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
薬物濃度増加	ラコサミド濃度増加	2017 年 6 月 11 日/ 54 日	400 mg/日/ 26 日間	中等度/ 関連あり	回復/ 減量
誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	2017 年 6 月 11 日/ 54 日	400 mg/日/ 26 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 減量
脱水	脱水	2017 年 7 月 17 日/ 90 日	300 mg/日/ 3 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
精神状態変化	精神状態変化	2017 年 7 月 17 日/ 90 日	300 mg/日/ 3 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
体重減少	体重減少	2017 年 7 月 17 日/ 90 日	300 mg/日/ 158 日間	中等度/ 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、39 歳の白人男性で、体重は 83.0 kg、BMI は 23.5 kg/m^2、6 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は喘息、双極 1 型障害、統合失調感情障害、甲状腺機能低下症及び筋骨格痛であった。

本被験者は、2017 年 3 月 22 日に本治験に組み入れられ、2017 年 4 月 19 日にラコサミド 400 mg/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 2017 年 9 月 13 日、最終来院日は 2017 年 10 月 11 日であった。

薬物濃度増加、誤嚥性肺炎（CIOMS# 2017023521）：

2017 年 6 月 11 日、被験者は誤嚥性肺炎を発現した。治療薬として抗生物質が投与された。2017 年 6 月 13 日、被験者は薬物反応があると訴えた。被験者は精神状態の変化、脚の脱力、嘔吐、不明瞭発語、運動失調、振戦、幻覚及び食欲減退を発現した。被験者の報告によると、症状は 3 日前に発現し、次第に悪化した。抗てんかん薬として LCM、levetiracetam 及び valproic acid が投与されており、被験者はこれらの薬剤のうち、いずれかの副作用であると考えた。被験者が飲食物による息詰まりを発現したため、母親が近医の救急医療室に搬送した。被験者は脳血管発作及び一過性脳虚血発作以外の理由で、入院した。入院中、被験者は神経系の振戦、運動失調、発作障害、グラム陰性菌が原因の市中感染性肺炎、肺の敗血症、中等度の栄養障害、低カリウム血症、失神、陽性感染、急性代謝性脳症、及び急性ストレスによる洞性頻脈を発現した。水分補給により症状は改善した。身体所見では、左目の攣縮（陽性）及び右腕の運動失調が認められた。被験者からは、いずれの薬物も規定どおりに服薬していたと報告があった。ラコサミドを 400 mg/日から 300 mg/日に減量した。治療計画には、薬物の副作用及び相互作用のモニタリング、身体機能低下の抑制、歩行及び活動の奨励、並びに考え得るリスク要因の予防のための現行治療改善の臨床的観察が含まれた。同日の臨床検査では、valproic acid 濃度が 103 µg/mL（基準範囲：50～100 µg/mL）であった。頭部 CT 検査で重要ではない血流制限狭窄が認められた。胸部 X 線検査では、右上葉部に斑状で浸潤性の陰影を認め、肺炎の発現が示唆された。肺炎球菌及びレジオネラ菌に対する肺炎抗原検査は陰性

であった。呼吸器病原体パネル検査は、メタ肺炎ウイルスに対して陽性であった。被験者の抗生物質濃度及び valproic acid 濃度はわずかに上昇した。ラコサミド濃度も 15.5 μ/mL（基準範囲：1.0～10.0 μ/mL）に上昇した。被験者には、感染、雷鳴頭痛又は視力変化に関するその他の所見は認められなかった。被験者に外傷はなかった。被験者は 40°C の発熱があった。治療薬として Tums、Robitussin、Ativan、Melatonin、Zofran、Roxicodone、Phenergan、Senokot-S、azithromycin、ceftriaxone、enoxaparin sodium 及び zinc oxide が投与された。2017 年 6 月 15 日、valproic acid 濃度がやや高かった。被験者はいくつかの錐体外路症状を発現し、Zyprexa が減量された。2017 年 6 月 16 日、被験者はより危険を感じたが、動揺及び振戦は少なかった。被験者に顕著な頭痛、悪心又は嘔吐は認められなかった。譫妄は軽快し、体温は 37.9°C まで下がった。被験者は誤嚥性肺炎のため、新規の抗生物質を数種類（薬剤名の特定なし）服用した。服用後に状態を確認したが、これらの薬物による治療効果に特に不満は認められなかった。誤嚥性肺炎の治療薬として Unasyn が投与された。2017 年 6 月 17 日までラコサミド 300 mg/日を継続投与した。誤嚥性肺炎の治療薬として sultamicillin 及び amoxicillin with clavulanic acid が投与された。同日、被験者は退院した。2017 年 6 月 18 日～21 日、ラコサミド 300 mg/日の代わりにラコサミド 400 mg/日が投与された。2017 年 6 月 22 日、ラコサミド 300 mg/日に戻された。同日、被験者は午前及び午後にかすかなめまい感を覚えた。被験者は喉仏を上下に動かす奇妙な動作を見せ、数分間よだれを垂らしぽかんとした顔をした。母親は複雑部分発作の症状ではないかと疑った。報告によると、長年の間、被験者はこれらの症状うち、いずれかを有していた。2017 年 6 月 23 日、母親によると、被験者は複雑部分発作を発現した。2017 年 7 月 3 日～6 日、ベースラインでの脳波検査は軽度の徐波を除き、てんかん様の波形を示さなかった。抗てんかん薬の濃度は上下したが、結果として治療用量範囲内であった。被験者は自宅でポータブル脳波測定を実施した。同日の脳波検査で、間隔の長い軽度な異常波形を認めた。これは覚醒パターンのわずかな乱れ、睡眠時徐波及び関連する睡眠時の急速眼球運動の欠如によるものであった。脳波検査中、てんかん様の波形又は痙攣発作は認められなかった。治療薬として sodium chloride、Lovenox 及び Culturelle が投与された。薬物濃度増加及び誤嚥性肺炎の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 5 日間服用していた。なお、薬物濃度増加及び誤嚥性肺炎の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam 及び valproate で、その他の併用薬は benzatropine、Dulera、levothyroxine、meloxicam、multivitamins、olanzapine、omeprazole 及び salbutamol であった。

脱水、精神状態変化、体重減少（CIOMS# 2017028495）：

2017 年 6 月 16 日、被験者の体重は 83.5 kg であった。2017 年 7 月 17 日、被験者は脱水、精神状態変化及び体重減少を発現し、入院した。被験者の体重は 67.1 kg まで減少した。臨床検査の結果は、ナトリウムが 122 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、総蛋白が 5.9 g/dL（基準範囲：6.4～8.2 g/dL）、クロールが 85 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）、カリウムが 3.1 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、アルブミンが 2.3 g/dL（基準範囲：3.4～5.0 g/dL）、カルシウムが 7.8 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1 mg/dL）、尿中ナトリウムが 22 mmol/L（基準範囲：40～220 mmol/L）、甲状腺刺激ホルモンが 3.870 mclU/mL（基準範囲：0.358～3.740 mclU/mL）であった。被験者は、静脈内水分補給及び電解質補充を受けた。被験者の状態は回復し、電解質失調は消失した。主要な診断は、精神状態変化、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症及び経口摂取が不十分であったことに起因する脱水であった。副次的な診断は、経口摂取が不十分であったことに起因する体重減少、心因性多飲症、痙攣発作及び統合失調感情障害であった。2017 年 7 月 18 日、胸部 X 線検査では、明らかな肺の活動性病変は認められず、肺臓炎の消失が認められた。臨床検査

の結果は、尿素窒素が 1 mg/dL（基準範囲：7～18 mg/dL）、アルブミンが 2.3 g/dL であった。2017 年 7 月 19 日の臨床検査の結果は、アルブミンが 2.4 g/dL であった。治療薬として sodium chloride、Tylenol、albuterol、Maalox Plus、Cepacol、Tums、Depakote ER、Lovenox、Advair HFA、robitussin、LCM、Keppra、Synthroid、Zyprexa、Zofran、Protonix、promethazine、Phenergan、Senokot-S 及び zinc oxide が投与された。同日、被験者は退院した。母親は、被験者の体重減少及び不十分な経口摂取がラコサミドの副作用と考え、治験薬のリスク・ベネフィットをプライマリケア医に質問した。1 ヵ月後、被験者の体重は 67.85 kg から 69.85 kg に増加した。脱水、精神状態変化及び体重減少の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日を 25 日間服用していた。なお、脱水、精神状態変化及び体重減少の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam 及び valproate で、その他の併用薬は benzatropine、Dulera、levothyroxine、meloxicam、multivitamins、olanzapine、omeprazole、paracetamol 及び salbutamol であった。

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
糖尿病	糖尿病	2016 年 6 月 8 日/ 190 日	500 mg/日/ 継続中	高度/ 関連なし	未回復/ 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、27 歳のその他（ヒスパニック）男性で、体重は 126.6 kg、BMI は 38.1 kg/m^2、14 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は注意欠陥多動性障害、不眠症、乱視、近視、背部痛、不安、うつ病及び上腹部痛であった。

本被験者は、2015 年 12 月 1 日に本治験に組み入れられ、2015 年 12 月 2 日にラコサミド 400 mg/日で投与を開始した。被験者は治験実施計画書からの逸脱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 19 日、最終来院日は 2016 年 10 月 26 日であった。

糖尿病（CIOMS# 2016023990）：

被験者には肥満の既往歴があった。2016 年 6 月 5 日、大腿部膿瘍のため、被験者は救急治療室に入院した。細胞培養では、多数のβ溶血性レンサ球菌が検出された。Keflex 及び Bactrim が投与され、被験者は退院した。2016 年 6 月 8 日、被験者は重度の高血糖のため、再入院した。フィンガースティック血糖検査は 700 超であった。被験者には、3 週間前から口内乾燥、過度の口渇及び排尿の症状があった。また、不定期に起きる霧視、間欠的な腹痛及び逆流の症状もあった。排尿困難は認められなかった。同日の臨床検査では、HbA1c が 12.4%（基準範囲：4%～6%）、グルコースが 731 mg/dL（基準範囲：70～99 mg/dL）、ナトリウムが 130 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、血液ガス分析（二酸化炭素）が 17 mmol/L（基準範囲：22～29 mmol/L）、クレアチニンが 1.43 mg/dL（基準範囲：0.72～1.25 mg/dL）であった。insulin drip（Humulin Regular 及び Novolin Regular）及び intravenous fluids が投与された。入院後、被験者は減量に取り組み、治療薬として Lantus、pantoprazole、glucose 及び NovoLog が投与された。2016 年 6 月 9 日の臨床検査は、尿糖が 3+、ケトン体が 2+であった。2016 年 6 月 10 日、被験者は退院し、Lantus 及び NovoLog の投与は継続された。糖尿病の発現時、被験者はラコサミド 500 mg/日を 141 日間服用していた。なお、糖尿病の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam で、その他の併用薬は calcium carbonate、cefalexin、ibuprofen、omeprazole、sulfamethoxazole 及び trimethoprim であった。更に、糖尿病の発現日と同日に oxycodone が投与された。

2016 年 6 月 5 日、被験者は非重篤な四肢膿瘍（左大腿部膿瘍）を発現した。2016 年 6 月 17 日、四肢膿瘍は消失した。治療薬として phenoxymethylpenicillin、cefalexin、sulfamethoxazole 及び trimethoprim が投与された。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

2016 年 6 月 8 日、被験者は糖尿病の発現日と同日に、非重篤な四肢膿瘍（左大腿部膿瘍による疼痛）、皮下組織膿瘍（肛径部の皮膚膿瘍）及び肛径部膿瘍（左肛径部膿瘍による疼痛）を発現した。四肢膿瘍の治療薬として paracetamol、肛径部膿瘍の治療薬として oxycodone が投与された。

2016 年 6 月 17 日、四肢膿瘍、皮下組織膿瘍及び鼠径部膿瘍は消失した。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と評価された。

2016 年 8 月 19 日、被験者は非重篤な四肢膿瘍（右上腿内膿瘍）を発現した。2016 年 10 月 19 日、四肢膿瘍は消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

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
ミオクローヌス性 てんかん	ミオクロニー発作	2018 年 3 月 1 日/ 325 日	500 mg/日/ 274 日間	中等度/ 関連なし	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、20 歳の白人女性で、体重は 71.6 kg、BMI は 29.8 kg/m^2、15 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症はなかった。

本被験者は、2017 年 3 月 14 日に本治験に組み入れられ、2017 年 4 月 11 日にラコサミド 400 mg/日で投与を開始した。被験者はミオクロニー発作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 2019 年 1 月 13 日、最終来院日は 2019 年 2 月 13 日であった。

ミオクローヌス性てんかん（CIOMS# 2018047023）：

2018 年 3 月 1 日、被験者は頻回に再発する中等度のミオクロニー発作を発現した。ミオクロニー発作の治療薬として ethosuximide が投与された。詳細情報は入手できなかった。ミオクロニー発作の発現時、被験者はラコサミド 500 mg/日を 52 日間服用していた。なお、ミオクロニー発作の発現時の併用抗てんかん薬は zonisamide 及び ethosuximide で、その他の併用薬は ibuprofen、hydroxyzine、nitrofuratoin、vitamin D、folic acid 及び vitamins (multivitamin)であった。

2017 年 11 月 7 日、被験者は非重篤な小発作てんかん（欠神発作の悪化）を発現した。2019 年 1 月 14 日、小発作てんかんは消失した。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。治療薬として ethosuximide が投与された。

2018 年 8 月 15 日、被験者は非重篤な片頭痛を発現した。第 2 回データカットオフ時点で、片頭痛は未消失であった。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]

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	2017 年 7 月 21 日/ 382 日	400 mg/日/ 3 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
非心臓性胸痛	急性胸痛（非心臓性）	2017 年 7 月 22 日/ 383 日	400 mg/日/ 2 日間	高度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
尿路感染	急性尿路感染	2017 年 7 月 22 日/ 383 日	400 mg/日/ 12 日間	高度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
嘔吐	嘔吐	2017 年 7 月 22 日/ 383 日	400 mg/日/ 2 日間	軽度/ 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、16 歳の白人女性で、体重は 81.7 kg、BMI は 30.3 kg/m^2、11 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は牛乳不耐症、浮動性めまい、頭痛及び薬物過敏症であった。

本被験者は、2016 年 7 月 5 日に本治験に組み入れられ、2016 年 7 月 5 日にラコサミド 400 mg/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 2018 年 8 月（日付不明）、最終来院日は 2018 年 10 月 22 日であった。

浮動性めまい、非心臓性胸痛、尿路感染、嘔吐（CIOMS# 2017036159）：

2017 年 7 月 21 日、被験者は、脱水及び頭痛による浮動性めまいを発現した。2017 年 7 月 22 日、被験者は救急治療室を受診し、嘔吐及び浮動性めまいのため 1 晩入院した。同日、尿路感染と診断された。腹部超音波検査では、膵臓が不鮮明で、胆嚢壁に軽度の肥厚が認められた。胆石又は胆管拡張は認められなかった。頭部 CT 検査では、直近の脳血管発作又はその他の急性の頭蓋内病変は認められなかった。腎臓、尿管及び膀胱の X 線検査では、急性病変は認められなかった。胸部 X 線検査及び心電図検査は、正常であった。臨床検査では、好中球が 86.9%（基準範囲：33%～66%）、尿中白血球エラスターゼが 1+、尿中白血球数が 6～10（基準範囲：0～5）（単位不明）、尿中赤血球数が 11～20（基準範囲：0～5）（単位不明）、クレアチンホスホキナーゼが 75 U/L（基準範囲：26～192 U/L）、白血球数が 12.4 ×10^3/UL（基準範囲：4.5～13.5 ×10^3/UL）、尿中亜硝酸塩が陽性であった。尿路感染の治療薬として ciprofloxacin、嘔吐の治療薬として ondansetron、てんかんの治療薬として levetiracetam、脱水の治療薬として sodium chloride 及び急性胸痛の治療薬として ketorolac が投与された。2017 年 7 月 23 日、被験者は退院した。浮動性めまいの発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 382 日間服用していた。また、非心臓性胸痛、尿路感染及び嘔吐の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 383 日間服用していた。なお、浮動性めまい、非心臓性胸痛、尿路感染及び嘔吐の発現時の併用抗てんかん薬は clonazepam、lamotrigine 及び levetiracetam で、その他の併用薬は folic acid であった。また、浮動性めまいの発現日と同日に ibuprofen が投与された。

2017 年 7 月 21 日、被験者は浮動性めまいの発現日と同日に、非重篤な頭痛を発現した。治療薬として ibuprofen が投与された。2017 年 7 月 22 日、頭痛は消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

2017 年 7 月 22 日、被験者は非心臓性胸痛、尿路感染及び嘔吐の発現日と同日に、非重篤な上腹部痛、ウイルス性胃炎及び脱水を発現した。上腹部痛の治療薬として ketorolac、脱水の治療薬として sodium chloride が投与された。2017 年 7 月 23 日、上腹部痛、ウイルス性胃炎及び脱水は消失した。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と評価された。