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]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 a	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
てんかん重積状態	てんかん重積状態	2018 年 6 月 27 日/ 10 日	50 mg/日/ 3 日間	高度/ 関連あり	回復/ 投薬中止

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、32 歳の白人男性で、体重は 82.3 kg、BMI は 27 kg/m^2、1990 年（月日不明）にてんかんと診断された。既往歴・合併症は湿疹及び頭痛であった。

本被験者は、2018 年 5 月 23 日に本治験に組み入れられ、2018 年 6 月 18 日にラコサミド 100 mg/日で投与を開始した。被験者は、てんかん重積状態を発現したため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2018 年 6 月 27 日、最終来院日は 2018 年 7 月 2 日であった。

てんかん重積状態（CIOMS# 2018029104）：

被験者に自己免疫障害、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス及びシェーグレン症候群の既往歴はなく、非ステロイド性抗炎症薬、acetaminophen、抗生物質、利尿薬、allopurinol、rifampin 及びプロトンポンプ阻害薬等の慢性／長期の投与歴もなかった。2018 年 6 月 27 日の朝、被験者は治験薬を服用した。服用後、被験者にてんかん重積状態の症状は認められなかった。また、同日の夕も服用予定であった。2018 年 6 月 27 日の 20 時頃、被験者の兄弟が発作後［目撃者のいない発作（少なくとも 1 回）］の被験者をバスルームの床で発見した。被験者は発作のためバスルームで転倒し、右眉部の血腫及び頚部裂傷が認められた。被験者の兄弟は発作の再発を確認し、被験者は救急車及び救急治療室でも複数回（約 5 回）の発作を発現した。同日の 21 時 36 分、被験者は救急治療室に入院した。救急治療室到着時、被験者は気道確保のため挿管され、治療薬として midazolam 及び抗生物質が投与された。被験者はてんかん重積状態、アシドーシス、誤嚥性肺臓炎、糖尿病性ケトアシドーシス、急性尿路感染、腎機能不全及び嘔吐と診断された。治療薬として Keppra 及び lamotrigine が投与された。脳波検査では振戦が認められたものの、夜間にみられた発作が最後の発作と考えられた。被験者は脳波検査時に Ativan を投与された。尿検査では白血球がわずかに認められたのみであった。同日の 22 時 5 分及び 22 時 42 分の胸部 X 線検査では、両側性肺浸潤及び軽度の肺血管うっ血が認められた。同日の頭部 CT 検査（造影剤なし）では、頭蓋内出血、腫瘤性病変、腫瘤による影響、並びに急性及び亜急性の梗塞は認められなかったが、左前頭粘膜骨膜に軽度な肥厚及び左前篩骨洞に最大 3 mm の肥厚が認められた。心電図検査では ST 低下（虚血、びまん性 LDS）

が認められた。2018 年 6 月 28 日、胸部 X 線検査で浸潤に対する軽度の肺うっ血が認められた。0 時 15 分、被験者は集中治療室から一般病棟に転棟した。2018 年 6 月 29 日、脳波検査で主に C4 及び P4 電極にかけていくつかの鋭い輪郭の波形が認められた。これらの所見はびまん性脳症又はその部分状態とより一致しており、脳波検査時に発作は発現しなかった。同日、神経専門医の診察で発作は全般性強直間代発作であり、いくつかはコントロールが良好な部分発作と分類された。lidocaine、pantoprazole、normal saline 0.9%、dextrose 5% in water+sodium bicarbonate、dextrose 50% syringe and sodium chloride 0.9% flush、ceftriaxone、cefepime、glucose、glucose with sodium bicarbonate、levofloxacin、lidocaine、vancomycin、acetylsalicylic acid、etomidate、lamotrigine、levetiracetam、lorazepam、midazolam hydrochloride、propofol、phenytoin、sodium chloride、suxamethonium chloride、Spektramox 及び vecuronium が投与された。2018 年 7 月 1 日、被験者は退院した。てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 50 mg/日を 1 日間服用していた。また、被験者はてんかん重積状態の発現前にラコサミド 100 mg/日を 9 日間（2018 年 6 月 18 日～26 日）服用していた。なお、てんかん重積状態の発現時の併用抗てんかん薬は lamotrigine 及び levetiracetam で、その他の併用薬は calcium D3、colecalciferol 及び ibuprofen であった。

臨床検査の結果

検査日／時間		検査項目	検査結果	基準範囲
2018 年 6 月 27 日	21 時 47 分	白血球数	22.2 $\times 10^3/\mu L$	4 – 31 $\times 10^3/\mu L$
		プロトロンビン時間	11.3 second	未入手
		血小板数	403 $\times 10^3/\mu L$	未入手
		プロトロンビン時間国際標準比	1.12	未入手
		クロール	95 mmol/L	未入手
		二酸化炭素	<5 mmol/L	未入手
		グルコース	319 mg/dL	未入手
		クレアチニン	1.9 mg/dL	未入手
		糸球体濾過量	49.96 mL/minute/1.73m^2	未入手
	21 時 50 分	pH	6.51	未入手
		二酸化炭素分圧	47.2 mmHg	未入手
		酸素分圧	567.3 mmHg	未入手
		重炭酸塩	3.7 mmol/L	未入手
		ベースエクセス	−37.7 Vol %	未入手
	21 時 55 分	尿蛋白	100 mg/dL	未入手
		尿潜血	++	未入手
		尿中白血球数	10/HPF	未入手
	22 時 11 分	グルコース	262 mg/dL	未入手
	22 時 13 分	pH	6.75	未入手
		重炭酸塩	4.2 mmol/L	未入手
		二酸化炭素分圧	30.8 mmHg	未入手
		酸素分圧	236.4 mmHg	未入手
		ベースエクセス	−31.3 Vol %	未入手

検査日／時間		検査項目	検査結果	基準範囲
2018 年 6 月 28 日		pH	7.29	未入手
		ベースエクセス	9.2 Vol %	未入手
		二酸化炭素分圧	35.3 mmHg	未入手
		酸素飽和度	99	未入手
		酸素分圧	161.4 mmHg	未入手
		ナトリウム	146	未入手
		クロール	108 mmol/L	未入手
		白血球数	10.2 $\times 10^3/\mu L$	4 – 31 $\times 10^3/\mu L$
		血小板数	221 $\times 10^3/\mu L$	未入手
		カリウム	3.3 mmol/L	3.5 – 5.1 mmol/L
		グルコース	82 mg/dL	未入手
		アニオンギャップ	12.3	未入手
		浸透圧	291	未入手
		乳酸	1.6	未入手
		二酸化炭素	29 mmol/L	未入手

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 a	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
浮動性めまい	浮動性めまい	2016 年 9 月 8 日/ 16 日	250 mg/日/ 7 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 減量
悪心	悪心	2016 年 9 月 8 日/ 16 日	250 mg/日/ 9 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 減量
傾眠	傾眠	2016 年 9 月 8 日/ 16 日	250 mg/日/ 1 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 減量
嘔吐	反復性嘔吐	2016 年 9 月 8 日/ 16 日	250 mg/日/ 1 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 減量

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、20 歳の白人女性で、体重は 91 kg、BMI は 34.7 kg/m^2、2015 年 9 月（日付不明）にてんかんと診断された。既往歴・合併症は上腹部痛、肥満、サイトメガロウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、不眠症、挫傷及び頭蓋脳損傷であった。

本被験者は、2016 年 7 月 27 日に本治験に組み入れられ、2016 年 8 月 24 日にラコサミド 100 mg/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 2016 年 10 月 5 日、最終来院日は 2016 年 11 月 15 日であった。

浮動性めまい、悪心、傾眠、嘔吐（CIOMS# 2016035379）：

2016 年 9 月 8 日の朝、被験者は治験薬を服用した。約 1 時間後、被験者は浮動性めまい、悪心及び反復性嘔吐を発現した。同日、被験者は入院した。診察で傾眠が認められたものの、局所的な神経学的障害は認められなかった。脳の CT 検査は正常であった。臨床検査及び心電図検査の結果に重大な異常は認められなかった。治療薬として dimenhydrinate、Vomex 及び granisetron が投与された。同日、被験者は一般病棟へ転棟した。被験者は数時間後に覚醒し、局所的な神経学的障害も認められなかった。2016 年 9 月 9 日、被験者は退院した。浮動性めまい、悪心、傾眠及び嘔吐の発現時、被験者はラコサミド 250 mg/日を 1 日間服用していた。また、被験者は浮動性めまい、悪心、傾眠及び嘔吐の発現前にラコサミド 200 mg/日を 7 日間（2016 年 8 月 31 日～9 月 6 日）、ラコサミド 300 mg/日を 1 日間（2016 年 9 月 7 日）服用していた。なお、浮動性めまい、悪心、傾眠及び嘔吐の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam 及び brivaracetam で、その他の併用薬は Eugynon、omeprazole 及び ibuprofen であった。

2016 年 8 月 27 日、被験者は非重篤の下痢を発現した。2016 年 9 月 11 日、下痢は消失した。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 a	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
腹痛	腹痛による入院	2016 年 8 月 9 日/ 103 日	200 mg/日/ 6 日間	高度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、15 歳の白人女性で、体重は 70.0 kg、BMI は 23.4 kg/m^2、2013 年 5 月（日付不明）にてんかんと診断された。既往歴・合併症は挫傷であった。

本被験者は、2016 年 4 月 1 日に本治験に組み入れられ、2016 年 4 月 29 日にラコサミド 50 mg/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 2016 年 11 月 9 日であった。

腹痛（CIOMS# 2016032670）：

2016 年 8 月 9 日、被験者は腹痛を発現し、入院した。腹部超音波検査で右卵巣腫大が認められた。2016 年 8 月 10 日、右子宮付属器切除術が実施された。卵巣嚢胞の摘出が組織学的に確認された。腹痛の治療薬として aminophenazone、drotaverine 及び pyridoxine が投与された。2016 年 8 月 14 日、被験者は退院した。腹痛の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日を 1 日間服用していた。また、被験者は腹痛の発現前にラコサミド 400 mg/日を 82 日間（2016 年 5 月 19 日～8 月 8 日）服用していた。なお、腹痛の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam で、その他の併用薬はなかった。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 a	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
人工流産	選択的妊娠中絶	2018 年 5 月 23 日/ 211 日	該当せず/ 1 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 該当せず

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、17 歳の白人女性で、体重は 54.2 kg、BMI は 22.6 kg/m^2、2014 年 4 月（日付不明）にてんかんと診断された。既往歴・合併症は足関節部骨折であった。

本被験者は、2017 年 9 月 26 日に本治験に組み入れられ、2017 年 10 月 25 日にラコサミド 50 mg/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 2018 年 5 月 8 日、最終来院日は 2018 年 6 月 5 日であった。

人工流産（CIOMS# 2018020613）：

2018 年 5 月 8 日、被験者の尿の妊娠検査は陽性であった。被験者より報告された避妊方法は禁欲であった。2018 年 5 月 23 日、被験者は複数の抗てんかん薬の投与による胎児への影響を懸念して妊娠 9 週時に選択的妊娠中絶術を受けた。人工流産の発現時、被験者は治験薬を 15 日間服用していなかった。なお、人工流産の発現時の併用抗てんかん薬は lamotrigine 及び pregabalin で、その他の併用薬はなかった。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 a	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
トランスアミナーゼ上昇	肝トランスアミナーゼ上昇	2017 年 8 月 15 日/ 90 日	400 mg/日/ 265 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 投薬中止

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、15 歳の白人女性で、体重は 74 kg、BMI は 24.4 kg/m^2、2010 年 8 月（日付不明）にてんかんと診断された。既往歴・合併症は難聴であった。

本被験者は、2017 年 4 月 20 日に本治験に組み入れられ、2017 年 5 月 18 日にラコサミド 100 mg/日で投与を開始した。被験者は、トランスアミナーゼ上昇を発現したため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2017 年 9 月 28 日、最終来院日は 2018 年 9 月 25 日であった。

トランスアミナーゼ上昇（CIOMS# 2017034694）：

被験者には ALT 増加が認められたが（年月日不明）、治験薬投与開始前の値の 2 倍未満であり、valproate の投与に関連している可能性が高いことから、重要ではないと判断された。2017 年 8 月 15 日の臨床検査の結果で、基準範囲（20 mmol/mL）の 3 倍を超える ALT 増加（65 mmol/mL）が認められた。その後、肝トランスアミナーゼ上昇と診断された。治療薬として ademetionine が投与され、valproate は 2000 mg/日から 1500 mg/日へ減量された。2017 年 8 月 24 日、A 型肝炎抗体、A 型肝炎 IgM 抗体、B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体の検査結果はいずれも陰性であった。2017 年 9 月 7 日、治験薬は 400 mg/日から 300 mg/日へ減量された。消化器専門医及び肝臓専門医による診察が予定された（年月日不明）。全血球数、肝酵素／トランスアミナーゼ、肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス及び伝染性単核症力価の検査結果では、いずれも臨床症状は認められなかった。2018 年 5 月 6 日の臨床検査の結果（単位の報告なし）は、ALT が 34（基準範囲：0～37）、AST が 29（基準範囲：0～39）であった。トランスアミナーゼ上昇の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 69 日間服用していた。なお、トランスアミナーゼ上昇の発現時の併用抗てんかん薬は valproic acid 及び levetiracetam で、その他の併用薬はなかった。

2017 年 4 月 22 日、被験者は非重篤のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した。2017 年 5 月 18 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失した。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と評価された。

肝機能検査の結果

検査日/来院	投与量 (mg/日)	ALT (5 – 20 U/L)	AST (0 – 29 U/L)	ALP (47 – 119 U/L)	GGT (4 – 24 U/L)	ビリルビン (5.1 – 20.5 µmol/L)
2017 年 4 月 20 日/ 第 1 回来院	該当せず	43	41	71	43	5.1
2017 年 5 月 2 日/ 第 1 回来院（規定外）	該当せず	34	38	70	38	4.8
2017 年 5 月 18 日/ 第 2 回来院	100	32	33	69	45	4.2
2017 年 6 月 1 日/ 第 3 回来院	300	42	39	71	49	5.0
2017 年 6 月 29 日/ 第 5 回来院	400	47	42	72	64	4.6
2017 年 8 月 10 日/ 第 7 回来院	400	65	53	72	68	4.8
2017 年 9 月 7 日/ 早期中止来院	300	64	58	67	81	5.0
2017 年 10 月 12 日/ 移行期間-治験終了来院	該当せず	99	102	66	90	5.5
2017 年 10 月 26 日/ 第 16.2 回来院（規定外）	該当せず	100	92	69	87	5.4