被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	関節腫脹及び筋肉痛/骨痛、皮膚は発疹、皮膚病変及びそう痒症、精神系は人格変化、内分泌系は多尿及び多飲症、血液系は挫傷及び出血、アレルギー及び免疫系は季節性アレルギー反応及び湿疹であった。同日（2015 年 3 月 1 日）、CT 検査の結果、両側脳室前角への圧迫作用の増加を伴う両側硬膜下液貯留の増大及び新規の 2 mm の正中線偏位が認められた。被験者の C 反応性蛋白は 1.5（単位及び基準範囲は不明）及び好中球 46%（基準範囲は不明）であった。神経外科の診察及び検査が行われた。2015 年 3 月 2 日早朝、被験者は更なる精密検査のため入院した。MRI 検査により、両側前頭葉硬膜下血腫が認められた。治療計画は、嘔吐に対する Zofran 及び Kytril-ATC の投与及び慎重なモニタリング、嘔吐が持続する場合に scopolamine パッチの使用を考慮すること、消化管の安静のための食物及び水分の経口摂取制限及び静脈内輸液であった。carbamazepine、guanfacine、及び methylphenidate 等の自宅での投薬は継続した。同日（2015 年 3 月 2 日）、羞明は消失した。硬膜下液貯留の増大が認められたが、症状が消失したため、外科的な介入はなく、2015 年 3 月 3 日に退院した。2015 年 3 月 8 日、嘔吐は消失した。2015 年 3 月 9 日、頭痛は消失した。2015 年 3 月 9 日の経過記録によると、痙攣発作及び頭痛の発現はなかった。 嘔吐及び頭痛の発現時、被験者はラコサミド 11.9 mg/kg/日を 104 日間服用していた。 事象 3、4：凝血異常、頭蓋内出血 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。いずれも待機的手術であった。切除術以後、被験者は嘔吐の発作を認めた。2015 年 3 月 6 日、被験者は頭蓋内出血及び凝血異常を発現した。被験者は頭痛及び嘔吐のため、救急救命室へ搬送された。再度の CT 検査の結果、不変の大きな両側前頭葉硬膜下液貯留に併発した、急性右前頭葉脳実質外出血の新たな小病変が認められた。脳に重大な圧迫作用が認められ、頭蓋内圧が上昇していた。同日、頭蓋内出血のため、開頭手術が実施された。硬膜下ドレーンが留置され、硬膜下電極除去後の状態となった。被験者の体調は改善した。手術中に、原因不明のプロトロンビン時間延長[11 時 55 分に 15.3 秒及び 16 時 40 分に 14.0 秒（基準範囲は不明）]が認められたが、活性化部分トロンボプラスチン時間［11 時 55 分と 16 時 40 分のいずれも 36 秒（基準範囲：32 秒）］及び血小板数は基準範囲内であった。INR（プロトロンビン時間国際標準比）は 11 時 55 分に 1.4、16 時 40 分に 1.3 であった。入院中に、6 時間ごとの lorazepam の静脈内投与が開始された。入院中に予定された治療薬は、carbamazepine、famotidine、guanfacine、lorazepam、methylphenidate、Zofran 及び risperidone であった。2015 年 3 月 7 日、脳 MRI 検査の結果、以前に認められた硬膜下血腫の縮小及び両側脳室前角への圧迫作

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	用の減少が認められ、両側脳室前角の拡張が認められたが、基準範囲内であった。治験責任医師により、以前の凝血検査は基準範囲内であったことが確認された。被験者に異常出血及び出血時間延長の既往はなく、出血性の障害の家族歴もなかった。2015 年 3 月 9 日、頭蓋内出血は消失し、被験者は退院した。2015 年 3 月 17 日、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間を再検査した結果、改善したことが確認された。治験責任医師は、凝固異常について、これ以上の出血はないと述べ、原疾患は特定されなかった。 凝血異常及び頭蓋内出血の発現時、被験者はラコサミド 11.9 mg/kg/日を 109 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、9.60 歳、男性、45.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：悪夢［悪夢］ 事象 2：幻聴［幻聴］ 事象 3：痙攣［発作回数増加］
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、274 日間、回復 事象 2：軽度、用量変更なし、96 日間、回復 事象 3：高度、用量変更なし、5 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：284 日 事象 2：462 日 事象 3：724 日
本事象発現時の投与量	事象 1：10.8 mg/kg/日 事象 2：11.7 mg/kg/日 事象 3：10.2 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：carbamazepine、clonazepam 事象 2：carbamazepine、clonazepam 事象 3：carbamazepine
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：fluticasone、Tylenol JR、vitamin D3、Zyrtec 事象 2：acetaminophen、fluticasone、Kapvay、Tylenol JR、vitamin D3、Zyrtec 事象 3：Abilify、fluticasone、guanfacine、hydrocodone、Tylenol JR、vitamin D3、Zyrtec。更に、本事象発現の同日に ondansetron、lidocaine-prilocaine 2.5%
てんかんと診断された年齢	2.24 歳
既往歴・合併症	発作後状態、注意欠陥多動性障害、季節性アレルギー、薬物過敏症、髄膜炎、血中コレステロール増加、慢性中耳炎、気管支反応性亢進、口内炎、機能性心雑音、湿疹、ＲＳウイルス感染、幻聴、傾眠、関節痛、不安、頭痛、異常体重増加、女性化乳房

被験者番号	[redacted]
本治験への参加状況	2013 年 7 月 11 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 7 月 17 日にラコサミド 2.2 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 8 月 3 日であり、最終来院日は 8 月 19 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1、2：悪夢、幻聴 2014 年 4 月 26 日、本被験者は悪夢を発現し、入院した（退院については詳細不明）。 2014 年 10 月 21 日、幻聴が発現し、評価のため精神科に紹介された。被験者は clonazepam を投与されており、これが幻聴の原因である可能性が疑われた。併用薬や治験薬の漸減、用量変更又は薬剤変更はコントロール不能な痙攣発作を引き起こす可能性があるため、それらを検討する前に、精神科の診察を必要とした。2014 年 12 月 11 日、精神科の診察が行われ、clonidine を中止し、Abilify 及び guanfacine の投与を開始した。2015 年 1 月 20 日、幻聴が持続しため、被験者は入院した。入院中に clonazepam を漸減し、通院になった時に漸減を完了した。入院中、治験薬の投与は継続された。入院中に痙攣発作は認められなかった。2015 年 1 月 24 日、悪夢及び幻聴は消失した。2015 年 1 月 26 日、双極 1 型障害と診断され、Abilify の投与を開始した。同日、clonazepam を 0.25 mg/日 2 日分が処方されて退院した。その後、2015 年 1 月 27 日の最終投与で、clonazepam の漸減は完了した。精神科医との相談の上、双極 1 型障害の標準的な診断テストは実施されなかった。気分動揺及び双極性障害の家族歴を総合的に考慮して診断されたため、診断名は双極性障害疑いに変更された。退院後、悪夢及び幻聴の発現は報告されなかった。 悪夢の発現時、被験者はラコサミド 10.8 mg/kg/日を 40 日間服用していた。幻聴の発現時、被験者はラコサミド 11.7 mg/kg/日を 43 日間服用していた。 2014 年 10 月 22 日、非重篤の怒りが発現した。本事象の転帰は未回復であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 2015 年 1 月 26 日、非重篤の双極 1 型障害が発現した。本事象の転帰は未回復であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 事象 3：痙攣 2015 年 7 月 10 日、被験者は発作回数増加及び非重篤の片頭痛を発現した。発作及び片頭痛の症状について臨床評価を受けるため、被験者は救急救命室へ搬送された。発作回数増加に対して lorazepam が投与された。片頭痛の転帰は未回復であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。2015 年 7 月 11 日、経過観察及び更なるスクリーニング検査のために被験者は入院し、2015 年 7 月 12 日に退院した。発作回数増加及び片頭痛が続いたため、治験実施計画書に従い治験薬

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	を漸減の上、中止することが決定された。2015 年 7 月 13 日、治験薬を 6.3 mg/kg/日に減量し、発作コントロールのため抗てんかん薬（topiramate）を新規に投与した。被験者の親の報告及び発作日誌によると、2015 年 7 月 14 日に発作回数はベースライン時の状態まで戻り、痙攣は消失した。2015 年 8 月 19 日の最終来院では、被験者の状態は安定しており、発作回数の増加はなかった。 痙攣の発現時、被験者はラコサミド 10.2 mg/kg/日を 87 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：おそらく関連なし 事象 2、3：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	その他、6.50 歳、女性、17.9 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	嘔吐［嘔吐］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、該当せず、3 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	+19 日 a)
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	lamotrigine、primidone
本事象発現時のその他の併用薬	risperidone
てんかんと診断された年齢	生後 22.32 ヵ月
既往歴・合併症	脆弱 X 症候群、衝動行為、解離性障害、発達性会話障害、精神運動制止遅滞、感音性聴力低下
本治験への参加状況	2014 年 8 月 14 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 9 月 9 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者はコントロール不良の痙攣発作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 7 日であり、最終来院日は 10 月 14 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 7 月 3 日、非重篤の嘔吐（1 回目）が発現した。治療薬として、dimenhydrinate が投与された。本事象は 2015 年 7 月 8 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。 2015 年 9 月 7 日、非重篤のコントロール不良の痙攣発作のため、治験薬の投与が中止された。2015 年 9 月 26 日、被験者は嘔吐（2 回目）を発現した。経口摂取が困難になり、食事の度に嘔吐し、その頻度は 1 日に 4～5 回であった。2015 年 9 月 28 日、被験者は入院した。ondansetron 及び omeprazole が投与され、嘔吐は消失した。2015 年 9 月 29 日に経口摂取可能となり、2015 年 10 月 2 日に退院した。 嘔吐（2 回目）の発現時、被験者はラコサミドを 19 日間服用していなかった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、15.40 歳、女性、45.1 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、該当せず、1 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	+10 日 a)
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	carbamazepine、levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	Deso 30 (desogestrol/ethinylestradiol)
てんかんと診断された年齢	11.96 歳
既往歴・合併症	なし
本治験への参加状況	2013 年 6 月 18 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 7 月 2 日にラコサミド 2.2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は異常行動のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 1 月 5 日であり、最終来院日は 3 月 31 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 1 月 15 日、被験者はてんかん重積状態を初めて発現し、部分発作重積のため救急救命室を受診した。同日、脳波検査の結果、限局性の後頭葉てんかんが、右側より左側でより顕著に、ほぼ持続性のパターンで確認された。治験責任医師は、本被験者のてんかん重積状態を治験薬中止による離脱反応であると考えた。発現と同日の 2015 年 1 月 15 日、てんかん重積状態は消失した。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミドを 10 日間服用していなかった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	黒人、10.10 歳、女性、47.3 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	吐血［吐血］
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	51 日
本事象発現時の投与量	12.2 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	lamotrigine、valproic acid
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	9.21 歳
既往歴・合併症	脳炎
本治験への参加状況	2013 年 10 月 28 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2013 年 10 月 30 日にラコサミド 2.1 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 10 月 19 日であり、最終来院日は 11 月 20 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）	2013 年 12 月 19 日、被験者は高度の悪心、及び少量の血液が混ざった嘔吐を発現した。被験者は経過観察のため、入院した。悪心及び嘔吐は、おそらくウイルス感染又はストレスが原因と考えられた。2013 年 12 月 20 日、吐血は消失した。2013 年 12 月 21 日、被験者は退院した。吐血の発現時、被験者はラコサミド 12.2 mg/kg/日を 4 日間服用していた。 2013 年 12 月 19 日、吐血の発現と同日に、非重篤の回転性めまいが発現した。本事象は 2014 年 1 月 10 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、11.80 歳、男性、33.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：便秘［便秘］ 事象 2：食欲減退［食欲不振］ 事象 3：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	事象 1：高度、用量変更なし、3 日間、回復 事象 2：高度、減量、16 日間、回復 事象 3：高度、用量変更なし、8 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：92 日 事象 2：155 日 事象 3：187 日
本事象発現時の投与量	事象 1：12.4 mg/kg/日 事象 2：12.3 mg/kg/日 事象 3：10 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：clobazam、topiramate、valproic acid。更に、本事象発現の同日に lorazepam 事象 2：ethyl loflazepate、lorazepam、topiramate、valproic acid 事象 3：ethyl loflazepate、lorazepam、nitrazepam、topiramate、valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：baclofen、Fluimucil、melatonin、Nasonex、omeprazole、Plumicort、Ventolin 事象 2：baclofen、Movicol、Nasonex、omeprazole、Plumicort、Ventolin 事象 3：amoxicillin with clavulanic acid、baclofen、Movicol、Nasonex、omeprazole、Plumicort、Ventolin。更に、2014 年 10 月（日付不明）に Fucidine
てんかんと診断された年齢	生後 9.79 ヵ月
既往歴・合併症	不全対麻痺、脳性麻痺、睡眠障害

被験者番号	[redacted]
本治験への参加状況	2014 年 4 月 23 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 4 月 28 日にラコサミド 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 5 月 9 日であり、最終来院日は 6 月 7 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2014 年 6 月 23 日、非重篤の食欲減退（1 回目）が発現した。本事象は 2014 年 10 月 24 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 1：便秘 2014 年 7 月 28 日、被験者は救急科を受診し、摂食拒否、嘔吐、「発熱」、便秘（痛みを伴う）、泣き、及び「欠神発作の増加」の症状を訴えた。救急科を受診する 1 週間前から体調が良くなかった。便秘の治療として、集中的な緩下剤療法が必要であったため、被験者は入院した。Fleet 注腸及び Glucion による緩下剤療法を受けた。被験者は、緩下剤療法を受けた後、体調は良くなり、診察時に訴えた症状は消失した。便秘予防のため Movicol の投与を開始した。2014 年 7 月 30 日に被験者は便秘から回復し、退院した。 便秘の発現時、被験者はラコサミド 12.4 mg/kg/日を 53 日間服用していた。 事象 2：食欲減退 被験者は、強い眠気と食欲減退を訴えた。部分仮死の病歴があった。感染の徴候はなく、発熱、悪心、嘔吐及び便秘もなかった。被験者は唾液分泌亢進を発現していた。2014 年 9 月 29 日に食欲不振を発現し［食欲減退（2 回目）］、同日に治験薬を 12.4 mg/kg/日から 12.3 mg/kg/日に減量し、omeprazole を 20 mg/日から 40 mg/日に増量した。2014 年 9 月 30 日、てんかん発作の増加に関連すると考えられる傾眠状態のため、被験者は入院した。被験者は、多剤を経口投与していることにより、食事を嫌がり、食事量がかなり減少した。薬剤を経胃管で投与するようになってから、被験者の状態は改善した。退院に関する情報は得られなかった。2014 年 10 月 14 日、食欲減退は消失した。 食欲減退（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12.3 mg/kg/日を 1 日間服用していた。それ以前は、2014 年 6 月 6 日から 9 月 28 日まで 12.4 mg/kg/日を服用していた。 事象 3：てんかん重積状態 2014 年 10 月 31 日、てんかん重積状態を発現し、入院した。脳波検査の結果、てんかん重積状態が認められた。Dormicum、diazepam 及び Tazocin が投与された。更に valproic acid 340 mg が単回投与された。治験責任医師は、被験者が二次性全般化を伴う部分発作を有しており、痙攣性てんかん重積状態であった可能性が考えられると述べた。治験責任医師は、多くの症例と同様に、てんかん重積状態の関連要因は 1

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	つではないと考えており、難治性てんかんを有するハイリスク患者でのてんかん重積状態の原因は食欲不振、治験薬の服薬不遵守、粉砕した錠剤の使用、感染などを含む多数の要因の組み合わせである可能性が高いと考えた。2014 年 11 月 5 日に被験者は集中治療室から小児病棟に移され、11 月 7 日にてんかん重積状態は消失し、退院した。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 10.7 mg/kg/日を 24 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：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	アジア人、5.80 歳、男性、17.9 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	異物誤嚥［異物誤嚥］
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	585 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	lamotrigine、valproate sodium
本事象発現時のその他の併用薬	Posterisan forte、Tsumura Yokukansan extract granule
てんかんと診断された年齢	2.59 歳
既往歴・合併症	精神遅滞、便秘、睡眠障害、痙性麻痺、単径ヘルニア
本治験への参加状況	2015 年 7 月 28 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 8 月 10 日にラコサミド 1 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は玩具を口に入れる習慣があった。2017 年 3 月 16 日、異物誤嚥が発現した。被験者は自宅でゴムボールを飲み込み、チアノーゼが認められた。被験者の母親がボールを除去するとチアノーゼは消失した。被験者は救急車で治験実施医療機関へ搬送され、経過観察のため入院した。入院期間中、酸素飽和度は 95%（基準範囲：96%～100%）であった。2017 年 3 月 17 日、レスキュー薬として diazepam が投与された。被験者の状態は安定し、正常な状態に戻った。同日、本事象は消失し、被験者は退院した。 異物誤嚥の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 549 日間服用していた。 2017 年 3 月 17 日、非重篤の発熱が発現した。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	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、6.10 歳、女性、23.1 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：てんかん重積状態［てんかん重積状態］ 事象 3：てんかん重積状態［てんかん重積状態］ 事象 4：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	事象 1、3：中等度、用量変更なし、3 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、9 日間、回復 事象 4：中等度、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	事象 1：570 日 事象 2：597 日 事象 3：618 日 事象 4：634 日
本事象発現時の投与量	事象 1～4：12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：ethyl loflazepate、lamotrigine、valproate sodium 事象 2：ethyl loflazepate、lamotrigine、topiramate、valproate sodium 事象 3：ethyl loflazepate、lamotrigine、valproate sodium、topiramate 事象 4：ethyl loflazepate、lamotrigine、valproate sodium、topiramate
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：Kindavate ointment 0.05%、Meirax、heparinoid oil-based cream 0.3%。更に、本事象発現の同日に Soldem 3A 事象 2：Meirax 事象 3：Meirax。更に、本事象発現の同日に heparinoid lotion 0.3% nipro 事象 4：heparinoid lotion 0.3% nipro、Meirax。更に、本事象発現の同日に Alpiny suppositories、Soldem 3A
てんかんと診断された年齢	生後 21.43 ヵ月
既往歴・合併症	アトピー性皮膚炎、精神遅滞、喘息
本治験への参加状況	2015 年 7 月 30 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 8 月 6 日にラコサミド 1 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2017 年 2 月 10 日、非重篤のてんかん発作の増加が発現した。レスキュー薬として diazepam が投与され、てんかんの治療薬として valproate sodium が投与された。2017 年 2 月 24 日、本事象は消失した。治験薬との因果関係は、「関連なし」と評価された。 事象 1～4：てんかん重積状態、てんかん重積状態、てんかん重積状態、てんかん重積状態 2017 年 2 月 24 日、夜間に非重篤の短時間の痙攣発作（2 回）が発現した。 2017 年 2 月 25 日、てんかん重積状態（1 回目）が発現した。4 時 45 分から痙攣発作が 2 回発現し、5 時 10 分に diazepam が投与されたが、痙攣発作は間欠的に持続した。8 時 45 分、5 分以上持続する痙攣発作が発現した。体温は 38.1°C であった。同日（2017 年 2 月 25 日）、観察のため入院した。治療薬として Fostoin が投与された。2017 年 2 月

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	27 日､8 時に両上肢の強直発作及び両眼の右側への偏位が認められた。両眼の右側への偏位を伴う痙攣発作が時折発現し、その後症状は軽減した。同日、本事象は消失し、被験者は退院した。2017 年 3 月 10 日、治療薬として Depakene fine granules 及び Topina fine granules が投与された。2017 年 3 月 17 日、術後 3 年目の検査のため入院した。レスキュー薬として Depakene fine granules、diazepam 及び Fostoin が投与された。不眠症及び脳磁図検査のための鎮静剤として Ravona が投与された。脳磁図検査のための鎮静剤として Ravonal 及びてんかんに対して Topina fine granules が投与された。2017 年 3 月 23 日、被験者は退院した。 2017 年 3 月 24 日、てんかん重積状態（2 回目）が発現した。19 時頃、意識が消失し、座った状態のまま後側に転倒した。痙攣発作は間もなく消失した。約 1 時間の睡眠の後、夕方に治験薬を通常どおり服用した。20 時頃、抗てんかん薬が投与された。その後、21 時 10 分頃に 2 回目、22 時 20 分頃に 3 回目及び 0 時 20 分頃に 4 回目の痙攣発作が発現した。4 回目の痙攣発作の後に、治療薬として diazepam が投与されたが、痙攣発作は持続し、0 時 40 分に 5 回目、0 時 50 分に 6 回目が発現した。これらの発作に続き、5 分以上持続する間代痙攣が発現し、その後軽度の震えが約 30 分間持続した。被験者は、発作と次の発作との間は眠ったような状態で、意識がなかった。2017 年 3 月 25 日、被験者はてんかん重積状態のため入院し、治療薬として Fostoin が投与された。Midafresa による傾眠状態の時に、痙攣発作が発現した。体温は 38℃ であり、体温冷却が行われた。夕方、Depakene は 200 mg/日に、Topina fine granules は 100 mg/日に増量され、diazepam も投与された。2017 年 3 月 26 日、痙攣発作は治まり、被験者は放心状態であることが多かったが、徐々に食事を摂取するようになり、解熱も認められた。2017 年 3 月 27 日、入院後初めて十分に睡眠をとることができたが、疲れやすい状態は持続した。被験者の気分は改善し、遊び始めた。痙攣発作が軽快したため、点滴が抜去された。2017 年 3 月 28 日、入眠時及び歩行時に痙攣発作が発現した。2017 年 3 月 29 日、入眠時及び歩行時に痙攣発作（両眼の見開き）が発現した。2017 年 3 月 30 日、明らかな痙攣発作は認められず、被験者は活動的になり発話も増えた。2017 年 3 月 31 日、入眠時に両上肢の筋痙攣が発現したが、間もなく消失した。2017 年 4 月 1 日、前夜に痙攣発作が認められなかったことから、本事象は消失したと判断され、被験者は退院した。 2017 年 4 月 14 日、てんかん重積状態（3 回目）が発現した。17 時 10 分頃の定期来院の後に全身性強直間代痙攣が発現し、昏迷状態となった。被験者は治験実施医療機関を再受診し、Nobelbar が投与された。被験者はその後帰宅した。アトピー性皮膚炎に対して heparinoid lotion 0.3% nipro 及びてんかんに対して Topina fine granules が投与された。 2017 年 4 月 15 日、朝に被験者は極度の興奮状態であった。痙攣及び左口角からの流涎が認められ、放心状態であった。通常より落ち着きがなく、経過観察のため入院となった。点滴による治療が行われた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	夕方には食欲が回復したが、歩行時に頭部ふらふら感が認められた。2017 年 4 月 16 日、入院期間中、食欲があり痙攣発作も認められなかった。ろれつ不良がわずかに認められたが、軽快した。症状の改善が認められたため、点滴が抜去された。被験者は回復したと判断され、同日に退院した。 2017 年 4 月 28 日、Topina fine granules が 200 mg/日に増量された。2017 年 4 月 30 日、発熱のため Alpiny suppositories が投与された。同日、てんかん重積状態（4 回目）が発現した。4 時及び 5 時に全身性強直間代痙攣が発現した。4 時の発現時には、痙攣発作の治療薬として Wakobital が投与された。被験者は水分を十分に摂取することが困難であった。同日、被験者は治験実施医療機関に来院し、重症度が比較的高い痙攣発作が更に 3 回発現した。被験者は痙攣発作を誘発する発熱が発現する恐れがあるため入院し、点滴による治療が行われた。同日（2017 年 4 月 30 日）、被験者は合計 7 回の全身性強直間代痙攣及び 3 回の単純部分発作を発現した。2017 年 5 月 1 日、被験者の症状は改善したが、ベッドで安静にしていることが多く、食欲もほとんどなかった。被験者は、合計 5 回の放心状態及び無反応を伴う痙攣発作を発現した。治療薬として Topina fine granules 及び potassium bromide が投与された。2017 年 5 月 2 日、痙攣発作は認められなかったが、時々放心状態であった。前日よりわずかに活力はみられた。食事は約 50%摂取することができ、点滴による治療は中止された。2017 年 5 月 6 日、痙攣発作は認められず、被験者は回復したと判断され、退院した。 てんかん重積状態（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 534 日間服用していた。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 561 日間服用していた。てんかん重積状態（3 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 582 日間服用していた。てんかん重積状態（4 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12 mg/kg/日を 598 日間服用していた。 2017 年 4 月 14 日、非重篤の浮動性めまいが発現した。本事象は 2017 年 4 月 21 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。 2017 年 4 月 30 日、非重篤の発熱が発現した。本事象は 2017 年 5 月 2 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 1～4：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、13.60 歳、女性、64.3 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん［てんかん発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、6 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	183 日

被験者番号	[redacted]
本事象発現時の投与量	8.4 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	carbamazepine、clobazam、diazepam、levetiracetam
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	6.57 歳
既往歴・合併症	精神遅滞、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎
本治験への参加状況	2015 年 4 月 21 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 4 月 30 日にラコサミド 0.8 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 6 月 8 日（第 1 回来院）、被験者の発作回数は 1 日あたり 10～50 回であり、短時間に発作を繰り返す時は diazepam を服用していた。2015 年 8 月 31 日（第 4 回来院）では、発作回数が 1 日あたり 40～70 回になっており、おおむね 2 週間に 1 回の頻度で diazepam を服用していた。clobazam の投与を開始し、2015 年 9 月 7 日～10 月 18 日の間、clobazam を漸増した。その後、発作回数はわずかに減少した。2015 年 10 月 19 日（第 5 回来院）では、発作回数は 1 日あたり 10～20 回になり、levetiracetam では効果不十分と考え、2500 mg/日まで減量した。2015 年 10 月 26 日の朝、二次性全般化発作を繰り返し発現し、被験者は diazepam を服用した。levetiracetam の用量を以前の 3000 mg/日に戻した。2015 年 10 月 29 日、二次性全般化発作を繰り返し発現し、被験者は diazepam を服用した。この発作が 30 分以上消失しなかったため、経過観察のため小児病棟に入院となった。2015 年 10 月 30 日、二次性全般化発作を繰り返し発現し、被験者は diazepam を服用した。2015 年 10 月 31 日、二次性全般化発作の回数は減少した。2015 年 11 月 3 日、二次性全般化発作の回数は減少した。同日、本事象は消失し、状態も安定していたため、被験者は退院した。 てんかんの発現時、被験者はラコサミドを服用していたが、用量は不明であった。
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	アジア人、16.90 歳、女性、68.2 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	発疹［発疹］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、30 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	14 日
本事象発現時の投与量	2.9 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam、topiramate、zonisamide
本事象発現時のその他の併用薬	carbocisteine、Ferromia。更に、本事象発現の同日に Magmitt
てんかんと診断された年齢	17.47 歳
既往歴・合併症	アトピー性皮膚炎、薬物過敏症、便秘、アルコール不耐性、挫傷、鉄欠乏性貧血

被験者番号	[redacted]
本治験への参加状況	2015 年 10 月 1 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 10 月 6 日にラコサミド 0.7 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 10 月 19 日の朝、治験薬投与後、被験者は足首及び手首に少数の発疹があることに気がつき、入院した。軽いそう痒感を自覚し、発疹は徐々に下腿及び大腿部へと広がった。2015 年 10 月 19 日の夕方、薬疹を疑い topiramate の投与を中止した。2015 年 10 月 20 日、topiramate に対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験の結果は、刺激指数が 1.6（基準値：1.8 未満）、最大反応値が 224 cpm であった。topiramate による薬疹が疑われた。痙攣発作はなく、脚、下腹部及び臀部に発疹（粟粒大から米粒大）が認められた。バイタルサインは安定していた。2015 年 10 月 23 日、発疹は徐々に減少し、新しい発疹の出現はなかった。全身の健康状態は安定しており、痙攣発作はなかった。2015 年 10 月 26 日、発疹は下脚部に限局しており、患部は縮小していった。発疹が改善し、痙攣発作がコントロールできていたことから、2015 年 10 月 27 日に被験者は退院した。2015 年 11 月 5 日、発疹は徐々に消失し、足首に残っているのみであった。2015 年 11 月 17 日（第 2 回来院）、発疹は消失した。 発疹の発現時、被験者はラコサミド 2.9 mg/kg/日を 6 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	アジア人、7.40 歳、女性、15.7 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：群発発作［群発発作］ 事象 2：食欲減退［食欲低下］ 事象 3：群発発作［群発発作］ 事象 4：脱水［脱水］ 事象 5：肺炎［肺炎］
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、7 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、9 日間、回復 事象 3：中等度、用量変更なし、26 日間、回復 事象 4：中等度、用量変更なし、4 日間、回復 事象 5：中等度、用量変更なし、11 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1、2：359 日 事象 3：648 日 事象 4：753 日 事象 5：754 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：6 mg/kg/日 事象 3～5：8 mg/kg/日

被験者番号	[redacted]
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：clobazam、diazepam、lamotrigine、rufinamide 事象 3：clobazam、lamotrigine 事象 4：clobazam、lamotrigine 事象 5：clobazam、lamotrigine
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：carbocysteine、Enevo、L-Cartin FF、pranlukast、Solita-T No.3 事象 3：L-Cartin FF、pranlukast、carbocisteine、Enevo、Solita-T No.3、heparinoid。更に、本事象発現の同日に Yuekin Keep 事象 4：L-Cartin FF、Enevo、Solita-T No.3、carbocisteine、pranlukast、lebenin powder、transamin powder、Meiact MS。更に、本事象発現の同日に ceftriaxone sodium 事象 5：L-Cartin FF、Enevo、Solita-T No.3、carbocisteine、pranlukast, Solita-T No.2、ceftriaxone sodium。更に、本事象発現の同日に bromhexine hydrochloride
てんかんと診断された年齢	生後 5.07 ヵ月
既往歴・合併症	喘息、嚥下障害、気管支炎、関節脱臼、マイコプラズマ性肺炎、ＲＳウイルス気管支炎、足変形、精神運動制止遅滞、食物アレルギー、胃食道逆流性疾患
本治験への参加状況	2015 年 3 月 27 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 4 月 7 日にラコサミド 1 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1、2：群発発作、食欲減退 2016 年 3 月 30 日、被験者は入浴後に群発発作（1 回目）を発現した。21 時頃、わずかな発熱が認められた。同日、被験者は入院した。23 時過ぎの検温で 39.5°C の高熱が認められたため、解熱剤が投与された。群発発作に対して Diapp が投与された。同日に食欲減退も発現した。2016 年 3 月 31 日 1 時頃、解熱剤が投与された。朝に熱は下がったが、四肢冷感が認められた。退院日は不明であった。流行性感染が疑われ、検査のために治験実施医療機関に来院した。臨床検査の結果、A 群 β 溶血性レンサ球菌の感染が確認された。診察の後、被験者の体温は群発発作の発現と共に数分ごとに上昇した。被験者は入院し、抗てんかん薬及び補液の点滴静注を受けた。治験薬及び併用抗てんかん薬は経鼻胃管で継続的に投与された。溶血性レンサ球菌に対して抗生物質、脱水の予防として Solacet-D 及び Solita-T No.2、整腸のために Biofermin-R、群発発作に対して midazolam、A 群 β 溶血性レンサ球菌陽性に対して Sulbacillin、cefcapene pivoxil hydrochloride 及び Calonal が投与された。2016 年 4 月 4 日、抗てんかん薬の持続点滴静注を漸減の上、中止した。経腸栄養剤として Enevo、脱水の予防として Solita-T No.3 が投与された。発作回数を追跡調査した。2016 年 4 月 5 日、明らかな増悪は認められなかった。同日、群発発作は消失したと判断された。群発発作のために経口摂取による食事量は少量であったが、群発発作が消失した後も食事量が改善しなかった。そのため、入院による治療を継続した。2016 年 4 月 7 日、食事量の改善が認められたた

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	め、抗生物質及び補液の持続点滴静注は中止した。発熱は消失し、食欲減退は徐々に改善が認められ、全身状態も改善した。同日、食欲減退は消失したと判断された。A 群 β 溶血性レンサ球菌陽性に対して Amolin が投与された。2016 年 4 月 8 日、被験者は良好な状態で退院した。 群発発作(1 回目)及び食欲減退の発現時、被験者はラコサミド 6 mg/kg/日を 344 日間服用していた。 事象 3：群発発作 2017 年 1 月 2 日及び 1 月 3 日、痙攣発作の頻度が増加した。2017 年 1 月 4 日、抗てんかん薬を投与した 1 時間後に痙攣発作が発現し、抗てんかん薬を投与した約 2.5 時間後に痙攣発作が改善するというパターンがみられた。治療薬として Escre が投与された。2017 年 1 月 13 日、治験実施医療機関は、早朝から数分ごとに群発発作が発現していると電話連絡を受けた［群発発作（2 回目）］。群発発作は、気圧の変化等の季節的な要因や、行事の後の疲労等により、偶発的に発現したものであった。天気予報で寒波が予想されており、痙攣発作の頻度が顕著に増加していたことから、被験者は症状改善のために静脈内注射による治療を行う目的で入院した。更に、おそらく上気道感染によると考えられる喀痰の増加も認められた。補液及び吸入療法が実施された。血液検査の結果、軽度の炎症反応が認められた（被験者は喀痰の状態に応じて、喘息の症状に対して日常的に吸入による治療を受けていた）。入院後、痙攣発作に対してレスキュー薬（Midafresa）が投与された。Midafresa の投与及び痙攣発作による食事量の減少に対する補液が継続された。2017 年 1 月 17 日、治療（Midafresa）により、痙攣発作の頻度が減少した。2017 年 1 月 18 日、経口摂取による食事量が増加したことから、補液が中止された。被験者は通常処方されている治療に従った。2017 年 1 月 20 日、痙攣発作の頻度は安定した。退院時処方で、強直発作に対する併用抗てんかん薬（Mystan）が増量された。上気道感染の症状は軽快し、2017 年 1 月 27 日に喀痰喀出は通常の状態まで回復した。被験者は退院した。退院後、群発発作の再発はみられず、痙攣発作の頻度は減少した。2017 年 2 月 7 日、群発発作は消失した。 群発発作（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 246 日間服用していた。 2017 年 1 月 13 日、群発発作（2 回目）の発現と同日に、非重篤の上気道感染が発現した。治療薬として Meptin が投与された。本事象は 2017 年 1 月 27 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。