目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 薬理学的分類 8
1.2 てんかんと治療の選択肢 8
1.3 BRV 開発の根拠 11
1.4 BRV の臨床開発プログラムの要約 11
1.4.1 臨床試験のデザイン、実施、及び分析に対する一般的なアプローチ 12
1.4.2 臨床薬理試験 12
1.4.3 部分発作を有する成人に対する併用療法 13
1.4.3.1 部分発作を有する成人での第 II/III 相試験 13
1.4.3.2 成人てんかん患者での長期継続投与試験 13
1.4.4 静注用製剤を支持する臨床試験 14
1.4.5 部分発作を有する成人に対する単剤療法 14
1.4.6 その他の支持するてんかんの臨床試験 15
1.5 海外における承認状況 15
1.6 日本の規制当局からの助言 15
1.6.1 機構相談の経緯 15
1.6.1.1 成人の部分発作に対する併用療法の開発 15
1.6.1.2 BRV 静注用製剤の開発 17
1.6.1.3 成人の部分発作に対する単剤療法の開発 18
1.6.2 本邦での初回承認申請の臨床データパッケージの構成 18
1.7 BRV の初回申請の概要 23
2. 生物薬剤学に関する概括評価 23
3. 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 薬物動態学的特性 24
3.1.1 吸収 24
3.1.2 分布 24
3.1.3 代謝 25
3.1.4 排泄 25
3.2 内因性要因 26
3.2.1 年齢 26
3.2.2 性別 26
3.2.3 体重 26
3.2.4 人種 26
3.2.5 腎機能障害 27
3.2.6 肝機能障害 27
3.3 外因性要因 27
3.3.1 薬物相互作用 27
3.3.1.1 CBZ との相互作用 27
3.3.1.2 LTG との相互作用 28
3.3.1.3 PHT との相互作用 28
3.3.1.4 TPM との相互作用 29
3.3.2 メタアナリシス及び母集団薬物動態解析による薬物相互作用評価 29

3.3.3 BRV と他の薬剤との相互作用 29
3.3.3.1 GFZ との相互作用 29
3.3.3.2 MDZ との相互作用 30
3.3.3.3 経口避妊薬との相互作用 30
3.3.3.4 RFP との相互作用 30
3.3.4 エタノールとの相互作用 30
3.4 母集団薬物動態モデリング及び母集団薬物動態／薬力学モデリング 30
3.4.1 部分発作を有する成人被験者を対象とした母集団薬物動態解析 30
3.5 薬力学 31
4. 有効性の概括評価 32
4.1 BRV の有効性評価に用いた試験 33
4.1.1 主要な有効性試験－併用療法 33
4.1.1.1 EP0083 試験［EP0083 CSR, EP0083 CSR Amendment］ 34
4.1.1.2 N01358 試験［N01358 CSR］ 34
4.1.1.3 N01252 試験［N01252 CSR］ 35
4.1.1.4 N01253 試験［N01253 CSR］ 36
4.1.2 有効性をサポートする試験－併用療法 37
4.1.2.1 N01114 試験［N01114 CSR］ 37
4.1.2.2 N01193 試験［N01193 CSR］ 38
4.1.2.3 N01254 試験［N01254 CSR］ 38
4.1.3 長期継続投与試験－併用療法 39
4.1.3.1 EP0085 試験［EP0085 1st Interim CSR, EP0085 2nd Interim CSR］ 39
4.1.3.2 N01379 試験［N01379 CSR Addendum］ 41
4.1.4 有効性評価に用いた試験－静脈内投与 42
4.1.4.1 EP0118 試験［EP0118 CSR］ 42
4.1.4.2 N01258 試験［N01258 CSR］ 43
4.2 全試験を通しての結果の比較と解析 44
4.2.1 試験対象集団 44
4.2.1.1 適格性基準 44
4.2.1.2 臨床試験で用いた用量 45
4.2.1.3 被験者の内訳 46
4.2.1.4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 47
4.2.2 試験を通しての有効性結果の比較 48
4.2.2.1 主要な試験の有効性の結果の比較－併用療法（EP0083 試験及び Pool E1） 48
4.2.2.2 BRV の静脈内投与－EP0118 試験及び N01258 試験 53
4.2.3 部分集団の有効性 53
4.3 長期投与に関連する有効性の結果－EP0085 試験及び N01379 試験 54
4.3.1 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率 54
4.3.2 治療に対する反応 54
4.3.3 発作消失 55
4.4 有効性のまとめ 56
5. 安全性の概括評価 56
5.1 非臨床安全性薬理試験及び毒性試験 56
5.2 臨床試験における安全性モニタリング方針 56

5.3 安全性データベースの被験者集団及び限界 57
5.3.1 安全性併合解析対象集団 57
5.3.2 安全性データベースの限界 57
5.3.3 治験薬の曝露状況 58
5.3.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な臨床試験での曝露状況 58
5.3.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での曝露状況 58
5.3.3.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での曝露状況 59
5.4 有害事象 59
5.4.1 有害事象の概要 59
5.4.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での有害事象の概要 59
5.4.1.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での有害事象の概要 60
5.4.1.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での有害事象の概要 61
5.4.2 比較的よくみられる有害事象 62
5.4.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での比較的よくみられる有害事象 62
5.4.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での比較的よくみられる有害事象 62
5.4.2.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での比較的よくみられる有害事象 63
5.4.3 試験期間別の有害事象 63
5.4.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での試験期間別有害事象 64
5.4.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での試験期間別有害事象 64
5.4.4 曝露期間別有害事象 64
5.4.4.1 部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法における安全性を裏付ける試験での曝露期間別有害事象 65
5.4.5 重症度別有害事象 65
5.4.5.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での重症度別有害事象 65
5.4.5.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での重症度別有害事象 65
5.4.5.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での重症度別有害事象 66
5.4.6 治験薬との因果関係別有害事象 66
5.4.6.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象 66
5.4.6.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象 67
5.4.6.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象 67
5.4.7 死亡 68
5.4.7.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での死亡 68
5.4.7.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での死亡 68
5.4.7.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での死亡 68

5.4.7.4 てんかんにおける原因不明の突然死 69
5.4.7.5 てんかん重積状態による死亡 70
5.4.7.6 自殺による死亡 70
5.4.7.7 死亡に関する結論 70
5.4.8 重篤な有害事象 70
5.4.8.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での重篤な有害事象 70
5.4.8.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での重篤な有害事象 71
5.4.8.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での重篤な有害事象 71
5.4.9 治験薬投与中止又は用量調節に至った有害事象 72
5.4.9.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での治験薬の投与中止に至った有害事象 72
5.4.9.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での治験薬の投与中止に至った有害事象 72
5.4.9.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での治験薬の投与中止に至った有害事象 73
5.4.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
5.4.10.1 肝毒性と関連する可能性のある有害事象 73
5.4.10.2 過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の可能性のある有害事象 74
5.5 臨床検査値 74
5.6 バイタルサイン 75
5.7 心機能に対する安全性 75
5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
5.8.1 内因性要因 75
5.8.1.1 年齢 75
5.8.1.2 性別 75
5.8.1.3 人種 76
5.8.1.4 BMI 76
5.8.1.5 腎機能障害 76
5.8.1.6 肝機能障害 76
5.8.2 外因性要因 76
5.9 妊娠及び授乳時の使用 77
5.10 過量投与 77
5.11 依存性又は薬物乱用の可能性 77
5.12 市販後データ 77
6. ベネフィットとリスクに関する結論 78
6.1 BRV のベネフィット 78
6.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与 78
6.1.1.1 十分な発作コントロールが得られていない部分発作患者に対する BRV の併用療法は有効である 78
6.1.1.2 十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する患者に対し、BRV は抗てんかん薬の使用歴や併用抗てんかん薬の剤数に関わらず、部分発作のコントロールに有効である 79
6.1.1.3 BRV は単剤療法及び併用療法において同じ用法・用量で使用できる 79

6.1.1.4 BRV の安全性プロファイルは良好で、幅広い患者集団に使用し得る 80
6.1.1.5 BRV の薬物動態プロファイルは良好で治療用量のモニタリングは不要である 81
6.1.1.6 BRV には薬物相互作用が少なく使いやすい 82
6.1.2 成人てんかん患者への BRV の静脈内投与 82
6.1.2.1 BRV 静脈内投与は一時的に経口投与が不可能な患者の治療継続を可能にする 83
6.1.2.2 BRV 経口投与を静脈内投与に切り替える、又はその逆の場合、用量の調整をせずに同じ用法・用量の維持が可能である 83
6.1.2.3 BRV 静注用製剤は医療業務上、使用しやすい薬剤である 83
6.1.2.4 BRV 静注用製剤は全世界で使用され、その安全性は確認されている 84
6.2 BRV のリスク 84
6.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与 84
6.2.1.1 自殺傾向 84
6.2.1.2 好中球減少症 84
6.2.1.3 発作の悪化 85
6.2.1.4 乱用の可能性 85
6.2.1.5 妊娠中の女性への使用 85
6.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の静脈内投与 85
6.2.3 ベネフィット／リスクのバランス 85
6.2.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与 85
6.2.3.2 成人てんかん患者への BRV の静脈内投与 86
7. 参考文献 87

表

表 1-1 本邦での部分発作の薬物治療 9
表 1-2 経口投与が一時的に不可能な時に本邦で使用される AED の注射剤及び坐剤 10
表 1-3 BRV 初回承認申請の臨床データパッケージ 20
表 1-4 本申請の概要 23
表 4-1 BRV の有効性評価に用いたデータの概要 32
表 4-2 主要評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験） 33
表 4-3 主な副次評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験） 33

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AE	Adverse event	有害事象
AED	Antiepileptic drug	抗てんかん薬
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-\infty)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BRV	Brivaracetam	ブリーバラセタム
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{ss}	Drug concentration at steady state (AUC_τ/dosing interval)	定常状態の薬物濃度（AUC_τ/投与間隔）
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
EU	Europe Union	欧州連合
f_e	Fraction of drug excreted in urine	尿中排泄率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GFZ	Gemfibrozil	ゲムフィブロジル
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
HSS/DRESS	Hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議

略語（略称）	内容	
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性統合概要
ITT	Intention-To-Treat	－
ITT POS 解析対象集団	ITT Partial-Onset Seizures Set	ITT 解析対象集団のうち、部分発作を有する被験者
IV	Intravenous	静脈内
LCM	Lacosamide	ラコサミド
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
MDZ	Midazolam	ミダゾラム
MHD	10-hydroxyoxcarbazepine	－
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PB	Phenobarbital	フェノバルビタール
PBO	Placebo	プラセボ
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDILI	Potential drug-induced liver injury	薬物性肝障害の可能性
PER	Perampanel	ペランパネル
PGN	Pregabalin	プレガバリン
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	基本語
RFP	Rifampicin	リファンピシン
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy	てんかんにおける原因不明の突然死
SV2A	Synaptic vesicle protein 2A	シナプス小胞タンパク 2A
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TQT	Thorough QT	－
TPM	Topiramate	トピラマート
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限値
US	United States	米国
VPA	Valproate	バルプロ酸
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
ZNS	Zonisamide	ゾニサミド

1. 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類

Brivaracetam（BRV; ucb 34714; (2S)-2-[(4R)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide）は、2 ピロリドン誘導体である。BRV は、脳内においてシナプス小胞タンパク 2A（SV2A）に対して高い選択的親和性を示す。SV2A への結合は BRV の抗けいれん作用の主要機序と考えられる。

1.2 てんかんと治療の選択肢

てんかんは、世界で 2 番目に多く、最も難治性な神経疾患の 1 つである。世界では約 6,500 万人がてんかんに罹患していると推定されている（Thurman et al, 2011）。

日本てんかん学会のてんかん白書によれば、先進国でのてんかんの有病率は 0.5%～0.7%である（Japan Epilepsy Society, 2016）。本邦では、てんかんの患者は約 42 万人と推定されているが（Ministry of Health, Labour, and Welfare Patient Survey, 2020）、実際はもっと多い可能性がある。有病率が 0.5%～0.7%であると仮定すると、日本人集団では約 60～90 万人がてんかんに罹患していると推定される。

部分てんかんの病因は、特発性（おそらく遺伝的素因に関連）、症候性（特定可能な病変）、又は潜因性（特定可能な脳病変又は異常がない）であると考えられる。部分発作は、単純部分発作（意識減損を伴わない）と複雑部分発作（意識減損を伴う）及び二次性全般化発作に分類されている［International League Against Epilepsy（ILAE）,1981］。ILAE の発作型分類の改訂（Fisher et al, 2017）では、てんかん発作の用語が「部分発作」から「焦点起始発作」に変更された。これらは同義語であり、脳のある部分から始まる発作を指す。BRV の臨床開発プログラムでは、「部分発作」の用語を使用しており、本承認申請のすべての文書で使用している。表 1-1 に示した様に、本邦の部分発作を有する患者に最も推奨される第一選択薬の抗てんかん薬（AED）には、カルバマゼピン（CBZ）、ラモトリギン（LTG）及びレベチラセタム（LEV）があり、ゾニサミド（ZNS）及びトピラマート（TPM）が続いている。第二選択薬の AED としては、フェニトイン（PHT）、バルプロ酸（VPA）、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール（PB）、ガバペンチン、ラコサミド（LCM）、及びペランパネル（PER）が推奨されている（Japanese Society of Neurology: Clinical Practice Guidelines for Epilepsy, 2018）。更に、LTG、LEV、LCM 及び PER は単剤療法での承認も得ている。合併症や併存症のない高齢者の部分発作には、CBZ、LTG、LEV 及びガバペンチンが推奨されており、合併症や併存症のある高齢者の部分発作には、LEV、LTG 及びガバペンチンが推奨されている。

表 1-1　本邦での部分発作の薬物治療

POS in children and adults		Recommendation grade
First line therapy	CBZ, LTG, LEV, ZNS, TPM.	A
Second line therapy	PHT, VPA, clobazam, clonazepam, PB, gabapentin, LCM, and PER.	A
POS in elderly patients		
Without comorbidities	AEDs are recommended in the following order: CBZ, LTG, LEV, gabapentin.	B
With comorbidities	AEDs are recommended in the following order: LEV, LTG, gabapentin.	B

AED=Antiepileptic drug; CBZ=Carbamazepine; LCM=Lacosamide; LEV=Levetiracetam; LTG=Lamotrigine; PB=Phenobarbital; PER=Perampanel; PHT=Phenytoin; POS=partial-onset seizures; TPM=Topiramate; ZNS=Zonisamide
Recommendation grade:
A=Highly recommended (based on at least 1 Evidence Level I [randomized controlled study or meta-analysis of randomized controlled studies])
B=Recommended (based on at least 1 Evidence Level II [well-designed comparative study or experimental study])
Source: Japanese Society of Neurology: Medical treatment guidelines in adult epilepsy. 2018; Table 1

てんかんの治療は、標準的な治療薬の中から適切な薬剤を選択し、単剤で治療を開始する。最初の単剤療法で発作のコントロールが不十分な場合は、薬剤の種類を変更し 2 ないし 3 剤目の単剤療法が行われる。これらの治療でも発作が抑制されない場合には、併用療法が行われる。併用療法では、作用機序の異なる薬剤を組み合わせることが推奨される。本邦のてんかん患者の約 20%～30%は、単剤療法又は併用療法として複数の AED を使用しているにも関わらず、コントロール不能な発作に苦しんでおり（Inoue, 2005）、有効で忍容性の良好な新規の作用機序を備えた新しい AED の必要性が依然として存在することを裏付けている。

AED による治療の目標は、完全な発作消失を達成し維持することであるため、通常、部分発作を有するてんかん患者では、1 剤以上の AED による長期継続治療が必要であると考えられている。AED による治療の中断又は中止は、発作コントロールの悪化及び発作の再発を引き起こす可能性がある。したがって、どれほど短いとしても一時的な治療の中止は避けるべきである。一方、以下の様な特定の状況下では、一時的に経口投与ができないことが予想される。

- 検査又は手術の後（全身麻酔手術、腹部手術、消化管手術等）
- 意識不明の患者（昏睡状態又は長期の発作後状態）
- 嚥下障害：誤嚥性肺炎のリスクがあるため、経口投与を避ける必要がある状態
- 消化管を介した吸収が損なわれる可能性がある消化管の合併症を有している患者

これらの状況下では、患者は AED を中止するか、発作のコントロールを維持するために投与経路を変更して同じ AED を使用し続けるか、又は別の AED に変更することになる。ただし、AED を変更する際は時間をかけて用量調整する必要があり、AED の切替え中にブレイクスルー発作が発生するリスクがある。

本邦では、経口投与以外の経路で投与できる AED の数が限られているため、AED の投与経路の変更又は別の AED への変更が困難である可能性がある（表 1-2）。したがって、BRV 経口投与を短期的に BRV 静脈内（IV）投与に切り替えることにより、経口薬を一時的に服用できない患者が BRV の投与中止や新しい AED を漸増するリスクを回避して、発作のコントロールを維持できるようになる。この代替手段により、別の AED を使用することによる発作の悪化や予期しない副作用発現の可能性が減少する。したがって、本邦での BRV 静注用製剤の導入は、一時的に BRV 経口剤を服用できない患者に投与経路を切り替える際の用量調整が不要で、BRV の治療で得られた有

効性を中断することなく維持できるという表 1-2 に記載した AED とは異なる利点を有しており、追加の重要な治療選択肢になると考える。

表 1-2　経口投与が一時的に不可能な時に本邦で使用される AED の注射剤及び坐剤

Drug name	Indications
Injections classified as AEDs based on the information on the package inserts of prescription drugs	
PHT sodium injection	• When epileptiform convulsions persist (status epilepticus) • When oral administration is not feasible and onset of epileptic seizure is highly probable (particularly under impaired consciousness, during and after operation) • When epileptiform convulsions need to be quickly suppressed
PB sodium injection, lyophilized	• Neonatal convulsion • Status epilepticus
Fosphenytoin sodium injection	• Status epilepticus • Control of epileptic seizures in brain surgery or impaired consciousness (eg, head injury) • Temporary alternative therapy for epileptic patients receiving oral PHT
LEV for iv infusion	• Status epilepticus • Alternative to LEV oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible for the following indication: POS with or without secondary generalization • GTCS in patients with epilepsy who have not obtained sufficient response to other AEDs
LCM for iv infusion	• Alternative to LCM oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible for the following indication: POS with or without secondary generalization • GTCS in patients with epilepsy who have not obtained sufficient response to other AEDs
Injections and suppositories indicated for the treatment of epilepsy	
Acetazolamide sodium injection	• Epilepsy (as adjunctive therapy when other AEDs are not sufficiently effective)
PB injection	• Epileptic convulsive seizure • Tonic-clonic seizure (generalized convulsive seizure, grand mal convulsion) and focal seizure (including Jacksonian seizure)
Diazepam injection	• Suppression of convulsions in status epilepticus
PB sodium suppository	• Improvement of febrile convulsions and epileptic seizures in epilepsy (when oral administration is difficult in children)
Diazepam suppository	• Improvement of febrile convulsions and epileptic seizures in epilepsy (in children)
Midazolam injection	• Status epilepticus

AED=Antiepileptic drug; GTCS=generalized tonic-clonic seizures; LCM=Lacosamide; LEV=Levetiracetam; PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; POS=partial-onset seizures

発作がコントロールされていない患者は、更に多くの合併症に直面する可能性がある。発作が繰り返されると、不可逆的な脳への損傷により、てんかんが進行性の経過をたどることになり得る。てんかん重積状態、発作による危険な転倒、意識消失等の生命を脅かす事象が発現し得る。更に、発作がコントロールされていない患者では、生活の質の低下（社会的障害、並びに日常生活、学校、職場、又は結婚生活での活動の妨げによる）や、予測できない発作による精神的及び心理的問題が生ずる可能性がある（Awaya et al, 1998）。

1.3 BRV 開発の根拠

最大 30%のてんかん患者は、既存のいくつかの異なる AED による単剤療法又は 2 剤以上の AED の組み合わせによる併用療法にも関わらず、発作が繰り返し起こる状態が続いている（Ventola, 2014; Nasreddine et al, 2010; Brodie and Kwan, 2001; Kwan and Brodie, 2000）。したがって、新しい作用機序を有する AED に対する明確な満たされていない医学的ニーズがある。

BRV は類薬である LEV と薬理学的に類似している。一方、BRV は LEV と比較して、SV2A に対する選択性と親和性が著しく高い（Gillard et al, 2011; Kenda et al, 2004）。また、BRV の作用機序は LEV とは対照的に、高閾値活性型のカルシウムチャネル電流及び α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸ゲート電流の阻害作用はない（Pisani et al, 2004; Margineanu and Klitgaard, 2002）。BRV は、SV2A に対するより高い親和性が、最大電撃モデル及びペンチレンテトラゾール発作モデル（Matagne et al, 2008）での発作保護と関連する結果がみられた点でも、LEV とは異なる。この 2 つのモデルは AED のスクリーニングに用いられる古典的なモデルで、LEV は不活性であった（Klitgaard et al, 1998）。てんかん重積状態のモデル（Mazarati et al, 2004）並びに部分てんかんのモデル、薬剤耐性てんかんのモデル、及び全般てんかんのモデル（Matagne et al, 2008）等の、さまざまなてんかんの動物モデルでの検討により、LEV と比較して BRV のてんかん抑制効果がより強力で完全であることが示された。また、キンドリング形成に対する BRV の抗てんかん作用も、特に治療の中止後に、キンドリングの発達に対するより強力で持続的な能力により、LEV より優れていることが示唆された。非臨床データ（ラット）は、BRV の脳への移行が LEV と比較してより速やかであることを示唆している（Naganawa et al, 2022）。

既承認の治療法で十分な発作コントロールが得られていない部分発作の被験者を対象とした臨床試験において、BRV を 50mg/日から 200mg/日の用量で併用することにより、統計学的に有意で、臨床的に重要な発作消失も含む発作回数の減少が認められた。これらの治療用量で開始した場合、BRV は効果的で忍容性も良好であった。新世代の AED の中で用量漸増を必要としない薬剤は、BRV のみである。BRV は、既存の治療法で最適にはコントロールできていない部分発作を有する患者に対し、併用療法及び単独療法により新しい選択肢を提供する。

臨床試験の結果、BRV の忍容性は特に高く、有害事象（AE）の発現割合は低く、AE による試験中止率も低かった。

臨床薬理データでは、BRV が他の薬剤や AED と臨床的に重要な相互作用を有する可能性が低いこと、及び他の薬剤や AED が BRV と臨床的に重要な相互作用を有する可能性が低いことを示した。したがって、BRV はほとんどの AED 又は他の医薬品と併用する場合に用量調整が不要なことから、BRV は患者と医師にとって使いやすい薬剤となることが期待される。

本邦で予定されている BRV の市販製剤は、即放性の、着色及び刻印加工された 25 及び 50mg のフィルムコート錠、並びに 10mg/mL 静注用製剤（25mg/バイアル）である。

1.4 BRV の臨床開発プログラムの要約

部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法としての BRV の臨床開発が、本邦での開発に先行して海外で実施された。

成人の被験者を対象とした併用療法としての BRV の安全性と有効性が、完了した海外の第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験、及び N01358 試験）で検討された。N01358 試験の最終段階で、グローバルの開発プログラムに日本が参加することになり、日本人被験者 7 例が

N01358 試験に登録された。日本人被験者 7 例全例が N01358 試験を完了し、その後、長期継続投与試験である N01379 試験に移行した。これらの臨床試験のデータに加え、本申請では、日本人被験者が含まれたアジア試験の第 III 相試験 2 試験（完了した EP0083 試験及び進行中の長期継続投与試験である EP0085 試験）の安全性と有効性のデータも提示する。EP0085 試験では、本申請のために 2 回の中間解析が計画されている。最初の中間解析に基づく中間報告書の治験総括報告書（CSR）を申請時の臨床パッケージに含め、安全性の更新情報を提供するために、2 回目の中間解析に基づく CSR を申請後に提出する。最初の中間解析は、すべての被験者が BRV に 24 週以上曝露した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をカットオフ日とし、2 回目の中間解析は、すべての被験者が BRV に 48 週以上曝露した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をカットオフ日とした。

部分発作を有する成人患者に対する BRV 単剤療法に関しては、併用療法における BRV の有効性データをモデリング＆シミュレーションにより単剤療法に外挿する開発戦略を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議（合意）し、当該適応を支持する根拠とした（CL0257、M2.7.2.3.8.4 項及び CL0532、M2.7.2.3.8.5 項）。補助的な BRV の IV 代替療法については、薬理試験で錠剤と静注用製剤のバイオアベイラビリティ（BA）が確認されており、海外の開発プログラムの N01258 試験で IV 投与の安全性が評価されている。これらの臨床試験のデータに加え、本申請では日本人健康被験者を対象とした薬理試験 1 試験（EP0117 試験）の BA データ、及び日本人被験者を含む完了した臨床試験 1 試験（EP0118 試験）の安全性データを含めた。

1.4.1　臨床試験のデザイン、実施、及び分析に対する一般的なアプローチ

本申請におけるすべての臨床薬理試験では、BRV の生物学的同等性（BE）、BA、忍容性、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）の検討に際し標準的アプローチを用いた。更に、てんかんに対する第 II/III 相試験では、BRV の有効性、安全性、及び忍容性の検討に際し標準的アプローチを用いた。主要なアプローチには、プラセボ（PBO）対照の使用、無作為化された投与群、並行群、二重盲検試験デザイン、及び標準的な統計学的評価を含めた。

すべての臨床試験は、適用される最新版の規制当局及び医薬品規制調和国際会議（ICH）－医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の要件、ヘルシンキ宣言の原則に由来する倫理原則、及び試験参加国の法律、並びに ICH ガイドライン及び GCP ガイドラインに従って実施した。

1.6 項に詳述したように、申請者は BRV の開発中に複数回にわたり PMDA に助言を求め、BRV 臨床開発プログラムのアプローチを日本の臨床試験ガイドラインに合わせてきた。

統計解析はすべて、固定されたデータベースが利用可能になる前、及び盲検試験では盲検を解除したデータが利用可能になる前に完成した解析計画に従って実施された。二重盲検の PBO 対照試験では、いずれも中間解析は実施しなかった。

1.4.2　臨床薬理試験

BRV の臨床薬理試験プログラムには、単回及び反復投与用量漸増試験、放射性標識体を用いたマスバランス試験、局所腸管吸収試験、BA/BE 及び食事の影響を評価した試験、AED 及び非 AED［経口避妊薬、ミダゾラム（MDZ）、ゲムフィブロジル（GFZ）、リファンピシン（RFP）］を使用した薬物相互作用（DDI）試験、特殊集団［高齢被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者、及びシトクロム P450（CYP）2C19 遺伝子型を同定された被験者］を対象とした試験、Thorough QT（TQT）試験、乱用傾向性評価試験、並びにエタノールとの相互作用試験が

含まれる。探索的な PD 試験も実施されている。更に、母集団 PK（Population PK）モデリング及び母集団 PK/PD（Population PK/PD）モデリングを検討した。

PMDA と合意して本申請の臨床データパッケージに評価試験及び参考試験として含めた臨床薬理試験を表 1-3 に記載した。

1.4.3　部分発作を有する成人に対する併用療法

1.4.3.1　部分発作を有する成人での第 II/III 相試験

16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象とした BRV 固形経口製剤の臨床開発は、用量設定試験 2 試験、主要な第 III 相試験 4 試験、及び安全性試験 1 試験で構成される。

- N01114 試験及び N01193 試験：1 日 2 回の BRV 5～150mg/日の経口投与の有効性と安全性を評価するためにデザインされた 2 つの第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量漸増試験
- EP0083 試験、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験：1 日 2 回の BRV 50～200mg/日の経口投与の有効性と安全性を評価するためにデザインされた 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象とした 4 つの主要な第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、固定用量試験。EP0083 試験には日本人と他のアジア人の被験者が登録され、N01358 試験には 7 例の日本人被験者が含まれた。
- N01254 試験：BRV 20～150mg/日の追加の安全性及び忍容性データを取得するための、補助的な第 III 相、PBO 対照、用量可変試験

試験デザインの説明は、4.1 項に記載した。

1.4.3.2　成人てんかん患者での長期継続投与試験

成人てんかん患者に対する BRV の長期的な安全性と有効性の維持を評価するために、長期継続投与試験 6 試験（1 試験が進行中、5 試験が完了）を実施した。長期継続投与試験では、治験担当医師は BRV と併用 AED の投与量を調整可能であった。なお、BRV の用量については、N01358 試験で 200mg/日の用量が導入された以降、すべての長期継続投与試験で BRV を 50mg/日から最大用量の 200mg/日まで任意用量で投与することが可能であった。

- EP0085 試験には、EP0083 試験から移行した部分発作を有する被験者（日本及びその他のアジアの成人被験者）、N01379 試験から移行した 7 例の日本人被験者、及び直接登録された日本人被験者が含まれた。
- N01379 試験には、N01358 試験（部分発作を有する患者を対象とした併用療法、日本人被験者 7 例を含む）から移行した被験者及び N01258 試験（局在関連性てんかん又は全般てんかん及び症候群を有する患者を対象に静注用製剤を用いた安全性及び忍容性確認試験）から移行した被験者が含まれた。
- N01125 試験には、BRV の第 II 相及び第 III 相試験（N01114 試験、N01187 試験、N01236 試験、N01252 試験及び N01254 試験）から移行した部分発作、全般発作、又はウンフェルリヒト・ルントボルク病の被験者が含まれた。
- N01199 試験には、N01193 試験、N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験から移行した部分発作又は全般発作の被験者が含まれた。

- N01315 試験には、2 つの単剤療法への切替え試験（N01276 試験及び N01306 試験）から移行した部分発作の被験者が含まれた。
- N01372 試験は成人被験者を対象とした第 IIIb 相長期継続投与試験であり、N01395 試験（行動の有害事象のため、LEV からの切替えを予定しているてんかん患者を対象とした BRV の第 IIIb 相コア試験）から移行した被験者が含まれた。

すべての長期継続投与試験が本剤の承認申請での安全性データに寄与したが、部分発作の有効性データに寄与したのは長期継続投与試験 4 試験（EP0085 試験、N01379 試験、N01125 試験、及び N01199 試験）のみであった。なお、N01125 試験、N01199 試験、N01315 試験、及び N01372 試験は、PMDA と合意した臨床データパッケージには含まれていないため、本申請では詳述しない。

1.4.4 静注用製剤を支持する臨床試験

静注用製剤は、臨床試験 5 試験により裏付けられた。健康被験者を対象とした 3 試験（EP0117 試験、N0125A/B 試験、及び EP0007 試験）、及びてんかんの被験者を対象とした 2 試験（EP0118 試験及び N01258 試験）である。

- EP0117 試験は、第 I 相、無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー試験であり、日本人健康男性被験者に BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与した時と、BRV 錠剤 100mg（50mg 錠×2）を経口投与した時の PK を評価した。
- N01256A 試験は、第 I 相、無作為化、単施設、非盲検、3 期クロスオーバー、BA/BE 試験であり、BRV の 3 つの異なる製剤（10mg 錠剤、15 分間点滴 IV 投与用の 10mg 注射液、及び 12 秒間急速 IV 投与用の 10mg 静注用製剤）を健康被験者に単回投与した。
- N01256B 試験は、第 I 相、非無作為化、単施設、非盲検、安全性評価試験で、男性及び女性に BRV を 25～150mg の漸増する 4 段階の用量で、急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与した。血漿中の代謝物の曝露量は、経口投与時と同程度であった。
- EP0007 試験は、第 I 相、無作為化、単施設、非盲検、5 期クロスオーバー、単回投与、BA/BE 試験であり、BRV 100mg 静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与及び BRV 錠剤（50、75、及び 100mg）を 25 例の健康被験者で検討した。主な目的は、BRV 100mg 静注用製剤と BRV 100mg 市販予定錠剤及び臨床開発で使用された BRV 50mg 錠剤の絶食条件下での BA を評価することであった。
- EP0118 試験は、第 III 相、多施設、非盲検試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人被験者を対象に、BRV 経口剤の代替治療として BRV を 50mg/日から 200mg/日の範囲で IV 投与した時の安全性と忍容性を評価した。
- N01258 試験は、第 III 相、無作為化、多施設、非盲検、並行群間試験であり、16 歳以上 70 歳以下のてんかん（部分発作又は全般発作）の被験者を対象に、BRV を 1 日 2 回、15 分間点滴 IV 投与及び急速 IV 投与した時の安全性と忍容性を評価した。

1.4.5 部分発作を有する成人に対する単剤療法

国際共同、無作為化、多施設、二重盲検、並行群間、ヒストリカルコントロール、単剤療法への切替え試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）で、部分発作（二次性全般化発作を含む）

を有するてんかん患者を対象に、BRV の有効性及び安全性を評価した。中間解析が行われた後、盲検を解除した試験データのレビューが独立データモニタリング委員会で実施され、試験の無益性が結論付けられた。その後、治験依頼者は、二次的な感度分析の結果と、終了時に両試験が有効性解析で肯定的な結果を示す可能性が低いことに基づいて、試験を終了する決定を下した。試験を終了するという決定は、単剤療法としての BRV の有効性を損なうものではなく、BRV の単剤療法としての有効性は外挿によって示され（CL0257、M2.7.2.3.8.4 項及び CL0532、M2.7.2.3.8.5 項）、更なる BRV 単剤療法の臨床試験の必要性は排除された。

1.4.6 その他の支持するてんかんの臨床試験

探索的試験で、非精神病性行動症状の副作用のために LEV から BRV に切り替えたてんかん患者での有効性を検討した。N01395 試験は、第 IIIb 相、非盲検、多施設、治療的試験であり、これらの副作用のために LEV を中止した後、BRV 錠剤の 1 日 2 回投与に切り替えたてんかん患者（部分発作及び全般発作）での非精神病性行動症状の副作用の軽減を評価した。試験に適格な被験者は、増量期間を経ることなく BRV 200mg/日で治療期間を開始した。有効性と忍容性に基づき、BRV 50～200mg/日の範囲内での用量調整が許容された。

1.5 海外における承認状況

2016 年から 2022 年にかけて、欧州連合（EU）、米国（US）、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、コロンビア、香港、イスラエル、メキシコ、カタール、サウジアラビア、台湾、トルコ、及びアラブ首長国連邦では 16 歳以上、スイス及びカナダでは 18 歳以上のてんかん患者を対象に、部分発作に対する併用療法として BRV の経口剤及び静注用製剤が承認されている（経口製剤 51 ヵ国、静注用製剤 47 ヵ国）。US では、BRV は 2017 年 9 月に、16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法としても、外挿に基づいて承認を取得した。

1.6 日本の規制当局からの助言

1.6.1 機構相談の経緯

BRV は、EU 及び US で成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療薬として承認されていることから、申請者（UCB 社）は、本邦での承認申請に必要な臨床データを収集するための戦略を練り、開発の各段階において PMDA に助言を求めた。その経緯を以下に要約する。

1.6.1.1 成人の部分発作に対する併用療法の開発

UCB 社は、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV 併用療法に関する本邦での承認取得に向けての開発戦略について、PMDA との[redacted]（オーファン以外）（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。相談時に、東アジアグローバル試験（N01369 試験）を日本、中国及び大韓民国で実施することについて合意した。N01369 試験はそれまでに得られた第 I/IIa 相試験の結果に基づくものであった。N01369 試験は、治療用量として計画された最小用量及び最大用量を反映した BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群、並びに PBO 群の 3 群で実施されることとなった。N01369 試験の治験実施計画書について主要な有効性評価項目及び登録予定被験者数を含めた妥当性について PMDA の合意が得られ、併せて N01369 試験の結果を申請時

のデータパッケージに含めることを合意した。PMDA からは、日本人集団での BRV 100mg/日の有効性及び安全性を補助的に評価するため、その時点で進行中であったグローバル試験（N01358 試験）に部分発作を有する日本人被験者を登録することを助言された。この助言に従い、N01358 試験は日本を含むよう拡大され、日本人被験者 7 例が登録された。

その後、中国での臨床開発環境が著しく変化し、UCB 社は開発戦略を再検討することになった。結果として、日本、中国及び大韓民国で実施する計画であった N01369 試験は、日本、台湾、タイ、シンガポール、フィリピン及びマレーシアでのアジア地域の臨床試験（EP0083 試験）に置き換えられ、小児（4～16 歳）と成人（16～80 歳）の双方の患者を含めそれらを単一の集団として評価することとなった。更に、試験対象集団は過去に LEV の投与を受けたことがない患者に限定することが計画された。この計画については、[redacted]（オーファン以外）（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び[redacted]（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で検討された。これらの相談では、EP0083 試験のデザイン、全体及び日本人被験者の登録例数、及び臨床データパッケージに加え、EP0083 試験後の長期継続投与試験である EP0085 試験での日本人被験者の登録例数を含めた開発戦略について PMDA と協議した。これらの議論の結果を以下に要約する。

[redacted]

上記の議論の結果に基づき、成人を対象とした第 III 相の臨床開発プログラムは、EP0083 試験が 2017 年 3 月 31 日、EP0085 試験が 2017 年 4 月 28 日に治験届を提出して開始された。

その後、EP0083 試験と EP0085 試験の治験実施計画書の改訂に関して、個別の機構相談を実施している。UCB 社は、EP0083 試験の治験実施計画書の改訂に関し議論するための[redacted]（オーファン以外）（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。当該面談では、EP0083 試験の目標被験者数を治療効果の想定を基に再計算すること及び試験の進捗が極めて遅いことを考慮に入れて解析方法を改訂することの妥当性、治験参加国として中国を加えること、並びに日本人の目標被験者数の算出方法を変更することの妥当性について PMDA と協議した。これらの議論の結果を以下に要約する。

[redacted]

UCB 社は、EP0085 試験の治験実施計画書の改訂を議論するための[redacted]（オーファン以外）（[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。当該面談では、EP0085 試験での直接登録に必要な日本人の目標被験者数、直接登録に対応するための試験デザインの変更、及び直接登録例の適格基準の妥当性について、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（1995 年 5 月 24 日薬審第 592 号）」に基づき、PMDA と協議した。これらの議論の結果を以下に要約する。

[redacted]

1.6.1.2　BRV 静注用製剤の開発

UCB 社の[redacted]（オーファン以外）（[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には、経口投与が困難となったてんかん患者での経口製剤に対する一時的な代替治療を適応とする BRV 静注用製剤の開発戦略についての議論が含まれた。当該面談では、BRV 静注用製剤の承認に向けた臨床データパッケージの構成及び開発戦略について PMDA に助言を求めた。相談事項には、日本人健康成人男性を対象とした BRV 静注用製剤の薬理試験（EP0117 試験）での評価方法と、進行中の EP0085 試験に参加している被験者での錠剤から静注用製剤に切り替えた時の安全性を主に評価する臨床試験（EP0118 試験）の目標被験者数に関する事項が含まれた。これらの議論の結果を以下に要約する。

[redacted]

[redacted]

上記の議論の結果に基づき、BRV 静注用製剤の臨床開発プログラムは、EP0117 試験が 2018 年 2 月 22 日、EP0118 試験が 2018 年 7 月 13 日に治験届を提出して開始された。

1.6.1.3　成人の部分発作に対する単剤療法の開発

UCB 社の[redacted]（オーファン以外）（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及び[redacted]（#[redacted]：実施日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では、部分発作を有するてんかん患者への BRV 単剤療法の適応を併用療法から単剤療法に外挿することにより取得するための開発戦略について議論された。当該面談では、外挿戦略の妥当性及び単剤療法の適応取得に向けた臨床データパッケージの構成について PMDA に助言を求めた。これらの議論の結果を以下に要約する。

[redacted]

上記の議論の結果に基づき実施された BRV の PK/PD モデルの解析結果については、M2.7.2.3.8.5 項に示した。

1.6.2　本邦での初回承認申請の臨床データパッケージの構成

初回承認申請として PMDA と合意した最終的な臨床データパッケージを表 1-3 に示す。

生物薬剤学及び臨床薬理学に関する資料としては、日本人健康成人を対象とした錠剤の PK 試験（N01209 試験パート A/パート B）、静注用製剤（急速 IV 及び点滴 IV 投与）と錠剤の BA 試験（EP0117 試験）、健康成人での錠剤の BA（食事の影響）試験（N01287 試験）、各種の DDI 試験（計 12 試験）、心機能への影響を評価した TQT 試験（N01233 試験）、依存性試験（N01295 試験）、腎機能障害患者を対象とした PK 試験（N01109 試験）、肝機能障害患者を対象とした PK 試験（N01111 試験）、高齢者を対象とした PK 試験（N01118 試験）を評価資料として含めた。その他の第 I 相試験及び PD 試験（計 9 試験）を参考資料として含めた。

成人を対象とした臨床的有効性及び臨床的安全性を評価した資料には、申請する適応症に関連した用法・用量選択の主要な根拠となる日本人患者を登録した第III相臨床試験（N01358 試験及び EP0083 試験）を評価資料として含めた。その他の第 II 相及び第 III 相試験（計 5 試験）は参考資料として含めた。日本人の長期投与データとして、日本人患者を登録した長期継続投与試験（N01379 試験及び EP0085 試験）を評価資料として含めた。

BRV 静注用製剤については、IV 投与と経口投与について AUC が類似性の基準に合致したため、臨床的有効性及び安全性の資料に本邦で実施した第 III 相試験（EP0118 試験）を評価資料として含めた。

単剤療法については、併用療法から外挿する戦略のもと、日本人を含むアジア人のデータを用いた Population PK/PD 解析（CL0532）の結果を評価資料として、第 III 相試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）を参考資料として含めた。

更に、EU/US の申請時に使用された Integrated Summary of Efficacy（ISE）及び Integrated Summary of Safety（ISS）、海外の市販後データ、並びに薬物乱用評価の報告書（N01337）も 5 項に参考資料として含めた。

表 1-3 BRV 初回承認申請の臨床データパッケージ

Region	Study type	Study number	Study description	Evaluation or reference data	Japanese enrollment (yes/no)
Japan	Phase 1 study	N01209A/B	Single-dose → repeated-dose (PBO: 2, BRV: 8) Part A: Single-dose (PBO, 2.5, 10, 25, 50, and 100mg) Part B: Repeated-dose (PBO, 5mg/day, 20mg/day, and 100mg/day; bid for 10 days)	Evaluation	yes
EU & US	Phase 1 studies	N01066	Study evaluating the safety, PK, and PD in single-dose administration (10, 20, 40, 80, 150, 300, 600, 1000, and 1400mg; capsules without diluent)	Reference	no
		N01067	Study evaluating the safety and PK in repeated-dose oral administration (200, 400, and 800 mg bid; repeated-dose for 2 weeks; capsules without diluent)		no
		N01068	Mass balance study (150mg; single dose; capsules without diluent)		no
		N01075	Food interaction study (150mg; single dose; capsules without diluent)		no
		N01185	Study evaluating absorption site of the gastrointestinal tract using Enterion™ capsules (200mg; single dose; capsules with diluent and drug substance)		no
		N01256B	Safety assessment study of four escalating doses of BRV administered via 2 formulations		no
EU & US	BA/BE studies	N01287	Study evaluating BA (food interaction) and BE of tablets (50mg; single-dose 5-way cross-over; oral solution, capsules with diluent, tablets)	Evaluation	no
		EP0007	Safety assessment study of 4 escalating doses of BRV administered via 2 formulations	Reference	no
		N01256A	Dose availability study of different formulations (tablet and injection) of BRV	Reference	no
Japan	BA/BE study	EP0117	Safety assessment study evaluating the similarity of the PK between tablet and injection	Evaluation	yes
EU & US	DDI studies	EP0041	Study evaluating interaction with ethanol (200mg; single dose; tablets)	Evaluation	no
		N01080	Study evaluating interaction with oral contraceptive (400mg bid; repeated dose for 20 days; capsules without diluent)		no
		N01081	Study evaluating interaction with CBZ (400mg bid; repeated dose for 12 days; capsules without diluent)		no
		N01082	Study evaluating interaction with PHT (400mg bid; repeated dose for 12 days; capsules without diluent)		no
		N01133	Study evaluating interaction with CBZ in epilepsy patients (100, 200, and 400mg bid; repeated dose for 4 weeks; capsules with diluent)		no
		N01135	Study evaluating interaction with CBZ and VPA in epilepsy patients (100, 200, and 400mg bid; repeated dose for 4 weeks; capsules with diluent)		no
		N01170	Study evaluating interaction with TPM (400mg bid; repeated dose for 12 days; capsules with diluent)		no
		N01171	Study evaluating interaction with LTG (400mg bid; repeated dose for 12 days; capsules with diluent)		no
		N01172	Study evaluating interaction with PHT in epilepsy patients (200mg bid for 3 days, 400mg bid for 3 weeks, 300mg bid for 1 week, 200mg bid for 1 week, 100mg bid for 1 week; capsules with diluent)		no

Region	Study type	Study number	Study description	Evaluation or reference data	Japanese enrollment (yes/no)
		N01259	Study evaluating interaction with gemfibrozil and rifampicin (150mg; single dose × 2; tablets)		no
		N01261	Study evaluating interaction with midazolam (5, 50, and 150mg bid; repeated dose for 6.5 days)		no
		N01282	Study evaluating interaction with oral contraceptive (100mg bid; repeated dose for 28 days; capsules with diluent)		no
	PD studies	N01069	Study in photosensitive participants with epilepsy (10, 20, 40, 80mg; single dose; capsules without diluent)	Reference	no
		N01233	Thorough QT study (150 and 800mg bid, repeated dose for 7 days; tablets)	Evaluation	no
		N01295	Dependence study (50, 200, and 1000mg; single dose; capsules without diluent)	Evaluation	no
	Special population studies	N01109	PK study in renal impairment participants (200mg; single dose; capsules without diluent)	Evaluation	no
		N01111	PK study in hepatic impairment participants (100mg; single dose; capsules with diluent)	Evaluation	no
		N01118	PK study in healthy elderly participants (400mg bid; repeated dose for 10 days; capsules without diluent)	Evaluation	no
	Phase 2 studies	N01114	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 52, BRV 50mg/day: 53, and 150mg/day: 52)	Reference	no
		N01193	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 54, BRV 5mg/day: 50, 20mg/day: 52, and 50mg/day: 52)	Reference	no
	Phase 3 studies	N01252	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 100, BRV 20mg/day: 99, 50mg/day: 99, and 100mg/day: 100)	Reference	no
		N01253	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 96, BRV 5mg/day: 96, 20mg/day: 99, and 50mg/day: 101)	Reference	no
		N01254	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study including generalized epilepsy patients (Adjunctive therapy; PBO: 108, BRV optional titration up to 150 mg/day: 323)	Reference	no
Japan, Asia, US, & EU		N01358	PBO-controlled, double-blind, parallel-group comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 261, BRV 100mg/day: 253, and 200mg/day: 250)	Evaluation	yes
		N01379	Long-term extension study in epilepsy patients (Adjunctive therapy; optional titration up to 200mg/day)	Evaluation	yes
Japan & Asia		EP0083	PBO-controlled, parallel-group, double-blind comparative study (Adjunctive therapy; PBO: 168 (plan), BRV 50mg/day: 168 (plan), and 200mg/day: 168 (plan))	Evaluation	yes
		EP0085	Long-term follow-up study from Study EP0083 (Adjunctive therapy; BRV 50 – 200mg/day: 124 (plan))	Evaluation	yes
Japan		EP0118	Open-label, noncomparative study in Japanese epilepsy patients with POS (evaluating the safety and tolerability upon switching the administration route)	Evaluation	yes
EU & US		N01258	Open-label, uncontrolled study in epilepsy patients (Evaluating the safety and tolerability of brivaracetam injection administered at different infusion rates prior to tablet administration and after switching the administration route from tablet)	Reference	no

Region	Study type	Study number	Study description	Evaluation or reference data	Japanese enrollment (yes/no)
		N01276	Assessment of efficacy and safety of BRV 50 and 100mg/day in switching to monotherapy	Reference	no
		N01306	Assessment of efficacy and safety of BRV 50 and 100mg/day in switching to monotherapy	Reference	no
		N01395	Open-label, single-arm study in participants with epilepsy (adjunctive therapy; BRV 200mg/day: 29)	Reference	no
NA	Population PK and PK/PD analyses	CL0027	Model-based exposure-response population analysis of BRV in adult patients with POS	Reference	no
		CL0028	Retrospective population PK analysis of BRV in epileptic adult participants in 2 Phase 2 and 3 Phase 3 Studies in POS	Reference	no
		CL0178	Population PK analysis of the PK interaction of BRV with concomitant AEDs in adult participants with POS	Reference	no
		CL0257	Population PK/PD characterization for the purpose of obtaining information on BRV monotherapy	Reference	no
		CL0532	Population PK/PD analysis including Japanese adult data from EP0083 for the purpose of obtaining information on BRV monotherapy (utilizing data from the Asian population)	Evaluation	yes
NA	Additional materials	ISE	Integrated Summary of Efficacy (prepared 14 Oct 2014)	Reference	no
		ISS	Integrated Summary of Safety (prepared 18 Sep 2015)	Reference	no
		ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	Reference	yes
		—	Periodic Safety Update Report	Reference	no
		N01337	Drug abuse liability evaluation	Reference	no

AED=Antiepileptic drug; BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; bid=twice daily; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; ISE=Integrated Summary of Efficacy; ISS=Integrated Summary of Safety; LTG=Lamotrigine; NA=not applicable; NDA=New Drug Application; PD=Pharmacodynamic(s); PHT=Phenytoin; PK=Pharmacokinetic(s); PBO=Placebo; POS=partial-onset seizures; TPM=Topiramate; VPA=Valproate

1.7　BRV の初回申請の概要

今回の承認申請の目的は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対する BRV 経口錠剤の適応を取得すること、及び経口投与が一時的に不可能な場合に、これらの患者における BRV 経口剤の代替として BRV 静注用製剤の適応を取得することである。

BRV の単剤療法又は併用療法として提案している本申請の概要を表 1-4 に示す。

表 1-4　本申請の概要

Item	Content
Product name	BRIVIACT® Tablets 25 and 50mg
Application category	Prescription drug (1) New Medical Entity
INDICATIONS AND USAGE	POS in epilepsy patients with or without secondary generalization
DOSAGE AND ADMINISTRATION	The recommended starting BRV dosage is 50mg/day, administered orally in 2 equally divided doses. However, the dosage should be modified according to the patient's condition up to the maximum dose of 200mg/day.
Product name	BRIVIACT® for iv injection 25mg
Application category	Prescription drug (1) New Medical Entity
INDICATIONS AND USAGE	Alternative to BRV oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible for the following indication: POS in epilepsy patients with or without secondary generalization
DOSAGE AND ADMINISTRATION	When switching from oral BRV, the usual iv administration should be equivalent to the total daily dosage and frequency of the oral administration, given over a period of 2 to 15 minutes. When BRV is administrated iv before using oral BRV formulation the usual BRV dosage is 50mg/day, in 2 equally divided doses, administrated iv over a period of 2 to 15 minutes per dose. Doses of BRV may be modified according to the patient's condition up to a maximum daily dose of 200mg/day.

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous(ly); NDA=New Drug Application

2.　生物薬剤学に関する概括評価

本邦では、BRV の市販予定製剤として、2 製剤［即放性の[redacted]及び[redacted]された 25mg 及び 50mg のフィルムコート錠、並びに 10mg/mL 静注用製剤（25mg/バイアル）］を申請する。

M2.7.1 項に示したとおり、BRV の様々な臨床開発用製剤と市販予定製剤の PK を比較するため BA/BE 試験を 4 試験実施した（M2.7.1 表 4-8）。

- EP0117 試験では、BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与した時の曝露量が錠剤（BRV 50mg 錠剤×2）の経口投与時と同程度であり、AUC が BE の許容範囲内であった。C_{max} は経口投与時と比較して急速 IV 投与及び点滴 IV 投与時に上昇した（M2.7.1.2.2.1 項）。
- N01256A 試験では、BRV 10mg 静注用製剤（50mg/分で急速 IV 投与）と BRV 10mg 錠剤の BE、並びに BRV 10mg 静注用製剤（15 分間点滴 IV 投与）と BRV 10mg 錠剤の BE が確認された（M2.7.1.2.2.2 項）。
- EP0007 試験では、BRV 10mg、75mg 及び 100mg 市販予定錠剤と対照製剤の BRV 50mg 臨床開発用錠剤の BE が確認された。BRV 100mg 静注用製剤を 50mg/分で急速 IV 投与した時の曝露量は、BRV 50mg 臨床開発用錠剤及び BRV 100mg 市販予定錠剤の経口投与時と同程度であり、AUC が BE の許容範囲内であったが、C_{max} は経口投与時と比較して IV 投与時に上昇した（M2.7.1.2.2.3 項）。

- N01287 試験では、検討したすべての製剤［50mg 経口液剤、25mg カプセル剤×2、50mg カプセル剤、50mg 錠剤（絶食下投与）、50mg 錠剤（食後投与）］での BE が示された（M2.7.1.2.2.4 項）。

臨床開発用の BRV カプセル剤及び錠剤について、マルチメディア溶出試験で同等性が示され、in vivo の BE 試験のバイオウェーバーを申請する（M2.7.1.1.2.1 項）。本邦のガイドラインに従い、処方 F4（M2.7.1 表 1-4 参照）と BRV 25 及び 50mg 市販予定錠剤の BE が溶出試験で確認された。

BRV の BA 及び PK に対する食事の影響について、高脂肪食の朝食摂取後又は絶食下で BRV の経口カプセル剤（粉末の活性物質を賦形剤無添加で硬ゼラチンカプセルに充填）を投与した探索的な食事の影響評価試験（N01075 試験、M2.7.2.2.5.3.1 項）で評価した。また、BRV の PK に対する食事の影響について、BA/BE 試験（N01287 試験、M2.7.2.2.5.3.2 項）で食後及び絶食下で BRV（賦形剤添加の 50mg フィルムコート錠）を投与し評価した。いずれの試験でも、高脂肪食の影響で BRV の C_{max} は低下したが、吸収量に変化はなかった。

3.　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態学的特性

3.1.1　吸収

経口投与時の BRV の吸収を評価した試験（N01068 試験及び N01185 試験）の結果から、BRV は速やかかつ完全に吸収され、絶対的 BA はほぼ 100%であることが裏付けられた（M2.7.2.3.2 項）。BRV の PK は、10～600mg 以下の用量範囲で用量比例的であった。

N01256A 試験及び EP0007 試験で BA を比較した結果、BRV の AUC の平均値が IV 投与時と経口投与時で同程度であったことから、BRV の錠剤の高い絶対的 BA（ほぼ 100%）が示された。EP0007 試験で BRV 100mg 市販予定錠剤を絶食下で投与した時の t_{max} の中央値はおおむね 1 時間（範囲：0.5～3 時間）であった。

更に、EP0117 試験では、日本人被験者で BRV の静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与した時と BRV 錠剤の絶対的 BA が同程度であった。日本人被験者を対象とした EP0117 試験での t_{max}（範囲：0.08～0.50 時間）は、非日本人被験者を対象とした BRV の t_{max} と同程度であった。

BRV の AUC に対する食事の影響はないため、錠剤を用いた試験結果に基づく血漿中 BRV 濃度の平均値に食事による影響は認められなかった。高脂肪食の摂取による C_{max} の低下及び t_{max} の延長は臨床的に重要ではないと判断され、BRV は食事の有無に関わらず服用可能である。

3.1.2　分布

BRV の分布を評価した試験の結果から、BRV の PK は一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルに従い、明確な分布過程はないことが裏付けられた（M2.7.2.3.3 項）。V_z/F は 0.5L/kg であり、体内総水分量に近い値であった。唾液中 BRV 濃度は血漿中 BRV 濃度と同程度であった。

N01209 試験パート A 及びパート B 並びに EP0117 試験の日本人被験者では、比較したすべての製剤で V_z/F が同程度であった。N01209 試験パート A では、5 つの異なる用量で BRV 錠剤を単回投与した時の V_z/F が同程度であった（範囲：0.623～0.660L/kg）。N01209 試験パート B では、3

つの異なる用量で BRV 錠剤を 1 日 2 回反復投与した時の Day 1 の V_z/F は 3 用量間で同程度であり（範囲：0.696～0.799L/kg）、Day 12 でも同程度であった（範囲：0.455～0.471L/kg）。EP0117 試験では、V_z 又は V_z/F が錠剤及び静注用製剤（急速 IV 投与、点滴 IV 投与）投与時に同程度であった。

日本人及び非日本人被験者で、分布容積に一貫した差は認められなかった（M2.7.2.3.6.2 項）。

3.1.3　代謝

BRV の代謝物を評価した試験の結果から、BRV の主要な代謝経路はアセトアミド基のカルボン酸への CYP に依存しない加水分解であり、加水分解酵素が触媒すると考えられることが裏付けられた（M2.7.2.3.4 項）。二次的な代謝経路は CYP2C19 が触媒する ω-1 水酸化体への ω1-水酸化である。この 2 つの代謝経路を経て ω-1 ヒドロキシ酸体が産生される。これら 3 つの代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体）は薬理学的に非活性である。治療用量を超える BRV 800mg/日を投与した時に限り、BRV のクリアランス（CL）が 14%増加し、弱い代謝性自己誘導が認められた。BRV のキラル反転のエビデンスはない。

誘導剤である CBZ 併用時の BRV、カルボン酸体及び ω-1 水酸化体の AUC には、それぞれ−29%、−38.4%及び+17%の変化が認められた（M2.7.2.2.5.1.1.1 項）。また、誘導剤である RFP 併用時の BRV、カルボン酸体及び ω-1 水酸化体の AUC には、それぞれ−45%、−53%及び+107%の変化が認められた（M2.7.2.2.5.1.5 項）。

Population PK モデリング（CL0028 解析）では、肝酵素誘導作用を有する AED である CBZ、PHT 及び PB の併用により、部分発作を有する被験者での BRV の全身クリアランスが顕著に増加（20%超）した結果、定常状態での血漿中 BRV 濃度が低下したことが示された（M2.7.2.3.4 項）。弱い肝酵素誘導作用を有する AED であるオクスカルバゼピン（OXC）並びに AED 以外の CYP3A4 及び CYP2C19 阻害剤の併用は、血漿中 BRV の全身クリアランスに影響を及ぼさなかった。これらの結果は、Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリングである CL0257 解析及び CL0532 解析の結果からも裏付けられた。

3.1.4　排泄

BRV の排泄を評価した試験の結果から、健康成人に BRV を投与した時の BRV の $t_{1/2}$ は約 9 時間であり、治療用量を超える BRV 800mg/日を反復投与した時には 6.3 時間に短縮した（M2.7.2.3.5 項）。放射標識マスバランス試験（N01068 試験）では、血漿中 BRV の CL/F は 0.77mL/分/kg、CL_R は 0.0665mL/分/kg であり、腎クリアランスは全身クリアランスの 10%未満であった。BRV 投与後 72 時間に投与量の 95%超（未変化体は 9%未満）が尿中に排泄された。糞中及び呼気中への排泄は投与量の 1%未満であった。

日本人被験者でも同様の結果が得られた。N01209 試験パート A で BRV を単回経口投与した時の BRV 未変化体の累積 f_e の平均値は、BRV 25mg 投与の 7.51%から BRV 10mg 投与の 10.7%の範囲内であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 9.34 時間であった。累積 f_e 及び CL_R は BRV の投与量に依存しなかった。単回経口投与後に反復経口投与をした N01209 試験パート B では、Day 12 の累積 f_e は約 13%、CL_R は約 0.08mL/分/kg であった。BRV 及びその 3 つの代謝物の累積 f_e-時間プロファイルから、尿中排泄は Day 12 の BRV 最終投与後 48 時間までにほぼ完了することが示された。EP0117 試

験で BRV を単回投与した時の CL 又は CL/F 及び $t_{1/2}$ は 3 つの投与方法（急速 IV 投与、点滴 IV 投与、経口投与）で同程度であった。

3.2 内因性要因

3.2.1 年齢

BRV を経口又は IV 投与する時に年齢による用量調節は不要である。健康高齢被験者（65～79 歳）を対象とした PK 試験（N01118 試験）の結果、年齢による影響は認められず、用量調節は不要であることが確認された。更に、部分発作を有する成人被験者を対象に年齢を共変量として評価した Population PK 解析（CL0028 解析、M2.7.2.3.8.1 項）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす年齢の影響は小さく（20%未満）、N01118 試験の結果が裏付けられた（M2.7.2.3.6.1.1 項）。

3.2.2 性別

健康成人被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（N01287 試験）及び健康高齢被験者を対象とした試験（N01118 試験）の結果から、体重で補正した BRV のクリアランスは男女間で同程度であり、性別による用量調節は不要であることが示された。更に、部分発作を有する成人被験者を対象に年齢を共変量として評価した Population PK 解析（CL0028 解析）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす性別の影響は小さく（20%未満）、臨床薬理試験の結果が裏付けられた（M2.7.2.3.6.1.2 項）。

3.2.3 体重

CL0028 解析及び CL0257 解析（M2.7.2.3.8 項）で、体重は血漿中 BRV のクリアランス及び分布容積に対する重要な共変量として特定されたが、固定用量レジメンで成人被験者を対象に有効性及び安全性を評価した第 II 相及び第 III 相試験では、体重は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。したがって、成人では体重による用量調節は不要と結論付けられた（M2.7.2.3.6.1.3 項）。

3.2.4 人種

日本人及び非日本人の PK パラメータの試験間比較から、BRV 錠剤を投与した時の PK パラメータに人種による差は認められなかった（M2.7.2.3.6.2 項）。BRV 静注用製剤を投与した時の C_{max} は、白人被験者と比較して日本人成人被験者で高かったが、他の PK パラメータは類似しており、安全性上の問題は認められなかった。したがって、人種による用量調節は不要と考えられる。更に、N01209 試験の日本人成人被験者を対象とした遺伝子型分析の追加調査の結果、アジア人での PK に及ぼす遺伝子型の影響は軽微であることが示され、アジア人での用量調節は不要であることが裏付けられた。

部分発作を有する成人被験者を対象に、人種を共変量として評価したレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす人種の影響は、検討したすべての人種及び民族で重要ではない（20%未満）ことが示された（M2.7.2.3.8.1 項）。EP0083 試験のアジア人被験者を含む、部分発作を有する成人被験者を対象とした PK モデリング及び PK/PD モデリング（CL0532 解析、M2.7.2.3.8.5 項）では、CL に及ぼす民族の影響を評価した結果、日本人被験者では非日本人被験者と比較して CL が 14.3%低かった。

3.2.5 腎機能障害

CL_{cr} が 30mL/分/1.73m^2 未満で透析を行っていない重度腎機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験（N01109 試験、M2.7.2.2.4.2 項）の結果、尿中排泄された BRV 未変化体が 10%未満であることから予想されたとおり、BRV の血漿中 PK プロファイルは健康被験者と類似していることが示された。腎機能障害を有する患者で BRV の用量調節は不要である。軽度腎機能障害の特徴を有する高齢被験者での試験結果及び部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリングの結果から、N01109 試験の結果から得られた結論が裏付けられた。

3.2.6 肝機能障害

Child-Pugh 分類が A、B 及び C の軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験（N01111 試験、M2.7.2.2.4.3 項）の結果、肝機能障害を有する被験者では BRV の代謝経路のバランスが変化していることが示された。軽度、中等度及び重度の慢性肝疾患を有する被験者では、健康被験者と比較して BRV の曝露量がそれぞれ 50%、57%及び 59%増加した。

3.3 外因性要因

3.3.1 薬物相互作用

M2.6.4.1.1.6 項に示したとおり、広範な in vitro アッセイが実施された。

要約すると、BRV はヒト CYP 分子種に対して重要な阻害作用又は誘導作用を示さなかったが、エポキシド加水分解酵素の中程度の阻害作用を示した。BRV は薬物輸送体の基質又は阻害剤としての作用を示さなかった。最終的に、in vitro で BRV の水酸化は複数の AED（例：felbamate、PHT、CBZ、VPA、LTG、ZNS、PB）によって著しい影響を受けなかった。

BRV と AED 又はその他の薬剤との相互作用を探索的に評価した臨床試験及び Population PK 解析を実施し、結果をそれぞれ M2.7.2.3.7.1 項及び M2.7.2.3.8 項に示した。

3.3.1.1 CBZ との相互作用

CBZ との相互作用を、健康被験者を対象とした試験（N01081 試験、M2.7.2.2.5.1.1.1 項）、CBZ の投与を長期間受けているてんかん患者を対象とした試験（N01133 試験、M2.7.2.2.5.1.1.2 項）、並びに CBZ 及び VPA の投与を長期間受けているてんかん患者を対象とした試験（N01135 試験、M2.7.2.2.5.1.1.3 項）で評価した。また、複数のモデリング&シミュレーション解析でも CBZ との薬物相互作用を評価した（M2.7.2.3.7.1.1.1 項）。

健康被験者を対象とした試験（N01081 試験）で、血漿中 BRV 濃度は、BRV と CBZ の併用期間中 29%低下した。一方、BRV はエポキシド加水分解酵素を阻害し、血漿中 CBZ 濃度にはほとんど影響がなかったが、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は 2.6 倍に上昇した。したがって、健康被験者を対象とした初期の試験では、CBZ との併用により BRV の代謝クリアランスが増加し、同時に BRV はエポキシド加水分解酵素を阻害することが示された。

CBZ による単剤療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01133 試験）又は CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01135 試験）を対象とした試験の結果は、健康被験者を対象とした試験の結果と同様であった。血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は、BRV の用量に比例して上昇した。BRV に CBZ 及び VPA を併用した時、VPA もエポキシド加

水分解酵素の阻害剤であるが、BRV による血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の更なる上昇は示されなかった。

BRV と CBZ の薬物相互作用については、てんかんを有する被験者を対象に併用 AED の血漿中薬物濃度に及ぼす BRV の影響に関するメタアナリシス（CL0178 解析、M2.7.2.3.8.2 項）でも評価した。てんかんを有する被験者で、血漿中 CBZ 濃度に及ぼす BRV の重要な影響及び BRV 50～200mg/日の用量範囲での用量依存的な影響は認められなかった。しかし、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度に対し BRV は用量依存的な影響を及ぼした。

部分発作を有する成人被験者を対象とした追加の PK モデリング及び PK/PD モデリング（CL0028 解析、CL0257 解析、CL0532 解析）では CBZ を共変量として評価した結果、CBZ は血漿中 BRV のクリアランスを増加させたことから、血漿中 BRV 濃度が低下した。BRV は広い治療域と広い安全域を有するため、CBZ 併用による AUC の減少に対して用量調節は不要である。

3.3.1.2 LTG との相互作用

健康被験者を対象に LTG との相互作用を評価した試験（N01171 試験）、及び複数のモデリング&シミュレーション解析で、BRV と LTG との薬物相互作用を評価した（M2.7.2.3.7.1.1.2 項）。

LTG の投与を受けている被験者で（N01171 試験）、BRV を併用投与した時の定常状態の LTG の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 10.0%上昇及び 16.6%増加したが、臨床的に重要ではないと判断された。

更に、メタアナリシス（CL0178 解析）の結果、BRV に対する LTG の影響は認められず、PK/PD モデリング（CL0257 解析及び CL0532 解析）では LTG の併用投与によって血漿中 BRV のクリアランスがやや増加することが示されたが、臨床的に重要ではないと判断された。

N01171 試験及びモデリング&シミュレーション解析の結果、PK 相互作用が認められなかったことから、BRV と LTG の併用投与時に用量調節は不要である。

3.3.1.3 PHT との相互作用

PHT との相互作用を、健康被験者を対象とした試験（N01082 試験）、及び PHT の投与を長期間受けているてんかん患者を対象とした試験（N01172 試験）で評価した。また、BRV の PK に及ぼす PHT の共変量効果について、部分発作に対する併用療法試験の被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で評価した（M2.7.2.3.7.1.1.3 項）。

PHT の投与を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01172 試験）では、PHT が強い肝酵素の誘導剤であるため、PHT を単回投与した健康被験者（N01082 試験）と比較して、BRV の血漿中トラフ濃度がおよそ 3 分の 1 に低下した。

N01082 試験では、BRV 併用により PHT の C_{max} は約 15%低下し、$AUC_{(0-t)}$は約 13%減少した。$AUC_{(0-t)}$の 90%信頼区間（CI）は BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれたことから、BRV と PHT との間に臨床的に重要な相互作用はないことが示された。しかし、C_{max} の 90% CI の下限値（0.7881）は BE の基準範囲をやや下回った。ただし、PHT の C_{max} は治療濃度範囲である 10～20μg/mL より低かった。健康被験者を対象に、治療用量を超える BRV 400mg/日を 12 日間投与した時、PHT 600mg を単回投与した時の PHT の PK に対する阻害作用は認められなかった。PHT の

投与を長期間受けているてんかんを有する被験者に BRV 400mg/日を投与した時、定常状態の血漿中 PHT 濃度は 20%上昇した。

更に、メタアナリシス（CL0178 解析）の結果、血漿中 PHT 濃度に対する BRV の影響は認められず、PK/PD モデリング（CL0028 解析、CL0257 解析、CL0532 解析）では PHT の投与により血漿中 BRV のクリアランスが増加したことから、血漿中 BRV 濃度が低下した。

初期の臨床薬理試験（N01172 試験）では明確な結果は得られなかったが、部分発作に対する併用療法試験全体を通したより大きなサンプルサイズ並びにベースライン及び治療期間中の複数の測定を組み合わせた評価の結果、PHT を基礎治療として使用中の被験者に対し 200mg/日までの用量で BRV を追加投与又は投与中止する時、PHT の用量調節は不要と結論付けられ、PHT と併用投与する時の BRV の用量調節も不要である。

3.3.1.4 TPM との相互作用

TPM との相互作用を、健康被験者を対象とした試験（N01170 試験）、部分発作を有する被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で評価した（M2.7.2.3.7.1.1.4 項）。

N01170 試験で BRV 200mg の 1 日 2 回投与と TPM 200mg の併用投与は、TPM の PK に影響を及ぼさなかった。

更に、メタアナリシス（CL0178 解析）の結果、BRV に対する TPM の影響は認められず、PK/PD モデリング（CL0028 解析、CL0257 解析、CL0532 解析）では、TPM の併用投与によって血漿中 BRV のクリアランスがやや増加することが示されたが、臨床的に重要ではないと判断された。

N01170 試験及びモデリング&シミュレーション解析の結果、PK 相互作用が認められなかったことから、TPM との併用投与時に BRV の用量調節は不要である。

3.3.2 メタアナリシス及び母集団薬物動態解析による薬物相互作用評価

BRV（50～200mg/日）と治療用量範囲の AED との潜在的な相互作用を、メタアナリシス及び様々な Population PK 解析で評価した。

CBZ、LCM、LTG、LEV、10-hydroxyoxcarbazepine（MHD：OXC の代謝物）、PB、PHT、プレガバリン（PGN）、TPM、VPA、及び ZNS の血漿中濃度に対する BRV の著しい影響は認められなかった。BRV は用量依存的に血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度（平均値）を上昇させた。

酵素誘導剤である CBZ、PHT、PB 又はプリミドンの併用に伴って、BRV のクリアランスが増加した。

BRV 50～200mg/日を他の AED と併用する場合に用量調節は不要である。

3.3.3 BRV と他の薬剤との相互作用

3.3.3.1 GFZ との相互作用

CYP2C8 及び CYP2C9 の選択的阻害剤である GFZ は BRV の PK に明らかな影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.7.1.2.1 項）。唯一認められた影響は、二次的代謝経路である、カルボン酸体の水酸化

による ω-1 ヒドロキシ酸体への代謝の中等度であるが明らかな減少であった。したがって、BRV は CYP2C8 及び CYP2C9 の阻害剤と用量調節なしで併用することが可能である。

3.3.3.2　MDZ との相互作用

MDZ をプローブ基質として評価した結果、BRV は定常状態で CYP3A4 の活性に対し明らかな誘導作用及び阻害作用を示さなかった（M2.7.2.3.7.1.2.2 項）。MDZ は高感度の CYP3A の基質であり、BRV による CYP3A の誘導作用があれば、血漿中 MDZ 濃度の明らかな低下と血漿中ヒドロキシミダゾラム濃度の上昇がもたらされる。更に、in vitro データからも、BRV が CYP3A4 の明らかな基質、誘導剤又は阻害剤ではないことが示された。

3.3.3.3　経口避妊薬との相互作用

経口避妊薬の PK に及ぼす BRV の影響を、健康被験者を対象とした 2 つの臨床試験（N01080 試験及び N01082 試験）で評価した（M2.7.2.3.7.1.2.3 項）。経口避妊薬による血漿中 BRV 濃度への影響はなく、BRV は経口避妊薬の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。したがって、BRV は有効用量の 50mg/日から最大用量である 200mg/日の用量範囲で、経口避妊薬の効果に影響を及ぼさないと考えられた。

3.3.3.4　RFP との相互作用

RFP は強い CYP 誘導剤であり、RFP 併用時に BRV のクリアランスは 1.8 倍に増加し、AUC は 45%減少した（N01259 試験、M2.7.2.3.7.1.2.4 項）。強い CYP 誘導剤である RFP の併用は、血漿中 BRV 濃度を 45%低下させる可能性がある。RFP の投与開始時には BRV の増量を検討する必要があり、RFP の投与中止時には BRV の減量を検討する必要がある。

3.3.4　エタノールとの相互作用

健康被験者を対象に PK 及び PD に関する相互作用を評価した試験（EP0041 試験）の結果、エタノールと BRV は互いの PK に影響を及ぼさなかったが、BRV はエタノールの PD 作用を増強することが示された（M2.7.2.3.7.2 項）。

3.4　母集団薬物動態モデリング及び母集団薬物動態／薬力学モデリング

3.4.1　部分発作を有する成人被験者を対象とした母集団薬物動態解析

CL0028 解析では、BRV の併用療法の第 II/III 相試験の部分発作を有する成人被験者を対象に BRV の Population PK を評価した（M2.7.2.3.8.1 項）。体重は BRV のクリアランスの重要な共変量であることが確認された。また、変化の大きさは体重単独よりも小さかったが、酵素誘導剤である CBZ、PHT 及び PB の併用に伴って BRV のクリアランスが増加した。

CL0178 解析では、BRV の併用療法試験の成人被験者を対象に、他の AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価する目的でメタアナリシスを実施した（M2.7.2.3.8.2 項）。BRV は用量依存的に血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度を上昇させたが、検討した AED の血漿中濃度に BRV による明らかな影響は認められず、50～200mg/日の用量範囲で BRV の用量調節は不要と考えられた。

CL0027 解析では、併用療法の第 III 相試験に参加した部分発作を有する成人被験者を対象に、BRV の Population PK/PD（曝露-反応関係）を評価した（M2.7.2.3.8.3 項）。検討した AED のうち、LEV の併用及びベースラインの発作回数のみが BRV の治療効果に重要な影響を及ぼし、他の AED は BRV の治療効果に重要な影響を及ぼさなかった。最終の共変量モデルでは、混合モデルレスポンダー集団での 50%有効濃度が 0.57mg/L と推定された。この濃度は BRV 50mg/日投与時に得られる曝露量の中央値よりもやや高く、BRV 100mg/日に増量した時により高い発作回数の減少効果が得られ、BRV 200mg/日投与でプラトーに達すると考えられた。

CL0257 解析では、単剤療法に切り替えたヒストリカルコントロール試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）の PK データを CL0027 解析に統合し、BRV の Population PK 解析及び Population PK/PD 解析を単剤療法に外挿した（M2.7.2.3.8.4 項）。12 剤の AED を BRV と併用投与するシミュレーションの結果から、BRV の単剤療法は併用療法（すなわち、検討した AED との併用投与時）と同程度の有効性が予想され、用量調節は不要と考えられた。

CL0257 解析で実施したシミュレーションでは、BRV の PK 及び PK/PD 関係に及ぼす AED の潜在的な影響を複合的に評価することが可能であった。全体集団では、検討した用量範囲（BRV 200mg/日まで）を通じて、CYP 誘導作用を有する AED を併用しないことにより推定される血漿中 BRV 濃度の上昇は、BRV の効果に対して推定される影響と共に発作回数の減少に影響を及ぼさないことが予想された。BRV の単剤療法は、検討した AED 併用時と同程度の有効性を有していると予想され、用量調節は不要と考えられた。

CL0532 解析では、体重 70kg の成人被験者を対象に PK パラメータのシミュレーションを再度実施した結果、日本人被験者での C_{ss} の中央値は非日本人被験者と比較して 16.6%高く、この原因は潜在的な体重の差を補正した時に日本人被験者でのクリアランスが減少したことが考えられた。また、体重 70kg の成人被験者でシミュレーションした C_{ss} の中央値は、日本人被験者及び非日本人被験者共に、BRV 単剤療法では併用療法と比較して 19.9%高かった。この原因は、単剤療法では酵素誘導作用を有する AED 併用によるクリアランスへの影響がないことが考えられた。

BRV の単剤療法は、日本人及び非日本人成人共に、検討した AED 併用時と比較して同程度の有効性を有していると予想されたことから、用量調節は不要と考えられた。

3.5　薬力学

複数の PD 試験（N01233 試験及び N01069 試験）及び臨床薬理試験（N01066 試験、N01067 試験、N01069 試験、N01080 試験及び N01118 試験）で、BRV の中枢神経系に対する潜在的な PD 作用を評価するために探索的な心理学検査を実施した。また、M2.7.2.4.1 項に示したとおり、乱用傾向性評価試験（N01295 試験）でも PD に関する項目を評価した。

TQT 試験（N01233 試験、M2.7.2.3.9.1 項）では、BRV を治療用量及び治療用量を超える用量で反復投与した時、心室再分極に対する影響は認められないことが示された。N01069 試験（M2.7.2.3.9.2 項）では、光感受性てんかんを有する被験者に BRV 10～80mg を単回投与した時の光突発脳波反応の抑制が示され、BRV 80mg 投与時に最も高い効果が認められた。

臨床薬理試験である N01066 試験、N01067 試験、N01069 試験、N01080 試験及び N01118 試験では、探索的な心理学検査を実施した。全体として、これらの心理学検査では BRV 投与後の鎮静作用の用量依存的な増加及び注意力の低下が示唆された（M2.7.2.3.9.3 項）が、他の神経学的評価に対する臨床的に重要な作用はないと考えられた。

N01295 試験では、中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する健康被験者を対象に、BRV（賦形剤添加カプセル剤）を単回経口投与した時の乱用可能性を規制薬物（アルプラゾラム）、非規制 AED（LEV）及び PBO を対照として評価した。N01295 試験で乱用可能性は認められなかったが、乱用可能性を完全には否定できない。

4.　有効性の概括評価

M2.7.3.1.1 項に示したように、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の併用療法の有効性は 12 試験で評価した。このうち 9 試験で本邦での新薬承認申請を裏付ける有効性データを提出した。9 試験の内訳は、主要な有効性試験として第 III 相、二重盲検、PBO 対照試験 4 試験［EP0083 試験（評価資料）、N01358 試験（評価資料）、N01252 試験（参考資料）及び N01253 試験（参考資料）］、有効性をサポートする試験として第 II/III 相、二重盲検、PBO 対照試験 3 試験［N01114 試験（参考資料）、N01193 試験（参考資料）及び N01254 試験（参考資料）］、主要な有効性試験又は有効性をサポートする試験のいずれかの試験を完了した被験者が参加した第 III 相、長期継続投与試験 2 試験［EP0085 試験（評価資料）及び N01379 試験（評価資料）］であった。EP0083 試験及び EP0085 試験はアジア試験、N01358 試験及び N01379 試験は国際共同試験（日本人を含む）であった。

PMDA と合意した開発計画に従い、BRV の単剤療法の有効性及び安全性はてんかん患者の併用療法のデータを単剤療法に外挿して評価した。したがって、BRV の単剤療法の有効性を裏付ける試験結果は M2.7.3 項に記載していない。

部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の経口投与の一時的な代替療法である IV 投与を裏付ける有効性データは、日本人てんかん患者を対象とした第 III 相試験 1 試験［EP0118 試験（評価資料）］、及び第 III 相、国際共同試験 1 試験［N01258 試験（参考資料）］の 2 試験を提出した（M2.7.3.1.2.5 項）。

BRV の有効性評価に用いたデータ（評価資料）の概要を表 4-1 に示した。

表 4-1　BRV の有効性評価に用いたデータの概要

Target indication	Efficacy	Evaluation studies
POS with or without secondary generalized seizures – Adjunctive therapy in adults	Clinical studies	EP0083, N01358, EP0085, N01379
POS with or without secondary generalized seizures – Monotherapy in adults	Extrapolation	Modeling and simulation [a]
POS with or without secondary generalized seizures – BRV solution for iv injection [b]	Clinical studies	EP0118

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; POS=partial-onset seizure(s)
a The modeling and simulation studies are presented in Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology.
b Alternative to BRV oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible; EP0118 was an iv safety study.

部分発作を有する成人てんかん患者での用量選択の根拠は M2.7.3.4.1 項に示した。

4.1　BRV の有効性評価に用いた試験

4.1.1　主要な有効性試験－併用療法

主要な有効性試験 4 試験（第 III 相）は、AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。

各試験の主要評価項目を表 4-2 に、主な副次評価項目を表 4-3 に示した。

表 4-2　主要評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

Study	Primary efficacy endpoint	
EP0083	Percent reduction in partial seizure frequency per 28 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	
N01358	US	EU
	Percent reduction in partial seizure frequency per 28 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period
N01252, N01253	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	

BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PBO=Placebo
Note: The wording of endpoints may differ from the wording of endpoints utilized in the study CSRs; for the exact wording refer to the individual study CSRs.
Data sources: EP0083 CSR Section 6.6.1.2, N01358 CSR Section 4.1, N01252 CSR Section 6.6.1, N01253 CSR Section 6.6.1

表 4-3　主な副次評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

Study	Key secondary efficacy endpoints	
EP0083	· 50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Categorized percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Seizure freedom (partial, all epileptic seizure) during the 12-week Treatment Period	
N01358	US	EU
	50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period	Percent reduction in partial seizure frequency per 28 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO
	US and EU	
	· Percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Categorized percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Seizure freedom rate (all seizure types) during the 12-week Treatment Period	
N01252, N01253	· 50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 7 days from Baseline to the 12-week Treatment Period · Percent reduction in partial seizures frequency per 7 days from Baseline to the 12–week Treatment Period · Categorized percent reduction in partial seizures frequency from Baseline to the 12-week Treatment Period · Seizure freedom rate (all seizure types) over the 12-week Treatment Period	

BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PBO=Placebo
Note: The wording of endpoints may differ from the wording of endpoints utilized in the study CSRs; for the exact wording refer to the individual study CSRs.
Data sources: EP0083 CSR Section 4.1.2, N01358 CSR Section 4.2, N01358 CSR Section 6.6, N01252 CSR Section 4.2, N01253 CSR Section 4.2

4.1.1.1 EP0083 試験［EP0083 CSR, EP0083 CSR Amendment］

EP0083 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.1.1 項に示した。

EP0083 試験は第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者（アジア人）を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。EP0083 試験では LEV を併用中の患者は除外し、更に、Visit 1 前の 90 日以内の LEV の使用を不可とした。また、LEV の使用歴のある患者を全体の 30%に制限した。

449 例が BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられた。24 例（5.3%）が試験を中止した。最も多い中止理由は AE（14 例、3.1%）であった。試験を中止した被験者の割合及び中止理由は投与群間でおおむね同様であった。

無作為化された 449 例中 425 例（94.7%）が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった（BRV 50mg/日群 96.7%、BRV 200mg/日群 94.6%、PBO 群 92.6%）。

LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）別、及び過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）別の試験を中止した被験者及び完了した被験者の割合は同程度であった。

全体の年齢の平均値（範囲）は 34.5 歳（16～80 歳）で、投与群間で同様であった。全体の性別の割合は男性が 46.2%（207 例）及び女性が 53.8%（241 例）で、同程度であった。投与群別では BRV 50mg/日群の女性（50.3%）と比較して BRV 200mg/日群の女性（56.1%）及び PBO 群の女性（55.0%）の割合が高かった。すべての被験者がアジア人であった。体重、身長及び BMI の結果は投与群間で同様であった。

主要評価項目の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.5%及び BRV 200mg/日群が 33.4%で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意であった（BRV 50mg/日群 $p=0.0005$、BRV 200mg/日群 $p<0.0001$）。

副次評価項目の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（19.0%）よりも BRV 50mg/日群（41.1%）及び BRV 200mg/日群（49.3%）で高く、臨床的に重要な差が認められた。PBO 群に対するオッズ比は BRV 50mg/日群が 3.079、BRV 200mg/日群が 4.217 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意であった（各 $p<0.0001$）。その他の副次評価項目の結果は、部分発作を有するてんかん患者に対する BRV の有効性を支持するものであった。

日本人被験者の有効性の結果は全体の結果とおおむね同様であった。PBO を投与された日本人被験者と比較して BRV を投与された日本人被験者では、主要評価項目及び主な副次評価目で大きな改善が認められた。日本人被験者では被験者数が少なかったため、統計解析は実施しなかった。

4.1.1.2 N01358 試験［N01358 CSR］

N01358 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.1.2 項に示した。

N01358 試験は第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 100mg/日群、

BRV 200mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。N01358 試験では LEV を併用中の患者は除外し、更に、Visit 1 前の 90 日以内の LEV の使用を不可とした。

768 例が BRV 100mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられ、696 例（90.6%）が試験を完了した。治療期間に何らかの理由で試験を中止した被験者（72 例、9.4%）は少なく、最も多い中止理由は AE であった［BRV 100mg/日群 21 例（8.3%）、BRV 200mg/日群 17 例（6.8%）、PBO 群 10 例（3.8%）］。LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）別、及び過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）別の試験を中止した被験者及び完了した被験者の割合は同程度であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。年齢の平均値は 39.5 歳で、性別の割合は同程度であった。多くの被験者が白人（72.4%）であった。すべての被験者が部分発作を有していた。一部の被験者では部分発作について複数の発作型を有しており、ほとんどの被験者が複雑部分発作（Type IB）（85.4%）を有していた。てんかん罹病期間の平均値は 22.8 年であった。

無作為化された 768 例中 7 例（0.9%）が日本人被験者で、BRV 100mg/日群に 2 例、BRV 200mg/日群に 1 例、PBO 群に 4 例が無作為に割り付けられた。すべての日本人被験者が試験を完了した。全体と同様に、すべての日本人被験者は 65 歳未満（範囲：21～53 歳）であった。性別は男性が 4 例及び女性が 3 例であった。

US の主要評価項目の治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の PBO 群に対する減少率は、いずれの BRV 投与群（BRV 100mg/日群 22.8%、BRV 200mg/日群 23.2%）も統計学的に有意、かつ臨床的に重要な差が認められた（各 $p<0.001$）。EU の主要評価項目の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（21.6%）よりも BRV 100mg/日群（38.9%）及び BRV 200mg/日群（37.8%）で高く、臨床的に重要な差が認められた。PBO 群に対するオッズ比は BRV 100mg/日群が 2.39、BRV 200mg/日群が 2.19 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意であった（各 $p<0.001$）。

副次評価項目の結果は、部分発作を有するてんかん患者に対する BRV の有効性を支持するものであった。

N01358 試験の日本人被験者（7 例）では、BRV を投与された 3 例で治療期間に 28 日あたりの部分発作回数の減少が認められた。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率は、BRV 100mg/日群の 2 例が 75.2%及び 55.5%、BRV 200mg/日群の 1 例が 38.7%であった。PBO 群の 4 例のうち、3 例は治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの増加が認められ（減少率：−38.8%、−12.3%、−16.2%）、1 例は減少が認められた（減少率：20.6%）。BRV 100mg/日群の 2 例は治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した（レスポンダー）。日本人被験者では治療期間に発作が消失した被験者はいなかった。

4.1.1.3　N01252 試験［N01252 CSR］

N01252 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.1.3 項に示した。

N01252 試験は第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 20mg/日群、

BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群又は PBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。N01252 試験では試験開始時に LEV を併用 AED とする患者を全体の 20%に制限した。

399 例が BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられ、1 例を除きすべての被験者が治験薬を投与された［Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団］。このうち 367 例（92.2%）が試験を完了し、345 例（86.7%）が長期継続投与試験に参加した。31 例（7.8%）が試験を中止し、最も多い中止理由は AE（4.8%）であった。試験を中止した被験者及び完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

全体の年齢の平均値は 37.2 歳で、投与群間で同様であった。性別は男性が 227 例（57.0%）及び女性が 171 例（43.0%）で、多くの被験者が白人（76.6%）であった。

N01252 試験の主要評価項目は、階層的逐次棄却検定手順［BRV 50mg/日群を PBO 群と比較し、統計学的な有意差が認められた場合に（有意水準 5%）、同様に BRV 100mg/日群、BRV 20mg/日群を PBO 群と順次比較する］で統計学的な有意差を達成しなかった。BRV 50mg/日群の治療期間の対数変換した 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は 6.5%で、統計学的に有意ではなかった（p=0.261）。このため、N01252 試験では主要評価項目が達成されなかった。線形混合効果モデルでの解析、rank-共分散分析（ANCOVA）モデルでの解析、及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした主要評価項目の ANCOVA モデルでの解析による感度分析の結果は、いずれも主要な有効性解析の結果と一致していた。PBO 群の 20.0%に対して BRV 50mg/日群では 27.3%の被験者が治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した（レスポンダー）。治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、PBO 群の 17.0%に対して BRV 50mg/日群が 26.8%であった。

N01252 試験の主要評価項目は、多重性を調整した階層的逐次棄却検定手順で統計学的な有意差を達成しなかったが、BRV 100mg/日群の PBO 群に対する減少率は 11.7%で、統計学的に名目上有意であった（p=0.037）。副次評価項目の結果も主要評価項目と一致しており、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは PBO 群の 20.0%に対して BRV 100mg/日群が 36.0%で、統計学的に有意であり（p=0.023）、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は PBO 群の 17.0%に対して BRV 100mg/日群が 32.5%で、統計学的に有意であった（p=0.004）。更に、治療期間にすべての発作型の発作が消失した被験者は PBO 群の 0 例に対して BRV 100mg/日群は 4 例であった。

4.1.1.4　N01253 試験［N01253 CSR］

N01253 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.1.4 項に示した。

N01253 試験は第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。N01253 試験では試験開始時に LEV を併用 AED とする患者を全体の 20%に制限した。

400 例が BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられ、4 例を除きすべての被験者が治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。このうち 361 例（91.2%）が試験を完了し、347 例（87.6%）が長期継続投与試験に参加した。35 例（8.8%）が試験を中止し、最も多い中止理由は AE であった。

全体の年齢の平均値は 38.13 歳で、投与群間で同様であった。性別の割合は同程度で、多くの被験者が白人（72.2%）であった。

主要評価項目の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 12.8%で、統計学的に有意であった（p=0.025）。したがって、N01253 試験では主要評価項目が達成された。なお、BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群の主要評価項目は、いずれも統計学的に有意な結果を得られなかった。

副次評価項目の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合の結果は主要評価項目の結果と一致していた。治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（16.7%）と比較して BRV 50mg/日群（32.7%）で高く、統計学的に有意であった（p=0.008）。治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、BRV 50mg/日群が 30.47%、PBO 群が 17.75%であった（p=0.003）。

4.1.2　有効性をサポートする試験－併用療法

有効性をサポートする試験 3 試験（N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験）は、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験で、BRV を併用療法として 1 日 2 回経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。

4.1.2.1　N01114 試験［N01114 CSR］

N01114 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.2.1 項に示した。

N01114 試験は第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（カプセル剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 50mg/日群、BRV 150mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

157 例が BRV 50mg/日群（53 例）、BRV 150mg/日群（52 例）又は PBO 群（52 例）に無作為に割り付けられた。9 例が試験を中止した（BRV 50mg/日群 2 例、BRV 150mg/日群 3 例、PBO 群 4 例）。最も多い中止理由は AE（7 例）であった。148 例が試験を完了し、135 例が長期継続投与試験（N01125 試験）に参加した。

年齢の平均値（範囲）は 37.5 歳（16.5～65.6 歳）であった。各投与群の性別は半数以上の被験者が女性（範囲：51.9%～59.6%）で、1 例を除きすべての被験者が白人であった。人口統計学的特性の結果に投与群間で重要な違いは認められなかった。

維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 14.7%、BRV 150mg/日群が 13.6%で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意ではなかった。BRV 50mg/日群の維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートの PBO 群に対するオッズ比は 2.17 で、統計学的に有意ではなかった（p=0.077）。しかし、BRV 50mg/日群の治療期間（増量期間+維持期間）の PBO 群に対するオッズ比は 2.69 であった（p=0.038）。BRV 150mg/日群の 50%レスポンダーレートは PBO 群よりも高かったが、統計学的に有意ではなかった。主要

評価項目では統計学的に有意な結果は得られなかったが、維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数は PBO 群と BRV 50mg/日群で差が認められた。

4.1.2.2　N01193 試験［N01193 CSR］

N01193 試験の BRV の有効性を M2.7.3.2.1.2.2 項に示した。

N01193 試験は第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を評価した。被験者を BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

208 例が治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。11 例（5.3%）が試験を中止し、最も多い中止理由は AE（7 例、3.4%）であった。

全体の年齢の平均値（範囲）は 33.2 歳（16～65 歳）で、投与群間で重要な違いは認められなかった。無作為化された被験者の半数以上が男性（110 例、52.9%）であった。多くの被験者が白人（35.1%）及びインド人／パキスタン人（32.2%）であった。

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 5mg/日群が 9.8%（95% CI：−7.2%～24.0%）、BRV 20mg/日群が 14.9%（95% CI：−0.8%～28.2%）、BRV 50mg/日群が 22.1%（95% CI：7.6%～34.3%）で、用量反応性が示唆された。BRV 50mg/日群は PBO 群に対する減少率が統計学的に有意であったが（p=0.004）、BRV 20mg/日群は統計学的に有意ではなかった（p=0.062）。治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群の 16.7%に対して BRV 5mg/日群が 32.0%、BRV 20mg/日群が 44.2%、BRV 50mg/日群が 55.8%であった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV 5mg/日群が 2.66、BRV 20mg/日群が 4.27、BRV 50mg/日群が 7.21 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意であった（それぞれ p=0.047、p=0.002、p<0.001）。

4.1.2.3　N01254 試験［N01254 CSR］

N01254 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.2.3 項に示した。

N01254 試験は第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量可変試験で、局在関連性てんかん及び症候群又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を併用療法として経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。N01254 試験は有効性の評価を副次目的として、局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に部分発作回数の減少に対する BRV の有効性を評価した。被験者を BRV 群（20mg/日）又は PBO 群に 3：1 の比で無作為に割り付けた（BRV 群は 150mg/日まで段階的に増量可）。

480 例が治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。有効性の解析は、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ITT 解析対象集団）のうち、部分発作を有する被験者（ITT POS 解析対象集団）で実施した。431 例（BRV 群 323 例、PBO 群 108 例）が部分発作を有しており、このうち 43 例（10.0%）が試験を中止した。最も多い中止理由は AE であった。

ITT POS 解析対象集団の全体の年齢の平均値は 36.46 歳で、投与群間で同様であった。半数以上の被験者が男性（224 例、52.0%）であった。多くの被験者が白人（57.5%）及びアジア人（42.2%）であった。

ITT POS 解析対象集団を対象とした主要評価項目の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 7.3%であった（p=0.125）。このため、N01254 試験では主要評価項目が達成されなかった。

ITT POS 解析対象集団を対象とした主要評価項目とは対照的に、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは PBO 群（16.7%）と比較して BRV 群（30.3%）で統計学的な有意差が認められた（p=0.006）。治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は PBO 群（18.93%）と比較して BRV 群（26.92%）で統計学的な有意差は認められなかった。

主要な有効性解析で、投与群と試験開始時の LEV の使用状況の交互作用項を含めたところ、交互作用は統計学的に有意であった（p=0.058、有意水準 10%）。

4.1.3　長期継続投与試験－併用療法

主要な有効性試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）、又は有効性をサポートする試験（N01254 試験、N01114 試験及び N01193 試験）のいずれかの試験を完了した被験者は、BRV の有効性及び安全性を更に評価する非盲検、長期継続投与試験（EP0085 試験、N01379 試験、N01125 試験及び N01199 試験）又はマネージドアクセスプログラムに参加可能であった。なお、N01125 試験及び N01199 試験は PMDA と合意した臨床データパッケージに含まれていない。このため、これらの試験結果の詳細は本申請資料に記載していない。

4.1.3.1　EP0085 試験［EP0085 1st Interim CSR, EP0085 2nd Interim CSR］

EP0085 試験で BRV を 24 週間以上（第 1 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び 48 週間以上（第 2 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）投与した時の有効性を M2.7.3.2.1.3.1 項に示した。

EP0085 試験は継続中の第 III 相、多施設、非盲検、非対照、用量可変、長期継続投与試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を最大 200mg/日までの用量で併用療法として経口投与した時の長期の安全性及び有効性を評価した。本邦では、EP0085 試験に直接登録するための選択基準／除外基準を満たしたてんかん患者の直接登録を可能とした。EP0083 試験から参加する被験者は、EP0085 試験に参加する前に EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了する必要があった。また、N01379 試験の日本人被験者も EP0085 試験に参加可能であった。

EP0085 試験の主要な目的は BRV の有効性を評価することではなく、BRV の長期の安全性及び忍容性を評価することであった。このため、選択基準に含まれる観察期間の部分発作回数について、EP0085 試験に直接登録された被験者は EP0083 試験又は N01379 試験から参加した被験者よりも少ない回数が定義された。これは、EP0085 試験と並行して被験者の登録をしていた EP0083 試験と EP0085 試験の間で適格性基準の重複を避けるためでもあった。したがって、直接登録された被験者の観察期間の部分発作回数は少なく、BRV の有効性評価には有益でないと考え、直接登録された被験者の結果は本概要に記載せず、M2.7.3 項に示した。

207 例が組み入れられ、すべての被験者が安全性解析対象集団（SS）に含まれた。207 例のうち、166 例は EP0083 試験から参加した被験者、7 例は N01379 試験から参加した被験者、34 例は直接登録された被験者であった。第 1 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で 169 例（81.6%）が試験を継続中で、38 例（18.4%）が試験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分（11 例、5.3%）で、次いでその他の理由（10 例、4.8%）、同意撤回（9 例、4.3%）であった。年齢の平均値（範囲）は 36.7 歳（16～91 歳）で、性別の割合は同程度であった。すべての被験者がアジア人で、132 例の日本人被験者が含まれた。

第 2 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で 157 例（75.8%）が試験を継続中で、50 例（24.2%）が試験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分（18 例、8.7%）で、次いで同意撤回及びその他の理由（各 12 例、5.8%）であった。

第 1 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループでは、観察期間と比較して評価期間及び EP0085 試験で BRV を初回投与してから 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間で、28 日あたりの部分発作回数及びすべての発作型の発作回数の中央値が減少した。

第 2 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループでは、観察期間と比較して評価期間及び EP0085 試験で BRV を初回投与してから 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間で、28 日あたりの部分発作回数及びすべての発作型の発作回数の中央値が減少した。

第 1 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、それぞれ 57.9%、37.0%、45.8%及び 67.0%であった。また、いずれのグループも EP0085 試験で BRV を初回投与してから 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間で、減少率の中央値がおおむね維持された。

第 2 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、それぞれ 58.2%、39.7%、48.4%及び 67.0%であった。また、いずれのグループも EP0085 試験で BRV を初回投与してから 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間で、減少率の中央値がおおむね維持された。

第 1 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 55.6%、40.2%、45.2%及び 57.1%であった。

第 2 回データカットオフ時点の EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 59.3%、43.8%、48.8%及び 57.1%であった。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 4.8%、13.9%、10.7%及び 28.6%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間に部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 15.7%、10.1%及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間に部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 7.7%、12.9%、11.1%及び 28.6%であり、12 ヵ月以上継続した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、15.3%、10.8%及び 33.3%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間に部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 16.7%、10.7%及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間に部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 4.8%、13.9%、10.7%及び 28.6%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 15.7%、10.1%及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 7.7%、12.9%、11.1%及び 28.6%であり、12 ヵ月以上継続した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、15.3%、10.8%及び 33.3%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 16.7%、10.7%及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、それぞれ 3.7%、7.1%、6.0%及び 14.3%であった。評価期間全体のすべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、それぞれ 1.9%、7.1%、5.4%及び 14.3%であった。評価期間全体のすべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。

日本人被験者の BRV の有効性は全体と同様の傾向であった。

4.1.3.2 N01379 試験［N01379 CSR Addendum］

N01379 試験の BRV の有効性を以下に要約し、詳細は M2.7.3.2.1.3.2 項に示した。

N01379 試験は第 III 相、多施設、非盲検、非対照、用量可変、長期継続投与試験で、16 歳以上のてんかん患者を対象に BRV（錠剤）を最大 200mg/日までの用量で併用療法として経口投与した時の長期の安全性及び有効性を評価した。N01379 試験に組み入れられた被験者は、多数が部分発作（88.1%）を有しており、N01358 試験の治療期間を完了した被験者であった。また、少数が局在関連性てんかん及び症候群又は全般てんかん及び症候群（11.9%）を有しており、N01258 試験

から参加した被験者であった。N01358 試験から参加した被験者には組入れ時に BRV 150mg/日を、N01258 試験から参加した被験者には組入れ時に BRV 200mg/日をそれぞれ 1 日 2 回投与（均等投与）し、忍容性に問題がなければ同用量を 2 週間以上継続投与した。個々の被験者の発作コントロール及び忍容性によって BRV 用量は調整可能とした。

767 例が組み入れられ、766 例が BRV を 1 回以上投与された。このうち、398 例（51.9%）が試験を中止し、最も多い中止理由は効果不十分（164 例、21.4%）であった。

年齢の平均値（範囲）は 40.0 歳（16～80 歳）であった。性別の割合は男性が 48.3%（370 例）で、同程度であった。多くの被験者が白人（561 例、73.2%）であった。

約 8 年の長期継続投与試験から予想されたとおり、曝露期間の延長に伴い、発作消失を持続する被験者の割合が時間の経過と共に増加した。ただし、曝露期間の延長に伴い、各曝露期間コホート内の発作消失を持続する被験者の割合は時間の経過と共に減少した。

- 28 日あたりの部分発作回数の中央値は観察期間の 9.7 回に対して全治療期間が 4.2 回であった。観察期間から 36 ヵ月コホートまでの各曝露期間コホートで 28 日あたりの部分発作回数の中央値が一貫して減少した。
- 全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は 52.0%であった。N01379 試験を継続して全治療期間で BRV を投与した被験者では、観察期間から 36 ヵ月コホートまでの各曝露期間コホートで減少率の中央値が一貫して上昇した（範囲：51.9%～65.6%）。
- 全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは 51.7%であった。N01379 試験を継続して全治療期間で BRV を投与した被験者では、24 ヵ月コホートまでの各曝露期間コホートで部分発作回数の 50%レスポンダーレートが一貫して上昇し、36 ヵ月コホートまで安定して維持された。
- 全治療期間ですべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月継続した被験者の割合は 26.0%であった。

N01358 試験から参加した日本人被験者は 7 例で（4.1.1.2 項）、すべての日本人被験者が試験を完了した。日本人被験者では、1 例を除いて全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の N01358 試験の観察期間からの減少がおおむね認められた。全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した日本人被験者（レスポンダー）は 4 例であった。全治療期間ですべての発作型の発作消失期間を継続した日本人被験者は 2 例であった。1 例は全治療期間のすべてで発作消失期間を継続し、もう 1 例は BRV 投与 30 ヵ月後に発作消失期間を 6 ヵ月継続した。

これらの被験者の BRV の長期有効性の詳細は M2.7.3.5 項に示した。

4.1.4 有効性評価に用いた試験－静脈内投与

4.1.4.1 EP0118 試験［EP0118 CSR］

EP0118 試験の BRV の有効性を M2.7.3.2.1.5.1 項に示した。

EP0118 試験は第 III 相、多施設、非盲検試験で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者を対象に BRV 50mg/日～200mg/日の用量で BRV 経口投与に代わる併用療法として IV 投与した時の安全性及び忍容性を評価した。

10 例がスクリーニングされ、試験を開始した。1 例が AE のため試験を中止した。年齢の平均値（範囲）は 39.4 歳（23～72 歳）で、男性が 6 例（60.0%）であった。すべての被験者が日本人であった。すべての被験者が局在関連性てんかん及び症候群を有していた。

BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後に、被験者の毎日の部分発作回数に明らかな変化は認められなかった。全体的に、EP0118 試験に組み入れられる 8 週間前と比較して個々の被験者の発作回数のパターン及び発作型に違いは認められなかった。試験中、発作に関連する治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と重篤な有害事象（SAE）は認められなかった。

4.1.4.2　N01258 試験［N01258 CSR］

N01258 試験の BRV の有効性を M2.7.3.2.1.5.2 項に示した。

N01258 試験は第 III 相、多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間試験で、局在関連性てんかん及び症候群又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に BRV 200mg/日を併用療法として急速 IV 投与（100mg を 1 日 2 回、2 分間）又は点滴 IV 投与（100mg を 1 日 2 回、15 分間）した時の安全性及び忍容性を評価した。

114 例がスクリーニングされ、105 例が PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群（26 例）、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群（26 例）、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群（27 例）又は BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群（26 例）に無作為に割り付けられた。103 例が試験（導入期間及び評価期間）を完了し、2 例が試験を中止した。

年齢の平均値（範囲）は 41.6 歳（19～69 歳）であった。半数以上の被験者が女性（53.3%）で、多くの被験者が白人（77.1%）であった。ほとんどの被験者が局在関連性てんかん及び症候群（89.5%）を有していた。

N01258 試験は安全性を評価する試験のため、被験者は観察期間のてんかん発作について条件を満たす必要はなく、観察期間は 7 日間と短かった。このため、部分発作を有する被験者の観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の平均値の範囲は 5.3～21.2 回と、かなりばらつきがみられた。部分発作を有する被験者では、導入期間に PBO 錠が投与された被験者と比較して BRV 錠が投与された被験者で、部分発作回数の平均値の観察期間からの減少が認められた。部分発作を有する被験者の導入期間の部分発作回数の中央値は全体で 0 回であった。

部分発作を有するすべての被験者で評価期間の部分発作回数の観察期間からの減少が認められ（全体の平均変化量：−5.1 回）、投与群別でも同様に減少が認められた（投与群別の平均変化量の範囲：−6.2～−4.0 回）。しかし、被験者間のばらつきが大きいため、BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法を比較することは困難である。部分発作を有する被験者の評価期間の部分発作回数の中央値は全体で 0 回であった。

安全性 IV 解析対象集団でも SS の結果と同様に、部分発作を有するすべての被験者で BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法に関わらず、評価期間の部分発作回数の観察期間からの減少が認められた（BRV 投与方法別の平均変化量：IV 新規投与−5.1 回、IV 切替え投与−5.0 回、BRV IV 投与方法別の平均変化量：急速 IV 投与−6.0 回、点滴 IV 投与−4.1 回）。しかし、被験者間のばらつきが大

きいため、投与群間を比較することは困難である。部分発作を有する被験者の評価期間の部分発作回数の中央値は BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法に関わらず、0 回であった。

4.2　全試験を通しての結果の比較と解析

部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の併用療法の有効性を裏付けるため、EP0083 試験と Pool E1 の主要評価項目を比較した。EU 及び US の規制当局に提出した申請資料で使用された Pool E1（M2.7.3.1.3.2.1 項）は、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験の主要な有効性解析に含まれた被験者で構成されたが、N01252 試験及び N01253 試験で試験開始時に LEV を併用していた被験者は除外した。N01358 試験は試験開始時に LEV の併用が不可だったことから、被験者の均質性を保つため Pool E1 から N01252 試験及び N01253 試験で試験開始時に LEV を併用していた被験者を除外した。Pool E1 の要約表では BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日、並びに PBO 群の結果を示し、EP0083 試験の要約表では BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群、並びに PBO 群の結果を示した。

部分発作を有する成人てんかん患者の BRV の単剤療法の有効性は、部分発作を有する成人てんかん患者の BRV の併用療法の有効性データを単剤療法に外挿して評価した（M2.7.3.1.2 項）。部分発作を有する成人てんかん患者の BRV の単剤療法の有効性を裏付ける試験結果は M2.7.3 項に記載していない。

BRV の経口投与の一時的な代替療法である IV 投与を裏付ける有効性は、EP0118 試験と N01258 試験を比較し、M2.7.3.3 項に示した。

4.2.1　試験対象集団

4.2.1.1　適格性基準

4.2.1.1.1　主要な有効性試験－併用療法

主要な有効性試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）の主な選択基準／除外基準を M2.7.3.3.1.1.1 項に示した。

部分発作を有するてんかん患者に対する BRV の臨床開発プログラムでは、成人を対象とした試験には 16 歳以上の患者を組み入れた。一般に、この年齢層の部分発作の発現、診断、治療は同じ方法で行われると考えられている。

N01252 試験及び N01253 試験では 16 歳以上 70 歳以下の患者を組み入れたが、EP0083 試験及び N01358 試験では年齢の上限を 80 歳以下まで引き上げて組み入れた。18 歳未満の患者は、法的に許可され倫理的に許容された場合のみ組み入れた。4 試験共に、部分発作（ILAE 分類：Type I）（二次性全般化発作を含む）の既往を有し、ILAE 分類で焦点性てんかん又はてんかん症候群に分類された患者を対象とした。また、Visit 1 までの 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり 2 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者、及び 8 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者を対象とした。運動徴候を伴わない単純部分発作（ILAE 分類：Type IA）のみを有する患者は対象としなかった。更に、N01252 試験及び N01253 試験は、肝機能障害を有する患者［AST、ALT、ALP 又は GGT の値が基準範囲上限値（ULN）の 3 倍超（ただし、GGT の値が併用 AED に起因する肝酵素誘導で、その他の肝酵素の値が ULN の 2 倍未満である場合は除く）］を対象としなかった。N01358 試験は、AST、ALT 若しくは ALP の値が ULN の 2 倍超、又は GGT の値が ULN の 3 倍超（ただし、GGT の値が併用 AED に起因する肝酵素誘

導である場合は除く）の患者を対象としなかった。EP0083 試験は、ALT、AST、ALP のいずれかが ULN の 2 倍超、又は総ビリルビンが ULN を超える（Gilbert 症候群の場合は、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上）患者を対象としなかった。

主要な有効性試験（第 III 相）では、AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていないてんかん患者を対象とした。N01252 試験及び N01253 試験は、試験開始時に LEV を併用する患者を全体の 20%に制限した。N01252 試験及び N01253 試験で LEV の併用が交絡因子であった可能性が後に判明し、また BRV と LEV の作用機序が類似していることから、EP0083 試験及び N01358 試験は LEV を併用する患者を除外した。4 試験共に迷走神経刺激療法は併用可能とし、N01252 試験及び N01253 試験では併用 AED にカウントせず、EP0083 試験及び N01358 試験では併用 AED にカウントした。過去の試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）の結果から、LEV の使用歴のある患者の治療効果が低い可能性を想定して EP0083 試験では LEV の使用歴のある患者を全体の 30%に制限した。

一般的な健康状態及び併用薬に関する標準的な除外基準とは別に、4 試験共に観察期間の終了前に群発発作（発作頻度が過度に高く、発作が明確に分離していないため、発作回数を正確に数えることができない）のみ発現する患者、及び Visit 1 前の 1 年以内、又は観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者を主な除外基準とした。

4.2.1.1.2　BRV の静脈内投与

BRV の IV 投与を評価した試験（EP0118 試験及び N01258 試験）の主な選択基準／除外基準を M2.7.3.3.1.1.2 項に示した。

EP0118 試験は、EP0085 試験に 8 週間以上参加して、かつ EP0118 試験の組入れ 4 週間前から BRV の用法・用量が 50mg/日～200mg/日の 1 日 2 回投与で一定に保たれた 16 歳以上の日本人てんかん患者（男性及び女性）を組み入れた。N01258 試験は、AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作（ILAE 分類：Type I）（二次性全般化発作を含む）又は全般発作（ILAE 分類：Type II）の既往を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者（男性及び女性）を組み入れた。

4.2.1.2　臨床試験で用いた用量

4.2.1.2.1　主要な有効性試験－併用療法

主要な有効性試験（第 III 相）で BRV の有効性を評価するために用いた用量は、第 II 相の 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）に由来した。第 II 相の 2 試験と同様に、第 III 相の 2 試験（N01252 試験及び N01253 試験）では約 20%の被験者が LEV を併用していた。

第 II 相試験の結果に基づき、部分発作を有するてんかん患者に対する第 III 相試験では BRV の最適用量を 50mg/日と推定して開始した。N01252 試験では被験者を BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付け、漸増せずに投与した。N01253 試験では被験者を BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付け、漸増せずに投与した。

N01252 試験及び N01253 試験の完了後、BRV の治療効果にばらつきをもたらす可能性のある変数を探索するため、第 II/III 相、固定用量試験の全体のメタアナリシスを実施した。メタアナリシ

スの結果から、UCB 社は LEV の併用が主要な有効性試験の治療効果に影響を及ぼした可能性があると結論付けた。

N01252 試験の BRV 100mg/日群の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、試験開始時に LEV を使用した被験者がいたにも関わらず統計学的に名目上有意であった。したがって、N01252 試験で過去に実証された治療効果を確認するため、3 番目の有効性試験として N01358 試験で BRV 100mg/日を評価することが決定された。規制当局に相談の上、用量反応曲線の上限データを得るため BRV 200mg/日の用量を追加した。4 番目の主要な有効性試験として EP0083 試験で日本人を含むアジア人てんかん患者を対象に BRV 50mg/日及び 200mg/日を評価した。

有効性をサポートする試験の N01254 試験は第 III 相用量可変試験で、BRV を 20mg/日の用量で開始して治験責任医師の判断で 50mg/日、100mg/日、150mg/日に段階的に増量した。

4.2.1.2.2 BRV の静脈内投与

BRV 50mg/日～200mg/日を 1 日 2 回の用法・用量で BRV 経口投与に代わる併用療法として急速 IV 投与（12 秒間に 10mg の速度）した時の安全性及び忍容性を EP0118 試験で評価した。

BRV 200mg/日を 1 日 2 回の 15 分間点滴 IV 投与又は 2 分間急速 IV 投与した時の安全性及び忍容性を N01258 試験で評価した。

4.2.1.3 被験者の内訳

4.2.1.3.1 併用療法

主要な有効性試験 4 試験及び Pool E1 の被験者の内訳を M2.7.3.3.1.2.1 項に示した。

試験を完了した被験者の割合は 4 試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）共に高かった。試験を完了した被験者の割合は、EP0083 試験が 94.7%、N01358 試験が 90.6%、N01252 試験が 92.2%、N01253 試験が 91.2%であった（M2.7.3.3.1.2.1 項）。4 試験共に最も多い中止理由は AE（EP0083 試験 3.1%、N01358 試験 6.3%、N01252 試験 4.8%、N01253 試験 5.3%）であった。4 試験を通して中止理由の内訳は同様で、中止理由ごとの被験者の割合は低かった。

Pool E1 全体の試験を完了した被験者の割合は高く（92.3%）、投与群間で同程度であった（PBO 群 94.7%、BRV 20mg/日群 94.4%、BRV 50mg/日群 91.3%、BRV 100mg/日群 90.1%、BRV 200mg/日群 90.4%）。AE のために試験を中止した被験者の割合（5.4%）を含めて試験を中止した被験者の割合（7.7%）は低かった。いずれの投与群も最も多い中止理由は AE（PBO 群 3.3%、BRV 20mg/日群 3.7%、BRV 50mg/日群 5.6%、BRV 100mg/日群 7.5%、BRV 200mg/日群 6.8%）であった。2 例（0.2%）（PBO 群及び BRV 100mg/日群の各 1 例）は効果不十分のために試験を中止した。

4.2.1.3.2 BRV の静脈内投与

EP0118 試験及び N01258 試験の被験者の内訳を M2.7.3.3.1.2.2 項に示した。

試験を完了した被験者の割合は、EP0118 試験が 90.0%、N01258 試験が 98.1%であった。中止理由はいずれの試験も AE のみ（EP0118 試験 1 例、N01258 試験 2 例）であった。

4.2.1.4　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

4.2.1.4.1　併用療法

EP0083 試験及び Pool E1 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を M2.7.3.3.1.3.1 項に示した。

EP0083 試験の年齢の平均値は 34.5 歳で、Pool E1 の 38.2 歳がわずかに高かった。性別の割合は EP0083 試験（男性 46.2%及び女性 53.8%）及び Pool E1（男性 50.1%及び女性 49.9%）のいずれも同程度であった。EP0083 試験はすべての被験者がアジア人で、このうち 21.5%が日本人であった。Pool E1 は多くの被験者が白人（72.1%）で、アジア人は 14.1%であった。EP0083 試験の体重の平均値は 62.9kg、身長の平均値は 162.2cm、BMI の平均値は 23.8kg/m^2 で、Pool E1 はそれぞれ 74.1kg、167.5cm、26.3kg/m^2 であった。BMI カテゴリーが 18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満の被験者の割合は EP0083 試験が 56.3%、Pool E1 が 44.7%であった。人口統計学的特性は、すべての投与群でおおむね同様であった。

EP0083 試験及び Pool E1 共に、試験開始時に半数以上の被験者が LEV の使用歴なし（それぞれ 73.8%及び 56.2%）、及び酵素誘導作用を持つ AED の併用あり（それぞれ 59.6%及び 68.2%）であった。EP0083 試験で過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数が 1 剤以下の被験者の割合は 52.0%、2～4 剤は 32.1%、5 剤以上は 15.9%であった。Pool E1 で過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数が 1 剤以下の被験者の割合は 25.2%、2～4 剤は 39.3%、5 剤以上は 35.5%であった。

EP0083 試験及び Pool E1 では、すべての被験者（Pool E1 の 1 例を除く）で観察期間に部分発作（Type I）が認められた。EP0083 試験及び Pool E1 のいずれの集団でも多く認められた発作型分類は複雑部分発作（Type IB）（それぞれ 71.3%及び 82.0%）で、発作型分類は投与群間でおおむね同様であった。観察期間の部分発作（Type I）回数の中央値（範囲）は、EP0083 試験が 8.50 回（3.7～2107.0 回）、Pool E1 が 9.0 回（2～710 回）であった。

EP0083 試験で試験開始時に最も多く併用された AED は VPA（177 例、39.7%）で、次いで CBZ（136 例、30.5%）であった。Pool E1 で試験開始時に最も多く併用された AED は CBZ（558 例、42.2%）で、次いで LTG（333 例、25.2%）、VPA（293 例、22.2%）であった。EP0083 試験及び Pool E1 のいずれの集団でも試験開始時に併用された AED は、投与群間でおおむね同様であった。ただし、EP0083 試験では VPA を併用していた被験者が PBO 群よりも BRV 投与群で多く、Pool E1 では LCM を併用していた被験者がより高用量の BRV 投与群で多かった。なお、N01252 試験及び N01253 試験で試験開始時に LEV を投与していた被験者は Pool E1 から除外された。

4.2.1.4.2　BRV の静脈内投与

EP0118 試験及び N01258 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を M2.7.3.3.1.3.2 項に示した。

EP0118 試験の年齢の平均値（範囲）は 39.4 歳（23～72 歳）で、多くの被験者が男性（6 例、60.0%）であった（M2.7.3.3.1.3.2 項）。身長の平均値は 162.87cm、BMI の平均値は 24.63kg/m^2、体重の平均値は 66.370kg であった。すべての被験者が日本人で、入院患者であった。てんかん罹病期間の平均値（範囲）は 23.7 年（1～66 年）であった。すべての被験者が部分発作を有していて、全般発作及び分類不能のてんかん発作を有する被験者はいなかった。10 例の発作型分類の内訳は、単純部分発作が 8 例（80.0%）、複雑部分発作が 9 例（90.0%）、二次性全般化発作が 9 例

（90.0%）であった。すべての被験者が局在関連性てんかん及び症候群を有していて、9 例（90.0%）が症候性、1 例（10.0%）が潜因性であった。最も多く併用された AED は CBZ（6 例、60.0%）であった。

N01258 試験の年齢の平均値（範囲）は 41.6 歳（19～69 歳）であった。半数以上の被験者が女性（53.3%）で、多くの被験者が白人（77.1%）であった。アジア人は 2 例（1.9%）であった。身長の平均値は 170.4cm、BMI の平均値は 27.7kg/m^2、体重の平均値は 80.5kg であった。人口統計学的特性は性別を除いて投与群間で重要な差は認められなかった。てんかん罹病期間の平均値（範囲）は 21.95 年（0.4～61.4 年）で、発症年齢の平均値は 20.19 歳であった。多くの被験者が部分発作（75.2%）を有していて、多く認められた発作型分類は複雑部分発作（Type IB）（66.7%）及び二次性全般化発作（Type IC）（64.8%）であった。EP0118 試験と同様に、N01258 試験でもほとんどの被験者が局在関連性てんかん及び症候群（89.5%）を有していて、症候性（49.5%）の被験者が最も多かった。てんかん症候群分類及び発作プロファイルは投与群間で同様であった。最も多く併用された AED は LEV（38 例、36.2%）で、次いで CBZ（35 例、33.3%）であった。全体的に、試験開始時に併用された AED の割合は投与群間で同程度であった。

4.2.2　試験を通しての有効性結果の比較

4.2.2.1　主要な試験の有効性の結果の比較－併用療法（EP0083 試験及び Pool E1）

4.2.2.1.1　部分発作回数の減少率

主要評価項目に加えて、部分発作回数の減少率（副次評価項目）の結果を本概要で要約し、詳細は M2.7.3.3.2.1.1 項に示した。

4.2.2.1.1.1　治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の PBO 群に対する減少率

M2.7.3.3.2.1.1.1 項に示したように、EP0083 試験の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.5%（p=0.0005）及び BRV 200mg/日群が 33.4%（p<0.0001）で、統計学的に有意、かつ臨床的に重要な差が認められた。これらの結果は、部分発作回数の PBO 群に対する減少率で、BRV 20mg/日群を除くすべての BRV 投与群で統計学的に有意な結果が得られた Pool E1 の結果と一致していた（BRV 20mg/日群 11.7%、BRV 50mg/日群 19.5%、BRV 100mg/日群 24.4%、BRV 200mg/日群 24.0%）。

Pool E1 では、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率が BRV 20mg/日群（11.7%）から BRV 100mg/日群（24.4%）まで用量依存的に高くなり、高用量の BRV 100mg/日群（24.4%）及び BRV 200mg/日群（24.0%）は同程度であった。EP0083 試験と Pool E1 の BRV 投与群の比較では、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は EP0083 試験で数値的に高かった（BRV 50mg/日群それぞれ 24.5%及び 19.5%、BRV 200mg/日群それぞれ 33.4%及び 24.0%）。

4.2.2.1.1.2　LEV の使用状況別の治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の PBO 群に対する減少率

M2.7.3.3.2.1.1.2 項に示したように、EP0083 試験の BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、LEV の使用歴ありの被験者（それぞれ 20.5%及び 29.5%）と比較して LEV の使用歴なしの被験者（それぞれ 26.8%及び 35.0%）で

数値的に高かったが、その差はわずかであった。LEV の使用歴の有無に関わらず、BRV 投与群のすべての部分発作回数の減少率は臨床的に重要と考えられた。

これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 のすべての BRV 投与群の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、LEV の使用歴ありの被験者と比較して LEV の使用歴なしの被験者で高かった。Pool E1 の LEV の使用歴なしの被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 20mg/日群が 14.8%、BRV 50mg/日群が 26.1%、BRV 100mg/日群が 30.0%、BRV 200mg/日群が 27.3%であった。PBO 群に対する減少率は、BRV 20mg/日群（14.8%）から BRV 100mg/日群（30.0%）まで用量依存的に高くなり、BRV 20mg/日群を除いて、臨床的に重要と考えられた。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 20mg/日群が 7.3%、BRV 50mg/日群が 5.1%で、高用量の BRV 100mg/日群が 17.3%、BRV 200mg/日群が 20.3%であった。高用量の BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群の PBO 群に対する減少率は、臨床的に重要と考えられた。

4.2.2.1.1.3 治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の観察期間からの減少率

治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の観察期間からの減少率を M2.7.3.3.2.1.1.3 項に示した。

EP0083 試験の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、PBO 群（21.3%）と比較して BRV 50mg/日群（38.9%）及び BRV 200mg/日群（46.7%）で高く、主要評価項目の結果と一致していた（4.2.2.1.1.1 項）。部分発作回数の観察期間からの減少率では、PBO 群との中央値の差は BRV 50mg/日群が 16.0、BRV 200mg/日群が 24.4 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要な差が認められた。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、PBO 群（17.2%）と比較して、すべての BRV 投与群（BRV 20mg/日群 28.3%、BRV 50mg/日群 34.7%、BRV 100mg/日群 37.6%、BRV 200mg/日群 35.6%）で高かった。

Pool E1 の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、BRV 20mg/日群（28.3%）から BRV 100mg/日群（37.6%）まで用量依存的に高くなり、高用量の BRV 100mg/日群（37.6%）及び BRV 200mg/日群（35.6%）では同程度であった。部分発作回数の観察期間からの減少率では、PBO 群との中央値の差は BRV 50mg/日群が 16.3、BRV 100mg/日群が 18.2、BRV 200mg/日群が 19.2 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要な差が認められた。EP0083 試験と Pool E1 の BRV 投与群の比較では、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は EP0083 試験で数値的に高かった（BRV 50mg/日群それぞれ 38.9%及び 34.7%、BRV 200mg/日群それぞれ 46.7%及び 35.6%）。

4.2.2.1.2 治療に対する反応

治療期間を完了したか否かに関わらず、28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。

EP0083 試験の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（19.0%）と比較して BRV 50mg/日群（41.1%）及び BRV 200mg/日群（49.3%）で高かった（M2.7.3.3.2.1.2 項）。PBO 群に対するオッズ比は BRV 50mg/日群が 3.079、BRV 200mg/日群が

4.217 で、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要な差が認められた。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（20.3%）と比較してすべての BRV 投与群（BRV 20mg/日群 28.6%、BRV 50mg/日群 34.2%、BRV 100mg/日群 39.5%、BRV 200mg/日群 37.8%）で高かった。

Pool E1 の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、BRV 20mg/日群（28.6%）から BRV 100mg/日群（39.5%）まで用量依存的に高くなり、高用量の BRV 100mg/日群（39.5%）及び BRV 200mg/日群（37.8%）では同程度であった。PBO 群に対するオッズ比は BRV 50mg/日群が 2.15、BRV 100mg/日群が 2.56、BRV 200mg/日群が 2.27 で、BRV 20mg/日群を除いて、すべての BRV 投与群で PBO 群と比較して 50%レスポンダーレートは高く、この差は臨床的に重要と考えられた。EP0083 試験と Pool E1 の BRV 投与群の比較では、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは EP0083 試験で数値的に高かった（BRV 50mg/日群それぞれ 41.1%及び 34.2%、BRV 200mg/日群それぞれ 49.3%及び 37.8%）。

以上の結果は主要評価項目の結果（4.2.2.1.1.1 項）と一致しており、BRV 50mg/日から BRV 200mg/日までの用量での BRV の有効性が裏付けられた。

4.2.2.1.2.1 LEV の使用状況別の治療に対する反応

EP0083 試験の BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群及び PBO 群の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、LEV の使用歴ありの被験者（それぞれ 31.0%、42.9%及び 7.5%）と比較して LEV の使用歴なしの被験者（それぞれ 45.0%、51.3%及び 23.4%）で高い傾向が認められた（M2.7.3.3.2.1.2.2 項）。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の PBO 群に対するオッズ比は LEV の使用歴なしの被験者でそれぞれ 2.665 及び 3.407、LEV の使用歴ありの被験者でそれぞれ 5.545 及び 9.310 で、LEV の使用歴の有無に関わらず、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の 50%レスポンダーレートは高く、この差は臨床的に重要と考えられた。

これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 のすべての BRV 投与群及び PBO 群の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、LEV の使用歴ありの被験者と比較して LEV の使用歴なしの被験者で高かった（ISE Table 6.1.3）。Pool E1 の LEV の使用歴なしの被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群の 22.5%に対して BRV 20mg/日群が 28.9%、BRV 50mg/日群が 37.2%、BRV 100mg/日群が 48.3%、BRV 200mg/日群が 45.2%であった。50%レスポンダーレートは BRV 20mg/日群（28.9%）から BRV 100mg/日群（48.3%）まで用量依存的に高くなり、高用量の BRV 100mg/日群（48.3%）及び BRV 200mg/日群（45.2%）では同程度であった。PBO 群に対するオッズ比は BRV 50mg/日群が 2.80、BRV 100mg/日群が 3.04、BRV 200mg/日群が 2.27 で、BRV 20mg/日群を除いて、すべての BRV 投与群で PBO 群と比較して 50%レスポンダーレートは高く、この差は臨床的に重要と考えられた。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、BRV 20mg/日群が 27.7%、BRV 50mg/日群が 27.1%、BRV 100mg/日群が 29.7%、BRV 200mg/日群が 31.3%で、PBO 群が 17.8%であった。高用量の BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群の PBO 群に対するオッズ比はそれぞれ 2.08 及び 2.25 で、PBO 群と比較して 50%レスポンダーレートは高く、この差は臨床的に重要と考えられた。

以上の結果は主要評価項目の結果（4.2.2.1.1.1 項）と一致していた。

4.2.2.1.3 カテゴリー別の減少率及び発作消失

EP0083 試験及び Pool E1 の治療期間の部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合、及び治療期間の発作消失被験者の割合を M2.7.3.3.2.1.3 項に示した。

4.2.2.1.3.1 カテゴリー別の観察期間からの減少率

EP0083 試験では、部分発作回数減少率が 50%以上 75%未満及び 75%以上 100%未満の被験者割合は、PBO 群（それぞれ 15.6%及び 3.4%）と比較して BRV 50mg/日群（それぞれ 21.2%及び 14.6%）及び BRV 200mg/日群（それぞれ 24.3%及び 17.6%）で高かった。また、部分発作回数減少率が 100%の被験者割合は、PBO 群の 0%に対して BRV 50mg/日群が 5.3%及び BRV 200mg/日群が 7.4%であった。これらの結果は、Pool E1 のすべての BRV 投与群の PBO 群に対する結果と一致していた。

Pool E1 では、部分発作回数減少率が 75%以上 100%未満の被験者割合は PBO 群の 6.5%に対して BRV 20mg/日群が 8.1%、BRV 50mg/日群が 9.9%、BRV 100mg/日群が 15.7%、BRV 200mg/日群が 13.7%で、50%以上 75%未満の被験者割合は PBO 群の 13.4%に対して BRV 20mg/日群が 18.0%、BRV 50mg/日群が 21.1%、BRV 100mg/日群が 18.1%、BRV 200mg/日群が 18.1%であった。また、部分発作回数減少率が 100%の被験者割合は PBO 群の 0.5%に対して BRV 20mg/日群が 2.5%、BRV 50mg/日群が 3.1%、BRV 100mg/日群が 5.7%、BRV 200mg/日群が 6.0%であった。

以上の結果から、BRV を検討した用量で発作の減少が認められ、BRV の有効性が示された。

4.2.2.1.3.2 治療期間のすべての発作型［部分発作（Type I）、全般発作（Type II）、分類不能のてんかん発作（Type III）］の発作消失

EP0083 試験及び Pool E1 の治療期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合を M2.7.3.3.2.1.3.2 項に示した。

EP0083 試験の治療期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合は、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群及び 200mg/日群で高かった。これらの結果は Pool E1 の結果と一致していた。EP0083 試験と Pool E1 の BRV 投与群の比較では、治療期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合は EP0083 試験で数値的に高かった（BRV 50mg/日群それぞれ 4.6%及び 2.5%、BRV 200mg/日群それぞれ 6.8%及び 4.0%）。

4.2.2.1.4 結論

部分発作に対する BRV の併用療法の有効性は、アジアで 446 例の成人てんかん患者を対象に実施した多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験 1 試験（EP0083 試験）の結果、及び海外（北米、ラテンアメリカ、欧州及びアジア太平洋地域）で実施した多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験 3 試験（N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）に参加した 1321 例の成人てんかん患者を併合解析（Pool E1）した結果に基づき確立された。なお、N01358 試験には 7 例の日本人被験者が含まれた。

EP0083 試験は、部分発作を有する成人てんかん患者を対象に併用療法として BRV 50mg/日及び 200mg/日を漸増せずに投与した。N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験は、部分発作を有する成人てんかん患者を対象に併用療法として BRV 5mg/日（N01253 試験）、BRV 20mg/日及び

50mg/日（N01252 試験及び N01253 試験）、BRV 100mg/日（N01252 試験及び N01358 試験）、及び BRV 200mg/日（N01358 試験）を漸増せずに投与した。これらの試験で得られた結果を総合して、部分発作の治療薬として併用 AED に BRV 50～200mg/日を追加した時の有効性が示された。

Pool E1（1321 例）は、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験の主要な有効性解析に含まれた被験者で構成されたが、N01252 試験及び N01253 試験で試験開始時に LEV を併用していた被験者は除外した。併合した 3 試験の PBO 群に対する部分発作回数の減少率は、いずれも 28 日あたりの部分発作回数に基づき解析した。

これらの試験には、AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を組み入れた。アジアで実施した有効性試験（EP0083 試験）では、全体の約 3 分の 1 の被験者（32.1%）が過去に 2～4 剤の AED を使用し、15.9%の被験者が過去に 5 剤以上の AED を使用していた。また、EP0083 試験では全体の 26%の被験者が LEV の使用歴ありであった。Pool E1 では、約 40%（39.3%）の被験者が過去に 2～4 剤の AED を使用し、約 36%（35.5%）の被験者が過去に 5 剤以上の AED を使用していた。また、Pool E1 では 43.8%の被験者が LEV の使用歴ありであった。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、EP0083 試験が 8.50 回、Pool E1 が 9.0 回であった。

EP0083 試験では、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で治療期間の 28 日あたりの部分発作回数に統計学的に有意な観察期間からの減少が認められた。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.5%、BRV 200mg/日群が 33.4%であった。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群の 19.0%に対して BRV 50mg/日群が 41.1%、BRV 200mg/日群が 49.3%であった。その他の有効性解析の結果も BRV 50mg/日及び BRV 200mg/日の有効性を裏付けるものであった。EP0083 試験では、BRV 50mg/日群の 151 例中 7 例（4.6%）及び BRV 200mg/日群の 148 例中 10 例（6.8%）で治療期間に発作消失が認められた。

これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、BRV の有効性が更に裏付けられた。Pool E1 では、BRV 20mg/日の用量は統計学的に有意ではなく、臨床的に重要な効果は認められなかった。PBO 群と比較して BRV 50mg/日から 200mg/日までの用量では、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数に統計学的に有意な観察期間からの減少が認められた。2 つの BRV 高用量群の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は同程度であった（BRV 100mg/日群 24.4%、BRV 200mg/日群 24.0%）。これらの結果は、50%レスポンダーレートの解析結果と一致していた。Pool E1 では、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群で、US 及び EU の両方の規制当局の申請に用いた主要評価項目を達成した。副次有効性解析でも BRV 50mg/日、BRV 100mg/日及び BRV 200mg/日の有効性が裏付けられた。

N01252 試験及び N01253 試験では過去 5 年以内に使用した AED の情報を収集し、EP0083 試験及び N01358 試験ではこれまでに（生涯にわたって）使用したすべての AED の情報を収集した。EP0083 試験及び Pool E1 では、LEV の使用歴ありの被験者と比較して LEV の使用歴なしの被験者で治療効果が高かった。しかし、EP0083 試験の治療効果の差はわずかで、LEV の使用歴の有無に関わらず、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の有効性の結果は臨床的に重要と考えられた。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者の有効性の結果は、BRV 50mg/日群では数値的に低かったが、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群は臨床的に重要と考えられた。これらの結果は、主要評価項目（治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率）及び副次評価項目（治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート）共に一致していた。

主要な有効性試験で得られたすべての有効性の評価項目の解析結果から、部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として BRV 50～200mg/日の用量での有効性が示された。

4.2.2.2 BRV の静脈内投与－EP0118 試験及び N01258 試験

4.2.2.2.1 部分発作回数

臨床薬理試験で BRV 経口固形製剤（フィルムコート錠）と BRV 静注用製剤の生物学的同等性を評価した（M2.7.1.3.3.1 項）。

EP0118 試験の結果（M2.7.3.2.1.5.1 項）から、BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の部分発作回数に明らかな変化は認められないことが示唆された。BRV の IV 投与（50mg/日～200mg/日）を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 5 日間受けた後も、個々の被験者の発作回数のパターン及び発作型は、EP0118 試験に組み入れられる 8 週間前に BRV の IV 投与時と同用量で BRV 経口投与を受けていた時と差がなかった。EP0118 試験の結果は、切替え投与（BRV 経口投与／BRV IV 投与）又は新規投与（PBO 経口投与／BRV IV 投与）に関わらず、BRV 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）を 4.5 日間、12 秒間に 10mg（1mL）の速度で急速 IV 投与（EP0118 試験と同じ）又は 15 分間に 100mg（10mL）の速度で点滴 IV 投与した N01258 試験の結果（M2.7.3.2.1.5.2 項）と全体的に一致していた。ただし、治療期間が短期間であったこと、被験者数が少なかったこと、両試験共に安全性の評価を主要目的としたことから、データの解釈には注意が必要である。

EP0118 試験及び N01258 試験は、一時的な代替療法として BRV の IV 投与を行うことで、新規投与又は切替え投与に関わらず、同用量の BRV を経口投与した時と同様の発作コントロールが維持できることが示唆された。したがって、新規投与又は切替え投与としての BRV 静注用製剤の使用が支持された。

4.2.3 部分集団の有効性

主要な有効性試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）ごとに部分集団での有効性を評価した。EP0083 試験の 12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率に関する部分集団（年齢、性別、国、LEV の使用状況、酵素誘導作用を持つ AED の使用状況、過去に使用した AED の剤数、ベースラインの発作型、試験開始時の併用 AED）の解析結果は、M2.7.3.3.3.1 項に示した。N01358 試験は 7 例の日本人被験者を無作為化したが、参加した日本人被験者が少なかったことから発作回数の部分集団の解析は実施しなかった。N01358 試験に参加した 7 例の日本人被験者の個々の発作回数データは M2.7.3.2.1.1.2 項に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、性別及び試験開始時の酵素誘導作用を持つ AED の使用状況に関わらず、EP0083 試験で BRV を投与された被験者の全体集団の解析結果とおおむね同程度であった。

LEV の使用状況別では、LEV の使用歴ありの被験者よりも LEV の使用歴なしの被験者で BRV の治療効果が数値的に高かったが、その差はわずかであった。LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者共に、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の改善が認められた。

年齢別では、17 歳以上 65 歳未満の被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、全体集団の解析結果と一致していた。17 歳未満及び 65 歳以上の被験者のデータは限定的で、意味のある比較及び結論には至らなかった。

国別では、日本人での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、全体集団の結果と同様の傾向が認められた。したがって、得られたデータは、日本人被験者の部分発作回数の減少について BRV の有効性を裏付けるものであった。

過去に使用した AED の剤数が 2 剤超の被験者、又は試験開始時の併用 AED の剤数が 2 剤の被験者では、過去に使用した AED の剤数が 2 剤以下の被験者、又は試験開始時の併用 AED の剤数が 1 剤の被験者と比較して、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率が全体的に低かった。ただし、得られたデータは、過去に使用していた AED の剤数又は試験開始時の併用 AED の剤数に関わらず、BRV によって部分発作回数の減少効果が認められることを裏付けるものであった。

以上の結果は、主要評価項目及び副次評価項目（50%レスポンダーレート）の全体集団の結果と一致しており、部分発作のすべての発作型、LEV の使用歴の有無、又は酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無に関わらず、BRV の使用が有効であることを裏付けるものであった。

4.3　長期投与に関連する有効性の結果－EP0085 試験及び N01379 試験

本邦の実施医療機関では、BRV の安全性及び有効性に関する追加データを得るため、本邦で使用可能な AED 1 剤以上の併用で十分な発作コントロールが得られていないてんかん患者を EP0085 試験に直接登録することを可能とした（4.1.3.1 項）。本邦で被験者を直接登録するための適格性基準は EP0083 試験の適格性基準とは異なるものであった（M2.7.3 表 5-1）。直接登録グループは主に日本人被験者の BRV の安全性を評価するために追加した。したがって、EP0085 試験に直接登録された被験者から参考データとして得られた有効性データで BRV の長期有効性を評価することは想定していなかったため、本申請では詳細な検討は実施していない（M2.7.3.5.1.1 項）。

4.3.1　28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率を M2.7.3.5.2.1.1 項に示した。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、それぞれ 57.9%、37.0%及び 67.0%で、EP0085 試験で BRV を初回投与してから 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間でおおむね維持された。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、それぞれ 58.2%、39.7%及び 67.0%で、EP0085 試験で BRV を初回投与してから 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間でおおむね維持された。

N01379 試験で BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 6 例は、全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の先行試験の観察期間からの減少が認められた（減少率：44.4%～100%）。

4.3.2　治療に対する反応

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートを M2.7.3.5.2.1.2 項に示した。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 55.6%、40.2%及び 57.1%であった。各グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、N01379 試験グループの被験者数が少なかったため、少しばらつきが認められたが、EP0085 試験で BRV を初回投与してから 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間でおおむね維持された。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ及び N01379 試験グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 59.3%、43.8%及び 57.1%であった。各グループの評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、N01379 試験グループの被験者数が少なかったため、少しばらつきが認められたが、EP0085 試験で BRV を初回投与してから 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間でおおむね維持された。

N01379 試験で BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 4 例は、全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者（レスポンダー）であった。また、このうち 3 例では、N01379 試験で BRV を初回投与してから 28～30 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間で 50%レスポンスがおおむね維持された。

4.3.3 発作消失

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）のすべての発作型の発作消失被験者の割合を以下に要約し、詳細は M2.7.3.5.2.1.3 項に示した。

第 1 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 4.8%、13.9%、10.7%及び 28.6%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 15.7%、10.1%及び 33.3%で、EP0083 試験 PBO 群グループでは評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 2 回データカットオフ時点で EP0083 試験 PBO 群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 7.7%、12.9%、11.1%及び 28.6%であり、12 ヵ月以上継続した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、15.3%、10.8%及び 33.3%であった。EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）及び N01379 試験グループの評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、それぞれ 16.7%、10.7%及び 33.3%で、EP0083 試験 PBO 群グループでは評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

N01379 試験で BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 2 例で、治療期間にすべての発作型の発作消失が認められた。1 例は治療期間のすべてで発作消失期間を継続し、もう 1 例は BRV 投与 30 ヵ月後に発作消失期間を 6 ヵ月継続した。

4.4 有効性のまとめ

部分発作に対する BRV の併用療法の有効性は、主要な有効性試験 4 試験（固定用量）、長期投与時の有効性及び安全性を評価した長期継続投与試験 5 試験、及び用量反応の解析で確立された。また、成人てんかん患者に IV 投与した時の BRV の有効性も検討した。すべての試験は規制当局のガイダンス及び助言に従い、適切にデザインされた。

有効性の解析結果から得られた主な有効性の結論を以下に要約した。

- 部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者に BRV 50mg/日～200mg/日を併用療法として投与した時の有効性の結果が一貫して認められ、BRV が有効であるという結論が裏付けられた。
- 臨床試験では漸増せずに有効性が認められた。
- 全体的な有効性の結果に酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無による影響は認められなかった。
- LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）に関わらず、BRV の治療効果が認められた。

5. 安全性の概括評価

5.1 非臨床安全性薬理試験及び毒性試験

単回及び反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖及び発生毒性、機序的、局所耐性並びに薬物乱用及び依存性を含む主要な毒性試験に加え、幼若動物での毒性試験も実施された。毒性試験の詳細は M2.6 項に示す。

BRV の安全性プロファイルを検討した非臨床動物試験の結果は、全体的に他の AED の安全性プロファイルと同様であった。包括的な非臨床評価の結果から、臨床プログラムで注意を要する BRV 特有の潜在的な安全性上の問題は認められなかった。

5.2 臨床試験における安全性モニタリング方針

臨床プログラム全体を通して、有害事象の収集及び解析と共に標準的な安全性モニタリングを実施した。すべての臨床試験で、心電図データを収集して安全性シグナルをモニタリングした。部分発作を有するてんかん患者を対象とした第 III 相試験での心電図の収集は米国食品医薬品局（FDA）の助言に従った。

本国内申請では、第 III 相試験 2 試験（EP0083 試験及び N01358 試験）、Pool S1 での安全性データ及び長期継続投与試験（EP0085 試験、N01379 試験及び Pool SJ1 での安全性データ）で、部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者に対する併用療法における BRV の臨床的安全性を評価した。BRV 単剤療法での安全性は外挿戦略に基づいて、N01276 試験及び N01306 試験での安全性データを参照することによって評価した。BRV 静注用製剤の安全性は EP0118 試験及び N01258 試験で評価し、錠剤と静注用製剤の同等性は EP0117 試験で評価した。更に、特別な被験者集団での安全性は、いくつかの第 I 相試験の結果で評価した。PMDA との合意に基づき、本申請の臨床データパッケージに含まれる試験の TEAE を M2.7.4.2 項に示す。

また、経口剤及び静注用製剤を用いたてんかんを有する被験者対象試験及び本申請の適応外の被験者対象試験を含む、すべての第 II 相試験及び第 III 相試験によるグローバル ISS を参考資料と

して示す。なお、ISS は 2014 年の US 及び EU 申請のために作成され、2015 年に改訂された。本申請では 2015 年に改訂された ISS を ISS と表記する。

5.3 安全性データベースの被験者集団及び限界

5.3.1 安全性併合解析対象集団

部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者に対する BRV 併用療法の日本人被験者での臨床的安全性を評価するため、2 つの安全性併合解析対象集団（Pool SJ1 及び Pool S1）を設定した。Pool SJ1 及び Pool S1 の内容を以下に要約し、詳細は M2.7.4.1.1.3 項に示す。

- Pool SJ1 は、部分発作を有する 16 歳以上の日本人成人集団での BRV の長期的な安全性の包括的な概要を提供するために設定した集団であり、完了した N01358 試験、N01379 試験及び EP0083 試験並びに実施中の EP0085 試験（第 2 回中間報告）で少なくとも 1 回の BRV 投与を受けた部分発作を有する日本人被験者で構成した。Pool SJ1 は、本申請時点で日本人被験者 136 例を対象とした。
- Pool S1 は、部分発作を有する 16 歳以上の患者での併用療法の適応に対する BRV の US 及び EU での承認申請における主要な安全性併合解析対象集団であり、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験で治験薬を投与された被験者で構成した。Pool S1 は、BRV 群 1099 例及び PBO 群 459 例を対象とした。

5.3.2 安全性データベースの限界

一般的に臨床開発プログラムで評価される被験者が少ない集団に関する限界について以下に記述する。

臨床開発プログラムを通じて 65 歳以上の被験者は 166 例であった。65 例は部分発作を有するてんかん患者を対象とした試験の被験者であり、このうち 44 例は無作為化、PBO 対照試験の被験者であった。これらの被験者は、薬剤に抵抗性を示す高齢者集団を代表した。主要な試験である N01252 試験及び N01253 試験は 70 歳までの被験者を対象にしており、EP0083 試験及び N01358 試験では 80 歳までの被験者を対象にした。また、第 I 相 N01118 試験での高齢被験者 20 例の結果は、高齢者での PK プロファイルは 17 歳以上 65 歳未満の被験者と類似していることを示した。

更に、他の適応症を対象とした試験で、高齢被験者 79 例に対して治療用量を超える BRV（800mg/日）が増量期間を設けずに投与された。高齢被験者で報告された TEAE は、17 歳以上 65 歳未満の被験者及び Pool S1 で報告された TEAE と類似していた。この結果は、高齢者集団における BRV の併用療法に重要な安全性上の懸念がおそらくないことを示唆した。

BRV の安全性に人種の影響は認められなかった。BRV の臨床試験の被験者に人種の制限は設けなかったが、ほとんどの被験者は白人であった。Pool S1 の人種構成は、白人 73.6%、アジア人 12.3%、黒人 2.6%、その他の人種 11.0%であり、安全性データベースに白人以外の人種の割合が少なかったが、BRV の安全性に人種による差異はないと考えられた。

初期の非臨床試験で認められ、後に種特異的であると判断された肝毒性の所見に基づいて、臨床的に重要な肝機能障害を持つ被験者は第 II/III 相試験の対象から除外されたため、安全性データベースに肝機能障害を有する被験者が少なかった。第 I 相 N01111 試験では BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。Child-Pugh 分類が A、B 及び C の軽度、中等度及び重度肝機能障害を

有する被験者での BRV の曝露量は、健康被験者と比較してそれぞれ 50%、57%及び 59%高かった。臨床開発プログラムを通じて、肝毒性のシグナルは認められなかった。BRV に起因すると考えられる薬物性肝障害の報告はなく、Hy's Law に該当する被験者もいなかった。

第 II/III 相試験では中等度から重度の腎機能障害を有する被験者はおおむね除外されたため、安全性データベースに腎機能障害を有する被験者が少なかった。第 I 相 N01109 試験では重度の腎機能障害を有する被験者 9 例を対象に BRV の PK に及ぼす腎機能障害の影響を評価した。当該試験では腎排泄が 10%未満に減少した被験者でも BRV の血漿中 PK プロファイルは健康被験者と類似しており、用量調節は不要であることが示された。N01118 試験では軽度腎機能障害の特徴を有する健康高齢被験者での BRV の PK を評価した（M2.7.2.2.4.1 項）。BRV 200mg 1 日 2 回 14 日間投与によって腎機能の悪化は認められなかった。透析を実施中の末期の腎機能障害を有する患者でのデータはない。

妊娠及び授乳中の女性は BRV の臨床試験の対象に含めなかった。試験期間中に妊娠した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与は中止され、治験は終了された。BRV はヒト母乳中に分泌されるため、母体に対する BRV 使用のベネフィットを考慮し、授乳の中止又は BRV 使用中止を決定する必要がある。

5.3.3 治験薬の曝露状況

BRV の臨床開発プログラムでは 3434 例に BRV が投与された（M2.7.4.1.2 項）。

5.3.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な臨床試験での曝露状況

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での治験薬の曝露状況を以下に要約し、詳細は M2.7.4.1.2.1 項に示す。

EP0083 試験での治験薬投与日数の平均値は PBO 群 81.1 日、BRV 50mg/日群 83.9 日、BRV 200mg/日群 82.4 日であった。治療期間に 10 週間以上治験薬の投与を受けた被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上（PBO 群 94.0%、BRV 50mg/日群 98.0%、BRV 200mg/日群 95.3%）であった。同様に日本人被験者でも、治験薬投与日数の平均値は、PBO 群 81.0 日、BRV 50mg/日群 84.7 日、BRV 200mg/日群 84.2 日であり、治療期間に 10 週間以上治験薬の投与を受けた被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上であった。

N01358 試験の 7 例の日本人被験者では、治療期間の治験薬投与日数の範囲は 80～91 日であり、服薬率は 95%以上であった。

Pool S1 では、BRV を投与した被験者は 1099 例、PBO を投与した被験者は 459 例であった。治験薬投与日数の平均値は無作為化された用量群間で同程度であった（範囲：78.2～85.8 日）。BRV 投与例全体での治験薬投与日数の平均値は 83.1 日であり、総曝露期間は 249.9 人年であった。

5.3.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での曝露状況

EP0085 試験、N01379 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool SJ1 での治験薬の曝露状況を以下に要約し、詳細は M2.7.4.1.2.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体での BRV 投与日数の平均値は 536.6 日、中央値は 337.0 日（範囲：5～1877 日）であり、総曝露期間は 304.1 人年であった。ほぼすべての被験

者（96.1%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 77.3%、12 ヵ月以上受けた被験者は約半数（44.0%）であった。日本人被験者 132 例（うち 104 例はデータカットオフ時点で継続中）の BRV 投与日数の平均値は 703.1 日、中央値は 549.0 日（範囲：5～1877 日）であり、総曝露期間は 254.1 人年であった。ほぼすべての日本人被験者（96.2%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 84.8%、12 ヵ月以上受けた被験者は半数以上（62.1%）であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の全体での BRV 投与日数の平均値は 667.8 日、中央値は 427.0 日（範囲：5～2021 日）であり、総曝露期間は 378.5 人年であった。ほぼすべての被験者（96.1%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 93.7%、12 ヵ月以上受けた被験者は 66.7%、18 ヵ月以上受けた被験者は 41.1%であった。日本人被験者 132 例（うち 96 例はデータカットオフ時点で継続中）の BRV 投与日数の平均値は 831.2 日、総曝露期間は 300.4 人年であった。ほぼすべての日本人被験者（96.2%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 94.7%、12 ヵ月以上受けた被験者は 76.5%、18 ヵ月以上受けた被験者は 59.1%であった。

N01379 試験に組み入れられた部分発作を有する日本人被験者 7 例の被験者ごとの曝露期間は、用量カテゴリー別に 100mg/日が 3.283 及び 3.586 人年、200mg/日が 3.496、3.502、3.510、3.381 及び 3.499 人年であった。

Pool SJ1 対象被験者 136 例の全体での BRV 投与日数の平均値は 919.1 日、中央値は 737.5 日（範囲：5～3381 日）であり、総曝露期間は 342.2 人年であった。ほぼすべての被験者（95.6%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 92.6%、24 ヵ月以上受けた被験者は約半数（50.7%）であった。

5.3.3.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での曝露状況

EP0118 試験及び N01258 試験での治験薬の曝露状況を以下に要約し、詳細は M2.7.4.1.2.3 項に示す。

EP0118 試験の被験者 10 例のうち 9 例が治療期間 5 日間の BRV 投与を受け、1 例は AE のために早期に中止した。EP0118 試験の被験者は、EP0085 試験から移行した時点の BRV 経口投与と同量（200mg/日 5 例、100mg/日及び 150mg/日各 2 例、50mg/日 1 例）の BRV 静注用製剤の投与を受けた。

N01258 試験の SS の 104 例は、AE のために早期中止した 2 例を除き、すべての被験者が評価期間に規定された 9 回の BRV 静注用製剤の投与を受けた。導入期間を含めた治験薬投与日数の平均値は 15.5 日（範囲：10～42 日）であった。

5.4 有害事象

5.4.1 有害事象の概要

5.4.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での有害事象の概要

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.1.1 項に示す。

EP0083 試験の治療期間では、BRV 群全体及び PBO 群の TEAE の発現割合はそれぞれ 58.5%（175 例）及び 58.4%（87 例）であった。SAE は、BRV 群全体で 6 例及び PBO 群で 1 例に認められた。試験中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 3.0%（9 例）及び PBO 群が 4.7%（7 例）であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 2.7%（8 例）及び 4.7%（7 例）であった。治験薬の用量変更が必要な TEAE が PBO 群で 1 例に認められた。治療期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 33.1%（99 例）及び PBO 群が 20.1%（30 例）であった。重症度が高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 1.0%（3 例）及び PBO 群が 0.7%（1 例）であった。試験期間中、死亡が BRV 50mg/日群の 1 例に認められ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

EP0083 試験の日本人被験者では、BRV 群全体及び PBO 群の TEAE の発現割合はそれぞれ 76.2%（48 例）及び 64.7%（22 例）であった。SAE は、BRV 群全体で 5 例及び PBO 群で 1 例に認められた。試験中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 3.2%（2 例）及び PBO 群が 2.9%（1 例）であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 3.2%（2 例）及び 2.9%（1 例）であった。治験薬の用量変更が必要な TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。治療期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 44.4%（28 例）及び PBO 群が 14.7%（5 例）であった。重症度が高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 3.2%（BRV 200mg/日群の 2 例）及び PBO 群が 2.9%（1 例）であった。試験期間中、日本人被験者の死亡は認められなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の TEAE が発現し、内訳は PBO 群が 4 例中 3 例、BRV 100mg/日群が 2 例、BRV 200mg/日群が 1 例であった。15 件の TEAE はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は PBO 群の 1 件のみであった。試験期間中、日本人被験者の死亡は認められなかった。

Pool S1 全被験者での TEAE の発現割合は 66.5%（1036 例）であり、BRV 群全体が 68.3%（751 例）及び PBO 群が 62.1%（285 例）であった。試験中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 6.7%（74 例）及び PBO 群が 3.9%（18 例）であり、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 41.8%（459 例）及び PBO 群が 30.3%（139 例）であった。BRV 群全体で高度の TEAE は 5.4%（59 例）、SAE は 2.5%（27 例）、治験薬と関連ありと判断された SAE は 0.5%（6 例）に認められた。PBO 群では高度な TEAE は 4.1%（19 例）、SAE は 2.8%（13 例）、治験薬と関連ありと判断された SAE は 0.4%（2 例）に認められた。Pool S1 では 5 例の死亡が認められ、内訳は BRV 群全体の 0.4%（4 例）及び PBO 群の 0.2%（1 例）であった。

5.4.1.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での有害事象の概要

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）での TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.1.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、TEAE の発現割合は 79.2%（164 例）であり、SAE の発現割合は 11.6%（24 例）であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.4%（7 例）、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 5.8%（12 例）であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 28.0%（58 例）であり、そのうち SAE は 5 例（2.4%）に認め

られた。重症度が高度の TEAE の発現割合は 2.9%（6 例）であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の日本人被験者では、TEAE の発現割合は 87.9%（116 例）であり、そのうち SAE が 19 例（14.4%）に認められた（EP0085 1st Interim CSR Table 6.1.2）。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 6.8%（9 例）であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%（40 例）であり、そのうち SAE が 3 例（2.3%）に認められた。高度の TEAE の発現割合は 3.8%（5 例）であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点では、TEAE の発現割合は 88.9%（184 例）であり、SAE の発現割合は 14.0%（29 例）であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.9%（8 例）、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 8.2%（17 例）であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 29.0%（60 例）であり、そのうち SAE は 5 例（2.4%）に認められた。重症度が高度の TEAE の発現割合は 3.9%（8 例）であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の日本人被験者では、TEAE の発現割合は 92.4%（122 例）であり、そのうち SAE が 23 例（17.4%）に認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.1.2）。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 7.6%（10 例）であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%（40 例）であり、そのうち SAE が 3 例（2.3%）に認められた。高度の TEAE の発現割合は 5.3%（7 例）であった。

N01379 試験に組み入れられた日本人被験者 7 例では、6 例に 75 件の TEAE が認められた。多くの TEAE は非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。1 例に 1 件の SAE が認められ、重症度は高度であった。3 例に 4 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。試験期間中に死亡した日本人被験者はいなかった。

5.4.1.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での有害事象の概要

EP0118 試験及び N01258 試験での TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.1.3 項に示す。

EP0118 試験の被験者 10 例では、6 例（60.0%）に 11 件の TEAE が認められ、そのうち 10 件は治験薬と関連ありと判断された。1 例（10.0%）で治験中止に至った SAE が 3 件（浮動性めまい、頭痛及び嘔吐）認められた。これらの SAE は EP0085 試験期間中の SAE としても記録された。高度の TEAE が認められた被験者又は死亡した被験者はいなかった。

N01258 試験では、TEAE の発現割合は 76.2%であり、この発現割合は投与群間で同程度であった（範囲：73.1%～77.8%）。BRV 錠／BRV 急速 IV 投与群の 1 例で高度の TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 63.8%であり、この発現割合は投与群間で同程度であった（範囲：57.7%～69.2%）。TEAE による治験中止は全体で 1.9%と少なく、SAE が認められた被験者又は死亡した被験者はいなかった。

5.4.2 比較的よくみられる有害事象

すべての主要な試験及び併合解析対象集団（Pool S1）を対象として治療期間中に比較的よくみられる TEAE を要約した。各試験及び Pool S1 での比較的よくみられる TEAE の定義は M2.7.4 項の各セクションに示す。

5.4.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での比較的よくみられる有害事象

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での比較的よくみられる TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.2.1 項に示す。

EP0083 試験の治療期間に PBO 群の 81 例（54.4%）及び BRV 群全体の 170 例（56.9%）に TEAE が認められた。PBO 群で多く認められた TEAE（発現割合の上位 5 事象）は、傾眠（8.1%）、頭痛（7.4%）、鼻咽頭炎（5.4%）、尿路感染（4.0%）並びに嘔吐、浮動性めまい及び咳嗽（各 3.4%）であった。BRV 群全体で多く認められた TEAE（発現割合の上位 5 事象）は、傾眠（14.4%）、浮動性めまい（12.0%）、頭痛（6.0%）、上気道感染（6.0%）及び鼻咽頭炎（5.7%）であった。多く認められた TEAE のうち、傾眠の発現割合は BRV 50mg/日群［9.9%（15 例）］及び PBO 群［8.1%（12 例）］と比較して BRV 200mg/日群［18.2%（27 例）］で高かった。浮動性めまいの発現割合は PBO 群［3.4%（5 例）］と比較して BRV 200mg/日群［14.2%（21 例）］及び BRV 50mg/日群［9.9%（15 例）］で高かった。嘔吐の発現割合は BRV 200mg/日群［0.7%（1 例）］及び BRV 50mg/日群［0.7%（1 例）］と比較して PBO 群［3.4%（5 例）］で高かった。頭痛、鼻咽頭炎、尿路感染及び咳嗽の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。

EP0083 試験の日本人被験者における治療期間の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 73.0%（46 例）及び PBO 群が 52.9%（18 例）であった。PBO 群で多く認められた TEAE は、傾眠（11.8%）並びに鼻咽頭炎、嘔吐及び頭痛（各 8.8%）であった。BRV 群全体で多くみられた TEAE は、傾眠（28.6%）、鼻咽頭炎（15.9%）、浮動性めまい（12.7%）及び頭痛（9.5%）であった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例では、6 例に 15 件の TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は鼻咽頭炎（3 例）であった。2 例以上に発現したその他の TEAE はなかった。

Pool S1 における TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 58.7%（645 例）及び PBO 群が 47.3%（217 例）であった。BRV 群全体で多く認められた TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。BRV 群全体の傾眠、浮動性めまい及び疲労の発現割合（それぞれ 14.3%、11.0%及び 8.2%）は、PBO 群（それぞれ 8.5%、7.2%及び 3.7%）と比較して高かった。頭痛の発現割合は BRV 群全体（10.0%）と PBO 群（10.2%）で同程度であった。

5.4.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での比較的よくみられる有害事象

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）での比較的よくみられる TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.2.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での評価期間全体の TEAE の発現割合は 78.7%（163 例）であり、投与群間の発現割合はおおむね同程度であった。評価期間中に多く認められた TEAE は、鼻咽頭炎［31 例（15.0%）］、発熱［30 例（14.5%）］、浮動性めまい及び傾眠［各 26 例（12.6%）］、並びに頭痛［22 例（10.6%）］であった。日本人被験者では、TEAE の発現割合は

87.1%（115 例）であり、投与群間の発現割合はおおむね同程度であった。多く認められた TEAE は、発熱［28 例（21.2%）］、鼻咽頭炎［27 例（20.5%）］、傾眠［26 例（19.7%）］、浮動性めまい［22 例（16.7%）］及び頭痛［21 例（15.9%）］であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での評価期間全体の TEAE の発現割合は 88.4%（183 例）であり、投与群間の発現割合はおおむね同程度であった。評価期間中に多く認められた TEAE は、コロナウイルス感染［42 例（20.3%）］、鼻咽頭炎［37 例（17.9%）］、発熱［33 例（15.9%）］、浮動性めまい［31 例（15.0%）］、傾眠［27 例（13.0%）］、上気道感染［26 例（12.6%）］及び頭痛［24 例（11.6%）］であった。日本人被験者では、TEAE の発現割合は 91.7%（121 例）であり、投与群間の発現割合はおおむね同程度であった。多く認められた TEAE は、鼻咽頭炎［33 例（25.0%）］、発熱［29 例（22.0%）］、コロナウイルス感染及び傾眠［各 26 例（19.7%）］、並びに浮動性めまい及び頭痛［各 22 例（16.7%）］であった。

N01379 試験に組み入れられた部分発作を有する日本人被験者 7 例では、6 例に 75 件の TEAE が認められた。多く認められた TEAE は傾眠（5 例）、鼻咽頭炎（4 例）及び浮動性めまい（3 例）であった。

5.4.2.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での比較的よくみられる有害事象

EP0118 試験及び N01258 試験での比較的よくみられる TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.2.3 項に示す。

EP0118 試験では 6 例に TEAE が認められた。BRV 100mg の投与を受けた 2 例（20.0%）に頭痛が認められ、BRV 75mg 又は BRV 100mg の投与を受けた 2 例（20.0%）に傾眠が認められた。その他の TEAE はいずれも各 1 例に認められた。

N01258 試験での TEAE の発現割合は、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 70.6%（36 例）及び 66.0%（35 例）であり、BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 71.2%（37 例）及び 65.4%（34 例）であった。多く認められた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、味覚異常及び頭痛であった。傾眠の発現割合は、BRV IV 新規投与群（21.6%）と BRV IV 切替え投与群（22.6%）の間及び BRV 急速 IV 投与群（19.2%）と BRV 点滴 IV 投与群（25.0%）の間で同程度であった。浮動性めまいの発現割合は、BRV IV 切替え投与群（3.8%）と比較して BRV IV 新規投与群（11.8%）で高く、BRV 点滴 IV 投与群（5.8%）と比較して BRV 急速 IV 投与群（9.6%）でわずかに高かった。味覚異常の発現割合は、BRV IV 新規投与群（3.9%）と BRV IV 切替え投与群（3.8%）で同程度であり、BRV 点滴 IV 投与群（0%）と比較して BRV 急速 IV 投与群（7.7%）で高かった。頭痛の発現割合は、BRV IV 新規投与群（5.9%）と BRV IV 切替え投与群（7.5%）の間及び BRV 急速 IV 投与群（7.7%）と BRV 点滴 IV 投与群（5.8%）の間で同程度であった。

5.4.3 試験期間別の有害事象

M2.7.4.2.1.3 項では離脱性発作の発現を評価するため、試験期間別（減量期間及び後観察期間）の TEAE を要約した。

部分発作を有する成人てんかん患者での併用療法における安全性を裏付ける解析データとして、Pool S1 を対象とした試験期間別 AE の解析は実施しなかった。したがって、Pool S1 での試験期間別 TEAE の解析結果はない。

N01358 試験の日本人被験者 7 例は、減量期間及び後観察期間を設けずに N01379 試験に移行し、更に EP0085 試験に移行した。

BRV 静注用製剤の安全性を裏付ける試験では、EP0118 試験のデザインに減量期間又は後観察期間を設定しなかったため、試験期間別 TEAE の解析結果はない。また、N01258 試験では、被験者は減量期間に錠剤を投与されたため、この期間に認められた TEAE は示していない。

5.4.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での試験期間別有害事象

EP0083 試験の減量期間中、BRV 50mg/日群の 4 例（25.0%）及び PBO 群の 3 例（42.9%）に TEAE が認められた。2 例以上に認められた TEAE はなかった。後観察期間中、BRV 50mg/日群の 2 例（20.0%）、BRV 200mg/日群の 1 例（14.3%）及び PBO 群の 2 例（22.2%）に TEAE が認められた。2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中又は後観察期間中に痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。

日本人被験者では、減量期間中 BRV 50mg/日群の 1 例に TEAE が認められたが、痙攣発作関連の TEAE ではなかった。PBO 群に減量期間に移行した日本人被験者はいなかった。後観察期間中、BRV 50mg/日群の日本人被験者 1 例（25.0%）に TEAE が 1 件認められたが、痙攣発作関連の TEAE ではなかった。PBO 群に後観察期間中に TEAE を発現した日本人被験者はいなかった。

5.4.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での試験期間別有害事象

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での減量期間中、5 例（15.2%）に TEAE が認められた（うち 4 例が日本人被験者）。2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中に痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。第 2 回データカットオフ時点で減量期間中に新たに発現した TEAE は認められなかった。後観察期間中、3 例（8.3%）に 3 件の脳手術の SAE が認められ、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。これら 3 件の TEAE はいずれも日本人被験者（10.7%）で認められた。後観察期間中に急性痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。第 2 回データカットオフ時点では、第 1 回データカットオフ後の後観察期間中に、新たに日本人被験者 1 例に軽度の白血球減少症が認められ、治験薬と関連なしと判断された。

5.4.4 曝露期間別有害事象

M2.7.4.2.1.4 項では長期継続投与試験での曝露期間別の TEAE を要約した。部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法における安全性を裏付ける試験については、Pool SJ1 を用いた併合解析で曝露期間別の TEAE を示した。単剤療法における安全性の裏付けには外挿戦略が適応され、単剤療法での曝露期間別の AE の解析結果はない。BRV 静注用製剤の安全性を裏付ける長期継続投与試験は実施していない。

5.4.4.1 部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法における安全性を裏付ける試験での曝露期間別有害事象

Pool SJ1 では、閾値 2%以上の TEAE の発現割合は全体で 90.4%（123 例）であった。3 ヵ月ごとの曝露期間別の TEAE（閾値 2%以上）の発現割合は 1～3 ヵ月が最も高く［64.7%（88 例）］、次いで 4～6 ヵ月が 47.7%（62 例）、7～9 ヵ月が 32.5%（41 例）であった。全期間で多く認められた TEAE は、傾眠（35.3%）、鼻咽頭炎（30.1%）、発熱（24.3%）、浮動性めまい（21.3%）及び頭痛（20.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.1 項）。

多く認められた TEAE のうち傾眠及び浮動性めまいは、1～3 ヵ月の発現割合（それぞれ 25.7%及び 13.2%）が他の期間の発現割合（それぞれ 6.2%以下及び 3.6%以下）と比較して高かった。その他の多く認められた TEAE の発現割合はいずれも曝露期間別によってばらつきがあり、一定の傾向は認められなかった。

5.4.5 重症度別有害事象

5.4.5.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での重症度別有害事象

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での重症度別 TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

EP0083 試験での高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 1.0%（3 例）及び PBO 群で 0.7%（1 例）と低かった。2 例以上の被験者に認められた高度の TEAE はなかった。高度の TEAE として PBO 群でコロナウイルス感染が 1 例に、BRV 50mg/日群で溺死が 1 例に、BRV 200mg/日群で尿管結石及びパートナーの自然流産が各 1 例に認められた。

EP0083 試験の日本人被験者での高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 3.2%（2 例）及び PBO 群で 2.9%（1 例）であり、いずれの投与群でも高度の TEAE の発現割合は低かった。高度の TEAE として PBO 群でコロナウイルス感染が 1 例に、BRV 群全体で尿管結石及びパートナーの自然流産が各 1 例（いずれも BRV 200mg/日群）に認められた。

N01358 試験の日本人被験者 7 例で認められた TEAE の重症度はいずれも軽度であった。

Pool S1 での高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 5.4%（59 例）及び PBO 群で 4.1%（19 例）であり、いずれの投与群でも高度の TEAE の発現割合は低かった。推奨される用量範囲（BRV 50～200mg/日）において、BRV の用量と高度の TEAE の発現割合との間に明らかな関連性はなかった。器官別大分類別の高度の TEAE は「神経系障害」が最も多かった。BRV 群全体で多く認められた高度の「神経系障害」は、頭痛［0.8%（9 例）］、傾眠［0.3%（3 例）］並びに浮動性めまい、振戦及びてんかん重積状態［各 0.2%（2 例）］であった。

5.4.5.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での重症度別有害事象

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）の重症度別 TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.5.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で認められた高度の TEAE の発現割合は 2.9%と低かった。高度の TEAE は、脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、自殺企図

及び身体疾患による精神障害であり、各 1 例（0.5%）で認められた。第 2 回データカットオフ時点で認められた高度の TEAE の発現割合は 3.9%であり、第 1 回データカットオフ後に発現した高度の TEAE は、コロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎及び腰椎骨折であった。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例では、1 例（10.0%）に創傷感染の SAE が認められ、重症度は高度であった。

5.4.5.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での重症度別有害事象

EP0118 試験及び N01258 試験での重症度別 TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.5.3 項に示す。

EP0118 試験では高度の TEAE は認められなかった。

N01258 試験では、IV 切替え投与群かつ BRV 急速 IV 投与群の 1 例（1.9%）に高度の回転性めまい及び悪心が認められた。他の TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

5.4.6 治験薬との因果関係別有害事象

治験薬と関連ありと判断された AE とは、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された TEAE（因果関係を関連あり、関連なしで分類する試験）又はどちらともいえない、おそらく関連あり若しくは関連ありと判定された TEAE（因果関係を関連なし、おそらく関連なし、どちらともいえない、おそらく関連あり若しくは関連ありで分類する試験）を示す。治験薬との因果関係が不明の TEAE は、治験薬と関連ありと判断した。

5.4.6.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での治験薬と関連ありと判断された TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.6.1 項に示す。

EP0083 試験での治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 33.1%（99 例）及び PBO 群で 20.1%（30 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 50mg/日群［26.5%（40 例）］及び PBO 群［20.1%（30 例）］と比較して BRV 200mg/日群［39.9%（59 例）］で高かった。多く認められた PT 別の治験薬と関連ありと判断された TEAE は、いずれの投与群でも傾眠及び浮動性めまいであった。傾眠の発現割合は、BRV 50mg/日群［9.3%（14 例）］及び PBO 群［7.4%（11 例）］と比較して BRV 200mg/日群［18.2%（27 例）］で高かった。浮動性めまいの発現割合は、PBO 群［3.4%（5 例）］と比較して BRV 200mg/日群［10.8%（16 例）］及び BRV 50mg/日群［8.6%（13 例）］で高かった。

EP0083 試験の日本人被験者では、全試験期間を通じて治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 44.4%（28 例）及び PBO 群で 14.7%（5 例）であった。PBO 群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は傾眠（11.8%）であった。傾眠以外に 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠（それぞれ 19.4%及び 37.5%）及び浮動性めまい（それぞれ 9.7%及び 15.6%）であった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は PBO 群の 1 例に 1 件認められた傾眠であった。

Pool S1 では、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 41.8%（459 例）及び PBO 群で 30.3%（139 例）であった。推奨される用量範囲（BRV 50～200mg/日）において、BRV の用量と治験薬と関連ありと判断された TEAE 全体の発現割合の間に明らかな関連性はなかった。多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、BRV 群全体では傾眠、浮動性めまい、疲労及び頭痛（それぞれ 12.7%、9.1%、7.4%、及び 4.4%）であり、PBO 群（それぞれ 8.3%、5.0%、2.6%、及び 3.9%）と比較して発現割合が高かった。推奨される用量範囲（BRV 50～200mg/日）において、BRV の用量と治験薬と関連ありと判断された傾眠の間に明らかな関連性があった。

5.4.6.2　部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）での治験薬と関連ありと判断された TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.6.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 28.0%（58 例）であった。多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［9.2%（19 例）］、浮動性めまい［4.3%（9 例）］及び易刺激性［2.4%（5 例）］であった。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の日本人被験者では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%（40 例）であった。多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、全体集団と同様であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 29.0%（60 例）であった。多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［9.2%（19 例）］、浮動性めまい［4.8%（10 例）］及び易刺激性［2.4%（5 例）］であった。EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の日本人被験者では、第 1 回データカットオフ後に新たに治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現は認められなかった。

N01379 試験に組み入れられた日本人被験者 7 例では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は 3 例に 4 件認められ、浮動性めまい及び傾眠（同一被験者）並びに傾眠（別の 2 例）であった。

5.4.6.3　BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での治験薬と関連ありと判断された有害事象

EP0118 試験及び N01258 試験での治験薬と関連ありと判断された TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.6.3 項に示す。

EP0118 試験では、BRV 75mg/回の IV 投与を受けていた被験者 1 例に認められた月経困難症を除き、いずれの TEAE も治験薬と関連ありと判断された。

N01258 試験では評価期間中の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合及び種類は、BRV IV 新規投与群と BRV IV 切替え投与群又は BRV 急速 IV 投与群と BRV 点滴 IV 投与群の間で同様であった。傾眠及び浮動性めまいのほとんどすべてが治験薬と関連ありと判断された。傾眠の発現割合は BRV IV 新規投与群と BRV IV 切替え投与群（それぞれ 21.6%及び 22.6%）並びに BRV 急速 IV 投与群と BRV 点滴 IV 投与群（それぞれ 19.2%及び 25.0%）の間で同程度であった。浮動

性めまいの発現割合は、BRV IV 切替え投与群と比較して BRV IV 新規投与群で高く（それぞれ 3.8%及び 11.8%）、BRV 点滴 IV 投与群と比較して BRV 急速 IV 投与群でわずかに高かった（それぞれ 5.8%及び 9.6%）。

5.4.7 死亡

2023 年 1 月 14 日時点で臨床開発プログラムを通じて BRV 投与例のうちで 58 例の死亡が認められた。

- 成人での併用療法を検討した第 II/III 相試験で死亡に至った TEAE が認められた 43 例
- ウンフェルリヒト・ルントボルグ病を対象とする試験で死亡に至った TEAE が認められた 7 例
- 併用療法から単剤療法に切り替えた試験で死亡に至った TEAE が認められた 1 例
- 小児を対象とした試験で死亡に至った TEAE が認められた 7 例

本申請の適応疾患での安全性を裏付ける主要な試験、安全性併合解析対象集団（Pool S1）及び参考資料（N01258 試験）で認められたすべての死亡に至った TEAE を M2.7.4.2.1.7 項に示す。グローバル長期継続投与試験で認められたその他の死亡の詳細は以下の項に示していない。

5.4.7.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での死亡

EP0083 試験では、死亡に至った TEAE として BRV 50mg/日群の 1 例に溺死が認められた。本事象は重篤かつ高度であり、治験薬と関連なしと判断された。試験期間中に死亡した日本人被験者はいなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例の中に死亡した被験者はいなかった。

Pool S1 では、5 例に 6 件の死亡に至った TEAE が認められ、いずれも重篤かつ高度であった。N01252 試験では、PBO 群の 1 例に 1 件（敗血症）の死亡に至った TEAE が認められ、治験薬とおそらく関連なしと判断された。N01253 試験では、2 例に 3 件の死亡に至った TEAE が認められた。BRV 20mg/日群の 1 例に気管支吸引及び呼吸不全が認められ、気管支吸引は治験薬と関連なしと判断されたが、呼吸不全は治験薬との関連はどちらともいえないと判断された。BRV 50mg/日群の 1 例に脳低酸素症が認められ、治験薬との関連はどちらともいえないと判断された。N01358 試験では、2 例に 2 件の死亡に至った TEAE が認められた。BRV 200mg/日群でてんかんにおける原因不明の突然死及び死亡（各 1 例）が認められ、いずれの TEAE も治験薬と関連なしと判断された。

5.4.7.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での死亡

EP0085 試験及び N01379 試験の日本人被験者 7 例では、死亡した被験者はいなかった。

5.4.7.3 BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での死亡

EP0118 試験及び N01258 試験では、死亡した被験者はいなかった。

5.4.7.4 てんかんにおける原因不明の突然死

Ryvlin et al（2011）によって提案された方法論で、2015 年のグローバル申請の一部として報告された死亡を検討し、てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）であることが明確な症例（definite）、可能性の高い症例（probable）、可能性のある症例（possible）を特定した。UCB 社はこの評価に対して保守的なアプローチを採用し、分類に同意した外部の神経科医が症例を再検討した。

SUDEP とは、「目撃者の有無に関係なく、外傷や溺死によらない、てんかん患者にみられる予期せぬ突然死で、発作の有無は問わないが発作重積は除外され、検死によって構造的原因や毒物が明らかにならないもの」をいう。

予期しないという用語は、（てんかんを除いて）十分に健康であり、通常の活動及び良好な状況下で明らかな医学的要因がなく起きた死亡を示す。SUDEP は、上記の定義を満たす definite SUDEP、死後のデータがないがその他のすべての基準を満たす場合の probable SUDEP、死亡状況の情報がない又は死亡についての妥当性の高い矛盾する情報が存在するために probable SUDEP の基準を満たさない場合の possible SUDEP の 3 つに分類される。

以下の検討結果は、2015 年のグローバル申請資料におけるすべての死亡症例を要約したものである。以下の SUDEP 事例の更なる詳細は ISS Section 6.8.6.1 に示した。2015 年のグローバル申請資料に含まれる被験者での BRV 総曝露期間は 5558 人年であった。SUDEP 事例を以下に示す。

- definite SUDEP と考えられる死亡は 8 件であり、うち 1 件は N01358 試験中に発現し、Pool S1 の死亡の記述に含まれる。
- probable SUDEP と考えられる死亡は 4 件
- possible SUDEP と考えられる死亡は 4 件

SUDEP を認めた被験者の多く（11 例）は治験薬以外の AED を 2 種類以上使用しており、5 例が 1 種類のみを使用していた。SUDEP 発現までの BRV 曝露期間は 4.3 週から 65.5 ヵ月まで多様であった。上記の事象のうち 5 件が BRV 曝露の初めの 6 ヵ月に認められた。

本申請において部分発作を有する成人てんかん患者での併用療法における BRV の安全性を裏付ける主要な第 III 相臨床試験（EP0083 試験）及び長期継続投与試験（EP0085 試験）では、SUDEP は認められなかった。

コントロール不十分な発作は SUDEP のリスク因子として知られており、SUDEP の根本的な原因は不明であるものの、科学界の現在の見解は、発作が正常な心臓又は呼吸器の生理機能を乱すことで死亡に至る可能性があるとしている。BRV の有効性は示されており、安全性プロファイルは BRV が呼吸器系又は心臓の機能不全を引き起こす可能性を示唆していない。また、BRV の TQT 試験は陰性であった（N01233 試験）。病因の不確実性及び BRV の併用療法としての使用方法を考慮すると、因果関係の評価は困難であり、BRV の関与の可能性がないとは言い難い。

しかし、BRV 臨床開発プログラムで認められた SUDEP の発現割合は、他の AED 開発プログラム及びコミュニティベース疫学研究報告における発現割合の範囲内である。BRV 臨床開発プログラムにおける SUDEP の発現割合と疫学研究を比較したデータは ISS Appendix 7.3 Table 8-2 に要約した。結論として、BRV に SUDEP との関連を懸念する安全性シグナルはなかった。

5.4.7.5 てんかん重積状態による死亡

2015 年のグローバル申請資料において、てんかん重積状態による死亡が 3 件報告された。1 件目の被験者は、既存の脳室腹腔シャントの感染が認められた。2 件目の被験者はウンフェルリヒト・ルントボルグ病であった。3 件目の被験者は脳腫瘍の病歴があった。いずれの被験者も BRV 以外の AED を複数使用していた。いずれの被験者も事象発現前に BRV を長期間使用しており、1 件目は 20 ヵ月、2 件目は 24 ヵ月、3 件目は 83.9 ヵ月であった。以上より、BRV が事象を誘発した可能性は低いことが示唆される。なお、2 件目の被験者は事象発現の 8 ヵ月前に BRV の使用を中止していた（M2.7.4.2.1.7.4 項）。

本申請において部分発作を有する成人てんかん患者での併用療法における BRV の安全性を裏付ける主要な第 III 相臨床試験（EP0083 試験）及び長期継続投与試験（EP0085 試験）では、てんかん重積状態による死亡は認められなかった。

5.4.7.6 自殺による死亡

2015 年のグローバル申請資料において、自殺既遂が 2 件報告された。ウンフェルリヒト・ルントボルグ病と診断された他の被験者は、当初は自殺と報告されたが、治験責任医師が確認できずコーディングが変更された。しかし、UCB 社はこの被験者について自殺既遂であると判断している。更に、目撃者がいない又は詳細が報告されていないため、自殺として認めていないが可能性を排除できない事例が他に 2 件あった（M2.7.4.2.1.7.4 項）。

本申請において部分発作を有する成人てんかん患者での併用療法における BRV の安全性を裏付ける主要な第 III 相臨床試験（EP0083 試験）及び長期継続投与試験（EP0085 試験）では、自殺による死亡は認められなかった。

5.4.7.7 死亡に関する結論

結論として、BRV 臨床開発プログラムでの曝露量を考慮すると、死亡の頻度及び原因は BRV を投与した対象集団において予想される範囲内であった。

5.4.8 重篤な有害事象

本申請での安全性を裏付ける試験で認められた死亡に至った TEAE を含む SAE を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.8 項に示す。

5.4.8.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での重篤な有害事象

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での SAE を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.8.1 項に示す。

EP0083 試験での試験期間中の SAE の発現割合は、BRV 群全体で 2.0%（6 例）及び PBO 群で 0.7%（1 例）であった。2 例以上に認められた SAE はなかった。治療期間中に認められた SAE の多くは重症度が高度であり、治験薬の投与中断又は試験中止に至らず、試験期間中に回復又は消失した。治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった。EP0083 試験の日本人被験者では、試験期間中の SAE の発現割合は、BRV 群全体で 7.9%（5 例）及び PBO 群で 2.9%（1 例）で

あった。2 例以上に認められた SAE はなかった。治療期間中に認められた SAE の多くは重症度が高度であり、治験薬の投与中断又は試験中止に至らず、試験期間中に回復又は消失した。治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例に認められた TEAE はいずれも非重篤であった。

Pool S1 の治療期間中に認めた SAE の発現割合は、BRV 群全体で 2.5%（27 例）及び PBO 群で 2.8%（13 例）であった。SAE を認めた被験者数と BRV の投与量との間に明らかな関連性はなかった。多く認められた SAE は、痙攣発作（BRV 50mg/日群で 1 例及び PBO 群で 3 例）及び全身性強直性間代性発作（BRV 50mg/日群で 2 例、BRV 200mg/日群で 1 例、及び PBO 群で 1 例）であった。

5.4.8.2　部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での重篤な有害事象

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）での SAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.8.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体での SAE の発現割合は 11.6%（24 例）であり、日本人被験者での SAE の発現割合は 14.4%（19 例）であった。多く認められた SAE は脳手術［1.4%（3 例）、いずれも後観察期間に認められた］及び自殺企図［1.0%（2 例）］であり、すべて日本人被験者で認められた（日本人被験者のそれぞれ 2.3%及び 1.5%）。これら以外に 2 例以上に認められた SAE はなかった。評価期間中に認められた SAE のうち 5 例（2.4%）に認められた 7 件（同一被験者に認められた嘔吐、浮動性めまい及び頭痛、並びにそれぞれ別の被験者に認められた脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム及び偶発的過量投与）が治験薬と関連ありと判断された。なお、他の被験者で脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム又は偶発的過量投与が TEAE として認められた被験者はいなかった。治験薬と関連ありと判断された SAE のうち 5 件（嘔吐、浮動性めまい、頭痛、脳梗塞及び胆嚢ポリープ）は日本人被験者 3 例（2.3%）で認められた。評価期間中に認められたほとんどの SAE は、重症度が中等度であり、治験薬の投与中断・中止又は試験中止に至らず、試験期間中に回復／消失又は軽快した。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の全体での SAE の発現割合は 14.0%（29 例）であり、日本人被験者での SAE の発現割合は 17.4%（23 例）であった。多く認められた SAE は脳手術［1.4%（3 例）］並びにてんかん及び自殺企図［各 1.0%（2 例）］であり、脳手術及び自殺企図はすべて日本人被験者で認められた（日本人被験者のそれぞれ 2.3%及び 1.5%）。これら以外に 2 例以上に認められた SAE はなかった。

N01379 試験に組み入れられた日本人被験者 7 例では、1 例に 1 件（創傷感染）の SAE が認められた。創傷感染の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中断及び試験の中止はせず、転帰は回復又は消失であった。

5.4.8.3　BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での重篤な有害事象

EP0118 試験及び N01258 試験での SAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.8.3 項に示す。

EP0118 試験では BRV 200mg/日を投与された 1 例（10.0%）に 3 件の SAE（嘔吐、浮動性めまい及び頭痛）が認められた。いずれも重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、BRV

の投与中止及び試験の中止に至った。転帰は回復又は消失であった。これらの SAE は EP0085 試験期間中の SAE としても記録された。

N01258 試験では SAE は認められなかった。

5.4.9 治験薬投与中止又は用量調節に至った有害事象

本申請での安全性を裏付ける主要な試験、Pool S1 及び N01258 試験で認められた投与中止に至った TEAE を M2.7.4.2.1.9.1 項に示す。

5.4.9.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要な併用療法試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

EP0083 試験、N01358 試験（日本人被験者 7 例）及び Pool S1 での治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.9.1.1 項に示す。

EP0083 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 2.7%（8 例）及び PBO 群で 4.7%（7 例）であった。PBO 群で多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣発作［2.0%（3 例）］及び浮動性めまい［1.3%（2 例）］であった。BRV 群全体で多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、浮動性めまい［0.7%（2 例）］であった。これら以外に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかったが、2 例の被験者（BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の各 1 例）に試験の中止に至ったうつ病が認められ、1 例は治験薬の投与中止、もう 1 例は治験薬の投与中断と報告された。

EP0083 試験の日本人被験者では、BRV 群全体の 2 例（3.2%）及び PBO 群の 1 例（2.9%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。PBO 群では痙攣発作が 1 例（2.9%）に認められ、BRV 群全体では発作後精神病及び易刺激性が各 1 例（1.6%）認められた。日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、いずれも試験の中止にも至った。

N01358 試験の日本人被験者では、治験薬の投与中止又は中断に至った TEAE は認められなかった。

Pool S1 での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体で 6.7%（74 例）及び PBO 群で 3.9%（18 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を認めた被験者数と BRV の投与量との間に明らかな関連性はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は BRV 投与群間でおおむね同程度であった。BRV 群全体及び PBO 群で多く認められた投与中止に至った TEAE は、浮動性めまい、痙攣発作、うつ病、疲労及び頭痛であった。

5.4.9.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした長期継続投与試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）での投与中止に至った TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.9.1.2 項に示す。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 3.4%（7 例）であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣発作、傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.0%）］であり、これら以外に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の日本人被験者では、6 例（4.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。多く認められた PT 別の治

験薬の投与中止に至った TEAE は、傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.5%）］であり、これら以外に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。EP0085 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復／消失又は軽快であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 3.9%（8 例）であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣発作、傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.0%）］であり、これら以外に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の日本人被験者では、第 1 回データカットオフ後に新たに治験薬の投与中止に至った TEAE の発現は認められなかった。

N01379 試験の日本人被験者に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った TEAE は、浮動性めまいが 1 例に傾眠が 2 例に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

5.4.9.3　BRV 静注用製剤を用いた臨床試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

EP0118 試験及び N01258 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を以下に要約し、詳細は M2.7.4.2.1.9.1.3 項に示す。

EP0118 試験では、1 例に嘔吐、浮動性めまい及び頭痛の SAE が BRV 投与開始日に認められた。これらの TEAE は治験薬と関連ありと判断され、BRV の投与及び試験が中止され、入院後に回復又は消失した。

N01258 試験では、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例で初回投与の 11 日後（評価期間中）に中等度の不安が認められた。この TEAE は治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与及び試験が中止され、消失が確認された。

5.4.10　器官別又は症候群別有害事象の解析

5.4.10.1　肝毒性と関連する可能性のある有害事象

第 III 相、PBO 対照、固定用量の N01253 試験、N01252 試験及び N01358 試験を併合する Pool S1 並びに日本人被験者を含む EP0083 試験及び EP0085 試験での肝毒性と関連する可能性のある TEAE を M2.7.4.2.1.10.1 項に示した。

Pool S1 において、肝毒性関連の可能性のある注目すべき TEAE の発現割合は BRV 及び PBO 投与において同程度であり、BRV 群全体で 1.7%（19 例）及び PBO 群で 1.5%（7 例）であった。最も多く認められた肝毒性と関連する可能性のある注目すべき TEAE は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［BRV 群全体で 12 例（1.1%）及び PBO 群で 5 例（1.1%）］であり、発現割合は投与群間で同程度であった。肝毒性と関連する可能性のある SAE は認められなかった。BRV 200mg/日群の 1 例（0.4%）に肝酵素上昇が認められ、治験薬の投与中止に至った。

Pool S1 のデータから、肝毒性の明らかなリスクは認められなかった。BRV 投与例に BRV に起因する薬物性肝障害が認められた被験者及び Hy’s Law に該当する被験者はいなかった（M2.7.4.3.3.1 項）。

EP0083 試験の治療期間中、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5 例（BRV 50mg/日群 1 例、BRV 200mg/日群 3 例、及び PBO 群 1 例）に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 6 例（BRV 50mg/日群 3 例及び PBO 群 3 例）に、肝機能検査異常が 3 例（BRV 50mg/日群 1 例、BRV 200mg/日群 1 例、及び PBO 群 1 例）に、血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例（BRV 200mg/日群）に認められた。いずれの TEAE も非重篤で重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。多くの TEAE が治験薬と関連ありと判断され、転帰は消失又は軽快であった。EP0083 試験中、薬物性肝障害の可能性（PDILI）及び Hy's Law の基準に該当する可能性のある事象は認められなかった。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 例（直接登録グループ 2 例及び EP0083 試験 BRV 群全体グループ 1 例）に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（EP0083 試験プラセボ群グループ）に、肝機能検査異常が 1 例［EP0083 試験 BRV 群全体グループ（BRV 200mg/日群）］に認められた。いずれの TEAE も非重篤で重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。多くの TEAE が治験薬と関連ありと判断された。第 1 回データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、多くの TEAE の転帰は未消失であった。第 1 回データカットオフ時点で、PDILI 又は Hy's Law の基準に該当する可能性のある事象は認められなかった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 4 例（直接登録グループの 2 例及び EP0083 試験 BRV 群全体グループの 2 例）に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（EP0083 試験 PBO 群グループ）に、肝機能検査異常が 3 例（EP0083 試験 PBO 群グループの 2 例及び EP0083 試験 BRV 群全体グループの 1 例）に認められた。いずれの TEAE も非重篤で重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。多くの TEAE が治験薬と関連ありと判断された。第 2 回データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、半数の TEAE の転帰は未消失であった。第 2 回データカットオフ時点で、EP0085 試験において PDILI 又は Hy's Law の基準に該当する可能性のある事象は認められなかった。

5.4.10.2　過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の可能性のある有害事象

過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（HSS/DRESS）の可能性がある事例の評価を M2.7.4.3.3.2 項に示す。全体として HSS/DRESS を評価した Pool S1 で 2 例のみが、治験薬投与開始後 30 日以内に HSS/DRES の可能性があるとする 5 項目の基準のうち 3 項目以上を満たしたが、HSS/DRESS の症例はなかった。EP0083 試験及び EP0085 試験のいずれにおいても HSS/DRESS の基準に該当する可能性のある TEAE を報告した被験者はなかった。

5.5　臨床検査値

本申請におけるすべての試験で、治験実施計画書で規定した評価時点で標準的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を実施した。臨床検査データは M2.7.4.3 項で要約し、詳細な結果を個々の試験の CSR に示す。

全体として臨床検査値の結果は、部分発作を有する成人てんかん患者、BRV 静注用製剤を投与された被験者又は長期継続投与試験で BRV を長期投与された被験者において臨床的な懸念を示さなかった。臨床検査値の評価では、BRV の用量に関連した影響は認めなかった。

5.6 バイタルサイン

本申請におけるすべての試験で、治験実施計画書で規定した評価時点で標準的なバイタルサイン測定を実施した。バイタルサインデータは M2.7.4.4.1 項で要約し、詳細な結果を個々の試験の CSR に示す。

バイタルサインの包括的な評価結果は、BRV の経口投与に臨床的な懸念を示さなかった。また、補助的なバイタルサインデータの解析では、BRV の IV 投与（急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与）に特有の安全性上のシグナルも検出されなかった。BRV 急速 IV 投与後に血圧又は脈拍数に明らかな影響は認められなかった。同様に、15 分間点滴 IV 投与時及び点滴終了直後の期間にも血圧又は脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.7 心機能に対する安全性

心機能に対する安全性の詳細は M2.7.4.4.2 項に示す。

臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者の割合は低く、投与群間で同程度であり、試験期間を通じて一定の傾向は認められなかった。ベースライン時に心電図が正常で、BRV 投与開始後に異常にシフトした被験者の割合は低く、投与群間及び評価時点で同程度であった。いくつかの例外は認められたが、医学的な懸念は認められなかった。

N01258 試験では、15 分間の点滴 IV 投与中及び投与終了直後の期間に持続的テレメトリー式心電図モニタリングを実施した。補助的な心電図解析では、BRV 静注用製剤に特有の安全性シグナルは検出されなかった。BRV 静注用製剤を用いた試験（N01256A 試験、N01256B 試験、EP0007 試験、EP0118 試験及び N01258 試験）で臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.8.1 内因性要因

内因性要因として年齢、性別、人種、BMI 及び併存疾患を評価した。

5.8.1.1 年齢

M2.7.4.5.1.1 項に示すとおり、BRV の併用療法における安全性に年齢は影響を及ぼさなかった。

年齢層別の AE プロファイルは、Pool S1 及び Pool SJ1 で同様であった。TEAE の発現割合、臨床検査値評価及びバイタルサインに多少の差異が認められたが、その差異は各年齢層でばらついており、BRV の併用療法に関連する差異ではないと考えられた。

5.8.1.2 性別

M2.7.4.5.1.2 項に示すとおり、BRV の併用療法における安全性に性別は影響を及ぼさなかった。BRV の曝露期間及び AE プロファイルは、性別による影響を受けなかった。TEAE の発現割合、臨床検査値評価及びバイタルサインに多少の差異が認められたが、その差異は性別及び投与量でばらついており、おそらく男性と女性の生理学的な違いに起因していると考えられた。性別で安全性に一定の傾向は認められなかった。

5.8.1.3 人種

M2.7.4.5.1.3 項に示すとおり、BRV の併用療法における安全性に人種は影響を及ぼさなかった。BRV の曝露期間及び AE プロファイルは、人種による影響を受けなかった。TEAE の発現割合、臨床検査値評価及びバイタルサインに多少の差異が認められたが、その差異は人種間及び投与量でばらついており、一定の傾向は認められなかった。

5.8.1.4 BMI

M2.7.4.5.1.4 項に示すとおり、BRV の併用療法における安全性に BMI は影響を及ぼさなかった。すべての BMI カテゴリーは、十分な BRV 投与例数を有していた。被験者の内訳及び TEAE の発現割合に予期せぬ差異は認められなかった。

5.8.1.5 腎機能障害

腎機能障害を有する被験者での安全性成績の詳細は M2.7.4.5.1.5.1 項に示す。第 II 相試験及び第 III 相試験では、中等度から重度の腎機能障害を有する被験者はおおむね対象から除外された。N01119 試験は、重度の腎機能障害を有する被験者を対象に BRV 及びその代謝物の PK 及び尿中排泄に及ぼす腎機能障害の影響を、健康被験者との比較によって特徴づける試験であった。腎機能障害を有する被験者での安全性は、この被験者集団で想定されたとおりであり、予期せぬ安全性上の懸念は認められなかった。

5.8.1.6 肝機能障害

肝機能障害を有する被験者での安全性成績の詳細は M2.7.4.5.1.5.2 項に示す。N01111 試験は、BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響を特徴づける試験であった。肝機能障害を有する被験者での安全性は、この被験者集団で想定されたとおりであり、予期せぬ安全性上の懸念は認められなかった。

5.8.2 外因性要因

Pool S1 での酵素誘導作用を持つ AED の使用状況別の TEAE を M2.7.4.5.2.1 項に示す。

Pool S1 において酵素誘導作用を持つ AED の使用状況別に多く認められた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。酵素誘導作用を持つ AED の使用状況別の多く認められた TEAE の発現割合で、部分集団間で認められた差はわずかであった。

経口避妊薬並びに他の AED 及び AED 以外の薬剤との薬物相互作用は 3.3 項に記述し、詳細は M2.7.4.5.3 項に示す。結論として、BRV 50～200mg/日の併用は経口避妊薬の効果に影響を及ぼさないと考えられた。

LEV の使用状況別にみた TEAE の発現割合の部分集団間の差は全体的にばらついており、明らかな傾向は認められなかった。

5.9 妊娠及び授乳時の使用

M2.7.4.5.4.1 項に示すとおり妊娠中の女性における BRV 使用の十分なデータはない。妊娠中の女性を対象にした試験は実施されなかった。動物を対象とした試験で、ラット及びウサギで BRV の催奇形性は検出されなかった。胎盤通過のデータはない。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。ヒトの出産における BRV の作用は不明である。

BRV はヒトの母乳中に分泌される。母体に対する BRV 使用のベネフィットを考慮し、授乳の中止又は BRV 使用中止を決定する必要がある。

5.10 過量投与

BRV は、ヒトにおいて薬理学的有効用量の反復経口摂取後の急性又は慢性中毒のリスクは低いことが示されている。ヒトにおいて、BRV の最大耐量は単回摂取では 1000mg、2 週間の反復投与では 800mg/日であった。

BRV の臨床開発プログラムで過量投与が認められた。これらは BRV の薬物乱用可能性の評価の中でレビューした（N01337 Drug Abuse Liability Evaluation Section 8.5）。評価結果を M2.7.4.5.5 項に要約する。被験者ごとの叙述に詳細を示した。臨床試験中に過量投与をした被験者で認められた AE は、全体的に過量投与そのものに起因する事象ではなかった。

BRV 過量投与に対する特定の解毒薬はなく、過量投与に対する処置は一般的な対症療法である。

5.11 依存性又は薬物乱用の可能性

BRV は中枢神経系に作用する薬剤であることより、薬物乱用の可能性を評価した。包括的な評価結果は N01337 Drug Abuse Liability Evaluation に示す。

BRV の乱用可能性は非臨床動物試験 3 試験及びヒトを対象とした臨床試験 1 試験で評価した。行動及び依存性を評価する非臨床薬理試験では、臨床用量の BRV はベンゾジアゼピン系薬剤等の既存の規制物質と類似した乱用関連の主観的及び行動学的特性、並びに身体依存の可能性はないことが示された。乱用可能性に関する臨床試験では、BRV は主観的指標の鎮静、多幸、刺激、めまい及び陰性作用は対照薬のアルプラゾラムより小さかった。

5.12 市販後データ

BRV は EU で 2016 年 1 月 14 日に世界で最初に承認を取得した。UCB 社は、世界の 51 ヵ国で BRV の承認を取得している。

市販されている製剤は、10、25、50、75、及び 100mg フィルムコート錠、10mg/mL 経口液、及び 10mg/mL 注射用又は点滴用液である。

BRV の承認された適応症、製剤、及び用量は、国又は地域によって異なっている。

市販後データの要約については、M2.7.4.6 項にその概要を提示した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 BRV のベネフィット

2016 年 1 月 14 日（BRV の国際誕生日）から 2023 年 1 月 14 日までの累積期間で、23,657,044,290mg/投与単位の製品が販売され、約 647,695 人年使用された（M2.7.4.6 項）。市販後の経験から、報告期間中に合計 9,588 例が確認され、そのうち 5,352 例が BRV の単剤療法としての使用、4,236 例が BRV の併用療法と特定された。この豊富なデータは、単剤療法と併用療法の利点を裏付けており、以下に記載する臨床開発から収集されたデータとも一致している。

6.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与

6.1.1.1 十分な発作コントロールが得られていない部分発作患者に対する BRV の併用療法は有効である

BRV は、同様のデザイン（無作為化、二重盲検、多施設、PBO 対照）を持つ適切な 4 試験（EP0083、N01358、N01252、及び N01253 試験）で 16 歳以上の 1,767 例の成人てんかん患者に 1 又は 2 剤の AED と併用した際に、50～200mg/日の用量で部分発作の有効な治療法であることが示された。

EP0083 試験では、日本人の被験者を含むアジア人被験者を対象として BRV 50 及び 200mg/日の有効性を評価した。PBO 群に対する発作回数の減少率は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群でそれぞれ 24.5%及び 33.4%であり、両 BRV 投与群での減少は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0005$ 及び $p<0.0001$）。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（それぞれ 41.1%及び 49.3%）は臨床的に重要であり、PBO 群（19.0%）よりも高かった。オッズ比は 3.079（BRV 50mg/日群）及び 4.217（BRV 200mg/日群）であり、両 BRV 投与群では PBO 群と比較して統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。

Pool E1 には、海外で実施された多施設、無作為化、二重盲検、PBO 対照試験 3 試験（N01358 試験、N01252 試験、及び N01253 試験）が含まれており、BRV 20～200mg/日を評価した。Pool E1 の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 20、50、100、及び 200mg/日群で、それぞれ 11.7%、19.5%、24.4%、及び 24.0%であった。BRV 20mg/日群を除いて、PBO 群に対するこれらの減少率は臨床的に重要と考えられた。EP0083 試験の結果と一致して、Pool E1 では、すべての BRV 投与群で PBO 群（20.3%）と比較して 50%レスポンダーレートが高かった（BRV 20、50、100、及び 200mg/日群で、それぞれ 28.6%、34.2%、39.5%、及び 37.8%）。BRV 20mg/日から 100mg/日まで、用量に応じた効果の増強が認められた。BRV 100mg/日群及び 200mg/日群の高用量群では、28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率と 50%レスポンダーレートは同程度であった。

進行中の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するアジア人被験者（16 歳以上）を対象とした EP0085 試験（長期継続投与試験）の BRV 投与を 24 週間以上受けた時点での第 1 回中間解析の結果及び BRV 投与を 48 週間以上受けた時点での第 2 回中間解析の結果もまた、BRV の併用療法としての有効性を示した。第 1 回中間解析では、評価期間全体、及び 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数及びすべての発作回数（中央値）は、（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）10～12 ヵ月後までの全期間で、すべてのグループで観察期間と比べて低かった。更に、3 ヵ月間隔の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、10～12 ヵ月後まで維持された。第 2 回中間解析では、上記の成績が 16～18 ヵ月後までおおむね維持される結果であった。

これらの結果は、いずれも部分発作を有する患者への併用療法としてのBRVの有効性を裏付けている。

6.1.1.2 十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する患者に対し、BRVは抗てんかん薬の使用歴や併用抗てんかん薬の剤数に関わらず、部分発作のコントロールに有効である

EP0083試験では、28日あたりの部分発作回数のPBO群に対する減少率は、試験開始時の酵素誘導作用を持つAEDの使用状況に関係なく、BRV投与を受けた被験者全体の解析結果とおおむね同様であった。過去にLEVを使用した被験者では28日あたりの部分発作回数のPBO群に対する減少率は低かったものの、BRV 50mg/日群及び200mg/日群では、被験者がLEVを使用したかどうかには関係なく臨床的に重要な結果を示した。

EP0083試験でBRVの投与を受けた過去に2剤超のAEDを使用していた被験者、及び試験開始時に2剤のAEDを使用していた被験者は、過去に2剤以下のAEDを使用していた被験者、及び試験開始時に1剤のAEDのみを使用していた被験者と比較して、それぞれ28日あたりの部分発作回数のPBO群に対する減少率が低かった。しかし、依然として、データは過去のAEDの剤数や試験開始時の併用AEDの剤数に関係なく、部分発作の減少におけるBRV併用療法の有効性を裏付けている。

EP0083試験全体の有効性の結果と同様に、Pool E1では、過去に0～1剤又は2～4剤のAEDを使用した被験者の観察期間からの28日あたりの発作回数の減少率（中央値）は、各BRV群で同様であった。過去に5剤以上のAEDを使用した被験者は、過去に0～1剤又は2～4剤のAEDを使用した被験者と比較して、PBO群、BRV 50mg/日群、100mg/日群、及び200mg/日群で発作回数の減少率（中央値）が低かった。過去5剤以上のAEDを使用した、より薬剤耐性の高い被験者集団では、200mg/日の用量が100mg/日の用量よりも優れた有効性を示した。28日あたりの部分発作回数のPBO群に対する減少率は、過去にLEVを使用したことのある被験者と比較して、LEVを使用したことのない被験者ですべてのBRV群で高かったが、両被験者集団ともPBO群と比較してより高い有効性を示した。更に、28日あたりの観察期間からの発作回数の減少率（中央値）は、試験開始時に酵素誘導作用を持つAEDを併用していた被験者と併用していなかった被験者において、BRV 50～200mg/日群で同様であり、PBO群よりも高かった。

過去に使用したAEDや併用しているAEDの状況により有効性に多少の違いが認められたが、BRVは新しい作用機序を有していることから、過去に使用したAEDや併用AEDに関わらず、十分な発作コントロールが得られていない部分発作の患者に対し有効であることが示された。

6.1.1.3 BRVは単剤療法及び併用療法において同じ用法・用量で使用できる

BRVの推奨される開始用量は50mg/日であるが、患者の状態に応じて最大200mg/日までの調整が可能である。BRVは1日2回の均等分割投与であり、投与開始時の漸増は必要ない。本邦での成人の部分発作に対する併用療法での臨床用量範囲は、US及びEUの臨床推奨用量と同じであり、国内外の第I相、第II相、及び第III相試験から得られた有効性、安全性、PK及びPDデータに基づいて提案されている（M2.7.3.4.1.1項）。

海外では、成人の部分発作を有する患者に対して、併用療法としてのBRV経口剤の有効性を、12週間の治療期間を設けた第III相、多施設、無作為化、PBO対照試験3試験で評価した

（N01358、N01252 試験、及び N01253 試験）。BRV 50～200mg/日の用量範囲で、臨床的に重要な発作回数の減少が認められた。最も発作回数の減少が認められたのは、BRV 100mg/日及び 200mg/日の用量であった。BRV の有効性には、年齢、性別、人種、及び地域による明らかな違いはなかった。有効性の副次評価項目の解析でも、BRV 50mg/日、100mg/日、及び 200mg/日の有効性が裏付けられた。全体的な TEAE、重症度が高度の AE、治験薬と関連ありと判断された AE、及び治験薬投与後に発現した SAE の発現割合は、治療量の範囲にわたって低く、用量漸増が行われていないにも関わらず、最初の 7 日間の発現割合に増加はみられなかった。

健康な日本人男性被験者を対象とした第 I 相試験（N01209 試験）では、BRV の PK プロファイルは、BRV 50mg を単回投与した健康な白人成人男性で以前に報告されたものと一致した。N01209 試験及び海外の第 III 相試験の結果に基づき、EP0083 試験は 16 歳以上の十分な発作コントロールが得られていないてんかん被験者を対象に、日本及びその他のアジア諸国で実施された。EP0083 試験では、EU と US で承認されている最小有効用量の 50mg/日と最大有効用量である 200mg/日の用量で BRV を評価した。これらの用量は、承認済みの AED 1～2 剤との併用療法で使用した場合、部分発作の発現回数を減少させるのに有効であることが示された。BRV 50 mg/日群及び BRV 200 mg/日群は、PBO 群と比較して、治療期間中の発作回数を統計学的に有意、かつ臨床的に重要な減少を示した。

US では、部分発作に対する BRV 併用療法の有効性が単剤療法としての使用に外挿され、単剤療法として使用される場合の BRV 用量を裏付けるために、部分発作を有する成人被験者での Population PK 及び PK/PD モデリングである CL0257 が実施された（詳細は M2.7.2.3.8.4 項参照）。BRV と 12 剤の AED の併用が含まれた本シミュレーションでは、BRV 単剤療法は BRV 併用療法と同程度であり、用量の変更は必要ないことが予測された。

本邦の承認申請では、単剤療法として使用する場合の BRV 用量を裏付けるために、部分発作を有する日本人成人被験者のデータを含む Population PK 及び PK/PD モデリング（CL0532）が実施された。CL0532 では、CL0257 で開発されたモデルを EP0083 試験のデータを含むように更新され、日本人集団に特に焦点を当てて、16 歳以上の患者への単剤療法としての BRV を評価するためのシミュレーションが実施された（M2.7.2.3.8.5 項）。CL0532 では、BRV 単剤療法は、検討に含めた AED との併用と比較して、日本人と外国人の成人の双方で同程度の効果があると予測された。したがって、用量の変更は必要ないとされた。

CL0532 の結果に基づき、単剤療法での推定された PK プロファイルは併用療法と同様であった。したがって、単剤療法時の安全性プロファイルも併用療法時の安全性プロファイルと同様であることが予測された。更に、BRV の単剤療法としての安全性データは、N01276 試験及び N01306 試験の 2 試験で収集された（M2.7.4.1.1.1.2.2 項）。これらの試験では、50mg/日及び 100mg/日の用量での BRV の忍容性はおおむね良好であり、予期せぬ安全性の懸念は確認されなかった。

臨床試験で認められた BRV 併用療法の良好な安全性と有効性の結果、及び単剤療法への外挿のシミュレーションにより得られた予測に基づき、BRV は単剤療法としても同様に安全で効果的であると予測される。更に、部分発作の治療のために併用療法として投与されるか単剤療法として投与されるかに関わらず、BRV の用法・用量は同一である。

6.1.1.4　BRV の安全性プロファイルは良好で、幅広い患者集団に使用し得る

臨床開発プログラムを通して、BRV は一貫して良好な安全性プロファイルを示してきた。

主要な試験である EP0083 試験（299 例）及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）では、TEAE を発現した被験者の割合は、投与群に関係なく同様であった。よくみられる TEAE は、傾眠、浮動性めまい、及び頭痛であった。傾眠と浮動性めまいの発現割合は用量依存的に増加したようであったが、頭痛の発現割合は投与群間で同様であった。報告された TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬の投与中止や試験中止に至った被験者はほとんど認められなかった。よくみられた治験薬と関連ありと治験責任医師により判断された TEAE は、傾眠と浮動性めまいであり、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、用量依存的ではないようであった。主要な試験での臨床検査値の評価では、臨床的に懸念される問題は何も示されなかった。

Pool S1（1099 例）の結果は、主要な試験で認められたものと同様であった。BRV 群全体でよくみられた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、頭痛、及び疲労であった。傾眠及び疲労の発現割合は用量依存的に増加したようであったが、浮動性めまい及び頭痛の発現割合は投与群間で同様であった。報告された TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象はわずかであった。よくみられた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠、浮動性めまい、及び疲労であり、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合に用量依存性は認められなかった。Pool S1 の臨床検査値の評価では、臨床的に懸念される問題は認められなかった。

主要な試験で認められたものと同様の安全性プロファイルが、長期継続投与試験の EP0085 試験（進行中）及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）でも認められており、部分発作を有する成人患者での BRV による長期投与の安全性が裏付けられている。

主要な試験と長期継続投与試験を通して、発作が悪化する傾向は認められなかった。更に、BRV 投与を受けている高齢者の被験者に、安全性や忍容性の問題が生じる兆候はなかった。臨床用量の範囲内（50～200mg/日）で、特定の患者に合わせて個別の用量を選択し、用量漸増を行わずに安全に投与することができる。軽度から高度の腎障害のある被験者、又は CBZ、LCM、LTG、LEV、OXC（MHD としてモニタリング）、PB、PHT、プレガバリン、TPM、VPA、及び ZNS を併用している患者（M2.7.2.3.8 項）には、用量調整は必要ではない。これらの結論は、単剤療法や併用療法に関わらず、BRV の安全性と、新たな治療選択肢である BRV 投与からベネフィットを受ける可能性のある部分発作を有する幅広い患者集団を投与対象に含めることを支持している。

6.1.1.5 BRV の薬物動態プロファイルは良好で治療用量のモニタリングは不要である

BRV は経口投与後、速やかかつほぼ完全に吸収されるという特異的な PK プロファイルを有する。BRV の PK は 10～600mg まで用量比例性が認められている。BRV と高脂肪食の同時摂取は BRV の AUC に影響を与えず、したがって血漿中 BRV 濃度の平均値にも影響を与えなかった。

BRV は血漿中蛋白質と弱く結合する（≤20%）。BRV は主に代謝によって排泄され、代謝物（3 つの代謝物は薬理学的に不活性）は尿中に排泄される。代謝物を含め、投与量の 95%以上が投与後 72 時間以内に尿中に排泄される。糞便への排泄量は投与量の 1%未満である。未変化体として尿中に排泄されるのは投与量の 10%未満である。

未変化体の終末半減期は、健康な成人及び酵素誘導作用のある AED を使用していない部分発作を有する成人被験者では約 9 時間であり、異なる用量、異なる投与経路（経口又は IV）、又は反

復投与により変化しない。したがって、1 日 2 回の投与を 2 日間することで、定常状態の血漿中濃度が達成される。

治療中に血漿中 BRV 濃度をモニターする必要はない。BRV を単回及び反復投与した後、BRV の C_{max} は投与後 0.25～3 時間の間に得られる。AUC と C_{max} は双方とも、BRV の単回及び反復投与の用量に比例して増加及び上昇する。したがって、BRV の PK は用量比例性によって特徴付けられる。単回投与後の $AUC_{(0-\infty)}$と反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ の類似性から、BRV の PK が反復投与中に変化しないことが示されている。したがって、BRV の用量は血漿中 BRV 濃度の良好な予測因子であり、治療中に血漿中 BRV 濃度をモニターする必要はない。

6.1.1.6 BRV には薬物相互作用が少なく使いやすい

BRV は、他の AED や非 AED との薬物相互作用の可能性が低いため、併用療法として使用しやすい。

実施された in vitro アッセイに基づくと、BRV は CYP アイソフォーム及び薬物輸送体に対して作用を示さず、BRV の代謝は、AED 剤により顕著な影響を受けなかった。潜在的な DDI は認められなかった。

実施された臨床試験、メタ解析、及び Population PK モデリング解析において、AED（CBZ、LCM、LTG、LEV、MHD、PB、PHT、PGN、TPM、VPA、ZNS、OXC、PER、ベンゾジアゼピン系薬剤、CYP3A 阻害剤、CYP2C19 阻害剤）及び他の薬剤（ゲムフィブロジル及び経口避妊薬）が血漿中 BRV 濃度に及ぼす影響は、強力な CYP 誘導剤である RFP を除いて確認されなかった。

実施された臨床試験及びメタ解析において、BRV が AED（CBZ、LCM、LTG、LEV、MHD、PB、PHT、PGN、TPM、VPA 及び ZNS）及び他の薬剤（ゲムフィブロジル、ミダゾラム及び経口避妊薬）の血漿中濃度に及ぼす影響は、CBZ-E 及び PHT が上昇したことを除いて確認されなかった。

BRV の蛋白質結合は 20%未満と低いため、蛋白質結合部位の競合による他の薬物との臨床的に関連した相互作用の可能性は低いと考えられた。

以上より、これらの所見は、他の AED との併用療法として投与される場合、BRV の用量調整が不要であることを裏付けている。

6.1.2 成人てんかん患者への BRV の静脈内投与

AED による治療の目標は完全な発作消失を達成し維持することであるため、部分発作を有するてんかん患者では通常、1 剤以上の AED による長期継続治療が必要であると考えられている。本邦では経口以外の経路で投与できる AED の数が限られているため（表 1-2 を参照）、患者が経口薬を服用できない場合、これを達成することが困難になる可能性がある。BRV IV 投与の導入は、BRV 経口剤を一時的に服用できない成人患者に追加の重要な治療選択肢を提供し、投与経路を切り替える際に用量調整が必要ないという優れた利点も有している。更に、BRV は急速 IV 投与又は点滴 IV 投与として投与でき、医療提供者の裁量で投与速度を任意に設定できる。

6.1.2.1 BRV 静脈内投与は一時的に経口投与が不可能な患者の治療継続を可能にする

BRV IV 投与の導入は、BRV 経口剤を一時的に服用できない患者に、BRV 治療を継続できるようにすることでベネフィットをもたらし、それによりてんかん状態を不安定にするリスクを軽減する。本承認申請を準備している時点で、LEV と LCM を除き、最近日本で部分発作に対する併用療法として承認されたガバペンチン、LTG 及び TPM 等の新しい AED には静注用製剤はない。CBZ と VPA は広く使用されている AED であるが、VPA の注射剤は日本では承認されておらず、CBZ の静注用製剤も日本では開発されていない。

6.1.2.2 BRV 経口投与を静脈内投与に切り替える、又はその逆の場合、用量の調整をせずに同じ用法・用量の維持が可能である

BRV 経口剤と BRV 静注用製剤の BE の評価を、臨床薬理試験の N01256A 試験、EP0007 試験、及び EP0117 試験で実施した。N01256A 試験では、対照の BRV 10mg F4 経口錠剤と比較して、BRV 静注用製剤 10mg（50mg/分急速 IV 投与）及び BRV 静注用製剤 10mg（15 分間点滴 IV 投与）の間で BE が結論付けられた（M2.7.1.2.2.1 項）。EP0007 試験（BRV 50mg/分急速 IV 投与と BRV 50mg 及び 100mg 錠剤の比較）、及び EP0117 試験（BRV 100mg 急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与と BRV 100mg 錠剤の比較）では、認められた曝露（AUC）が製剤間で同様であることが確認されたが、いずれの試験でも、C_{max} は BRV の IV 投与後の方が高かった。試験全体で、BRV 製剤に関係なく、同様の安全性プロファイルが認められた。

EP0118 試験では、BRV 経口剤から BRV 静注用製剤に切り替えた後も、日本人被験者の部分発作回数に明らかな変化はなかった。更に、認められた安全性の結果、及び個々の被験者の発作回数と発作の種類のパターンは、EP0118 試験に参加する前の 8 週間と比較して異なるようには見えなかった。

N01258 試験では、新規投与又は錠剤からの切替えに関係なく、BRV 静注用製剤による治療は安全で忍容性が良好であった。評価期間の開始時に、導入期間中に BRV の投与を受けた被験者の血漿中 BRV 濃度は、導入期間中に PBO を投与された被験者に比べ、83%～88%上昇していたが、これは定常状態で予想される蓄積係数と一致していた。評価期間の終了時点では、被験者が BRV の急速 IV 投与を受けたか点滴 IV 投与を受けたかに関係なく、投与後の血漿中 BRV 濃度は投与群全体で同様であった。

これらの試験結果に基づくと、製剤に関係なく、同じ用量の BRV 経口剤及び BRV 静注用製剤は、投与後に被験者に同様の曝露を示し、同様に安全で良好な忍容性が認められた。更に、同じ用量で BRV 経口剤から BRV 静注用製剤に切り替えても発作コントロールが維持されるため、用量調整をすることなく投与経路を切り替えるだけで BRV の継続治療が可能となる。

6.1.2.3 BRV 静注用製剤は医療業務上、使用しやすい薬剤である

1 剤以上の AED を使用している患者が一時的に薬剤を経口投与できない場合、残る治療選択肢は PHT、PB、ホスフェニトイン、LEV、LCM、又はベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム又はロラゼパム等）の注射剤を使用することになる。PHT を使用する場合の問題点は、1）PHT を他の薬剤と混合することができないこと、2）この薬剤が強アルカリ性であるため、他のより pH の低い注射液と混合すると、PHT の沈殿が局所的な組織損傷を引き起こす可能性があることである。同様に、PB の注射剤も、有機溶媒を含むことから注射部位に壊死を引き起こす可能性がある。ホス

フェニトインの注射剤には PHT や PB に比べていくつかの利点があるが、ホスフェニトイン注射剤は血圧低下や呼吸抑制等の全身性 AE を引き起こす場合がある。これらの AE を回避するには、ホスフェニトイン注射剤の用量と投与速度を適切にコントロールする必要がある。

BRV の IV 投与は、希釈しても希釈しなくても投与できる。希釈が必要な場合には、3 つの一般的な希釈剤（生理食塩水、乳酸リンゲル液、又は 5%ブドウ糖注射液）のうちのいずれかを使用できる。

6.1.2.4 BRV 静注用製剤は全世界で使用され、その安全性は確認されている

2016 年から 2022 年にかけて、EU、US、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、コロンビア、香港、イスラエル、メキシコ、カタール、サウジアラビア、台湾、トルコ及びアラブ首長国連邦では 16 歳以上、スイス及びカナダでは 18 歳以上のてんかん患者を対象に、部分発作に対する併用療法として BRV の経口剤及び静注用製剤が承認されている（経口製剤 51 ヵ国、静注用製剤 47 ヵ国）。US では、BRV は 2017 年 9 月に、16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法としても、外挿に基づいて承認を取得した。

2016 年 1 月 15 日から 2023 年 1 月 14 日までの累積期間で、23,657,044,290mg の BRV が販売され、約 647,695 人年使用された（M2.7.4.6.1 項）。特に、BRV 静注用製剤は累積で 1181 人年使用されている。

BRV 経口剤と静注用製剤の安全性プロファイルは同様である。部分発作を有する成人てんかん患者に BRV を IV 投与した後も新たな安全性の懸念は認められていない。

6.2 BRV のリスク

6.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与

成人での BRV 投与により最もよくみられる AE は中枢神経系関連の事象であり、傾眠、浮動性めまい及び疲労が含まれる。無作為化した用量群により TEAE を評価した場合に明確な用量依存性は認められなかったが、傾眠及び浮動性めまいは BRV の用量が増加するのに伴い AE の発現割合の増加が認められた。これらの AE の頻度と重症度は、最近の市販されている他の AED で認められるものと同様である（Barcs et al, 2000）。

M2.7.4 項で詳述しているように、BRV の忍容性は良好であったが、以下の項では、「重要な特定されたリスク」として確認された安全上の懸念について説明する。

6.2.1.1 自殺傾向

自殺の可能性は BRV の重要な特定されたリスクとして分類されており、これは他の AED と一致しているが、他の AED よりも BRV に対する懸念が高いわけではない。UCB 社は、定期的なファーマコビジランスにより、このリスクを監視する。BRV は処方箋によってのみ入手可能であり、UCB 社は製品の添付文書に適切な文言を記載することで、このリスクを更に管理する。

6.2.1.2 好中球減少症

好中球減少症は、開発プログラム内の臨床データの解析により「重要な潜在的リスク」に分類された。発現例数は少ないが、全体のデータから本事象を BRV の副作用と見なすべきであることが示唆される。

6.2.1.3 発作の悪化

どの AED にとっても、発作の悪化は重要な潜在的リスクである。BRV の十分な曝露経験が得られているにも関わらず、BRV の問題としては特定されていない。ただし、UCB 社は、発作の悪化を重要な潜在的リスクとし続けることが適切であると考えており、評価を継続する。

6.2.1.4 乱用の可能性

中枢神経系の作用機序を有する薬物にとって、乱用の可能性は重要な潜在的リスクである。データからは、BRV にとって乱用の可能性が重要な懸念事項になる可能性は低いことが示唆されているが、乱用の可能性については否定できない。

6.2.1.5 妊娠中の女性への使用

妊娠中の女性での BRV 使用に関するデータは限られているが、BRV は母乳中に分泌される。母親への医薬品のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか、BRV 投与を中止するかを決定する必要がある。

6.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の静脈内投与

BRV の IV 投与後に最もよくみられるのは中枢神経系関連の TEAE（傾眠、浮動性めまい及び頭痛）であった。

EP0118 試験では、重症度が高度の事象は認められなかったが、1 例の被験者に 3 件の SAE が発現し、中止に至った。治験責任医師により、ほとんどの TEAE が治験薬と関連ありと判断された。血管穿刺部位紅斑が、1 例の被験者から報告された。

N01258 試験では、TEAE の発現割合は、BRV 投与方法（IV 新規投与又は IV 切替え投与）や、BRV 静注用製剤の投与方法（急速 IV 投与又は点滴 IV 投与）に関わらず、同様であった。中止に至った TEAE 及び重症度が高度の TEAE の発現割合は低く、SAE の発現はなかった。約半数の TEAE が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。注入部位疼痛が 5 例（4.8%）の被験者、注射部位溢出が 3 例（2.9%）の被験者から報告された。

結論として、BRV の IV 投与後の安全性プロファイルは、注射部位反応に関連する TEAE を除いて、BRV の経口投与後に認められたものと同様であった。注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は低く、ほとんどのイベントは重症度が軽度であったが、ほとんどは治験薬と関連があると判断された。したがって、注射部位の AE について、他の注射剤と同様に一般的な注意事項を記載する必要があり、添付文書案の「その他の副作用」欄に注射部位反応を記載し、注意喚起することとする。

6.2.3 ベネフィット／リスクのバランス

6.2.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者への BRV の投与

てんかんには重大な健康リスクが伴う。てんかん患者の死亡率は一般集団の 2～3 倍高く、発作の頻度に関連している可能性がある（Jones et al, 2003）。てんかんは、通常 AED で治療され、現

在、20 を超えるさまざまな薬剤が利用可能である（Perucca and Tomson, 2011）。しかし、多くの利用可能な治療オプションがあるにも関わらず、患者の 30%は、いくつかの異なる AED の単剤療法又は 2 つ以上の AED の組み合わせによる治療にも関わらず、十分な発作コントロールが得られず発作を発現し続けている（Ventola, 2014; Nasreddine et al, 2010; Brodie and Kwan, 2001; Kwan and Brodie, 2000）。したがって、新規の作用機序を有する新しい AED に対する明確な満たされていない医学的ニーズがある。

BRV のベネフィット／リスクの比は非常に良好である。

BRV 50～200mg/日の投与は、部分発作を有するてんかん患者の発作のコントロールを改善すると共に、肯定的な安全性及び忍容性プロファイルを有している。治療効果の大きさは、他の AED でみられるものと同様であるが、他のほとんどの AED よりも好ましい安全性と忍容性プロファイルを備えている。中枢神経系に関連した AE が推測され、通常は重症度が軽度又は中等度であり、中止に至ることはまれである。よくみられる AE の中で、傾眠と浮動性めまいには用量との関連性が認められた。

BRV の併用療法には、忍容性のための漸増をせずに有効な用量で治療を開始できるという独自の使いやすさというベネフィットがある。また、BRV には長期にわたる豊富な使用経験があり、長期投与をしても新たな安全上の懸念が出現しないという利点もある。

更に、複数の剤形（錠剤及び静注用製剤）があることにより、BRV は、嚥下困難のある被験者、手術を受けている被験者、又は消化器疾患のある被験者にも柔軟に投与できるという利点がある。

発作コントロールが得られていないてんかん患者のリスクを考慮すると、BRV で治療することのベネフィットは、BRV に関連した限定的で管理可能なリスクを明らかに上回る。

6.2.3.2 成人てんかん患者への BRV の静脈内投与

BRV の静注用製剤のベネフィットーリスク評価は良好である。

BRV の静注用製剤の適応症としては、患者が BRV 経口剤を服用できない場合の一時的な代替療法としての使用を提案している。

EP0118 試験では、BRV 経口投与から BRV IV 投与に切り替えた後の部分発作の回数に明らかな変化はなく、発作回数及び発作の種類の傾向に、EP0118 試験組入れ前 8 週間と比較して違いは認められなかった。

N01258 試験では、BRV 投与方法（IV 新規投与又は IV 切替え投与）に関わらず、評価期間の終了時には、BRV の急速 IV 投与後又は点滴 IV 投与後の血漿中 BRV 濃度がいずれの投与群でも同程度であることが示された。

BRV 静注用製剤は、BRV 経口剤と同程度の発作のコントロールを提供することが予測される。更に、BRV 静注用製剤は、BRV 経口剤で認められたものと同様の安全性プロファイルを示し、BRV IV 投与による注射部位反応の発生割合は低かった。したがって、BRV 静注用製剤は、BRV 経口剤と同用量で継続的な発作のコントロールを提供するため、一時的に BRV 経口剤を服用できない成人のてんかん患者にとって有用な医薬品である。

7. 参考文献

Awaya Y, Takeda A, Kaneko N, Wada I. Social problems associated with epilepsy. Clinical Psychiatry 9 Epilepsy. 1998; 500-30.

Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. Epilepsia. 2000 Dec;41(12):1597-607.

Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. CNS Drugs. 2001;15(1):1-12; discussion 13-5.

Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-30.

Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse, and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. Eur J Pharmacol. 2011;64:36-44.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.

Inoue Y. Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Report from Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Guidelines for drug therapy in adult patients with epilepsy. J Japan Epilepsy Society. 2005;23:249-53.

Japan Epilepsy Society, Epilepsy Action Plan for Care and Research. Epilepsy Medical Care 1 Epidemiology. 2016;17-19.

Japanese Society of Neurology, Clinical Practice Guidelines for Epilepsy; 2018.

Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav. 2003 Oct;4 Suppl 3:S31-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.019.

Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE, Pasau PM, Differding E, Lallemand BI, et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. J Med Chem 2004;47(3):530-549.

Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in models of seizures and epilepsy. Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.

Margineanu DG and Klitgaard H. Levetiracetam: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 419-27.

Matagne A, Margineanu D-G, Kenda B, Michel P, and Klitgaard H. Anti-convulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. British Journal of Pharmacology 2008;154:1662-1671.

Mazarati A, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, and Wasterlain C. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus.Epilepsy Research 2004;58(2-3):167-174.

Ministry of Health, Labour and Welfare Patient Survey, 2020. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002481 Accessed [6/12/2023]

Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, Maguire RP, Mercier J, Nabulsi NB, Kervyn S, Henry S, Nicolas JM, Huang Y, Chen MK, Hannestad J, Klitgaard H, Stockis A, Carson RE.EJNMMI Res. 2022 Nov 8;12(1):71. doi: 10.1186/s13550-022-00944-5.PMID: 36346513.

Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial-onset seizures. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15:415-31.

Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011 May;10(5):446-56.

Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Cosat C, Pisani F, et al. Intracellular Calcium Increase in Epileptiform Activity: Modulation by Levetiracetam and Lamotrigine. Epilepsia 2004;45:719-728.

Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexplained death in epilepsy in patients given adjunctinve antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Lancet Neurol 2011;10:961-68.

Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2-26.

Ventola CL. Epilepsy management: newer agents, unmet needs, and future treatment strategies. PT. 2014;39(11):776-92.