重篤な有害事象の詳細

死亡

該当なし。

その他の重篤な有害事象

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	黒人、15.20 歳、男性、46.5 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：脱水［脱水］ 事象 2：痙攣［痙攣発作増加］ 事象 3：精神状態変化［精神状態変化］ 事象 4：精神状態変化［精神状態変化］ 事象 5：高アンモニア血症［高アンモニア血症］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1～3：高度、用量変更なし、4 日間、回復 事象 4：高度、用量変更なし、6 日間、回復 事象 5：高度、該当せず、21 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1～3：24 日 事象 4：62 日 事象 5：+2 日 a)
本事象発現時の投与量	事象 1～3：8.6 mg/kg/日 事象 4：4.3 mg/kg/日 事象 5：該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1～3：clonazepam、clonidine、lamotrigine、topiramate 事象 4、5：clonazepam、clonidine、lamotrigine、topiramate、valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1～5：なし
てんかんと診断された年齢	生後 1.00 日
既往歴・合併症	脳血管発作、脳症、重度精神遅滞、皮質盲、自閉症
本治験への参加状況	2013 年 8 月 2 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 8 月 15 日にラコサミド 2.2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は効果不十分のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 16 日であり、最終来院日は 11 月 14 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1～3：脱水、痙攣、精神状態変化 2013 年 9 月 7 日、痙攣発作の増加（3 回の全身性強直間代発作）、脱水及び精神状態変化（1 回目）が発現した。2013 年 9 月 8 日、被験者は入院した。脱水に対する維持療法として、生理食塩水、dextrose 及び sodium chloride with potassium が投与された。また、てんかんの治療薬として clorazepate が投与された。同日の臨床検査の結果は、白血球数が 7.2×10^3/μL（基準範囲：4.5～13.5×10^3/μL）、ヘモグロビンが 15.5 g/dL（基準範囲：13.0～16.0 g/dL）、血小板数が 283×10^3/μL（基準範囲：150～400×10^3/μL）、分葉核好中球が 61.5%（基準範囲：40%～59%）、リンパ球が 32.3%（基準範囲：34%～48%）、ナトリウムが

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	144 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、カリウムが 3.6 mmol/L（基準範囲：3.8～5.4 mmol/L）、クロールが 107 mmol/L（基準範囲：98～106 mmol/L）、二酸化炭素が 14 mmol/L（基準範囲：20～26 mmol/L）、グルコースが 94 g/dL（基準範囲：70～106 g/dL）、総蛋白が 8.7 g/dL（基準範囲：6.2～8.1 g/dL）、AST が 42 U/L（基準範囲：15～40 U/L）及び GGT が 28 U/L（基準範囲：10～28 U/L）であった。2013 年 9 月 9 日、臨床検査の結果は、ナトリウムが 140 mmol/L、カリウムが 4.1 mmol/L、クロールが 109 mmol/L、二酸化炭素が 16 mmol/L、BUN が 7 mg/dL（基準範囲：7～18 mg/dL）及びグルコースが 89 mg/dL であった。2013 年 9 月 10 日、脱水、痙攣及び精神状態変化は消失し、被験者は退院した。 脱水、痙攣及び精神状態変化（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 8.6 mg/kg/日を 3 日間服用していた。 事象 4、5：精神状態変化、高アンモニア血症 2013 年 10 月 15 日、精神状態変化（2 回目）が発現した。2013 年 10 月 18 日、被験者は入院した。また、同日に高アンモニア血症も認められた。以前より痙攣発作の治療として valproic acid 及び lamotrigine が投与されていた。同日の臨床検査の結果は、ナトリウムが 147 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、カリウムが 4.9 mmol/L（基準範囲：3.8～5.4 mmol/L）、クロールが 107 mmol/L（基準範囲：98～106 mmol/L）、二酸化炭素が 21 mmol/L（基準範囲：20～26 mmol/L）、BUN が 17 mg/dL（基準範囲：7～18 mg/dL）、クレアチニンが 0.8 mg/dL（基準範囲：0.3～0.8 mg/dL）、グルコースが 89 mg/dL（基準範囲：70～106 mg/dL）、総ビリルビンが 1.0 mg/dL（基準範囲：0.6～1.4 mg/dL）、総蛋白が 9.0 g/dL（基準範囲：6.2～8.1 g/dL）、AST が 60 U/L（基準範囲：15～40 U/L）、GGT が 34 U/L（基準範囲：10～28 U/L）、アンモニアが 66 µmol/L（基準範囲：9～33 µmol/L）及びバルプロ酸濃度が 71.1 µ/mL（基準範囲：50～100 µ/mL）であった。2013 年 10 月 19 日、尿中アンフェタミン濃度は陰性であった。高アンモニア血症の治療薬として lactulose が投与され、水分補給のため sodium chloride 0.9%及び dextrose 0.5%/sodium chloride 0.45%が投与された。 2013 年 10 月 20 日、アンモニアが 55 µmol/L に減少し、被験者は退院した。精神状態変化は 2013 年 10 月 20 日に消失し、高アンモニア血症は 2013 年 11 月 7 日に消失した。 精神状態変化（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 4.3 mg/kg/日を 7 日間服用していた。高アンモニア血症の発現時、被験者はラコサミドを 2 日間服用していなかった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～5：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	黒人、7.90 歳、女性、13.9 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：てんかん重積状態［てんかん重積状態］ 事象 2：痙攣［痙攣発作延長］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：高度、用量変更なし、1 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、1 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：204 日 事象 2：558 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：不明
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：diazepam、levetiracetam、topiramate 事象 2：diazepam、levetiracetam、topiramate。更に、本事象発現の同日に clonazepam
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：Miralax
てんかんと診断された年齢	2.81 歳
既往歴・合併症	高ビリルビン血症、新生児貧血、新生児無呼吸、新生児呼吸窮迫症候群、呼吸窮迫、早産児、肺障害、壊死性大腸炎、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腹部膿瘍、視力障害、小頭症、発育遅延、脳性麻痺、便秘、成長障害、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、弱視
本治験への参加状況	2012 年 11 月 12 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2012 年 11 月 21 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は追跡不能のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は不明であり、最終来院日は 2014 年 11 月 20 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1：てんかん重積状態 被験者は車椅子生活を余儀なくされており、胃瘻チューブを使用していた。2013 年 6 月 12 日の深夜、被験者の父親は、痙攣発作を起こしている被験者を発見した。処方どおりに diazepam が投与されたが、痙攣発作は停止しなかった。被験者は救急科に搬送され、左側への眼球偏位、並びに全身の硬直及び攣縮が認められた。lorazepam 及び clonazepam が投与された。最近の被験者に何らかの疾患、発熱、悪心、嘔吐、下痢、睡眠不足、怠薬及びストレスは認められなかった。身体所見に特に異常はなかった。被験者は観察のため入院し、入院前の状態に戻った。同日、てんかん重積状態は消失し、被験者は退院した。てんかん重積状態の発現時、被験者がラコサミドを服用していたか否かは不明であった。 事象 2：痙攣 2014 年 6 月 1 日、被験者が睡眠中に痙攣発作が発現したと被験者の母親から報告があった。発作の 5 分後に diazepam を投与され、30 分後に被験者の母親は救急医療サービスを呼んだ。救急医療サービス到着時、midazolam を投与され、被験者は病院へ搬送された。被験者の母親の報告では、痙攣発作は 60 分間続き、被験者は過去 2 週間にわたって既に 2 回の痙攣発作を発現していた。痙攣発作は levetiracetam の怠薬に起因すると考えられた。入院中にそれ以上の治療は行われなか

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	った。痙攣発作の発現頻度の増加及び重症度の増悪、及びその他の前駆症状は認められなかった。その他の懸念のある症状はみられなかった。治験責任医師は、治験薬及び併用抗てんかん薬の服薬は遵守されていると考えていた。被験者に睡眠不足、脱水、嘔吐、下痢、アルコール摂取、覚醒剤の摂取又は薬物乱用の既往はなかった。同日、痙攣は消失し、被験者は退院した。 痙攣の発現時、被験者がラコサミドを服用していたか否かは不明であった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、2：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、13.50 歳、男性、41.4 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：痙攣［発作回数増加］ 事象 2：精神状態変化［精神状態変化］ 事象 3：てんかん重積状態［非痙攣性てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、5 日間、回復 事象 2：中等度、減量、5 日間、回復 事象 3：高度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1、2：125 日 事象 3：237 日
本事象発現時の投与量	事象 1～3：12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：clonazepam、diazepam、topiramate 事象 3：clonazepam、diazepam、topiramate
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：amitriptyline、baclofen、Robinul 事象 3：amitriptyline、baclofen、potassium chloride、Robinul
てんかんと診断された年齢	4.53 歳
既往歴・合併症	大腿骨骨折、脳性麻痺、小頭症、孔脳症、嚥下障害、関節脱臼、発育遅延、側弯症、神経因性膀胱
本治験への参加状況	2013 年 1 月 10 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 1 月 22 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2015 年 2 月 5 日であり、最終来院日は 2 月 11 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1、2：痙攣、精神状態変化 2013 年 5 月 26 日、上肢の挙上及び攣縮を伴う痙攣発作が発現した。微笑みのような顔面運動及び眼球の内側への偏位が認められた。痙攣発作は 50 分以上続き、Diastat が投与された。被験者は 1～2 分間持続する痙攣発作を 3 回発現した。痙攣発作発現後、被験者は救急救命室に搬送され、てんかん重積状態と診断された。抗てんかん薬の血中濃度が検査された。救急救命室にいる間、被験者に痙攣発作はみられなかった。被験者は神経科の外来を受診するよう説明を受け、退院した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	救急救命室を退院後、被験者には強い眠気があり、以前と同じ痙攣発作の頻度が増加した状態が持続した。2013 年 5 月 27 日、抗てんかん薬の毒性検査の結果、トピラマート濃度は 24.9、ラコサミド濃度は 22.5（単位及び基準範囲は不明）であった。2013 年 5 月 28 日、被験者は再び救急科を受診した。強い眠気があり、覚醒させるのが困難であった。予備的に脳波検査を行った結果、痙攣発作及びてんかん重積状態を伴わない棘波の頻発が認められた。臨床検査の結果は、白血球数が 7.5、ヘモグロビンが 13.8、ナトリウムが 142、カリウムが 3.2、BUN が 6、クレアチニンが 0.64、グルコースが 66、カルシウムが 9.3、及びアルブミンが 4.0（いずれの検査値も単位及び基準範囲は不明）であった。被験者は、抗てんかん薬の忍容性が 1 ヵ月以上認められており、痙攣発作は 3 ヵ月間起きていなかった。被験者はケトン食療法を行っていた。強い眠気は発作後状態のためである可能性があった。胸部 X 線検査の結果、無気肺の可能性のある両側肺底部の線状肺胞性陰影が認められた。5 分以上持続する痙攣発作の治療薬として Topamax 及び Ativan が投与された。脳波モニタリングを継続した。baclofen 及び amitriptyline の投与量を減量した。2013 年 5 月 29 日、被験者は痙攣発作の増加及び精神状態の変化のため入院した。毒性スクリーニング検査の結果、benzodiazepines 陽性であった。2013 年 5 月 30 日、両事象は消失し、被験者は退院した。 痙攣及び精神状態変化の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 90 日間服用していた。 2013 年 5 月 26 日、痙攣及び精神状態変化の発現と同日に、非重篤のてんかん重積状態（1 回目）が発現した。本事象は発現と同日に消失した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と評価された。 事象 3：てんかん重積状態 2013 年 9 月 15 日、痙攣発作が複数回発現した［てんかん重積状態（2 回目）］。自宅で diazepam を 2 回服用した。被験者は最寄りの病院に搬送され、lorazepam が投与された。2013 年 9 月 16 日、被験者は他の病院に転院し、経過観察のため入院した。実施したすべての検査結果は、基準範囲内であった。同日、てんかん重積状態は消失し、被験者は退院した。 てんかん重積状態（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 53 日間服用していた。 2013 年 9 月 15 日、てんかん重積状態（2 回目）の発現と同日に、非重篤の低カリウム血症が発現した。治療薬として、potassium chloride が投与された。本事象は発現と同日に消失した。治験薬との因果関係は、「関連なし」と評価された。

被験者番号	[redacted]
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、3：関連なし 事象 2：関連あり

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、11.50 歳、男性、48.1 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：体重減少［体重減少］ 事象 2：嘔吐［嘔吐］ 事象 3：精神状態変化［精神状態変化］ 事象 4：胃腸炎［胃腸炎］ 事象 5：神経毒性［中枢神経系毒性］ 事象 6：第 7 脳神経麻痺［右側顔面麻痺］ 事象 7：嘔吐［嘔吐］ 事象 8：精神状態変化［精神状態変化］ 事象 9：中耳炎［左側中耳炎］ 事象 10：吐血［吐血］ 事象 11：マロリー・ワイス症候群［マロリー・ワイス裂傷］ 事象 12：腹痛［腹痛］ 事象 13：便秘［便秘］ 事象 14：激越［激越の増悪］ 事象 15：栄養障害［栄養欠乏症］ 事象 16：下痢［下痢］ 事象 17：痙攣［痙攣発作増加］ 事象 18：傾眠［傾眠］ 事象 19：尿路感染［尿路感染］ 事象 20：低体温［低体温］ 事象 21：嗜眠［嗜眠］ 事象 22：低酸素症［低酸素症］ 事象 23：誤嚥性肺炎［誤嚥性肺炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：軽度、用量変更なし、218 日間、回復 事象 2、14：中等度、用量変更なし、7 日間、回復 事象 3：軽度、用量変更なし、7 日間、回復 事象 4：中等度、用量変更なし、8 日間、回復 事象 5：高度、減量、66 日間、回復 事象 6、8：軽度、用量変更なし、3 日間、回復 事象 7、18：軽度、用量変更なし、5 日間、回復 事象 9：中等度、用量変更なし、29 日間、回復 事象 10：中等度、用量変更なし、2 日間、回復 事象 11：中等度、用量変更なし、1 日間、回復 事象 12、13：中等度、用量変更なし、11 日間、回復 事象 15：中等度、用量変更なし、113 日間、回復 事象 16：軽度、用量変更なし、4 日間、回復

被験者番号	[redacted]
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰（続き）	事象 17：中等度、用量変更なし、5 日間、回復 事象 19：高度、該当せず、7 日間、回復 事象 20：軽度、該当せず、3 日間、回復 事象 21、22：軽度、該当せず、11 日間、回復 事象 23：軽度、該当せず、16 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：517 日 事象 2～4：519 日 事象 5：523 日 事象 6、7：536 日 事象 8、9：538 日 事象 10：556 日 事象 11：559 日 事象 12、13：598 日 事象 14、15：622 日 事象 16～18：691 日 事象 19：+1 日 a) 事象 20～23：+5 日 a)
本事象発現時の投与量	事象 1～11：8 mg/kg/日 事象 12～18：4 mg/kg/日 事象 19～23：該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1～7：levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 8、9：levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 10：levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 11：levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 12、13：levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 14、15：clobazam、levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 16～18：clobazam、levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 19：clobazam、levetiracetam、lorazepam、topiramate 事象 20～23：clobazam、levetiracetam、lorazepam、topiramate
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1～7：acetaminophen、baclofen、citalopram、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、ranitidine hydrochloride、tizanidine 事象 8、9：acetaminophen、baclofen、citalopram、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、ranitidine hydrochloride、tizanidine。更に、これら事象発現の同日に ondansetron、clonidine 事象 10：acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、ranitidine hydrochloride、tizanidine 事象 11：acetaminophen、baclofen、cefuroxime、citalopram、clindamycin、clonidine、famotidine、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

被験者番号	[redacted]
本事象発現時のその他の併用薬（続き）	melatonin、ranitidine hydrochloride、tizanidine。更に、本事象発現の同日に pantoprazole 事象 12、13 : acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、multivitamins、nystatin、ranitidine hydrochloride、tizanidine 事象 14、15 : acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、famotidine、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、nystatin、ranitidine hydrochloride、tizanidine。更に、これらの事象発現の同日に morphine sulfate、Senna docusate 事象 16～18 : acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、cyproheptadine、famotidine、gabapentin、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、multivitamins、nystatin、ranitidine hydrochloride、tizanidine 事象 19 : acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、cyproheptadine、famotidine、gabapentin、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、multivitamins、nystatin、ranitidine hydrochloride、tizanidine 事象 20～23 : acetaminophen、baclofen、citalopram、clonidine、cyproheptadine、famotidine、gabapentin、ibuprofen、lidocaine-prilocaine 2.5%、Miralax、melatonin、multivitamins、nystatin、ranitidine hydrochloride、tizanidine
てんかんと診断された年齢	生後 1.18 ヵ月
既往歴・合併症	脳軟化、脳性麻痺、発育遅延、単純ヘルペス性髄膜脳炎、便秘、胃食道逆流性疾患、認知障害、片麻痺、反射減弱、四肢麻痺、筋痙直、疼痛、弱視、斜視、耳漏、不眠症、易刺激性
本治験への参加状況	2013 年 10 月 24 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 11 月 6 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は効果不十分のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 9 月 29 日であり、最終来院日は 10 月 23 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1～13 : 体重減少、嘔吐、精神状態変化、胃腸炎、神経毒性、第 7 脳神経麻痺、嘔吐、精神状態変化、中耳炎、吐血、マロリー・ワイス症候群、腹痛、便秘 2015 年 4 月 6 日、体重減少が発現した。2015 年 4 月 8 日、胃腸炎、嘔吐（1 回目）及び精神状態変化（1 回目）が発現した。被験者は充血した目をして学校から帰宅し、7～8 回の血液及び胆汁を含まない噴出性嘔吐がみられた。また、約 20 回の大量の嘔吐がみられた。被験者は Tylenol 及び ibuprofen に加え市販の制吐剤（詳細は不明）も服用したが効果はなかった。行動にも変化が認められ、ただじっと見つめたり、微笑んだりしており、通常より眠そうな様子であった。2015 年 4 月 10 日の時点で、体重は 55.7 kg であった。2015 年 4 月 12 日、小脳毒性が認められ、被験者は入院した。一次診断は胃腸炎であり、二次診断は脱水、脳性麻痺、及びてんかんであった。臨床検査の結果は、白血球数が 10.9、ヘモグロビンが 17.6、赤血球数が 5.59、クレアチニ

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	ンが 0.81、AST が 37、ALT が 37（単位及び基準範囲は不明）であった。報告によると、被験者は vancomycin に対するアレルギー（レッドマン症候群）及び Depakote に対するアレルギー（心臓の問題を伴い安定体温を維持できない呼吸窮迫、頻脈、及び頻呼吸）、シルクテープによる発疹、シナモンによる赤色発疹、及びラテックスアレルギーを有していた。2015 年 4 月 14 日、嘔吐及び精神状態変化は消失した。2015 年 4 月 15 日、胃腸炎は消失し、被験者は退院し帰宅した。体重は 55.6 kg であった。 2015 年 4 月 25 日、嘔吐（2 回目）及び右下顔面麻痺が認められた。2015 年 4 月 27 日、精神状態変化（2 回目）及び左耳の穿孔性中耳炎が認められ、被験者は入院した。一次診断は発作障害であり、二次診断は化膿性中耳炎であった。被験者はヘルペス脳炎による左脳卒中の既往歴を有していた。前回の入院中、被験者の母親は被験者の顔の右側が少し下垂していることに気がついたが、その下垂が悪化したように感じた。被験者が嚥下する際、介護者は下垂した側の頬を持ち上げる必要があったが、以前は支障なく嚥下することができていた。嘔吐及び拒食により、被験者の体重は 2 週間で 6.8 kg 減少した。2015 年 4 月 27 日、第 7 脳神経麻痺は消失した。2015 年 4 月 29 日、嘔吐及び精神状態変化は消失した。2015 年 5 月 1 日、被験者は退院した。体重は 45.5 kg であった。 2015 年 5 月（日付は不明）、治験薬の投与量が 40 mL/日に変更された。2015 年 5 月 15 日、被験者は吐血し入院した。胃不全麻痺の懸念のため、経管栄養となった。約 5 週間前に最初の事象が発現してから、体重が 9.5 kg 減少した。2015 年 5 月 16 日、吐血は消失した。2015 年 5 月 18 日、マロリー・ワイス裂傷が認められ、同日消失した。2015 年 5 月 25 日、急性中耳炎は消失した。2015 年 5 月 27 日に実施した臨床検査の結果は、カリウムが 5.7、ナトリウムが 146、クロールが 112、及び BUN が 6（単位及び基準範囲は不明）であった。2015 年 5 月 28 日に実施した臨床検査の結果は、クロールが 113、グルコースが 101、及び BUN が 3 であった。2015 年 5 月 29 日、被験者は退院した。体重は 46.5 kg であった。報告によると、被験者は脳血管発作、右痙性片麻痺、VNS を伴う高度のてんかん、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、及び前頭部血管腫を合併した髄膜脳炎を有していた。被験者は右内側直筋切除術、右外側直筋切除術、鼓膜切開術及び鼓膜チューブ挿入術、左 VNS 埋め込み術、pH プローブを用いた食道胃十二指腸内視鏡検査、陽電子放出断層撮影を用いた除去術/留置術、アデノイド切除、及び両側鼓膜チューブ留置術を含む外科手術を受けた。2015 年 5 月 30 日、治験薬の投与量が 10 mL/日に減量された。2015 年 6 月 16 日、神経毒性は消失した。2015 年 6 月 26 日、腹痛及び便秘が認められた。2015 年 7 月 2 日、被験者は入院した。嘔吐の治療薬として ondansetron、栄養欠乏症の治療薬として multivitamins、便秘の治療薬として Golytely、疼痛の治療薬として oxycodone 及び ketorolac tromethamine、マロリー・

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	ワイス裂傷の治療薬として sucralfate、左耳の中耳炎の治療薬として ceftriaxone、cefuroxime、clindamycin、及び ofloxacin 0.3%、胃食道逆流性疾患の治療薬として pantoprazole、omeprazole、及び famotidine が投与された。2015 年 7 月 6 日、腹痛及び便秘は消失し、被験者は退院した。体重は 49 kg であった。2015 年 11 月 9 日、被験者は体重減少から回復した。 体重減少の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 152 日間服用していた。嘔吐（1 回目）、精神状態変化（1 回目）及び胃腸炎の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 154 日間服用していた。神経毒性の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 158 日間服用していた。第 7 脳神経麻痺及び嘔吐（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 171 日間服用していた。精神状態変化（2 回目）及び中耳炎の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 173 日間服用していた。吐血の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 191 日間服用していた。マロリー・ワイス症候群の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 194 日間服用していた。腹痛及び便秘の発現時、被験者はラコサミド 4 mg/kg/日を 29 日間服用していた。 事象 14、15：激越、栄養障害 2015 年 7 月 20 日、激越の増悪及び栄養欠乏症が発現し、被験者は入院した。被験者は若干落ち着きがなく、一晩中機嫌が悪かったが、その他の点では状態は良好であった。一次診断は明確な病因のない激越及び栄養欠乏症であり、鑑別診断は周期性嘔吐及び片頭痛であった。二次診断はコントロール不良の疼痛、腹部膨満、脱水、てんかん、胃食道逆流性疾患、痙性四肢麻痺、脳性麻痺、及び軽度の栄養障害であった。同日の臨床検査の結果は、血中クロールが 111、赤血球沈降速度が 20、及び血中グルコースが 104（単位及び基準範囲は不明）であった。被験者は便秘及び尿閉を繰り返し、Senna 及び Miralax の投与を開始した。胃炎の治療薬として Carafate が投与され、持続的に夜間の栄養補給を行った。また、ibuprofen 及び morphine が投与されたが、被験者の行動は改善しなかった。2015 年 7 月 22 日、発熱（最高で 104°F）が認められた。血中ナトリウムが 137、血中クロールが 109、及び白血球数が 16.4（単位及び基準範囲は不明）であった。2015 年 7 月 23 日、食道胃十二指腸内視鏡検査により軽度の胃炎が認められた。検査の結果（実施日は不明）、C 反応性蛋白が 39.3、リパーゼが 65、及び総クレアチンホスホキナーゼが 449（単位及び基準範囲は不明）であった。片頭痛の治療薬として cyproheptadine の投与及び Imitrex の経鼻投与を開始したが、この投与が激越の原因の可能性があった。その他に、栄養欠乏症の治療薬として multivitamins、嘔吐の治療薬として ondansetron、胃食道逆流性疾患の治療薬として pantoprazole 及び lansoprazole、疼痛の治療薬として acetaminophen 及び oxycodone、易刺激性の治療薬として lorazepam 及び diazepam が投与された。2015 年 7

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	月 26 日、激越は消失した。2015 年 7 月 27 日に実施した検査の結果、血中リンが 3.1、血中クロールが 114、血中尿素が 2、AIKP が 121（単位及び基準範囲は不明）であった。同日、被験者は良好な状態で退院した。2015 年 11 月 9 日、栄養障害は消失した。 激越及び栄養障害の発現時、被験者はラコサミド 4 mg/kg/日を 53 日間服用していた。 事象 16～19：下痢、痙攣、傾眠、尿路感染 2015 年 9 月 27 日、痙攣発作の増加、傾眠、及び下痢が発現し、被験者は入院した。痙攣発作の頻度が増加し、いつもより調子が悪かったため、被験者は病院を受診した。入院時の尿検査の結果、白血球エステラーゼ、膿尿、及び亜硝酸塩が陽性であった。2015 年 9 月 30 日、尿路感染が認められた。尿検査の結果、エンテロバクター陽性であり、Bactrim に対して感受性があった。そのため、胃食道逆流性疾患の治療薬である lansoprazole に加え、Bactrim の投与を開始した。一次診断は発作障害であった。二次診断は脳性麻痺、膿尿、及び経口摂取困難であった。痙攣発作の頻度の増加は、尿路感染に起因する可能性があった。2015 年 9 月 30 日、下痢は消失した。2015 年 10 月 1 日、痙攣発作の増加及び傾眠は消失し、被験者は退院した。退院時の尿検査の結果、膿尿は減少し、亜硝酸塩は陰性であった。2015 年 10 月 6 日、尿路感染は消失した。 下痢、痙攣及び傾眠の発現時、被験者はラコサミド 4 mg/kg/日を 122 日間服用していた。尿路感染の発現時、被験者はラコサミドを 1 日間服用していなかった。それ以前は、2015 年 5 月 29 日から 9 月 29 日まで 4 mg/kg/日を服用していた。 事象 20～23：低体温、嗜眠、低酸素症、誤嚥性肺炎 2015 年 10 月 4 日、低体温、嗜眠、誤嚥性肺炎、及び低酸素症が発現した。同日、精密検査のため被験者は入院した。入院前の被験者の酸素飽和度は 80～90 であり、36 時間尿排出がなく、排便は 7 日間で 1 回であった。鼓膜温度は 92.5°F であった。体重は 48.2 kg に増加した。臨床検査の結果は、白血球数が 18、クロールが 112、部分トロンボプラスチン時間が 36.9、及び遊離サイロキシンが 0.67（単位及び基準範囲は不明）であった。動脈血ガス分析の結果は、一酸化炭素ヘモグロビンが 2.9、静脈血 pH が 7.27、二酸化炭素分圧が 55、及び酸素分圧が 60（単位及び基準範囲は不明）であった。腹部／腎臓、尿管、及び膀胱の X 線検査の結果、閉塞は認められなかった。呼吸器合胞体ウイルス検査に加え、血液及び尿培養を実施し、結果はいずれも陰性であった。フォーリーカテーテルを留置して尿を 1200 cc 採取し、泌尿器科に意見を求めた。2015 年 10 月 6 日、低体温は消失した。2015 年 10 月 7 日、胸部 X 線の結果、右肺上葉及び左肺下葉の肺炎が認められた。2015 年 10 月 8 日、誤嚥性肺炎の治療薬として clindamycin が投与され、

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	10 月 18 日まで投与を継続した。その他の治療計画には、敗血症の可能性を除外するための精密検査、鼻カニューレによる 2 L の酸素療法、vancomycin 及び Rocephin の静脈内投与の実施が含まれ、2015 年 10 月 11 日には、栄養不足及び体重減少の治療のための G チューブ挿入による経管栄養法の評価を実施した。その他に、胃食道逆流性疾患の治療薬として omeprazole 及び lansoprazole、便秘の治療薬として glycerin 坐剤、疼痛の治療薬として acetaminophen、易刺激性の治療薬として lorazepam 及び diazepam が投与された。2015 年 10 月 14 日、嗜眠及び低酸素症は消失し、被験者は退院した。退院サマリーによると、一次診断は誤嚥性肺炎であった。二次診断は嗜眠、尿路感染の再発、栄養欠乏症、脳性麻痺、てんかん、コントロール不良の疼痛、胃不全麻痺、低換気、及び低酸素症であった。退院日に被験者はインフルエンザワクチンの接種を受けた。2015 年 10 月 19 日、誤嚥性肺炎は消失した。低体温、嗜眠、低酸素症及び誤嚥性肺炎の発現時、被験者はラコサミドを 5 日間服用していなかった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～23：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、6.20 歳、男性、26.8 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：痙攣［痙攣発作増悪］ 事象 2：痙攣［痙攣発作増悪］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1、2：中等度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：289 日 事象 2：338 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：diazepam、gabapentin、topiramate 事象 2：diazepam、gabapentin、levetiracetam、topiramate
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：Baby aspirin、citalopram、dorzolamide、Flovent、guanfacine、Iopidine 0.5%、multivitamins、omeprazole、ProAir HFA、ranitidine hydrochloride、Xalatan、Zofran 事象 2：Baby aspirin、brimonidine tartrate、citalopram、colecalciferol、dorzolamide、Flovent、folic acid、guanfacine、Iopidine 0.5%、multivitamins、omeprazole、ProAir HFA、ranitidine hydrochloride、Xalatan、Zofran。更に、本事象発現の同日に Rocephin
てんかんと診断された年齢	生後 1.00 日
既往歴・合併症	血小板減少症、クリッペル・トレノーネイ症候群、火炎状母斑、スタージ・ウェーバー症候群、血管形成異常、四肢非対称、静脈障害、発育遅延、評価不能の事象、精神運動亢進、攻撃性、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、緑内障、強膜色素沈着、発達緑内障、過誤腫、停留精巣、発作後麻痺、頻脈、脳性麻痺、喘息、睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、片頭痛、鼡径ヘルニア

被験者番号	[redacted]
本治験への参加状況	2014 年 3 月 26 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 4 月 11 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は同意撤回のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 4 月 15 日であり、最終来院日は 6 月 5 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1、2：痙攣、痙攣 2015 年 1 月 24 日、痙攣発作の増悪が発現し［痙攣（1 回目）］、発作の観察のため被験者は入院した。入院時の診断は、急性呼吸不全、てんかん重積状態、スタージ・ウェーバー症候群、クリッペル・トレノーネイ症候群、緑内障、注意欠陥多動性障害、及び強迫性障害であった。被験者は発作コントロールのため、ラコサミド及び topiramate を含む複数の薬を服用していた。2015 年 1 月 24 日の午後に、被験者の母親が被験者のよろめき歩行、平衡異常、及び不明瞭発語に気がつくまで、被験者の健康状態は通常どおりであった。焦点発作の症状と思われた。その後、反応が低下し救急科に搬送された。救急科で、被験者に明らかな全般発作が認められ、lorazepam が投与された。反復性の発作の継続が認められたため、再度 lorazepam が投与された。その後、呼吸抑制及び気道確保のため、succinylcholine を用いて挿管を行った。続いて、diazepam の投与及び lorazepam の再投与が実施された。また、propofol の点滴静注が開始され、鎮静作用のため投与量が 100 µg/kg/分に増量された。スクリーニング時の臨床検査の結果は、おおむね正常であった。被験者の血行動態は安定しており、新たな発作の徴候は認められなかった。被験者の脳波モニタリングは継続的に行われた。被験者はラコサミドを服用していなかったため、ラコサミドが静脈内投与された。benzoate 使用後は、ほぼ終日、抑うつ状態を伴う発作後状態にあったが、夕方近くにベースライン時の神経状態に戻った。2015 年 1 月 25 日に実施した検査の結果は、ヘモグロビンが 12.2、ナトリウムが 141、カリウムが 3.8、クロールが 104、アニオンギャップが 18、BUN が 15、クレアチニンが 0.5、グルコースが 145、二酸化炭素が 24、及びイオン化カルシウムが 5.4（単位及び基準範囲は不明）であった。長期のビデオ脳波モニタリングの結果、異常が認められ、右脳よりも左脳に影響がみられる広範性の非特異性脳機能障害が認められた。痙攣発作又はてんかん様活動はみられなかった。同日（2015 年 1 月 25 日）、痙攣は消失し、被験者は退院した。退院時に、被験者は budesonide 及び dextrose/lactated Ringer を処方された。その他に、健康補助サプリメントとして folic acid 及び colecalciferol、緑内障の治療薬として brimonidine tartrate が処方された。 2015 年 3 月 14 日、2 回目の痙攣発作の増悪が発現し［痙攣（2 回目）］、新たな発作の懸念のある錯乱が継続していたため、24 時間の脳波モニタリングのために被験者は入院した。約 6 時間おきに 2 回の錯乱が認められた。最初の錯乱の持続時間は 2 分未満であった。被験者は混乱しており疲労が認められ、唇は青ざめていた。その後、2 回目の錯乱が認められ、約 2 分半持続した。被験者は痙攣、攣縮又は意識消失を

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	否定した。被験者の定型発作は、体と顔の右側の攣縮を伴う右側複雑部分発作であった。2015 年 1 月以来、痙攣発作は発現していなかった。Keppra がてんかんの治療薬として追加された。直近 24 時間の被験者の体温は 101°F であり、6 回の悪心及び嘔吐が認められた。被験者は排尿があり、嘔吐せずに飲食が可能であった。被験者は呼吸困難、下痢、血尿、関節腫脹、異常な挫傷／出血、異常な体重増加／減少、又は発疹を否定した。左耳の急性中耳炎の懸念のため、救急科で lorazepam、生理食塩水、及び ceftriaxone が投与された。同日に測定した被験者の体温は 101°F 及び 98.8°F、心拍数は 100 及び 115 拍/分、血圧は 121/69 mmHg、呼吸数は 20、及び血小板数は 204（単位及び基準範囲は不明）であった。長期のビデオ脳波モニタリングの結果からは、覚醒時、傾眠時、及び睡眠時の脳波に痙攣発作は認められず、認められた異常所見は被験者の既知の構造的異常（左脳の脳症及び右前頭側頭部の多焦点性てんかん原性の可能性）に一致していた。被験者の白血球数は 8.4（単位及び基準範囲は不明）であった。2015 年 3 月 15 日、被験者の心拍数は 88 拍/分、体温は 97.7°F、血圧は 86/47 mmHg、パルスオキシメトリは 95、及び呼吸数は 24 であった。同日、痙攣は消失し、被験者は退院した。 痙攣（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 251 日間服用していた。痙攣（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 300 日間服用していた。 2015 年 3 月 14 日、痙攣（2 回目）の発現と同日に、非重篤のウイルス感染が発現した。本事象は 2015 年 3 月 15 日に消失した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と評価された。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、2：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、10.80 歳、女性、24.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	痙攣［痙攣発作頻度増加］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	246 日
本事象発現時の投与量	12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	amitriptyline、citalopram、Focalin XR、levothyroxine、Motrin、Norditropin Flex pen、vitamin D3
てんかんと診断された年齢	生後 4.50 ヵ月
既往歴・合併症	ブドウ球菌性敗血症、頭痛、季節性アレルギー、脳嚢胞、心エコー像異常、出血性脳梗塞、急性リンパ性白血病、正常値を下回る身長、甲状腺機能低下症、片頭痛、感情障害、思春期早発症、注意欠陥多動性障害

被験者番号	[redacted]
本治験への参加状況	2014 年 4 月 11 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 4 月 16 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は同意撤回のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2015 年 4 月 23 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2014 年 12 月 17 日、痙攣発作の増加が発現した。被験者が頭部の律動的な攣縮を伴って右の方を向いていることに気づいたとき、被験者の健康状態は正常であった（発熱を伴わない 1～2 日間のうっ血を除く）。また、軽度の呼吸器感染の症状も認められ、ブレイクスルー発作が発現し始めた。1 回目の発作は 4 分間持続した。3 時間後に 2 回目の発作が発現し、約 2～3 分間持続した。被験者は上肢又は下肢の動き、咬舌、又は失禁を否定した。同日（2014 年 12 月 17 日）、被験者は入院した。インフルエンザ診断検査の結果は陰性であったが、被験者はウイルス性疾患と診断された。救急科を受診中、持続性の不顕性発作や、回復するまでに時間がかかることへの懸念があった。酸素飽和度が 60 台まで低下したため、間欠的な陽圧換気療法及び鼻咽頭エアウェイの挿入が必要とされた。2014 年 12 月 17 日、血小板容積の平均値は 9.3（基準範囲及び単位は不明）であり、脳の非造影 MRI 検査の結果、脳室の減圧が認められた。報告によると、病院で被験者は右眼球偏位及び両側の上肢及び下肢の振戦を含む 6 回以上の痙攣発作を発現し、このうち 1 回は 6 分間持続した。神経学的検査では、局所性神経障害は認められず、瞳孔は同大であり、光反射が認められた。四肢の動作も良好であり、発話は明瞭かつ適切であった。被験者は痙攣発作の頻度増加に対して midazolam hydrochloride 及び levetiracetam を投与された。2014 年 12 月 18 日、脳 MRI 検査の結果、脳軟化に変化はなく、脳波検査では左頭頂部に鋭波がみられた。同日、以前の外傷に関連すると思われる、第五指の基節骨の骨幹端の拡大を認めた。被験者は呼吸器疾患のために痙攣発作の閾値が低くなったと報告された。同日（2014 年 12 月 18 日）、痙攣は消失し、diazepam 及び 2000 mg/日へ増量した levetiracetam が処方され、被験者は退院した。 痙攣の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 209 日間服用していた。 2014 年 12 月 17 日、痙攣の発現と同日に、非重篤の気道感染が発現した。本事象は 2014 年 12 月 18 日に消失した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と評価された。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし