医療機関の救急科に入院した。同日の胸部 X 線検査で気管支透亮像が認められた（正常）。被験者は救急科の管理下で肺炎と診断され、肺炎に対する治療を受けた。肺炎に対する治療として酸素補充療法、並びに salbutamol 及びbudesonide のネブライザーによる投与が行われた。被験者は状態が安定してから、精査を受ける為小児感染症科病棟に移送された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 308）、被験者の状態が改善したためsalbutamol 及び budesonide の投与は中止され、被験者は退院した。肺炎（1 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

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、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。

メディカルモニターは、肺炎（1 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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 385）の昼、被験者が胃内容物を嘔吐するようになった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）にも同様な嘔吐が再発した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 388）、被験者に 38.5°C の発熱が認められ、ibuprofen 及び物理的手段による体温管理を試みたがコントロールできなかったため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 389）に被験者はクリニックを受診した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 391）、被験者は肺炎（MedDRA PT：肺炎）（2 件目）を発現した。被験者は肺炎と診断され、抗生物質及び対症療法薬が投与されたが、あまり改善は認められなかった。 Day 391 の昼、母親が被験者の呼吸窮迫の増強に気づき、救急科を受診させた。入院時、被験者は全身状態が不良であり、高度の脱水が認められ、酸素補充療法を必要としていた。 Day 391 、胸部 X 線検査で左肺底部に浸潤影が認められ、SARS-CoV-2 の検査結果は陰性であった。同日の気管支分泌物培養検査でPseudomonas aeruginosa が検出された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 392）、被験者は呼吸器の状態が悪化して、気管挿管及び機械的換気補助が必要となり、人工呼吸器を装着した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 393）、被験者は臨床状態から血液分布異常性ショック（MedDRA PT：血液分布異常性ショック）と診断された。この診断に用いられた検査はなかった。被験者は頻脈、四肢脈拍数減少、低血圧、尿量減少及び皮膚蒼白を呈していた。抗生物質が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 395）まで投与され、培養検査でPseudomonas aeruginosa が陽性となったことから、cefepime を含む処方に変更された。血液分布異常性ショックに対する治療薬として、norepinephrine 及び dobutamine が静脈内投与された。この他に入院中に投与された治療薬は、acetaminophen、ceftriaxone、clindamycin、midazolam、fentanyl、budesonide、 omeprazole、sucralfate 及び esomeprazole であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 397）の胸部 CT 検査では、両肺下葉のコンソリデーション及び左肺尖部の無気肺が認められた。同日、被験者に経腸栄養による下痢及び腹部膨満感が認められた。血液分布異常性ショックの転帰は同日に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 398）、evacuations を止めたが、腹部膨満感は持続した。Clostridium 属の感染を予防するため、処方に meropenem 及び metronidazole が追加された。消化管症状（非重篤）の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 399）に回復と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 402）に被験者は人工呼吸器から離脱し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 404）に小児病棟に移送されて抗生物質治療を完了した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 411）、被験者は状態が改善して退院し、肺炎（2 件目）の転帰は同日に回復と判断された。

血液分布異常性ショック及び肺炎（2 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、血液分布異常性ショック及び肺炎（2 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、血液分布異常性ショック及び肺炎（2 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：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：デング出血熱（MedDRA PT：デング熱）

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 0.2mg/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）、幽門形成（20[redacted]年）、敗血症性ショック（20[redacted]年）、輸血（20[redacted]年）、肺炎（20[redacted]年）、幽門狭窄（20[redacted]年）、及びてんかん（20[redacted]年～持続中）であった。パート1での併用薬は、clobazam、levetiracetam、及びvalproate magnesium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 216）にZX008を0.4mg/kg/日まで増量した。パート2での併用薬は、clobazam、levetiracetam、valproate magnesium（ Day 151 に投与中止）、及びvalproic acid（ Day 223 より投与開始）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）、被験者はデング出血熱（MedDRA PT：デング熱）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、被験者に発熱、悪寒、及び易刺激性が認められるようになった。翌日に被験者は救急科を受診してデング出血熱と診断され、加療のため感染症病棟に入院した。 Day 142 、治療薬としてacetaminophenが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143）の関連する臨床検査値は、デングウイルス検査のIgGが陰性、IgMが陰性、NS1抗原が陽性（基準範囲：陰性）であり、ヘモグロビン12.1g/dL（基準範囲：12.2～18.1g/dL）、MCV 77.68fL（基準範囲：80.00～97.00fL）、平均赤血球ヘモグロビン24.52pg/cell（基準範囲：27.00～31.20pg/cell）、平均赤血球ヘモグロビン濃度31.56%（基準範囲：31.80%～35.40%）、赤血球分布幅15.4%（基準範囲：10.70%～14.80%）、血小板数48.53×10^3/μL（基準範囲：142～424×10^3/μL）、白血球数3.41×10^3/μL（基準範囲：4.6～10.2×10^3/μL）、リンパ球38.60%（基準範囲：10%～50%）、単球23.58%（基準範囲：0%～12%）、好酸球0.06%（基準範囲：0%～7%）、アルカリホスファターゼ115IU/L（基準範囲：42～98IU/L）であった。肝機能検査（項目名がスペイン語で報告された）はTGPが10U/L（基準範囲：10～40U/L）、TGOが24IU/L（基準範囲：10～50U/L）、FAが115IU/L（基準範囲：42～98U/L）、OHLが140U/L（基準範囲：91～190U/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145）の再検査で異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが11.69g/dL、血小板数が33.91×10^3/μL、白血球数が1.6×10^3/μLであった。被験者の発熱、血小板数及び白血球数の減少は持続し、精査が継続された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 146）、可動性の病変が被験者の前額部に認められ、現症から続発した血腫の所見に一致した。 Day 146 に異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが9.94g/dL、血小板数が21.0×10^3/μL、白血球数が1.77×10^3/μLであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148）、被験者の血小板数が減少し（値は報告なし）、血小板減少症に対する治療として血小板5単位及び血漿1単位を輸血した。改善が認められなかったため、赤血球濃厚液も追加で輸血した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）に異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが10.95g/dL、血小板数が20.6×10^3/μL、白血球数が2.42×10^3/μLであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）、治療薬としてchlorphenamineが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 151）、介護者から被験者の症状の強さが減弱したと報告された。同日に異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが11.58g/dL、血小板数が38.2×10^3/μL、白血球数が3.03×10^3/μLであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 152）の頭部CT像は正常所見であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154）に異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが11.92g/dL、血小板数が62.92×10^3/μL、白血球数が4.37×10^3/μLであった。デングウイルス感染による症状は寛解が認められるようになったが、血小板減少症のためにvalproic acidを休薬していたことに伴い、被験者の発作は増強した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）、被験者は小児神経科に移送され、発作に対する治療薬としてphenobarbitalが投与された後、症状は改善した。 Day 155 に異常が認められた関連する検査値は、ヘモグロビンが

11.77g/dL、血小板数が88.64×10^3/μL、白血球数が 4.46×10^3/μL であった。 Day 158 の関連する検査値は、ヘモグロビンが 12.45g/dL、MCV が 78.89fL、平均赤血球ヘモグロビンが 24.77pg/cell、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 31.4%、赤血球分布幅が 18%、血小板数が 121.7×10^3/μL、単球が 15.45%、白血球数が5.28×10^3/μL であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）、被験者は退院し、デング出血熱の転帰は同日に回復と判断された。

デング出血熱による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、デング出血熱の重症度を中等度、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、デング出血熱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。

2.2 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 B（中間報告書）（5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-4：評価資料）

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

2.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1 試験方法の概略：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

項目	内容
標題	ZX008-1601 試験－日本人小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした 2 部構成 ZX008 評価試験［パート 1：小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、後続のパート 2：小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に ZX008 の長期安全性を評価する非盲検継続試験］
開発の相	第 III 相
目的	パート 2 の主要目的： ・ 日本人小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群（LGS）患者を対象として、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 2.2 項では、特段の記載がない限り、ESC により確定されたこれら 5 種類の発作を「転倒発作」と記載した

項目	内容
	・ 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。本項では、パート 2 コホート B のみのデータ（中間報告書、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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（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

項目	内容
	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。治験実施計画書改訂第 4.0 版に規定されているように、非盲検継続投与期終了時点で製造販売承認が得られていない場合は、ZX008 が被験者の居住国で承認され保険でカバーできる処方薬のリストに入るまで、当該被験者に対する投与が継続できるように、治験期間を年単位で延長することを可能とした。日本では、最大 5 回（5 年間）の延長が可能であり、非盲検継続投与期での総投与期間は最長 72 ヵ月となる。 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	日本人小児及び成人 LGS 患者
被験者数	計画例数：パート 1 コホート B で 30～50 例の日本人被験者が無作為割付けされ、その後パート 2 コホート B に継続して登録される予定であった。パート 1 コホート B で無作為割付けされた日本人被験者は合計 33 例であった。 実施例数：パート 2 コホート B の登録例数は 32 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

項目	内容
	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 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 B）：[redacted]、[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。

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>治験薬は、提供される経口投与用シリンジを用いて、割り付けられたボトルから親又は介護者が投与することとした。治験薬の投与量は、Visit 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。

非盲検継続投与期
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］、かつ総投与量を 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。

後観察期での漸減
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 B の評価項目は統計解析計画書（SAP）第 5.0 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 B 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</td></tr>
</table>

項目		内容
		～1 回）被験者の割合 ・ 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 B の心血管評価項目のための SAP 第 2.0 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で用いた統計解析方法を以下に示す。投与群間の差を算出する信頼区間及び／又は p 値は、記述的に用い、正式な推定目的に用いられなかった。 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、Month 12 まで 3 ヵ月間ごと ・ パート 2 の非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間（パート 2 の Day 1～Month 12） ・ パート 2 の Month 2～Month 12（パート 2 の Day 31～Month 12） パート 2 では、上記のうち以下の 2 つを転倒発作頻度に関する主な評価項目とした。 ・ 非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間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～Month 12 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 転倒発作頻度のパート 1 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

項目	内容
	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	8 名（パート 2 でコホート B 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	8 医療機関（パート 2 コホート B で被験者を登録した治験実施医療機関：日本）
公表文献	Knupp K, Scheffer I, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. 2023 Jan;64(1):139-51. Bishop K, Isquith P, Gioia G, et al. Abstract 811 Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) have improved everyday executive functioning (EF) with fenfluramine (Fintepla®). European Epilepsy Congress. Volume 63, Issue S2 – page 79 - September 2022
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（パート 2 でコホート B の最初の被験者が登録された日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（パート 2 コホート B のデータカットオフ日）

2.2.2 被験者の構成

2.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳をパート 1 の投与群別に表 2.2-2 に示した。

非盲検継続安全性解析対象集団と非盲検継続 mITT 集団の間に違いはなく、両集団とも、日本でパート 2 コホート B に登録された全 32 例が含まれた。

本治験のパート 2 コホート B に登録された 32 例のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、6 例が試験を中止していた。中止理由は、有害事象（2 例）、医師の決定（2 例）、及び同意撤回（2 例）であった。

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 32 例中 28 例（87.5%）がパート 2 を 6 ヵ月以上、25 例（78.1%）がパート 2 を 1 年以上完了していた。投与開始後 12 ヵ月間は、親又は介護者により、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。

表 2.2-2 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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)	Overall (N=32)
Open Label Safety Population (OLE Safety), n	11	10	11	32
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, c]	10 (90.9)	9 (90.0)	9 (81.8)	28 (87.5)
Completed One Year in Part 2, n (%) [b, c]	10 (90.9)	6 (60.0)	9 (81.8)	25 (78.1)
Completed Two Years in Part 2, n (%) [b, c]	3 (27.3)	0	3 (27.3)	6 (18.8)
Completed Part 2, n (%) [d]	3 (27.3)	0	1 (9.1)	4 (12.5)
Discontinued Part 2, n (%)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [c]				
Adverse event	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)
Physician decision	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)
Withdrawal by subject	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)
Open Label mITT Population (OLE mITT), n (%) [c]	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, e]	10 (90.9)	9 (90.0)	9 (81.8)	28 (87.5)
Completed One Year in Part 2, n (%) [b, e]	10 (90.9)	6 (60.0)	9 (81.8)	25 (78.1)
Completed Two Years in Part 2, n (%) [b, e]	3 (27.3)	0	3 (27.3)	6 (18.8)
Completed Part 2, n (%) [d]	3 (27.3)	0	1 (9.1)	4 (12.5)
Discontinued Part 2, n (%)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [e]				
Adverse event	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)
Physician decision	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)
Withdrawal by subject	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)

Abbreviations: OLE = Open Label Extension, mITT = modified Intent-to-Treat.

a Completed treatment through at least 180 days in Part 2.
b Completed treatment through at least 356, 726, 1091, 1456, 1821, 2186 days (Study Day 365, 730, 1095, 1460, 1825, 2190 – 4 days) (ie, Year 1, Year 2, Year 3, Year 4, Year 5, Year 6) or later in Part 2. Year of completion=Number of years x 365 days (except 360 days for the 12 months of Year 1).
c Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
d Completed all scheduled assessments in Part 2 up to 1 year.
e Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE mITT Population.
Source: Table 14.1.1.1.4

2.2.2.2 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 2.2-3 に示した。

表 2.2-3 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
Part1 Safety (DB SAF) Population [a]	11	11	11	33
Open Label Safety (OLE Safety) Population [b]	11	10	11	32
Open Label mITT (OLE mITT) Population [c]	11	10	11	32
Long Term Safety (LT SAF) Population [d]	11	11	11	33

Abbreviations: DB = Double-Blind, SAF = Safety, OLE = Open Label Extension, mITT = modified Intent-to-Treat, LT SAF = Long Term Safety.
Notes:
a DB SAF Population: All randomized subjects who received at least one dose of ZX008 or placebo in Part 1.
b OLE Safety Population: All subjects who received at least one dose of ZX008 during the open label extension.
c OLE mITT Population: All randomized subjects who received 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 14.1.1.3.2.

2.2.2.3 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 32 例のうち、27 例（84.4%）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、治験薬の投与に関する逸脱［25 例（78.1%）］であった。そのほとんどは、12 時間の投与間隔で 30 分を超える治験実施計画書に規定された条件を逸脱した投与が連続して 3 日間認められた、及び／又は非連続で 6 日間／月を超えた逸脱であった。

併用薬に関する治験実施計画書からの重大な逸脱［8 例（25.0%）］は、非盲検継続期間の最初の 6 ヵ月間にメディカルモニターの承認なしでの併用抗てんかん薬の変更が報告された逸脱であった。これらの逸脱が確認された時点で、治験責任医師に再訓練が行われ、他の抗てんかん薬と治験薬の併用投与の継続を判断するためのリスクベネフィット評価が行われた。

来院／治験手順の治験実施計画書からの重大な逸脱が 5 例（15.6%）に報告された。逸脱は主に治験薬瓶の紛失であった。

規制に関する逸脱として、重篤な有害事象の報告遅延（24 時間を超える）が 2 例（6.3%）に報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 10.2］。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行期間中に非盲検継続期間の来院が行われた 32 例のうち全被験者が、直接、治験実施医療機関に来院したが、32 例のうち 31 例の来院が規定の間隔を逸脱した。全来院時の評価のうち未実施のものはなかった。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 B）CSR Section 10.2.1 を参照のこと。

2.2.3 被験者背景

2.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性をパート 1 の投与群別に表 2.2-4 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、19.8 ± 7.56 歳であり、15 例（46.9%）が 18 歳未満であった。18～36 歳の被験者は、17 例（53.1%）であった。男性の割合（71.9%）が女性の割合（28.1%）に比べて高かった。全被験者が日本人であった。体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）別の被験者の割合は、37.5kg 未満で 31.3%、37.5kg 以上で 68.8%であった。

表 2.2-4 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=11)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)**	**Overall (N=32)**
Age at Entry to Part 1 (years)				
n	11	10	11	32
Mean	18.5	21.1	18.5	19.3
SD	7.78	7.42	7.94	7.57
Median	15.0	21.0	18.0	17.5
Min	8	10	5	5
Max	31	32	29	32
Part 1 Age Group, n (%)				
2 - <6 Years	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)
6 - <12 Years	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (15.6)
12 - <18 Years	5 (45.5)	2 (20.0)	3 (27.3)	10 (31.3)
18 - 35 Years	4 (36.4)	6 (60.0)	6 (54.5)	16 (50.0)
Age at Entry to Part 2 (years)				
n	11	10	11	32
Mean	18.5	21.6	19.4	19.8
SD	7.78	7.63	7.70	7.56
Median	15.0	22.0	19.0	18.5
Min	8	10	6	6
Max	31	33	29	33
Part 2 Age Group, n (%)				
2 - <6 Years	0	0	0	0
6 - <12 Years	2 (18.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	6 (18.8)

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N=11)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)**	**Overall (N=32)**
12 - <18 Years	5 (45.5)	1 (10.0)	3 (27.3)	9 (28.1)
18 - 36 Years	4 (36.4)	7 (70.0)	6 (54.5)	17 (53.1)
Sex, n (%)				
Male	6 (54.5)	8 (80.0)	9 (81.8)	23 (71.9)
Female	5 (45.5)	2 (20.0)	2 (18.2)	9 (28.1)
Race, n (%)				
Asian	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Ethnic Group, n (%)				
Not Hispanic or Latino	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Region/Country, n (%)				
Asia	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Japan	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Part 1 Baseline Height (m)				
n	11	10	11	32
Mean	1.533	1.582	1.521	1.544
SD	0.1800	0.1160	0.2329	0.1804
Median	1.530	1.590	1.600	1.590
Min	1.09	1.40	1.00	1.00
Max	1.74	1.78	1.76	1.78
Part 2 Baseline Height (m)				
n	11	10	11	32
Mean	1.531	1.594	1.526	1.549
SD	0.1798	0.1101	0.2278	0.1779
Median	1.530	1.595	1.600	1.595
Min	1.10	1.40	1.02	1.02
Max	1.74	1.78	1.77	1.78
Part 1 Baseline Weight (kg)				
n	11	10	11	32
Mean	45.31	51.52	48.87	48.48
SD	15.542	14.816	22.388	17.605
Median	46.50	55.50	46.00	48.20
Min	18.6	30.7	16.5	16.5
Max	72.0	78.0	88.1	88.1
Part 1 Baseline Weight, n (%)				
<37.5 kg	4 (36.4)	3 (30.0)	3 (27.3)	10 (31.3)
≥37.5 kg	7 (63.6)	7 (70.0)	8 (72.7)	22 (68.8)
Part 2 Baseline Weight (kg)				
n	11	10	11	32

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)	Overall (N=32)
Mean	45.32	50.20	46.62	47.29
SD	15.491	13.470	21.124	16.683
Median	43.00	53.15	47.90	48.35
Min	18.5	31.1	17.4	17.4
Max	72.0	76.0	85.4	85.4
Part 2 Baseline Weight, n (%)				
<37.5 kg	3 (27.3)	3 (30.0)	4 (36.4)	10 (31.3)
≥37.5 kg	8 (72.7)	7 (70.0)	7 (63.6)	22 (68.8)
Part 1 Baseline BMI (kg/m^2)				
n	11	10	11	32
Mean	18.68	20.31	19.92	19.62
SD	3.423	4.229	4.685	4.068
Median	17.20	20.50	18.00	18.80
Min	15.4	12.3	13.7	12.3
Max	25.8	25.8	28.4	28.4
Part 2 Baseline BMI (kg/m^2)				
n	11	10	11	32
Mean	18.78	19.53	18.92	19.06
SD	3.639	3.717	4.367	3.813
Median	17.24	20.67	18.33	18.55
Min	14.8	12.5	13.0	12.5
Max	25.8	24.3	27.3	27.3

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 14.1.2.1.4

2.2.3.2 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 2.2-5 に示した。

パート 2 では、治験期間を通して、全被験者が 1～5 種類の抗てんかん薬を併用していた。よく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸ナトリウム（43.8%）、ラモトリギン（40.6%）、ルフィナミド（40.6%）、バルプロ酸（37.5%）、及びラコサミド（28.1%）であった。

表 2.2-5 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

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N=11) n (%)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10) n (%)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)**	**Overall (N=32) n (%)**
Subjects with at least 1 Part 2 concomitant antiepileptic treatment	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Number of concomitant AED treatments used [a]				
Mean	3.09	3.50	3.64	3.41
SD	0.831	1.179	0.809	0.946
Median	3.00	4.00	4.00	4.00
Min	2	1	2	1
Max	4	5	5	5
1	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)
2	3 (27.3)	1 (10.0)	1 (9.1)	5 (15.6)
3	4 (36.4)	1 (10.0)	3 (27.3)	8 (25.0)
4	4 (36.4)	6 (60.0)	6 (54.5)	16 (50.0)
5	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)
Antiepileptics	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Acetazolamide	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)
Carbamazepine	1 (9.1)	0	0	1 (3.1)
Clobazam	1 (9.1)	3 (30.0)	3 (27.3)	7 (21.9)
Clonazepam	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)
Ethosuximide	1 (9.1)	0	0	1 (3.1)
Fosphenytoin sodium	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)
Lacosamide	3 (27.3)	5 (50.0)	1 (9.1)	9 (28.1)
Lamotrigine	3 (27.3)	3 (30.0)	7 (63.6)	13 (40.6)
Levetiracetam	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.4)
Lorazepam	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)
Perampanel	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (27.3)	6 (18.8)
Phenobarbital	3 (27.3)	2 (20.0)	2 (18.2)	7 (21.9)
Phenytoin	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (12.5)
Primidone	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)
Rufinamide	5 (45.5)	3 (30.0)	5 (45.5)	13 (40.6)
Topiramate	0	1 (10.0)	4 (36.4)	5 (15.6)
Valproate sodium	3 (27.3)	4 (40.0)	7 (63.6)	14 (43.8)
Valproic acid	6 (54.5)	5 (50.0)	1 (9.1)	12 (37.5)
Vigabatrin	1 (9.1)	0	0	1 (3.1)

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	Overall (N=32) n (%)
Zonisamide	3 (27.3)	2 (20.0)	1 (9.1)	6 (18.8)

Abbreviations: ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, AED = Antiepileptic Drug, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, OLE = Open Label Extension, SAP = Statistical Analysis Plan, WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
Note: Medications are coded using the 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.
a Summary statistics are provided for subjects with at least one concomitant AED medication.
Source: Table 14.1.4.4.1.4, Listing 16.2.4.4.2.4

2.2.3.3 併用療法及び併用薬（抗てんかん薬以外）

全被験者［32 例中 32 例（100%）］が、パート 2 で 1 種類以上の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、他のウイルスワクチン（53.1%）、カルボシステイン（31.3%）、パラセタモール（25.0%）、酸化マグネシウム（25.0%）、インフルエンザワクチン（21.9%）、ヘパリン類似物質（18.8%）、ゲンダマイシン硫酸塩（15.6%）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（15.6%）、ベタメタゾン吉草酸エステル（15.6%）、プランルカスト（15.6%）、白色ワセリン（15.6%）、及びレボカルニチン（15.6%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.4.2.4］。

2.2.4 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。0.6mg/kg/日以上の用量区分では、該当する被験者が 2 例のみであったため、結果の解釈は限定的であった。

2.2.4.1 発作頻度のベースラインからの変化率

2.2.4.1.1 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 2.2-6 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、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間（パート 2 の Day 1～Month 12）及びパート 2 の Month 2～Month 12（パート 2 の Day 31～Month 12）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パート 2 の Day 1～Month 12 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−43.25%であった（p<0.0001）。

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～Month 12）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−45.37%であった（p<0.0001）。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 及びパート 2 の Month 2～Month 12 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～Month 12 で−41.24%、パート 2 の Month 2～Month 12 で−44.80%、以下同順）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満（−50.30%、−51.00%）及び 0.6mg/kg/日以上（−48.05%、−53.61%）で大きかった。

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 12 まで継続した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.2］。

表 2.2-6　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=32)
	>0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Baseline (Part 1) [b]				
n	17	13	2	32
Mean	77.65	70.14	72.50	74.27
SD	88.586	70.862	17.678	77.574
Median	51.00	56.00	72.50	52.50
Min	11.0	11.0	60.0	11.0
Max	337.0	285.0	85.0	337.0
Part 2, Day 1 - Month 12				
n	17	13	2	32
Mean	51.17	35.75	34.52	43.86
SD	66.244	28.802	16.590	51.549
Median	40.52	38.97	34.52	40.17
Min	0.2	1.6	22.8	0.2
Max	277.8	90.7	46.3	277.8
Part 2, Day 1- Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.50	−36.39	−48.05	−36.65
SD	48.583	45.882	35.549	45.640
Median	−41.24	−50.30	−48.05	−43.25
Min	−99.0	−95.1	−73.2	−99.0
Max	64.2	50.9	−22.9	64.2
P-value [c]	0.0093	0.0171	0.5000	<0.0001

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=32)
	>0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Part 2, Month 2 - Month 12				
n	17	13	2	32
Mean	52.96	34.92	30.99	44.26
SD	66.511	29.543	13.466	52.119
Median	40.05	34.70	30.99	38.65
Min	0.3	0.8	21.5	0.3
Max	255.5	91.6	40.5	255.5
Part 2, Month 2 - Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.45	−37.64	−53.61	−37.47
SD	48.576	46.860	29.884	45.998
Median	−44.80	−51.00	−53.61	−45.37
Min	−98.9	−97.6	−74.7	−98.9
Max	66.9	47.4	−32.5	66.9
P-value [c]	0.0110	0.0134	0.5000	<0.0001

Abbreviations: 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 14.2.1.11.1.2.2, Listing 16.2.6.1.1.4

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パート 2 の Day 1～Month 12 で小児（2～18 歳未満、n=16）が−57.88%（p=0.0042）、成人（18～35 歳、n=16）が−37.94%（p=0.0250）、パート 2 の Month 2～Month 12 で小児（n=16）が−50.26%（p=0.0027）、成人（n=16）が−40.10%（p=0.0214）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 B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.3］。

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パート 2 の Day 1～Month 12 で体重 37.5kg 未満（n=10）が−52.65%（p=0.1309）、体重 37.5kg 以上（n=22）が−37.94%（p=0.0001）、パート 2 の Month 2～Month 12 で体重 37.5kg 未満（n=10）が−52.20%（p=0.1055）、体重 37.5kg 以上（n=22）が−40.10%（p=0.0001）であった。パート 2 の Day 1～Month 12 の期間で、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、両体重群で大きかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 15］。

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−10.62%、ZX008 0.8mg/kg/日群で−34.52%

であった。非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 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/日群の被験者で−14.48%、パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で−66.26%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 でプラセボ群の被験者では、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、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 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−50.30%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.1］。

2.2.4.1.2 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パート 2 の Day 1～Month 12 で−43.78%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2～Month 12 で−45.37%（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 B）CSR Table 17］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 及びパート 2 の Month 2～Month 12 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～Month 12 で−42.30%、パート 2 の Month 2～Month 12 で−44.80%、以下同順）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満（−50.30%、−51.00%）及び 0.6mg/kg/日以上（−52.30%、−57.52%）で大きかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.2］。

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 12 まで継続した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.1 及び Table 14.2.4.1.6.1.2.2］。

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、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 における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、パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で−66.26%、パート 1 でプラセボ群の被験者で−50.30%であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた（パート 1 で ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で p=0.0098、パート 1 でプラセボ群の被験者で p=0.0322）。また、パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者では、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、−14.48%であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.2324）。パート 2 の Month 2～Month 12 の期間における転倒を伴う典型的な発作頻度の結果は同様であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.1］。

2.2.4.1.3 非転倒発作

事後解析として、28 日あたりの非転倒発作回数（非転倒発作頻度）の変化率を評価した。非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パート 2 の Day 1～Month 12 及びパート 2 の Month 2～Month 12 のいずれも、統計学的な有意差が認められなかった。

非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 における非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−11.19%であった（p=0.9765）。パート 2 の Month 2～Month 12 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、−9.19%であった（p=0.9297）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 19］。

パート 1 年齢区分別の解析では、非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パート 2 の Day 1～Month 12 及びパート 2 の Month 2～Month 12 のいずれも、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）で統計学的な有意差が認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 20］。

2.2.4.2 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

2.2.4.2.1 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 2.2-7 に示した。

非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 では、非盲検継続 mITT 集団の半数近く（46.9%）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。パート 2 の Month 2～Month 12 の期間では、これと同程度の 43.8%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。なお、パート 2 の Day 1～Month 12 の期間及びパート 2 の Month 2～Month 12 の期間のいずれも、転倒発作頻度の大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75%以上の減少）が、7 例（21.9%）に認められた。

表 2.2-7 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 Part 1 Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N=32)**
Endpoint 1: Day 1-Month 12	
n	32
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction)	6 (18.8)
95% CI [a]	(7.2, 36.4)
>0%, n (%)	26 (81.3)
95% CI [a]	(63.6, 92.8)
≥25%, n (%)	20 (62.5)
95% CI [a]	(43.7, 78.9)
≥50%, n (%)	15 (46.9)
95% CI [a]	(29.1, 65.3)
≥75%, n (%)	7 (21.9)
95% CI [a]	(9.3, 40.0)
100%, n (%)	0
95% CI [a]	(0.0, 10.9)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures)	0
95% CI [a]	(0.0, 10.9)

Distribution of Percentage Reduction from Part 1 Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N=32)**
Endpoint 2: Month 2-Month 12	
n	32
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction)	5 (15.6)
95% CI [a]	(5.3, 32.8)
>0%, n (%)	27 (84.4)
95% CI [a]	(67.2, 94.7)
≥25%, n (%)	21 (65.6)
95% CI [a]	(46.8, 81.4)
≥50%, n (%)	14 (43.8)
95% CI [a]	(26.4, 62.3)
≥75%, n (%)	7 (21.9)
95% CI [a]	(9.3, 40.0)
100%, n (%)	0
95% CI [a]	(0.0, 10.9)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures)	0
95% CI [a]	(0.0, 10.9)

Abbreviations: CI = confidence interval, 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 14.2.1.12.1.2.1

2.2.4.2.2 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%以上減少した被験者の割合は、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 でほぼ半数の 46.9%、パート 2 の Month 2～Month 12 で同程度の 43.8%であった。なお、パート 2 の Day 1～Month 12 の期間及びパート 2 の Month 2～Month 12 の期間のいずれも、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 75%以上の減少が、7 例（21.9%）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 18］。

2.2.4.2.3 非転倒発作

非転倒発作では、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 及びパート 2 の Month 2～Month 12 の期間のいずれも、非転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は 21.9%であった。なお、パート 2 の Day 1～Month 12 の期間及びパート 2 の Month 2～Month 12 の期間のいずれも、非転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの 75%以上の減少が、2 例（6.3%）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 21］。

2.2.4.3 無発作日数

2.2.4.3.1 転倒発作

非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 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 41.05%及び 4.24 日（範囲：−3.6～24.5 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 B）CSR Table 14.2.5.3.2］。

パート 2 の Month 2～Month 12 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 32.26%及び 4.29 日（範囲：−3.8～24.4 日）であり（p=0.0032）、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 での結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.5.3.2］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 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 1.40 日（範囲 : −2.2～24.5 日）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 5.83 日（範囲 : −3.6～21.8 日）、0.6mg/kg/日以上で 9.19 日（範囲 : 8.0～10.4 日）であった。変化率（中央値）は、0<～0.4mg/kg/日未満で 30.69%（p=0.0052）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 41.05%（p=0.0522）、0.6mg/kg/日以上で 303.58%（p=0.5000）であり、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。パート 2 の Month 2～Month 12 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 B）CSR Table 14.2.5.3.2］。

2.2.4.3.2 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パート 2 の Day 1～Month 12 でそれぞれ 45.87%及び 4.24 日（範囲：−3.6～24.5 日）、パート 2 の Month 2～Month 12 でそれぞれ 32.61%及び 4.29 日（範囲：−3.8～24.4 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（パート 2 の Day 1～Month 12 : p<0.0001、パート 2 の Month 2～Month 12 : p=0.0013）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.5.4.2］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 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 1.40 日（範囲：−2.2～24.5 日）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 5.83 日（範囲：−3.6～19.9 日）、0.6mg/kg/日以上で 9.69 日（範囲：9.0～10.4 日）であった。転倒発作での結果と同様に、変化率（中央値）は、0<～0.4mg/kg/日未満で 35.73%（p=0.0040）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 41.05%（p=0.0522）、0.6mg/kg/日以上で 553.16%（p=0.5000）であり、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。また、パート 2 の Month 2～Month 12 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 B）CSR Table 14.2.5.4.2］。

2.2.4.4 発現間隔の最長期間

2.2.4.4.1 転倒発作

非盲検継続投与期のパート 2 の Day 1～Month 12 における、転倒発作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、5.5 日（範囲：0～200 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 B）CSR Table 14.2.6.5.2］。

2.2.4.4.2 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パート 2 の Day 1～Month 12 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 4.5 日（範囲 : 0～200 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 B）CSR Table 14.2.6.6.2］。

2.2.4.5 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 2.2-8 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 59.4%、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 37.5%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 68.8%、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 28.1%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 B）CSR Table 23］。

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 2.2-8　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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)	Overall (N=32)
Last Assessment				
Summary Statistics				
n	11	10	11	32
Mean	3.36	3.20	2.36	2.97
SE	0.310	0.359	0.279	0.193
Median	4.00	3.50	2.00	3.00
Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 5.0	1.0, 4.0	1.0, 5.0
Number and percentage of subjects with CGI scores at Last Assessment, n (%)				
1=Very much improved	1 (9.1)	0	2 (18.2)	3 (9.4)
2=Much improved	1 (9.1)	4 (40.0)	4 (36.4)	9 (28.1)
3=Minimally improved	2 (18.2)	1 (10.0)	4 (36.4)	7 (21.9)
4=No Change	7 (63.6)	4 (40.0)	1 (9.1)	12 (37.5)
5=Minimally worse	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)
6=Much worse	0	0	0	0
7=Very much worse	0	0	0	0
Much improved or very much improved (1, 2), n (%)	2 (18.2)	4 (40.0)	6 (54.5)	12 (37.5)
95% Confidence Interval [a]	(2.3, 51.8)	(12.2, 73.8)	(23.4, 83.3)	(21.1, 56.3)
Improved (1, 2, 3), n (%)	4 (36.4)	5 (50.0)	10 (90.9)	19 (59.4)
95% Confidence Interval [a]	(10.9, 69.2)	(18.7, 81.3)	(58.7, 99.8)	(40.6, 76.3)

Abbreviations: CGI-I = Clinical global impression – improvement, Max = maximum, Min = minimum, mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension, SE = standard error
a Exact Clopper-Pearson confidence interval
Source: Table 14.2.2.4.1.2

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、パート1年齢区分［小児（2～18歳未満）、成人（18～35歳）］で同程度であった［ZX008-1601試験（パート2コホートB）CSR Table 14.2.2.4.2.5、Table 14.2.7.3.2.5］。

小児（2～18歳未満）及び成人（18～35歳）の被験者で、改善が認められた被験者の割合及び臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、全体的に非盲検継続投与試験の期間が長くなるほど増加した。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が認められた被験者の割合は、小児（2～18歳未満）で68.8%、成人（18～35歳）で50.0%であり、いずれの年齢区分でも顕著であった。

2.2.5 安全性

2.2.5.1 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点でのパート 2 コホート B の治験薬の曝露状況を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.2-9 に示した。

パート 2 コホート B の ZX008 の曝露期間（平均値±標準偏差）は、459.6 ± 256.37 日であった。データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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 28 例（87.5%）及び 15 例（46.9%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.7.2、Table 14.1.5.1.9.4］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、0.4～0.6mg/kg/日未満で ZX008 の曝露期間の平均値が最も長かった（平均値±標準偏差：517.9 ± 231.02 日）。

表 2.2-9 治験薬の曝露期間–非盲検継続安全性解析対象集団

	Actual Mean Part 2 Daily Dose (mg/kg/day) [a]				
	> 0 to < 0.2 mg/kg/day (N=3)	**≥ 0.2 to < 0.4 mg/kg/day (N=14)**	**≥ 0.4 to < 0.6 mg/kg/day (N=13)**	**≥ 0.6 mg/kg/day (N=2)**	**Any ZX008 (N=32)**
Time on Treatment (days) [b]					
n	3	14	13	2	32
Mean	152.0	482.4	517.9	382.0	459.6
SD	177.74	275.35	231.02	29.70	256.37
25th Percentile	41.0	357.0	357.0	361.0	357.0
Median	58.0	358.0	400.0	382.0	359.5
75th Percentile	357.0	813.0	589.0	403.0	592.5
Min, Max	41, 357	70, 899	274, 1078	361, 403	41, 1078

Abbreviations: IMP = Investigational medicinal product, Max = Maximum, Min = Minimum, 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. For Cohort B, the daily dosing diary is collected through OLE Month 12. After that date, it is assumed the subject took all morning and evening doses on all days during the treatment period from the day after OLE Month 12 visit through the date of last dose.
b Time on treatment (in days) is calculated per subject as the number of days with IMP intake during Part 2 of the trial. This is: Date of last IMP intake in Part 2 - Date of first IMP intake in Part 2 + 1.
Source: Table 14.1.5.1.4

2.2.5.2 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。

2.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

パート 2 コホート B での TEAE 発現例数の概要を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.2-10 に示した。

パート 2 コホート B では、32 例中 29 例（90.6%）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 0.2～0.4mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上（それぞれ 85.7%及び 50.0%）と比較して、0～0.2mg/kg/日未満及び 0.4～0.6mg/kg/日未満（いずれも 100%）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 65.6%及び 15.6%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。死亡は報告されなかった。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 9.4%及び 6.3%であった。

表 2.2-10 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	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				Overall (N=32) n (%)
	0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	
Treatment-Emergent Adverse Events					
≥1 TEAE	3 (100)	12 (85.7)	13 (100)	1 (50.0)	29 (90.6)
≥1 Related TEAE	3 (100)	9 (64.3)	8 (61.5)	1 (50.0)	21 (65.6)
≥1 Serious TEAE	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (15.4)	0	5 (15.6)
≥1 Related Serious TEAE	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.1)
≥1 Severe TEAE	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.7)	0	3 (9.4)
≥1 Related Severe TEAE	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.1)
≥1 TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0
≥1 TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Treatment	2 (66.7)	1 (7.1)	0	0	3 (9.4)
≥1 TEAE Leading to Discontinuation from Study	2 (66.7)	0	0	0	2 (6.3)
≥1 AESI	0	1 (7.1)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (18.8)

Abbreviations: AESI = Treatment-emergent Adverse Event of Special Interest, OLE = Open Label Extension, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
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 drug in Part 2.

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. For Cohort B, the daily dosing diary is collected through OLE Month 12. After that date, it is assumed the subject took all morning and evening doses on all days during the treatment period from the day after OLE Month 12 visit through the date of last dose.
Source: Table 14.3.1.1.1.4.1

2.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

割合が 10%以上であった TEAE を表 2.2-11 に示した。

よくみられた TEAE（全用量で発現割合 10%以上）は、傾眠、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、発熱、湿疹、下痢、及び体重減少であった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、症例数が 3 例のみの最低用量区分（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 は上咽頭炎及び血中プロラクチン増加であった。また、症例数が 2 例のみの最高用量区分（0.6mg/kg/日以上）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 は傾眠であった。

表 2.2-11 全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量で発現割合が 10%以上の TEAE −非盲検継続安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				
	0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
TEAE の発現例数	3 (100)	12 (85.7)	13 (100)	1 (50.0)	29 (90.6)
眼障害	0	1 (7.1)	2 (15.4)	0	3 (9.4)
複視	0	0	2 (15.4)	0	2 (6.3)
胃腸障害	1 (33.3)	4 (28.6)	3 (23.1)	0	8 (25.0)
腹痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
便秘	0	1 (7.1)	2 (15.4)	0	3 (9.4)
下痢	0	3 (21.4)	1 (7.7)	0	4 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (21.4)	4 (30.8)	0	7 (21.9)
発熱	0	2 (14.3)	4 (30.8)	0	6 (18.8)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	8 (57.1)	7 (53.8)	1 (50.0)	17 (53.1)
コロナウイルス感染	0	2 (14.3)	1 (7.7)	0	3 (9.4)
上咽頭炎	0	3 (21.4)	4 (30.8)	1 (50.0)	8 (25.0)
肺炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (35.7)	4 (30.8)	0	9 (28.1)
挫傷	0	0	2 (15.4)	0	2 (6.3)
創傷	0	3 (21.4)	0	0	3 (9.4)
臨床検査	2 (66.7)	4 (28.6)	5 (38.5)	1 (50.0)	12 (37.5)
血中プロラクチン増加	0	2 (14.3)	5 (38.5)	1 (50.0)	8 (25.0)
心エコー像異常	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
インスリン様成長因子増加	0	0	0	1 (50.0)	1 (3.1)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
体重減少	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.7)	0	4 (12.5)
代謝および栄養障害	0	1 (7.1)	2 (15.4)	1 (50.0)	4 (12.5)
食欲減退	0	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (50.0)	3 (9.4)
神経系障害	1 (33.3)	7 (50.0)	6 (46.2)	0	14 (43.8)
群発発作	0	1 (7.1)	2 (15.4)	0	3 (9.4)
傾眠	1 (33.3)	5 (35.7)	5 (38.5)	0	11 (34.4)
精神障害	0	2 (14.3)	5 (38.5)	0	7 (21.9)
不眠症	0	0	2 (15.4)	0	2 (6.3)
易刺激性	0	1 (7.1)	2 (15.4)	0	3 (9.4)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (42.9)	1 (7.7)	0	7 (21.9)
湿疹	0	4 (28.6)	1 (7.7)	0	5 (15.6)

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.
Source: Table 14.3.1.2.1.3.2.4

2.2.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象

パート 2 コホート B 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 10%以上であった TEAE を表 2.2-12 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、血中プロラクチン増加、体重減少、及び傾眠であった。

最頻用量区分及び発現時用量の全用量で、発現割合が 10%以上であった因果関係が否定できない TEAE は、血中プロラクチン増加、体重減少、及び傾眠であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.5.1.4.2、Table 14.3.1.5.1.4.3］。

表 2.2-12 全用量又はいずれかの ZX008 の平均 1 日用量で発現割合が 10%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	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
因果関係が否定できない TEAE の発現例数	3 (100)	9 (64.3)	8 (61.5)	1 (50.0)	21 (65.6)
胃腸障害	1 (33.3)	3 (21.4)	0	0	4 (12.5)
腹痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] 0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
下痢	0	3 (21.4)	0	0	3 (9.4)
臨床検査	2 (66.7)	3 (21.4)	3 (23.1)	1 (50.0)	9 (28.1)
血中プロラクチン増加	0	1 (7.1)	3 (23.1)	1 (50.0)	5 (15.6)
心エコー像異常	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
体重減少	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.7)	0	4 (12.5)
代謝および栄養障害	0	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (50.0)	3 (9.4)
食欲減退	0	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (50.0)	3 (9.4)
神経系障害	1 (33.3)	6 (42.9)	4 (30.8)	0	11 (34.4)
傾眠	1 (33.3)	5 (35.7)	4 (30.8)	0	10 (31.3)
精神障害	0	2 (14.3)	3 (23.1)	0	5 (15.6)
易刺激性	0	1 (7.1)	2 (15.4)	0	3 (9.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.
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.
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.
Source: Table 14.3.1.5.1.4.1

2.2.5.2.4 重症度別の有害事象

パート 2 コホート B 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 3 例（9.4%）に認められた。2 例以上に報告された高度の TEAE は群発発作［2 例（6.3%）］のみであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.6.1.4］。

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 1 例（33.3%）、0.2～0.4mg/kg/日未満で 1 例（7.1%）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 1 例（7.7%）に認められた。0.6mg/kg/日以上では高度の TEAE は認められなかった。高度の TEAE と ZX008 の平均 1 日用量に関連は認められなかった。

2.2.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった。

2.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な TEAE の詳細は 2.2.7.2 項に示した。

パート 2 コホート B の重篤な TEAE を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.2-13 に示した。

パート 2 コホート B では、32 例中 5 例（15.6%）に重篤な TEAE が認められた。2 例以上に報告された重篤な TEAE は群発発作であった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、0.6mg/kg/日以上で重篤な TEAE は認められなかった。

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 として、傾眠が 1 例（3.1%）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.2.2.4］。

表 2.2-13　重篤な TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				
	0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
重篤な TEAE の発現例数	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (15.4)	0	5 (15.6)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (7.1)	0	0	2 (6.3)
細菌感染	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.1)
肺炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.1)	1 (7.7)	0	2 (6.3)
顔面骨骨折	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.1)
消化管内異物	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.1)
神経系障害	0	1 (7.1)	1 (7.7)	0	2 (6.3)
群発発作	0	1 (7.1)	1 (7.7)	0	2 (6.3)
傾眠	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.1)

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.
Source: Table 14.3.1.4.1.4.1

2.2.5.2.7　　治験中止に至った有害事象

パート 2 コホート B の治験中止に至った TEAE を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.2-14 に示した。

パート 2 コホート B では、32 例中 3 例（9.4%）が TEAE により治験薬の投与を中止し、2 例（6.3%）が TEAE による治験中止として報告された（表 2.2-10）。内訳は心エコー像異常（軽微な非病理的／生理学的逆流）及び傾眠であった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、治験中止に至った TEAE はいずれも 0～0.2mg/kg/日未満であった。

前述の 2 例に加えて、1 例（ZX008 の平均 1 日用量：0.2～0.4mg/kg/日未満）が TEAE（群発発作）により治験薬の投与を中止した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.3.1.4.4］。本被験者は、治験責任医師の判断による治験中止として報告された。

表 2.2-14 治験中止に至った TEAE−非盲検継続安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				
	0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
治験中止に至った TEAE の発現例数	2 (66.7)	0	0	0	2 (6.3)
臨床検査	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
心エコー像異常	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
神経系障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)
傾眠	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open Label Extension, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
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.
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.
Source: Table 14.3.1.3.1.4.1.

2.2.5.2.8 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 B の注目すべき TEAE を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2.2-15 に示した。

パート 2 コホート B で注目すべき TEAE として 6 例（18.8%）に血中プロラクチン増加が発現した。重症度はいずれも軽度であった。また、6 例中 5 例に、血液検査用の検体採取後 48 時間以内に発作が認められた。6 例中 4 例に発現した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。

低血糖、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 B）CSR Listing 16.2.7.2.4］。

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 2.2.5.7 項に示した。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、注目すべき TEAE（血中プロラクチン増加）は、0～0.2mg/kg/日未満で 0 例、0.2～0.4mg/kg/日未満で 1 例（7.1%）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 4 例（30.8%）、及び 0.6mg/kg/日以上で 1 例（50.0%）に発現した。

表 2.2-15 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	Part 2 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]				
	0 - < 0.2 (N=3) n (%)	≥ 0.2 - < 0.4 (N=14) n (%)	≥ 0.4 - < 0.6 (N=13) n (%)	≥ 0.6 (N=2) n (%)	Overall (N=32) n (%)
注目すべき TEAE の発現例数	0	1 (7.1)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (18.8)
臨床検査	0	1 (7.1)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (18.8)
血中プロラクチン増加	0	1 (7.1)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (18.8)

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.
Source: Table 14.3.1.9.1.4.1.

2.2.5.3 臨床検査

2.2.5.3.1 臨床検査値

パート 2 コホート B 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 B）CSR Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.2.1.4、Table 14.3.4.3.1.4、Table 14.3.4.3.2.4］。

パート 2 コホート B では、成長及び早発思春期の検査では、2.2.5.3.2 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 B）CSR Table 14.3.4.4.1.4］。

2.2.5.3.2 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、生化学検査ではパート 2 コホート B 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。血液学的検査及び尿検査では、パート 2 コホート B で臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.4］。

生化学検査では、γ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が、パート 1 の Day 99 に、17 歳未満の 3 例（正常範囲：2～24U/L、高値：>72U/L）及び成人男性 1 例（正常範囲：11～52U/L、高値：>156U/L）で認められた。これらの被験者ではパート 2 で γ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が Month 3 に 1 例で、Month 9 に 2 例で、Month 15 に 1 例で認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.4］。

血液学的検査に関連する TEAE：

パート 2 コホート B では、血液学的検査に関連する TEAE は認められなかった。

生化学検査に関連する TEAE：

パート 2 コホート B では、生化学検査に関連する TEAE として 1 例に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。重症度は軽度であった。

尿検査に関連する TEAE：

パート 2 コホート B では、尿検査に関連する TEAE は認められなかった。

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 B 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 B）CSR Listing 16.2.7.1.4］。

パート 2 コホート B では、注目すべき TEAE として血中プロラクチン増加を発現した 6 例に加えて（2.2.5.8.2 項）、2 例に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。血中プロラクチン増加の TEAE を発現した 8 例中 7 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、インスリン様成長因子増加（1 例）が発現した。重症度は軽度であった。

2.2.5.4 バイタルサイン

パート 2 コホート B 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 B）CSR Table 14.4.1.1.1.4］。

2.2.5.5 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 34.4%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 37］。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 25.0%、成人（18 歳以上）で 43.8%であり、小児と比較して成人で高かった。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（12.5%）と比較して成人（18.8%）で高かった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 38］。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 B）CSR Table 14.4.1.2.2.6］。

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 28.1%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 37］。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 37.5%、成人（18 歳以上）で 18.8%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 B）CSR Table 38］。

20 歳以下の被験者を対象として、the Japanese Growth Standard Chart 2000（日本小児内分泌学会）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−1.120 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−1.423 であり、パート 2 ベースラインから 0.303 減少したことが示された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 39］。

2.2.5.6 実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF）

年齢に応じた BRIEF［未就学児版 BRIEF（BRIEF-P）：2〜5 歳、BRIEF：6〜18 歳、成人版 BRIEF（BRIEF-A）：19 歳以上］を用いて評価した結果、パート 2 コホート B 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 B）CSR Table 14.4.6.1.4、Table 14.4.6.2.4、Table 14.4.6.3.4］。

2.2.5.7 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いなかった。また、パート 2 期間中に自殺行為又は自殺念慮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 B）CSR Table 14.4.5.2.4］。

2.2.5.8 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。

2.2.5.8.1 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 B 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 B）CSR CV Table 4.5.1.2］。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 1 例（18 歳以上）に発現したが［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 40］、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[7)]）。

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 B）CSR CV Table 4.5.2.2］。

三尖弁：

いずれの来院時でも軽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 B）CSR CV Table 4.3.1.2］。

肺動脈弁：

いずれの来院時でも軽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 B）CSR CV Table 4.4.1.2］。

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 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 B）CSR CV Table 2.5.1.2］。

2.2.5.8.2 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：

1 例で 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 B）CSR CV Table 2.1.6.2、Table 2.1.7.2、Table 2.1.8.2、Table 2.1.9.2、Table 2.1.10.2］。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 B）CSR CV Table 1.1.1.2、Table 1.1.2.2、Table 1.1.3.2、Table 1.1.4.2、Table 1.1.5.2］。

[7)] 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.

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 B）CSR Figure 8、Figure 9、Figure 10、Figure 11、Figure 12］。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 1 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 B）CSR CV Table 2.3.1.2、Table 2.3.2.2、Table 2.3.3.2、Table 2.3.4.2］、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 B）CSR CV Table 1.3.1.2、Table 1.3.2.2、Table 1.3.3.2、Table 1.3.4.2］。

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 B）CSR CV Table 2.4.1.2、Table 2.4.2.2、Table 2.4.3.2、Table 2.4.4.2、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 B）CSR Table 1.4.1.2、Table 1.4.2.2、Table 1.4.3.2、Table 1.4.4.2］。

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 B）CSR CV Table 2.2.1.2、Table 2.2.2.2、Table 2.2.3.2、Table 2.2.4.2］、いずれ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 B）CSR Table 45］。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、各年齢区分でおおむね同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 46］。

2.2.6 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 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、治験責任医師及び親／介護者による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それぞれ 37.5%及び 28.1%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（約半数の被験者で 1 年以上投与）した結果、ZX008 の安全性プロファイルは許容可能で、忍容性は良好であった。年齢に関わらず、新たな安全性及び忍容性の懸念は認められなかった。本治験のパート 2 コホート B で認められた TEAE に関する結果は、既知の fenfluramine の薬理学的及び毒性学的プロファイル、本治験のパート 1 での結果、並びに ZX008 の同じ用量範囲を投与された 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 B 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。転倒発作頻度の減少が持続的に認められた。また、発現した TEAE は、基礎疾患から予期される、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、重要で、長期的なベネフィットをもたらす可能性がある。

2.2.7 重篤な有害事象の詳細

2.2.7.1 死亡

該当被験者なし。

2.2.7.2 その他の重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

パート 1 での投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：群発発作、細菌感染

治験中止に至った有害事象：群発発作

被験者番号[redacted]は 2[redacted] 歳の男性であり、パート 1 のベースライン時の体重は 2[redacted].9kg であった。パート 1 では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。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].9mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、低身長症（持続中）、自閉症スペクトラム障害（持続中）、脳梁前部離断術（20[redacted] 年）、創傷（20[redacted] 年）、及び脳梁後部離断術（20[redacted] 年）であった。パート 1 での併用薬は、phenytoin、levetiracetam、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を発現しなかった。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から移行期に入った。移行期に、ZX008 の用量を 0.2mg/kg/日まで減量し、その後、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 168）に、用量を 0.4mg/kg/日に増量した。

パート 2 の併用薬は、phenytoin、levetiracetam、topiramate、他のウイルス（COVID-19）ワクチン、 midazolam、ketoconazole、及び hydrocortisone probutat であった。

パート 2 の Month 5 に、28 日あたり 160.36 回（パート 1 のベースラインから 272.94%増加）の転倒発作が認められ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 242）に群発発作を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 243）、朝に再度、群発発作を発現したが、diazepam を投与せずに発作は停止した。同日、topiramate、levetiracetam、及び phenytoin を含む経口併用薬は、内服が困難であったため中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 244）、10 分ごとに強直発作が発現し、diazepam が投与されたが、発作は止まらなかったため、同事象は重篤となった。この事象は強直発作の群発と判断された。被験者の両親は救急治療を求めた。来院時、被験者のバイタルサインは、グラスゴー昏睡尺度が E4V1M1（群発発作発現時の正常所見）、体温が 37.4°C、心拍数が 76 拍／分、血圧が 111/63mmHg、呼吸数が 20 回／分、酸素飽和度（SpO_2）が 97%であった。救急外来では、発作持続時間の短縮のため lorazepam の静脈内投与を行い、paracetamol の静脈内投与、酸素投与を行った。同日に被験者は症状の観察のため入院した。Day 244 の臨床検査結果は、白血球数が $10.99\times10^3/\mu L$（基準範囲：$3.58\sim8.15\times10^3/\mu L$、臨床的に重要でない）、クレアチンキナーゼ（CK）が 586U/L（基準範囲：56～244U/L）、CRP が 1.64μIU/mL（基準範囲：0.26μIU/mL 以下、臨床的に重要でない）であった。同日、塩化ナトリウムの静脈内投与、cyanocobalamin の静脈内投与、pyridoxine hydrochloride、thiamine disulfide、及び midazolam の投与、及び levetiracetam の投与、他に特定されない炭水化物の静脈内投与、塩化カリ

ウム、塩化ナトリウム、及び乳酸ナトリウムの投与が行われた。また、群発発作のため投与不可能であったため、治験薬投与が一時的に中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 245）、被験者は 39°C の発熱があり、発熱のため paracetamol 及び thiopental sodium が静脈内投与されたが、別の 10 秒の右半身の強直発作を発現した。thiopental sodium の追加投与を受けたが、発作は止まらず、1 時間ごとに継続した。体温は 37.3°C に低下した。右側鼻腔から経鼻胃管を挿入し、topiramate を投与した。治験薬投与を再開した。臨床検査結果は、白血球数が 9.95×10^3/μL、CK が 5810U/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 246）の臨床検査結果は、白血球数が 7.48×10^3/μL、CRP が 14.00μIU/mL、CK が 4556U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 247）、痙攣発作は軽減し、midazolam の投与量は減量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）の臨床検査結果は、白血球数が 9.12×10^3/μL、CRP が 9.51μIU/mL、CK が 1116U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 250）、midazolam は中止された。levetiracetam と phenytoin の経鼻胃管による投与を再開した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 251）の臨床検査結果は、白血球数が 7.12×10^3/μL、CRP が 7.59μIU/mL、CK が 180U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 252）、経鼻胃管を抜去し、内服薬を再開した。群発発作は認められなかったが、発熱は継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 254）、群発発作を発現し、diazepam が投与された。薬剤投与のために経鼻胃管を再挿入した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 255）に、5～10 分ごとに 30 回の 2 回目の発作が発現した。midazolam 静脈内投与と fosphenytoin sodium 静脈内投与（必要に応じて）を再開した。発作持続時間は短縮した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 256）、38.1°C の発熱を発現した。paracetamol を静脈内投与された。夕に、phenytoin の投与量を増量した。cyanocobalamin の静脈内投与、pyridoxine hydrochloride、並びに必要に応じて thiamine disulfide 及び fosphenytoin sodium の投与を行った。臨床検査結果は、白血球数が 8.44×10^3/μL、CRP が 9.67μIU/mL、CK が 855U/L であった。治験責任医師の判断に基づくと、発熱は群発発作の兆候であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 257）、体温は 36.2°C に低下し、発作回数は減少した。phenytoin を 170mg で経口投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 262）に、治験薬の用量を 0.2mg/kg/日に減量し、midazolam を中止した。臨床検査結果は、CRP が 2.36μIU/mL、CK が 49U/L であった。同日、治験分担医師と介護者との話し合いの上、被験者の群発発作が治験参加後に効果的に改善しなかったと治験責任医師及び両親が判断したため、試験を中止することとした。治験責任医師は、より多くの治療選択肢を探索するため、試験を中止することにした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 263）、群発発作を発現し、diazepam が投与された。また、midazolam を再開し、phenytoin を夜に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 267）、治験薬投与は永続的に中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 269）、群発発作は軽減され、midazolam は中止された。同日、経鼻胃管を抜去した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 271）から、細菌感染の発現により被験者の入院期間が延長された。午後 38～39°C の発熱があり、paracetamol の静脈内投与、calcium gluconate monohydrate の静脈内投与、ブドウ糖、magnesium chloride hexahydrate、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、sodium citrate dihydrate の投与が行われた。臨床検査結果は、白血球数が 8.06×10^3/μL、CRP が 0.24μIU/mL、CK が 31U/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 272）、群発発作は認められなかったが発熱は継続した。体温が、朝、37.2°C に低下したが、夕方に 40.1°C に上昇し、入院が延長された。発熱は群発発作に関連することが確認された。ampicillin sodium 及び sulbactam sodium の静脈内投与を開始した。血液培養の結果、*Enterobacter cloacae* が確認された。臨床検査結果は、白血球数が 9.50×10^3/μL、CRP が 17.10μIU/mL、CK が 172U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）、体温は 36.4°C に低下した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 276）、sulbactam sodium の投与を中止し、cefepime dihydrochloride hydrate の投与を開始した。臨床検査結果は、白血球数が 6.49×10^3/μL、CRP が 2.37μIU/mL、CK が 52U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 278）、被験者の血液培養は陰性であった。臨床検査結果は、白血球数が 5.90×10^3/μL、CRP が 1.74μIU/mL、CK が 20U/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 285）、被験者の血液培養は陰性であった。臨床検査結果は、白血球数が 5.11×10^3/μL、CRP が 0.56μIU/mL、CK が 24U/L であった。細菌感染の感染源はカテーテルが疑われたが同定できなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 289）、被験者は良好な経過で退院し、細菌感染の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は、群発発作の重症度を高度、細菌感染の重症度を中等度、群発発作及び細菌感染と治験薬との因果関係をなしと判断した。治験責任医師の見解では、COVID-19 ワクチン接種が群発発作の別の原因と判断された。

メディカルモニターは、群発発作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、細菌感染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 B

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：傾眠（2 件）、群発発作（2 件）

注目すべき有害事象：血中プロラクチン増加（2 件）

被験者番号[redacted] は 1[redacted] 歳の女性であり、パート 1 のベースライン時の体重は 5[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 1[redacted].5mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、知的能力障害（持続中）、脳切離（20[redacted] 年）、アレルギー性鼻炎（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）、不安障害（20[redacted] 年～持続中）、側弯症（20[redacted] 年～持続中）、及び歩行障害（持続中）であった。パート 1 での併用薬は、pranlukast、不特定のハーブ及び伝統薬（angelica acutiloba root、atractylodes lancea rhizome、bupleurum falcatum root、cnidium officinale rhizome、glycyrrhi za spp. root、poria cocos sclerotium、uncari a spp. hook）、ethyl loflazepate、clorazepate dipotassium、clostridium butyricum、primidone、phenobarbital、lacosamide、及び valproic acid であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）、中等度かつ非重篤な傾眠を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）、軽度の食欲減退及び軽度の体重減少を発現した。これら 3 件の事象は、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない（possibly related）」と判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）、傾眠を発現した。傾眠は入院により重篤と判断された。被験者はその日は 20 時間睡眠しており、食事をすること

ができず、夜間に一度排尿するのみであった。同日、傾眠のため入院し、治験薬の投与が中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 26）、傾眠は改善し、食欲が回復した。しかし、発作頻度が増加したため、同日に治験薬の投与を[redacted]0mL 1 日 2 回で再開した。治験薬の投与再開後、下痢を発現し、本事象は治験責任医師により非重篤と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）、傾眠の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。同日、軽度の食欲減退及び軽度の体重減少は試験終了時も持続していたが、被験者は食事を摂取することができた。関連する臨床検査は行われなかった。傾眠に対する治験薬の措置として、投与を中断した。

治験責任医師は、傾眠の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない（possibly related）」と判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師による治験薬との因果関係の判断に合意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 26）に傾眠のため試験終了時／早期中止の来院を行い、本被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕から移行期に入った。移行期の間、ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）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 182）に ZX008 の用量を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 272）に 0.6mg/kg/日まで増量した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 356）に ZX008 の用量を 0.5mg/kg/日まで減量し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 482）に 0.6mg/kg/日まで増量した。

パート 2 の併用薬は、primidone、phenobarbital、lacosamide、valproic acid、acetazolamide、pranukast、不特定のハーブ及び伝統薬（angelica acutiloba root、atractylodes lancea rhizome、bupleurum falcatum root、cnidium officinale rhizome、glycyrrhi za spp. root、poria cocos sclerotium、uncari a spp. hook）、ethyl loflazepate、clorazepate dipotassium、他のウイルス（COVID-19）ワクチン、及びインフルエンザワクチンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）、被験者に ULN の 2 倍を超える血中プロラクチン増加が認められた。採血後 48 時間以内に発作はみられなかった。血中プロラクチン増加に対する治験薬の投与変更は行われず、血中プロラクチン増加の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 390）に回復と判断された。

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 related）」と判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師による治験薬との因果関係の判断に合意した。治験期間中の被験者のプロラクチン濃度を下表に示した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 213）、入院を必要とする群発発作を発現した。 Day 213 朝、全般強直間代痙攣を発現したが、治験薬の全量を服用することができた。その後、併用抗てんかん薬を服用中に発作を発現し、薬を吐き出した。脱力発作が頻発したため、被験者の家族は被験者にphenobarbital を投与した。その後、全般強直間代痙攣及び脱力発作を発現し、群発発作のため入院した。被験者が入院するまでに、群発発作は鎮静化した。同日午後、全般強直間代痙攣を発現した。同日の夕に、被験者に lorazepam が静脈内投与され、痙攣発作が止まった。関連する診断検査結果（脳波又は画像スキャン）はなかった。臨床検査結果は、白血球数が $45.4\times10^2/\mu L$（基準範囲：$33.0\sim86.0\times10^2/\mu L$）、CRP が 0.02mg/dL（基準範囲：0.14mg/dL 以下）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 27U/L（基準範囲：13～30U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼが 32U/L（基準範囲：7～23U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼが 160U/L（基準範囲：情報なし）であった。治験責任医師は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇を臨床的に重要ではないと判断した。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの上昇は phenobarbital 及びprimidone の使用と関係した。被験者は特定の食事療法及びその他の非薬物療法を受けていなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 214）、全般強直間代発作を 2 回発現した。同日の夕に、ZX008 の用量を 0.3mg/kg/日から 0.4mg/kg/日に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 215）、明確な発作が認められなかったため、被験者は退院した。群発発作に対する治験薬の措置として、用量を増量した。

治験責任医師は、群発発作の重症度を高度、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、群発発作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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 490）、被験者に ULN の 2 倍を超える血中プロラクチン増加が認められた。採血後 48 時間以内に発作はみられなかった。血中プロラクチン増加に対する治験薬の投与変更は行われず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 578）に血中プロラクチン増加の転帰は回復と判断された。

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 related）」と判断した。

メディカルモニターは、治験責任医師による治験薬との因果関係の判断に合意した。治験期間中の被験者のプロラクチン濃度を下表に示した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 498）、重篤な有害事象の基準（入院）を満たす群発発作を発現した。Day 498 、全身痙攣が発現し、続いて頻回の瞬目を伴う発作を発現した。同日、被験者は phenobarbital sodium を投与され、2～3 分ごとに発作を発現し、その後入院した。同日の夕に、全身痙攣を発現した。被験者は diazepam を投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 500）、頻回の瞬目を伴う発作を発現した。同日、全身痙攣の発現はなかった。同日、発作は鎮静化し、消失したと判断された。被験者は退院した。群発発作に対する治験薬の投与変更は行われなかった。

治験責任医師は、群発発作の重症度を高度、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、群発発作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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 564）、入院を必要とする傾眠を発現した。被験者は、持続する傾眠状態、食事摂取不能、及び排尿により入院した。同日、ZX008 を 0.45mg/kg/日に減量し、phenobarbital の投与を中止し、輸液の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 566）、傾眠は徐々に改善し、輸液は投与中止となり、食事が摂取可能となった。同日、被験者は退院し、傾眠の転帰は回復と判断された。傾眠に対する治験薬の措置として、用量を減量した。治験薬を減量した後、本事象は寛解した。

治験責任医師は、傾眠の重症度を高度、治験薬との因果関係をありと判断した。治験薬と acetazolamide との相互作用により眠気が増強した可能性があることから、治験薬との因果関係を否定できないと判断した。

メディカルモニターは、傾眠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 [redacted]: 二重盲検投与期の血中プロラクチン濃度
（1[redacted]歳女性の基準範囲： Day −1 ～ Day 126 で 55～447mIU/L、 Day 210 ～ Day 578 で 53～359mIU/L）

Date	Study Day	Prolactin (mIU/L)
[redacted]20[redacted]	−1	694 (H)
[redacted]20[redacted]	26	692 (H)
[redacted]20[redacted]	126	474 (H)
[redacted]20[redacted]	210	822 (H)
[redacted]20[redacted]	301	841 (H)
[redacted]20[redacted]	390	421 (H)
[redacted]20[redacted]	490	772 (H)
[redacted]20[redacted]	578	575 (H)

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

パート 1 での投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：顔面骨骨折

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の男性であり、パート 1 のベースライン時の体重は 5[redacted]8kg 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 1[redacted]0mg/日を投与した。関連する既往歴・合併症は、アレルギー性鼻炎（20[redacted]年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は valproate sodium、perampanel hydrate、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を発現しなかった。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から移行期に入った。移行期の間は ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）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 157）に ZX008 の用量を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]（Day 185）には 0.6mg/kg/日まで増量した。

パート 2 での併用薬は valproate sodium、perampanel hydrate、topiramate、及び lacosamide であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 307）、顔面骨骨折（入院により重篤と判断された）を発現した。本事象発現前、被験者は転倒発作を起こし、バーに顔をぶつけた。同日の頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査により、鼻骨折が認められた。治験責任医師によると、鼻骨折は入院前及び退院後では重篤とは判断されなかった。骨折の原因となった転倒発作は有害事象と判断されなかった。被験者のバイタルサインは安定しており、意識清明であった。 Day 307 のバイタルサインは、拡張期血圧が 85mmHg、収縮期血圧が 105mmHg、体温が 36.7°C、心拍数が 87 拍／分、酸素飽和度（SpO_2）が 98%、呼吸数が 20 回／分であった。被験者は必要に応じて acetaminophen の投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）、被験者は形成外科を受診した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 311）に入院し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 312）に鼻骨の矯正手術を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313）、被験者

は良好な状態で退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 343）、被験者は形成外科を受診し、回復と判断された。鼻骨骨折に対する治験薬の投与変更は行われなかった。

治験責任医師は、鼻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。治験責任医師の見解では、鼻骨折の他の原因は発作による転倒であった。

メディカルモニターは、鼻骨折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 B

パート 1 での投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：消化管内異物

被験者番号[redacted] は 1[redacted] 歳の男性であり、パート 1 のベースライン時の体重は 4[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、発育遅延（20[redacted] 年～持続中）、自閉症スペクトラム障害（20[redacted] 年～持続中）、易刺激性（20[redacted] 年～持続中）、不眠症（20[redacted] 年～持続中）、皮膚炎（20[redacted] 年～持続中）、便秘（20[redacted] 年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～持続中）、及びカルニチン欠損症（20[redacted] 年～持続中）であった。パート 1 での併用薬は valproic acid、rufinamide、gentamicin sulfate、glycerol、olopatadine、levocarnitine、及び ramelteon 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を発現しなかった。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）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 168）に ZX008 の用量を 0.4mg/kg/日まで増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）には 0.2mg/kg/日まで減量した。

パート 2 での併用薬は、valproic acid、rufinamide、gentamicin sulfate、glycerol、olopatadine、levocarnitine、及び ramelteon であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 343）、被験者はボトルキャップを誤飲した（MedDRA PT：消化管内異物）。ボトルキャップの誤飲及び嚥下困難のため、 Day 343 に入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 346）、ボトルキャップ除去のために内視鏡検査を受けた。治験実施医療機関は、入院中に関連する臨床検査又は診断検査が実施されていないことを確認した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 349）に本事象の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。誤飲に対する治験薬の投与変更は行われなかった。

治験責任医師は、誤飲の重症度を中等度、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、誤飲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 B

パート 1 での投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：肺炎

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の男性であり、パート 1 のベースライン時の体重は 6[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 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、知的能力障害（持続中）、不眠症（20[redacted]年～持続中）、及び脳梁離断（20[redacted]年）であった。パート 1 での併用薬は lamotrigine、clonazepam、clobazam、及び ramelteon 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を発現しなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に傾眠、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に食欲減退、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に下痢、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に体重減少を発現した。これら 4 件の TEAE を、非重篤、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 related）」と判断した。治験薬の措置として、用量を減量した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）、傾眠の転帰は回復と判断された。同日、被験者は試験終了時／早期中止の来院に参加し、被験者は本治験パート 2 への参加に備えて同日の夕から移行期に入った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）、下痢の転帰は回復と判断された。移行期に ZX008 の用量を 0.2mg/kg/日まで漸減し、その後 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。同日、食欲減退の転帰は回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 140）、用量を 0.1mg/kg/日に減量した。

パート 2 の併用薬は、lamotrigine、clonazepam、clobazam、valproic acid、及び ramelteon であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 136）、咳嗽、肋骨痛、食欲減退、及び体重減少を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 140）に発熱と肺炎が発現し、肺炎は入院により重篤と判断された。同日、胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンを実施した結果、肺炎がみられた。臨床検査結果は、CRP が 9.76mg/dL（基準範囲：0.14mg/dL 以下）、白血球数が 45.3×10^2/μL（基準範囲：33.0～86.0×10^2/μL）であった。levofloxacin の静脈内投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、肺炎に対して mucosal、carbocisteine、tipepidine hibenzate、及び procaterol hydrochloride の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）、procaterol hydrochloride の投与を中止し、詳細不明の抗菌薬の投与を開始した。同日、CRP は 7.07mg/dL とわずかに改善し、発熱は認められず、食欲の転帰も回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143）、被験者の体温は 36.9°C に低下し、散発的な湿性咳嗽を発現した。levofloxacin の静脈内投与を中止した。被験者の症状は発熱を伴わずに改善し、肺炎の転帰は回復と判断されたため、同日、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）、levofloxacin の経口投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）に mucosal、carbocisteine、及び tipepidine hibenzate の投与を中止し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148）に levofloxacin hydrate の経口投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）、被験者は追跡調査のために治験実施医療機関を来院した。被験者の体温は 36.3°C で、咳はなかった。胸部 X 線検査を実施した結果、右肺野の浸潤影が消失していることを確認した。CRP は 2.98mg/dL と軽度上昇を認め、azithromycin を処方した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 151）、azithromycin の投与を終了した。Day 167 に実施した別の胸部 X 線検査では異常は認められなかった。肺炎に対する治験薬の措置として、用量を減量した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232）に、非重篤の体重減少の TEAE の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は、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。

メディカルモニターは、肺炎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。