被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	黒人、10.30 歳、男性、30.8 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：感情障害［気分障害増悪］ 事象 2：不安障害［不安障害増悪］ 事象 3：感情障害［気分障害増悪］ 事象 4：不安障害［不安障害増悪］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1、2：軽度、用量変更なし、12 日間、回復 事象 3、4：軽度、用量変更なし、19 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1、2：205 日 事象 3、4：257 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：10.8 mg/kg/日 事象 3、4：10.3 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：valproate semisodium、zonisamide 事象 3、4：valproate semisodium、zonisamide、clonazepam
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：multivitamins、Zoloft 事象 3、4：multivitamins、Zoloft、risperidone
てんかんと診断された年齢	9.81 歳
既往歴・合併症	頭痛、胃食道逆流性疾患、湿疹、季節性アレルギー、感情障害、不安障害
本治験への参加状況	2014 年 8 月 29 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 9 月 4 日にラコサミド 3.2 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 2016 年 8 月 4 日であり、最終来院日は 9 月 2 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1～4：感情障害、不安障害、感情障害、不安障害 2015 年 3 月 27 日、気分障害及び不安障害の増悪が発現した［感情障害（1 回目）、不安障害（1 回目）］。被験者はより攻撃的になり、家族に攻撃し、はさみで危害を加えると脅迫した。被験者は複数の抗てんかん薬を服用していたが、行動の調節障害（気分不安定）があり、かろうじて発作障害がコンロールされている状態であった。被験者の母親が顔面を数回攻撃され、はさみで刺されたため、更なる危害を防ぐため、被験者の拘束を要した。同日（2015 年 3 月 27 日）、被験者は検査のため精神病院に入院した。被験者は気分障害に対して risperidone、頭痛に対して ibuprofen を投与された。2015 年 4 月 7 日、気分障害及び不安障害の増悪は消失し、被験者は退院した。気分障害に対して clonazepam も投与された。 2015 年 5 月 18 日、被験者は再び気分障害及び不安障害の増悪を発現した［感情障害（2 回目）、不安障害（2 回目）］。被験者は自宅で虐待を訴えて警察を呼び、到着時に警官の拳銃を取ろうとした。被験者は家族への攻撃性も増加していた。直近に Zoloft の投与量が増量されていた。被験者は段階的なリラクゼーション訓練を要し、職員への脅迫や殴打、反抗的な行動のため隔離が必要であった。2015 年 5 月 20 日、被験者はアンモニア濃度が 104 µmol/L（基準範囲：18～72 µmol/L）に上昇した。これは valproic acid の投与に関連しており、

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	その後投与が中止された。被験者はアンモニア濃度の上昇に対して levocarnitine、気分障害に対して haloperidol lactate を投与された。2015 年 5 月 27 日、被験者は入院した。治療薬は入院中に調整された（詳細不明）。2015 年 5 月 28 日、アンモニア濃度は 40 µmol/L であった。被験者は、気分障害に対して lamotrigine、risperidone、及び Zoloft を投与された。2015 年 6 月 5 日、感情障害及び不安障害は消失し、被験者は退院した。退院時の診断は、気分障害、不安障害、及び反抗挑戦性障害であった。その他の診断的印象は、他の医学的状態（発作障害）による精神病性障害等であった。 感情障害（1 回目）及び不安障害（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12.2 mg/kg/日を 171 日間服用していた。感情障害（2 回目）及び不安障害（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12.2 mg/kg/日を 223 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～4：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、9.10 歳、男性、26.9 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	頭痛［頭痛増悪］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、該当せず、69 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	18 日
本事象発現時の投与量	11.1 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	diazepam、lamotrigine、levetiracetam、valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	Advil、Aleve、budesonide、Tylenol
てんかんと診断された年齢	生後 1.00 日
既往歴・合併症	臍ヘルニア、心拡大、先天性水頭症、髄膜炎、斜視、視力低下、脳室拡張、ロタウイルス感染、眼運動障害、巨頭症、薬物過敏症、感音性難聴、肺炎、咽頭炎、筋緊張低下、攻撃性、発育遅延、中耳炎、脳性麻痺、発育性股関節形成不全、てんかん重積状態、減呼吸、喘息、便秘、疲労、気道感染、よだれ、自閉症スペクトラム障害、頭痛
本治験への参加状況	2012 年 9 月 25 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2012 年 10 月 8 日にラコサミド 3.7 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 2014 年 9 月 9 日であり、最終来院日は 10 月 10 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2012 年 10 月 23 日、非重篤の嗜眠が発現した。本事象は 2012 年 11 月 10 日に消失した。治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と評価された。 2012 年 10 月 25 日、シャント機能不全及び硬膜下血腫貯留に続発した頭痛の増悪が発現した。2012 年 12 月 6 日、脳 MRI 検査（造影剤なし）の結果、シャントの流量過多及び慢性硬膜下血腫が認められた。2012 年 12 月 28 日、被験者は予定されていた脳室腹腔シャント修復術及び

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	血腫ドレナージのための両側穿頭術を受けた。被験者は経過観察のため、集中治療室に入院した。被験者は頭痛の増悪に対し、bacitracin 及び Marcaine with epinephrine を投与された。経過は良好であり、術後の初期合併症は認められなかった。2012 年 12 月 29 日、状態が安定し、被験者は退院した。2013 年 1 月 1 日、頭痛は消失した。 頭痛の発現時、被験者はラコサミド 11.1 mg/kg/日を 3 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、16.80 歳、女性、47.5 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	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	88 日
本事象発現時の投与量	13 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	lamotrigine、levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	folic acid、Tylenol
てんかんと診断された年齢	16.47 歳
既往歴・合併症	頭痛、髄膜炎
本治験への参加状況	2013 年 8 月 30 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 9 月 27 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 9 月 2 日であり、最終来院日は 9 月 30 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 11 月 26 日、非重篤の浮動性めまいが発現した。本事象は、発現と同日に消失した。治験薬との因果関係は、「どちらともいえない」と評価された。 2013 年 12 月 23 日、5 時 30 分頃、被験者は重度の頭痛を発現し起床した。被験者は通常の痙攣発作治療薬を服用し、再び就寝した。8 時 40 分頃、被験者は全般発作を発現した。diazepam を服用したが、痙攣発作は持続した。同日（2013 年 12 月 23 日）、てんかん重積状態のため、救急車で病院へ搬送された。酸素飽和度低下（88%）のため気管挿管されたが、その後小児集中治療室で抜管された。病院にて、酸素飽和度低下を伴う痙攣発作の持続が認められた。小児集中治療室到着時、被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、指示に対して協力的であった。同日中に、被験者は 3 回の焦点性発作を発現した。1 回目は右の上肢及び下肢、2 回目は左手、3 回目は右上肢に発現した。てんかん重積状態に対して lidocaine、lorazepam、midazolam hydrochloride、valproate semisodium、levetiracetam、propofol 及び succinylcholine が投与された。尿の薬物スクリーニング検査の結果、phencyclidine が陽性であったが、再検査では陰性であった。アセトアミノフェン濃度及び

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	サリチル酸濃度は、基準範囲内であった。心電図では、洞性頻脈が認められた。胸部 X 線では急性疾患は認められず、脳 CT 検査（造影剤なし）で異常所見はなかった。神経系の検査の結果、痙攣発作及び頭痛が認められた。バイタルサインは、脈拍数が 140、体温が 100°F であった。ビデオ脳波モニタリング及び痙攣発作に対する注意を継続した。鼻カニューラを用いて酸素 2 L の投与を実施し、被験者の状態は安定していた。被験者は継続的なパルスオキシメトリによるモニタリング下で酸素投与から離脱し室内気呼吸となり、継続的な心電図テレメトリーにより、心血管系の安定が確認された。被験者の血行動態は安定していた。2013 年 12 月 24 日の退院時、被験者は 24 時間発作が消失していた。同日、てんかん重積状態は消失したと判断された。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 13 mg/kg/日を 12 日間服用していた。 2013 年 12 月 23 日、てんかん重積状態の発現と同日に、非重篤のシラミ寄生が発現した。被験者は治療薬として permethrin を投与された。本事象は 2013 年 12 月 31 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。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、16.80 歳、女性、33.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：下痢［下痢］ 事象 2：嘔吐［嘔吐］ 事象 3：痙攣［てんかん発作の疑い］ 事象 4：血尿［肉眼的血尿］ 事象 5：腎結石症［水腎症を伴わない両側性非閉塞性腎結石症］ 事象 6：真菌性尿路感染［カンジダ尿路感染］ 事象 7：痙攣［痙攣発作増悪］ 事象 8：便秘［便秘増悪］ 事象 9：尿路感染［尿路感染増悪］
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、16 日間、回復 事象 2：高度、用量変更なし、8 日間、回復 事象 3：中等度、用量変更なし、6 日間、回復 事象 4、6：中等度、用量変更なし、不明、回復 事象 5：高度、用量変更なし、継続中、軽快 事象 7：中等度、用量変更なし、1 日間、回復 事象 8：中等度、用量変更なし、5 日間、回復 事象 9：中等度、用量変更なし、14 日間、回復

被験者番号	[redacted]
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：97 日 事象 2：105 日 事象 3：107 日 事象 4：170 日 事象 5～7：173 日 事象 8：302 日 事象 9：624 日
本事象発現時の投与量	事象 1～7：12 mg/kg/日 事象 8、9：10 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：clorazepate dipotassium、diazepam、lamotrigine、levetiracetam、zonisamide 事象 2：clorazepate dipotassium、diazepam、lamotrigine、levetiracetam、zonisamide 事象 3：clorazepate dipotassium、diazepam、lamotrigine、levetiracetam、zonisamide 事象 4：clorazepate dipotassium、diazepam、levetiracetam、zonisamide 事象 5～7：clorazepate dipotassium、diazepam、lamotrigine、levetiracetam、zonisamide 事象 8：clonazepam、clorazepate dipotassium、diazepam、levetiracetam、zonisamide 事象 9：clonazepam、clorazepate dipotassium、diazepam、levetiracetam、lorazepam
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：cefdinir、Humalog、Miralax、naproxen、Prevacid Solutabs、Pulmicort、Xopenex、Zyrtec 事象 2：Ciprodex otic suspension、Humalog、Miralax、naproxen、Prevacid Solutabs、Pulmicort、Xopenex、Zyrtec 事象 3：Humalog、Miralax、naproxen、Prevacid Solutabs、Pulmicort、Xopenex、Zyrtec。更に、本事象発現の同日に benzocaine、Emla cream、ethyl chloride、nystatin 事象 4：amoxicillin-claculnate potassium、Emla cream、Humalog、Miralax、naproxen、Nexium、nystatin、Pulmicort、Xopenex、Zyrtec 事象 5～7：amoxicillin-claculnate potassium、Emla cream、Humalog、Miralax、naproxen、Nexium、nystatin、Pulmicort、Xopenex、Zyrtec。更に、これらの事象発現の同日に Children’s Motrin、glucagon、Lyrica、Tylenol 事象 8：Bactrim DS、Children's Motrin、Ditropan、Emla cream、Humalog、Miralax、Lyrica、naproxen、nystatin、Prevacid Solutabs、Pulmicort、Tylenol、Xopenex、Zyrtec 事象 9：heparin、Children's Motrin、Emla cream、glucagon、Humalog、Miralax、naproxen、normal saline、nystatin、Prevacid Solutabs、Pulmicort、Tylenol、Xopenex、Zyrtec
てんかんと診断された年齢	生後 9.96 ヵ月

被験者番号	[redacted]
既往歴・合併症	筋痙直、水頭症、四肢不全麻痺、脳性麻痺、発育遅延、胃食道逆流性疾患、慢性中耳炎、頭痛、慢性膵炎、慢性副鼻腔炎、喘息、呼吸不全、肺障害、新生児髄膜炎、嚥下障害、腹壁嚢胞、尿路感染、腎不全、過敏症、薬物過敏症、睡眠障害、便秘、月経困難症、側弯症、インフルエンザ、胃排出不全、１型糖尿病、栄養補給障害、卵巣嚢胞、眼振
本治験への参加状況	2014 年 9 月 3 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 9 月 10 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は他の都市への転居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 2016 年 6 月 29 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2014 年 9 月 26 日、非重篤の嘔吐（1 回目）及びウイルス性胃腸炎が発現した。嘔吐（1 回目）は、発現と同日に消失した。ウイルス性胃腸炎は、2014 年 9 月 27 日に消失した。治験薬との因果関係は、いずれの事象も「どちらともいえない」と評価された。 2014 年 10 月 4 日、非重篤の嘔吐（2 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、「どちらともいえない」と評価された。 事象 1～3：下痢、嘔吐、痙攣 被験者は 2014 年 12 月 15 日に下痢、2014 年 12 月 23 日に嘔吐（3 回目）を発現した。2014 年 12 月 25 日、被験者は救急救命室へ搬送され、てんかん発作が疑われる眼振のため入院した。栄養補給不耐性、嘔吐、下痢、頭痛及び耳痛も認められた。被験者の食事を中止し、絶食下でインスリンポンプの使用が開始された。食事の再開時、被験者は 1/4 含量で混合した Pedialyte 及び Peptamen Junior の摂取を開始した。2014 年 12 月 25 日の臨床検査の結果は、血中カリウムが 3 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、血中クロールが 109 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）、二酸化炭素が 24 mmol/L（基準範囲：21～32 mmol/L）、血中グルコースが 243 mg/dL（基準範囲：70～99 mg/dL）、血中クレアチニンが 1.02 mg/dL（基準範囲：0.3～1.3 mg/dL）、血中尿素が 11 mg/dL（基準範囲：6～26 mg/dL）、ヘモグロビンが 14.3 g/dL（基準範囲：12～15 g/dL）、ヘマトクリットが 40.3%（基準範囲：35%～45%）、血小板数が 349×10^3/μL（基準範囲：140～450×10^3/μL）、血中ナトリウムが 141 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、アニオンギャップが 8（基準範囲：5～16）、白血球数が 8.8×10^3/μL（基準範囲：4.5～13×10^3/μL）であった。同日、X 線検査で腸係蹄及び結腸における腸管ガスの膨張が認められた。CT 検査では急性所見は認められず、シャントカテーテル及び以前にも認められた陳旧性脳梗塞が認められた。てんかんに対し病院でラコサミドが投与された。2014 年 12 月 25 日～12 月 28 日に、ビデオ脳波モニタリングが実施され、右前頭側頭部に比較的頻度が高い棘波が認められ、臨床症状に変化がない両側同期性棘波及び脳波活性が 2～3 秒間認められることもあった。しか

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	し、被験者の母親は、自宅では被験者に典型的な眼振は認められず、臨床的な痙攣発作は疑われないと述べた。被験者は痙攣発作に対して lamotrigine を投与された。2014 年 12 月 30 日、下痢、嘔吐及び痙攣は消失した。 下痢の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 34 日間服用していた。嘔吐（3 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 42 日間服用していた。痙攣の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 44 日間服用していた。 2014 年 12 月 18 日、非重篤の傾眠（1 回目）が発現した。本事象は、2014 年 12 月 21 日に消失した。治験薬との因果関係は、「どちらともいえない」と評価された。 2014 年 12 月 19 日、非重篤の悪心が発現した。本事象は、2014 年 12 月 30 日に消失した。治験薬との因果関係は、「どちらともいえない」と評価された。 2014 年 12 月 25 日、痙攣の発現と同日に、非重篤の腹部膨満、胃腸炎、低カリウム血症、鼻閉、及び紅斑性皮疹が発現した。腹部膨満、胃腸炎、低カリウム血症、鼻閉は 2014 年 12 月 30 日に消失した。紅斑性皮疹は 2015 年 1 月 10 日に消失した。治験薬との因果関係は、腹部膨満、鼻閉、紅斑性皮疹は「関連なし」と評価され、胃腸炎、低カリウム血症は「どちらともいえない」と評価された。被験者は紅斑性皮疹に対して benzocaine、Emla cream、ethyl chloride 及び nystatin を投与された。 2015 年 2 月 15 日、非重篤の嘔吐（4 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、「関連なし」と評価された。 事象 4～7：血尿、腎結石症、真菌性尿路感染、痙攣 2015 年 2 月 26 日、被験者は肉眼的血尿を発現した。2015 年 3 月 1 日、ベースライン時には認められなかった、5 分間以上持続する全般発作（発作増悪）を発現した。被験者の母親は、通常の痙攣発作は強直間代発作であり、口が開いているが、今回は口周囲のチアノーゼ、左上肢振戦、及び側方上方注視が認められると述べた。被験者は diazepam を直腸内投与されたが改善せず、検査のため救急救命室へ搬送された。同日の尿検査では、尿の色は混濁した赤色であった。尿比重が 1.020、尿 pH が 6.5、尿蛋白が 3+、尿潜血が 3+、白血球が 7～10（単位及び基準範囲は不明）であり、赤血球は多数で測定不可能であった。脳 MRI 検査では、シャントは安定した状態であった。腎臓の超音波検査では、水腎症を伴わない両側性非閉塞性腎結石が認められ、鹿角状結石形成が否定できなかった。血尿、併用薬である zonisamide の副作

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	用の可能性が高い両側性腎結石及びカンジダによる尿路感染が認められた。臨床検査の結果は、ヘモグロビンが 15.1 g/dL、白血球数が $7.1\times10^3/\mu L$、血中グルコースが 152 mg/dL、血中尿素が 13 mg/dL、血中クレアチニンが 0.67 mg/dL（基準範囲は不明）であり、尿検査では、カンジダが 100,000 CFU/mL 超であった。fluconazole の投与が開始された。発現と同日の 2015 年 3 月 1 日、痙攣は消失した。入院中、Pregabalin の増量後に軽度の傾眠が 3 日間認められた。被験者は退院までにベースライン時の状態に戻った。入院中に、治療薬として Advil、Ativan、dextrose、diazepam、Emla、ethylchloride、levetiracetam、pregabalin、Miralax、Prilosec、Pulmicort、Tranxene、cetirizine、benzocaine、glucagon、lamotrigine、lidocaine、naproxen、nystatin、pneumococcal 23-valent vaccine 及び zonisamide が投与された。退院計画は、自宅での摂食及び投薬を継続し、痙攣発作の治療薬の投与量を相談するために神経科を受診すること、痙攣発作予防のための Ativan の頓用、自宅でのインスリンポンプの継続及び必要に応じて Accu-Checks を用いて血中グルコースをモニタリングすること等であった。2015 年 3 月 3 日、X 線検査で多発性尿路結石（左側より右側に多い）が認められ、両側腎結石の可能性があった。腹部 CT 検査では、慢性膵炎を示す閉塞及び膵臓の石灰化を伴わない、両側鹿角状結石が認められた。被験者は腎結石のため Sulfatrim を投与された。2015 年 3 月（日付不明）、真菌性尿路感染は消失した。2015 年 6 月（日付不明）、血尿は消失した。 血尿の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 107 日間服用していた。腎結石症、真菌性尿路感染及び痙攣の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 110 日間服用していた。 2015 年 3 月 1 日、痙攣、腎結石症、及び真菌性尿路感染の発現と同日に、非重篤の傾眠（2 回目）が発現した。本事象は 2015 年 3 月 4 日に消失した。治験薬との因果関係は、「どちらともいえない」と評価された。 事象 8：便秘 2015 年 6 月 23 日、透視下で右側尿管ステントを留置した。2015 年 7 月 6 日、被験者は、経皮レーザー照射を用いた右側尿管鏡検査のため、入院した。被験者は著明な腎結石の既往歴があり、結石の処置のため複数の泌尿器治療が予定されていた。右側の逆行性尿路造影及び砕石術が施行された。身体検査の結果、頭部、目、耳、鼻、喉の異常形態、口腔粘膜の湿潤、シャントの機能正常を認め、左上腹部に G チューブが留置されていた。臨床的印象は、両側腎結石、フォーリーカテーテルを挿入された砕石術後の状態、不変の発作性疾患を伴うシャントを留置された水頭症、反応性気道疾患、及び静脈アクセス困難であった。同日（2015 年 7 月 6 日）の臨床検査の結果は、血中クロールが 111 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）、血中グルコースが 220 mg/dL

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	（基準範囲：70～99 mg/dL）、血中尿素が 6 mg/dL（基準範囲：6～26 mg/dL）、血中カルシウムが 8.0 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1 mg/dL）、総蛋白が 6.1 g/dL（基準範囲：6.4～8.21 g/dL）、アルブミンが 3.1 g/dL（基準範囲：3.4～5.0 g/dL）、総ビリルビンが 0.1 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0 mg/dL）、薬物レベルが 47 mL/分（基準範囲：70～135 mL/分）、リンパ球が 25.8%（基準範囲：28.0%～48.0%）であった。被験者は腎結石のため一晩入院する予定であったが、静脈アクセス困難のため、2015 年 7 月 7 日に透視及び超音波ガイド下で、内頚静脈自動注入ポート（Mediport、6.6-French）を留置した。2015 年 7 月 8 日、Mediport のねじれのため、修復を要した。同日、被験者のビタミン A は 24 µg/dL、血圧は 91/57 mmHg、脈拍数は 81 であった。被験者は便秘のため Fleet 注腸及び glycerin 坐剤を投与された。2015 年 7 月 10 日、便秘のため腹部 X 線検査を実施し、以前の結果と比較された。その結果、便秘が示唆され、宿便が疑われた。2015 年 7 月 12 日、排便後に腹部 X 線検査を実施したところ、結腸、特に横行結腸（左半結腸）の便量が減少し、直腸及び右半結腸には便が残留していた。腸管ガスパターン、右側脳室腹腔シャント、右側腎尿管ステント、X 線不透過性両側腎結石、及び左上腹部に留置した胃瘻チューブの状態は安定していた。入院中に、Bactrim、dextrose、Ditropan、Emla、ethylchloride、clonazepam、及び budesonide が投与された。2015 年 7 月 12 日、被験者は退院した。被験者のポートは、退院日には機能していた。退院後にインスリン依存性糖尿病のため内分泌科を受診した結果、被験者の栄養状態に合わせてインスリンポンプが調整され、血糖値は安定した。栄養補給不耐性に伴う便秘のため、消化器科を受診した結果、排便及び腸管安静のため、Miralax の投与が開始された。排便が始まると、静脈内輸液が開始され、胃瘻管を介して透明な液体が排出された。腎臓、尿管、及び膀胱の X 線による追跡調査で便秘の改善が認められたため、自宅で胃管栄養法を開始し、忍容性は良好であった。2015 年 7 月 12 日、便秘は消失した。 便秘の発現時、被験者はラコサミド 10 mg/kg/日を 78 日間服用していた。 事象 9：尿路感染 被験者は 2 日間に渡り発熱（103.5°F）を発現しており、通常より傾眠状態であった。被験者の母親は、被験者は病気になると、血中グルコースが上昇する傾向にあると述べた。血中グルコース 300、312、224、195 及び 263 であった（基準範囲及び単位は不明、測定日不明）。約 1 週間後（日付不明）、腎結石症のためステント置換が実施され、発熱が発現した。2016 年 5 月 18 日、尿培養検査が実施された。治療薬として ciprofloxacin 及び Keflex が投与された。発熱、嘔吐、嗜眠の症状も認められ、尿路感染の懸念から尿検査が実施された。2016 年 5 月 25 日、被験者は入院した。同日の臨床検査の結果は、好中球が 89.2%

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	（基準範囲：45%～75%）、血中アルカリホスファターゼが 150 IU/L（基準範囲：45～117 IU/L）、血中グルコースが 258 mg/dL（基準範囲：70～99 mg/dL）、尿 pH が 8.5、リンパ球が 5.9%（基準範囲：24%～44%）、白血球数が 12.1（基準範囲：4.5～11、単位は不明）であった。再検査では、好中球数が 10.8×10^3/uL（基準範囲：$1.4\sim8.5\times10^3$/uL）であった。尿検査の結果、pH が 8.5、微量蛋白、尿糖 2+、尿潜血 2+、白血球 7～10 の白血球エステラーゼ 3+及び散在する細菌が認められた。治療薬として Rocephin が投与された。嗜眠のため、連続高速 MRI が実施され、2015 年に実施した結果と比較して脳室の大きさに重要な変化は認められなかった。脳にいくつかの慢性的な変化が認められた。被験者の体温は 97.5°F であった。2016 年 5 月 26 日、体温は 97.1°F であった。腎臓、尿管、及び膀胱の画像診断の結果、尿管ステントの位置は適切であり、閉塞性の腸管ガスパターンは認められなかった。治療薬として、Omnicef 経口液が処方された。同日（2016 年 5 月 26 日）、被験者は退院し、状態は良好であった。2016 年 6 月 7 日、尿路感染は消失した。 尿路感染の発現時、被験者はラコサミド 10 mg/kg/日を 400 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～3、8：どちらともいえない 事象 4～7：関連なし 事象 9：おそらく関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、8.40 歳、女性、23.4 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	痙攣［痙攣発作増加］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、7 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	29 日
本事象発現時の投与量	8 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	diazepam、lamotrigine、levetiracetam、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	5.56 歳
既往歴・合併症	筋緊張亢進、注意欠陥多動性障害
本治験への参加状況	2014 年 2 月 28 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 3 月 4 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 2016 年 4 月 12 日であり、最終来院日は 5 月 19 日であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2014 年 4 月 1 日、被験者の発作回数が増加した。被験者は複雑部分発作を有していた。被験者は入院し、前頭葉発作が確認された。同日（2014 年 4 月 1 日）、oxcarbazepine が 4 mL/日から 9 mL/日に増量された。lamotrigine 及びラコサミドも増量され、clobazam も投与された。ビデオ脳波モニタリングの結果、著明な改善が認められた。2014 年 4 月 7 日、痙攣は消失した。 痙攣の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 7 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	黒人、16.80 歳、男性、80.7 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：痙攣［ブレイクスルー発作］ 事象 2：痙攣［ブレイクスルー発作］
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、2 日間、回復 事象 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 1：22 日 事象 2：215 日
本事象発現時の投与量	事象 1：3.8 mg/kg/日 事象 2：8.2 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：oxcarbazepine、levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：albuterol、Vyvanse
てんかんと診断された年齢	17.65 歳
既往歴・合併症	喘息、注意欠陥多動性障害
本治験への参加状況	2014 年 2 月 7 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 2 月 14 日にラコサミド 1.3 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 2016 年 2 月 4 日であり、最終来院日は 3 月 3 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1：痙攣 2014 年 3 月 7 日、被験者は複数の痙攣発作を発現し［痙攣（1 回目）］、入院した。臨床検査の結果は、抗けいれん薬濃度が 121（基準範囲：15～45）及び血中クレアチンホスホキナーゼが 327（基準範囲：39～308）であり（単位は不明）、いずれも上昇が認められた。同日、脳 CT 検査（造影剤なし）及び薬物スクリーニング検査の結果、異常は認められなかった。治療薬として、lorazepam、phenobarbital 及び levetiracetam が投与された。2014 年 3 月 8 日、痙攣は消失し、被験者は退院した。2014 年 3 月 14 日、中止来院時に、被験者はこれ以上の発作の発現はなかったと報告した。 痙攣（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 3.8 mg/kg/日を 8 日間服用していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	事象 2：痙攣 2014 年 9 月 16 日、被験者は朝の治験薬及び併用薬の服用を失念した。同日、発作を発現し［痙攣（2 回目）］、被験者は入院した。頭部 CT 検査の結果、両側上顎洞疾患が認められたが、急性の頭蓋内病変は確認されなかった。臨床検査の結果は、血中グルコースが 117 mg/dL（基準範囲：70～110 mg/dL）、血中尿素が 11 mg/dL（基準範囲：7～18 mg/dL）、血中クレアチニンが 1 mg/dL（基準範囲：0.5～1.2 mg/dL）、血中ナトリウムが 137 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、血中カリウムが 4.1 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、血中クロールが 99 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）、二酸化炭素が 27.4 mmol/L（基準範囲：21～30 mmol/L）、BUN/クレアチニン比が 11（基準範囲：10～20）、血中カルシウムが 8.7 mmol/L（基準範囲：8.2～10.2 mmol/L）、ヘマトクリットが 40.9%（基準範囲：42.9%～49.1%）、好中球が 83.2%（基準範囲：36%～66%）、絶対好中球数が 7.94（基準範囲：1.8～7.7）、ヘモグロビンが 14.6 g/dL（基準範囲：14.4～16.6 g/dL）であった。発作の治療薬として levetiracetam 及び lorazepam が投与され、補液として生理食塩水が投与された。更に、頭痛の治療薬として acetaminophen 及び ketorolac tromethamine が投与された。2014 年 9 月 17 日、痙攣は消失し、被験者は退院した。 痙攣（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 7.6 mg/kg/日を 174 日間服用していた。 2014 年 9 月 16 日、痙攣（2 回目）の発現と同日に、非重篤の頭痛が発現した。本事象は、発現と同日に消失した。治験薬との因果関係は、「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	黒人、13.30 歳、男性、60.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：胸痛［胸痛］ 事象 2：錯感覚［左腕のピリピリ感］ 事象 3：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、1 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、2：14 日 事象 3：188 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：3.4 mg/kg/日 事象 3：9.1 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1～3：diazepam、zonisamide
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1～3：albuterol sulfate、Asmanex、Bayer aspirin、Concerta、cyproheptadine、Lexapro、Nasonex、Patanase、prazosin、Senna-Gen、Veramyst、Xopenex

被験者番号	[redacted]
てんかんと診断された年齢	生後 10.89 ヵ月
既往歴・合併症	喘息、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、心雑音、振戦、不安、便秘
本治験への参加状況	2013 年 9 月 23 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 10 月 2 日にラコサミド 1.7 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 9 月 15 日であり、最終来院日は 10 月 16 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1～3：胸痛、錯感覚、痙攣 ベースライン時、被験者の（平均）QT 間隔は 350 msec、QTcF は 405 msec、QTcB は 435.8 msec、PR 間隔は 135.5 msec、QRS 間隔は 92 msec、RR 間隔は 643.5 msec 及び心拍数は 93 拍/分であった。2013 年 10 月 15 日、被験者は胸痛及び左腕のピリピリ感で入院した。被験者は、腕から指までのピリピリ感を発現した。尿検査及び胸部 X 線検査の結果、異常はなかった。心電図検査では異常が認められたが、臨床的に重要な所見ではなかった。同日、胸痛及び錯感覚は消失し、被験者は退院した。2013 年 10 月 16 日、被験者の（平均）QT 間隔は 360.5 msec、QTcF は 403 msec、QTcB は 426 msec、PR 間隔は 129 msec、QRS 間隔は 96 msec、RR 間隔は 715 msec 及び心拍数は 83 拍/分であった。2014 年 4 月 7 日、被験者は痙攣発作を発現し、救急救命室へ搬送された。被験者の状態を診断した結果、小児病院へ搬送され入院となった。2014 年 4 月 8 日、痙攣は消失した。これ以上の情報は報告されなかった。 胸痛及び錯感覚の発現時、被験者はラコサミド 3.4 mg/kg/日を 8 日間服用していた。痙攣の発現時、被験者はラコサミド 9.1 mg/kg/日を 7 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～3：おそらく関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、16.80 歳、女性、53.4 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：痙攣［痙攣発作増加］ 事象 2：痙攣［痙攣発作増加］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1、2：中等度、増量、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：248 日 事象 2：565 日
本事象発現時の投与量	事象 1：7.3 mg/kg/日 事象 2：7.9 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：oxcarbazepine、zonisamide 事象 2：oxcarbazepine、zonisamide
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：levothyroxine 事象 2：levothyroxine、magnesium、progesterone、vitamin E
てんかんと診断された年齢	11.46 歳

被験者番号	[redacted]
既往歴・合併症	学習障害者、耳感染、不安、乗物酔い、頭痛、複視、上腹部痛、甲状腺機能低下症、平衡障害、注意欠陥多動性障害、気分動揺、呼吸時疼痛、薬物濃度増加、月経過多、片頭痛、浮動性めまい
本治験への参加状況	2014 年 1 月 10 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 1 月 21 日にラコサミド 1.9 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及び最終来院日は 2015 年 12 月 4 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1：痙攣 2014 年 9 月 25 日、被験者は痙攣発作の増加を発現した［痙攣（1 回目）］。前兆及び凝視発作の増加が認められたが、明らかな痙攣発作はなかった。脳波検査の結果、右頭頂葉及び側頭葉に律動的てんかん様脳波発射が頻繁に認められた。被験者は lorazepam の単回投与のため入院し、発作放電が著明に減少した。lorazepam の投与開始時に激越及び幻視が発現したが、その後改善した。その他の治療薬として、頭痛に対して ibuprofen 及び痙攣発作増加に対して heparin が投与された。 2014 年 9 月 26 日、痙攣は消失した。同日、ラコサミドの投与量は 7.3 mg/kg/日から 8.2 mg/kg/日へ増量され、2014 年 9 月 27 日に更に 9.1 mg/kg/日に増量された。退院に関する情報は得られなかった。 痙攣（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 7.3 mg/kg/日を 17 日間服用していた。 事象 2：痙攣 2015 年 8 月 8 日、被験者は痙攣発作の増加を発現し［痙攣（2 回目）］、入院した。発作の増加に対して lorazepam、悪心に対して ondansetron が投与された。被験者の状態は改善した。2015 年 8 月 9 日、被験者の状態は安定し、痙攣は消失したと判断され、退院して帰宅した。2015 年 8 月 12 日、ラコサミドが 7.9 mg/kg/日から 8.8 mg/kg/日に増量された。 痙攣（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 7.9 mg/kg/日を 32 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：どちらともいえない

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、8.30 歳、女性、38.5 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：嘔吐［嘔吐］ 事象 2：頭痛［頭痛］ 事象 3：凝血異常［凝血異常］ 事象 4：頭蓋内出血［頭蓋内出血］

被験者番号	[redacted]
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、投薬中断、8 日間、回復 事象 2：中等度、投薬中断、9 日間、回復 事象 3：中等度、投薬中止、継続中、軽快 事象 4：高度、投薬中止、4 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1、2：404 日 事象 3、4：409 日
本事象発現時の投与量	事象 1～4：11.9 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：carbamazepine、diazepam 事象 3、4：carbamazepine、diazepam
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：guanfacin、methylphenidate、risperidone 事象 3、4：guanfacin、methylphenidate、risperidone
てんかんと診断された年齢	生後 16.18 ヵ月
既往歴・合併症	季節性アレルギー、注意欠陥多動性障害、異常行動、脳奇形、皮質異形成
本治験への参加状況	2014 年 1 月 15 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 1 月 22 日にラコサミド 2.5 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は凝血異常及び頭蓋内出血のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 3 月 6 日であり、最終来院日は 4 月 2 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1、2：嘔吐、頭痛 2015 年 1 月 21 日、硬膜下電極留置のため、ステルスステーションを用いた両側前頭葉開頭術が実施された。2 日後、脳皮質電図ガイド下で右前頭葉発作焦点の切除術が実施された。切除術以後、被験者の攻撃的行動は改善し、発作は認められなかったが、嘔吐及び頭痛の発作が認められた。2015 年 3 月 1 日、被験者は嘔吐及び頭痛のため救急救命室を受診した。頭痛は一過性で主に左側に認められ、鋭く間欠的な疼痛を伴い、Tylenol で改善しなかった。救急救命室を受診する 2 日前に、被験者は最大 6 回の連続した嘔吐を発現していた。神経外科の診察により、自宅で一晩注意深く観察を行うよう助言された。被験者の母親は、どのような場合に救急救命室を再受診すべきかについて注意を促された。被験者の状態は夜間を通して安定しており、良好であった。しかし、11 時（2015 年 3 月 1 日）新たに嘔吐の発作が発現した。被験者は検査のため救急救命室に搬送された。救急救命室にて羞明も認められた（発現日：2015 年 3 月 1 日）。CT 検査では、以前の検査結果と比較して重大な変化はみられなかった。救急救命室では、被験者のバイタルサインは脈拍数 88、血圧 105/63 mmHg であった。システムレビューの結果は、全身状態は発熱、疲労、体重減少、食欲の変化及び睡眠困難、眼は視覚変化、結膜炎、眼脂及び強膜黄疸、胃腸は悪心、嘔吐、下痢、便秘、血便排泄及びメレナ、神経は痙攣発作、頭痛を伴う脱力/しびれ感及び浮動性めまい、耳鼻咽喉は咽喉痛、うっ血、耳痛又は耳漏、鼻汁及びくしゃみ、心血管系は失神及び胸痛、呼吸器系は咳嗽及び息切れ、泌尿生殖器系は排尿困難及び血尿、筋骨格系は