目次

1. 背景及び概観 9
1.1 緒言 9
1.2 有効性評価に用いた試験の概要 11
1.2.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法 12
1.2.2 有効性評価に用いた有効性をサポートする試験－併用療法 18
1.2.3 長期継続投与試験－併用療法 23
1.2.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法 24
1.2.5 有効性評価に用いた試験－静脈内投与 25
1.3 有効性の解析方法の概要 27
1.3.1 有効性の評価項目 27
1.3.1.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法 27
1.3.1.2 有効性評価に用いた有効性をサポートする試験－併用療法 29
1.3.1.3 長期継続投与試験－併用療法 29
1.3.1.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法 30
1.3.1.5 有効性評価に用いた試験－静脈内投与 30
1.3.2 併合ストラテジーの概要 30
1.3.2.1 Pool E1 30
1.3.2.2 有効性の評価項目 31
1.3.3 有効性の解析方法 32
1.3.3.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験の主要評価項目の解析方法－併用療法 32
1.3.3.2 Pool E1 の主要な解析方法 33
2. 個々の試験結果の要約 34
2.1 有効性評価に用いた試験 34
2.1.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法 34
2.1.1.1 EP0083 試験［EP0083 CSR, EP0083 CSR Amendment］ 34
2.1.1.2 N01358 試験［N01358 CSR］ 37
2.1.1.3 N01252 試験［N01252 CSR］ 40
2.1.1.4 N01253 試験［N01253 CSR］ 42
2.1.2 有効性評価に用いた有効性をサポートする試験－併用療法 45
2.1.2.1 N01114 試験［N01114 CSR］ 45
2.1.2.2 N01193 試験［N01193 CSR］ 46
2.1.2.3 N01254 試験［N01254 CSR］ 47
2.1.3 長期継続投与試験－併用療法 48
2.1.3.1 EP0085 試験［EP0085 1st Interim CSR, EP0085 2nd Interim CSR］ 48
2.1.3.2 N01379 試験［N01379 CSR Addendum］ 55
2.1.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法 56
2.1.5 有効性評価に用いた試験－IV 投与 56
2.1.5.1 EP0118 試験［EP0118 CSR］ 56
2.1.5.2 N01258 試験［N01258 CSR］ 57
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 58

3.1 試験対象集団 58
3.1.1 適格性基準 58
3.1.1.1 適格性基準－併用療法 58
3.1.1.2 適格性基準－静脈内投与 62
3.1.2 被験者の内訳 66
3.1.2.1 被験者の内訳－併用療法 66
3.1.2.2 被験者の内訳－静脈内投与 67
3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 68
3.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－併用療法 68
3.1.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－静脈内投与 74
3.2 全試験の有効性結果の比較 78
3.2.1 主要な試験の有効性結果の比較－併用療法（EP0083 試験及び Pool E1） 78
3.2.1.1 部分発作回数の減少率 78
3.2.1.2 治療に対する反応 80
3.2.1.3 カテゴリー別の減少率及び発作消失 82
3.2.1.4 結論 83
3.2.2 BRV の有効性結果の比較－静脈内投与（EP0118 試験及び N01258 試験） 85
3.2.2.1 部分発作回数 85
3.3 部分集団での結果比較 85
3.3.1 部分集団での結果の比較－併用療法（EP0083 試験） 85
3.3.1.1 年齢別の有効性結果 86
3.3.1.2 性別の有効性結果 86
3.3.1.3 国別の有効性結果 87
3.3.1.4 LEV の使用状況別の有効性結果 87
3.3.1.5 酵素誘導作用を持つ抗てんかん薬の併用状況別の有効性結果 88
3.3.1.6 過去に使用した抗てんかん薬の剤数別の有効性結果 88
3.3.1.7 ベースラインの発作型別の有効性結果 89
3.3.1.8 試験開始時の併用抗てんかん薬の剤数別の有効性結果 89
3.3.1.9 試験開始時の併用抗てんかん薬別の有効性結果 90
3.3.1.10 EP0083 試験に基づく部分集団の解析の結論 91
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 91
4.1 用量選択 91
4.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者での用量選択 91
4.1.1.1 併用療法 91
4.1.1.2 単剤療法 93
4.1.1.3 文献情報 94
4.1.1.4 用量選択の結論 97
4.1.2 BRV 静注用製剤による一時的な代替療法の用量選択 97
4.1.2.1 BRV 経口製剤から BRV 静注用製剤への切替え 98
4.1.2.2 BRV 経口製剤に先立つ BRV 静注用製剤の使用 99
4.1.2.3 文献情報 99
4.1.2.4 BRV 静注用製剤による一時的な代替療法の用量選択の結論 101

4.2 薬物－疾患間作用 101
4.2.1 肝機能障害 101
4.2.2 腎機能障害 102
4.3 薬物－薬物間作用 102
4.3.1 抗てんかん薬 102
4.3.2 その他の薬物 103
4.3.3 経口避妊薬 103
4.3.4 アルコール 103
4.4 食事の影響 103
4.5 推奨用法・用量のまとめ 103
5. 効果の持続、耐薬性 104
5.1 試験対象集団 104
5.1.1 長期継続投与試験での適格性基準 104
5.1.2 長期継続投与試験での被験者の内訳－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例） 106
5.1.3 長期継続投与試験での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－EP0085 試験 108
5.1.3.1 人口統計学的特性－EP0085 試験 108
5.1.3.2 ベースラインの疾患特性－EP0085 試験 109
5.1.3.3 試験開始時の併用抗てんかん薬－EP0085 試験 111
5.2 長期投与時の有効性評価項目の結果 112
5.2.1 長期投与時の有効性評価項目の結果－併用療法 112
5.2.1.1 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） 112
5.2.1.2 治療に対する反応－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例） 114
5.2.1.3 発作消失－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例） 116
5.3 離脱作用 117
5.4 結論 117
6. 付録 118
6.1 有効性を評価した臨床試験の要約 118
6.2 臨床試験での有効性の結果 125

表

表 1-1 BRV の有効性評価に用いたデータの概要 10
表 1-2 主要な有効性試験の概要 13
表 1-3 有効性をサポートする試験の概要 18
表 1-4 長期継続投与試験の概要 24
表 1-5 有効性評価（IV 投与）に用いた試験の概要 25
表 1-6 主要評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験） 28
表 1-7 主な副次評価項目（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験） 28
表 2-1 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（EP0083 試験、FAS） 35

表 2-2 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（EP0083 試験、FAS）....36
表 2-3 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（N01358 試験、ITT 解析対象集団）....38
表 2-4 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（N01358 試験、ITT 解析対象集団）....39
表 2-5 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（N01252 試験、ITT 解析対象集団）....41
表 2-6 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（N01252 試験、ITT 解析対象集団）....42
表 2-7 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（N01253 試験、mITT 解析対象集団）....43
表 2-8 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（N01253 試験、mITT 解析対象集団）....45
表 3-1 主な選択基準／除外基準（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）....59
表 3-2 主な選択基準／除外基準（EP0118 試験及び N01258 試験）....63
表 3-3 被験者の内訳（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）....66
表 3-4 被験者の内訳（Pool E1）....67
表 3-5 被験者の内訳（EP0118 試験及び N01258 試験）....67
表 3-6 人口統計学的特性（EP0083 試験、FAS）....68
表 3-7 人口統計学的特性（Pool E1）....69
表 3-8 ベースラインの疾患特性（EP0083 試験、FAS）....70
表 3-9 ベースラインの疾患特性（Pool E1）....71
表 3-10 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（EP0083 試験、FAS）....73
表 3-11 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（Pool E1）....73
表 3-12 人口統計学的特性（EP0118 試験、SS）....74
表 3-13 人口統計学的特性（N01258 試験、SS）....75
表 3-14 ベースラインの疾患特性（EP0118 試験、SS）....76
表 3-15 ベースラインの疾患特性（N01258 試験、SS）....77
表 3-16 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）....78
表 3-17 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）....80
表 3-18 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）....81
表 3-19 すべての発作型の発作消失被験者の割合（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）....83
表 3-20 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－年齢カテゴリー別（EP0083 試験、FAS）....86
表 3-21 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－性別（EP0083 試験、FAS）....86

表 3-22 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－国別（EP0083 試験、FAS）.....87
表 3-23 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－LEV の使用状況別（EP0083 試験、FAS）.....87
表 3-24 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－酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別（EP0083 試験、FAS）.....88
表 3-25 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－過去に使用した AED の剤数別（EP0083 試験、FAS）.....88
表 3-26 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－ベースラインの発作型別（EP0083 試験、FAS）.....89
表 3-27 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－試験開始時の併用 AED の剤数別（EP0083 試験、FAS）.....90
表 3-28 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－試験開始時の併用 AED 別（EP0083 試験、FAS）.....90
表 4-1 投与期間（SS）.....94
表 4-2 BRV IV 投与に関する文献検索結果.....100
表 5-1 主な選択基準／除外基準の違い（EP0085 試験の直接登録被験者及び EP0083 試験）.....105
表 5-2 第 1 回データカットオフ時点の被験者の内訳（EP0085 試験、SS）.....106
表 5-3 第 2 回データカットオフ時点の被験者の内訳（EP0085 試験、SS）.....107
表 5-4 人口統計学的特性（EP0085 試験、SS）.....109
表 5-5 ベースラインの疾患特性（EP0085 試験、SS）.....110
表 5-6 試験開始時にいずれかのグループで 5%以上の被験者が併用していた AED（EP0085 試験、SS）.....111
表 5-7 第 1 回データカットオフ時点の評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 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、FAS）.....112
表 5-8 第 2 回データカットオフ時点の評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 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、FAS）.....113
表 5-9 第 1 回データカットオフ時点の評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（EP0085 試験、FAS）.....115
表 5-10 第 2 回データカットオフ時点の評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（EP0085 試験、FAS）.....115
表 6-1 主要な有効性試験の要約－併用療法（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）.....119
表 6-2 有効性をサポートする試験の要約－併用療法（N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験）.....121
表 6-3 長期継続投与試験の要約－併用療法（EP0085 試験及び N01379 試験）.....123
表 6-4 IV 投与試験の要約（EP0118 試験及び N01258 試験）.....124
表 6-5 主要な有効性試験での有効性結果の要約－併用療法（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）.....126
表 6-6 有効性をサポートする試験での有効性結果の要約－併用療法（N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験）.....128
表 6-7 長期継続投与試験での有効性結果の要約－併用療法（EP0085 試験及び N01379 試験）.....130

表 6-8 IV 投与試験の有効性結果の要約（EP0118 試験及び N01258 試験） 133

図

図 1-1 試験デザインの概要（EP0083 試験） 14
図 1-2 試験デザインの概要（N01358 試験） 15
図 1-3 試験デザインの概要（N01252 試験） 15
図 1-4 試験デザインの概要（N01253 試験） 16
図 1-5 試験デザインの概要（N01114 試験） 20
図 1-6 試験デザインの概要（N01193 試験） 21
図 1-7 試験デザインの概要（N01254 試験） 21
図 1-8 試験デザインの概要（EP0118 試験） 26
図 1-9 試験デザインの概要（N01258 試験） 26

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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	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
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/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EEG	Electroencephalogram	脳波
EU	Europe	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康に関連する生活の質
ICU	Intensive-care unit	集中治療室
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性統合概要
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
LSM	Least squares mean	最小二乗平均値
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
MAP	Managed Access Program	マネージドアクセスプログラム
mITT	modified Intention-To-Treat	－
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
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
Population PK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPR	Photoparoxysmal response	光突発反応
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団

略語（略称）	内容	
QOLIE-31-P	Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31	てんかん患者用 QOL 質問票
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plans	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SV2A	Synaptic vesicle protein 2A	シナプス小胞タンパク 2A
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TPM	Topiramate	トピラマート
US	United States	米国
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法
VPA	Valproate	バルプロ酸

1. 背景及び概観

1.1 緒言

ブリーバラセタム（BRV）は 2-ピロリドン誘導体であり、脳内結合部位、シナプス小胞タンパク 2A（SV2A）に高度かつ選択的に相互作用することが示されている。この結合部位は、BRV が薬理学的活性を発揮するための主要な標的であると考えられる。BRV の SV2A に対する結合親和性はレベチラセタム（LEV）と比較して 10 倍以上高くなっている。

BRV は 2016 年に欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局（FDA）で、部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者の併用療法として初めて承認された。2017 年には米国（US）で部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者の併用療法のデータの外挿に基づき単剤療法として承認された。

現在、BRV は世界 51 ヵ国で承認されている。BRV の具体的な効能・効果、承認された製剤及び用量は国によって異なる。海外の規制当局での BRV の承認状況の詳細は M2.5.1.5 項に記載した。

本邦では BRV の新薬承認申請について、部分発作（二次性全般化発作を含む）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及び単剤療法を対象とする（剤形は錠剤及び静注用製剤）。国際抗てんかん連盟（ILAE）の発作型分類の改訂（Fisher et al, 2017）では、てんかん発作の起始の用語が「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。

てんかん及び治療の選択を M2.5.1.2 項、BRV の臨床開発計画の記述の詳細は M2.5.1.4 項に記載した。

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（経口投与）の有効性を以下の試験で評価した。

- 第 II 相、用量設定試験 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）
- 第 III 相、固定用量試験 4 試験（N01252 試験、N01253 試験、N01358 試験及び EP0083 試験）：EP0083 試験には日本人及びその他のアジア人被験者が含まれ、N01358 試験には 7 例の日本人被験者が含まれる。
- 第 III 相、用量調整試験 1 試験（N01254 試験）：被験者の 10%が全般発作を有する。
- 完了した長期継続投与試験 5 試験（N01125 試験、N01199 試験、N01315 試験、N01372 試験及び N01379 試験）、及び継続中の長期継続投与試験 1 試験（EP0085 試験）：N01379 試験には N01358 試験から参加した 7 例の日本人被験者が含まれる。EP0085 試験には EP0083 試験から参加した日本人被験者及び中国人被験者、N01379 試験から参加した 7 例の日本人被験者、並びに直接登録された日本人被験者が含まれる。

EP0083 試験、N01358 試験、EP0085 試験［データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 回中間報告）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 回中間報告）］及び N01379 試験は評価資料とし、N01252 試

験、N01253 試験、N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験は参考資料とした（1.2 項）。N01125 試験、N01199 試験、N01315 試験及び N01372 試験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意した有効性評価の臨床データパッケージから除外されている。したがって、これらの試験結果の詳細は本概要に記載していない。

BRV は海外の第 III 相試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）で単剤療法への切替えを検討した。これらの試験は、独立データモニタリング委員会による盲検を解除した中間解析データのレビューで規定の中止基準のうち少なくとも 1 つに該当することが判明したため、試験を中止した。安全性に関わる懸念は認められなかった。詳細は N01276 CSR 及び N01306 CSR に示した。これらの試験の中止は BRV の単剤療法の有効性を損なうものではない。PMDA との協議により、BRV の有効性及び安全性について部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法の試験データを単剤療法に外挿することは合意されている（M2.5.1.6.1.3 項）。BRV の単剤療法の推奨用量を裏付けるため、本新薬承認申請では薬物動態（PK）、PK/薬力学（PD）のモデリング及びシミュレーションの結果を M2.7.2.3.8.4 項及び M2.7.2.3.8.5 項に記載した。

BRV の経口投与の一時的な代替療法である静脈内（IV）投与の有効性評価には、日本人てんかん患者を対象とした第 III 相、非盲検試験の EP0118 試験、及び第 III 相、非盲検、無作為化、並行群間試験の N01258 試験を用いた。EP0118 試験は評価資料とし、N01258 試験は参考資料とした。

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

表 1-1　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.

部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の臨床開発プログラムでの有効性の結果を以下に要約した。

- EP0083 試験（有効性の評価を主要目的とする第 III 相試験、評価資料）

・ プラセボ（PBO）群と比較して BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で統計学的に有意、かつ臨床的に重要な部分発作回数の減少が認められた。

・ 副次評価項目でも BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の有効性が裏付けられた。

・ 抗てんかん薬（AED）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のすべての発作型の発作消失被験者の割合は、PBO 群（0%）よりも BRV 50mg/日群（4.6%）

及び BRV 200mg/日群（6.8%）で高かった。すべての発作型と部分発作の結果は同様であった。

- 性別、国、過去に使用した AED の剤数、及び試験開始時の併用 AED の剤数に関わらず BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の 28 日あたりの部分発作回数に改善が認められた。また、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）に関わらず治療効果が認められ、酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無による影響も認められなかった。

- Pool E1（有効性の評価を主要目的とする N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験の併合解析）の結果は、EP0083 試験の結果とほぼ一致していた。

- BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群で統計学的に有意、かつ臨床的に重要な部分発作回数の減少が認められた。投与量は増量されなかった。最も多く部分発作回数が減少したのは、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群であった。

- 副次評価項目でも BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群の有効性が裏付けられた。

- AED 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のすべての発作型の発作消失被験者の割合は、PBO 群（0.5%）よりも BRV 50mg/日群（2.5%）、BRV 100mg/日群（5.1%）及び BRV 200mg/日群（4.0%）で高かった。

- 治療効果の大きさは数値的に異なるが、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）に関わらず治療効果が認められた。

- EP0085 試験（継続中の長期継続投与試験）（第 1 回中間報告）では、すべての被験者が BRV の投与を 24 週間以上受けた時点で、部分発作及びすべての発作型の発作回数及び発作消失に関する有効性の結果から、BRV の有効性は EP0085 試験で BRV を初回投与してから 6 ヵ月以上持続していた。

- EP0085 試験（継続中の長期継続投与試験）（第 2 回中間報告）では、すべての被験者が BRV の投与を 48 週間以上受けた時点で、部分発作及びすべての発作型の発作回数及び発作消失に関する有効性の結果から、BRV の有効性は EP0085 試験で BRV を初回投与してから 12 ヵ月以上持続していた。

- 母集団薬物動態（Population PK）及び PK/PD のモデリングに基づき、BRV の単剤療法の有効性が検討された。AED との併用療法と比較して単剤療法でも同程度の効果があると予想され、用量調整は不要と考えられた。

- BRV の経口投与の一時的な代替療法である IV 投与は、IV 新規投与又は IV 切替え投与に関わらず経口投与と同じ用量で発作コントロールが維持された。

1.2 有効性評価に用いた試験の概要

本新薬承認申請に含めた部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の臨床開発プログラムを構成する試験の要約を 6.1 項に示し、以下の各項に記載した。

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（経口投与）の有効性評価には、9 試験を用いた。本邦での新薬承認申請を裏付けるこれらの試験一覧を M5.2 項に添付した。

有効性評価に用いた 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）］（表 1-2）、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［N01254 試験（参考資料）、N01114 試験（参考資料）及び N01193 試験（参考資料）］（表 1-3）、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）］（表 1-4）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）、N01252 試験、N01253 試験、N01254 試験、N01114 試験及び N01193 試験は国際共同試験（日本人を含まない）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は成人てんかん患者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。したがって、BRV の単剤療法の有効性を裏付ける臨床試験は実施していないため、単剤療法の有効性に関する臨床試験成績は本概要に記載していない。

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 投与の有効性評価には、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）］、及び日本人てんかん患者以外を対象とした第 III 相、国際共同試験 1 試験［N01258 試験（参考資料）］の 2 試験を用いた（表 1-5）。

1.2.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法

主要な有効性試験の概要を表 1-2 に示した。

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評価には、主要な有効性試験として EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験を用いた。

表 1-2 主要な有効性試験の概要

Study number/clinical development phase/study design	Number of participants in study	LEV use [a]		Number of participants receiving BRV	Number of participants receiving PBO	Maximum duration of treatment [b]
		Use	No use			
EP0083/Phase 3/ randomized, double-blind, PBO-controlled	448	NA		50mg/day=151 200mg/day=148	149	16 weeks [c]
N01358/Phase 3/ randomized, double-blind, PBO-controlled	764	NA		100mg/day=253 200mg/day=250	261	16 weeks
N01252/Phase 3/ randomized, double-blind, PBO-controlled	398	76	322	20mg/day=99 50mg/day=99 100mg/day=100	100	14 weeks
N01253/Phase 3/ randomized, double-blind, PBO-controlled	396	76	320	5mg/day=97 20mg/day=100 50mg/day=101	98	13 weeks
Total	2006			1398	608	

BRV=Brivaracetam; ITT=Intention-To-Treat; LEV=Levetiracetam; PBO=Placebo

Note: The number of participants in each study was based on the Safety Population, defined as all the randomized participants who received at least 1 dose of study drug. For N01252 and N01253, the Safety Population was the same set of participants as the ITT Population.

Note: EP0083 had sites in Asia; N01358 had sites in Asia, Europe, and US; N01252 had sites in Europe and India; N01253 had sites in North and South America and Australia.

a In N01252 and N01253, LEV use (or not) was collected at study entry and was restricted to 20% of randomized participants. The incidence of LEV use in these studies was similar across treatment groups, ranging from 18.0% to 20.2% in N01252 and 18.6% to 20.0% in N01253. In EP0083 and N01358, LEV use was not permitted within 90 days of study entry and as a concomitant medication during the study. The number of prior LEV users in EP0083 was limited to 30% of the total study population.

b For each study, the maximum duration of treatment comprised of a 12-week Treatment Period (fixed dose of BRV), followed by a Down-Titration Period.

c Treatment Period (12-week) and Down-Titration Period (4-week) excluding the Open-Label Temporary Period.

Data sources: EP0083 CSR Table 1.3, N01358 CSR Table 1.2, N01252 CSR Table 1:1:1, N01253 CSR Table 1:1:1

N01252 試験及び N01253 試験（海外、第 III 相、固定用量）は、BRV 5mg/日～100mg/日の範囲の用量の有効性を評価するために実施した。N01252 試験及び N01253 試験の有効性の結果及び規制当局の助言に従い、より高い範囲の有効用量が適切とみなし、用量反応曲線の上限データを得るため BRV 200mg/日の用量を評価することとした。このため、N01358 試験は BRV 100mg/日及び 200mg/日の用量を PBO と比較して評価するようデザインした。その後、本邦及びその他のアジア 6 ヵ国で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、安全性及び PK を確認するために EP0083 試験（第 III 相）を実施した。EP0083 試験では US 及び欧州連合（EU）で承認された BRV 50mg/日（最小有効用量）及び 200mg/日（最大有効用量）を投与した。

主要な有効性試験 4 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（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象に BRV 5mg/日、20mg/日、50mg/日、100mg/日及び 200mg/日（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。このため、試験デザインはこの適応に対する標準的な PBO 対照の併用療法の試験とした。これらの試験のデザインは、計画中に EU のてんかんに関する規制当局のガイダンス（CPMP/EWP/566/98 rev1, 2000）及び専門家の意見を参考にし、また本邦、US 及び EU の規制当局に相談した。

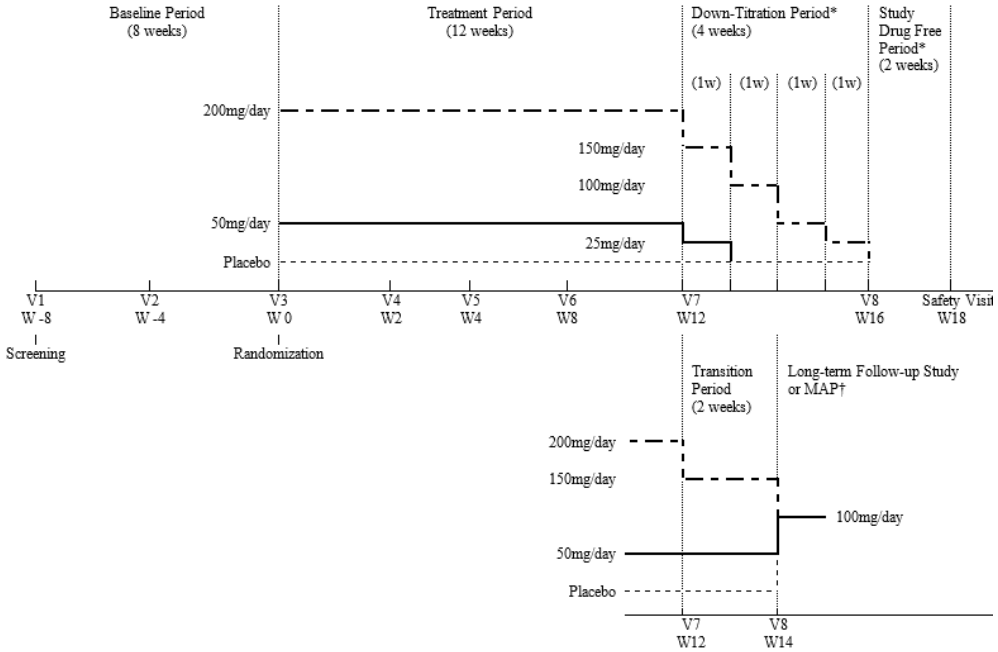
4 試験のデザインは類似していた。いずれの試験も多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照で、部分発作を有する成人てんかん患者を対象に増量期間を設定せずに BRV 5mg/日（N01253 試験）、20mg/日（N01252 試験及び N01253 試験）、50mg/日（EP0083 試験、N01252 試験及び N01253 試験）、100mg/日（N01252 試験及び N01358 試験）及び 200mg/日（EP0083 試験及び N01358 試験）を併用療法として投与した時の有効性及び安全性を評価した。いずれの試験も BRV を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が同量（2 等分）となるように投与した。

EP0083 試験は被験者を 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。N01358 試験は被験者を 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。N01252 試験は被験者を 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、N01253 試験は被験者を 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。EP0083 試験及び N01358 試験は国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）、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）を層別因子とした。N01252 試験及び N01253 試験は試験開始時に投与群間のバランスを確保するために地域（N01252 試験：東欧、西欧、インド、N01253 試験：北米及びオーストラリア、ラテンアメリカ、その他の国）及び LEV の併用状況（併用なし、併用あり）を層別因子とした。

N01252 試験及び N01253 試験は、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。これらの試験の結果を考慮して、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による探索的な統合解析を実施した。探索的な統合解析の結果から、UCB 社は LEV の併用が主要な有効性試験の治療効果を低下させた可能性があると結論付けた。過去の第 III 相試験では LEV の併用状況が交絡因子であった可能性があること、及び 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 試験は除外基準に「Visit 1 前の 90 日以内に LEV を使用した患者」を設定した。更に、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。

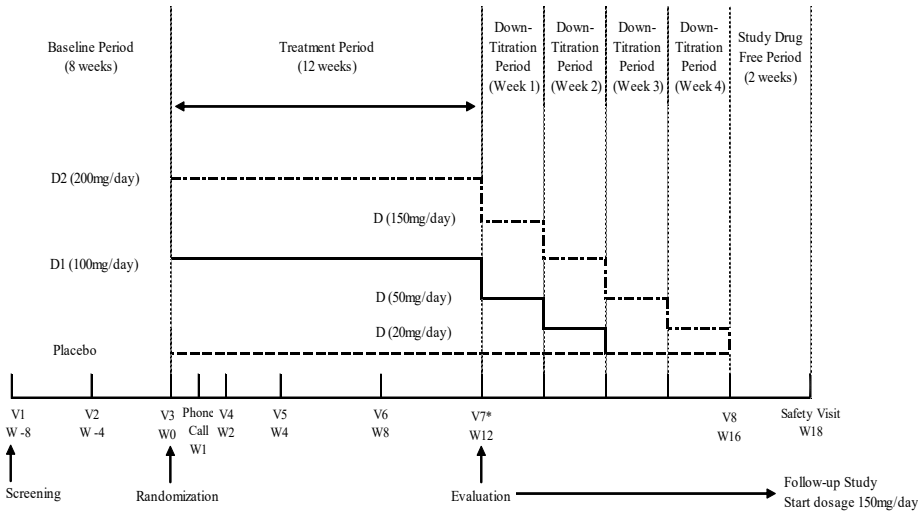
EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験の試験デザインの概要をそれぞれ図 1-1、図 1-2、図 1-3 及び図 1-4 に示した。

図 1-1　試験デザインの概要（EP0083 試験）



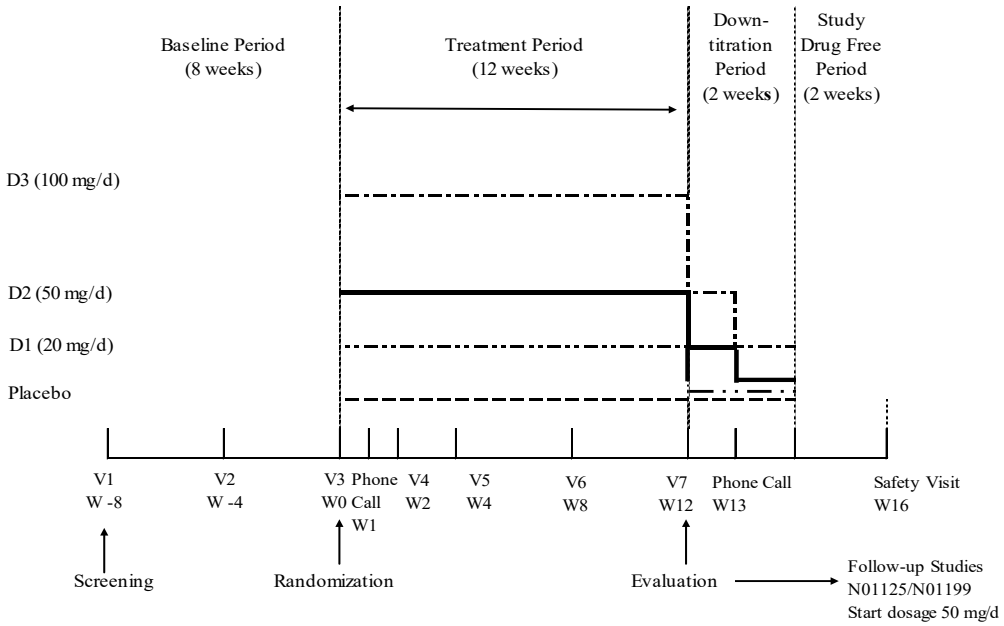
BRV=Brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; MAP=Managed Access Program; V=visit; W=week
* Participants with an EDV at any time during the Treatment Period should have proceeded through the 4-week Down-Titration Period and 2-week Study Drug-Free Period.
† If MAP was not ready at the end of the Transition Period, participants converted to the Open-Label Temporary Period for providing BRV.
Data source: EP0083 CSR Figure 3-1

図 1-2 試験デザインの概要（N01358 試験）



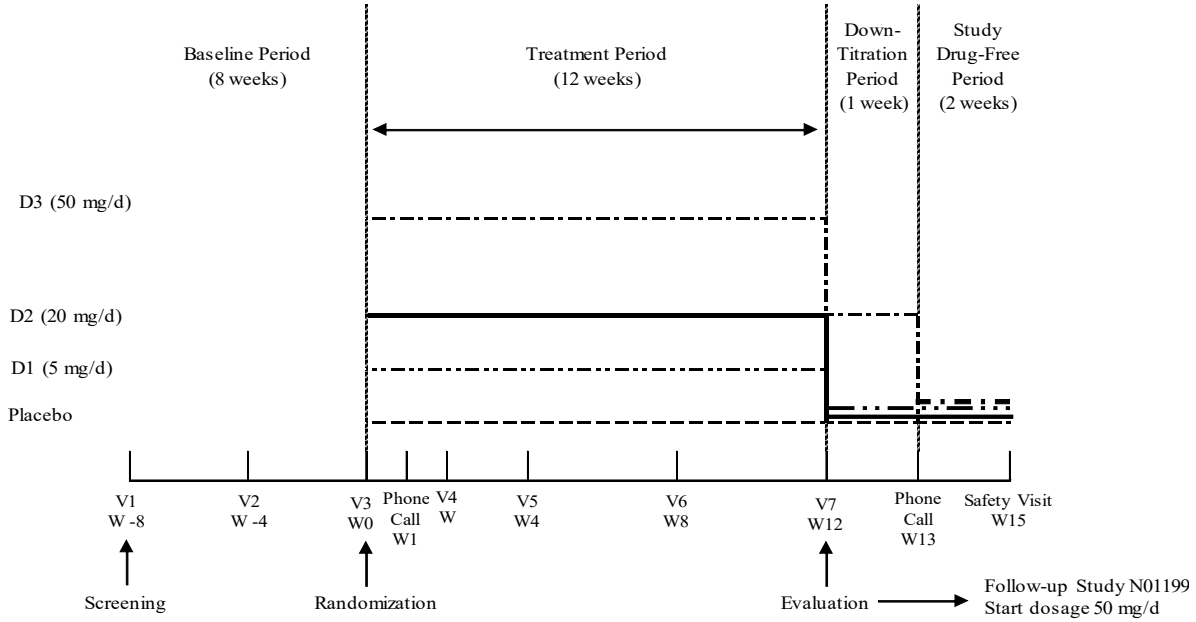
EDV=Early Discontinuation Visit; D=dose; V=visit; W=week
* Participants with an EDV at any time during the Treatment Period should have proceeded through the 4-week Down-Titration Period and 2-week Study Drug-Free Period.
Data source: N01358 CSR Figure 3-1

図 1-3 試験デザインの概要（N01252 試験）



D=day; V=visit; W=week
Data source: N01252 CSR Figure 3-1

図 1-4 試験デザインの概要（N01253 試験）



D=day; V=visit; W=week
Data source: N01253 CSR Figure 3-1

EP0083 試験及び N01358 試験は年齢が 16 歳以上 80 歳以下、かつ体重が 40kg 以上の男性及び女性、N01252 試験及び N01253 試験は年齢が 16 歳以上 70 歳以下、かつ体重が 45kg 以上の男性及び女性を対象とした。いずれの試験も過去 5 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する脳波（EEG）が認められた患者（EP0083 試験では過去 5 年以内に適切な EEG を入手できない場合、観察期間に EEG を実施して検査結果を Visit 3 前に入手することとした）で、部分発作の既往を有し、AED 1 剤又は 2 剤の併用［迷走神経刺激療法（VNS）も併用可能］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）を有するてんかん患者を対象とした。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 回以上の部分発作が認められた患者（EP0083 試験及び N01358 試験は 8 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作が認められ、かつ 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者）を対象とした。併用 AED 及び VNS を Visit 1 の 4 週間以上前から用法･用量及び設定が一定で、継続的に至適用量で使用しており、EP0083 試験は試験期間全体、N01358 試験は観察期間及び治療期間、N01252 試験及び N01253 試験は治療期間を通して継続した。
EP0083 試験及び N01358 試験は N01252 試験及び N01253 試験と異なり、LEV を併用中の患者及び Visit 1 前の 90 日以内に LEV を使用した患者を除外した。EP0083 試験は LEV の使用歴のある患者を全体の 30%に制限した。更に、EP0083 試験は AED に該当する薬剤を治験実施計画書で規定した。試験開始時に、EP0083 試験及び N01358 試験はこれまでに使用したすべての AED の情報を、N01252 試験及び N01253 試験は過去 5 年以内に使用した AED の情報を収集した。いずれの試験も発作は患者日誌に記録した。

いずれの試験も被験者の組入れ後、8 週間の観察期間を設定した。無作為化後、いずれの試験も二重盲検下で治験薬を投与した。いずれの試験も 12 週間の治療期間に割り付けた治験薬を投与した。また、減量期間（EP0083 試験及び N01358 試験：4 週間、N01252 試験：2 週間、N01253

試験：1 週間）及び 2 週間の後観察期間を設定した。BRV 投与群に割り付けられた被験者の減量期間の最終用量は、EP0083 試験が BRV 25mg/日、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験が BRV 20mg/日であった。N01252 試験及び N01253 試験は、治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 度だけ 1 段階低い用量に減量することを可とし、減量後は盲検下で治療期間終了時までその用量を維持することとした。

試験を中止した被験者、及び治療期間を終了して長期継続投与試験又はマネージドアクセスプログラム（MAP：EP0083 試験の本邦及び中国を除くすべての国で実施）への参加を選択しなかった被験者は、減量期間を実施した。また、EP0083 試験で長期継続投与試験又は MAP への参加が適格であった被験者は 2 週間の移行期間を実施した。なお、EP0083 試験では MAP に参加する被験者の投与が中断することがないよう Open-Label Temporary Period を設けて BRV を提供した。詳細は EP0083 CSR 3.1.2 項に示した。

観察期間の発作回数は、28 日あたりの部分発作回数が平均 4 回以上であれば発作回数の減少又は増加を検出することが可能と考えた。発作回数は自然に変動することから、ベースラインの発作回数を適切に評価するためには 8 週間の観察期間が必要と考えた。更に、臨床効果の評価には 12 週間以上の維持期間が適切であるとする規制当局のガイダンスに基づき治療期間を設定した。

N01252 試験及び N01253 試験の BRV 用量（5mg/日、20mg/日、50mg/日及び 100mg/日）は、部分発作を有するてんかん患者を対象とした第 II 相 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）で収集したデータで実施した用量反応の解析に基づき設定した。探索的な用量反応試験、母集団用量反応解析、及びその他のシミュレーションの結果でも同様に、主要な有効性試験の臨床的に重要な用量の範囲は BRV 5mg/日～100mg/日であることが示された。N01358 試験の BRV 用量（100mg/日及び 200mg/日）は、第 II/III 相 5 試験の用量反応モデリングに基づき設定した。用量反応モデリングでは最適な発作回数の減少には BRV 50mg/日の用量が必要であり、BRV 150mg/日の用量で追加のベネフィットが得られることが示唆された。また、規制当局の助言に従い、用量反応曲線の上限データを得るため BRV 200mg/日の用量を評価することとした。EP0083 試験の BRV 用量（50mg/日及び 200mg/日）は、US 及び EU で承認された成人てんかん患者の有効用量（最小及び最大）とした。

EP0083 試験の有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）で実施した。FAS は無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、観察期間後の患者日誌のデータを 1 つ以上有するすべての被験者と定義した。N01252 試験及び N01358 試験の有効性の解析は Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団で実施した。N01252 試験の ITT 解析対象集団は無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者、N01358 試験の ITT 解析対象集団は無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、観察期間後の患者日誌のデータを 1 つ以上有するすべての被験者と定義した。N01253 試験の有効性の解析は modified Intention-To-Treat（mITT）解析対象集団で実施した。mITT 解析対象集団は ITT 解析対象集団（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）から、重大かつ継続的な規制不遵守が認められた治験実施医療機関の無作為化例 3 例と、発作頻度が極めて高くかつ発作型に関する適格性に懸念が認められた 1 例の合計 4 例を除外した被験者と定義した。詳細は N01253 CSR 6.1.4.2 項に示した。

てんかん患者を対象とした併用療法の試験で PBO を対照群にすることは適切である（21 CFR 314.126; CPMP/EWP/566/98 rev1, 2000）。US 及び EU のそれぞれの規制当局の求めに応じて別々の主要評価項目が設定された。規制当局の助言に従い、US（FDA）の主要評価項目は、N01358

試験が治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO に対する減少率、N01252 試験及び N01253 試験が治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO に対する減少率とされ、EU の規制当局の主要評価項目は、N01358 試験が治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（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の割合）、N01252 試験及び N01253 試験が治療期間の部分発作回数の 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が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合）とされた。EP0083 試験の主要評価項目は、治療期間での BRV 投与群の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率とした。主要評価項目の詳細 1.3.1.1.1 項、主な副次評価項目の詳細は 1.3.1.1.2 項に記載した。

試験デザインの詳細は、EP0083 CSR 3 項、N01358 CSR 3 項、N01252 CSR 3 項、及び N01253 CSR 3 項に示した。

主要な有効性試験のデータは Population PK 及び PK/PD 解析に用いた。モデリング及びシミュレーションには、BRV の併用療法の有効性データを単剤療法に外挿したモデリング及びシミュレーションが含まれた。詳細は M2.7.2 項に記載した。

1.2.2 有効性評価に用いた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の概要を表 1-3 に示した。

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評価には、有効性をサポートする試験として N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験を用いた。なお、N01254 試験は被験者の 10%（480 例中 49 例）が全般発作を有する被験者であり、表 1-3 の例数には含めなかった。

表 1-3 有効性をサポートする試験の概要

Study number/clinical development phase/study design	Number of participants receiving BRV	Number of participants receiving PBO	Maximum duration of treatment
N01114/Phase 2/ randomized, double-blind, PBO-controlled, dose-ranging	50mg/day=53 150mg/day=52	52	12 weeks [a]
N01193/Phase 2/ randomized, double-blind, PBO-controlled, dose-ranging	5mg/day=50 20mg/day=52 50mg/day=52	54	7 weeks [b]
N01254/Phase 3/ randomized, double-blind, PBO-controlled, flexible-dose [c]	Flexible dosing up to 150mg/day (mean=80.65/day)=323	108	19 weeks [d]
Total	582	214	

BRV=Brivaracetam; ITT=Intention-To-Treat; PBO=Placebo; PGS=primary generalized seizure

Note: The number of participants in each study is based on the ITT Population, defined as all the randomized participants who received at least 1 dose of study drug. For N01254 only, a Safety Population was defined and consisted of the same set of participants as the ITT Population.

a Maximum duration of treatment included a 10-week Treatment Period (3-week Up-Titration Period and a 7-week Maintenance Period [fixed dose]), followed by a 2-week Down-Titration Period.

b Maximum duration of treatment included a 7-week Treatment Period (fixed dose).

c Participants with PGS were allowed in this study but are excluded from the table (13 participants receiving PBO and 36 participants receiving BRV).

d Maximum duration of treatment included a 16-week Treatment Period (8-week Dose-Finding Period and an 8 week Maintenance Period [flexible dose]), followed by a 3-week Down-Titration Period.

Data sources: N01114 CSR 14.1.1:1, N01193 CSR 14.1.1:1, N01254 CSR 14.1.1:1

有効性をサポートする試験 3 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 1 日 2 回経口投与した時の有効性と安全性を評価した。なお、N01254 試験は安全性の評価を主要目的、有効性の評価を副次目的とした。

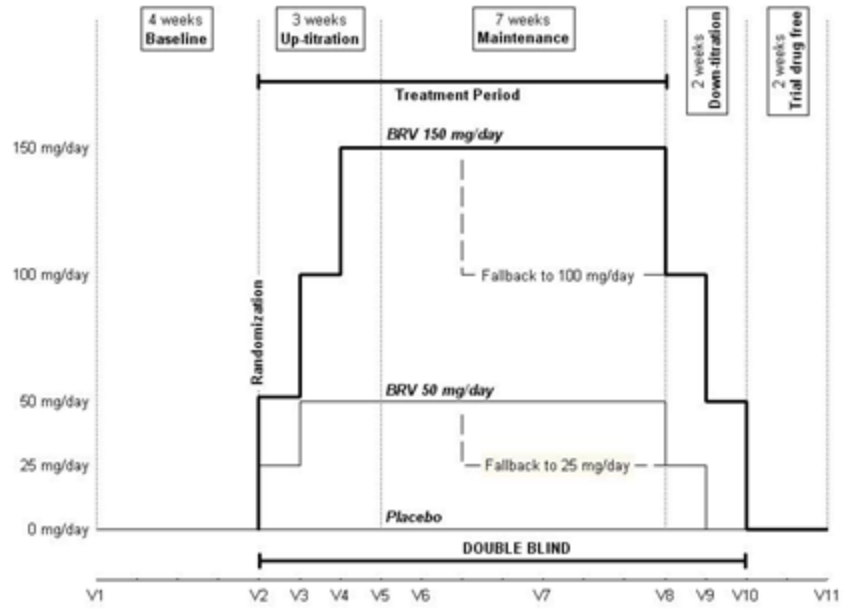
N01114 試験及び N01193 試験は用量設定試験で、N01114 試験は BRV 50mg/日及び 150mg/日（カプセル剤）、N01193 試験は BRV 5mg/日、20mg/日及び 50mg/日（錠剤）を評価した。N01254 試験は用量可変試験で、BRV 150mg/日（最大用量、錠剤）を評価した。N01254 試験は用量調整期間に BRV を初期用量の 20mg/日のまま維持、又は治験責任医師の判断で 50mg/日、100mg/日、150mg/日に段階的に増量した。用量は治験実施計画書で規定した来院スケジュールに従い、2 週間ごとに調整した。いずれの試験も BRV を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が同量（2 等分）となるように投与した。

N01114 試験は被験者を 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。N01193 試験は被験者を 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。N01254 試験は被験者を BRV 群（20mg/日）又は PBO 群に 3：1 の比で無作為に割り付けた。

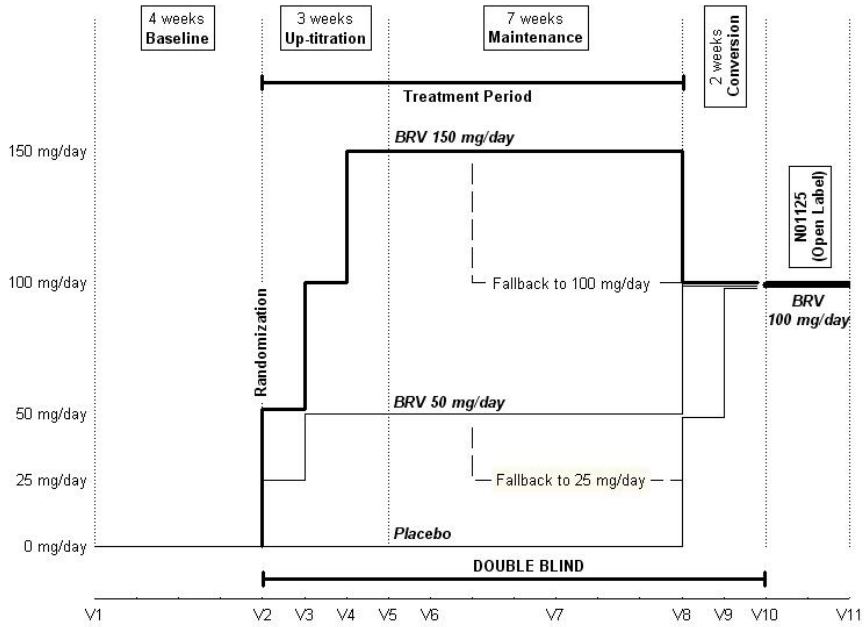
N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験の試験デザインの概要をそれぞれ図 1-5、図 1-6 及び図 1-7 に示した。

図 1-5 試験デザインの概要（N01114 試験）

長期継続投与試験（N01125 試験）に参加しない場合

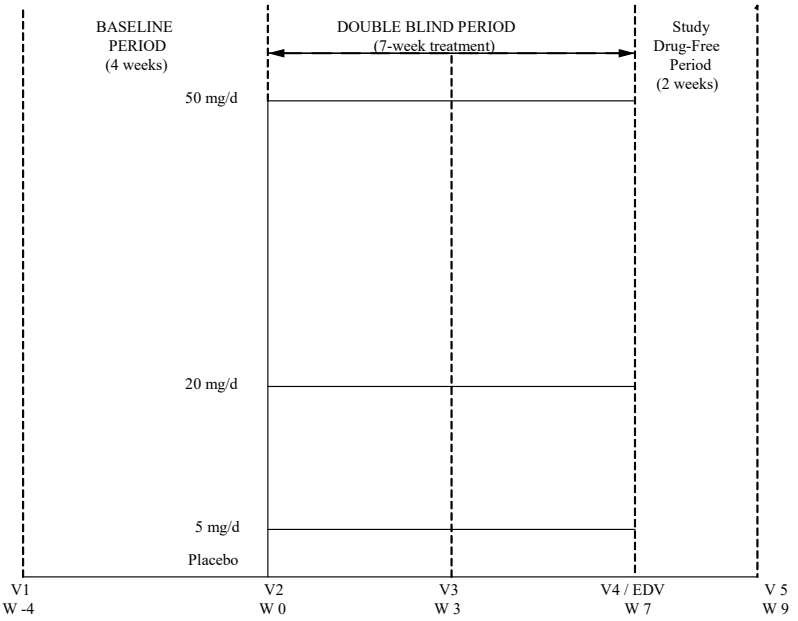


長期継続投与試験（N01125 試験）に参加する場合



BRV=Brivaracetam; V=visit
Data sources: N01114 CSR Figure 9-1, N01114 CSR Figure 9-2

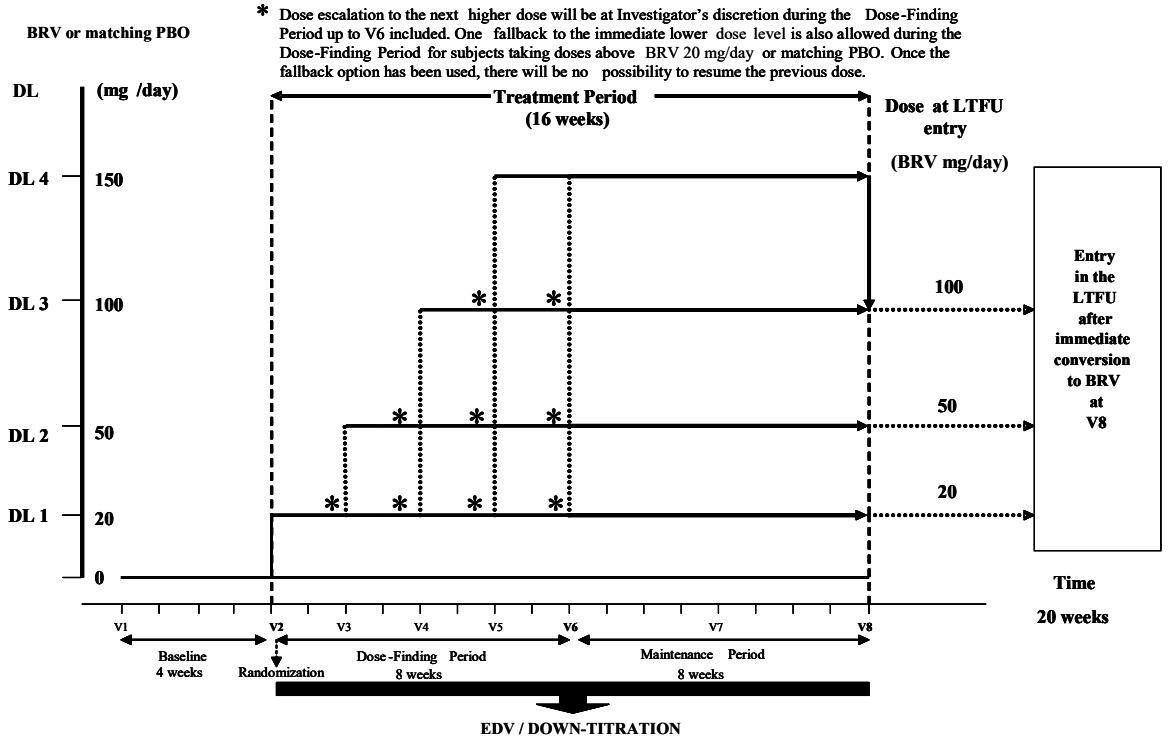
図 1-6 試験デザインの概要（N01193 試験）



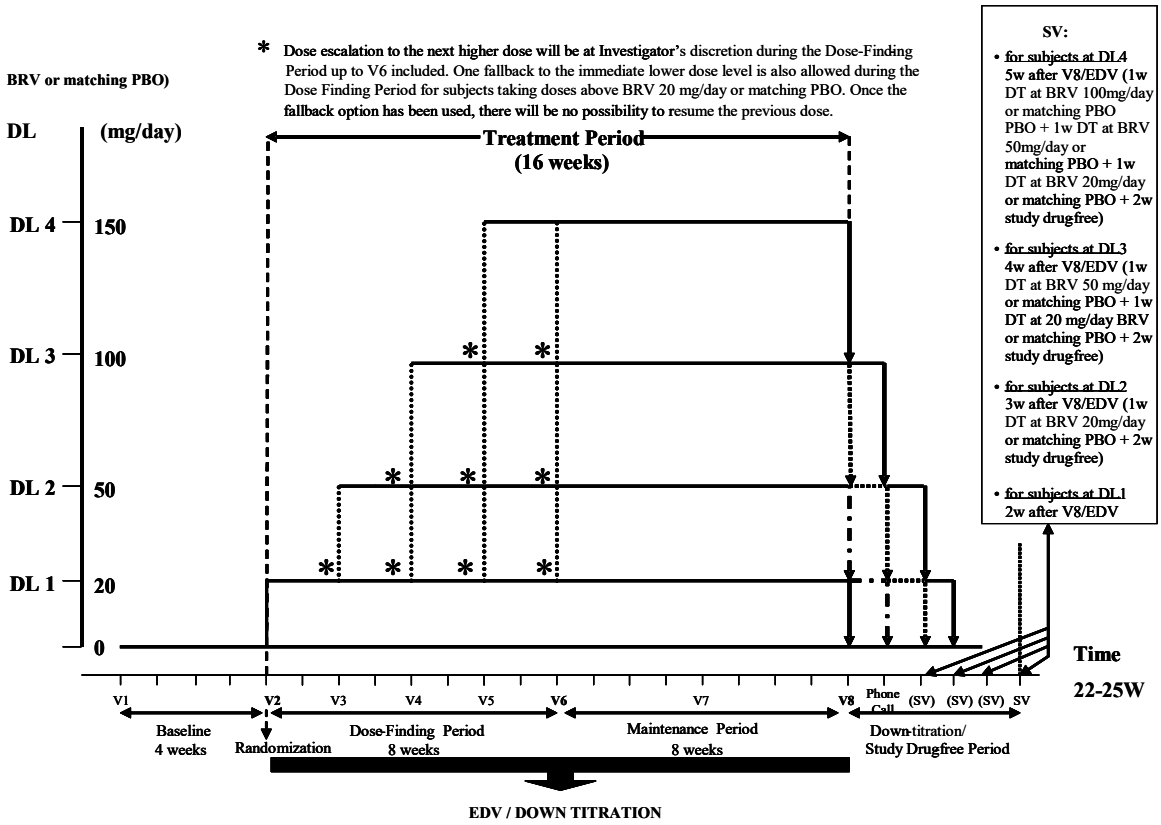
EDV=Early Discontinuation Visit; V=visit; W=week
Data source: N01193 CSR Figure 9-1

図 1-7 試験デザインの概要（N01254 試験）

長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加する場合



減量期間に移行する場合



BRV=Brivaracetam; DL=dose level; DT=Down-Titration; EDV=Early Discontinuation Visit; LTFU=long-term follow-up; PBO=Placebo; SV=Safety Visit; V=visit; W=week
Data sources: N01254 CSR Figure 3-1, N01254 CSR Figure 3-2

N01114 試験及び N01193 試験は年齢が 16 歳以上 65 歳以下の男性及び女性、N01254 試験は年齢が 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性を対象とした。N01114 試験及び N01193 試験は AED 1 剤又は 2 剤の併用、N01254 試験は AED 1～3 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。いずれの試験も LEV は併用可能であった。ただし、N01254 試験は LEV を併用する被験者を全体の 20%に制限した。N01114 試験及び N01193 試験は、Visit 1 までの 3 ヵ月間に 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 4 週間の観察期間に 4 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。N01114 試験及び N01193 試験とは対照的に、N01254 試験は全般発作を有するてんかん患者も対象とした。ただし、全般発作を有するてんかん患者は無作為化された被験者の 20%を超えないこととした。N01114 試験及び N01193 試験は LEV の使用状況（使用なし、前治療、併用療法）及びカルバマゼピン（CBZ）の使用状況（併用なし、併用あり）を層別因子とした。N01254 試験はてんかん症候群分類（局在関連性てんかん及び症候群、全般てんかん及び症候群）、地域（西欧、東欧、その他の国）及び試験開始時の LEV の使用状況（使用なし、使用あり）を層別因子とした。

いずれの試験も 4 週間の観察期間を設定した。

N01114 試験は観察期間終了後、10 週間の治療期間（3 週間の増量期間及び 7 週間の維持期間）を設定した。忍容性の観点から必要と判断した場合、維持期間に 1 度だけ 1 段階低い用量に減量することを可とした（BRV 50mg/日群は 25mg/日、BRV 150mg/日群は 100mg/日に減量）。

N01193 試験は観察期間終了後、増量期間を設定せずに無作為割付けした治験薬を一定用量で投与する 7 週間の治療期間を設定した。

N01254 試験は観察期間終了後、16 週間の治療期間（8 週間の用量調整期間及び 8 週間の維持期間）を設定した。用量調整期間に BRV を初期用量の 20mg/日のまま維持、又は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。BRV 10mg 及び 25mg の錠剤、並びにそれに対応する PBO の錠剤を使用した。BRV を 50mg/日以上投与された被験者は、治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 度だけ 1 段階低い用量に減量することを可とした。被験者は用量調整期間の最終的な用量を維持したまま維持期間を実施した。

BRV の曝露期間は N01114 試験が 12 週間、N01193 試験が 7 週間、N01254 試験が 19 週間であった。

治療期間又は維持期間終了後、被験者は各試験に対応する長期継続投与試験に参加するか、又は減量期間（N01114 試験：2 週間、N01254 試験：3 週間）及び 2 週間の後観察期間を実施した。N01193 試験で長期継続投与試験への参加を選択しなかった被験者では、減量期間を設定せずに 2 週間の後観察期間を実施した。N01114 試験で長期継続投与試験への参加が適格であった被験者は、BRV 100mg/日を投与する 2 週間の移行期間を実施した。

試験デザインの詳細は、N01114 CSR 9 項、N01193 CSR 9 項、及び N01254CSR 3 項に示した。

1.2.3 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 MAP に参加可能であった。

長期継続投与試験の概要を表 1-4 に示した。

EP0085 試験及び N01379 試験は日本人被験者を含む非盲検の長期継続投与試験であった。EP0085 試験（第 1 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には、EP0083 試験から 91 例、N01379 試験から 7 例、直接登録で 34 例の日本人被験者が組み入れられた。

表 1-4 長期継続投与試験の概要

Study number/study design	Number of participants receiving BRV Individualized dosing to maximum 200mg/day	Maximum duration of treatment
EP0085/open-label long-term follow-up [a]	207	Approximately 6 years
N01379/open-label long-term follow-up [b]	753	Approximately 7 years
Total	960	

BRV=Brivaracetam; LTFU=long-term follow-up; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Participants with POS and PGS were allowed in N01379. Only participants with POS are included in this table.
Note: EP0085 is an ongoing LTFU study. Data are as of the clinical cutoff date ([redacted] 20[redacted]).
a For participants who previously participated in EP0083 and N01379. Seven Japanese participants entered EP0085 from N01379 and 91 Japanese participants entered EP0085 from EP0083. Thirty-four Japanese participants directly enrolled.
b For participants who previously participated in N01358. Seven Japanese participants entered N01379 from N01358.
Data sources: EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.2, EP0085 2nd Interim CSR Listing 3.2, N01379 CSR Addendum Table 1.2.2, N01379 CSR Addendum Listing 8.1.3

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、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。EP0085 試験の対象は、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で、EP0083 試験から参加した日本人被験者及び中国人被験者、N01379 試験から参加した日本人被験者、並びに直接登録された日本人てんかん患者が組み入れられた。EP0083 試験から参加した被験者は 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した。EP0083 試験から参加した被験者及び直接登録された被験者には組入れ時に BRV 100mg/日を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が同量（2 等分）となるように経口投与し、忍容性に問題がなければ同用量を最低 2 週間投与した。N01379 試験から参加した日本人被験者には組入れ時に BRV を最大 200mg/日までの用量を投与した。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 50mg/日～200mg/日の範囲の用量に調整可能とした。EP0085 試験の試験デザインの詳細は、EP0085 1st Interim CSR 3 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、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 試験には、N01358 試験から参加した部分発作（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、及び N01258 試験から参加した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 歳以上のてんかん患者が組み入れられた。N01358 試験から参加した被験者は N01379 試験に参加する前に治療期間を完了し、N01258 試験から参加した被験者は N01379 試験に参加する前に評価期間を完了した。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、1 回あたりの用量が同量（2 等分）となるように投与し、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が、BRV 200mg/日を超えないこととした。N01379 試験の試験デザインの詳細は、N01379 CSR Addendum 3 項に示した。

1.2.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法

該当なし（1.2 項）。

BRV の単剤療法の適応を裏付ける PK、PK/PD のモデリング及びシミュレーションの結果は、M2.7.2.3.8.4 項及び M2.7.2.3.8.5 項に記載した。

1.2.5 有効性評価に用いた試験－静脈内投与

有効性評価（IV 投与）に用いた試験の概要を表 1-5 に示した。

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 投与の有効性評価には、EP0118 試験及び N01258 試験を用いた。なお、いずれの試験も安全性の評価を主要目的、有効性の評価を副次目的とした。

表 1-5 有効性評価（IV 投与）に用いた試験の概要

Study number/clinical development phase/study design	Number of participants receiving BRV	Number of participants receiving PBO	Maximum duration of iv treatment
EP0118/Phase 3/open-label [a]	10	NA	5 days
N01258/Phase 3/open-label, 4-arm, randomized, parallel-group [b]	PBO/BRV bolus=25 PBO/BRV infusion=26 BRV/BRV bolus=27 BRV/BRV infusion=26	PBO/BRV bolus=25 PBO/BRV infusion=26	4.5 days
Total	114	51 [b]	

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; NA=not applicable; PBO=Placebo
a For participants who participated in EP0085. The number of participants is based on the Safety Set, defined as all participants who received at least 1 dose of study drug.
b The number of participants is based on the Safety iv Population, defined as all participants who received at least 1 iv dose of BRV. One participant in the PBO/BRV bolus group discontinued during the Run-In period (ie, while on PBO treatment). This participant was excluded from the Safety iv Population and is not included in the table.
Data sources: EP0118 CSR Table 1.2, N01258 CSR Table 1.2

EP0118 試験は本邦で実施した第 III 相、多施設、非盲検試験で、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。EP0118 試験には、組入れ 4 週間前から EP0085 試験で BRV（錠剤）及び併用 AED の用量が一定に保たれた 16 歳以上のてんかん患者が参加可能であった。EP0118 試験はスクリーニング期間（1 日）、治療期間（5 日）及び試験終了期間（1 日）で構成された。治療期間に BRV 静注用製剤［12 秒間に 10mg（1mL）の速度］を 1 日 2 回投与した。BRV 経口投与の血漿中 BRV 濃度及び発作コントロールを BRV IV 投与で維持できるかを評価するために BRV IV 投与の 1 日用量は EP0085 試験で被験者が投与された BRV 経口投与と同用量（BRV 50mg/日～200mg/日）とした。治療期間の前後（Day −1 及び Day 6）は、EP0085 試験で被験者が投与された BRV 錠を経口投与した。EP0118 試験の BRV の用量・用法は US 及び EU で承認された治療用量とした。EP0118 試験の試験デザインの詳細は、EP0118 CSR 3 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、BRV 経口投与の初期療法又は代替療法として BRV 点滴 IV 投与又は急速 IV 投与した時の安全性及び忍容性を評価した。N01258 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 歳以下の成人てんかん患者が組み入れられた。N01258 試験は観察期間（1 週間）、二重盲検下（PBO 対照）での導入期間（1 週間）及び非盲検下での評価期間（4.5 日間）で構成された。評価期間終了時、被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加するか、又は 4 週間の減量期間及び 2 週間の後観察期間を実施した。被験者を PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群又は BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。導入期間に割付けに従って PBO 錠又は BRV 錠（200mg/日、100mg を 1 日 2 回）を投与し、評価期間に BRV 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）の 2 分間急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投

与を 4.5 日間（合計 9 回）投与した。N01258 試験の BRV 用量（200mg/日）は N01358 試験の BRV 用量（100mg/日及び 200mg/日）に基づき設定した。この用量を用いることで BRV 50mg/日及び 100mg/日を超える用量で BRV を調査するという規制当局の助言に従い、かつ BRV 静注用製剤のより高い用量の安全性データを収集することが可能であった。N01258 試験の試験デザインの詳細は、N01258 CSR 3 項に示した。

EP0118 試験及び N01258 試験の試験デザインの概要をそれぞれ図 1-8 及び図 1-9 に示した。

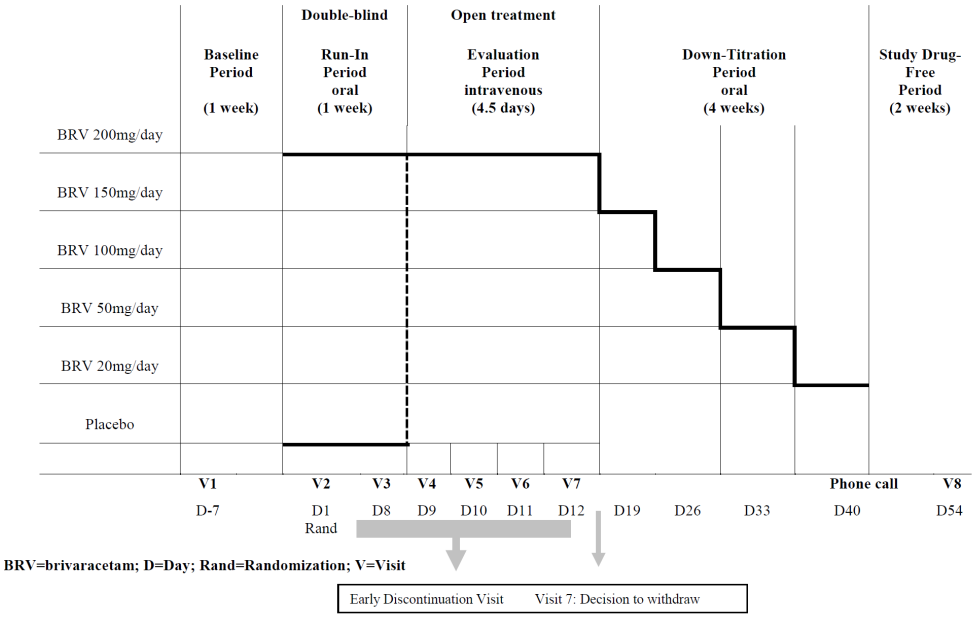
図 1-8　試験デザインの概要（EP0118 試験）

Screening Period		Treatment Period										EOS Period [a]
Oral BRV		Intravenous BRV										Oral BRV [a]
M	E	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E	M
Dose regimen stipulated in EP0085 protocol		BRV 200mg/day, or BRV 150mg/day, or BRV 100mg/day, or BRV 50mg/day (Remained on the same stable dose that study participants had received during their previous 4 weeks in EP0085)										Dose regimen stipulated in EP0085 protocol
Day −1		Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6

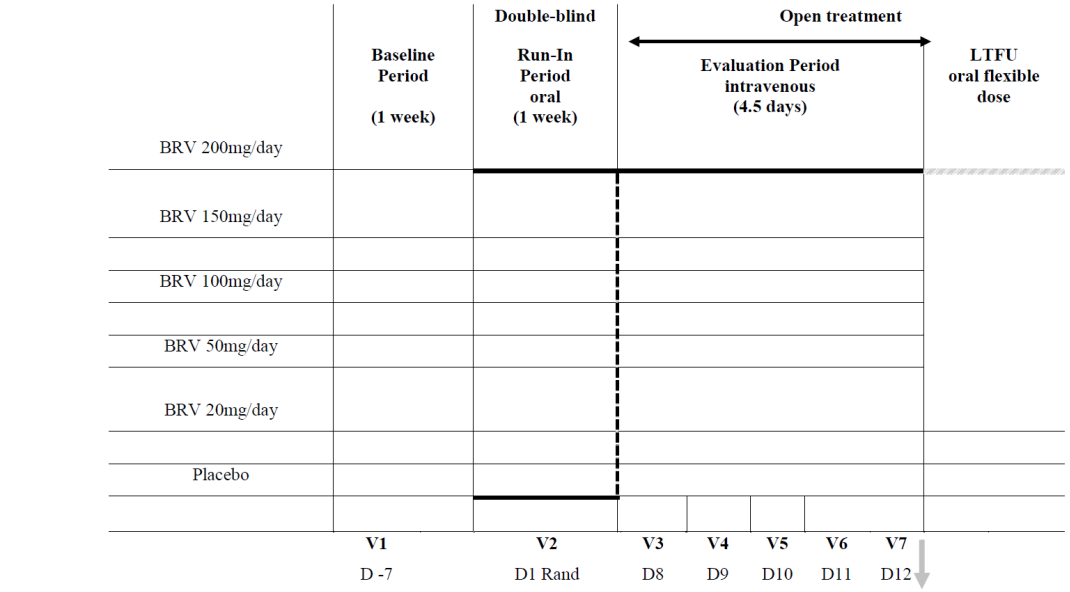
BRV=Brivaracetam; E=evening administration; EOS=End-of-Study; M=morning administration
a End-of-Study Period assessments were performed the day after the Treatment Period was completed, after which participants returned to EP0085 to resume treatment with oral BRV as stipulated in the EP0085 protocol. Participants who prematurely discontinued from EP0118 completed the EOS Period assessments and then returned to EP0085 to resume treatment with oral BRV as stipulated in the EP0085 protocol. In the event that a participant was required to taper off of BRV, the taper was performed as part of EP0085 as stipulated in the EP0085 protocol.
Data source: EP0118 CSR Figure 3-1

図 1-9　試験デザインの概要（N01258 試験）

減量期間に移行する場合



長期継続投与試験（N01379 試験）に参加する場合



BRV=brivaracetam; D=Day; LTFU=long-term follow-up; Rand=Randomization; V=Visit

Visit 7: Decision to enter the LTFU study—subjects enrolled in Germany were not eligible to enter the LTFU study

Data sources: N01258 CSR Figure 3-1, N01258 CSR Figure 3-2

1.3 有効性の解析方法の概要

1.3.1 有効性の評価項目

個々の試験の有効性の評価項目は各試験の統計解析計画書（SAP）で定義し、詳細に記述した。本項で記載していない有効性の評価項目の結果は各試験の CSR に示した。

1.3.1.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法

1.3.1.1.1 主要評価項目

各試験の主要評価項目を表 1-6 に示した。

有効性の評価は部分発作回数を用いた。EP0083 試験の主要評価項目は、12 週間の治療期間での BRV 投与群の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率とした。N01358 試験の主要評価項目は、FDA への申請では EP0083 試験と同じ評価項目とし、EU の規制当局への申請では治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（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の割合）とした。N01252 試験及び N01253 試験の主要評価項目は、12 週間の治療期間での BRV 投与群の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率とした。

表 1-6 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

1.3.1.1.2 主な副次評価項目

各試験の主な副次評価項目を表 1-7 に示した。

表 1-7 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

なお、本概要では以下の副次評価項目及びその他の評価項目の結果を記載していない。結果は各試験の CSR に示した。

- 12 週間の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）］の発作回数
- 12 週間の治療期間の部分発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間

- ベースラインから治療期間の最終評価時までの QOLIE-31-P スコアの変化（EP0083 試験は除く）
- 12 週間の治療期間の最終評価時の患者による全般的評価尺度（EP0083 試験は除く）
- 12 週間の治療期間の最終評価時の医師による全般的評価尺度（EP0083 試験は除く）

1.3.1.2 有効性評価に用いた有効性をサポートする試験－併用療法

1.3.1.2.1 主要評価項目

N01114 試験及び N01193 試験の主要評価項目は、7 週間の維持期間（N01114 試験）又は 7 週間の治療期間（N01193 試験）での BRV 投与群の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率とした。N01254 試験は安全性の評価を主要目的、有効性の評価を副次目的とした。有効性の主要評価項目は 16 週間の治療期間（用量調整期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率とした。

1.3.1.2.2 主な副次評価項目

主な副次評価項目を以下に示した。

- 維持期間（N01114 試験）又は治療期間（N01193 試験及び N01254 試験）の 50%レスポンダーレート（維持期間又は治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合）
- 維持期間（N01114 試験）又は治療期間（N01193 試験）の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数及びすべての発作型［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）］の発作回数の観察期間からの減少量及び減少率
- 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（N01254 試験）
- 維持期間（N01114 試験）又は治療期間（N01193 試験及び N01254 試験）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
- 維持期間（N01114 試験）又は治療期間（N01193 試験）の発作消失被験者の割合
- 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）（N01254 試験）

1.3.1.3 長期継続投与試験－併用療法

1.3.1.3.1 有効性の評価項目

EP0085 試験及び N01379 試験は安全性の評価を主要目的、有効性の評価を副次目的とした。有効性の評価項目を以下に示した。

- 評価期間の 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率
- 評価期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（評価期間の 28 日あたりの部分発作回数が先行試験の観察期間から 50%以上減少した被験者の割合）

- 評価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）］の発作消失被験者の割合（6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失）
- 評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失）（EP0085 試験）
- 評価期間全体の発作消失被験者の割合（部分発作及びすべての発作型）（EP0085 試験）

先行試験（二重盲検試験）から EP0085 試験又は N01379 試験に参加した被験者の観察期間は、先行試験の観察期間のデータを用いた。EP0085 試験に直接登録された被験者の有効性評価項目の詳細は EP0085 1st Interim CSR 4.2.1 項、N01379 試験の全般発作を有する被験者の有効性評価項目の詳細は N01379 CSR Addendum 4.3.2 項に示した。

1.3.1.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法

該当なし（1.2 項）。

1.3.1.5 有効性評価に用いた試験－静脈内投与

1.3.1.5.1 有効性の評価項目

EP0118 試験及び N01258 試験は安全性の評価を主要目的、有効性の評価を副次目的とした。EP0118 試験の有効性の評価項目は部分発作回数とした。N01258 試験は有効性の評価項目を設定せず、安全性の評価項目として発作回数のデータを収集した。

1.3.2 併合ストラテジーの概要

1.3.2.1 Pool E1

本新薬承認申請のために特別に定義した有効性併合解析対象集団はないが、US 及び EU の規制当局に提出した申請資料で使用された主要な有効性併合解析対象集団である Pool E1 を本概要では引用した。US 及び EU の規制当局に提出した ISE は M5.3.5.3.1 項に添付した。

Pool E1 は N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験の有効性の主要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。なお、N01358 試験には 7 例の日本人被験者が含まれた。Pool E1 の詳細は ISE 4.1.1 項に示した。

Pool E1 では、個々の試験の解析で推定した効果と比較してより高い精度で BRV の治療効果が明確になった。更に、Pool E1 で部分集団を評価した。

Pool E1 は BRV 20mg/日、50mg/日、100mg/日及び 200mg/日、並びに PBO の結果を示した。Pool E1 では、N01253 試験のみで投与した BRV 5mg/日の結果は含めず、BRV 5mg/日の結果の考

察は、N01253 CSR の解析結果に基づき記載した。Pool E1 の 1321 例には、BRV を投与した 903 例及び PBO を投与した 418 例が含まれた。

1.3.2.2 有効性の評価項目

1.3.2.2.1 主要評価項目

併合解析に含めた主要な有効性試験（N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）の主要評価項目の詳細は 1.3.1.1.1 項に記載した。主要な有効性の変数は、N01358 試験が治療期間の 28 日あたりの部分発作回数、N01252 試験及び N01253 試験が治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数であった。US 申請での主要な有効性解析では、対数変換スケールでの共分散分析（ANCOVA）で得られた平均値を逆対数変換して PBO に対する減少率を算出し、BRV の治療効果とした。

EU 申請での有効性の主要評価項目は、12 週間の治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（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の割合）とした。被験者が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。

それぞれの主要な有効性解析に関する併合解析の概要は ISE 4.3.1 項、5.2.1 項及び 5.2.2 項に示した。

主要な有効性解析に関する統計学的な方法論は、N01358 試験は 28 日あたりの部分発作回数、並びに N01252 試験及び N01253 試験は 1 週間あたりの部分発作回数に基づいた。部分発作回数を標準化する日数の選択は、US 申請での主要な有効性解析に影響を与える可能性があった。特に、1 週間あたりの部分発作回数に基づいた解析では PBO に対する減少率の推定値は治療効果をほぼ間違いなく過小評価しており、28 日あたりの部分発作回数に基づいた解析ではそのバイアス効果が減少する。これらの試験の 1 週間あたりの部分発作回数と 28 日あたりの部分発作回数の解析で有意確率（p 値）は非常に類似しており、PBO に対する減少率の推定値のみが特に影響を受けていることを重視すべきである。1 週間あたりの部分発作回数と 28 日あたりの部分発作回数の結果の違いの可能性を明確にするために N01358 試験と N01252 試験及び N01253 試験の双方の方法論を分析した。詳細は ISE 5.2.1.1 項及び 5.2.1.2 項に示した。

部分発作回数を標準化する日数は、観察期間からの部分発作回数の減少率の計算では分子と分母の両方に掛けているため、個々の被験者で算出される観察期間からの部分発作回数の減少率に影響を与えるとは予想されなかった。このため、50%レスポンダーの被験者の分類も部分発作回数を標準化する日数に依存しなかった。

併合解析では、PBO に対する減少率を評価するのに 28 日あたりの部分発作回数を基に要約した。28 日あたりの部分発作回数は、部分発作回数を患者日誌が完全な日数で割り、その結果に 28 をかけて算出した。試験を中止した被験者については、入手可能な患者日誌のデータに基づいて 28 日あたりの部分発作回数を算出した。これにより、試験の中止後に観察されなかった部分発作回数を試験の中止前に観察された平均的な部分発作回数で事実上補完した。試験の中止が影響を与える可能性を無視することはできないが、BRV の試験では試験を中止した被験者の割合は低く、全体的な試験を中止した被験者の割合又は有害事象（AE）により試験を中止した被験者の割合に明確な用量反応性は認められなかった。

1.3.2.2.2 副次評価項目

併合解析に含めた有効性試験（N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）の主な副次評価項目の詳細は 1.3.1.1.2 項に記載した。

併合解析した副次評価項目を以下に示した。各試験の副次評価項目の結果は各試験の CSR に示した。

- 治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率
- 治療期間の部分発作回数減少率のカテゴリー（観察期間からの減少率が−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）別被験者割合
- 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

1.3.3 有効性の解析方法

個々の試験の結果の解析方法は各試験の SAP で定義し、詳細に記述した。

1.3.3.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験の主要評価項目の解析方法－併用療法

主要な有効性解析に関する統計学的な方法論は、EP0083 試験及び N01358 試験は 28 日あたりの部分発作回数、並びに N01252 試験及び N01253 試験は 1 週間あたりの部分発作回数に基づいた。

EP0083 試験及び N01358 試験の主要な有効性解析（US 申請）は、対数変換した治療期間の 28 日あたりの部分発作回数（Log[x+1]）をアウトカムとし、投与群、国、及び LEV の使用状況と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）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、対数変換した観察期間の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA で解析した。

N01252 試験及び N01253 試験は、対数変換した治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（Log[x+1]）をアウトカムとし、投与群及び層別因子（地域と LEV の併用状況の組み合わせ）を固定効果、対数変換した観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数を共変量とした ANCOVA で解析した。

前述した ANCOVA から各投与群で得られた最小二乗平均値（LSM）の逆対数変換値に基づく PBO に対する減少率で治療効果を明確にした。減少率は以下の式から算出し、「LS Mean(PBO)」は PBO 群の LSM、「LS Mean(BRV)」は BRV 投与群の LSM とした。

$$\%\ \text{Reduction/PBO} = 100 \times \frac{\exp[\text{LS Mean(PBO)}] - \exp[\text{LS Mean(BRV)}]}{\exp[\text{LS Mean(PBO)}]}$$

以下の式は前述した式と等価である。

$$\%\ \text{Reduction/PBO} = 100 \times [1 - \exp[\text{LS Mean(BRV)} - \text{LS Mean(PBO)}]]$$

BRV 投与群と PBO 群を比較するために ANCOVA モデルで両側 95%信頼区間（CI）を算出した。CI は前述した式で逆対数変換して算出した。

N01358 試験の主要な有効性解析（EU 申請）は、投与群、国、LEV の使用状況と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）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、対数変換した観察期間の部分発作回数を連続共変量とした Logistic 回帰モデルで解析した。オッズ比及び対応する Wald 法による両側 95% CI を算出した。

EP0083 試験及び N01358 試験は、全体の第 1 種の過誤確率を Hochberg の手順に基づき制御して、BRV 投与群と PBO 群の比較の統計学的検定を実施した。

N01252 試験及び N01253 試験は、予め規定した階層的逐次棄却検定手順に基づき、BRV 投与群と PBO 群を有意水準 5%で比較した。

いずれの試験も CI は多重性の調整をしなかった。

前述した手順は各試験の SAP で定義し、詳細に記述した。

N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験は、1 週間あたりの部分発作回数と 28 日あたりの部分発作回数の結果の違いの可能性を明確にするために追加で有効性の解析を実施した。各試験で事前に規定した主要な有効性解析に基づく結果は各試験の CSR に示した。N01358 試験の 1 週間あたりの部分発作回数、並びに N01252 試験及び N01253 試験の 28 日あたりの部分発作回数の主要な有効性解析結果は ISE 5.2.1 項に示した。部分発作を標準化する日数の違い以外に、これらの結果の統計学的な方法論は個々の試験の解析と同一とした（ISE 4.4.5 項）。

各試験の主要評価項目の部分集団の解析は、性別（EP0083 試験、N01252 試験、N01253 試験）、年齢別（EP0083 試験、N01252 試験、N01253 試験）、国別（EP0083 試験）、地域別（EP0083 試験、N01358 試験）、LEV の使用状況別（EP0083 試験、N01358 試験）、過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数別（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験）、酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別（EP0083 試験）、ベースラインの発作型分類別（EP0083 試験）、人種別（N01252 試験、N01253 試験）、及びてんかん症候群別（N01252 試験、N01253 試験）で実施した。EP0083 試験では事後に追加で部分集団の解析を実施した。詳細は ISAP 1 4.3.1 項に示した。

本概要で記載していない事前に定めた部分集団の解析結果は各試験の CSR に示した。

副次評価項目の解析方法は、EP0083 CSR 6.6.2 項、N01358 CSR 6.6.2 項、N01252 CSR 6.6.2 項、及び N01253 CSR 6.6.2 項に示した。

1.3.3.2 Pool E1 の主要な解析方法

US 申請での主要な有効性解析に関する併合解析は、対数変換した治療期間の 28 日あたりの部分発作回数（Log[x+1]）をアウトカムとし、投与群及び試験を固定効果、対数変換した観察期間の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA で解析した。投与群間の統計学的な比較は ANCOVA モデルを用いて対数変換スケールで BRV 投与群と PBO 群を比較した。

治療効果の解析方法は 1.3.3.1 項に記載し、詳細は ISE 4.4.1.1 項に示した。

EU 申請での主要な有効性解析に関する併合解析は、投与群及び試験を固定効果、対数変換した観察期間の部分発作回数を連続共変量とした Logistic 回帰モデルで解析した。オッズ比及び対応する Wald 法による両側 95% CI を算出した。詳細は ISE 4.4.1.1 項に示した。

主要評価項目の併合解析は LEV の使用状況でも評価した。

追加で部分集団を評価した併合解析の概要は本概要に記載していない。詳細は ISE 4.4.4 項に示した。

Pool E1 の有効性の概要は ISE 4.2.1 項に示した。

2. 個々の試験結果の要約

主要な有効性試験の結果の要約を 6.2 項に、各試験の詳細を M2.7.6 項に記載した。本概要で記載していない個々の試験の有効性の結果及びすべての結果は各試験の CSR（EP0083 CSR、N01358 CSR、N01252 CSR、N01253 CSR、N01114 CSR、N01193 CSR、N01254 CSR、EP0085 1st Interim CSR、EP0085 2nd Interim CSR、N01379 CSR Addendum、EP0118 CSR、及び N01258 CSR）に示した。

2.1 有効性評価に用いた試験

2.1.1 有効性評価に用いた主要な有効性試験－併用療法

2.1.1.1 EP0083 試験［EP0083 CSR, EP0083 CSR Amendment］

EP0083 試験（M2.7.6 項）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。

569 例がスクリーニングされ、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［BRV 50mg/日群 5 例（3.3%）、BRV 200mg/日群 8 例（5.4%）、PBO 群 11 例（7.4%）］。最も多い中止理由は AE（14 例、3.1%）で、次いで同意撤回（3 例、0.7%）、治験実施計画書からの逸脱、追跡不能及びその他の理由（各 2 例、0.4%）、効果不十分（1 例、0.2%）であった（EP0083 CSR Table 1.4.1）。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%）（EP0083 CSR Table 1.4.1）。

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（EP0083 CSR Table 1.4.3、Table 1.4.5）。

全体の年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 34.5 歳（13.0 歳）、範囲は 16～80 歳で、投与群間で同様であった。ほとんどの被験者が 17 歳以上 65 歳未満（430 例、96.0%）で、年齢の分布は投与群間で同様であった。65 歳以上の被験者は 8 例（1.8%）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（男性 49.7%、女性 50.3%）と比較して BRV 200mg/日群（男性 43.9%、女性 56.1%）及び PBO 群（男性 45.0%、女性 55.0%）は女性の割合が高かった。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（EP0083 CSR Table 3.1）。

主要評価項目の 12 週間の治療期間での BRV 投与群の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を表 2-1 に示した。

表 2-1　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（EP0083 試験、FAS）

Statistics	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Number of participants analyzed	147	151	148
Back-transformed LS means	8.9	6.5	5.6
Percent reduction over PBO	—	24.5	33.4
95% CI	—	[11.7, 35.5]	[21.9, 43.1]
p-value [a]	—	0.0005 [b]	<0.0001 [b]
Nonparametric analysis			
p-value [c]	—	0.0007 [d]	<0.0001 [d]

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; eCRF=electronic case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=Levetiracetam; LS=Least squares; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment, an effect for country, and an effect for the four combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status according to the eCRF data, and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate.
Note: Nonparametric comparisons for each BRV treatment group versus placebo were obtained by applying a Mantel-Haenszel test to the residuals from the regression of the ranks of 28-day adjusted POS frequency for the Treatment Period versus the ranks of 28-day adjusted POS frequency for the Baseline Period.
a Multiplicity-adjusted p-values based on a Hochberg multiple comparison procedure.
b Statistically significant with control of Type I error rate based on a Hochberg multiple comparison procedure.
c p-values not adjusted for multiplicity.
d Statistically significant at a nominal two-sided 0.05 significance level.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.1

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、かつ臨床的に重要な差が認められた（BRV 50mg/日群 p=0.0005、BRV 200mg/日群 p<0.0001）（EP0083 CSR Amendment Table 7.2.1）。

副次評価項目の 12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 2-2 に示した。

表 2-2 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（EP0083 試験、FAS）

Statistics	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Number of participants analyzed	147	151	148
Responders	28 (19.0)	62 (41.1)	73 (49.3)
95% CI of the responder	13.0, 26.3	[33.1, 49.3]	[41.0, 57.7]
Odds ratio (BRV vs PBO)	—	3.079	4.217
95% CI	—	1.796, 5.278	2.459, 7.231
p-value [a]	—	<0.0001 #	<0.0001 #

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CRF=case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=Levetiracetam; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
# Statistically significant with control of Type I error rate based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Note: 95% CI of the responder for each treatment group was based on an exact method for the binomial distribution (Clopper-Pearson). Odds ratios and treatment group comparisons were based on a logistic regression model with an effect for treatment, an effect for country, and an effect for the four combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status according to the CRF data, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
a Multiplicity-adjusted p-values based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Data Source: EP0083 CSR Amendment Table 7.4.1

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）（EP0083 CSR Amendment Table 7.4.1）。

部分発作を有するてんかん患者に対する BRV の治療効果を裏付けるその他の副次評価項目［12 週間の治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）、治療期間の部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合、治療期間の発作消失被験者の割合（部分発作及びすべての発作型）］の解析結果は EP0083 CSR 8.3 項に示した。

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 群の 0%に対して BRV 50mg/日群が 4.6%（7 例）、BRV 200mg/日群が 6.8%（10 例）であった。各投与群の割合はすべての発作型と部分発作で同程度であった（EP0083 CSR Table 7.8、Table 7.9）。

結論として、EP0083 試験は主要な目的が達成された。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の統計学的に有意、かつ臨床的に重要な減少が認められ、BRV の有効性が検証された。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

無作為化された 449 例中 98 例（21.8%）が日本人被験者で、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群に各 32 例、PBO 群に 34 例が無作為に割り付けられた。93 例（94.9%）が試験を完了した。試験を完了した日本人被験者の割合は投与群間で同程度であった（BRV 50mg/日群 93.8%、BRV 200mg/日群 96.9%、PBO 群 94.1%）。5 例（5.1%）が試験を中止した。中止理由は AE が 3 例（3.1%）、治験実施計画書からの逸脱及びその他の理由が各 1 例（1.0%）であった（EP0083 CSR Table 1.4.1）。日本人被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体と同様であったが、日本人被験者は男性（40.2%）よりも女性（59.8%）の割合が高かった（EP0083 CSR 7 項、Table 3.1）。年齢、体重、身長及び BMI の結果は投与群間で同様であったが、BRV

50mg/日群（男性 38.7%、女性 61.3%）及び PBO 群（男性 29.4%、女性 70.6%）は女性の割合が高かった（EP0083 CSR Table 3.1）。

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（EP0083 CSR 8 項）。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項目で大きな改善が認められた。

- 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 14.5%、BRV 200mg/日群が 30.0%であった（EP0083 CSR Table 7.2.1）。被験者数が少なかったため、統計解析は実施しなかった。
- 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（12.1%）よりも BRV 50mg/日群（32.3%）及び BRV 200mg/日群（37.5%）で高かった（EP0083 CSR Table 7.4.1）。
- 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 群の 0%に対して BRV 50mg/日群が 3.2%（1 例）、BRV 200mg/日群が 9.4%（3 例）であった。各投与群の割合はすべての発作型と部分発作で同程度であった（EP0083 CSR Table 7.8、Table 7.9）。
- 全体の結果と同様に、その他の副次評価項目の結果は、部分発作を有する日本人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。

日本人被験者の結果は M2.7.6 項に記載した。詳細は EP0083 CSR 7 項（被験者の内訳）及び 8 項（有効性の結果）に示した。

2.1.1.2 N01358 試験［N01358 CSR］

N01358 試験（M2.7.6 項）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。

1045 例がスクリーニングされ、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た。72 例（9.4%）が試験を中止した［BRV 100mg/日群 29 例（11.4%）、BRV 200mg/日群 26 例（10.4%）、PBO 群 17 例（6.5%）］。治療期間に何らかの理由で試験を中止した被験者及び AE のために試験を中止した被験者はいずれも少なかった（N01358 CSR Figure 1.1、Figure 1.2）。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%）］。

無作為化された 768 例中 696 例（90.6%）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が、PBO 群（93.5%）と比較して BRV 100mg/日群（88.6%）及び BRV 200mg/日群（89.6%）の割合はわずかに低かった。

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（N01358 CSR Table 1.2.2、Table 1.2.3）。

全体の年齢の平均値（SD）は 39.5 歳（12.9 歳）、範囲は 16～80 歳で、投与群間で同様であった。ほとんどの被験者が 17 歳以上 65 歳未満（734 例、96.1%）で、年齢の分布は投与群間で同様であった。65 歳以上の被験者は 22 例（2.9%）で、17 例が BRV 投与群であった。全体の性別の割合は男性が 48.2%（368 例）及び女性が 51.8%（396 例）で、同程度であった。投与群別では BRV 200mg/日群（男性 53.2%、女性 46.8%）及び PBO 群（男性 51.0%、女性 49.0%）の性別の割合は同程度であったが、BRV 100mg/日群（男性 40.3%、女性 59.7%）は女性の割合が高かった。多くの被験者が白人（72.4%）で、残りはアジア人（12.2%）、その他（11.0%）及び黒人（3.4%）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（N01358 CSR Table 3.1）。

US の主要評価項目の 12 週間の治療期間での BRV 投与群の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（ITT 解析対象集団）を表 2-3 に示した。

表 2-3　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（N01358 試験、ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Number of participants analyzed	259	252	249
Back-transformed LS means	9.2	6.9	6.8
Percent reduction over PBO	—	22.8	23.2
95% CI	—	[13.3, 31.2]	[13.8, 31.6]
p-value [a]	—	<0.001 [b]	<0.001 [b]
Nonparametric analysis			
p-value	—	<0.001 [c]	<0.001 [c]

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; ITT=Intention-To-Treat; LEV=Levetiracetam; LS=Least Square; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on an ANCOVA with log-transformed (log[x+1]) Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
Note: Non-parametric comparisons for each BRV treatment group versus placebo were obtained by applying a Mantel-Haenszel test to the residuals from the regression of the ranks of 28 day adjusted POS frequency for the Treatment Period versus the ranks of 28-day adjusted POS frequency for the Baseline Period.
a Multiplicity-adjusted p-values were based on a Hochberg multiple comparison procedure.
b Statistically significant with control of Type I error rate based on a Hochberg multiple comparison procedure.
c Statistically significant at a nominal two-sided 0.050 significance level.
Data source: N01358 CSR Table 8.2

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、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（各 p<0.001）。多重性の調整の有無に関わらず p 値は同一であった（N01358 CSR Table 8.2）。BRV 100mg/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同程度であった（それぞれ 22.8%及び 23.2%）。

EU の主要評価項目の 12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）を表 2-4 に示した。

表 2-4 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（N01358 試験、ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Number of participants analyzed	259	252	249
Responders, n (%)	56 (21.6)	98 (38.9)	94 (37.8)
Odds ratio (BRV vs PBO)	—	2.39	2.19
95% CI	—	[1.6, 3.6]	[1.5, 3.3]
p-value [a]	—	<0.001 *	<0.001 *

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; ITT=Intention-To-Treat; LEV=Levetiracetam; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
* Statistically significant with control of Type I error rate based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Note: Odds ratios and treatment group comparisons were based on a logistic regression model with an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
a Multiplicity-adjusted p-values were based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Data source: N01358 CSR Table 8.3

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）。多重性の調整の有無に関わらず p 値は同一であった（N01358 CSR Table 8.3）。BRV 投与群の用量反応性は認められなかった。PBO 群の 50%レスポンダーレート（21.6%）は治験実施計画書で定義した PBO 群の推定レスポンダーレート（20%）と一致していた。

部分発作を有するてんかん患者に対する BRV の治療効果を裏付ける副次評価項目［治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率、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、治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）］の解析結果は N01358 CSR 8.3 項に示した。

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 群の 0.8%（2 例）に対して BRV 100mg/日群が 5.2%（13 例）、BRV 200mg/日群が 4.0%（10 例）であった（N01358 CSR Table 8.6）。

結論として、N01358 試験は主要な目的が達成された。US 及び EU の主要評価項目である治療期間の 28 日あたりの部分発作回数は、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群で統計学的に有意、かつ臨床的に重要な減少が認められ、BRV の有効性が検証された。用量反応性は認められなかった。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

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。全体のほとんどの被験者と同様に、すべての日本人被験者は 65 歳未満（範囲：21～53 歳）であった。このうち、男性は 4 例であった（N01358 CSR Listing 1.2、Listing 4.1.2）。すべての日本人被験者は観察期間に部分発作（複雑部分発作 5 例、単純部分発作 4 例、二次性全般化発作 1 例）が認められた（N01358 CSR Listing 4.3.6）。4 例は LEV の使用歴ありで、5 例は過去に使用し試験参加前に中止している AED が 3 剤以上であった。最も多く使用された AED（過去に使用し試験参加前に中止している AED）は、バルプロ酸ナトリウム及び LEV であった（N01358 CSR Listing 4.4.1）。また、試験中に AED を 2 剤併用していた被験者は 5 例、1 剤併用していた被験者は 2 例であった。最も多く併用された AED は CBZ であった（N01358 CSR Listing 4.4.2）。各投与群に割り付けられた被験者数が少なかったため、投与群別の日本人被験者データは要約しなかった。

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%）。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）は 2 例で、いずれも BRV 100mg/日群であった。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（N01358 CSR Listing 6.1）。

N01358 試験に組み入れられた日本人被験者（7 例）は被験者数が少なかったため、前述した結果以外の有効性の結果は本概要に記載していない。

2.1.1.3 N01252 試験［N01252 CSR］

N01252 試験（M2.7.6 項）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た。398 例が治験薬を投与され（ITT 解析対象集団）、367 例（92.2%）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同程度であった。試験を完了した被験者のうち、345 例（86.7%）が治療期間を完了して長期継続投与試験に参加した。また、22 例（5.5%）は治療期間を完了したが長期継続投与試験に参加せず、減量期間及び後観察期間を完了した（N01252 CSR Table 1.1:1）。

31 例（7.8%）が試験を中止した。いずれの投与群も最も多い中止理由は AE［BRV 20mg/日群 4 例（4.0%）、BRV 50mg/日群 6 例（6.1%）、BRV 100mg/日群 5 例（5.0%）、PBO 群 4 例（4.0%）］であった（N01252 CSR Table 1.1:1）。

全体の年齢の平均値（SD）は 37.24 歳（13.05 歳）、範囲は 16.2～71.1 歳で、投与群間で同様であった。65 歳以上の被験者は 11 例であった。性別の割合は男性が 57.0%（227 例）及び女性が

43.0%（171 例）で、男性の割合がわずかに高かった。多くの被験者が白人（76.6%）であった（N01252 CSR Table 1.2:1）。

主要評価項目の 12 週間の治療期間での BRV 投与群の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（ITT 解析対象集団）を表 2-5 に示した。

表 2-5　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（N01252 試験、ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Number of participants analyzed	100	99	99	100
Back-transformed LS means	2.211	1.993	2.002	1.836
Percent reduction over PBO	—	6.8	6.5	11.7
95% CI	—	[−4.8, 17.1]	[−5.2, 16.9]	[0.7, 21.4]
p-value [a]	—	0.239	0.261	0.037 [b]

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; ITT=Intention-To-Treat; LS=Least Square; PBO=Placebo
a In order to control the Type I error, testing was performed in sequence starting with 50mg, then 100mg, and finally 20mg, only moving to the next test if the previous one was significant at the 0.050 level. Analysis of covariance on log-transformed partial seizure frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.
b Nominally statistically significant.
Data source: N01252 CSR Table 2.1:3

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 20mg/日群が 6.8%、BRV 50mg/日群が 6.5%、BRV 100mg/日群が 11.7%であった。予め規定した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 PBO 群と BRV 50mg/日群を比較した結果、統計学的に有意な結果は得られなかった。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）。

発作回数の欠測に対する仮定が結果にどのような影響を与えるかを調査するために線形混合効果モデルで感度分析を実施した。線形混合効果モデルでの治療期間の 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 20mg/日群が 7.4%、BRV 50mg/日群が 3.9%、BRV 100mg/日群が 8.9%であった。いずれの BRV 投与群も PBO 群に対する減少率は統計学的に有意ではなかった（N01252 CSR Table 2.1:4）。

ANCOVA モデルで用いたモデルの仮定から著しい偏りが認められたため、変換していないデータに対して rank-ANCOVA モデルで二次的な感度分析を実施した。rank-ANCOVA モデルの結果は全体の結果と一致していた（N01252 CSR Table 2.1:5）。

ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）に含まれなかったため、主要な有効性解析を PPS で実施した。PPS での主要な有効性解析の結果は ITT 解析対象集団の結果とおおむね一致していた。いずれの BRV 投与群も PBO 群に対する減少率は統計学的に有意ではなかった（N01252 CSR Table 2.1:10）。

主要な有効性解析で、投与群と LEV の併用状況（併用なし、併用あり）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はなかったが（p=0.243）（N01252 CSR 8.6.2.1 項、

Table 2.1:3.2）、BRV の治療効果は LEV の併用なしの被験者で高く、LEV の併用ありの被験者は全体的に BRV の治療効果は認められなかった。

EU の主要評価項目である 12 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）を表 2-6 に示した。N01252 試験の CSR では、12 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは副次評価項目とされた。

表 2-6　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（N01252 試験、ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=100)	BRV		
		20mg (N=99)	50mg (N=99)	100mg (N=100)
Number of participants analyzed	100	99	99	100
Responders, n (%)	20 (20.0)	27 (27.3)	27 (27.3)	36 (36.0)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	1.39	1.36	2.13
95% CI	—	[0.71, 2.72]	[0.69, 2.66]	[1.11, 4.10]
p-value	—	0.339	0.372	0.023 [b]

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; ITT=Intention-To-Treat; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Responder=participant with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency per week. Participants with zero seizure frequency per week at Baseline are considered as nonresponders.
a Odds ratio, CI, and p-value for the treatment effect on percent responders based on a logistic regression model including treatment as factor and log-transformed Baseline partial seizure frequency per week as covariate.
b Statistically significant.
Data source: N01252 CSR Table 2.2:9

US の主要評価項目と同様に、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（20.0%）と比較して BRV 50mg/日群（27.3%）で統計学的な有意差は認められなかった。BRV 100mg/日群（36.0%）は統計学的に有意であった（p=0.023）（表 2-6）。

US の主要評価項目と同様に、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（17.03%）と比較して BRV 50mg/日群（26.83%）で統計学的な有意差は認められなかった。BRV 100mg/日群（32.45%）は統計学的に有意であった（p=0.004）（N01252 CSR Table 2.2:8）。

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（N01252 CSR Table 2.2:11）。

結論として、N01252 試験は主要な目的が達成されなかった。US 及び EU の主要評価項目共に、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群で統計学的な有意差は認められなかった。対照的に、US 及び EU の主要評価項目共に、PBO 群と比較して BRV 100mg/日群は形式的には統計学的に有意であった。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観察期間からの減少率は PBO 群と比較して BRV 100mg/日群で統計学的な有意差が認められた。

2.1.1.4　N01253 試験［N01253 CSR］

N01253 試験（M2.7.6 項）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た。396 例が治験薬を投与され（ITT 解析対象集団）、361 例（91.2%）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。試験を完了した被験者のうち、347 例（87.6%）が治療期間を完了して長期継続投与試験に参加した。35 例（8.8%）が試験を中止した。最も多い中止理由は AE であった（N01253 CSR Table 1.1:1）。

全体の年齢の平均値（SD）は 38.13 歳（12.45 歳）、範囲は 14.4～69.9 歳で、投与群間で同様であった。BRV 投与群の約 50%の被験者の年齢は 30～49 歳の範囲であった。65 歳以上の被験者は 6 例（1.5%）であった。性別の割合は男性が 49.2%（195 例）及び女性が 50.8%（201 例）で、同程度であった。多くの被験者が白人（72.2%）で、ヒスパニック又はラテン系以外が 53.3%であった（N01253 CSR Table 1.2:1）。

主要評価項目の 12 週間の治療期間での BRV 投与群の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（mITT 解析対象集団）を表 2-7 に示した。

表 2-7　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（N01253 試験、mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV		
		5mg (N=96)	20mg (N=99)	50mg (N=101)
Number of participants analyzed	96	96	99	101
Back-transformed LS means	3.131	3.168	2.961	2.602
Percent reduction over PBO	—	−0.9	4.1	12.8
95% CI	—	[−13.9, 10.6]	[−8.1, 15.0]	[1.7, 22.6]
p-value [a]	—	0.885	0.492	0.025

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; LS=Least Square; mITT=modified Intention-To-Treat; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)

a In order to control the Type I error, testing was performed in sequence starting with 50mg, then 20mg, and finally 5mg, only moving to the next test if the previous one was significant at the 5% level. Analysis of covariance on log-transformed POS frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.

Data source: N01253 CSR Table 2.1:3

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 −0.9%、BRV 20mg/日群が 4.1%、BRV 50mg/日群が 12.8%であった。予め規定した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 20mg/日群、BRV 5mg/日群を PBO 群と順次比較する］で PBO 群と BRV 50mg/日群を比較した結果、統計学的に有意な結果が得られた（p=0.025）。階層的逐次棄却検定手順で PBO 群と BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群を比較した結果、いずれも統計学的に有意な結果は得られなかった（表 2-7）。

発作回数の欠測に対する仮定が結果にどのような影響を与えるかを調査するために線形混合効果モデルで感度分析を実施した。線形混合効果モデルでの治療期間の 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 5mg/日群が 4.8%、BRV 20mg/日群が 7.9%、BRV 50mg/日群が 15.9%であった。BRV 50mg/日群の PBO 群に対する減少率のみ統計学的に有意であった（p=0.006）（N01253 CSR Table 2.1:4）。

ANCOVA モデルで用いたモデルの仮定から著しい偏りが認められたため、変換していないデータに対して rank-ANCOVA モデルで二次的な感度分析を実施した。rank-ANCOVA モデルの結果は全体の結果と一致していた（N01253 CSR Table 2.1:5）。

ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に PPS に含まれなかったため、主要な有効性解析を PPS で実施した。PPS での主要な有効性解析の結果は mITT 解析対象集団の結果と一致していた（N01253 CSR Table 2.1:11、Table 2.1:12）。PPS 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 5mg/日群が 2.2%、BRV 20mg/日群が 8.5%、BRV 50mg/日群が 15.1%であった（N01253 CSR Table 2.1:13）。

mITT 解析対象集団からの実施医療機関 1 機関及び被験者 1 例の除外が有効性の結果にどのような影響を与えるか調査するために二次的な感度分析を実施した。ANCOVA モデルで、当該被験者及び当該実施医療機関を含む対数変換した部分発作回数を投与群間で比較した。主要な有効性解析の感度分析の結果は N01253 CSR Table 2.1:10.1、Table 2.1:10.2 に示した。当該実施医療機関を含む mITT 解析対象集団での PBO 群に対する減少率は、BRV 5mg/日群が 0.2%（p=0.969）、BRV 20mg/日群が 5.2%（p=0.381）、BRV 50mg/日群が 13.7%（p=0.015）であった。当該被験者を含む mITT 解析対象集団の PBO 群に対する減少率は、BRV 5mg/日群が−1.3%（p=0.830）、BRV 20mg/日群が 4.2%（p=0.484）、BRV 50mg/日群が 12.9%（p=0.023）であった。これらの結果は mITT 解析対象集団の解析結果と一致していた。

主要な有効性解析で、投与群と LEV の併用状況（併用なし、併用あり）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はなかった（p=0.549）（N01253 CSR 8.6.2.1 項、Table 2.1:3.2）。交互作用は統計学的に有意ではなかったが、LEV の併用状況別の主要解析の結果で BRV 50mg/日群の PBO 群に対する減少率は、LEV の併用ありの被験者が−0.9%であったのに対して LEV の併用なしの被験者は 16.0%であった。LEV の併用ありの被験者に BRV の治療効果は認められなかった。

EU の主要評価項目である 12 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（mITT 解析対象集団）を表 2-8 に示した。N01253 試験の CSR では、12 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは副次評価項目とされた。

表 2-8　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（N01253 試験、mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
Number of participants analyzed	96	96	99	101
Responders, n (%)	16 (16.7)	21 (21.9)	23 (23.2)	33 (32.7)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	1.41	1.53	2.51
95% CI	—	[0.68, 2.91]	[0.75, 3.13]	[1.27, 4.96]
p-value	—	0.353	0.239	0.008

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; mITT=modified Intention-To-Treat; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Responder=participant with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency per week. Participants with zero seizure frequency per week at Baseline are considered as nonresponders.
a Odds ratio, CI, and p-value for the treatment effect on percent responders based on a logistic regression model including treatment as factor and log-transformed Baseline POS frequency per week as covariate.
Data source: N01253 CSR Table 2.2:9

US の主要評価項目と同様に、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 50mg/日群（32.7%）で統計学的な有意差が認められた（p=0.008）（表 2-8）。

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）（N01253 CSR Table 2.2:8）。

結論として、N01253 試験は主要な目的が達成された。US 及び EU の主要評価項目共に、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群で部分発作回数の統計学的に有意な減少が認められた。対照的に、BRV 5mg/日群及び BRV 20mg/日群は統計学的に有意ではなかった。副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一致していた。

2.1.2　有効性評価に用いた有効性をサポートする試験－併用療法

2.1.2.1　N01114 試験［N01114 CSR］

N01114 試験（M2.7.6 項）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（N01114 CSR Table 14.1.1:1）。

年齢の平均値（SD）は 37.54 歳（11.51 歳）、範囲は 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%）であった。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（N01114 CSR Table 14.1.2:1）。

7 週間の維持期間の 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（N01114 CSR Table 14.2.1:2）。層別因子（LEV の使用状況及び CBZ の使用状況）及び投与群と期間の交互作用に統計学的に有意な効果は認められなかった（LEV の併用 p=0.263、CBZ の併用 p=0.956、投与群と期間の交互作用 p=0.111）。維持期間での対応する ANCOVA モデルでも同様に、統計学的に有意な結果は認められなかった（N01114 CSR 11.4.1.1.1 項）。

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 10 週間の治療期間（増量期間+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 2.69 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（N01114 CSR Table 14.2.2:8）。

結論として、N01114 試験は主要評価項目で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。

2.1.2.2 N01193 試験［N01193 CSR］

N01193 試験（M2.7.6 項）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。

210 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た。208 例が治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。2 例は無作為化されたが、治験薬が投与されなかった。11 例（5.3%）が試験を中止した。最も多い中止理由は AE（7 例、3.4%）であった（N01193 CSR Table 14.1.1:1）。

全体の年齢の平均値（SD）は 33.15 歳（12.20 歳）、範囲は 16.0～65.1 歳で、投与群間で重要な違いは認められなかった。性別の割合は男性が 52.9%（110 例）及び女性が 47.1%（98 例）で、同程度であった。多くの被験者は白人（35.1%）及びインド人／パキスタン人（32.2%）であった（N01193 CSR Table 14.1.2:1）。無作為化時点のてんかん罹病期間の平均値は 20.0 年で、発症年齢の中央値は 11.8 歳であった（N01193 CSR Table 14.1.3:3）。てんかんの病因は 87 例（41.8%）が不明であった（N01193 CSR Table 14.1.3:1）。すべての被験者が部分発作を有し、約 86%の被験者が複雑部分発作を有していた（N01193 CSR Table 14.1.3:5）。すべての被験者が観察期間に AED を 1 剤以上併用していた。観察期間に最も多く併用された AED は CBZ（41.3%）で、次いでフェニトイン（PHT）（23.1%）、バルプロ酸（VPA）（19.7%）であった。観察期間に併用された AED に投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（N01193 CSR Table 14.1.6:3）。

7 週間の治療期間の 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 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）（N01193 CSR Table 14.2.1:2）。

7 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、BRV 5mg/日群が 32.0%、BRV 20mg/日群が 44.2%、BRV 50mg/日群が 55.8%、PBO 群が 16.7%であった。50%レスポンダーレートの 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）（N01193 CSR Table 14.2.2:7）。

結論として、N01193 試験は BRV の有意な傾向が一貫して認められた。主要評価項目及び BRV の治療効果を裏付ける幾つかの副次評価項目は PBO 群と比較して BRV 50mg/日群で統計学的な有意差が認められた。

2.1.2.3 N01254 試験［N01254 CSR］

N01254 試験（M2.7.6 項）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 BRV 群（359 例）又は PBO 群（121 例）に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）（N01254 CSR Table 1.1:1）。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いて、431 例全例が ITT POS 解析対象集団に含まれた。このうち 388 例（90.0%）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同程度であった。試験を完了した被験者のうち、372 例（86.3%）が治療期間を完了して長期継続投与試験に参加した。また、16 例（3.7%）は治療期間を完了したが長期継続投与試験に参加せず、減量期間及び後観察期間を完了した。43 例（10.0%）が試験を中止した［BRV 群 33 例（10.2%）、PBO 群 10 例（9.3%）］。いずれの投与群も最も多い中止理由は AE［BRV 群 22 例（6.8%）、PBO 群 7 例（6.5%）］であった。

治験実施計画書に従い、全般発作を有するてんかん患者は無作為化された被験者の 20%を超えないよう制限した。全般発作を有するてんかん患者は無作為化された被験者の 10.2%であった。同様に、治験実施計画書に従い、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。試験開始時に LEV を併用していた被験者は全体の 19.0%であった。

ITT POS 解析対象集団の全体の年齢の平均値（SD）は 36.46 歳（11.62 歳）、範囲は 16.1～70.4 歳で、投与群間で同様であった。性別の割合は男性が 52.0%（224 例）及び女性が 48.0%（207 例）で、同程度であった。半数以上の被験者が白人（57.5%）であった（N01254 CSR Table 1.2:1）。

ITT POS 解析対象集団のすべての被験者が観察期間に AED を 1 剤以上併用していた。観察期間に最も多く併用された AED は CBZ（48.3%）で、次いで VPA（31.6%）、ラモトリギン（LTG）（25.8%）、トピラマート（TPM）（25.5%）であった（N01254 CSR Table 1.6:12）。

主要評価項目の 16 週間の治療期間の 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、統計学的に有意ではなかった（p=0.125）。8 週間の用量調整期間の 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 11.8%で、統計学的に有意であった（p=0.011）。維持期間の PBO の効果が増大したため、8 週間の維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 3.0%であった（N01254 CSR Table 2.1:3）。

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（使用なし、使用あり）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%）（N01254 CSR 8.6.2.1 項、Table 2.1:3.2）。

主要評価項目と同様に、16 週間の治療期間の 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（p=0.070）。8 週間の用量調整期間の 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）は統計学的な有意差が認められたが（PBO 群 12.92%、BRV 群 20.24%、p=0.015）、8 週間の維持期間では統計学的な有意差は認められなかった（PBO 群 27.89%、BRV 群 30.62%、p=0.348）（N01254 CSR Table 2.2:5）。

主要評価項目とは対照的に、16 週間の治療期間の 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）。8 週間の用量調整期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートも統計学的な有意差が認められたが（PBO 群 13.9%、BRV 群 28.5%、p=0.003）、8 週間の維持期間では統計学的な有意差は認められなかった（PBO 群 24.1%、BRV 群 34.1%、p=0.056）（N01254 CSR Table 2.2:6）。

結論として、N01254 試験は主要評価項目が達成されなかった。16 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は統計学的に有意ではなかった。主要評価項目とは対照的に、16 週間の治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは PBO 群と比較して BRV 群で統計学的な有意差が認められた。

2.1.3 長期継続投与試験－併用療法

長期継続投与試験の N01379 試験は終了しているが、EP0085 試験は継続中である。EP0085 試験では試験を継続中のすべての被験者が BRV を 24 週間以上投与された後のデータ（第 1 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び 48 週間以上投与された後のデータ（第 2 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を用いた。

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

EP0085 試験（M2.7.6 項）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。

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（EP0083 試験の投与群：BRV 群全体 112 例、PBO 群 54 例）、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 回中間解析結果

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。試験を中止した被験者の割合及び最も多い中止理由は被験者のグループ間でおおむね同様であった。N01379 試験グループ（7 例）は被験者数が少なかったため、他のグループとの違いの解釈には注意が必要である（EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.1）。

年齢の平均値（SD）は 36.7 歳（14.1 歳）、範囲は 16～91 歳で、ほとんどの被験者が 17 歳以上 65 歳未満（198 例、95.7%）であった。全体の性別の割合は男性が 48.3%（100 例）及び女性が 51.7%（107 例）で、同程度であった。被験者のグループ間の性別の割合もおおむね同程度であった。すべての被験者がアジア人であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.1）。

BRV 50mg/日～200mg/日（最大用量）の範囲の用量で調整した BRV を投与した 207 例（FAS）の利用可能なデータから以下の結果が得られた。

- 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 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）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。直接登録グループでは、観察期間から評価期間及び 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おおむね維持された（EP0085 1st Interim CSR Table 5.1.1.1、Table 5.1.2.1）。直接登録グループの観察期間の 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（いずれも 2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。
- 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 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。直接登録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にばらつきがみられた（EP0085 1st Interim CSR Table 5.2.1）。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値が低かったことから、結果の解釈には注意が必要である。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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%、57.1%、及び 29.4%であった（EP0085 1st Interim CSR Table 5.3.1）。
- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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%、28.6%、及び 15.0%であり、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%、28.6%、及び 10.0%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及び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、部分発作及びすべての発作型共にそれぞれ 15.7%、10.1%、及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループ及び直接登録グループでは、評価期間に部分発作及び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（EP0085 1st Interim CSR Table 5.4.1、Table 5.5.1）。
- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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%、14.3%、及び 5.9%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（EP0085 1st Interim CSR Table 5.6.1）。

EP0083 試験及び N01379 試験から参加した被験者の BRV の長期有効性の詳細は 5 項に記載した。

第 1 回中間解析結果（日本人被験者）

組み入れられた 207 例中 132 例（63.8%）が日本人被験者で、91 例は EP0083 試験から参加した被験者（EP0083 試験の投与群：BRV 群全体 59 例、PBO 群 32 例）、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（EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.2）。第 1 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で 104 例（78.8%）が試験を継続中で、28 例（21.2%）が試験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分、同意撤回及びその他の理由が各 7 例（5.3%）であった。日本人被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体と同様であったが、日本人被験者は女性（56.1%）よりも男性（43.9%）の割合が低かった（EP0085 1st Interim CSR 7 項、Table 3.1.2）。

日本人被験者の有効性の結果は全体の結果とおおむね一致していた（EP0085 1st Interim CSR 9 項）。

- 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 10～12

ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）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。直接登録グループでは、観察期間から評価期間及び 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おおむね維持された（EP0085 1st Interim CSR Table 5.1.1.2、Table 5.1.2.2）。直接登録グループの観察期間の 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（いずれも 2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

- 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 45.0%、27.0%、32.7%、及び 67.0%であった。また、いずれのグループも 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。直接登録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にばらつきがみられた（EP0085 1st Interim CSR Table 5.2.2）。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値が低かったことから、結果の解釈には注意が必要である。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 43.8%、32.2%、36.3%、57.1%、及び 29.4%であった（EP0085 1st Interim CSR Table 5.3.2）。

- EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 15.1%、9.9%、28.6%、及び 15.0%であり、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 15.1%、9.9%、28.6%、及び 10.0%であった。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間に部分発作及び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はいなかった。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及び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、部分発作及びすべての発作型共にそれぞれ 15.2%、9.9%、及び 33.3%であった。EP0083 試験 PBO 群グループ及び直接登録グループでは、評価期間に部分発作及び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（EP0085 1st Interim CSR Table 5.4.2、Table 5.5.2）。

- EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 6.8%、4.4%、14.3%、及び 5.9%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。EP0083 試験 PBO 群グループでは、評価期間全体に部分発作及びすべての発作型の発作消失期間を継続した被験者はいなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 5.6.2）。

日本人被験者の結果はM2.7.6項に記載した。詳細はEP0085 1st Interim CSR 7項（被験者の内訳）及び9項（有効性の結果）に示した。

第2回中間解析結果

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（EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.1）。

BRV 50mg/日～200mg/日（最大用量）の範囲の用量で調整したBRVを投与した207例（FAS）の利用可能なデータから以下の結果が得られた。

- 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16～18ヵ月後までの3ヵ月間隔（EP0085試験でBRVを初回投与してから）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。直接登録グループでは、観察期間から評価期間及び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おおむね維持された（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.1.1.1、Table 5.1.2.1）。直接登録グループの観察期間の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（いずれも2.00回）が低かったことから、予想された結果であった。
- 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。直接登録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にばらつきがみられた（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.2.1）。直接登録グループの観察期間の28日あたりの部分発作回数の中央値が低かったことから、結果の解釈には注意が必要である。
- 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）、N01379試験グループ、及び直接登録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%、57.1%、及び32.4%であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.3.1）。
- 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）、N01379試験グループ、及び直接登録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%、28.6%、及び13.8%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%、33.3%及び5.3%であった。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、EP0083試験BRV群全体グループが16.7%、EP0083試験グループ（全被験者）が10.7%、N01379試験グループが33.3%であり、EP0083試験PBO群グループ及び直接登録

グループで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（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.4.1）。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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%、28.6%、及び 10.3%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%、33.3%及び 5.3%であった。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験 PBO 群グループ及び直接登録グループで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（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.5.1）。
- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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%、14.3%、及び 5.9%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（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.6.1）。

EP0083 試験及び N01379 試験から参加した被験者の BRV の長期有効性の詳細は 5 項に記載した。

第 2 回中間解析結果（日本人被験者）

第 2 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で 96 例（72.7%）が試験を継続中で、36 例（27.3%）が試験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分（11 例、8.3%）で、次いで同意撤回（10 例、7.6%）、及びその他の理由（8 例、6.1%）であった（EP0085 2nd Interim Table 1.1.4.2）。

日本人被験者の有効性の結果は全体の結果とおおむね一致していた（EP0085 2nd Interim CSR 9 項）。

- 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 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）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。直接登録グループでは、観察期間から評価期間及び 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おおむね維持された（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.1.1.2、Table 5.1.2.2）。直接登録グループの観察期間の 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（いずれも 2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

- 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 43.8%、27.9%、30.7%、及び 67.0%であった。また、いずれのグループも 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。直接登録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にばらつきがみられた（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.2.2）。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 43.8%、32.2%、36.3%、57.1%、及び 32.4%であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.3.2）。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 3.2%、14.5%、10.5%、28.6%、及び 13.8%であった。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%及び直接登録グループが 5.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループで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。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.3%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.3%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループで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（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.4.2）。

- 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）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 3.2%、14.5%、10.5%、28.6%、及び 10.3%であった。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%、直接登録グループが 5.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループで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。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.3%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.3%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループで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（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.5.2）。

- EP0083 試験 BRV 群全体グループ、EP0083 試験グループ（全被験者）、N01379 試験グループ、及び直接登録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 6.8%、4.4%、14.3%、及び 5.9%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。EP0083 試験プラセボ群グループで部分発作及びすべての発作型の発作消失を評価期間中継続した被験者はいなかった（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.6.2）。

日本人被験者の結果は M2.7.6 項に記載した。詳細は EP0085 2nd Interim CSR 7 項（被験者の内訳）及び 9 項（有効性の結果）に示した。

2.1.3.2 N01379 試験［N01379 CSR Addendum］

N01379 試験（M2.7.6 項）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、主要な有効性試験の N01358 試験から参加した。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。

767 例が組み入れられ、766 例が SS に含まれた。753 例が部分発作を有する被験者、13 例が全般発作を有する被験者であった（N01379 CSR Addendum Table 1.1、Addendum Table 1.2.2）。398 例（51.9%）が試験を中止した。試験を中止した被験者は 389 例が部分発作を有する被験者、9 例が全般発作を有する被験者であった。最も多い中止理由は効果不十分（164 例、21.4%）で、次いで AE（96 例、12.5%）、患者希望（89 例、11.6%）であった（N01379 CSR Addendum Table 1.1）。発作型別の試験を中止した被験者の割合及び中止理由は全体と同様であった（N01379 CSR Addendum Table 1.2.2）。

年齢の平均値（SD）は 40.0 歳（12.9 歳）、範囲は 16～80 歳であった。性別の割合は男性が 48.3%（370 例）及び女性が 51.7%（396 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（N01379 CSR Addendum Table 3）。

BRV 200mg/日（最大用量）までの用量で調整した BRV を投与した 749 例（部分発作有効性解析対象集団）の利用可能なデータから以下の結果が得られた。

- 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（N01379 CSR Addendum Table 7.1.1）。
- 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%）（N01379 CSR Addendum Table 7.1.2）。
- 全治療期間の部分発作回数の 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（N01379 CSR Addendum Table 7.1.3）。
- 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（N01379 CSR Addendum Table 7.1.4）。

日本人被験者

N01358 試験から参加した日本人被験者は 7 例で（2.1.1.2 項）、すべての日本人被験者が試験を完了した。すべての日本人被験者は 65 歳未満（範囲：21～54 歳）であった（N01379 CSR Addendum Listing 3.1.1）。N01358 試験の観察期間の発作型、並びに過去に使用し N01358 試験参加前に中止している AED の剤数及び種類は 2.1.1.2 項に記載した。

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（N01379 CSR Addendum Listing 7.1.3）。7 例のうち、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）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（N01379 CSR Addendum Listing 7.1.4）。

BRV の長期有効性の詳細は 5 項に記載した。

2.1.4 有効性評価に用いた試験－単剤療法

該当なし（1.2 項）。

2.1.5 有効性評価に用いた試験－IV 投与

2.1.5.1 EP0118 試験［EP0118 CSR］

EP0118 試験（M2.7.6 項）は本邦で実施した第 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（EP0118 CSR Table 1.3、Table 1.4）。年齢の平均値（SD）は 39.4 歳（15.9 歳）、範囲は 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（EP0118 CSR Table 3.1）。すべての被験者が局在関連性てんかん及び症候群を有する被験者であった（EP0118 CSR Table 3.4）。

治療期間に被験者は BRV を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 1 日 2 回（朝夕）5 日間 IV 投与された。10 例中 9 例が治療期間（5 日間）に BRV を IV 投与され、1 例は AE のため試験を中止する前に BRV を 200mg/日の用量で 1 日 IV 投与された。被験者は EP0085 試験から参加する際に、EP0085 試験で被験者が投与された BRV 経口投与の 1 日用量と同用量の BRV を IV 投与された。BRV IV 投与の用量は、200mg/日が 5 例（50.0%）、100mg/日及び 150mg/日が各 2 例（20.0%）、並びに 50mg/日が 1 例（10.0%）であった（EP0118 CSR 8.1 項）。

BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後に、ベースラインと比較して治療期間の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（EP0118 CSR Figure 1、Listing 11）。

BRV IV 投与後及び経口投与再開時（Day 6）に発作状態の悪化や毎日の発作回数の増加が認められた被験者はいなかった。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。

EP0118 試験の治療期間は 5 日間と短かったため、発作回数データの解釈には注意が必要である。また、被験者数が 10 例と少なく、統計学的な有意差を検出できるような試験デザインではなかった。

2.1.5.2 N01258 試験［N01258 CSR］

N01258 試験（M2.7.6 項）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/日を急速 IV 投与又は点滴 IV 投与（いずれも 1 日 2 回）した時の安全性及び忍容性を評価した。なお、導入期間は二重盲検下での PBO 対照期（PBO 錠又は BRV 錠 200mg/日）とした。

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（N01258 CSR Table 1.1、Table 1.2）。2 例が試験を中止した。1 例は PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の被験者で導入期間の PBO 錠投与中に試験を中止した。もう 1 例は PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の被験者で評価期間の BRV 点滴 IV 投与中に試験を中止した。いずれの被験者も AE のため試験を中止した（N01258 CSR 7.1 項）。

年齢の平均値（SD）は 41.6 歳（12.2 歳）、範囲は 19～69 歳で、65 歳以上の被験者は 2 例のみであった。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 CSR Table 3、Table 5.2）。スクリーニング前 4 週間以内に部分発作を発現していた被験者の割合は 75.2%、全般発作（Type II）を発現していた被験者の割合は 5.7%であった（N01258 CSR Table 5.1）。

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（N01258 CSR Table 8.1.1）。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（N01258 CSR Table 8.1.2）。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（N01258 CSR Table 8.1.1）。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）（N01258 CSR Table 8.1.2）。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（N01258 CSR Table 8.1.1）。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）（N01258 CSR Table 8.1.4）。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（N01258 CSR Table 8.1.3）。

全般発作を有する被験者でも同様の結果が得られた（N01258 CSR 10.10.1.2 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本概要では、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に、主要な有効性の比較として EP0083 試験と Pool E1 の結果を比較した。US 及び EU での申請用に定義された Pool E1（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。その理由は、N01358 試験では試験開始時に LEV を併用していた被験者の登録を認めなかったことから、N01252 試験及び N01253 試験の登録時に LEV を併用していた被験者を併合解析から除外することで均質性を確保するためであった。Pool E1 の要約表では PBO 群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群の結果を示し、EP0083 試験の要約表では PBO 群、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の結果を示した。

部分発作を有する成人てんかん患者に対する 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での BRV の併用療法の試験データ（1.2 項）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本概要に記載していない。

本概要では、BRV 経口投与の一時的な代替療法として BRV IV 投与の有効性を裏付けるために、EP0118 試験及び N01258 試験の結果を用いた。

3.1 試験対象集団

3.1.1 適格性基準

3.1.1.1 適格性基準－併用療法

EP0083 試験並びに海外試験の N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験の主な選択基準／除外基準を表 3-1 に示した。

すべての適格性基準は、EP0083 CSR 3.3 項、N01358 CSR 3.3 項、N01252 CSR 3.3 項及び N01253 CSR 3.3 項に示した。

表 3-1　主な選択基準／除外基準（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

	EP0083 試験	N01358 試験	N01252 試験及び N01253 試験
選択基準	・ 治験審査委員会／独立倫理委員会が承認した同意説明文書により、患者、患者の親又は法的保護者のいずれかによる書面での同意を取得した（署名及び同意日を同意書に記入した）患者。未成年の患者は、必要に応じて同意説明文書又はアセント文書に署名及び同意日を記入しなければならない。 ・ 治験責任医師の判断により、患者又は患者の法的保護者が信頼でき、治験実施計画書を遵守し（患者日誌の内容を理解し、記入できる等）、来院スケジュール及び治験薬の服用を遵守する能力があると考えられること。		
	・ Visit 1 の年齢が 16 歳以上 80 歳以下の男性及び女性。法律上未成年の患者については、法的及び倫理的に許容される場合に限り、組み入れた。		・ 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性。18 歳未満の患者については、法的及び倫理的に許容される場合に限り、組み入れた。
	・ 観察期間中の体重が 40kg 以上の患者。	・ 体重が 40kg 以上の患者。	・ 体重が 45kg 以上の患者。
	・ ILAE 分類（1989）に基づき、明らかに部分てんかんである患者。		
	・ 過去 5 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する EEG が認められた患者。過去 5 年間の EEG について、適切な検査結果が入手できない場合は、観察期間中に EEG 検査を実施し、検査結果を Visit 3 の前に入手しなければならない。	・ 過去 5 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する EEG が認められた患者。	
	・ 8 週間の観察期間中に、ILAE 分類（1981）に基づく部分発作が 8 回以上あり、かつ観察期間中 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者。		・ 8 週間の観察期間中に、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。
	・ Visit 1 前の 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。		
	・ 1 剤又は 2 剤の併用可能な AED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用 AED としてカウントした。		・ 1 剤又は 2 剤の併用可能な AED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用 AED としてカウントしなかった。
	—	—	・ 部分発作（ILAE 分類：Type I）（二次性全般化発作を含む）の既往がある患者。
除外基準	・ 運動徴候を伴わない単純部分発作［ILAE 分類（1981）］のみを呈する患者。		
	・ 過去 30 日間に他の治験薬（又は医療機器）の試験に参加した患者、又は現在参加している患者。		・ 組入れ来院（Visit 1）の前月に、他の臨床試験／薬理学的試験に参加していた患者。
	・ LEV を併用中の患者。 ・ Visit 1 前の 90 日以内に LEV を使用した患者。 ・ 試験に参加するための能力を害する又は損なうと考えられる病状又は精神状態が認められると、治験責任医師が判断した患者。		—

<table>
<tr><th></th><th>EP0083 試験</th><th>N01358 試験</th><th>N01252 試験及び N01253 試験</th></tr>
<tr><td></td><td>・ 患者又は法的保護者が、同意説明文書、アセント文書又は患者日誌の説明を読み、理解することができない場合。</td><td>・ 同意説明文書、アセント文書又は患者日誌の説明を読んで理解することができない患者。</td><td>—</td></tr>
<tr><td></td><td>・ 重度の認知障害又は精神遅滞が認められると治験責任医師が判断した患者。</td><td>・ 明らかな認知障害又は精神遅滞が認められると治験責任医師が判断した患者。</td><td>—</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">・ 発作の発現が急速かつ反復的（群発発作又は興奮発作）であるため、発作回数を正確かつ定期的に数えることができない患者。</td><td>・ Visit 3 の前に呈した発作が、群発発作（頻度が過度に高く、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）のみである患者。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">・ 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。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">・ 心因性非てんかん性発作を呈したことが判明している患者。</td><td>・ 偽発作を呈した患者。</td></tr>
<tr><td></td><td>・ Visit 1 前の 24 週間以内に VGB を服用した患者。VGB 使用歴があり、標準的な静的視野計（ハンフリー又はオクトパス）又は動的視野計（ゴールドマン）等による視野検査の報告書が入手できない、又は Visit 1 の 24 週間以上前に VGB の服薬を中止したにも関わらずそれらの検査結果に異常が認められた患者。</td><td colspan="2">・ VGB を服用している患者。VGB 使用歴があり、標準的な静的視野計（ハンフリー又はオクトパス）又は動的視野計（ゴールドマン）等による視野検査の報告書が入手できない、又はそれらの検査結果に異常が認められた患者。</td></tr>
<tr><td></td><td>・ 中枢神経に作用する可能性のある薬物を服用している患者（当該薬物を Visit 1 の 4 週間以上前から一定の用法・用量で服用し、試験期間全体を通して一定の用法・用量を継続すると予想される患者を除く）。</td><td colspan="2">・ 中枢神経に作用する可能性のある薬物を服用している患者（当該薬物を Visit 1 の 1 ヵ月以上前から一定の用法・用量で服用し、治療期間中も一定の用法・用量を継続すると予想される患者を除く）。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">・ 過去 24 週間に脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む）の既往がある患者。
・ 重度の心血管疾患又は末梢血管疾患がある患者。
・ 急速に進行する（試験期間中、症状の安定が期待されない）脳障害又は脳腫瘍を示唆する徴候（臨床上又は画像上）を呈する患者。安定した動静脈奇形、髄膜腫又はその他の良性腫瘍は許容した。</td></tr>
<tr><td></td><td>・ 試験への確実な参加を妨げる、又は治験実施計画書で認められていない薬物の使用が必要となる臨床症状（例：骨髄抑制、CLcr が 30ml/min/1.73m^2 未満の重度の腎機能障害）が認められる患者。
・ 慢性肝疾患が認められる患者。</td><td colspan="2">・ 試験への確実な参加を妨げる、又は治験実施計画書で認められていない薬物の使用が必要となる臨床症状（例：骨髄抑制、慢性肝疾患又は重度の腎機能障害）が認められる患者。</td></tr>
</table>

	EP0083 試験	N01358 試験	N01252 試験及び N01253 試験
	・ 末期疾患が認められる患者。 ・ 重篤な感染症が認められる患者。 ・ 薬物に対する重度の血液学的副作用の既往がある患者。 ・ 重度の止血障害が認められる患者。		
	・ 臨床的に重要な ECG 異常所見が認められると治験責任医師が判断した患者。		
	・ 生涯において自殺企図の既往がある（現在進行中、又は過去に中断若しくは中止した企図を含む）、又は Visit 1 前の 6 ヵ月以内に自殺念慮が認められた（Visit 1 に C-SSRS の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した）患者。		・ 自殺企図の既往がある患者。
	・ 多剤アレルギー又は重度の薬物アレルギーがあることが判明している患者。 ・ 妊娠中又は授乳中の患者。 ・ 過去 2 年間に、アルコール若しくは薬物依存又はそれらの乱用の既往があることが判明している患者。		
	—	・ 精神疾患を合併している患者（コントロールされている軽度の障害を除く）。	
	—	・ Visit 1 前の felbamate の投与期間が 18 ヵ月未満である患者。	・ Visit 1 前に felbamate の投与を継続していた期間が 18 ヵ月未満である患者。felbamate の投与期間及び wash-out 期間の合計が 18 ヵ月以上である患者は、組入れを可とした。

AED=Antiepileptic drug; CLcr=creatinine clearance; CSR=Clinical Study Report; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; EEG=Electroencephalogram; ILAE=International League Against Epilepsy; LEV=Levetiracetam; VGB=vigabatrin; VNS=Vagus nerve stimulation

Note: 試験間で類似した選択基準／除外基準を統合して示した。実際の文言及びすべての適格性基準の一覧については、各試験の CSR を参照。

Data sources: EP0083 CSR Section 3.3, N01358 CSR Section 3.3, N01252 CSR Section 3.3, N01253 CSR Section 3.3

3.1.1.2 適格性基準－静脈内投与

EP0118 試験及び N01258 試験の主な選択基準／除外基準を表 3-2 に示した。

表 3-2 に示したように、EP0118 試験には、組入れ 8 週間以上前に EP0085 試験に登録され、かつ組入れ 4 週間以上前から部分発作に一定用量で BRV を経口投与されていた日本人てんかん患者を組み入れた。N01258 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ず、かつ BRV 投与歴のない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 歳以下の成人てんかん患者を組み入れた。すべての適格性基準は、EP0118 CSR 3.3 項及び N01258 CSR 3.3 項に示した。

表 3-2　主な選択基準／除外基準（EP0118 試験及び N01258 試験）

	EP0118 試験	N01258 試験
選択基準	・ 治験審査委員会が承認した同意説明文書により、患者、患者の親又は法的保護者のいずれかによる書面での同意を取得した（署名及び同意日を同意書に記入した）患者。未成年の患者は、必要に応じて同意説明文書又はアセント文書に署名及び同意日を記入しなければならない。 ・ 治験責任医師の判断により、患者又は患者の法的保護者が信頼でき、治験実施計画書を遵守し（患者日誌及び質問票の内容を理解し、記入できる等）、来院スケジュール及び治験薬の服用を遵守する能力があると考えられること。	
	・ 試験に参加できる程度に発作が適切にコントロールされ、試験のすべての要件（入院、複数回の採血及び IV 投与等）を遵守する意思があり、遵守できると治験責任医師が判断した患者。 ・ EP0085 試験に参加し、部分発作の治療薬として BRV の経口投与を本試験組入れ前に 8 週間以上受けていた日本人患者。 ・ 本試験組入れ 4 週間前から BRV の 1 日 2 回の用法・用量が 50mg/日～200mg/日の範囲で一定に保たれている患者。 ・ 本試験組入れ 4 週間前（PB、PHT 及びプリミドンの場合は 12 週間前）から併用 AED を一定の用法・用量で服用している患者。 ・ 本試験組入れ 4 週間前から中枢神経に作用する可能性のある薬物を一定の用法・用量で服用している患者（該当する場合）。 ・ 本試験組入れ 4 週間前から VNS を一定の設定で受けている患者（該当する場合）。	・ 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性。18 歳未満の患者については、法的及び倫理的に許容される場合に限り、組み入れた。ドイツでは 18 歳未満の患者、チェコでは 18 歳未満及び 65 歳超の患者を組入れ不可とした。 ・ 体重が 40kg 以上の患者。 ・ 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）の既往がある入院患者及び外来患者。 ・ 1 剤又は 2 剤の併用可能な AED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用 AED としてカウントした。 ・ Visit 1 の 1 ヵ月以上前（PB 及びプリミドンの場合は 3 ヵ月以上前）から、併用可能な AED を一定かつ最適な用量で服用し、VNS（9 ヵ月以上前に迷走神経刺激装置の埋込みをしていること）による一定の治療を受け、導入期間及び評価期間中もそれらを一定して継続すると予想される患者。ベンゾジアゼピン系薬剤については、適応症に関わらず週 1 回超で投与された場合に併用 AED としてカウントした。

	EP0118 試験	N01258 試験
除外基準	· BRV の経口投与以外の治験薬若しくは未承認の薬剤の投与を受けていた患者、又は医療機器の実験的使用をしていた患者。 · 過去に BRV の IV 投与を受けた患者。 · ECG で臨床的に重要な異常が認められた患者。 · 安全性に影響を及ぼす可能性のある重度の医学的、神経学的若しくは精神的障害、又は臨床検査値の異常が認められた患者。 · BRV の先行試験で、来院スケジュール又は服薬のコンプライアンスが低かった患者。 · 本試験中に他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加する予定がある患者。 · 妊娠中又は授乳中の女性。 · 除外すべき医学的状態にあると、治験責任医師が判断した患者。 · 生涯において自殺企図の既往がある（現在進行中、又は過去に中断若しくは中止した企図を含む）、又は過去 6 ヵ月間に自殺念慮が認められた（スクリーニング時に「前回の来院以降」の C-SSRS の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した）患者。 · Day 1 の前に（EP0085 試験の肝機能評価で）ALT、AST 若しくは ALP の値が ULN の 2 倍超であった患者、又は総ビリルビンが ULN 超であった患者（Gilbert 症候群の場合、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上）。総ビリルビンのみに ULN 超かつ ULN の 1.5 倍未満の上昇が認められた患者については、ビリルビンを分画し、未診断の Gilbert 症候群（直接ビリルビン 35%未満）が認められる可能性を確認した。	· 組入れ来院（Visit 1）の前月に、他の臨床試験／薬理学的試験に参加していた患者。 · 過去に BRV の投与を受けた患者。 · 精神的障害があり、試験の目的を理解することができない患者。 · 臨床的に重要な ECG 異常所見が認められると治験責任医師が判断した患者。 · 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。 · Visit 1 前に felbamate の投与を継続していた期間が、18 ヵ月未満である患者。felbamate の投与期間及び wash-out 期間の合計が 18 ヵ月以上である患者は、組入れを可とした。 · 現在 VGB を服用している患者。VGB 使用歴があり、標準的な静的視野計（ハンフリー又はオクトパス）又は動的視野計（ゴールドマン）等による視野検査の報告書が入手できない、又はそれらの検査結果に異常が認められた患者。 · 妊娠中又は授乳中の女性。 · 中枢神経に作用する可能性のある薬物を服用している患者（当該薬物を Visit 1 の 1 ヵ月以上前から一定の用法・用量で服用し、導入期間及び評価期間中も一定の用法・用量を継続すると予想される患者を除く）。 · 生涯において自殺企図の既往がある（現在進行中、又は過去に中断若しくは中止した企図を含む）、又は過去 6 ヵ月間に自殺念慮が認められた（Visit 1 に C-SSRS の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した）患者。 · 肝機能障害（ALT、AST、ALP 又は GGT の値が ULN の 3 倍超）が認められる患者。GGT の値が ULN の 3 倍超であった患者については、その原因が併用 AED に起因する肝酵素誘導であり、その他の肝酵素の値が ULN の 3 倍未満である場合に限り、組入れを可とした。チェコの実施医療機関では、ALT、AST 又は ALP の値が ULN の 2 倍超であった場合を、肝機能障害の基準とした。 · 過去 6 ヵ月間に脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む）の既往がある患者。 · BRV の代謝に重大な影響を及ぼす可能性ある薬物（強力な CYP2C 又は CYP3A 誘導／阻害薬）を服用している患者（当該薬物を Visit 1 の 1 ヵ月以上前から一定の用法・用量で服用し、導入期間及び評価期間中も一定の用法・用量を継続すると予想される患者を除く）。

	EP0118 試験	N01258 試験
		· 重度の心血管疾患又は末梢血管疾患がある患者。 · 急速に進行する（試験期間中、症状の安定が期待されない）脳障害又は脳腫瘍を示唆する徴候（臨床上又は画像上）を呈する患者。安定した動静脈奇形、髄膜腫又はその他の良性腫瘍は許容した。 · 試験への確実な参加を妨げる、又は治験実施計画書で認められていない薬物の使用が必要となる臨床症状（例：骨髄抑制、慢性肝疾患又は重度の腎機能障害）が認められる患者。 · 末期疾患が認められる患者。 · 重篤な感染症が認められる患者。 · 薬物に対する重度の血液学的副作用の既往がある患者。 · 重度の止血障害が認められる患者。 · 入院又は薬物治療が必要な、自殺念慮又はその他の重篤な精神障害（双極性障害、重度のうつ病及び精神病）を合併していると治験責任医師が判断した患者。 · 多剤アレルギー又は重度の薬物アレルギーがあることが判明している患者。 · 過去 2 年間に、アルコール若しくは薬物依存又はそれらの乱用の既往があることが判明している患者。 · 司法判断により施設に収容された患者。 · 静脈アクセスに問題がある患者。

AED=Antiepileptic drug; ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP=Cytochrome P450; ECG=electrocardiogram; GGT=gamma-glutamyltransferase; ILAE=International League Against Epilepsy; IV=Intravenous; PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; ULN=upper limit of normal; VGB=vigabatrin; VNS=Vagus nerve stimulation

Note: すべての適格性基準の一覧については、各試験の CSR を参照。

Data sources: EP0118 CSR Section 3.3, N01258 CSR Section 3.3

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 被験者の内訳－併用療法

主要な有効性試験 4 試験での被験者の内訳を表 3-3 に示した。

表 3-3 被験者の内訳（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

	EP0083 N=449	N01358 N=768 [a]	N01252 N=399	N01253 N=400
	n (%)			
Completed study [b]	425 (94.7)	696 (90.6)	367 (92.2)	361 (91.2)
Completed the study and entered LTFU [c]	409 (91.1)	676 (88.0)	345 (86.7)	347 (87.6)
Completed the study and did not enter LTFU [d]	16 (3.6)	20 (2.6)	22 (5.5)	14 (3.5)
Discontinued study prematurely	24 (5.3)	72 (9.4)	31 (7.8)	35 (8.8)
Reasons for discontinuation				
Adverse event	14 (3.1)	48 (6.3)	19 (4.8)	21 (5.3)
Lack of efficacy	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.3)
Protocol violation	2 (0.4)	4 (0.5)	NA [e]	NA [e]
Lost to follow up	2 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.3)
Withdrawal of consent [f]	3 (0.7)	8 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)
Other reason	2 (0.4)	6 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.0)

AE=Adverse event; ITT=Intention-To-Treat; LTFU=long-term follow-up; MAP=Managed Access Program; NA=not applicable
Note: Percentages are based on the Randomized Set for EP0083 and N01358 and on the ITT Population for N01252 and N01253.
a Seven Japanese participants were randomized in N01358.
b Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU (or MAP for EP0083) or not entering the LTFU (or MAP for EP0083) and completing the Down-Titration Period and Safety Visit.
c For EP0083 and N01358, the number and percentage of participants who planned to enter the LTFU or MAP (for EP0083) is displayed; for EP0083, corresponds to the number and percentage of participants completing the Transition Period.
d For EP0083 and N01358, the number and percentage of participants who did not plan to enter the LTFU or MAP (for EP0083) and entered the Down-Titration Period is displayed.
e Protocol violation was not captured as a main reason for study discontinuation.
f Withdrawal of consent for personal reasons, not related to AEs for N01252 and N01253; withdrawal by participant for EP0083.
Data sources: EP0083 CSR Table 1.4.1, N01358 CSR Table 1.2, N01252 CSR Table 1.1:1, N01253 CSR Table 1.1:1

試験を完了した被験者の割合は 4 試験共に高く、EP0083 試験が 94.7%、N01358 試験が 90.6%、N01252 試験が 92.2%及び N01253 試験が 91.2%であった。4 試験を通して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。また、4 試験を通して中止理由の内容は同様であり、中止理由ごとの被験者の割合はいずれも低かった。

Pool E1 での被験者の内訳を表 3-4 に示した。

表 3-4 被験者の内訳（Pool E1）

	PBO N=418	BRV (mg/day) 20 N=161	50 N=161	100 N=332	200 N=249	All participants N=1321
	n (%)					
Completed study	396 (94.7)	152 (94.4)	147 (91.3)	229 (90.1)	225 (90.4)	1219 (92.3)
Discontinued study	22 (5.3)	9 (5.6)	14 (8.7)	33 (9.9)	24 (9.6)	102 (7.7)
Reasons for discontinuation						
Adverse event	14 (3.3)	6 (3.7)	9 (5.6)	25 (7.5)	17 (6.8)	71 (5.4)
Lack of efficacy	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
Lost to follow-up	2 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (0.5)
Subject choice	3 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.6)	11 (0.8)
Other	2 (0.5)	2 (1.2)	3 (1.9)	4 (1.2)	1 (0.4)	12 (0.9)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo
Note: Participants with more than 1 reason for discontinuation were summarized for all reported reasons.
Data source: ISE Table 2.1

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%）。また、Pool E1 では 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。

3.1.2.2 被験者の内訳－静脈内投与

EP0118 試験及び N01258 試験での被験者の内訳を表 3-5 に示した。

表 3-5 被験者の内訳（EP0118 試験及び N01258 試験）

	EP0118 N=10	N01258 N=105
	n (%)	
Completed study [a]	9 (90.0)	103 (98.1)
Completed iv Evaluation Period and planned to enter LTFU	NA	91 (86.7)
Completed iv Evaluation Period and did not plan to enter LTFU	NA	12 (11.4)
Discontinued study prematurely	1 (10.0)	2 (1.9)
Reasons for discontinuation		
Adverse event	1 (10.0)	2 (1.9)
Lack of efficacy	0	0
Protocol violation	0	0
Lost to follow-up	0	0
Consent withdrawn	0	0
Other	0	0

EDV=Early Discontinuation Visit; LTFU=long-term follow-up; NA=not applicable; V=visit
Note: Percentages are based on the Safety Set for EP0118 and Randomized Set for N01258.
a In EP0118, completed study was defined as a participant who finished the full extent of the study as described in the protocol. A participant who completed treatment but did not have a safety follow-up visit or phone contact as described in the protocol was classified as not having completed the study. In N01258 , completed study was defined as either a participant who was randomized at V2, attended all the visits including V7, did not have an EDV, and entered the LTFU, or a participant who was randomized at V2, attended all the visits including V7 and the Safety Visit (V8), did not have an EDV, and did not enter the LTFU.
Data sources: EP0118 CSR Table 1.3, N01258 CSR Table 1.2

試験を完了した被験者の割合はいずれの試験も高く、EP0118 試験が 90.0%、N01258 試験が 98.1%であった。中止理由は両試験とも AE のみ（EP0118 試験 10.0%、N01258 試験 1.9%）であった。

3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

3.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－併用療法

3.1.3.1.1 人口統計学的特性－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験での人口統計学的特性（FAS）を全体及び投与群別に表 3-6 に示した。

表 3-6 人口統計学的特性（EP0083 試験、FAS）

Demographic variable/ statistics	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	All participants N=446
Age (years)				
Mean (SD)	34.4 (13.2)	33.8 (12.6)	35.2 (13.2)	34.5 (13.0)
min, max	16, 80	16, 68	16, 78	16, 80
Age category (years), n (%)				
<17	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.7)	10 (2.2)
17 to <65	143 (97.3)	143 (94.7)	142 (95.9)	428 (96.0)
≥65	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	8 (1.8)
Gender, n (%)				
Male	66 (44.9)	75 (49.7)	65 (43.9)	206 (46.2)
Female	81 (55.1)	76 (50.3)	83 (56.1)	240 (53.8)
Racial group, n (%)				
Asian	147 (100)	151 (100)	148 (100)	446 (100)
Country, n (%)				
Japan	33 (22.4)	31 (20.5)	32 (21.6)	96 (21.5)
China Mainland	26 (17.7)	31 (20.5)	28 (18.9)	85 (19.1)
Taiwan	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (1.1)
Philippines	20 (13.6)	20 (13.2)	22 (14.9)	62 (13.9)
Thailand	49 (33.3)	48 (31.8)	48 (32.4)	145 (32.5)
Singapore	1 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	6 (1.3)
Malaysia	15 (10.2)	16 (10.6)	16 (10.8)	47 (10.5)
Weight (kg)				
Mean (SD)	63.13 (13.95)	64.27 (14.89)	61.28 (14.78)	62.90 (14.57)
min, max	40.1, 111.0	40.2, 116.1	40.0, 102.8	40.0, 116.1
Height (cm)				
Mean (SD)	162.19 (8.24)	162.53 (8.49)	161.98 (9.03)	162.24 (8.58)
min, max	142.5, 190.0	140.0, 185.0	134.6, 182.9	134.6, 190.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	23.914 (4.555)	24.234 (4.847)	23.318 (5.230)	23.825 (4.889)
min, max	15.84, 37.99	16.35, 42.86	14.71, 44.71	14.71, 44.71
BMI category (kg/m^2), n (%)				
<18.5	7 (4.8)	13 (8.6)	24 (16.2)	44 (9.9)
18.5 to <25	92 (62.6)	79 (52.3)	80 (54.1)	251 (56.3)
25 to <30	30 (20.4)	40 (26.5)	29 (19.6)	99 (22.2)
30 to <40	18 (12.2)	18 (11.9)	13 (8.8)	49 (11.0)
≥40	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (0.7)

BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Data source: EP0083 CSR Table 3.2

Pool E1 での人口統計学的特性を全体及び投与群別に表 3-7 に示した。

表 3-7　人口統計学的特性（Pool E1）

Demographic variable/ statistics	PBO N=418	BRV (mg/day) 20 N=161	50 N=161	100 N=332	200 N=249	All participants N=1321
Age (years)						
n	418	161	161	332	249	1321
Mean (SD)	37.9 (12.7)	35.4 (13.1)	38.3 (13.1)	38.5 (13.3)	39.7 (12.8)	38.2 (13.0)
min, max	16, 77	16, 69	16, 70	16, 80	16, 73	16, 80
Age category (years), n (%)						
<17	6 (1.4)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (0.6)	3 (1.2)	15 (1.1)
17 to <65	405 (96.9)	156 (96.9)	155 (96.3)	316 (95.2)	240 (96.4)	1272 (96.3)
≥65	7 (1.7)	3 (1.9)	4 (2.5)	14 (4.2)	6 (2.4)	34 (2.6)
Gender, n (%)						
Male	211 (50.5)	89 (55.3)	82 (50.9)	147 (44.3)	133 (53.4)	662 (50.1)
Female	207 (49.5)	72 (44.7)	79 (49.1)	185 (55.7)	116 (46.6)	659 (49.9)
Overall racial group, n (%)						
White	301 (72.0)	111 (68.9)	120 (74.5)	239 (72.0)	181 (72.7)	952 (72.1)
Black	13 (3.1)	4 (2.5)	2 (1.2)	8 (2.4)	7 (2.8)	34 (2.6)
Asian	55 (13.2)	24 (14.9)	23 (14.3)	55 (16.6)	29 (11.6)	186 (14.1)
Other	46 (11.0)	22 (13.7)	16 (9.9)	28 (8.4)	29 (11.6)	141 (10.7)
Missing	3 (0.7)	0	0	2 (0.6)	3 (1.2)	8 (0.6)
Weight (kg)						
n	418	161	161	332	248	1320
Mean (SD)	75.0 (20.0)	73.7 (19.7)	71.0 (15.2)	73.6 (17.3)	75.4 (19.0)	74.1 (18.6)
min, max	42, 170	45, 172	41, 129	40, 145	42, 176	40, 176
Height (cm)						
n	412	161	159	328	248	1308
Mean (SD)	167.6 (9.8)	167.3 (10.8)	166.5 (8.2)	167.1 (9.6)	168.7 (9.9)	167.5 (9.7)
min, max	141, 198	130, 195	145, 186	138, 192	142, 203	130, 203
BMI (kg/m^2)						
n	412	161	159	328	247	1307
Mean (SD)	26.5 (6.0)	26.3 (6.6)	25.6 (4.8)	26.4 (5.6)	26.4 (6.0)	26.3 (5.9)
min, max	15, 59	16, 68	14, 44	15, 51	16, 52	14, 68
BMI category (kg/m^2), n (%)						
<18.5	12 (2.9)	8 (5.0)	8 (5.0)	9 (2.7)	5 (2.0)	42 (3.2)
18.5 to <25	183 (43.8)	70 (43.5)	72 (44.7)	145 (43.7)	120 (48.2)	590 (44.7)
25 to <30	122 (29.2)	44 (27.3)	52 (32.3)	97 (29.2)	71 (28.5)	386 (29.2)
30 to <40	83 (19.9)	35 (21.7)	26 (16.1)	67 (20.2)	42 (16.9)	253 (19.2)
≥40	12 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.6)	10 (3.0)	9 (3.6)	36 (2.7)
Missing	6 (1.4)	0	2 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.8)	14 (1.1)

BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: Per the French National Data Protection Commission, racial group was categorized as missing for participants enrolled in France for N01358.
Data source: ISE Table 3.1.1

EP0083 試験での年齢の平均値（範囲）は 34.5 歳（16～80 歳）であり、Pool E1［38.2 歳（16～80 歳）］がわずかに高かった。いずれの集団でも、ほとんどの被験者（EP0083 試験 96.0%、Pool E1 96.3%）が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢の分布は投与群間で同様であった。全体の性別の割合は、EP0083 試験［男性 46.2%、女性 53.8%（以下同順）］及び Pool E1（50.1%及び 49.9%）のいずれの集団も男性及び女性で同程度であった。また、EP0083 試験の投与群別の性別の割合は、BRV 50mg/日群（49.7%及び 50.3%）と比較して、PBO 群（44.9%及び 55.1%）及び BRV 200mg/日群（43.9%及び 56.1%）で女性が比較的高かった。EP0083 試験に参加したすべての被験者がア

ジア人であり、このうち21.5%が日本人であった（表 3-6）。Pool E1 では、多くの被験者が白人（72.1%）であり、アジア人は14.1%であった（表 3-7）。EP0083 試験での体重の平均値は62.90kg、身長の平均値は162.24cm、BMI の平均値は23.825kg/m^{2}であり、Pool E1 ではそれぞれ74.1kg、167.5cm、26.3kg/m^{2}であった。BMI カテゴリーは、18.5kg/m^{2}以上25kg/m^{2}未満の被験者の割合がEP0083 試験で56.3%、Pool E1 で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（表 3-6、表 3-7）。

3.1.3.1.2　ベースラインの疾患特性－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験でのベースラインの疾患特性（FAS）を全体及び投与群別に表 3-8 に示した。

表 3-8　ベースラインの疾患特性（EP0083 試験、FAS）

Baseline characteristic/ statistics	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	All participants N=446
LEV status, n (%)				
Previous LEV use	40 (27.2)	42 (27.8)	35 (23.6)	117 (26.2)
LEV naïve	107 (72.8)	109 (72.2)	113 (76.4)	329 (73.8)
AED inducer status at study entry, n (%)				
Yes	87 (59.2)	92 (60.9)	87 (58.8)	266 (59.6)
No	60 (40.8)	59 (39.1)	61 (41.2)	180 (40.4)
Number of previous AEDs, n (%)				
≤2	93 (63.3)	101 (66.9)	101 (68.2)	295 (66.1)
>2	54 (36.7)	50 (33.1)	47 (31.8)	151 (33.9)
Number of previous AEDs, n (%)				
0-1	75 (51.0)	77 (51.0)	80 (54.1)	232 (52.0)
2-4	48 (32.7)	51 (33.8)	44 (29.7)	143 (32.1)
≥5	24 (16.3)	23 (15.2)	24 (16.2)	71 (15.9)
Seizure types experienced during the Baseline Period, n (%)				
Partial seizures (I)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	446 (100)
Simple partial seizures (IA)	67 (45.6)	61 (40.4)	65 (43.9)	193 (43.3)
Complex partial seizures (IB)	107 (72.8)	106 (70.2)	105 (70.9)	318 (71.3)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	53 (36.1)	54 (35.8)	42 (28.4)	149 (33.4)
Generalized seizures (II)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (0.9)
Unclassified epileptic seizures (III)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
Baseline POS Frequency				
Type I seizures frequency				
n	147	151	148	446
Mean (SD)	24.12 (46.28)	31.13 (171.50)	14.13 (17.61)	23.18 (103.77)
Median (min, max)	9.82 (3.9, 341.0)	8.98 (3.9, 2107.0)	7.82 (3.7, 133.5)	8.50 (3.7, 2107.0)
Type IA seizures				
n	67	61	65	193
Mean (SD)	21.27 (43.51)	43.62 (211.85)	13.69 (20.89)	25.78 (122.39)
Median (min, max)	7.00 (0.5, 287.5)	6.50 (0.5, 1660.0)	6.11 (0.5, 133.5)	6.50 (0.5, 1660.0)
Type IB seizures				
n	107	106	105	318
Mean (SD)	15.77 (40.43)	16.43 (46.19)	9.48 (12.94)	13.92 (36.31)
Median (min, max)	6.00 (0.5, 341.0)	5.91 (0.5, 447.0)	5.00 (0.5, 84.9)	5.60 (0.5, 447.0)

Baseline characteristic/ statistics	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	All participants N=446
Type IC seizures				
n	53	54	42	149
Mean (SD)	8.17 (15.41)	5.52 (9.48)	4.91 (5.46)	6.29 (11.22)
Median (min, max)	3.86 (0.5, 73.5)	3.90 (0.5, 61.6)	3.00 (0.5, 24.6)	3.50 (0.5, 73.5)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CRF=case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=Levetiracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s); SD=Standard deviation
Note: Previous AEDs are AEDs taken at any time prior to study entry and discontinued prior to study entry, and are reported AEDs in history of previous AEDs page of CRF. All (lifetime) AED use prior to study entry was collected in EP0083.
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration. Participants who experienced ≥1 seizure of the indicated type during the Baseline Period were included in the summary for that seizure type.
Data sources: EP0083 CSR Table 3.2, EP0083 CSR Table 4.5, EP0083 CSR Amendment Table 4.6, EP0083 CSR Amendment Table 5.1, EP0083 CSR Amendment Table 7.2.6, and EP0083 CSR Table 7.6.5

Pool E1 でのベースラインの疾患特性を全体及び投与群別に表 3-9 に示した。

表 3-9　ベースラインの疾患特性（Pool E1）

Baseline characteristic/ statistics	PBO N=418	BRV (mg/day) 20 N=161	50 N=161	100 N=332	200 N=249	All participants N=1321
LEV status, n (%)						
Previous LEV only	191 (45.7)	47 (29.2)	48 (29.8)	158 (47.6)	134 (53.8)	578 (43.8)
Never used LEV	227 (54.3)	114 (70.8)	113 (70.2)	174 (52.4)	115 (46.2)	743 (56.2)
AED inducer status, n (%)						
Inducer at core study entry	275 (65.8)	127 (78.9)	124 (77.0)	213 (64.2)	162 (65.1)	901 (68.2)
No inducer at core study entry	143 (34.2)	34 (21.1)	37 (23.0)	119 (35.8)	87 (34.9)	420 (31.8)
Number of previous AEDs, n (%)						
0-1	100 (23.9)	51 (31.7)	56 (34.8)	81 (24.4)	45 (18.1)	333 (25.2)
2-4	167 (40.0)	75 (46.6)	79 (49.1)	114 (34.3)	84 (33.7)	519 (39.3)
≥5	151 (36.1)	35 (21.7)	26 (16.1)	137 (41.3)	120 (48.2)	469 (35.5)
Seizure types experienced during the Baseline Period, n (%)						
Simple partial seizures (IA)	167 (40.0)	52 (32.3)	47 (29.2)	119 (35.8)	98 (39.4)	483 (36.6)
Complex partial seizures (IB)	328 (78.5)	130 (80.7)	137 (85.1)	273 (82.2)	215 (86.3)	1083 (82.0)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	115 (27.5)	57 (35.4)	62 (38.5)	100 (30.1)	75 (30.1)	409 (31.0)
Baseline POS Frequency						
Type I seizure frequency						
n	417	161	161	332	249	1320
Mean (SD)	25.5 (49.0)	22.6 (43.1)	22.7 (49.2)	23.5 (43.6)	26.5 (71.4)	24.5 (52.1)
Median (min, max)	9.6 (2, 560)	7.9 (2, 326)	8.9 (3, 532)	8.9 (2, 354)	9.3 (3, 710)	9.0 (2, 710)
Type IA seizures						
n	167	52	47	119	98	483
Mean (SD)	32.6 (66.2)	16.5 (25.1)	21.2 (78.0)	29.1 (55.0)	27.2 (60.3)	27.8 (60.5)
Median (min, max)	9.0 (0, 530)	6.8 (0, 125)	4.3 (0, 532)	9.0 (0, 352)	6.6 (0, 478)	7.4 (0, 532)
Type IB seizures						
n	328	130	137	273	215	1083
Mean (SD)	14.0 (21.8)	19.4 (43.8)	16.9 (28.2)	13.9 (28.3)	17.4 (52.1)	15.7 (34.9)
Median (min, max)	6.6 (0, 193)	6.6 (0, 320)	6.4 (0, 167)	6.0 (0, 324)	6.6 (0, 494)	6.5 (0, 494)

Baseline characteristic/ statistics	PBO N=418	BRV (mg/day) 20 N=161	50 N=161	100 N=332	200 N=249	All participants N=1321
Type IC seizures						
n	115	57	62	100	75	409
Mean (SD)	5.1 (6.1)	4.3 (5.7)	5.5 (6.1)	5.2 (6.6)	2.9 (3.2)	4.6 (5.8)
Median (min, max)	3.2 (0, 30)	2.9 (0, 40)	3.5 (0, 25)	3.0 (0, 41)	1.6 (0, 21)	3.0 (0, 41)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; LEV=Levetiracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s); SD=Standard deviation
Note: Previous AEDs are AEDs that were discontinued prior to study entry. Antiepileptic drug use within 5 years prior to study entry was collected in N01252 and N01253, whereas all (lifetime) AED use prior to study entry was collected in N01358.
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration. Participants who experienced at least 1 seizure of the indicated type during the Baseline Period were included in the summary for that seizure type.
Data sources: ISE Table 3.1.1, ISE Table 3.2.1

EP0083 試験及び Pool E1 では、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。なお、EP0083 試験では LEV の使用歴のある患者の登録を全体の 30%に制限した（1.2.1 項）。一方、Pool E1 に含めた主要な有効性試験では、LEV の使用歴のある患者の登録に制限を設けなかった。EP0083 試験では、過去に使用した AED の剤数が 1 剤以下の被験者の割合は 52.0%であり、2～4 剤が 32.1%、5 剤以上が 15.9%であった（表 3-8）。Pool E1 では、過去に使用した AED の剤数が 1 剤以下の被験者の割合は 25.2%であり、2～4 剤が 39.3%、5 剤以上が 35.5%で試験開始までに中止していた（表 3-9）。

EP0083 試験での LEV の使用状況、試験開始時の酵素誘導作用を持つ AED の併用状況及び過去に使用した AED の剤数は投与群間で同程度であった（表 3-8）。Pool E1 でも同様の傾向がみられたが、BRV 20mg/日群及び BRV 50mg/日群では差が認められた。この差は臨床的に重要であるとは考えられなかったが、可能性として各試験のデザイン及びデータ収集方法の違いが反映されたものと考えられた（表 3-9）。なお、N01252 試験及び N01253 試験では過去 5 年以内に使用した AED の情報のみ収集したが、N01358 試験では過去に使用した AED の情報をすべて収集した。

EP0083 試験及び Pool E1 では、観察期間にすべての被験者（Pool E1 の 1 例を除く）で部分発作（Type I）が認められた。EP0083 試験及び Pool E1 のいずれの集団でも、部分発作が認められた被験者の発作型は、多くが複雑部分発作（Type IB）（それぞれ 71.3%及び 82.0%）であり、次いで単純部分発作（Type IA）（それぞれ 43.3%及び 36.6%）、二次性全般化発作（Type IC）（それぞれ 33.4%及び 31.0%）であった。また、EP0083 試験では全般発作（Type II）及び分類不能のてんかん発作（Type III）が認められた被験者の割合は 1%未満であった。EP0083 試験及び Pool E1 のいずれの集団でも、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 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の中央値（範囲）は、EP0083 試験が 8.50 回（3.7～2107.0 回）及び Pool E1 が 9.0 回（2～710 回）であった（表 3-8、表 3-9）。

3.1.3.1.3 試験開始時の併用抗てんかん薬－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験で、試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（FAS）を全体及び投与群別に表 3-10 に示した。

表 3-10 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（EP0083 試験、FAS）

WHODD (SEP/2017) Preferred drug name	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	All participants N=446
At least 1 AED medication	147 (100)	151 (100)	148 (100)	446 (100)
Valproate	44 (29.9)	68 (45.0)	65 (43.9)	177 (39.7)
Carbamazepine	50 (34.0)	46 (30.5)	40 (27.0)	136 (30.5)
Lamotrigine	32 (21.8)	32 (21.2)	36 (24.3)	100 (22.4)
Phenytoin	19 (12.9)	25 (16.6)	27 (18.2)	71 (15.9)
Topiramate	15 (10.2)	16 (10.6)	16 (10.8)	47 (10.5)
Phenobarbital	18 (12.2)	16 (10.6)	8 (5.4)	42 (9.4)
Lacosamide	12 (8.2)	16 (10.6)	13 (8.8)	41 (9.2)
Oxcarbazepine	10 (6.8)	10 (6.6)	18 (12.2)	38 (8.5)
Perampanel	12 (8.2)	6 (4.0)	7 (4.7)	25 (5.6)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Only AEDs ongoing at the time of study entry are summarized.
Note: Valproate includes valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin includes phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital includes phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that can be grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate are considered the same AED at the group level. Combination AEDs are not considered for grouping.
Data source: EP0083 CSR Table 5.6

Pool E1 で、試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED を全体及び投与群別に表 3-11 に示した。

表 3-11 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（Pool E1）

WHODD (JUN/2012) Preferred drug name	PBO N=418	BRV (mg/day) 20 N=161	 50 N=161	 100 N=332	 200 N=249	All participants N=1321
Carbamazepine	172 (41.1)	82 (50.9)	81 (50.3)	130 (39.2)	93 (37.3)	558 (42.2)
Lamotrigine	111 (26.6)	37 (23.0)	38 (23.6)	86 (25.9)	61 (24.5)	333 (25.2)
Valproate	88 (21.1)	27 (16.8)	44 (27.3)	86 (25.9)	48 (19.3)	293 (22.2)
Oxcarbazepine	57 (13.6)	31 (19.3)	21 (13.0)	56 (16.9)	50 (20.1)	215 (16.3)
Topiramate	83 (19.9)	29 (18.0)	10 (6.2)	47 (14.2)	28 (11.2)	197 (14.9)
Phenytoin	44 (10.5)	14 (8.7)	19 (11.8)	30 (9.0)	21 (8.4)	128 (9.7)
Clobazam	36 (8.6)	22 (13.7)	24 (14.9)	23 (6.9)	14 (5.6)	119 (9.0)
Lacosamide	36 (8.6)	1 (0.6)	0	34 (10.2)	38 (15.3)	109 (8.3)
Phenobarbital	21 (5.0)	16 (9.9)	19 (11.8)	29 (8.7)	12 (4.8)	97 (7.3)
Zonisamide	23 (5.5)	8 (5.0)	11 (6.8)	17 (5.1)	19 (7.6)	78 (5.9)
Clonazepam	22 (5.3)	10 (6.2)	5 (3.1)	8 (2.4)	14 (5.6)	59 (4.5)
Pregabalin	20 (4.8)	11 (6.8)	4 (2.5)	13 (3.9)	6 (2.4)	54 (4.1)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Valproate included valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, and valproic acid; Phenytoin included phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, and hydantoin; Phenobarbital included phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, and kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that could be grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate were considered the same AED at the group level. Combination AEDs were not considered for grouping.
Data source: ISE Table 3.3.1

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%）であり、次いで CBZ（136 例、30.5%）、LTG（100 例、22.4%）、PHT（71 例、15.9%）、及び TPM（47 例、10.5%）であった（表 3-10）。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%）であり、次いで LTG（333 例、25.2%）、VPA（293 例、22.2%）、オクスカルバゼピン（OXC）（215 例、16.3%）、及び TPM（197 例、14.9%）であった（表 3-11）。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 PBO 群よりも BRV 投与群で VPA を併用していた被験者が多く、Pool E1 ではより高用量の BRV 投与群でラコサミド（LCM）を併用していた被験者が多かった。なお、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 Pool E1 から除外された。

3.1.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－静脈内投与

3.1.3.2.1 人口統計学的特性－EP0118 試験及び N01258 試験

EP0118 試験での人口統計学的特性（SS）を表 3-12 に示した。

表 3-12 人口統計学的特性（EP0118 試験、SS）

Variable	All participants N=10
Age (years)	
Mean (SD)	39.4 (15.9)
min, max	23, 72
Age category (years) [a], n (%)	
<18	0
18 to <65	9 (90.0)
65 to <85	1 (10.0)
≥85	0
Gender, n (%)	
Male	6 (60.0)
Female	4 (40.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	66.370 (20.547)
min, max	43.00, 107.80
Height (cm)	
Mean (SD)	162.87 (9.18)
min, max	151.8, 182.8
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.63 (5.50)
min, max	18.7, 35.8
BMI (kg/m^2), n (%)	
<18.5	0
18.5 to <25	7 (70.0)
25 to <30	1 (10.0)
30 to 40	2 (20.0)
≥40	0
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	10 (100)
Racial group, n (%)	
Asian	10 (100)

Variable	All participants N=10
Ethnic subgroup, n (%)	
Japanese	10 (100)

BMI=Body mass index; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; max=maximum; min=minimum; SD=Standard deviation
Note: Age was relative to the date of informed consent for EP0118.
Note: Height was as reported at Visit 1 of EP0085.
Note: Weight was reported at screening of EP0118.
Note: BMI was calculated using height reported in EP0085 and weight reported in EP0118.
a EudraCT age categories.
Data source: EP0118 CSR Table 3.1

N01258 試験での人口統計学的特性（SS）を全体及び投与群別に表 3-13 に示した。

表 3-13　人口統計学的特性（N01258 試験、SS）

Characteristic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Age (years)					
Mean (SD)	40.6 (12.2)	39.5 (14.4)	42.0 (9.2)	44.4 (12.6)	41.6 (12.2)
min, max	21, 59	20, 69	28, 60	19, 65	19, 69
Age category (years), n (%)					
<18	0	0	0	0	0
18 to <65	26 (100)	25 (96.2)	27 (100)	25 (96.2)	103 (98.1)
≥65	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	2 (1.9)
Gender, n (%)					
Male	14 (53.8)	16 (61.5)	10 (37.0)	9 (34.6)	49 (46.7)
Female	12 (46.2)	10 (38.5)	17 (63.0)	17 (65.4)	56 (53.3)
Overall racial group, n (%)					
White	21 (80.8)	19 (73.1)	19 (70.4)	22 (84.6)	81 (77.1)
Black	5 (19.2)	7 (26.9)	3 (11.1)	3 (11.5)	18 (17.1)
Asian	0	0	2 (7.4)	0	2 (1.9)
Other	0	0	3 (11.1)	1 (3.8)	4 (3.8)
Weight (kg)					
Mean (SD)	79.0 (15.9)	82.0 (20.3)	78.5 (17.6)	82.6 (28.3)	80.5 (20.8)
min, max	46, 111	50, 125	52, 115	50, 184	46, 184
Height (cm)					
Mean (SD)	171.1 (8.6)	172.3 (9.6)	168.6 (9.3)	169.6 (9.1)	170.4 (9.1)
min, max	156, 186	152, 193	150, 184	152, 186	150, 193
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	27.1 (5.6)	27.6 (6.7)	27.7 (6.3)	28.5 (8.2)	27.7 (6.7)
min, max	18, 40	18, 46	19, 46	19, 57	18, 57
BMI category (kg/m^2), n (%)					
<18.5	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
18.5 to <25	11 (42.3)	8 (30.8)	11 (40.7)	9 (34.6)	39 (37.1)
25 to <30	7 (26.9)	11 (42.3)	9 (33.3)	8 (30.8)	35 (33.3)
≥30	7 (26.9)	6 (23.1)	7 (25.9)	9 (34.6)	29 (27.6)
Hospitalization status, n (%)					
Inpatient	22 (84.6)	22 (84.6)	26 (96.3)	19 (73.1)	89 (84.8)
Outpatient	3 (11.5)	4 (15.4)	1 (3.7)	7 (26.9)	15 (14.3)
Not applicable	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Data source: N01258 CSR Table 3

EP0118 試験では、年齢の平均値（範囲）は 39.4 歳（23～72 歳）で、6 例（60.0%）が男性であり、すべての被験者が日本人であった。身長の平均値は 162.87cm、体重の平均値は 66.370kg、BMI の平均値は 24.63kg/m^2 であった。被験者はいずれも入院患者であった（表 3-12）。

N01258 試験では、年齢の平均値（範囲）は 41.6 歳（19～69 歳）であり、女性（53.3%）及び白人（77.1%）が多かった。アジア人は 2 例（1.9%）であった。身長の平均値は 170.4cm、体重の平均値は 80.5kg、BMI の平均値は 27.7kg/m^2 であった。年齢、年齢カテゴリー、人種、体重、身長、BMI 及び BMI カテゴリーに関して、投与群間で意味のある差は認められなかった。性別の割合には投与群間で差が認められた（表 3-13）。

3.1.3.2.2　ベースラインの疾患特性－EP0118 試験及び N01258 試験

EP0118 試験でのベースラインの疾患特性（SS）を表 3-14 に示した。

表 3-14　ベースラインの疾患特性（EP0118 試験、SS）

Baseline characteristic/ statistics	All participants N=10
Epilepsy duration (years) [a]	
Mean (SD)	23.7 (16.5)
Median (min, max)	21.6 (1, 66)
Seizure classification, n (%) [b]	
Partial onset seizures	
Simple partial	8 (80.0)
Motor signs	5 (50.0)
Somatosensory or special sensory symptoms	2 (20.0)
Autonomic symptoms or signs	4 (40.0)
Psychic symptoms	0
Complex partial	9 (90.0)
Partial evolving to secondarily generalized	9 (90.0)
Generalized seizures	0
Unclassified epileptic seizures	0
Epileptic syndrome classification, n (%) [c]	
Localization related	10 (100)
No	0
Yes	10 (100)
Idiopathic	0
Symptomatic	9 (90.0)
Cryptogenic	1 (10.0)
Previous AED use, n (%) [d]	
At least one	10 (100)

AED=Antiepileptic drug; ILAE=International League Against Epilepsy; max=maximum; min=minimum; POS=partial-onset seizure(s); SD=Standard deviation
Note: Diagnosis of primary disease was as reported at Visit 1 of EP0083/N01358.
a Duration was calculated as time from date of diagnosis to date of informed consent for EP0118.
b Participants could have had >1 response in a classification level and/or category. The ILAE seizure classification was based on the POS experienced by the participant prior to enrollment in EP0083/N01358.
c Participants could identify more than one classification of epileptic syndrome.
d Previous AED are AED taken at any time prior to study entry.
Data sources: EP0118 CSR Table 3.2, EP0118 CSR Table 3.3, EP0118 CSR Table 3.4, and EP0118 CSR Table 5.1

N01258 試験でのベースラインの疾患特性（SS）を全体及び投与群別に表 3-15 に示した。

表 3-15 ベースラインの疾患特性（N01258 試験、SS）

Baseline characteristic/ statistics	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Epilepsy duration (years) [a]					
Mean (SD)	20.25 (15.35)	21.84 (18.31)	22.67 (12.64)	23.01 (15.06)	21.95 (15.26)
Median (min, max)	17.53 (0.9, 55.8)	21.51 (0.9, 61.4)	25.80 (0.4, 47.3)	24.73 (0.7, 50.3)	23.64 (0.4, 61.4)
Age at time of first seizure (years)					
Mean (SD)	20.87 (11.38)	18.11 (14.03)	19.91 (14.97)	21.88 (13.19)	20.19 (13.35)
min, max	1.4, 51.9	0.0, 52.7	1.0, 59.4	1.9, 48.6	0.0, 59.4
Epileptic syndrome classification, n (%) [b]					
Localization-related	24 (92.3)	25 (96.2)	25 (92.6)	20 (76.9)	94 (89.5)
Idiopathic	5 (19.2)	7 (26.9)	6 (22.2)	4 (15.4)	22 (21.0)
Symptomatic	15 (57.7)	12 (46.2)	12 (44.4)	13 (50.0)	52 (49.5)
Cryptogenic	4 (15.4)	6 (23.1)	7 (25.9)	3 (11.5)	20 (19.0)
Generalized	4 (15.4)	8 (30.8)	3 (11.1)	5 (19.2)	20 (19.0)
Undetermined	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	3 (2.9)
With both generalized and focal seizures	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	3 (2.9)
Epileptic seizure profile (type), n (%) [c]					
Partial onset seizures (I)	19 (73.1)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	79 (75.2)
Simple partial (IA)	9 (34.6)	7 (26.9)	7 (25.9)	13 (50.0)	36 (34.3)
Complex partial (IB)	18 (69.2)	16 (61.5)	19 (70.4)	17 (65.4)	70 (66.7)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	16 (61.5)	17 (65.4)	18 (66.7)	17 (65.4)	68 (64.8)
Generalized seizures (II), n (%)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (7.7)	6 (5.7)
Absence (IIA1)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	5 (4.8)
Tonic-clonic (IIE)	2 (7.7)	0	1 (3.7)	1 (3.8)	4 (3.8)
Not reported	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.0)
Unclassifiable (III)	0	0	0	0	0
Previous AED use, n (%) [d]					
At least one	24 (92.3)	22 (84.6)	24 (88.9)	24 (92.3)	94 (89.5)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
a Relative to date of first diagnosis.
b Participants were counted in each type/subtype of seizure ever experienced. Participants could have had more than 1 seizure type during the Baseline Period.
c Seizures experienced in the 4 weeks prior to the Screening Visit are summarized.
d Prior AEDs are AEDs taken at any time prior to study entry and discontinued prior to study entry.
Data sources: N01258 CSR Table 5.1, N01258 CSR Table 5.2, N01258 CSR Table 5.3, and N01258 CSR Table 6.3

EP0118 試験では、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。発作型分類の内訳は、単純部分発作（Type IA）が 8 例（80.0%）、複雑部分発作（Type IB）が 9 例（90.0%）及び二次性全般化発作（Type IC）が 9 例（90.0%）であった。全般発作（Type II）及び分類不能のてんかん発作（Type III）が認められた被験者はいなかった。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、てんかん症候群分類は 9 例（90.0%）が症候性、1 例（10.0%）が潜因性であった（表 3-14）。

N01258 試験では、てんかん罹病期間の平均値（範囲）は 21.95 年（0.4～61.4 年）であり、発症年齢の平均値は 20.19 歳であった。多くの被験者に部分発作（75.2%）が発現し、多く発現した部分発作の発作型は複雑部分発作（Type IB）（66.7%）及び二次性全般化発作（Type IC）（64.8%）であった。全般発作（Type II）が発現した被験者の割合は 5.7%であった。分類不能のてんかん発作（Type III）が発現した被験者はいなかった。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、最も多かったてんかん

症候群分類は、症候性（49.5%）であった。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（表 3-15）。

3.1.3.2.3 試験開始時の併用抗てんかん薬－EP0118 試験及び N01258 試験

EP0118 試験で最も多く併用された AED は、CBZ（6 例、60.0%）であり、次いでクロバザム、LCM 及びペランパネル（各 3 例、30.0%）であった（EP0118 CSR Table 5.3）。

N01258 試験で最も多く併用された AED は LEV（38 例、36.2%）であり、次いで CBZ（35 例、33.3%）、LTG（28 例、26.7%）及び LCM（22 例、21.0%）であった。全体的に、試験開始時に併用された AED の割合はいずれの投与群でも同程度であった（N01258 CSR Table 6.6.1）。

3.2 全試験の有効性結果の比較

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

3.2.1.1 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）の結果を示した。

3.2.1.1.1 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－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率を表 3-16 に示した。

表 3-16 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）

Study/ treatment	% Reduction over PBO	95% CI for % reduction over PBO	p-value
EP0083 [a]			
PBO (N=147)	—	—	—
BRV 50mg/day (N=151)	24.5	[11.7, 35.5]	0.0005 [c]
BRV 200mg/day (N=148)	33.4	[21.9, 43.1]	<0.0001 [c]
Pool E1 [b]			
PBO (N=418)	—	—	—
BRV 20mg/day (N=161)	11.7	[−0.9, 22.7]	0.06741
BRV 50mg/day (N=161)	19.5	[8.0, 29.6]	0.00148
BRV 100mg/day (N=332)	24.4	[16.8, 31.2]	<0.00001
BRV 200mg/day (N=249)	24.0	[15.3, 31.8]	<0.00001

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CRF=case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=Levetiracetam; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)

a Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and effects for treatment, country, the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs, LEV status according to the CRF data, and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate.

b Parametric effects estimates and treatment group comparisons were based on ANCOVA with log-transformed [log (x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome, effects for treatment and study, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.

c Statistically significant with control of Type I error rate based on a Hochberg multiple comparison procedure.

Data sources: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.1, ISE Table 5.1

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.5%（p=0.0005）及び BRV 200mg/日群が 33.4%（p<0.0001）であり、統計学的に有意、かつ臨床的に重要であると考えられた。これらの結果は、BRV 20mg/日群を除くすべての BRV 投与群で統計学的に有意、かつ臨床的に重要な結果が得られた 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、高用量群（BRV 100mg/日群 24.4%、BRV 200mg/日群 24.0%）では同程度であった。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%）（表 3-16）。

3.2.1.1.2 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－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、LEV の使用状況別の 12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率を、それぞれ EP0083 CSR Amendment Table 7.2.5 及び ISE Table 5.1.3 に示した。

EP0083 試験では、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、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（EP0083 CSR Amendment Table 7.2.5）。LEV の使用歴の有無に関わらず、BRV 投与群でのすべての部分発作回数の減少率は臨床的に重要であると考えられた。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 でも治療期間の 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数値的に高かった（ISE Table 5.1.3）。Pool E1 の LEV の使用歴なしの被験者では、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/日群で 14.8%、BRV 50mg/日群で 26.1%、BRV 100mg/日群で 30.0%及び BRV 200mg/日群で 27.3%であった。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（14.8%）から BRV 100mg/日群（30.0%）まで用量依存的に高くなり、BRV 20mg/日群を除き、臨床的に重要であると考えられた（ISE Table 5.1.3）。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者では、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/日群で 7.3%及び BRV 50mg/日群で 5.1%であり、高用量群（BRV 100mg/日群 17.3%、BRV 200mg/日群 20.3%）ではより高い治療効果が認められた。高用量の BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は臨床的に重要であると考えられた（ISE Table 5.1.3）。

3.2.1.1.3 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－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率を表 3-17 に示した。Pool E1 での、12 週間の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの累積減少率は ISE Figure 1 に図で示されている。

表 3-17 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）

Study/ treatment	Median (min, max)	Median difference vs PBO	95% CI for median difference vs PBO	p-value
EP0083 [a]				
PBO (N=147)	21.3 (−123, 87)	—	—	—
BRV 50mg/day (N=151)	38.9 (−233, 100)	16.0	[6.2, 25.3]	0.0011
BRV 200mg/day (N=148)	46.7 (−1097, 100)	24.4	[14.8, 33.5]	<0.0001
Pool E1 [b]				
PBO (N=417)	17.2 (−496, 100)	—	—	—
BRV 20mg/day (N=161)	28.3 (−267, 100)	11.12	[3.6, 18.9]	0.00417
BRV 50mg/day (N=161)	34.7 (−185, 100)	16.3	[8.8, 24.0]	0.00004
BRV 100mg/day (N=332)	37.6 (−293, 100)	18.2	[11.5, 25.1]	<0.00001
BRV 200mg/day (N=249)	35.6 (−249, 100)	19.2	[12.3, 26.4]	<0.00001

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo
a Treatment group comparisons are based on the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Hodges Lehmann nonparametric effect estimates and corresponding two-sided 95% CIs are provided for the effect difference between each BRV treatment group and PBO.
b Hodges-Lehmann non-parametric effect estimates and corresponding 2-sided 95% confidence intervals are provided for the effect difference between each BRV treatment group and PBO. Treatment group comparisons are based on the Wilcoxon-Mann-Whitney test.
Data sources: EP0083 CSR Amendment Table 7.6.1, ISE Table 7.1

主要評価項目の結果（3.2.1.1.1 項）と一致して、EP0083 試験での治療期間の 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%）で高かった。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 16.0 及び BRV 200mg/日群が 24.4 であり、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要であった。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 でも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 での部分発作回数の観察期間からの減少率は、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、高用量群（BRV 100mg/日群 37.6%、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 及び BRV 200mg/日群が 19.2 であり、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要であると考えられた。EP0083 試験と Pool E1 の BRV 投与群の比較では、部分発作回数の観察期間からの減少率（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%）。

3.2.1.2 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。

3.2.1.2.1 治療に対する反応－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、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を表 3-18 に示した。

表 3-18 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（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）

Study/ treatment	50% Responder n/N (%)	Odds ratio (BRV vs PBO)	95% CI	p-value
EP0083 [a]				
PBO	28/147 (19.0)	—	—	—
BRV 50mg/day	62/151 (41.1)	3.079	[1.796, 5.278]	<0.0001
BRV 200mg/day	73/148 (49.3)	4.217	[2.459, 7.231]	<0.0001
Pool E1 [b]				
PBO	85/418 (20.3)	—	—	—
BRV 20mg/day	46/161 (28.6)	1.62	[1.0, 2.6]	0.04886
BRV 50mg/day	55/161 (34.2)	2.15	[1.3, 3.4]	0.00150
BRV 100mg/day	131/332 (39.5)	2.56	[1.8, 3.6]	<0.00001
BRV 200mg/day	94/249 (37.8)	2.27	[1.5, 3.3]	0.00003

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LEV=Levetiracetam; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Responder was defined as a participant with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency. Participants with zero seizure frequency per week at Baseline are considered as nonresponders.
a 95% CI of the responder for each treatment group was based on an exact method for the binomial distribution (Clopper-Pearson). Odds ratios and treatment group comparisons were based on a logistic regression model with effects for treatment, country, the four combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status according to the CRF data, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
b Odds ratios, CIs, and treatment group comparisons were based on a logistic regression model with effects for treatment and study, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
Data sources: EP0083 CSR Amendment Table 7.4.1 and ISE Table 6.1

EP0083 試験での治療期間の 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。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 であり、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意、かつ臨床的に重要であると考えられた。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 でも治療期間の 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 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が、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、高用量群（BRV 100mg/日群 39.5%、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 であり、BRV 20mg/日群を除くすべての BRV 投与群で臨床的に重要であると考えられた。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%）（表 3-18）。

以上の結果は主要評価項目の結果（3.2.1.1.1 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。

3.2.1.2.2 LEV の使用状況別の治療に対する反応－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、LEV の使用状況別の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートを、それぞれ EP0083 CSR Amendment Table 7.4.5 及び ISE Table 6.1.3 に示した。

EP0083 試験では、BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群及び PBO 群での治療期間の 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%）で高かった（EP0083 CSR Amendment Table 7.4.5）。LEV の使用歴の有無に関わらず、PBO 群に対する BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の 50%レスポンダーレートは臨床的に重要であると考えられた。PBO 群に対するオッズ比は、LEV の使用歴なしの被験者では BRV 50mg/日群が 2.665、BRV 200mg/日群が 3.407 であり、LEV の使用歴ありの被験者ではそれぞれ 5.545 及び 9.310 であった。これらの結果は Pool E1 の結果と一致しており、Pool E1 での 50%レスポンダーレートは PBO 群及びすべての BRV 投与群で LEV の使用歴なしの被験者が LEV の使用歴ありの被験者よりも高かった（ISE Table 6.1.3）。Pool E1 の LEV の使用歴なしの被験者では、50%レスポンダーレートが BRV 20mg/日群で 28.9%、BRV 50mg/日群で 37.2%、BRV 100mg/日群で 48.3%及び BRV 200mg/日群で 45.2%であり、PBO 群で 22.5%であった。Pool E1 では、50%レスポンダーレートが 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、高用量群（BRV 100mg/日群 48.3%、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 であり、BRV 20mg/日群を除くすべての BRV 投与群で臨床的に重要であると考えられた。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者では、50%レスポンダーレートが BRV 20mg/日群で 27.7%、BRV 50mg/日群で 27.1%、BRV 100mg/日群で 29.7%及び BRV 200mg/日群で 31.3%であり、PBO 群で 17.8%であった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV 20mg/日群が 1.30、BRV 50mg/日群が 1.30、BRV 100mg/日群が 2.08、BRV 200mg/日群が 2.25 であり、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群で臨床的に重要であると考えられた。

以上の結果は主要評価項目の結果（3.2.1.1.1 項）と一致していた。

3.2.1.3 カテゴリー別の減少率及び発作消失

3.2.1.3.1 カテゴリー別の観察期間からの減少率－EP0083 試験及び Pool E1

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、観察期間からの部分発作回数減少率のカテゴリー別の被験者割合を、それぞれ EP0083 CSR Table 7.7 及び ISE Table 8（Pool E1）に示した。

EP0083 試験では、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（3.4%）と比較して BRV 50mg/日群（14.6%）及び BRV 200mg/日群（17.6%）で高く、部分発作回数減少率が 50%以上 75%未満の被験者割合は、PBO 群（15.6%）と比較して BRV 50mg/日群（21.2%）及び BRV 200mg/日群（24.3%）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%、BRV 200mg/日群が 7.4%であった（EP0083 CSR Table 7.7）。これらの結果は Pool E1 のすべての BRV 投与群での PBO 群に対する結果と一致していた（ISE Table 8）。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%及び BRV 200mg/日群が 13.7%であった。部分発作回数減少率が 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%及び 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%及び BRV 200mg/日群が 6.0%であった。

以上の結果から、検討した用量での BRV の有効性が示された。

3.2.1.3.2 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

EP0083 試験（FAS）及び Pool E1 での、12 週間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表 3-19 に示した。

表 3-19 すべての発作型の発作消失被験者の割合（EP0083 試験、FAS 及び Pool E1）

Study	PBO	BRV (mg/day)			
		20	50	100	200
EP0083, N	147	NA	151	NA	148
Seizure free, n (%)	0	NA	7 (4.6)	NA	10 (6.8)
No seizures but discontinued [a, b], n (%)	0	NA	1 (0.7)	NA	1 (0.7)
Not seizure free, n (%)	147 (100)	NA	144 (95.4)	NA	138 (93.2)
Pool E1, N	418	161	161	332	249
Seizure free, n (%)	2 (0.5)	3 (1.9)	4 (2.5)	17 (5.1)	10 (4.0)
No seizures but discontinued [a], n (%)	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.9)	3 (1.2)
Not seizure free, n (%)	415 (99.3)	157 (97.5)	156 (96.9)	312 (94.0)	236 (94.8)

BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; NA=not applicable; PBO=Placebo
Note: All seizure types include partial onset seizures, generalized seizures, and unclassified seizures.
Note: Participants were defined as seizure free, if they did not have missing diary days and reported no seizures during the Treatment Period and have completed the Treatment Period.
a Discontinued during the 12-week Treatment Period.
b These participants are also included in the Not seizure free category not meeting 1 of the criteria for seizure freedom (having completed the Treatment Period).
Data sources: EP0083 CSR Table 7.8, ISE Table 9.1

EP0083 試験では、PBO 群と比較して BRV 50mg/日群及び 200mg/日群で発作消失被験者の割合が高かった。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%）（表 3-19）。

3.2.1.4 結論

部分発作に対する BRV の併用療法の有効性は、446 例の成人てんかん患者を対象にアジアで実施した多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験 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）に参加した成人てんかん患者 1321 例の併合解析（Pool E1）結果に基づき確立された。なお、N01358 試験には 7 例の日本人が参加した。

EP0083 試験では、部分発作を有する成人てんかん被験者に併用療法として BRV 50mg/日又は 200mg/日を漸増せずに投与した。N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験では、部分発作を有する成人てんかん被験者に併用療法として BRV 5mg/日（N01253 試験）、BRV 20mg/日、BRV 50mg/日（N01252 試験及び N01253 試験）、BRV 100mg/日（N01252 試験及び N01358 試験）又は 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、部分発作の治療薬として併用 AED に追加した時の BRV の有効性は、50mg/日～200mg/日に関して示された。

Pool E1（1321 例）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。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、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、26.2%の被験者が LEV の使用歴ありであった（EP0083 試験では LEV の使用歴のある被験者を全体の 30%に制限した）。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、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%及び 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%及び 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 の BRV 投与群は、BRV 20mg/日の用量では統計学的に有意な結果が得られず、臨床的に重要な効果は認められなかった。Pool E1 では、PBO 群と比較して BRV 50mg/日から 200mg/日までの用量で治療期間の 28 日あたりの部分発作回数に統計学的に有意、かつ臨床的に重要な観察期間からの減少が認められた。また、2 つの BRV 高用量群（BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群）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 に関して、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群のいずれも、US 及び EU の両方で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 の情報を収集した一方で、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。しかし、EP0083 試験での治療効果の差はわずかであり、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者で BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で得られた有効性の結果は臨床的に重要であると考えられた。Pool E1 の LEV の使用歴ありの被験者で得られた有効性の結果は、BRV 50mg/日群では数値的に低かったが、BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群では依然として臨床的に重要であると考えられた。これらの結果は、すべての評価項目（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 50%レスポンダーレート）で一致していた。

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 50mg/日～200mg/日を投与することの有効性が示された。

3.2.2 BRV の有効性結果の比較－静脈内投与（EP0118 試験及び N01258 試験）

3.2.2.1 部分発作回数

EP0118 試験の結果（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（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、また両試験とも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。なお、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、BRV の経口錠剤と静注用製剤の AUC は生物学的同等性の基準を満たしたが、C_{max} は基準を満たさなかった。ただし、安全性上の懸念は認められなかった（4.1.2.1 項）。

EP0118 試験及び N01258 試験では、一時的な代替療法として BRV IV 投与を行うことで、投与方法（新規又は切替え）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。これによって、新規又は経口投与が一時的に実施困難となった場合に切替え投与としての BRV 静注用製剤の使用が支持された。

3.3 部分集団での結果比較

3.3.1 部分集団での結果の比較－併用療法（EP0083 試験）

主要な有効性試験（EP0083 試験、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）ごとに部分集団での有効性を評価した。EP0083 試験での 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の解析結果は、次項で記述的に要約した。N01358 試験では 7 例の日本人被験者を無作為化したが（2.1.1.2 項）、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 N01358 CSR Listing 6.1 及び 2.1.1.2 項に示した。

3.3.1.1 年齢別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を年齢カテゴリー別で表 3-20 に示した。

表 3-20 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－年齢カテゴリー別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Age category (years)	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
<17	1	5	19.4	4	52.8
17 to <65	143	143	23.0	142	33.7
≥65	3	3	83.5	2	10.3

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each age category.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.3

いずれの BRV 投与群も、17 歳以上 65 歳未満での治療期間の 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（2.1.1.1 項）と一致していた。17 歳未満及び 65 歳以上の年齢カテゴリーに分類された被験者が少なかったことから、意味のある結論は導き出せなかった。

3.3.1.2 性別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を性別で表 3-21 に示した。

表 3-21 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－性別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Gender	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
Male	66	75	26.3	65	36.4
Female	81	76	23.3	83	31.1

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each gender.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.2

男性及び女性共に治療期間の 28 日あたりの部分発作回数は、PBO 群と比較していずれの BRV 投与群でも観察期間からの減少が認められ、全体集団の結果（2.1.1.1 項）とおおむね一致していた。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率に性別の差は認められず、男性及び女性での減少率は BRV 50mg/日群でそれぞれ 26.3%及び 23.3%、BRV 200mg/日群でそれぞれ 36.4%及び 31.1%であった。

3.3.1.3 国別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を国別で表 3-22 に示した。

表 3-22 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－国別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Country	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
Japan	33	31	12.5	32	29.4
China Mainland	26	31	34.3	28	38.6
Philippines	20	20	27.6	22	38.3
Thailand	49	48	21.2	48	34.4
Malaysia + Singapore + Taiwan	19	21	30.2	18	22.7

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each country/pooled country. Taiwan, Singapore, and Malaysia were pooled due to the small number of participants in each country.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.4

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（2.1.1.1 項）並びに中国、フィリピン、タイ及びその他の国の併合グループ（マレーシア、シンガポール及び台湾）の結果（その他の国の併合グループについては、BRV 50mg/日群の結果のみ）と比較して、いずれの BRV 投与群でも日本で低い傾向がみられた。日本人被験者での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は低かったが、得られたデータは日本人被験者でも BRV 投与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。

3.3.1.4 LEV の使用状況別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を LEV の使用状況別に表 3-23 に示した。

表 3-23 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－LEV の使用状況別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
LEV status	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
LEV naïve	107	109	26.8	113	35.0
Prior LEV use	40	42	20.5	35	29.5

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each LEV status category.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.5

3.2.1.1.2 項で述べたように、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、いずれの BRV 投与群でも 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数値的に高かった。しかし、その差はわずかで、PBO 群に対する減少率はいずれの BRV 投

与群でも臨床的に重要であると考えられた。したがって、これらの結果は、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者において、BRV の投与が有効であることを示すものであった。

3.3.1.5 酵素誘導作用を持つ抗てんかん薬の併用状況別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を、酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別に表 3-24 に示した。

表 3-24 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－酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
AED inducer status	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
Use of an inducer at study entry	87	92	26.5	87	29.2
No inducer at study entry	60	59	22.4	61	40.0

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each AED inducer status category.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.7

BRV 50mg/日群での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED の併用あり又は併用なしの被験者で同程度であった。BRV 200mg/日群での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED の併用ありの被験者と比較して、試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED の併用なしの被験者で高かった（併用あり 29.2%、併用なし 40.0%）。しかし、試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無に関わらず、PBO 群に対する減少率はいずれの BRV 投与群でも臨床的に重要であると考えられた。以上のことから、これらの結果は酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無に関わらず、BRV の使用を支持するものであった。

3.3.1.6 過去に使用した抗てんかん薬の剤数別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を過去に使用した AED の剤数別に表 3-25 に示した。

表 3-25 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－過去に使用した AED の剤数別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Number of previous AEDs	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
≤2	93	101	29.0	101	39.3
>2	54	50	13.4	47	17.1

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each number of previous AEDs category.
Note: Previous AEDs are defined as AEDs previously used but discontinued prior to study entry.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 7.2.6

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、いずれの BRV 投与群でも過去に使用した AED の剤数が 2 剤以下の被験者と比較して、2 剤超の被験者で低かった。しかし、いずれの BRV 投与群でも、過去に使用した AED の剤数が 2 剤超の被験者での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は 10%超であり、更に BRV 200mg/日群に無作為化された被験者では 17.1%であった。

3.3.1.7 ベースラインの発作型別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）をベースラインの発作型別に表 3-26 に示した。

表 3-26 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－ベースラインの発作型別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Baseline seizure type	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
Type IA	67	61	6.5	65	11.1
Type IB	107	106	21.4	105	27.6
Type IC	53	54	18.2	42	31.6

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted Type IA, Type IB, or Type IC POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline Type IA, Type IB, or Type IC POS frequency, respectively, as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each Baseline seizure type category.
Note: participants who experienced at least 1 seizure of Type IA, Type IB, or Type IC POS during the Baseline Period were included.
Data sources: EP0083 CSR Table 7.2.8.1, EP0083 CSR Amendment Table 7.2.8.2, EP0083 CSR Amendment Table 7.2.8.3

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、いずれの BRV 投与群でもベースラインの発作型が複雑部分発作（Type IB）又は二次性全般化発作（Type IC）の被験者と比較して、単純部分発作（Type IA）の被験者で低かった。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率が最も高かったのは、BRV 200mg/日群の二次性全般化発作（Type IC：罹患率及び死亡率の最も高いリスクに関連する部分発作の発作型）の発作型を有する被験者であった。

3.3.1.8 試験開始時の併用抗てんかん薬の剤数別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を試験開始時の併用 AED の剤数別に表 3-27 に示した。

表 3-27 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－試験開始時の併用 AED の剤数別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
Number of AEDs taken at study entry	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
1	66	50	35.4	49	43.1
2	81	101	16.2	99	29.2

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each number of AED taken at study entry category.
Note: AEDs taken at study entry are AEDs ongoing at study entry.
Data source: ISAP Table 7.2.9.J

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、いずれの BRV 投与群でも試験開始時の併用 AED の剤数が 1 剤の被験者と比較して、2 剤の被験者で低かった。しかし、いずれの BRV 投与群でも、試験開始時の併用 AED の剤数が 2 剤の被験者での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は 15%超であり、更に BRV 200mg/日群に無作為化された被験者では 29.2%であった。

3.3.1.9 試験開始時の併用抗てんかん薬別の有効性結果

EP0083 試験での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を試験開始時の併用 AED 別に表 3-28 に示した。

表 3-28 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－試験開始時の併用 AED 別（EP0083 試験、FAS）

	PBO	BRV 50mg/day		BRV 200mg/day	
AEDs taken at study entry	n	n	% Reduction over PBO	n	% Reduction over PBO
Valproate	44	68	36.4	65	42.0
Carbamazepine	50	46	38.7	40	31.5
Lamotrigine	32	32	9.5	36	25.9
Phenytoin	19	25	5.5	27	24.6
Topiramate	15	16	−32.7	16	37.4
Phenobarbital	18	16	27.8	8	2.1
Lacosamide	12	16	−5.2	13	35.0
Oxcarbazepine	10	10	−51.1	18	28.4
Perampanel	12	6	−6.8	7	−0.9

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Effect estimates and treatment group comparisons are based on ANCOVA with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment and log-transformed 28-day adjusted Baseline POS frequency as a continuous covariate. A separate ANCOVA model was applied to each AED term.
Note: AEDs taken at study entry are AEDs ongoing at study entry. Only terms of AEDs taken at study entry by 5% of participants or more in any treatment group are included in this table.
Data source: ISAP Table 7.2.10.J

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最も高かったのは、いずれの BRV 投与群でも、試験開始時に VPA 又は CBZ を併用していた被験者であった。試験開始時に LTG 又は PHT を併用していた被験者での治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 200mg/日群では 20%超及び BRV 50mg/日群では 10%未満であった。全体的な結果として試験開始時に AED を併用していた被験者に BRV を同時に投与した時、BRV が有

効であることが示唆された。試験開始時に TPM、フェノバルビタール（PB）、LCM、OXC 又はペランパネルを併用していた被験者数は各投与群で少なかったことから、これらの薬剤では意味のある結論は導き出せなかった。

3.3.1.10 EP0083 試験に基づく部分集団の解析の結論

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、性別又は試験開始時の酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無に関わらず、EP0083 試験で BRV 投与を受け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、全体集団の結果と一致していた。17 歳未満及び 65 歳以上の被験者データは限定的であり、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、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）に関する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 の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者、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. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 用量選択

4.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者での用量選択

4.1.1.1 併用療法

成人での BRV の推奨開始用量は 50mg/日である。しかし、用量は被験者の状態に応じて、最大 200mg/日まで調整可能である。忍容性に関して、開始用量から有効用量までの漸増は不要である。BRV の投与はすべて 1 日 2 回（均等投与）とする。

本邦において、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の併用療法での臨床用量は US 及び EU での臨床用量の範囲と同じであり、国内及び海外で実施した第 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 の結果に基づき決定された（M2.5.1.4 項）。

海外では、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（経口投与、錠剤）の有効性は、治療期間を 12 週間とした第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験 3 試験（N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）で評価した（1.2.1 項）。前述した試験では、初回から BRV を 5mg/日、20mg/日、50mg/日、100mg/日又は 200mg/日の用量で投与し、これらの用量に到達するまでの漸増投与はしなかった。この 3 つの主要な有効性試験のデータを併合した結果、US 及び EU では BRV 50mg/日、100mg/日及び 200mg/日で主要評価項目の解析で有効性が認められ、50mg/日～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。発作回数の減少が最も多かったのは BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群であった。年齢、性別、人種及び地域のカテゴリー間では有効性に重要な差は認められなかった（ISE 5.4 項）。副次有効性解析の結果でも、BRV 50mg/日、100mg/日及び 200mg/日の用量での有効性が裏付けられた。治療効果は、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者で認められ、酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無による影響も認められなかった（ISE 5.4.5 項、5.4.6 項及び 5.4.9 項）。LEV に BRV を追加することによって得られるベネフィットは示されなかった。忍容性に関して、開始用量から有効用量までの漸増は不要である。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）全体、高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE 及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合はすべての用量で低く、漸増投与はしなかったが、投与開始後 7 日間に発現割合の増加は認められなかった（ISS 6.3.1.3 項）。

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相の N01209 試験で得られた BRV の PK プロファイルは、白人健康成人男性に BRV 50mg/日を単回投与した試験の結果と一致していた（M2.7.2.2.2.1 項及び M2.7.2.3.6.2 項）。アジア人によくみられる 2 種類の CYP2C19 機能損失変異（*2 及び *3）に対する遺伝子型分析では、水酸化率の違いが明確になった。これによって、CYP2C19 が BRV の水酸化に関連する主な酵素であると結論付けられた。しかし、これに起因する BRV 濃度の上昇は穏やかであり、臨床的に重要ではないと考えられた。

部分発作を有する成人てんかん患者を対象に人種及び民族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）では、検討したすべての人種及び民族（黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカン先住民／アラスカ先住民、ヒスパニック／ラテン系、及び混血／その他）において、人種が血漿中 BRV のクリアランスに臨床的に重大な影響を及ぼすことはない（20%未満）ことが示された（M2.7.2.3.6.2 項）。

第 I 相及び海外第 III 相試験の結果を踏まえ、本邦及び他のアジア諸国において十分な発作コントロールが得られていない 16 歳以上のてんかん患者を対象に EP0083 試験を実施した。EP0083 試験では、US 及び EU で承認された最小用量及び最大用量である BRV 50mg/日及び 200mg/日をそれぞれ評価した。AED 1 剤又は 2 剤の併用療法で BRV を使用した結果、両用量とも部分発作回数の減少に有効であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群では、PBO 群と比較して、治療期間の発作回数に統計学的に有意、かつ臨床的に重要な減少が認められた。BRV 50mg/日及び BRV 200mg/日の投与後、性別、国、並びに過去に使用した AED の剤数及び試験開始時の併用 AED の剤数に関わらず、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。治療効果は、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者で認められ、酵素誘導作用を持つ AED の

併用の有無による影響も認められなかった。副次有効性解析の結果でも、BRV 50mg/日及び200mg/日の用量での有効性が裏付けられた。BRV を 50mg/日又は 200mg/日の用量で投与した時の忍容性は良好であり、EP0083 試験での安全性プロファイルは BRV で確立された全体的な安全性プロファイルと一致していた。両 BRV 投与群で多く認められた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎であった。EP0083 試験で得られた安全性データは M2.7.4 項に記載した。

4.1.1.2 単剤療法

BRV の単剤療法では、BRV を AED との併用療法として使用した時と同程度の有効性が得られることが予想され、用量調整は不要と考えられた。

US では、部分発作に対する BRV の併用療法の有効性の結果を単剤療法での使用に外挿した。また、BRV の単剤療法の用量を裏付けるために、部分発作を有する成人てんかん患者での Population PK 及び PK/PD モデリングを実施した（CL0257）（M2.7.2.1.1.2 項及び M2.7.2.3.8.4 項）。CL0257 では、CL0027 と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）からの PK データを統合した。また、12 剤の AED を BRV と併用するシミュレーションの結果から、BRV の単剤療法は BRV の併用療法に匹敵し、用量調整は不要と予想された。

本邦での新薬承認申請では、単剤療法での BRV 用量を裏付けるため、部分発作を有する日本人成人てんかん患者での Population PK 及び PK/PD モデリングを実施した（CL0532）。CL0532 では、CL0257 で開発したモデルに EP0083 試験データを追加して更新し、特に日本人集団に焦点を当てて、成人てんかん患者での BRV の単剤療法をシミュレーションで評価した（M2.7.2.1.1.2 項及び M2.7.2.3.8.5 項）。CL0532 の結果、日本人及び日本人以外の成人てんかん患者のいずれも、BRV の単剤療法と検討した AED との併用療法では同程度の有効性が得られると予想され、用量調整は不要と考えられた。

CL0532 のモデリング及びシミュレーションの結果から、単剤療法の PK プロファイルは併用療法と同様であると推定された。したがって、単剤療法後の安全性プロファイルも BRV の併用療法後の安全性プロファイルと同様であることが予想された。更に、BRV の単剤療法の安全性データは、N01276 試験及び N01306 試験の 2 試験で収集した（M2.7.4.1.1.1.2.2 項）。両試験共に、BRV を 50mg/日又は 100mg/日の用量で投与した時の忍容性は良好であり、予期しない安全性に関する懸念は特定されなかった。

また、本邦での LEV 及び LCM の開発経験から、部分発作を有する成人てんかん患者での BRV の併用療法の有効性結果を BRV の単剤療法の有効性評価に外挿することの更なる裏付けが得られている。本邦では、LEV 及び LCM は部分発作に対する併用療法及び単剤療法として承認されている。本邦で承認された部分発作に対する LEV 及び LCM の用法・用量は、併用療法又は単剤療法のいずれで使用する場合も同じであり、いずれの場合も有効性及び安全性に特段の違いは認められていない。また、BRV と同様のモデリング及びシミュレーション解析を LEV 及び LCM に対して実施した結果、BRV と同様の結論が得られた。LEV 及び LCM の開発経験を踏まえると、臨床試験並びにモデリング及びシミュレーション解析の結果は同様であった（詳細は、M1.13.2

項の 2018 年 12 月 13 日付の対面助言資料に示した）。前述した結果から、本邦でも併用療法の有効性結果を単剤療法に外挿することは可能であると考えた。

4.1.1.3 文献情報

部分発作を有する成人てんかん患者での用量選択を支持する文献情報を以下に示した。

Arnold et al, 2020 では、成人てんかん患者を対象に BRV 単剤療法への切替えを検討した N01276 試験及び N01306 試験の長期継続投与試験（N01315 試験）の結果が報告された。N01315 試験では BRV 100mg/日で投与を開始し、50mg/日～200mg/日の範囲で用量調整が可能であった。併用 AED の使用は許容された。N01315 試験には合計 108 例が組み入れられた。BRV の投与期間は、全体で 70 例（64.8%）が 12 ヵ月以上、56 例（51.9%）が 24 ヵ月以上であった（表 4-1）。また、BRV 単剤療法の継続期間は、42 例（38.9%）が 3 ヵ月以上、35 例（32.4%）が 6 ヵ月以上、及び 27 例（25.0%）が 12 ヵ月以上であった。組み入れられた 108 例のうち、79 例（73.1%）が試験を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分（37 例、34.3%）であり、次いで TEAE（16 例、14.8%）であった。98 例（90.7%）に 1 件以上の TEAE が認められた。主な TEAE（発現割合が 15%以上）は、痙攣（19 例、17.6%）、鼻咽頭炎（19 例、17.6%）、うつ病（18 例、16.7%）及び疲労（17 例、15.7%）であった。長期継続投与試験に組み入れられた 108 例中 50 例が BRV 単剤療法部分集団に含まれ、このうち 33 例（66.0%）では先行試験で TEAE が認められた。また、長期継続投与試験に参加後は、1～3 ヵ月目で 26 例（52.0%）、4～6 ヵ月目で 15 例（40.5%）、7～9 ヵ月目で 14 例（42.4%）及び 10～12 ヵ月目で 9 例（33.3%）に TEAE が認められた。長期継続投与試験の 1～3 ヵ月目で報告された主な TEAE（発現割合が 5%以上）は、疲労及び浮動性めまい（各 3 例、6.0%）であった。

表 4-1 投与期間（SS）

BRV total (N=108)	Patients completing specified duration of treatment, n (%)	Kaplan-Meier estimated retention rate (95% CI) [a]
3 months	96 (88.9)	88.9 (81.3, 93.5)
6 months	86 (79.6)	79.6 (70.7, 86.1)
12 months	70 (64.8)	64.8 (55.0, 73.0)
24 months	56 (51.9)	50.9 (41.2, 59.9)
36 months	49 (45.4)	45.4 (35.8, 54.4)
48 months	47 (43.5)	43.5 (34.1, 52.6)
60 months	42 (38.9)	38.9 (29.7, 47.9)
72 months	36 (33.3)	33.3 (24.6, 42.2)
84 months	15 (13.9)	27.2 (18.9, 36.2)
90 months	9 (8.3)	27.2 (18.9, 36.2)

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; SS=Safety Set
a Participants who discontinued from the study were analyzed as events on the last day of treatment with BRV. Participants who completed the study were censored on the last day of treatment with BRV.
Data source: Arnold et al, 2020

全体集団での長期有効性に関しては、BRV 投与期間が 6 ヵ月以上となった被験者のうち、33.7%（29/86 例）の被験者では BRV 投与下での発作消失期間が 6 ヵ月以上、25.6%（22/86 例）の被験者では発作消失期間が 12 ヵ月以上であった。BRV 投与下の発作消失期間が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 24.3%（17/70 例、12 ヵ月コホート）から 45.2%（19/42 例、60 ヵ月コホート）の範囲、発作消失期間が 12 ヵ月以上の被験者の割合は 10.0%（7/70 例、12 ヵ月コホート）

から 38.1%（16/42 例、60 ヵ月コホート）の範囲、発作消失期間が 24 ヵ月以上の被験者の割合は 10.7%（6/56 例、24 ヵ月コホート）から 21.4%（9/42 例、60 ヵ月コホート）の範囲であった（Arnold et al, 2020、Figure 3 参照）。

結論として、部分発作を有するてんかん患者を対象とした長期継続投与試験の結果から、被験者ごとに最大 200mg/日までの範囲で用量調整した BRV の長期安全性、忍容性及び有効性が裏付けられ、BRV 投与によって長期的に発作回数の減少が維持されることが示された。

Abraira et al, 2021 では、効果不十分又は副作用のために LEV を中止した被験者を対象に、BRV へのオーバーナイトスイッチ（BRV への切替えは、実臨床で外来患者の在宅治療として行われ、LEV と BRV の両薬剤の同時服用を避けるために即座に実施された）の安全性及び忍容性がレトロスペクティブに評価された。切替え時の LEV と BRV の用量比は 15：1～10：1 であった。本評価には合計 41 例が含まれた。31 例（75.6%）が焦点性てんかん、4 例が特発性全般てんかん、2 例が発達性てんかん性脳症、4 例が分類不能のてんかんであった。切替え時、15 例（36.6%）は LEV 単剤療法、26 例（63.4%）は LEV に加えて最大 4 剤の AED を併用していた。LEV の中止理由は、効果不十分が 22 例（53.6%）、AE が 27 例（65.9%）及びその両方（効果不十分及び AE）が 8 例（19.5%）であった。LEV の中止に至った副作用は、易刺激性又は攻撃的行動（15 例、36.6%）、抑うつ症状（10 例、24.4%）、傾眠状態（5 例、12.2%）及び浮動性めまい（1 例、2.4%）であった。BRV に切り替えた後、10 例（24.4%）に AE が認められた。1 年追跡した結果、73.2%の被験者が BRV 投与を継続していた。BRV の投与開始前には、25 例に精神医学的な AE が認められた。切り替える前の LEV 投与下では、15 例に易刺激性又は攻撃的行動が認められ、このうち 80%（12 例）の被験者では切り替えた後に症状が改善し、13.3%（2 例）の被験者では変化なし、6.7%（1 例）の被験者では症状の悪化がみられた（Abraira et al, 2021、Figure 1 参照）。また、切り替える前の LEV 投与下では、10 例に抑うつ症状が認められ、このうち 70%（7 例）の被験者では切り替えた後に症状が改善し、30%（3 例）の被験者では変化なしであった。その他の AE については、切り替える前に傾眠状態がみられた 5 例中 2 例が改善し、浮動性めまいの 1 例は変化なしであった。

結論として、移行期間を設けない LEV から BRV へのオーバーナイトスイッチ（用量比：15：1～10：1）は、安全かつ忍容性のある治療選択肢と考えられた。

Stephen and Brodie, 2021 では、てんかんクリニックを受診した患者を対象に、BRV 治療がどれほど最善であるかを理解すると共に、対象とした患者の転帰を評価することを目的に実施した監査の結果が報告された。本試験では、十分な発作コントロールが得られていないてんかん（すべての発作型）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした。以下に示す評価項目のいずれか 1 つが該当するまで、12～16 週間ごとに観察した［1）BRV 投与下で発作消失期間が 6 ヵ月以上、2）BRV 最大耐用量を投与下で 6 ヵ月間の発作減少率がベースラインと比較して 50%以上（レスポンダー）又は 50%未満（marginal benefit）、3）効果不十分、AE、又はその両方のために BRV を投与中止］。すべての被験者には BRV 25mg/日を 2 週間処方し、50mg/日に増量した。その後、BRV 200mg/日を目標用量の上限として臨床症状に応じて用量を調整した。併用 AED は中止、又は必要に応じて減量した。合計 108 例が組み入れられ、このうち 88 例が部分発作を有し、20 例が素因性全般てんかんを有していた。BRV 単剤療法は 12 例の結果に基づき確立された。12 例のうち、5 例は他の AED を中止し、7 例はそれまで実施していた他の療法を中止して BRV 単剤療法を開始した。全体として、BRV 投与を受けた 23 例（21.3%）では 6 ヵ月間にわた

って発作がみられず、BRV 用量の中央値（範囲）は 100mg/日（25mg/日～200mg/日）であった。発作がみられなかった被験者のうち、18 例は部分発作及び／又は二次性全般化発作、5 例は素因性全般てんかんであった。部分発作を有する 18 例のうち、6 例は BRV 単剤療法、12 例は他の AED との併用療法であった。BRV 単剤療法であった 12 例（このうち 3 例は素因性全般てんかん）のうち、8 例は発作なしであり、2 例は発作が 50%以上減少し、2 例では marginal benefit が認められた。108 例のうち、53 例（49.1%）は過去に LEV の処方を受けていた。53 例のうち、34 例（64.2%）では BRV の効果が認められ、6 例は発作消失状態が維持された。LEV を中止して BRV に切り替えた理由は、14 例が効果不十分、30 例が副作用及び 6 例がその両方であった。3 例では中止理由の記録がなかった。評価の結果、BRV は部分発作に対する併用療法及び単剤療法のいずれでも効果が認められ、忍容性プロファイルも良好であると結論付けられた。

Lattanzi et al, 2022 では、実臨床で BRV 併用療法を受けた 1029 例の成人患者を対象とした 12 ヵ月のレトロスペクティブの結果が報告された。本報告書では、過去に使用した AED の剤数が 1～2 剤の被験者（early add-on グループ、中央値：AED 2 剤）と 3 剤以上の被験者（late add-on グループ、中央値：AED 7 剤）の間で、有効性、BRV による治療継続率及び安全性を比較した。12 ヵ月時点での BRV の 1 日用量の中央値は、early add-on グループが 125mg（100～200mg）、late add-on グループが 200mg（100～200mg）であった。本試験には、焦点性てんかんを有する合計 1029 例が含まれ、このうち 176 例（17.1%）は早期追加治療として BRV 投与を受けた。early add-on グループでは、発作減少率及び BRV による治療継続率が late add-on グループと比較して高かった。発作に対する持続的効果は、ベースラインの発作回数（BRV 開始前 3 ヵ月間の月あたりの発作回数）から 50%以上減少し、発作減少の達成以降、BRV 投与を中止することなく 12 ヵ月の追跡調査期間を通して持続した場合と定義した。発作に対する持続的効果は、early add-on グループでは 97/161 例（60.3%）に認められ、late add-on グループでは 286/833 例（34.3%）に認められた（p>0.001）。発作消失の持続的効果は、ベースラインの発作回数（BRV 開始前 3 ヵ月間の月あたりの発作回数）から 100%減少し、発作消失の達成以降、BRV 投与を中止することなく 12 ヵ月の追跡調査期間を通して持続した場合と定義した。発作消失の持続的効果は、early add-on グループでは 51/161 例（31.7%）に認められ、late add-on グループでは 91/833 例（10.9%）に認められた（p>0.001）（Lattanzi et al, 2022、Figure 1 参照）。1 年間の試験期間中に early add-on グループの 29 例（16.5%）及び late add-on グループの 241 例（28.3%）が BRV を中止した（p=0.001）。AE は、BRV 投与を受けた early add-on グループの 38.7%及び late add-on グループの 28.5%の被験者で認められ、重症度は全体的に軽度であった。結論として、部分発作を有する被験者での BRV 併用療法は、BRV を早期（early add-on）又は晩期（late add-on）追加したいずれの場合でも有効、かつ忍容性は良好であった。

Brandt et al, 2023 では、部分発作を有する成人てんかん患者（16～80 歳）を対象に BRV 併用療法を検討した無作為化、二重盲検、PBO 対照試験である N01358 試験（BRV 100mg/日、200mg/日又は PBO）及びそれに続く長期継続投与試験である N01379 試験（BRV 150mg/日で投与を開始し、その後は 50mg/日～200mg/日の範囲で用量調整）のデータを併合した post-hoc 解析の結果が報告された。解析の目的は、焦点性てんかんを有する成人患者における BRV 併用療法での BRV 長期継続率、中止理由、有効性、安全性、及び健康に関連する生活の質（HRQoL）を、生涯に使用した AED（life time AED）の剤数別に評価することであった。二重盲検期に BRV を初回投与された被験者（BRV 投与群に無作為化された被験者）又は長期継続投与試験で BRV を初回投与された被験者（PBO 群に無作為化された被験者）での BRV 初回投与日以降のデータを、life time

AED の剤数別（1～2 剤、3～4 剤、5～6 剤、7 剤以上）に評価した。合計 740 例が二重盲検期又は長期継続投与試験で BRV 併用療法を受け、life time AED の剤数は 102 例（13.8%）が 1～2 剤、154 例（20.8%）が 3～4 剤、156 例（21.1%）が 5～6 剤、及び 328 例（44.3%）が 7 剤以上であった。life time AED の剤数が多い被験者ほどてんかん発症時の年齢が低く、てんかん罹病期間が長く、また観察期間の発作回数が多かった。Kaplan-Meier 曲線で推定した BRV 投与の 12 ヵ月継続率は全体集団で 70.8%であり、life time AED の剤数別では 83.2%～65.9%の範囲であった。BRV 投与の 36 ヵ月継続率は全体集団で 53.2%であり、life time AED の剤数別では 63.0%～44.1%の範囲であった（Brandt et al, 2023、Figure 1A 参照）。BRV 投与継続率は life time AED の剤数が 1～2 剤の被験者で最も高く、life time AED の剤数が多くなるほど減少した。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、全体集団で 49.6%であり、life time AED の剤数別では 76.3%～39.6%の範囲であった。50%レスポンダーレートは全体集団で 49.6%であり、life time AED の剤数別では 66.7%～39.8%の範囲であった。75%レスポンダーレートは全体集団で 28.3%であり、life time AED の剤数別では 51.0%～19.6%の範囲であった。これらの有効性の結果は、life time AED の剤数が 1～2 剤の被験者で最も高かった。

全体集団の TEAE 発現割合は 88.6%であり、life time AED の剤数別では 84.4%～90.5%の範囲であった。TEAE の発現割合に関して、life time AED の剤数別の群間差は認められなかった。全体集団の TEAE による BRV の中止割合は 15.1%であった。また、life time AED の剤数別では 7.8%～20.1%の範囲であり、life time AED の剤数が多いほど増加した。

結論として、有効性及び安全性の結果は life time AED の剤数が 1～2 剤の被験者で最も良好であった。ただし、BRV 併用療法の長期的なベネフィットは life time AED の剤数が 7 剤以上の被験者でも認められた。

なお、本解析では QOLIE-31-P で HRQoL を評価した。「発作の心配」及び「日常活動／社会生活」のサブスケールでは、QOLIE-31-P スコアの平均値に観察期間からの大幅な改善が認められた。24 ヵ月時点では、life time AED の剤数が 1～2 剤及び 3～4 剤の被験者で不安及びうつのスクリーニング尺度の「不安」のサブスケールスコアに改善が認められた（Brandt et al, 2023、Supplementary Figure 5 参照）。

4.1.1.4 用量選択の結論

結論として、前述した結果から、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日本人成人てんかん患者に対する BRV の単剤療法及び併用療法の用法・用量として「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200mg を超えない範囲で適宜増減できる。」とすることが支持された。推奨用量での BRV 投与によってんかんコントロールが改善し、安全性プロファイルも良好であった。

4.1.2 BRV 静注用製剤による一時的な代替療法の用量選択

BRV 経口投与から IV 投与に切り替える場合：

BRV IV 投与の推奨用量は経口投与時の 1 日用量及び投与回数と同一とすべきであり、1 回あたり 2～15 分かけて IV 投与する。

BRV 経口投与に先立ち IV 投与する場合：

BRV IV 投与の推奨用量は 50mg/日を 1 日 2 回（均等投与）であり、1 回あたり 2～15 分かけて IV 投与する。

どちらの場合も患者の状態に応じて BRV の用量を調整してもよい。1 日最大用量は 200mg/日とする。

4.1.2.1 BRV 経口製剤から BRV 静注用製剤への切替え

BRV 静注用製剤の使用は、BRV 臨床開発プログラムに含めた 4 つの臨床試験［健康成人を対象とした 3 試験（N01256A 試験、N01256B 試験及び EP0007 試験）及びてんかん患者を対象とした 1 試験（N01258 試験、2.1.5.2 項）によって裏付けられた。また、臨床薬理試験（N01256A 試験及び EP0007 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（M2.7.1.2.2.2 項、M2.7.1.2.2.3 項及び M2.7.1.3.3.1 項）。

前述した試験データに加えて、本新薬承認申請では臨床薬理試験 1 試験（EP0117 試験）及び第 III 相試験 1 試験（EP0118 試験、2.1.5.1 項）で得られたバイオアベイラビリティデータを含めた。

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験である EP0117 試験では、BRV 100mg（静注用製剤）を 2 分間急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与した時の曝露量が、BRV 100mg（錠剤）を経口投与した時と同程度であることが示された。錠剤に対する静注用製剤の $AUC_{(0-t)}$及び AUC の比の 90% CI は、生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%に含まれた。しかし、C_{max} は生物学的同等性の基準を満たさず、錠剤よりも静注用製剤を投与後の C_{max} の方が高かった。静注用製剤の使用に関して、安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.1.3.3.1 項）。EP0117 試験に関する詳細は M2.7.1.2.2.1 項に記載した。

EP0118 試験は日本人成人てんかん患者を対象とし、BRV の経口投与から IV 投与に切替え後は、BRV 静注用製剤（50mg/日～200mg/日）を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 1 日 2 回、5 日間投与した（2.1.5.1 項）。発作回数のパターンは、8 週間の観察期間と 5 日間の治療期間でばらつきが認められたが、全体としては個々の被験者で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 週間前と比較して差がなかった。EP0118 試験では発作に関連する TEAE 又は SAE は認められなかった（EP0118 CSR Listing 3.2）。BRV 静注用製剤［12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 1 日 2 回投与］の忍容性は全般的に良好であった。全体的な安全性プロファイルは、EP0085 試験（継続中、長期継続投与試験）及び BRV 全体で確立された安全性プロファイルと一致していた（EP0118 CSR 8.11 項及び 11.2 項）。BRV 経口投与から BRV IV 投与に切り替えた時の有効性及び安全性に特段の懸念は認められなかった。

N01258 試験では、被験者間のばらつきが大きく投与群間で意味のある比較ができなかったが、投与方法（新規投与又は切替え投与で BRV 静注用製剤を急速投与又は点滴投与）に関わらず、すべての被験者で評価期間の発作回数の平均値は観察期間から減少した。投与方法に関わらず、BRV 治療の忍容性は良好であった。TEAE プロファイルは、これまでの BRV 試験での結果と一

致しており、投与方法（新規投与又は切替え投与で BRV 静注用製剤を急速投与又は点滴投与）に関わらず、おおむね同様の結果であった（N01258 CSR 10.11 項及び 12.2 項）。

結論として、成人てんかん患者で BRV を経口投与から IV 投与に切り替える場合、用量調整は不要であり、同用量で継続することが可能である。

4.1.2.2 BRV 経口製剤に先立つ BRV 静注用製剤の使用

併用療法

EP0117 試験では、BRV IV 投与から開始した日本人健康成人男性での PK プロファイルが、BRV の IV 投与時と経口投与時で同様であることを確認した。部分発作を有するてんかん患者を対象とした N01258 試験では、BRV IV 投与から開始した安全性 IV 解析対象集団で評価期間の発作回数の平均値が観察期間から減少したことを確認した（N01258 CSR Table 8.1.4）。また、N01258 試験では、導入期間に PBO 投与を受け、評価期間に移行した後に BRV 静注用製剤の投与を受けた被験者（すなわち、BRV 経口投与を受けていない被験者）での安全性上の懸念は認められなかった。したがって、併用療法として BRV を IV 投与する場合、経口投与時と同用量で使用することが可能である。

単剤療法

単剤療法としての BRV 経口投与の有効性は、BRV の併用療法の有効性データを単剤療法での使用に外挿して評価した。臨床薬理試験（N01256A 試験及び EP0007 試験）では、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。また、EP0117 試験では、BRV IV 投与から開始した日本人健康成人男性での PK プロファイルが、BRV の IV 投与時と経口投与時で同様であることを確認した。したがって、成人てんかん患者に対する単剤療法として BRV を IV 投与から開始する場合、経口投与時と同用量で使用することが可能である。

4.1.2.3 文献情報

BRV IV 投与の有効性及び安全性に関して臨床試験から得られる情報量は限られるため、PubMed を用いた文献検索を実施した。

検索式：epilepsy AND (injection OR infusion OR IV) AND (Brivaracetam OR Briviact OR ucb34714)

PubMed レビュー論文の文献リストをマニュアル検索することによって、追加情報を入手した。

初回 PubMed 検索では 35 件が検索結果に表示され、マニュアル検索で更に 4 件が追加された。以下の除外基準を適用した結果、5 件が残った（表 4-2）。

除外基準：（i）原データのないレビュー論文、（ii）てんかん重積状態等適応外使用の試験、（iii）非臨床（動物）試験又は薬理試験、（iv）英語以外の公表文献、及び（v）小児試験

また、以下の 3 件の公表文献は、以下に示す理由のため、ここでは詳細に検討しなかった。

- Yamamoto et al, 2022（No.3）：EP0117 試験（参考資料）で報告している。
- Klein et al, 2016（No.4）：N01258 試験（参考資料）で報告している。
- Brandt et al, 2020（No.5）：N01256 試験及び EP0007 試験（いずれも参考資料）で報告している。

表 4-2　BRV IV 投与に関する文献検索結果

No.	Author	No. of participants	Age	Indications: purpose
1	Beaty et al, 2021	90 (360 for LEV)	Adults (≥18 years)	To compare the clinical outcomes, costs, and healthcare resource utilization between participants with seizures treated with iv BRV and those with iv LEV within the hospital setting
2	Reed et al, 2020	9 (7 completed both parts)	Adult (range 18-42)	Treatment of photosensitive epilepsy (time to eliminate the electroencephalogram photoparoxysmal response)
3	Yamamoto et al, 2022	24	Adults	Characterization of the bioavailability, safety, and tolerability of BRV 100 mg iv bolus and 15-min infusion versus oral reference tablet in healthy Japanese participants (EP0117)
4	Klein et al, 2016	105 randomized; 103 completed	Adults	To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of adjunctive iv BRV administered as a bolus or infusion to adults with epilepsy (N01258)
5	Brandt et al, 2020	153 (104 patients and 49 healthy participants)	Adults	Data for BRV administered iv (25-150mg doses) were pooled separately from 1 Phase 3 study (N01258) and 2 clinical pharmacology studies (N01256 and EP0007)

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; LEV=Levetiracetam

BRV IV 投与に関する文献

Beaty et al, 2021（No.1）では、発作を有する成人患者を対象に、病院診療で LEV IV 投与を受けた患者との比較で、BRV IV 投与（ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無は問わない）を受けた患者での臨床転帰、費用及び医療資源の活用が報告された。対象の患者に投与された BRV 及び LEV の用量は明記されていなかった。450 例（BRV IV 群 90 例、LEV IV 群 360 例）で解析された。集中治療室（ICU）に入院した被験者のおおよその割合は BRV IV 群及び LEV IV 群でそれぞれ 14.4%及び 24.2%（$p<0.05$）（以下同順）、すべての理由による 30 日以内の再入院の割合はそれぞれ 1.1%及び 6.4%（$p=0.06$）、及び発作に関連する 30 日以内の再入院の割合はそれぞれ 0%及び 4.2%（$p<0.05$）であり、いずれの割合も BRV IV 群が低かった。BRV IV 群と LEV IV 群の間で、入院費用の総額（それぞれ$13,715 及び$13,419、$p=0.91$）、挿管を必要とした割合（それぞれ 0%及び 1.1%、$p=0.59$）、及び院内死亡の割合（それぞれ 4.4%及び 3.9%、$p=0.77$）はいずれも同程度であった。その他の安全性及び有効性に関する転帰は検討されなかった。著者らは、BRV IV 群での ICU に入院した割合、挿管を必要とした割合及び発作に関連する 30 日以内の再入院の割合はいずれも LEV IV 群より低い又は同程度であったことから、病院での発作管理として BRV IV 投与が LEV IV 投与の代替となり得ると結論付けた。

Reed et al, 2020（No.2）では、光過敏性発作を有する成人てんかん患者 9 例を対象に BRV IV 投与の効果の即効性が報告された。本論文は、BRV IV 投与の適応外使用について詳述したもので

あったが、成人てんかん患者に推奨用量（100mg）を投与した時の安全性データが要約されていた。著者らは、IV 投与後の光突発反応（PPR）の消失までの時間を主要評価項目として、BRV 100mg の IV 投与と LEV 1500mg の IV 投与の結果を比較した。混合効果モデル時間解析では、PPR の消失までの時間（中央値）は、LEV 投与時（7.5 分）と比較して BRV 投与時（2 分）で早かった。患者内の BRV：LEV 時間比の中央値は 0.39（95% CI：0.16～0.91）であり、PPR の消失までの時間は BRV が 61%速かった（p=0.039）。BRV IV 投与では 11 エピソード及び LEV IV 投与では 4 例の被験者で、PPR が 2 分以内に完全に消失した。BRV 投与後に 4 例及び LEV 投与後に 2 例で軽度の一過性の頭部ふらふら感がみられた。また、LEV 投与後に 4 例で浮動性めまいがみられた。その他の TEAE（FDA 報告義務のある高度な TEAE 又は SAE を含む）は認められなかった。AE の発現件数、種類及び重症度は、BRV IV を 5 分間で投与した患者と 15 分間で投与した患者の間で差は認められなかった。著者らは、光過敏性発作を有するてんかん患者において、EEG の薬力学的バイオマーカーである PPR の消失は、LEV 投与時と比較して BRV 投与時でより早く認められると結論付けた。BRV を投与した時の PPR の消失までの時間の中央値は、推定等効果用量（mg）の LEV を投与した時よりも 5.5 分速かった。

BRV IV 投与に関する文献のまとめ

BRV の IV 投与に関する公表文献は、特に他の領域で承認されている適応症に関連しているため、限られている。前述した文献では、病院診療下での LEV IV 投与と比較して、BRV IV 投与で ICU 入院、挿管及び発作に関連する 30 日以内の再入院の調整済みオッズが低いことが示された。また、光過敏性発作を有する成人てんかん患者 9 例を対象とした過去の試験では、LEV IV 投与時と比較して BRV IV 投与時で EEG にて薬力学的作用が早く実証された。ほとんどの患者で、LEV IV 投与時と比較して BRV IV 投与時で EEG 反応が早かった。BRV 100mg の IV 投与による新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

結論として、公表データから、BRV 経口投与が一時的に困難となった場合に、経口製剤と同用量で BRV 静注用製剤を安全に使用できることが示唆された。

4.1.2.4 BRV 静注用製剤による一時的な代替療法の用量選択の結論

結論として、BRV 静注用製剤の使用によっても BRV 経口投与と同様の発作コントロールが期待でき、経口投与が一時的に不可能な場合に用いることができる可能性がある。BRV 静注用製剤は、BRV 経口製剤と同じ用量、同じ投与回数で IV 投与することとしている。

4.2 薬物－疾患間作用

4.2.1 肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での血漿中 BRV の AUC は、健康被験者と比較して、それぞれ 50%、57%及び 59%増加した。C_{max} に変化は認められなかった。

N01111 試験の結果から、肝機能障害を有する被験者では腎クリアランスに明確な変化はないが、主に腎以外のクリアランスの低下によって BRV の体内動態に変化が生じることが示された。肝機能障害の程度に関わらず、BRV の代謝クリアランスの低下によって同程度（50%～

60%）の BRV 曝露量の増加につながった。肝機能障害は、BRV の主要な代謝経路のバランスを阻害すると考えられた（M2.7.2.3.6.4 項）。正常な肝機能を有する被験者と同じ曝露量が得られる用量は、正規化したクリアランスと同じ比率である必要がある（健康被験者よりも 24%～35%低い用量。すなわち、正常な肝機能を有する被験者での最大推奨用量が BRV 200mg/日であれば、約 150mg/日に相当する）。

軽度、中等度又は重度の慢性肝疾患を有する被験者では、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%増加した。したがって、肝機能障害を有する患者集団では開始用量を選択する際に注意することが強く推奨されるが、曝露量の増加の程度は、体系的な用量調整が必要なほどではなかった。

4.2.2 腎機能障害

BRV 200mg を単回経口投与後の C_{max} 及び V_z/F は、腎機能障害によって変動しなかった。重度腎機能障害を有する被験者では、AUC は増加（+21%）し、CL/F は減少（−18%）した。BRV は蛋白結合率が低いため、腎機能障害が BRV の体内動態に及ぼす影響はほとんどない（M2.7.2.2.4.2 項）。

腎機能障害を有する患者での用量調整は不要である。BRV の腎排泄は大きくないため、透析で大量に除去されることは想定されない。一方、3 種類の循環代謝物は腎排泄されるため、透析によって速やかに除去されることが想定される。透析中の末期腎不全患者でのデータはない。

4.3 薬物－薬物間作用

4.3.1 抗てんかん薬

BRV と市販の AED との間の薬物間相互作用の可能性は、臨床薬理試験で評価された。選択された AED の血漿中濃度の平均値は、血漿中 CBZ エポキシド濃度が BRV の投与量に依存して上昇し、BRV 400mg/日で約 2 倍になったこと（可逆的な効果）を除いて、BRV のいずれの投与量を併用してもおおむね影響を受けなかった（M2.7.2.2.5.1.1.2 項）。逆に、血漿中 BRV 濃度は定常状態の CBZ との併用で 29%低下した（M2.7.2.2.5.1.1.1 項）。

部分発作を有する成人てんかん患者を対象に BRV の併用療法を検討した試験で得られた BRV PK データで Population PK モデリングを実施した（CL0028、M2.7.2.3.8.1 項）。肝酵素誘導作用のある AED（CBZ、PHT 及び PB）との併用は、BRV のクリアランス増加に関連した。

CL0178（N01114 試験、N01193 試験、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験の後ろ向きメタアナリシス）では、BRV とその他の AED の PK 相互作用を検討した（M2.7.2.3.8.2 項）。CBZ、LCM、LTG、LEV、10-ヒドロキシカルバゼピン、PB、PHT、プレガバリン、TPM、VPA 及びゾニサミドの血漿中濃度に対する BRV の明確な影響は認められなかった。血漿中 CBZ エポキシド濃度は BRV 50mg/日、100mg/日及び 200mg/日の用量でそれぞれ 37%、62%及び 98%上昇し、BRV の用量依存的な影響が認められた。併用 AED の使用に対する用量調整は不要と考えられた。

4.3.2 その他の薬物

BRV の加水分解は、non-CYP 依存性アミダーゼに媒介される。BRV の水酸化は、主に CYP2C19 を介した副次的な消失経路であると考えられる。CYP を介した酸化が BRV の排泄の一部を担っている。

したがって、CYP 阻害剤の併用が BRV の曝露量に重大な影響を及ぼすことは考えにくい。CYP450 誘導剤であるリファンピシンの併用は、血漿中 BRV 濃度を 45%低下させると考えられる（M2.7.2.3.7.1.2.4 項）。リファンピシンを処方する際は、リファンピシンの投与開始時に BRV を増量し、リファンピシンの投与終了時に BRV を減量することに考慮すること。CYP3A 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤によって BRV 濃度が大きく変動することはなかった。in-vitro アッセイでは、CYP 阻害剤（CYP1A、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 等）及びトランスポーター阻害剤（P 糖蛋白質、乳癌耐性蛋白質、多剤耐性蛋白質）は、BRV の分布に重大な影響を及ぼさなかった。

4.3.3 経口避妊薬

BRV（100mg/日）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg を含有）との併用では、BRV は経口避妊薬の両物質の PK に影響を及ぼさなかった。BRV 400mg/日（1 日推奨用量の 2 倍）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg を含有）との併用で排卵抑制は認められなかったが、エストロゲン及びプロゲスチンの AUC はそれぞれ 27%及び 23%減少した（M2.7.2.3.7.1.2.3 項）。経口避妊薬による BRV の PK への影響は認められなかった。低用量の経口避妊薬を用いた試験は実施していない。

4.3.4 アルコール

BRV とアルコールの相互作用を、健康被験者を対象とした EP0041 試験で検討した（M2.7.2.3.7.2 項）。EP0041 試験では、アルコールが BRV の PK に影響を及ぼすことはなく、BRV もアルコールの PK に影響を及ぼさなかった。しかし、BRV によって精神運動機能、注意力及び記憶に対するアルコールの作用が増強した。

4.4 食事の影響

食事が BRV のバイオアベイラビリティ及び PK に及ぼす影響を、カプセル封入した BRV 原薬を高脂肪朝食後又は空腹時に投与した食事の影響評価試験で評価した（M2.7.2.2.5.3.1 項）。また、N01287 試験では臨床開発に用いた 50mg 錠で食事の影響を検討した（M2.7.2.2.5.3.2 項）。N01075 試験では食事によって BRV の C_{max} が 28%低下し、N01287 試験では BRV の C_{max} が 37%低下したが、AUC の結果から吸収の程度には影響しないことが示された。BRV を投与する際、食事の有無は考慮不要である。

4.5 推奨用法・用量のまとめ

部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法及び単剤療法として、BRV を 50mg/日から 200mg/日までの用量で投与することの有効性が示された。忍容性に関して、開始用量から有効用量までの漸増は不要と考えられた。

推奨用量は 50mg/日である。個々の被験者の反応に基づき、1 日最大用量は 200mg/日まで調整可能である。

腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。

BRV と CYP450 誘導作用のある AED（CBZ、PHT 及び PB）との併用で、定常状態での血漿中 BRV 濃度がそれぞれ 26%、21%及び 19%低下した（M2.7.2.3.8.1 項）。

CYP 阻害剤又はトランスポーター阻害剤との併用によって、BRV の曝露量に重大な影響が及ぶことは考えにくい。CYP 誘導剤であるリファンピシンによって、血漿中 BRV 濃度が 45%低下した。リファンピシンを処方する際は、リファンピシンの投与開始時に BRV を増量し、リファンピシンの投与終了時に BRV を減量することに考慮すること（M2.7.2.3.7.1.2.4 項）。

BRV の推奨用量では経口避妊薬の血漿中濃度に影響を及ぼさなかったことから、BRV による避妊作用への影響はないと考えられた。経口避妊薬による血漿中 BRV 濃度の変動は認められなかった（M2.7.2.3.7.1.2.3 項）。

5. 効果の持続、耐薬性

BRV の長期有効性は EP0085 試験のデータに基づき評価した（直接登録された被験者のデータは除く。5.1 項）。また、N01379 試験の日本人被験者 7 例から得られたデータも示した。N01358 試験から N01379 試験に参加した日本人被験者 7 例は、試験完了後に EP0085 試験に参加した。

現在までに、合計 207 例（EP0083 試験から参加した 166 例、N01379 試験から参加した 7 例及び直接登録された 34 例を含む）が EP0085 試験で BRV の投与を受けた。アジア人での 24 週間（約 6 ヵ月間）の曝露データは、本新薬承認申請に含めた EP0085 試験の第 1 回中間 CSR（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に示した。すべての日本人被験者が BRV を少なくとも 48 週間（約 12 ヵ月）投与された時点の曝露データは、EP0085 試験の第 2 回中間 CSR（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に示した。

5.1 試験対象集団

5.1.1 長期継続投与試験での適格性基準

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に、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 試験に直接登録した（EP0085 1st Interim CSR 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（表 5-1）。直接登録グループは、主に日本人被験者での 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、本概要では直接登録グループのデータは提示のみで、詳細な検討は実施していない。

表 5-1　主な選択基準／除外基準の違い（EP0085 試験の直接登録被験者及び EP0083 試験）

	EP0085 試験（直接登録被験者）	EP0083 試験
選択基準	· 過去 10 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する EEG が認められた患者。過去 10 年間の EEG について、適切な検査結果が入手できない場合は、スクリーニング来院時に EEG 検査を実施し、検査結果を登録来院の前に入手しなければならない。	· 過去 5 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する EEG が認められた患者。過去 5 年間の EEG について、適切な検査結果が入手できない場合は、観察期間中に EEG 検査を実施し、検査結果を Visit 3 の前に入手しなければならない。
	· BRV の投与前 8 週間に、ILAE 分類（1981）に基づく部分発作が 1～7 回認められた患者。	· 8 週間の観察期間中に、ILAE 分類（1981）に基づく部分発作が 8 回以上あり、かつ観察期間中 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者。
	· 1 剤以上の併用可能な AED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用 AED としてカウントした。	· 1 剤又は 2 剤の併用可能な AED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用 AED としてカウントした。
	—	· Visit 1 前の 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。 · Visit 1 の 4 週間以上前（PB、PHT 及びプリミドンの場合は 12 週間以上前）から、併用可能な AED を一定かつ最適な用量で服用し、VNS による一定の治療を受け、試験期間全体を通してそれらを一定して継続すると予想される患者。
除外基準	—	· LEV を併用中の患者。 · Visit 1 前の 90 日以内に LEV を使用した患者。

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; EEG=Electroencephalogram; ILAE=International League Against Epilepsy; LEV=Levetiracetam; PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; VNS=Vagus nerve stimulation

Data sources: EP0085 1st Interim CSR Section 3.3, EP0083 CSR Section 3.3

5.1.2　長期継続投与試験での被験者の内訳－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

第 1 回データカットオフ時点の EP0085 試験での被験者の内訳（SS）を表 5-2 に示した。

表 5-2　第 1 回データカットオフ時点の被験者の内訳（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Ongoing participants	48 (88.9)	90 (80.4)	138 (83.1)	4 (57.1)	27 (79.4)	169 (81.6)
Completed study [a]	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	6 (11.1)	22 (19.6)	28 (16.9)	3 (42.9)	7 (20.6)	38 (18.4)
Reasons for discontinuation						
Adverse event	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
Lack of efficacy	2 (3.7)	7 (6.3)	9 (5.4)	1 (14.3)	1 (2.9)	11 (5.3)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	2 (5.9)	9 (4.3)
Other	1 (1.9)	6 (5.4)	7 (4.2)	2 (28.6)	1 (2.9)	10 (4.8)
Started Evaluation Period [b]	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Reached 6 months of Evaluation Period	44 (81.5)	83 (74.1)	127 (76.5)	7 (100)	21 (61.8)	155 (74.9)
Reached 12 Months of Evaluation Period	28 (51.9)	52 (46.4)	80 (48.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	90 (43.5)
Reached 18 Months of Evaluation Period	21 (38.9)	39 (34.8)	60 (36.1)	6 (85.7)	0	66 (31.9)
Reached 24 Months of Evaluation Period	19 (35.2)	34 (30.4)	53 (31.9)	5 (71.4)	0	58 (28.0)
Reached 30 Months of Evaluation Period	16 (29.6)	26 (23.2)	42 (25.3)	5 (71.4)	0	47 (22.7)
Reached 36 Months of Evaluation Period	12 (22.2)	17 (15.2)	29 (17.5)	4 (57.1)	0	33 (15.9)
Reached 42 Months of Evaluation Period	7 (13.0)	12 (10.7)	19 (11.4)	4 (57.1)	0	23 (11.1)
Reached 48 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	8 (7.1)	14 (8.4)	4 (57.1)	0	18 (8.7)
Reached 54 Months of Evaluation Period	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	4 (57.1)	0	11 (5.3)
Reached 60 Months of Evaluation Period	0	0	0	4 (57.1)	0	4 (1.9)
Started Down-Titration Period [c]	6 (11.1)	18 (16.1)	24 (14.5)	3 (42.9)	6 (17.6)	33 (15.9)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	6 (11.1)	20 (17.9)	26 (15.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	36 (17.4)

BRV=Brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; PBO=Placebo; SS=Safety Set

a A participant was considered as completed if this participant completed all scheduled visits as defined in the protocol or converted to commercial BRV.

b A participant was considered to have started the Evaluation Period if the participant entered Visit 1 of EP0085.

c A participant was considered to have started the Down-Titration Period if the participant had an EDV and had ≥1 dose of BRV after the EDV date.

d A participant was considered to have entered the Study Drug-Free Period if the participant had ≥1 contact after the date of the last BRV dose.

Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.1

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、EP0083 試験から参加した 166 例（PBO 群 54 例、BRV 群全体 112 例）、N01379 試験から参加した 7 例及び直接登録された 34 例を含む合計

207 例が EP0085 試験で BRV の投与を受けた。EP0085 試験に参加し、SS に含まれた 207 例のうち、第 1 回データカットオフ時点で 169 例（81.6%）が試験を継続し、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%）であり、次いでその他の理由（10 例、4.8%）及び同意撤回（9 例、4.3%）であった。試験を中止した被験者の割合及び主な試験の中止理由は、被験者のグループ間でおおむね同様であった。なお、N01379 試験から参加した被験者は 7 例と少なかったことから、データにみられる差の解釈には注意が必要である。第 1 回データカットオフ時点で 207 例が評価期間に移行し、155 例（74.9%）が評価期間の 6 ヵ月目に到達し、半数近くの 90 例（43.5%）が評価期間の 12 ヵ月目に到達した（表 5-2）。

前述したように、N01379 試験に参加した 766 例のうち、7 例は N01358 試験から参加した日本人被験者であった（N01379 CSR Addendum Listing 1.1.2.1）。すべての日本人被験者は N01379 試験を完了し、試験完了後に EP0085 試験に参加した。

第 2 回データカットオフ時点の EP0085 試験での被験者の内訳（SS）を表 5-3 に示した。

表 5-3　第 2 回データカットオフ時点の被験者の内訳（EP0085 試験、SS）

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Ongoing participants	44 (81.5)	83 (74.1)	127 (76.5)	4 (57.1)	26 (76.5)	157 (75.8)
Completed study [a]	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	10 (18.5)	29 (25.9)	39 (23.5)	3 (42.9)	8 (23.5)	50 (24.2)
Adverse event	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
Lack of efficacy	4 (7.4)	12 (10.7)	16 (9.6)	1 (14.3)	1 (2.9)	18 (8.7)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	0	3 (8.8)	12 (5.8)
Other	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	1 (2.9)	12 (5.8)
Started Evaluation Period [b]	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Reached 6 months of Evaluation Period	52 (96.3)	101 (90.2)	153 (92.2)	7 (100)	29 (85.3)	189 (91.3)
Reached 12 Months of Evaluation Period	40 (74.1)	72 (64.3)	112 (67.5)	6 (85.7)	19 (55.9)	137 (66.2)
Reached 18 Months of Evaluation Period	27 (50.0)	48 (42.9)	75 (45.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	85 (41.1)
Reached 24 Months of Evaluation Period	20 (37.0)	38 (33.9)	58 (34.9)	5 (71.4)	0	63 (30.4)
Reached 30 Months of Evaluation Period	19 (35.2)	32 (28.6)	51 (30.7)	5 (71.4)	0	56 (27.1)
Reached 36 Months of Evaluation Period	16 (29.6)	24 (21.4)	40 (24.1)	4 (57.1)	0	44 (21.3)
Reached 42 Months of Evaluation Period	11 (20.4)	14 (12.5)	25 (15.1)	4 (57.1)	0	29 (14.0)
Reached 48 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	11 (9.8)	17 (10.2)	4 (57.1)	0	21 (10.1)
Reached 54 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	8 (7.1)	14 (8.4)	4 (57.1)	0	18 (8.7)

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Reached 60 Months of Evaluation Period	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	4 (57.1)	0	10 (4.8)
Reached 66 Months of Evaluation Period	0	0	0	4 (57.1)	0	4 (1.9)
Started Down-Titration Period [c]	9 (16.7)	22 (19.6)	31 (18.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	41 (19.8)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	8 (14.8)	25 (22.3)	33 (19.9)	3 (42.9)	8 (23.5)	44 (21.3)

BRV=brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; particip.=participants; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
a A participant was considered as completed if this participant completed all scheduled visits as defined in the protocol or converted to commercial BRV.
b A participant was considered to have started the Evaluation Period if the participant entered Visit 1 of EP0085.
c A participant was considered to have started the Down-Titration Period if the participant had an EDV and had ≥1 dose of BRV after the EDV date.
d A participant was considered to have entered the Study Drug-Free Period if the participant had ≥1 contact after the date of the final BRV dose.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.1

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、EP0083 試験から参加した 166 例（PBO 群 54 例、BRV 群全体 112 例）、N01379 試験から参加した 7 例及び直接登録された 34 例を含む合計 207 例が EP0085 試験で BRV の投与を受けた。EP0085 試験に参加し、SS に含まれた 207 例のうち、第 2 回データカットオフ時点で 157 例（75.8%）が試験を継続し、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%）であり、次いで同意撤回及びその他の理由（各 12 例、5.8%）であった。なお、N01379 試験から参加した被験者は 7 例と少なかったことから、データにみられる差の解釈には注意が必要である。第 2 回データカットオフ時点で 207 例が評価期間に移行し、189 例（91.3%）が評価期間の 6 ヵ月目に到達し、137 例（66.2%）が評価期間の 12 ヵ月目に到達した（表 5-3）。

5.1.3 長期継続投与試験での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－EP0085 試験

特に明記しない限り、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は先行試験で収集したデータに基づき要約した。EP0085 試験（SS）での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、以降のセクションで全体及びグループ別に示した。先行試験で収集したデータとして、N01379 試験から EP0085 試験に参加した日本人被験者 7 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は EP0085 試験のグループの中で示した。

5.1.3.1 人口統計学的特性－EP0085 試験

EP0085 試験での人口統計学的特性（SS）を全体及びグループ別に表 5-4 に示した。

表 5-4 人口統計学的特性（EP0085 試験、SS）

Demographic variable/ statistic	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Age (years)						
Mean (SD)	34.5 (11.6)	35.8 (13.5)	35.4 (12.9)	40.7 (10.9)	42.2 (18.6)	36.7 (14.1)
min, max	17, 60	16, 78	16, 78	24, 57	17, 91	16, 91
Age category (years), n (%)						
<17	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
17 to <65	54 (100)	107 (95.5)	161 (97.0)	7 (100)	30 (88.2)	198 (95.7)
≥65	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	4 (11.8)	8 (3.9)
Gender, n (%)						
Male	22 (40.7)	59 (52.7)	81 (48.8)	4 (57.1)	15 (44.1)	100 (48.3)
Female	32 (59.3)	53 (47.3)	85 (51.2)	3 (42.9)	19 (55.9)	107 (51.7)
Racial group, n (%)						
Asian	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Country, n (%)						
Japan	32 (59.3)	59 (52.7)	91 (54.8)	7 (100)	34 (100)	132 (63.8)
China	22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	0	0	75 (36.2)
Weight (kg)						
Mean (SD)	60.55 (14.30)	61.41 (13.14)	61.13 (13.49)	69.71 (24.15)	60.41 (11.19)	61.30 (13.61)
min, max	40.1, 108.5	40.0,100.0	40.0, 108.5	53.0, 121.0	41.5, 91.3	40.0, 121.0
Height (cm)						
Mean (SD)	162.20 (7.23)	164.14 (7.60)	163.51 (7.52)	167.89 (4.30)	160.88 (8.92)	163.23 (7.76)
min, max	145.0, 181.8	150.0, 185.0	145.0, 185.0	162.5, 173.5	141.7, 174.0	141.7, 185.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	22.885 (4.457)	22.696 (4.094)	22.757 (4.203)	24.486 (7.293)	23.427 (4.526)	22.926 (4.373)
min, max	15.84, 37.99	15.63, 35.57	15.63, 37.99	19.62, 40.20	16.90, 35.21	15.63, 40.20
BMI category (kg/m^2), n (%)						
<18.5	4 (7.4)	15 (13.4)	19 (11.4)	0	3 (8.8)	22 (10.6)
18.5 to <25	38 (70.4)	67 (59.8)	105 (63.3)	5 (71.4)	22 (64.7)	132 (63.8)
25 to <30	7 (13.0)	24 (21.4)	31 (18.7)	1 (14.3)	5 (14.7)	37 (17.9)
30 to <40	5 (9.3)	6 (5.4)	11 (6.6)	0	4 (11.8)	15 (7.2)
≥40	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BMI=Body mass index, BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.1

EP0085 試験組入れ時の SS での年齢の平均値（範囲）は 36.7 歳（16～91 歳）であった。全体及び各グループのほとんどの被験者は、17 歳以上 65 歳未満の年齢カテゴリーに含まれた。全体の性別の割合は男性（48.3%）及び女性（51.7%）で同程度であり、被験者のグループ間でもおおむね同程度であった。EP0085 試験に参加した被験者はいずれもアジア人であり、多くが日本人（63.8%）であった。36.2%が中国人で、いずれも EP0083 試験から参加した被験者であった。体重の平均値は 61.30kg、身長の平均値は 163.23cm、BMI の平均値は 22.926kg/m^2 であり、被験者のグループ間でも各項目の平均値はおおむね同程度であった。

5.1.3.2 ベースラインの疾患特性－EP0085 試験

EP0085 試験でのベースラインの疾患特性（SS）を全体及びグループ別に表 5-5 に示した。

表 5-5　ベースラインの疾患特性（EP0085 試験、SS）

Baseline characteristic/ statistics	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Number of previous AEDs, n (%)						
0-1	23 (42.6)	43 (38.4)	66 (39.8)	2 (28.6)	10 (29.4)	78 (37.7)
2-4	18 (33.3)	43 (38.4)	61 (36.7)	0	13 (38.2)	74 (35.7)
≥5	13 (24.1)	26 (23.2)	39 (23.5)	5 (71.4)	11 (32.4)	55 (26.6)
Seizure types experienced during the Baseline Period, n (%) [a]						
Partial seizures (I)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Simple partial seizures (IA)	28 (51.9)	47 (42.0)	75 (45.2)	4 (57.1)	6 (17.6)	85 (41.1)
Complex partial seizures (IB)	39 (72.2)	87 (77.7)	126 (75.9)	5 (71.4)	27 (79.4)	158 (76.3)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	14 (25.9)	35 (31.3)	49 (29.5)	1 (14.3)	4 (11.8)	54 (26.1)
Generalized seizures (II)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Unclassified epileptic seizures (III)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Baseline POS Frequency						
Type I seizures frequency						
n	54	112	166	7	34	207
Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.09 (198.83)	34.67 (165.91)	28.61 (26.82)	2.06 (0.94)	29.11 (149.04)
Median (min, max)	9.67 (4.0, 341.0)	9.98 (3.8, 2107.0)	9.98 (3.8, 2107.0)	25.00 (4.3, 82.5)	2.00 (0.5, 3.5)	7.59 (0.5, 2107.0)
Type IA seizures						
n	28	47	75	4	6	85
Mean (SD)	18.29 (37.22)	57.88 (240.58)	43.10 (191.98)	25.16 (27.71)	2.08 (1.02)	39.36 (180.60)
Median (min, max)	6.00 (0.5, 194.4)	10.32 (0.5, 1660.0)	8.84 (0.5, 1660.0)	16.39 (2.4, 65.5)	2.25 (0.5, 3.5)	8.00 (0.5, 1660.0)
Type IB seizures						
n	39	87	126	5	27	158
Mean (SD)	18.88 (53.75)	17.77 (50.69)	18.11 (51.44)	15.34 (10.68)	1.89 (0.97)	15.25 (46.34)
Median (min, max)	6.50 (0.5, 341.0)	5.00 (0.5, 447.0)	5.50 (0.5, 447.0)	17.00 (4.3, 26.1)	2.00 (0.5, 3.5)	4.50 (0.5, 447.0)
Type IC seizures						
n	14	35	49	1	4	54
Mean (SD)	9.14 (18.81)	3.21 (3.41)	4.90 (10.55)	NA	1.63 (0.75)	4.99 (10.38)
Median (min, max)	2.25 (1.0, 72.7)	2.11 (0.5, 16.0)	2.11 (0.5, 72.7)	NA (22.9, 22.9)	1.50 (1.0, 2.5)	2.06 (0.5, 72.7)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s); SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Previous AEDs were AEDs taken at any time and discontinued prior to entry into the previous double-blind study for rollover participants or prior to entry into EP0085 for direct enrollers.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the previous core study of EP0083 and N01358. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure type information collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration.
a Participants may be counted in more than 1 category.
Data sources: EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.4.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.5.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.1.1

過去に使用した AED の剤数が 1 剤以下の被験者の割合は 37.7%、2～4 剤は 35.7%、5 剤以上は 26.6%であった（表 5-5）。過去に使用した AED の剤数の分布は、N01379 試験グループを除き、被験者のグループ間でおおむね同程度であった。N01379 試験グループでは、過去に使用した

AED の剤数が 5 剤以上の被験者の割合（71.4%）が最も高く、2～4 剤の被験者はいなかった。ベースラインで、SS に含まれるすべての被験者に部分発作（Type I）が発現し、その多くは複雑部分発作（Type IB）（76.3%）に分類され、次いで単純部分発作（Type IA）（41.1%）及び二次性全般化発作（Type IC）（26.1%）が多かった。観察期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数の中央値（範囲）は、7.59 回（0.5～2107.0 回）であった。部分発作（Type I）回数の中央値にみられる被験者のグループ間の差は、先行試験での発作に関連する選択基準の違いに起因すると考えられた（EP0085 1st Interim CSR 7.4.2.2 項）。

5.1.3.3 試験開始時の併用抗てんかん薬－EP0085 試験

EP0085 試験で、試験開始時にいずれかのグループで 5%以上の被験者が併用していた AED（SS）を全体及びグループ別に表 5-6 に示した。

表 5-6 試験開始時にいずれかのグループで 5%以上の被験者が併用していた AED（EP0085 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Preferred drug name	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
At least 1 AED medication	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Carbamazepine	19 (35.2)	36 (32.1)	55 (33.1)	6 (85.7)	8 (23.5)	69 (33.3)
Lamotrigine	14 (25.9)	33 (29.5)	47 (28.3)	2 (28.6)	9 (26.5)	58 (28.0)
Valproate	12 (22.2)	33 (29.5)	45 (27.1)	2 (28.6)	11 (32.4)	58 (28.0)
Lacosamide	11 (20.4)	22 (19.6)	33 (19.9)	0	19 (55.9)	52 (25.1)
Perampanel	9 (16.7)	9 (8.0)	18 (10.8)	0	16 (47.1)	34 (16.4)
Topiramate	4 (7.4)	18 (16.1)	22 (13.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	29 (14.0)
Oxcarbazepine	7 (13.0)	20 (17.9)	27 (16.3)	0	0	27 (13.0)
Phenytoin	2 (3.7)	12 (10.7)	14 (8.4)	0	3 (8.8)	17 (8.2)
Levetiracetam	0	0	0	0	12 (35.3)	12 (5.8)
Clobazam	2 (3.7)	6 (5.4)	8 (4.8)	0	3 (8.8)	11 (5.3)
Zonisamide	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	4 (11.8)	11 (5.3)
Clonazepam	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	3 (8.8)	10 (4.8)
Phenobarbital	3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	4 (11.8)	9 (4.3)
Acetazolamide	0	0	0	0	3 (8.8)	3 (1.4)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; EV=Entry Visit; PBO=Placebo; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary

Note: Antiepileptic drugs ongoing at the time of study entry during the previous double-blind study for rollover participants or during the EV for direct enrollers were included.

Note: Valproate includes valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin includes phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital includes phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that can be grouped by bromazepam, alprazolam, cloxazolam, diazepam group, chlordiazepoxide, clonazepam, clobazam, lorazepam, clotiazepam, temazepam, and clorazepate were considered the same AED at the group level. Combination AEDs were not considered for grouping.

Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.3.1

試験開始時に最も多く併用された 3 剤の AED は、CBZ（69 例、33.3%）、LTG 及び VPA（各 58 例、28.0%）であった。試験開始時に多く併用された AED の種類は、被験者のグループ間でおおむね同様であった。ただし、他のグループと比較して、N01379 試験グループでは CBZ（85.7%）を併用していた被験者の割合が高く、直接登録グループでは LCM（55.9%）、ペランパネル（47.1%）及び LEV（35.3%）を併用していた被験者の割合が高かった（表 5-6）。

5.2 長期投与時の有効性評価項目の結果

一部の被験者が効果不十分のために非盲検試験を中止したため、時間経過に伴う有効性の増加が想定される。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で効果不十分のために試験を中止した被験者の割合はわずか 5.3%であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で効果不十分のために試験を中止した被験者の割合は 8.7%であった。

5.2.1 長期投与時の有効性評価項目の結果－併用療法

5.2.1.1 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）

EP0085 試験での第 1 回データカットオフ時点の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験から EP0085 試験に参加した被験者では先行試験の観察期間、EP0085 試験に直接登録された被験者では治験薬初回投与の 8 週間前と定義した）からの減少率（FAS）を、評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）別に表 5-7 に示した。なお、60 ヵ月後までの結果（FAS）は EP0085 1st Interim CSR Table 5.2.1 に示した。

表 5-7 第 1 回データカットオフ時点の評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 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、FAS）

Efficacy time interval	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Evaluation Period						
n	54	112	166	7	34	207
Mean (SD)	47.4 (39.5)	29.2 (73.1)	35.1 (64.6)	46.6 (61.0)	−159.0 (641.9)	3.6 (273.3)
Median	57.9	37.0	45.8	67.0	−19.0	40.9
min, max	−80, 100	−497, 100	−497, 100	−72, 100	−3691, 100	−3691, 100
Month 1-3						
n	54	106	160	7	30	197
Mean (SD)	46.1 (49.0)	23.0 (99.0)	30.8 (85.9)	50.7 (58.3)	−173.4 (725.3)	0.4 (299.0)
Median	58.1	38.3	45.0	66.1	−16.7	42.6
min, max	−165, 100	−661, 100	−661, 100	−67, 100	−3918, 100	−3918, 100
Month 4-6						
n	42	79	121	7	20	148
Mean (SD)	34.6 (56.7)	41.4 (47.9)	39.0 (51.0)	54.4 (63.4)	−53.0 (178.7)	27.3 (86.2)
Median	49.1	44.5	44.6	83.7	3.1	44.5
min, max	−154, 100	−133, 100	−154, 100	−78, 100	−584, 100	−584, 100
Month 7-9						
n	32	63	95	6	10	111
Mean (SD)	37.5 (46.4)	36.8 (50.2)	37.0 (48.7)	77.0 (26.0)	−188.0 (259.1)	18.9 (109.1)
Median	49.2	37.8	43.3	85.3	−132.6	41.4
min, max	−102, 100	−92, 100	−102, 100	35, 100	−709, 100	−709, 100
Month 10-12						
n	28	51	79	6	4	89
Mean (SD)	47.7 (39.7)	39.5 (50.0)	42.4 (46.6)	63.4 (34.7)	−150.2 (266.0)	35.2 (77.9)
Median	56.3	44.0	52.9	64.5	−89.3	49.8
min, max	−50, 98	−124, 100	−124, 100	20, 100	−522, 100	−522, 100

Efficacy time interval	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207

BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 5.2.1

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%であり、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（表 5-7）。

EP0085 試験での第 2 回データカットオフ時点の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）を、評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0085 試験で BRV を初回投与してから）別に表 5-8 に示した。なお、66 ヵ月後までの結果（FAS）は EP0085 2nd Interim CSR Table 5.2.1 に示した。

表 5-8　第 2 回データカットオフ時点の評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 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、FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	47.2 (38.4)	30.8 (74.4)	36.1 (65.2)	46.6 (61.1)	−162.0 (643.6)	3.9 (274.5)
	Median	58.2	39.7	48.4	67.0	−21.2	42.4
	Min, max	−82, 100	−497, 100	−497, 100	−72, 100	−3691, 100	−3691, 100
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	46.1 (49.0)	23.0 (99.0)	30.8 (85.9)	50.7 (58.3)	−173.4 (725.3)	0.4 (299.0)
	Median	58.1	38.3	45.0	66.1	−16.7	42.6
	Min, max	−165, 100	−661, 100	−661, 100	−67, 100	−3918, 100	−3918, 100
Months 4 to 6	n	52	101	153	7	29	189
	Mean (SD)	39.3 (53.3)	42.9 (49.4)	41.7 (50.6)	54.4 (63.4)	−42.9 (157.7)	29.2 (82.8)
	Median	51.6	45.4	46.7	83.7	12.9	44.7
	Min, max	−154, 100	−133, 100	−154, 100	−78, 100	−584, 100	−584, 100
Months 7 to 9	n	50	99	149	6	27	182
	Mean (SD)	42.3 (45.9)	43.2 (49.8)	42.9 (48.4)	77.0 (26.0)	–81.6 (198.1)	25.5 (98.1)
	Median	57.6	52.7	54.4	85.3	−24.4	51.9
	Min, max	−102, 100	−117, 100	−117, 100	35, 100	−709, 100	−709, 100
Months 10 to 12	n	39	72	111	6	19	136
	Mean (SD)	49.8 (40.2)	40.6 (70.2)	43.8 (61.3)	63.4 (34.7)	−55.8 (158.1)	30.8 (87.6)
	Median	60.0	49.2	56.1	64.5	−24.4	50.4
	Min, max	−55, 100	−394, 100	−394, 100	20, 100	−522, 100	−522, 100

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Months 13 to 15	n	29	57	86	6	9	101
	Mean (SD)	46.4 (42.7)	44.8 (49.7)	45.3 (47.2)	61.6 (38.5)	−126.9 (217.6)	31.0 (90.8)
	Median	52.9	49.1	50.3	64.6	−86.7	49.1
	Min, max	−50, 100	−136, 100	−136, 100	5, 100	−522, 100	−522, 100
Months 16 to 18	n	27	48	75	6	4	85
	Mean (SD)	48.4 (39.0)	43.1 (55.1)	45.0 (49.7)	69.9 (26.4)	−230.6 (492.1)	33.8 (120.0)
	Median	53.3	57.4	55.6	67.0	−32.2	55.6
	Min, max	−71, 100	−156, 100	−156, 100	42, 100	−958, 100	−958, 100

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation

Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.

Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.

Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.

Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.

Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 5.2.1

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%であり、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（表 5-8）。

N01379 試験では、BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 6 例で、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%）（N01379 CSR Addendum Listing 7.1.3）。このうち 4 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 ヵ月間隔の減少率が、上昇又はおおむね維持された。

5.2.1.2 治療に対する反応－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験での第 1 回データカットオフ時点の評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0083 試験の BRV を初回投与してから）別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 5-9 に示した。なお、60 ヵ月後までの結果（FAS）は EP0085 1st Interim CSR Table 5.3.1 に示した。

表 5-9　第 1 回データカットオフ時点の評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（EP0085 試験、FAS）

Efficacy time interval	EP0083 PBO n/N (%)	EP0083 BRV All n/N (%)	EP0083 Total n/N (%)	N01379 n/N (%)	Direct enrollers n/N (%)	All participants n/N (%)
All participants (N=207)						
Evaluation Period	30/54 (55.6)	45/112 (40.2)	75/166 (45.2)	4/7 (57.1)	10/34 (29.4)	89/207 (43.0)
Month 1-3	31/54 (57.4)	45/106 (42.5)	76/160 (47.5)	4/7 (57.1)	8/30 (26.7)	88/197 (44.7)
Month 4-6	21/42 (50.0)	34/79 (43.0)	55/121 (45.5)	5/7 (71.4)	7/20 (35.0)	67/148 (45.3)
Month 7-9	16/32 (50.0)	29/63 (46.0)	45/95 (47.4)	5/6 (83.3)	2/10 (20.0)	52/111 (46.8)
Month 10-12	16/28 (57.1)	24/51 (47.1)	40/79 (50.6)	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)	44/89 (49.4)

BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo
Note: 50% responder (n) was defined as a participant with a ≥50% reduction in seizure frequency from the Baseline Period over the post-Baseline period.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Note: Percentages were based on the number of participants who performed the seizure assessment at each time point.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 5.3.1

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、EP0083 試験 PBO 群グループが 55.6%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 40.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 45.2%、及び N01379 試験グループが 57.1%であった。各グループでの 50%レスポンダーレートは、N01379 試験グループではグループに含まれる被験者数が少なかったため、ばらつきが大きかったが、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（表 5-9）。

EP0085 試験での第 2 回データカットオフ時点の評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔（EP0083 試験の BRV を初回投与してから）別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 5-10 に示した。なお、66 ヵ月後までの結果（FAS）は EP0085 2nd Interim CSR Table 5.3.1 に示した。

表 5-10　第 2 回データカットオフ時点の評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（EP0085 試験、FAS）

Efficacy time interval	EP0083 placebo n/N (%)	EP0083 BRV all n/N (%)	EP0083 total n/N (%)	N01379 n/N (%)	Direct enrollers n/N (%)	All particip. n/N (%)
All participants (N=207)						
Evaluation Period	32/54 (59.3)	49/112 (43.8)	81/166 (48.8)	4/7 (57.1)	11/34 (32.4)	96/207 (46.4)
Months 1 to 3	31/54 (57.4)	45/106 (42.5)	76/160 (47.5)	4/7 (57.1)	8/30 (26.7)	88/197 (44.7)
Months 4 to 6	27/52 (51.9)	47/101 (46.5)	74/153 (48.4)	5/7 (71.4)	9/29 (31.0)	88/189 (46.6)
Months 7 to 9	29/50 (58.0)	51/99 (51.5)	80/149 (53.7)	5/6 (83.3)	7/27 (25.9)	92/182 (50.5)
Months 10 to 12	24/39 (61.5)	36/72 (50.0)	60/111 (54.1)	3/6 (50.0)	5/19 (26.3)	68/136 (50.0)
Months 13 to 15	15/29 (51.7)	28/57 (49.1)	43/86 (50.0)	3/6 (50.0)	3/9 (33.3)	49/101 (48.5)
Months 16 to 18	14/27 (51.9)	26/48 (54.2)	40/75 (53.3)	4/6 (66.7)	1/4 (25.0)	45/85 (52.9)

Efficacy time interval	EP0083 placebo n/N (%)	EP0083 BRV all n/N (%)	EP0083 total n/N (%)	N01379 n/N (%)	Direct enrollers n/N (%)	All particip. n/N (%)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants

Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.

Note: A 50% responder (n) was defined as a participant with a ≥50% reduction in seizure frequency from the Baseline Period over the post-Baseline period.

Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.

Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.

Note: Percentages were based on the number of participants who performed the seizure assessment at each time point.

Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 5.3.1

第 2 回データカットオフ時点の評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、EP0083 試験 PBO 群グループが 59.3%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 43.8%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 48.8%、及び N01379 試験グループが 57.1%であった。16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、N01379 試験グループでは被験者数が少ないことから 50%レスポンダーレートにばらつきが認められたが、その他のいずれのグループでも 50%レスポンダーレートはおおむね維持された（表 5-10）。

N01379 試験では、BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 4 例が、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（N01379 CSR Addendum Listing 7.1.3）。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。

5.2.1.3 発作消失－EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験（FAS）での第 1 回及び第 2 回データカットオフ時点の評価期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合をそれぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 5.5.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 5.5.1 に示した。

第 1 回データカットオフ時点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、EP0083 試験 PBO 群グループが 4.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 13.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、及び N01379 試験グループが 28.6%であった。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.1%、及び N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験 PBO 群グループでは発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

第 1 回データカットオフ時点の評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合も、同様の結果であった（EP0085 1st Interim CSR Table 5.4.1）。

第 2 回データカットオフ時点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、EP0083 試験 PBO 群グループが 7.7%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 12.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 11.1%、及び N01379 試験グループが 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。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、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験 PBO 群グループで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 2 回データカットオフ時点の評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合も、同様の結果であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 5.4.1）。

N01379 試験では、BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 2 例で、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被験者が認められた。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（N01379 CSR Addendum Listing 7.1.4）。

5.3 離脱作用

主要な PBO 対照試験 4 試験では、投与を中止した被験者に対する用量漸減スケジュールを設けていたが、ほとんどの被験者（86.7%～91.1%）は試験を継続又は長期継続投与試験若しくは MAP（EP0083 試験のみ）に参加した。したがって、離脱作用を評価するための情報は限られており、正式な評価は実施しなかった。用量漸減スケジュールは 1～4 週間であった。

5.4 結論

第 1 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、合計 207 例が EP0085 試験で BRV 投与を受けた。日本人被験者 7 例が N01358 試験から N01379 試験に参加し、N01379 試験を完了後に EP0085 試験に参加した。一部の被験者が効果不十分のために非盲検試験を中止したため、時間経過に伴う有効性の増加が想定される。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で効果不十分のために試験を中止した被験者の割合はわずか 5.3%であった。

EP0085 試験では、第 2 回データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、合計 207 例が BRV 投与を受けた。第 2 回データカットオフ時点で効果不十分のために試験を中止した被験者の割合は 8.7%であった。

長期投与時の有効性データは、部分発作を有する被験者に対する長期の BRV の併用療法の有効性を裏付けている。

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。いずれのグループも部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は 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。いずれのグループも部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は 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。

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。いずれのグループも評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは 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。いずれのグループも評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは 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 試験では、BRV 投与を受けた日本人被験者 7 例のうち 6 例で、全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少が認められた。

総括すると、前述した結果から、各評価時点を完了した被験者では BRV の治療効果が経時的に維持されることが示された。また、中止時の有効性に関する情報は限られているが、BRV を中止後に発作回数が増加したことを示すデータは認められなかった。

6. 付録

6.1 有効性を評価した臨床試験の要約

部分発作を有する成人てんかん患者を対象に BRV の併用療法を実施した主要な有効性試験、有効性をサポートする試験、及び長期継続投与試験の要約を、それぞれ表 6-1、表 6-2 及び表 6-3 に示した。また、BRV IV 投与を実施した試験の要約を表 6-4 に示した。すべての臨床試験の一覧を M5.2 項に添付した。

表 6-1 主要な有効性試験の要約－併用療法（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Primary efficacy endpoint	Type of report CTD location
EP0083/ Evaluation	94 (China, Japan, Malaysia, Philippines, Singapore, Taiwan, Thailand)	22 Aug 2017-30 Jun 2022 (completed) 449/444	Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, therapeutic confirma-tory	BRV/ oral tablet/50mg/day or 200mg/day (25mg, 100mg bid)	PBO: 149/138 BRV 50mg/day: 152/147 BRV 200mg/day: 148/140	To evaluate the efficacy, safety, and tolera-bility of BRV	Baseline Period: 8 weeks, Treatment Period: 12 weeks, Down-titration and Study Drug Free Period until final Safety Visit (for participants not entering LTFU EP0085 or MAP): up to 4 weeks and 2 weeks, respectively, Transition Period (for participants entering LTFU EP0085 or MAP [a]): 2 weeks	Participants (16 to 80 years) with POS not fully controlled despite current treatment with 1 or 2 concomitant AEDs	Percent reduction in partial seizure frequency per 28 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	Final report 5.3.5.1.3 5.3.5.1.8

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Primary efficacy endpoint	Type of report CTD location
N01358/ Evaluation	208 (Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Hong Kong, Hungary, India, Italy, Japan, Latvia, Lithuania, Mexico, Poland, Republic of Korea, Russian Federation, Spain, Sweden, Taiwan, The Netherlands, United Kingdom, US [including Puerto Rico])	10 Dec 2010-22 May 2014 (completed) 768/720	Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, fixed-dose, therapeutic confirma-tory	BRV/ oral tablet/100mg/day or 200mg/day (50mg, 100mg bid)	PBO: 263/246 BRV 100mg/day: 254/225 BRV 200mg/day: 251/225	To evaluate the efficacy, safety, and tolera-bility of BRV	Baseline Period: 8 weeks, Treatment Period: 12 weeks, Down-titration and Study Drug Free Period until final Safety Visit (for participants not entering LTFU N01379): up to 4 weeks and 2 weeks, respectively	Participants (16 to 80 years) with POS not fully controlled despite current treatment with 1 or 2 concomitant AEDs	Primary efficacy endpoint for US: Percent reduction in partial seizure frequency per 28 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO Primary efficacy endpoint for EU: 50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period	Final report 5.3.5.1.4
N01252/ Evaluation	76 (Belgium, Switzerland, Germany, Finland, France, Hungary, India, Italy, Netherlands, Poland, Spain, United Kingdom)	10 Sep 2007-09 Feb 2009 (completed) 399/400	Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, therapeutic confirma-tory	BRV/ oral tablet/20mg/day, 50mg/day, or 100mg/day (10mg, 25mg, 50mg bid)	PBO: 100/92 BRV 20mg/day: 99/93 BRV 50mg/day: 100/88 BRV 100mg/day: 100/94	To evaluate the efficacy, safety, and tolera-bility of BRV	Baseline Period: 8 weeks, Treatment Period: 12 weeks, Down-titration and Study Drug Free Period until final Safety Visit (for participants not entering LTFUs N01125 or N01199), (2 weeks each)	Participants (16 to 70 years) with POS not fully controlled despite optimal treatment with 1 to 2 concomitant AED(s)	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	Final report 5.3.5.1.5

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Primary efficacy endpoint	Type of report CTD location
N01253/ Evaluation	85 (Australia, Brazil, Canada, Mexico, US)	07 Sep 2007-02 Jan 2009 (completed) 400/400	Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, therapeutic confirma-tory	BRV/ oral tablet/5mg/day, 20mg/day, 50mg/day (2.5mg, 10mg, 25mg bid)	PBO: 99/93 BRV 5mg/day: 99/82 BRV 20mg/day: 100/93 BRV 50mg/day: 102/93	To evaluate the efficacy, safety, and tolera-bility of BRV	Baseline Period: 8 weeks, Treatment Period: 12 weeks, Down-titration and Study Drug Free Period until final Safety Visit (for participants not entering LTFU N01199), (1 week and 2 weeks, respectively)	Participants (16 to 70 years) with POS not fully controlled despite optimal treatment with 1 to 2 concomitant AED(s)	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days during the 12-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	Final report 5.3.5.1.6

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; LTFU=long-term follow-up; MAP=Managed Access Program; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
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
a If MAP was not ready at the end of the Transition Period, participants converted to the Open-Label Temporary Period for providing BRV.
Data sources: EP0083 CSR, N01358 CSR, N01252 CSR, N01353 CSR

表 6-2 有効性をサポートする試験の要約－併用療法（N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験）

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Primary efficacy endpoint	Type of report CTD location
N01114/ Reference	42 (Belgium, Czech Republic, Finland, France, Germany, Netherlands, Poland, Spain, United, Kingdom+Nort hern Ireland)	11 May 2005-28 Mar 2006 (completed) 157/153	Phase 2, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, 3 parallel-group, dose ranging	BRV/ 25mg oral capsule/50mg/day , 150mg/day (25mg, 75mg bid)	PBO:52/48 BRV 50mg/day: 53/51 BRV 150mg/day: 52/49	To evaluate the efficacy, safety, and tolera-bility of BRV	Baseline Period: 4 weeks, Treatment Period: 10 weeks: (3 weeks Up-titration Period and 7 weeks Maintenance Period), Down-titration Period: 2 weeks, Study drug free period (for participants not entering LTFU N01125) or Conversion Period (for participants entering LTFU N01125): 2 weeks	Participants (16 to 65 years) with POS whether or not secondarily generalized not fully controlled despite treatment with 1or 2 AEDs	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days during the 7-week Main-tenance Period of each BRV treatment individually over PBO	Final report 5.3.5.1.1

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Primary efficacy endpoint	Type of report CTD location
N01193/ Reference	41 (Brazil, India, Mexico, US)	07 Nov 2005-29 Jun 2006 (completed) 210/204	Phase 2, multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled, 4 parallel-group, dose ranging	BRV/ 2.5 or 10mg oral tablets/5mg/day, 20mg/day, or 50mg/day (2.5mg, 10mg, or 25mg bid)	PBO: 54/49 BRV 5mg/day: 50/46 BRV 20mg/day: 52/51 BRV 50mg/day: 52/51	To evaluate the efficacy, tolera-bility, safety, and PK of BRV	Baseline Period: 4 weeks, Treatment Period: 7 weeks, Study Drug Free Period (for participants not entering LTFU N01199): 2 weeks	Participants (16 to 65 years) with POS whether or not secondarily generalized not fully controlled despite treatment with 1 or 2 AEDs	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days during the 7-week Treatment Period of each BRV treatment individually over PBO	Final report 5.3.5.1.2
N01254/ Reference	74 (Austria, Belgium, Czech Republic, Germany, Hong Kong, India, Italy, South Korea, Norway, South Africa, Russia, Singapore, Sweden, Taiwan, Ukraine)	15 Oct 2007-15 Dec 2008 (completed) 480/470	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, flexible-dose	BRV/ 10mg, 25mg oral tablets/flexible dose 20mg/day, 50mg/day, 100mg/day, or 150mg/day (10mg, 25mg, 50mg, or 75mg bid)	PBO: 121/111 BRV: 359/323	To assess the safety, tolera-bility, and confirm the efficacy of BRV	Baseline Period: 4 weeks, Treatment Period: 16 weeks (Dose-Finding Period [8 weeks]+Maintenanc e Period [8 weeks]), Down-Titration Period and Study Drug-Free Period until final Safety Visit (for participants not entering LTFU N01125 or N01199): up to 3 weeks and 2 weeks, respectively	Participants (16 to 70 years) with localization-related epilepsy or general epilepsy not fully controlled despite optimal treatment with 1 to 3 concomitant AED(s)	Percent reduction in partial seizure frequency per 7 days over the 16-week Treatment Period (Dose Finding Period + Main-tenance Period)	Final report 5.3.5.1.7

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; LTFU=long-term follow-up; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Data sources: N01114 CSR, N01193 CSR, N01254 CSR

表 6-3 長期継続投与試験の要約－併用療法（EP0085 試験及び N01379 試験）

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of enrolled/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Type of report CTD location
EP0085/ Evaluation	59 (China, Japan)	05 Aug 2017-ongoing (1st clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted], 2nd clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted]) 207/217	Phase 3, multicenter, open-label, follow-up, non-comparative	BRV/ 25mg and 50mg oral tablets/flexible dose to max 200mg/day (100mg bid)	207/0 (at the 1st clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted], 2nd clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted])	To evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BRV	Evaluation Period: Until study closure, Down-Titration Period (in case of early discontinuation): Up to 4 weeks, Study Drug Free Period: 2 weeks [a]	Participants who completed the Treatment Period and Transition Period of EP0083, Japanese participants participating in N01379, DE Japanese participants with uncontrolled POS despite treatment with at least 1 permitted AED	First interim report (clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted]) 5.3.5.2.1 Second interim report (clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted]) 5.3.5.2.5
N01379/ Evaluation	167 (Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Hong Kong, Hungary, India, Italy, Japan, Latvia, Lithuania, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, South Korea, Spain, Sweden, Taiwan, United Kingdom, and the US)	10 May 2011-18 Apr 2019 (completed) 767/NA (Sample size dependent upon recruitment into and completion of previous studies)	Multicenter, open-label, long-term follow up, non-compara-tive, single-arm	BRV/ 10mg, 25mg, and 50mg tablets/flexible dose to max 200mg/day (100mg bid)	767/368	To evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BRV	Evaluation Period: Until study closure, Down-Titration Period (in case of early discontinuation): Up to 4 weeks, Posttreatment Period: 2 to 4 weeks [b]	Participants who completed the Treatment Period of N01358 or the Evaluation Period of N01258	Final report One adden-dum to final report 5.3.5.2.2

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of enrolled/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Type of report CTD location

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; DE=directly enrolled; MAP=Managed Access Program; NA=not applicable; POS=partial-onset seizure(s)
Note: EP0085 and N01379 were primarily safety studies. No primary efficacy endpoints were defined for these studies (Section 1.3.1.3).
a EP0085 will continue until the market approval of BRV or 1 year after each participant has entered into EP0085, or until the sponsor decides to close the study, whichever comes first. In the event that market approval is not obtained in the participant country, the participant will be able to continue in EP0085 for 2 years after entering EP0085. In Japan and China, EP0085 will continue as a postmarketing clinical study until approximately 6 months after the date of BRV approval for the partial seizure indication.
b N01379 was to continue until either regulatory approval of BRV had been granted by any Health Authority in an indication of adjunctive treatment of POS; until the Sponsor decided to close the study; until participants transitioned to another BRV study; until a MAP, named patient program, compassionate use program, or similar type of access program was established as allowed per country-specific requirement in addition to legal and regulatory guidelines; or until BRV development was stopped by the Sponsor.
Data sources: EP0085 1st Interim CSR, N01379 CSR Addendum

表 6-4 IV 投与試験の要約（EP0118 試験及び N01258 試験）

Study number	Number of centers (locations)	Study duration Total enrollment/ Planned sample size	Design and type of study	Test product(s)/ Formulation/ Dosage regimen	Number of randomized/ completed participants	Study objectives	Study period(s)	Population studied	Type of report CTD location
EP0118/ Evaluation	7 (Japan)	17 Dec 2018-27 Mar 2021 (completed) 10/10	Phase 3, multi-center, open-label	BRV/ 10mg/ml solution for injection/BRV 200mg/day or 150mg/day or 100mg/day or 50mg/day [a]	10/9 [b]	To evaluate the safety and tolerability of iv BRV as replacement for oral BRV	Treatment Period: 5 days, End-of-Study Period: 1 day	Japanese participants (≥16 years old) enrolled in EP0085 and receiving oral BRV for the treatment of POS	Final report 5.3.5.2.3
N01258/ Reference	17 (Czech Republic, Germany, Poland, US)	09 Aug 2011-20 Jul 2012 (completed) 105/100	Phase 3, multi-center, open-label, 4-arm, randomized, parallel group, with a double blind, PBO-controlled Run-In Period	BRV/ BRV 10mL bolus or 10mL infusion/BRV 200mg/day (100mg bid)	PBO/BRV bolus: 26/25 PBO/BRV infusion: 26/25 BRV/BRV bolus: 27/26 BRV/BRV infusion: 26/26	To evaluate the safety and tolerability of iv BRV as initiation or conversion from oral treatment	Baseline Period: 1 week, Run-In Period: 1 week, Evaluation Period: 4.5 days, Down-Titration Period and Study Drug-Free Period (for participant not entering LTFU N01379 or discontinuing the study prematurely): 4 weeks and 2 weeks, respectively	Participants (16 to ≤70 years old) with localization related or generalized epilepsy that was not well controlled with 1 or 2 concomitant AEDs	Final report 5.3.5.2.4

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; LTFU=long-term follow-up; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)
Note: EP0118 and N01258 were primarily safety studies. No primary efficacy endpoints were defined for these studies (Section 1.2.5).
a The daily dose of iv BRV was the same as the participant's daily dose of oral BRV in EP0085
b There was no randomization in EP0118. Number of enrolled participants is given.
Data sources: EP0118 CSR, N01258 CSR

6.2 臨床試験での有効性の結果

部分発作を有する成人てんかん患者を対象に BRV の併用療法を実施した主要な有効性試験、有効性をサポートする試験、及び長期継続投与試験での有効性結果の要約を、それぞれ表 6-5、表 6-6 及び表 6-7 に示した。また、BRV IV 投与を実施した試験での有効性結果の要約を表 6-8 に示した。

表 6-5　主要な有効性試験での有効性結果の要約－併用療法（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）

Study number/ type	Treatment group	Number of randomized participants/ participants in Efficacy Analysis Set	Primary efficacy endpoint [a]			Key secondary efficacy endpoints										
			Percent reduction over PBO in the 28-day adjusted POS frequency [b]			50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7 days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period			Percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7 days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period	Categorized percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7-days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period						Seizure free for all seizure types during the Treatment Period
			% Reduction over PBO	p-value	95% CI for % reduction vs PBO	n/N (%)	OR	p-value for OR	Median (%)	<−25%	−25% to <25%	25% to <50%	50% to <75%	75% to <100%	100%	n/N (%) [c]
										n/N (%)						
EP0083/ Evaluation	PBO	149/147	—	—	—	28/147 (19.0)	—	—	21.3	16/147 (10.9)	63/147 (42.9)	40/147 (27.2)	23/147 (15.6)	5/147 (3.4)	0/147	0/147
	BRV 50mg/day	152/151	24.5	0.0005 [d, e]	11.7, 35.5	62/151 (41.1)	3.079	<0.0001 [d, e]	38.9	17/151 (11.3)	47/151 (31.1)	25/151 (16.6)	32/151 (21.2)	22/151 (14.6)	8/151 (5.3)	7/151 (4.6)
	BRV 200mg/day	148/148	33.4	<0.0001 [d, e]	21.9, 43.1	73/148 (49.3)	4.217	<0.0001 [d, e]	46.7	17/148 (11.5)	27/148 (18.2)	31/148 (20.9)	36/148 (24.3)	26/148 (17.6)	11/148 (7.4)	10/148 (6.8)
N01358/ Evaluation	PBO	263/259	—	—	—	56/259 (21.6)	—	—	17.6	43/259 (16.6)	105/259 (40.5)	55/259 (21.2)	36/259 (13.9)	18/259 (6.9)	2/259 (0.8)	2/259 (0.8)
	BRV 100mg/day	254/252	22.8	<0.001 [d, e]	13.3, 31.2	98/252 (38.9)	2.39	<0.001 [d, e]	37.2	36/252 (14.3)	72/252 (28.6)	46/252 (18.3)	48/252 (19.0)	35/252 (13.9)	15/252 (6.0)	13/252 (5.2)
	BRV 200mg/day	251/249	23.2	<0.001 [d, e]	13.8, 31.6	94/249 (37.8)	2.19	<0.001 [d, e]	35.6	27/249 (10.8)	73/249 (29.3)	55/249 (22.1)	45/249 (18.1)	34/249 (13.7)	15/249 (6.0)	10/249 (4.0)
N01252/ Reference	PBO	100/100	—	—	—	20/100 (20.0)	—	—	17.03	19/100 (19.0)	41/100 (41.0)	20/100 (20.0)	12/100 (12.0)	8/100 (8.0)	0/100	0/100
	BRV 20mg/day	99/99	10.2	0.222	−6.8, 24.5	27/99 (27.3)	1.39	0.339	30.03	10/99 (10.1)	35/99 (35.4)	27/99 (27.3)	18/99 (18.2)	7/99 (7.1)	2/99 (2.0)	2/99 (2.0)
	BRV 50mg/day	100/99	9.2	0.274	−8.0, 23.7	27/99 (27.3)	1.36	0.372	26.83	15/99 (15.2)	33/99 (33.3)	24/99 (24.2)	17/99 (17.2)	9/99 (9.1)	1/99 (1.0)	0/99
	BRV 100mg/day	100/100	20.5	0.010	5.4, 33.1	36/100 (36.0)	2.13	0.023	32.45	10/100 (10.0)	33/100 (33.0)	21/100 (21.0)	14/100 (14.0)	18/100 (18.0)	4/100 (4.0)	4/100 (4.0)
N01253/ Reference	PBO	99/96	—	—	—	16/96 (16.7)	—	—	17.75	14/96 (14.6)	43/96 (44.8)	23/96 (24.0)	12/96 (12.5)	4/96 (4.2)	0/96	0/96
	BRV 5mg/day	99/96	2.6	0.758	−15.5, 17.9	21/96 (21.9)	1.41	0.353	19.95	21/96 (21.9)	30/96 (31.3)	24/96 (25.0)	12/96 (12.5)	8/96 (8.3)	1/96 (1.0)	1/96 (1.0)
	BRV 20mg/day	100/99	8.7	0.292	−8.2, 22.9	23/99 (23.2)	1.53	0.239	22.52	14/99 (14.1)	38/99 (38.4)	24/99 (24.2)	15/99 (15.2)	6/99 (6.1)	2/99 (2.0)	1/99 (1.0)

			Primary efficacy endpoint [a]			Key secondary efficacy endpoints										
			Percent reduction over PBO in the 28-day adjusted POS frequency [b]			50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7 days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period			Percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7 days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period	Categorized percent reduction in POS frequency per 28 days (EP0083, N01358) or 7-days (N01252, N01253) from Baseline to the Treatment Period						Seizure free for all seizure types during the Treatment Period
Study number/ type	Treatment group	Number of randomized participants/ participants in Efficacy Analysis Set	% Reduction over PBO	p-value	95% CI for % reduction vs PBO	n/N (%)	OR	p-value for OR	Median (%)	<−25%	−25% to <25%	25% to <50%	50% to <75%	75% to <100%	100%	n/N (%) [c]
										n/N (%)						
	BRV 50mg/day	102/101	22.0	0.004	7.7, 34.2	33/101 (32.7)	2.51	0.008	30.47	10/101 (9.9)	32/101 (31.7)	26/101 (25.7)	20/101 (19.8)	9/101 (8.9)	4/101 (4.0)	4/101 (4.0)

AED=Antiepileptic drug; ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; FAS=Full Analysis Set; ITT=Intention-To-Treat; LEV=Levetiracetam; mITT=modified Intention-To-Treat; OR=odds ratio; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)

Note: For EP0083, analyses were based on the FAS. For N01358 and N01252, analyses were based on the ITT Population. For N01253, analyses were based on the mITT Population.

Note: 50% responder (n) was defined as a participant with at least a 50% reduction in partial seizure frequency per 28 days (EP0083 and N01358) or 7 days (N01252 and N01253).

Note: For EP0083 and N01358, the primary and secondary efficacy analyses were based on the 28-day adjusted POS frequency. For N01252 and N01253, the prespecified primary and secondary efficacy analyses were based on the 7-day adjusted POS frequency; however, for the primary endpoint only, results based on the 28-day adjusted analysis (not available within the individual study CSRs) are presented in this table.

a For N01358, the primary efficacy endpoint for submission to the EU was the 50% responder rate based on percent reduction in partial seizures frequency per 28 days from Baseline to the 12-week Treatment Period.

b For EP0083 and N01358, parametric effects estimates and treatment group comparisons were based on ANCOVA with log-transformed [log (x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and effects for treatment, pooled country, the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and prior LEV use, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate. For N01252 and N01253, the analysis of 7-day adjusted POS frequency was pre-specified as the primary outcome and in order to control the Type I error, testing was performed in sequence starting with 50mg, then 100mg, and finally 20mg for N01252 and in sequence starting with 50mg, then 20mg, and finally 5mg for N01253, only moving to the next test if the previous one was significant at the 0.050 level. In this table, results of the 28-day adjusted analysis are presented. For N01252 and N01253, log-transformed partial seizure frequency per 28 days over the Treatment Period were analyzed with an ANCOVA, with effects for treatment and stratification factors and log-transformed Baseline seizure frequency per 28-day as continuous covariate.

c Participants who experienced no seizures but discontinued during the Treatment Period are not included in the table.

d p-values were not adjusted for multiplicity.

e Multiplicity-adjusted p-values were based on a Hochberg multiple comparison procedure.

Data sources: EP0083 CSR Table 1.3, EP0083 CSR Amendment Table 7.2.1, EP0083 CSR Amendment Table 7.4.1, EP0083 CSR Table 7.6.1, EP0083 CSR Table 7.7, EP0083 CSR Table 7.8, N01358 CSR Table 1.2, N01358 CSR Table 8.2, N01358 CSR Table 8.3, N01358 CSR Table 8.4, N01358 CSR Table 8.5, N01358 CSR Table 8.6, N01252 CSR Table 1.1:1, ISE Table 4.1.2, N01252 CSR Table 2.2:8, N01252 CSR Table 2.2:9, N01252 CSR Table 2.2:10, N01252 CSR Table 2.2:11, N01253 CSR Table 1.1:1, ISE Table 4.1.3, N01253 CSR Table 2.2:8, N01253 CSR Table 2.2:9, N01253 CSR Table 2.2:10, N01253 CSR Table 2.2:11

表 6-6 有効性をサポートする試験での有効性結果の要約－併用療法（N01114 試験、N01193 試験及び N01254 試験）

			Primary efficacy endpoint			Key secondary efficacy endpoints										
			Percent reduction over PBO in the 7-day adjusted POS frequency [a]			50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)			Percent reduction in POS frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)	Categorized percent reduction in partial seizures frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)							Seizure free [b]
Study number/ type	Treatment group	Number of randomized participants/ participants in ITT (N01114, N01193) or ITT POS (N01254)	% Reduction over PBO	p-value	95% CI for % reduction vs PBO	n/N (%)	OR	p-value for OR	Median (%)	<−25%	−25% to <25%	25% to <50%	25% to <75%	50% to <75%	75% to <100%	100%	n/N (%)
										n/N (%)							
N01114/ Reference	PBO	52/52	—	—	—	12/52 (23.1)	—	—	18.92	12/52 (23.1)	15/52 (28.8)	NA	21/52 (40.4)	NA	3/52 (5.8)	1/52 (1.9)	1/52 (1.9)
	BRV 50mg/day	53/53	14.7	0.093	−2.7, 29.2	21/53 (39.6)	2.17	0.077	38.23	7/53 (13.2)	12/53 (22.6)	NA	25/53 (47.2)	NA	4/53 (7.5)	5/53 (9.4)	5/53 (9.4)
	BRV 150mg/day	52/52	13.6	0.124	−4.1, 28.3	17/51 (33.3)	1.66	0.261	30.00	5/51 (9.8)	20/51 (39.2)	NA	18/51 (35.3)	NA	5/51 (9.8)	3/51 (5.9)	3/51 (5.9)
N01193/ Reference	PBO	54/54	—	—	—	9/54 (16.7)	—	—	21.70	10/54 (18.5)	19/54 (35.2)	NA	22/54 (40.7)	NA	1/54 (1.9)	2/54 (3.7)	1/54 (1.9)
	BRV 5mg/day	51/50	9.8	0.240	−7.2, 24.0	16/50 (32.0)	2.66	0.047	29.91	4/50 (8.0)	19/50 (38.0)	NA	21/50 (42.0)	NA	2/50 (4.0)	4/50 (8.0)	4/50 (8.0)
	BRV 20mg/day	53/52	14.9	0.062	−0.8, 28.2	23/52 (44.2)	4.27	0.002	42.56	5/52 (9.6)	16/52 (30.8)	NA	21/52 (40.4)	NA	6/52 (11.5)	4/52 (7.7)	4/52 (7.7)
	BRV 50mg/day	52/52	22.1	0.004	7.6, 34.3	29/52 (55.8)	7.21	<0.001	53.05	7/52 (13.5)	7/52 (13.5)	NA	29/52 (55.8)	NA	5/52 (9.6)	4/52 (7.7)	4/52 (7.7)

Study number/ type	Treatment group	Number of randomized participants/ participants in ITT (N01114, N01193) or ITT POS (N01254)	Primary efficacy endpoint			Key secondary efficacy endpoints										
			Percent reduction over PBO in the 7-day adjusted POS frequency [a]			50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)			Percent reduction in POS frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)	Categorized percent reduction in partial seizures frequency per 7 days from Baseline to the Maintenance (N01114) or Treatment Period (N01193, N01254)							Seizure free [b]
			% Reduction over PBO	p-value	95% CI for % reduction vs PBO	n/N (%)	OR	p-value for OR	Median (%)	<−25%	−25% to <25%	25% to <50%	25% to <75%	50% to <75%	75% to <100%	100%	n/N (%)
										n/N (%)								
N01254/ Reference	PBO	121/108	—	—	—	18/108 (16.7)	—	—	18.93	16/108 (14.8)	48/108 (44.4)	26/108 (24.1)	NA	15/108 (13.9)	3/108 (2.8)	0/108	0/108
	BRV	359/323	7.3	0.125	−2.2, 15.9	98/323 (30.3)	2.18	0.006	26.92	59/323 (18.3)	94/323 (29.1)	72/323 (22.3)	NA	55/323 (17.0)	38/323 (11.8)	5/323 (1.5)	5/323 (1.5)

ANCOVA=Analysis of covariance; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; ITT=Intention-To-Treat; NA=not applicable; OR=odds ratio; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)

Note: 50% responder (n) was defined as a participant with at least a 50% reduction in partial seizure frequency per 7 days.

a For N01114, based on ANCOVA model with log-transformed POS frequency per week as response, period by treatment group interaction, log-transformed baseline seizure frequency per week and stratification factors as covariates. For N01193 and N01254, ANCOVA on log-transformed POS frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.

b Seizure freedom in POS during the Maintenance Period (N01114) or Treatment Period (N01193) is reported for N01114 and N01193. Seizure freedom for all seizure types during the Treatment Period is reported for N01254.

Data sources: N01114 CSR Table 14.1.1:1, N01114 CSR Table 14.2.1:2, N01114 CSR Table 14.2.2:5, N01114 CSR Table 14.2.2:8, N01114 CSR Table 14.2.2:10, N01114 CSR Table 14.2.2:11, N01193 CSR Table 14.1.1:1, N01193 CSR Table 14.2.1:2, N01193 CSR Table 14.2.2:4, N01193 CSR Table 14.2.2:7, N01193 CSR Table 14.2.2:10, N01193 CSR Table 14.2.2:12, N01254 CSR Table 1.1:1, N01254 CSR Table 2.1:3, N01254 CSR Table 2.2:5, N01254 CSR Table 2.2:6, N01254 CSR Table 2.2:7, N01254 CSR Table 2.2:8

表 6-7 長期継続投与試験での有効性結果の要約－併用療法（EP0085 試験及び N01379 試験）

Study number/ type	Number of participants in FAS	Study group/Efficacy time interval (EP0085) Exposure duration cohort [a]/Efficacy time interval (N01379)	Key secondary efficacy endpoints			
			Percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period		50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period	Continuously seizure free for all seizure types for specified durations
			n	Median (%)	n/N (%)	n/N (%) [b]
EP0085 (at the 1st clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted])/ Evaluation	207	All participants				
		Evaluation Period	207	40.9	89/207 (43.0)	6 months: 17/148 (11.5)
		Month 1-3	197	42.6	88/197 (44.7)	12 months: 10/89 (11.2)
		Month 4-6	148	44.5	67/148 (45.3)	
		Month 7-9	111	41.4	52/111 (46.8)	
		Month 10-12	89	49.8	44/89 (49.4)	
		EP0083 PBO				
		Evaluation Period	54	57.9	30/54 (55.6)	6 months: 2/42 (4.8)
		Month 1-3	54	58.1	31/54 (57.4)	12 months: 0/28
		Month 4-6	42	49.1	21/42 (50.0)	
		Month 7-9	32	49.2	16/32 (50.0)	
		Month 10-12	28	56.3	16/28 (57.1)	
		EP0083 BRV all				
		Evaluation Period	112	37.0	45/112 (40.2)	6 months: 11/79 (13.9)
		Month 1-3	106	38.3	45/106 (42.5)	12 months: 8/51 (15.7)
		Month 4-6	79	44.5	34/79 (43.0)	
		Month 7-9	63	37.8	29/63 (46.0)	
		Month 10-12	51	44.0	24/51 (47.1)	
		EP0083 total				
		Evaluation Period	166	45.8	75/166 (45.2)	6 months: 13/121 (10.7)
		Month 1-3	160	45.0	76/160 (47.5)	12 months: 8/79 (10.1)
		Month 4-6	121	44.6	55/121 (45.5)	
		Month 7-9	95	43.3	45/95 (47.4)	
		Month 10-12	79	52.9	40/79 (50.6)	
		N01379				
		Evaluation Period	7	67.0	4/7 (57.1)	6 months: 2/7 (28.6)
		Month 1-3	7	66.1	4/7 (57.1)	12 months: 2/6 (33.3)
		Month 4-6	7	83.7	5/7 (71.4)	
		Month 7-9	6	85.3	5/6 (83.3)	
		Month 10-12	6	64.5	3/6 (50.0)	
		Direct enrollers				
		Evaluation Period	34	−19.0	10/34 (29.4)	6 months: 2/20 (10.0)
		Month 1-3	30	−16.7	8/30 (26.7)	12 months: 0/4
		Month 4-6	20	3.1	7/20 (35.0)	
		Month 7-9	10	−132.6	2/10 (20.0)	
		Month 10-12	4	−89.3	1/4 (25.0)	

Study number/ type	Number of participants in FAS	Study group/Efficacy time interval (EP0085) Exposure duration cohort [a]/Efficacy time interval (N01379)	Key secondary efficacy endpoints			
			Percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period		50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period	Continuously seizure free for all seizure types for specified durations
			n	Median (%)	n/N (%)	n/N (%) [b]
EP0085 (at the 2nd clinical cutoff date: [redacted] 20[redacted])/ Evaluation	207	All participants				
		Evaluation Period	207	42.4	96/207 (46.4)	6 months: 22/189 (11.6)
		Month 1-3	197	42.6	88/197 (44.7)	12 months: 15/136 (11.0)
		Month 4-6	189	44.7	88/189 (46.6)	18 months: 10/85 (11.8)
		Month 7-9	182	51.9	92/182 (50.5)	
		Month 10-12	136	50.4	68/136 (50.0)	
		Month 13-15	101	49.1	49/101 (48.5)	
		Month 16-18	85	55.6	45/ 85 (52.9)	
		EP0083 PBO				
		Evaluation Period	54	58.2	32/ 54 (59.3)	6 months: 4/52 (7.7)
		Month 1-3	54	58.1	31/ 54 (57.4)	12 months: 1/39 (2.6)
		Month 4-6	52	51.6	27/ 52 (51.9)	18 months: 0/27
		Month 7-9	50	57.6	29/ 50 (58.0)	
		Month 10-12	39	60.0	24/ 39 (61.5)	
		Month 13-15	29	52.9	15/ 29 (51.7)	
		Month 16-18	27	53.3	14/ 27 (51.9)	
		EP0083 BRV all				
		Evaluation Period	112	39.7	49/112 (43.8)	6 months: 13/101 (12.9)
		Month 1-3	106	38.3	45/106 (42.5)	12 months: 11/72 (15.3)
		Month 4-6	101	45.4	47/101 (46.5)	18 months: 8/48 (16.7)
		Month 7-9	99	52.7	51/ 99 (51.5)	
		Month 10-12	72	49.2	36/ 72 (50.0)	
		Month 13-15	57	49.1	28/ 57 (49.1)	
		Month 16-18	48	57.4	26/ 48 (54.2)	
		EP0083 total				
		Evaluation Period	166	48.4	81/166 (48.8)	6 months: 17/153 (11.1)
		Month 1-3	160	45.0	76/160 (47.5)	12 months: 12/111 (10.8)
		Month 4-6	153	46.7	74/153 (48.4)	18 months: 8/75 (10.7)
		Month 7-9	149	54.4	80/149 (53.7)	
		Month 10-12	111	56.1	60/111 (54.1)	
		Month 13-15	86	50.3	43/ 86 (50.0)	
		Month 16-18	75	55.6	40/ 75 (53.3)	

Study number/ type	Number of participants in FAS	Study group/Efficacy time interval (EP0085) Exposure duration cohort [a]/Efficacy time interval (N01379)	Key secondary efficacy endpoints			
			Percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period		50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period	Continuously seizure free for all seizure types for specified durations
			n	Median (%)	n/N (%)	n/N (%) [b]
		N01379				
		Evaluation Period	7	67.0	4/ 7 (57.1)	6 months: 2/7 (28.6)
		Month 1-3	7	66.1	4/ 7 (57.1)	12 months: 2/6 (33.3)
		Month 4-6	7	83.7	5/ 7 (71.4)	18 months: 2/6 (33.3)
		Month 7-9	6	85.3	5/ 6 (83.3)	
		Month 10-12	6	64.5	3/ 6 (50.0)	
		Month 13-15	6	64.6	3/ 6 (50.0)	
		Month 16-18	6	67.0	4/ 6 (66.7)	
		Direct enrollers				
		Evaluation Period	34	−21.2	11/ 34 (32.4)	6 months: 3/29 (10.3)
		Month 1-3	30	−16.7	8/ 30 (26.7)	12 months: 1/19 (5.3)
		Month 4-6	29	12.9	9/ 29 (31.0)	18 months: 0/4
		Month 7-9	27	−24.4	7/ 27 (25.9)	
		Month 10-12	19	−24.4	5/ 19 (26.3)	
		Month 13-15	9	−86.7	3/ 9 (33.3)	
		Month 16-18	4	−32.2	1/ 4 (25.0)	
N01379/ Evaluation	749 [c]	All participants/ On treatment	675	52.0	349/675 (51.7)	6 months: 167/642 (26.0) 12 months: 115/642 (17.9) 18 months: 80/642 (12.5) 24 months: 49/642 (7.6) 30 months: 39/642 (6.1) 36 months: 28/642 (4.4)
		3-Month cohort/ Months 1-3	626	51.9	329/626 (52.6)	—
		6-Month cohort/ Months 1-6	585	53.6	319/585 (54.5)	6 months: 50/642 (7.8)
		12-Month cohort/ Months 1-12	507	59.3	304/507 (60.0)	6 months: 97/544 (17.8) 12 months: 34/544 (6.3)
		18-Month cohort/ Months 1-18	465	61.2	287/465 (61.7)	6 months: 117/498 (23.5) 12 months: 63/498 (12.7) 18 months: 26/498 (5.2)
		24-Month cohort/ Months 1-24	437	62.9	278/437 (63.6)	6 months: 128/470 (27.2) 12 months: 76/470 (16.2) 18 months: 47/470 (10.0) 24 months: 22/470 (4.7)
		30-Month cohort/ Months 1-30	384	64.0	241/384 (62.8)	6 months: 117/414 (28.3) 12 months: 72/414 (17.4) 18 months: 50/414 (12.1) 24 months: 36/414 (8.7) 30 months: 20/414 (4.8)

Study number/ type	Number of participants in FAS	Study group/Efficacy time interval (EP0085) Exposure duration cohort [a]/Efficacy time interval (N01379)	Key secondary efficacy endpoints			
			Percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period		50% responder rate based on percent reduction in POS frequency per 28 days from Baseline to the Evaluation Period	Continuously seizure free for all seizure types for specified durations
			n	Median (%)	n/N (%)	n/N (%) [b]
		36-Month cohort/ Months 1-36	290	65.6	184/290 (63.4)	6 months: 94/319 (29.5) 12 months: 58/319 (18.2) 18 months: 43/319 (13.5) 24 months: 35/319 (11.0) 30 months: 27/319 (8.5) 36 months: 16/319 (5.0)

BRV=Brivaracetam; DRC=daily record card; FAS=Full Analysis Set; POS=partial-onset seizure(s)
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollover participants, the Baseline Period was obtained from the core studies (EP0083 and N01358 for EP0085 and N01358 and N01258 for N01379). For direct enrollers in EP0085, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: 50% responder (n) was defined as a participant with at least a 50% reduction in partial seizure frequency from the Baseline Period.
a Note: In N01379, exposure duration cohorts define groups of participants with at least the specified duration of exposure.
b For the on treatment analysis in N01379: n=number of participants who reported no seizures during treatment with BRV for the specified duration of seizure freedom and the seizure DRC was completed for at least 90% of days within the seizure-free interval. Participants whose duration of BRV treatment was less than the duration of seizure freedom were failures for seizure freedom. For the by cohort analysis in N01379: n=number of participants who reported no seizures for the specified duration of seizure freedom at any time during the cohort interval and the seizure DRC was completed for at least 90% of days within the seizure-free interval. Percentages are relative to the number of participants within each exposure duration cohort.
c Only data for the POS Efficacy Analysis Set are included in this table. Participants from N01258 were excluded from summaries of percent reduction in POS frequency and 50% responder rate.
Data sources: EP0085 1st Interim CSR Table 5.2.1, EP0085 1st Interim CSR Table 5.3.1, EP0085 1st Interim CSR Table 5.5.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 5.2.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 5.3.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 5.5.1, N01379 CSR Addendum Table 1.4, N01379 CSR Addendum Table 7.1.2, N01379 CSR Addendum Table 7.1.3, and N01379 CSR Addendum Table 7.1.4

表 6-8 IV 投与試験の有効性結果の要約（EP0118 試験及び N01258 試験）

Study number/ type	Number of participants analyzed	Key efficacy results								
EP0118/ Evaluation	FAS=10	There was no apparent change in POS frequency count after switching from oral BRV to iv BRV. The pattern of seizure frequency and seizure type for the individual participants did not appear to be different compared with the 8 weeks prior to their entry into EP0118.								
N01258/ Reference	Safety Population=91 [a] Safety iv Population=90 [a, b]	Mean change from Baseline in POS frequency (min, max) - Evaluation Period (Safety Population)					Mean change from Baseline in POS frequency (min, max) by scheme and infusion groups - Evaluation Period (Safety iv Population)			
		PBO/BRV bolus (N=23)	PBO/BRV infusion (N=24)	BRV/BRV bolus (N=24)	BRV/BRV infusion (N=20)	All participants (N=91)	Initiation PBO/BRV (N=46)	Conversion BRV/BRV (N=44)	BRV bolus (N=46)	BRV infusion (N=44)
		n=22 [b]	n=24	n=24	n=20	n=90	n=46	n=44	n=46	n=44
		−6.2 (−68, 26)	−4.1 (−36, 7)	−5.9 (−55, 17)	−4.0 (−47, 32)	−5.1 (−68, 32)	−5.1 (−68, 26)	−5.0 (−55, 32)	−6.0 (−68, 26)	−4.1 (−47, 32)

Study number/ type	Number of participants analyzed	Key efficacy results

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; iv=Intravenous; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure(s)

Note: EP0118 and N01258 were primarily safety studies. The efficacy variable evaluated in EP0118 was the POS frequency. No efficacy variables were evaluated in N01258; seizure counts were collected as safety variables.

Note: In N01258, partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.

a Only data from participants with POS are included in this table.

b One participant in the Safety Population from the PBO/BRV bolus group discontinued the study during the Run-In Period due to an AE. This participant was excluded from the Safety iv Population (N01258 CSR Section 7.3).

Data sources: EP0118 CSR Table 1.2, EP0118 CSR Listing 11, EP0118 CSR Section 9.1, N01258 CSR Table 5.5, N01258 CSR Table 8.1.2, and N01258 CSR Table 8.1.4

目次

1. 医薬品への曝露.....14
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の要約.....14
1.1.1 開発計画の概要及び試験の記述.....14
1.1.1.1 臨床薬理試験.....15
1.1.1.2 第 II/III 相試験.....19
1.1.2 安全性の観察及び検査項目.....30
1.1.2.1 有害事象.....32
1.1.2.2 臨床検査.....35
1.1.2.3 心電図.....37
1.1.2.4 バイタルサイン及び体重測定.....40
1.1.3 安全性併合解析対象集団の記述.....41
1.1.3.1 Pool SJ1.....41
1.1.3.2 Pool S1.....42
1.1.3.3 安全性併合解析対象集団の要約.....42
1.1.4 安全性解析.....42
1.1.4.1 治験薬の曝露.....43
1.1.4.2 有害事象.....43
1.1.4.3 臨床検査値の評価.....44
1.1.4.4 心電図所見の評価.....44
1.1.4.5 バイタルサイン及び体重の評価.....45
1.2 全般的な曝露状況.....45
1.2.1 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試験での曝露状況.....46
1.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）.....46
1.2.1.2 Pool S1.....48
1.2.2 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曝露状況.....50
1.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）.....50
1.2.2.2 Pool SJ1.....54
1.2.3 BRV 静注用製剤を用いた試験での曝露状況.....55
1.2.3.1 EP0118 試験.....55
1.2.3.2 N01258 試験.....56
1.2.4 BRV の曝露状況のまとめ.....56
1.3 治験対象集団の被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性.....59
1.3.1 被験者の内訳.....59
1.3.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした併用療法の主要な試験の被験者の内訳.....59
1.3.1.2 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被験者の内訳.....62
1.3.1.3 BRV 静注用製剤を使用した試験の被験者の内訳.....65
1.3.2 人口統計学的及びその他の特性.....67

1.3.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした併用療法の主要な試験での人口統計学的及びその他の特性 67
1.3.2.2 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人口統計学的特性及びその他の特性 89
1.3.2.3 BRV 静注用製剤の試験での人口統計学的特性及びその他の特性 100
2. 有害事象 110
2.1 有害事象の解析 111
2.1.1 有害事象の概要 111
2.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における有害事象の概要 111
2.1.1.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験における有害事象の概要 115
2.1.1.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における有害事象の概要 117
2.1.1.4 有害事象の概要の要約 119
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 121
2.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験で比較的よくみられる有害事象 121
2.1.2.2 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において比較的よくみられる有害事象 127
2.1.2.3 BRV 静注用製剤を使用した試験においてよくみられた有害事象 133
2.1.2.4 比較的よくみられる有害事象の要約 135
2.1.3 試験期間別の有害事象 139
2.1.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における試験期間別の有害事象 140
2.1.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験における試験期間別の有害事象 141
2.1.3.3 試験期間別の有害事象の要約 141
2.1.4 曝露期間別の有害事象 142
2.1.4.1 部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法試験における曝露期間別の有害事象（Pool SJ1） 142
2.1.5 重症度別の有害事象 146
2.1.5.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における重症度別の有害事象 146
2.1.5.2 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における重症度別の有害事象 149
2.1.5.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における重症度別の有害事象 151
2.1.5.4 重症度別の有害事象の要約 152
2.1.6 治験薬と関連ありと判断された有害事象 154
2.1.6.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における治験薬と関連ありと判断された有害事象 154
2.1.6.2 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における治験薬と関連ありと判断された有害事象 157

2.1.6.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における治験薬と関連ありと判断された有害事象 161
2.1.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象の要約 162
2.1.7 死亡 164
2.1.7.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における死亡 164
2.1.7.2 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における死亡 168
2.1.7.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における死亡 168
2.1.7.4 死亡の要約 168
2.1.8 重篤な有害事象 170
2.1.8.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における重篤な有害事象 171
2.1.8.2 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における重篤な有害事象 181
2.1.8.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における重篤な有害事象 196
2.1.8.4 重篤な有害事象の要約 197
2.1.9 その他の重要な有害事象 198
2.1.9.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 198
2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 205
2.1.10.1 肝毒性関連の可能性のある有害事象 205
2.1.10.2 薬剤性過敏症症候群関連の可能性のある有害事象 206
2.2 有害事象の叙述 206
3. 臨床検査値の評価 207
3.1 臨床検査値 207
3.1.1 血液学的検査 207
3.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験 207
3.1.1.2 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 212
3.1.1.3 BRV 静注用製剤の試験 215
3.1.1.4 血液学的検査の要約 217
3.1.2 血液生化学検査 217
3.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験 217
3.1.2.2 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 225
3.1.2.3 BRV 静注用製剤の試験 229
3.1.2.4 血液生化学検査の要約 232
3.1.3 尿検査 232
3.1.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験 232
3.1.3.2 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 233
3.1.3.3 BRV 静注用製剤の試験 233
3.1.3.4 尿検査の要約 233
3.2 個別の臨床的に重要な検査値異常 234
3.2.1 血液学的検査 234
3.2.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験 234
3.2.1.2 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 238

3.2.1.3 BRV 静注用製剤の試験....240
3.2.1.4 血液学的検査の要約....241
3.2.2 血液生化学検査....242
3.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験....242
3.2.2.2 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....247
3.2.2.3 BRV 静注用製剤の試験....250
3.2.2.4 血液生化学検査の要約....251
3.2.3 臨床検査値異常の要約....251
3.3 特別な評価....251
3.3.1 潜在的な肝毒性の評価....251
3.3.2 潜在的な過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の評価....252
3.4 臨床検査値の要約....252
4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目....253
4.1 バイタルサイン....253
4.1.1 バイタルサインの経時的変動....253
4.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験....253
4.1.1.2 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....257
4.1.1.3 BRV 静注用製剤の試験....259
4.1.1.4 バイタルサインの経時的変動の要約....260
4.1.2 個別の臨床的に重要なバイタルサインの変動....261
4.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験....261
4.1.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者に対する長期継続投与試験....264
4.1.2.3 BRV 静注用製剤の試験....266
4.1.2.4 個々の被験者のバイタルサインの臨床的に重要な変動の要約....268
4.1.3 バイタルサインの要約....268
4.2 心電図....268
4.2.1 Thorough QT 試験（N01233 試験）....268
4.2.1.1 対象集団....269
4.2.1.2 使用された QT 間隔の補正....269
4.2.1.3 主要評価項目....269
4.2.1.4 BRV 又はモキシフロキサシンの血漿 PK....270
4.2.1.5 Through QT 試験結果報告書の結論の要約....270
4.2.2 ECG 所見の要約....271
4.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験....271
4.2.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験....274
4.2.2.3 BRV 静注用製剤の試験....274
4.2.2.4 心電図所見の経時的変動の要約....275
4.3 バイタルサイン、身体所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約....275
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....275
5.1 内因性要因....275
5.1.1 年齢....276
5.1.2 性別....277

5.1.3 人種 277
5.1.4 BMI カテゴリー 277
5.1.5 合併症....278
5.1.5.1 腎機能障害 278
5.1.5.2 肝機能障害 279
5.1.6 内因性要因の要約....280
5.2 外因性要因 281
5.2.1 酵素誘導作用を持つ AED の使用状況 281
5.3 薬物相互作用 281
5.3.1 経口避妊薬....281
5.3.2 抗てんかん薬及び他の薬剤 282
5.3.3 レベチラセタムの使用状況 283
5.3.3.1 レベチラセタムの使用状況に基づく安全性評価の要約....283
5.4 妊婦及び授乳時の使用 284
5.4.1 妊娠 284
5.4.1.1 BRV 臨床試験における妊娠....284
5.4.2 授乳 284
5.5 過量投与....284
5.6 薬物乱用 286
5.7 離脱症状及び反跳現象 286
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 287
6. 市販後データ 287
6.1 曝露されたと推測される患者数....288
6.2 安全性に関する世界的な措置....288
6.3 市販後の経験から報告された有害事象....288
6.3.1 重要な市販後データの概要 288
6.3.2 年齢グループ間の SOC 別の有害事象の比較....290
6.3.3 転帰が死亡となった有害事象 297
6.3.4 自殺に関連した有害事象....301
6.3.5 肝機能障害を有する患者の使用に関連した有害事象....303
7. 付録 307

表

表 1-1 適応症別の安全性情報の要約 14
表 1-2 健康被験者を対象とした BRV の臨床薬理試験 16
表 1-3 てんかんを有する被験者又は特別な被験者集団を対象とした BRV の臨床薬理試験 17
表 1-4 部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした BRV の第 II 相試験....20
表 1-5 部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者を対象とした BRV の主要な第 III 相試験 22
表 1-6 焦点てんかん又は全般てんかんを有する 16 歳以上の被験者を対象とした BRV の安全性を裏付ける第 III 相試験....23

表 1-7 16 歳以上のてんかん患者を対象とした BRV の長期継続投与試験 24
表 1-8 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした BRV の単剤療法試験 25
表 1-9 16 歳以上の成人てんかん患者を対象とした BRV 静注用製剤を使用した安全性試験 29
表 1-10 適応症別の BRV の主要な臨床試験での安全性評価の要約 31
表 1-11 有害事象のコード化に使用した MedDRA version 一覧 34
表 1-12 臨床検査項目 36
表 1-13 全般的な BRV の曝露状況 45
表 1-14 治療期間における治験薬の投与日数（EP0083 試験、SS） 47
表 1-15 割り付け群別の BRV の全般的な曝露状況（Pool S1） 49
表 1-16 第 1 回データカットオフ時点の BRV の曝露期間（全体及び累積）並びに BRV の平均及び最頻投与量（EP0085 試験、SS） 50
表 1-17 第 2 回データカットオフ時点の BRV の曝露期間（全体及び累積） 並びに BRV の平均及び最頻投与量（EP0085 試験、SS） 52
表 1-18 コア試験別の BRV 曝露期間、平均 1 日用量、最大 1 日投与量及び最頻投与量 （Pool SJ1） 54
表 1-19 最頻投与量別の BRV 累積曝露期間（Pool SJ1） 54
表 1-20 BRV 曝露状況（EP0118 試験、SS） 55
表 1-21 BRV 曝露状況（N01258 試験、SS） 56
表 1-22 被験者の内訳及び中止理由（EP0083 試験、RS） 59
表 1-23 被験者の内訳及び中止理由（Pool S1） 61
表 1-24 第 1 回データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（EP0085 試験、SS） 62
表 1-25 第 2 回データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（EP0085 試験、SS） 64
表 1-26 被験者の内訳及び中止理由（EP0118 試験、SS） 65
表 1-27 被験者の内訳及び中止理由（N01258 試験、無作為化された被験者） 66
表 1-28 人口統計学的特性（EP0083 試験、SS） 67
表 1-29 疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0083 試験、FAS） 69
表 1-30 人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1） 74
表 1-31 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴 （既往歴及び合併症）（EP0083 試験、SS） 76
表 1-32 いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴（既往歴又は合併症）（Pool S1） 78
表 1-33 試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（EP0083 試験、SS） 80
表 1-34 試験開始時に全体で 2%以上の被験者が併用していた AED（EP0083 試験、FAS） 81
表 1-35 試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた治療法サブグループ別の非 AED 併用薬（Pool S1） 83
表 1-36 試験開始時にいずれかの投与群で 2%以上の被験者が併用していた AED（Pool S1） 85
表 1-37 人口統計学的特性（EP0085 試験、SS） 89
表 1-38 疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0085 試験、SS） 91
表 1-39 全体の 5%以上の被験者に報告された病歴（既往歴及び合併症） （EP0085 試験、SS） 94

表 1-40 試験開始時に全体の 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬 （EP0085 試験、SS） 96
表 1-41 試験開始時に全体の 2%以上の被験者が併用していた AED（EP0085 試験、SS） 97
表 1-42 人口統計学的特性及びベースライン特性（EP0118 試験、SS） 100
表 1-43 疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0118 試験、SS） 101
表 1-44 人口統計学的特性及びベースライン特性（N01258 試験、SS） 102
表 1-45 疾患特性及びその他のベースライン特性（N01258 試験、SS） 103
表 1-46 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症） （EP0118 試験、SS） 104
表 1-47 いずれかの投与群で 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）（N01258 試験、SS） 105
表 1-48 治療期間に 20%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（EP0118 試験、SS） 106
表 1-49 治療期間に併用された AED（EP0118 試験、SS） 107
表 1-50 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（N01258 試験、SS） 107
表 1-51 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED （N01258 試験、SS） 108
表 2-1 TEAE 発現例数の概要（EP0083 試験、SS） 111
表 2-2 TEAE 発現例数の概要（Pool S1） 114
表 2-3 第 1 回データカットオフ時点の TEAE 発現例数の概要（EP0085 試験、SS） 115
表 2-4 第 2 回データカットオフ時点の TEAE 発現例数の概要（EP0085 試験、SS） 116
表 2-5 TEAE 発現例数の概要（EP0118 試験、SS） 118
表 2-6 TEAE 発現例数の概要（N01258 試験、SS） 118
表 2-7 治療期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（EP0083 試験、SS） 121
表 2-8 いずれかの BRV 投与群で 2%以上の被験者に発現し、PBO 群と比較して BRV 群で発現割合が高い TEAE（Pool S1） 124
表 2-9 第 1 回データカットオフ時点の評価期間に全被験者の 2%以上に発現した TEAE（EP0085 試験、SS） 128
表 2-10 第 2 回データカットオフ時点の評価期間に全被験者の 2%以上に発現した TEAE（EP0085 試験、SS） 131
表 2-11 治療期間中に発現した TEAE（EP0118 試験、SS） 133
表 2-12 評価期間中に 2%以上の被験者に発現した TEAE（N01258 試験、SS IV） 134
表 2-13 BRV 群全体で発現割合が 2%以上の曝露期間別の TEAE（Pool SJ1） 143
表 2-14 重症度別の TEAE（EP0083 試験、SS） 146
表 2-15 重症度別の TEAE（Pool S1） 148
表 2-16 第 1 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE（EP0085 試験、SS） 149
表 2-17 第 2 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE（EP0085 試験、SS） 150
表 2-18 治療期間中に発現した重症度別の TEAE（EP0118 試験、SS） 151
表 2-19 評価期間中の重症度別の TEAE（N01258 試験、SS IV） 152
表 2-20 全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連あり と判断された TEAE（EP0083 試験、SS） 154

表 2-21 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（Pool S1）.....156
表 2-22 第 1 回データカットオフ時点のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE （EP0085 試験、SS）.....158
表 2-23 第 2 回データカットオフ時点のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE （EP0085 試験、SS）.....160
表 2-24 評価期間中に 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（N01258 試験、SS IV）.....161
表 2-25 死亡に至った TEAE を認めた被験者（EP0083 試験）.....165
表 2-26 死亡に至った TEAE を認めた被験者（Pool S1）.....167
表 2-27 すべての SAE（EP0083 試験、SS）.....171
表 2-28 治療期間中に SAE を認めた被験者（EP0083 試験）.....172
表 2-29 すべての SAE（Pool S1）.....174
表 2-30 SAE を認めた被験者の一覧（Pool S1）.....176
表 2-31 第 1 回データカットオフ時点のすべての SAE（EP0085 試験、SS）.....182
表 2-32 第 1 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者（EP0085 試験）.....185
表 2-33 第 2 回データカットオフ時点のすべての SAE（EP0085 試験、SS）.....189
表 2-34 第 2 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者（EP0085 試験）.....192
表 2-35 すべての治験薬の投与中止に至った TEAE（EP0083 試験、SS）.....198
表 2-36 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（Pool S1）.....200
表 2-37 第 1 回データカットオフ時点の治験薬の投与中止に至った TEAE （EP0085 試験、SS）.....201
表 2-38 第 2 回データカットオフ時点の治験薬の投与中止に至った TEAE （EP0085 試験、SS）.....202
表 3-1 血液学的検査値のベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）.....208
表 3-2 血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）.....210
表 3-3 第 1 回データカットオフ時点の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）.....213
表 3-4 血液学的検査値のベースラインから試験終了時までの平均変化量 （EP0118 試験、SS）.....215
表 3-5 血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量 （N01258 試験、SS）.....216
表 3-6 血液生化学検査値のベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）.....218
表 3-7 血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）.....221
表 3-8 第 1 回データカットオフ時点の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）.....226
表 3-9 血液生化学検査値のベースラインから試験終了時までの平均変化量 （EP0118 試験、SS）.....229

表 3-10 血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量 （N01258 試験、SS）.....230
表 3-11 血液学的検査の PCST 値の発現割合（EP0083 試験、SS）.....234
表 3-12 血液学的検査の PCST 値の発現割合–ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（Pool S1）.....237
表 3-13 第 1 回データカットオフ時点の血液学的検査の PCST 値の発現割合 （EP0085 試験、SS）.....238
表 3-14 第 2 回データカットオフ時点の血液学的検査の PCST 値の発現割合 （EP0085 試験、SS）.....239
表 3-15 血液学的検査の PCST 値の発現割合–ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上 発現したパラメータ（N01258 試験、SS）.....241
表 3-16 血液生化学検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上 発現したパラメータ（EP0083 試験、SS）.....242
表 3-17 血液生化学検査の PCST 値の発現割合–ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（Pool S1）.....245
表 3-18 第 1 回データカットオフ時点の血液生化学検査の PCST 値の発現割合– ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（EP0085 試験、SS）.....247
表 3-19 第 2 回データカットオフ時点の血液生化学検査の PCST 値の発現割合– ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（EP0085 試験、SS）.....248
表 4-1 バイタルサインのベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）.....254
表 4-2 バイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）.....256
表 4-3 第 1 回データカットオフ時点のバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）.....258
表 4-4 バイタルサインのベースラインから試験終了時までの平均変化量（EP0118 試験、SS）.....259
表 4-5 バイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量 （N01258 試験、SS）.....260
表 4-6 治療期間中のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0083 試験、SS）.....261
表 4-7 バイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（Pool S1）.....263
表 4-8 第 1 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）.....264
表 4-9 第 2 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）.....265
表 4-10 バイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（N01258 試験、SS）.....267
表 4-11 ECG 所見の概要（EP0083 試験、SS）.....271
表 4-12 ECG 所見の概要（Pool S1）.....273
表 6-1 PSUR の概要.....287
表 6-2 BRV 単剤療法及び併用療法使用による SOC 別有害事象の概要.....289
表 6-3 BRV 単剤療法及び併用療法使用の年齢グループごとの SOC 別有害事象の概要.....291
表 6-4 成人及び高齢者集団で 5 件以上報告された SOC 別有害事象の概要.....293
表 6-5 市販後データの年齢グループごとの転帰が死亡となった有害事象.....298

表 6-6 市販後データの年齢グループごとの自殺傾向に関連した有害事象 302
表 6-7 市販後データの年齢グループごとの肝機能障害の既往歴を有する患者における BRV 使用に関連する有害事象 304
表 7-1 全期間のすべての TEAE［EP0083 試験（SS）］ 307
表 7-2 第 1 回データカットオフ時点の全期間のすべての有害事象 ［EP0085 試験（SS）］ 312
表 7-3 第 2 回データカットオフ時点の全期間のすべての有害事象 ［EP0085 試験（SS）］ 319
表 7-4 評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のすべての TEAE ［N01258 試験（SS IV）］ 327
表 7-5 治療期間のすべての TEAE（Pool S1） 329
表 7-6 すべての TEAE（Pool SJ1） 348

図

図 6-1 BRV 単剤療法及び併用療法による SOC 別 PT 件数の比較 290

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	Alprazolam	アルプラゾラム
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomic Therapeutic Class	－
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, dose normalized	投与量で標準化した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the curve over a dosing interval	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
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science	国際医学団体協議会
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CZP	Clonazepam	クロナゼパム
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI	Drug-drug interactions	薬物-薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDV	Early Discontinuation Visit	早期中止来院
EU	European Union	欧州連合
EV	Entry Visit	登録来院
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	－
FV	Final Visit	最終来院
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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	
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITT	Intention-To-Treat	－
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
MAP	Managed Access Program	マネージドアクセスプログラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MID	Minimum intolerated dose	忍容できない最低用量
MOX	Moxifloxacin	モキシフロキサシン
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NBSE	Nonpsychotic behavioral side effects	非精神病性行動症状の副作用
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PBO	Placebo	プラセボ
PCST	Possibly clinically significant treatment-emergent	治験薬投与開始後に発現した臨床的に注目すべき
PDILI	Potential drug-induced liver injury	薬物性肝障害の可能性
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Reports	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
QT	－	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcSS	Study-specific corrected QT interval	試験固有の補正係数で調整した心電図上の QT 間隔
RR	ECG interval between one QRS complex and the next QRS complex (time between 2 consecutive heart beats)	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SCARs	Severe cutaneous adverse reactions	重度皮膚有害反応
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS IV	Safety IV Population	安全性 IV 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
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
TPM	Topiramate	トピラマート
US	United States	米国
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法

略語（略称）	内容	
VPA	Valproate/valproic acid	バルプロ酸
WHO-DRL	World Health Organization Drug Reference List	－
YEV	Yearly End of Study Visit	各年次評価来院

1. 医薬品への曝露

本概要では、本邦で申請する 2 つの剤形のブリーバラセタム（BRV、25mg 錠及び 50mg 錠、並びに 10mg/mL 静注用製剤）の安全な使用を支持する、臨床開発プログラムを通じた BRV の包括的な安全性プロファイルを示す。BRV は部分発作（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での併用療法及び単剤療法の治療薬として開発された。

本概要に示されている BRV の包括的な安全性プロファイルは、申請する以下の適応症における BRV の使用を支持する。

1. 16 歳以上の部分発作に対する併用療法
2. 16 歳以上の部分発作に対する単剤療法（外挿戦略に基づく）
3. 経口剤の代替としての BRV 静注用製剤

日本人てんかん患者での BRV の安全性プロファイルを支持する臨床試験の概要を 1.1.1 項に示した。

本概要の各項（例えば、2.7.4.1 医薬品への曝露、2.7.4.2 有害事象）では、最初に部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者における併用療法試験（EP0083 試験、N01358 試験及び Pool S1）の結果を示し、次に長期継続投与試験（EP0085 試験及び N01379 試験）、最後に BRV 静注用製剤の試験（EP0118 試験及び N01258 試験）の結果を示した。適応症ごとの臨床的安全性を評価した主な臨床試験（評価資料）を表 1-1 に示した。

また、外挿戦略に基づく BRV 単剤療法の安全性評価の詳細を 1.1.1.2.2 項に示した。

表 1-1 適応症別の安全性情報の要約

Target indication	Safety	Primary study no. (evaluation)
POS with or without secondary generalized seizures - Adjunctive therapy in adults ≥16 years of age	Clinical studies	EP0083, N01358, EP0085, N01379
POS with or without secondary generalized seizures – Monotherapy in adults ≥16 years of age	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; no=number; POS=partial-onset seizure
a The modeling and simulation studies (CL0028, CL0178, CL0027, CL0257, CL0532) are presented in Module 2.7.2 Section 3.8.
b Alternative to BRV oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible.

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の要約

1.1.1 開発計画の概要及び試験の記述

BRV の臨床開発プログラムは、本邦で申請する 2 つの剤形の BRV（経口錠及び静注用製剤）の安全な使用を支持する。総合的な安全性プロファイルを支持する臨床試験の概要及び本邦で申請する適応症を以下に要約する。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験として、単回投与試験 10 試験（N01066 試験、N01068 試験、N01075 試験、N01185 試験、N01209A 試験、N01256A/B 試験、N01287 試験、N01295 試験、

EP0007 試験及び EP0117 試験）、反復投与試験 3 試験（N01067 試験、N01209B 試験及び N01233 試験）、薬物-薬物相互作用（DDI）試験 8 試験（N01080 試験、N01081 試験、N01082 試験、N01170 試験、N01171 試験、N01295 試験、N01261 試験及び N01282 試験）、食事の影響試験 1 試験（N01075 試験、単回投与試験にも含まれる）及びエタノールとの相互作用試験 1 試験（EP0041 試験）を実施した。てんかんを有する被験者を対象とした臨床薬理試験として、単回投与試験 1 試験（N01069 試験）及び反復投与試験 3 試験（N01133 試験、N01135 試験及び N01172 試験）を実施した。特別な被験者集団を対象とした試験として、腎機能障害を有する被験者対象試験（N01109 試験）、肝機能障害を有する被験者対象試験（N01111 試験）並びに高齢被験者対象試験（N01118 試験）を実施した。また、単回投与試験（N01066 試験）及び反復投与試験（N01067 試験）で最大耐量（MTD）を決定し、市販を予定する経口錠剤と静注用製剤の生物学的同等性（BE）を評価する試験（N01287 試験及び EP0007 試験）を実施した。臨床薬理試験の更なる説明は 1.1.1.1 項に示した。

本邦での部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした併用療法での BRV の使用を支持する第 II/III 相試験の更なる説明は 1.1.1.2.1 項に示した。

Pool S1 を対象とした安全性併合解析の結果は、グローバルに実施した主な臨床試験での臨床的安全性を示した。Pool S1 の結果は ISS から引用した。ISS は、2014 年の米国（US）及び欧州連合（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。Pool S1 の詳細は 1.1.3.2 項に示した。

外挿戦略に基づく BRV 単剤療法における安全性データの詳細は 1.1.1.2.2 項に示した。

BRV 静注用製剤の安全性及び忍容性を評価する第 III 相非盲検試験の詳細は 1.1.1.2.3 項に示した。

BRV の臨床的安全性を評価した試験の概要は以下の各項及び M5.2 項臨床試験一覧表に示した。

BRV 製剤に関する情報は M2.7.1 項生物薬剤学試験及び関連する分析法に示した。

1.1.1.1 臨床薬理試験

BRV の臨床薬理プログラムとして、単回及び反復投与試験、放射性標識体を用いたマスバランス試験、バイオアベイラビリティ（BA）試験及び食事の影響試験、健康被験者及びてんかんを有する被験者を対象とした DDI 試験、特別な被験者集団（高齢被験者、日本人被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者）を対象とした試験、thorough QT 試験、薬物乱用試験並びに神経認知機能試験を実施した。健康被験者を対象とした臨床薬理試験を表 1-2 に示した。てんかんを有する被験者又は特別な被験者集団を対象とした臨床薬理試験を表 1-3 に示した。また、経口錠と静注用製剤の BE は 1.1.1.1.4 項に記述する。

1.1.1.1.1 健康被験者対象試験

BRV の健康被験者での臨床薬理プログラムとして、単回投与試験 10 試験、反復投与試験 3 試験、DDI 試験 8 試験、食事の影響試験 1 試験及びエタノールとの相互作用試験 1 試験を実施した。健康被験者を対象とした臨床薬理試験の一覧を表 1-2 に示した。

表 1-2 健康被験者を対象とした BRV の臨床薬理試験

Study no./ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Design and type of study	Number of participants in study M/F	BRV dose (mg/day)	Maximum duration of treatment
Single dose studies				
N01066/5.3.3.1.3/ Reference	Safety, PK, and PD study	27/0 (3 alternating panels of 9)	10, 20, 40, 80, 150, 300, 600, 1000, 1400	Single-dose
N01068/5.3.3.1.5/ Reference	Mass balance study	6/0	150	Single-dose
N01075/5.3.1.1.2/ Reference [a]	Interaction with a high-fat meal	8/0	150	Single-dose
N01185/5.3.1.1.1/ Reference	Regional gastrointestinal tract drug absorption study using Enterion® capsule	8/0	200	Single-dose
N01209A/5.3.3.1.1/ Evaluation	Single-dose PK phase of N01209 and safety in Japanese participants	50/0	2.5, 10, 25, 50, 100	Single-dose
N01256A/5.3.1.2.2/ Reference N01256B/5.3.3.1.6/ Reference	BE of iv infusion and bolus vs oral tablet and dose proportionality in healthy participants	Part A: 12/12 Part B: 12/12	Part A: 10 Part B: 25, 50, 100, 150	Part A: Single-dose Part B: Single-dose
N01287/5.3.1.2.4/ Reference	BA/BE of BRV aqueous solution, capsule, and tablet formulations, and food effect	15/10	50	Single-dose
N01295/5.3.4.1.2/ Evaluation	Abuse liability study	34/10	50, 200, 1000	Single-dose
EP0007/5.3.1.2.3/ Reference	BE of BRV commercial tablets vs clinical tablet and BA of BRV iv bolus injection vs BRV oral tablet	13/12	100mg iv bolus injection; 100mg, 75mg, 50mg, and 10mg tablets	Single-dose
EP0117/5.3.1.2.1/ Evaluation	PK, safety, and tolerability of iv infusion and bolus vs oral tablet in healthy male Japanese participants	24/0	100mg iv bolus injection; 100mg iv infusion; 50mg tablets	Single-dose
Multiple-dose studies				
N01067/5.3.3.1.4/ Reference	Safety, PK, and PD study	36/0	200, 400, 800	14 days
N01209B/5.3.3.1.2/ Evaluation	Multiple-dose phase of N01209 and safety in Japanese participants	30/0	5, 20, 100	10 days
N01233/5.3.4.1.1/ Evaluation	Thorough QT study	99/85	150, 800	7 days
Drug-drug interaction studies				
N01080/5.3.3.4.10/ Evaluation	Interaction with oral contraceptives	0/24	400	20 days
N01081/5.3.3.4.1/ Evaluation	Interaction with CBZ	14/0	400	12 days
N01082/5.3.3.4.5/ Evaluation	Interaction with PHT	20/0	400	10 days
N01170/5.3.3.4.7/ Evaluation	Interaction with TPM	6/8	400	12 days

Study no./ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Design and type of study	Number of participants in study M/F	BRV dose (mg/day)	Maximum duration of treatment
N01171/5.3.3.4.4/ Evaluation	Interaction with LTG	14/0	400	12 days
N01259/5.3.3.4.8/ Evaluation	Interaction with GFZ and RFP	52/0	150	Single-dose
N01261/5.3.3.4.9/ Evaluation	Interaction with MDZ	42/0	5, 50, 150	6.5 days
N01282/5.3.3.4.11/ Evaluation	Interaction with oral contraceptives	0/28	100	28 days
Ethanol interaction study				
EP0041/5.3.3.4.12/ Evaluation	PK and PD interaction with ethanol	18/0	200	Single-dose
Total:		540/201		

BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; GFZ=gemfibrozil; LTG=Lamotrigine; M=male; MDZ=midazolam; PBO=Placebo; PD=Pharmacodynamic; PHT=phenytoin; PK=Pharmacokinetic; RFP=rifampicin; TPM=Topiramate
Note: Japanese participants were included in the following studies: N01209A, EP0117, and N01209B
a N01075 was a single-dose food interaction study .
Data sources: N01066 CSR, N01067 CSR, N01068 CSR, N01075 CSR, N01080 CSR, N01081 CSR, N01082 CSR, N01170 CSR, N01171 CSR, N01185 CSR, N01209A CSR, N01209B CSR, N01233 CSR, N01256A CSR, N01256B CSR, N01259 CSR, N01261 CSR, N01282 CSR, N01287 CSR, N01295 CSR, EP0007 CSR, EP0041 CSR, EP0117 CSR

健康男性被験者 540 例及び健康女性被験者 201 例が BRV の臨床薬理試験に参加した。健康被験者を対象とした臨床薬理試験での安全性の詳細な結果は各試験の CSR に示した。

すべての臨床薬理試験で BRV の経口固形製剤が評価された。加えて、N01287 試験では BRV 経口液剤、N01256 試験、EP0007 試験及び EP0117 試験では BRV 静注用製剤を評価する投与群が設定された。

1.1.1.1.2 てんかんを有する被験者又は特別な被験者集団を対象とした試験

16 歳以上のてんかんを有する被験者における臨床薬理試験として、反復投与試験 3 試験（N01133 試験、N01135 試験及び N01172 試験）及び第 IIa 相単回投与試験（N01069 試験）を実施した。

特別な被験者集団における臨床薬理試験として、腎機能障害を有する被験者対象試験（N01109 試験）、肝機能障害を有する被験者対象試験（N01111 試験）及び高齢者対象試験（N01118 試験）の 3 試験を実施した。

てんかんを有する被験者又は特別な被験者集団における臨床薬理試験の一覧を表 1-3 に示した。

表 1-3 てんかんを有する被験者又は特別な被験者集団を対象とした BRV の臨床薬理試験

Study no./CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Design and type of study	Number of participants in study M/F	BRV dose (mg/day)	Maximum duration of treatment
Studies in participants with epilepsy				
Single-dose study				

Study no./CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Design and type of study	Number of participants in study M/F	BRV dose (mg/day)	Maximum duration of treatment
N01069 [a]/ 5.3.4.2.1/ Reference	Study in photosensitive participants with epilepsy	4/15	10, 20, 40, 80	Single-dose
Multiple-dose, drug-drug interaction studies				
N01133/ 5.3.3.4.2/ Evaluation	Interaction with CBZ	9/0	100—1 week 200—1 week 400—1 week 200—1 week	4 weeks
N01135/ 5.3.3.4.3/ Evaluation	Interaction with CBZ and VPA	4/5	100—1 week 200—1 week 400—1 week 200—1 week	4 weeks
N01172/ 5.3.3.4.6/ Evaluation	Interaction with PHT	7/12	200—3 days 400—3 weeks 300—1 week 200—1 week 100—1 week	45 days
Studies in special populations				
N01109 (renal impaired) [b]/ 5.3.3.3.2/ Evaluation	PK and safety	4/14	200	Single-dose
N01111 (hepatic impaired) [b]/ 5.3.3.3.3/ Evaluation	PK and safety	19/7	100	Single-dose
N01118 (elderly) [b]/ 5.3.3.3.1/ Evaluation	PK and safety	8/8	400	10 days

BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; M=Male; PHT=phenytoin; PK=Pharmacokinetic; VPA=Valproate/valproic acid
a N01069 was a Phase 2a study, but is included in the clinical pharmacology integrated safety analysis pool due to its study design (single-dose administration), which is similar to a Phase 2 study design.
b N01109, N01111, and N01118 are clinical pharmacology studies that are not included in the clinical pharmacology integrated safety analysis pool due to the inherent differences in these study populations. Safety information included in the ISS for participants in these studies was based on the individual CSRs.
Data sources: N01069 CSR, N01133 CSR, N01135 CSR, N01172 CSR, N01109 CSR, N01111 CSR, N01118 CSR

健康被験者を対象とした臨床薬理試験に参加した 741 例に加え（表 1-2）、てんかんを有する 16 歳以上の男性被験者 24 例及び女性被験者 32 例が試験（N01069 試験、N01133 試験、N01135 試験及び N01172 試験）に参加した。

特別な被験者集団対象試験（N01109 試験、N01111 試験及び N01118 試験）の男性被験者 31 例及び女性被験者 29 例での安全性成績は各試験の CSR に示した。

1.1.1.1.3 最大耐量

単回投与試験（N01066 試験）及び反復投与試験（N01067 試験）で MTD を決定した。

- 健康被験者を対象とした N01066 試験（M2.7.6 項）では忍容できない最低用量（MID）を、特定のコホートの被験者の半数以上で有害事象（AE）若しくは薬力学的作用に起因する用量制限毒性を示した用量又は 1 例でも治験薬と関連のある医学的に忍容できない事象が発現した用量と定義した。N01066 試験で認められた AE は 1 例を除き軽度又は中等度であった。その他の安全性評価項目（臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図及び脳波検査）では、いずれの用量でも臨床的に重要な異常は認められなかった。用量制限毒性は認められず、計画した 10mg から 1400mg までの用量増加の中断又は減速はなかった。最高用

量である 1400mg 投与時に 1 例で高度の傾眠が認められた。当該事象が治験責任医師によって忍容できない事象と判断されたことから、1400mg を MID、1 段階前の 1000mg を健康被験者に BRV を単回投与した時の MTD と判定した。

- 健康被験者を対象とした N01067 試験（M2.7.6 項）では、BRV 400mg を 1 日 2 回 14 日間投与では MTD に到達しなかったことから（M2.7.2.2.2.3 項）、MTD は 800mg/日以上であることが示唆されたが、本試験では MTD 及び MID は決定されなかった。BRV 800mg/日は thorough QT 試験（N01233 試験）で治療量を超える用量として、また本態性振戦の被験者を対象とした第 II 相試験（N01129 試験）でも投与され、忍容性は良好であった。

N01066 試験及び N01067 試験の結果より、健康被験者に単回投与した時の MTD は 1000mg と判断された。

1.1.1.1.4 市販製剤の生物学的同等性

臨床薬理プログラムとして、市販を予定する経口錠と静注用製剤の BE を評価する複数の試験を実施した。BE 試験の詳細は M2.7.1 項生物薬剤学試験及び関連する分析法に示した。

N01287 試験（M2.7.6 項）では、臨床開発を通じて使用された様々な経口製剤の相対的 BA/BE を比較した。比較した経口製剤は、水性溶液（対照）、BRV 25mg 経口カプセル、BRV 50mg 経口カプセル、BRV 50mg フィルムコート錠（空腹時及び高脂肪食摂取後投与）であり、カプセル剤と錠剤は生物学的に同等であることが確認された。

EP0007 試験（M2.7.6 項）では、BRV 10、75 及び 100mg 経口錠（海外市販製剤）と BRV 50mg フィルムコート錠（臨床開発用製剤）の BE を空腹時投与で評価した。これらの新しい市販製剤（BRV 10、75 及び 100mg）は、いずれも BRV 50mg 錠（臨床開発用製剤）との BE が確認された。

また、EP0007 試験では BRV 50 及び 100mg 経口錠と比較して BRV 100mg 急速静脈内（IV）投与の BA を空腹条件下で評価した。BRV 100mg 急速 IV 投与は、用量で標準化した AUC（AUC_{norm}）を指標とした時、BRV 50 及び 100mg 経口錠と同程度の BA を示した［AUC_{norm} 比の 90%信頼区間（CI）の範囲：0.9504～1.0092］。BRV 100mg 急速 IV 投与の C_{max} は経口製剤と比較して約 20%高かったが（C_{max} 比の 90% CI の範囲：1.1222～1.3863）、C_{max} の差異は BRV の安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

これらの試験結果より、市販を予定する経口錠と静注用製剤の BE が示され、BRV 経口錠を評価した臨床第 II/III 相試験の安全性及び忍容性の結果はすべての BRV 製剤の安全な使用を支持するために利用可能と判断した。

1.1.1.2 第 II/III 相試験

第 II/III 相試験は経口固形製剤及び静注用製剤を用いて実施した。すべての臨床試験は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）、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則及び各国又は地域の規制要件を遵守して実施した。

臨床データパッケージの安全性データの提示を完全なものにするために、すべての試験を以下に要約する。

1.1.1.2.1 第 II/III 相試験－部分発作を有する成人被験者での併用療法

部分発作を有する 16 歳以上の被験者を対象とした BRV の経口固形製剤の第 II/III 相試験は、第 II 相試験 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）、主要な第 III 相試験 4 試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）並びに安全性を裏付ける第 III 相試験 2 試験（N01254 試験及び N01395 試験）の合計 8 試験が完了している。

また、BRV の静注用製剤の第 II/III 相試験は、第 III 相試験 2 試験（EP0118 試験及び N01258 試験）が完了している。

BRV の経口固形製剤及び静注用製剤を評価したこれらの第 II/III 相試験は、本申請における主要な試験である。各試験を完了した被験者は長期継続投与試験に参加が可能であり、EP0083 試験を完了した被験者は EP0085 試験に、N01358 試験を完了した被験者は N01379 試験にそれぞれ参加可能であった。N01379 試験が完了したことから、N01379 試験に組み入れられた日本人被験者は、EP0085 試験に移行した。

1.1.1.2.1.1 第 II 相試験

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16～65 歳のてんかん患者を対象に BRV の有効性及び安全性を評価する第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、並行群間試験を 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）実施した。N01114 試験（M2.7.6 項）及び N01193 試験（M2.7.6 項）の結果の要約を M2.7.3.1.2.2 項に示した。

部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした第 II 相試験の概要を表 1-4 に示した。

表 1-4 部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした BRV の第 II 相試験

Study no./CSR location in the eCTD/study design	Number of participants receiving BRV M/F	Number of participants receiving PBO M/F	Maximum duration of treatment
N01114/5.3.5.1.1/ randomized, double-blind, PBO-controlled, dose-ranging study	45/60 50mg/day=24/29 150mg/day=21/31	25/27	12 weeks
N01193/5.3.5.1.2/ randomized, double-blind, PBO-controlled, dose-ranging study	86/68 5mg/day=30/20 20mg/day=28/24 50mg/day=28/24	24/30	7 weeks

BRV=Brivaracetam; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; M=male; no=number; PBO=Placebo
Data sources: N01114 CSR, N01193 CSR

1.1.1.2.1.2 主要な第 III 相試験

部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者に対する BRV の有効性及び安全性の主要なエビデンスが第 III 相試験 4 試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）で示さ

れた。これら 4 試験はいずれも、BRV 経口錠を用いた二重盲検、無作為化、固定用量、PBO 対照、並行群間試験であり、第 II 相用量設定試験の結果に基づいてデザインされた。試験デザイン及び投与期間は、以下に示す例外を除いて類似していた。

- これら 4 試験で合計 5 用量を検討した。いずれも 1 日 2 回投与としたが、各試験での用量は表 1-5 に示したように様々であった。N01252 試験及び N01253 試験の結果より、用量範囲としてより高用量の評価を行うこととした。規制当局との協議の結果、用量-反応曲線の上限として 200mg/日を追加することが推奨された。部分発作に対する併用療法として BRV 200mg/日投与は、N01358 試験で初めて検討された。
- EP0083 試験は EU 及び US で BRV が承認された後に開始された。そのため BRV の用量（50 及び 200mg/日）は、EU 及び US での承認用量の最低用量及び最高用量が設定された。
- 他の留意すべき 4 試験間の差異は、EP0083 試験及び N01358 試験では併用抗てんかん薬（AED）としてのレベチラセタム（LEV）の投与を禁止したことであった。この基準は、BRV と LEV を併用投与した時に追加効果が認められなかったことから設定された。また、EP0083 試験では LEV の治療歴を有する被験者の組入れを全被験者の最大 30%までに制限した。なお、N01252 試験及び N01253 試験では LEV 投与中の被験者の組入れは無作為化された被験者の最大 20%までに制限した。

EP0083 試験の被験者の一部は、治療期間及び移行期間終了後に長期継続投与試験（EP0085 試験）又はマネージドアクセスプログラム（MAP）への参加が可能であった。移行期間終了時に MAP への移行準備が完了していない場合は、BRV による治療を中断しないため、被験者は Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）へ移行した。EP0083 試験の Open-Label Temporary Period は申請資料としての使用を前提にしていないため、この期間の安全性データは EP0083 CSR に示したが、本概要に含まれない。

主要な第 III 相試験の結果の要約を以下の項に示した。

- EP0083 試験：M2.7.3.2.1.1.1 項及び M2.7.6 項
- N01358 試験：M2.7.3.2.1.1.2 項及び M2.7.6 項
- N01252 試験：M2.7.3.2.1.1.3 項及び M2.7.6 項
- N01253 試験：M2.7.3.2.1.1.4 項及び M2.7.6 項

部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象とした主要な第 III 相試験の概要を表 1-5 に示した。

表 1-5 部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者を対象とした BRV の主要な第 III 相試験

Region	Study no./ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design	Study drug; formulation; dosage (administered bid)	Safety population M/F Number of Japanese participants receiving BRV M/F	Study duration	Type of report
Asia	EP0083/ 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.8/ Evaluation	Multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled study	BRV; oral tablets; 50mg/day, 200mg/day PBO	All participants=207/241 BRV 50mg/day=75/76 BRV 200mg/day=65/83 Japanese participants BRV 50mg/day=12/19 BRV 200mg/day=17/15	Baseline Period: 8 weeks Treatment Period: 12 weeks Down-Titration Period: 4 weeks Study Drug-Free Period: 2 weeks	Final CSR
Overseas	N01358/ 5.3.5.1.4/ Evaluation	Multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled study	BRV; oral tablets; 100mg/day, 200mg/day PBO	All participants=368/396 BRV 100mg/day=102/151 BRV 200mg/day=133/117 Japanese participants BRV 100mg/day=2/0 BRV 200mg/day=0/1	Baseline Period: 8 weeks Treatment Period: 12 weeks Down-Titration Period: 4 weeks Study Drug-Free Period: 2 weeks	Final CSR
	N01252/ 5.3.5.1.5/ Reference	Multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled study	BRV; oral tablets; 20mg/day, 50mg/day, 100mg/day PBO	All participants=227/171 BRV 20mg/day=61/38 BRV 50mg/day=54/45 BRV 100mg/day=58/42 Japanese participants 0/0	Baseline Period: 8 weeks Treatment Period: 12 weeks Down-Titration Period: 2 weeks Study Drug-Free Period: 2 weeks	Final CSR
	N01253/ 5.3.5.1.6/ Reference	Multi-center, randomized, double-blind, PBO-controlled study	BRV; oral tablets; 5mg/day, 20mg/day, 50mg/day PBO	All participants=195/201 BRV 5mg/day=49/48 BRV 20mg/day=52/48 BRV 50mg/day=51/50 Japanese participants BRV 5mg/day=0/0 BRV 20mg/day=1/0 BRV 50mg/day=1/1	Baseline Period: 8 weeks Treatment Period: 12 weeks Down-Titration Period: 1 week Study Drug-Free Period: 2 weeks	Final CSR

bid=twice per day; BRV=Brivaracetam; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; M=Male; no=number; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure
Data sources: EP0083 CSR, EP0083 CSR Amendment, N01358 CSR, N01252 CSR, N01253 CSR

1.1.1.2.1.3 安全性を裏付ける第 III 相試験

安全性を裏付ける第 III 相試験として、1～3 剤の AED の併用で十分な発作コントロールが得られていない焦点てんかん又は全般てんかんを有する 16～70 歳の被験者を対象に BRV の安全性及び忍容性を評価する PBO 対照、用量可変試験（N01254 試験）を実施した。N01254 試験の結果の要約を M2.7.3.2.1.2.3 項に示した。

非精神病性行動症状の副作用（NBSE）が原因で LEV から BRV 錠 1 日 2 回投与に切り替えたてんかん患者（焦点てんかん又は全般てんかん）を対象に、NBSE の軽減を評価する探索的な第 IIIb 相試験（N01395 試験）を実施した。N01395 試験の結果の要約を 1.1.1.2.1.3（1）項に示した。

焦点てんかん又は全般てんかんを有する 16 歳以上の被験者を対象とした安全性を裏付ける第 III 相試験の概要を表 1-6 に示した。

表 1-6 焦点てんかん又は全般てんかんを有する 16 歳以上の被験者を対象とした BRV の安全性を裏付ける第 III 相試験

Study no./CSR location in the eCTD/study design	Number of participants receiving BRV M/F	Number of participants receiving PBO M/F	Maximum duration of treatment
N01254/5.3.5.1.7/randomized, double- blind, PBO-controlled, flexible-dose (up to BRV 150mg/day)	181/178	69/52	19 weeks
N01395/5.3.5.4.1/open-label, uncontrolled (Phase 3b)	15/14	NA	16 weeks

BRV=Brivaracetam; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; M=male; NA=not applicable; no=number; PBO=Placebo
Data sources: N01254 CSR, N01395 CSR

（1） N01395 試験

1） 試験デザイン

N01395 試験（M2.7.6 項）は多施設、非盲検、治療的試験であり、2～3 剤の AED 投与を受けており、NBSE が原因で LEV の投与を中止し、BRV 200mg/日に切り替えた 16 歳以上のてんかん患者での NBSE の軽減を評価することを目的とした。

可能な場合、スクリーニング期間（Visit 1～2、最長 1 週間）の LEV の投与量は一定とした。LEV から BRV に切り替える前をベースラインとし、ベースラインの安全性及び有効性のデータをレトロスペクティブ及びプロスペクティブに収集した。発作回数のベースラインデータは Visit 2 前の 4 週間の発作回数とした。NBSE のベースラインデータは承認用量（1～3g/日）の範囲内で LEV を初回投与した日（Visit 1 の最長 16 週間前）からスクリーニング期間終了時（Visit 2）までの期間で収集した。スクリーニング期間終了後、被験者は LEV から BRV 200mg/日に切り替えて、BRV の 12 週間の治療期間を開始した。BRV の投与量は可能な限り変更しないこととしたが、有効性及び忍容性の観点から 50～200mg/日の範囲内で調節することを容認した。

治療期間終了後、被験者は長期継続投与試験（N01372 試験）に参加可能であった。長期継続投与試験（N01372 試験）への参加を選択しなかった被験者は、治療期間終了時の投与量に応じて 1～4 週間の減量期間に移行した。減量期間を完了した後、2 週間の後観察期間が設定された。

2） 試験対象集団

予定被験者 30 例に対し 29 例が組み入れられた。ほとんどの被験者［26 例（89.7%）］が試験を完了し、3 例（10.3%）が試験を中止した。中止理由は AE が 2 例（6.9%）及び効果不十分が 1 例（3.4%）であった。

年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 35.8 歳（11.8 歳）であった。男性が 15 例（51.7%）、女性が 14 例（48.3%）で、同程度の割合であった。ほとんどの被験者が白人［24 例（82.8%）］であった。また、3 例（10.3%）がヒスパニック又はラテン系であった。

3） 安全性の結論

NBSE が原因で LEV から BRV に切り替えたてんかん患者のほとんどで、NBSE の臨床的に意味のある軽減が認められ、NBSE 軽減に対する BRV の明らかな効果が本試験で示された。発作回数はベースラインから維持され、BRV の安全性及び良好な忍容性が確認された。N01395 試験での安全性の成績を N01395 CSR Section 8 に要約する。

1.1.1.2.1.4 長期継続投与試験

16 歳以上のてんかん患者での BRV 錠長期経口投与時の安全性を評価する非盲検の長期継続投与試験 2 試験（N01379 試験及び EP0085 試験）を実施した。N01379 試験（M2.7.6 項）は完了しており、EP0085 試験（M2.7.6 項）は本申請時点で継続中である。EP0085 試験の初回カットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。N01379 試験には N01258 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例を含む）に参加した焦点てんかん及び全般てんかんを有する被験者が組み入れられ、被験者ごとに BRV 200mg/日（1 日 2 回分割）までの用量が投与された。EP0085 試験には EP0083 試験に参加した部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者が組み入れられ、BRV 100mg/日（1 日 2 回分割）で投与を開始した。なお、N01379 試験から EP0085 試験に移行した被験者は、BRV 200mg/日（1 日 2 回分割）までの用量（N01379 試験で投与していた用量）で投与を開始することができた。

16 歳以上のてんかん患者を対象とした BRV の長期継続投与試験の概要を表 1-7 に示した。

表 1-7　16 歳以上のてんかん患者を対象とした BRV の長期継続投与試験

Study no./ CSR location in the eCTD/ study design	Number of participants receiving BRV M/F Number of Japanese participants receiving BRV M/F	Maximum duration of treatment
EP0085/5.3.5.2.1, 5.3.5.2.5 open-label, LTFU [a, b]	100/107 Japanese participants 58/74	Approximately 6 years
N01379/5.3.5.2.2/ open-label, LTFU [c]	370/396 Japanese participants 4/3	Approximately 7 years

Study no./ CSR location in the eCTD/ study design	Number of participants receiving BRV M/F Number of Japanese participants receiving BRV M/F	Maximum duration of treatment

BRV=Brivaracetam; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; LTFU=long-term follow-up; M=male; no=number
a EP0085 is an ongoing LTFU study. Participant counts and duration of treatment are as of the first interim clinical cutoff date ([redacted] 20[redacted]).
b A total of 166 participants from EP0083 were enrolled in EP0085 (EP0083 PBO=54 participants; EP0083 BRV all=112 participants, including 91 Japanese participants). In addition, 7 participants in Japan were enrolled from N01379, 34 participants were directly enrolled in Japan.
c Totals of 676 participants from N01358 and 91 participants from N01258 (90 participants from N01258 received BRV) were enrolled in N01379.
Data sources: EP0085 1st Interim CSR, EP0085 2nd Interim CSR, N01379 CSR

1.1.1.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者での単剤療法

単剤療法は外挿の概念に基づいており、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 の安全性データは、BRV 単剤療法における安全性を支持する情報となる。薬物動態（PK）及び PK/薬力学モデリングのシミュレーション（CL0532）の結果に基づくと、単剤療法における推定 PK プロファイルは併用療法と類似しているため、単剤療法における安全性プロファイルは併用療法と類似していると考えられる。本申請資料に BRV 単剤療法の安全性の根拠となる臨床試験成績は含まれていないが、単剤療法での安全性データは 2 試験［N01276 試験（M2.7.6 項）及び N01306 試験（M2.7.6 項）］で収集しているため、その結果を参考として本項に示し、詳細な結果は M2.7.6 項及び M5 項に示した。この 2 試験はいずれも中間解析の結果、無益性が示されたことから早期中止された。更に、単剤療法への外挿を支持する PK 及び PK/薬力学モデリングのシミュレーション結果を M2.7.2 項に示した。

部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした BRV の単剤療法試験の概要を表 1-8 に示した。

表 1-8 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした BRV の単剤療法試験

Study no./CSR location in the eCTD/ study design	Number of participants receiving BRV M/F	Maximum duration of treatment
N01276/5.3.5.4.2/ Phase 3/randomized, double-blind, historically-controlled, conversion to monotherapy	47/41 50mg/day=35/33 100mg/day=12/8	21 weeks
N01306/5.3.5.4.3/ Phase 3/randomized, double-blind, historically-controlled, conversion to monotherapy	24/38 50mg/day=20/27 100mg/day=4/11	21 weeks

BRV=Brivaracetam; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; M=male; no=number
Data sources: N01276 CSR, N01306 CSR

1.1.1.2.2.1 N01276 試験

（1） 試験デザイン

N01276 試験（M2.7.6 項）は多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験であり、16～75 歳の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象

に BRV 50 及び 100mg/日単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性評価を目的とした。被験者は、BRV 50mg/日群又は BRV 100mg/日群に 3：1 の比で無作為に割り付けられた。

8 週間の観察期間を完了しすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触しなかった被験者は、無作為化され BRV 投与が開始された。治療期間は 17 週間であり、最初の 1 週間は BRV 併用期間としてベースラインの AED の投与量は維持された。その後評価期間として、8 週間の AED 減量期間及び 8 週間の BRV 単剤療法期間が実施された。

治療期間を完了した被験者又は既定の中止基準に該当した被験者は、長期継続投与試験（N01315 試験）に参加することが可能であった。長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者又は既定の中止基準以外の理由で試験を中止した被験者は、再切替え期間及び 2 週間の後観察期間に移行した。

独立データモニタリング委員会による盲検を解除した中間解析データのレビューで規定の中止基準のうち少なくとも 1 つに該当することが判明したため、試験を中止した。安全性に関わる懸念は認められなかった。

（2） 試験対象集団

本試験の予定した無作為化例数は 178 例（BRV 50mg/日群 134 例、BRV 100mg/日群 44 例）であった。164 例がスクリーニングされ、このうち 88 例（BRV 50mg/日群 68 例、BRV 100mg/日群 20 例）が無作為化された。試験が途中で中止されたため、組み入れられた被験者数は予定被験者数より少なかった。

無作為化された 88 例のうち、87 例（98.9%）が BRV 併用期間を、56 例（63.6%）が AED 減量期間を、31 例（35.2%）が BRV 単剤療法期間を完了した。評価期間終了前の主な中止理由は、効果不十分［AED 減量期間が 13 例（14.8%）、BRV 単剤療法期間が 16 例（18.2%）］であった。

年齢の範囲は 17～69 歳であり、平均値（SD）は 39.0 歳（12.2 歳）であった。女性［41 例（46.6%）］よりも男性［47 例（53.4%）］が多かった。ほとんどの被験者が白人［78 例（88.6%）］であった。

（3） 安全性

中止例の割合が予想よりも高かったことが本試験を中止した主な要因であったが、中止例に特定の傾向又はパターンは認められなかった。

部分発作を有する 17 歳以上 69 歳以下の被験者に対する BRV 50mg/日及び 100mg/日の良好な忍容性が確認され、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。N01267 試験での安全性の成績を N01276 CSR Section 10 に示した。

1.1.1.2.2.2 N01306 試験

（1） 試験デザイン

N01306 試験（M2.7.6 項）は多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験であり、16～75 歳の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象

に BRV 50 及び 100mg/日の単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性評価を目的とした。被験者は BRV 50mg/日群又は BRV 100mg/日群に 3：1 の比で無作為に割り付けられた。

8 週間の観察期間を完了しすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触しなかった被験者は、無作為化され BRV 投与が開始された。治療期間は 17 週間であり、最初の 1 週間は BRV 併用期間としてベースラインの AED の投与量は維持された。その後評価期間として、8 週間の AED 減量期間及び 8 週間の BRV 単剤療法期間が実施された。

治療期間を完了した被験者又は既定の中止基準に該当した被験者は、長期継続投与試験（N01315 試験）に参加することが可能であった。長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者又は既定の中止基準以外の理由で試験を中止した被験者は、再切替え期間及び 2 週間の後観察期間に移行した。

独立データモニタリング委員会による盲検を解除した中間解析データのレビューで規定の中止基準のうち少なくとも 1 つに該当することが判明したため、試験を中止した。安全性に関わる懸念は認められなかった。

（2） 試験対象集団

本試験の予定した無作為化例数は 178 例（BRV 50mg/日群 134 例、BRV 100mg/日群 44 例）であった。106 例がスクリーニングされ、このうち 62 例（BRV 50mg/日群 47 例、BRV 100mg/日群 15 例）が無作為化された。試験が途中で中止されたため、組み入れられた被験者数は予定被験者数より少なかった。

無作為化された 62 例のうち、60 例（96.8%）が BRV 併用期間を、36 例（58.1%）が AED 減量期間を、21 例（33.9%）が BRV 単剤療法期間を完了した。評価期間終了前の主な中止理由は、効果不十分［AED 減量期間が 16 例（25.8%）、BRV 単剤療法期間が 4 例（6.5%）］であった。

年齢の範囲は 18～73 歳であり、平均値（SD）は 40.3 歳（14.4 歳）であった。ほとんどの被験者が白人［57 例（91.9%）］であり、男性［24 例（38.7%）］よりも女性［38 例（61.3%）］が多かった。

（3） 安全性

中止例の割合が予想よりも高かったことが本試験を中止した主な要因であったが、中止例に特定の傾向又はパターンは認められなかった。

部分発作を有する 18 歳以上 73 歳以下の被験者に対する BRV 50 mg/日及び 100mg/日の良好な忍容性が確認され、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。N01306 試験での安全性の成績を N01306 CSR Section 10 に示した。

1.1.1.2.3 BRV の静注用製剤を使用した試験

BRV 静注用製剤の安全性及び忍容性を評価する第 III 相非盲検試験 2 試験（EP0118 試験及び N01258 試験）を実施した。EP0118 試験には、EP0085 試験（EP0083 試験の長期継続投与試験）に参加し、BRV の用法・用量が 50～200mg/日の経口投与で一定に保たれている 16 歳以上の部分

発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人被験者 10 例を組み入れた。EP0118 試験の被験者は、BRV 10mg/mL 静注用製剤の投与を受けた。N01258 試験は二重盲検、PBO 対照の導入期間を伴う、局在関連性又は全般てんかんを有する被験者を対象とする多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間試験であった。N01258 試験の被験者は、IV 投与で BRV 投与を開始する投与群（導入期間に PBO 経口投与、評価期間に BRV IV 投与）と経口投与から IV 投与に切り替える投与群（導入期間に BRV 経口投与、評価期間に BRV IV 投与）に無作為化された。

16 歳以上の成人てんかん患者を対象に BRV 静注用製剤を使用した試験の概要を表 1-9 に示した。

表 1-9　16 歳以上の成人てんかん患者を対象とした BRV 静注用製剤を使用した安全性試験

Region	Study no./ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design	Study drug; formulation; dosage (administered bid)	Safety population M/F	Study duration	Type of report
Asia	EP0118/ 5.3.5.2.3/ Evaluation	Phase 3, multicenter, open-label study in adult Japanese participants	BRV; solution for injection; 10mg/mL (iv BRV at a rate of 10mg [1mL]/ 12 seconds [bid])	6/4 (All enrolled participants were Japanese)	Screening Period=1 day Treatment Period=5 days End of Study Period=1 day	Final CSR
Overseas	N01258/ 5.3.5.2.4/ Reference	Phase 3, multicenter, open-label, 4-arm, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled	BRV; tablets and solution for iv infusion or bolus; 200mg/day Placebo	All participants=49/56 PBO tablets/ BRV bolus=14/12 PBO tablets/ BRV infusion=16/10 BRV tablets/ BRV bolus=10/17 BRV tablets/ BRV infusion=9/17 (No Japanese participants were enrolled)	Baseline Period=1 week Run-In Period=1 week Evaluation Period=4.5 days Down-Titration Period=4 weeks or immediate switch to oral treatment in the LTFU study (N01379) Study Drug-Free Period=2 weeks for participants who did not enter the LTFU study	Final CSR

bid=twice per day; BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; iv=Intravenous; LTFU=long term follow-up; M=Male; no=number
Data sources: EP0118 CSR; N01258 CSR

1.1.2 安全性の観察及び検査項目

臨床的安全性を評価した適応症別の主要な臨床試験での安全性の観察及び検査項目を示した。適応症別の主要な臨床試験は以下のとおりである。

- 16 歳以上の部分発作に対する併用療法：EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験並びに長期継続投与試験（EP0085 試験及び N01379 試験）
- 経口剤の代替としての BRV 静注用製剤：EP0118 試験及び N01258 試験

試験ごとの安全性の観察及び検査項目の詳細は M5 項に添付される試験ごとの CSR に示した。

主要な臨床試験での安全性評価の要約を表 1-10 に示した。

表 1-10　適応症別の BRV の主要な臨床試験での安全性評価の要約

Target indication	Type of study	Study no./Reference or Evaluation	Observation/examination items
POS with or without secondary generalized seizures - Adjunctive therapy in adults ≥16 years of age	Phase 3	EP0083/Phase 3/Evaluation [a], N01358/Phase 3/Evaluation [a], N01252/Phase 3/Reference, N01253/Phase 3/Reference,	AEs, laboratory data (hematology, clinical chemistry, urinalysis, pregnancy), 12-lead ECG, vital signs (blood pressure, pulse rate; orthostatic measurements [N01252 and N01253 only]), body weight and height, neurological examinations, assessment of suicidality (C-SSRS; EP0083 and N01358 only), and mental and psychiatric status
	LTFU	EP0085/LTFU [a] N01379/LTFU [a]	AEs, laboratory data (hematology, clinical chemistry, urinalysis, pregnancy, endocrinology [N01379 only]), 12-lead ECG, vital signs (blood pressure, pulse rate), body weight, physical examinations, neurological examinations, assessment of suicidality (C-SSRS), HADS (N01379 only), and mental and psychiatric status (N01379 only)
POS with or without secondary generalized seizures – BRV solution for iv injection [b]	Phase 3	EP0118/Phase 3/Evaluation [c] N01258/Phase 3/Reference	AEs, laboratory data (hematology, clinical chemistry, urinalysis), 12-lead ECG, vital signs (blood pressure, pulse rate, orthostatic measurements [N01258 only]), body weight, physical examinations, neurological examinations, assessment of suicidality (C-SSRS), and mental and psychiatric status (N01258 only)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; CT=computed tomography; ECG=Electrocardiogram; EEG=electroencephalogram; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; LTFU=long-term follow-up; MRI=magnetic resonance imaging; no=number; POS=partial-onset seizure

a Study included Japanese participants.

b Alternative to BRV oral formulations in patients when oral administration is temporarily not feasible.

c All participants were Japanese.

Data sources: EP0083 CSR, N01358 CSR, N01252 CSR, N01253 CSR, EP0085 1st Interim CSR, N01379 CSR, EP0118 CSR, N01258 CSR

1.1.2.1 有害事象

1.1.2.1.1 有害事象の収集方法

すべての主要な臨床試験（表 1-10）で BRV の安全性プロファイルを支持するデータを収集した。被験者から継続的に AE の情報を収集すると共に、治験責任医師が各来院時に診察した。治験責任医師は、臨床試験参加中のすべての期間にわたり被験者に発現した AE を報告し、AE が消失又は安定するまで追跡した。

治験責任当医師による安全性評価を治験実施医療機関及び試験間で標準化するために、重篤性、重症度、転帰及び因果関係の判定基準が設定された。これらの判定基準を以下に示すと共に、M5 項に添付される試験ごとの CSR に示した。

EP0085 試験（EP0083 試験の長期継続投与試験）は本申請時点で実施中であり、初回中間解析［投与 24 週（約 6 ヵ月）データ］のカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。また、2 回目中間解析［投与 48 週（約 12 ヵ月）のカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、初回カットオフ日以降に UCB 社に報告されたすべての AE を含んでいる。EP0085 試験以外の安全性情報はすべて本申請資料に反映した。

1.1.2.1.1.1 有害事象の定義

AE の定義は ICH-GCP と一致しており、すべての主要な臨床試験を通じておおむね一致していた。

AE とは、治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係があるもののみを示すものではない。すなわち、AE とは、治験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

安全性データをもれなく収集するために、治験実施計画書に規定する治療前及び治療後の期間を含む試験期間中（同意取得以降）に生じたすべての AE は、たとえ治験薬が投与されていなくても治験手順の一部が実施されていれば、すべて電子症例報告書に入力した。なお、これらの AE には、治験参加時には認められていなかった事象並びに認められていた事象の再発及び悪化をすべて含めた。

治験薬の対象疾患の徴候や症状については、その性質が著しく変化した場合、若しくは被験者の既往歴や観察期間から得た臨床プロファイルと比較して、その頻度や重症度が臨床的に意味のある変動と治験責任医師が判断した場合のみ、AE として記録した。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）とは、治験薬の初回投与開始以降に新たに発現した AE と定義した。この定義はすべての試験で統一して使用した。

カットオフ日までに UCB 社に報告された TEAE 又は治験薬の最終投与から 30 日以内に発現しカットオフ日までに UCB 社に報告された TEAE を集計した。

1.1.2.1.1.2 有害事象の重症度分類

すべての主要な臨床試験で、治験責任医師が AE の重症度を、軽度、中等度又は高度の基準で判定した。重症度判定が行われていない AE は高度とみなした。

1.1.2.1.1.3 治験薬との因果関係の分類

すべての主要な臨床試験で、治験責任医師が AE と治験薬との因果関係を判定した。

ほとんどの主要な試験（EP0083 試験、N01358 試験、EP0085 試験、N01379 試験、EP0118 試験及び N01258 試験）では、治験薬との因果関係がありと判定された AE 又は因果関係が判定されていない AE を、治験薬と関連ありとみなした。

N01252 試験及び N01253 試験では、AE と治験薬との因果関係を治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価し、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

1.1.2.1.1.4 重篤な有害事象

すべての主要な臨床試験で被験者に AE が発現した場合、その AE が重篤な有害事象（SAE）であるか評価された。以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当する場合は、SAE とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
  （「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において死の危険にさらされている場合をいい、仮により重度であれば死に至っていたかもしれないという事象は含まない。）
- 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（胎児に発現した場合を含む）
- 医学的に重要な事象、すなわち、直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者又は被験者を危険にさらしたり、又は重篤の定義に挙げられているような転帰に至らないように内科的又は外科的処置が必要となるような重要な医学的事象
  ［医学的に重要な事象には、薬剤性肝障害が疑われる場合（Potential Hy’s Law）、救急救命室や自宅での集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院に至らない血液疾患又は薬物依存症若しくは薬物乱用が含まれるが、これらに限定されない。］
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
  ［被験者の入院には、入院当日に退院した場合を含め入院の基準を満たしたすべて事例が含まれる。結果的に入院となった救命救急室での治療は、この基準に該当する。入院に至らなかった場合はこの基準に該当しないが、他の重篤の基準（例えば、「生命を脅かすもの」や「その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応」）に該当する事象として扱うべきである。］

AE の発現に関連しない入院に関する報告は、すべての主要な臨床試験でおおむね同じ基準が適用された。試験ごとの基準の詳細は個々の試験の CSR に示した。

1.1.2.1.1.5 注目すべき有害事象

注目すべき AE とは、AE の重篤度、予測性又は UCB 社の製品／化合物の投与との因果関係の有無に関わらず、規制当局が迅速報告を義務付けているすべての AE であった。注目すべき AE の報告手順は、SAE の報告手順と同様とした。

個々の試験で注目すべき AE と判断された AE［個別の基本語（PT）又はカテゴリー］は、個々の試験の CSR に示した。

1.1.2.1.1.6 有害事象収集スケジュール

すべての主要な臨床試験で、被験者には AE を自発的に報告する機会が与えられた。また、被験者に対し各来院時に AE を検出するための一般的な質問（例：「（前回の来院以降）何か変わったことはありましたか？」）が提示された。

また、被験者による自己評価（患者日誌）が使用されている試験では、被験者の自己評価を治験責任医師がレビューした。

1.1.2.1.2 有害事象のコード化

BRV の臨床開発プログラムを通じて、AE のコード化が行われた。AE のコード化には試験によって様々なバージョンの ICH 国際医薬用語集（MedDRA）が使用された。安全性併合解析の対象試験は、MedDRA version 18.1 で再コード化した。本概要中で示した AE の表はすべて MedDRA version 18.1 でコード化されている。安全性の併合解析の解析対象集団及び方法は、それぞれ 1.1.3 項及び 1.1.4.2 項に示した。

各試験実施時に使用された MedDRA バージョンを表 1-11 に示した。

表 1-11 有害事象のコード化に使用した MedDRA version 一覧

Target indication Study no.	Original AE coding dictionary
POS with or without secondary generalized seizures - Adjunctive therapy in adults ≥16 years of age	
EP0083	MedDRA version 18.1
N01358	MedDRA version 15.0 [a]
N01252	MedDRA version 9.0 [a]
N01253	MedDRA version 9.0 [a]
EP0085 (LTFU)	MedDRA version 18.1
N01379 (LTFU)	MedDRA version 15.0 [a]
POS with or without secondary generalized seizures – BRV solution for iv injection	
EP0118	MedDRA version 18.1
N01258	MedDRA version 15.0 [a]

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; LTFU=long-term follow-up; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; no=number; POS=partial-onset seizure
a Recoded to MedDRA version 18.1.
Data sources: EP0083 CSR, EP0085 1st Interim CSR, N01358 CSR, N01252 CSR, N01253 CSR, N01379 CSR, EP0118 CSR, N01258 CSR

1.1.2.1.3 有害事象の評価方法

ほとんどの主要な臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験、EP0085 試験、N01379 試験、EP0118 試験及び N01258 試験）では、AE を MedDRA プライマリー器官別大分類（SOC）及び PT で集計した。

N01252 試験及び N01253 試験は AE を SOC 及び PT で集計したが、BRV の安全性をより適切に示すため、すべての MedDRA PT に対して再マッピングを実施した。このプロセスには、MedDRA で自動的に割り当てられたプライマリーSOC 以外の別の SOC への一部 PT の再マッピングと、PT と SOC の中間レベルである事前に記載したグループ化用語への該当するすべての PT の割り当てを含んだ。MedDRA コードの UCB 社分類への再マッピングの詳細は個々の試験の CSR に示した。

すべての主要な臨床試験での AE の集計には、通常、TEAE に限定しないすべての AE、重症度別 TEAE、治験薬と関連する TEAE、死亡、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE を含めた。また、すべての試験での集計に、注目すべき AE 又は TEAE の集計の要約を含めた。注目すべき AE と判断した試験ごとの AE 又は TEAE は個々の試験の CSR に示した。

試験期間ごとの AE の分類は個々の試験の CSR に示した。

1.1.2.2 臨床検査

1.1.2.2.1 臨床検査データの収集

ほとんどの主要な臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験、EP0085 試験及び N01379 試験）では、通常の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のために、以下の例外を除き、事前に予定した来院時に血液及び尿検体を収集した。

- EP0083 試験、N01252 試験及び N01253 試験：ベースライン期の Visit 2 は臨床検査用検体の採取を実施しなかった。ただし、N01252 試験及び N01253 試験では被験者が除外基準に抵触した場合、Visit 2 に規定外の検査を実施することは可能であった。
- EP0085 試験：Visit 4（Month 3）及び Visit 6（Month 9）には肝機能検査のみ実施した。その他の最小評価来院時には臨床検査値評価を行っていない。
- N01379 試験：登録来院（EV）時の臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は、N01358 試験又は N01258 試験の最終来院（FV）時の評価を用いた。

BRV 静注用製剤の試験では、通常の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のために、以下の評価時点に血液及び尿検体を収集した。

- EP0118 試験
  - 治療期間のベースライン時／Day 1（朝投与前）
  - 試験終了時又は早期中止来院（EDV）
- N01258 試験（入院する被験者でのオプションを含む）
  - ベースライン／Visit 1 及び 2
  - 評価期間 Visit 3 及び 7（朝のみ）又は EDV

- 安全性評価（Visit 8）

妊娠の可能性を有する女性被験者では、事前に規定した来院時に血清又は尿を用いた妊娠検査を実施した。

臨床検査は、尿妊娠検査を除き、中央検査施設で標準的な方法を用いて実施した。尿妊娠検査は治験実施医療機関で実施した。

全試験の臨床検査項目を表 1-12 に示し、脚注に例外を示した。

表 1-12　臨床検査項目

Hematology	Clinical chemistry	Urinalysis	Pregnancy
WBC	Glucose	Glucose	β-hCG urine and/or serum
RBC	Sodium	Ketones	
Hemoglobin	Potassium	Occult blood	
Hematocrit	Calcium	Protein	
MCV	Chloride	Nitrites	
MCH	Bicarbonate	Leukocytes	
MCHC	Phosphorus (inorganic)	Microscopic examination [a]	
Platelet count	Total protein		
Lymphocytes (number, %)	Albumin		
Monocytes (number, %)	Total bilirubin [b]		
Neutrophils (number, %)	ALP [b]		
Eosinophils (number, %)	AST (SGOT) [b]		
Basophils (number, %)	ALT (SGPT) [b]		
	GGT [b]		
	Uric acid		
	Urea		
	Creatinine		
	CrCl [c]		
	Triglycerides [d, e]		
	Cholesterol [d, e]		

ALP=alkaline phosphatase; ALT=Alanine aminotransferase; AST=Aspartate aminotransferase; β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin; CrCl=creatine clearance; GGT=Gamma-glutamyl transferase; HDL=High density lipoprotein; LDL=Low density lipoprotein; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; RBC=red blood cell; SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT=serum glutamic pyruvic transaminase; WBC=white blood cell

a Included bacteria, cells, casts, and crystals for all samples.

b This assessment was used for hepatic monitoring.

c Only assessed in N01252 and N01253. The result of the CrCl was provided by the central laboratory at Visit 1 to decide upon eligibility of the participant. The CrCl was calculated by statistical programming for all subsequent blood samplings.

d Parameter was not included in the laboratory measurements in N01379.

e The schedule of triglycerides and cholesterol (HDL and LDL) assessments may have differed from other clinical chemistry parameters and is detailed in each individual CSR. Of note, triglycerides, total cholesterol, HDL, and LDL were only measured at Visit 1 in N01258.

表 1-12 に示した血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は、N01379 試験での中性脂肪及びコレステロールを除き、すべての臨床試験で評価した。一方、N01379 試験では、各年次評価来院（YEV）に甲状腺刺激因子の内分泌学的評価を追加した。

1.1.2.2.2　　臨床検査データの評価方法

正常範囲を逸脱した臨床検査値は治験責任医師が臨床的意義を判断した。各臨床検査値の正常域は個々の試験の CSR に示した。

すべての試験で事前に規定した評価時点に測定した血液学的検査値及び血液生化学検査値を要約した（1.1.2.2.1 項）。ベースラインより後の検査値及び最終時点（最終測定値、試験終了時、FV 時等）の検査値は、ベースラインからの変化量を要約した。

ほとんどの主要な臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験、EP0085 試験及び N01379 試験）では、事前に規定した評価時点に測定した尿検査の測定値及びベースラインからの変化量を、血液学的検査値及び血液生化学検査値と同様の方法で要約した。EP0118 試験では、尿検査値はシフトテーブルを使用して要約した。N01258 試験では尿検査値に対する要約は計画されなかった。また、定性的項目及び顕微鏡所見は被験者データ一覧に示した。治験薬投与開始後に発現した臨床的に注目すべき（PCST）尿検査値を評価した。

ほとんどの試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験、N01379 試験、EP0118 試験及び N01258 試験）では、N01258 試験の尿検査の PCST 異常値を除き、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）について異常な PCST 値（すべての PCST 値、PCST 低値及び PCST 高値）が認められた被験者の割合を要約した。EP0085 試験及び N01379 試験では、各評価時点及び最終時点の異常な PCST 値が認められた被験者の割合を要約した。

N01379 試験では、内分泌学的検査値を血液学的検査及び血液生化学検査と同じ方法で要約した。

EP0083 試験、EP0085 試験及び EP0118 試験では、薬剤性肝障害の可能性（PDILI）に該当する被験者数及びその割合並びに症状を伴う場合の PDILI の基準である ALT 及び AST のいずれか若しくはその両方、総ビリルビン又は ALP が増加した被験者数及びその割合を要約した。

1.1.2.3 心電図

1.1.2.3.1 心電図データの収集

BRV の臨床開発プログラムの臨床薬理試験及び第 II 相試験では、少なくとも試験開始時及び終了時に、心電図検査を実施し安全性をモニタリングした。また、安全性のモニタリングに加え thorough QT 試験（N01233 試験）を実施した。N01233 試験の詳細は 4.2.1 項に示した。BRV の臨床開発プログラムでは心機能に対する安全性上の問題は認められなかった。心電図データの収集計画について End of the Phase 2 meeting で Food and Drug Administration（FDA）と議論し、Division of Neurology からの助言を第 III 相試験（N01252 試験及び N01253 試験）に取り入れた。また、BRV 静注用製剤の試験（N01258 試験）では治験実施計画書に対する FDA からのフィードバックに従って心電図評価を追加した。

すべての主要な臨床試験（表 1-10）で、事前に規定した評価時点に標準 12 誘導心電図検査を実施した。詳細を以下に示した。

1.1.2.3.1.1 第 III 相試験

EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験では、ベースライン／Visit 1、4、5、7 又は EDV、並びに Visit 7 又は EDV で異常所見が認められた場合は Safety Visit に心電図検査を実施した。また、EP0083 試験では減量期間の Visit 8 にも心電図検査を実施した。

1.1.2.3.1.2 長期継続投与試験

EP0085 試験及び N01379 試験では、EV 時の心電図データは、先行する試験の FV 時のデータを用いた。完全評価来院、YEV、治験終了来院又は EDV 並びに EDV の心電図が異常であった場合は FV 時に心電図検査を実施した。

EP0085 試験に直接組み入れられた日本人被験者はスクリーニング来院時に心電図検査を実施した。

1.1.2.3.1.3 第 III 相静脈内投与試験

EP0118 試験及び N01258 試験では、被験者は心電図検査実施前に少なくとも 5 分間仰臥位を維持し、心電図検査中は仰臥位のまま動かなかった。

EP0118 試験では、以下の評価時点に心電図検査を実施した。

- スクリーニング期間／Day −1：任意の時点に 1 回
- 治療期間 Day 1 及び 5：投与前及び BRV IV 投与終了時に計 2 回
- 試験終了期間：BRV 経口投与前の朝 1 回（被験者はスクリーニング期間及び試験終了期間は EP0085 試験で BRV 経口投与を受けた）

  被験者に心拍数の異常（45 回/分未満）又は心疾患を示唆する事象が認められる場合は、規定外の心電図測定を行う。

N01258 試験では、心電図所見評価は試験開始前に実施した FDA の助言に基づいた。N01258 試験では、以下の評価時点に心電図検査を実施した。

- Visit 1、2 及び EDV 並びに Visit 7 又は EDV の心電図が異常であった場合は Safety Visit/Visit 8
- Visit 3（初回 IV 投与の朝）及び Visit 7（最後の IV 投与の朝）：IV 投与前、投与開始 5、15、30、60 分、2、4、6、及び 12 時間後

また、N01258 試験では、持続的テレメトリー式心電図のリアルタイムモニタリングを、午前及び午後の各来院時（Visit 3、4、5、6 及び 7）に治験薬投与 5 分前～IV 投与開始 15 分後に実施した。テレメトリー式心電図モニタリングで臨床的に重要な異常所見が認められた場合は、心電図記録を中央解析施設に送付した。中央解析施設で異常所見が確認された場合は、心電図所見は異常と判定し AE として記録した。

1.1.2.3.2 心電図データの評価方法

すべての臨床試験で治験責任医師又は心臓専門医（N01258 試験のみ）が心電図記録について正常又は異常、異常の場合はその臨床的重要性を判定した。

N01258 試験では、テレメトリー式心電図モニタリングで臨床的に重要な異常所見が認められた場合は、心電図記録を中央解析施設に送付し、中央解析施設で異常所見が確認された場合は、心電図所見は異常と判定し AE として記録した。

1.1.2.3.2.1 第 III 相試験

EP0083 試験では、報告された心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量について、判定結果と共に要約統計量を用いて投与群別に、評価時点及び投与終了時別に示した。

N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験では、定量的な心電図パラメータは収集しなかった。

EP0083 試験及び N01358 試験では、Visit 1、4、5、7、投与終了時、Visit 8（EP0083 のみ）及び Safety Visit（検査した場合）の各評価時点に、心電図に異常所見なし、臨床的に問題のない異常所見あり又は臨床的に重要な異常所見ありと判定された被験者数及びその割合を要約した。被験者の割合は、各評価時点に心電図検査を実施した被験者数をもとに算出した。同じ評価時点に異常所見が複数認められた場合は、評価時点ごとに最も悪い評価を採用した。ベースラインから Visit 4、5、7 及び投与終了時の、正常／異常の判定結果によるシフトテーブルを作成した。

N01252 試験及び N01253 試験では、心電図検査を実施した各評価時点で心電図記録全体に対して正常／異常が判定された。異常と判定された場合は異常所見の内容を記録し、臨床的重要性が判定された。臨床的に問題のない異常所見又は臨床的に重要な異常所見を要約した。心電図記録の判定結果のベースラインからの変化を評価時点ごとに要約し、正常から正常、異常から正常、正常から異常及び異常から異常に移行した被験者数及びその割合を要約した。

1.1.2.3.2.2 長期継続投与試験

EP0085 試験及び N01379 試験では、報告された心電図パラメータについてベースライン、組入れ時又は EV（N01379 試験のみ）、心電図検査を実施した治療期間中の各来院時、最終検査時点／EDV 又は FV（N01379 試験で実施されている場合）の評価時点ごとに、心電図に異常所見なし、臨床的に問題のない異常所見あり又は臨床的に重要な異常所見ありと判定された被験者数及びその割合を要約した。EP0085 試験では、QTc に対しても同様の要約を作成した。被験者の割合は、各評価時点に心電図検査を実施した被験者数をもとに算出した。N01379 試験では、同じ評価時点に異常所見が複数認められた場合は、評価時点ごとに最も悪い評価を採用した。

EP0085 試験では、報告された心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を用いて試験グループ別に、評価時点及び投与終了時別に示した。

EP0085 試験及び N01379 試験では、治験薬投与開始後に発現した臨床的に重要な異常所見が認められたすべての被験者の一覧を作成した。EP0085 試験では、QTc が 500msec 超又はベースラインから 60msec 超延長した被験者が識別できるようにした。

1.1.2.3.2.3 第 III 相静脈内投与試験

EP0118 試験及び N01258 試験では、報告された心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量について、心電図検査を実施した各来院時、最終検査時点（投与期間終了時及び EDV）及び Safety Visit（N01258 試験のみ）の評価時点ごとに要約統計量で要約した。

EP0118 試験では、ベースライン 1 からの変化量とベースライン 2 から変化量の両方を示した。ベースライン 1 は、EP0118 試験での Day 1 の BRV IV 投与開始前の最後の評価時点であり、この時点での評価が利用できない場合は、スクリーニング期間（Day −1）の評価を用いた。ベースラ

イン 2 は、EP0083 試験でのベースラインの評価を用いた。N01358 試験／N01379 試験（PBO 対照第 III 相試験／長期継続投与試験）から EP0085 試験に移行した被験者は、該当するデータがないためベースライン 2 からの変化量の解析には含めなかった。

また、EP0118 試験では評価日／時刻ごとの治療下で発現した心電図異常及び QTc のカテゴリー別異常値の発現割合を要約した。詳細は CSR に示した。

N01258 試験では、評価日／時刻、最終時点及び Safety Visit の評価時点ごとに、心電図に異常所見なし、臨床的に問題のない異常所見あり又は臨床的に重要な異常所見ありと判定された被験者数及びその割合を要約した。また、ベースラインから治験薬投与開始後の来院時、EDV 及び最終時点について正常／異常の判定結果によるシフトテーブルを作成した。報告された心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を評価時点ごとに図で示した。テレメトリー式心電図モニタリングデータの集計は実施しなかったが、結果は被験者一覧表に示した。

1.1.2.4 バイタルサイン及び体重測定

1.1.2.4.1 バイタルサイン及び体重データの収集

すべての臨床試験で仰臥位又は座位での収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び脈拍数を含むバイタルサインを 5 分間の安静の後で測定した。N01252 試験及び N01253 試験では、立位血圧も測定した。N01258 試験では起立性低血圧を評価した。

ほとんどの臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験、EP0085 試験及び N01379 試験）では、事前に規定した各来院時及び規定外の来院時にバイタルサインを測定した。

BRV 静注用製剤の試験では、下記のスケジュールでバイタルサインを測定した。

- EP0118 試験
  - スクリーニング期間／Day −1：任意の時点に 1 回
  - 治療期間 Day 1～5：投与前及び BRV IV 投与開始 5（+1）、15（+5）、30（+10）及び 60（+15）分後
  - 試験終了期間：BRV 経口投与前の朝 1 回（被験者はスクリーニング期間及び試験終了期間は EP0085 試験で BRV 経口投与を受けた）
- N01258 試験
  - Visit 1、2 及び Safety Visit/Visit 8：来院中の任意の時点
  - 評価期間 Visit 3～7（IV 投与のための各来院時の朝）：投与 5 分前及び BRV IV 投与開始 5、15、30 及び 60 分後

また、N01258 試験では、起立性低血圧の評価を Visit 1、7 又は EDV、並びに Safety Visit/Visit 8 に実施した。評価の内容は N01258 試験 CSR に示した。

体重は、すべての試験でベースライン／組入れ来院及び試験期間中におおむね定期的に測定した。

1.1.2.4.2 バイタルサイン及び体重データの評価方法

すべての臨床試験で、報告されたすべてのバイタルサイン／体重について、事前に規定された評価時点ごとに測定値を要約した。バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量は、個々の試験の CSR に示さない限り、事前に規定された評価時点ごとに要約した。試験期間中に少なくとも 1 つの異常な PCST 値（PCST 低値及び PCST 高値）が認められた被験者数及びその割合を要約した。被験者の割合は、各評価時点に測定した被験者数をもとに算出した。各試験中のバイタルサインの測定値（体重を含む）の評価に適用した PCST の基準は個々の試験の統計解析計画書に示した。

また、N01258 試験では、治療期間中に起立性低血圧の各基準（詳細は CSR に示した）に該当した被験者数及びその割合を要約した。起立性バイタルサイン評価の測定値及び起立性変化（仰臥位から立位への変化の値）を評価時点ごとに要約した。

1.1.3 安全性併合解析対象集団の記述

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 併用療法の本邦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。他の適応症を評価するための併合解析対象集団は設定しなかった。Pool SJ1 及び Pool S1 の詳細な記述を以下の項に示した。

Pool S1 を対象とした安全性併合解析の結果は、グローバルに実施した主な臨床試験及びいくつかの特定の安全性評価の結果を要約している。Pool S1 の結果は ISS から参照した。ISS は、2014 年に提出されたグローバル申請資料の、2015 年改訂時の解析である。

1.1.3.1 Pool SJ1

Pool SJ1（ISAP）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。Pool SJ1 は N01358 試験、N01379 試験、EP0083 試験及び 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すべての日本人てんかん患者で構成した。N01358 試験及び EP0083 試験は、いずれも日本人被験者を対象に含めた二重盲検、PBO 対照試験であり、両試験の被験者選択基準、投与製剤及び試験期間はほぼ同じである。N01379 試験及び EP0085 試験は、それぞれ N01358 試験及び EP0083 試験の長期継続投与試験であり、日本人被験者を対象に含んだ。Pool SJ1 は日本人被験者のデータのみを対象としており、コア試験及び長期継続投与試験に参加し、BRV 投与を受けた日本人被験者でのデータを提供する。

Pool SJ1 の要約は、すべての BRV の用量を併合した又は該当する場合は最頻投与量カテゴリー別の結果を示した。本概要で示した Pool SJ1 の解析には、BRV の投与期間（1.2.2.2 項）及び曝露期間別の AE（2.1.4.1 項）を含めた。本概要には、Pool SJ1 での被験者の内訳、人口統計学的特性及び他のベースライン特性の解析結果は示していない（M5.3.5.3.2 項を参照）。

日本人被験者 136 例が Pool SJ1 の対象になった。

1.1.3.2 Pool S1

Pool S1 の安全性の結果は ISS から参照した。

Pool S1 は、2014 年の US 及び EU での部分発作を有する 16 歳以上の患者での併用療法の適応での BRV 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った。Pool S1 は 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 の要約は、無作為化された治療群に基づき、PBO 群、BRV 各用量群、BRV 50mg/日以上併合群及び BRV 全用量併合群の結果を示した。

AE のデータの比較を容易にするために、本申請パッケージに含まれるグローバル試験及びグローバル安全性併合解析対象集団の AE の解析の一部は、MedDRA version 18.1 で再コード化した。詳細を ISAP Amendment 1 Section 4.4.3.2.3 に示した。

1.1.3.3 安全性併合解析対象集団の要約

安全性併合解析対象集団（Pool SJ1 及び Pool S1）は、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 併用療法の本邦での臨床的安全性を評価するために設定した。Pool SJ1 は N01358 試験、N01379 試験、EP0083 試験及び 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てんかん患者で構成し、部分発作を有する日本人成人てんかん患者集団での BRV の長期的な安全性データの包括的な概要を示した。Pool S1 は N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験で BRV 又は PBO を投与された被験者で構成し、US 及び EU での 2014 年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った。

安全性併合解析対象集団に含まれるすべての被験者には、コア試験に参加した時に割り当てられた固有の被験者識別番号を有している。被験者がコア試験に参加し、その後長期継続投与試験に移行した場合、その被験者は 2 つの被験者識別番号（コア試験での識別番号 1 つと長期継続投与試験での識別番号 1 つ）を有した。2 つの被験者識別番号を有する被験者は、データ統合のため、申請用被験者識別番号として 2 つのうちいずれか 1 つの番号が割り当てられた。

各臨床試験での AE、SAE、死亡及び他の事象の記述には、試験ごとの被験者識別番号を用いた。

1.1.4 安全性解析

本申請での BRV の安全性解析には、すべての主要な臨床試験（表 1-1）及び参考資料とした N01258 試験並びに部分発作を有する 16 歳以上の成人での併用療法を支持するために設定した 2 つの安全性併合解析対象集団（Pool SJ1 及び Pool S1）（1.1.3 項）の安全性データのレビューを含めた。すべての安全性併合解析は臨床データベースを用いて実施した。安全性併合解析は、完了した試験と共に、EP0085 試験の第 2 回カットオフ日までのデータを含めた。EP0085 試験は本申請のために 2 回の中間解析が計画されており、初回中間解析に基づく CSR を申請時の臨床データパッケージに含め、2 回目中間解析に基づく CSR を、申請後の安全性アップデートのために提出する。初回カットオフ日は、試験に組み入れられた日本人被験者に対する BRV 投与期間が 24 週間以上確保される時点であり、第 2 回カットオフ日は、日本人被験者に対する BRV 投与期間が 48 週間以上確保される時点として設定された。

安全性併合解析対象集団である Pool S1 での TEAE の集計は、ISS 作成時点の TEAE が対象となっていた。Pool SJ1 での TEAE の集計は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点に臨床データベースで利用可能なすべての TEAE を対象とした。

安全性併合解析における治験薬の曝露、AE、臨床検査、心電図並びにバイタルサイン及び体重データの収集方法及び評価方法は、それぞれ 1.1.4.1 項、1.1.4.2 項、1.1.4.3 項、1.1.4.4 項及び 1.1.4.5 項に示した。

本申請で BRV の安全性プロファイルを評価した主な臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験、N01252 試験、N01253 試験、EP0085 試験、N01379 試験、EP0118 試験及び N01258 試験）の CSR に結果を示すデータの収集方法及び評価方法を 1.1.2 項に示した。

1.1.4.1 治験薬の曝露

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 の曝露は、第 III 相試験及び長期継続投与試験に組み入れられて BRV 経口錠の投与を受けた被験者及び第 III 相試験に組み入れられて BRV の静注用製剤の投与を受けた被験者を対象に要約した。試験ごとの評価方法及び曝露量の解析は個々の試験の CSR に示した。

Pool SJ1 及び Pool S1 での部分発作を有する 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 の曝露を要約した。

Pool SJ1 の曝露の要約では、全体及び最頻投与量別に総曝露期間（人年）、曝露された被験者数及びその割合、曝露期間別コホートにおける曝露された被験者数及びその割合を示した。また、曝露期間、1 日最高用量、最頻用量及び平均 1 日用量の要約統計量を、全体及びコア試験ごとに示した。

Pool S1 の曝露の要約では、曝露された被験者数、曝露期間及び総曝露期間（人年）を、PBO 群、各用量群、BRV 50mg/日以上群及び BRV 全用量群について要約した。また、全体並びに性別、年齢及び人種の部分集団別の要約も示した。

BRV を含む治験薬の曝露に関する併合解析の詳細は、ISS Section 4.2（Pool S1）及び ISAP Amendment 1 Section 4.4.2（Pool SJ1）に示した。

1.1.4.2 有害事象

個々の試験での AE の収集、AE のコーディング及び AE の評価方法は 1.1.2.1 項に示した。

安全性併合解析の対象とした AE は、MedDRA version 18.1 でコード化した。BRV の臨床開発プログラムの早期に実施した多くの臨床試験は、MedDRA version 18.1 より以前のバージョンを使用していたため、安全性併合解析の対象試験は、MedDRA version 18.1 で再コード化した。本概要中で示した AE の表はすべて MedDRA version 18.1 でコード化されている。

Pool S1 での AE の評価方法及び解析の概略は、それぞれ ISS Section 4.3.1 及び ISS Section 4.3.2 に示した。

Pool SJ1 での AE の評価方法及び解析の概略は、ISAP Amendment 1 Section 4.4.3 に示した。

1.1.4.2.1 器官別又は症候群別有害事象

2014 年のグローバル申請（改訂版を 2015 年に提出）に先立ち、薬剤誘発性である可能性が高いまれな事象、対象集団で予期される事象、AED 及びシナプス小胞タンパク 2 への作用機序によって予期される事象、BRV の副作用報告プログラムで特定された事象並びに利用可能な AED 文献の定期的評価に関するメディカルレビューの結果から注目すべき AE の MedDRA PT が特定された。メディカルレビューで特定された PT の一覧を用いて臨床データベースのレトロスペクティブな検索によって注目すべき TEAE が特定され、カテゴリーにグループ化された。注目すべき TEAE のグループ化の詳細は ISS Section 4.3.2.6 に示した。本概要では、2 つの注目すべき TEAE［肝毒性並びに過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（HSS/DRESS）］について記述する。

肝毒性及び HSS/DRESS は、いずれも AED の予期されるまれな（薬物誘発の可能性が高い）事象のカテゴリーに含まれるため、注目すべき TEAE として特定された。肝毒性に関連する可能性のある注目すべき TEAE を報告した被験者を臨床データベースで検索するために使用した MedDRA PT のリストは、ISS Attachment 1 Table 1-9 に示した。

HSS/DRESS が認められた被験者を特定する方法は、BRV のグローバル申請のために考慮すべき注目すべき AE に関する FDA の助言（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で示された用語に従って、関連する MedDRA PT を臨床データベースで検索する方法ではなく、HSS/DRESS 該当症例を特定するためのアルゴリズム（いわゆる、HSS/DRESS の可能性がある被験者）に該当した被験者に対してメディカルレビューを実施して特定した。HSS/DRESS の特定は、薬剤投与から事象発現まで 2～8 週間の潜伏期間があり、急性の皮膚発疹、血液異常（主に好酸球増多症）、発熱、リンパ節腫大及び 1 つの内臓の障害によって特徴付けられる。3 つ以上の基準に該当する場合、被験者は HSS/DRESS の可能性があると判断した。

Pool S1、EP0083 試験及び EP0085 試験で肝毒性又は HSS/DRESS の可能性のある AE が認められた被験者を 2.1.10.1 項及び 2.1.10.2 項に示した。

1.1.4.3 臨床検査値の評価

個々の試験及び Pool S1 での臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を要約した。

個々の試験での臨床検査データの収集及び評価方法の詳細は 1.1.2.2 項に示した。

Pool S1 での臨床検査値評価は、クレアチニン・クリアランスを除き表 1-12 に示す個々の試験での評価項目と同じであった。総コレステロール値、高比重リポタンパク質、低比重リポタンパク質及び中性脂肪は、Pool S1 の最終評価時点のみを要約した。

Pool S1 での臨床検査値の評価方法の詳細は ISS Section 4.4 に示した。

1.1.4.4 心電図所見の評価

個々の試験及び Pool S1 での心電図所見を要約した。

個々の試験での心電図のデータ収集及び評価方法の詳細は 1.1.2.3 項に示した。Thorough QT 試験（N01233 試験）の結果は 4.2.1 項に示した。

2015 年のグローバル申請改訂版（初回申請は 2014 年）に含まれるほとんどのグローバル第 III 相試験では、定量的な心電図パラメータは収集しなかったため、Pool S1 での定量的心電図パラメータの併合解析は実施しなかった。心電図に関する併合解析は、治験責任医師による心電図所見の判定結果（正常、臨床的に重要でない異常又は臨床的に重要な異常）を対象とした。

心電図パラメータの併合解析の詳細は、ISS Section 4.5 に示した。

1.1.4.5 バイタルサイン及び体重の評価

個々の試験及び Pool S1 での仰臥位又は座位での SBP、DBP 及び脈拍数を含むバイタルサイン及び体重データを要約した。

個々の試験のバイタルサイン及び体重データの収集及び評価方法の詳細は 1.1.2.4 項に示した。

Pool S1 でのバイタルサイン及び体重データの併合解析の詳細は ISS Section 4.6 に示した。

1.2 全般的な曝露状況

全般的な BRV の曝露状況を表 1-13 に示した。本申請対象のとなる適応症に関する全般的な曝露状況を以下に詳述した。

表 1-13 全般的な BRV の曝露状況

Population	Total number of unique BRV exposures [a]
Total number of BRV exposed participants	3434
Clinical pharmacology exposures in healthy participants (表 1-2)	653
Clinical pharmacology studies in participants with epilepsy (N01069, N01133, N01135, and N01172) or in special populations (N01109, N01111, and N01118)	116
Participants enrolled in Phase 2/3 studies – adjunctive therapy for POS in adults	2411
Participants (≥16 years of age) with POS enrolled in Phase 2 studies (N01114 and N01193) [b]	300
Participants (≥16 years of age) with POS enrolled in Phase 3 primary studies (EP0083, N01358, N01252, and N01253) [c]	1398
Participants (≥16 years of age) with focal and generalized epilepsy enrolled in Phase 3 supporting studies (N01254 and N01395)	388
Participants (≥16 years of age) enrolled in LTFU studies (EP0085 and N01379) [d]	325
Participants enrolled on monotherapy studies (N01276 and N01306)	150
Participants (≥16 years of age) enrolled in studies with solution for iv injection (N01258) [e]	104

Population	Total number of unique BRV exposures [a]

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; IMP=investigational medicinal product; LTFU=long-term follow-up; NDA=New Drug Application; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure
a For the calculation of the number of unique BRV exposures, the following rules applied: 1) participants who participated in multiple studies are only counted once, 2) Participants who received PBO or other IMP that was not BRV are not counted, and 3) participants who were assigned to the PBO group but received BRV during the Transition Period are counted.
b For N01114, includes participants who were assigned to the PBO group and transitioned to N01125 as those participants received BRV during the Conversion Period.
c For EP0083, 206 participants (PBO=64 participants, BRV 50mg/day=68 participants, BRV 200mg/day=74 participants) started the Open-Label Temporary Period and were exposed by BRV, but the 64 participants in the PBO group are not included in "unique BRV exposures."
d For EP0085, excludes participants who were assigned to a BRV arm in EP0083 and participants from N01379. For N01379, excludes participants from N01258 and participants who were assigned to a BRV arm in N01358.
e Only includes N01258 participants; excludes EP0118 participants as these participants were enrolled from EP0085 (10 participants).
Data sources: N01066 CSR, N01067 CSR, N01068 CSR, N01075 CSR, N01080 CSR, N01081 CSR, N01082 CSR, N01170 CSR, N01171 CSR, N01185 CSR, N01209A CSR, N01209B CSR, N01233 CSR, N01256A CSR, N01256B CSR, N01259 CSR, N01261 CSR, N01282 CSR, N01287 CSR, N01295 CSR, EP0007 CSR, EP0041 CSR, EP0117 CSR, N01069 CSR, N01133 CSR, N01135 CSR, N01109 CSR, N01111 CSR, N01118 CSR, N01114 CSR, N01193 CSR, EP0083 CSR, N01358 CSR, N01252 CSR, N01253 CSR, N01254 CSR, N01395 CSR, EP0085 1st Interim CSR, EP0085 2nd Interim CSR, N01379 CSR, N01276 CSR, N01306 CSR, N01258 CSR

本臨床開発プログラムでは、全体で 3434 例に BRV を投与した。このうち 653 例は健康被験者、116 例はてんかん患者又は特別な集団に属する患者（すなわち、臨床薬理試験の被験者）、及び 2411 例は部分発作と診断された 16 歳以上の成人てんかん患者であった。部分発作と診断された成人てんかん患者のうち、325 例は長期継続投与試験ではじめて BRV の投与を受けた。合計 150 例が BRV の単剤療法を受け、104 例が BRV 静注用製剤を用いた試験で BRV の投与を受けた（表 1-13）。

BRV の全般的な曝露状況では、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV 併用療法の本邦での使用を支持する第 II/III 相試験［EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者のみ）］及び Pool S1、長期継続投与試験［EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者のみ）］及び Pool SJ1、並びに BRV 静注用製剤の安全性及び忍容性を裏付ける第 III 相非盲検試験（EP0118 試験及び N01258 試験）で得られた結果を示した。

N01358 試験及び N01379 試験での曝露状況及び安全性の結果は、両試験に参加した日本人被験者 7 例についてのみ示した。N01358 試験及び N01379 試験に参加したすべての被験者での曝露状況及び安全性の結果は、それぞれ N01358 CSR 及び N01379 CSR に示した。

単剤療法に関する曝露データは外挿戦略に基づくため、本概要の主要な項目に詳細は示さなかった。N01276 試験及び N01306 試験の詳細な結果は、それぞれ N01276 CSR 及び N01306 CSR に示した。

1.2.1 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試験での曝露状況

1.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験［安全性解析対象集団（SS）］での全体の治験薬の投与日数及び累積投与期間をそれぞれ EP0083 CSR Table 6.1 及び EP0083 CSR Table 6.2 に示し、治療期間における治験薬の投与日数を表 1-14 に示した。

表 1-14 治療期間における治験薬の投与日数（EP0083 試験、SS）

	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299
Treatment Period exposure duration (days)				
Mean (SD)	81.1 (15.9)	83.9 (8.9)	82.4 (14.1)	83.2 (11.8)
Median (min, max)	85.0 (7, 92)	85.0 (1, 95)	85.0 (2, 96)	85.0 (1, 96)

BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Data source: EP0083 CSR Table 6.1

各投与群の治療期間における治験薬投与日数の平均値は、治療期間［12 週間（84 日）］におおむね近い値であった。BRV 群全体での BRV 投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：BRV 50mg/日群が 1～95 日、BRV 200mg/日群が 2～96 日）であった（表 1-14）。治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上（BRV 50mg/日群：98.0%、BRV 200mg/日群：95.3%、PBO 群：94.0%）であった（EP0083 CSR Table 6.2）。

日本人部分集団

合計 98 例の日本人被験者が治療期間を開始した（BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群：各 32 例、PBO 群：34 例）（EP0083 CSR Table 1.4.1）。各投与群での治療期間における治験薬投与日数の平均値は、治療期間（84 日）におおむね近い値であった（BRV 50mg/日群：84.7 日、BRV 200mg/日群：84.2 日、PBO 群：81.0 日）。BRV 群全体での BRV 投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：BRV 50mg/日群が 82～87 日、BRV 200mg/日群が 34～96 日）であった。治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上（BRV 50mg/日群：100%、BRV 200mg/日群：96.9%、PBO 群：94.1%）であった。全投与期間に治験薬を 12 週間以上投与した被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上（BRV 50mg/日群：100%、BRV 200mg/日群：96.9%、PBO 群：94.1%）であった。（EP0083 CSR Table 6.1 及び EP0083 CSR Table 6.2）。

N01358 試験（SS）での BRV 曝露状況及び服薬遵守率の被験者一覧を N01358 CSR Listing 5.2 に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例での治療期間の治験薬投与日数及び服薬遵守率（%）を投与群別に以下に示した。

- PBO 群
  - 85 日（100%）
  - 80 日（100%）
  - 91 日（100%）
  - 82 日（100%）
- BRV 100mg/日群
  - 85 日（95%）
  - 85 日（99%）
- BRV 200mg/日群
  - 85 日（99%）

1.2.1.2 Pool S1

Pool S1（第 III 相、PBO 対照、固定用量試験である N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験の被験者を含む）での BRV の全般的な曝露状況を割り付け群別に表 1-15 に示した。

表 1-15　割り付け群別の BRV の全般的な曝露状況（Pool S1）

	PBO N=459	BRV dose/day 5mg N=97	20mg N=199	50mg N=200	100mg N=353	200mg N=250	≥50mg N=803	BRV Overall N=1099
Duration of exposure (days)								
Mean (SD)	84.2 (15.57)	78.2 (26.52)	85.8 (14.37)	84.1 (16.63)	83.0 (16.77)	82.1 (16.44)	83.0 (16.63)	83.1 (17.44)
Median (min, max)	85.0 (1, 148)	85.0 (1, 140)	85.0 (2, 132)	85.0 (13, 120)	85.0 (1, 141)	85.0 (1, 123)	85.0 (1, 141)	85.0 (1, 141)
Participant-years of exposure	105.8	20.8	46.7	46.0	80.2	56.2	182.5	249.9

BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: Pool S1 includes the Phase 3 PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Data source: ISS Table 4.1.1

Pool S1 には BRV を投与した 1099 例及び、PBO を投与した 459 例を含めた。これは、BRV 群全体で 249.9 人年、PBO 群で 105.8 人年の総曝露期間に相当する。投与日数の平均値はすべての BRV 用量群で同程度であり、BRV 50mg 以上の用量群では 83.0 日、BRV 群全体では 83.1 日であった。また、PBO 群（84.2 日）の結果とも同程度であった。BRV 群全体での投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：1～141 日）であった（表 1-15）。

1.2.2 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曝露状況

1.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

第 1 回データカットオフ時点の BRV の累積投与期間を全体及びコア試験別、並びに BRV の最頻投与量別に EP0085 1st Interim CSR Table 4.2.1 に示した。EP0085 試験（SS）の BRV 投与期間［全体及び累積（BRV 全体）］並びに BRV の平均 1 日投与量及び最頻投与量の要約統計量を表 1-16 に示した。

表 1-16 第 1 回データカットオフ時点の BRV の曝露期間（全体及び累積）並びに BRV の平均及び最頻投与量（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
BRV duration (days)						
Mean (SD)	613.0 (486.6)	541.9 (449.2)	565.0 (461.4)	1321.4 (702.3)	236.0 (110.2)	536.6 (472.6)
Median (min, max)	397.5 (162, 1765)	341.0 (29, 1716)	350.0 (29, 1765)	1846.0 (232, 1877)	252.5 (5, 428)	337.0 (5, 1877)
Total BRV duration (Participant-years)	90.6	166.2	256.8	25.3	22.0	304.1
Number of participants exposed to BRV by duration of exposure, n (%)						
≥3 months	54 (100)	108 (96.4)	NC	7 (100)	30 (88.2)	199 (96.1)
≥6 months	46 (85.2)	86 (76.8)	NC	7 (100)	21 (61.8)	160 (77.3)
≥12 months	28 (51.9)	53 (47.3)	NC	6 (85.7)	4 (11.8)	91 (44.0)
≥18 months	21 (38.9)	39 (34.8)	NC	6 (85.7)	NA	66 (31.9)
≥24 months	19 (35.2)	34 (30.4)	NC	5 (71.4)	NA	58 (28.0)
≥36 months	12 (22.2)	17 (15.2)	NC	4 (57.1)	NA	33 (15.9)
≥48 months	6 (11.1)	8 (7.1)	NC	4 (57.1)	NA	18 (8.7)
≥60 months	NA	NA	NC	4 (57.1)	NA	4 (1.9)
Mean daily dose (mg)						
Mean (SD)	147.76 (41.59)	148.40 (39.44)	148.19 (40.03)	168.34 (48.38)	124.86 (36.74)	145.04 (40.76)
Median (min, max)	155.0 (48.5, 197.3)	151.69 (47.4, 201.4)	154.80 (47.4, 201.4)	196.56 (95.8, 200.0)	121.34 (59.8, 190.6)	148.45 (47.4, 201.4)
Modal dose (mg/day)						
Mean (SD)	157.41 (48.96)	157.81 (46.86)	157.68 (47.41)	171.43 (48.80)	131.62 (51.97)	153.86 (49.05)
Median (min, max)	200.0 (50.0, 200.0)	150.0 (25.0, 200.0)	200.0 (25.0, 200.0)	200.0 (100.0, 200.0)	100.0 (25.0, 200.0)	150.0 (25.0, 200.0)
Modal dose (mg/day) by category, n (%)						
5	0	0	0	0	0	0
20	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
50	1 (1.9)	2 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (5.9)	5 (2.4)
100	19 (35.2)	31 (27.7)	50 (30.1)	2 (28.6)	16 (47.1)	68 (32.9)
150	5 (9.3)	23 (20.5)	28 (16.9)	0	5 (14.7)	33 (15.9)
200	29 (53.7)	55 (49.1)	84 (50.6)	5 (71.4)	10 (29.4)	99 (47.8)

	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207

BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NC=not calculated; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days, and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).
Note: Total BRV duration in participant-years was defined as the total BRV exposure in days divided by 365.25.
Note: Percentages for BRV overall were based on the SS.
Note: The mean daily dose was defined as the sum of the total daily dose divided by the total of nonmissing days in the IMP dosing log.
Note: The modal dose is the modal value of doses across all study days during the study.
Note: BRV 5mg/day summarizes participants with a modal dose <20mg/day, BRV 20mg/day summarizes participants with a modal dose ≥20 and <50mg/day, BRV 50mg/day summarizes participants with a modal dose ≥50 and <100mg/day, BRV 100mg/day summarizes participants with a modal dose ≥100 and <150mg/day, BRV 150mg/day summarizes participants with a modal dose ≥150 and <200mg/day, and BRV 200mg/day summarizes participants with a modal dose ≥200mg/day.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 4.1.1, EP0085 1st Interim CSR Table 4.2.1, EP0085 1st Interim CSR Table 4.3.1

全体で、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、BRV 総曝露期間は 304.1 人年であった。コア試験と EP0085 試験で試験デザインが異なることから予測されたように、BRV 投与日数の平均値は、EP0085 試験の直接登録グループ群が最も短く（236.0 日）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（541.9 日）、EP0083 試験 PBO 群グループ（613.0 日）と長くなり、最長は N01379 試験グループの 1321.4 日であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.1%）が 3 ヵ月以上、ほとんど（77.3%）が 6 ヵ月以上、及び約半数（44.0%）が 12 ヵ月以上であった（表 1-16）。

BRV 1 日投与量の平均値は 145.04mg（中央値：148.45mg、範囲：47.4～201.4mg）であり、最頻投与量の平均値は 153.86mg/日（中央値：150.0mg、範囲：25.0～200.0mg）であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［99 例（47.8%）］であり、次いで 68 例（32.9%）が 100mg/日、33 例（15.9%）が 150mg/日、5 例（2.4%）が 50mg/日、及び 2 例（1.0%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 100mg/日、次いで 200mg/日であった。それ以外のグループでは、最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった（表 1-16）。

日本人部分集団

合計 132 例の日本人被験者が EP0085 試験に登録され、データカットオフ時点で 104 例（78.8%）が試験を継続していた（EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.1.2 及び EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.1、1.3.1.2.1 項）。BRV 投与日数の平均値は 703.1 日（中央値：549.0 日、範囲：5～1877 日）であり、BRV 総曝露期間は 254.1 人年であった（EP0085 1st Interim CSR Table 4.1.2）。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.2%）が 3 ヵ月以上、ほとんど（84.8%）が 6 ヵ月以上、及び過半数（62.1%）が 12 ヵ月以上であった（EP0085 1st Interim CSR Table 4.2.2）。

BRV 1 日投与量の平均値は 144.87mg（中央値：151.17mg、範囲 47.4～201.4mg）で、最頻投与量の平均値は 152.27mg/日（中央値：150.0mg、範囲：25.0～200.0mg）であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［64 例（48.5%）］であり、次いで 43 例（32.6%）が 100mg/日、18 例（13.6%）が 150mg/日、5 例（3.8%）が 50mg/日、及び 2 例（1.5%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 100mg/日［16 例（47.1%）］、次いで 200mg/日［10 例（29.4%）］であった。BRV 群全体で最も多かった最頻投与量は 200mg/日［30 例（50.8%）］、次いで 150mg/日及び 100mg/日［各 13 例（22.0%）］であった。その他のグループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった（EP0085 1st Interim CSR Table 4.3.2）。

また、EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での BRV の累積投与期間を全体及びコア試験別、並びに BRV の最頻投与量別に EP0085 2nd Interim CSR Table 4.2.1 に示した。EP0085 試験 2nd Interim（SS）の BRV 投与期間［全体及び累積（BRV 全体）］並びに BRV の平均 1 日投与量及び最頻投与量の要約統計量を表 1-17 に示した。

表 1-17　第 2 回データカットオフ時点の BRV の曝露期間（全体及び累積）並びに BRV の平均及び最頻投与量（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
BRV duration (days)						
Mean (SD)	754.1 (500.2)	670.9 (471.9)	698.0 (481.3)	1413.4 (784.4)	367.1 (161.0)	667.8 (492.1)
Median (min, max)	546.5 (194, 1940)	499.0 (29, 1850)	501.5 (29, 1940)	2013.0 (232, 2021)	404.0 (5, 603)	427.0 (5, 2021)
Total BRV duration (Participant-years)	111.5	205.7	317.2	27.1	34.2	378.5
Number of participants exposed to BRV by duration of exposure, n (%)						
≥3 months	54 (100)	108 (96.4)	162 (97.6)	7 (100)	30 (88.2)	199 (96.1)
≥6 months	54 (100)	104 (92.9)	158 (95.2)	7 (100)	29 (85.3)	194 (93.7)
≥12 months	40 (74.1)	73 (65.2)	113 (68.1)	6 (85.7)	19 (55.9)	138 (66.7)
≥18 months	27 (50.0)	48 (42.9)	75 (45.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	85 (41.1)
≥24 months	20 (37.0)	38 (33.9)	58 (34.9)	5 (71.4)	NA	63 (30.4)
≥36 months	16 (29.6)	24 (21.4)	40 (24.1)	4 (57.1)	NA	44 (21.3)
≥48 months	6 (11.1)	11 (9.8)	17 (10.2)	4 (57.1)	NA	21 (10.1)
≥60 months	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	4 (57.1)	NA	10 (4.8)
Mean daily dose (mg)						
Mean (SD)	153.09 (40.87)	150.99 (40.37)	151.67 (40.42)	168.30 (48.35)	131.56 (41.39)	148.93 (41.47)
Median (min, max)	165.56 (48.5, 197.6)	163.39 (47.4, 201.4)	164.43 (47.4, 201.4)	196.56 (95.8, 200.0)	132.16 (59.8, 193.2)	157.31 (47.4, 201.4)
Modal dose (mg/day)						
Mean (SD)	164.81 (46.20)	158.26 (46.55)	160.39 (46.40)	171.43 (48.80)	146.32 (50.80)	158.45 (47.33)
Median (min, max)	200.00 (50.0, 200.0)	150.00 (25.0, 200.0)	200.00 (25.0, 200.0)	200.00 (100.0, 200.0)	150.00 (25.0, 200.0)	200.00 (25.0, 200.0)
Modal dose (mg/day) by category, n (%)						
5	0	0	0	0	0	0
20	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
50	1 (1.9)	2 (1.8)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
100	14(25.9)	30(26.8)	44 (26.5)	2 (28.6)	14 (41.2)	60(29.0)
150	7(13.0)	24(21.4)	31(18.7)	0	5 (14.7)	36(17.4)
200	32(59.3)	55(49.1)	87(52.4)	5 (71.4)	14 (41.2)	106(51.2)

BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days, and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Total BRV duration in participant-years was defined as the total BRV exposure in days divided by 365.25.
Note: Percentages for BRV overall were based on the SS.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 4.1.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 4.2.1, EP0085 2nd Interim CSR Table 4.3.1

全体で、BRV 投与日数の平均値は 667.8 日、BRV 総曝露期間は 378.5 人年であった。コア試験と EP0085 試験で試験デザインが異なることから予測されたように、BRV 投与日数の平均値は、EP0085 試験の直接登録グループ群が最も短く（367.1 日）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（670.9 日）、EP0083 試験 PBO 群グループ（754.1 日）と長くなり、最長は N01379 試験グループの 1413.4 日であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.1%）が 3 ヵ月以上、ほとんど

（93.7%）が 6 ヵ月以上、半数以上（66.7%）が 12 ヵ月以上、及び半数近く（41.1%）が 18 ヵ月以上であった（表 1-17）。

BRV 1 日投与量の平均値は 148.93mg であり、最頻投与量の平均値は 158.45mg/日であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［106 例（51.2%）］であり、次いで 60 例（29.0%）が 100mg/日、36 例（17.4%）が 150mg/日、3 例（1.4%）が 50mg/日、及び 2 例（1.0%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日が同数の被験者数で、それ以外のグループでは、最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった（表 1-17）。

日本人部分集団

BRV 投与日数の平均値は 831.2 日であり、BRV 総曝露期間は 300.4 人年であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 4.1.2）。BRV の投与期間は、ほぼ全例が 3 ヵ月以上（96.2%）及び 6 ヵ月以上（94.7%）で、大多数（76.5%）が 12 ヵ月以上、半数以上（59.1%）が 18 ヵ月以上であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 4.2.2）。

BRV 1 日投与量の平均値は 147.55mg で、最頻投与量の平均値は 156.82mg/日であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［69 例（52.3%）］であり、次いで 40 例（30.3%）が 100mg/日、18 例（13.6%）が 150mg/日、3 例（2.3%）が 50mg/日、及び 2 例（1.5%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日が同数の被験者数であった。その他のグループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 4.3.2）。

N01379 試験（SS）での最頻投与量別の治験薬の累積投与期間及び発作型別の曝露状況に関する被験者一覧を N01379 CSR Listing 8.1.3 に示した。N01379 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例はいずれも部分発作を有していた。各被験者の総曝露期間（人年）を BRV 最頻投与量別に以下に示した。

- BRV 100mg/日
  - 3.283 人年
  - 3.587 人年
- BRV 200mg/日
  - 3.510 人年
  - 3.381 人年
  - 3.496 人年
  - 3.502 人年
  - 3.499 人年

1.2.2.2 Pool SJ1

Pool SJ1（N01358 試験、N01379 試験、EP0083 試験及び EP0085 試験で BRV を 1 回以上投与された部分発作を有するすべての日本人被験者）でのコア試験別の全体の BRV 投与期間、平均 1 日用量、最大 1 日投与量及び最頻投与量を表 1-18 に示し、最頻投与量別の BRV 累積投与期間を表 1-19 に示した。

表 1-18 コア試験別の BRV 曝露期間、平均 1 日用量、最大 1 日投与量及び最頻投与量（Pool SJ1）

	BRV Overall N=136	Core study		
		EP0083 N=95	N01358 N=7	EP0085 DE N=34
Exposure duration (days)				
Mean (SD)	919.1 (693.9)	984.4 (531.5)	2714.1 (844.3)	367.1 (161.0)
Median (min, max)	737.5 (5, 3381)	1030.0 (64, 1948)	3326.0 (1430, 3381)	404.0 (5, 603)
Mean daily dose (mg/day)				
Mean (SD)	145.52 (42.69)	148.73 (42.24)	169.61 (41.17)	131.59 (41.39)
Median (min, max)	160.18 (48.8, 200.7)	164.43 (48.8, 200.7)	190.56 (100.4, 199.5)	132.64 (59.8, 193.2)
Maximum daily dose (mg/day)				
Mean (SD)	211.6 (378.3)	230.3 (450.2)	235.7 (62.7)	154.4 (54.2)
Median (min, max)	200.0 (50, 4550)	200.0 (50, 4550)	200.0 (150, 300)	150.0 (100, 300)
Modal daily dose (mg/day)				
Mean (SD)	156.1 (51.5)	158.4 (51.9)	171.4 (48.8)	146.3 (50.8)
Median (min, max)	200.0 (25, 200)	200.0 (50, 200)	200.0 (100, 200)	150.0 (25, 200)

BRV=Brivaracetam; DE=directly enrolled; max=maximum; min=minimum; SD=Standard deviation
Note: Core study is defined as the first study a participant was enrolled in.
Data source: ISAP Table 4.2

表 1-19 最頻投与量別の BRV 累積曝露期間（Pool SJ1）

	BRV Overall	BRV modal dose				
		<50mg/day	50mg/day	100mg/day	150mg/day	200mg/day
Participant-years of exposure	342.2	0.1	8.5	88.7	44.5	200.4
Number of participants exposed, n (%)	136 (100)	1 (0.7)	7 (5.1)	39 (28.7)	17 (12.5)	72 (52.9)
Number of participants exposed by exposure duration cohort, n (%)						
≥1 month	133 (97.8)	0	7 (5.3)	37 (27.8)	17 (12.8)	72 (54.1)
≥3 months	130 (95.6)	0	6 (4.6)	36 (27.7)	17 (13.1)	71 (54.6)
≥6 months	126 (92.6)	0	4 (3.2)	36 (28.6)	17 (13.5)	69 (54.8)
≥12 months	106 (77.9)	0	2 (1.9)	31 (29.2)	16 (15.1)	57 (53.8)
≥18 months	83 (61.0)	0	2 (2.4)	23 (27.7)	12 (14.5)	46 (55.4)
≥24 months	69 (50.7)	0	2 (2.9)	17 (24.6)	10 (14.5)	40 (58.0)
≥30 months	59 (43.4)	0	2 (3.4)	15 (25.4)	8 (13.6)	34 (57.6)
≥36 months	52 (38.2)	0	2 (3.8)	11 (21.2)	7 (13.5)	32 (61.5)
≥42 months	39 (28.7)	0	1 (2.6)	9 (23.1)	4 (10.3)	25 (64.1)
≥48 months	24 (17.6)	0	0	4 (16.7)	4 (16.7)	16 (66.7)
≥60 months	12 (8.8)	0	0	1 (8.3)	0	11 (91.7)
≥72 months	5 (3.7)	0	0	1 (20.0)	0	4 (80.0)
≥84 months	4 (2.9)	0	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)
≥96 months	4 (2.9)	0	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)
≥108 months	4 (2.9)	0	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)

	BRV Overall	BRV modal dose				
		<50mg/day	50mg/day	100mg/day	150mg/day	200mg/day

BRV=Brivaracetam
Note: Participant-years of exposure by modal dose is the total participant-years of exposure of participants within that modal dose.
Note: Percentages for the BRV Overall column are relative to the total number of participants in the study pool. Percentages for the modal dose columns are relative to the number of participants in the same row from the BRV Overall column.
Data source: ISAP Table 4.1

全体の 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、BRV 総曝露期間は 342.2 人年であった（表 1-18 及び表 1-19）。

コア試験の試験デザインが異なることから予想されるように、BRV 投与日数の平均値は EP0085 試験の直接登録グループが最も短く（367.1 日）、次いで EP0083 試験グループ（984.4 日）、最長は N01358 試験グループの 2714.1 日であった。BRV 群全体での 1 日投与量の平均値は 145.52mg（中央値：160.18mg、範囲：48.8～200.7mg）、最大 1 日投与量の平均値は 211.6mg（中央値：200.0mg、範囲：50～4550mg）、及び最頻投与量の平均値は 156.1mg/日（中央値：200.0mg、範囲：25～200mg）であった（表 1-18）。

最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［72 例（52.9%）］であり、次いで 39 例（28.7%）が 100mg/日、17 例（12.5%）が 150mg/日、7 例（5.1%）が 50mg/日、及び 1 例（0.7%）が 50mg/日未満であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（95.6%）が 3 ヵ月以上、ほとんどが 6 ヵ月以上（92.6%）又は 12 ヵ月以上（77.9%）、約半数（50.7%）が 24 ヵ月以上、並びに 38.2%の被験者が 36 ヵ月以上であった（表 1-19）。

1.2.3 BRV 静注用製剤を用いた試験での曝露状況

1.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験（SS）での BRV の曝露状況を表 1-20 に示した。

表 1-20 BRV 曝露状況（EP0118 試験、SS）

	All participants N=10 n (%)
Number of participants receiving each iv dose	
50mg/day	1 (10.0)
100mg/day	2 (20.0)
150mg/day	2 (20.0)
200mg/day	5 (50.0)
Number of days of exposure	
1	1 (10.0)
2	0
3	0
4	0
5	9 (90.0)

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; SS=Safety Set
Note: During the Treatment Period, participants received iv BRV at a rate of 10mg(1mL)/12 seconds bid, once in the morning and once in the evening, for 5 days.
Data source: EP0118 CSR Table 6

EP0118 試験では、治療期間に BRV を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で朝夕 1 日 2 回、5 日間にわたって IV 投与した。10 例中 9 例が治療期間（5 日間）の投与を完了した。1 例は

BRV 200mg/日の投与を 1 日受けた後、AE のために試験を中止した。本試験では、EP0085 試験から移行時の BRV 経口投与の 1 日投与量と同用量で BRV を IV 投与した。BRV IV 投与時の投与量は 5 例（50.0%）が 200mg/日、2 例（20.0%）が 100mg/日、2 例（20.0%）が 150mg/日、及び 1 例（10.0%）が 50mg/日であった（表 1-20）。

1.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験（SS）での BRV の曝露状況を投与群別に表 1-21 に示した。

表 1-21 BRV 曝露状況（N01258 試験、SS）

	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Run In Period exposure duration (days), n (%)					
1 to <7 days	3 (11.5)	4 (15.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	12 (11.4)
≥7 days	23 (88.5)	22 (84.6)	25 (92.6)	23 (88.5)	93 (88.6)
Number of infusions received during Evaluation Period					
1 infusion	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
2 infusions	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
3 infusions	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
4 infusions	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
5 infusions	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
6 infusions	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
7 infusions	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
8 infusions	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
9 infusions	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
Overall study exposure duration (days)					
Mean (SD)	14.2 (7.4)	17.3 (10.9)	15.3 (8.9)	15.3 (9.2)	15.5 (9.1)
Median (min, max)	12.0 (10, 39)	12.0 (10, 40)	12.0 (11, 42)	12.0 (10, 42)	12.0 (10, 42)

BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: One participant in the PBO/BRV bolus group did not receive an infusion.
Data source: N01258 CSR Table 7.1

N01258 試験の導入期間の治験薬投与日数の平均値は、ほとんどの被験者（88.6%）で 7 日以上であった（導入期間の予定投与日数は 7 日）。全体の投与日数の平均値は 15.5 日であり、中央値は 12.0 日（範囲：10～42 日）であった（表 1-21）。

2 例を除き、すべての被験者が予定どおり 9 回の BRV 静注用製剤の投与を受けた。PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例は発疹のため導入期間の PBO 錠投与期間中に試験を中止し、BRV 投与を受けなかった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例は、6 回の BRV の投与を受けたが、AE（不安）のため試験を中止した。本事象は治験薬と関連ありと判断された（N01258 CSR Listing 1.2、N01258 CSR Listing 5.4 及び N01258 CSR Listing 7.4）。

1.2.4 BRV の曝露状況のまとめ

本申請に含めた臨床試験では、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 2411 例に BRV を投与し、部分発作を有する 114 例（EP0118 試験を含む）に BRV 静注用製剤を投与した。

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試験

EP0083 試験では 299 例に BRV を投与し、149 例に PBO を投与した。各投与群での治療期間の治験薬投与日数の平均値は、治療期間［12 週間（84 日）］とおおむね近い値であった。BRV 群全体での BRV 投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：BRV 50mg/日群が 1～95 日、BRV 200mg/日群が 2～96 日）であった。治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上であった。

EP0083 試験では、各 32 例の日本人被験者に BRV の各用量を投与し、34 例の日本人被験者に PBO を投与した。各投与群での治療期間の治験薬投与日数の平均値は、いずれの投与群も治療期間（84 日）とおおむね同程度であった（BRV 50mg/日群：84.7 日、BRV 200mg/日群：84.2 日、PBO 群：81.0 日）。BRV 群全体での BRV 投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：BRV 50mg/日群が 82～87 日、BRV 200mg/日群が 34～96 日）であった。治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した被験者の割合は、すべての投与群で 94%以上であった。

N01358 試験での日本人被験者の治験薬の投与日数は、BRV 100mg/日群及び 200mg/日群の被験者がいずれも 85 日、PBO 群が 80～91 日であった。

Pool S1 には、BRV を投与した 1099 例及び、PBO を投与した 459 例を含めた。これは、BRV 群全体で 249.9 人年、PBO 群で 105.8 人年の総曝露期間に相当する。投与日数の平均値はすべての BRV 用量群で同程度であり、BRV 50mg 以上の用量群では 83.0 日、BRV 群全体では 83.1 日であった。BRV 群全体での投与日数の中央値は 85.0 日（範囲：1～141 日）であった。

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

EP0085 試験では 207 例に BRV を投与した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での 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、BRV の総曝露期間は 304.1 人年であった。コア試験と EP0085 試験のデザインが異なることから予想されるように、BRV 投与日数の平均値は EP0085 試験の直接登録グループが最も短く（236.0 日）、次いで EP0083 試験グループ、最長は N01379 試験グループの 1321.4 日であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.1%）が 3 ヵ月以上、ほとんど（77.3%）が 6 ヵ月以上、及び約半数（44.0%）が 12 ヵ月以上であった。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での BRV の 1 日投与量の平均値は 145.04mg（中央値：148.45mg、範囲：47.4～201.4mg）、最頻投与量の平均値は 153.86mg/日（中央値：150.0mg、範囲：25.0～200.0mg）であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［99 例（47.8%）］であり、次いで 68 例（32.9%）が 100mg/日、33 例（15.9%）が 150mg/日、5 例（2.4%）が 50mg/日、及び 2 例（1.0%）が 20mg/日であった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 100mg/日、次いで 200mg/日であった。その他の被験者集団で最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった。

EP0085 試験では、132 例の日本人被験者に BRV を投与した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での BRV 投与日数の平均値は 703.1 日（中央値：549.0 日、範囲：5～1877 日）であり、BRV 総曝露期間は 254.1 人年であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.2%）が 3 ヵ月以上、ほとんど（84.8%）が 6 ヵ月以上、及び過半数（62.1%）が 12 ヵ月以上であった。BRV の 1 日投与量の平均値は 144.87mg（中央値：151.17mg、範囲：47.4～201.4mg）、最頻投与量の平均値は 152.27mg/日（中央値：150.0mg、範囲：25.0～200.0mg）であった。最も多かった BRV の最

頻投与量は 200mg/日［64 例（48.5%）］であり、次いで 43 例（32.6%）が 100mg/日、18 例（13.6%）が 150mg/日、5 例（3.8%）が 50mg/日、及び 2 例（1.5%）が 20mg/日であった。EP0085 試験の直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 100mg/日［16 例（47.1%）］、次いで 200mg/日［10 例（29.4%）］であった。BRV 群全体で最も多かった最頻投与量は 200mg/日［30 例（50.8%）］、次いで 150mg/日及び 100mg/日［各 13 例（22.0%）］であった。その他の被験者集団で最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での BRV 投与日数の平均値は 667.8 日、BRV 総曝露期間は 378.5 人年であった。BRV 投与日数の平均値は、EP0085 試験の直接登録グループ群が最も短く（367.1 日）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（670.9 日）、EP0083 試験 PBO 群グループ（754.1 日）と長くなり、最長は N01379 試験グループの 1413.4 日であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例（96.1%）が 3 ヵ月以上、ほとんど（93.7%）が 6 ヵ月以上、半数以上（66.7%）が 12 ヵ月以上、及び半数近く（41.1%）が 18 ヵ月以上であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での BRV 1 日投与量の平均値は 148.93mg であり、最頻投与量の平均値は 158.45mg/日であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［106 例（51.2%）］であり、次いで 60 例（29.0%）が 100mg/日、36 例（17.4%）が 150mg/日、3 例（1.4%）が 50mg/日、及び 2 例（1.0%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日が同数の被験者数で、それ以外のグループでは、最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での日本人被験者の BRV 投与日数の平均値は 831.2 日であり、BRV 総曝露期間は 300.4 人年であった。BRV の投与期間は、ほぼ全例が 3 ヵ月以上（96.2%）及び 6 ヵ月以上（94.7%）で、大多数（76.5%）が 12 ヵ月以上、半数以上（59.1%）が 18 ヵ月以上であった。BRV 1 日投与量の平均値は 147.55mg で、最頻投与量の平均値は 156.82mg/日であった。最も多かった BRV 最頻投与量は 200mg/日［69 例（52.3%）］であり、次いで 40 例（30.3%）が 100mg/日、18 例（13.6%）が 150mg/日、3 例（2.3%）が 50mg/日、及び 2 例（1.5%）が 20mg/日であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日が同数の被験者数であった。その他のグループで最も多かった最頻投与量は 200mg/日、次いで 100mg/日であった。

N01379 試験での日本人被験者における最頻投与量別の BRV 総曝露期間の範囲は、BRV 100mg/日が 3.283～3.587 人年、BRV 200mg/日が 3.381～3.510 人年であった。

Pool SJ1 には、BRV を投与した 136 例の日本人被験者を含めた。コア試験別の BRV 投与日数の平均値は、EP0085 試験の直接登録グループが最も短く（367.1 日）、次いで EP0083 試験グループ（984.4 日）、最長は N01358 試験グループの 2714.1 日であった。BRV 群全体での 1 日投与量の平均値は 145.52mg（中央値：160.18mg、範囲：48.8～200.7mg）、最大投与量の平均値は 211.6mg（中央値：200.0mg、範囲：50～4550mg）、及び最頻投与量の平均値は 156.1mg/日（中央値：200.0mg、範囲：25～200mg）であった。

BRV 静注用製剤を用いた試験

EP0118 試験では、10 例中 9 例が治療期間（5 日間）の投与を完了した。1 例は BRV 200mg/日の投与を 1 日受けた後、AE のために試験を中止した。本試験では、EP0085 試験から移行時の

BRV 経口投与の 1 日投与量と同用量で BRV を IV 投与した。BRV IV 投与時の投与量は 5 例（50.0%）が 200mg/日、2 例（20.0%）が 100mg/日、2 例（20.0%）が 150mg/日、及び 1 例（10.0%）が 50mg/日であった。

N01258 試験では 104 例に BRV を投与した。導入期間の BRV 投与日数の平均値は、ほとんどの被験者（88.6%）で 7 日以上であった（導入期間の予定投与日数は 7 日）。全体の投与日数の平均値は 15.5 日であり、中央値は 12.0 日（範囲：10～42 日）、であった。

1.3 治験対象集団の被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性

本申請対象の適応症を支持する主要な試験及び安全性併合解析対象集団（Pool S1）の結果に基づく被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性を以下に示した。

1.3.1 被験者の内訳

1.3.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした併用療法の主要な試験の被験者の内訳

1.3.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験［無作為化解析対象集団（RS）］の二重盲検期間の全体集団及び日本人部分集団での被験者の内訳及び中止理由を EP0083 CSR Table 1.4.1 に示し、概要を表 1-22 に示した。

表 1-22 被験者の内訳及び中止理由（EP0083 試験、RS）

	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=152 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=300 n (%)	All participants N=449 n (%)
Started study	149 (100)	152 (100)	148 (100)	300 (100)	449 (100)
Completed study	138 (92.6)	147 (96.7)	140 (94.6)	287 (95.7)	425 (94.7)
Discontinued study	11 (7.4)	5 (3.3)	8 (5.4)	13 (4.3)	24 (5.3)
Reason for discontinuation					
Adverse event	5 (3.4)	4 (2.6)	5 (3.4)	9 (3.0)	14 (3.1)
Lack of efficacy	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
Protocol violation	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Lost to follow up	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Withdrawal by participant	3 (2.0)	0	0	0	3 (0.7)
Other	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Started Treatment Period	149 (100)	152 (100)	148 (100)	300 (100)	449 (100)
Completed Treatment Period	139 [a] (93.3)	147 (96.7)	140 (94.6)	287 (95.7)	426 (94.9)
Discontinued Treatment Period	10 (6.7)	5 (3.3)	8 (5.4)	13 (4.3)	23 (5.1)
Reason for discontinuation					
Adverse event	5 (3.4)	4 (2.6)	5 (3.4)	9 (3.0)	14 (3.1)
Lack of efficacy	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
Protocol violation	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Lost to follow up	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Withdrawal by participant	3 (2.0)	0	0	0	3 (0.7)
Other	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	2 (0.4)

	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=152 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=300 n (%)	All participants N=449 n (%)

BRV=Brivaracetam; LTFU=long-term follow-up; MAP=managed access program; PBO=Placebo; RS=Randomized Set
Note: A participant was considered completing the study if this participant completed the full extent of the double-blind part of the study (Treatment Period and the Down-Titration Period plus Study Drug-Free Period or the Transition Period).
Note: A participant was considered completing the Down-Titration Period if this participant also completed the Study Drug-Free Period.
Note: A participant was considered completing the Transition Period if this participant transitioned to LTFU or MAP.
a One participant finished the Treatment Period but did not enter the Down-Titration Period or the Transition Period.
Data source: EP0083 CSR Table 1.4.1

全体で 449 例（100%）が無作為化され試験を開始した。そのうち、425 例（94.7%）が試験を完了し、24 例（5.3%）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は PBO 群が最も高く［11 例（7.4%）］、次いで BRV 200mg/日群［8 例（5.4%）］であった。主な中止理由は AE［14 例（3.1%）］、同意撤回［3 例（0.7%）］、治験実施計画書からの逸脱、追跡不能及びその他［各 2 例（0.4%）］であった。効果不十分のために試験を中止した被験者は 1 例（0.2%）のみであった（表 1-22）。

投与群別では、149 例が PBO 群、152 例が BRV 50mg/日群、148 例が BRV 200mg/日群に割り付けられ試験を開始し、このうち PBO 群の 138 例（92.6%）、BRV 50mg/日群の 147 例（96.7%）及び BRV 200mg/日群の 140 例（94.6%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であり、中止理由もおおむね同様であった（表 1-22）。

治療期間に移行した 449 例中 426 例（94.9%）が治療期間を完了した。16 例（3.6%）が減量期間に移行し、409 例（91.1%）が移行期間に移行した（EP0083 試験 CSR Table 1.4.1）。206 例（45.9%）が Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に移行した（EP0083 試験 CSR Table 1.4.2）。各期間に移行した被験者数は投与群間で同程度であった。

日本人部分集団

98 例（100%）の日本人被験者が治療期間に移行した（BRV 50mg/日群：32 例、BRV 200mg/日群：32 例、PBO 群：34 例）。このうち、93 例（94.9%）が試験を完了し［BRV 50mg/日群：30 例（93.8%）、BRV 200mg/日群：31 例（96.9%）、PBO 群：32 例（94.1%）］、5 例（5.1%）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であり、中止理由もおおむね同様であった。治療期間を完了した 93 例のうち 2 例（2.0%）が減量期間に移行し、91 例（92.9%）が移行期間に移行した（EP0083 試験 CSR Table 1.4.1）。

N01358 試験の無作為化された被験者での被験者の内訳を N01358 CSR Listing 1.2、試験期間別の被験者の内訳を N01358 CSR Listing 1.5 に一覧で示した。N01358 試験では、投与を受けた日本人被験者 7 例のうち、4 例が PBO 群、2 例が BRV 100mg/日群、及び 1 例が BRV 200mg/日群に割り付けられた。7 例全例が治療期間及び試験を完了し、減量期間には移行せず、長期継続投与試験に移行した。

1.3.1.1.2 Pool S1

Pool S1（第 III 相、PBO 対照、固定用量試験である N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験の被験者を含む）でのすべての投与群の被験者の内訳及び中止理由を ISS Table 2.1.1.1 及び表 1-23 に示した。

表 1-23 被験者の内訳及び中止理由（Pool S1）

	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day						BRV Overall (N=1099) n (%)	All participants (N=1558) n (%)
		5mg (N=97) n (%)	20mg (N=199) n (%)	50mg (N=200) n (%)	100mg (N=353) n (%)	200mg (N=250) n (%)	≥50mg (N=803) n (%)		
Completed study	431 (93.9)	82 (84.5)	186 (93.5)	181 (90.5)	319 (90.4)	225 (90.0)	725 (90.3)	993 (90.4)	1424 (91.4)
Discontinued study	28 (6.1)	15 (15.5)	13 (6.5)	19 (9.5)	34 (9.6)	25 (10.0)	78 (9.7)	106 (9.6)	134 (8.6)
Reasons for discontinuation									
Adverse event	16 (3.5)	8 (8.2)	9 (4.5)	12 (6.0)	26 (7.4)	17 (6.8)	55 (6.8)	72 (6.6)	88 (5.6)
Lack of efficacy	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.2)
Lost to follow-up	2 (0.4)	4 (4.1)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.2)	6 (0.7)	10 (0.9)	12 (0.8)
Participant choice	4 (0.9)	2 (2.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.6)	8 (1.0)	12 (1.1)	16 (1.0)
Other	4 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.1)	1 (0.4)	8 (1.0)	11 (1.0)	1 (1.0)

BRV=Brivaracetam; ISS=Integrated Summary of Safety; PBO=Placebo
Note: Pool S1 includes the Phase 3 PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Data source: ISS Table 2.1.1.1

Pool S1 には BRV を投与した 1099 例が含まれ、そのうち 993 例（90.4%）が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合はすべての用量の BRV 群で同程度であり、PBO 群［431 例（93.9%）］の結果も同程度であった。Pool S1 には、BRV 50mg/日以上の用量を投与した 803 例の被験者が含まれ、そのうち 725 例（90.3%）が試験を完了した。

Pool S1 では、106 例（9.6%）の BRV 投与被験者が早期に試験を中止し、このうち AE による中止は 72 例（6.6%）であった。BRV 50mg/日以上の用量を投与した被験者のうち、78 例（9.7%）が試験を中止し、このうち AE による中止は 55 例（6.8%）であった。PBO 群では試験を中止した被験者の割合が BRV 群と比較して低く、28 例（6.1%）が早期に試験を中止した。このうち、AE による中止は 16 例（3.5%）であった。AE 以外の理由によって試験を中止した被験者の割合は低く、すべての用量の BRV 群で同程度であり、PBO 群の結果も同程度であった（表 1-23）。

被験者の内訳の詳細を ISS Section 5.2.1 に示した。

1.3.1.2 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被験者の内訳

1.3.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験（SS）の第 1 回データカットオフ時点の全体集団及び日本人部分集団での被験者の内訳及び中止理由をそれぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.2 に示し、概要を表 1-24 に示した。

表 1-24 第 1 回データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Ongoing participants	48 (88.9)	90 (80.4)	138 (83.1)	4 (57.1)	27 (79.4)	169 (81.6)
Completed study [a]	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	6 (11.1)	22 (19.6)	28 (16.9)	3 (42.9)	7 (20.6)	38 (18.4)
Adverse event	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
Lack of efficacy	2 (3.7)	7 (6.3)	9 (5.4)	1 (14.3)	1 (2.9)	11 (5.3)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	2 (5.9)	9 (4.3)
Other	1 (1.9)	6 (5.4)	7 (4.2)	2 (28.6)	1 (2.9)	10 (4.8)
Started Evaluation Period [b]	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Reached 6 months of Evaluation Period	44 (81.5)	83 (74.1)	127 (76.5)	7 (100)	21 (61.8)	155 (74.9)
Reached 12 Months of Evaluation Period	28 (51.9)	52 (46.4)	80 (48.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	90 (43.5)
Reached 18 Months of Evaluation Period	21 (38.9)	39 (34.8)	60 (36.1)	6 (85.7)	0	66 (31.9)
Reached 24 Months of Evaluation Period	19 (35.2)	34 (30.4)	53 (31.9)	5 (71.4)	0	58 (28.0)
Reached 30 Months of Evaluation Period	16 (29.6)	26 (23.2)	42 (25.3)	5 (71.4)	0	47 (22.7)
Reached 36 Months of Evaluation Period	12 (22.2)	17 (15.2)	29 (17.5)	4 (57.1)	0	33 (15.9)
Reached 42 Months of Evaluation Period	7 (13.0)	12 (10.7)	19 (11.4)	4 (57.1)	0	23 (11.1)

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Reached 48 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	8 (7.1)	14 (8.4)	4 (57.1)	0	18 (8.7)
Reached 54 Months of Evaluation Period	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	4 (57.1)	0	11 (5.3)
Reached 60 Months of Evaluation Period	0	0	0	4 (57.1)	0	4 (1.9)
Started Down-Titration Period [c]	6 (11.1)	18 (16.1)	24 (14.5)	3 (42.9)	6 (17.6)	33 (15.9)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	6 (11.1)	20 (17.9)	26 (15.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	36 (17.4)

BRV=Brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; PBO=Placebo; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days, and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).
a A participant was considered as completed if this participant completed all scheduled visits as defined in the protocol or converted to commercial BRV.
b A participant was considered to have started the Evaluation Period if the participant entered Visit 1 of EP0085.
c A participant was considered to have started the Down-Titration Period if the participant had an EDV and had ≥1 dose of BRV after the EDV date.
d A participant was considered to have entered the Study Drug-Free Period if the participant had ≥1 contact after the date of the final BRV dose.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.1

EP0085 試験には 207 例が組み入れられた。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で 169 例（81.6%）が本試験を継続しており、38 例（18.4%）が試験を中止した。主な中止理由は、効果不十分［11 例（5.3%）］、その他［10 例（4.8%）］及び同意撤回［9 例（4.3%）］であった。試験を中止した被験者の割合はすべてのグループでおおむね同程度であり、主な中止理由もおおむね同様であった。ただし、N01379 試験から移行した被験者は少数（7 例）であるため、結果の解釈には注意が必要である（表 1-24）。

第 1 回データカットオフ時点で、本試験に組み入れられ評価期間を開始した 207 例のほとんど［155 例（74.9%）］が 6 ヵ月目、約半数［90 例（43.5%）］が 12 ヵ月目に到達していた。33 例（15.9%）が減量期間に移行し、36 例（17.4%）が 2 週間の後観察期間に移行した（表 1-24）。

日本人部分集団

EP0085 試験への直接登録は日本人のみ許容されたため、直接登録被験者数は全体集団と日本人被験者で同一であった。第 1 回データカットオフ時点で 104 例（78.8%）の日本人被験者が試験を継続し、28 例（21.2%）が試験を中止した。主な中止理由は、効果不十分、同意撤回及びその他［各 7 例（5.3%）］であった。第 1 回データカットオフ時点で、評価期間を開始した 132 例のほとんど［109 例（82.6%）］が 6 ヵ月目、過半数［81 例（61.4%）］が 12 ヵ月目に到達していた。26 例（19.7%）が減量期間に移行し、28 例（21.2%）が 2 週間の後観察期間に移行した（EP0085 1st Interim CSR Table 1.1.4.2）。

EP0085 試験（SS）の第 2 回データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由を表 1-25 に示した。

表 1-25 第 2 回データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Ongoing participants	44 (81.5)	83 (74.1)	127 (76.5)	4 (57.1)	26 (76.5)	157 (75.8)
Completed study [a]	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	10 (18.5)	29 (25.9)	39 (23.5)	3 (42.9)	8 (23.5)	50 (24.2)
Adverse event	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
Lack of efficacy	4 (7.4)	12 (10.7)	16 (9.6)	1 (14.3)	1 (2.9)	18 (8.7)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	0	3 (8.8)	12 (5.8)
Other	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	1 (2.9)	12 (5.8)
Started Evaluation Period [b]	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Reached 6 months of Evaluation Period	52 (96.3)	101 (90.2)	153 (92.2)	7 (100)	29 (85.3)	189 (91.3)
Reached 12 Months of Evaluation Period	40 (74.1)	72 (64.3)	112 (67.5)	6 (85.7)	19 (55.9)	137 (66.2)
Reached 18 Months of Evaluation Period	27 (50.0)	48 (42.9)	75 (45.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	85 (41.1)
Reached 24 Months of Evaluation Period	20 (37.0)	38 (33.9)	58 (34.9)	5 (71.4)	0	63 (30.4)
Reached 30 Months of Evaluation Period	19 (35.2)	32 (28.6)	51 (30.7)	5 (71.4)	0	56 (27.1)
Reached 36 Months of Evaluation Period	16 (29.6)	24 (21.4)	40 (24.1)	4 (57.1)	0	44 (21.3)
Reached 42 Months of Evaluation Period	11 (20.4)	14 (12.5)	25 (15.1)	4 (57.1)	0	29 (14.0)
Reached 48 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	11 (9.8)	17 (10.2)	4 (57.1)	0	21 (10.1)
Reached 54 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	8 (7.1)	14 (8.4)	4 (57.1)	0	18 (8.7)
Reached 60 Months of Evaluation Period	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	4 (57.1)	0	10 (4.8)
Reached 66 Months of Evaluation Period	0	0	0	4 (57.1)	0	4 (1.9)
Started Down-Titration Period [c]	9 (16.7)	22 (19.6)	31 (18.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	41 (19.8)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	8 (14.8)	25 (22.3)	33 (19.9)	3 (42.9)	8 (23.5)	44 (21.3)

BRV=Brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; PBO=Placebo; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days, and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).
a A participant was considered as completed if this participant completed all scheduled visits as defined in the protocol or converted to commercial BRV.
b A participant was considered to have started the Evaluation Period if the participant entered Visit 1 of EP0085.
c A participant was considered to have started the Down-Titration Period if the participant had an EDV and had ≥1 dose of BRV after the EDV date.
d A participant was considered to have entered the Study Drug-Free Period if the participant had ≥1 contact after the date of the final BRV dose.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.1

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で 157 例（75.8%）が本試験を継続しており、50 例（24.2%）が試験を中止した。主な中止理由は、効果不十分［18 例（8.7%）］、並びに同意撤回及びその他［各 12 例（5.8%）］であった。試験を中止した被験者の割合はすべてのグループでおおむね同程度であり、主な中止理由もおおむね同様であった。ただし、N01379 試験から移行した被験者は少数（7 例）であるため、結果の解釈には注意が必要である。

第 2 回データカットオフ時点で、本試験に組み入れられ評価期間を開始した 207 例のほとんど［189 例（91.3%）］が 6 ヵ月目、半数以上［137 例（66.2%）］が 12 ヵ月目に到達していた（表 1-25）。

日本人部分集団

第 2 回データカットオフ時点で 96 例（72.7%）の日本人被験者が試験を継続し、36 例（27.3%）が試験を中止した。主な中止理由は、効果不十分［11 例（8.3%）］、同意撤回［10 例（7.6%）］及びその他［8 例（6.1%）］であった。第 2 回データカットオフ時点で、評価期間を開始した 132 例のほとんどが 6 ヵ月目［122 例（92.4%）］及び 12 ヵ月目［100 例（75.8%）］に到達していた。32 例（24.2%）が減量期間に移行し、36 例（27.3%）が 2 週間の後観察期間に移行した（EP0085 2nd Interim CSR Table 1.1.4.2）。

N01379 試験の部分発作を有する被験者の内訳を全登録被験者の一覧（N01379 CSR Listing 1.1.2.1）に示した。日本人被験者は 7 例全例が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

1.3.1.3　BRV 静注用製剤を使用した試験の被験者の内訳

1.3.1.3.1　EP0118 試験

EP0118 試験（SS）での被験者の内訳及び中止理由を表 1-26 に示した。

表 1-26　被験者の内訳及び中止理由（EP0118 試験、SS）

Disposition	All participants N=10 n (%)
Started study	10 (100)
Completed study	9 (90.0)
Discontinued from study	1 (10.0)
Primary reason for discontinuation	
Adverse event	1 (10.0)
Lack of efficacy	0
Protocol violation	0
Lost to follow up	0
Consent withdrawn	0
Other	0

SS=Safety Set
Note: Completed study was defined as a study participant who finished the full extent of the study as in the protocol.
Note: A participant who completed treatment but did not have a safety follow-up visit or phone contact that was described in the protocol was not a completed participant.
Data source: EP0118 CSR Table 1.3

EP0118 試験では 10 例が試験を開始した。9 例が試験を完了し、1 例が AE のため試験を中止した（表 1-26）。

1.3.1.3.2　N01258 試験

N01258 試験で無作為化された被験者の内訳及び中止理由を表 1-27 に示した。

表 1-27 被験者の内訳及び中止理由（N01258 試験、無作為化された被験者）

Disposition	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Completed study	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
Discontinued study	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Completed Run-In Period	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
Discontinued Run-In Period	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Entered iv Evaluation Period	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
Completed iv Evaluation Period	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
Planned to enter LTFU study	24 (92.3)	21 (80.8)	24 (88.9)	22 (84.6)	91 (86.7)
Did not plan to enter LTFU and entered Down-Titration Period	1 (3.8)	4 (15.4)	3 (11.1)	4 (15.4)	12 (11.4)
Discontinued iv Evaluation Period	0	1 (3.8)	0	0	1 (1.0)
Entered Down-Titration Period	0	1 (3.8)	0	0	1 (1.0)
Did not enter Down-Titration Period	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	1 (3.8)	0	0	1 (1.0)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Entered Down-Titration Period	2 (7.7)	5 (19.2)	3 (11.1)	4 (15.4)	14 (13.3)
Received Down-Titration IMP	2 (7.7)	5 (19.2)	3 (11.1)	4 (15.4)	14 (13.3)
Discontinued Down-Titration Period	0	0	0	0	0
Entered Post-Treatment Period	2 (7.7)	5 (19.2)	3 (11.1)	4 (15.4)	14 (13.3)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; iv=Intravenous; LTFU=long-term follow-up; PBO=Placebo
Note: Percentages were relative to the number of randomized participants.
Data source: N01258 CSR Table 1.2

N01258 試験では、105 例を 4 つの投与群に無作為化した。投与群別の被験者の内訳は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群が 26 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 26 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群が 27 例、及び BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 26 例であった。

103 例が試験（導入期間及び評価期間）を完了し、2 例が試験を早期に中止した。試験の中止時期は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例が導入期間、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例が評価期間（BRV 点滴 IV 投与中）であった。

評価期間を完了した 103 例中 14 例が減量期間に移行した後、後観察期間に移行した（PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群：2 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群：5 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群：3 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群：4 例）。それ以外の被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に移行した（表 1-27）。

1.3.2 人口統計学的及びその他の特性

本申請対象の適応症を支持する主要な試験及び安全性併合解析対象集団（Pool S1）の結果に基づく人口統計学的特性、その他の特性、病歴及び併用薬の概要を以下に示した。

1.3.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした併用療法の主要な試験での人口統計学的及びその他の特性

1.3.2.1.1 人口統計学的及びその他の特性

1.3.2.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験（SS）の全体集団及び日本人部分集団での人口統計学的特性を投与群別に EP0083 CSR Table 3.1 に示し、概要を表 1-28 に示した。

表 1-28 人口統計学的特性（EP0083 試験、SS）

Characteristic Statistic	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=448
Age (years)					
Mean (SD)	34.5 (13.2)	33.8 (12.6)	35.2 (13.2)	34.5 (12.9)	34.5 (13.0)
Min, max	16, 80	16, 68	16, 78	16, 78	16, 80
Age category (years), n (%)					
<17	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.7)	9 (3.0)	10 (2.2)
17 – <65	145 (97.3)	143 (94.7)	142 (95.9)	285 (95.3)	430 (96.0)
≥65	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	8 (1.8)
Gender, n (%)					
Male	67 (45.0)	75 (49.7)	65 (43.9)	140 (46.8)	207 (46.2)
Female	82 (55.0)	76 (50.3)	83 (56.1)	159 (53.2)	241 (53.8)
Racial Group, n (%)					
Asian	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	448 (100)
Country, n (%)					
Japan	34 (22.8)	31 (20.5)	32 (21.6)	63 (21.1)	97 (21.7)
China Mainland	27 (18.1)	31 (20.5)	28 (18.9)	59 (19.7)	86 (19.2)
Taiwan	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.1)
Philippines	20 (13.4)	20 (13.2)	22 (14.9)	42 (14.0)	62 (13.8)
Thailand	49 (32.9)	48 (31.8)	48 (32.4)	96 (32.1)	145 (32.4)
Singapore	1 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.7)	6 (1.3)
Malaysia	15 (10.1)	16 (10.6)	16 (10.8)	32 (10.7)	47 (10.5)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	148 (99.3)	150 (99.3)	147 (99.3)	297 (99.3)	445 (99.3)
Hispanic or Latino	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Weight (kg)					
Mean (SD)	63.22 (13.99)	64.27 (14.89)	61.28 (14.78)	62.79 (14.88)	62.93 (14.58)
Min, max	40.1, 111.0	40.2, 116.1	40.0, 102.8	40.0, 116.1	40.0, 116.1
Height (cm)					
Mean (SD)	162.22 (8.25)	162.53 (8.49)	161.98 (9.03)	162.26 (8.75)	162.25 (8.58)
Min, max	142.5, 190.0	140.0, 185.0	134.6, 182.9	134.6, 185.0	134.6, 190.0
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	23.951 (4.636)	24.234 (4.847)	23.318 (5.230)	23.781 (5.052)	23.837 (4.913)
Min, max	15.84, 37.99	16.35, 42.86	14.71, 44.71	14.71, 44.71	14.71, 44.71
BMI category (kg/m^2), n (%)					

Characteristic Statistic	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=448
<18.5	8 (5.4)	13 (8.6)	24 (16.2)	37 (12.4)	45 (10.0)
18.5 – <25	92 (61.7)	79 (52.3)	80 (54.1)	159 (53.2)	251 (56.0)
25 – <30	30 (20.1)	40 (26.5)	29 (19.6)	69 (23.1)	99 (22.1)
30 – <40	19 (12.8)	18 (11.9)	13 (8.8)	31 (10.4)	50 (11.2)
≥40	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	3 (0.7)

BMI=Body mass index, BRV=Brivaracetam, max=maximum, min=minimum, PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Data source: EP0083 CSR Table 3.1

EP0083 試験（SS）の全体の平均年齢は 34.5 歳（範囲：16～80 歳）であり、ほとんどの被験者［430 例（96.0%）］が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢分布は投与群間で同様であった。全体の性別の割合は同程度（男性：46.2%、女性：53.8%）であり、投与群別では BRV 50mg/日群（50.3%）と比較して、PBO 群（55.0%）及び BRV 200mg/日群（56.1%）で女性の割合が高かった。体重の平均値は 62.93kg、身長の平均値は 162.25cm、体格指数（BMI）の平均値は 23.837kg/m^2 であり、いずれも投与群間でおおむね同程度であった（表 1-28）。

448 例全例がアジア人であり、ほとんどの被験者［445 例（99.3%）］がヒスパニック系又はラテン系以外であった。国別の割合は全体の 32.4%がタイ、21.7%が日本、19.2%が中国、13.8%がフィリピン、10.5%がマレーシア、1.3%がシンガポール、1.1%が台湾であった（表 1-28）。

日本人部分集団

日本人被験者の平均年齢は 35.5 歳（範囲：16～70 歳）であり、ほとんどの被験者（94.8%）が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢分布は投与群間で同様であった。性別の割合は、女性（59.8%）の方が高かった。体重の平均値は 60.78kg、身長の平均値は 162.72cm、BMI の平均値は 22.868kg/m^2 であり、いずれも投与群間で同程度であった（EP0083 CSR Table 3.1）。

EP0083 試験［最大の解析対象集団（FAS）］での全体集団及び日本人部分集団での疾患特性及びその他のベースライン特性を、それぞれ EP0083 CSR Table 4.2（てんかん発作プロファイル）、EP0083 CSR Table 4.3（てんかん症候群分類）、EP0083 CSR Table 4.4（てんかん罹病歴）、EP0083 CSR Table 4.5（ベースラインの発作型）、EP0083 CSR Amendment Table 4.6（ベースラインの部分発作回数）及び EP0083 CSR Amendment Table 5.1（過去に使用した AED の剤数）に示した。疾患特性及びその他のベースライン特性の概要を表 1-29 に示した。

表 1-29　疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0083 試験、FAS）

Characteristic Statistic	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=446
History of epilepsy					
Epilepsy duration (years) [a]					
n	147	150	148	298	445
Mean (SD)	17.23 (11.81)	17.05 (12.20)	15.42 (12.55)	16.24 (12.38)	16.57 (12.19)
Median (min, max)	15.68 (0.2, 52.5)	13.93 (0.2, 59.7)	11.82 (0.3, 64.6)	13.11 (0.2, 64.6)	13.75 (0.2. 64.6)
Percent of life with epilepsy [b]					
n	147	150	148	298	445
Mean (SD)	50.38 (28.76)	49.55 (28.42)	43.61 (28.77)	46.60 (28.70)	47.85 (28.74)
Median (min, max)	49.25 (0.5, 100.0)	50.13 (0.4, 100.0)	39.56 (0.8, 100.0)	45.90 (0.4, 100.0)	46.96 (0.4, 100.0)
Classification of epileptic syndrome, n (%)					
Localization-related	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Generalized	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)	11 (2.5)
Undetermined	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.9)
Epileptic seizure profile (type), n (%)					
Partial-onset seizures (I)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Generalized seizures (II)	10 (6.8)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	20 (4.5)
Unclassifiable (III)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)
Baseline POS frequency					
Type I seizures					
n	147	151	148	299	446
Mean (SD)	24.12 (46.28)	31.13 (171.50)	14.13 (17.61)	22.71 (122.60)	23.18 (103.77)
Median (min, max)	9.82 (3.9, 341.0)	8.98 (3.9, 2107.0)	7.82 (3.7, 133.5)	8.15 (3.7, 2107.0)	8.50 (3.7, 2107.0)
Type IA seizures					
n	67	61	65	126	193
Mean (SD)	21.27 (43.51)	43.62 (211.85)	13.69 (20.89)	28.18 (148.29)	25.78 (122.39)
Median (min, max)	7.00 (0.5, 287.5)	6.50 (0.5, 1660.0)	6.11 (0.5, 133.5)	6.30 (0.5, 1660.0)	6.50 (0.5, 1660.0)
Type IB seizures					
n	107	106	105	211	318
Mean (SD)	15.77 (40.43)	16.43 (46.19)	9.48 (12.94)	12.97 (34.09)	13.92 (36.31)
Median (min, max)	6.00 (0.5, 341.0)	5.91 (0.5, 447.0)	5.00 (0.5, 84.9)	5.50 (0.5, 447.0)	5.60 (0.5, 447.0)
Type IC seizures					
n	53	54	42	96	149
Mean (SD)	8.17 (15.41)	5.52 (9.48)	4.91 (5.46)	5.25 (7.94)	6.29 (11.22)
Median (min, max)	3.86 (0.5, 73.5)	3.90 (0.5, 61.6)	3.00 (0.5, 24.6)	3.31 (0.5, 61.6)	3.50 (0.5, 73.5)
Number of previous AEDs per the CRF, n (%)					
0-1	75 (51.0)	77 (51.0)	80 (54.1)	157 (52.5)	232 (52.0)
2-4	48 (32.7)	51 (33.8)	44 (29.7)	95 (31.8)	143 (32.1)

Characteristic Statistic	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=446
≥5	24 (16.3)	23 (15.2)	24 (16.2)	47 (15.7)	71 (15.9)
AED inducer status at study entry, n (%)					
Yes	87 (59.2)	92 (60.9)	87 (58.8)	179 (59.9)	266 (59.6)
No	60 (40.8)	59 (39.1)	61 (41.2)	120 (40.1)	180 (40.4)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CRF=Case Report Form; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure; SD=Standard deviation
Note: POS frequency is standardized to a 28-day duration.
Note: Participants who experienced ≥1seizure of the indicated type during the Baseline Period are included in the summary for that seizure type.
Note: Previous AEDs were AEDs taken at any time prior to study entry and discontinued prior to study entry, and were reported AEDs in the history of previous AEDs page of the CRF.
a From the date of first diagnosis to the date of informed consent.
b Percent of life with epilepsy was calculated as 100 times epilepsy duration divided by the participant's age.
Data source: EP0083 CSR Table 3.2, EP0083 CSR Table 4.2, EP0083 CSR Table 4.3, EP0083 CSR Table 4.4, EP0083 CSR Amendment Table 4.6, EP0083 CSR Amendment Table 5.1

ベースラインのてんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。全体で、ベースラインのてんかん罹病期間の平均値は 16.57 年（範囲：0.2～64.6 年）で、被験者は生涯の 47.85%（平均値）をてんかんに罹患しており、いずれの値も投与群間で同程度であった。446 例全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 11 例（2.5%）に認められた。一部のてんかん症候群分類の判定は、治験責任医師への問合せで再確認された。本試験の選択基準に準じて、全例が部分発作を有しており、一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。20 例（4.5%）の被験者に全般発作、2 例（0.4%）の被験者に分類不能のてんかん発作が認められた（表 1-29）。

ベースライン時点で 446 例全例に Type I の部分発作が認められた。ベースラインの部分発作（Type I）回数の中央値は 8.50 回（範囲：3.7～2107.0 回）であった。部分発作（Type I）回数の中央値は BRV 200mg/日群（7.82 回）が最も低く、次いで BRV 50mg/日群が 8.98 回、PBO 群が 9.82 回であった。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者［318 例（71.3%）］が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）［193 例（43.3%）］、二次性全般化発作（Type IC）［149 例（33.4%）］であった（EP0083 CSR Table 4.5）。複雑部分発作（Type IB）の発作回数の中央値は BRV 200 mg/日群が最も低く（5.00 回）、次いで BRV 50mg/日群が 5.91 回、及び PBO 群が 6.00 回であった。単純部分発作（Type IA）では、発作回数の中央値は投与群間でおおむね同程度であったが、BRV 200mg/日群（6.11 回）が最も低く、次いで BRV 50mg/日群が 6.50 回、及び PBO 群が 7.00 回であった。二次性全般化発作（Type IC）も発作回数の中央値は投与群間でおおむね同程度であったが、BRV 200mg/日群（3.00 回）が最も低く、次いで PBO 群が 3.86 回、及び BRV 50mg/日群が 3.90 回であった（表 1-29）。

過去に使用した AED の剤数は、全体の 52.0%の被験者が 0～1 剤、32.1%の被験者が 2～4 剤、15.9%の被験者が 5 剤以上であった。過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は、いずれも投与群間で同程度であった。酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別では、併用なし［180 例（40.4%）］の被験者と比較して、併用あり［266 例（59.6%）］の被験者の割合が高く、いずれの投与群でも同様の傾向であった（表 1-29）。

日本人部分集団

日本人被験者のてんかん罹病歴はすべての投与群間で同様であった。無作為化時点でのてんかん罹病期間の平均値は 17.31 年（範囲：0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 49.21%（平均値）をてんかんに罹患していた（EP0083 CSR Table 4.4）。全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群を有する被験者はいなかった（EP0083 CSR Table 4.3）。本試験の選択基準に準じて、全例が部分発作を有していたが、一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。5 例（5.2%）の被験者に全般発作、1 例（1.0%）の被験者に分類不能のてんかん発作が認められた（EP0083 CSR Table 4.2）。

ベースライン時点で 96 例全例に Type I の部分発作が認められた。ベースラインの部分発作（Type I）回数の中央値は 12.99 回（範囲：4.0～2107.0 回）であった。部分発作（Type I）回数は PBO 群（11.00 回）が最も低く、次いで BRV 200mg/日群が 12.09 回、及び BRV 50mg/日群が 16.50 回であった。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者［74 例（77.1%）］が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）［54 例（56.3%）］、二次性全般化発作（Type IC）［19 例（19.8%）］であった（EP0083 CSR Table 4.5）。発作型別のベースラインの部分発作回数の中央値は、複雑部分発作（Type IB）の 5.50 回及び二次性全般化発作（Type IC）

の 2.00 回と比較して、単純部分発作（Type IA）の 10.50 回で高かった（EP0083 CSR Table 4.6）。

日本人被験者が過去に使用した AED の剤数は、32.3%の被験者が 0～1 剤、37.5%の被験者が 2～4 剤、30.2%の被験者が 5 剤以上であった。過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は投与群間で同程度であった（EP0083 CSR Table 5.1）。酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別では、併用あり（52.1%）と併用なし（47.9%）の被験者の割合は投与群間で同程度であった（EP0083 CSR Table 3.2）。

N01358 試験の無作為化された被験者での人口統計学的特性、並びに疾患特性及びその他のベースライン特性を投与群別に N01358 CSR Listing 4.1.2（人口統計学的特性）、N01358 CSR Listing 4.3.2（てんかん発作プロファイル）、N01358 CSR Listing 4.3.3（てんかん症候群分類）、N01358 CSR Listing 4.3.5（てんかん罹病歴）及び N01358 CSR Listing 4.4.1（過去に使用した AED の剤数）に示した。

N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例の試験開始時の性別、年齢、体重、身長、BMI、並びに疾患特性及びその他のベースライン特性［てんかん罹病期間（年）、生涯におけるてんかん罹病期間の割合、発作型（主な分類）、てんかん症候群分類、ベースラインの部分発作回数（28 日あたりの部分発作回数）及び過去に使用した AED の剤数（0～1 剤、2～4 剤又は 5 剤以上）］を投与群別に以下に示した。

- PBO 群：
  - 女性、3[redacted] 歳、12[redacted].0kg、17[redacted] cm、40.2kg/m^2、21.83 年、70.63%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、38.2 回、5 剤以上
  - 男性、3[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm、20.6kg/m^2、3.60 年、9.26%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、4.3 回、5 剤以上
  - 女性、2[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm、20.1kg/m^2、13.50 年、63.91%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、82.5 回、5 剤以上
  - 男性、5[redacted] 歳、7[redacted].0kg、17[redacted] cm、26.3kg/m^2、2.76 年、5.13%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、4.3 回、0～1 剤
- BRV 100mg/日群：
  - 男性、3[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm、21.5kg/m^2、6.63 年、21.14%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、17.5 回、0～1 剤
  - 男性、3[redacted] 歳、6[redacted].0kg、17[redacted] cm、23.0kg/m^2、37.60 年、95.96%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、28.5 回、5 剤以上
- BRV 200mg/日群：
  - 女性、4[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm、19.6kg/m^2、26.68 年、57.43%、部分発作（Type I）、局在関連性てんかん及び症候群、25.0 回、5 剤以上

1.3.2.1.1.2 Pool S1

Pool S1（第 III 相、PBO 対照、固定用量試験である N01252 試験、N01253 試験又は N01358 試験に参加した被験者を含む）での人口統計学的特性及びベースライン特性を投与群別に表 1-30 に示した。

Pool S1 ではてんかん罹病歴、てんかん症候群及びてんかん分類に関連する疾患特性及びベースライン特性は要約しなかった。

表 1-30　人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1）

Parameter Statistic	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	BRV Overall (N=1099)	All participants (N=1558)
Age (years)								
Mean (SD)	38.2 (12.7)	38.3 (11.6)	35.9 (12.9)	38.3 (12.9)	38.6 (13.3)	39.8 (12.8)	38.3 (12.9)	38.3 (12.9)
Min, max	16, 77	18, 69	14, 69	16, 70	16, 80	16, 73	14, 80	14, 80
Age category (years) , n (%)								
<17	6 (1.3)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.2)	10 (0.9)	16 (1.0)
17 to <65	445 (96.9)	95 (97.9)	192 (96.5)	194 (97.0)	337 (95.5)	241 (96.4)	1059 (96.4)	1504 (96.5)
≥65	8 (1.7)	2 (2.1)	4 (2.0)	4 (2.0)	14 (4.0)	6 (2.4)	30 (2.7)	38 (2.4)
Gender, n (%)								
Male	230 (50.1)	49 (50.5)	113 (56.8)	105 (52.5)	160 (45.3)	133 (53.2)	560 (51.0)	790 (50.7)
Female	229 (49.9)	48 (49.5)	86 (43.2)	95 (47.5)	193 (54.7)	117 (46.8)	539 (49.0)	768 (49.3)
Overall racial group								
White	333 (72.5)	74 (76.3)	145 (72.9)	154 (77.0)	258 (73.1)	182 (72.8)	813 (74.0)	1146 (73.6)
Black	15 (3.3)	4 (4.1)	5 (2.5)	2 (1.0)	8 (2.3)	7 (2.8)	26 (2.4)	41 (2.6)
Asian	56 (12.2)	0	24 (12.1)	27 (13.5)	56 (15.9)	29 (11.6)	136 (12.4)	192 (12.3)
Other	52 (11.3)	19 (19.6)	25 (12.6)	17 (8.5)	29 (8.2)	29 (11.6)	119 (10.8)	171 (11.0)
Missing	3 (0.7)	0	0	0	2 (0.6)	3 (1.2)	5 (0.5)	8 (0.5)
Weight (kg)								
n	459	97	198	200	353	249	1097	1556
Mean (SD)	75.0 (19.9)	76.6 (18.7)	74.4 (19.5)	73.1 (17.6)	73.5 (17.2)	75.4 (19.0)	74.3 (18.2)	74.5 (18.7)
Min, max	42, 170	42, 126	45, 172	41, 161	40, 145	42, 176	40, 176	40, 176
Height (cm)								
n	451	97	198	197	348	249	1089	1540
Mean (SD)	167.6 (9.8)	166.7 (9.9)	167.8 (10.6)	167.3 (8.9)	167.3 (9.7)	168.7 (9.9)	167.6 (9.8)	167.6 (9.8)
Min, max	141, 198	130, 190	130, 195	142, 191	138, 192	142, 203	130, 203	130, 203
BMI (kg/m^2)								
n	451	97	198	197	348	248	1088	1539
Mean (SD)	26.5 (6.0)	27.5 (6.3)	26.4 (6.4)	26.1 (5.5)	26.3 (5.6)	26.4 (6.0)	26.4 (5.9)	26.4 (5.9)
Min, max	15, 59	15, 47	16, 68	14, 57	15, 51	16, 52	14, 68	14, 68
BMI category (kg/m^2), n (%)								
<18.5	13 (2.8)	5 (5.2)	8 (4.0)	9 (4.5)	9 (2.5)	5 (2.0)	36 (3.3)	49 (3.1)
18.5 to <25	203 (44.2)	30 (30.9)	86 (43.2)	85 (42.5)	158 (44.8)	120 (48.0)	479 (43.6)	682 (43.8)
25 to <30	128 (27.9)	38 (39.2)	54 (27.1)	66 (33.0)	100 (28.3)	72 (28.8)	330 (30.0)	458 (29.4)
30 to <40	95 (20.7)	21 (21.6)	45 (22.6)	34 (17.0)	71 (20.1)	42 (16.8)	213 (19.4)	308 (19.8)
≥40	12 (2.6)	3 (3.1)	5 (2.5)	3 (1.5)	10 (2.8)	9 (3.6)	30 (2.7)	42 (2.7)
Missing	8 (1.7)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (1.4)	2 (0.8)	11 (1.0)	19 (1.2)
LEV status, n (%)								
No LEV at core study entry	422 (91.9)	79 (81.4)	161 (80.9)	161 (80.5)	333 (94.3)	250 (100)	984 (89.5)	1406 (90.2)

Parameter Statistic	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	 20mg (N=199)	 50mg (N=200)	 100mg (N=353)	 200mg (N=250)	BRV Overall (N=1099)	All participants (N=1558)
LEV at core study entry	37 (8.1)	18 (18.6)	38 (19.1)	39 (19.5)	20 (5.7)	0	115 (10.5)	152 (9.8)
AED inducer status, n (%)								
Inducer at core study entry	299 (65.1)	68 (70.1)	150 (75.4)	138 (69.0)	224 (63.5)	162 (64.8)	742 (67.5)	1041 (66.8)
No inducer at core study entry	160 (34.9)	29 (29.9)	49 (24.6)	62 (31.0)	129 (36.5)	88 (35.2)	357 (32.5)	517 (33.2)

AED=Antiepileptic drug; BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; ISS=Integrated Summary of Safety; LEV=Levetiracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed dose studies (N01252, N01253, and N01358).
Data source: ISS Table 3.1.1.1

Pool S1 では、性別の分布はすべての投与群で均衡していた。BRV 群全体での平均年齢は 38.3 歳であり、PBO 群（38.2 歳）と同程度であった。Pool S1 のほとんどの被験者は白人（BRV 群全体：74.0%、PBO 群：72.5%）であり、すべての BRV 群で白人の割合は同程度であった。

Pool S1 では、ほとんどの被験者［1406 例（90.2%）］が試験開始時に LEV を併用していなかった。LEV 併用例が少数であったのは、Pool S1 に含まれる試験の選択／除外基準が理由であった。N01252 試験及び N01253 試験では LEV を併用している被験者の登録を 20%以下に制限し、N01358 試験では LEV を併用している被験者は登録から除外された。そのため、コア試験登録時の LEV 併用に関する規定の違いにより、BRV 200mg 群において 250 例全例が「LEV 併用なし」となった。Pool S1 では、BRV 200mg の用量を検討したのは N01358 試験のみであった。

Pool S1 では、ほとんどの被験者［1041 例（66.8%）］は試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED を併用していた。酵素誘導作用を持つ AED を併用していた被験者の割合は、すべての BRV 群及び PBO 群の間で同程度であった（表 1-30）。

1.3.2.1.2 病歴

1.3.2.1.2.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験（SS）の試験開始時に報告された全体集団及び日本人部分集団の病歴（既往歴及び合併症）を EP0083 CSR Amendment Table 4.1 に示した。EP0083 試験（SS）試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）を表 1-31 に示した。

表 1-31 試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）（EP0083 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)	All participants N=448 n (%)
Any medical history condition	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	448 (100)
胃腸障害	19 (12.8)	22 (14.6)	22 (14.9)	44 (14.7)	63 (14.1)
便秘	9 (6.0)	5 (3.3)	8 (5.4)	13 (4.3)	22 (4.9)
代謝および栄養障害	24 (6.1)	19 (12.6)	30 (20.3)	49 (16.4)	73 (16.3)
脂質異常症	11 (7.4)	5 (3.3)	11 (7.4)	16 (5.4)	27 (6.0)
高脂血症	1 (0.7)	3 (2.0)	10 (6.8)	13 (4.3)	14 (3.1)
神経系障害	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	448 (100)
てんかん	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	448 (100)
頭痛	10 (6.7)	12 (7.9)	11 (7.4)	23 (7.7)	33 (7.4)
精神障害	26 (17.4)	39 (25.8)	28 (18.9)	67 (22.4)	93 (20.8)
不眠症	6 (4.0)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	35 (7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.1)	19 (12.6)	11 (7.4)	30 (10.0)	42 (9.4)
アレルギー性鼻炎	4 (2.7)	14 (9.3)	5 (3.4)	19 (6.4)	23 (5.1)
血管障害	10 (6.7)	15 (9.9)	17 (11.5)	32 (10.7)	42 (9.4)
高血圧	10 (6.7)	12 (7.9)	13 (8.8)	25 (8.4)	35 (7.8)

BRV=Brivaracetam, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set
Note: This summary includes any previous and ongoing medical conditions at the time of study entry.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 4.1

EP0083 試験の 448 例全例（100%）に SOC の「神経系障害」に該当する病歴の報告があり、本試験の選択基準に準じて全例にてんかんの罹病歴があった。また、5%以上の被験者で報告された SOC の「神経系障害」に該当する PT 別の病歴は、てんかん［448 例（100%）］及び頭痛［33 例（7.4%）］であった。SOC の「神経系障害」に該当するその他の病歴はいずれも 5%未満の被験者での報告であった（表 1-31）。

日本人部分集団

すべての日本人被験者（97 例）に SOC の「神経系障害」に該当する病歴の報告があり、本試験の選択基準に準じて全例にてんかんの罹病歴があった。また、5%以上の被験者で報告された SOC の「神経系障害」に該当する PT 別の病歴は、頭痛［24 例（24.7%）］、精神遅滞［9 例（9.3%）］及び片頭痛［7 例（7.2%）］であった。SOC の「神経系障害」に該当するその他の病歴は、いずれも 5%未満の被験者での報告であった（EP0083 CSR Table 4.1）。

N01358 試験の無作為化された被験者を対象とした病歴の被験者一覧を投与群別に N01358 CSR Listing 4.2.1 に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例での、PT 別の病歴（試験開始までに治癒した又は試験開始時に持続していた疾患及び病的状態）を投与群別に以下に示した。

- PBO 群：
  - 喘息、頭痛、鼻閉及び不眠症
  - 大脳萎縮、胃腸炎、季節性アレルギー、不眠症及び鼻咽頭炎
  - 月経不順、脳血管炎、片麻痺、軽度精神遅滞、傾眠、便秘及び痔核
  - 海馬硬化症、便秘、高血圧、皮質異形成、傾眠、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び超音波検査（未コード PT）
- BRV 100mg/日群：
  - 皮膚嚢腫（2 例で報告：頭頂部の皮下粉瘤、及び右頭頂部後頭耳後部の皮下粉瘤）、脳症、頭頂部の粉瘤除去術（未コード PT）、右頭頂部後頭耳後部の粉瘤除去術（未コード PT）及び傾眠
  - 熱性痙攣、トリコフィトン感染症、肝酵素上昇、眼振、傾眠、湿疹、易刺激性、両側頭部の頭蓋内電極抜去（未コード PT）、両側頭部の頭蓋内電極移植（未コード PT）、齲歯、左側頭葉切除（未コード PT）、頭痛及び精神的機能障害
- BRV 200mg/日群：
  - ラクナ梗塞、白血球数減少、血中コレステロール増加及び脂漏性皮膚炎

1.3.2.1.2.2 Pool S1

Pool S1 でのコア試験組入れ時の病歴（既往歴及び合併症）を ISS Table 3.2.1.1 に示した。Pool S1 のいずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴を PT 別に表 1-32 に示した。

表 1-32　いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された病歴（既往歴又は合併症）（Pool S1）

MedDRA v15.0 SOC PT	PBO N=459 n (%)	BRV dose/day						BRV Overall N=1099 n (%)	All participants N=1558 n (%)
		5mg N=97 n (%)	20mg N=199 n (%)	50mg N=200 n (%)	100mg N=353 n (%)	200mg N=250 n (%)	≥50mg N=803 n (%)		
At least 1 history	379 (82.6)	91 (93.8)	164 (82.4)	179 (89.5)	285 (80.7)	218 (87.2)	682 (84.9)	937 (85.3)	1316 (84.5)
内分泌障害	32 (7.0)	6 (6.2)	5 (2.5)	7 (3.5)	17 (4.8)	17 (6.8)	41 (5.1)	52 (4.7)	84 (5.4)
甲状腺機能低下症	23 (5.0)	4 (4.1)	4 (2.0)	5 (2.5)	13 (3.7)	13 (5.2)	31 (3.9)	39 (3.5)	62 (4.0)
眼障害	53 (11.5)	12 (12.4)	28 (14.1)	20 (10.0)	36 (10.2)	35 (14.0)	91 (11.3)	131 (11.9)	184 (11.8)
斜視	11 (2.4)	5 (5.2)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	5 (0.6)	13 (1.2)	24 (1.5)
胃腸障害	92 (20.0)	32 (33.0)	31 (15.6)	38 (19.0)	45 (12.7)	52 (20.8)	135 (16.8)	198 (18.0)	290 (18.6)
胃食道逆流性疾患	21 (4.6)	9 (9.3)	5 (2.5)	5 (2.5)	6 (1.7)	5 (2.0)	16 (2.0)	30 (2.7)	51 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (6.3)	14 (14.4)	15 (7.5)	19 (9.5)	30 (8.5)	22 (8.8)	71 (8.8)	100 (9.1)	129 (8.3)
疲労	8 (1.7)	6 (6.2)	3 (1.5)	4 (2.0)	10 (2.8)	9 (3.6)	23 (2.9)	32 (2.9)	40 (2.6)
免疫系障害	51 (11.1)	14 (14.4)	19 (9.5)	28 (14.0)	40 (11.3)	31 (12.4)	99 (12.3)	132 (12.0)	183 (11.7)
季節性アレルギー	28 (6.1)	9 (9.3)	13 (6.5)	13 (6.5)	9 (2.5)	17 (6.8)	39 (4.9)	61 (5.6)	89 (5.7)
薬物過敏症	19 (4.1)	4 (4.1)	7 (3.5)	13 (6.5)	28 (7.9)	11 (4.4)	52 (6.5)	63 (5.7)	82 (5.3)
感染症および寄生虫症	102 (22.2)	36 (37.1)	47 (23.6)	36 (18.0)	72 (20.4)	67 (26.8)	175 (21.8)	258 (23.5)	360 (23.1)
扁桃炎	7 (1.5)	5 (5.2)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.7)	5 (2.0)	13 (1.6)	22 (2.0)	29 (1.9)
副鼻腔炎	5 (1.1)	5 (5.2)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.4)	3 (1.2)	9 (1.1)	18 (1.6)	23 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	110 (24.0)	29 (29.9)	46 (23.1)	47 (23.5)	81 (22.9)	65 (26.0)	193 (24.0)	268 (24.4)	378 (24.3)
頭部損傷	29 (6.3)	10 (10.3)	21 (10.6)	16 (8.0)	28 (7.9)	13 (5.2)	57 (7.1)	88 (8.0)	117 (7.5)
代謝および栄養障害	59 (12.9)	12 (12.4)	25 (12.6)	24 (12.0)	44 (12.5)	51 (20.4)	119 (14.8)	156 (14.2)	215 (13.8)
高コレステロール血症	16 (3.5)	1 (1.0)	9 (4.5)	11 (5.5)	11 (3.1)	13 (5.2)	35 (4.4)	45 (4.1)	61 (3.9)
肥満	16 (3.5)	5 (5.2)	5 (2.5)	5 (2.5)	9 (2.5)	11 (4.4)	25 (3.1)	35 (3.2)	51 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	95 (20.7)	22 (22.7)	30 (15.1)	37 (18.5)	58 (16.4)	52 (20.8)	147 (18.3)	199 (18.1)	294 (18.9)
背部痛	24 (5.2)	9 (9.3)	10 (5.0)	8 (4.0)	10 (2.8)	18 (7.2)	36 (4.5)	55 (5.0)	79 (5.1)
神経系障害	203 (44.2)	60 (61.9)	93 (46.7)	101 (50.5)	148 (41.9)	116 (46.4)	365 (45.5)	518 (47.1)	721 (46.3)
頭痛	79 (17.2)	34 (35.1)	30 (15.1)	49 (24.5)	47 (13.3)	43 (17.2)	139 (17.3)	203 (18.5)	282 (18.1)
片頭痛	34 (7.4)	8 (8.2)	12 (6.0)	8 (4.0)	32 (9.1)	9 (3.6)	49 (6.1)	69 (6.3)	103 (6.6)
記憶障害	20 (4.4)	13 (13.4)	8 (4.0)	13 (6.5)	20 (5.7)	15 (6.0)	48 (6.0)	69 (6.3)	89 (5.7)
浮動性めまい	17 (3.7)	10 (10.3)	12 (6.0)	10 (5.0)	10 (2.8)	12 (4.8)	32 (4.0)	54 (4.9)	71 (4.6)
認知障害	7 (1.5)	10 (10.3)	8 (4.0)	5 (2.5)	6 (1.7)	5 (2.0)	16 (2.0)	34 (3.1)	41 (2.6)
不全片麻痺	11 (2.4)	4 (4.1)	4 (2.0)	11 (5.5)	5 (1.4)	4 (1.6)	20 (2.5)	28 (2.5)	39 (2.5)
精神障害	131 (28.5)	26 (26.8)	58 (29.1)	47 (23.5)	90 (25.5)	78 (31.2)	215 (26.8)	299 (27.2)	430 (27.6)
うつ病	69 (15.0)	18 (18.6)	25 (12.6)	25 (12.5)	41 (11.6)	42 (16.8)	108 (13.4)	151 (13.7)	220 (14.1)

MedDRA v15.0 SOC PT	PBO N=459 n (%)	BRV dose/day						BRV Overall N=1099 n (%)	All participants N=1558 n (%)
		5mg N=97 n (%)	20mg N=199 n (%)	50mg N=200 n (%)	100mg N=353 n (%)	200mg N=250 n (%)	≥50mg N=803 n (%)		
不安	36 (7.8)	8 (8.2)	11 (5.5)	9 (4.5)	23 (6.5)	19 (7.6)	51 (6.4)	70 (6.4)	106 (6.8)
不眠症	28 (6.1)	7 (7.2)	13 (6.5)	8 (4.0)	14 (4.0)	16 (6.4)	38 (4.7)	58 (5.3)	86 (5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (9.8)	14 (14.4)	22 (11.1)	25 (12.5)	35 (9.9)	30 (12.0)	90 (11.2)	126 (11.5)	171 (11.0)
喘息	16 (3.5)	5 (5.2)	5 (2.5)	6 (3.0)	12 (3.4)	9 (3.6)	27 (3.4)	37 (3.4)	53 (3.4)
睡眠時無呼吸症候群	7 (1.5)	5 (5.2)	5 (2.5)	4 (2.0)	4 (1.1)	4 (1.6)	12 (1.5)	22 (2.0)	29 (1.9)
社会環境	53 (11.5)	8 (8.2)	13 (6.5)	20 (10.0)	29 (8.2)	14 (5.6)	63 (7.8)	84 (7.6)	137 (8.8)
閉経	24 (5.2)	2 (2.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	15 (4.2)	9 (3.6)	28 (3.5)	36 (3.3)	60 (3.9)
閉経後	18 (3.9)	5 (5.2)	6 (3.0)	12 (6.0)	14 (4.0)	4 (1.6)	30 (3.7)	31 (3.7)	59 (3.8)
外科および内科処置	87 (19.0)	51 (52.6)	80 (40.2)	90 (45.0)	27 (7.6)	3 (1.2)	120 (14.9)	251 (22.8)	338 (21.7)
迷走神経刺激装置埋込み	21 (4.6)	13 (13.4)	23 (11.6)	22 (11.0)	6 (1.7)	0	28 (3.5)	64 (5.8)	85 (5.5)
女性不妊手術	17 (3.7)	10 (10.3)	5 (2.5)	14 (7.0)	2 (0.6)	0	16 (2.0)	31 (2.8)	48 (3.1)
脳葉切除	8 (1.7)	6 (6.2)	12 (6.0)	18 (9.0)	2 (0.6)	0	20 (2.5)	38 (3.5)	46 (3.0)
虫垂切除	14 (3.1)	5 (5.2)	9 (4.5)	14 (7.0)	2 (0.6)	0	16 (2.0)	30 (2.7)	44 (2.8)
扁桃摘出	8 (1.7)	7 (7.2)	16 (8.0)	9 (4.5)	2 (0.6)	0	11 (1.4)	34 (3.1)	42 (2.7)
脳手術	5 (1.1)	7 (7.2)	13 (6.5)	11 (5.5)	1 (0.3)	0	12 (1.5)	32 (2.9)	37 (2.4)
子宮摘出	4 (0.9)	5 (5.2)	7 (3.5)	6 (3.0)	2 (0.6)	0	8 (1.0)	20 (1.8)	24 (1.5)
帝王切開	4 (0.9)	5 (5.2)	5 (2.5)	6 (3.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	9 (1.1)	19 (1.7)	23 (1.5)
胆嚢切除	5 (1.1)	5 (5.2)	2 (1.0)	6 (3.0)	0	0	6 (0.7)	13 (1.2)	18 (1.2)
血管障害	70 (15.3)	14 (14.4)	22 (11.1)	28 (14.0)	43 (12.2)	41 (16.4)	112 (13.9)	148 (13.5)	218 (14.0)
高血圧	54 (11.8)	11 (11.3)	16 (8.0)	19 (9.5)	35 (9.9)	35 (14.0)	89 (11.1)	116 (10.6)	170 (10.9)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: Pool S1 includes the Phase 3 PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Medical history includes both conditions that resolved prior to study entry and conditions that were ongoing at study entry.
Data source: ISS Table 3.2.1.1

Pool S1 全体の 84.5%の被験者で 1 つ以上の病歴（既往歴又は合併症）が報告された。最も多く報告された病歴の SOC は「神経系障害」（BRV 群全体：47.1%、PBO 群：44.2%、以下同順）であり、PT 別では多く報告された病歴（多い順に上から 3 つ）は、頭痛（18.5%、17.2%）、うつ病（13.7%、15.0%）及び高血圧（10.6%、11.8%）であった（表 1-32）。

1.3.2.1.3 併用薬

EP0083 試験では、World Health Organization Drug Reference List（WHO-DRL）（2017 年 9 月版）で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は治療法サブグループ及び一般名で要約し、併用 AED は一般名で要約した。EP0083 試験で使用された併用薬の詳細は EP0083 CSR に示した。

N01358 試験では、WHO-DRL（2012 年 6 月版）で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は、治療法サブグループ及び一般名で要約し、併用 AED は一般名で要約した。N01358 試験での併用薬の詳細は N01358 CSR に示した。

Pool S1 では、WHO-DRL（2012 年 Q2 版）で薬剤をコード化した。各薬剤（AED 及び非 AED 併用薬）には、適応症、剤形及び投与経路に応じて Anatomic Therapeutic Class（ATC）分類コードが 1 つ割り当てられた。非 AED 併用薬は、解剖学的部位に基づくメイングループ（ATC 第 1 レベル）、治療法サブグループ（ATC 第 2 レベル）及び一般名で要約した。併用 AED は一般名で要約した。Pool S1 で使用された併用薬の詳細は ISS に示した。

1.3.2.1.3.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験（SS）の全体集団及び日本人部分集団で試験開始時に使用された非 AED 併用薬を、EP0083 CSR Amendment Table 5.4 に示した。EP0083 試験（SS）で試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬を治療法サブグループ別に表 1-33 に示した。

表 1-33 試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（EP0083 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Therapeutic subgroup	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)	All participants N=448 n (%)
Any non-AED medication	65 (43.6)	69 (45.7)	66 (44.6)	135 (45.2)	200 (44.6)
Antianemic preparations	18 (12.1)	26 (17.2)	20 (13.5)	46 (15.4)	64 (14.3)
Lipid modifying agents	8 (5.4)	7 (4.6)	15 (10.1)	22 (7.4)	30 (6.7)
Psycholeptics	9 (6.0)	13 (8.6)	18 (12.2)	31 (10.4)	40 (8.9)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam, PBO=Placebo; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Only non-AED medications ongoing at the time of study entry were summarized.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 5.4

全体で 200 例（44.6%）が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は投与群間で同程度であった（BRV 50mg/日群：45.7%、BRV 200mg/日群：44.6%、PBO 群：43.6%、以下同順）。治療法サブグループ別で最も多く使用された非 AED 併用薬は抗貧血製剤（17.2%、13.5%、12.1%）であった（表 1-33）。最も多く使用

された非 AED 併用薬の一般名は葉酸（13.8%）であり、次いでクロナゼパム（CZP、3.1%）、アムロジピン（2.7%）、シンバスタチン（2.5%）、及びロキソプロフェンナトリウム（2.0%）であった（EP0083 CSR Amendment Table 5.4）。

日本人部分集団

60 例（61.9%）の日本人被験者が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。全体で多く使用された非 AED 併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム（9.3%）、ジアゼパム（8.2%）、酸化マグネシウム（7.2%）、プランルカスト（6.2%）、葉酸（5.2%）及びゾルピデム酒石酸塩（4.1%）であった。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群が 64.5%、BRV 200mg/日群が 65.6%、及び PBO 群が 55.9%であった（EP0083 CSR Table 5.4）。

EP0083 試験（FAS）での試験開始時の迷走神経刺激療法（VNS）の使用状況及び併用 AED の剤数を EP0083 CSR Table 5.5 に示した。EP0083 試験（FAS）で試験開始時に使用された併用 AED を EP0083 CSR Table 5.6 に示した。EP0083 試験（FAS）で試験開始時に全体で 2%以上の被験者が併用していた AED を表 1-34 に示した。

表 1-34　試験開始時に全体で 2%以上の被験者が併用していた AED（EP0083 試験、FAS）

WHODD (SEP/2017) Preferred drug name	PBO N=147 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)	All participants N=446 n (%)
≥1 AED medication	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Carbamazepine	50 (34.0)	46 (30.5)	40 (27.0)	86 (28.8)	136 (30.5)
Clobazam	2 (1.4)	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)	10 (2.2)
Clonazepam	6 (4.1)	6 (4.0)	5 (3.4)	11 (3.7)	17 (3.8)
Lacosamide	12 (8.2)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	41 (9.2)
Lamotrigine	32 (21.8)	32 (21.2)	36 (24.3)	68 (22.7)	100 (22.4)
Oxcarbazepine	10 (6.8)	10 (6.6)	18 (12.2)	28 (9.4)	38 (8.5)
Perampanel	12 (8.2)	6 (4.0)	7 (4.7)	13 (4.3)	25 (5.6)
Phenobarbital	18 (12.2)	16 (10.6)	8 (5.4)	24 (8.0)	42 (9.4)
Phenytoin	19 (12.9)	25 (16.6)	27 (18.2)	52 (17.4)	71 (15.9)
Topiramate	15 (10.2)	16 (10.6)	16 (10.8)	32 (10.7)	47 (10.5)
Valproate	44 (29.9)	68 (45.0)	65 (43.9)	133 (44.5)	177 (39.7)
Zonisamide	5 (3.4)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	15 (3.4)

AED=Antiepileptic drug, BRV=Brivaracetam, FAS=Full Analysis Set; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Only AEDs ongoing at the time of study entry were summarized.
Note: Valproate included valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin includes phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital includes phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that can be grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate are considered the same AED at the group level. Combination AEDs are not considered for grouping.
Data source: EP0083 CSR Table 5.6

VNS を使用していた被験者はいなかった。1 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群（各 33.1%）と比較して、PBO 群（44.9%）で高かった。一方、2 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群（各 66.9%）と比較して、PBO 群（55.1%）で低かった。EP0083 試験の選択基準に準じて、3 剤以上の AED を使用していた被験者はいなかった（EP0083 CSR Table 5.5）。

EP0083 試験の選択基準に準じて、全例が試験開始時に 1 剤以上の AED を使用していた。試験開始時に多く使用された AED（多い順に上から 3 つ）は、バルプロ酸（VPA、39.7%）、カルバマゼピン（CBZ、30.5%）及びラモトリギン（LTG、22.4%）であり、VPA 以外の使用割合は投与群間でおおむね同程度であった（VPA：BRV 50mg/日群が 45.0%及び BRV 200mg/日群が 43.9%に対して、PBO 群が 29.9%）（表 1-34）。

日本人部分集団

VNS を使用していた日本人被験者はいなかった。1 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 200mg/日群（9.4%）と比較して、PBO 群（45.5%）及び BRV 50mg/日群（25.8%）で高かった。一方、2 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 200mg/日群（90.6%）と比較して、PBO 群（54.5%）及び BRV 50mg/日群（74.2%）で低かった。EP0083 試験の選択基準に準じて、3 剤以上の AED を使用していた被験者はいなかった（EP0083 CSR Table 5.5）。

N01358 試験の無作為化された被験者を対象とした試験開始時の AED 及び非 AED 併用薬の被験者一覧を、それぞれ N01358 CSR Listing 4.4.2 及び N01358 CSR Listing 4.4.4 に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例は、全例が試験開始時に 1 剤以上の AED 及び非 AED 併用薬を使用していた。併用していた AED は、CBZ（6 例）、LTG（2 例）、トピラマート（TPM、2 例）及び VPA（2 例）であった。

1.3.2.1.3.2 Pool S1

Pool S1 の被験者が試験開始時に使用していた非 AED 併用薬を ISS Table 3.3.1.1 に示した。Pool S1（第 III 相、PBO 対照、固定用量試験である N01252 試験、N01253 試験又は N01358 試験に参加した被験者を含む）の試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬を治療法サブグループ別に表 1-35 に示した。

表 1-35　試験開始時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用していた治療法サブグループ別の非 AED 併用薬（Pool S1）

WHODD (JUN/2012) Therapeutic subgroup	PBO N=459 n (%)	BRV dose/day 5mg N=97 n (%)	20mg N=199 n (%)	50mg N=200 n (%)	100mg N=353 n (%)	200mg N=250 n (%)	≥50mg N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)	All participants N=1558 n (%)
At least 1 medication	257 (56.0)	72 (74.2)	99 (49.7)	118 (59.0)	164 (46.5)	140 (56.0)	422 (52.6)	593 (54.0)	850 (54.6)
Analgesics, N02	75 (16.3)	34 (35.1)	44 (22.1)	50 (25.0)	26 (7.4)	24 (9.6)	100 (12.5)	178 (16.2)	253 (16.2)
Antianemic preparations, B03	25 (5.4)	12 (12.4)	10 (5.0)	13 (6.5)	14 (4.0)	17 (6.8)	44 (5.5)	66 (6.0)	91 (5.8)
Antibacterials for systemic use, J01	13 (2.8)	15 (15.5)	17 (8.5)	10 (5.0)	7 (2.0)	5 (2.0)	22 (2.7)	54 (4.9)	67 (4.3)
Antihistamines for systemic use, R06	15 (3.3)	11 (11.3)	11 (5.5)	13 (6.5)	11 (3.1)	11 (4.4)	35 (4.4)	57 (5.2)	72 (4.6)
Antiinflammatory and antirheumatic products, M01	51 (11.1)	23 (23.7)	27 (13.6)	23 (11.5)	31 (8.8)	22 (8.8)	76 (9.5)	126 (11.5)	177 (11.4)
Drugs for acid related disorders, A02	31 (6.8)	12 (12.4)	12 (6.0)	16 (8.0)	18 (5.1)	18 (7.2)	52 (6.5)	76 (6.9)	107 (6.9)
Psychoanaleptics, N06	54 (11.8)	16 (16.5)	12 (6.0)	20 (10.0)	32 (9.1)	38 (15.2)	90 (11.2)	118 (10.7)	172 (11.0)
Sex hormones and modulators or the genital system, G03	35 (7.6)	11 (11.3)	11 (5.5)	15 (7.5)	25 (7.1)	16 (6.4)	56 (7.0)	78 (7.1)	113 (7.3)
Vitamins, A11	54 (11.8)	20 (20.6)	12 (6.0)	19 (9.5)	31 (8.8)	18 (7.2)	68 (8.5)	100 (9.1)	154 (9.9)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Pool S1 includes the Phase 3 PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Data source: ISS Table 3.3.1.1

全体で 850 例（54.6%）が試験開始時に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は BRV 5mg/日群（74.2%）が最も高く、BRV 100mg/日群（46.5%）が最も低かった。その他の投与群では、試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は同程度であった。治療法サブグループ別で最も多く使用された非 AED 併用薬は、鎮痛薬（BRV 群全体：16.2%、PBO 群：16.3%、以下同順）であり、次いで抗炎症及び抗リウマチ製剤（11.5%、11.1%）、及び精神賦活薬（10.7%、11.8%）であった（表 1-35）。最も多く使用された非 AED 併用薬（全体の 2%以上が使用）の一般名はアセトアミノフェン（8.3%）であり、次いでイブプロフェン（6.4%）、葉酸（4.3%）、マルチビタミン（3.9%）、アスピリン（3.3%）、オメプラゾール（2.8%）、スルピリン（2.1%）、レボチロキシンナトリウム（2.1%）及びシンバスタチン（2.0%）であった（ISS Table 3.3.1.1）。

Pool S1 の被験者が試験開始時に併用していた AED を ISS Table 3.4.1.1 に示した。Pool S1（第 III 相、PBO 対照、固定用量試験である N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験に参加した被験者を含む）の試験開始時にいずれかの投与群で 2%以上の被験者が併用していた AED を表 1-36 に示した。

表 1-36　試験開始時にいずれかの投与群で 2%以上の被験者が併用していた AED（Pool S1）

WHODD (JUN/2012) Preferred drug name	PBO N=459 n (%)	BRV dose/day 5mg N=97 n (%)	20mg N=199 n (%)	50mg N=200 n (%)	100mg N=353 n (%)	200mg N=250 n (%)	≥50mg N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)	All participants N=1558 n (%)
At least 1 medication	459 (100)	97 (100)	199 (100)	200 (100)	353 (100)	250 (100)	803 (100)	1099 (100)	1558 (100)
Carbamazepine	184 (40.1)	40 (41.2)	94 (47.2)	87 (43.5)	135 (38.2)	93 (37.2)	315 (39.2)	449 (40.9)	633 (40.6)
Clobazam	36 (7.8)	9 (9.3)	22 (11.1)	24 (12.0)	25 (7.1)	14 (5.6)	63 (7.8)	94 (8.6)	130 (8.3)
Clonazepam	23 (5.0)	6 (6.2)	11 (5.5)	5 (2.5)	9 (2.5)	14 (5.6)	28 (3.5)	45 (4.1)	68 (4.4)
Diazepam	5 (1.1)	2 (2.1)	6 (3.0)	1 (0.5)	0	4 (1.6)	5 (0.6)	13 (1.2)	18 (1.2)
Gabapentin	5 (1.1)	2 (2.1)	3 (1.5)	5 (2.5)	6 (1.7)	5 (2.0)	16 (2.0)	21 (1.9)	26 (1.7)
Lacosamide	36 (7.8)	0	1 (0.5)	0	34 (9.6)	38 (15.2)	72 (9.0)	73 (6.6)	109 (7.0)
Lamotrigine	120 (26.1)	28 (28.9)	44 (22.1)	50 (25.0)	90 (25.5)	61 (24.4)	201 (25.0)	273 (24.8)	393 (25.2)
Levetiracetam	37 (8.1)	18 (18.6)	38 (19.1)	39 (19.5)	20 (5.7)	0	59 (7.3)	115 (10.5)	152 (9.8)
Lorazepam	8 (1.7)	4 (4.1)	8 (4.0)	8 (4.0)	2 (0.6)	3 (1.2)	13 (1.6)	25 (2.3)	33 (2.1)
Midazolam	0	2 (2.1)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.2)
Oxcarbazepine	64 (13.9)	9 (9.3)	40 (20.1)	25 (12.5)	62 (17.6)	50 (20.0)	137 (17.1)	186 (16.9)	250 (16.0)
Phenobarbital	23 (5.0)	10 (10.3)	16 (8.0)	19 (9.5)	29 (8.2)	12 (4.8)	60 (7.5)	86 (7.8)	109 (7.0)
Phenytoin	47 (10.2)	22 (22.7)	16 (8.0)	23 (11.5)	30 (8.5)	21 (8.4)	74 (9.2)	112 (10.2)	159 (10.2)
Pregabalin	21 (4.6)	8 (8.2)	11 (5.5)	7 (3.5)	15 (4.2)	6 (2.4)	28 (3.5)	47 (4.3)	68 (4.4)
Primidone	4 (0.9)	2 (2.1)	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (0.6)	4 (1.6)	10 (1.2)	13 (1.2)	17 (1.1)
Topiramate	84 (18.3)	6 (6.2)	31 (15.6)	12 (6.0)	48 (13.6)	29 (11.6)	89 (11.1)	126 (11.5)	210 (13.5)
Valproate	93 (20.3)	15 (15.5)	29 (14.6)	47 (23.5)	87 (24.6)	48 (19.2)	182 (22.7)	226 (20.6)	319 (20.5)
Zonisamide	24 (5.2)	8 (8.2)	8 (4.0)	12 (6.0)	17 (4.8)	19 (7.6)	48 (6.0)	64 (5.8)	88 (5.6)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Pool S1 includes the Phase 3 PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Valproate included valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin includes phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital includes phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that can be grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate are considered the same AED at the group level. Combination AEDs are not considered for grouping.
Data source: ISS Table 3.4.1.1.1

Pool S1 に含まれる各試験の選択基準に準じて、すべての被験者が試験開始時に 1 剤以上の AED を使用していた。試験開始時に多く併用された AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ（BRV 群全体：40.9%、PBO 群：40.1%、以下同順）、LTG（24.8%、26.1%）及び VPA（20.6%、20.3%）であった（表 1-36）。

1.3.2.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性の要約－併用療法

EP0083 試験では、全体の平均年齢は 34.5 歳（範囲：16～80 歳）であり、ほとんどの被験者（96.0%）が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢分布は投与群間で同様であった。全体の性別の割合は同程度（男性：46.2%、女性：53.8%）であった。投与群別では、BRV 50mg/日群（50.3%）と比較して、PBO 群（55.0%）及び BRV 200mg/日群（56.1%）で女性の割合が高かった。全体の体重の平均値は 62.93kg、身長の平均値は 162.25cm、BMI の平均値は 23.837kg/m^2 であり、投与群間でおおむね同程度であった。全例がアジア人であり、ほとんどの被験者（99.3%）がヒスパニック又はラテン系以外であった。

EP0083 試験の日本人被験者では、全体の平均年齢は 35.5 歳（範囲：16～70 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（94.8%）が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢分布は投与群間で同様であった。性別の割合は女性（59.8%）の方が高かった。体重の平均値は 60.78kg、身長の平均値は 162.72cm、BMI の平均値は 22.868kg/m^2 であり、投与群間でおおむね同程度であった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例のうち、4 例が男性、3 例が女性であった。年齢の範囲は 21～53 歳であり、体重、身長及び BMI は予想の範囲内であった。

Pool S1 では、すべての投与群で性別の割合は均衡していた。BRV 群全体の平均年齢は 38.3 歳であり、PBO 群の平均年齢（38.2 歳）と同程度であった。Pool S1 のほとんどの被験者は白人（BRV 群全体：74.0%、PBO 群：72.5%）であり、すべての BRV 群の間で同程度であった。BMI の平均値は予想の範囲内であり、BMI の分布に特筆すべき点はなかった。

EP0083 試験では、ベースラインのてんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。全体で、ベースラインのてんかん罹病期間の平均値は 16.57 年（範囲：0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 47.85%（平均値）をてんかんに罹患していた。また、これらは投与群間でも同程度であった。すべての被験者（446 例）は局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 2.5%の被験者に認められた。本試験の選択基準に準じて、446 例全例が部分発作を有していた。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められ、4.5%の被験者に全般発作、0.4%の被験者に分類不能のてんかん発作が更に認められた。ベースラインの部分発作回数の中央値は 8.50 回（範囲：3.7～2107.0 回）であった。部分発作回数（中央値）が最も少なかったのは BRV 200mg/日群（7.82 回）であり、次いで BRV 50mg/日群（8.98 回）、PBO 群（9.82 回）であった。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者（71.3%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）が 43.3%、二次性全般化発作（Type IC）が 33.4%であった。過去に使用した AED の剤数は、全体で 52.0%の被験者が 0～1 剤、32.1%の被験者が 2～4 剤、及び 15.9%の被験者が 5 剤以上であった。過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は、いずれも投与群間で同程度であった。酵素誘導作用を持つ AED の併用状況別では、併用なし（40.4%）と比較して、併用あり（59.6%）の被験者の方が多く、いずれの投与群でも同様の傾向であった。

EP0083 試験の日本人被験者では、ベースラインのてんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。無作為化時点でのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.31 年（0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 49.21%（平均値）をてんかんに罹患していた。すべての日本人被験者が局在関連性てんかん及び症候群を有していた。全般てんかん及び症候群を有する日本人被験者はいなかった。EP0083 試験の選択基準に準じて、すべての日本人被験者が部分発作を有していた。一部の日本人被験者には 2 つ以上の発作型が認められ、5.2%の被験者には全般発作、1.0%の被験者には分類不能のてんかん発作が認められた。ベースラインの Type I の部分発作回数の中央値は 12.99 回（範囲：4.0～2107.0 回）であった。部分発作（Type I）回数の中央値が最も低かったのは PBO 群（11.00 回）であり、次いで BRV 200mg/日群（12.09 回）、BRV 50mg/日群（16.50 回）であった。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者（77.1%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）が 56.3%、二次性全般化発作（Type IC）が 19.8%であった。発作型別のベースラインの部分発作回数の中央値は、複雑部分発作（Type IB）の 5.50 回及び二次性全般化発作（Type IC）の 2.00 回と比較して、単純部分発作（Type IA）の 10.50 回で高かった。日本人被験者が過去に使用した AED の剤数は、32.3%の被験者が 0～1 剤、37.5%の被験者が 2～4 剤、及び 30.2%の被験者が 5 剤以上であった。過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は、いずれも投与群間で同程度であった。酵素誘導作用を持つ AED 併用状況別の被験者割合は、併用あり（52.1%）と併用なし（47.9%）で同程度であった。

N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例でのてんかん罹病期間の範囲は 2.76～37.60 年であった。すべての日本人被験者は、局在関連性てんかん及び症候群並びに部分発作を有していた。ほとんどの被験者は、過去に 5 剤以上の AED を使用していた。

Pool S1 では、てんかん罹病歴、てんかん症候群、及びてんかん分類に関連する疾患特性及びベースライン特性は要約しなかった。ほとんどの被験者（90.2%）は、Pool S1 に含まれる各試験の選択／除外基準に準じて、試験開始時に LEV を使用していなかった。ほとんどの被験者（66.8%）は試験開始時に酵素誘導作用を持つ AED を併用していた。酵素誘導作用を持つ AED の併用状況は、すべての BRV 群及び PBO 群で同様であった。

EP0083 試験では、すべての被験者に SOC の「神経系障害」に該当する病歴の報告があった。そのうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された PT 別の病歴は、てんかん（100%）及び頭痛（7.4%）であった。EP0083 試験の日本人被験者では、5%以上の被験者に報告された SOC の「神経系障害」に該当する PT 別の病歴は、頭痛（24.7%）、精神遅滞（9.3%）及び片頭痛（7.2%）であった。

N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例で多く報告された病歴（2 例以上）は、傾眠（4 例）及び頭痛（2 例）であった。

Pool S1 では、全体の 84.5%の被験者で 1 つ以上の病歴（既往歴又は合併症）が報告された。最も多く報告された病歴の SOC は「神経系障害」（BRV 群全体：47.1%、PBO 群：44.2%、以下同順）であり、PT 別（多い順に上から 3 つ）では頭痛（18.5%、17.2%）、うつ病（13.7%、15.0%）及び高血圧（10.6%、11.8%）であった。

EP0083 試験では、全体の 44.6%の被験者が試験開始時に非 AED 併用薬を使用しており、投与群間でも同程度であった（BRV 50mg/日群：45.7%、BRV 200mg/日群：44.6%、PBO 群：

43.6%）。全体で最も多く使用された非 AED 併用薬の一般名は、葉酸（13.8%）であり、次いで CZP（3.1%）、アムロジピン（2.7%）、シンバスタチン（2.5%）及びロキソプロフェンナトリウム（2.0%）であった。

EP0083 試験の日本人被験者では、61.9%の被験者が試験開始時に非 AED 併用薬を使用しており、投与群別の割合は BRV 50mg/日群が 64.5%、BRV 200mg/日群が 65.6%及び PBO 群が 55.9%であった。日本人被験者全体で最も多く使用された非 AED 併用薬はロキソプロフェンナトリウム（9.3%）であり、次いでジアゼパム（8.2%）、酸化マグネシウム（7.2%）、プランルカスト（6.2%）、葉酸（5.2%）及びゾルピデム酒石酸塩（4.1%）であった。

EP0083 試験では VNS を使用していた被験者はいなかった。1 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群（各 33.1%）と比較して、PBO 群（44.9%）で高かった。一方、2 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群（各 66.9%）と比較して、PBO 群（55.1%）で低かった。EP0083 試験の選択基準に準じて、すべての被験者が試験開始時に 1 剤以上の AED を使用し、3 剤以上の AED を使用していた被験者はいなかった。試験開始時に最も多く使用された AED は VPA（39.7%）であり、次いで CBZ（30.5%）及び LTG（22.4%）であった。VPA 以外の使用割合は投与群間でおおむね同程度であった（VPA：BRV 50mg/日群が 45.0%及び BRV 200mg/日群が 43.9%に対して、PBO 群が 29.9%）。

EP0083 試験では VNS を使用していた日本人被験者はいなかった。1 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 200mg/日群（9.4%）と比較して、PBO 群（45.5%）及び BRV 50mg/日群（25.8%）で高かった。一方、2 剤の AED を使用していた被験者の割合は、BRV 200mg/日群（90.6%）と比較して、PBO 群（54.5%）及び BRV 50mg/日群（74.2%）で低かった。EP0083 試験の選択基準に準じて、3 剤以上の AED を使用していた被験者はいなかった。

N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例では、全例が試験開始時に 1 剤以上の AED 及び非 AED 併用薬を使用していた。併用していた AED は、CBZ（6 例）、LTG（2 例）、TPM（2 例）及び VPA（2 例）であった。

Pool S1 では、全体の 54.6%が試験開始時に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は、BRV 5mg/日群（74.2%）が最も高く、BRV 100mg/日群（46.5%）が最も低かった。その他の投与群では、試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は同程度であった。多く使用された非 AED 併用薬（全体の 2%以上が使用）の一般名は、アセトアミノフェン（8.3%）、イブプロフェン（6.4%）、葉酸（4.3%）、マルチビタミン（3.9%）、アスピリン（3.3%）、オメプラゾール（2.8%）、スルピリン（2.1%）、レボチロキシンナトリウム（2.1%）及びシンバスタチン（2.0%）であった。Pool S1 に含まれる各試験の選択基準に準じて、すべての被験者が試験開始時に 1 剤以上の AED を使用していた。試験開始時に最も多く使用されていた AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ（BRV 群全体：40.9%、PBO 群：40.1%、以下同順）であり、次いで LTG（24.8%、26.1%）及び VPA（20.6%、20.3%）であった。

1.3.2.2 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人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.2.2.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.2.2.1.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験（SS）の全体集団及び日本人部分集団での人口統計学的特性を、それぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.2 に示した。また、人口統計学的特性の全体の要約を表 1-37 に示した。

表 1-37 人口統計学的特性（EP0085 試験、SS）

Characteristic Statistic	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Age (years)						
Mean (SD)	34.5 (11.6)	35.8 (13.5)	35.4 (12.9)	40.7 (10.9)	42.2 (18.6)	36.7 (14.1)
Min, max	17, 60	16, 78	16, 78	24, 57	17, 91	16, 91
Age category (years), n (%)						
<17	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
17 to <65	54 (100)	107 (95.5)	161 (97.0)	7 (100)	30 (88.2)	198 (95.7)
≥65	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	4 (11.8)	8 (3.9)
Gender, n (%)						
Male	22 (40.7)	59 (52.7)	81 (48.8)	4 (57.1)	15 (44.1)	100 (48.3)
Female	32 (59.3)	53 (47.3)	85 (51.2)	3 (42.9)	19 (55.9)	107 (51.7)
Racial group, n (%)						
Asian	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Ethnicity subgroup, n (%)						
Japan	32 (59.3)	58 (51.8)	90 (54.2)	7 (100)	34 (100)	131 (63.3)
China	22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	0	0	75 (36.2)
Other	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Weight (kg)						
Mean (SD)	60.55 (14.30)	61.41 (13.14)	61.13 (13.49)	69.71 (24.15)	60.41 (11.19)	61.30 (13.61)
Min, max	40.1, 108.5	40.0, 100.0	40.0, 108.5	53.0, 121.0	41.5, 91.3	40.0, 121.0
Height (cm)						
Mean (SD)	162.20 (7.23)	164.14 (7.60)	163.51 (7.52)	167.89 (4.30)	160.88 (8.92)	163.23 (7.76)
Min, max	145.0, 181.8	150.0, 185.0	145.0, 185.0	162.5, 173.5	141.7, 174.0	141.7, 185.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	22.885 (4.457)	22.696 (4.094)	22.757 (4.203)	24.486 (7.293)	23.427 (4.526)	22.926 (4.373)
Median	21.804	21.378	21.657	21.541	22.572	21.719
Min, max	15.84, 37.99	15.63, 35.57	15.63, 37.99	19.62, 40.20	16.90, 35.21	15.63, 40.20
BMI category (kg/m^2), n (%)						
<18.5	4 (7.4)	15 (13.4)	19 (11.4)	0	3 (8.8)	22 (10.6)
18.5 to <25	38 (70.4)	67 (59.8)	105 (63.3)	5 (71.4)	22 (64.7)	132 (63.8)
25 to <30	7 (13.0)	24 (21.4)	31 (18.7)	1 (14.3)	5 (14.7)	37 (17.9)
30 to <40	5 (9.3)	6 (5.4)	11 (6.6)	0	4 (11.8)	15 (7.2)
≥40	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.1

全体の平均年齢は 36.7 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの被験者（198 例、95.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。全体の性別の割合は同程度（男性：48.3%、女性：51.7%）であり、グループ間でもおおむね同程度であった。全体の体重の平均値は 61.30kg、身長の平均値は 163.23cm、BMI の平均値は 22.926kg/m^2 であり、グループ間でおおむね同程度であった。207 例全

例がアジア人であり、63.3%が日本人、36.2%が中国人、及び 0.5%がその他の人種であった（表 1-37）。

日本人部分集団

日本人被験者の平均年齢は 37.9 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（125 例、94.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。性別の割合は、全体で女性（56.1%）の方が高かった。日本人被験者の体重の平均値は 60.96kg、身長の平均値は 162.78cm、BMI の平均値は 22.940kg/m^2 であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.1.2）。

EP0085 試験（SS）の全体での疾患特性及びベースライン特性を、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.1.1（てんかん発作プロファイル）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.2.1（てんかん症候群分類）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.3.1（てんかん罹病歴）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.4.1（ベースラインの発作型）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.5.1（ベースラインの部分発作回数）及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.1.1（過去に使用した AED の剤数）に示した。また、日本人被験者での結果を EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.1.2（てんかん発作プロファイル）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.2.2（てんかん症候群分類）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.3.2（てんかん罹病歴）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.4.2（ベースラインの発作型）、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.5.2（ベースラインの部分発作回数）及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.1.2（過去に使用した AED の剤数）に示した。全体の疾患特性及びその他のベースライン特性の要約を表 1-38 に示した。

表 1-38　疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0085 試験、SS）

Characteristic Statistic	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
History of epilepsy						
Epilepsy duration (years) [a]						
n	54	111	165	7	34	206
Mean (SD)	16.46 (12.29)	17.76 (13.61)	17.34 (13.17)	16.09 (13.15)	16.52 (13.14)	17.16 (13.10)
Median (min, max)	13.57 (0.2, 50.6)	15.71 (0.2, 64.6)	15.59 (0.2, 64.6)	13.50 (2.8, 37.6)	11.31 (0.4, 46.2)	14.73 (0.2, 64.6)
Percent of life with epilepsy [b]						
n	54	111	165	7	34	206
Mean (SD)	48.23 (29.96)	50.41 (31.20)	49.70 (30.73)	46.21 (34.62)	40.99 (26.95)	48.14 (30.30)
Median (min, max)	46.27 (0.5, 99.8)	52.03 (0.4, 100)	49.94 (0.4, 100)	57.43 (5.1, 96.0)	42.12 (1.7, 88.6)	49.43 (0.4, 100)
Classification of epileptic syndrome, n (%)						
Localization-related	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Generalized	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Undetermined	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Epileptic seizure profile (type), n (%)						
Partial-onset seizures (I)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Generalized seizures (II)	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
Unclassifiable (III)	1 (1.9)	0	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)
Baseline POS frequency						
Type I seizures/POS						
n	54	112	166	7	34	207
Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.09 (198.83)	34.67 (165.91)	28.61 (26.82)	2.06 (0.94)	29.11 (149.04)
Median (min, max)	9.67 (4.0, 341.0)	9.98 (3.8, 2107.0)	9.98 (3.8, 2107.0)	25.00 (4.3, 82.5)	2.00 (0.5, 3.5)	7.59 (0.5, 2107.0)
Type IA seizures						
n	28	47	75	4	6	85
Mean (SD)	18.29 (37.22)	57.88 (240.58)	43.10 (191.98)	25.16 (27.71)	2.08 (1.02)	39.36 (180.60)
Median (min, max)	6.00 (0.5, 194.4)	10.32 (0.5, 1660.0)	8.84 (0.5, 1660.0)	16.39 (2.4, 65.5)	2.25 (0.5, 3.5)	8.00 (0.5, 1660.0)
Type IB seizures						
n	39	87	126	5	27	158
Mean (SD)	18.88 (53.75)	17.77 (50.69)	18.11 (51.44)	15.34 (10.68)	1.89 (0.97)	15.25 (46.34)
Median (min, max)	6.50 (0.5, 341.0)	5.00 (0.5, 447.0)	5.50 (0.5, 447.0)	17.00 (4.3, 26.1)	2.00 (0.5, 3.5)	4.50 (0.5, 447.0)
Type IC seizures						
n	14	35	49	1	4	54

Characteristic Statistic	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Mean (SD)	9.14 (18.81)	3.21 (3.41)	4.90 (10.55)	NA	1.63 (0.75)	4.99 (10.38)
Median (min, max)	2.25 (1.0, 72.7)	2.11 (0.5, 16.0)	2.11 (0.5, 72.7)	NA (22.9, 22.9)	1.50 (1.0, 2.5)	2.06 (0.5, 72.7)
Number of previous AEDs per the CRF, n (%)						
0-1	23 (42.6)	43 (38.4)	66 (39.8)	2 (28.6)	10 (29.4)	78 (37.7)
2-4	18 (33.3)	43 (38.4)	61 (36.7)	0	13 (38.2)	74 (35.7)
≥5	13 (24.1)	26 (23.2)	39 (23.5)	5 (71.4)	11 (32.4)	55 (26.6)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CRF=Case Report Form; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizure; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: History of seizures, seizure syndrome, and seizures experienced at any time prior to the core study entry were summarized. Core study was defined as the study where a participant was firstly enrolled.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the previous core study of EP0083 and N01358. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: POS frequency is standardized to a 28-day duration.
Note: Previous AEDs were AEDs taken at any time and discontinued prior to study entry into the previous study for rollover participants or prior to entry into EP0085 for direct enrollers.
a From the date of first diagnosis of epilepsy to the date of informed consent of core study.
b Percent of life with epilepsy was calculated as 100 times epilepsy duration relative the first diagnosis and divided by the participant's age at the informed consent of the core study.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.1.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.2.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.3.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.5.1, EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.1.1

てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値は、全体で17.16 年（範囲：0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 48.14%（平均値）をてんかんに罹患していた。207 例全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 1 例（0.5%）、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 1 例（0.5%）に認められた。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。207 例全例が部分発作を有し、そのうち 6 例（2.9%）に全般発作、2 例（1.0%）に分類不能のてんかん発作が更に認められた（表 1-38）。

EP0085 試験の治験対象集団には、本試験に直接登録された日本人被験者、EP0083 試験から移行した日本人及び中国人被験者、並びに N01379 試験から移行した日本人被験者が含まれた。EP0085 試験の主要目的は BRV の有効性ではなく、BRV の長期安全性及び忍容性の評価であったことから、各試験の選択基準に規定されたベースラインの部分発作回数は、移行被験者に対する先行試験の規定回数よりも EP0085 試験の直接登録被験者に対する規定回数のほうが少なかった。これは、EP0085 試験と並行して被験者の組入れを継続していた EP0083 試験と適格要件が重複することを避けるためでもあった。したがって、ベースラインの部分発作回数は、直接登録被験者と移行被験者の間で異なった。部分発作回数の中央値が最も低いグループは直接登録グループ（2.00 回）であり、次いで EP0083 試験 PBO 群グループ（9.67 回）、EP0083 試験の BRV 群全体グループ（9.98 回）であった。また、部分発作回数の中央値が最も高いグループは N01379 試験グループ（25.00 回）であった。グループ間の部分発作回数の中央値の差はコア試験の発作に関連する選択基準の違いによるものであり、各試験における範囲（特に最大値）の差からも明らかである。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者（158 例、76.3%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）（85 例、41.1%）、二次性全般化発作（Type IC）（54 例、26.1%）であった（表 1-38、EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.4.1）。

過去に使用した AED の剤数は、全体の 37.7%の被験者が 0～1 剤、35.7%の被験者が 2～4 剤、及び 26.6%の被験者が 5 剤以上であった。N01379 試験グループを除き、過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は、いずれもグループ間でも同程度であった。N01379 試験グループでは、過去に使用した AED の剤数が 5 剤以上の被験者の割合が高く（71.4%）、2～4 剤の被験者はいなかった（表 1-38）。

日本人部分集団

てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値は、全体で17.12 年（範囲：0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 47.07%（平均値）をてんかんに罹患していた（EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.3.2）。132 例の日本人被験者全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 1 例（0.8%）に認められた。焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が認められた被験者はいなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.2.2）。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。132 例全例に部分発作が認められ、そのうち 4 例（3.0%）に全般発作、2 例（1.5%）に分類不能のてんかん発作が更に認められた（EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.1.2）。

部分発作の発作型は、ほとんどの日本人被験者（102 例、77.3%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）（62 例、47.0%）、二次性全般化発作（Type IC）（22 例、16.7%）であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.3.4.2）。

日本人被験者が過去に使用した AED の剤数は、42 例（31.8%）が 0～1 剤、46 例（34.8%）が 2～4 剤、及び 44 例（33.3%）が 5 剤以上であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.1.2）。

N01379 試験の全登録被験者を対象とした先行試験組入れ時の人口統計学的特性並びに疾患特性及びベースライン特性の被験者一覧を、N01379 CSR Listing 3.1.1（人口統計学的特性）、N01379 CSR Listing 5.1.2（てんかん発作プロファイル）、N01379 CSR Listing 5.1.3（てんかん症候群分類）、N01379 CSR Listing 5.1.5（てんかん罹病歴）及び N01379 CSR Listing 6.1.2（先行試験組入れ時に使用していた併用 AED）に示した。

なお、N01358 試験と N01379 試験で言及している日本人被験者 7 例はいずれも同一被験者であり、本概要の以降の各項で N01358 試験と同じ順序で示した。N01379 試験への組入れまでに一部の人口統計学的特性（年齢、体重及び BMI 等）に変動がみられる可能性があったが、1.3.2.1.1.1 項に示した疾患特性及びその他のベースライン特性は N01358 試験への組入れ時と同じであった。

N01379 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例の本試験開始時の性別、年齢、体重、身長及び BMI を以下に示した。疾患特性及びその他のベースライン特性は 1.3.2.1.1.1 項に示した。

- 女性、3[redacted] 歳、11[redacted].0kg、17[redacted] cm 及び 40.2kg/m^2
- 男性、3[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm 及び 20.6kg/m^2
- 女性、2[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm 及び 20.1kg/m^2
- 男性、5[redacted] 歳、7[redacted].0kg、17[redacted] cm 及び 26.3kg/m^2
- 男性、3[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm 及び 21.5kg/m^2
- 男性、3[redacted] 歳、7[redacted].0kg、17[redacted] cm 及び 23.0kg/m^2
- 女性、4[redacted] 歳、5[redacted].0kg、16[redacted] cm 及び 19.6kg/m^2

1.3.2.2.2　病歴

1.3.2.2.2.1　EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験（SS）での全体集団及び日本人部分集団での病歴（既往歴及び合併症）を、それぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 3.4.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.4.2 に示した。全体の 5%以上の被験者に報告された病歴（既往歴及び合併症）を表 1-39 に示した。

表 1-39　全体の 5%以上の被験者に報告された病歴（既往歴及び合併症）（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
Participants who had at least 1 condition	45 (83.3)	95 (84.8)	140 (84.3)	7 (100)	29 (85.3)	176 (85.0)
胃腸障害	12 (22.2)	21 (18.8)	33 (19.9)	3 (42.9)	7 (20.6)	43 (20.8)
便秘	6 (11.1)	10 (8.9)	16 (9.6)	2 (28.6)	5 (14.7)	23 (11.1)
免疫系障害	7 (13.0)	12 (10.7)	19 (11.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	22 (10.6)
季節性アレルギー	7 (13.0)	12 (10.7)	19 (11.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	22 (10.6)

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
神経系障害	24 (44.4)	44 (39.3)	68 (41.0)	7 (100)	15 (44.1)	90 (43.5)
頭痛	8 (14.8)	18 (16.1)	26 (15.7)	2 (28.6)	7 (20.6)	35 (16.9)
片頭痛	4 (7.4)	3 (2.7)	7 (4.2)	0	5 (14.7)	12 (5.8)
精神障害	12 (22.2)	31 (27.7)	43 (25.9)	3 (42.9)	13 (38.2)	59 (28.5)
不眠症	3 (5.6)	15 (13.4)	18 (10.8)	2 (28.6)	6 (17.6)	26 (12.6)
生殖系および乳房障害	7 (13.0)	16 (14.3)	23 (13.9)	1 (14.3)	8 (23.5)	32 (15.5)
月経困難症	4 (7.4)	6 (5.4)	10 (6.0)	0	1 (2.9)	11 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (11.1)	16 (14.3)	22 (13.3)	1 (14.3)	3 (8.8)	26 (12.6)
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	11 (9.8)	12 (7.2)	0	3 (8.8)	15 (7.2)
血管障害	2 (3.7)	11 (9.8)	13 (7.8)	1 (14.3)	7 (20.6)	21 (10.1)
高血圧	2 (3.7)	8 (7.1)	10 (6.0)	1 (14.3)	7 (20.6)	18 (8.7)

BRV=Brivaracetam, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set
Note: Medical history included both conditions that resolved prior to and were ongoing at the time of entry in the core study.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.4.1

全体で多く報告された病歴は、SOC 別では「神経系障害」［90 例（43.5%）］、「精神障害」［59 例（28.5%）］、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」［各 43 例（20.8%）］であり、PT 別では頭痛［35 例（16.9%）］、不眠症［26 例（12.6%）］、便秘［23 例（11.1%）］、季節性アレルギー［22 例（10.6%）］、アレルギー性鼻炎［15 例（7.2%）］、高血圧［18 例（8.7%）］、片頭痛［12 例（5.8%）］及び月経困難症［11 例（5.3%）］であった。その他の PT 別の病歴は、いずれも全体の 5%未満での報告であった（表 1-39、EP0085 1st Interim CSR Table 3.4.1）。

日本人部分集団

日本人被験者で多く報告された病歴は、SOC 別では「神経系障害」［69 例（52.3%）］、「精神障害」［41 例（31.1%）］及び「胃腸障害」［36 例（27.3%）］であり、PT 別では頭痛［29 例（22.0%）］、便秘［23 例（17.4%）］、季節性アレルギー［22 例（16.7%）］、不眠症［19 例（14.4%）］、アレルギー性鼻炎［13 例（9.8%）］、片頭痛及び高血圧［各 12 例（9.1%）］、精神遅滞［10 例（7.6%）］、月経困難症及びアトピー性皮膚炎［各 9 例（6.8%）］、並びに喘息及び脳炎［各 7 例（5.3%）］であった。その他の PT 別の病歴は、いずれも日本人全体の 5%未満での報告であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.4.2）。

N01379 試験（SS）で報告された病歴の被験者一覧を N01379 CSR Listing 4.1 に示した。なお、N01358 試験と N01379 試験で言及している日本人被験者 7 例はいずれも同一被験者であった。N01379 試験の病歴は、N01358 試験組入れ時の病歴が引き継がれ、N01379 試験組入れ時と違いはないため、1.3.2.1.2.1 項を参照のこと。

1.3.2.2.3 併用薬

EP0085 試験では、WHO-DRL の 2017 年 9 月版で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は、解剖学的部位に基づくメイングループ（ATC 第 1 レベル）、治療法サブグループ（ATC 第 2 レベル）及び一般名で要約した。併用 AED は一般名で要約した。EP0085 試験の併用薬に関する詳細は EP0085 1st Interim CSR に示した。

N01379 試験では、WHO-DRL の 2012 年 6 月版で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は、解剖学的部位に基づくメイングループ（ATC 第 1 レベル）、治療法サブグループ（ATC 第 2 レベル）及び一般名で要約した。併用 AED は一般名で要約した。N01379 試験の併用薬に関する詳細は N01379 CSR に示した。

1.3.2.2.3.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験（SS）の全体集団及び日本人部分集団での試験開始時に使用していた非 AED 併用薬を、それぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.4.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.4.2 に示した。EP0085 試験（SS）で試験開始時に全体の 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬を治療法サブグループ別に表 1-40 に示した。

表 1-40 試験開始時に全体の 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（EP0085 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Therapeutic subgroup	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any non-AED medication	24 (44.4)	51 (45.5)	75 (45.2)	6 (85.7)	23 (67.6)	104 (50.2)
Anti-inflammatory and antirheumatic products	3 (5.6)	9 (8.0)	12 (7.2)	1 (14.3)	4 (11.8)	17 (8.2)
Drugs for acid related disorders	3 (5.6)	7 (6.3)	10 (6.0)	0	3 (8.8)	13 (6.3)
Drug for constipation	3 (5.6)	7 (6.3)	10 (6.0)	0	3 (8.8)	13 (6.3)
Psycholeptics	6 (11.1)	16 (14.3)	22 (13.3)	0	5 (14.7)	27 (13.0)
Unspecified herbal and traditional medicine	5 (9.3)	3 (2.7)	8 (4.8)	0	3 (8.8)	11 (5.3)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam, PBO=Placebo; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Non-AED medications ongoing at the time of study entry during the previous study for rollover participants or during the Entry Visit for direct enroller were included.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.4.1

全体で 104 例（50.2%）が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は、N01379 試験グループ（85.7%）及び直接登録グループ（67.6%）と比較して、EP0083 試験 PBO 群グループ（44.4%）及び EP0083 試験 BRV 群全体グループ（45.5%）で低かった（表 1-40）。全体で試験開始時に最も多く使用された非 AED 併用薬の一般名は、酸化マグネシウム及びジアゼパム（各 10 例、4.8%）であり、次いでロキソプロフェンナトリウム（8 例、3.9%）であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.4.1）。

日本人部分集団

EP0085 試験の日本人被験者のうち、85 例（64.4%）が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に最も多く使用されていた非 AED 併用薬の一般名は、酸化マグネシウム及びジアゼパム（各 10 例、7.6%）であり、次いでロキソプロフェンナトリウム（8 例、6.1%）であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.4.2）。

EP0085 試験（SS）の全体集団及び日本人部分集団での試験開始時の VNS 使用状況を、それぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 3.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.2.2 に示した。EP0085 試験（SS）の全体及び日本人被験者が試験開始時に使用していた AED を、それぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.3.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.3.2 に示した。EP0085 試験（SS）で試験開始時に 2%以上の被験者が併用していた AED を表 1-41 に示した。

表 1-41　試験開始時に全体の 2%以上の被験者が併用していた AED（EP0085 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Preferred drug name	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any concomitant AED	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Carbamazepine	19 (35.2)	36 (32.1)	55 (33.1)	6 (85.7)	8 (23.5)	69 (33.3)
Clobazam	2 (3.7)	6 (5.4)	8 (4.8)	0	3 (8.8)	11 (5.3)
Clonazepam	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	3 (8.8)	10 (4.8)
Lacosamide	11 (20.4)	22 (19.6)	33 (19.9)	0	19 (55.9)	52 (25.1)
Lamotrigine	14 (25.9)	33 (29.5)	47 (28.3)	2 (28.6)	9 (26.5)	58 (28.0)
Levetiracetam	0	0	0	0	12 (35.3)	12 (5.8)
Oxcarbazepine	7 (13.0)	20 (17.9)	27 (16.3)	0	0	27 (13.0)
Perampanel	9 (16.7)	9 (8.0)	18 (10.8)	0	16 (47.1)	34 (16.4)
Phenobarbital	3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	4 (11.8)	9 (4.3)
Phenytoin	2 (3.7)	12 (10.7)	14 (8.4)	0	3 (8.8)	17 (8.2)
Topiramate	4 (7.4)	18 (16.1)	22 (13.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	29 (14.0)
Valproate	12 (22.2)	33 (29.5)	45 (27.1)	2 (28.6)	11 (32.4)	58 (28.0)
Zonisamide	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	4 (11.8)	11 (5.3)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam, PBO=Placebo; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: A concomitant AED was an AED which was taken during administration of BRV in EP0085, regardless of the start and stop date of the AED.
Note: Valproate includes valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin includes phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital includes phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that can be grouped by bromazepam, alprazolam, cloxazolam, diazepam group, chlordiazepoxide, clonazepam, clobazam, lorazepam, clotiazepam, temazepam, and clorazepate were considered the same AED at the group level. Combination AEDs were not considered for grouping.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.3.1

全体で 2 例（1.0%）が試験開始時に VNS を使用していた（いずれも直接登録グループ）。また、1 例（0.5%）の VNS は非稼働であり、残りの 204 例は VNS を使用していなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.2.1）。

207 例全例が、本試験の選択基準に準じて試験開始時に 1 剤以上の AED を使用していた。全体で多く使用された AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ［69 例（33.3%）］、LTG 及び VPA［各 58 例（28.0%）］であった。N01379 試験グループを除き、AED を併用していた被験者の割合は、すべてのグループでおおむね同程度であった。N01379 試験グループでは、CBZ（85.7%）の使用割合が高かったが、これは N01379 試験の被験者が少数であったためと考えられた。また、直接登録グループでは、他のグループと比較して、ラコサミド（LCM）（55.9%）、ペランパネル（47.1%）及び LEV（35.3%）の使用割合が高かった（表 1-41）。なお、試験開始時の LEV 使用は直接登録被験者のみ許容されていた。

日本人部分集団

日本人被験者で試験開始時に多く使用されていた AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ［50 例（37.9%）］、LCM［48 例（36.4%）］及び LTG［40 例（30.3%）］であった（EP0085 1st Interim CSR Table 3.5.3.2）。

N01379 試験（SS）の被験者を対象とした先行試験組入れ時に使用していた非 AED 併用薬、先行試験組入れ時に使用していた併用 AED、及び併用薬（AED を含む）の被験者一覧を、それぞれ N01379 CSR Listing 6.1.1、N01379 CSR Listing 6.1.2 及び N01379 CSR Listing 6.1.3 に示した。N01379 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例は、全例が 1 剤以上の併用薬を使用していた（N01379 CSR Listing 6.1.3）。N01379 試験で日本人被験者が併用していた AED は、CBZ（7 例）、LCM（3 例）、LTG（2 例）、TPM（2 例）、VPA（2 例）、ペランパネル（2 例）、ガバペンチン（1 例）及びジアゼパム（1 例）であった。先行試験（N01358 試験）の組入れ時に使用していた AED の詳細は 1.3.2.1.3.1 項に示した。

1.3.2.2.4 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人口統計学的特性及びその他の特性の要約

EP0085 試験では、全体の平均年齢は 36.7 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの被験者（95.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。全体の性別の割合（男性 48.3%、女性 51.7%）は同程度であり、被験者のグループ間でおおむね同様であった。全体の体重の平均値は 61.30kg、身長の平均値は 163.23cm、BMI の平均値は 22.926kg/m^2 であり、グループ間でおおむね同程度であった。207 例全例がアジア人であり、そのうち 63.3%が日本人、36.2%が中国人、0.5%がその他の人種であった。

EP0085 試験の日本人被験者での平均年齢は 37.9 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（94.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。性別の割合は、女性（56.1%）の方が高かった。日本人被験者の体重の平均値は 60.96kg、身長の平均値は 162.78cm、BMI の平均値は 22.940kg/m^2 であった。

N01358 試験と N01379 試験の日本人被験者 7 例はいずれも同一被験者であった。N01379 試験への組入れまでに一部の人口統計学的特性（年齢、体重及び BMI 等）に変動がみられる可能性があったが、疾患特性及びその他のベースライン特性に変更はなく、被験者の病歴及び併用薬は N01358 試験の組入れ時のものが引き継がれた。詳細は 1.3.2.1.4 項に示した。試験開始時の併用 AED は以下に示した。N01379 試験に組入れ時、日本人被験者 7 例の年齢は 21～54 歳であり、体重、身長及び BMI は予想の範囲内であった。

EP0085 試験では、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.16 年（0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 48.14%（平均値）をてんかんに罹患していた。207 例全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 0.5%、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 0.5%の被験者に認められた。207 例全例に部分発作が認められ、そのうち 2.9%の被験者に全般発作、1.0%の被験者に分類不能のてんかん発作が更に認められた。部分発作回数の中央値が最も低い被験者のグループは直接登録グループ（2.00 回）であり、次いで EP0083 試験 PBO 群グループ（9.67 回）、EP0083 試験の BRV 群全体グループ（9.98 回）であった。また、部分発作回数の中央値が最も高いグループは

N01379 試験グループ（25.00 回）であった。グループ間の発作回数の中央値の差はコア試験の発作に関連する選択基準の違いによるものであり、各試験における範囲（特に最大値）の差からも明らかである。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者（76.3%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）（41.1%）、二次性全般化発作（Type IC）（26.1%）であった。過去に使用した AED の剤数は、全体で 37.7%の被験者が 0～1 剤、35.7%の被験者が 2～4 剤、及び 26.6%の被験者が 5 剤以上であった。N01379 試験グループを除き、過去に使用した AED の剤数が 0～1 剤、2～4 剤、又は 5 剤以上であった被験者の割合は、いずれもグループ間で同程度であった。N01379 試験グループでは、過去に使用した AED の剤数が 5 剤以上の被験者の割合が高く（71.4%）、2～4 剤の被験者はいなかった。

EP0085 試験の日本人被験者での、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.12 年（0.2～64.6 年）であり、被験者は生涯の 47.07%（平均値）をてんかんに罹患していた。132 例の日本人被験者全例が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 0.8%の被験者に認められ、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群を有する被験者はいなかった。132 例全例に部分発作が認められ、そのうち 3.0%の被験者に全般発作、1.5%の被験者に分類不能のてんかん発作が更に認められた。部分発作の発作型は、ほとんどの被験者（77.3%）が複雑部分発作（Type IB）であり、次いで単純部分発作（Type IA）（47.0%）、二次性全般化発作（Type IC）（16.7%）であった。日本人被験者が過去に使用した AED の剤数は、31.8%の被験者が 0～1 剤、46 例（34.8%）の被験者が 2～4 剤、及び 44 例（33.3%）の被験者が 5 剤以上であった。

EP0085 試験の全体で最も多く報告された病歴は、SOC 別では「神経系障害」（43.5%）であり、次いで「精神障害」（28.5%）、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 20.8%）であった。また、PT 別で多く報告された病歴（5%以上の被験者で報告）は、頭痛（16.9%）、不眠症（12.6%）、便秘（11.1%）、季節性アレルギー（10.6%）、アレルギー性鼻炎（7.2%）、高血圧（8.7%）、片頭痛（5.8%）及び月経困難症（5.3%）であった。

EP0085 試験の日本人被験者で最も多く報告された病歴は、SOC 別では「神経系障害」（52.3%）であり、次いで「精神障害」（31.1%）及び「胃腸障害」（27.3%）であった。また、PT 別で多く報告された病歴（5%以上の被験者で報告）は、頭痛（22.0%）、便秘（17.4%）、季節性アレルギー（16.7%）、不眠症（14.4%）、アレルギー性鼻炎（9.8%）、片頭痛及び高血圧（各 9.1%）、精神遅滞（7.6%）、月経困難症及びアトピー性皮膚炎（各 6.8%）、並びに喘息及び脳炎（各 5.3%）であった。

EP0085 試験では、全体で 50.2%の被験者が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は、N01379 試験グループ（85.7%）及び直接登録グループ（67.6%）と比較して、EP0083 試験 PBO 群グループ（44.4%）及び EP0083 試験 BRV 群全体グループ（45.5%）で低かった。全体で試験開始時に最も多く使用された非 AED 併用薬の一般名は、酸化マグネシウム及びジアゼパム（各 4.8%）であり、次いでロキソプロフェンナトリウム（3.9%）であった。

EP0085 試験の日本人被験者のうち、64.4%の被験者が試験開始時に非 AED 併用薬を使用していた。試験開始時に最も多く使用されていた非 AED 併用薬の一般名は、酸化マグネシウム及びジアゼパム（各 7.6%）であり、次いでロキソプロフェンナトリウム（6.1%）であった。

EP0085 試験では、ほとんどの被験者（98.6%）が VNS を使用していなかった。本試験の選択基準に準じて、207 例全例が試験開始時に 1 剤以上の AED を使用していた。全体で試験開始時に多く使用されていた AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ（33.3%）、LTG 及び VPA（各 28.0%）であった。N01379 試験グループを除き、多く使用されていた AED の割合は、すべてのグループでおおむね同程度であった。N01379 試験グループでは、CBZ（85.7%）の使用割合が高かったが、これは N01379 試験の被験者が少数であったためと考えられた。また、直接登録グループでは、他のグループと比較して、LCM（55.9%）、ペランパネル（47.1%）及び LEV（35.3%）の使用割合が高かった。なお、試験開始時の LEV 使用は直接登録被験者のみ許容されていた。EP0085 試験の日本人被験者で試験開始時に多く使用されていた AED（多い順に上から 3 つ）は、CBZ（37.9%）、LCM（36.4%）及び LTG（30.3%）であった。

N01379 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例が併用していた AED は、CBZ（7 例）、LCM（3 例）、LTG（2 例）、TPM（2 例）、VPA（2 例）、ペランパネル（2 例）、ガバペンチン（1 例）及びジアゼパム（1 例）であった。

1.3.2.3 BRV 静注用製剤の試験での人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.2.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

1.3.2.3.1.1 EP0118 試験

EP0118 試験（SS）での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-42 に示した。ベースライン特性は、EP0083 試験／N01358 試験の観察期間の評価結果である。

表 1-42 人口統計学的特性及びベースライン特性（EP0118 試験、SS）

Variable	All participants N=10
Age (years)	
Mean (SD)	39.4 (15.9)
Min, max	23, 72
Age group (years) , n (%)	
<18	0
18 to <65	9 (90.0)
≥65	1 (10.0)
Gender, n (%)	
Male	6 (60.0)
Female	4 (40.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	66.37 (20.55)
Min, max	43.00, 107.80
Height (cm)	
Mean (SD)	162.87 (9.18)
Min, max	151.8, 182.8
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.63 (5.50)
Min, max	18.7, 35.8
BMI (kg/m^2), n (%)	
<18.5	0
18.5 to <25	7 (70.0)
25 to <30	1 (10.0)
30 to 40	2 (20.0)
≥40	0

Variable	All participants N=10
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	10 (100)
Racial group, n (%)	
Asian	10 (100)
Ethnic subgroup, n (%)	
Japanese	10 (100)

BMI=Body mass index; max=maximum; min=minimum; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Age was relative to the date of informed consent for EP0118.
Note: Height was as reported at Visit 1 of EP0085.
Note: Weight was reported at screening of EP0118.
Note: BMI was calculated using height reported in EP0085 and weight reported in EP0118.
Data source: EP0118 CSR Table 3.1

EP0118 試験での平均年齢は 39.4 歳（範囲：23～72 歳）であり、性別の割合は男性（60.0%）の方が高かった。身長の平均値は 162.87cm、BMI の平均値は 24.63kg/m^2 及び体重の平均値は 66.37kg であった。すべての被験者が日本人（100%）であった（表 1-42）。

EP0118 試験（SS）での疾患特性及びその他のベースライン特性を EP0118 CSR Table 3.2（てんかん罹病期間）、EP0118 CSR Table 3.3（International League Against Epilepsy てんかん分類）及び EP0118 CSR Table 3.4（てんかん症候群分類）に示し、表 1-43 に要約した。

表 1-43　疾患特性及びその他のベースライン特性（EP0118 試験、SS）

Characteristic Statistic	All participants N=10
Epilepsy duration (years)	
n	10
Mean (SD)	23.7 (16.5)
Min, max	1, 66
Classification of epileptic syndrome, n (%)	
Localization related (Yes)	10 (100)
Generalized	0
Special syndrome	0
Seizure classification, n (%)	
Partial onset seizures	
Simple partial	8 (80.0)
Complex partial	9 (90.0)
Partial evolving to secondarily generalized	9 (90.0)
Generalized seizures	0
Unclassified epileptic seizures	0

ILAE=International League Against Epilepsy; max=maximum; min=minimum; POS=partial-onset seizure; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Diagnosis of primary disease was as reported at Visit 1 of EP0083/N01358. Duration was calculated as time from date of diagnosis to date of informed consent for EP0118.
Note: Participants could have had >1 response in a classification level and/or category.
Note: The ILAE seizure classification was based on the POS experienced by the participant prior to enrollment in EP0083/N01358.
Note: Participants could identify >1 classification of epileptic syndrome.
Note: Percentages were based on the number of participants in the SS.
Data source: EP0118 CSR Table 3.3, EP0118 CSR Table 3.4

10 例のてんかん罹病期間の平均値は 23.7 年（範囲：1～66 年）であった（表 1-43）。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。10 例のうち、8 例（80.0%）が単純部分発作、9 例（90.0%）が複雑部分発作及び二次性全般化発作を有していた（表 1-43）。

1.3.2.3.1.2 N01258 試験

N01258 試験（SS）の被験者での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-44 に示した。

表 1-44 人口統計学的特性及びベースライン特性（N01258 試験、SS）

Characteristic statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Age (years)					
Mean (SD)	40.6 (12.2)	39.5 (14.4)	42.0 (9.2)	44.4 (12.6)	41.6 (12.2)
Min, Max	21, 59	20, 69	28, 60	19, 65	19, 69
Age category (years) , n (%)					
<18	0	0	0	0	0
18 to <65	26 (100)	25 (96.2)	27 (100)	25 (96.2)	103 (98.1)
≥65	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	2 (1.9)
Gender, n (%)					
Male	14 (53.8)	16 (61.5)	10 (37.0)	9 (34.6)	49 (46.7)
Female	12 (46.2)	10 (38.5)	17 (63.0)	17 (65.4)	56 (53.3)
Overall racial group, n (%)					
White	21 (80.8)	19 (73.1)	19 (70.4)	22 (84.6)	81 (77.1)
Black	5 (19.2)	7 (26.9)	3 (11.1)	3 (11.5)	18 (17.1)
Asian	0	0	2 (7.4)	0	2 (1.9)
Other	0	0	3 (11.1)	1 (3.8)	4 (3.8)
Weight (kg)					
Mean (SD)	79.0 (15.9)	82.0 (20.3)	78.5 (17.6)	82.6 (28.3)	80.5 (20.8)
Min, Max	46, 111	50, 125	52, 115	50, 184	46, 184
Height (cm)					
Mean (SD)	171.1 (8.6)	172.3 (9.6)	168.6 (9.3)	169.6 (9.1)	170.4 (9.1)
Min, Max	156, 186	152, 193	150, 184	152, 186	150, 193
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	27.1 (5.6)	27.6 (6.7)	27.7 (6.3)	28.5 (8.2)	27.7 (6.7)
Min, Max	18, 40	18, 46	19, 46	19, 57	18, 57
BMI category (kg/m^2) , n (%)					
<18.5	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
18.5 to <25	11 (42.3)	8 (30.8)	11 (40.7)	9 (34.6)	39 (37.1)
25 to <30	7 (26.9)	11 (42.3)	9 (33.3)	8 (30.8)	35 (33.3)
≥30	7 (26.9)	6 (23.1)	7 (25.9)	9 (34.6)	29 (27.6)
Hospitalization status, n (%)					
Inpatient	22 (84.6)	22 (84.6)	26 (96.3)	19 (73.1)	89 (84.8)
Outpatient	3 (11.5)	4 (15.4)	1 (3.7)	7 (26.9)	15 (14.3)
Not applicable	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

BMI=Body mass index; BRV=Brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Data source: N01258 CSR Table 3

全体の平均年齢は 41.6 歳（範囲：19～69 歳）であり、65 歳以上は 2 例のみであった。多くの被験者が女性（53.3%）及び白人（77.1%）であった。体重の平均値は 80.5kg、身長の平均値は 170.4cm、BMI の平均値は 27.7kg/m^2 であった（表 1-44）。

ほとんどの被験者（84.8%）は治験責任医師の判断で評価期間に入院して治験薬の投与を受けた。これはチェコで組み入れられたすべての被験者が、評価期間に入院する必要があったことに関係している（N01258 CSR 3.2.4.1 項）。

年齢、年齢カテゴリー、人種、体重、身長、BMI 及び BMI カテゴリーに関して、投与群間で意味のある違いは認められなかった。性別の割合に投与群間で違いが認められ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群では男性の割合が高く、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群及び BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群では女性の割合が高かった。入院状況にも投与群間で違いが

認められ、外来で治験薬の投与を受けた被験者の割合は、急速 IV 投与群の 3.7%から、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 26.9%の範囲であった（表 1-44）。

N01258 試験（SS）での疾患特性及びその他のベースライン特性を、N01258 CSR Table 5.1（てんかん発作プロファイル）、N01258 CSR Table 5.2（てんかん症候群分類）、N01258 CSR Table 5.3（てんかん罹病歴）、N01258 CSR Table 5.5（ベースラインの部分発作回数）及び N01258 CSR Table 6.2（過去に使用した AED の剤数）に示し、全体の要約を表 1-45 に示した。

表 1-45 疾患特性及びその他のベースライン特性（N01258 試験、SS）

Characteristic Statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
History of epilepsy					
Epilepsy duration (years) [a]					
n	26	26	27	26	105
Mean (SD)	20.25 (15.35)	21.84 (18.31)	22.67 (12.64)	23.01 (15.06)	21.95 (15.26)
Min, max	0.9, 55.8	0.9, 61.4	0.4, 47.3	0.7, 50.3	0.4, 61.4
Percent of life with epilepsy [a]					
n	26	26	27	26	105
Mean (SD)	46.11 (26.76)	50.61 (35.38)	54.79 (28.47)	49.59 (29.30)	50.32 (29.86)
Min, max	1.8, 97.6	3.9, 100.0	1.0, 96.6	2.1, 94.1	1.0, 100.0
Classification of epileptic syndrome [b], n (%)					
Localization-related	24 (92.3)	25 (96.2)	25 (92.6)	20 (76.9)	94 (89.5)
Generalized	4 (15.4)	8 (30.8)	3 (11.1)	5 (19.2)	20 (19.0)
Undetermined	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	3 (2.9)
Epileptic seizure profile, n (%)					
Partial onset seizures (I)	19 (73.1)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	79 (75.2)
Generalized seizures (II)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (7.7)	6 (5.7)
Unclassifiable (III)	0	0	0	0	0
Baseline POS frequency					
Type I seizures/POS					
n	9	11	10	12	42
Mean (SD)	54.19 (55.32)	11.46 (10.42)	22.08 (19.76)	24.32 (23.09)	26.82 (32.97)
Median (min, max)	35.00 (8.0, 177.3)	8.00 (3.1, 36.0)	13.00 (4.7, 69.1)	15.33 (3.5, 68.4)	13.00 (3.1, 177.3)
Type IA seizures					
n	4	2	4	3	13
Mean (SD)	24.17 (12.00)	7.50 (0.71)	25.67 (21.72)	17.63 (11.81)	20.56 (14.86)
Median (min, max)	19.33 (16.0, 42.0)	7.50 (7.0, 8.0)	21.00 (4.7, 56.0)	24.00 (4.0, 24.9)	18.67 (4.0, 56.0)
Type IB seizures					
n	7	9	8	9	33
Mean (SD)	55.86 (62.48)	8.81 (5.15)	12.31 (8.73)	24.06 (16.93)	23.80 (33.88)
Median (min, max)	35.00 (8.0, 177.3)	8.00 (4.0, 16.0)	10.67 (4.0, 28.0)	24.00 (4.7, 52.0)	12.00 (4.0, 177.3)
Type IC seizures					
n	0	4	3	4	11
Mean (SD)	—	7.94 (8.06)	6.58 (4.70)	5.61 (2.64)	6.72 (5.21)
Median (min, max)	—	4.33 (3.1, 20.0)	4.00 (3.7, 12.0)	4.80 (3.5, 9.3)	4.00 3.1, 20.0
Number of previous AEDs, n (%)					
0-1	5 (19.2)	7 (26.9)	11 (40.7)	9 (34.6)	32 (30.5)
2-4	13 (50.0)	10 (38.5)	10 (37.0)	11 (42.3)	44 (41.9)
≥5	8 (30.8)	9 (34.6)	6 (22.2)	6 (23.1)	29 (27.6)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
a Relative to date of first diagnosis.
b Participants could have had more than 1 seizure type during the Baseline Period.
Data sources: N01258 CSR Table 5.1, N01258 CSR Table 5.2, N01258 CSR Table 5.3, N01258 CSR Table 6.2

てんかん罹病歴はすべての投与群でおおむね同様であった。無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値は 21.95 年であり、被験者は生涯の 50.32%（平均値）をてんかんに罹患していた（表 1-45）。

てんかん症候群の分類は投与群間で同様であった。ほとんどの被験者（89.5%）が局在関連性てんかん及び症候群を有し、全般てんかん及び症候群が 19.0%、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 2.9%の被験者に認められた（表 1-45）。

発作プロファイルは投与群間で同様であった。多くの被験者（79.0%）がスクリーニング前 4 週間以内に 1 回以上の発作を発現し、その割合は投与群間で同程度であった（N01258 CSR Table 5.1）。スクリーニング前 4 週間以内に、全体の 75.2%の被験者に部分発作が発現した。最も多く発現した部分発作は、複雑部分発作（Type IB）（66.7%）であり、次いで二次性全般化発作（Type IC）（64.8%）であった。全般発作（Type II）を発現した被験者の割合は 5.7%であった。分類不能のてんかん発作を発現した被験者はいなかった（表 1-45）。

1.3.2.3.2 病歴

1.3.2.3.2.1 EP0118 試験

EP0118 試験（SS）で報告された既往歴及び合併症を、それぞれ EP0118 CSR Table 4.1 及び EP0118 CSR Table 4.2 に示した。EP0118 試験（SS）の 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）の要約を表 1-46 に示した。

表 1-46 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）（EP0118 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	All participants N=10 n (%)
Any previous medical history condition	7 (70.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)
喘息	2 (20.0)
Any concomitant disease	10 (100)
臨床検査	3 (30.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)
神経系障害	7 (70.0)
頭痛	4 (40.0)
傾眠	2 (20.0)
精神障害	3 (30.0)
不眠症	2 (20.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set
Note: Participants could have been counted under more than 1 PT within an SOC.
Note: Previous medical history was reported as of Visit 1 of EP0083 or N01358 and previous medical history conditions as of Visit 1 of EP0083 or N01358 that added at Visit 1 of EP0085 and N01379 after confirming medical history. Medical history was reconfirmed at Day -1 of EP0118 again.
Data source: EP0118 CSR Table 4.1, EP0118 CSR Table 4.2

EP0118 試験の 10 例中 7 例（70.0%）が既往歴を有し、10 例全例（100%）が合併症を有していた。最も多く報告された PT 別の既往歴は、喘息［2 例（20.0%）］であった。最も多く報告された合併症の SOC は「神経系障害」［7 例（70.0%）］であり、PT 別では頭痛［4 例（40.0%）］であった（表 1-46）。

1.3.2.3.2.2 N01258 試験

N01258 試験（SS）で報告された既往歴及び合併症を、それぞれ N01258 CSR Table 4.1 及び N01258 CSR Table 4.2 に示した。N01258 試験（SS）のいずれかの投与群で 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）の要約を表 1-47 に示した。

表 1-47 いずれかの投与群で 20%以上の被験者で報告された病歴（既往歴及び合併症）（N01258 試験、SS）

MedDRA v15.0 SOC PT	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
At least 1 medical history condition	24 (92.3)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
眼障害	9 (34.6)	8 (30.8)	7 (25.9)	8 (30.8)	32 (30.5)
近視	1 (3.8)	5 (19.2)	5 (18.5)	6 (23.1)	17 (16.2)
免疫系障害	10 (38.5)	10 (38.5)	13 (48.1)	11 (42.3)	44 (41.9)
季節性アレルギー	3 (11.5)	5 (19.2)	8 (29.6)	8 (30.8)	24 (22.9)
薬物過敏症	7 (26.9)	3 (11.5)	6 (22.2)	2 (7.7)	18 (17.1)
傷害、中毒および処置合併症	13 (50.0)	14 (53.8)	16 (59.3)	17 (65.4)	60 (57.1)
頭部損傷	6 (23.1)	2 (7.7)	5 (18.5)	2 (7.7)	15 (14.3)
代謝および栄養障害	9 (34.6)	9 (34.6)	13 (48.1)	10 (38.5)	41 (39.0)
高コレステロール血症	4 (15.4)	5 (19.2)	7 (25.9)	2 (7.7)	18 (17.1)
高脂血症	6 (23.1)	3 (11.5)	4 (14.8)	2 (7.7)	15 (14.3)
神経系障害	20 (76.9)	23 (88.5)	20 (74.1)	21 (80.8)	84 (80.0)
頭痛	10 (38.5)	11 (42.3)	9 (33.3)	7 (26.9)	37 (35.2)
記憶障害	6 (23.1)	6 (23.1)	9 (33.3)	3 (11.5)	24 (22.9)
片頭痛	4 (15.4)	6 (23.1)	4 (14.8)	8 (30.8)	22 (21.0)
精神障害	17 (65.4)	17 (65.4)	13 (48.1)	14 (53.8)	61 (58.1)
うつ病	10 (38.5)	12 (46.2)	10 (37.0)	8 (30.8)	40 (38.1)
不安	6 (23.1)	5 (19.2)	6 (22.2)	4 (15.4)	21 (20.0)
不眠症	4 (15.4)	4 (15.4)	1 (3.7)	7 (26.9)	16 (15.2)
血管障害	8 (30.8)	6 (23.1)	6 (22.2)	12 (46.2)	32 (30.5)
高血圧	8 (30.8)	6 (23.1)	5 (18.5)	12 (46.2)	31 (29.5)
At least 1 concomitant disease or condition	24 (92.3)	26 (100)	26 (96.3)	25 (96.2)	101 (96.2)
眼障害	4 (15.4)	7 (26.9)	7 (25.9)	8 (30.8)	26 (24.8)
近視	1 (3.8)	5 (19.2)	5 (18.5)	6 (23.1)	17 (16.2)
免疫系障害	10 (38.5)	10 (38.5)	13 (48.1)	11 (42.3)	44 (41.9)
季節性アレルギー	3 (11.5)	5 (19.2)	8 (29.6)	8 (30.8)	24 (22.9)
薬物過敏症	7 (26.9)	3 (11.5)	6 (22.2)	2 (7.7)	18 (17.1)
代謝および栄養障害	8 (30.8)	9 (34.6)	13 (48.1)	10 (38.5)	40 (38.1)
高コレステロール血症	4 (15.4)	5 (19.2)	7 (25.9)	2 (7.7)	18 (17.1)
神経系障害	20 (76.9)	22 (84.6)	18 (66.7)	21 (80.8)	81 (77.1)
頭痛	10 (38.5)	10 (38.5)	9 (33.3)	7 (26.9)	36 (34.3)
記憶障害	6 (23.1)	5 (19.2)	9 (33.3)	3 (11.5)	23 (21.9)
片頭痛	4 (15.4)	3 (11.5)	4 (14.8)	8 (30.8)	19 (18.1)
精神障害	14 (53.8)	12 (46.2)	12 (44.4)	12 (46.2)	50 (47.6)
うつ病	6 (23.1)	9 (34.6)	9 (33.3)	6 (23.1)	30 (28.6)
不安	6 (23.1)	5 (19.2)	6 (22.2)	4 (15.4)	21 (20.0)
不眠症	4 (15.4)	3 (11.5)	1 (3.7)	7 (26.9)	15 (14.3)
血管障害	8 (30.8)	5 (19.2)	6 (22.2)	12 (46.2)	31 (29.5)
高血圧	8 (30.8)	5 (19.2)	5 (18.5)	12 (46.2)	30 (28.6)

MedDRA v15.0 SOC PT	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: Medical history includes both conditions that resolved prior to study entry and conditions that were ongoing at the time of study entry.
Note: Concomitant disease and conditions are medical history conditions that were ongoing at the time of study entry.
Data sources: N01258 CSR Table 4.1, N01258 CSR Table 4.2

全体で、103 例（98.1%）の被験者に 1 つ以上の既往歴の報告があった。PT 別の最も多く報告された既往歴はうつ病（38.1%）であり、次いで頭痛（35.2%）、高血圧（29.5%）、記憶障害（22.9%）、季節性アレルギー（22.9%）、片頭痛（21.0%）及び不安（20.0%）であった。これらの既往歴の有病率は、投与群間でおおむね同程度であった（表 1-47）。

ほとんどの被験者［101 例（96.2%）］で 1 つ以上の合併症の報告があった。PT 別の多く報告された合併症は、既往歴と同様に、頭痛（34.3%）、うつ病（28.6%）及び高血圧（28.6%）であり、これらの有病率は投与群間でおおむね同程度だった（表 1-47）。

1.3.2.3.3 併用薬

EP0118 試験では、WHO-DRL の 2017 年 9 月版で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は、解剖学的部位に基づくメイングループ（ATC 第 1 レベル）、治療法サブグループ（ATC 第 2 レベル）及び一般名で要約した。併用 AED は一般名で要約した。EP0118 試験での併用薬の詳細は EP0118 CSR に示した。

N01258 試験では、WHO-DRL の 2012 年 6 月版で薬剤をコード化した。非 AED 併用薬は、薬理学サブグループ及び一般名で要約した。併用 AED は WHO-DRL の一般名で要約した。N01258 試験での併用薬の詳細は N01258 CSR に示した。

1.3.2.3.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験（SS）の治療期間に使用された非 AED 併用薬を EP0118 CSR Table 5.4 に示した。EP0118 試験（SS）の治療期間に 20%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬を治療法サブグループ別に表 1-48 に示した。

表 1-48 治療期間に 20%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（EP0118 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Therapeutic subgroup	All participants N=10 n (%)
Any concomitant non-AED	7 (70.0)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	3 (30.0)
IV solution additives	2 (20.0)

AED=Antiepileptic drug, IV=Intravenous; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Participants who reported the same class more than once are counted once per class.
Note: Medications taken at any time during the Treatment Period (Days 1, 2, 3, 4, and 5) were considered as concomitant medications.
Data source: EP0118 CSR Table 5.4

EP0118 試験の 10 例中 7 例（70.0%）が治療期間に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。治療法サブグループ別で最も多く使用された非 AED 併用薬は、抗炎症及び抗リウマチ製剤、非ステロイド系製剤［3 例（30%）］であった（表 1-48）。最も多く使用された非 AED 併用薬の一般名はロキソプロフェンナトリウム［2 例（20.0%）］であった（EP0118 CSR Table 5.4）。

EP0118 試験（SS）の治療期間に併用された AED を表 1-49 に示した。

表 1-49　治療期間に併用された AED（EP0118 試験、SS）

WHODD (SEP/2017) Preferred term	All participants N=10 n (%)
At least 1 concomitant AED	10 (100)
Carbamazepine	6 (60.0)
Clobazam	3 (30.0)
Lacosamide	3 (30.0)
Perampanel	3 (30.0)
Lamotrigine	2 (20.0)
Phenytoin	1 (10.0)
Topiramate	1 (10.0)

AED=Antiepileptic drug; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Participants who reported the same class more than once were counted once per class.
Note: Medications taken at any time during the Treatment Period (Days 1, 2, 3, 4, and 5) were considered as concomitant medications.
Data source: EP0118 Table 5.3

EP0085 試験の適格基準に準じて、10 例全例が治療期間に 1 剤以上の AED を併用していた。多く使用された併用 AED は、CBZ［6 例（60.0%）］、クロバザム、LCM 及びペランパネル［各 3 例（30.0%）］であった（表 1-49）。

1.3.2.3.3.2　N01258 試験

N01258 試験（SS）で試験開始時に使用された非 AED 併用薬を N01258 CSR Table 6.1.1 に示した。N01258 試験（SS）で、試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬を表 1-50 に示した。

表 1-50　試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が使用していた非 AED 併用薬（N01258 試験、SS）

WHODD (JUN/2012) Pharmacological subgroup	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
At least 1 concomitant non-AED medication	18 (69.2)	13 (50.0)	19 (70.4)	20 (76.9)	70 (66.7)
Alimentary tract and metabolism, A	8 (30.8)	6 (23.1)	11 (40.7)	10 (38.5)	35 (33.3)
Antiinfectives for systemic use, J	2 (7.7)	0	2 (7.4)	0	4 (3.8)
Blood and blood forming organs, B	4 (15.4)	4 (15.4)	4 (14.8)	5 (19.2)	17 (16.2)
Cardiovascular system, C	5 (19.2)	5 (19.2)	7 (25.9)	9 (34.6)	26 (24.8)
Dermatologicals, D	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.9)
Genito urinary system and sex hormones, G	4 (15.4)	2 (7.7)	2 (7.4)	4 (15.4)	12 (11.4)
Musculo-skeletal system, M	3 (11.5)	5 (19.2)	2 (7.4)	6 (23.1)	16 (15.2)
Nervous system, N	11 (42.3)	6 (23.1)	7 (25.9)	10 (38.5)	34 (32.4)
Respiratory system, R	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	4 (15.4)	11 (10.5)

WHODD (JUN/2012) Pharmacological subgroup	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones, H	0	1 (3.8)	3 (11.1)	4 (15.4)	8 (7.6)
Various, V	3 (11.5)	2 (7.7)	0	3 (11.5)	8 (7.6)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Only medications ongoing at the time of study entry were summarized.
Data source: N01258 CSR Table 6.1.1

全体で、66.7%の被験者が試験開始時に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。多く使用された非 AED 併用薬は、アスピリン（7.6%）、マルチビタミン、イブプロフェン及びレボチロキシンナトリウム（各 6.7%）であった。非 AED 併用薬の使用割合は、投与群間でおおむね同程度であった。

N01258 試験（SS）の被験者が試験開始時に併用していた AED 及び VNS、並びに AED の剤数を、それぞれ N01258 CSR Table 6.6.1 及び N01258 CSR Table 6.5 に示した。N01258 試験（SS）で試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED を表 1-51 に示した。

表 1-51　試験開始時にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた AED（N01258 試験、SS）

WHODD (JUN/2012) Preferred term	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
At least 1 concomitant AED medication	26 (100)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	105 (100)
Carbamazepine	7 (26.9)	7 (26.9)	12 (44.4)	9 (34.6)	35 (33.3)
Clonazepam	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.7)	3 (11.5)	8 (7.6)
Lacosamide	10 (38.5)	2 (7.7)	5 (18.5)	5 (19.2)	22 (21.0)
Lamotrigine	6 (23.1)	10 (38.5)	7 (25.9)	5 (19.2)	28 (26.7)
Levetiracetam	10 (38.5)	8 (30.8)	12 (44.4)	8 (30.8)	38 (36.2)
Lorazepam	1 (3.8)	2 (7.7)	1 (3.7)	0	4 (3.8)
Oxcarbazepine	1 (3.8)	5 (19.2)	2 (7.4)	4 (15.4)	12 (11.4)
Phenobarbital	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	2 (7.7)	9 (8.6)
Phenytoin	4 (15.4)	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	16 (15.2)
Topiramate	4 (15.4)	5 (19.2)	1 (3.7)	2 (7.7)	12 (11.4)
Valproic acid	3 (11.5)	7 (26.9)	5 (18.5)	4 (15.4)	19 (18.1)
Zonisamide	4 (15.4)	2 (7.7)	2 (7.4)	0	8 (7.6)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Only AEDs ongoing at the time of study entry were summarized.
Note: Preferred drug names relating to the same medication were collapsed for this summary.
Data source: N01258 CSR Table 6.6.1

すべての被験者［105 例（100%）］が試験開始時に 1 剤以上の AED を併用していた。多く併用された AED は、LEV（36.2%）、CBZ（33.3%）、LTG（26.7%）及び LCM（21.0%）であった。試験開始時に AED を併用していた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（表 1-51）。

全体の半数を超える被験者（54.3%）が試験開始時に 2 剤の AED を併用し、27.6%の被験者が 1 剤の AED を併用し、18.1%が 3 剤以上の AED を併用していた。N01258 試験では VNS の使用が許容され、併用 AED としてカウントされた。3 例（2.9%）の被験者のみ、試験開始時に VNS を使用していた。そのうち、2 例は試験開始時に 2 剤の AED を併用し、1 例は 3 剤以上の AED を併用していた（N01258 CSR Table 6.5）。

1.3.2.3.4 人口統計学的特性及びその他の特性の要約－BRV 注射液

EP0118 試験での平均年齢は 39.4 歳（範囲：23～72 歳）であり、性別の割合は男性（60.0%）の方が高かった。身長の平均値は 162.87cm、BMI の平均値は 24.63kg/m^2 及び体重の平均値は 66.37kg であった。すべての被験者が日本人（100%）であった。

N01258 試験での全体の平均年齢は 41.6 歳（範囲：19～69 歳）であり、65 歳超は 2 例のみであった。多くの被験者が女性（53.3%）及び白人（77.1%）であった。体重の平均値は 80.5kg、身長の平均値は 170.4cm、BMI の平均値は 27.7kg/m^2 であった。年齢、年齢カテゴリー、人種、体重、身長、BMI 及び BMI カテゴリーに関して、投与群間で意味のある違いは認められなかった。性別の割合に投与群間で違いが認められ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群では男性の割合が高く、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群及び BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群では女性の割合が高かった。ほとんどの被験者（84.8%）は、評価期間中、治験責任医師の判断に基づき、入院下で治験薬の投与を受けた。入院状況にも投与群間で違いが認められ、外来で治験薬の投与を受けた被験者の割合の範囲は 3.7%（BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群）～26.9%（BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群）であった。

EP0118 試験では、10 例のてんかん罹病期間の平均値は 23.7 年（範囲：1～66 年）であった。10 例全例が部分発作を有していた。発作型の割合は、単純部分発作が 80.0%、並びに複雑部分発作及び二次性全般化発作が各 90.0%であった。

N01258 試験でのてんかん罹病歴、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。無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値は 21.95 年であり、被験者は生涯の 50.32%（平均値）をてんかんに罹患していた。ほとんどの被験者（89.5%）が局在関連性てんかん及び症候群を有しており、全般てんかん及び症候群が 19.0%、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 2.9%の被験者に認められた。多くの被験者（79.0%）がスクリーニング前 4 週間以内に 1 回以上の発作を発現していた。スクリーニング前 4 週間以内に部分発作を発現した被験者の割合は 75.2%であった。最も多く発現した部分発作は、複雑部分発作（66.7%）であり、次いで二次性全般化発作（64.8%）であった。全般発作を発現した被験者の割合は 5.7%であった。分類不能のてんかん発作を発現した被験者はいなかった。

EP0118 試験では、70.0%の被験者が既往歴を有し、100%の被験者が合併症を有していた。最も多く報告された PT 別の既往歴は喘息（20.0%）であった。最も多く報告された合併症は、SOC 別では「神経系障害」（70.0%）であり、PT 別では頭痛（40.0%）であった。

N01258 試験では、ほとんどの被験者（98.1%）が 1 つ以上の既往歴を有していた。多く報告された PT 別の既往歴は、うつ病（38.1%）、頭痛（35.2%）、高血圧（29.5%）、記憶障害及び季節性アレルギー（各 22.9%）、片頭痛（21.0%）、不安（20.0%）であった。これらの既往歴の有病率は、投与群間でおおむね同程度であった。また、ほとんどの被験者（96.2%）が 1 つ以上の合併症を有していた。多く報告された合併症（多い順に上から 3 つ）は頭痛（34.3%）、うつ病及び高血圧（各 28.6%）と既往歴と同様であり、これらの有病率は投与群間でおおむね同程度であった。

EP0118 試験では、ほとんどの被験者（70.0%）が治療期間に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。最も多く使用された非 AED 併用薬はロキソプロフェンナトリウム（20.0%）であった。また、10 例全例が EP0085 試験の選択基準に準じて、治療期間に 1 剤以上の AED を併用し

ていた。最も多く併用された AED は CBZ（60.0%）であり、次いでクロバザム、LCM 及びペランパネル（各 30.0%）であった。

N01258 試験では、ほとんどの被験者（66.7%）が試験開始時に 1 剤以上の非 AED 併用薬を使用していた。最も多く使用された非 AED 併用薬は、アスピリン（7.6%）、マルチビタミン、イブプロフェン及びレボチロキシンナトリウム（各 6.7%）であった。非 AED 併用薬を使用していた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった。すべての被験者が試験開始時に 1 剤以上の AED を併用していた。最も多く併用された AED は LEV（36.2%）であり、次いで CBZ（33.3%）、LTG（26.7%）及び LCM（21.0%）であった。試験開始時に AED を併用していた被験者の割合は、すべての投与群でおおむね同程度であった。過半数（54.3%）の被験者が試験開始時に 2 剤の AED を使用し、27.6%の被験者が 1 剤の AED を使用し、18.1%の被験者の 3 剤以上の AED を使用していた。N01258 試験では VNS の使用が許容され、併用 AED としてカウントされた。2.9%の被験者が試験開始時に VNS を使用していた。

2. 有害事象

本承認申請資料の安全性評価には、表 1-1 に要約した適応症を裏付ける主要な臨床試験の安全性データのレビュー及び安全性併合解析対象集団のデータのレビューが含まれた。安全性併合解析対象集団の詳細は 1.1.3 項に示した。

本項は以下の各項で構成される；有害事象の概要（2.1.1 項）、比較的よくみられる有害事象（2.1.2 項）、試験期間別の有害事象（2.1.3 項）、曝露期間別の有害事象（2.1.4 項）、重症度別の有害事象（2.1.5 項）、治験薬と関連ありと判断された有害事象（2.1.6 項）、死亡（2.1.7 項）、重篤な有害事象（2.1.8 項）、その他の重要な有害事象（2.1.9 項）、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.10 項）。

本項では部分発作を有する成人てんかん患者の BRV 併用療法試験（EP0083 試験、N01358 試験、及び Pool S1）、長期継続投与試験（EP0085 試験及び N01379 試験）及び BRV 静注用製剤の試験（EP0118 試験及び N01258 試験）の順に示した。

N01358 試験及び N01379 試験では、両試験の日本人被験者 7 例のみの安全性データを示した。N01358 試験及び N01379 試験の全被験者の安全性データについては N01358 CSR 及び N01379 CSR Addendum に示した。

曝露期間別の AE は、部分発作を有する日本人成人集団における BRV の長期安全性を裏付ける Pool SJ1 のみを示した。単剤療法については、安全性データは外挿戦略に基づくため、データの詳細は本概要の主要な項に示していない。N01276 試験及び N01306 試験のデータの詳細は N01276 CSR 及び N01306 CSR に示した。

適応症を裏付ける主要な臨床試験並びに安全性併合解析対象集団である Pool S1 及び Pool SJ1（曝露期間別の AE のみ）では、比較的よくみられる AE の発現割合を primary SOC 及び PT 別に要約した。AE データの収集、AE のコーディング及び要約した AE データの考察は 1.1.2.1 項（個別の主要な臨床試験）及び 1.1.4 項（Pool S1）に示した。

比較的よくみられる AE の定義は、主要な臨床試験及び Pool S1 の間で異なる可能性がある。そのため、各主要な臨床試験及び Pool S1 における定義は 2.1.2 項内の各項の冒頭に示した。

本文中の TEAE を発現割合で区切った表（被験者の 2%以上に認められた TEAE 等）では、表の一番上の行（すべての AE の例数／件数）及び SOC 行を設け、それらの数値は発現割合で区切らない全体の数値を示した。発現割合で区切ったすべての表について、発現割合を四捨五入した後の値に基づき、記載する TEAE を決定した。

適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、重症度別の AE（軽度、中等度、及び高度）の発現割合を要約した。重症度が特定されていない AE は高度とみなした。

適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、治験薬と関連ありと判断された AE を、治験責任医師による因果関係の評価に基づき要約した。治験薬と関連ありと判断された AE は、治験薬との関連があると特定された TEAE、関連が未特定、未確認又は不明である TEAE とした。「関連なし、おそらく関連なし、どちらともいえない、おそらく関連あり又は関連あり」の 5 段階で因果関係が評価された試験では、どちらともいえない、おそらく関連あり又は関連ありと判定された TEAE である。

適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、治験薬投与後に発現した SAE の発現割合を要約した。適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、死亡に至った TEAE 及びすべての治験薬投与後に発現した SAE に関する被験者のデータの一覧を提供した。

適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合を要約した。適応症を裏付けるすべての主要な臨床試験及び Pool S1 では、治験薬の投与中止に至った TEAE に関する被験者のデータの一覧を提供した。

Pool S1 では、薬物乱用の可能性を示唆する AE を要約した。薬物乱用に関連する AE の用語は、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「薬物乱用、依存および離脱」及びメディカルレビューを併用して特定した。薬物乱用に関連する AE の用語の一覧は ISS Attachment 1 Table 1-1 に示した。これらの要約は BRV の薬物乱用可能性の解析及び評価の一部であり、N01337 Drug Abuse Liability Evaluation の一部として含まれた。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における有害事象の概要

2.1.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の投与群別の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2-1 に示した。EP0083 試験の全体及び日本人サブグループの概要は EP0083 CSR Amendment Table 9.1.1 に示した。

表 2-1 TEAE 発現例数の概要（EP0083 試験、SS）

Category	PBO N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
Any TEAEs	87 (58.4) [231]	86 (57.0) [264]	89 (60.1) [264]	175 (58.5) [528]

Category	PBO N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
Serious TEAEs	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [4]	6 (2.0) [6]
Participant discontinuations due to TEAEs	7 (4.7) [10]	4 (2.6) [4]	5 (3.4) [6]	9 (3.0) [10]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	7 (4.7) [10]	4 (2.6) [4]	4 (2.7) [5]	8 (2.7) [9]
TEAEs requiring dose change	1 (0.7) [1]	0	0	0
IMP-related TEAEs	30 (20.1) [51]	40 (26.5) [62]	59 (39.9) [99]	99 (33.1) [161]
Severe TEAEs	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
All deaths (AEs leading to death)	0	1	0	1
Deaths (TEAEs leading to death	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participant reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: All deaths was based on all participants screened and refers to all deaths that occurred during the study.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: AEs that occurred during the Open-Label Temporary Period are not included.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 9.1.1

全期間（Open-Label Temporary Period を除く）を通じて、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。このうち SAE は、BRV 群全体で 6 例（BRV 50mg/日群 2 例及び BRV 200mg/日群 4 例）及び PBO 群で 1 例に認められた（2.1.8.1.1 項を参照）。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。全期間（Open-Label Temporary Period を除く）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、治験薬と関連なしと判断された（2.1.7.1.1 項）。

日本人部分集団

EP0083 試験の日本人被験者において、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。このうち SAE は、BRV 群全体で 6 例（BRV 50mg/日群 2 例及び BRV 200mg/日群 4 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。全期間を通じて、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（EP0083 CSR Table 9.1.1）。

N01358 試験の被験者別の全 AE の一覧は、日本人被験者は N01358 CSR Listing 7.2.JA に、全被験者は 2.1.1.1.2 項の Pool S1 の一部として示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の AE が発現し、内訳は BRV 100mg/日群が 2 例、BRV 200mg/日群が 1 例、及び PBO 群が 4 例中 3 例であった。PBO 群の 1 例及び BRV 100mg/日群の 1 例に認められた AE 各 1 件は、治験薬

投与開始前に発現した。15 件の AE はすべて非重篤で、重症度は軽度であり、試験及び治験薬の投与中止には至らなかった。AE の多くは治験薬と関連なしと判断され、PBO 群の 1 例に発現した 1 件の AE のみ治験薬と関連ありと判断された。N01358 試験の日本人被験者 7 例に死亡は認められなかった。

2.1.1.1.2 Pool S1

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 の全投与群の TEAE 発現例数の概要（Pool S1）を表 2-2 に示した。

表 2-2 TEAE 発現例数の概要（Pool S1）

Category	PBO (N=459)	BRV dose/day						BRV Overall (N=1099)	All study participants (N=1558)
		5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=97)		
	n (%) [#]								
Any TEAE	285 (62.1) [841]	69 (71.1) [243]	136 (68.3) [511]	142 (71.0) [599]	236 (66.9) [730]	168 (67.2) [512]	546 (68.0) [1841]	751 (68.3) [2595]	1036 (66.5) [3436]
Discontinuation due to TEAE	18 (3.9) [36]	9 (9.3) [13]	11 (5.5) [13]	10 (5.0) [16]	27 (7.6) [37]	17 (6.8) [29]	54 (6.7) [82]	74 (6.7) [108]	92 (5.9) [144]
IMP-related TEAEs	139 (30.3) [315]	44 (45.4) [97]	71 (35.7) [208]	94 (47.0) [298]	141 (39.9) [332]	109 (43.6) [281]	344 (42.8) [911]	459 (41.8) [1216]	598 (38.4) [1531]
Severe TEAEs	19 (4.1) [26]	7 (7.2) [11]	7 (3.5) [8]	12 (6.0) [21]	17 (4.8) [24]	16 (6.4) [25]	45 (5.6) [70]	59 (5.4) [89]	78 (5.0) [115]
Treatment-emergent SAEs	13 (2.8) [15]	1 (1.0) [1]	2 (1.0) [2]	6 (3.0) [8]	9 (2.5) [12]	9 (3.6) [11]	24 (3.0) [31]	27 (2.5) [34]	40 (2.6) [49]
IMP-related treatment-emergent SAE	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.5) [1]	3 (0.8) [3]	2 (0.8) [4]	6 (0.7) [8]	6 (0.5) [8]	8 (0.5) [10]
Deaths	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.4)	5 (0.3)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medical product; PBO=Placebo; SAE=Serious adverse event; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: n=number of participants reporting a TEAE in that category; #=number of individual TEAEs.
Note: Discontinuation due to TEAE includes the cases where IMP was permanently discontinued due to a TEAE.
Note: IMP-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: The summary for deaths considers all TEAEs with fatal outcome which had onset during the core study regardless of the study period in which they occurred.
Data source: ISS Table 5.1.1.1

Pool S1 の TEAE の発現割合は、全被験者の 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。BRV 投与群間の発現割合は同程度であった。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 全体の 0.3%（5 例）に死亡が認められ、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（2.1.7.1.2 項）。

2.1.1.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験における有害事象の概要

2.1.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2-3 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団別の TEAE 発現例数の概要は EP0085 1st Interim CSR Table 6.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.1.2 に示した。

表 2-3 第 1 回データカットオフ時点の TEAE 発現例数の概要（EP0085 試験、SS）

Category	EP0083 PBO N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAEs	40 (74.1) [348]	89 (79.5) [508]	129 (77.7) [856]	6 (85.7) [51]	29 (85.3) [93]	164 (79.2) [1000]
Serious TEAEs	3 (5.6) [6]	16 (14.3) [23]	19 (11.4) [29]	4 (57.1) [4]	1 (2.9) [1]	24 (11.6) [34]
IMP-related serious TEAEs	1 (1.9) [3]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [7]	0	0	5 (2.4) [7]
Discontinuations due to TEAEs	0	4 (3.6) [5]	4 (2.4) [5]	0	3 (8.8) [7]	7 (3.4) [12]
Permanent discontinuation of BRV due to TEAEs	0	4 (3.6) [5]	4 (2.4) [5]	0	3 (8.8) [7]	7 (3.4) [12]
TEAEs requiring dose change	4 (7.4) [10]	6 (5.4) [8]	10 (6.0) [18]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [3]	12 (5.8) [22]
BRV-related TEAEs	18 (33.3) [41]	29 (25.9) [45]	47 (28.3) [86]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [19]	58 (28.0) [106]
Severe TEAEs	1 (1.9) [1]	5 (4.5) [5]	6 (3.6) [6]	0	0	6 (2.9) [6]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE in that category.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: “All deaths” was based on all participants screened (for direct enrollers) and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.1.1

全体で、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。SAE の発現割合は N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV

群全体グループ（14.3%）及び EP0083 試験 PBO 群グループ（5.6%）であり、直接登録グループ（2.9%）で最も低かった。

EP0118 試験中、1 例に浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の 3 件の SAE が認められ、EP0085 試験でも記録された（2.1.1.3.1 項、2.1.8.2.1 項、2.1.8.3.1 項及び 2.1.9.1.3.1 項）。この被験者に発現した SAE の詳細は 2.2 項に記載の EP0118 CSR に示した。

BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.4%（7 例）であり、これらの被験者は TEAE により試験を中止した（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.4）。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。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での日本人被験者の 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。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）であり、これらの被験者は TEAE により試験を中止した（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.4）。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。試験期間中、死亡は認められなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 6.1.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2-4 に示した。

表 2-4　第 2 回データカットオフ時点の TEAE 発現例数の概要（EP0085 試験、SS）

Category	EP0083 PBO N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAEs	42 (77.8) [417]	104 (92.9) [627]	146 (88.0) [1044]	6 (85.7) [53]	32 (94.1) [128]	184 (88.9) [1225]
Serious TEAEs	3 (5.6) [6]	18 (16.1) [28]	21 (12.7) [34]	4 (57.1) [4]	4 (11.8) [6]	29 (14.0) [44]
IMP-related serious TEAEs	1 (1.9) [3]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [7]	0	0	5 (2.4) [7]
Discontinuations due to TEAEs	0	5 (4.5) [6]	5 (3.0) [6]	0	3 (8.8) [7]	8 (3.9) [13]
Permanent discontinuation of BRV due to TEAEs	0	5 (4.5) [6]	5 (3.0) [6]	0	3 (8.8) [7]	8 (3.9) [13]
TEAEs requiring dose change	4 (7.4) [10]	11 (9.8) [13]	15 (9.0) [23]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [3]	17 (8.2) [27]
BRV-related TEAEs	20 (37.0) [46]	29 (25.9) [45]	49 (29.5) [91]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [20]	60 (29.0) [112]
Severe TEAEs	1 (1.9) [1]	5 (4.5) [5]	6 (3.6) [6]	0	2 (5.9) [4]	8 (3.9) [10]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0

Category	EP0083 PBO N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE in that category.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: "All deaths" was based on all participants screened (for direct enrollers) and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.1.1

全体で、第 2 回データカットオフ時点の 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。SAE の発現割合は N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（16.1%）、直接登録グループ（11.8%）及び EP0083 試験 PBO 群グループ（5.6%）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）であり、これらの被験者は TEAE により試験を中止した。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（表 2-4）。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での日本人被験者の 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。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）であり、これらの被験者は TEAE により試験を中止した（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.4）。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。試験期間中、死亡は認められなかった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.1.2）。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者別の全 TEAE の一覧は N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA に示した。N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち 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る 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。N01379 試験の日本人被験者 7 例に死亡は認められなかった。

2.1.1.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における有害事象の概要

2.1.1.3.1 EP0118 試験

EP0018 試験における TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2-5 に示した。

表 2-5 TEAE 発現例数の概要（EP0118 試験、SS）

Category	All participants N=10 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (60.0) [11]
Serious TEAEs	1 (10.0) [3]
Participant discontinuations due to TEAEs	1 (10.0) [3]
IMP-related TEAEs [a]	6 (60.0) [10]
Severe TEAEs	0
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

AE=Adverse event; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=the number of participants who reported ≥1 TEAE in that category; #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
a Relationship as per the Investigator's assessment
Data source: EP0118 CSR Table 7.1

全治療期間を通じて、6 例（60.0%）に 11 件の TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE が 6 例に 10 件認められた。1 例（10.0%）に浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の 3 件の SAE が発現し、EP0118 試験を中止した（2.1.8.3.1 項及び 2.1.9.1.3.1 項）。これらの SAE は EP0085 試験にも記録された（2.1.8.2.1 項）。当該被験者に認められた SAE の詳細は 2.2 項に記載の EP0118 CSR に示した。

試験期間中、高度の TEAE は認められず、死亡は認められなかった。

2.1.1.3.2 N01258 試験

N01258 試験における投与群別の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2-6 に示した。

表 2-6 TEAE 発現例数の概要（N01258 試験、SS）

	PBO/BRV bolus N=26 n (%) [#]	PBO/BRV infusion N=26 n (%) [#]	BRV/BRV bolus N=27 n (%) [#]	BRV/BRV infusion N=26 n (%) [#]	All participants N=105 n (%) [#]
Any TEAE	20 (76.9) [38]	19 (73.1) [47]	21 (77.8) [55]	20 (76.9) [46]	80 (76.2) [186]
Discontinuation due to TEAE	1 (3.8) [1]	1 (3.8) [1]	0	0	2 (1.9) [2]
IMP-related TEAE	16 (61.5) [24]	18 (69.2) [33]	18 (66.7) [41]	15 (57.7) [30]	67 (63.8) [128]
Severe TEAE	0	0	1 (3.7) [2]	0	1 (1.0) [2]
Treatment-emergent SAE	0	0	0	0	0
IMP-related treatment-emergent SAE	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; PBO=Placebo; SAE=Serious adverse event; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting a TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods for the specified category of TEAE.
Data source: N01258 CSR Table 9.2.1

試験全体の TEAE の発現割合は 76.2%（80 例）であり、投与群間の発現割合は同程度であった。BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に 2 件の高度の 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%（67 例）であり、投与群別の発現割合の範囲は 57.7%～69.2%といずれの投与群でも同程度であった。試験中止に至った TEAE の発現割合は 1.9%（2 例）であり、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群（導入期間の PBO 錠投与中）及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群（評価期間の BRV 点滴 IV 投与中）の各 1 例（3.8%）であった。SAE 及び死亡は認められなかった。

2.1.1.4 有害事象の概要の要約

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

EP0083 試験では、BRV 群全体及び PBO 群の TEAE の発現割合はそれぞれ 58.5%及び 58.4%であった。このうち SAE は、BRV 群全体で 6 例（BRV 50mg/日群 2 例及び BRV 200mg/日群 4 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%及び PBO 群が 4.7%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%及び 4.7%であった。全期間（Open-Label Temporary Period を除く）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 群全体が 33.1%及び PBO 群が 20.1%であった。高度の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 1.0%及び PBO 群が 0.7%であった。試験期間中、死亡が BRV 50mg/日群の 1 例に認められ、治験薬と関連なしと判断された。

EP0083 試験の日本人部分集団全体で、BRV 群全体及び PBO 群の TEAE の発現割合はそれぞれ 76.2%及び 64.7%であった。このうち SAE は、BRV 群全体で 5 例（BRV 50mg/日群 1 例及び BRV 200mg/日群 4 例）及び PBO 群で 1 例に認められた。日本人部分集団全体で試験中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 3.2%及び PBO 群が 2.9%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%及び 2.9%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 群全体が 44.4%及び PBO 群が 14.7%であった。高度の TEAE の発現割合は BRV 群全体（いずれも BRV 200 mg/日群）が 3.2%及び PBO 群が 2.9%であった。試験期間中、日本人被験者に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 AE が認められ、内訳は PBO 群の 4 例中 3 例、BRV 100mg/日群の 2 例、及び BRV 200mg/日群の 1 例であった。PBO 群の 1 例及び BRV 100mg/日群の 1 例の AE 各 1 件は、治験薬投与開始前に発現した。15 件の AE はすべて非重篤であり、試験中止及び治験薬の投与中止に至る AE は認められなかった。AE の多くは治験薬と関連なしと判断された。7 例の日本人被験者に死亡は認められなかった。

Pool S1 では、TEAE の発現割合は 66.5%であり（BRV 群全体の 68.3%及び PBO 群の 62.1%）、いずれの BRV 投与群でも発現割合は同程度であった。全体で、試験中止に至った TEAE の発現割合は BRV 群全体が 6.7%及び PBO 群が 3.9%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%及び PBO 群が 30.3%であった。BRV 群全体で 5.4%に高度の TEAE が認められ、2.5%に SAE、0.5%に治験薬と関連ありと判断された SAE が認められた。PBO 群で 4.1%に高度の TEAE が認められ、2.8%に SAE、0.4%に治験薬と関連ありと判断された SAE が認められた。死亡が BRV 群全体の 4 例（0.4%）及び PBO 群の 1 例（0.2%）に認められた。

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

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%であった。このうち SAE の発現割合は 11.6%であった。SAE の発現割合は N01379 試験グループで最も高く

（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（14.3%）及び EP0083 試験 PBO 群グループ（5.6%）、最も低かったのは直接登録グループ（2.9%）であった。全体の 3.4%に BRV の投与及び試験中止に至った TEAE、28.0%に BRV と関連ありと判断された TEAE が認められ、このうち SAE の発現割合は 2.4%であった。高度の TEAE の発現割合は 2.9%であった。第 1 回データカットオフ日時点で、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部分集団では、TEAE の発現割合は 87.9%であった。このうち SAE の発現割合は 14.4%であった。全体で、BRV の投与及び試験中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%であった。30.3%に BRV と関連ありと判断された TEAE が認められ、このうち SAE の発現割合は 2.3%であった。高度の TEAE の発現割合は 3.8%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での TEAE の発現割合は 88.9%であった。このうち SAE の発現割合は 14.0%であった。SAE の発現割合は N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（16.1%）、直接登録グループ（11.8%）及び EP0083 試験 PBO 群グループ（5.6%）であった。全体の 3.9%に BRV の投与及び試験中止に至った TEAE、29.0%に BRV と関連ありと判断された TEAE が認められ、このうち SAE の発現割合は 2.4%であった。高度の TEAE の発現割合は 3.9%であった。第 2 回データカットオフ日時点で、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部分集団では、TEAE の発現割合は 92.4%であった。このうち SAE の発現割合は 17.4%であった。全体で、BRV の投与及び試験中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%であった。30.3%に BRV と関連ありと判断された TEAE が認められ、このうち SAE の発現割合は 2.3%であった。高度の TEAE の発現割合は 5.3%であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

N01379 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 75 件の TEAE が発現し、多くは非重篤であり、治験薬投与及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。1 例に認められた 1 件の SAE は高度であった。3 例に認められた 4 件の TEAE は治験薬と関連ありと判断された。N01379 試験の日本人被験者 7 例に死亡は認められなかった。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験では、60.0%（6 例）の被験者に 11 件の TEAE が認められ、6 例に 10 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。1 例（10.0%）に浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の 3 件の SAE が認められ、EP0118 試験を中止した。これらの 3 件の SAE は EP0085 試験にも記録された。試験期間中、高度の TEAE 又は死亡は認められなかった。

N01258 試験の TEAE の発現割合は 76.2%であり、投与群間の発現割合は同程度であった。BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に 2 件の高度の 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、投与群別の発現割合の範囲は 57.7%～69.2%といずれの投与群でも同程度であった。試験中止に至った TEAE の発現割合は 1.9%であり、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群（導入期間の PBO 錠投与中）及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群（評価期間の BRV 点滴 IV 投与中）の各 3.8%であった。試験期間中、SAE 及び死亡は認められなかった。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

本申請に含まれるすべての主要な臨床試験及び安全性併合解析対象集団である Pool S1 の治療期間（EP0085 試験では評価期間）中に認められた TEAE を要約した。

比較的よくみられる AE の定義は、主要な臨床試験及び Pool S1 の間で異なる可能性がある。そのため、各主要な臨床試験及び Pool S1 における定義を以下の項で示した。発現割合で区切ったすべての表について、発現割合を四捨五入した後の値に基づき、記載する TEAE を決定した。

2.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験で比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE 発現割合（SS）を EP0083 CSR Amendment Table 9.2.1 に示した。

EP0083 試験の治療期間に比較的よくみられた TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（SS）を表 2-7 に示した。

表 2-7 治療期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（EP0083 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
Any TEAE in the Treatment Period	81 (54.4)	83 (55.0)	87 (58.8)	170 (56.9)
胃腸障害	15 (10.1)	13 (8.6)	21 (14.2)	34 (11.4)
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (4.1)	7 (2.3)
悪心	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.4)	7 (2.3)
下痢	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
嘔吐	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0)	11 (7.3)	8 (5.4)	19 (6.4)
発熱	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
疲労	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
倦怠感	0	0	3 (2.0)	3 (1.0)
感染症および寄生虫症	28 (18.8)	33 (21.9)	31 (20.9)	64 (21.4)
上気道感染	4 (2.7)	10 (6.6)	8 (5.4)	18 (6.0)
鼻咽頭炎	8 (5.4)	7 (4.6)	10 (6.8)	17 (5.7)
尿路感染	6 (4.0)	3 (2.0)	5 (3.4)	8 (2.7)
インフルエンザ	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
咽頭炎	2 (1.3)	3 (2.0)	0	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (8.1)	8 (5.3)	4 (2.7)	12 (4.0)
挫傷	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
臨床検査	13 (8.7)	15 (9.9)	9 (6.1)	24 (8.0)
体重減少	2 (1.3)	5 (3.3)	4 (2.7)	9 (3.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (1.0)
神経系障害	31 (20.8)	40 (26.5)	54 (36.5)	94 (31.4)
傾眠	12 (8.1)	15 (9.9)	27 (18.2)	42 (14.0)

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
浮動性めまい	5 (3.4)	15 (9.9)	21 (14.2)	36 (12.0)
頭痛	11 (7.4)	11 (7.3)	7 (4.7)	18 (6.0)
痙攣発作	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
協調運動異常	0	0	3 (2.0)	3 (1.0)
精神障害	6 (4.0)	7 (4.6)	9 (6.1)	16 (5.4)
不眠症	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (7.4)	7 (4.6)	6 (4.1)	13 (4.3)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.3)
咳嗽	5 (3.4)	0	3 (2.0)	3 (1.0)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: The identification of TEAEs that met the data cutoff was determined after the rounding of percentages.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 9.2.1

治療期間中の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 56.9%（170 例）及び PBO 群が 54.4%（81 例）であった。PBO 群で多くみられた TEAE 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 群全体で多くみられた TEAE は、傾眠（14.0%）、浮動性めまい（12.0%）、頭痛及び上気道感染（各 6.0%）、並びに鼻咽頭炎（5.7%）であった。

よくみられた 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。

減量期間及び後観察期間に認められた TEAE についてはそれぞれ 2.1.3.1.1.1 項及び 2.1.3.1.2.1 項に示した。

日本人部分集団

EP0083 試験の治療期間における日本人被験者の 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。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。PBO 群で多くみられた 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（EP0083 CSR Table 9.2.1）。

N01358 試験の被験者別の全 AE の一覧は、日本人被験者は N01358 CSR Listing 7.2.JA に、全被験者は 2.1.2.1.2 項の Pool S1 の一部として示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の AE が発現し、内訳は BRV 100mg/日群の 2 例に 8 件、BRV 200mg/日群の 1 例に 2 件、及び PBO 群 4 例中 3 例に 5 件であった。PBO 群の 1 例及び BRV 100mg/日群の 1 例に認められた AE 各 1 件は、治験薬投与開始前に発現した。最も多くみられた AE は鼻咽頭炎（3 例）であった。2 例以上に発現したその他の AE はなかった。

2.1.2.1.2 Pool S1

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 の全投与群の TEAE 発現例数の概要（Pool S1）を ISS Table 5.2.1.1.1.J に示した。

よくみられた TEAE は、いずれかの BRV 投与群における全体の発現割合が 1%以上であり、PBO 群と比較して発現割合が高い TEAE と定義され、ISS Table 5.3.2.1.1.J に示された。いずれかの BRV 投与群で 2%以上の被験者に発現し、PBO 群と比較して BRV 群で発現割合が高い TEAE（Pool S1）を表 2-8 に示した。

表 2-8　いずれかの BRV 投与群で 2%以上の被験者に発現し、PBO 群と比較して BRV 群で発現割合が高い TEAE（Pool S1）

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	 20mg (N=199) n (%)	 50mg (N=200) n (%)	 100mg (N=353) n (%)	 200mg (N=250) n (%)	 ≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
At least 1 event	217 (47.3)	62 (63.9)	118 (59.3)	124 (62.0)	196 (55.5)	145 (58.0)	465 (57.9)	645 (58.7)
耳および迷路障害	10 (2.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	12 (3.4)	6 (2.4)	22 (2.7)	25 (2.3)
回転性めまい	10 (2.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	12 (3.4)	6 (2.4)	22 (2.7)	25 (2.3)
眼障害	7 (1.5)	2 (2.1)	6 (3.0)	6 (3.0)	5 (1.4)	5 (2.0)	16 (2.0)	24 (2.2)
霧視	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)	3 (0.8)	4 (1.6)	11 (1.4)	15 (1.4)
複視	4 (0.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	7 (0.9)	11 (1.0)
胃腸障害	44 (9.6)	15 (15.5)	27 (13.6)	33 (16.5)	35 (9.9)	30 (12.0)	98 (12.2)	140 (12.7)
悪心	11 (2.4)	5 (5.2)	7 (3.5)	8 (4.0)	15 (4.2)	9 (3.6)	32 (4.0)	44 (4.0)
下痢	13 (2.8)	4 (4.1)	5 (2.5)	7 (3.5)	6 (1.7)	8 (3.2)	21 (2.6)	30 (2.7)
嘔吐	4 (0.9)	3 (3.1)	3 (1.5)	9 (4.5)	5 (1.4)	3 (1.2)	17 (2.1)	23 (2.1)
便秘	1 (0.2)	4 (4.1)	2 (1.0)	6 (3.0)	4 (1.1)	6 (2.4)	16 (2.0)	22 (2.0)
上腹部痛	4 (0.9)	0	3 (1.5)	6 (3.0)	4 (1.1)	3 (1.2)	13 (1.6)	16 (1.5)
歯痛	5 (1.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.6)	8 (1.0)	11 (1.0)
腹痛	8 (1.7)	2 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.9)	10 (0.9)
胃炎	4 (0.9)	2 (2.1)	2 (1.0)	0	4 (1.1)	0	4 (0.5)	8 (0.7)
消化不良	2 (0.4)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	7 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (5.9)	6 (6.2)	25 (12.6)	20 (10.0)	34 (9.6)	30 (12.0)	84 (10.5)	115 (10.5)
疲労	17 (3.7)	3 (3.1)	17 (8.5)	14 (7.0)	27 (7.6)	29 (11.6)	70 (8.7)	90 (8.2)
無力症	7 (1.5)	0	3 (1.5)	4 (2.0)	6 (1.7)	2 (0.8)	12 (1.5)	15 (1.4)
発熱	2 (0.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	9 (0.8)
胸痛	2 (0.4)	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)
感染症および寄生虫症	40 (8.7)	16 (16.5)	33 (16.6)	16 (8.0)	38 (10.8)	25 (10.0)	79 (9.8)	128 (11.6)
鼻咽頭炎	13 (2.8)	2 (2.1)	13 (6.5)	6 (3.0)	11 (3.1)	9 (3.6)	26 (3.2)	41 (3.7)
インフルエンザ	6 (1.3)	9 (9.3)	8 (4.0)	4 (2.0)	6 (1.7)	2 (0.8)	12 (1.5)	29 (2.6)
尿路感染	12 (2.6)	2 (2.1)	7 (3.5)	2 (1.0)	12 (3.4)	3 (1.2)	17 (2.1)	26 (2.4)
上気道感染	9 (2.0)	5 (5.2)	6 (3.0)	1 (0.5)	8 (2.3)	5 (2.0)	14 (1.7)	25 (2.3)
細菌尿	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	2 (0.6)	5 (2.0)	8 (1.0)	8 (0.7)
肺炎	1 (0.2)	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	3 (1.5)	0	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	18 (3.9)	4 (4.1)	13 (6.5)	12 (6.0)	17 (4.8)	10 (4.0)	39 (4.9)	56 (5.1)
挫傷	8 (1.7)	1 (1.0)	0	3 (1.5)	7 (2.0)	3 (1.2)	13 (1.6)	14 (1.3)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	20mg (N=199) n (%)	50mg (N=200) n (%)	100mg (N=353) n (%)	200mg (N=250) n (%)	≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
転倒	5 (1.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.1)	3 (1.2)	10 (1.2)	13 (1.2)
裂傷	1 (0.2)	0	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)	10 (0.9)
頭部損傷	4 (0.9)	2 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (0.6)	0	5 (0.6)	9 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	2 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.6)
皮膚擦過傷	4 (0.9)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	6 (0.7)	7 (0.6)
臨床検査	13 (2.8)	5 (5.2)	10 (5.0)	10 (5.0)	7 (2.0)	7 (2.8)	24 (3.0)	39 (3.5)
体重減少	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	3 (1.2)	9 (1.1)	13 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	3 (1.2)	8 (1.0)	12 (1.1)
体重増加	3 (0.7)	2 (2.1)	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.4)	5 (0.6)	11 (1.0)
血中トリグリセリド増加	4 (0.9)	2 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	3 (0.4)	6 (0.5)
代謝および栄養障害	5 (1.1)	0	4 (2.0)	6 (3.0)	6 (1.7)	8 (3.2)	20 (2.5)	24 (2.2)
食欲減退	3 (0.7)	0	3 (1.5)	6 (3.0)	2 (0.6)	4 (1.6)	12 (1.5)	15 (1.4)
低ナトリウム血症	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	4 (1.1)	4 (1.6)	8 (1.0)	9 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	18 (3.9)	7 (7.2)	10 (5.0)	17 (8.5)	14 (4.0)	9 (3.6)	40 (5.0)	57 (5.2)
背部痛	4 (0.9)	3 (3.1)	1 (0.5)	6 (3.0)	4 (1.1)	2 (0.8)	12 (1.5)	14 (1.3)
筋肉痛	6 (1.3)	0	2 (1.0)	6 (3.0)	4 (1.1)	2 (0.8)	12 (1.5)	14 (1.3)
四肢痛	6 (1.3)	3 (3.1)	2 (1.0)	5 (2.5)	2 (0.6)	2 (0.8)	9 (1.1)	14 (1.3)
筋痙縮	0	3 (3.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	2 (0.8)	7 (0.9)	11 (1.0)
関節痛	3 (0.7)	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	5 (0.6)	10 (0.9)
神経系障害	112 (24.4)	39 (40.2)	58 (29.1)	76 (38.0)	110 (31.2)	93 (37.2)	279 (34.7)	375 (34.1)
傾眠	39 (8.5)	14 (14.4)	21 (10.6)	23 (11.5)	57 (16.1)	42 (16.8)	122 (15.2)	157 (14.3)
浮動性めまい	33 (7.2)	12 (12.4)	19 (9.5)	23 (11.5)	31 (8.8)	36 (14.4)	90 (11.2)	121 (11.0)
頭痛	47 (10.2)	13 (13.4)	20 (10.1)	32 (16.0)	26 (7.4)	19 (7.6)	77 (9.6)	110 (10.0)
痙攣発作	7 (1.5)	3 (3.1)	6 (3.0)	5 (2.5)	8 (2.3)	3 (1.2)	16 (2.0)	25 (2.3)
振戦	6 (1.3)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	4 (1.6)	9 (1.1)	12 (1.1)
錯感覚	7 (1.5)	2 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.9)	11 (1.0)
記憶障害	5 (1.1)	2 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	3 (1.2)	7 (0.9)	10 (0.9)
平衡障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	3 (1.2)	8 (1.0)	9 (0.8)
運動失調	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (0.7)	8 (0.7)
失神	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.5)
鎮静	0	0	1 (0.5)	0	0	4 (1.6)	4 (0.5)	5 (0.5)
精神障害	24 (5.2)	10 (10.3)	20 (10.1)	29 (14.5)	24 (6.8)	23 (9.2)	76 (9.5)	106 (9.6)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	 20mg (N=199) n (%)	 50mg (N=200) n (%)	 100mg (N=353) n (%)	 200mg (N=250) n (%)	 ≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
易刺激性	5 (1.1)	2 (2.1)	4 (2.0)	10 (5.0)	9 (2.5)	7 (2.8)	26 (3.2)	32 (2.9)
不眠症	7 (1.5)	2 (2.1)	6 (3.0)	10 (5.0)	7 (2.0)	6 (2.4)	23 (2.9)	31 (2.8)
うつ病	5 (1.1)	4 (4.1)	4 (2.0)	9 (4.5)	4 (1.1)	3 (1.2)	16 (2.0)	24 (2.2)
不安	6 (1.3)	2 (2.1)	4 (2.0)	4 (2.0)	5 (1.4)	7 (2.8)	16 (2.0)	22 (2.0)
神経過敏	2 (0.4)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.9)	10 (0.9)
攻撃性	1 (0.2)	0	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (0.5)	8 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.2)	2 (2.1)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
腎結石症	1 (0.2)	2 (2.1)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.5)	2 (2.1)	6 (3.0)	6 (3.0)	10 (2.8)	6 (2.4)	22 (2.7)	30 (2.7)
咳嗽	7 (1.5)	1 (1.0)	5 (2.5)	3 (1.5)	9 (2.5)	4 (1.6)	16 (2.0)	22 (2.0)
呼吸困難	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (0.7)	8 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.0)	1 (1.0)	7 (3.5)	8 (4.0)	7 (2.0)	9 (3.6)	24 (3.0)	32 (2.9)
そう痒症	4 (0.9)	1 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (0.8)	4 (1.6)	10 (1.2)	15 (1.4)
発疹	6 (1.3)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	5 (1.4)	2 (0.8)	11 (1.4)	15 (1.4)
湿疹	0	0	0	1 (0.5)	0	4 (1.6)	5 (0.6)	5 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SAE=Serious adverse event; SOC=System Organ Class TEAE=Treatment-emergent adverse event

Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: TEAEs with an incidence of at least 2% in any BRV arm, BRV Overall, or ≥50mg.day and greater than PBO were summarized.

Note: The identification of TEAEs that met the data cutoff was determined after the rounding of percentages.

Data source: ISS Table 5.3.1.1.J

Pool S1 における 2%以上の被験者に発現し、PBO 群と比較して BRV 群で発現割合が高い 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 群間の発現割合は同程度であった。BRV 群全体で多くみられた TEAE は傾眠（14.3%）、浮動性めまい（11.0%）、頭痛（10.0%）及び疲労（8.2%）であり、傾眠、浮動性めまい及び疲労は PBO 群（それぞれ 8.5%、7.2%、及び 3.7%）と比較して多くみられた。頭痛の発現割合は BRV 全体（10.0%）と PBO 群（10.2%）で同程度であった。

計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量と傾眠及び疲労の発現割合との間に明らかな関連があった。傾眠の発現割合は BRV 50mg/日群の 11.5%（23 例）から BRV 200mg/日群の 16.8%（42 例）の範囲であり、BRV 投与量の増加に伴い高くなった。疲労の発現割合の範囲は BRV 50mg/日群の 7.0%（14 例）から BRV 200mg/日群の 11.6%（29 例）であり、同様に BRV 投与量の増加に伴いわずかに高くなった。浮動性めまいは BRV 投与量に関連した明らかな違いはなかった。安全性反応モデリング解析（CL0027 解析の補遺）は傾眠及び疲労と BRV の C_{max} の間の関連性を示した。CL0027 解析結果の要約は M2.7.2.3.8.3 項に示した。

2.1.2.2 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において比較的よくみられる有害事象

2.1.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での評価期間に全被験者の 2%以上に発現した TEAE（SS）を表 2-9 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE 発現割合（SS）は EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.2 にそれぞれ示した。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での全体集団及び日本人部分集団の曝露期間（EP0085 試験の BRV 初回投与日から 3 ヵ月間隔）別の TEAE 発現割合（SS）は EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.2.2 にそれぞれ示した。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での全体集団及び日本人部分集団において比較的よくみられた TEAE（被験者の 5%以上に発現）（SS）は EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.3.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.3.2 にそれぞれ示した。

表 2-9　第 1 回データカットオフ時点の評価期間に全被験者の 2%以上に発現した TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	40 (74.1)	88 (78.6)	128 (77.1)	6 (85.7)	29 (85.3)	163 (78.7)
眼障害	4 (7.4)	7 (6.3)	11 (6.6)	1 (14.3)	1 (2.9)	13 (6.3)
眼乾燥	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	0	0	5 (2.4)
胃腸障害	15 (27.8)	33 (29.5)	48 (28.9)	2 (28.6)	10 (29.4)	60 (29.0)
下痢	3 (5.6)	9 (8.0)	12 (7.2)	0	1 (2.9)	13 (6.3)
悪心	3 (5.6)	10 (8.9)	13 (7.8)	0	0	13 (6.3)
嘔吐	3 (5.6)	5 (4.5)	8 (4.8)	0	2 (5.9)	10 (4.8)
口内炎	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	2 (5.9)	9 (4.3)
腹痛	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	1 (14.3)	1 (2.9)	7 (3.4)
上腹部痛	1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	7 (3.4)
便秘	4 (7.4)	0	4 (2.4)	0	1 (2.9)	5 (2.4)
歯痛	1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	1 (2.9)	5 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (25.9)	26 (23.2)	40 (24.1)	1 (14.3)	8 (23.5)	49 (23.7)
発熱	9 (16.7)	16 (14.3)	25 (15.1)	1 (14.3)	4 (11.8)	30 (14.5)
疲労	5 (9.3)	3 (2.7)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
感染症および寄生虫症	22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	3 (42.9)	10 (29.4)	88 (42.5)
鼻咽頭炎	13 (24.1)	15 (13.4)	28 (16.9)	2 (28.6)	1 (2.9)	31 (15.0)
コロナウイルス感染	5 (9.3)	12 (10.7)	17 (10.2)	0	2 (5.9)	19 (9.2)
上気道感染	1 (1.9)	14 (12.5)	15 (9.0)	0	1 (2.9)	16 (7.7)
膀胱炎	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症	14 (25.9)	22 (19.6)	36 (21.7)	2 (28.6)	5 (14.7)	43 (20.8)
挫傷	5 (9.3)	7 (6.3)	12 (7.2)	2 (28.6)	1 (2.9)	15 (7.2)
皮膚擦過傷	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
靭帯捻挫	3 (5.6)	3 (2.7)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
代謝および栄養障害	7 (13.0)	7 (6.3)	14 (8.4)	0	3 (8.8)	17 (8.2)
食欲減退	4 (7.4)	1 (0.9)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8)	19 (17.0)	27 (16.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	34 (16.4)
背部痛	3 (5.6)	5 (4.5)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
四肢痛	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	2 (5.9)	9 (4.3)
関節痛	2 (3.7)	2 (1.8)	4 (2.4)	0	2 (5.9)	6 (2.9)
神経系障害	20 (37.0)	41 (36.6)	61 (36.7)	5 (71.4)	11 (32.4)	77 (37.2)

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
浮動性めまい	9 (16.7)	11 (9.8)	20 (12.0)	3 (42.9)	3 (8.8)	26 (12.6)
傾眠	12 (22.2)	7 (6.3)	19 (11.4)	2 (28.6)	5 (14.7)	26 (12.6)
頭痛	8 (14.8)	13 (11.6)	21 (12.7)	0	1 (2.9)	22 (10.6)
痙攣発作	1 (1.9)	4 (3.6)	5 (3.0)	0	0	5 (2.4)
精神障害	8 (14.8)	17 (15.2)	25 (15.1)	1 (14.3)	10 (29.4)	36 (17.4)
不眠症	4 (7.4)	6 (5.4)	10 (6.0)	1 (14.3)	2 (5.9)	13 (6.3)
易刺激性	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	0	6 (17.6)	8 (3.9)
自殺念慮	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (20.4)	17 (15.2)	28 (16.9)	1 (14.3)	6 (17.6)	35 (16.9)
口腔咽頭痛	2 (3.7)	10 (8.9)	12 (7.2)	0	2 (5.9)	14 (6.8)
咳嗽	4 (7.4)	6 (5.4)	10 (6.0)	0	1 (2.9)	11 (5.3)
アレルギー性鼻炎	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	16 (29.6)	14 (12.5)	30 (18.1)	3 (42.9)	4 (11.8)	37 (17.9)
湿疹	4 (7.4)	4 (3.6)	8 (4.8)	0	0	8 (3.9)
ざ瘡	2 (3.7)	2 (1.8)	4 (2.4)	1 (14.3)	0	5 (2.4)
蕁麻疹	4 (7.4)	1 (0.9)	5 (3.0)	0	0	5 (2.4)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: Only TEAEs occurring in ≥2% of participants in the “All participants” group are included in this summary.
Note: The identification of TEAEs that met the data cutoff was determined after the rounding of percentages.
Date source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中、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、全体で多くみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）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%）］、及び頭痛［22 例（10.6%）］であった。

減量期間及び後観察期間中に認められた TEAE についてはそれぞれ 2.1.3.2.1 項及び 2.1.3.2.2 項に示した。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中、日本人被験者の 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。評価期間中、全体で多くみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）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 1st Interim CSR Table 6.2.1.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中に比較的よくみられた TEAE を表 2-10 に示した。第 2 回データカットオフ時点の全体集団の TEAE 発現割合（SS）は EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1 に示した。全体集団の試験期間別の TEAE 発現割合（SS）は EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.2.1 に示した。

表 2-10　第 2 回データカットオフ時点の評価期間に全被験者の 2%以上に発現した TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	42 (77.8)	103(92.0)	145(87.3)	6 (85.7)	32 (94.1)	183(88.4)
耳および迷路障害	4 (7.4)	5 (4.5)	9 (5.4)	0	2 (5.9)	11 (5.3)
回転性めまい	2 (3.7)	2 (1.8)	4 (2.4)	0	1 (2.9)	5 (2.4)
眼障害	5 (9.3)	9 (8.0)	14 (8.4)	2 (28.6)	1 (2.9)	17 (8.2)
眼乾燥	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
胃腸障害	17 (31.5)	37 (33.0)	54 (32.5)	2 (28.6)	12 (35.3)	68 (32.9)
悪心	3 (5.6)	10(8.9)	13(7.8)	0	1 (2.9)	14(6.8)
下痢	3 (5.6)	9 (8.0)	12 (7.2)	0	1 (2.9)	13 (6.3)
嘔吐	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	0	2 (5.9)	11 (5.3)
腹痛	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	1 (14.3)	2 (5.9)	9 (4.3)
口内炎	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	2 (5.9)	9 (4.3)
上腹部痛	2 (3.7)	3(2.7)	5(3.0)	1 (14.3)	2 (5.9)	8(3.9)
便秘	5 (9.3)	1 (0.9)	6 (3.6)	0	1 (2.9)	7 (3.4)
歯痛	1 (1.9)	4 (3.6)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (25.9)	34 (30.4)	48 (28.9)	1 (14.3)	8 (23.5)	57 (27.5)
発熱	9 (16.7)	19 (17.0)	28 (16.9)	1(14.3)	4 (11.8)	33 (15.9)
疲労	5 (9.3)	3 (2.7)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
感染症および寄生虫症	27 (50.0)	66(58.9)	93(56.0)	4 (57.1)	15 (44.1)	112(54.1)
コロナウイルス感染	11 (20.4)	25 (22.3)	36 (21.7)	0	6 (17.6)	42 (20.3)
鼻咽頭炎	15 (27.8)	16(14.3)	31(18.7)	3 (42.9)	3 (8.8)	37(17.9)
上気道感染	4 (7.4)	21 (18.8)	25 (15.1)	0	1 (2.9)	26 (12.6)
膀胱炎	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
インフルエンザ	0	4 (3.6)	4 (2.4)	1 (14.3)	0	5 (2.4)
尿路感染	1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	1 (2.9)	5 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	15 (27.8)	27 (24.1)	42 (25.3)	2 (28.6)	10 (29.4)	54 (26.1)
挫傷	5 (9.3)	8 (7.1)	13 (7.8)	2 (28.6)	2 (5.9)	17 (8.2)
皮膚擦過傷	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
靭帯捻挫	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	0	7 (3.4)
熱傷	1 (1.9)	4 (3.6)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
転倒	3 (5.6)	0	3 (1.8)	0	2 (5.9)	5 (2.4)
代謝および栄養障害	9 (16.7)	9 (8.0)	18 (10.8)	0	3 (8.8)	21 (10.1)

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
食欲減退	4 (7.4)	1 (0.9)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
高脂血症	1 (1.9)	4 (3.6)	5 (3.0)	0	0	5 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8)	20 (17.9)	28 (16.9)	2 (28.6)	5 (14.7)	35 (16.9)
四肢痛	2 (3.7)	6 (5.4)	8 (4.8)	0	2 (5.9)	10 (4.8)
背部痛	3 (5.6)	5 (4.5)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
関節痛	2 (3.7)	2 (1.8)	4 (2.4)	0	2 (5.9)	6 (2.9)
神経系障害	24 (44.4)	47 (42.0)	71 (42.8)	5 (71.4)	13 (38.2)	89 (43.0)
浮動性めまい	11 (20.4)	14 (12.5)	25 (15.1)	3 (42.9)	3 (8.8)	31 (15.0)
傾眠	13 (24.1)	7 (6.3)	20 (12.0)	2 (28.6)	5 (14.7)	27 (13.0)
頭痛	9 (16.7)	14 (12.5)	23 (13.9)	0	1 (2.9)	24 (11.6)
痙攣発作	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	0	7 (3.4)
てんかん	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
精神障害	8 (14.8)	17 (15.2)	25 (15.1)	1 (14.3)	10 (29.4)	36 (17.4)
不眠症	4 (7.4)	6 (5.4)	10 (6.0)	1 (14.3)	2 (5.9)	13 (6.3)
易刺激性	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	0	6 (17.6)	8 (3.9)
自殺念慮	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	0	7 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (24.1)	21 (18.8)	34 (20.5)	1 (14.3)	10 (29.4)	45 (21.7)
咳嗽	5 (9.3)	9 (8.0)	14 (8.4)	0	2 (5.9)	16 (7.7)
口腔咽頭痛	2 (3.7)	10 (8.9)	12 (7.2)	0	4 (11.8)	16 (7.7)
アレルギー性鼻炎	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	19 (35.2)	20 (17.9)	39 (23.5)	3 (42.9)	4 (11.8)	46 (22.2)
湿疹	4 (7.4)	5 (4.5)	9 (5.4)	0	0	9 (4.3)
ざ瘡	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	1 (14.3)	0	6 (2.9)
蕁麻疹	5 (9.3)	1 (0.9)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: Only TEAEs occurring in ≥2% of participants in the “All participants” group are included in this summary.
Note: The identification of TEAEs that met the data cutoff was determined after the rounding of percentages.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中、全体で多くみられた PT 別の TEAE は、コロナウイルス感染［42 例（20.3%）］、鼻咽頭炎［37 例（17.9%）］及び発熱［33 例（15.9%）］であった。浮動性めまい［31 例（15.0%）］及び傾眠［27 例（13.0%）］も多く認められた（表 2-10）。本試験が COVID-19 の流行期に行われたことを考慮すると、コロナウイルス感染が最も多く報告された TEAE の 1 つとなることは想定された。実施された地域の公衆衛生政策の違いが、報告されたコロナウイルス感染の地域的な発現割合に影響を与えた可能性がある。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中、日本人被験者で多くみられた PT 別の TEAE は、鼻咽頭炎［33 例（25.0%）］、発熱［29 例（22.0%）］、並びにコロナウイルス感染及び傾眠［各 26 例（19.7%）］であった。浮動性めまい及び頭痛［各 22 例（16.7%）］も多く認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.2）。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者別の全 TEAE の一覧は N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA に示した。N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち 6 例に 75 件の TEAE が認められた。2 例以上に認められた PT 別の 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。

2.1.2.3 BRV 静注用製剤を使用した試験においてよくみられた有害事象

2.1.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の治療期間中に発現した TEAE（SS）を表 2-11 に示した。

表 2-11 治療期間中に発現した TEAE（EP0118 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	All participants N=10 n (%)
Any TEAEs	6 (60.0)
胃腸障害	1 (10.0)
嘔吐	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)
血管穿刺部位紅斑	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)
筋肉痛	1 (10.0)
神経系障害	3 (30.0)
頭痛	2 (20.0)
傾眠	2 (20.0)
浮動性めまい	1 (10.0)
生殖系および乳房障害	1 (10.0)
月経困難症	1 (10.0)
血管障害	2 (20.0)
静脈炎	1 (10.0)
血管炎	1 (10.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants who reported ≥1 TEAE during the Treatment Period within the SOC/PT.
Data source: EP0118 CSR Table 7.2

治療期間中に計 6 例に TEAE が発現した。BRV 投与後に最もよくみられた TEAE は、SOC の「神経系障害」に該当する TEAE［3 例（30.0%）］であった。

BRV 100mg を投与した 2 例（20.0%）に頭痛が発現し、BRV 75mg 又は BRV 100mg を投与した 2 例（20.0%）に傾眠が発現した（EP0118 CSR Listing 3.2）。その他のすべての TEAE は各 1 例に発現した。

2.1.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験の評価期間中の BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別の全体の TEAE 発現割合［安全性 IV 解析対象集団（SS IV）］を N01258 CSR Table 9.3.2.J に示した。

N01258 試験の評価期間中の BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別によくみられた TEAE（全体の 2%以上の被験者に発現した TEAE）（SS IV）を表 2-12 に示した。

表 2-12 評価期間中に 2%以上の被験者に発現した TEAE（N01258 試験、SS IV）

MedDRA v18.1 SOC PT	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
At least 1 TEAE	36 (70.6)	35 (66.0)	37 (71.2)	34 (65.4)
心臓障害	3 (5.9)	4 (7.5)	5 (9.6)	2 (3.8)
起立性頻脈症候群	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	0
心室性期外収縮	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
回転性めまい	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
眼障害	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
流涙増加	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	3 (5.9)	4 (7.5)	4 (7.7)	3 (5.8)
便秘	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
下痢	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
消化不良	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (17.6)	10 (18.9)	10 (19.2)	9 (17.3)
疲労	2 (3.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)
異常感	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
注入部位血管外漏出	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
注入部位疼痛	3 (5.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	3 (5.8)
注射部位紅斑	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0
注射部位漏出	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)
注射部位炎症	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
注射部位疼痛	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)
処置によるめまい	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
皮膚擦過傷	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
臨床検査	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
血圧上昇	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
神経系障害	22 (43.1)	22 (41.5)	25 (48.1)	19 (36.5)
運動失調	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
浮動性めまい	6 (11.8)	2 (3.8)	5 (9.6)	3 (5.8)
味覚異常	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0
頭痛	3 (5.9)	4 (7.5)	4 (7.7)	3 (5.8)

MedDRA v18.1 SOC PT	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
嗜眠	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
嗅覚錯誤	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
鎮静	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
傾眠	11 (21.6)	12 (22.6)	10 (19.2)	13 (25.0)
精神障害	2 (3.9)	5 (9.4)	2 (3.8)	5 (9.6)
不安	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
多幸気分	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
易刺激性	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (3.8)
咳嗽	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
気道うっ血	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	5 (9.8)	0	4 (7.7)	1 (1.9)
そう痒症	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
発疹	3 (5.9)	0	2 (3.8)	1 (1.9)
皮膚剥脱	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
血管障害	4 (7.8)	3 (5.7)	5 (9.6)	2 (3.8)
高血圧	2 (3.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)
起立性低血圧	2 (3.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants in the Safety iv Population reporting a TEAE for the iv Evaluation Period.
Note: Percentages were relative to the number of participants in the Safety iv Population.
Note: The identification of TEAEs that met the data cutoff was determined after the rounding of percentages.
Data source: N01258 CSR Table 9.3.2.J

評価期間の 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）、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。最もよくみられた TEAE は、SOC の「神経系障害」に該当する TEAE であり、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 43.1%及び 41.5%、BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 48.1%及び 36.5%であった。

最もよくみられた PT 別の 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%）及び BRV IV 切替え投与群（22.6%）の間並びに BRV 急速 IV 投与群（19.2%）及び 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%）及び 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%）及び BRV IV 切替え投与群（7.5%）の間並びに BRV 急速 IV 投与群（7.7%）及び BRV 点滴 IV 投与群（5.8%）の間で同程度であった。

2.1.2.4 比較的よくみられる有害事象の要約

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

EP0083 試験の治療期間の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 56.9%及び PBO 群が 54.4%であった。PBO 群でよくみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）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 群全体で多くみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）は、傾眠（14.0%）、浮動性めまい（12.0%）、頭痛及び上気道感染（各 6.0%）、並びに鼻咽頭炎（5.7%）であった。

治療期間によくみられた TEAE のうち、傾眠の発現割合は BRV 50mg/日群（9.9%）及び PBO 群（8.1%）と比較して BRV 200mg/日群（18.2%）で高かった。浮動性めまいの発現割合は PBO 群（3.4%）と比較して BRV 200mg/日群（14.2%）及び BRV 50mg/日群（9.9%）で高かった。嘔吐の発現割合は BRV 200mg/日群（0.7%）、及び BRV 50mg/日群（0.7%）と比較して PBO 群（3.4%）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 試験の治療期間における日本人部分集団の TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 73.0%及び PBO 群が 52.9%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。PBO 群で多くみられた 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。

N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の AE が発現し、内訳は PBO 群 4 例中 3 例に 5 件、BRV 100mg/日群の 2 例に 8 件、BRV 200mg/日群の 1 例に 2 件であった。PBO 群の 1 例及び BRV 100mg/日群の 1 例に認められた AE 各 1 件は、治験薬投与開始前に発現した。最も多くみられた PT 別の AE は鼻咽頭炎（3 例）であった。2 例以上に発現したその他の AE はなかった。

Pool S1 における 2%以上の被験者に発現し、PBO 群と比較して BRV 群で発現割合が高い TEAE の発現割合は、BRV 群全体が 58.7%及び PBO 群が 47.3%であった。BRV 群間の発現割合は同程度であった。BRV 群全体で多くみられた TEAE は傾眠（14.3%）、浮動性めまい（11.0%）、頭痛（10.0%）及び疲労（8.2%）であり、傾眠、浮動性めまい及び疲労は PBO 群（それぞれ 8.5%、7.2%、及び 3.7%）と比較して多くみられた。頭痛の発現割合は BRV 全体（10.0%）と PBO 群（10.2%）で同程度であった。

Pool S1 では、計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量と傾眠及び疲労の発現割合との間に明らかな関連があった。傾眠の発現割合は BRV 50mg/日群の 11.5%から BRV 200mg/日群の 16.8%の範囲であり、BRV 投与量の増加に伴い高くなった。疲労の発現割合は BRV 50mg/日群の 7.0%から BRV 200mg/日群の 11.6%の範囲であり、同様に BRV 投与量の増加に伴いわずかに高くなった。浮動性めまいは BRV 投与量に関連した明らかな違いはなかった。

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

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中、TEAE の発現割合は 78.7%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、全体で多くみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）は、鼻咽頭炎（15.0%）、発熱（14.5%）、浮動性めまい及び傾眠（各 12.6%）、及び頭痛（10.6%）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部分集団において、評価期間中の TEAE の発現割合は 87.1%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、全体で多くみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）は、発熱（21.2%）、鼻咽頭炎（20.5%）、傾眠（19.7%）、浮動性めまい（16.7%）、及び頭痛（15.9%）であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中、全体で多くみられた PT 別の TEAE は、コロナウイルス感染（20.3%）、鼻咽頭炎（17.9%）及び発熱（15.9%）、浮動性めまい（15.0%）及び傾眠（13.0%）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部分集団において、評価期間中多くみられた PT 別の TEAE は、鼻咽頭炎（25.0%）、発熱（22.0%）、コロナウイルス感染及び傾眠（各 19.7%）、並びに浮動性めまい及び頭痛（各 16.7%）であった。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち 6 例に 75 件の TEAE が認められた。2 例以上に認められた PT 別の 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。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験の治療期間中、計 6 例（60%）に TEAE が発現した。BRV 100mg を投与した 2 例（20.0%）に頭痛が発現し、BRV 75mg 又は BRV 100mg を投与した 2 例（20.0%）に傾眠が発現した。その他のすべての TEAE は各 1 例に発現した。

N01258 試験の評価期間中、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%及び 66.0%、BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 71.2%及び 65.4%であった。よくみられた PT 別の 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%）及び BRV IV 切替え投与群（22.6%）の間並びに BRV 急速 IV 投与群（19.2%）及び 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%）及び 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%）及び BRV IV 切替え投与群（7.5%）の間並びに BRV 急速 IV 投与群（7.7%）及び BRV 点滴 IV 投与群（5.8%）の間で同程度であった。

自殺傾向の評価

自殺傾向に関連する可能性のある、注目すべき TEAE が発現した被験者を臨床データベースで検索するために使用された MedDRA PT の一覧を ISS Attachment 1 Table 1-16 に示した。

2011 年 2 月、FDA は、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく自殺念慮及び自殺行為の評価をすべての進行中の中枢神経系薬の臨床試験に追加することを通知した。既に進行中の試験（N01358 試験を含む）への C-SSRS の導入は、結果として自殺イベントの数を増加させ、その後のより重篤な精神医学的状態を伴う被験者を除外する可能性があると認識されている。C-SSRS の導入前における試験の参加基準は自殺企図の病歴がある被験者の治験参加を許可していたが、試験への C-SSRS の導入後、これらの被験者は登録除外となった。検索基準及び自殺傾向の評価に関する更なる詳細は ISS Section 6.12.1.1 に示した。

C-SSRS は早期の試験では使用されておらず、一部の試験の開始日以降及び他の試験の開始前に導入されたため、Pool S1 では C-SSRS の併合された要約は計画しなかった。C-SSRS で自殺念

慮又は自殺行為に対する肯定的回答があったすべての被験者の一覧は ISS Table 5.12.5.1 に示した。

Pool S1 の自殺傾向に関連する可能性のある注目すべき TEAE の発現割合は ISS Table 5.11.8.1.1 に要約した。Pool S1 では、BRV 群全体の 3 例（0.3%）及び PBO 群の 3 例（0.7%）に自殺念慮が発現し、PBO 群の 1 例（0.2%）に意図的な自傷行為が発現した（自殺的な性質のものではなかった）。Pool S1 の被験者に自殺企図若しくは自殺既遂、又は自殺傾向に関連する可能性のある SAE は発現しなかった。

AED は、一般的に、てんかんの被験者の自殺行為を引き起こすリスクの増加と関連している。Pool S1 で、自殺既遂、自殺企図、自殺念慮等の特定の自殺イベントの BRV 群全体及び PBO 群間の発現割合はおおむね同程度であった。

EP0083 試験では、試験参加前の自殺行為が 2 例に認められた（EP0083 CSR Listing 9.6.3）。一方、試験参加前又は試験期間中に実際に自殺企図を発現した被験者はいなかった（EP0083 CSR Listing 9.6.4）。自殺念慮が 2 例（BRV 200mg/日群及び PBO 群の各 1 例）に認められた。1 例（BRV 200mg/日群）が C-SSRS で自殺念慮に対する肯定的回答をし、もう 1 例の被験者（PBO 群）ではしなかった。自殺念慮に肯定的回答をした BRV 200mg/日群の別の 1 例にうつ病が認められた。C-SSRS で自殺念慮に対する肯定的回答をした自殺念慮及びうつ病を発現した BRV 200mg/日群の 2 例の被験者は、治験薬と関連ありと判断され、試験を中止した。C-SSRS の肯定的回答と関連しない自殺念慮は、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の用量変更は不要であった（EP0083 CSR Table 9.2.1、EP0083 CSR Listing 7.2、及び EP0083 CSR Listing 9.6.2）。

EP0085 試験では、計 8 例に自傷念慮、自殺念慮、又は自殺企図の TEAE が認められ（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）、このうち 5 例が 1 回以上の来院で C-SSRS の自殺念慮又は自殺行為に対する肯定的回答をした。1 例に自傷念慮が認められ、治験薬と関連ありと判断されたが BRV の投与中止に至らなかった（投与量を減量した）。自殺念慮及び自殺企図は治験薬と関連なしと判断され、BRV の投与中止に至らず、転帰はいずれも回復／消失であった。6 例に自殺念慮が認められ、1 件は SAE であった。3 例に自殺企図の TEAE が認められ、2 件は SAE であり、1 件は重症度が高度であった。自殺企図を認めた 2 例のうち、1 例は治験実施計画書からの逸脱、もう 1 例は治験依頼者の判断を主要な理由として試験を中止した（EP0085 1st Interim CSR Listing 1.2、EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2、及び EP0083 CSR Listing 6.9）。

過敏症に関連する TEAE（重症皮膚副作用）

Pool S1 の重度皮膚有害反応（SCARs）に関連する可能性のある、注目すべき TEAE が発現した被験者を臨床データベースで検索するために使用された MedDRA PT の一覧を ISS Attachment 1 Table 1-15 に示した。Pool S1 では SCARs に関連する可能性のある注目すべき TEAE は認められなかった（ISS Table 5.7.1.1）。

N01254 試験では、BRV 100mg/日群の 1 例に多形紅斑が認められ、治験薬との関連はどちらともいえないと判断され、治験薬の投与中止に至ったが、SAE ではなかった。当該被験者に認められた SAE の詳細は N01254 CSR（M5.3.5.1.7 項）に示した。

EP0083 試験及び EP0085 試験では、SCARs に関連する可能性のある注目すべき TEAE は認められなかった。

注射部位反応に関連する TEAE

注射関連の可能性のある、注目すべき TEAE が発現した被験者を臨床データベースで検索するために使用された MedDRA PT の一覧を ISS Attachment 1 Table 1-11 に示した。注射関連の注目すべき TEAE を認めた被験者の詳細を示した。

注射関連の可能性のある TEAE（IV 投与部位関連、皮膚反応、又は局所の不耐容）を、BRV の IV 投与をした臨床薬理試験（健康被験者による EP0007 試験、N01256A 試験及び N01256B 試験）及び N01258 試験を含む全試験で検討した。TEAE は EP0007 試験及び N01258 試験で認められたが、N01256A 試験及び N01256B 試験では認められなかった。

N01258 試験では、被験者は BRV 200mg/日（100mg を 2 分の急速 IV 投与又は 15 分の点滴 IV 投与）を 4.5 日間投与された。注射関連の TEAE の全体の発現割合は低かった（11 例、10.5%）（N01258 CSR Table 9.8.1）。すべての投与群（100mg/回を BRV 点滴 IV 投与又は BRV 急速 IV 投与）において、注入部位疼痛（4 例、3.8%）、注射部位紅斑（2 例、1.9%）、注射部位漏出（2 例、1.9%）、及び注射部位疼痛（2 例、1.9%）が最もよくみられた注射関連の TEAE であった。その他のすべての注射関連の TEAE は各 1 例（1.0%）に認められた。すべての注射関連の TEAE の重症度は軽度と判断された（N01258 CSR Listing 7.2.J）。注射関連の 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 7.8%及び 13.2%、並びに 2 分の急速 IV 投与及び 15 分の点滴 IV 投与でそれぞれ 9.6%及び 11.5%と同程度であった。

EP0007 試験では、BRV（100mg）が単回で 2 分間で急速 IV 投与された。投与された 25 例のうち、1 例にカテーテル留置部位炎症の TEAE、もう 1 例に BRV 投与に用いた腕と反対腕の血管穿刺部位血腫の TEAE 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［EP0007 CSR（M5.3.1.2.3 項）Listing 7.2］。

N01256A 試験及び N01256B 試験では、登録された各 24 例に注射関連の可能性のある TEAE は認められなかった［N01256A CSR（M5.3.1.2.2 項）Table 14.3.1:2 及び N01256B CSR（M5.3.3.1.6 項）Table 14.3.1:2］。

EP0118 試験では、被験者は BRV を 10mg（1mL）/12 秒で朝夕 2 回、5 日間 IV 投与された。BRV を投与された 10 例のうち 1 例に、治験薬と関連ありと判断された血管穿刺部位紅斑が認められた（表 2-11 及び EP0118 CSR Listing 3.2）。

BRV IV 試験の使用可能なデータに基づき、注射関連の TEAE は BRV ではなく投与方法に関連すると考えられた。

注射関連の可能性のある、注目すべき TEAE を認めた被験者に関する更なる詳細は ISS Section 6.12.13 に示した。

2.1.3 試験期間別の有害事象

本項では、離脱性発作の発生有無の判断のため、試験期間のうち減量期間及び後観察期間別の AE を要約した。移行期間では、治療期間と同量又は同等の用量で BRV 投与を継続した。言い換えれば、移行期間に認められた AE は治療期間に認められた AE と同一又は類似と推察される。そのため、移行期間は本項に含まれない。BRV 投与量を減らす減量期間中及び BRV 投与中止直後の後観察期間中に収集された AE は、痙攣発作関連の AE という点でより重要な評価を示す。

部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法を裏付ける安全性解析データについて、Pool S1 は ISS において試験期間別の AE のデータが要約されず、また評価試験ではなかったため、Pool S1 についてのデータの提示はない。

N01358 試験では、日本人被験者全 7 例が N01379 試験に参加し、減量期間及び後観察期間に移行しなかった。

長期継続投与試験の N01379 試験では、日本人被験者全 7 例が EP0085 試験に参加し、減量期間及び後観察期間に移行しなかった。

BRV 静注用製剤を裏付けた試験のうち、EP0118 試験のデザインに減量期間及び後観察期間は含まれず、そのため試験期間別の AE は示されなかった。N01258 試験では、被験者は減量期間に治験薬を投与されたため、この期間に認められた AE は示されなかった。

2.1.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における試験期間別の有害事象

2.1.3.1.1 減量期間

2.1.3.1.1.1 EP0083 試験

EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0083 CSR Table 9.2.1 に示した。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、2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中、痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。

日本人部分集団

減量期間中、BRV 50mg/日群の日本人被験者 1 例に TEAE が認められ、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。

2.1.3.1.2 後観察期間

2.1.3.1.2.1 EP0083 試験

EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0083 CSR Table 9.2.1 に示した。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、2 例以上に認められた TEAE はなかった。後観察期間中、痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。

日本人部分集団

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、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。

2.1.3.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験における試験期間別の有害事象

2.1.3.2.1 減量期間

2.1.3.2.1.1 EP0085 試験

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.2 に示した。減量期間中、5 例（15.2%）に TEAE が認められ、2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中、痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。

日本人部分集団

減量期間中、日本人被験者 4 例（15.4%）に TEAE が認められ、2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中、痙攣発作関連の TEAE 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全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.2 に示した。第 1 回データカットオフ後の減量期間中に、新たに発現した TEAE は認められなかった。

2.1.3.2.2 後観察期間

2.1.3.2.2.1 EP0085 試験

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.2 に示した。後観察期間中、3 例（8.3%）に 3 件の脳手術の SAE が認められ、治験薬と関連なしと判断された（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3）。全 3 件の TEAE は日本人被験者（10.7%）に認められた。後観察期間中、急性痙攣発作関連の TEAE 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全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の TEAE の発現割合（SS）を EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.2 に示した。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（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

2.1.3.3 試験期間別の有害事象の要約

部分発作を有する成人てんかん患者の主要な臨床試験（EP0083 試験のみ）

EP0083 試験では、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。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。減量期間及び後観察期間に 2 例以上に認められた TEAE はなく、後観察期間中、痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。

EP0083 試験の日本人部分集団では、減量期間中、BRV 50mg/日群の日本人被験者 1 例に TEAE が認められ、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 例に TEAE が 1 件認められ、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。

部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験（EP0085 試験のみ）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、減量期間中、5 例（15.2%）に TEAE が認められ、2 例以上に認められた TEAE はなかった。減量期間中、痙攣発作関連の 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、治験薬と関連なしと判断された。日本人被験者（10.7%）に全 3 件の TEAE が認められた。後観察期間中、急性痙攣発作関連の TEAE 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部分集団では、減量期間中、日本人被験者 4 例（15.4%）に TEAE が認められ、2 例以上に認められた TEAE はなかった。痙攣発作関連の TEAE は認められなかった。後観察期間中、前述したとおり、日本人被験者 3 例に 3 件の脳手術の SAE が認められた。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点では、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。

2.1.4 曝露期間別の有害事象

本項では、部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法を裏付ける長期継続投与試験のみ、曝露期間別の AE を要約した。そのため、曝露期間別の AE は、安全性併合解析対象集団である Pool SJ1（N01358 試験、N01379 試験、EP0083 試験、及び EP0085 試験）のみ示した。

本申請において、単剤療法を裏付けるために外挿計画が利用されたため、単剤療法の曝露期間別の AE は本項に示さなかった。BRV 静注用製剤を裏付ける長期継続投与試験は実施しなかった。

BRV 曝露データを初回投与後 4 年間までは 3 ヵ月の曝露期間ごとに要約し、それ以降の最大曝露期間までは 12 ヵ月の曝露期間ごとに要約した。

2.1.4.1 部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法試験における曝露期間別の有害事象（Pool SJ1）

BRV 群全体で発現割合が 2%以上の曝露期間別の TEAE（Pool SJ1）を表 2-13 に示した。3 ヵ月ごとの 108 ヵ月までの曝露期間別に、すべての TEAE 及び発現割合が 2%以上の TEAE（Pool SJ1）を、それぞれ ISAP Table 5.2.2 及び Table 5.3.2 に示した。曝露期間は、24 ヵ月までの 3 ヵ月間隔、並びに 36 ヵ月及び 48 ヵ月時点の 3 ヵ月間隔を示した。48 ヵ月以降、各曝露期間の被験者が少なく（25 例未満）、意義のある解釈が不可能であった（ISAP Table 5.3.2）。

表 2-13　BRV 群全体で発現割合が 2%以上の曝露期間別の TEAE（Pool SJ1）

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136	Safety time interval (months) 1-3 N=136	4-6 N=130	7-9 N=126	10-12 N=121	13-15 N=106	16-18 N=92	19-21 N=83	22-24 N=72	34-36 N=55	46-48 N=30
	n (%)										
Any TEAE above 2% threshold	123(90.4)	88 (64.7)	62 (47.7)	41 (32.5)	36 (29.8)	41 (38.7)	37 (40.2)	22 (26.5)	24 (33.3)	18 (32.7)	7 (23.3)
血液およびリンパ系障害	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
白血球減少症	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
耳および迷路障害	11 (8.1)	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	4 (4.3)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (3.3)
耳鳴	5 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	1 (1.4)	0	1 (3.3)
回転性めまい	6 (4.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (3.3)	1 (1.2)	0	0	0
眼障害	7 (5.1)	0	0	0	2 (1.7)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
眼乾燥	7 (5.1)	0	0	0	2 (1.7)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胃腸障害	60 (44.1)	27 (19.9)	14 (10.8)	6 (4.8)	9 (7.4)	9 (8.5)	10 (10.9)	6 (7.2)	5 (6.9)	0	1 (3.3)
腹痛	10 (7.4)	4 (2.9)	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0
上腹部痛	13(9.6)	7 (5.1)	0	2 (1.6)	2 (1.7)	0	3 (3.3)	0	0	0	0
便秘	7 (5.1)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	1 (1.4)	0	0
齲歯	8 (5.9)	4 (2.9)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.4)	0	0
下痢	12 (8.8)	4 (2.9)	4 (3.1)	0	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.4)	0	1 (3.3)
悪心	17 (12.5)	7 (5.1)	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.5)	3 (2.8)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0
口内炎	9 (6.6)	2 (1.5)	0	0	0	3 (2.8)	1 (1.1)	0	2 (2.8)	0	0
歯痛	6 (4.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	2 (1.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
嘔吐	11 (8.1)	3 (2.2)	3 (2.3)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (30.1)	10 (7.4)	11 (8.5)	4 (3.2)	5 (4.1)	7 (6.6)	7 (7.6)	3 (3.6)	2 (2.8)	2 (3.6)	1 (3.3)
疲労	7 (5.1)	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
歩行障害	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	33 (24.3)	6 (4.4)	6 (4.6)	2 (1.6)	5 (4.1)	6 (5.7)	7 (7.6)	3 (3.6)	2 (2.8)	2 (3.6)	1 (3.3)
免疫系障害	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
季節性アレルギー	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	76 (55.9)	28 (20.6)	19 (14.6)	23 (18.3)	15 (12.4)	14 (13.2)	12 (13.0)	9 (10.8)	11 (15.3)	9 (16.4)	1 (3.3)
気管支炎	3 (2.2)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	26 (19.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.2)	2 (1.7)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.4)	3 (5.5)	0
膀胱炎	8 (5.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.9)	3 (3.3)	0	0	0	0
胃腸炎	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0
歯肉炎	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136	Safety time interval (months) 1-3 N=136	4-6 N=130	7-9 N=126	10-12 N=121	13-15 N=106	16-18 N=92	19-21 N=83	22-24 N=72	34-36 N=55	46-48 N=30
	n (%)										
帯状疱疹	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.4)	0	0
インフルエンザ	7 (5.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (3.3)
鼻咽頭炎	41 (30.1)	18 (13.2)	8 (6.2)	12 (9.5)	6 (5.0)	8 (7.5)	9 (9.8)	8 (9.6)	8 (11.1)	6 (10.9)	0
咽頭炎	4 (2.9)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.8)	0
副鼻腔炎	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	8 (5.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.9)	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (30.1)	6 (4.4)	6 (4.6)	3 (2.4)	7 (5.8)	6 (5.7)	5 (5.4)	1 (1.2)	3 (4.2)	4 (7.3)	2 (6.7)
凍瘡	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
挫傷	18 (13.2)	4 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.1)	2 (1.9)	2 (2.2)	0	1 (1.4)	2 (3.6)	0
転倒	5 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
裂傷	4 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
靭帯捻挫	6 (4.4)	1 (0.7)	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0
皮膚擦過傷	7 (5.1)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.9)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0
熱傷	8 (5.9)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	1 (3.3)
ワクチン接種合併症	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
臨床検査	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (5.1)	4 (2.9)	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	7 (5.1)	4 (2.9)	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	21 (15.4)	5 (3.7)	6 (4.6)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.8)	0	0
関節痛	6 (4.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	0	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
背部痛	8 (5.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0
四肢痛	10 (7.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.8)	0	0
神経系障害	77 (56.6)	52 (38.2)	21 (16.2)	6 (4.8)	2 (1.7)	10 (9.4)	8 (8.7)	3 (3.6)	2 (2.8)	6 (10.9)	1 (3.3)
浮動性めまい	29 (21.3)	18 (13.2)	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (3.6)	1 (3.3)
てんかん	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
頭痛	28 (20.6)	9 (6.6)	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (6.6)	4 (4.3)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0
感覚鈍麻	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
片頭痛	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136	Safety time interval (months) 1-3 N=136	4-6 N=130	7-9 N=126	10-12 N=121	13-15 N=106	16-18 N=92	19-21 N=83	22-24 N=72	34-36 N=55	46-48 N=30
	n (%)										
単純部分発作	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
傾眠	48 (35.3)	35 (25.7)	8 (6.2)	1 (0.8)	0	2 (1.9)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (3.3)
振戦	4 (2.9)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0
精神障害	24 (17.6)	12 (8.8)	7 (5.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (2.8)	1 (1.8)	0
不眠症	12 (8.8)	3 (2.2)	6 (4.6)	0	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
易刺激性	9 (6.6)	8 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
自殺念慮	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0
自殺企図	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.9)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0
月経困難症	4 (2.9)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (23.5)	10 (7.4)	8 (6.2)	5 (4.0)	1 (0.8)	3 (2.8)	4 (4.3)	3 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.8)	0
咳嗽	10 (7.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	15 (11.0)	6 (4.4)	5 (3.8)	2 (1.6)	0	1 (0.9)	3 (3.3)	2 (2.4)	1 (1.4)	1 (1.8)	0
アレルギー性鼻炎	6 (4.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
鼻漏	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	26 (19.1)	3 (2.2)	8 (6.2)	3 (2.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.8)	1 (1.8)	0
ざ瘡	5 (3.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	4 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0
皮膚乾燥	4 (2.9)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	8 (5.9)	0	3 (2.3)	0	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0
そう痒症	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0
発疹	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	5 (3.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳手術	3 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Pool SJ1 consists of all Japanese participants with POS who received at least 1 dose of BRV in studies N01358, N01379, EP0083, and EP0085.
Note: n=number of participants who reported a TEAE within the specified time interval according to the TEAE onset date; N=number of participants with any exposure to BRV during the specified time interval; percentages were relative to N for each time interval.
Note: Only TEAEs occurring in at least 2% of overall participants for BRV Overall were included in the summary.
Note: The identification of TEAEs meeting incidence criteria was determined prior to the rounding of percentages.
Note: TEAEs with onset dates after the last day of the last safety time interval assigned for the participants were included in the summary for BRV Overall and are not included in summary by safety interval.
Data source: ISAP Table 5.3.2

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。TEAE の発現割合（閾値 2%以上）は 1～3 ヵ月で最も高く［64.7%（88 例）］、次いで 4～6 ヵ月で 47.7%（62 例）、7～9 ヵ月で 32.5%（41 例）であった。全期間で、BRV を投与された被験者によくみられた PT 別の TEAE（上位 5 つ）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。

よくみられた TEAE のうち、傾眠及び浮動性めまいは他の期間（それぞれ 6.2%以下及び 3.6%以下）と比較して 1～3 ヵ月で最も発現割合が高かった（それぞれ 25.7%及び 13.2%）。その他のすべてのよくみられた TEAE の発現割合は曝露期間により異なり、明確な傾向はなかった。

2.1.5 重症度別の有害事象

本申請に含まれるすべての主要な臨床試験及び安全性併合解析対象集団である Pool S1 の重症度別の TEAE を要約した。

2.1.5.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における重症度別の有害事象

2.1.5.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の重症度別の TEAE（SS）を EP0083 CSR Table 9.6.1 に示した。試験全体の重症度別の TEAE（SS）の要約を表 2-14 に示した。

表 2-14 重症度別の TEAE（EP0083 試験、SS）

	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
Any TEAE	87 (58.4)	86 (57.0)	89 (60.1)	175 (58.5)
Mild	72 (48.3)	74 (49.0)	71 (48.0)	145 (48.5)
Moderate	14 (9.4)	11 (7.3)	16 (10.8)	27 (9.0)
Severe	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: AEs that occurred during the Open-Label Temporary Period are not included.
Data source: EP0083 CSR Table 9.6.1

TEAE の重症度はほとんどが軽度［BRV 50mg/日群で 49.0%（74 例）、BRV 200mg/日群で 48.0%（71 例）、及び PBO 群で 48.3%（72 例）］又は中等度［BRV 50mg/日群で 7.3%（11 例）、BRV 200mg/日群で 10.8%（16 例）、及び PBO 群で 9.4%（14 例）］であった。注目すべき点として、PBO 群の 1 例に軽度の腎機能障害が認められた。この TEAE は、Released Milestone Deliverable Data Issue Review Form に記載のとおり、データベースロック後に治験責任医師により取り下げられた。BRV 50mg/日群で 0.7%（1 例）、BRV 200mg/日群で 1.4%（2 例）、及び PBO 群で 0.7%（1 例）に高度の TEAE が認められた。2 例以上に認められた高度の PT 別の TEAE はなかった。PBO 群で 1 例に高度のコロナウイルス感染が認められた。BRV 50mg/日群で 1 例に高度の溺死が認められた。BRV 200mg/日群で 1 例に高度の尿管結石、1 例にパートナーの自然流産が認められた（EP0083 CSR Table 9.6.1）。

日本人部分集団

日本人被験者に認められた TEAE の重症度は多くが軽度［BRV 50mg/日群で 61.3%（19 例）、BRV 200mg/日群で 68.8%（22 例）、及び PBO 群で 52.9%（18 例）］又は中等度［BRV 50mg/日群で 6.5%（2 例）、BRV 200mg/日群で 9.4%（3 例）、及び PBO 群で 8.8%（3 例）］であった。BRV 200mg/日群で 6.3%（2 例）、及び PBO 群で 2.9%（1 例）に高度の TEAE が認められた。PBO 群で 1 例に高度のコロナウイルス感染の TEAE が認められた。BRV 200mg/日群で 1 例に高度の尿管結石の TEAE、1 例にパートナーの自然流産が認められた（EP0083 CSR Table 9.6.1）。

N01358 試験の被験者別の全 AE の一覧は、日本人被験者は N01358 CSR Listing 7.2.JA に、全被験者は 2.1.5.1.2 項の Pool S1 の一部として示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の AE が発現し、すべて重症度は軽度であった。

2.1.5.1.2 Pool S1

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 の重症度別の TEAE（Pool S1）を ISS Table 5.4.1.1.1.J 及び 7 項に示した。重症度別の TEAE の要約（Pool S1）を表 2-15 に示した。

表 2-15　重症度別の TEAE（Pool S1）

	PBO N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	20mg (N=199) n (%)	50mg (N=200) n (%)	100mg (N=353) n (%)	200mg (N=250) n (%)	≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)	All participants (N=1558) n (%)
Any TEAE	285 (62.1)	69 (71.1)	136 (68.3)	142 (71.0)	236 (66.9)	168 (67.2)	546 (68.0)	751 (68.3)	1036 (66.5)
Mild	165 (35.9)	31 (32.0)	64 (32.2)	66 (33.0)	139 (39.4)	101 (40.4)	306 (38.1)	401 (36.5)	566 (36.3)
Moderate	101 (22.0)	31 (32.0)	65 (32.7)	64 (32.0)	80 (22.7)	51 (20.4)	195 (24.3)	291 (26.5)	392 (25.2)
Severe	19 (4.1)	7 (7.2)	7 (3.5)	12 (6.0)	17 (4.8)	16 (6.4)	45 (5.6)	59 (5.4)	78 (5.0)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Data source: ISS Table 5.1.1.1, ISS Table 5.4.1.1.1.J

Pool S1 では、TEAE の重症度はほとんどが軽度［BRV 群全体で 36.5%（401 例）及び PBO 群で 35.9%（165 例）］又は中等度［BRV 群全体で 26.5%（291 例）及び PBO 群で 22.0%（101 例）］であった。BRV 群全体で 5.4%（59 例）、及び PBO 群で 4.1%（19 例）に高度の TEAE が認められた。計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び高度の TEAE の間に明確な関連はなかった。高度の TEAE は、SOC の「神経系障害」が最もよくみられた。BRV 群全体で最もよくみられた、SOC の「神経系障害」における PT 別の高度の TEAE 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（ISS Table 5.4.1.1.1.J）。

2.1.5.2 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における重症度別の有害事象

2.1.5.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE の要約（SS）を表 2-16 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団の重症度別の TEAE（SS）を EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.5.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.5.2 に示した。

表 2-16 第 1 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	40 (74.1)	89 (79.5)	129 (77.7)	6 (85.7)	29 (85.3)	164 (79.2)
Mild	32 (59.3)	57 (50.9)	89 (53.6)	3 (42.9)	21 (61.8)	113 (54.6)
Moderate	7 (13.0)	27 (24.1)	34 (20.5)	3 (42.9)	8 (23.5)	45 (21.7)
Severe	1 (1.9)	5 (4.5)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.5.1

第 1 回データカットオフ時点の TEAE の重症度は多くが軽度［54.6%（113 例）］又は中等度［21.7%（45 例）］であった。高度の TEAE は 2.9%（6 例）に認められた。PT 別の高度の 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［各 1 例（0.5%）］であり（EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.5.1）、高度な TEAE はそれぞれ個別の被験者に認められた（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。すべての高度の TEAE が重篤であった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3）。BRV と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、BRV の投与中止に至り、治験責任医師の判断により試験が中止された。その他に、BRV の投与中止又は試験の中止に至った高度の TEAE はなかった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.4）。高度の自殺企図は、治験薬と関連なしと判断されたが、BRV の投与中止に至り、治験実施計画書からの逸脱により試験が中止された。

日本人部分集団

第 1 回データカットオフ時点の日本人被験者に認められた TEAE の重症度は多くが軽度［56.8%（75 例）］又は中等度［27.3%（36 例）］であった。3.8%（5 例）に高度の TEAE が認められた。PT 別の高度の 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、及び自殺企図［各 1 例（0.8%）］であり（EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.5.2）、いずれの高度な TEAE も個別の被験者に認められた（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。すべての高度の TEAE が重篤であった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3）。BRV と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、BRV の投与中止に至り、治験責任医師の判断により試験が中止された。BRV の投与中止又は試験の中止に至ったその他の高度の TEAE はなかった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.4）。高度の自殺企図は、治験薬と関連なしと判断されたが、BRV の投与中止に至り、治験実施計画書からの逸脱により試験が中止された。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE の要約（SS）を表 2-17 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団の重症度別の TEAE（SS）を EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.5.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.5.2 に示した。

表 2-17　第 2 回データカットオフ時点の重症度別の TEAE（EP0085 試験、SS）

	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	42 (77.8)	104 (92.9)	146 (88.0)	6 (85.7)	32 (94.1)	184 (88.9)
Mild	31 (57.4)	63 (56.3)	94 (56.6)	3 (42.9)	20 (58.8)	117 (56.5)
Moderate	10 (18.5)	36 (32.1)	46 (27.7)	3 (42.9)	10 (29.4)	59 (28.5)
Severe	1 (1.9)	5 (4.5)	6 (3.6)	0	2 (5.9)	8 (3.9)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.5.1

第 2 回データカットオフ時点の TEAE の重症度は多くが軽度［56.5%（117 例）］又は中等度［28.5%（59 例）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.5.1）。高度の TEAE は 3.9%（8 例）に 10 件認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.1.1）。PT 別の高度の TEAE は、コロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎、腰椎骨折、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［各 1 例（0.5%）］であり、コロナウイルス感染、てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎は同一の被験者に発現し、他の高度な TEAE はそれぞれ個別の被験者に認められた。すべての高度の TEAE が重篤であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3）。BRV と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）、BRV の投与中止に至り、治験責任医師の判断により試験が中止された（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.4）。その他に、BRV の投与中止又は試験の中止に至った高度の TEAE はなかった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.4）。高度の自殺企図は、治験薬と関連なしと判断されたが、治験実施計画書からの逸脱により BRV の投与が中止され、試験も中止された（EP0085 2nd Interim CSR Listing 1.2、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

日本人部分集団

第 2 回データカットオフ時点の日本人被験者に認められた TEAE の重症度は多くが軽度［54.5%（72 例）］又は中等度［32.6%（43 例）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.5.2）。5.3%（7 例）に 9 件の高度の TEAE が認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.1.2）。PT 別の高度の TEAE は、コロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎、腰椎骨折、脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、及び自殺企図［各 1 例

（0.8%）］であり、コロナウイルス感染、てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎は同一の被験者に発現し、他の高度な TEAE はそれぞれ個別の被験者に認められた（EP0085 2nd Interim CSR Listing 2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。すべての高度の TEAE が重篤であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3）。BRV と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）、BRV の投与中止に至り、治験責任医師の判断により試験が中止された（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.4）。その他に BRV の投与中止又は試験の中止に至った高度の TEAE はなかった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.4）。上述した様に、高度の自殺企図は、治験薬と関連なしと判断されたが、治験実施計画書からの逸脱により BRV の投与が中止され、試験も中止された（EP0085 2nd Interim CSR Listing 1.2、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者別の全 TEAE の一覧は N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA に示した。N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち 6 例に 75 件の TEAE が認められた。TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度であった。1 例に創傷感染の SAE が認められ、重症度は高度であった。この TEAE は治験薬と関連なしと判断され、試験の中止に至らなかった。

2.1.5.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における重症度別の有害事象

2.1.5.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の治療期間中に発現した重症度別の TEAE の要約（SS）を表 2-18 に示した。重症度別のすべての TEAE（SS）を EP0118 CSR Table 7.3 に示した。

表 2-18 治療期間中に発現した重症度別の TEAE（EP0118 試験、SS）

	All participants N=10 n (%)
Any TEAEs	6 (60.0)
Mild	5 (50.0)
Moderate	1 (10.0)
Severe	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants who reported at least 1 TEAE.
Data source: EP0118 CSR Table 7.3

TEAE の重症度はすべて軽度（50.0%、5 例）又は中等度（10.0%、1 例）であった。高度の TEAE は認められなかった。

2.1.5.3.2 N01258 試験

N01258 試験の評価期間中の重症度別の TEAE の要約（SS IV）を表 2-19 に示した。BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別に重症度別の全 TEAE（SS IV）を N01258 CSR Table 9.5.2.J に示した。

表 2-19 評価期間中の重症度別の TEAE（N01258 試験、SS IV）

	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
Any TEAE	36 (70.6)	35 (66.0)	37 (71.2)	34 (65.4)
Mild	34 (66.7)	30 (56.6)	35 (67.3)	29 (55.8)
Moderate	2 (3.9)	4 (7.5)	1 (1.9)	5 (9.6)
Severe	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting a TEAE with the specified intensity for the iv Evaluation Period.
Note: Percentages were relative to the number of participants in the Safety iv Population.
Data source: N01258 CSR Table 9.2.2, N01258 CSR Table 9.5.2.J

TEAE の重症度は多くが軽度であり、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 66.7%（34 例）及び 56.6%（30 例）、BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 67.3%（35 例）及び 55.8%（29 例）であった。BRV IV 切替え投与群及び BRV 急速 IV 投与群の 1 例に高度の回転性めまい及び悪心が治験薬の初回投与の 12 日後に発現し、1 日間継続した。これらの TEAE は治験薬と関連ありと判断されたが、TEAE のため治験薬の用量変更には至らなかった（N01258 CSR Listing 7.2）。

2.1.5.4 重症度別の有害事象の要約

部分発作を有する成人てんかん患者の主要な臨床試験

EP0083 試験では、TEAE の重症度はほとんどが軽度（BRV 50mg/日群で 49.0%、BRV 200mg/日群で 48.0%、及び PBO 群で 48.3%）又は中等度（BRV 50mg/日群で 7.3%、BRV 200mg/日群で 10.8%、及び PBO 群で 9.4%）であった。注目すべき点として、PBO 群の 1 例に軽度の腎機能障害が認められた。この TEAE は、Released Milestone Deliverable Data Issue Review Form に記載のとおり、データベースロック後に治験責任医師により取り下げられた。

EP0083 試験の日本人部分集団において、TEAE の重症度は多くが軽度（BRV 50mg/日群で 61.3%、BRV 200mg/日群で 68.8%、及び PBO 群で 52.9%）又は中等度（BRV 50mg/日群で 6.5%、BRV 200mg/日群で 9.4%、及び PBO 群で 8.8%）であった。

EP0083 試験全体で高度の TEAE の発現割合は低く［BRV 50mg/日群で 0.7%（1 例）、BRV 200mg/日群で 1.4%（2 例）、及び PBO 群で 0.7%（1 例）］、2 例以上に認められた高度の PT 別の TEAE はなかった。PBO 群で 1 例に高度のコロナウイルス感染が認められた。BRV 50mg/日群で 1 例に高度の溺死が認められ、死亡に至った。BRV 200mg/日群で 1 例に高度の尿管結石、1 例にパートナーの自然流産が認められた。コロナウイルス感染、尿管結石、及びパートナーの自然流産は EP0083 試験の日本人被験者に認められた。

N01358 試験では、日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の AE が発現し、すべて重症度は軽度であった。

Pool S1 では、TEAE の重症度はほとんどが軽度（BRV 群全体で 36.5%及び PBO 群で 35.9%）又は中等度（BRV 群全体で 26.5%及び PBO 群で 22.0%）であった。BRV 群全体で 5.4%（59 例）、及び PBO 群で 4.1%（19 例）に高度の TEAE が認められた。計画された投与量範囲（BRV

50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び高度の TEAE の発現割合の間に明らかな関連はなかった。高度の TEAE は、SOC の「神経系障害」が最もよくみられた。BRV 群全体でよくみられた SOC の「神経系障害」における PT 別の高度の TEAE 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。

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

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、TEAE の重症度は多くが軽度（54.6%）又は中等度（21.7%）であった。EP0085 試験の日本人部分集団では、TEAE の重症度は多くが軽度（56.8%）又は中等度（27.3%）であった。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、全体で、高度の TEAE は 2.9%（6 例）に認められ、このうち 5 例は日本人被験者であった（日本人部分集団の 3.8%）。PT 別の高度の 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（0.5%、それぞれ個別の被験者）であり、このうち脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、及び自殺企図は日本人被験者に認められた（日本人部分集団の各 0.8%）。すべての高度の TEAE が重篤であった。BRV と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、BRV の投与中止に至り、治験責任医師の判断により試験が中止された。BRV の投与中止又は試験の中止に至ったその他の高度の TEAE はなかった。高度の自殺企図は、治験薬と関連なしと判断されたが、BRV の投与中止に至り、治験実施計画書からの逸脱により試験が中止された。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点では、TEAE の重症度は多くが軽度（56.5%）又は中等度（28.5%）であり、高度の TEAE は 3.9%（8 例）に認められた。第 1 回データカットオフ後に新たに発現した高度の 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［各 1 例（0.5%）］であり、コロナウイルス感染、てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎は同一の被験者に発現し、高度の TEAE の発現はいずれも日本人被験者に認められた。すべての高度の TEAE が重篤であった。新たに発現した高度の TEAE は BRV と関連なしと判断され、BRV の投与中止又は試験の中止に至った事象はなかった。

N01379 試験の日本人被験者 7 例のうち 6 例に 75 件の TEAE が認められた。TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度であった。1 例に創傷感染の SAE が認められ、重症度は高度であった。この TEAE は治験薬と関連なしと判断され、試験の中止に至らなかった。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験では、TEAE の重症度はすべて軽度（50.0%、5 例）又は中等度（10.0%、1 例）であった。高度の TEAE は認められなかった。

N01258 試験では、TEAE の重症度は多くが軽度であり、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 66.7%及び 56.6%、BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 67.3%及び 55.8%であった。BRV IV 切替え投与群及び BRV 急速 IV 投与群の 1 例に高度の回転性めまい及び悪心が治験薬の初回投与の 12 日後に発現し、1 日間継続した。これらの TEAE は治験薬と関連ありと判断されたが、TEAE のため治験薬の用量変更には至らなかった。

2.1.6 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された AE は、治験責任医師により治験薬と関連あり（AE を関連あり、関連なしと分類する試験）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（AE を関連なし、おそらく関連なし、どちらともいえない、おそらく関連あり又は関連ありと分類する試験）と分類された TEAE である。治験薬との関連が不明の TEAE は、治験薬と関連ありと判断した。

本申請に含まれる全主要な臨床試験及び安全性併合解析対象集団である Pool S1 の治験薬と関連ありと判断された TEAE を要約した。

2.1.6.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.1.6.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 2-20 に示した。EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合（SS）を EP0083 CSR Table 9.18.1 に示した。

表 2-20 全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（EP0083 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
Any IMP-related TEAE	30 (20.1)	40 (26.5)	59 (39.9)	99 (33.1)
神経系障害	20 (13.4)	29 (19.2)	46 (31.1)	75 (25.1)
傾眠	11 (7.4)	14 (9.3)	27 (18.2)	41 (13.7)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)	16 (10.8)	29 (9.7)
頭痛	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
協調運動異常	0	0	3 (2.0)	3 (1.0)
痙攣発作	3 (2.0)	0	3 (2.0)	3 (1.0)
臨床検査	4 (2.7)	5 (3.3)	5 (3.4)	10 (3.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	3 (2.0)	3 (1.0)
胃腸障害	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
悪心	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: All study periods does not include the Open-Label Temporary Period.
Data source: EP0083 CSR Table 9.18.1

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 50mg/日群で 26.5%（40 例）、BRV 200mg/日群で 39.9%（59 例）、及び PBO 群で 20.1%（30 例）であった。BRV 50mg/日群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE）は、傾眠及び浮動性めまい（それぞれ 9.3%及び 8.6%）であった。PBO 群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠、浮動性めまい、及び痙攣発作（それぞれ 7.4%、3.4%、及び 2.0%）であった。BRV 200mg/日群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠（18.2%）、浮動性めまい

（10.8%）、頭痛、協調運動異常、痙攣発作、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び悪心（各 2.0%）であった。

よくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち、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。

日本人部分集団

全試験期間を通じて、EP0083 試験の日本人被験者の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 29.0%（9 例）、BRV 200mg/日群で 59.4%（29 例）、及び PBO 群で 14.7%（5 例）であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群でよくみ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%）であり、2 例超に認められたその他の TEAE はなかった。PBO 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は傾眠（11.8%）であり、2 例以上に認められたその他の TEAE はなかった。

N01358 試験の被験者別の全 AE の一覧は、日本人被験者は N01358 CSR Listing 7.2.JA に、全被験者は 2.1.6.1.2 項の Pool S1 の一部として示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例のうち、PBO 群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された AE である傾眠が 1 件発現した。

2.1.6.1.2 Pool S1

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 の治験薬と関連ありと判断された TEAE（Pool S1）を ISS Table 5.4.2.1.1.J に示した。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE の要約（Pool S1）を表 2-21 に示した。

表 2-21　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（Pool S1）

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	20mg (N=199) n (%)	50mg (N=200) n (%)	100mg (N=353) n (%)	200mg (N=250) n (%)	≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
At least 1 event	139 (30.3)	44 (45.4)	71 (35.7)	94 (47.0)	141 (39.9)	109 (43.6)	344 (42.8)	459 (41.8)
神経系障害	82 (17.9)	33 (34.0)	38 (19.1)	62 (31.0)	88 (24.9)	84 (33.6)	234 (29.1)	305 (27.8)
傾眠	38 (8.3)	13 (13.4)	17 (8.5)	20 (10.0)	51 (14.4)	39 (15.6)	110 (13.7)	140 (12.7)
浮動性めまい	23 (5.0)	10 (10.3)	13 (6.5)	18 (9.0)	26 (7.4)	33 (13.2)	77 (9.6)	100 (9.1)
頭痛	18 (3.9)	4 (4.1)	6 (3.0)	18 (9.0)	10 (2.8)	10 (4.0)	38 (4.7)	48 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (6.5)	3 (3.1)	20 (10.1)	18 (9.0)	29 (8.2)	28 (11.2)	75 (9.3)	98 (8.9)
疲労	12 (2.6)	3 (3.1)	16 (8.0)	14 (7.0)	22 (6.2)	26 (10.4)	62 (7.7)	81 (7.4)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event

Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that Treatment Period.

Note: A TEAE was considered to be related to IMP if the relationship to IMP was related for studies for which AEs were classified as related or unrelated, or the relationship was possible, probable, or highly probable for other studies. Unspecified relationship was assumed to be related.

Data source: ISS Table 5.4.2.1.1.J

Pool S1 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 41.8%（459 例）及び PBO 群で 30.3%（139 例）であった。計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の全体の発現割合の間に明らかな関連はなかった。BRV 群全体でよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE 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。計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び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があった。

2.1.6.2 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における治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.1.6.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 2-22 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団で治験薬と関連ありと判断された試験期間別の TEAE（SS）をそれぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.6.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.6.2 に示した。

表 2-22　第 1 回データカットオフ時点のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any BRV-related TEAE	18 (33.3)	29 (25.9)	47 (28.3)	1 (14.3)	10 (29.4)	58 (28.0)
胃腸障害	4 (7.4)	3 (2.7)	7 (4.2)	0	3 (8.8)	10 (4.8)
悪心	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
口内炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
嘔吐	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
下痢	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
歩行障害	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	1 (2.9)	4 (1.9)
臨床検査	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	0	2 (5.9)	4 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (5.6)	1 (0.9)	4 (2.4)	0	1 (2.9)	5 (2.4)
食欲減退	3 (5.6)	0	3 (1.8)	0	1 (2.9)	4 (1.9)
神経系障害	11 (20.4)	14 (12.5)	25 (15.1)	0	6 (17.6)	31 (15.0)
浮動性めまい	5 (9.3)	3 (2.7)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
傾眠	10 (18.5)	4 (3.6)	14 (8.4)	0	5 (14.7)	19 (9.2)
頭痛	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
痙攣発作	1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	0	4 (1.9)
精神障害	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	0	4 (11.8)	9 (4.3)
易刺激性	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	4 (11.8)	5 (2.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
腎機能障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.8)	2 (1.2)	1 (14.3)	0	3 (1.4)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of "related" or those with missing responses.
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: If a participant reported the same event with different relationship assessments, the participant was counted under both related and not related.
Note: One participant had 3 serious TEAEs of dizziness, headache, and vomiting during EP0118 that were also recorded during EP0085.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.6.1

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で、全体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。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した 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。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点で、日本人被験者で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。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠［14.4%（19 例）］、浮動性めまい［4.5%（6 例）］、及び易刺激性［3.8%（5 例）］であった（EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.6.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 2-23 に示した。

表 2-23　第 2 回データカットオフ時点のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any BRV-related TEAE	20 (37.0)	29 (25.9)	49 (29.5)	1 (14.3)	10 (29.4)	60 (29.0)
胃腸障害	4 (7.4)	3 (2.7)	7 (4.2)	0	3 (8.8)	10 (4.8)
悪心	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
口内炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
嘔吐	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
下痢	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	1 (2.9)	8 (3.9)
歩行障害	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	1 (2.9)	4 (1.9)
臨床検査	3 (5.6)	1 (0.9)	4 (2.4)	0	2 (5.9)	6 (2.9)
肝機能検査異常	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	1 (2.9)	6 (2.9)
食欲減退	3 (5.6)	0	3 (1.8)	0	1 (2.9)	4 (1.9)
神経系障害	11 (20.4)	15 (13.4)	26 (15.7)	0	6 (17.6)	32 (15.5)
傾眠	10 (18.5)	4 (3.6)	14 (8.4)	0	5 (14.7)	19 (9.2)
浮動性めまい	5 (9.3)	4 (3.6)	9 (5.4)	0	1 (2.9)	10 (4.8)
痙攣発作	1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	0	4 (1.9)
頭痛	2 (3.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
精神障害	2 (3.7)	3 (2.7)	5 (3.0)	0	4 (11.8)	9 (4.3)
易刺激性	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	4 (11.8)	5 (2.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
腎機能障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of "related" or those with missing responses.
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: If a participant reported the same event with different relationship assessments, the participant was counted under both related and not related.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.6.1

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で、全体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。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の 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（表 2-23）。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で、日本人被験者で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。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠［14.4%（19 例）］、浮動性めまい［4.5%（6 例）］、及び易刺激性［3.8%（5 例）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.6.2）。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者別の全 TEAE の一覧は N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA に示した。N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち 6 例に 75 件の TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は浮動性めまい及び傾眠（1 例の同一被験者）並びに傾眠（個別の 2 例）であり、3 例に 4 件認められた。

2.1.6.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.1.6.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の治療期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を EP0118 CSR Table 7.4 に示した。

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（EP0118 CSR Listing 3.2）。これらの TEAE の詳細は 2.1.2.3.1 項及び表 2-11 に示した。

2.1.6.3.2 N01258 試験

N01258 試験の評価期間中、5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS IV）を BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別に表 2-24 に示した。N01258 試験の評価期間中の BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別の全体の治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS IV）を N01258 CSR Table 9.5.4.J に示した。

表 2-24 評価期間中に 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（N01258 試験、SS IV）

MedDRA v18.1 SOC PT	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
Any IMP-related TEAE	30 (58.8)	27 (50.9)	30 (57.7)	27 (51.9)
神経系障害	21 (41.2)	20 (37.7)	23 (44.2)	18 (34.6)
傾眠	11 (21.6)	12 (22.6)	10 (19.2)	13 (25.0)
浮動性めまい	6 (11.8)	2 (3.8)	5 (9.6)	3 (5.8)
味覚異常	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0

MedDRA v18.1 SOC PT	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.8)	8 (15.1)	7 (13.5)	5 (9.6)
疲労	2 (3.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; iv=Intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants in the Safety iv Population reporting a TEAE for the iv Evaluation Period.
Note: Percentages were relative to the number of participants in the Safety iv Population.
Data source: N01258 CSR Table 9.5.4.J

評価期間中の治験薬と関連ありと判断された TEAE の全体の発現割合及び種類は、BRV IV 新規投与群若しくは BRV IV 切替え投与群、又は BRV 急速 IV 投与群若しくは BRV 点滴 IV 投与群の間で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は SOC の「神経系障害」が最もよくみられ、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 41.2%及び 37.7%、及び BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 44.2%及び 34.6%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 新規投与群及び 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 投与群及び 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%）。

2.1.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象の要約

部分発作を有する成人てんかん患者の主要な臨床試験

EP0083 試験の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 50mg/日群で 26.5%、BRV 200mg/日群で 39.9%、及び PBO 群で 20.1%であった。BRV 50mg/日群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE）は、傾眠及び浮動性めまい（それぞれ 9.3%及び 8.6%）であった。BRV 200mg/日群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠（18.2%）、浮動性めまい（10.8%）、頭痛、協調運動異常、痙攣発作、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び悪心（各 2.0%）であった。PBO 群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠、浮動性めまい、及び痙攣発作（それぞれ 7.4%、3.4%、及び 2.0%）であった。

EP0083 試験の日本人部分集団では、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 50mg/日群で 29.0%、BRV 200mg/日群で 59.4%、及び PBO 群で 14.7%であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群でよくみ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%）であり、2 例超に認められたその他の TEAE はなかった。PBO 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は傾眠（11.8%）であり、2 例以上に認められたその他の TEAE はなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例のうち、PBO 群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された AE である傾眠が 1 件発現した。

Pool S1 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 41.8%及び PBO 群で 30.3%であった。計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の全体の発現割合の間に明らかな関連はなかった。BRV 群全体でよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE 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。計画された投与量範囲（BRV 50mg/日から BRV 200mg/日）において、BRV 投与量及び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があった。

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

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%であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE）は、傾眠（9.2%）、浮動性めまい（4.3%）、及び易刺激性（2.4%）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部分集団では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠（14.4%）、浮動性めまい（4.5%）、及び易刺激性（3.8%）であった。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点で、全体で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 29.0%であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠（9.2%）、浮動性めまい（4.8%）、及び易刺激性（2.4%）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、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE は、傾眠（14.4%）、浮動性めまい（4.5%）、及び易刺激性（3.8%）であった。

N01379 試験の日本人被験者 7 例のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE は浮動性めまい及び傾眠（1 例の同一被験者）並びに傾眠（個別の 2 例）であり、3 例に 4 件認められた。

BRV 静注用製剤を使用した試験

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 の全体の発現割合及び種類は、BRV IV 新規投与群若しくは BRV IV 切替え投与群、又は BRV 急速 IV 投与群若しくは BRV 点滴 IV 投与群の間で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は SOC の「神経系障害」が最もよくみられ、BRV IV 新規投与群及び BRV IV 切替え投与群でそれぞれ 41.2%及び 37.7%、及び BRV 急速 IV 投与群及び BRV 点滴 IV 投与群でそれぞれ 44.2%及び 34.6%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 新規投与群及び 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 投与群及び 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%）。

2.1.7 死亡

2023年1月14日時点で、BRVの臨床開発プログラムを通じて、BRVの投与を受けた被験者計58例の死亡が認められた。

- 成人てんかん患者に対する併用療法の第II/III相臨床試験で計43例に死亡に至ったTEAEが認められた
- BRVの臨床開発プログラムを通じて、ウンフェルリヒト・ルントボルグ病患者に対する臨床試験で計7例に死亡に至ったTEAEが認められた
- 単剤療法へ転換した試験で1例に死亡に至ったTEAEが認められた
- 小児に対する試験で計7例に死亡に至ったTEAEが認められた

死亡に至ったTEAEは、表1-1に要約した適応症を裏付ける主要な臨床試験、安全性併合解析対象集団であるPool S1、及び参考試験であるN01258試験のすべての被験者について要約した。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。

すべての死亡した被験者について、SAEの詳細が記述された。Pool S1に含まれる詳細が求められた被験者のハイパーリンクのついた一覧はISS Attachment 2に示した。被験者が参加した試験の各CSR内のSAEの詳細へのリンクは、2.2項を参照。

Pool S1では、安全性併合データベースにデータを統合する臨床カットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性併合データベースの安全性データカットオフ）までに報告された死亡に関する追加の情報も統合した。

2.1.7.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における死亡

2.1.7.1.1 EP0083試験及びN01358試験（日本人被験者7例）

EP0083試験で、BRV 50mg/日群の1例に死亡に至るTEAEである溺死が発現し、重篤かつ高度であり、治験薬と関連なしと判断された（表2-25）。

表 2-25　死亡に至った TEAE を認めた被験者（EP0083 試験）

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group	AE (PT/RT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	M/2[redacted]/ Asian	BRV 50mg/day	溺死	+1	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; M=male; PT=Preferred Term; RT=reported term; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: TEAEs were those with onset at the time of or after first dose of IMP.
a Relative day: numbers with no prefix are days from first dose +1; '+' prefixed numbers are XX days since last dose.
Data source: EP0083 CSR Listing 7.3

日本人部分集団

EP0083 試験の日本人被験者では死亡は認められなかった（EP0083 CSR Table 9.1.1）。

N01358 試験の日本人被験者別の全 AE の一覧は N01358 CSR Listing 7.2.JA に示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例に、死亡に至った AE は認められなかった。

2.1.7.1.2 Pool S1

死亡に至った TEAE を認めた被験者の一覧（Pool S1）を表 2-26 に示した。すべての死亡の詳細については各臨床試験の CSR に示した。

表 2-26　死亡に至った TEAE を認めた被験者（Pool S1）

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group	AE (PT/RT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
N01252									
[redacted]	M/6[redacted]/Asian	PBO	敗血症/敗血症	+38	1	Unlikely/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
N01253									
[redacted]	F/1[redacted]/other	BRV 20mg/day	気管支吸引/気管支吸引	+1	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
			呼吸不全/呼吸不全	+1	1	Possible/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
[redacted]	F/2[redacted]/White	BRV 50mg/day	脳低酸素症/てんかんによる低酸素脳症	+14	2	Possible/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
N01358									
[redacted]	M/1[redacted]/White	BRV 200mg/day	てんかんにおける原因不明の突然死/てんかんにおける原因不明の突然死	+1	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
[redacted]	M/3[redacted]/White	BRV 200mg/day	死亡/死亡	+9	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal

BRV=Brivaracetam; DT=Down-Titration Period; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; RT=reported term; SAE=Serious adverse event; T=Treatment Period; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
a Day of onset relative to first dose of IMP (PBO or BRV); '+' prefixed numbers are days since last dose.
Data source: ISS Table 5.10.2.1, N01252 CSR Listing 3.2:1.J, N01253 CSR Listing 3.2:1.1.J, N01358 CSR Listing 7.4.J

Pool S1 では、5 例に 6 件の死亡に至った TEAE が認められ、いずれも重篤及び高度であった。

- N01252 試験では、PBO 群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である敗血症が認められ、治験薬とおそらく関連なしと判断された。
- N01253 試験では、BRV 20mg/日群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である気管支吸引が認められ、治験薬と関連なしと判断された。同一被験者にもう 1 件の死亡に至った TEAE である呼吸不全が認められ、治験薬との関連はどちらともいえないと判断された。BRV 50mg/日群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である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、BRV 200mg/日群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE であるてんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）、もう 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である死亡が認められた。いずれの TEAE も治験薬と関連なしと判断された。

2.1.7.2 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における死亡

2.1.7.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験では死亡は認められなかった（表 2-3、表 2-4）。

N01379 試験の部分発作を有するすべての被験者及びその他の全種類の発作を有するすべての被験者の、被験者別の死亡に至った AE の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 9.4.1 及び N01379 CSR Addendum Listing 9.4.2 に示した。N01379 試験の日本人被験者 7 例に死亡に至った AE は認められなかった。

2.1.7.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における死亡

2.1.7.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験では死亡は認められなかった（表 2-5）。

2.1.7.3.2 N01258 試験

N01258 試験では死亡は認められなかった（表 2-6）。

2.1.7.4 死亡の要約

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

EP0083 試験では、BRV 50mg/日群の 1 例に死亡に至る TEAE である溺死が発現し、重篤かつ高度であり、治験薬と関連なしと判断された。日本人被験者では死亡は認められなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例に、死亡は認められなかった。

Pool S1 では、5 例に 6 件の死亡に至った TEAE が認められ、いずれも重篤及び高度であった。N01252 試験では、PBO 群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である敗血症が認められ、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 1 件の死亡に至った TEAE である気管支吸引が認められ、治験薬と関連なしと判断された。同一被験者にもう 1 件の死亡に至った TEAE である呼吸不全が認められ、治験薬との関連はどちらともいえないと判断された。BRV 50mg/日群の 1 例に 1 件の死亡に至った TEAE である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。

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

EP0085 試験では死亡は認められず、N01379 試験の日本人被験者 7 例に死亡は認められなかった。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験及び N01258 試験では死亡は認められなかった。

SUDEP

Ryvlin et al（2011）により提案された方法論を用いて、2015 年のグローバル申請の一部として報告された死亡症例を検討し、SUDEP であることが明確な症例（definite）、可能性の高い症例（probable）、及び可能性のある症例（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。

「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。」

予期しないという用語は、（てんかんを除いて）適度に健康であり、通常の活動及び良好な状況下で明らかな医学的要因なしに起きた死亡を示す。SUDEP は前述した定義を満たす場合 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 SUDEP 事象の更なる詳細は ISS Section 6.8.6.1 に示した。2015 年のグローバル申請資料に示した結果に含まれる症例は、BRV 曝露期間が計 5558 人年であった。SUDEP 事象を以下に示した。

- 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

前述した事象を認めた被験者のうち 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。BRV 曝露期間は 4.3 週間から 65.5 ヵ月まで多様であった。5 件が BRV 曝露期間の初めの 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に対する併用療法として BRV 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既知であり、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。特に、BRV の thorough QT 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。

一方、BRV プログラムで認められた SUDEP の発現割合は、他の AED 開発プログラムやコミュニティベースの疫学研究の報告範囲内である。BRV プログラムにおける SUDEP の発現割合と疫学研究のデータ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 との関連が懸念される兆候はなかった。

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。うち 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。いずれの被験者も治験薬以外の AED を複数使用していた。いずれの被験者も事象の発現前に治験薬を長期間投与しており、1 件目は 20 ヵ月、2 件目は 24 ヵ月、及び 3 件目は 83.9 ヵ月であった。以上のことから、BRV が事象を誘発した可能性は低いことが示唆される。2 件目では、被験者は事象が発現する 8 ヵ月前に BRV の投与を中止していた。てんかん重積状態による死亡の更なる詳細は、ISS Section 6.8.6.2 に示した。

本申請において部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法として BRV 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。

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 件認められた。当初他の 1 件が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。ウンフェルリヒト・ルントボルグ病と診断されたこの被験者の件について、UCB は自殺既遂であると考え続けている。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件が他に 2 件あった。これらの事象の更なる詳細は ISS Section 6.8.6.2 及び ISS Section 6.12.1.1 に示した。

本申請において部分発作を有する成人てんかん患者の併用療法として BRV 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。

2.1.8 重篤な有害事象

SAE（重篤な TEAE）は、表 1-1 に要約した適応症を裏付ける主要な臨床試験、安全性併合解析対象集団である Pool S1、及び参考試験である N01258 試験のすべての被験者について要約した。

SAE の詳細が求められた Pool S1 の被験者の一覧は、SAE の詳細の目次（ISS Attachment 2）に示した。更に、被験者の詳細は、被験者が参加した試験の各 CSR 内に示した（2.2 項）。

Pool S1 では、安全性併合データベースにデータを統合する臨床カットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（安全性併合データベースの安全性データカットオフ）までに報告された死亡に関する追加の情報も統合した。

2.1.8.1 部分発作を有する成人てんかん患者の主要な併用療法試験における重篤な有害事象

2.1.8.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験のすべての SAE（SS）を表 2-27 に示した。EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の投与群別の SAE（SS）は EP0083 CSR Table 9.3.1 に示した。注目すべき点として、死亡に至った SAE である溺死が表 2-27 に含まれ、2.1.7.1.1 項で先に言及した。

表 2-27 すべての SAE（EP0083 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
Any serious TEAE	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
溺死	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
発熱	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
発作後精神病	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
尿管結石	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
社会環境	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
パートナーの自然流産	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	0	0
コロナウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Adverse events that occurred during the Open-Label Temporary Period are not included.
Data source: EP0083 CSR Table 9.3.1

治療期間中に SAE を認めた被験者の一覧（EP0083 試験）を表 2-28 に示した。EP0083 試験でスクリーニングされた全被験者の、被験者別の全 SAE の一覧を EP0083 CSR Listing 7.3 に示した。

表 2-28　治療期間中に SAE を認めた被験者（EP0083 試験）

Participant number	Gender/ age/ race	Treatment group	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/5[redacted]/ Asian	PBO	コロナウイルス感染	8	65	Not related/ severe	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ Asian	BRV 50mg/day	発作後精神病	86	19	Not related/ mild	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Asian	BRV 50mg/day	溺死	+1	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
[redacted]	M/3[redacted]/ Asian	BRV 200mg/day	発熱	65	18	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ Asian	BRV 200mg/day	大腸ポリープ	25	15	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Asian	BRV 200mg/day	尿管結石	24	22	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Asian	BRV 200mg/day	パートナーの自然流産	39	44	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved

BRV=Brivaracetam; COVID-19=corona virus disease 2019; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SAE=Serious adverse event; TEAE=Treatment-emergent adverse events

Note: TEAEs were those with onset at the time of or after the first doe of IMP.

a Relative day: numbers with no prefix are days from first dose +1; '+' prefixed numbers are XX days since last dose.

Data source: EP0083 CSR Listing 7.3

全体で、試験期間中の SAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 1.3%（2 例）、BRV 200mg/日群で 2.7%（4 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、試験期間中に消失した。治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった。

日本人部分集団

EP0083 試験の日本人被験者の試験期間中の SAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 3.2%（1 例）、BRV 200mg/日群で 12.5%（4 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（EP0083 CSR Table 9.3.1）。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 はなかった（EP0083 CSR Listing 7.3）。

N01358 試験の日本人被験者の被験者別の全 AE の一覧は N01358 CSR Listing 7.2.JA、N01358 試験の SAE を認めた全被験者の被験者別の一覧は Pool S1 の一部として 2.1.8.1.2 項に示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例に認められた AE はいずれも重篤ではなかった。

2.1.8.1.2 Pool S1

投与群別のすべての SAE（Pool S1）を表 2-29 に示した。死亡に至った SAE も表 2-29 に含まれ、これらの SAE については 2.1.7.1.2 項で先に言及した。SAE を認めた被験者の一覧（Pool S1）を表 2-30 に示した。

表 2-29 すべての SAE（Pool S1）

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	20mg (N=199) n (%)	50mg (N=200) n (%)	100mg (N=353) n (%)	200mg (N=250) n (%)	≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
At least 1 event	13 (2.8)	1 (1.0)	2 (1.0)	6 (3.0)	9 (2.5)	9 (3.6)	24 (3.0)	27 (2.5)
心臓障害	3 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
狭心症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
胸痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
死亡	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
評価不能の事象	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
気管支炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
限局性感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
肺炎	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.8)	4 (0.5)	5 (0.5)
転倒	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
顎の骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎挫傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脂質異常症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	 20mg (N=199) n (%)	 50mg (N=200) n (%)	 100mg (N=353) n (%)	 200mg (N=250) n (%)	 ≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸腺腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (1.1)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.8)	6 (0.7)	7 (0.6)
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
てんかん重積状態	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
健忘	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
痙攣発作	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
群発発作	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
失神	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (<0.1)
てんかん	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.6)	5 (0.5)
適応障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
精神病性障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
心因性発作	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血管障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血腫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SAE=Serious adverse event; SOC=System Organ Class
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: n=number of participants reporting a treatment-emergent SAE in the treatment period.
Data source: ISS Table 5.5.1.1.J

表 2-30　SAE を認めた被験者の一覧（Pool S1）

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group/dose at onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
N01252									
[redacted]	M/4[redacted]/ White	PBO/NA	痙攣発作	50	1	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ White	PBO/NA	痙攣発作	77	2	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ White	PBO/NA	痙攣発作	66	1	None/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		PBO/NA	痙攣発作	78	1	None/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/5[redacted]/ White	PBO/NA	狭心症	6	13	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/1[redacted]/Asian	PBO/NA	妊娠	61	23	None/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/6[redacted]/Asian	PBO/ NA	敗血症	91	1	Unlikely/ severe	Serious	Drug permanentl y discontinue d	Fatal
[redacted]	M/3[redacted]/ White	BRV 20mg/day/ BRV 20mg/day	顎の骨折	59	40	None/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/2[redacted]/ White	PBO/ NA	自然流産	98	4	Unlikely/mod erate	Serious	Dose not changed	Resolved
			腟出血	98	4	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/4[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 50mg/day	痙攣発作	88	13	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			健忘	89	55	None/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/5[redacted]/ White	BRV/ 50mg/day/ NA	全身性強直性間代性発作	23	2	Possible/ severe	Serious	Not applicable	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 50mg/day	びらん性胃炎	47	46	Unlikely/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group/dose at onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/3[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 35mg/day	精神病性障害	35	24	Probable/ severe	Serious	Drug permanently discontinued	Ongoing
[redacted]	F/4[redacted]/ White	BRV 100mg/day/ BRV 100mg/day	てんかん重積状態	49	2	Unlikely/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/2[redacted]/ Asian	BRV 100mg/day/ BRV 100mg/day	上腕骨骨折	62	24	Unlikely/ severe	Serious	Dose not changed	Ongoing
N01253									
[redacted]	M/4[redacted]/ White	BRV 5mg/day/ 0	肺炎	67	4	Unlikely/ moderate	Serious	Drug temporary discontinued	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ White	BRV 20mg/day/ NA	気管支痙攣	3	1	Highly probably/ severe	Serious	Drug permanently discontinued	Resolved
[redacted]	M/6[redacted]/ White	BRV 20mg/day/ BRV 10mg/day	失神	24	2	Unlikely/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/1[redacted]/ Other	BRV/ 20mg/day/ NA	気管支吸引	101	1	None/ severe	Serious	Drug permanently discontinued	Fatal
			呼吸不全	101	1	Possible/ severe	Serious	Drug permanently discontinued	Fatal
[redacted]	F/6[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 50mg/day	気管支炎	1	68	Unlikely/ severe	Serious	Not applicable	Resolved with sequelae

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group/dose at onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
		BRV 50mg/day/ NA	腹痛	48	21	Unlikely/ severe	Serious	Not applicable	Ongoing
			疼痛	48	21	Unlikely/ severe	Serious	Not applicable	Ongoing
			嘔吐	52	4	Unlikely/ severe	Serious	Not applicable	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 25mg/day	胸痛	31	1	None/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			呼吸困難	31	1	None/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/3[redacted]/ White	BRV 50mg/day/ BRV 25mg/day	全身性強直性間代性発作	13	1	Unlikely/ severe	Serious	Drug permanentl y discontinue d	Resolved
[redacted]	F/2[redacted]/ White/	BRV/ 50mg/day/ NA	脳低酸素症	95	2	Possible/ severe	Serious	Drug permanentl y discontinue d	Fatal
N01358									
[redacted]	M/4[redacted]/ White	PBO/ NA	肺炎	37	11	Not related/ severe	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ White	PBO/ NA	評価不能の事象	36	2	Related/ severe	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/3[redacted]/ Black or African American	PBO/ NA	ウイルス性髄膜炎	+27	22	Not related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/6[redacted]/ White	PBO/ NA	冠動脈狭窄	9	16	Not related/ severe	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ White	PBO/ NA	鎖骨骨折	11	2	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/White	PBO/ NA	胸腺腫	74	8	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ White	PBO/ NA	てんかん	34	1	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ White	PBO/ NA	全身性強直性間代性発作	39	1	Related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group/dose at onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	M/2[redacted]/ Asian	PBO/ NA	関節脱臼	83	—	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolving
[redacted]	F/5[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 100mg/day	精神病性障害	22	3	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	F/3[redacted]/ Other	BRV/ 100mg/day/ NA	激越	+5	3	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	F/7[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 50mg/day	転倒	6	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
			血腫	6	12	Not related/ moderate	Serious	NA	Resolved
			腎挫傷	6	16	Not related/ severe	Serious	NA	Resolved
			肋骨骨折	6	125	Not related/ severe	Serious	NA	Resolved
[redacted]	F/2[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 100mg/day	適応障害	5	10	Not related/ moderate	Serious	Dose note changed	Resolved
[redacted]	F/3[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 100mg/day	てんかん重積状態	51	6	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ NA	てんかん精神病	+5	24	Related/ moderate	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 100mg/day	急性心筋梗塞	23	19	Not related/ moderate	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	M/4[redacted]/ White	BRV/ 100mg/day/ BRV 50mg/day	心因性発作	3	5	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	F/3[redacted]/White	BRV/ 200mg/day/ BRV 150mg/day	適応障害	9	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved

Participant number	Gender/age/ race	Treatment group/dose at onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/5[redacted]/ White	BRV/ 200mg/day/ BRV 200mg/day	限局性感染	51	8	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/White	BRV 200mg/day/ NA	てんかんにおける原因不明の突然死	+1	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
[redacted]	M/3[redacted]/White	BRV 200mg/day/ NA	死亡	+9	1	Not related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Fatal
[redacted]	M/4[redacted]/ Other	BRV/ 200mg/day/ BRV 200mg/day	転倒	27	81	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
			頭蓋脳損傷	69	39	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/White	BRV/ 200mg/day/ BRV 200mg/day	転倒	66	1	Related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
			上腕骨骨折	66	19	Related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/2[redacted]/ White	BRV/ 200mg/day/ BRV 200mg/day	群発発作	74	5	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Asian	BRV/ 200mg/day/ BRV 200mg/day	全身性強直性間代性発作	72	1	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved

BRV=Brivaracetam; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; NA=not applicable; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SAE=Serious adverse event; —=missing
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Includes treatment-emergent SAEs reported during the Treatment Period, Down-Titration Period, and/or Study-Drug Free Period.
a Day of onset relative to first dose of IMP (PBO or BRV); numbers with no prefix are days from first dose +1 and numbers with a "+" prefix are days since last dose.
Data source: N01252 CSR Listing 3.2:1.J, N01253 CSR Listing 3.2:1.1.J, N01358 CSR Listing 7.3.J

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 を認めた被験者の総数に関して、BRV 群間で投与量との明らかな関係性はなかった。

よくみられた SAE は痙攣発作（BRV 50mg/日群で 1 例及び PBO 群で 3 例）、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）、肺炎（BRV 5mg/日群で 1 例及び PBO 群で 1 例）、転倒（BRV 100mg/日群で 1 例及び BRV 200mg/日群で 2 例）、上腕骨骨折（BRV 100mg/日群で 1 例及び BRV 200mg/日群で 1 例）、てんかん重積状態（BRV 100mg/日群で 2 例）、適応障害（BRV 100mg/日群で 1 例及び BRV 200mg/日群で 1 例）、及び精神病性障害（BRV 50mg/日群で 1 例及び BRV 100mg/日群で 1 例）であった。2 例以上に認められたその他の SAE はなかった。

2.1.8.2 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における重篤な有害事象

2.1.8.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点のすべての SAE（SS）を表 2-31 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の SAE（SS）を EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.1.2 に示した。

表 2-31　第 1 回データカットオフ時点のすべての SAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any serious TEAE	3 (5.6)	16 (14.3)	19 (11.4)	4 (57.1)	1 (2.9)	24 (11.6)
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
眼障害	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
白内障	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
眼瞼下垂	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (2.7)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
偶発的過量投与	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳挫傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳振盪	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
挫傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)
骨嚢腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)
神経系障害	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	0	7 (3.4)
運動失調	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
てんかん	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
頭痛	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
痙攣発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
群発発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	3 (2.7)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
自殺企図	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
自殺念慮	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
外科および内科処置	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	3 (42.9)	0	5 (2.4)
脳手術	1 (1.9)	0	1 (0.6)	2 (28.6)	0	3 (1.4)
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events were defined as AEs that had onset on or after the day of first BRV dose in EP0085.
Note: n=number of participants reporting ≥1 serious TEAE within SOC/PT.
Note: One participant had 3 serious TEAEs of dizziness, headache, and vomiting during EP0118 that were also recorded during EP0085.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.1.1

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者の一覧を表 2-32 に示した。EP0085 試験でスクリーニングされた全被験者の、被験者別の全 SAE の一覧を EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3 に示した。

表 2-32　第 1 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者（EP0085 試験）

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 PBO/ 0mg (BRV 200mg on day before AE onset)	嘔吐	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			浮動性めまい	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			頭痛	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 PBO/ BRV 100mg	てんかん	98	3	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			運動失調	100	70	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 75mg	脳挫傷	80	—	Not related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolving
		BRV 150mg	骨嚢腫	337	72	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 200mg	迷走神経刺激装置埋込み	1031	3	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			群発発作	1044	7	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	眼瞼下垂	152	9	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 200mg	眼瞼下垂	348	8	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 200mg	眼瞼下垂	719	8	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	脳梗塞	680	—	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolving
[redacted]	M/3[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 100mg	胆嚢ポリープ	17	276	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/6[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 100mg	白内障	327	66	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	自殺念慮	104	148	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			自殺企図	130	40	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			細菌性胃腸炎	228	7	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 200mg	脳振盪	113	3	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			挫傷	113	3	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 200mg	痙攣発作	+27	30	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	コントロール不良の糖尿病	384	—	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolving
[redacted]	F/5[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 50mg	全身性強直性間代性発作	392	9	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 4550mg	自殺企図	763	52	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/3[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	鼻咽頭炎	215	—	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Not resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	身体疾患による精神障害	223	21	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/7[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 50mg	パーキンソニズム	+27	—	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Not resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	偶発的過量投与	2	3	Related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/3[redacted]/ Japan	N01379/ BRV 200mg	滑液嚢腫	1507	152	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	M/4[redacted]/ Japan	N01379/ 0mg (BRV 200mg day before AE onset)	頭蓋形成	23	29	Not related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/9[redacted]/ Japan	Direct enrollers/ BRV 100mg	洞結節機能不全	135	—	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolving

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; COVID-19=corona virus disease 2019; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; NA=not available; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; TEAE=Treatment-emergent adverse events; —=missing

Note: TEAEs were defined as AEs that had onset on or after the day of first BRV dose in EP0085.

Note: Ongoing AEs originating from EP0118 were recorded in EP0085.

Note: Participant 109-09303 had 3 serious TEAEs of dizziness, headache, and vomiting during EP0118 that were also recorded during EP0085.

Note: Participant 132-09588 had a serious TEAE of suicide attempt by overdose of BRV (see Section 5.5).

a Relative day: numbers with no prefix are days from first dose +1; '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '– –'=missing.

Data source: EP0085 1st Interim CSR Listing 2.1, EP0085 1st Interim CSR Listing 3.1, EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、SAE は全体で 24 例（11.6%）に認められた。最もよくみられた PT 別の SAE は、脳手術［3 例（1.4%）；いずれも後観察期間に認められた（2.1.3.2.2 項）；EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3］及び自殺企図［2 例（1.0%）］であり、2 例以上に認められたその他の PT 別の SAE はなかった。評価期間中に 5 例（2.4%）に認められた SAE 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（EP0118 試験で認められ、EP0085 試験においても記録された）、並びに個別症例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］は、いずれも治験薬と関連ありと判断された（表 2-32 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.3.1）。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は他の被験者に認められなかった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3）。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点では、日本人被験者の 19 例（14.4%）に SAE が認められた。最もよくみられた PT 別の SAE は、脳手術［3 例（2.3%）；いずれも後観察期間に認められた（2.1.3.2.2 項）；EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3］及び自殺企図［2 例（1.5%）］であり、2 例以上に認められたその他の PT 別の SAE はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.3.1）。評価期間中に 3 例（2.3%）に認められた SAE 5 件（同一被験者に認められた嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛、並びに個別症例に認められた脳梗塞及び胆嚢ポリープ）は、いずれも治験薬と関連ありと判断された（表 2-32 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.4.3.2）。脳梗塞及び胆嚢ポリープは他の被験者に認められなかった（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.3）。

試験全体で、評価期間に認められた多くの SAE は重症度が中等度であり、治験薬の投与中断又は中止及び試験中止に至らず、多くの転帰は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、すべての SAE（SS）を表 2-33 に示した。EP0085 試験の全体集団及び日本人部分集団の試験期間別の SAE（SS）を EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.1.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.1.2 に示した。

表 2-33　第 2 回データカットオフ時点のすべての SAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any serious TEAE	3 (5.6)	18 (16.1)	21 (12.7)	4 (57.1)	4 (11.8)	29 (14.0)
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
眼障害	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
白内障	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
眼瞼下垂	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	3 (2.7)	3 (1.8)	0	1 (2.9)	4 (1.9)
コロナウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
毛巣嚢胞	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
上気道感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	2 (5.9)	6 (2.9)
偶発的過量投与	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳挫傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳振盪	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
挫傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
体内異物	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
肩甲骨骨折	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)
骨嚢腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肺腺癌	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
神経系障害	2 (3.7)	6 (5.4)	8 (4.8)	0	1 (2.9)	9 (4.3)
てんかん	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
運動失調	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
頭痛	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
痙攣発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
群発発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
精神障害	0	3 (2.7)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
自殺企図	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
自殺念慮	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
外科および内科処置	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	3 (42.9)	0	5 (2.4)
脳手術	1 (1.9)	0	1 (0.6)	2 (28.6)	0	3 (1.4)
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 serious TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the serious TEAE.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.1.1

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者の一覧を表 2-34 に示した。EP0085 試験でスクリーニングされた全被験者の、被験者別の全 SAE の一覧を EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3 に示した。

表 2-34　第 2 回データカットオフ時点の評価期間中に SAE を認めた被験者（EP0085 試験）

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 PBO/ 0mg (BRV 200mg on day before AE onset)	嘔吐	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			浮動性めまい	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			頭痛	470	8	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 PBO/ BRV 100mg	てんかん	98	3	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			運動失調	100	70	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 75mg	脳挫傷	80	—	Not related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolving
		BRV 150mg	骨嚢腫	337	72	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 200mg	迷走神経刺激装置埋込み	1031	3	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
			群発発作	1044	7	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	眼瞼下垂	152	9	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 200mg	眼瞼下垂	348	8	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 200mg	眼瞼下垂	719	8	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	脳梗塞	680	—	Related/ severe	Serious	Drug withdrawn	Resolving
[redacted]	M/3[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 100mg	胆嚢ポリープ	17	276	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/6[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 100mg	白内障	327	66	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 150mg	自殺念慮	104	148	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			自殺企図	130	40	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			細菌性胃腸炎	228	7	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 50mg/day/ BRV 200mg	脳振盪	113	3	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
			挫傷	113	3	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 100mg	てんかん	329	1	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
		BRV 200mg	てんかん	+17	9	Not related/ moderate	Serious	Drug Withdrawn	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 200mg	痙攣発作	952	30	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/1[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	コントロール不良の糖尿病	384	—	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolving
			毛巣嚢胞	636	7	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/5[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 50mg	全身性強直性間代性発作	392	9	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/2[redacted]/ Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 4550mg	自殺企図	763	52	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted] Japan	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	体内異物	+25	29	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/3[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	上気道感染	215	5	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome
[redacted]	F/6[redacted] China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ 0mg (BRV 200mg on day before AE onset)	肺腺癌	279	7	Not related/ moderate	Serious	Drug Interrupted	Resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	身体疾患による精神障害	223	21	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/7[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	パーキンソニズム	193	—	Related/ moderate	Serious	Dose not changed	Not resolved
[redacted]	F/4[redacted]/ China Mainland	EP0083 BRV 200mg/day/ BRV 100mg	偶発的過量投与	2	3	Related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	M/3[redacted]/ Japan	N01379/ BRV 200mg	滑液嚢腫	1507	152	Not related/ mild	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/4[redacted]/ Japan	N01379/ 0mg (BRV 200mg day before AE onset)	頭蓋形成	23	29	Not related/ moderate	Serious	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	F/2[redacted] Japan	Direct enrollers/ BRV 200mg	肩甲骨骨折	411	61	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	F/4[redacted] Japan	Direct enrollers/ BRV 200mg	てんかん重積状態	250	2	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
			コロナウイルス感染	251	11	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
			誤嚥性肺炎	251	11	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Resolved
[redacted]	M/7[redacted] Japan	Direct enrollers/ BRV 200mg	腰椎骨折	501	—	Not related/ severe	Serious	Dose not changed	Not Resolved
[redacted]	M/9[redacted]/ Japan	Direct enrollers/ BRV 100mg	洞結節機能不全	135	—	Not related/ moderate	Serious	Dose not changed	Resolving

Participant number	Gender/age/ ethnic subgroup	Study group/ total daily dose at AE onset	AE (PT)	Day of onset [a]	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ not serious	Action taken	Outcome

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; COVID-19=corona virus disease 2019; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; NA=not available; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; TEAE=Treatment-emergent adverse events; —=missing

Note: TEAEs were defined as AEs that had onset on or after the day of first BRV dose in EP0085.

Note: Ongoing AEs originating from EP0118 were recorded in EP0085.

a Relative day: numbers with no prefix are days from first dose +1; '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '– –'=missing.

Data source: EP0085 2nd Interim CSR Listing 2.1, EP0085 2nd Interim CSR Listing 3.1, EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点では、SAE は全体で 29 例（14.0%）に認められた。最もよくみられた PT 別の SAE は、脳手術［3 例（1.4%）］、てんかん及び自殺企図［各 2 例（1.0%）］であり、2 例以上に認められたその他の PT 別の SAE はなかった（表 2-33）。評価期間中に治験薬と関連ありと判断された SAE は、5 例（2.4%）に 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、並びに個別症例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）認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.3.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3）。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点では、日本人被験者の 23 例（17.4%）に SAE が認められた。最もよくみられた PT 別の SAE は、脳手術［3 例（2.3%）］及び自殺企図［2 例（1.5%）］であり、2 例以上に認められたその他の PT 別の SAE はなかった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.1.2）。評価期間中に治験薬と関連ありと判断された SAE は、3 例（2.3%）に 5 件（同一被験者に認められた嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛、並びに個別症例に認められた脳梗塞及び胆嚢ポリープ）認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.4.3.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.3）。

N01379 試験の部分発作を有するすべての被験者及び日本人被験者の、被験者別の SAE の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 9.2.1.J 及び N01379 CSR Addendum Listing 9.2.1.JA に示した。

N01379 試験の部分発作を有する日本人被験者 7 例中、1 例に創傷感染の SAE が 1 件認められ、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、転帰は消失であった（N01379 CSR Addendum Listing 9.2.1.JA）。

2.1.8.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における重篤な有害事象

2.1.8.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の治療期間中に認められた SAE（SS）を EP0118 CSR Table 7.5、被験者別のすべての AE の一覧を EP0118 CSR Listing 3.2 に示した。

SAE の発現割合は低く、BRV 200mg/日を投与された 1 例（10.0%）にのみ 3 件の SAE（嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛）が認められた。いずれの SAE も重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与及び試験を中止し、転帰は消失であった（EP0118 CSR Listing 3.2）。これらの 3 件の SAE は表 2-32 に示したとおり EP0085 試験においても記録された。当該被験者に認められた SAE の詳細は、2.2 項に記載された EP0118 CSR に示した。

2.1.8.3.2 N01258 試験

N01258 試験では SAE は認められなかった（表 2-6）。

2.1.8.4 重篤な有害事象の要約

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

EP0083 試験全体で、試験期間中の SAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 1.3%［2 例；1 例は日本人被験者（3.2%）］、BRV 200mg/日群で 2.7%［4 例；全例が日本人被験者（12.5%）］、及び PBO 群で 0.7%［1 例；日本人被験者（2.9%）］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、試験期間中に消失した。治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例に認められた AE はいずれも重篤ではなかった。

Pool S1 において、治療期間中の SAE の発現割合は、BRV 群全体で 2.5%及び PBO 群で 2.8%であった。SAE を認めた被験者の総数に関して、BRV 群間で投与量との明らかな関係性はなかった。

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

EP0085 試験では、SAE は全体で 24 例（11.6%）に認められ、19 例（14.4%）は日本人被験者であった。よくみられた PT 別の SAE は、脳手術［3 例（1.4%）；いずれも日本人被験者（2.3%）に後観察期間に認められた］及び自殺企図［2 例（1.0%）；いずれも日本人被験者（1.5%）］であった。2 例以上に認められたその他の PT 別の SAE はなかった。全体で、評価期間中に個別の 5 例（2.4%）に認められた SAE 7 件は、いずれも治験薬と関連ありと判断され、うち 5 件は日本人被験者 3 例（2.3%）に認められた。嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛は同一日本人被験者に認められた（これらの SAE は EP0118 試験で認められ、EP0085 試験においても記録された）。脳梗塞（日本人被験者）、胆嚢ポリープ（日本人被験者）、パーキンソニズム、及び偶発的過量投与は個別症例に認められた。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は他の被験者に認められなかった。試験全体で、評価期間に認められた多くの SAE は重症度が中等度であり、治験薬の投与中断又は中止及び試験中止に至らず、多くの転帰は消失又は軽快であった。

N01379 試験の日本人被験者 7 例中、1 例に創傷感染の SAE が 1 件認められ、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、転帰は消失であった。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験では SAE の発現割合は低く、BRV 200mg/日を投与された 1 例（10.0%）にのみ 3 件の SAE（嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛）が認められた。これらの SAE は EP0085 試験においても記録された。いずれの SAE も重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与及び試験を中止し、転帰は消失であった。

N01258 試験では SAE は認められなかった。

2.1.9 その他の重要な有害事象

本項では、表 1-1 に要約した適応症を裏付ける主要な臨床試験、安全性併合解析対象集団である Pool S1、及び参考試験である N01258 試験の治験薬の投与中止に至った AE について要約した。

被験者が参加した試験の各 CSR 内の治験薬の投与中止に至った AE の詳細へのリンクは、2.2 項を参照。

2.1.9.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.9.1.1 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における治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.9.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験のすべての治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を表 2-35 に示した。EP0083 試験の全体集団及び日本人部分集団の投与群別の治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）は EP0083 CSR Table 9.5.1 に示した。

表 2-35 すべての治験薬の投与中止に至った TEAE（EP0083 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%)	BRV 50mg/day N=151 n (%)	BRV 200mg/day N=148 n (%)	BRV all N=299 n (%)
Any TEAE	7 (4.7)	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)
眼障害	1 (0.7)	0	0	0
眼充血	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	0	0	0
悪心	1 (0.7)	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
溺死	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	6 (4.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
痙攣発作	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
傾眠	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
てんかん	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	0	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.3)
うつ病	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
易刺激性	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
発作後精神病	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
自殺念慮	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Adverse events that occurred during the Open-Label Temporary Period are not included.
Data source: EP0083 CSR Table 9.5.1

全体で、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 2.6%（4 例）、BRV 200mg/日群で 2.7%（4 例）、及び PBO 群で 4.7%（7 例）であった。PBO 群で多くみられた

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 群全体で最も多くみ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。2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。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記録された（EP0083 CSR Listing 7.2）。

日本人部分集団

EP0083 試験の日本人被験者のうち、BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群、及び PBO 群の各 1 例（それぞれ 3.2%、3.1%、及び 2.9%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。PBO 群の 1 例（2.9%）に痙攣発作が認められた。BRV 50mg/日群の 1 例（3.2%）に発作後精神病、BRV 200mg/日群の 1 例（3.1%）に易刺激性が認められた（EP0083 CSR Table 9.5.1）。日本人部分集団におけるすべての治験薬の投与中止に至った TEAE は、試験の中止にも至った（EP0083 CSR Table 9.19.1）。

N01358 試験の被験者別の全 AE の一覧は、日本人被験者は N01358 CSR Listing 7.2.JA に、全被験者の 2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った AE は 2.1.9.1.1.2 項の Pool S1 の一部として示した。N01358 試験の日本人被験者 7 例に、治験薬の投与中止又は中断に至った AE は認められなかった。

2.1.9.1.1.2 Pool S1

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 の治験薬の投与中止に至った TEAE（Pool S1）を ISS Table 5.6.1.1J に示した。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（Pool S1）を表 2-36 に示した。

表 2-36 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（Pool S1）

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	PBO (N=459) n (%)	BRV dose/day 5mg (N=97) n (%)	 20mg (N=199) n (%)	 50mg (N=200) n (%)	 100mg (N=353) n (%)	 200mg (N=250) n (%)	 ≥50mg (N=803) n (%)	BRV Overall (N=1099) n (%)
At least 1 event	18 (3.9)	9 (9.3)	11 (5.5)	10 (5.0)	27 (7.6)	17 (6.8)	54 (6.7)	74 (6.7)
神経系障害	8 (1.7)	4 (4.1)	2 (1.0)	4 (2.0)	12 (3.4)	11 (4.4)	27 (3.4)	33 (3.0)
痙攣発作	2 (0.4)	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.8)	6 (0.7)	8 (0.7)
精神障害	6 (1.3)	4 (4.1)	4 (2.0)	5 (2.5)	8 (2.3)	3 (1.2)	16 (2.0)	24 (2.2)
うつ病	1 (0.2)	3 (3.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	2 (0.2)	6 (0.5)

BRV=Brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that Treatment Period.
Data source: ISS Table 5.6.1.1.J

Pool S1 全体の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、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 を認めた被験者の総数に関して、BRV 群間で投与量との明らかな関係性はなかった。

概して、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は BRV 投与群間で同程度であった。PBO 群と比較して BRV 群全体で発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、神経系障害（BRV 群全体で 3.0%及び PBO 群で 1.7%）、精神障害（BRV 群全体で 2.2%及び PBO 群で 1.3%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（BRV 群全体で 0.4%及び PBO 群で 0%）であった。

浮動性めまい、痙攣発作、うつ病、疲労、及び頭痛はよくみられた治験薬の投与中止に至った TEAE であり、発現割合は BRV 群全体でそれぞれ 0.8%、0.7%、0.5%、0.5%、及び 0.4%、並びに PBO 群でそれぞれ 0.2%、0.4%、0.2%、0.4%、及び 0%であった（ISS Table 5.6.1.1.J）。

2.1.9.1.2 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における治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.9.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点のすべての治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を表 2-37 に示した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体集団及び日本人部分集団の被験者群別の治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を EP0085 1st Interim CSR Table 6.3.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.3.1.2 にそれぞれ示した。

表 2-37 第 1 回データカットオフ時点の治験薬の投与中止に至った TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
胃腸障害	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
下痢	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
口内炎	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
歩行障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	3 (2.7)	3 (1.8)	0	2 (5.9)	5 (2.4)
痙攣発作	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
傾眠	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	2 (5.9)	3 (1.4)
易刺激性	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
感情不安定	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE leading to permanent discontinuation of IMP within SOC/PT.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.3.1.1

第 1 回データカットオフ時点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。よくみられた PT 別の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、2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の日本人被験者のうち、6 例（4.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。よくみられた 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、2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 6.3.1.2）。

試験全体で、多くの治験薬の投与中止に至った TEAE の重症度は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 1st Interim CSR Listing 5.4）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点のすべての治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を表 2-38 に示した。EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の全体集団及び日本人部分集団の被験者群別の治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を EP0085 2nd Interim CSR Table 6.3.1.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 6.3.1.2 にそれぞれ示した。

表 2-38　第 2 回データカットオフ時点の治験薬の投与中止に至った TEAE（EP0085 試験、SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 PBO N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All participants N=207 n (%)
Any TEAE	0	5 (4.5)	5 (3.0)	0	3 (8.8)	8 (3.9)
胃腸障害	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
下痢	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
口内炎	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (2.9)	2 (1.0)
歩行障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	2 (5.9)	6 (2.9)
痙攣発作	0	2 (1.8)	2 (1.2)	0	0	2 (1.0)
傾眠	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
てんかん	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	2 (5.9)	3 (1.4)
易刺激性	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.0)
感情不安定	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE leading to permanent discontinuation of IMP within SOC/PT.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.3.1.1

第 2 回データカットオフ時点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。よくみられた PT 別の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、2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（表 2-38）。

日本人部分集団

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の日本人被験者のうち、6 例（4.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。よくみられた 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、2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.3.1.2）。

試験全体で、多くの治験薬の投与中止に至った TEAE の重症度は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 2nd Interim CSR Listing 5.4）。

N01379 試験の部分発作を有するすべての被験者の、被験者別の治験薬の投与中止に至った AE の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 9.3.1 に示した。N01379 試験の治験薬の投与中止に至った TEAE を認めた被験者全例の被験者番号を N01379 CSR Addendum Table 12.6.1 に示した。N01379 試験の部分発作を有するすべての日本人被験者の、被験者別の TEAE の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA に示した。

N01379 試験の日本人被験者に治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった。

2.1.9.1.3 BRV 静注用製剤を使用した試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.9.1.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の治療期間中に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を EP0118 CSR Table7.7、被験者別のすべての AE の一覧を EP0118 CSR Listing 3.2 に示した。

嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛の 3 件の SAE が 1 例の治験薬投与開始日の同日に認められ、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与及び試験を中止し、入院後に消失した（EP0118 CSR Listing 3.2）。この被験者に発現した SAE の詳細は 2.2 項に記載の EP0118 CSR に示した。

2.1.9.1.3.2 N01258 試験

N01258 試験の BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法別のすべての治験薬の投与中止に至った TEAE（SS IV）を N01258 CSR Table 9.7.2.J に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE の被験者別の一覧を N01258 CSR Listing 7.4 に示した。

BRV IV 新規投与群の 1 例に、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を中止し、消失した（N01258 CSR Listing 7.4）。

2.1.9.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約

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

EP0083 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 50mg/日群で 2.6%［4 例；日本人被験者 1 例（3.2%）］、BRV 200mg/日群で 2.7%［4 例；日本人被験者 1 例（3.1%）］、及び PBO 群で 4.7%［7 例；日本人被験者 1 例（2.9%）］であった。BRV 群全体で最も多くみ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。PBO 群で最も多くみ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。2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。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記録された。

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

Pool S1 全体の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、BRV 群全体で 6.7%及び PBO 群で 3.9%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を認めた被験者の総数に関して、BRV 群間で投与量との明らかな関係性はなかった。概して、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は BRV 投与群間で同程度であった。PBO 群と比較して BRV 群全体で発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、神経系障害（BRV 群全体で 3.0%及び PBO 群で 1.7%）、精神障害（BRV 群全体で 2.2%及び PBO 群で 1.3%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（BRV 群全体で 0.4%及び PBO 群で 0%）であった。浮動性めまい、痙攣発作、うつ病、疲労、及び頭痛はよくみられた治験薬の投与中止に至った TEAE であり、発現割合は BRV 群全体で 0.8%、0.7%、0.5%、0.5%、及び 0.4%、並びに PBO 群で 0.2%、0.4%、0.2%、0.4%、及び 0%であった。

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

EP0085 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は第 1 回データカットオフ時点では全体で 3.4%［7 例；日本人被験者は 6 例（4.5%）］、第 2 回データカットオフ時点では全体で 3.9%［8 例；日本人被験者は 6 例（4.5%）］であった。よくみられた PT 別の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%）；いずれも日本人被験者（各 1.5%）］であり、2 例以上に認められたその他の治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（表 2-37）。

N01379 試験の日本人被験者に治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった。

BRV 静注用製剤を使用した試験

EP0118 試験では、SAE として嘔吐、浮動性めまい、及び頭痛が 1 例の治験薬投与開始日の同日に認められ、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与及び試験を中止し、入院後に消失した。

N01258 試験では、BRV IV 新規投与群の 1 例に、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を中止し、消失した。

2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.10.1 肝毒性関連の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 における肝毒性関連の可能性のある注目すべき TEAE を ISS Section 6.13.1.1 Table 6-80 に要約した。

Pool S1 において、肝毒性関連の可能性のある注目すべき TEAE を認めた被験者数は少なかった。TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE について、BRV 群及び PBO 群、又は BRV 群間に明らかな意義のある差はなかった。

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。最もよくみられた肝毒性関連の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であり、投与群に関わらず発現割合は同程度であった［BRV 群全体で 12 例（1.1%）及び PBO 群で 5 例（1.1%）］。肝毒性関連の可能性のある 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（ISS Table 5.6.1.1.J）。

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 を投与された被験者に BRV に起因する「薬物性肝障害」は認められず、Hy's Law の基準に該当する症例はなかった（3.3.1 項）。Pool S1 の肝毒性関連の可能性のある TEAE を認めた被験者に関する更なる情報は ISS Section 6.13.1 に示した。

EP0083 試験の治療期間中、5 例（BRV 50mg/日群の 1 例、BRV 200mg/日群の 3 例、及び PBO 群の 1 例）にγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、6 例（BRV 50mg/日群の 3 例及び PBO 群の 3 例）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、3 例（BRV 50mg/日群の 1 例、BRV 200mg/日群の 1 例、及び PBO 群の 1 例）に肝機能検査異常、並びに BRV 200mg/日群の 1 例に血中アルカリホスファターゼ増加が認められた（EP0083 CSR Table 9.2.1）。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 CSR Listing 7.2）。EP0083 試験中、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（EP0083 CSR Table 9.2.1 及び EP0083 CSR Table 10.4）。

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の評価期間中、3 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 1 例）にγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、EP0083 試験 PBO 群グループの 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び EP0083 試験 BRV 群全体グループ（BRV 200mg/日）の 1 例に肝機能検査異常が認められた（EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1）。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。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（EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。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（EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 7.4）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の評価期間中、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γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、EP0083 試

験 PBO 群グループの 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び 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）に肝機能検査異常が認められた（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1）。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。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（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。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（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Table 7.4）。

2.1.10.2 薬剤性過敏症症候群関連の可能性のある有害事象

ISS Section 4.3.2.6 に示したとおり、FDA が提供するアルゴリズムを適用して薬剤性過敏症症候群（HSS/DRESS）の可能性がある被験者を特定した。アルゴリズムの基準を満たす被験者（いわゆる、HSS/DRESS の可能性がある被験者）の HSS/DRESS を特定するためにメディカルレビューを実施した。

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 における HSS/DRESS 関連の可能性がある TEAE の発現割合を ISS Table 5.11.14.1.1 に示した。

Pool S1 では、アルゴリズムに従い HSS/DRESS 関連の可能性のある TEAE の発現割合は BRV 100mg/日群で 0.3%（1 例）及び PBO 群で 0.2%（1 例）であった（ISS Table 5.11.14.1.1）。BRV を投与された 1 例に平均赤血球容積増加及び発疹が 1 件ずつ認められた。いずれの TEAE も HSS/DRESS に該当しなかった（3.3.2 項）。

UCB のメディカルレビューに従って、EP0083 試験及び EP0085 試験において HSS/DRESS の可能性の基準に合致する TEAE は認められなかった（EP0083 CSR Table 9.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1）。

2.2 有害事象の叙述

AE の文章による説明は、死亡、SAE 若しくはその他の重要な AE、又は治験薬の投与中止に至った TEAE を認めた被験者について記載した。これらの AE の文章による説明は、以下に示す本申請に含まれる各臨床試験の CSR に示した。

- EP0083 試験: M5.3.5.1.8 EP0083 CSR Amendment Section 13
- N01358 試験（Pool S1 に含まれる）: M5.3.5.1.4 N01358 CSR Section 13
- N01252 試験（Pool S1 に含まれる）: M5.3.5.1.5 N01252 CSR Section 13
- N01253 試験（Pool S1 に含まれる）: M5.3.5.1.6 N01253 CSR Section 13
- EP0085 試験: M5.3.5.2.1 EP0085 1st Interim CSR Section 12、M5.3.5.2.5 EP0085 2nd Interim CSR Section 12
- N01379 試験: M5.3.5.2.2 N01379 CSR Addendum Section 12
- EP0118 試験: M5.3.5.2.3 EP0118 CSR Section 13

- N01258 試験: M5.3.5.2.4 N01258 CSR Section 14

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値は、表 1-1 に記載した申請予定の適応症を支持する主要試験について要約し、併せて安全性併合解析対象集団の Pool S1 及び参考試験の N01258 試験のデータも検討した。

3.1 臨床検査値

3.1.1 血液学的検査

3.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

3.1.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団の血液学的検査の検査値及びベースラインからの変化量を EP0083 CSR Table 10.1.1 に示した。EP0083 試験の SS の全体集団の血液学的検査値のベースラインから最終評価時（投与終了時）までの平均変化量を表 3-1 に要約した。

表 3-1 血液学的検査値のベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO N=149		BRV 50mg/day N=151		BRV 200mg/day N=148		BRV all N=299	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Platelets (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	242.8 (63.0)	149	234.8 (70.1)	141	234.2 (63.9)	290	234.5 (67.0)
	Mean change from Baseline	148	3.3 (39.0)	149	−2.0 (35.4)	146	−2.8 (37.8)	295	−2.4 (36.5)
MCHC (g/L)	Visit 3 (Randomization)	145	305.2 (16.6)	150	306.5 (18.6)	144	302.7 (18.6)	294	304.6 (18.7)
	Mean change from Baseline	148	1.6 (12.6)	149	−0.2 (12.2)	146	1.2 (12.5)	295	0.5 (12.3)
MCH (pg)	Visit 3 (Randomization)	145	29.54 (2.56)	150	29.65 (2.60)	144	29.20 (3.34)	294	29.43 (2.99)
	Mean change from Baseline	148	0.08 (0.85)	149	0.07 (1.13)	146	0.05 (1.05)	295	0.06 (1.09)
MCV (fL)	Visit 3 (Randomization)	145	96.81 (7.47)	150	96.79 (7.12)	144	96.38 (9.13)	294	96.59 (8.16)
	Mean change from Baseline	148	−0.21 (3.25)	149	0.27 (3.54)	146	−0.18 (3.70)	295	0.05 (3.62)
Erythrocytes (10^{12}/L)	Visit 3 (Randomization)	145	4.626 (0.509)	150	4.680 (0.522)	144	4.668 (0.570)	294	4.674 (0.545)
	Mean change from Baseline	148	−0.032 (0.222)	149	−0.054 (0.228)	146	−0.083 (0.236)	295	−0.068 (0.232)
Hematocrit (%)	Visit 3 (Randomization)	145	44.57 (4.09)	150	45.12 (4.54)	144	44.67 (4.25)	294	44.90 (4.40)
	Mean change from Baseline	148	−0.39 (2.45)	149	−0.38 (2.66)	146	−0.88 (2.63)	295	−0.63 (2.66)
Hemoglobin (g/L)	Visit 3 (Randomization)	145	136.0 (14.4)	150	138.3 (16.5)	144	135.2 (15.0)	294	136.8 (15.8)
	Mean change from Baseline	148	−0.5 (7.4)	149	−1.2 (7.5)	146	−2.3 (7.1)	295	−1.8 (7.3)
Basophils (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	0.056 (0.037)	150	0.055 (0.044)	144	0.057 (0.045)	294	0.056 (0.044)
	Mean change from Baseline	148	0.003 (0.045)	149	−0.001 (0.049)	146	−0.002 (0.045)	295	−0.001 (0.047)
Eosinophils (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	0.151 (0.151)	150	0.137 (0.138)	144	0.130 (0.103)	294	0.133 (0.122)
	Mean change from Baseline	148	−0.007 (0.117)	149	−0.010 (0.183)	146	0.020 (0.104)	295	0.005 (0.150)
Leukocytes (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	5.970 (1.734)	150	5.917 (1.480)	144	5.973 (1.991)	294	5.945 (1.746)
	Mean change from Baseline	148	−0.054 (1.248)	149	−0.164 (1.394)	146	−0.272 (1.585)	295	−0.217 (1.490)
Lymphocytes (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	1.890 (0.613)	150	1.864 (0.532)	144	1.875 (0.647)	294	1.870 (0.590)
	Mean change from Baseline	148	−0.030 (0.440)	149	−0.030 (0.435)	146	−0.050 (0.453)	295	−0.040 (0.443)
Monocytes (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	0.338 (0.132)	150	0.349 (0.133)	144	0.349 (0.140)	294	0.349 (0.136)
	Mean change from Baseline	148	−0.004 (0.117)	149	−0.018 (0.108)	146	−0.010 (0.130)	295	−0.014 (0.119)
Neutrophils (10^9/L)	Visit 3 (Randomization)	145	3.534 (1.321)	150	3.512 (1.274)	144	3.562 (1.622)	294	3.536 (1.452)
	Mean change from Baseline	148	−0.012 (1.034)	149	−0.105 (1.231)	146	−0.230 (1.399)	295	−0.167 (1.316)

BRV=Brivaracetam; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: End of Treatment was defined as the last assessment point at which a measured value of the parameter was available during the treatment period regardless of scheduled visit or unscheduled visit.
Data source: EP0083 CSR Table 10.1.1

血液学的検査のベースライン値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に投与群間で臨床的に重要な差はなかった（表 3-1）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、血液学的検査のベースライン値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった（EP0083 CSR Table 10.1.1）。

N01358 試験の SS の被験者別の血液学的検査値の一覧を N01358 CSR Listing 8.1 に、N01358 試験で投与を受けた全被験者は Pool S1 の一部として 3.1.2.1.2 項に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例では、血液学的検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.1.1.2 Pool S1

Pool S1 の血液学的検査値の要約を ISS Table 6.1.1.1.1 に示した。Pool S1 の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-2 に要約した。

表 3-2　血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day: 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Hemoglobin (g/L)																
Baseline	458	139.4 (14.1)	96	141.0 (12.7)	199	139.8 (14.7)	200	140.8 (13.8)	353	137.6 (15.0)	250	138.2 (14.0)	803	138.6 (14.5)	1098	139.0 (14.4)
Mean change from Baseline	457	−1.0 (7.0)	93	−0.7 (7.4)	199	−0.9 (7.5)	199	−1.6 (7.7)	351	−1.7 (7.0)	247	−1.5 (6.9)	797	−1.6 (7.2)	1089	−1.4 (7.2)
Hematocrit (%)																
Baseline	457	42.1 (4.1)	95	42.2 (3.9)	199	42.2 (4.3)	199	42.6 (4.0)	353	41.7 (4.1)	250	41.8 (4.1)	802	41.9 (4.1)	1096	42.0 (4.1)
Mean change from Baseline	456	−0.1 (2.3)	92	−0.3 (2.2)	199	−0.1 (2.6)	198	−0.4 (2.7)	351	−0.3 (2.4)	247	−0.3 (2.2)	796	−0.3 (2.4)	1087	−0.3 (2.4)
Erythrocytes (T/L)																
Baseline	458	4.51 (0.46)	96	4.58 (0.44)	199	4.54 (0.46)	199	4.57 (0.45)	353	4.45 (0.45)	250	4.46 (0.46)	802	4.48 (0.46)	1097	4.50 (0.46)
Mean change from Baseline	457	0.00 (0.24)	93	−0.03 (0.28)	199	−0.02 (0.26)	198	−0.03 (0.25)	351	−0.03 (0.24)	247	−0.02 (0.23)	796	−0.03 (0.24)	1088	−0.03 (0.25)
Leukocytes (G/L)																
Baseline	458	6.25 (1.90)	96	5.99 (1.64)	199	6.37 (1.94)	199	6.03 (1.96)	353	6.15 (1.88)	250	6.16 (2.01)	802	6.12 (1.94)	1097	6.16 (1.92)
Mean change from Baseline	457	0.05 (1.44)	93	0.05 (1.30)	199	−0.25 (1.45)	198	0.01 (1.76)	351	−0.19 (1.57)	247	0.00 (1.48)	796	−0.08 (1.60)	1088	−0.10 (1.55)
Neutrophils (G/L)																
Baseline	432	3.85 (1.60)	65	3.67 (1.38)	172	4.01 (1.55)	167	3.64 (1.51)	353	3.75 (1.55)	250	3.74 (1.59)	770	3.72 (1.56)	1007	3.77 (1.55)
Mean change from Baseline	431	0.05 (1.41)	62	−0.19 (0.98)	172	−0.35 (1.38)	166	0.04 (1.58)	351	−0.18 (1.47)	247	0.02 (1.37)	764	−0.07 (1.46)	998	−0.12 (1.43)
Lymphocytes (G/L)																
Baseline	432	1.88 (0.60)	65	1.86 (0.55)	172	1.87 (0.56)	167	1.87 (0.63)	353	1.88 (0.57)	250	1.83 (0.66)	770	1.86 (0.62)	1007	1.86 (0.60)
Mean change from Baseline	431	−0.02 (0.39)	62	−0.04 (0.37)	172	0.05 (0.38)	166	−0.01 (0.40)	351	−0.02 (0.42)	247	0.01 (0.41)	764	−0.01 (0.41)	998	0.00 (0.41)
Monocytes (G/L)																
Baseline	432	0.39 (0.17)	65	0.37 (0.15)	172	0.39 (0.15)	167	0.37 (0.16)	353	0.38 (0.16)	250	0.42 (0.17)	770	0.39 (0.17)	1007	0.39 (0.16)
Mean change from Baseline	431	0.00 (0.14)	62	0.02 (0.12)	172	−0.02 (0.13)	166	0.01 (0.12)	351	−0.01 (0.16)	247	−0.01 (0.16)	764	−0.01 (0.15)	998	−0.01 (0.15)

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Eosinophils (G/L)																
Baseline	432	0.14 (0.15)	65	0.13 (0.13)	172	0.17 (0.15)	167	0.14 (0.13)	353	0.14 (0.13)	250	0.14 (0.15)	770	0.14 (0.14)	1007	0.14 (0.14)
Mean change from Baseline	431	0.00 (0.11)	62	−0.02 (0.12)	172	0.00 (0.12)	166	0.00 (0.10)	351	−0.01 (0.10)	247	0.00 (0.12)	764	0.00 (0.11)	998	0.00 (0.11)
Basophils (G/L)																
Baseline	432	0.03 (0.03)	65	0.03 (0.02)	172	0.04 (0.04)	167	0.03 (0.04)	353	0.03 (0.03)	250	0.03 (0.02)	770	0.03 (0.03)	1007	0.03 (0.03)
Mean change from Baseline	431	0.00 (0.04)	62	0.00 (0.02)	172	0.00 (0.05)	166	0.00 (0.05)	351	0.00 (0.03)	247	0.00 (0.02)	764	0.00 (0.03)	998	0.00 (0.04)
Platelets (G/L)																
Baseline	458	239.1 (63.4)	96	247.8 (51.3)	199	254.5 (57.1)	198	252.7 (70.8)	353	243.9 (67.2)	249	231.0 (59.7)	800	242.1 (66.3)	1095	244.8 (63.7)
Mean change from Baseline	457	2.4 (36.5)	93	4.8 (31.5)	199	−1.3 (37.2)	197	−1.6 (36.2)	351	−1.8 (44.2)	246	−0.2 (39.4)	794	−1.3 (40.8)	1086	−0.8 (39.4)
MCV (fL)																
Baseline	457	93.7 (6.1)	95	92.5 (5.7)	199	93.3 (5.6)	199	93.4 (5.4)	353	94.0 (6.2)	250	94.0 (6.3)	802	93.8 (6.1)	1096	93.6 (6.0)
Mean change from Baseline	456	−0.3 (2.9)	92	−0.3 (2.8)	199	0.3 (3.5)	198	−0.2 (3.0)	351	−0.1 (2.9)	247	−0.3 (2.2)	796	−0.2 (2.7)	1087	−0.1 (2.9)
MCH (pg/cell)																
Baseline	458	31.1 (2.3)	96	31.0 (2.0)	199	31.0 (2.0)	199	31.0 (2.0)	353	31.0 (2.3)	250	31.1 (2.3)	802	31.0 (2.2)	1097	31.0 (2.2)
Mean change from Baseline	457	−0.2 (0.9)	93	0.0 (1.2)	199	−0.1 (0.9)	198	−0.1 (0.8)	351	−0.1 (0.9)	247	−0.2 (0.9)	796	−0.1 (0.9)	1088	−0.1 (0.9)
MCHC (g/L)																
Baseline	457	331.8 (12.0)	95	335.2 (9.2)	199	332.3 (14.5)	199	331.4 (13.4)	353	330.3 (12.3)	250	330.8 (9.3)	802	330.7 (11.8)	1096	331.4 (12.2)
Mean change from Baseline	456	−1.1 (11.5)	92	1.0 (11.3)	199	−2.1 (13.3)	198	0.2 (12.7)	351	−0.9 (11.5)	247	−1.0 (9.5)	796	−0.7 (11.3)	1087	−0.8 (11.7)

BRV=Brivaracetam; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Last Value was the last assessment during the Treatment Period.
Data source: ISS Table 6.1.1.1.1

Pool S1 では、血液学的検査値のほとんどのベースライン値及びベースラインから最終評価時までの平均変化量に、投与群間で臨床的に重要な差はなかった。一方、PBO 群と比較して BRV 投与群で好中球にわずかな減少傾向が認められた（ベースラインからの平均変化量：BRV 群全体 −0.12G/L、PBO 群 0.05G/L）（表 3-2）。

3.1.1.2 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

3.1.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

血液学的検査の検査値及びベースラインからの変化量について、EP0085 試験の SS の全体集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.1.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.1.2 に示した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の SS の全体集団の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-3 に要約した。

表 3-3　第 1 回データカットオフ時点の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Platelets (10^9/L)	Baseline	54	240.9 (65.2)	112	235.2 (70.0)	166	237.1 (68.3)	7	222.0 (30.4)	33	228.0 (59.2)	206	235.1 (65.9)
	Mean change from Baseline	53	−6.0 (38.0)	110	−14.2 (42.2)	163	−11.5 (40.9)	7	11.4 (31.7)	33	−9.6 (38.0)	203	−10.4 (40.3)
MCHC (g/L)	Baseline	54	314.2 (17.0)	112	317.7 (17.3)	166	316.5 (17.2)	7	330.0 (5.8)	33	310.7 (14.0)	206	316.1 (16.8)
	Mean change from Baseline	54	−5.4 (14.2)	110	−5.5 (17.4)	164	−5.5 (16.4)	7	−25.6 (10.7)	33	−5.5 (15.5)	204	−6.2 (16.4)
MCH (pg)	Baseline	54	30.04 (2.66)	112	30.83 (2.24)	166	30.58 (2.41)	7	31.29 (1.11)	33	31.05 (1.76)	206	30.68 (2.28)
	Mean change from Baseline	54	0.25 (1.07)	110	0.25 (1.97)	164	0.25 (1.73)	7	0.43 (1.72)	33	0.24 (0.89)	204	0.25 (1.61)
MCV (fL)	Baseline	54	95.64 (7.31)	112	97.17 (6.83)	166	96.67 (7.01)	7	95.43 (3.41)	33	100.01 (5.18)	206	97.16 (6.76)
	Mean change from Baseline	54	2.50 (4.26)	110	2.45 (5.91)	164	2.47 (5.41)	7	8.73 (7.11)	33	2.56 (4.93)	204	2.70 (5.49)
Erythrocytes (10^{12}/L)	Baseline	54	4.578 (0.557)	112	4.598 (0.537)	166	4.592 (0.542)	7	4.257 (0.351)	33	4.383 (0.459)	206	4.547 (0.530)
	Mean change from Baseline	54	−0.098 (0.227)	110	−0.140 (0.245)	164	−0.126 (0.239)	7	0.311 (0.283)	33	−0.027 (0.164)	204	−0.095 (0.244)
Hematocrit (%)	Baseline	54	43.56 (4.28)	112	44.49 (4.50)	166	44.19 (4.43)	7	40.66 (3.32)	33	43.74 (4.33)	206	44.00 (4.42)
	Mean change from Baseline	54	0.18 (2.55)	110	−0.27 (3.20)	164	−0.12 (3.01)	7	7.04 (4.52)	33	0.84 (2.19)	204	0.28 (3.22)
Hemoglobin (g/L)	Baseline	54	136.9 (16.2)	112	141.4 (16.9)	166	140.0 (16.7)	7	134.3 (9.5)	33	136.1 (16.2)	206	139.2 (16.5)
	Mean change from Baseline	54	−1.9 (7.7)	110	−3.3 (10.1)	164	−2.8 (9.4)	7	10.9 (11.2)	33	0 (5.2)	204	−1.9 (9.3)
Basophils (10^9/L)	Baseline	54	0.051 (0.033)	112	0.044 (0.031)	166	0.047 (0.032)	7	0.014 (0.010)	33	0.058 (0.034)	206	0.047 (0.032)
	Mean change from Baseline	54	0.003 (0.045)	110	0.004 (0.038)	164	0.004 (0.040)	7	0.036 (0.029)	33	0 (0.038)	204	0.004 (0.040)
Eosinophils (10^9/L)	Baseline	54	0.122 (0.094)	112	0.130 (0.100)	166	0.128 (0.098)	7	0.056 (0.060)	33	0.138 (0.136)	206	0.127 (0.104)
	Mean change from Baseline	54	−0.007 (0.065)	110	−0.017 (0.077)	164	−0.013 (0.073)	7	0.190 (0.506)	33	−0.021 (0.108)	204	−0.008 (0.123)
Leukocytes (10^9/L)	Baseline	54	5.492 (1.650)	112	5.684 (1.756)	166	5.621 (1.720)	7	4.957 (1.246)	33	5.288 (1.310)	206	5.545 (1.650)
	Mean change from Baseline	54	−0.356 (1.249)	110	−0.454 (1.525)	164	−0.422 (1.437)	7	1.009 (1.861)	33	−0.185 (0.782)	204	−0.334 (1.388)
Lymphocytes (10^9/L)	Baseline	54	1.696 (0.447)	112	1.726 (0.617)	166	1.716 (0.566)	7	1.526 (0.603)	33	1.736 (0.547)	206	1.713 (0.563)
	Mean change from Baseline	54	−0.069 (0.411)	110	−0.051 (0.453)	164	−0.057 (0.438)	7	0.296 (0.475)	33	−0.130 (0.493)	204	−0.056 (0.452)
Monocytes (10^9/L)	Baseline	54	0.295 (0.096)	112	0.329 (0.121)	166	0.318 (0.114)	7	0.316 (0.154)	33	0.320 (0.138)	206	0.318 (0.119)
	Mean change from Baseline	54	0.001 (0.110)	110	−0.019 (0.159)	164	−0.012 (0.144)	7	0.004 (0.198)	33	−0.040 (0.113)	204	−0.016 (0.142)

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Neutrophils (10^9/L)	Baseline	54	3.328 (1.384)	112	3.453 (1.341)	166	3.412 (1.352)	7	3.051 (0.791)	33	3.035 (1.030)	206	3.340 (1.295)
	Mean change from Baseline	54	−0.284 (1.173)	110	−0.372 (1.282)	164	−0.343 (1.244)	7	0.479 (1.527)	33	0.008 (0.601)	204	−0.258 (1.185)

BRV=Brivaracetam; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: For rollovers, the Baseline was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline was defined as the last nonmissing data collected prior to the first dose of BRV in EP0085.
Note: Last Value is the last available assessment during treatment with BRV
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.1.1

全体集団では、血液学的検査のベースライン値に試験グループ間で臨床的に重要な差はなく、ベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に重要な変化はなかった（表 3-3）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、血液学的検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.1.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の、血液学的検査の検査値及びベースラインからの変化量について、SS の全体集団は EP0085 2nd Interim CSR Table 7.1.1.1 に、日本人部分集団は EP0085 2nd Interim CSR Table 7.1.1.2 に示した。第 2 回データカットオフ時点の血液学的検査の検査値及びベースラインから最終評価時までの平均変化量に第 1 回データカットオフ時点からの大きな変動は認められなかった。

N01379 試験の SS の被験者別の血液学的検査値を N01379 CSR Addendum Listing 10.1.1 に示した。N01379 試験で投与を受けた部分発作を有する日本人被験者 7 例で、血液学的検査のベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.1.3 BRV 静注用製剤の試験

3.1.1.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS の血液学的検査の検査値及びベースラインから試験終了時までの変化量を EP0118 CSR Table 8.1 に示した。EP0118 試験の SS の血液学的検査のベースラインから試験終了時までの平均変化量を表 3-4 に示した。

表 3-4 血液学的検査値のベースラインから試験終了時までの平均変化量（EP0118 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	All participants N=10	
		n	Mean (SD)
Leukocytes (G/L)	Baseline	10	4.849 (0.887)
	Mean change from Baseline	10	0.277 (0.946)
Erythrocytes (T/L)	Baseline	10	4.420 (0.431)
	Mean change from Baseline	10	0.030 (0.169)
Hemoglobin (g/L)	Baseline	10	139.3 (12.8)
	Mean change from Baseline	10	2.0 (6.6)
Hematocrit (%)	Baseline	10	45.42 (4.78)
	Mean change from Baseline	10	0.52 (2.50)
MCV (fL)	Baseline	10	102.92 (7.09)
	Mean change from Baseline	10	0.28 (2.36)
MCH (pg/cell)	Baseline	10	31.57 (1.77)
	Mean change from Baseline	10	0.27 (0.49)
MCHC (g/L)	Baseline	10	307.2 (11.6)
	Mean change from Baseline	10	1.3 (7.0)
Platelets (G/L)	Baseline	10	224.7 (49.1)
	Mean change from Baseline	10	14.5 (24.3)
Lymphocytes	Baseline	10	1.364 (0.404)
	Mean change from Baseline	10	−0.067 (0.275)
Monocytes (G/L)	Baseline	10	0.304 (0.080)

Parameter (units)	Descriptive statistics	All participants N=10	
		n	Mean (SD)
	Mean change from Baseline	10	−0.024 (0.106)
Neutrophils (G/L)	Baseline	10	2.997 (0.776)
	Mean change from Baseline	10	0.370 (0.892)
Eosinophils (G/L)	Baseline	10	0.124 (0.068)
	Mean change from Baseline	10	0.020 (0.134)
Basophils (%)	Baseline	10	0.059 (0.039)
	Mean change from Baseline	10	−0.021 (0.052)

MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Baseline was the last predose lab value prior to or at predose of the morning infusion of Day 1.
Data source: EP0118 CSR Table 8.1

血液学的検査のベースライン値及びベースラインから試験終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった（表 3-4）。

3.1.1.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS の血液学的検査の検査値及びベースラインからの変化量を N01258 CSR Table 10.1 に示した。N01258 試験の SS の血液学的検査のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-5 に示した。

表 3-5 血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（N01258 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Hematocrit (%)	Baseline	26	41.0 (4.3)	26	40.5 (4.6)	27	38.7 (4.1)	26	39.2 (4.8)
	Mean change from Baseline	26	0.6 (2.9)	26	−0.1 (2.1)	27	0.2 (2.9)	26	−0.1 (2.4)
Hemoglobin (g/L)	Baseline	26	138.2 (15.1)	26	136.7 (16.7)	27	130.4 (13.0)	26	132.3 (16.9)
	Mean change from Baseline	26	2.7 (8.3)	26	−1.1 (6.1)	27	−0.4 (8.2)	26	−1.1 (7.5)
Erythrocytes (T/L)	Baseline	26	4.44 (0.53)	26	4.45 (0.47)	27	4.24 (0.57)	26	4.27 (0.52)
	Mean change from Baseline	26	0.10 (0.31)	26	−0.03 (0.22)	27	−0.01 (0.28)	26	−0.05 (0.27)
MCH (pg/cell)	Baseline	26	31.2 (2.0)	26	30.8 (2.5)	27	31.1 (3.2)	26	31.1 (2.6)
	Mean change from Baseline	26	0.1 (0.5)	26	−0.1 (0.5)	27	0.0 (0.5)	26	0.0 (0.6)
MCHC (g/L)	Baseline	26	336.5 (7.5)	26	337.3 (8.3)	27	336.3 (9.3)	26	337.3 (10.0)
	Mean change from Baseline	26	0.8 (8.0)	26	−2.3 (7.6)	27	−2.2 (8.0)	26	−1.5 (10.1)
MCV (fL)	Baseline	26	92.8 (5.5)	26	91.2 (6.5)	27	92.3 (7.7)	26	92.1 (6.9)
	Mean change from Baseline	26	−0.2 (1.9)	26	0.3 (1.5)	27	0.5 (1.5)	26	0.7 (2.3)
Leukocytes (G/L)	Baseline	26	5.73 (1.53)	26	5.95 (1.79)	27	6.28 (1.83)	26	6.14 (1.48)
	Mean change from Baseline	26	0.19 (1.01)	26	0.58 (2.66)	27	−0.07 (1.60)	26	−0.29 (1.06)
Neutrophils (G/L)	Baseline	26	3.53 (1.36)	26	3.62 (1.38)	27	3.89 (1.31)	25	3.67 (1.13)
	Mean change from Baseline	26	−0.05 (0.77)	26	0.39 (2.32)	27	−0.19 (1.25)	26	−0.42 (0.77)
Lymphocytes (G/L)	Baseline	26	1.67 (0.40)	26	1.77 (0.71)	27	1.84 (0.61)	25	1.84 (0.49)
	Mean change from Baseline	26	0.18 (0.50)	26	0.11 (0.48)	27	0.20 (0.57)	26	0.11 (0.46)
Monocytes (G/L)	Baseline	26	0.37 (0.17)	26	0.40 (0.13)	27	0.42 (0.18)	25	0.42 (0.15)

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
	Mean change from Baseline	26	0.00 (0.16)	26	0.04 (0.22)	27	−0.03 (0.10)	26	−0.01 (0.09)
Eosinophils (G/L)	Baseline	26	0.14 (0.13)	26	0.13 (0.11)	27	0.10 (0.09)	25	0.16 (0.18)
	Mean change from Baseline	26	0.04 (0.16)	26	0.02 (0.11)	27	0.02 (0.07)	26	0.03 (0.11)
Basophils (G/L)	Baseline	26	0.03 (0.01)	26	0.03 (0.01)	27	0.03 (0.02)	25	0.03 (0.03)
	Mean change from Baseline	26	−0.01 (0.02)	26	0.01 (0.04)	27	0.00 (0.02)	26	−0.01 (0.03)
Platelets (G/L)	Baseline	26	226.4 (46.4)	25	228.8 (55.9)	26	246.3 (59.2)	26	223.1 (59.7)
	Mean change from Baseline	26	−12.5 (33.5)	26	−14.5 (31.3)	27	−17.3 (23.9)	26	−12.4 (35.8)

BRV=Brivaracetam; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: The Baseline mean was calculated from Visit 2 (Day 1; predose) values.
Data source: N01258 CSR Table 10.1

血液学的検査のベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量は投与群間で臨床的に重要な差はなかった（表 3-5）。

3.1.1.4 血液学的検査の要約

Pool S1、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験を含むすべての主要試験において、血液学的検査値の平均変化量で経時的及び投与群間で臨床的に重要な差はなかった。Pool S1 において、PBO と比較して BRV 投与後に好中球のわずかな減少傾向が認められた。

3.1.2 血液生化学検査

3.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

3.1.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団の血液生化学検査の検査値及びベースラインからの変化量を EP0083 CSR Table 10.1.2 に示した。EP0083 試験の SS の全体集団の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-6 に要約した。

表 3-6　血液生化学検査値のベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO		BRV 50mg/day		BRV 200mg/day		BRV all	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Bicarbonate (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	20.4 (2.6)	150	20.9 (2.6)	147	20.5 (2.8)	297	20.7 (2.7)
	Mean change from Baseline	148	0.2 (2.4)	149	−0.1 (1.9)	146	0.6 (2.3)	295	0.2 (2.2)
Calcium (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	2.290 (0.104)	150	2.287 (0.101)	147	2.287 (0.102)	297	2.287 (0.101)
	Mean change from Baseline	148	0.002 (0.089)	149	−0.006 (0.083)	146	−0.017 (0.086)	295	−0.011 (0.085)
Chloride (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	103.9 (3.5)	150	104.0 (2.9)	147	103.8 (3.5)	297	103.9 (3.2)
	Mean change from Baseline	148	−0.3 (2.5)	149	0.0 (2.5)	146	−0.4 (2.8)	295	−0.2 (2.7)
Phosphate (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	1.122 (0.186)	150	1.134 (0.206)	147	1.133 (0.169)	297	1.133 (0.188)
	Mean change from Baseline	148	0.015 (0.166)	149	0.025 (0.179)	146	0.004 (0.173)	295	0.015 (0.176)
Potassium (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	4.16 (0.32)	150	4.17 (0.35)	147	4.15 (0.35)	297	4.16 (0.35)
	Mean change from Baseline	148	−0.02 (0.32)	149	0.01 (0.34)	146	0.00 (0.37)	295	0.01 (0.36)
Sodium (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	137.8 (3.0)	150	138.3 (2.3)	147	137.9 (2.9)	297	138.1 (2.6)
	Mean change from Baseline	148	−0.3 (2.2)	149	−0.2 (2.3)	146	−0.4 (2.4)	295	−0.3 (2.3)
Alanine aminotransferase (U/L)	Visit 3 (Randomization)	147	20.5 (12.3)	150	21.1 (13.9)	147	21.8 (18.6)	297	21.4 (16.4)
	Mean change from Baseline	148	−0.3 (6.5)	149	−1.8 (8.4)	146	−2.3 (10.0)	295	−2.1 (9.3)
Alkaline phosphatase (U/L)	Visit 3 (Randomization)	147	79.2 (26.4)	150	79.2 (30.3)	147	74.7 (27.9)	297	77.0 (29.2)
	Mean change from Baseline	148	−0.3 (9.7)	149	−0.2 (10.6)	146	−1.2 (12.3)	295	−0.7 (11.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Visit 3 (Randomization)	147	19.0 (6.9)	148	19.4 (6.4)	147	19.9 (10.3)	295	19.6 (8.5)
	Mean change from Baseline	148	0.3 (8.2)	149	0.1 (8.4)	146	−1.4 (7.1)	295	−0.6 (7.8)
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	Visit 3 (Randomization)	147	76.5 (84.9)	150	80.9 (79.1)	147	79.0 (103.8)	297	80.0 (92.0)
	Mean change from Baseline	148	−2.5 (24.8)	149	−3.2 (19.4)	146	−4.0 (45.0)	295	−3.6 (34.4)
Creatinine (μmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	64.32 (14.89)	150	66.15 (14.87)	147	64.44 (14.70)	297	65.30 (14.79)
	Mean change from Baseline	148	0.26 (6.67)	149	0.10 (5.34)	146	0.50 (8.00)	295	0.30 (6.78)
Urea nitrogen (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	3.80 (1.11)	150	3.94 (1.32)	147	3.73 (1.27)	297	3.83 (1.30)
	Mean change from Baseline	148	0.00 (0.80)	149	−0.08 (0.96)	146	−0.11 (1.12)	295	−0.10 (1.04)
Cholesterol (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	5.048 (0.991)	150	5.057 (1.068)	147	5.016 (1.135)	297	5.037 (1.100)
	Mean change from Baseline	148	−0.002 (0.558)	149	−0.083 (0.553)	146	−0.058 (0.538)	295	−0.071 (0.545)
Triglycerides (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	1.460 (0.987)	150	1.398 (0.811)	147	1.432 (0.942)	297	1.415 (0.877)
	Mean change from Baseline	148	−0.021 (0.792)	149	−0.052 (0.571)	146	−0.112 (0.490)	295	−0.081 (0.532)
Bilirubin (umol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	7.08 (3.79)	150	6.93 (3.07)	147	6.98 (3.39)	297	6.95 (3.23)
	Mean change from Baseline	148	0.20 (3.19)	149	−0.16 (2.09)	146	−0.35 (2.68)	295	−0.25 (2.40)
Glucose (mmol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	5.027 (1.085)	150	5.024 (1.127)	147	5.013 (1.109)	297	5.019 (1.116)
	Mean change from Baseline	148	−0.045 (1.099)	149	0.068 (2.367)	146	−0.112 (1.097)	295	−0.021 (1.850)
Urate (umol/L)	Visit 3 (Randomization)	147	310.6 (106.2)	150	317.3 (94.4)	147	294.8 (99.1)	297	306.1 (97.3)
	Mean change from Baseline	148	−6.6 (45.6)	149	−0.4 (44.5)	146	−11.1 (55.7)	295	−5.7 (50.5)
Albumin (g/L)	Visit 3 (Randomization)	147	44.3 (2.8)	150	44.0 (3.1)	147	44.3 (2.8)	297	44.1 (2.9)
	Mean change from Baseline	148	−0.1 (2.2)	149	−0.4 (2.1)	146	−0.6 (2.5)	295	−0.5 (2.3)
Protein (g/L)	Visit 3 (Randomization)	147	75.1 (4.5)	150	75.1 (5.3)	147	74.7 (5.1)	297	74.9 (5.2)
	Mean change from Baseline	148	−0.1 (3.9)	149	−0.7 (3.8)	146	−1.3 (4.1)	295	−1.0 (4.0)

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO		BRV 50mg/day		BRV 200mg/day		BRV all	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: End of Treatment was defined as the last assessment point at which a measured value of the parameter was available during the treatment period regardless of scheduled visit or unscheduled visit.
Data source: EP0083 CSR Table 10.1.2

血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に投与群間で臨床的に重要な差はなかった（表 3-6）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 CSR Table 10.1.2）。

N01358 試験の SS の被験者別の血液生化学検査値を N01358 CSR Listing 8.3 に、N01358 試験で投与を受けた全被験者は Pool S1 の一部として 3.1.3.1.2 項に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例では、血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.2.1.2 Pool S1

Pool S1 の血液生化学検査値の要約を ISS Table 6.2.1.1.1 に示した。Pool S1 の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-7 に要約した。

表 3-7　血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Alanine aminotransferase (U/L)																
Baseline	458	21.3 (12.9)	96	25.3 (15.2)	199	22.9 (12.7)	199	23.4 (14.8)	353	20.8 (11.5)	250	20.1 (10.8)	802	21.2 (12.2)	1097	21.9 (12.6)
Mean change from Baseline	457	−0.5 (10.3)	93	−1.1 (11.4)	199	−0.2 (10.4)	198	−1.7 (11.9)	351	−0.8 (8.4)	247	0.3 (11.6)	796	−0.7 (10.4)	1088	−0.6 (10.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)																
Baseline	458	21.6 (18.0)	96	25.3 (14.5)	199	21.9 (7.3)	199	22.7 (10.0)	353	20.0 (10.5)	250	19.0 (7.0)	802	20.3 (9.5)	1097	21.1 (9.8)
Mean change from Baseline	457	−1.2 (17.8)	93	−2.4 (10.9)	199	−0.3 (6.6)	198	−1.2 (7.3)	351	−0.4 (9.6)	247	0.4 (6.9)	796	−0.3 (8.3)	1088	−0.5 (8.3)
Alkaline phosphatase (U/L)																
Baseline	458	82.0 (37.9)	96	83.0 (24.9)	199	88.6 (30.4)	200	84.0 (32.8)	353	80.4 (36.1)	250	81.2 (30.2)	803	81.6 (33.5)	1098	83.0 (32.4)
Mean change from Baseline	457	−1.5 (20.1)	93	0.3 (12.4)	199	−1.3 (14.4)	199	0.2 (14.5)	351	−0.4 (13.3)	247	0.0 (12.2)	797	−0.1 (13.3)	1089	−0.3 (13.4)
Gamma glutamyl transferase (U/L)																
Baseline	458	54.1 (56.7)	96	70.3 (58.5)	199	56.8 (43.3)	200	66.8 (89.9)	353	52.0 (43.3)	250	55.2 (44.3)	803	56.7 (58.9)	1098	57.9 (56.5)
Mean change from Baseline	457	−1.4 (25.0)	93	3.0 (29.8)	199	2.2 (26.1)	199	−3.1 (28.4)	351	0.9 (20.2)	247	2.9 (23.8)	797	0.5 (23.7)	1089	1.0 (24.7)
Bilirubin (umol/L)																
Baseline	458	5.9 (2.7)	96	5.0 (2.9)	199	5.8 (3.0)	200	6.1 (3.0)	353	5.9 (3.1)	250	5.3 (2.3)	803	5.7 (2.9)	1098	5.7 (2.9)
Mean change from Baseline	457	0.0 (2.2)	93	−0.3 (2.2)	199	0.0 (2.6)	199	−0.3 (2.6)	351	−0.1 (2.4)	247	0.1 (2.0)	797	−0.1 (2.3)	1089	−0.1 (2.4)
Protein (g/L)																
Baseline	458	72.3 (4.8)	96	71.2 (4.5)	199	73.2 (4.8)	200	73.4 (5.2)	353	72.2 (4.8)	250	71.1 (4.6)	803	72.1 (4.9)	1098	72.2 (4.9)
Mean change from Baseline	457	−0.2 (3.6)	93	−0.1 (3.6)	199	−0.1 (3.9)	199	−0.2 (4.0)	351	−0.3 (3.8)	247	−0.1 (3.5)	797	−0.2 (3.7)	1089	−0.2 (3.7)
Albumin (g/L)																
Baseline	458	46.0 (3.0)	96	44.3 (2.9)	199	45.5 (3.2)	200	45.4 (3.1)	353	45.9 (3.0)	250	46.0 (3.1)	803	45.8 (3.0)	1098	45.6 (3.1)
Mean change from Baseline	457	−0.2 (2.4)	93	0.1 (2.8)	199	0.0 (2.7)	199	−0.2 (2.5)	351	−0.3 (2.5)	247	−0.1 (2.4)	797	−0.2 (2.4)	1089	−0.1 (2.5)

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Blood urea nitrogen (mmol/L)																
Baseline	285	4.50 (1.44)	96	4.73 (1.46)	199	4.50 (1.45)	200	4.52 (1.41)	186	4.51 (1.58)	83	5.12 (1.91)	469	4.62 (1.59)	764	4.60 (1.54)
Mean change from Baseline	285	0.01 (1.06)	93	−0.09 (1.02)	199	−0.09 (1.12)	199	−0.04 (1.19)	185	−0.09 (1.16)	82	−0.27 (1.01)	466	−0.10 (1.15)	758	−0.10 (1.12)
Urea (mmol/L)																
Baseline	370	4.51 (1.42)	96	4.73 (1.46)	199	4.50 (1.45)	200	4.52 (1.41)	267	4.64 (1.48)	167	4.60 (1.45)	634	4.59 (1.45)	929	4.58 (1.45)
Mean change from Baseline	369	0.05 (1.07)	93	−0.09 (1.02)	199	−0.09 (1.12)	199	−0.04 (1.19)	266	−0.09 (1.37)	165	−0.10 (1.07)	630	−0.07 (1.24)	922	−0.08 (1.19)
Creatinine (umol/L)																
Baseline	458	73.7 (16.3)	96	81.3 (16.9)	199	74.6 (17.6)	200	73.4 (16.3)	353	69.0 (14.8)	250	71.6 (16.3)	803	70.9 (15.7)	1098	72.5 (16.5)
Mean change from Baseline	456	−0.1 (8.1)	93	−0.5 (8.2)	199	0.4 (8.0)	199	0.4 (10.4)	351	1.8 (27.9)	247	−0.5 (7.8)	797	0.8 (19.7)	1089	0.6 (17.4)
Calcium (mmol/L)																
Baseline	458	2.344 (0.117)	96	2.343 (0.107)	199	2.333 (0.107)	200	2.336 (0.102)	353	2.344 (0.102)	250	2.340 (0.107)	803	2.341 (0.104)	1098	2.340 (0.104)
Mean change from Baseline	457	−0.006 (0.117)	93	−0.006 (0.100)	100	−0.008 (0.100)	199	−0.006 (0.100)	351	−0.014 (0.118)	247	0.000 (0.096)	797	−0.008 (0.107)	1089	−0.008 (0.105)
Chloride (mmol/L)																
Baseline	458	102.9 (4.1)	96	103.3 (2.8)	199	102.7 (3.9)	200	103.0 (3.3)	353	102.7 (3.8)	250	102.7 (3.8)	803	102.8 (3.7)	1098	102.8 (3.7)
Mean change from Baseline	457	−0.3 (2.9)	93	0.1 (3.0)	199	−0.2 (2.9)	199	−0.4 (2.7)	351	−0.4 (2.9)	247	−0.5 (3.2)	797	−0.4 (2.9)	1089	−0.3 (3.0)
Phosphate (mmol/L)																
Baseline	458	1.108 (0.182)	96	1.079 (0.186)	199	1.132 (0.171)	200	1.123 (0.282)	353	1.115 (0.187)	250	1.109 (0.181)	803	1.115 (0.213)	1098	1.115 (0.204)
Mean change from Baseline	456	0.005 (0.156)	93	−0.010 (0.227)	199	−0.001 (0.171)	199	−0.019 (0.290)	351	−0.009 (0.186)	247	0.007 (0.178)	797	−0.006 (0.214)	1089	−0.006 (0.208)
Potassium (mmol/L)																
Baseline	458	4.31 (0.42)	96	4.25 (0.42)	199	4.23 (0.34)	199	4.31 (0.40)	353	4.35 (0.36)	250	4.37 (0.40)	802	4.35 (0.38)	1097	4.32 (0.38)
Mean change from Baseline	456	−0.03 (0.42)	93	0.01 (0.40)	199	0.02 (0.35)	198	−0.02 (0.39)	351	−0.01 (0.43)	247	−0.03 (0.36)	796	−0.02 (0.40)	1088	−0.01 (0.39)

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Sodium (mmol/L)																
Baseline	458	140.2 (3.7)	96	139.9 (2.6)	199	138.7 (3.5)	200	139.3 (2.9)	353	140.3 (3.7)	250	140.7 (3.5)	803	140.2 (3.5)	1098	139.9 (3.5)
Mean change from Baseline	457	−0.3 (2.8)	93	−0.1 (2.6)	199	−0.3 (2.9)	199	−0.2 (2.4)	351	−0.4 (3.0)	247	−0.5 (3.3)	797	−0.3 (3.0)	1089	−0.3 (2.9)
Glucose (mmol/L)																
Baseline	458	5.08 (1.10)	96	5.09 (0.85)	199	5.06 (1.02)	198	5.13 (1.11)	353	5.18 (1.03)	250	5.16 (1.14)	801	5.16 (1.08)	1096	5.14 (1.05)
Mean change from Baseline	456	0.01 (1.13)	93	−0.07 (0.94)	199	0.02 (1.01)	197	−0.06 (0.90)	351	−0.08 (1.08)	247	−0.17 (0.95)	795	−0.10 (1.00)	1087	−0.08 (1.00)
Cholesterol (mmol/L)																
Baseline	448	5.098 (1.105)	95	5.170 (1.003)	193	5.159 (1.090)	194	5.218 (1.211)	349	5.191 (1.060)	249	5.126 (1.085)	792	5.177 (1.105)	1080	5.173 (1.093)
Mean change from Baseline	417	0.004 (0.575)	89	−0.056 (0.629)	181	−0.060 (0.661)	178	−0.090 (0.669)	314	−0.63 (0.588)	218	−0.019 (0.678)	710	−0.056 (0.637)	980	−0.057 (0.640)
HDL cholesterol (mmol/L)																
Baseline	448	1.573 (0.459)	94	1.462 (0.463)	193	1.539 (0.446)	194	1.564 (0.458)	349	1.619 (0.472)	249	1.583 (0.485)	792	1.594 (0.473)	1079	1.573 (0.469)
Mean change from Baseline	417	0.016 (0.216)	89	−0.007 (0.207)	181	−0.016 (0.233)	177	−0.006 (0.249)	314	−0.014 (0.226)	218	−0.001 (0.214)	709	−0.008 (0.228)	979	−0.009 (0.227)
LDL cholesterol (mmol/L)																
Baseline	446	2.836 (0.883)	90	2.966 (0.872)	192	2.930 (0.873)	192	2.942 (0.996)	349	2.877 (0.853)	249	2.897 (0.938)	790	2.899 (0.915)	1072	2.910 (0.904)
Mean change from Baseline	415	0.020 (0.519)	85	−0.126 (0.456)	180	−0.028 (0.560)	176	−0.047 (0.573)	314	−0.009 (0.534)	220	0.037 (0.607)	710	−0.004 (0.567)	975	−0.019 (0.557)
Triglycerides (mmol/L)																
Baseline	450	1.470 (1.068)	95	1.641 (1.119)	192	1.466 (0.931)	194	1.506 (1.321)	353	1.485 (1.293)	250	1.426 (0.873)	797	1.472 (1.184)	1084	1.486 (1.138)
Mean change from Baseline	435	−0.050 (0.775)	89	0.115 (0.885)	180	0.024 (0.669)	178	−0.080 (1.309)	345	−0.024 (1.144)	247	−0.115 (0.675)	770	−0.066 (1.062)	1039	−0.035 (0.991)
Urate (umol/L)																
Baseline	458	254.4 (82.0)	96	255.0 (81.6)	199	237.0 (74.3)	200	249.1 (82.2)	353	252.1 (84.1)	250	249.5 (80.2)	803	250.6 (82.3)	1098	248.5 (81.0)
Mean change from Baseline	457	0.0 (40.8)	93	−6.6 (37.3)	199	2.0 (36.7)	199	−1.0 (40.9)	351	−3.7 (40.0)	247	−7.6 (37.5)	797	−4.2 (39.5)	1089	−3.3 (38.9)

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day 5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)		BRV Overall (N=1099)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Bicarbonate (mmol/L)																
Baseline	457	24.6 (3.3)	96	25.7 (4.3)	199	24.1 (3.7)	200	24.6 (4.2)	353	24.6 (3.1)	250	24.9 (2.9)	803	24.7 (3.3)	1098	24.7 (3.5)
Mean change from Baseline	456	−0.1 (2.7)	93	0.7 (3.3)	197	0.1 (2.9)	199	0.4 (3.1)	351	−0.2 (2.5)	247	−0.2 (2.7)	797	0.0 (2.7)	1087	0.1 (2.8)

BRV=Brivaracetam; CDISC=Clinical Data Interchange Standards Consortium; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=Placebo; SD=Standard deviation

Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.

Note: Last Value was the last assessment during the Treatment Period

Note: Based on CDISC controlled terminology, uric acid was labeled urate.

Data source: ISS Table 6.2.1.1.1

全体的に、Pool S1 の血液生化学検査値の平均変化量で経時的及び投与群間で臨床的に重要な差はなかった。Pool S1 では、明らかな傾向ではないが、スクリーニング及びベースラインでのγ-グルタミルトランスフェラーゼ値が高値を示すと当該試験期間を通して高値が続くことがあった。当該変動は、特に AED を追加又は中止することが可能であった長期継続投与試験での酵素誘導作用を持つ AED の併用が反映されている可能性がある（表 3-7）。

3.1.2.2 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

3.1.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

第 1 回データカットオフ時点の血液生化学検査の検査値及びベースラインからの変化量を、EP0085 試験の全体集団（SS）は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.2.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.2.2 に示した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の全体集団（SS）の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-8 に要約した。

表 3-8　第 1 回データカットオフ時点の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Bicarbonate (mmol/L)	Baseline	54	20.4 (2.7)	112	20.0 (2.9)	166	20.2 (2.9)	7	26.0 (4.0)	34	20.6 (2.6)	207	20.4 (3.0)
	Mean change from Baseline	54	0.3 (2.5)	111	0.2 (2.5)	165	0.2 (2.5)	7	−4.9 (1.7)	34	0.6 (2.6)	206	0.1 (2.7)
Calcium (mmol/L)	Baseline	54	2.309 (0.105)	112	2.285 (0.105)	166	2.293 (0.105)	7	2.329 (0.057)	34	2.314 (0.119)	207	2.297 (0.106)
	Mean change from Baseline	54	−0.006 (0.090)	111	−0.001 (0.094)	165	−0.003 (0.093)	7	−0.003 (0.068)	34	−0.016 (0.098)	206	−0.005 (0.093)
Chloride (mmol/L)	Baseline	54	104.7 (3.1)	112	104.9 (3.4)	166	104.8 (3.3)	7	104.3 (2.2)	34	104.8 (3.1)	207	104.8 (3.2)
	Mean change from Baseline	54	−0.7 (2.6)	111	0.2 (2.6)	165	−0.1 (2.6)	7	1.0 (1.0)	34	−0.2 (2.7)	206	−0.1 (2.6)
Phosphate (mmol/L)	Baseline	54	1.134 (0.173)	112	1.120 (0.189)	166	1.125 (0.183)	7	0.946 (0.267)	34	1.084 (0.171)	207	1.112 (0.187)
	Mean change from Baseline	54	0.041 (0.180)	111	0.043 (0.180)	165	0.043 (0.180)	7	0.058 (0.225)	34	0.033 (0.184)	206	0.042 (0.181)
Potassium (mmol/L)	Baseline	54	4.21 (0.26)	112	4.17 (0.33)	166	4.18 (0.31)	7	4.24 (0.25)	34	4.23 (0.38)	207	4.19 (0.32)
	Mean change from Baseline	54	−0.02 (0.31)	111	−0.05 (0.31)	165	−0.04 (0.31)	7	−0.14 (0.16)	34	0.01 (0.45)	206	−0.04 (0.34)
Sodium (mmol/L)	Baseline	54	138.9 (2.1)	112	138.6 (2.3)	166	138.7 (2.3)	7	142.9 (1.6)	34	138.6 (2.5)	207	138.8 (2.4)
	Mean change from Baseline	54	−0.7 (2.4)	111	−0.1 (2.1)	165	−0.3 (2.2)	7	−4.3 (3.1)	34	0.2 (2.5)	206	−0.3 (2.4)
Alanine aminotransferase (U/L)	Baseline	54	19.5 (13.0)	112	20.7 (12.7)	166	20.3 (12.8)	7	19.3 (5.3)	34	17.3 (8.9)	207	19.8 (12.1)
	Mean change from Baseline	54	0.3 (11.8)	111	−0.8 (9.9)	165	−0.4 (10.5)	7	8.3 (16.1)	34	0.6 (5.8)	206	0 (10.2)
Alkaline phosphatase (U/L)	Baseline	54	76.1 (24.2)	112	77.3 (28.0)	166	76.9 (26.8)	7	78.7 (50.3)	34	74.4 (25.3)	207	76.6 (27.4)
	Mean change from Baseline	54	−2.6 (14.2)	111	−4.2 (13.8)	165	−3.7 (13.9)	7	−2.9 (29.3)	34	−2.0 (8.4)	206	−3.4 (13.8)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Baseline	54	18.7 (8.2)	112	18.3 (5.4)	166	18.4 (6.4)	7	18.6 (3.2)	34	19.0 (7.5)	207	18.5 (6.5)
	Mean change from Baseline	54	0.6 (14.2)	111	−0.2 (4.9)	165	0 (9.1)	7	4.3 (9.7)	34	−0.4 (3.6)	206	0.1 (8.4)

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	Baseline	54	42.9 (42.9)	112	52.7 (63.8)	166	49.5 (57.9)	7	63.0 (38.9)	34	37.2 (28.9)	207	47.9 (53.7)
	Mean change from Baseline	54	2.0 (31.1)	111	3.4 (30.9)	165	2.9 (30.9)	7	11.4 (54.1)	34	2.0 (9.8)	206	3.0 (29.4)
Creatinine (µmol/L)	Baseline	54	61.16 (12.48)	112	64.41 (13.85)	166	63.35 (13.47)	7	66.17 (13.90)	34	69.44 (19.90)	207	64.45 (14.82)
	Mean change from Baseline	54	−1.03 (6.07)	111	0.26 (7.09)	165	−0.16 (6.78)	7	8.93 (6.25)	34	0.76 (10.06)	206	0.30 (7.55)
Urea nitrogen (mmol/L)	Baseline	54	4.14 (0.97)	112	4.27 (1.23)	166	4.23 (1.15)	7	5.20 (0.85)	34	4.88 (1.28)	207	4.37 (1.19)
	Mean change from Baseline	54	−0.16 (1.05)	111	0.07 (1.19)	165	−0.01 (1.15)	7	−0.42 (1.08)	34	−0.11 (0.94)	206	−0.04 (1.11)
Cholesterol (mmol/L)	Baseline	54	5.146 (0.982)	112	4.874 (0.992)	166	4.962 (0.994)	7	4.840 (0.740)	34	5.132 (1.049)	207	4.986 (0.994)
	Mean change from Baseline	54	−0.147 (0.647)	111	−0.128 (0.648)	165	−0.134 (0.646)	7	0.639 (0.847)	34	−0.014 (0.462)	206	−0.088 (0.640)
Triglycerides (mmol/L)	Baseline	54	1.194 (0.520)	112	1.374 (0.927)	166	1.315 (0.820)	7	1.329 (0.684)	34	1.287 (0.832)	207	1.311 (0.814)
	Mean change from Baseline	54	0.036 (0.586)	111	−0.095 (0.647)	165	−0.052 (0.629)	7	0.731 (0.822)	34	0.122 (0.580)	206	0.003 (0.643)
Bilirubin (µmol/L)	Baseline	54	7.88 (4.77)	112	7.08 (2.77)	166	7.34 (3.55)	7	3.91 (1.63)	34	7.04 (3.78)	207	7.18 (3.58)
	Mean change from Baseline	54	−0.01 (2.92)	111	0.20 (3.57)	165	0.13 (3.36)	7	3.28 (2.23)	34	−0.33 (2.24)	206	0.16 (3.22)
Glucose (mmol/L)	Baseline	54	5.149 (1.036)	112	5.184 (1.054)	166	5.173 (1.045)	7	5.296 (0.947)	34	5.296 (0.924)	207	5.197 (1.020)
	Mean change from Baseline	54	−0.008 (0.793)	111	−0.165 (0.946)	165	−0.113 (0.899)	7	0.065 (1.085)	34	−0.161 (0.839)	206	−0.115 (0.892)
Urate (µmol/L)	Baseline	54	305.7 (124.7)	112	293.3 (103.2)	166	297.3 (110.4)	7	259.2 (72.9)	34	285.6 (63.2)	207	294.1 (103.1)
	Mean change from Baseline	54	−32.0 (59.2)	111	−4.1 (61.2)	165	−13.2 (61.8)	7	38.0 (63.2)	34	−6.2 (38.1)	206	−10.3 (59.1)
Albumin (g/L)	Baseline	54	45.4 (2.7)	112	44.8 (2.6)	166	45.0 (2.6)	7	45.3 (1.7)	34	42.4 (2.5)	207	44.6 (2.8)
	Mean change from Baseline	54	−1.0 (2.1)	111	−0.8 (2.3)	165	−0.8 (2.2)	7	−1.0 (3.3)	34	0.7 (2.0)	206	−0.6 (2.3)
Protein (g/L)	Baseline	54	73.6 (4.0)	112	72.9 (4.7)	166	73.1 (4.5)	7	70.7 (6.7)	34	70.8 (4.0)	207	72.7 (4.6)

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
	Mean change from Baseline	54	−1.4 (4.1)	111	−1.0 (4.0)	165	−1.1 (4.0)	7	1.9 (5.7)	34	−0.2 (3.0)	206	−0.9 (3.9)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: For rollovers, the Baseline was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline was defined as the last nonmissing data collected prior to the first dose of BRV in EP0085.
Note: Last Value is the last available assessment during treatment with BRV.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.2.1

第 1 回データカットオフ時点の全体集団では、血液生化学検査のベースライン値に試験グループ間で臨床的に重要な差はなく、ベースラインから最終評価時までの平均変化量にも臨床的に重要な変化はなかった（表 3-8）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.2.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点での、血液生化学検査の検査値及びベースラインからの変化量を、全体集団（SS）は EP0085 2nd Interim CSR Table 7.1.2.1 に、日本人部分集団は EP0085 2nd Interim CSR Table 7.1.2.2 に示した。第 2 回データカットオフ時点での血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量に第 1 回データカットオフ時点からの大きな変動は認められなかった。

N01379 試験の SS の被験者別の血液生化学検査値を N01379 CSR Addendum Listing 10.2.1 に示した。N01379 試験で投与を受けた部分発作を有する日本人被験者 7 例で、血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.2.3 BRV 静注用製剤の試験

3.1.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS の血液生化学検査の検査値及びベースラインから投与終了時までの変化量を EP0118 CSR Table 8.2 に示した。EP0118 試験の SS の血液生化学検査のベースラインから試験終了時までの平均変化量を表 3-9 に要約した。

表 3-9 血液生化学検査値のベースラインから試験終了時までの平均変化量（EP0118 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	All participants N=10	
		n	Mean (SD)
Glucose (mmol/L)	Baseline	10	6.270 (1.483)
	Mean change from Baseline	10	0.481 (1.266)
Sodium (mmol/L)	Baseline	10	138.5 (1.4)
	Mean change from Baseline	10	−0.2 (1.5)
Potassium (mmol/L)	Baseline	10	3.85 (0.24)
	Mean change from Baseline	10	−0.01 (0.25)
Calcium (mmol/L)	Baseline	10	2.319 (0.181)
	Mean change from Baseline	10	−0.008 (0.082)
Chloride (mmol/L)	Baseline	10	104.3 (3.9)
	Mean change from Baseline	10	−0.6 (1.6)
Bicarbonate (mmol/L)	Baseline	10	23.1 (3.4)
	Mean change from Baseline	10	−0.6 (1.8)
Phosphate (mmol/L)	Baseline	10	0.976 (0.163)
	Mean change from Baseline	10	−0.002 (0.103)
Protein (g/L)	Baseline	10	69.9 (4.7)
	Mean change from Baseline	10	1.6 (5.1)
Albumin (g/L)	Baseline	10	43.2 (3.1)
	Mean change from Baseline	10	0.7 (2.8)
Bilirubin (umol/L)	Baseline	10	8.09 (1.88)

Parameter (units)	Descriptive statistics	All participants N=10	
		n	Mean (SD)
	Mean change from Baseline	10	−0.84 (1.62)
Alkaline phosphatase (U/L)	Baseline	10	89.6 (31.1)
	Mean change from Baseline	10	5.5 (8.3)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Baseline	10	18.9 (7.4)
	Mean change from Baseline	10	1.1 (3.2)
Alanine aminotransferase (U/L)	Baseline	10	25.4 (20.4)
	Mean change from Baseline	10	3.9 (6.8)
Gamma glutamyl transferase (U/L)	Baseline	10	111.5 (149.7)
	Mean change from Baseline	10	19.0 (29.7)
Urate (umol/L)	Baseline	10	291.0 (69.0)
	Mean change from Baseline	10	−27.0 (26.3)
Urea nitrogen (mmol/L)	Baseline	10	3.95 (0.72)
	Mean change from Baseline	10	−0.28 (0.36)
Creatinine (umol/L)	Baseline	10	64.31 (9.48)
	Mean change from Baseline	10	−4.24 (3.13)
Triglycerides (mmol/L)	Baseline	10	1.289 (0.821)
	Mean change from Baseline	10	0.069 (0.438)
Cholesterol (mmol/L)	Baseline	10	4.930 (0.956)
	Mean change from Baseline	10	−0.070 (0.330)
Creatinine clearance Cockcroft-Gault (mL/s)	Baseline	10	2.00233 (0.69266)
	Mean change from Baseline	10	0.17034 (0.16954)

SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Baseline was the last predose lab value prior to or at predose of the morning infusion of Day 1.
Data source: EP0118 CSR Table 8.2

GGT を除き、血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから試験終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった。GGT の平均値は、ベースライン時に 111.5U/L（基準範囲：男性 12～64U/L、女性 9～36U/L）、試験終了時に 130.5U/L（ベースラインからの平均変化量 19.0U/L）であった（表 3-9 及び EP0118 CSR Table 8.2）。

3.1.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS の血液生化学検査の検査値及びベースラインからの変化量を N01258 CSR Table 11.1 に示した。N01258 試験の SS の血液生化学検査のベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 3-10 に示した。

表 3-10 血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量（N01258 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Bilirubin (µmol/L)	Baseline	26	5.2 (2.3)	25	5.6 (2.4)	27	5.8 (3.6)	26	4.3 (2.8)
	Mean change from Baseline	26	0.3 (2.3)	26	−0.3 (3.1)	27	−0.7 (2.9)	26	0.2 (1.8)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Baseline	26	19.3 (5.0)	25	19.1 (6.0)	27	19.9 (6.5)	26	19.0 (5.9)
	Mean change from Baseline	26	−0.4 (3.5)	26	−0.9 (4.1)	27	−2.4 (4.9)	26	−1.5 (3.9)
	Baseline	26	19.9 (10.3)	25	20.6 (11.3)	27	19.3 (8.7)	26	18.4 (12.0)

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Alanine aminotransferase (U/L)	Mean change from Baseline	26	0.9 (5.0)	26	−0.6 (7.9)	27	0.3 (9.7)	26	0.3 (5.3)
Gamma glutamyl transferase (U/L)	Baseline	26	48.8 (53.4)	25	52.6 (102.9)	27	43.4 (35.2)	26	38.1 (24.9)
	Mean change from Baseline	26	−0.1 (8.7)	26	2.8 (14.3)	27	1.6 (13.7)	26	4.5 (16.9)
Alkaline phosphatase (U/L)	Baseline	26	77.2 (25.5)	25	79.6 (24.2)	27	77.9 (28.1)	26	78.3 (26.1)
	Mean change from Baseline	26	0.3 (6.7)	26	−1.2 (9.1)	27	−1.8 (8.3)	26	−3.2 (7.4)
Creatinine (µmol/L)	Baseline	26	80.9 (18.7)	25	82.5 (20.3)	27	76.7 (18.8)	26	73.6 (17.9)
	Mean change from Baseline	26	0.9 (7.3)	26	−0.1 (12.1)	27	−2.7 (8.8)	26	−1.0 (11.2)
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Baseline	26	4.86 (1.61)	25	4.61 (1.22)	27	4.60 (1.29)	26	4.68 (1.23)
	Mean change from Baseline	26	0.38 (1.29)	26	0.16 (1.22)	27	0.07 (1.21)	26	−0.04 (1.32)
Urate (µmol/L)	Baseline	26	290.5 (73.8)	25	284.6 (89.2)	27	265.7 (90.5)	26	259.9 (81.4)
	Mean change from Baseline	26	−1.8 (53.1)	26	−2.7 (65.2)	27	−23.3 (47.2)	26	−12.4 (44.2)
Creatinine clearance estimate (mL/sec)	Baseline	26	1.90 (0.48)	25	1.99 (0.62)	27	1.91 (0.48)	26	2.05 (0.77)
	Mean change from Baseline	26	−0.05 (0.20)	26	0.08 (0.55)	27	0.06 (0.22)	26	0.02 (0.35)
Glucose (mmol/L)	Baseline	26	4.70 (0.66)	25	5.07 (0.84)	27	5.19 (0.65)	26	5.11 (0.86)
	Mean change from Baseline	26	0.01 (0.90)	26	0.14 (1.17)	27	−0.31 (1.13)	26	0.03 (1.04)
Protein (g/L)	Baseline	26	70.7 (4.1)	25	71.8 (4.4)	27	72.1 (5.2)	26	68.7 (2.9)
	Mean change from Baseline	26	−0.9 (4.3)	26	−2.4 (5.5)	27	−3.6 (5.5)	26	−2.5 (4.5)
Albumin (g/L)	Baseline	26	44.3 (3.4)	25	45.9 (3.4)	27	45.9 (3.5)	26	44.6 (2.6)
	Mean change from Baseline	26	−0.5 (2.8)	26	−1.9 (3.4)	27	−2.6 (3.3)	26	−2.2 (2.9)
Sodium (mmol/L)	Baseline	26	141.5 (2.2)	25	140.2 (3.5)	27	140.4 (4.2)	26	141.0 (3.1)
	Mean change from Baseline	26	−0.6 (2.6)	26	−0.1 (2.8)	27	−1.6 (3.2)	26	−0.4 (3.4)
Potassium (mmol/L)	Baseline	26	4.39 (0.47)	25	4.29 (0.40)	27	4.33 (0.47)	26	4.25 (0.38)
	Mean change from Baseline	26	−0.12 (0.50)	26	−0.03 (0.44)	27	−0.07 (0.50)	26	−0.03 (0.51)
Calcium (mmol/L)	Baseline	26	2.372 (0.121)	25	2.347 (0.099)	27	2.393 (0.119)	26	2.319 (0.117)
	Mean change from Baseline	26	−0.053 (0.116)	26	−0.024 (0.098)	27	−0.063 (0.099)	26	−0.037 (0.103)
Chloride (mmol/L)	Baseline	26	103.6 (2.5)	25	103.0 (4.2)	27	101.6 (4.0)	26	103.0 (2.6)
	Mean change from Baseline	26	−0.6 (2.7)	26	0.1 (2.7)	27	−0.4 (3.5)	26	0.0 (3.1)
Phosphate (mmol/L)	Baseline	26	1.113 (0.202)	25	1.085 (0.192)	27	1.177 (0.234)	26	1.202 (0.178)
	Mean change from Baseline	26	0.060 (0.250)	26	0.009 (0.181)	27	0.064 (0.224)	26	0.045 (0.232)
Bicarbonate (mmol/L)	Baseline	26	26.9 (3.0)	26	26.1 (2.8)	27	27.0 (2.9)	26	27.1 (2.7)

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
	Mean change from Baseline	26	−1.3 (4.1)	26	−0.3 (2.7)	27	−0.9 (2.7)	26	−1.0 (2.7)

BRV=Brivaracetam; HDL=High density lipoprotein; LDL=Low density lipoprotein; PBO=Placebo; SD=Standard deviation
Note: The Baseline mean was calculated from Visit 2 (Day 1; predose) values.
Note: Triglycerides, total cholesterol, HDL, and LDL were only measured at Visit 1 in N01258.
Data source: N01258 CSR Table 11.1

血液生化学検査のベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量に投与群間で臨床的に重要な差はなかった（表 3-10）。

3.1.2.4 血液生化学検査の要約

Pool S1、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験を含むすべての主要試験において、血液生化学検査値の平均変化量に経時的及び投与群間で臨床的に重要な差はなかった。

3.1.3 尿検査

3.1.3.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

3.1.3.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の被験者別の尿検査の検査値及び定性結果を EP0083 CSR Listing 8.5（全体集団）及び EP0083 CSR Table 10.1.3（日本人部分集団）に示した。

すべての尿検査値の基準範囲を EP0083 CSR Listing 8.5 に示した。尿検査の検査値及びベースラインから投与終了時までの変化について、投与群間で臨床的に重要な差はなかった。

日本人部分集団

日本人部分集団では、尿検査の検査値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった（EP0083 CSR Table 10.1.3）。

N01358 試験の SS の被験者別の尿検査値を N01358 CSR Listing 8.5 に示した。N01358 試験で投与を受けた全被験者は Pool S1 の一部として 3.1.3.1.2 項に示した。N01358 試験で投与を受けた日本人被験者 7 例で、尿検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.3.1.2 Pool S1

Pool S1 の被験者では、定性的尿検査値の潜血、白血球エステラーゼ、グルコース、タンパク、ケトン体及び亜硝酸塩を評価時点ごとに要約した（ISS Table 6.3.1.1.1）。尿検査のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化について、投与群間で臨床的に重要な差はなかった。

3.1.3.2 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

3.1.3.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点での SS の被験者別の尿検査値を EP0085 1st Interim CSR Listing 6.3 に示した。EP0085 試験の SS の尿検査値について、全体集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.3.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.3.2 にそれぞれ示した。

全体集団では、尿検査のベースライン値に試験グループ間で臨床的に重要な差はなく、ベースライン時と最終評価時の結果にも臨床的に重要な差はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.3.1）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、尿検査のベースライン値に臨床的に重要な差はなく、ベースライン時と最終評価時の結果にも臨床的に重要な差はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.1.3.2）。

EP0085 試験の 2nd Interim での SS の被験者別の尿検査値を EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.3 に示した。

N01379 試験の SS の被験者別の尿検査値を N01379 CSR Addendum Listing 10.3.1 に示した。N01379 試験で投与を受けた部分発作を有する日本人被験者 7 例で、尿検査値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの変化に臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.3.3 BRV 静注用製剤の試験

3.1.3.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS の被験者別の尿検査結果及びベースラインから試験終了時までの変化を EP0118 CSR Listing 4.3 及び EP0118 CSR Table 8.3 に示した。

尿検査のベースライン値及びベースラインから試験終了時までの変化について、臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.3.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS の被験者ごとの尿検査値を N01258 CSR Listing 8.5 に示した。すべての尿検査値は基準範囲内で、ベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化について、臨床的に重要な所見はなかった。

3.1.3.4 尿検査の要約

Pool S1、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験を含むすべての主要試験において、尿検査値の平均変化量で経時的及び投与群間で臨床的に重要な差はなかった。

3.2 個別の臨床的に重要な検査値異常

血液学的検査値及び血液生化学検査値は、表 1-1 に記載した申請予定の適応症を支持する主要試験について要約し、併せて安全性併合解析対象集団の Pool S1 及び参考試験の N01258 試験のデータも検討した。

3.2.1 血液学的検査

3.2.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

3.2.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後に血液学的検査の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合を EP0083 CSR Table 10.2.1 に示し、全体集団については表 3-11 に要約した。SS について、血液学的検査の PCST 値を発現した被験者番号をすべて EP0083 CSR Table 10.3.1 に示した。

表 3-11 血液学的検査の PCST 値の発現割合（EP0083 試験、SS）

Parameter PCST result	PBO (N=149) n/N (%)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
Platelets (10^9/L)				
Any PCST result	1/148 (0.7)	6/149 (4.0)	3/147 (2.0)	9/296 (3.0)
PCST low value	1/148 (0.7)	6/149 (4.0)	3/147 (2.0)	9/296 (3.0)
PCST high value	0/148	0/149	0/147	0/296
Erythrocytes (10^{12}/L)				
Any PCST result	2/148 (1.4)	1/149 (0.7)	4/147 (2.7)	5/296 (1.7)
PCST low value	2/148 (1.4)	1/149 (0.7)	4/147 (2.7)	5/296 (1.7)
PCST high value	0/148	0/149	0/147	0/296
Hematocrit (%)				
Any PCST result	3/148 (2.0)	5/149 (3.4)	2/147 (1.4)	7/296 (2.4)
PCST low value	0/148	0/149	1/147 (0.7)	1/296 (0.3)
PCST high value	3/148 (2.0)	5/149 (3.4)	1/147 (0.7)	6/296 (2.0)
Hemoglobin (g/L)				
Any PCST result	2/148 (1.4)	5/149 (3.4)	5/147 (3.4)	10/296 (3.4)
PCST low value	2/148 (1.4)	3/149 (2.0)	5/147 (3.4)	8/296 (2.7)
PCST high value	0/148	2/149 (1.3)	0/147	2/296 (0.7)
Basophils/leukocytes (%)				
Any PCST result	2/148 (1.4)	7/149 (4.7)	7/147 (4.8)	14/296 (4.7)
PCST low value	0/148	0/149	0/147	0/296
PCST high value	2/148 (1.4)	7/149 (4.7)	7/147 (4.8)	14/296 (4.7)
Eosinophils/leukocytes (%)				
Any PCST result	4/148 (2.7)	8/149 (5.4)	9/147 (6.1)	17/296 (5.7)
PCST low value	0/148	0/149	0/147	0/296
PCST high value	4/148 (2.7)	8/149 (5.4)	9/147 (6.1)	17/296 (5.7)
Leukocytes (%)				
Any PCST result	5/148 (3.4)	7/149 (4.7)	10/147 (6.8)	17/296 (5.7)
PCST low value	2/148 (1.4)	7/149 (4.7)	8/147 (5.4)	15/296 (5.1)
PCST high value	3/148 (2.0)	0/149	2/147 (1.4)	2/296 (0.7)
Lymphocytes/leukocytes (%)				
Any PCST result	1/148 (0.7)	0/149	0/147	0/296
PCST low value	1/148 (0.7)	0/149	0/147	0/296
PCST high value	0/148	0/149	0/147	0/296
Monocytes/leukocytes (%)				
Any PCST result	0/148	0/149	0/147	0/296
PCST low value	0/148	0/149	0/147	0/296

Parameter	PBO (N=149)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
PCST result	n/N (%)			
PCST high value	0/148	0/149	0/147	0/296
Neutrophils (%)				
Any PCST result	4/148 (2.7)	8/149 (5.4)	11/147 (7.5)	19/296 (6.4)
PCST low value	4/148 (2.7)	8/149 (5.4)	11/147 (7.5)	19/296 (6.4)
PCST high value	0/148	0/149	0/147	0/296

BRV=Brivaracetam; FDA=Food and Drug Administration; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with at least 1 post-Baseline result for the specified parameter.
Note: PCST criteria were based on FDA Division of Neuropharmacologic Drug Products guidelines with some additions.
Data source: EP0083 CSR Table 10.2.1

血液学的検査値の PCST 値の発現割合はおおむね低く、投与群間で同程度であった。白血球及び好中球（同様に関連するパラメータの好塩基球/白血球及び好酸球/白血球）のみで、いずれかの BRV 群と PBO 群に 3%以上の差が認められた。白血球の PCST 値は、いずれの（低値又は高値）発現割合も PBO 群（3.4%）と比較して BRV 200mg/日群（6.8%）及び BRV 50mg/日群（4.7%）でわずかに高かった。これらの差は、PBO 群（1.4%）と比較して BRV 200mg/日群（5.4%）及び BRV 50mg/日群（4.7%）で、白血球の PCST 低値の発現割合が高いことによるものであった。PBO 群（2.7%）と比較して、BRV 200mg/日群（7.5%）及び BRV 50mg/日群（5.4%）で好中球の PCST 低値の発現割合が高かった（表 3-11）。

血液学的検査の PCST 値に関連した、SOC が「血液およびリンパ系障害」の TEAE が数例の被験者に報告された（EP0083 CSR Listing 7.2 及び EP0083 CSR Table 10.3.1）。白血球減少症は 3 例（BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群及び PBO 群の各 1 例）、好中球減少症は 2 例（BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群の各 1 例）に報告された。2 例以上で報告された TEAE は他にはなかった。いずれの事象も重症度が軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。よくみられた TEAE に、血液学的検査の PCST 値は含まれなかった（表 2-7）。

日本人部分集団

日本人部分集団で、血液学的検査の PCST 値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。日本人被験者のサンプルサイズが限られるため、結果の解釈には注意が必要である（EP0083 CSR Table 10.2.1）。

N01358 試験の SS で、血液学的検査の PCST 値を発現した被験者番号及び被験者ごとの血液学的検査の PCST 値を N01358 CSR Table 11.3.2 及び N01358 CSR Listing 8.2 にそれぞれ示した。N01358 試験で投与を受けたすべての被験者は 3.2.1.1.2 項に Pool S1 の一部として示した。N01358 試験で治験薬投与を受けた日本人被験者 7 例のうち、BRV 200mg/日群の 1 例に白血球の PCST 低値が報告された。試験期間中、その他の日本人被験者に血液学的検査の PCST 値の報告はなく、血液学的検査 PCST 値に関連した TEAE は日本人被験者に認められなかった（N01358 CSR Listing 7.2.JA）。

3.2.1.1.2 Pool S1

Pool S1 でベースライン後に血液学的検査の PCST 値を発現した被験者数及び発現割合について、すべてのパラメータを ISS Table 6.1.3.1.1 に示し、PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータを表 3-12 に要約した。

表 3-12 血液学的検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（Pool S1）

Parameter	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=803)	BRV Overall (N=1099)
PCST result	n/N (%)							
Hematocrit (%)								
Any PCST result	22/457 (4.8)	3/93 (3.2)	11/199 (5.5)	10/200 (5.0)	17/352 (4.8)	12/249 (4.8)	39/801 (4.9)	53/1093 (4.8)
PCST low value	20/457 (4.4)	3/93 (3.2)	11/199 (5.5)	10/200 (5.0)	17/352 (4.8)	11/249 (4.4)	38/801 (4.7)	52/1093 (4.8)
PCST high value	2/457 (0.4)	0/93	0/199	0/200	0/352	1/249 (0.4)	1/801 (0.1)	1/1093 (<0.1)
Hemoglobin (g/L)								
Any PCST result	6/457 (1.3)	0/93	4/199 (2.0)	2/200 (1.0)	7/352 (2.0)	8/249 (3.2)	17/801 (2.1)	21/1093 (1.9)
PCST low value	5/457 (1.1)	0/93	4/199 (2.0)	2/200 (1.0)	7/352 (2.0)	7/249 (2.8)	16/801 (2.0)	20/1093 (1.8)
PCST high value	1/457 (0.2)	0/93	0/199	0/200	0/352	1/249 (0.4)	1/801 (0.1)	1/1093 (<0.1)
Leukocytes (G/L)								
Any PCST result	8/457 (1.8)	2/93 (2.2)	4/199 (2.0)	3/200 (1.5)	5/352 (1.4)	5/249 (2.0)	13/801 (1.6)	19/1093 (1.7)
PCST low value	4/457 (0.9)	2/93 (2.2)	4/199 (2.0)	1/200 (0.5)	5/352 (1.4)	4/249 (1.6)	10/801 (1.2)	16/1093 (1.5)
PCST high value	4/457 (0.9)	0/93	0/199	2/100 (1.0)	0/352	1/249 (0.4)	3/801 (0.4)	3/1093 (0.3)
Neutrophils (G/L)								
Any PCST result	0/431	0/63	0/172	0/168	2/352 (0.6)	1/249 (0.4)	3/769 (0.4)	3/1004 (0.3)
PCST low value	0/431	0/63	0/172	0/168	2/352 (0.6)	1/249 (0.4)	3/769 (0.4)	3/1004 (0.3)
PCST high value	0/431	0/63	0/172	0/168	0/352	0/249	0/769	0/1004
Lymphocytes (G/L)								
Any PCST result	1/431 (0.2)	0/63	2/172 (1.2)	1/168 (0.6)	4/352 (1.1)	3/249 (1.2)	8/769 (1.0)	10/1004 (1.0)
PCST low value	0/431	0/63	1/172 (0.6)	0/168	3/352 (0.9)	1/249 (0.4)	4/769 (0.5)	5/1004 (0.5)
PCST high value	1/431 (0.2)	0/63	1/172 (0.6)	1/168 (0.6)	1/352 (0.3)	2/249 (0.8)	4/769 (0.5)	5/1004 (0.5)
Monocytes (G/L)								
Any PCST result	2/431 (0.5)	0/63	0/172	1/168 (0.6)	0/352	0/249	1/769 (0.1)	1/1004 (<0.1)
PCST low value	0/431	0/63	0/172	0/168	0/352	0/249	0/769	0/1004
PCST high value	2/431 (0.5)	0/63	0/172	1/168 (0.6)	0/352	0/249	1/769 (0.1)	1/1004 (<0.1)
Eosinophils (G/L)								
Any PCST result	15/431 (3.5)	0/63	8/172 (4.7)	2/168 (1.2)	5/352 (1.4)	6/249 (2.4)	13/769 (1.7)	21/1004 (2.1)
PCST low value	0/431	0/63	0/172	0/168	0/352	0/249	0/769	0/1004
PCST high value	15/431 (3.5)	0/63	8/172 (4.7)	2/168 (1.2)	5/352 (1.4)	6/249 (2.4)	13/769 (1.7)	21/1004 (2.1)
Platelets (G/L)								
Any PCST result	1/457 (0.2)	0/93	1/199 (0.5)	0/200	3/352 (0.9)	0/249	3/801 (0.4)	4/1093 (0.4)
PCST low value	1/457 (0.2)	0/93	1/199 (0.5)	0/200	3/352 (0.9)	0/249	3/801 (0.4)	4/1093 (0.4)
PCST high value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at least 1 post-Baseline PCST result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with a post-Baseline result for the specified parameter.
Data source: ISS Table 6.1.3.1.1

血液学的検査の PCST 値の発現割合はおおむね低く、全投与群間で同程度であった（表 3-12）。Pool S1 で血液学的検査値異常が TEAE と報告された被験者数及び発現割合を ISS Table 7-10 に示した。血液学的検査の PCST 値に関連した、SOC が「血液およびリンパ系障害」又は「臨床検査」の TEAE が数例の被験者に報告された。一方、これらの TEAE の発現割合は全投与群で非常に低かった。

3.2.1.2 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

3.2.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の、SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後に血液学的検査の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合をそれぞれ EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.1.2 に示し、全体集団については表 3-13 に要約した。SS について、血液学的検査の PCST 値を発現した被験者番号を、全体集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.1.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.1.2 に示した。

表 3-13 第 1 回データカットオフ時点の血液学的検査の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
Platelets (10^9/L)	1/53 (1.9)	4/111 (3.6)	5/164 (3.0)	0/7	1/34 (2.9)	6/205 (2.9)
Erythrocytes (10^{12}/L)	2/54 (3.7)	6/111 (5.4)	8/165 (4.8)	0/7	2/34 (5.9)	10/206 (4.9)
Hematocrit (%)	1/54 (1.9)	1/111 (0.9)	2/165 (1.2)	0/7	1/34 (2.9)	3/206 (1.5)
Hemoglobin (g/L)	2/54 (3.7)	3/111 (2.7)	5/165 (3.0)	0/7	2/34 (5.9)	7/206 (3.4)
Basophils/ leukocytes (%)	1/54 (1.9)	3/111 (2.7)	4/165 (2.4)	0/7	0/34	4/206 (1.9)
Eosinophils/ leukocytes (%)	1/54 (1.9)	6/111 (5.4)	7/165 (4.2)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	9/206 (4.4)
Leukocytes (10^9/L)	6/54 (11.1)	9/111 (8.1)	15/165 (9.1)	2/7 (28.6)	4/34 (11.8)	21/206 (10.2)
Lymphocytes/ leukocytes (%)	0/54	2/111 (1.8)	2/165 (1.2)	0/7	0/34	2/206 (1.0)
Monocytes/ leukocytes (%)	0/54	0/111	0/165	0/7	0/34	0/206
Neutrophils (10^9/L)	6/54 (11.1)	10/111 (9.0)	16/165 (9.7)	2/7 (28.6)	5/34 (14.7)	23/206 (11.2)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.1.1

全体集団では、血液学的検査の PCST 値の発現割合は低かった。血液学的検査値の PCST 値が、試験期間中のいずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは好中球［23 例（11.2%）］及び白血球［21 例（10.2%）］のみであった（表 3-13）。

血液学的検査の PCST 値に関連した、SOC が「血液およびリンパ系障害」の TEAE が 3 例の被験者に報告され、その内訳は、白血球減少症 2 例及び鉄欠乏性貧血 1 例であった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.1.1 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。3 件の TEAE はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至ったものはなく、治験責任医師が治験薬と関連ありと判断したものはなく、転帰は回復／消失であった。

日本人部分集団

日本人部分集団で、血液学的検査値の PCST 値の発現割合は低かった。血液学的検査値の PCST 値のうち、試験期間中いずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは好中球［19 例（14.4%）］、白血球［18 例（13.6%）］、好酸球/白血球［9 例（6.8%）］及び赤血球［8 例（6.1%）］であった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.1.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の SS の全体集団で、ベースライン後に血液学的検査の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合を表 3-14 に要約した。

表 3-14　第 2 回データカットオフ時点の血液学的検査の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
Platelets (10^9/L)	1/54 (1.9)	4/112 (3.6)	5/166 (3.0)	0/7	1/34 (2.9)	6/207 (2.9)
Erythrocytes (10^{12}/L)	3/54 (5.6)	6/112 (5.4)	9/166 (5.4)	0/7	2/34 (5.9)	11/207 (5.3)
Hematocrit (%)	1/54 (1.9)	1/112 (0.9)	2/166 (1.2)	0/7	1/34 (2.9)	3/207 (1.4)
Hemoglobin (g/L)	2/54 (3.7)	5/112 (4.5)	7/166 (4.2)	0/7	2/34 (5.9)	9/207 (4.3)
Basophils/ leukocytes (%)	1/54 (1.9)	3/112 (2.7)	4/166 (2.4)	0/7	0/34	4/207 (1.9)
Eosinophils/ leukocytes (%)	1/54 (1.9)	6/112 (5.4)	7/166 (4.2)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	9/207 (4.3)
Leukocytes (10^9/L)	8/54 (14.8)	10/112 (8.9)	18/166 (10.8)	2/7 (28.6)	5/34 (14.7)	25/207 (12.1)
Lymphocytes/ leukocytes (%)	0/54	2/112 (1.8)	2/166 (1.2)	0/7	0/34	2/207 (1.0)
Monocytes/ leukocytes (%)	0/54	0/112	0/166	0/7	0/34	0/207
Neutrophils (10^9/L)	6/54 (11.1)	11/112 (9.8)	17/166 (10.2)	2/7 (28.6)	5/34 (14.7)	24/207 (11.6)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 7.2.1.1

第 2 回データカットオフ時点の全体集団では、血液学的検査の PCST 値の発現割合は低かった。血液学的検査値の PCST 値が、試験期間中のいずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは白血球［25 例（12.1%）］、好中球［24 例（11.6%）］及び赤血球［11 例（5.3%）］であった（表 3-14）。

血液学的検査の PCST 値に関連した、SOC が「血液およびリンパ系障害」の TEAE が 6 例の被験者から 7 件報告され、その内訳は、白血球減少症が 3 例、血小板減少症が 2 例、並びに鉄欠乏性貧血及び貧血が各 1 例であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.1）。このうち、血小板減少症及び貧血の各 1 件は同一の被験者で発現しており、治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した。これらの事象はいずれも非重篤であり、重症度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至ったものはなく、転帰は回復／消失であった。

日本人部分集団

第 2 回データカットオフ時点の日本人部分集団で、血液学的検査値の PCST 値の発現割合は低かった。血液学的検査値の PCST 値のうち、試験期間中いずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは白血球［22 例（16.7%）］、好中球［20 例（15.2%）］、好酸球/白血球［9 例（6.8%）］、赤血球［8 例（6.1%）］及びヘモグロビン［7 例（5.3%）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 7.2.1.2）。

N01379 試験の SS で、血液学的検査の PCST 値を発現した被験者番号及び被験者別の血液学的検査の PCST 値の一覧を N01379 CSR Addendum Table 13.1.2.1 及び N01379 CSR Addendum Listing 10.1.2 にそれぞれ示した。N01379 試験で治験薬投与を受けた部分発作を有する日本人被験者 7 例のうち、PCST 低値の基準を満たす血液学的検査値が 2 例に認められた。これらの PCST 値に関連する AE は報告されなかった。1 例で白血球の PCST 低値が登録来院及び年次評価来院で認められた。1 例で、ヘマトクリットの PCST 低値が完全評価来院及び年次評価来院に、ヘモグロビンの PCST 低値が年次評価来院に認められた。日本人部分集団で試験期間中に報告された血液学的検査値異常に関連する TEAE は認められなかった（N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA）。

3.2.1.3 BRV 静注用製剤の試験

3.2.1.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS で血液学的検査の異 PCST 値の要約を EP0118 CSR Table 8.6.1 に示した。1 例で好酸球/白血球（%）の PCST 高値が報告され、関連する AE は報告されなかった。試験期間中に報告された血液学的検査値異常に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 CSR Table 7.2）。

3.2.1.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS で治療期間中の血液学的検査の PCST 値の発現状況を N01258 CSR Table 10.3.1 に、そのうちベースライン後に血液学的検査の PCST 値が 1 つ以上発現したパラ

メータを表 3-15 に要約した。SS で血液学的検査の PCST 値を発現した被験者番号を N01258 CSR Table 10.3.3 に示した。

表 3-15 血液学的検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（N01258 試験、SS）

Parameter PCST result	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
	n/N (%)				
Hematocrit (%)					
Any PCST result	3/26 (11.5)	4/26 (15.4)	5/27 (18.5)	4/26 (15.4)	16/105 (15.2)
PCST low value	3/26 (11.5)	4/26 (15.4)	5/27 (18.5)	4/26 (15.4)	16/105 (15.2)
PCST high value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
Hemoglobin (g/L)					
Any PCST result	0/26	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	1/26 (3.8)	3/105 (2.9)
PCST low value	0/26	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	1/26 (3.8)	3/105 (2.9)
PCST high value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
Leukocytes (G/L)					
Any PCST result	0/26	1/26 (3.8)	0/27	0/26	1/105 (1.0)
PCST low value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
PCST high value	0/26	1/26 (3.8)	0/27	0/26	1/105 (1.0)
Lymphocytes (G/L)					
Any PCST result	0/26	2/26 (7.7)	1/27 (3.7)	0/26	3/105 (2.9)
PCST low value	0/26	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	0/26	2/105 (1.9)
PCST high value	0/26	1/26 (3.8)	0/27	0/26	1/105 (1.0)
Eosinophils (G/L)					
Any PCST result	1/26 (3.8)	0/26	0/27	0/26	1/105 (1.0)
PCST low value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
PCST high value	1/26 (3.8)	0/26	0/27	0/26	1/105 (1.0)
Platelets (G/L)					
Any PCST result	0/26	0/26	0/27	1/26 (3.8)	1/105 (1.0)
PCST low value	0/26	0/26	0/27	1/26 (3.8)	1/105 (1.0)
PCST high value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105

BRV=Brivaracetam; FDA=Food and Drug Administration; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at least 1 post-Baseline PCST result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with at least 1 post-Baseline result for the specified parameter.
Note: PCST criteria were based on FDA Division of Neuropharmacologic Drug Products guidelines with some additions.
Data source: N01258 CSR Table 10.3.1

治療期間中の血液学的検査の PCST 値の発現割合は、全体の 16 例（15.2%）で認められたヘマトクリットの PCST 低値を除き、全体の被験者でおおむね低く（いずれの検査値でも 3%未満）、投与群間で同程度であった。ヘマトクリットの PCST 低値の発現割合は投与群間で同程度であった（表 3-15）。BRV/BRV 静注用製剤群の 1 例で重症度は軽度で治験薬と関連なしと判断された貧血の TEAE が報告された（N01258 CSR Listing 7.2）。

3.2.1.4 血液学的検査の要約

Pool S1、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験を含むすべての主要試験において、臨床的に重要な血液学的検査値異常を伴う被験者数及び発現割合は低く、投与群間で、検査値異常で臨床的に重要な差は認められなかった。

3.2.2 血液生化学検査

3.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

3.2.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後の血液生化学検査の PCST 値の発現状況を EP0083 CSR Table 10.2.2 に示し、SS の全体集団の、ベースライン後に血液生化学検査の PCST 値が 1 つ以上発現したパラメータを表 3-16 に要約した。SS の全体集団について、血液生化学検査の PCST 値を発現した被験者番号を EP0083 CSR Table 10.3.2 に示した。

表 3-16 血液生化学検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（EP0083 試験、SS）

Parameter PCST result	PBO (N=149)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
	n/N (%)			
Calcium (mmol/L)				
Any PCST result	0/148	1/149 (0.7)	1/146 (0.7)	2/295 (0.7)
PCST low value	0/148	1/149 (0.7)	1/146 (0.7)	2/295 (0.7)
PCST high value	0/148	0/149	0/146	0/295
Phosphate (mmol/L)				
Any PCST result	1/148 (0.7)	1/149 (0.7)	0/146	1/295 (0.3)
PCST low value	1/148 (0.7)	1/149 (0.7)	0/146	1/295 (0.3)
PCST high value	0/148	0/149	0/146	0/295
Potassium (mmol/L)				
Any PCST result	0/148	0/149	1/146 (0.7)	1/295 (0.3)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	0/148	0/149	1/146 (0.7)	1/295 (0.3)
Sodium (mmol/L)				
Any PCST result	9/148 (6.1)	6/149 (4.0)	18/146 (12.3)	24/295 (8.1)
PCST low value	9/148 (6.1)	6/149 (4.0)	18/146 (12.3)	24/295 (8.1)
PCST high value	0/148	0/149	0/146	0/295
Alanine aminotransferase (U/L)				
Any PCST result	0/148	1/149 (0.7)	2/146 (1.4)	3/295 (1.0)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	0/148	1/149 (0.7)	2/146 (1.4)	3/295 (1.0)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)				
Any PCST result	13/148 (8.8)	9/149 (6.0)	9/146 (6.2)	18/295 (6.1)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	13/148 (8.8)	9/149 (6.0)	9/146 (6.2)	18/295 (6.1)
Creatinine (umol/L)				
Any PCST result	0/148	0/149	1/146 (0.7)	1/295 (0.3)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	0/148	0/149	1/146 (0.7)	1/295 (0.3)
Cholesterol (mmol/L)				
Any PCST result	2/148 (1.4)	4/149 (2.7)	6/146 (4.1)	10/295 (3.4)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	2/148 (1.4)	4/149 (2.7)	6/146 (4.1)	10/295 (3.4)
Triglycerides (mmol/L)				
Any PCST result	24/148 (16.2)	15/149 (10.1)	19/146 (13.0)	34/295 (11.5)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	24/148 (16.2)	15/149 (10.1)	19/146 (13.0)	34/295 (11.5)
Bilirubin (umol/L)				
Any PCST result	1/148 (0.7)	1/149 (0.7)	0/146	1/295 (0.3)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	1/148 (0.7)	1/149 (0.7)	0/146	1/295 (0.3)
Glucose (mmol/L)				
Any PCST result	6/148 (4.1)	4/149 (2.7)	9/146 (6.2)	13/295 (4.4)
PCST low value	2/148 (1.4)	2/149 (1.3)	6/146 (4.1)	8/295 (2.7)

Parameter	PBO (N=149)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
PCST result	n/N (%)			
PCST high value	4/148 (2.7)	3/149 (2.0)	3/146 (2.1)	6/295 (2.0)
Urate (umol/L)				
Any PCST result	12/148 (8.1)	14/149 (9.4)	9/146 (6.2)	23/295 (7.8)
PCST low value	0/148	0/149	0/146	0/295
PCST high value	12/148 (8.1)	14/149 (9.4)	9/146 (6.2)	23/295 (7.8)

BRV=Brivaracetam; FDA=Food and Drug Administration; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at least 1 post-Baseline PCST result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with at least 1 post Baseline result for the specified parameter.
Note: PCST criteria were based on FDA Division of Neuropharmacologic Drug Products guidelines with some additions.
Data source: EP0083 CSR Table 10.2.2

血液生化学検査の PCST 値の発現割合はおおむね低く、投与群間で同程度であった。ナトリウム及びトリグリセリドは PBO 群に対し、いずれかの BRV 群で 3%以上の差があった。ナトリウムの PCST 低値の発現割合は、BRV 50mg/日群（4.0%）及び PBO 群（6.1%）と比較して、BRV 200mg/日群（12.3%）で高かった。トリグリセリドの PCST 高値の発現割合は、PBO 群（16.2%）と比較して BRV 200mg/日群（13.0%）及び BRV 50mg/日群（10.1%）で低かった（EP0083 CSR Table 10.2.2）。ナトリウムの PCST 低値を発現した被験者で、PBO 群と比較して BRV 投与群でオクスカルバゼピン（OXC）を併用薬として報告した割合が高かった（EP0083 CSR Listing 2.13）。ベースラインに投与群間でナトリウムの PCST 低値の差はなかった（EP0083 CSR Listing 8.4）。

血液生化学検査の異常値に関連した、SOC が「臨床検査」の TEAE が数例の被験者に報告された（EP0083 CSR Listing 7.2 及び EP0083 CSR Table 10.3.2）。低ナトリウム血症は 2 例（BRV 200mg/日群）、血中ナトリウム減少は 2 例（BRV 50mg/日群及び PBO 群の各 1 例）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は 2 例（BRV 200mg/日群及び PBO 群の各 1 例）に報告された。2 例以上で報告された TEAE は他にはなかった。いずれの事象も重症度が軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった（EP0083 CSR Listing 7.2）。

日本人部分集団

日本人部分集団で、血液生化学検査の PCST 値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。ナトリウムの PCST 低値はすべて BRV 200mg/日群で報告された［4 例（12.5%）］（EP0083 CSR Table 10.2.2）。

N01358 試験の SS で、血液生化学検査の PCST 値を発現した被験者番号及び被験者ごとの血液生化学検査の PCST 値を N01358 CSR Table 12.3.2 及び N01358 CSR Listing 8.4 にそれぞれ示した。N01358 試験で治験薬投与を受けたすべての被験者は 3.2.2.1.2 項に Pool S1 の一部として示した。試験期間中、日本人被験者に血液生化学検査の PCST 値の報告はなく、血液生化学検査値の異常に関連した TEAE は認められなかった。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の TEAE が 1 例で報告されたが、GGT の PCST 高値に関連したものではなかった（N01358 CSR Listing 7.2.JA 及び N01358 CSR Listing 8.4）。

3.2.2.1.2 Pool S1

Pool S1 でベースライン後に血液生化学検査の PCST 値を発現した被験者数及びその割合について、すべての血液生化学検査値は ISS Table 6.2.3.1.1 に示し、ベースライン後に血液生化学検査の PCST 値が 1 つ以上発現したパラメータを表 3-17 に要約した。

表 3-17 血液生化学検査の PCST 値の発現割合–ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（Pool S1）

Parameter	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=97)	BRV Overall (N=1099)
PCST result	n/N (%)							
Aspartate aminotransferase (U/L)								
Any PCST result	0/457	0/93	0/199	1/200 (0.5)	0/352	1/249 (0.4)	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	0/457	0/93	0/199	1/200 (0.5)	0/352	1/249 (0.4)	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
Alanine aminotransferase (U/L)								
Any PCST result	0/457	1/93 (1.1)	0/199	1/200 (0.5)	0/352	0/249	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	0/457	1/93 (1.1)	0/199	1/200 (0.5)	0/352	0/249	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)								
Any PCST result	8/457 (1.8)	4/93 (4.3)	6/199 (3.0)	6/200 (3.0)	9/352 (2.6)	4/249 (1.6)	19/801 (2.4)	29/1093 (2.7)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	8/457 (1.8)	4/93 (4.3)	6/199 (3.0)	6/200 (3.0)	9/352 (2.6)	4/249 (1.6)	19/801 (2.4)	29/1093 (2.7)
Alkaline phosphatase (U/L)								
Any PCST result	1/457 (0.2)	0/93	0/199	0/200	2/352 (0.6)	0/249	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
PCST low value	0/147	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	1/457 (0.2)	0/93	0/199	0/200	2/352 (0.6)	0/249	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
Creatinine (umol/L)								
Any PCST result	2/457 (0.4)	0/93	1/199 (0.5)	0/200	1/352 (0.3)	0/249	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	2/457 (0.4)	0/93	1/199 (0.5)	0/200	1/352 (0.3)	0/249	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
Blood urea nitrogen (mmol/L)								
Any PCST result	2/285 (0.7)	1/93 (1.1)	0/199	2/200 (1.0)	1/185 (0.5)	2/83 (2.4)	5/468 (1.1)	6/760 (0.8)
PCST low value	0/285	0/93	0/199	0/200	0/185	0/83	0/468	0/760
PCST high value	2/285 (0.7)	1/93 (1.1)	0/199	2/200 (1.0)	1/185 (0.5)	2/83 (2.4)	5/468 (1.1)	6/760 (0.8)
Urate (umol/L)								
Any PCST result	3/457 (0.7)	0/93	0/199	2/200 (1.0)	0/352	1/249 (0.4)	3/801 (0.4)	3/1093 (0.3)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	3/457 (0.7)	0/93	0/199	2/200 (1.0)	0/352	1/249 (0.4)	3/801 (0.4)	3/1093 (0.3)
Urea (mmol/L)								
Any PCST result	2/369 (0.5)	1/93 (1.1)	0/199	2/200 (1.0)	4/267 (1.5)	1/166 (0.6)	7/633 (1.1)	8/295 (0.9)
PCST low value	0/369	0/93	0/199	0/200	0/267	0/166	0/633	0/295
PCST high value	2/369 (0.5)	1/93 (1.1)	0/199	2/200 (1.0)	4/267 (1.5)	1/166 (0.6)	7/633 (1.1)	8/925 (0.9)
Glucose (mmol/L)								
Any PCST result	7/457 (1.5)	0/93	5/199 (2.5)	6/200 (3.0)	7/352 (2.0)	4/249 (1.6)	17/801 (2.1)	22/1093 (2.0)
PCST low value	2/457 (0.4)	0/93	2/199 (1.0)	2/200 (1.0)	1/352 (0.3)	0/249	3/801 (0.4)	5/1093 (0.5)
PCST high value	6/457 (1.3)	0/93	3/199 (1.5)	4/200 (2.0)	6/352 (1.7)	4/249 (1.6)	14/801 (1.7)	17/1093 (1.6)

Parameter	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=97)	BRV Overall (N=1099)
Protein (g/L)								
Any PCST result	1/457 (0.2)	0/93	2/199 (1.0)	0/200	1/352 (0.3)	0/249	1/801 (0.1)	3/1093 (0.3)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	1/457 (0.2)	0/93	2/199 (1.0)	0/200	1/352 (0.3)	0/249	1/801 (0.1)	3/1093 (0.3)
Sodium (mmol/L)								
Any PCST result	0/457	1/93 (1.1)	0/199	0/200	0/352	1/249 (0.4)	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
PCST low value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	0/457	1/93 (1.1)	0/199	0/200	0/352	1/249 (0.4)	1/801 (0.1)	2/1093 (0.2)
Potassium (mmol/L)								
Any PCST result	6/457 (1.3)	0/93	2/199 (1.0)	0/200	2/352 (0.6)	3/249 (1.2)	5/801 (0.6)	7/1093 (0.6)
PCST low value	1/457 (0.2)	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
PCST high value	5/457 (1.1)	0/93	2/199 (1.0)	0/200	2/352 (0.6)	3/249 (1.2)	5/801 (0.6)	7/1093 (0.6)
Calcium (mmol/L)								
Any PCST result	2/457 (0.4)	0/93	0/199	0/200	2/352 (0.6)	0/249	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
PCST low value	2/457 (0.4)	0/93	0/199	0/200	2/352 (0.6)	0/249	2/801 (0.2)	2/1093 (0.2)
PCST high value	0/457	0/93	0/199	0/200	0/352	0/249	0/801	0/1093
Cholesterol (mmol/L)								
Any PCST result	6/428 (1.4)	2/90 (2.2)	2/189 (1.1)	3/185 (1.6)	4/319 (1.3)	5/221 (2.3)	12/725 (1.7)	16/1004 (1.6)
PCST low value	0/428	0/90	0/189	0/185	0/319	0/221	0/725	0/1004
PCST high value	6/428 (1.4)	2/90 (2.2)	2/189 (1.1)	3/185 (1.6)	4/319 (1.3)	5/221 (2.3)	12/725 (1.7)	16/1004 (1.6)
HDL cholesterol (mmol/L)								
Any PCST result	2/428 (0.5)	0/90	0/189	0/184	0/319	2/221 (0.9)	2/724 (0.3)	2/1003 (0.2)
PCST low value	2/428 (0.5)	0/90	0/189	0/184	0/319	2/221 (0.9)	2/724 (0.3)	2/1003 (0.2)
PCST high value	0/428	0/90	0/189	0/184	0/319	0/221	0/724	0/1003
LDL cholesterol (mmol/L)								
Any PCST result	7/428 (1.6)	0/88	2/189 (1.1)	3/185 (1.6)	6/319 (1.9)	6/223 (2.7)	15/727 (2.1)	17/1004 (1.7)
PCST low value	0/428	0/88	0/189	0/185	0/319	0/223	0/727	0/1004
PCST high value	7/428 (1.6)	0/88	2/189 (1.1)	3/185 (1.6)	6/319 (1.9)	6/223 (2.7)	15/727 (2.1)	17/1004 (1.7)
Triglycerides								
Any PCST result	32/444 (7.2)	12/90 (13.3)	8/189 (4.2)	9/185 (4.9)	27/346 (7.8)	23/248 (9.3)	59/779 (7.6)	79/1058 (7.5)
PCST low value	0/444	0/90	0/189	0/185	0/346	0/248	0/779	0/1058
PCST high value	32/444 (7.2)	12/90 (13.3)	8/189 (4.2)	9/185 (4.9)	27/346 (7.8)	23/248 (9.3)	59/779 (7.6)	79/1058 (7.5)

BRV=Brivaracetam; CDISC=Clinical Data Interchange Standards Consortium; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at 1 post-Baseline result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter; N=the total number of participants with a post Baseline result for the specified parameter.
Note: Based on CDISC controlled terminology, uric acid was labeled as urate.
Data source: ISS Table 6.2.3.1.1

血液生化学検査の PCST 値の発現割合はおおむね非常に低く、全投与群で同程度であった。血液生化学検査の PCST 値の発現割合は、GGT（PBO 群 1.8%、BRV 群全体 2.7%）、コレステロール（PBO 群 1.4%、BRV 群全体 1.6%）及びトリグリセリド（PBO 群 7.2%、BRV 群全体 7.5%）で最も高かった（表 3-17）。

GGT、コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール及びトリグリセリドを含む複数の検査値について、全投与群で検査値の異常高値の発現割合は高かったが、経時的な傾向は認められなかった。これらは採血時に空腹状態である必要がなかったこと又は被験者の潜在的な医学的状態が起因している可能性があること、及び GGT 及び脂質の上昇は一般的な患者集団ではまれではなく、酵素誘導作用を持つ AED を長期間投与されたてんかん患者では GGT 増加はよくみられることから、BRV による治療に関連する安全性シグナルであると判断されなかった。

Pool S1 で血液生化学検査値異常が TEAE と報告された被験者数及び発現割合を ISS Table 7-16 に示した。血液生化学検査の PCST 値に関連した、SOC が「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」の TEAE が数例の被験者で報告された。一方、これらの TEAE の発現割合は全投与群で非常に低かった。

3.2.2.2 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

3.2.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後の血液生化学検査の PCST 値の発現状況を EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.2.2 にそれぞれ示し、全体集団のベースライン後に血液生化学検査の PCST 値が 1 つ以上発現したパラメータを表 3-18 に要約した。SS について、血液生化学検査の PCST 値を発現した被験者番号を、全体集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.2.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.2.2 にそれぞれ示した。

表 3-18 第 1 回データカットオフ時点の血液生化学検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（EP0085 試験、SS）

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
Phosphate (mmol/L)	0/54	1/111 (0.9)	1/165 (0.6)	2/7 (28.6)	0/34	3/206 (1.5)
Sodium (mmol/L)	3/54 (5.6)	7/111 (6.3)	10/165 (6.1)	0/7	0/34	10/206 (4.9)
Alanine aminotransferase (U/L)	1/54 (1.9)	0/111	1/165 (0.6)	0/7	0/34	1/206 (0.5)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	0/54	3/111 (2.7)	3/165 (1.8)	0/7	0/34	3/206 (1.5)
Creatinine clearance Cockcroft-Gault (mL/s)	2/54 (3.7)	13/111 (11.7)	15/165 (9.1)	1/7 (14.3)	8/34 (23.5)	24/206 (11.7)
Cholesterol (mmol/L)	0/54	1/111 (0.9)	1/165 (0.6)	0/7	1/34 (2.9)	2/206 (1.0)
Triglycerides (mmol/L)	2/54 (3.7)	8/111 (7.2)	10/165 (6.1)	2/7 (28.6)	4/34 (11.8)	16/206 (7.8)
Bilirubin (umol/L)	1/54 (1.9)	1/111 (0.9)	2/165 (1.2)	0/7	0/34	2/206 (1.0)
Glucose (mmol/L)	2/54 (3.7)	2/111 (1.8)	4/165 (2.4)	0/7	0/34	4/206 (1.9)
Urate (umol/L)	4/54 (7.4)	5/111 (4.5)	9/165 (5.5)	0/7	0/34	9/206 (4.4)

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at least 1 post-Baseline PCST result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.2.1

全体集団では、血液生化学検査の PCST 値の発現割合は低かった。血液生化学検査値の PCST 値が、試験期間中のいずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは、クレアチニン・クリアランス［24 例（11.7%）］及びトリグリセリド［16 例（7.8%）］のみであった（表 3-18）。腎機能障害の TEAE を発現した被験者 2 例のうち、1 例でクレアチニン・クリアランスの PCST 低値に関連する TEAE が発現した（EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。当該 TEAE は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、転帰は未回復/未消失であった。

GGT の PCST 値（255U/L 超）に関連した、SOC が「臨床検査」の肝機能検査値異常の TEAE が 1 例の被験者に報告された（EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。当該 TEAE は非重篤で、重症度は軽度であり、BRV の投与中止に至らず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、転帰は未回復／未消失であった。

GGT の PCST 値（255U/L 超）に関連した、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の限局性結節性過形成の TEAE が 1 例の被験者に報告された（EP0085 1st Interim CSR Table 7.3.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。当該 TEAE は非重篤で、重症度は軽度であり、BRV の投与中止に至らず、治験責任医師が治験薬と関連ありとは判断せず、転帰は未回復／未消失であった。

日本人部分集団

血液生化学検査値の PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの時点において被験者の 5%超で PCST 値が発現したのはクレアチニン・クリアランス［18 例（13.6%）］、トリグリセリド［11 例（8.3%）］及びナトリウム［8 例（6.1%）］であった（EP0085 1st Interim CSR Table 7.2.2.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の SS の全体集団で、ベースライン後に血液生化学検査の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合を表 3-19 に要約した。

表 3-19　第 2 回データカットオフ時点の血液生化学検査の PCST 値の発現割合-ベースライン後に PCST 値を 1 つ以上発現したパラメータ（EP0085 試験、SS）

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
Phosphate (mmol/L)	0/54	1/112 (0.9)	1/166 (0.6)	2/7 (28.6)	0/34	3/207 (1.4)
Sodium (mmol/L)	4/54 (7.4)	7/112 (6.3)	11/166 (6.6)	0/7	0/34	11/207 (5.3)

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
Alanine aminotransferase (U/L)	1/54 (1.9)	0/112	1/166 (0.6)	0/7	0/34	1/207 (0.5)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	0/54	3/112 (2.7)	3/166 (1.8)	0/7	0/34	3/207 (1.4)
Creatinine clearance Cockcroft-Gault (mL/s)	2/54 (3.7)	13/112 (11.6)	15/166 (9.0)	1/7 (14.3)	8/34 (23.5)	24/207 (11.6)
Urea Nitrogen (mmol/L)	0/54	1/112 (0.9)	1/166 (0.6)	0/7	1/34 (2.9)	2/207 (1.0)
Cholesterol (mmol/L)	0/54	1/112 (0.9)	1/166 (0.6)	0/7	1/34 (2.9)	2/207 (1.0)
Triglycerides (mmol/L)	2/54 (3.7)	11/112 (9.8)	13/166 (7.8)	2/7 (28.6)	4/34 (11.8)	19/207 (9.2)
Bilirubin (umol/L)	1/54 (1.9)	1/112 (0.9)	2/166 (1.2)	0/7	0/34	2/207 (1.0)
Glucose (mmol/L)	2/54 (3.7)	3/112 (2.7)	5/166 (3.0)	0/7	1/34 (2.9)	6/207 (2.9)
Urate (umol/L)	4/54 (7.4)	5/112 (4.5)	9/166 (5.4)	0/7	0/34	9/207 (4.3)

BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SS=Safety Set
Note: Select hematology parameters includes all parameters that had at least 1 post-Baseline PCST result for the specified parameter in any treatment group.
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 7.2.2.1

全体集団では、血液生化学検査の PCST 値の発現割合は低かった。血液生化学検査値の PCST 値が、試験期間中のいずれかの時点で被験者の 5%超で発現したのは、クレアチニン・クリアランス［24 例（11.6%）］、トリグリセリド［19 例（9.2%）］及びナトリウム［11 例（5.3%）］であった（表 3-19）。

腎機能障害の TEAE を発現した 2 例の被験者のうち 1 例は、クレアチニン・クリアランスの PCST 低値を示した（EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。院内臨床検査の結果、クレアチニン値は 1.41mg/dL であり、基準範囲よりも高値であった（基準範囲：0.65～1.07mg/dL、社内資料）。当該 TEAE は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、転帰は未回復/未消失であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。SOC が「臨床検査」の肝機能検査値異常の TEAE が 3 例の被験者に報告され、そのうち 1 例が ALT 123U/L 超の、1 例が GGT 255U/L 超の関連する PCST 高値を示した（EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。当該 TEAE はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、BRV の投与中止に至らず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。転帰は ALT 高値を伴う肝機能検査値異常発現例が軽快であり、GGT 高値を伴う肝機能検査値異常発現例が未回復／未消失であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

GGT の PCST 値（255U/L 超）に関連した、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の限局性結節性過形成の TEAE が 1 例の被験者に報告された（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。当該 TEAE は非重篤で、重症度は軽度であり、BRV の投与中止に至らず、治験責任医師が治験薬と関連ありとは判断せず、転帰は未回復／未消失であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

2 例の被験者に SOC が「代謝及び栄養障害」の高脂血症の TEAE が発現し、トリグリセリドが 2.825mmol/L 超の PCST 高値を示した（EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。高脂血症の TEAE はいずれも重篤ではなく、BRV の投与中止には至らなかった。高脂血症の 1 例は重症度が中等度で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、転帰は未回復/未解決であった。もう 1 例の高脂血症は、重症度が軽度で、治験責任医師が治験薬と関連ありとは判断せず、転帰は軽快であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

1 例の被験者に SOC が「臨床検査」の血中トリグリセリド増加の TEAE が発現し、トリグリセリドが 2.825mmol/L 超の PCST 高値を示した（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。血中トリグリセリド増加の TEAE は重症度が軽度であり、治験責任医師が治験薬と関連ありとは判断せず、BRV の投与中止には至らなかった。転帰は回復/消失であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

1 例の被験者に SOC が「代謝及び栄養障害」のコントロール不良の糖尿病の TEAE を発現し、グルコースが 9.9mmol/L 超の PCST 高値を示した（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Table 7.3.2.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2 及び EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.2）。コントロール不良の糖尿病の TEAE は、重症度が高度で、治験責任医師が治験薬と関連ありとは判断せず、BRV の投与中止には至らなかった。当該 TEAE は入院/入院期間の延長を伴い、転帰は軽快であった（EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2）。

日本人部分集団

血液生化学検査値の PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの時点において被験者の 5%超で PCST 値が発現したのはクレアチニン・クリアランス［18 例（13.6%）］、トリグリセリド［12 例（9.1%）］及びナトリウム［8 例（6.1%）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 7.2.2.2）。

N01379 試験の SS で、血液生化学検査値の PCST 値を発現した被験者番号及び被験者ごとの血液生化学検査値の PCST 値の一覧を N01379 CSR Addendum Table 13.2.2.1 及び N01379 CSR Addendum Listing 10.2.2 にそれぞれ示した。試験期間中に日本人部分集団で、血液生化学検査の PCST 値及び血液生化学検査値異常に関連する TEAE は報告されなかった（N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA）。

3.2.2.3 BRV 静注用製剤の試験

3.2.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS の血液生化学検査値の PCST 値の要約を EP0118 CSR Table 8.6.2 に示した。1 例で GGT の PCST 高値が報告されたが、この変化に関連する TEAE は報告されなかった。試験期間中に報告された血液生化学検査値異常に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 CSR Table 7.2）。

3.2.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS で治療期間中に血液生化学検査値の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及びその割合を N01258 CSR Table 11.3.1 に、SS の血液生化学検査値の PCST 値を発現した被験者番号は N01258 CSR Table 11.3.3 に示した。

治療期間中の血液生化学検査値の PCST 値の発現割合は、全体の被験者でおおむね低く（いずれの検査値でも 1%以下）、投与群間で同程度であった。血液生化学検査値の PCST 値はクレアチニン及びグルコースのみであった。クレアチニンの PCST 高値は全体の 1 例（BRV/BRV 急速 IV 投与群の 1.0%）で、グルコースの PCST 低値は全体の 1 例（BRV/BRV 急速 IV 投与群の 1.0%）で発現した。BRV/BRV 急速 IV 投与群の 1 例で、血中クレアチニン増加の TEAE が発現し、重症度は軽度で治験薬と関連ありと判断された（N01258 CSR Listing 7.2）。

3.2.2.4 血液生化学検査の要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、臨床的に重要な血液生化学検査値異常を伴う被験者数及び発現割合は低く、検査値異常では、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

3.2.3 臨床検査値異常の要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、臨床的に重要な血液学的検査値異常又は血液生化学検査値異常を伴う被験者の発現割合は全体的に低く、検査値異常では、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3 特別な評価

Pool S1、EP0083 試験及び EP0085 試験の全被験者で、潜在的な肝毒性（3.3.1 項）及び潜在的な HSS/DRESS（3.3.2 項）を評価した。評価は臨床検査値及び症状に関連する可能性のある TEAE の医学レビューに基づいて実施した。

3.3.1 潜在的な肝毒性の評価

Pool S1 の全被験者で肝毒性の可能性がある症例の評価を実施した。評価には、Pool S1 の全被験者の臨床検査値及び潜在的に肝毒性（2.1.10.1 項）に関連する TEAE の医学レビューを必要とした。潜在的な肝毒性を ISS Section 4.4.3.1 に記載されたアルゴリズムで評価した。

全体的に、Pool S1 で潜在的な肝毒性のアルゴリズムの基準を満たす被験者の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。医学レビューに基づき、肝毒性の可能性がある症例で、肝毒性であると判断された症例はなく、以上のことから、医学的懸念は認められなかった。用量との関係性は認められなかった。

潜在的な肝毒性の評価の詳細は ISS Section 7.5.1.1 に記載した。

EP0083 試験及び EP0085 試験において、肝毒性に関連する可能性がある TEAE は少なく、投与群間で同程度であった。臨床カットオフ時点で、EP0083 試験及び EP0085 試験のいずれにおいても PDILI の事象及び Hy's Law の基準に該当する事象は報告されなかった。

Pool S1、EP0083 試験及び EP0085 試験の肝毒性に関連する可能性がある AE の詳細は 2.1.10.1 項に記載した。

3.3.2 潜在的な過敏症症候群／好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の評価

Pool S1 の全被験者で HSS/DRESS の可能性がある症例の評価を実施した。最終評価には、全被験者の臨床検査値及び潜在的に HSS/DRESS に関連する TEAE の医学レビューを必要とした（2.1.10.2 項、UCB 社の医学レビューに基づき、治験薬投与後に HSS/DRESS を発現したと特定された被験者はなかった）。HSS/DRESS の評価は、追加の医学評価に関わらず、治験薬投与後に HSS/DRESS を発現した可能性のある被験者を特定するために FDA が提供するアルゴリズム（European Registry of Severe Cutaneous Reactions criteria に基づく）に基づき、実施した。
HSS/DRESS の可能性は、治験薬投与開始後 30 日以内に 5 項目（急性皮疹、1 つ以上の内臓の障害、2 ヵ所以上のリンパ節腫脹、血球数異常又は 38℃超の発熱）の基準のうち、3 項目以上を満たす被験者に起因するものであった。HSS/DRESS の可能性がある被験者を特定するためのアルゴリズムの詳細は ISS Section 4.4.3.2 に示した。

全体的に、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。HSS/DRESS の症例はなかった。

Pool S1 の HSS/DRESS の可能性の評価の詳細は ISS Section 7.5.2.1 に示した。N01258 試験の IV 投与では HSS/DRESS の可能性について、臨床検査値及び TEAE の解析は実施しなかった。

臨床カットオフ時点で、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。

3.4 臨床検査値の要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値の平均変化量について、経時的及び投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要な血液学的検査値異常又は血液生化学検査値異常を伴う被験者の発現割合は全体的に低く、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

全体的に、Pool S1、EP0083 試験及び EP0085 試験において、肝毒性に関連する可能性がある TEAE は少なく、投与群間で同程度であり（臨床カットオフ時点）、医学的な懸念は特定されなかった。用量相関は認められなかった。医学的評価に基づき、Pool S1、EP0083 試験及び EP0085 試験のいずれにおいても Hy's Law の基準に該当する被験者はなかった。医学レビューに基づき、肝毒性の可能性がある症例で、肝毒性と根拠付けられた症例はなかった。

Pool S1 において、HSS/DRESS の評価で、2 例のみが HSS/DRESS 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。HSS/DRESS と特定された症例はなかった。EP0083 試験及

び EP0085 試験において（臨床カットオフ時点）、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。

4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 バイタルサインの経時的変動

本申請に含まれるすべての主要試験及び安全性併合解析対象集団である Pool S1 で、SBP、DBP、心拍数、及び体重のバイタルサインを要約した。

4.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

4.1.1.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団で、バイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量を EP0083 CSR Table 10.5.1 に示した。EP0083 試験の SS のベースラインから最終評価時（投与終了時）までの平均変化量を表 4-1 に要約した。

表 4-1　バイタルサインのベースラインから投与終了時までの平均変化量（EP0083 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO		BRV 50mg/day		BRV 200mg/day		BRV all	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
SBP (mmHg)	Visit 3 (Randomization)	149	118.4 (12.2)	151	120.9 (14.0)	148	117.1 (13.5)	299	119.0 (13.9)
	Mean change from Baseline	148	−1.3 (10.9)	150	−2.6 (12.2)	148	−1.7 (10.5)	298	−2.2 (11.4)
DBP (mmHg)	Visit 3 (Randomization)	149	73.8 (9.7)	151	75.6 (10.9)	148	73.3 (9.1)	299	74.5 (10.1)
	Mean change from Baseline	148	−0.3 (9.4)	150	−2.7 (9.7)	148	−1.5 (8.7)	298	−2.1 (9.3)
Pulse rate (bpm)	Visit 3 (Randomization)	149	77.9 (11.6)	151	78.0 (11.3)	148	78.5 (11.9)	299	78.3 (11.6)
	Mean change from Baseline	148	−0.1 (10.1)	150	−1.3 (9.3)	148	−2.3 (11.1)	298	−1.8 (10.2)
Body weight (kg)	Visit 3 (Randomization)	149	63.517 (13.875)	151	64.425 (14.938)	148	61.276 (14.444)	299	62.866 (14.756)
	Mean change from Baseline	148	0.080 (1.773)	150	−0.420 (2.119)	148	−0.540 (1.899)	298	−0.480 (2.010)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; IMP=investigational medicinal product; PBO=Placebo; SBP=Systolic blood pressure; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Baseline was defined as the latest scheduled or unscheduled assessment prior to or on the date of Visit 3 (first administration of IMP).
Note: End of Treatment was defined as the last assessment point at which a measured value of the parameter is available during the Treatment Period regardless of scheduled visit or unscheduled visit.
Data source: EP0083 CSR Table 10.5.1

ベースラインのバイタルサイン及びベースラインから投与終了時までの平均変化量には、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（表 4-1）。

日本人部分集団

日本人部分集団では、バイタルサインのベースライン値及びベースラインから投与終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 CSR Table 10.5.1）。

N01358 試験の SS のバイタルサイン及び体重の被験者別の一覧を N01358 CSR Listing 9.1 及び N01358 CSR Listing 9.3 にそれぞれ示した。N01358 試験で治験薬投与を受けた全被験者は Pool S1 の一部として 4.1.1.1.2 項に示した。N01358 試験で治験薬投与を受けた日本人被験者 7 例では、バイタルサイン及び体重のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

4.1.1.1.2 Pool S1

Pool S1 のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量を ISS Table 7.1.1.1 及び ISS Table 7.3.1.1 にそれぞれ示した。Pool S1 のバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 4-2 に要約した。

表 4-2　バイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量（Pool S1）

Parameter (units) Descriptive statistic	PBO (N=459)		BRV dose/day												BRV Overall (N=1099)	
			5mg (N=97)		20mg (N=199)		50mg (N=200)		100mg (N=353)		200mg (N=250)		≥50mg (N=803)			
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
SBP (mmHg)																
Baseline	459	121.4 (15.1)	97	118.3 (13.0)	199	120.7 (15.9)	200	120.6 (14.8)	353	121.3 (13.8)	250	121.8 (14.9)	803	121.3 (14.4)	1099	120.9 (14.6)
Mean change from Baseline	457	−0.9 (11.3)	94	0.3 (11.9)	199	−2.3 (12.4)	200	−1.0 (13.3)	351	−0.7 (12.6)	248	−1.6 (13.5)	799	−1.1 (13.0)	1092	−1.2 (12.8)
DBP (mmHg)																
Baseline	459	77.0 (10.4)	97	74.3 (9.3)	199	75.8 (10.9)	200	76.9 (10.1)	353	76.2 (9.3)	250	76.4 (8.8)	803	76.4 (9.4)	1099	76.1 (9.7)
Mean change from Baseline	457	−1.0 (9.1)	94	0.7 (9.2)	199	−1.3 (10.0)	200	−1.2 (8.8)	351	−1.1 (8.8)	248	−1.3 (9.0)	799	−1.2 (8.8)	1092	−1.1 (9.1)
Pulse rate (bpm)																
Baseline	459	73.0 (10.9)	97	73.4 (11.2)	199	74.5 (10.0)	200	73.4 (9.9)	353	73.4 (10.3)	250	72.9 (10.7)	803	73.2 (10.3)	1099	73.5 (10.3)
Mean change from Baseline	457	−0.9 (9.4)	94	0.5 (10.3)	199	−1.7 (10.3)	200	−0.5 (10.0)	351	−1.6 (9.6)	248	−1.0 (9.8)	799	−1.2 (9.8)	1092	−1.1 (9.9)
Body weight (kg)																
Baseline	459	75.0 (19.9)	97	76.6 (18.7)	198	74.4 (19.5)	200	73.1 (17.6)	353	73.6 (17.1)	250	75.7 (19.0)	803	74.1 (17.8)	1098	74.4 (18.2)
Mean change from Baseline	456	0.1 (3.2)	94	−0.1 (2.0)	198	0.1 (2.3)	200	−0.1 (2.7)	351	−0.2 (3.1)	248	−0.6 (2.7)	799	−0.3 (2.9)	1091	−0.2 (2.7)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; SBP=Systolic blood pressure; SD=Standard deviation
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Last Value was the last assessment during the Treatment Period.
Data source: ISS Table 7.1.1.1, ISS Table 7.3.1.1

バイタルサインのベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量には、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（表 4-2）。

4.1.1.2 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

4.1.1.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量について、EP0085 試験の SS は EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.1.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.1.2 にそれぞれ示した。EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の SS のバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 4-3 に要約した。

表 4-3　第 1 回データカットオフ時点のバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量（EP0085 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	EP0083 PBO		EP0083 BRV all		EP0083 total		N01379		Direct enrollers		All participants	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
SBP (mmHg)	Baseline	54	113.7 (11.9)	112	118.1 (15.1)	166	116.7 (14.2)	7	113.9 (15.1)	34	124.5 (18.8)	207	117.9 (15.3)
	Mean change from Baseline	54	−1.4 (9.4)	112	−1.5 (12.5)	166	−1.4 (11.6)	7	5.0 (23.8)	34	−3.1 (18.8)	207	−1.5 (13.5)
DBP (mmHg)	Baseline	54	72.0 (10.1)	112	74.9 (10.4)	166	73.9 (10.3)	7	76.3 (12.2)	34	73.7 (13.4)	207	74.0 (10.9)
	Mean change from Baseline	54	−1.5 (10.1)	112	−0.8 (9.5)	166	−1.0 (9.7)	7	−4.4 (19.3)	34	−0.4 (9.3)	207	−1.0 (10.0)
Pulse rate (bpm)	Baseline	54	76.9 (12.0)	112	78.3 (11.9)	166	77.9 (11.9)	7	82.3 (13.0)	34	71.6 (10.2)	207	77.0 (11.9)
	Mean change from Baseline	54	0.6 (12.0)	112	−1.0 (12.0)	166	−0.4 (12.0)	7	−5.0 (16.4)	34	0.1 (7.2)	207	−0.5 (11.5)
Body weight (kg)	Baseline	54	61.000 (14.167)	112	61.695 (12.914)	166	61.469 (13.295)	7	70.714 (23.535)	34	60.412 (11.191)	207	61.608 (13.448)
	Mean change from Baseline	54	−1.359 (3.636)	112	−0.989 (4.068)	166	−1.110 (3.925)	7	0.314 (7.741)	34	−0.621 (2.400)	207	−0.981 (3.886)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; SBP=Systolic blood pressure; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Systolic blood pressure, DBP, and pulse rate values at supine/sitting position are summarized in the table.
Note: For rollovers, the Baseline was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline was defined as the last nonmissing data collected prior to the first dose of BRV in EP0085.
Note: Last Value is the last available assessment during treatment with BRV.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.1.1

第 1 回データカットオフ時点の全体集団では、バイタルサインのベースライン値には、試験グループ間で臨床的に重要な差は認められず、ベースラインから最終評価時までの平均変化量にも、臨床的に重要な差は認められなかった（表 4-3）。N01379 試験グループの投与群で認められた数値的な差は被験者数が少ないこと、及びコア試験のベースライン評価から EP0085 試験のベースライン評価までの間に経過した期間に起因する可能性がある。

日本人部分集団

第 1 回データカットオフ時点の日本人部分集団では、バイタルサインのベースライン値及びベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に重要な差はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.1.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量について、EP0085 試験の SS は EP0085 2nd Interim CSR Table 8.1.1.1 に、日本人部分集団は EP0085 2nd Interim CSR Table 8.1.1.2 にそれぞれ示した。全体集団及び日本人部分集団では第 2 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量に第 1 回データカットオフ時点からの大きな変動は認められなかった。

N01379 試験の SS の被験者別のバイタルサイン及び体重の測定値の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 13.1.1 に示した。N01379 試験で治験薬投与を受けた日本人被験者 7 例で、バイタルサイン及び体重のベースライン値及びベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に重要な所見はなかった。

4.1.1.3 BRV 静注用製剤の試験

4.1.1.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量について、EP0118 CSR Table 9.1 に示した。EP0118 試験の SS のバイタルサインのベースラインから試験終了時までの平均変化量を表 4-4 に示した。

表 4-4 バイタルサインのベースラインから試験終了時までの平均変化量（EP0118 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	All participants N=10	
		n	Mean (SD)
SBP (mmHg)	Baseline	10	119.7 (14.8)
	Mean change from Baseline	10	−0.3 (5.8)
DBP (mmHg)	Baseline	10	71.0 (10.7)
	Mean change from Baseline	10	−1.0 (8.1)
Pulse rate (bpm)	Baseline	10	72.6 (13.8)
	Mean change from Baseline	10	0.6 (13.1)
Body weight (kg)	Screening	10	66.37 (20.55)
	Mean change from Baseline	10	−0.54 (2.91)

DBP=Diastolic blood pressure; SBP=Systolic blood pressure; SD=Standard deviation; SS=Safety Set
Note: Baseline was the last predose vital value prior to the morning infusion of Day 1.
Data source: EP0118 CSR Table 9.1

バイタルサイン及び体重のベースライン値及びベースラインから試験終了時までの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった（表 4-4）。

4.1.1.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS のバイタルサイン及び体重の測定値及びベースラインからの変化量を N01258 CSR Table 12.1 に示した。N01258 試験の SS のバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量を表 4-5 に示した。

表 4-5 バイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量（N01258 試験、SS）

Parameter (units)	Descriptive statistics	PBO/BRV bolus		PBO/BRV infusion		BRV/BRV bolus		BRV/BRV infusion	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
SBP (mmHg)	Baseline	25	122.6 (20.4)	26	126.4 (17.6)	27	116.9 (14.4)	26	119.4 (17.0)
	Mean change from Baseline	25	−6.9 (17.7)	26	−2.5 (11.4)	27	−4.4 (13.5)	26	−2.6 (10.1)
DBP (mmHg)	Baseline	25	76.7 (14.0)	26	72.1 (12.1)	27	71.1 (11.0)	26	71.5 (11.4)
	Mean change from Baseline	25	−5.2 (12.1)	26	0.7 (9.5)	27	0.1 (9.7)	26	1.0 (8.7)
Pulse rate (bpm)	Baseline	25	68.5 (11.7)	26	68.0 (11.4)	27	70.2 (9.6)	26	69.3 (11.3)
	Mean change from Baseline	25	−1.1 (11.9)	26	−0.2 (10.5)	27	−0.7 (9.7)	26	−4.5 (9.9)
Body weight (kg)	Baseline	25	78.18 (15.76)	26	81.27 (20.59)	27	78.22 (18.05)	26	82.75 (29.35)
	Mean change from Baseline	25	−0.02 (0.77)	26	−0.05 (1.07)	27	0.26 (0.94)	26	−0.02 (0.87)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; SBP=Systolic blood pressure; SD=Standard deviation
Note: Baseline was defined as the Visit 3 am predose measurement.
Data source: N01258 CSR Table 12.1

バイタルサイン及び体重のベースライン値及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量には、投与群間で臨床的に重要な差はなかった（表 4-5）。

全被験者及び投与群別の仰臥位から立位にかけて測定したバイタルサインについて、立位に体位変換した際の測定値及び仰臥位からの変化量を測定タイミングごと及び来院ごとに N01258 CSR Table 13.1 に、被験者別のバイタルサインの起立性変化の一覧を N01258 CSR Listing 9.3 に示した。SBP、DBP 及び脈拍数の仰臥位から立位への起立性変化の平均変化量はおおむね小さく、投与群間で同程度であった。起立性低血圧の発現割合を 4.1.2.3.2 項に記載する。

4.1.1.4 バイタルサインの経時的変動の要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、バイタルサイン（体重を含む）の平均変化量で経時的及び投与群間で臨床的に重要な差はなかった。

4.1.2 個別の臨床的に重要なバイタルサインの変動

本申請に含まれるすべての主要試験及び安全性併合解析対象集団である Pool S1 でバイタルサインの PCST 値を要約した。

4.1.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

4.1.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後にバイタルサイン値及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及びその割合を投与群別に EP0083 CSR Table 10.5.2 に示し、治療期間中の全体集団については表 4-6 に要約した。SS について、バイタルサイン（体重を含む）の被験者別の一覧は EP0083 CSR Listing 9.1 に示した。

表 4-6 治療期間中のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0083 試験、SS）

Parameter PCST result	PBO (N=149) n/Nsub (%)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
SBP (mmHg)				
Any PCST result	2/149 (1.3)	4/151 (2.6)	2/148 (1.4)	6/299 (2.0)
PCST low value	2/149 (1.3)	4/151 (2.6)	1/148 (0.7)	5/299 (1.7)
PCST high value	0/149	0/151	1/148 (0.7)	1/299 (0.3)
DBP (mmHg)				
Any PCST result	0/149	1/151 (0.7)	1/148 (0.7)	2/299 (0.7)
PCST low value	0/149	1/151 (0.7)	0/148	1/299 (0.3)
PCST high value	0/149	0/151	1/148 (0.7)	1/299 (0.3)
Pulse rate (bpm)				
Any PCST result	0/149	1/151 (0.7)	0/148	1/299 (0.3)
PCST low value	0/149	0/151	0/148	0/299
PCST high value	0/149	1/151 (0.7)	0/148	1/299 (0.3)
Body weight (kg)				
Any PCST result	3/149 (2.0)	3/151 (2.0)	3/148 (2.0)	6/299 (2.0)
PCST low value	1/149 (0.7)	1/151 (0.7)	1/148 (0.7)	2/299 (0.7)
PCST high value	2/149 (1.3)	2/151 (1.3)	2/148 (1.4)	4/299 (1.3)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SBP=Systolic blood pressure; SS=Safety Set
Note: n=number of participants with a vital sign measurement that met the criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a non-missing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub
Data source: EP0083 CSR Table 10.5.2

バイタルサインの PCST 値の発現割合はおおむね低く、投与群間で同程度であった。血圧の PCST 値に関連する TEAE が報告された被験者はなかった。BRV 200mg/日群に無作為化された被験者 1 例は体重の PCST 低値が関連する体重減少の TEAE が治療期間中に報告された。当該の非重篤の TEAE は、重症度は軽度で、治験責任医師より治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らなかった（EP0083 CSR Listing 7.2 及び EP0083 CSR Listing 9.1）。

日本人部分集団

日本人部分集団で、バイタルサインの PCST 値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（EP0083 CSR Table 10.5.2）。

N01358 試験の SS で、バイタルサインの PCST 値及び体重の PCST 値は N01358 CSR Listing 9.2 及び N01358 CSR Listing 9.4 に被験者別の一覧としてそれぞれ示し、N01358 試験で治験薬投与を

受けた全被験者は Pool S1 の一部として 4.1.2.1.2 項に示した。日本人部分集団で、試験期間中にバイタルサインの PCST 値及び体重の PCST 値はなく、バイタルサイン及び体重の異常に関連した TEAE は報告されなかった（N01358 CSR Listing 7.2.JA）。

4.1.2.1.2 Pool S1

Pool S1 でベースライン後にバイタルサイン値及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及びその割合について、ISS Table 7.2.1.1 及び ISS Table 7.4.1.1 にそれぞれ示し、表 4-7 に要約した。バイタルサイン値及び体重の PCST 値を発現した被験者番号は ISS Table 7.5.5.1 に示した。

外れ値の基準を満たすバイタルサインが測定された被験者数及びその割合を ISS Table 7.2.4.1.1 に示した。

表 4-7　バイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（Pool S1）

Parameter (units)	PBO (N=459)	BRV dose/day						BRV Overall (N=1099)
		5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=97)	
PCST result	n/N (%)							
SBP (mmHg)								
Any PCST result	0/457	2/94 (2.1)	0/199	2/200 (1.0)	0/352	1/249 (0.4)	3/801 (0.4)	5/1094 (0.5)
PCST low value	0/457	0/94	0/199	1/200 (0.5)	0/352	0/249	1/801 (0.1)	1/1094 (<0.1)
PCST high value	0/457	2/94 (2.1)	0/199	1/200 (0.5)	0/352	1/249 (0.4)	2/801 (0.2)	4/1094 (0.4)
DBP (mmHg)								
Any PCST result	4/457 (0.9)	1/94 (1.1)	1/199 (0.5)	1/200 (0.5)	1/352 (0.3)	2/249 (0.8)	4/801 (0.5)	6/1094 (0.5)
PCST low value	3/457 (0.7)	0/94	0/199	1/200 (0.5)	1/352 (0.3)	2/249 (0.8)	4/801 (0.5)	4/1094 (0.4)
PCST high value	1/457 (0.2)	1/94 (1.1)	1/199 (0.5)	0/200	0/352	0/249	0/801	2/1094 (0.2)
Pulse rate (bpm)								
Any PCST result	0/457	0/94	2/199 (1.0)	0/200	0/352	0/249	0/801	2/1094 (0.2)
PCST low value	0/457	0/94	1/199 (0.5)	0/200	0/352	0/249	0/801	1/1094 (<0.1)
PCST high value	0/457	0/94	1/999 (0.5)	0/200	0/352	0/249	0/801	1/1094 (<0.1)
Body weight (kg)								
Any PCST result	31/456 (6.8)	5/94 (5.3)	14/199 (7.0)	13/200 (6.5)	22/352 (6.3)	21/249 (8.4)	56/801 (7.0)	75/1094 (6.9)
PCST low value	12/456 (2.6)	3/94 (3.2)	5/199 (2.5)	8/200 (4.0)	12/352 (3.4)	14/249 (5.6)	34/801 (4.2)	42/1094 (3.8)
PCST high value	20/456 (4.4)	2/94 (2.1)	9/199 (4.5)	5/200 (2.5)	10/352 (2.8)	7/249 (2.8)	22/801 (2.7)	33/1094 (3.0)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SBP=Systolic blood pressure
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with a post Baseline result for the specified parameter.
Data source: ISS Table 7.2.1.1, ISS Table 7.4.1.1

バイタルサイン値及び体重の PCST 値の発現割合はおおむね低く、投与群間で同程度であった（表 4-7）。治療期間中、BRV 50mg/日群の 1 例に血圧の PCST 高値に関連した血圧上昇の TEAE が発現し、治験薬の投与中止に至った（ISS Table 5.6.1.1.J）。

4.1.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者に対する長期継続投与試験

4.1.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の SS の全体集団及び日本人部分集団で、ベースライン後にバイタルサイン値及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及びその割合を EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.2.1 及び EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.2.2 にそれぞれ示し、全体集団については表 4-8 に要約した。SS の全体集団について、バイタルサイン（体重を含む）の被験者別の一覧を EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.3 に示した。

表 4-8 第 1 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）

Parameter PCST result	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
SBP (mmHg)						
Any PCST result	2/54 (3.7)	2/112 (1.8)	4/166 (2.4)	0/7	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
PCST low value	2/54 (3.7)	0/112	2/166 (1.2)	0/7	1/34 (2.9)	3/207 (1.4)
PCST high value	0/54	2/112 (1.8)	2/166 (1.2)	0/7	0/34	2/207 (1.0)
DBP (mmHg)						
Any PCST result	3/54 (5.6)	7/112 (6.3)	10/166 (6.0)	0/7	1/34 (2.9)	11/207 (5.3)
PCST low value	3/54 (5.6)	3/112 (2.7)	6/166 (3.6)	0/7	0/34	6/207 (2.9)
PCST high value	0/54	4/112 (3.6)	4/166 (2.4)	0/7	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
Pulse rate (bpm)						
Any PCST result	0/54	3/112 (2.7)	3/166 (1.8)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
PCST low value	0/54	2/112 (1.8)	2/166 (1.2)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	4/207 (1.9)
PCST high value	0/54	1/112 (0.9)	1/166 (0.6)	0/7	0/34	1/207 (0.5)
Body weight (kg)						
Any PCST result	12/54 (22.2)	22/112 (19.6)	34/166 (20.5)	5/7 (71.4)	1/34 (2.9)	40/207 (19.3)
PCST low value	7/54 (13.0)	14/112 (12.5)	21/166 (12.7)	2/7 (28.6)	1/34 (2.9)	24/207 (11.6)
PCST high value	5/54 (9.3)	8/112 (7.1)	13/166 (7.8)	3/7 (42.9)	0/34	16/207 (7.7)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SBP=Systolic blood pressure; SS=Safety Set
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.2.1

第 1 回データカットオフ時点の全体集団の SBP 及び脈拍数については、バイタルサインの PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中いずれかの時点で PCST 値が報告されたバイタルサインのうち、被験者の 5%を超えたのは体重［40 例（19.3%）］及び DBP［11 例（5.3%）］であった（表 4-8）。

バイタルサインの PCST 値に関連するバイタルサインの TEAE が 4 例に発現した。高血圧は 2 例、体重減少は 2 例で報告された（EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.3 及び EP0085 1st Interim CSR Listing 5.2）。体重減少の 2 件は非重篤で重症度は軽度であり、BRV の投与中止には至らなかった。治験責任医師により BRV と関連なしと判断され、転帰は未回復/未消失であった。高血圧の 2 件は非重篤で重症度は軽度又は中等度であり、BRV の投与中止には至らなかった。そのうち 1 件は治験責任医師により BRV と関連ありと判断され、転帰は未回復/未消失であった。別の 1 件は治験責任医師により BRV と関連なしと判断され、転帰は回復/消失であった。

日本人部分集団

第 1 回データカットオフ時点の日本人部分集団の SBP 及び脈拍数については、バイタルサインの PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中いずれかの時点で PCST 値が報告されたバイタルサインのうち、被験者の 5%を超えたのは体重［34 例（25.8%）］及び DBP［11 例（8.3%）］であった（EP0085 1st Interim CSR Table 8.1.2.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の SS の全体集団で、ベースライン後にバイタルサイン値及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及びその割合を EP0085 2nd Interim CSR Table 8.1.2.1 に示し、表 4-9 に要約した。

表 4-9　第 2 回データカットオフ時点のバイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（EP0085 試験、SS）

Parameter PCST result	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
	Any time point [a], n/Nub (%)					
SBP (mmHg)						
Any PCST result	2/54 (3.7)	2/112 (1.8)	4/166 (2.4)	0/7	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
PCST low value	2/54 (3.7)	0/112	2/166 (1.2)	0/7	1/34 (2.9)	3/207 (1.4)
PCST high value	0/54	2/112 (1.8)	2/166 (1.2)	0/7	0/34	2/207 (1.0)
DBP (mmHg)						
Any PCST result	3/54 (5.6)	7/112 (6.3)	10/166 (6.0)	0/7	1/34 (2.9)	11/207 (5.3)
PCST low value	3/54 (5.6)	3/112 (2.7)	6/166 (3.6)	0/7	0/34	6/207 (2.9)
PCST high value	0/54	4/112 (3.6)	4/166 (2.4)	0/7	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
Pulse rate (bpm)						
Any PCST result	0/54	4/112 (3.6)	4/166 (2.4)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	6/207 (2.9)
PCST low value	0/54	3/112 (2.7)	3/166 (1.8)	1/7 (14.3)	1/34 (2.9)	5/207 (2.4)
PCST high value	0/54	1/112 (0.9)	1/166 (0.6)	0/7	0/34	1/207 (0.5)
Body weight (kg)						

Parameter	EP0083 PBO N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All participants N=207
PCST result	Any time point [a], n/Nub (%)					
Any PCST result	15/54 (27.8)	30/112 (26.8)	45/166 (27.1)	5/7 (71.4)	1/34 (2.9)	51/207 (24.6)
PCST low value	10/54 (18.5)	16/112 (14.3)	26/166 (15.7)	2/7 (28.6)	1/34 (2.9)	29/207 (14.0)
PCST high value	5/54 (9.3)	14/112 (12.5)	19/166 (11.4)	3/7 (42.9)	1/34 (2.9)	23/207 (11.1)

BRV=Brivaracetam; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SBP=Systolic blood pressure; SS=Safety Set
Note: n=number of participants meeting the PCST criterion for that variable at the visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
a At least 1 PCST result after the first dose of BRV and prior to or on the date of last dose of BRV.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 8.1.2.1

第 2 回データカットオフ時点の全体集団の SBP 及び脈拍数については、バイタルサインの PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中いずれかの時点で PCST 値が報告されたバイタルサインのうち、被験者の 5%を超えたのは体重［51 例（24.6%）］及び DBP［11 例（5.3%）］であった（表 4-9）。

第 1 回データカットオフ時点後に、新たな PCST 値に関連するバイタルサインの TEAE は認められなかった。注目すべき点として、SOC の「臨床検査」の体重減少が 4 例で発現したが、そのうち 2 例の TEAE はバイタルサインから測定された PCST の体重減少とは関連していなかった。これら 2 例の体重減少はいずれも非重篤で、重症度は軽度で、BRV の投与中止には至らず、治験責任医師は BRV に関連しているとは考えなかった。転帰は 1 例が消失であり、1 例が軽快であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1、EP0085 2nd Interim CSR Listing 5.2、EP0085 2nd Interim CSR Listing 6.4）。

日本人部分集団

第 2 回データカットオフ時点の日本人部分集団の SBP 及び脈拍数については、バイタルサインの PCST 値の発現割合は低かった。試験期間中いずれかの時点で PCST 値が報告されたバイタルサインのうち、被験者の 5%を超えたのは体重［38 例（28.8%）］及び DBP［11 例（8.3%）］であった（EP0085 2nd Interim CSR Table 8.1.2.2）。

N01379 試験の SS で、バイタルサインの PCST 値（体重を含む）は N01379 CSR Addendum Listing 13.1.2 に被験者別の一覧として示した。日本人被験者で、試験期間中にバイタルサインの PCST 値及び体重の PCST 値はなく、バイタルサイン及び体重の異常に関連した TEAE は報告されなかった（N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA）。

4.1.2.3 BRV 静注用製剤の試験

4.1.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS で、ベースライン後にバイタルサイン及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合を EP0118 CSR Table 9.2 及び EP0083 CSR Listing 9.3 にそれぞれ示した。バイタルサインの PCST 値を発現した被験者はなく、試験終了時に体重の PCST 低値が 1 例で認

められた。試験期間中、バイタルサイン及び体重の異常に関連した TEAE は報告されなかった（表 2-11）。

4.1.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS で、バイタルサイン及び体重の PCST 値を 1 つ以上発現した被験者数及び発現割合を N01258 CSR Table 12.2.1 に示し、表 4-10 に要約した。SS のバイタルサイン及び体重の PCST 値を発現した被験者番号は N01258 CSR Table 12.2.4 に示した。

表 4-10 バイタルサイン及び体重の PCST 値の発現割合（N01258 試験、SS）

Parameter (units) PCST result	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All participants N=105
	n/N (%)				
SBP (mmHg)					
Any PCST result	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	1/26 (3.8)	4/105 (3.8)
PCST low value	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	0/27	1/26 (3.8)	3/105 (2.9)
PCST high value	0/26	0/26	1/27 (3.7)	0/26	1/105 (1.0)
DBP (mmHg)					
Any PCST result	2/26 (7.7)	1/26 (3.8)	2/27 (7.4)	0/26	5/105 (4.8)
PCST low value	2/26 (7.7)	1/26 (3.8)	2/27 (7.4)	0/26	5/105 (4.8)
PCST high value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
Pulse rate (bpm)					
Any PCST result	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	0/26	3/105 (2.9)
PCST low value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
PCST high value	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	0/26	3/105 (2.9)
Weight (kg)					
Any PCST result	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
PCST low value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105
PCST high value	0/26	0/26	0/27	0/26	0/105

BRV=Brivaracetam; FDA=Food and Drug Administration; DBP=Diastolic blood pressure; PBO=Placebo; PCST=Possibly clinically significant treatment-emergent; SBP=Systolic blood pressure; SS=Safety Set
Note: n=number of participants with a post-Baseline PCST result for the specified parameter in that category; N=number of participants with at least 1 post-Baseline result for the specified parameter.
Note: PCST criteria were based on FDA Division of Neuropharmacologic Drug Products guidelines with some additions.
Data source: N01258 CSR Table 12.2.1

バイタルサインの PCST 値の発現割合はおおむね低く（5%未満）、投与群間で同程度であった。試験期間中に体重変化の PCST 値を発現した被験者はなかった。BRV 点滴 IV 投与群の被験者 1 例で血圧上昇、3 例（BRV 点滴 IV 投与群 1 例及び BRV 急速 IV 投与群 2 例）で高血圧の TEAE がそれぞれ報告されたが、バイタルサインの PCST 値が関連したものはなかった（N01258 CSR Listing 7.2 及び N01258 CSR Table 12.2.4）。

ベースライン後のいずれかの来院日での起立性低血圧の発現割合及び発現した被験者番号を N01258 CSR Table 13.2.1 及び N01258 CSR 13.2.2 にそれぞれ示した。全体的に、少数の被験者（各カテゴリーで 10%未満）で起立性低血圧（20mmHg 以上の SBP の低下、10mmHg 以上の DBP の低下又はその両方）が発現した。起立性低血圧の発現頻度が最も高かったのは起立後 3 分で発現した 10mmHg 以上の DBP の低下であった。その内訳は全体で 10 例（9.5%）［PBO/BRV 急速 IV 投与群及び PBO/BRV 点滴 IV 投与群各 3 例（11.5%）、BRV/BRV 急速 IV 投与群 3 例（11.1%）、BRV/BRV 点滴 IV 投与群 1 例（3.8%）］であった。起立性低血圧の発現割合に投与群間で一貫した傾向は認められなかった。

3 例（全評価期間中：BRV 急速 IV 投与群 2 例及び BRV 点滴 IV 投与群 1 例）に起立性低血圧の TEAE が報告された。いずれも重症度は軽度で治験薬と関連ありと判断された（N01258 CSR Listing 7.2）。

4.1.2.4 個々の被験者のバイタルサインの臨床的に重要な変動の要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、臨床的に重要なバイタルサイン（体重を含む）の異常を伴う被験者数及び発現割合は低く、異常な測定値では、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

4.1.3 バイタルサインの要約

すべての適応症を支持するすべての主要試験及び Pool S1、長期継続投与試験並びに BRV 静注用製剤を支持する試験において、バイタルサイン（体重を含む）の平均変化量について、経時的及び投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサイン（体重を含む）を伴う被験者の割合は低く、異常な測定値には、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

4.2 心電図

BRV 臨床開発プログラムの臨床薬理試験及び第 II/III 相試験では、各試験を通して ECG 検査を行い、安全性シグナルを監視した。本安全性監視に加えて、thorough QT 試験（N01233 試験）を実施した。BRV 開発プログラムを通じて心臓の安全性に関わる問題は特定されなかった。

臨床的安全性の本項では、まず thorough QT 試験（N01233 試験）（4.2.1 項）、次いで部分発作を有する成人てんかん患者の治療を支持する主要併用試験［EP0083 試験、N01358 試験、Pool S1、長期継続投与試験（EP0085 試験及び N01379 試験）］及び BRV 静注用製剤の試験（EP0118 試験及び N01258 試験）の ECG データを示した。

個々の主要試験及び Pool S1 からの ECG データの収集及び解析の詳細は 1.1.2.3 項及び 1.1.4.4 項にそれぞれ記載した。

4.2.1 Thorough QT 試験（N01233 試験）

ICH E14 ガイドラインで推奨されるように、N01233 試験は、健康被験者を対象とし、QTc への BRV の影響を陰性及び陽性対照と比較検討することを目的としてデザインされた。

BRV は広範及び集中的な代謝によって特徴付けられる。そのため、QTc への影響は、今後予測される治療用量及びその複数倍量（5 倍）で投与した場合の未変化体及び代謝物への意味のある曝露状態が反映されている。N01233 試験で、BRV 150mg/日（1 日 2 回 75mg）の用量は治療用量範囲（試験実施時点）の上限の代表として選択された。臨床用量を大幅に超える用量は BRV 800mg/日（1 日 2 回 400mg）と設定され、その理由はヒトにおける UCB 社の臨床試験の複数用量のうち、投与された最高耐用量であったためである。文献で推奨されるように、モキシフロキサ

シン（MOX）400mg を陽性対照として選択した。主要評価項目は、試験固有の心拍数を補正係数で調整した心電図上の QT 間隔（QTcSS）を用いて、時間を一致させたベースラインとの差の薬物と PBO との間の差の最大値であった。

N01233 試験は、心臓の再分極への BRV の影響を評価するために健康な男性及び女性被験者の 4 並行群で行われた、無作為化、PBO 及び MOX 対照試験であった。

臨床的な心臓の安全性薬理学は、PK 評価用血液検体が採取されたのと同じ Day −1（ベースライン）及び Day 7（グループ 2 の Day 1）時点に記録された ECG の中央判定により評価した。QT、心電図上の R 波と R 波の間の時間（RR）、PR、QRS、Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）、Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）及び QTcSS のパラメータを記録又は算出した。同一の被験者の ECG の中央判定はすべて、盲検化した方法で同一の判読者が実施した。

4.2.1.1 対象集団

若い健康被験者 184 例［男性 99 例及び女性 85 例、年齢の平均値（SD）：30.8 歳（7.4 歳）］は 1 日 2 回 BRV 75mg、1 日 2 回 BRV 400mg 若しくは 1 日 2 回 PBO の二重盲検投与、又は MOX 400mg の非盲検単回経口投与を受けるため、無作為化された。

全被験者は Intention-To-Treat（ITT）修正の心臓安全性薬理学及び PK 解析集団並びに SS に含まれた。9 例の被験者が、早期中止（2 例）、治験実施計画書からの逸脱（1 例）又はホルター心電図計のデータ欠失（6 例）のため、治験実施計画書に適合した心臓安全性薬理学及び PK 解析集団から除外された。したがって、治験実施計画書に適合した解析集団は 175 例（男性 96 例及び女性 79 例）で構成された。

4.2.1.2 使用された QT 間隔の補正

QTcSS の試験固有の補正係数について、女性は治験実施医療機関 1、2 でそれぞれ 0.40 及び 0.37 で、男性は 0.35 及び 0.36 であった。QTcSS 及び QTcF は、RR との明らかな相関は示さず、試験/性別特有の方法及び Fridericia 法の両方による補正が適正であることが示された。Bazett's 法（QTcB）は心拍数に対する補正が十分ではなかった。

4.2.1.3 主要評価項目

QTcSS のベースラインからの平均変化量は、0.5～2 時間後はいずれの BRV 用量群も PBO 群に比べやや低かった。3 群のプロファイルは投与 2 時間後に同程度であった。QTcSS のベースラインからの平均変化量は MOX 投与後に投与 4 時間後に最大で約 6ms 延長した。同様のプロファイルは QTcF においても認められた。

ICH E14 ガイドラインによると、thorough QT/QTc 試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側 CI の上限が 10ms を下回る場合を指す。本定義は、治験薬が QT 間隔/QTc に及ぼす平均効果が約 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択された。分析感度を確立するための陽性対照群を同時に用いることにより、試験が QT/QTc 延長を検出する能力の信頼性は大いに高められた。選択した陽性対照は、規制当局が関

心をもつ閾値である QT 間隔/QTc を 5ms 程度変化させる作用を一貫して示すことが知られていた。

BRV 用量群はいずれも、最大 ΔΔQTcSS の片側 95%CI の上限が 10ms より低く（BRV 150mg/日群+4.3ms、及び BRV 800mg/日群+3.0ms）、平均推定値は 5ms より低かった（BRV 150mg/日群+0.2ms、及び BRV 800mg/日群−1.1ms）。陽性対照の最大 ΔΔQTcSS の片側 95%CI の下限は 0ms より高く（+8.6ms）、平均推定値は 5ms より高かった（+12.4ms）。また、MOX の作用は投与 1 時間後直ちに現れ、投与 12 時間後まで維持された。

同様の結果が ITT 集団の解析から得られた。統計学的有意な投与群と性別の間に交互作用はなかった。

副次評価項目では、QT 延長への BRV の影響がないこと及び MOX 400mg による QT 間隔延長を明らかにした。BRV の両用量群で、最大 Δ QTcSS の PBO との差は 0ms を下回っており、MOX 投与後は約 7ms であった。

QT、QTcF 及び QTcSS のカテゴリー解析では、480ms より高値の QTcF 及び QTcSS は認められず、MOX 投与後の 1 例でも QT 間隔が 480ms を超える高値とならなかった。QTcSS 及び QTcF の 60ms 超のベースラインからの変化量は認められなかった。QT/QTc への影響がないことに加えて、臨床的に重要な ECG 波形変化はいずれの投与からも認められなかった。

4.2.1.4 BRV 又はモキシフロキサシンの血漿 PK

BRV の平均濃度対時間プロファイルは、両群で過去の報告と同程度であり（N01067 CSR Section 11.4）、t_{max} は同程度であった［中央値（範囲）：1.0 時間（0.33～2 時間）］。BRV 及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{τ} は用量比例性があった。

MOX の平均濃度対時間プロファイル及び PK パラメータは文献で報告されたものと同程度であった。個別の t_{max} の範囲は 0.6～6.0 時間であった。血漿 PK は、ホルター心電図のデータを抽出する規定の時点が適切であることを支持する。

BRV 及び代謝物の血漿中濃度上昇に伴う ΔQTcSS 延長は認められなかった。BRV の傾きはわずかに負で、代謝物の傾きはほぼ 0 か、又は負であった。他方で、ΔQTcSS と血漿中 MOX 濃度の間に統計学的に有意な関係があった。この結果は、試験の感度及び妥当性も明らかにした。

ベースラインからの QTcSS の変化量（ΔQTcSS）対 BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の散布図並びに対 MOX の同様の散布図は M2.7.2.2.6.1 項に示した。

4.2.1.5 Through QT 試験結果報告書の結論の要約

当該 thorough QT/QTc 試験は妥当性があり、想定治療用量範囲（50～200mg/日）を含む、治療用量範囲の上限（BRV 150mg/日）及び臨床用量を大幅に超える用量（BRV 800mg/日）のいずれにおいても、心臓の再分極に BRV の影響がないことが明らかになった（M2.7.2.3.9.1 項）。健康被験者を対象とした 6.5 日間の BRV 150mg/日及び BRV 800mg/日の反復経口投与によって、安全性の懸念は何も生じなかった。

4.2.2 ECG 所見の要約

4.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした主要併用療法試験

4.2.2.1.1 EP0083 試験及び N01358 試験（日本人被験者 7 例）

EP0083 試験の SS の全体集団及び日本人部分集団の ECG 所見の概要を EP0083 CSR Table 10.6.2 に示し、表 4-11 に示した。EP0083 試験の SS で被験者別の ECG 所見の一覧を EP0083 CSR Listing 9.5 に示した。

表 4-11 ECG 所見の概要（EP0083 試験、SS）

Visit (Week) Interpretation	PBO (N=149)	BRV 50mg/day (N=151)	BRV 200mg/day (N=148)	BRV all (N=299)
	n/Nsub (%)			
Visit 1 (Week −8)				
Normal	122/149 (81.9)	112/150 (74.7)	119/148 (80.4)	231/298 (77.5)
Abnormal, NCS	27/149 (18.1)	38/150 (25.3)	29/148 (19.6)	67/298 (22.5)
Abnormal, CS	0/149	0/150	0/148	0/298
Visit 4 (Week 2)				
Normal	121/145 (83.4)	116/146 (79.5)	117/145 (80.7)	233/291 (80.1)
Abnormal, NCS	23/145 (15.9)	30/146 (20.5)	27/145 (18.6)	57/291 (19.6)
Abnormal, CS	1/145 (0.7)	0/146	1/145 (0.7)	1/291 (0.3)
Visit 5 (Week 4)				
Normal	112/142 (78.9)	112/144 (77.8)	107/140 (76.4)	219/284 (77.1)
Abnormal, NCS	29/142 (20.4)	31/144 (21.5)	33/140 (23.6)	64/284 (22.5)
Abnormal, CS	1/142 (0.7)	1/144 (0.7)	0/140	1/284 (0.4)
Visit 7 (Week 12)				
Normal	112/135 (83.0)	106/136 (77.9)	104/134 (77.6)	210/270 (77.8)
Abnormal, NCS	23/135 (17.0)	29/136 (21.3)	30/134 (22.4)	59/270 (21.9)
Abnormal, CS	0/135	1/136 (0.7)	0/134	1/270 (0.4)
End of Treatment				
Normal	122/147 (83.0)	115/149 (77.2)	115/147 (78.2)	230/296 (77.7)
Abnormal, NCS	25/147 (17.0)	33/149 (22.1)	32/147 (21.8)	65/296 (22.0)
Abnormal, CS	0/147	1/149 (0.7)	0/147	1/296 (0.3)
Visit 8 (Week 14, Transition)				
Normal	108/130 (83.1)	95/127 (74.8)	98/128 (76.6)	193/255 (75.7)
Abnormal, NCS	22/130 (16.9)	31/127 (24.4)	30/128 (23.4)	61/255 (23.9)
Abnormal, CS	0/130	1/127 (0.8)	0/128	1/255 (0.4)
Safety Visit (Week 18)				
Normal	4/6 (66.7)	5/5 (100)	3/4 (75.0)	8/9 (88.9)
Abnormal, NCS	2/6 (33.3)	0/5	1/4 (25.0)	1/9 (11.1)
Abnormal, CS	0/6	0/5	0/4	0/9

BRV=Brivaracetam; CS=clinically significant; ECG=Electrocardiogram; NCS=not clinically significant; PBO=Placebo; SS=Safety Set
Note: n=number of participants with an interpretation at appropriate visit.
Note: Nsub=number of participants with a nonmissing measurement for that variable at appropriate visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
Note: End of Treatment was defined as the last assessment point at which a measured value of the parameters was available during the Treatment Period regardless of scheduled visit or unscheduled visit.
Data source: EP0083 CSR Table 10.6.2

試験期間中に臨床的に重要な ECG 異常所見を発現した被験者数は少なく、各時点で、投与群間で同程度であった（表 4-11）。治療期間中（Visit 4～Visit 7）、合計 4 例の被験者が臨床的に重要な ECG 所見を発現した。内訳は、BRV 200mg/日群 1 例、BRV 50mg/日群 2 例及び PBO 群 1 例であった（EP0083 CSR Listing 9.5）。

日本人部分集団

試験期間中に ECG 異常所見を発現した日本人被験者数は少なく、各時点で、投与群間で同程度であった。これらの ECG 所見異常は臨床的に重要なものではなかった（EP0083 CSR Table 10.6.2）。

N01358 試験の SS の被験者別の ECG 異常所見の一覧を N01358 CSR Listing 9.9 に示した。N01358 試験で投与を受けた全被験者は Pool S1 の一部として 4.2.2.1.2 項に示した。試験期間中に臨床的に重要と考えられる ECG 異常所見を発現した日本人被験者はなかった。

4.2.2.1.2 Pool S1

Pool S1 の ECG 所見の要約を ISS Table 8.1.1.1 及び表 4-12 に示した。

表 4-12 ECG 所見の概要（Pool S1）

Visit	PBO (N=459)	BRV dose/day 5mg (N=97)	20mg (N=199)	50mg (N=200)	100mg (N=353)	200mg (N=250)	≥50mg (N=803)	BRV Overall (N=1099)	All participants (N=1558)
Interpretation	n (%)								
Baseline, number of participants	455	96	196	197	353	248	798	1090	1545
Normal	331 (72.7)	74 (77.1)	158 (80.6)	144 (73.1)	277 (78.5)	164 (66.1)	585 (73.3)	817 (75.0)	1148 (74.3)
Abnormal, NCS	122 (26.8)	22 (22.9)	38 (19.4)	51 (25.9)	75 (21.2)	82 (33.1)	208 (26.1)	268 (24.6)	390 (25.2)
Clinically significant	2 (0.4)	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	5 (0.6)	5 (0.5)	7 (0.5)
Week 2, number of participants	437	78	184	193	337	241	771	1033	1470
Normal	316 (72.3)	56 (71.8)	146 (79.3)	151 (78.2)	266 (78.9)	169 (70.1)	586 (76.0)	788 (76.3)	1104 (75.1)
Abnormal, NCS	120 (27.5)	22 (28.2)	38 (20.7)	41 (21.2)	69 (20.5)	70 (29.0)	180 (23.3)	240 (23.2)	360 (24.5)
Clinically significant	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.4)
Week 4, number of participants	434	84	186	186	330	233	749	1019	1453
Normal	319 (73.5)	66 (78.6)	144 (77.4)	149 (80.1)	261 (79.1)	163 (70.0)	573 (76.5)	783 (76.8)	1102 (75.8)
Abnormal, NCS	110 (25.3)	18 (21.4)	42 (22.6)	36 (19.4)	67 (20.3)	68 (29.2)	171 (22.8)	231 (22.7)	341 (23.5)
Clinically significant	5 (1.2)	0	0	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.9)	5 (0.7)	5 (0.5)	10 (0.7)
Week 12, number of participants	424	80	181	181	316	222	719	980	1404
Normal	320 (75.5)	50 (62.5)	147 (81.2)	136 (75.1)	257 (81.3)	157 (70.7)	550 (76.5)	747 (76.2)	1067 (76.0)
Abnormal, NCS	102 (24.1)	30 (37.5)	34 (18.8)	43 (23.8)	58 (18.4)	62 (27.9)	163 (22.7)	227 (23.2)	329 (23.4)
Clinically significant	2 (0.5)	0	0	2 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.4)	6 (0.8)	6 (0.6)	8 (0.6)
Last Value, number of participants	455	93	197	200	350	248	798	1088	1543
Normal	345 (75.8)	61 (65.6)	158 (80.2)	148 (74.0)	284 (81.1)	176 (71.0)	608 (76.2)	827 (76.0)	1172 (76.0)
Abnormal, NCS	108 (23.7)	32 (34.4)	39 (19.8)	50 (25.0)	64 (18.3)	68 (27.4)	182 (22.8)	252 (23.3)	361 (23.4)
Clinically significant	2 (0.4)	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.6)	8 (1.0)	8 (0.7)	10 (0.6)

BRV=Brivaracetam; ECG=Electrocardiogram; NCS=not clinically significant; PBO=Placebo
Note: Pool S1 includes the Phase 3, PBO-controlled, fixed-dose studies N01252, N01253, and N01358.
Note: Number of participants=number of participants with an ECG for the specified time point; n=number of participants with an ECG finding with the specified outcome for the specified time point.
Note: Percentages were relative to the number of participants with an ECG at each time point.
Note: Participants were counted at most once at each time point based on the worst observed outcome across all abnormalities at that time point.
Note: Last Value was the last assessment during the Treatment Period.
Data source: ISS Table 8.1.1.1

全体的に、Pool S1 の臨床的に重要な ECG 異常所見の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（表 4-12）。Week 2 に BRV 50mg/日群 1 例、BRV 100mg/日群 2 例、BRV 200mg/日群 2 例及び PBO 群 1 例で臨床的に重要な ECG 異常所見が発現した。Week 4 に BRV 50mg/日群 1 例、BRV 100mg/日群 2 例、BRV 200mg/日群 2 例及び PBO 群 5 例で臨床的に重要な ECG 異常所見が発現した。Week 12 に BRV 50mg/日群 2 例、BRV 100mg/日群 1 例、BRV 200mg/日群 3 例及び PBO 群 2 例で臨床的に重要な ECG 異常所見が発現した。最終評価時、BRV 50mg/日群 2 例、BRV 100mg/日群 2 例、BRV 200mg/日群 4 例及び PBO 群 2 例で臨床的に重要な ECG 異常所見が発現した。

4.2.2.2 部分発作を有する成人てんかん患者の長期継続投与試験

4.2.2.2.1 EP0085 試験及び N01379 試験（日本人被験者 7 例）

ECG 所見の概要について、EP0085 試験の第 1 回データカットオフ時点の SS は EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.3.1 に、日本人部分集団は EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.3.2 にそれぞれ示した。EP0085 試験の SS の臨床的に重要な ECG 所見が認められた被験者番号を EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.4 に示した。

第 1 回データカットオフ時点の試験期間中に臨床的に重要な ECG 異常所見を発現した被験者数はおおむね少なかった（EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.3.1）。臨床的に重要な ECG 所見が 3 例（EP0083 試験 PBO 群 1 例及び EP0083 試験 BRV 200mg/日群 2 例）に発現した（EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.4）。

日本人部分集団

第 1 回データカットオフ時点の日本人部分集団では、試験期間中に ECG 異常所見を発現した被験者数は少なく、臨床的に重要な変動はなかった（EP0085 1st Interim CSR Table 8.2.3.2）。

EP0085 試験の第 2 回データカットオフ時点の SS は EP0085 2nd Interim CSR Table 8.2.3.1 に、日本人部分集団は EP0085 2nd Interim CSR Table 8.2.3.2 にそれぞれ示した。第 1 回データカットオフ後に新たに臨床的に重要な ECG 所見が認められた被験者はいなかった。

N01379 試験の SS の被験者別の臨床的に重要な ECG 異常所見の一覧を N01379 CSR Addendum Listing 13.2.2 に示した。試験期間中に臨床的に重要と考えられる ECG 異常所見を発現した日本人被験者はなかった（N01379 CSR Addendum Listing 9.1.1.JA）。

4.2.2.3 BRV 静注用製剤の試験

4.2.2.3.1 EP0118 試験

EP0118 試験の SS の治験薬投与後に発現した ECG 異常所見の発現割合を EP0118 CSR Table 10.5 に示した。臨床的に重要と考えられる治験薬投与後に発現した ECG 異常所見を発現した被験者はなかった。

4.2.2.3.2 N01258 試験

N01258 試験の SS の ECG 所見（治験責任医師による）の概要を N01258 CSR Table 14.2.2 に示した。臨床的に重要と考えられる ECG 異常所見を発現した被験者はなかった。

4.2.2.4 心電図所見の経時的変動の要約

Pool S1 を含むすべての主要試験、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験において、臨床的に重要な ECG 異常の発現割合及び臨床的に重要な ECG 異常を発現した被験者数は少なく、投与群間で同程度であり、経時的な傾向は認められなかった。

4.3 バイタルサイン、身体所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約

Pool S1 を含むすべての主要試験、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験において、バイタルサイン（体重を含む）の平均変化量について、経時的及び投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサイン（体重を含む）の変動を伴う被験者の割合は低く、異常な測定値には、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

N01258 試験のバイタルサインの supportive 解析では、BRV の IV 投与（急速 IV 投与及び点滴 IV 投与）に特有の安全性シグナルは検出されなかった。起立性低血圧に経時的又は投与群間で臨床的に重要な異常は認められなかった。急速 IV 投与後に血圧及び脈拍数に明らかな影響は認められなかった。同様に、点滴 IV 投与中の 15 分間及び点滴終了直後の期間に血圧及び脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

Thorough QT/QTc 試験の N01233 試験は、妥当性があり、治療用量範囲の上限（BRV 150mg/日）及び臨床用量を大幅に超える用量（BRV 800mg/日）のいずれにおいても、心臓の再分極に BRV の影響がないことが明らかになった。健康被験者を対象とした 6.5 日間の BRV 150mg/日及び BRV 800mg/日の反復経口投与によって、安全性の懸念が生じることはなかった。

Pool S1 を含むすべての主要試験、長期継続投与試験及び BRV 静注用製剤を支持する試験において、臨床的に重要な ECG 異常の発現割合及び臨床的に重要な ECG 異常を発現した被験者数は少なく、投与群間で同程度であり、経時的な傾向は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

以下の小項で、併用療法における安全性を支持する試験についての内因性要因の検討として、年齢、性別、人種及び BMI により解析した AE を Pool S1 についてのみ示した。これは Pool S1 の SS は本解析を行う上で十分に大きなサンプルサイズを有していたためである。更に、高齢被験者での安全性評価の考察は N01118 試験を要約した。

成人での単剤療法の適応は外挿戦略に基づくため、内因性要因による AE の解析を行わなかった。BRV 静脈用製剤は被験者数が少なかったため、内因性要因による解析は行わなかった。

AE は、2 つのカテゴリーで記載された合併症（腎機能障害及び肝機能障害）別の解析をした。BRV の PK、忍容性及び安全性における腎機能障害の影響を N01109 試験で検討した。BRV の

PK、忍容性及び安全性における肝機能障害の影響は N01111 試験の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）を有する患者で検討した。

Pool S1 の被験者集団では、BRV 群全体でよく報告された TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった（2.1.2.1.2 項）。以降の小項では、主にこれらの TEAE に重点をおいて検討する。

5.1.1 年齢

安全性併合解析対象集団である Pool S1 における年齢カテゴリーによって要約した AE は、解析で使用された 3 つの年齢カテゴリー（17 歳未満、17 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上）で示した。高齢患者における安全性評価の考察を、別途 N01118 試験で要約した。

Pool S1 について、年齢カテゴリー別の比較的よくみられた TEAE（PBO 群よりいずれかの BRV 群の発現割合が 1%以上高い）の発現割合は ISAP の ISS Table 5.8.1.1.2.J に示した。

Pool S1 における年齢カテゴリー別の被験者数は、17 歳未満の BRV 群全体は 10 例、PBO 群は 6 例、17 歳以上 65 歳未満の BRV 群全体は 1059 例、PBO 群は 445 例、65 歳以上の BRV 群全体は 30 例、PBO 群は 8 例であった。17 歳以上 65 歳未満の BRV 群全体で発現割合が高かった TEAE は傾眠（14.4%）、浮動性めまい（11.1%）、頭痛（9.7%）及び疲労（8.1%）であった。他の年齢カテゴリーの被験者においても、これらの TEAE が報告されていたが、17 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は少なかった。

N01118 試験は健康な高齢被験者を対象とした非盲検臨床薬理試験であった。N01118 試験で投与（BRV 開始用量 200mg、その後 1 日 2 回 BRV 200mg を 2 週間投与）を受けたのは 16 例（白人男性 8 例及び白人女性 8 例）であった。被験者の年齢の平均値（範囲）は 70.6 歳（65.1～78.8 歳）であった。N01118 試験で 2 例以上の被験者で報告された TEAE の概要を N01118 CSR Table 12:3 に示した。

傾眠は全体で 9 例（56.3%）に報告された。傾眠の発現割合は 65 歳以上 75 歳以下の被験者［4 例（40.0%）］より 75 歳超［5 例（83.3%）］で高かった。合計 22 件の傾眠が報告され、治験責任医師により、いずれも重症度は軽度と判断された。22 件のうち、14 件は治験薬投与後の直後又は間もなく発現した。22 件のうち、17 件は治験薬初回投与の直後又は反復投与の最初の 4 日間の間に発現した。傾眠は治験責任医師により「治験薬とおそらく関連なし」と判断された 1 件を除き、いずれも、少なくとも「どちらともいえない」と判断された（N01118 CSR Section 12.2.3）。

疲労は、65 歳以上 75 歳以下の年齢グループに属する合計 4 例（25.0%）に発現した。2 件は治験薬初回投与直後（Day 1）、別の 2 件は Day 6、1 件は Day 9 に発現した。疲労はいずれも治験責任医師により重症度は軽度で、少なくとも「どちらともいえない」と判断された（N01118 CSR Section 12.2.3）。

2 つの年齢カテゴリー間のその他の TEAE の発現割合の差はわずかであった。

5.1.2 性別

Pool S1 について、性別で比較的よくみられた TEAE（PBO 群よりいずれかの BRV 群の発現割合が 1%以上高い）の発現割合は ISAP の ISS Table 5.8.1.1.1.J に示した。

Pool S1 では、性別は投与群間でよく均衡していた。男性及び女性のいずれにおいても、発現割合が高い TEAE のうち、比較的よくみられたものは傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。傾眠、浮動性めまい、疲労及び悪心は男性よりも女性でわずかに発現割合が高かったが、その他に発現した TEAE のタイプは多様で、明らかな傾向はなかった。BRV 群全体における傾眠の発現割合は男性 13.0%に対し女性 15.6%、同様に浮動性めまいは男性 9.5%に対し女性 12.6%、疲労は男性 7.1%に対し女性 9.3%、悪心は男性 2.3%に対し女性 5.8%であった。

全体的に、比較的よくみられた TEAE の発現割合への性別の影響はなかった。

5.1.3 人種

Pool S1 について、人種サブグループ別のよくみられた TEAE（PBO 群よりいずれかの BRV 群の発現割合が 1%以上高い）の発現割合は ISAP の ISS Table 5.8.1.1.3.J に示した。本解析で使用された人種部分集団は白人、黒人、アジア人及びその他であった。

Pool S1 では、白人 813 例、黒人 26 例、アジア人 136 例及びその他 119 例が BRV の投与を受けた。5 例は人種情報がなかった。Pool S1 の全体集団と一貫して、人種別に解析した BRV を投与された被験者で発現割合が高い TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。BRV を投与された被験者のうち、傾眠は、白人 14.3%（116 例）、黒人 7.7%（2 例）、アジア人 11.8%（16 例）及びその他 18.5%（22 例）で報告された。浮動性めまいは、白人 10.8%（88 例）、黒人 15.4%（4 例）、アジア人 9.6%（13 例）及びその他 13.4%（16 例）で報告された。頭痛は、白人 9.8%（80 例）、黒人 3.8%（1 例）、アジア人 8.1%（11 例）及びその他 15.1%（18 例）で報告された。疲労は、白人 9.7%（79 例）、黒人 7.7%（2 例）、アジア人 4.4%（6 例）及びその他 2.5%（3 例）で報告された。

人種の AE への影響はなかった。Pool S1 では、AE の発現割合に人種の部分集団間でいくつかの小さな差はあったが、黒人、アジア人及びその他の人種の部分集団の被験者数が少ないため、4 つの人種間の比較は困難であった。人種及び投与量を通して AE の差はさまざまであり、明らかな傾向はなかった。

5.1.4 BMI カテゴリー

Pool S1 について、BMI カテゴリー別の比較的よくみられた TEAE（PBO 群よりいずれかの BRV 群の発現割合が 1%以上高い）の発現割合は ISAP の ISS Table 5.8.1.1.6.J に示した。本解析で使用された BMI カテゴリーは 18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上 40 未満、40 以上であった。

Pool S1 では、各 BMI カテゴリーの被験者数は以下のとおりであった。

- 18.5 未満：BRV 群全体 36 例及び PBO 群 13 例
- 18.5 以上 25 未満：BRV 群全体 479 例及び PBO 群 203 例

- 25 以上 30 未満：BRV 群全体 330 例及び PBO 群 128 例
- 30 以上 40 未満：BRV 群全体 213 例及び PBO 群 95 例
- 40 以上：BRV 群全体 30 例及び PBO 群 12 例

BMI 別に解析した BRV 群全体で発現割合が高い TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。

- 傾眠の BMI カテゴリー別の発現割合は、18.5 未満 5.6%、18.5 以上 25 未満 13.8%、25 以上 30 未満 14.5%、30 以上 40 未満 15.0%、40 以上 20.0%であった。
- 浮動性めまいの BMI カテゴリー別の発現割合は、18.5 未満 2.8%、18.5 以上 25 未満 10.6%、25 以上 30 未満 9.4%、30 以上 40 未満 13.6%、40 以上 30.0%であった。
- 頭痛の BMI カテゴリー別の発現割合は、18.5 未満 8.3%、18.5 以上 25 未満 9.6%、25 以上 30 未満 8.8%、30 以上 40 未満 12.7%、40 以上 13.3%であった。
- 疲労の BMI カテゴリー別の発現割合は、18.5 未満 2.8%、18.5 以上 25 未満 6.9%、25 以上 30 未満 8.2%、30 以上 40 未満 10.3%、40 以上 13.3%であった。

BMI の AE への影響はなく、明らかな傾向はなかった。比較的よくみられた TEAE の発現割合は BMI カテゴリー間で同程度であったが、BMI がより低い方が、発現割合がやや低かった。BMI の他のカテゴリーの被験者数より BMI 18.5 未満及び BMI 40 以上の被験者数は著しく少なく、結果の評価時にこのことを考慮しなければならない。

5.1.5 合併症

5.1.5.1 腎機能障害

腎機能障害の可能性のある徴候について ISS 内で検討した。腎機能障害に関する AE データの検討は ISS Section 6.12.10 に示した。臨床検査値及び尿検査結果の評価では、BRV の併用療法による腎機能障害に関する懸念は特定されなかった。

5.1.5.1.1 腎機能障害の試験

臨床薬理試験の N01109 試験は、正常な腎機能の被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした非盲検、並行群間、PK 試験であった。主要な目的は、腎機能障害を有する被験者における BRV の PK 並びに尿排泄及び代謝物への腎機能障害の影響を、マッチさせた正常な腎機能の被験者との比較により明らかにすることであった。試験デザイン及び結果の詳細は N01109 CSR に、PK の結果の概要は M2.7.2.2.4.2 項に示した。

本試験で、発現割合が高かった TEAE は傾眠及び浮動性めまいであった。傾眠は、高度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能の被験者の両投与群で各 5 例（55.6%）に報告された。浮動性めまいは、高度の腎機能障害を有する被験者 4 例（44.4%）及び正常な腎機能の被験者 2 例（22.2%）に報告された。治験薬投与直後又は間もなく発現したこれらの AE はいずれも、重症度は軽度で発現期間も限定されたものであった。

臨床検査値の評価では、高度の腎機能障害を有する被験者の多くに異常値が認められた。治験責任医師は、これらの異常値をこの慢性疾患に典型的なものであると考えた。健康被験者では、臨床的に重大な臨床検査値異常は認められなかった。

正常な腎機能の被験者と比較した場合、高度な腎機能障害を有する被験者で SBP 及び DBP がわずかに上昇した。ベースライン時に高度な腎機能障害を有する被験者で SBP 及び DBP が上昇していたことを考慮すれば、この結果は予測されたものであった。SBP、DBP 及び心拍数は治験薬投与開始直後又は投与後間もなく両群で同様にわずかに低下及び減少した。投与前値の回復は投与後 48 時間以内に達成された。

AE として洞性徐脈が報告された被験者 1 例を除き、他のすべての ECG 異常は治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

5.1.5.2 肝機能障害

肝機能障害の可能性のある徴候について全被験者データを検討した。肝毒性に関する AE データの検討は 2.1.10.1 項に示した。

肝毒性の可能性のある症例を特定するために AE データに加えて臨床検査値の評価を実施し、3.3.1 項に記載した。

5.1.5.2.1 肝機能障害の試験

臨床薬理試験の N01111 試験は、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間、PK 試験であった。主要な目的は、BRV の PK に対する肝機能障害の影響を明らかにすることであった。男性又は女性の被験者 26 例が各自の肝機能障害の重症度に基づき層別化された。

- グループ A：Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア：5～6）
- グループ B：Child-Pugh 分類 B（Child-Pugh スコア：7～9）
- グループ C：Child-Pugh 分類 C（Child-Pugh スコア：10～15）
- グループ D：性別、年齢及び体重をマッチさせた肝機能が正常な被験者

試験に組み入れられた被験者のうち、19 例（73.1%）に 1 件以上の TEAE が報告された。報告されたすべての TEAE は重症度が軽度から中等度であった。1 件以上の TEAE を発現した被験者の発現割合は被験者の 4 群間で同程度であった。SAE は報告されなかった。

よく報告された TEAE は傾眠［11 例（42.3%）］、起立性低血圧［7 例（26.9%）］、回転性めまい［6 例（23.1%）］及び低血圧［3 例（11.5%）］であった。報告された傾眠の割合は BRV の既知の安全性プロファイルと一致していた。

ECG、身体所見、臨床検査値及びバイタルサインには医学的に重要な異常は認められなかった。BRV の安全性プロファイルに関する新たな所見は認められなかった。

N01111 試験の安全性の結果に基づき、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）を有する被験者の当該集団において、BRV 100mg 単回経口投与は安全で忍容性が良好であった。

N01111 試験の PK 結果の詳細は M2.7.2.2.4.3 項に示した。BRV の代謝経路の相対的な寄与は肝機能障害を有する被験者で変化している所見が示唆された。BRV への曝露は、マッチさせた健康対照群と比較して、軽度、中等度及び高度の慢性肝疾患の被験者でそれぞれ 50%、57%及び 59%増加していた。

5.1.6 内因性要因の要約

以下の小項で、主な内因性要因の年齢、性別、人種及び BMI カテゴリーにより AE を解析した。個別の臨床薬理試験から安全性の結果を評価したのと同様に、安全性併合解析 pool である Pool S1 からの AE 及び臨床検査値の検討に基づいて、腎機能障害及び肝機能障害の合併症を評価した。

全体的に、年齢、性別、人種又は BMI カテゴリーにより解析された BRV を投与された被験者で発現率が高かった TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。

Pool S1 の被験者のほとんどは 17 歳以上 65 歳未満の年齢カテゴリーであったが、比較的よくみられた TEAE の傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労は、17 歳未満及び 65 歳以上のカテゴリーの被験者においても報告されたが、この 2 つの年齢カテゴリーの被験者数は少数であった。N01118 試験の健康な高齢被験者 16 例で、傾眠の発現割合は、65 歳以上 75 歳以下の被験者［40.0%（4 例）］と比較して、75 歳超の被験者［83.3%（5 例）］で高く、疲労は 65 歳以上 75 歳以下の被験者でのみ報告された。2 つの年齢カテゴリー間の他の TEAE の発現割合の差はわずかであった。

Pool S1 では、性別は投与群間でよく均衡しており、よくみられた TEAE の発現割合への性別の影響はなかった。傾眠、浮動性めまい、疲労及び悪心は男性よりも女性でわずかに発現割合が高かったが、発現した TEAE のタイプは多様で、明らかな傾向はなかった。

人種の AE への影響はなかった。Pool S1 では、AE の発現割合に人種部分集団間でいくつかの小さな差はあったが、黒人、アジア人及びその他の人種部分集団の被験者数が少ないため、4 つの人種間の比較は困難であった。人種及び投与量を通して AE の差はさまざまであり、明らかな傾向はなかった。

BMI の AE への影響はなく、明らかな傾向はなかった。よくみられた TEAE の発現割合は BMI カテゴリー間で同程度であった。BMI の範囲がより低い方が、最もよくみられた TEAE の発現割合がより低かった。一方、BMI 18.5 未満及び BMI 40 以上の被験者数は、他の BMI カテゴリーの被験者数より著しく少なかった。

腎機能障害を有する被験者への BRV の影響を検討する試験（N01109 試験）の結果より、最も発現割合が高い TEAE は傾眠及び浮動性めまいであった。臨床検査値及び尿検査の結果の評価で、BRV 併用による腎機能障害の懸念は特定されなかった。

肝機能障害を有する被験者への BRV の影響を検討する試験（N01111 試験）の結果より、よく報告された TEAE は傾眠、起立性低血圧、回転性めまい及び低血圧であった。報告された傾眠の

割合は BRV の既知の安全性プロファイルと一致していた。ECG、身体所見、臨床検査値及びバイタルサインには医学的に重要な異常は認められなかった。N01111 試験の PK の結果では、BRV への曝露は、マッチさせた健康な対照群と比較して、軽度、中等度又は高度の慢性肝疾患を有する被験者でそれぞれ 50%、57%及び 59%増加したことを示した。したがって、肝機能障害を有する患者集団では開始用量を選択する際に注意することが強く推奨されるが、曝露量の増加の程度は、体系的な用量調整が必要なほどではなかった。N01111 試験において、BRV の安全性プロファイルに関する新たな所見は全体的に認められなかった。

5.2 外因性要因

Pool S1 について、酵素誘導作用を持つ AED の使用状況により解析した AE のみを示した。

成人の単剤療法では、本指標は外挿戦略に基づいているため、酵素誘導作用を持つ AED の使用状況による AE の解析は実施しなかった。BRV 点滴 IV 投与製剤は被験者数が少なかったため、酵素誘導作用を持つ AED の使用状況による AE の解析は実施しなかった。

5.2.1 酵素誘導作用を持つ AED の使用状況

Pool S1 について、コア試験の酵素誘導作用を持つ AED の使用状況別の比較的よくみられた TEAE（PBO 群よりいずれかの BRV 群の発現割合が 1%以上高い）の発現割合は ISAP の ISS Table 5.8.1.1.8.J に示した。酵素誘導作用を持つ AED の使用状況は、1）コア試験で酵素誘導作用を持つ AED を使用した被験者、2）コア試験で酵素誘導作用を持つ AED を使用しなかった被験者の 2 つであった。

Pool S1 において、コア試験登録時に酵素誘導作用を持つ AED を使用していなかった被験者は、BRV 群全体 357 例及び PBO 群 160 例、コア試験登録時に酵素誘導作用を持つ AED を使用していた被験者は、BRV 群全体 742 例及び PBO 群 299 例であった。

Pool S1 において、酵素誘導作用を持つ AED の使用状況別の発現割合が高く、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。BRV 群全体において、傾眠が報告されたのは、酵素誘導作用を持つ AED 使用群 15.1%及び未使用群 12.6%、浮動性めまいは AED 使用群 11.5%及び未使用群 10.1%、頭痛は、AED 使用群 11.1%及び未使用群 7.8%、疲労は AED 使用群 6.9%及び未使用群 10.9%であった。

酵素誘導作用を持つ AED の使用状況に基づいた、よくみられた TEAE の発現割合では、認められた差はわずかであった。注意すべき点として、本解析は酵素誘導作用を持つ AED の使用状況に基づいている一方で、被験者はコア試験期間中に他の AED 及び他の薬剤を併用していた（1.3.2.1.3.2 項）。

5.3 薬物相互作用

5.3.1 経口避妊薬

てんかんは、妊娠可能な年代に達する前からその間まで広くみられる疾患である。経口避妊薬（OC）は妊娠可能年齢の女性の間で一般的に使用されている。OC は、複数の治療薬との薬物-薬物相互作用が疑われることが知られている。

臨床薬理試験（N01080 試験）を、非喫煙の妊娠可能な健康女性被験者 24 例を対象に BRV 400mg/日を投与して実施した。OC（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）の成分のエストロゲン及びプロゲスチンの約 25%の減少を引き起こす中等度の PK 相互作用が認められたが、内在性プロゲステロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン及び黄体ホルモンにより測定される排卵抑制への影響はなかった。

2 番目の臨床薬理試験（N01282 試験）は、非喫煙の妊娠可能な健康女性被験者 28 例を対象に BRV 100mg/日を投与して実施し、PK 相互作用は、レボノルゲストレル 150μg 及びエチニルエストラジオール 30μg を含有する OC で認められなかった。小出血及び出血の発現割合は、5 観察サイクル（ベースライン、BRV、ウォッシュアウト、PBO 及び後観察）の間、不変のままであった。更に、OC 未服用週間終了時に、BRV トラフ値は不変であったことから、BRV に対する OC の薬物相互作用は認められなかった。

結論として、BRV 50～200mg/日は OC 配合剤の有効性に影響があると予測されなかった。

OC の DDI の試験に関する詳細については、M2.7.2.2.5.1.7 項に示した。

5.3.2 抗てんかん薬及び他の薬剤

臨床薬理試験で、BRV、市販の AED 及び他の薬剤［CBZ（単剤又は valproic acid との併用）、LTG、フェニトイン（PHT）及び TPM 等］間の DDI の可能性を検討した。2 つの例外を除き、いずれの用量の BRV の併用投与においても、選択した AED 併用薬及び他の薬剤の平均血漿中濃度はおおむね影響なかった。

1. 強力なチトクローム P450 誘導剤のリファンピシンは血漿中 BRV 濃度を 45%低下させた。
2. carbamazepine epoxide 濃度は用量依存で BRV により上昇し、BRV 400mg/日で約 2 倍になり、作用は可逆的であった。反対に、血漿中 BRV 濃度は、定常状態で CBZ の存在下で 29%低かった。

部分発作の併用療法試験の血漿中薬物濃度の併合解析（CL0178 試験）で、BRV（50～200mg/日）は CBZ、LCM、LTG、LEV、OXC（モノヒドロキシ代謝物）、フェノバルビタール、PHT、プレガバリン、TPM、バルプロ酸ナトリウム及びゾニザミドの血漿中濃度を変えなかった。用量関連の傾向は認められなかった。CBZ epoxide の血漿中濃度は、BRV 50、100 及び 200mg/日の用量でそれぞれ 37%、62%及び 98%上昇していた。PK/薬力学モデリング（CL0257 試験及び CL0532 試験）で、LTG を併用投与した時の BRV の血漿クリアランスはわずかに増加したが、臨床的重要性があると判断されなかった。

長期継続投与試験の N01379 試験の 2 例は CBZ 毒性が認められたことが確認された。1 例は CBZ の偶発的過量投与によるものであることが判明し、もう 1 例は CBZ の臨床用量を大幅に超える用量を服用していた。国際医学団体協議会（CIOMS）の報告では、2 例の CBZ の用量はそれぞれ 2400mg/日及び 2300mg/日として報告された。

第 II/III 相試験の BRV の母集団 PK 解析（CL0028 試験）で、肝酵素誘導作用を持つ AED の CBZ、PHT 及びフェノバルビタールの存在下、血漿中 BRV 濃度は、それぞれ 26%、21%及び 19%低下していた。これらの DDI 試験及び pool したメタアナリシスの結果を M2.7.2.3.8.1 項に示した。

5.3.3 レベチラセタムの使用状況

5.3.3.1 レベチラセタムの使用状況に基づく安全性評価の要約

LEV 使用状況により解析された AE を Pool S1 のみ示した。EP0083 試験は LEV の併用を許可していなかった。

Pool S1 で比較的よくみられた TEAE の発現割合は ISS Table 5.8.1.1.7J に示した。LEV 使用状況は 1）コア試験登録時に LEV を使用していた被験者、2）コア試験登録時に LEV を使用していなかった被験者の 2 カテゴリーであった。

Pool S1 の試験で、N01358 試験は BRV 200mg/日群を含み、LEV の併用使用を許可していない試験であった。Pool S1 には他の試験も含まれており、N01252 試験及び N01253 試験は、LEV の併用を無作為化した被験者の最大 20%に制限していた。

Pool S1 で、BRV を投与された被験者のうち、試験登録時に LEV を使用中だったのは 115 例で、試験登録時に LEV 未使用だったのは 984 例であった。

よくみられた TEAE のうち、浮動性めまい及び疲労は、LEV 使用状況別の両群いずれの BRV を投与された被験者でも同程度の割合で報告された。浮動性めまいは、試験登録時 LEV 使用中の被験者 9.6%及び試験登録時 LEV 未使用の被験者 11.2%で報告された。疲労は、試験登録時 LEV 使用中の被験者 8.7%及び試験登録時 LEV 未使用の被験者 8.1%で報告された。

BRV を投与された被験者で、傾眠は、試験登録時 LEV 未使用の被験者（14.9%）と比較して、試験登録時 LEV 使用中の被験者（8.7%）の発現割合が低かった。頭痛は、試験登録時 LEV 未使用の被験者（9.1%）と比較して、試験登録時 LEV 使用中の被験者（17.4%）の発現割合が高かった。

Pool S1 の全体集団でよくみられた TEAE に加えて、LEV 使用状況の試験登録時 LEV 使用中の被験者で他の頻繁に報告された AE（BRV 群全体で 5%以上）は鼻咽頭炎、インフルエンザ及び痙攣発作であった。3 つの TEAE はすべて、試験登録時 LEV 未使用の被験者（3.6%、2.3%及び 1.8%）と比較して試験登録時 LEV 使用中の被験者でより高い割合で報告された（5.2%、5.2%及び 6.1%）。LEV の併用は痙攣発作の発現割合に影響を及ぼす可能性があった。本 TEAE の発現割合は、試験登録時 LEV 未使用の被験者と比較して、試験登録時 LEV 使用中の被験者で約 4%高かった。

LEV 使用状況による行動に関する TEAE は影響を受けなかった。報告された発現割合は低く、試験登録時の LEV 使用中及び未使用の被験者で一貫していた。Pool S1 で、よくみられた行動に関する TEAE（いずれかの BRV 投与群で発現割合が 2%以上かつ PBO 群より高い）は易刺激性、攻撃性及び激越であった（2.1.2.1.2 項）。BRV を投与された被験者で、易刺激性は、試験登録時 LEV 使用中の被験者 2 例（1.7%）及び試験登録時 LEV 未使用の被験者 30 例（3.0%）で報告された。攻撃性は、試験登録時 LEV 使用中の被験者 1 例（0.9%）及び試験登録時 LEV 未使用の被験者 7 例（0.7%）で報告された。激越は、試験登録時 LEV 未使用の被験者 6 例（0.6%）で報告され、試験登録時 LEV 使用中の被験者では報告されなかった。

LEV 使用状況別に解析された TEAE の発現割合における差は多様で、明らかな傾向は認められなかった。

5.4 妊婦及び授乳時の使用

5.4.1 妊娠

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。

5.4.1.1 BRV 臨床試験における妊娠

Pool S1 で臨床データベースに記録された妊娠は ISS Table 5.10.5.1（Listing of TEAEs of pregnancy - Pool S1）に要約した。本 ISS の一覧は各試験のデータベースロック時点の臨床データベースのデータを含んでいた。試験データベースロック後に追加の妊娠データが入手可能になった場合、当該データは薬物安全性データベースに追加された。本項の妊娠の転帰の情報は薬物安全性データベースに基づいている。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、BRV 臨床開発プログラムで 47 件［BRV を投与された被験者 45 件、対照薬（LEV）を投与された被験者 1 件及び PBO を投与された被験者 1 件］の妊娠が報告された。BRV を投与された被験者 45 件のうち、人工妊娠中絶/人工流産（11 件）又は自然流産（9 件）を含む 20 件は早期中絶に至った。22 件では、2 件の双胎妊娠及び 2 件の早産を含み、24 名が出生した。3 件は当該報告のデータカットオフ時点で転帰不明であった。

更に、BRV 投与被験者のパートナーの妊娠が 3 件あった。パートナーの妊娠は、健康な出生児 1 名及び早産児 1 名の出産、並びに個人的な問題による人工妊娠中絶に至った。注意すべき点として、これらの妊娠は臨床試験の被験者に直接発現したものではないため、臨床データベースには含まれていない。

EP0083 試験及び EP0085 試験（臨床カットオフ時点）では、妊娠の報告はなかった。

5.4.2 授乳

BRV はヒトの母乳に排泄される。

母親に対する薬剤のベネフィットを考慮に入れて、授乳を中止するか、又は BRV の投与を中止するかを検討すべきである。

5.5 過量投与

BRV は、ヒトにおいて薬理学的有効用量の複数回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。健康被験者に BRV 1400mg を単回投与した時に報告された AE は傾眠及び浮動性めまいであった。

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 の過量投与に対する特定の解毒剤はない。BRV 過量投与の治療は一般的な対症療法を含めるべきである。臨床開発プログラムに血液透析を用いる BRV 除去の可能性に関するデータはない。

BRV 臨床開発プログラムで過量投与の既知の症例が発現した。これらの症例は BRV の薬物乱用の可能性の評価中にレビューされ（N01337 Drug Abuse Liability Evaluation Section 8.5）、本項に要約した。過量投与の症例の詳細は個別の被験者の叙述に記載した。

N01337 Drug Abuse Liability Evaluation Section 8.5 に記載したとおり、過量投与及び偶発的過量投与は BRV 投与試験群で報告されたにも関わらず、これらは、1 例の抗ヒスタミン系薬剤の過量投与、1 例の PHT の偶発的過量投与、1 例の LCM の過量投与及び 1 例の CBZ の偶発的過量投与を含み、他の薬物に関連があった。別のもう 1 例は OXC による偶発的過量投与を発現した。

残りの症例については BRV と関連があるかどうかが直ちに明らかになっていないため、更に詳細に被験者の叙述及び/又は一覧を検討した。BRV の他の臨床試験で発現した過量投与の報告 3 件も含まれていた。

- N01306 試験で、「企図的過量投与」の AE が 2 例に発現した。企図的過量投与の AE を発現した 1 例の事象は、エスゾピクロン及び OXC の企図的過量投与による自殺企図に関連していた。当該被験者は BRV 50mg/日群であった。被験者は本事象後に試験を中止した。企図的過量投与の AE を発現したもう 1 例の被験者の事象は、ヒドロモルフォンの企図的過量投与による自殺企図に関連していた。企図的過量投与及び自殺企図の時点の併用薬はジフェンヒドラミン塩酸塩、塩酸デュロキセチン、ヒドロモルフォン、イブプロフェン、LCM、naproxen sodium、naproxen sodium/スマトリプタンコハク酸塩、OXC、リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタン及び Vicodin であった。自殺企図後に被験者は治験薬（BRV 150mg/日）を中止した。被験者はその後、てんかんにおける原因不明の突然死を発現したが、被験者はその時点で 33 日間治験薬を服用していなかった。
- N01236 試験で、「過量投与後譫妄」と報告された BRV の過量投与の AE が 1 例に発現した。当該被験者の事象は自殺企図及び Stavelo（カルビドパ 37.5mg、レボドパ 150mg 及びエンタカポン 200mg）の過量投与に関連したものであった。自殺行為及び過量投与の時点で、被験者は治験薬を服用していなかった。

EP0085 試験で 2 件の過量投与が報告された。1 例は偶発的過量投与の SAE で、1 例は BRV の過量投与による自殺企図の SAE であった。これらの被験者は下記に記載し、完全な叙述は EP0085 1st Interim CSR に示した（2.2 項）。

- 1 例は偶発的過量投与を発現した。EP0085 試験の BRV 50mg の初回投与を受けた後、被験者は BRV 100mg の投与を受け、偶発的過量投与の SAE が発現した。SAE の重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬に対する措置は投与中止であり、転帰は回復であった。
- 1 例は自殺企図の SAE を発現した。事象が発現した日、被験者は BRV 4550mg/日を服用した。これまで被験者は BRV 200mg/日の投与を受けていた。SAE の重症度は高度で、治験責

任医師は治験薬と関連なしと判断した。自殺企図に対し治験薬の用量変更措置はなく、転帰は回復であった。本被験者は治験実施計画書の逸脱により試験を中止した。

5.6 薬物乱用

BRV の乱用の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。行動学的及び依存性非臨床薬理試験では、臨床的に妥当な用量において、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する、乱用関連の自覚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。乱用の可能性に関するヒト試験で、BRV は対照薬のアルプラゾラム（ALP）と比較して、自覚評価で鎮静、多幸感、精神刺激、めまい及び後ろ向き効果がより少ないことが示された。一方、BRV は臨床用量を大幅に超える用量では、平静及び前向き効果のいくつかの評価で ALP と著しい違いはなかった。PBO と比較して、BRV 及び LEV は共に平静、前向き、後ろ向き、鎮静及びその他の自覚効果が高く、全体的に BRV の自覚効果は LEV と非常に類似していることが示された。これらの結果により、BRV 及び ALP 間の自覚効果プロファイルには差があり、BRV 及び LEV 間の自覚効果はより類似していることが明らかになった。

更に、BRV 臨床開発プログラムを通して、過量投与及び流用を示す可能性のある事象に関連し、乱用の可能性に潜在的に関係する TEAE を評価した。BRV の乱用、誤用、依存及び離脱の報告はなかった。全試験 pool を通じて、よくみられた注目すべき中枢神経系事象は浮動性めまい、傾眠、疲労及び無力症であった。多幸気分及び酩酊感の発現割合は患者集団では低かったが、第 I 相試験の集団ではより高かった。幻覚、興奮剤関連、解離性/精神病性、気分障害及び運動/認知障害の報告は、ほとんどの患者集団ではまれであった。全体的に注目すべき TEAE のパターン及び発現割合は他の AED で認められたものと一貫していた。

BRV 臨床開発中の過量投与に関連したすべての AE は、他の薬剤による偶発的又は企図的（自殺企図）過量投与に関連していた。1400mg を超える単剤の服用に関するデータはなく、その用量でよく報告される AE は傾眠及び浮動性めまいであった。

BRV の TEAE のいずれの解析対象集団においても流用（PT：薬剤違法流用）の報告はなく、BRV 臨床開発中に流用の原因の報告はなかった。BRV のピボタル試験で治験実施計画書からの逸脱の一覧、早期中止の記録及び服薬遵守情報では、流用及び過度の薬物摂取の追加の根拠は認められなかった。

包括的な評価は N01337 Drug Abuse Liability Evaluation に示した。

5.7 離脱症状及び反跳現象

EP0083 試験及び EP0085 試験では、減量期間中及び後観察期間中に発作関連の TEAE は報告されなかった（2.1.3 項）。

BRV の併用療法に関する離脱症状及び反跳現象の完全な解析は N01337 Drug Abuse Liability Evaluation Section 8.3 に示した。結果の概要を本項に記載した。

重要なこととしては、AE（SOC 及び個別事象）の傾向が治療期間から減量期間、後観察期間まで変化がなく、むしろこれらの期間にわたって AE の発現割合が減少したことである。最終的

に、依存（例えば、離脱、離脱症候群、薬物依存）に関連した AE は、いずれの BRV 試験においても認められなかった。

N01162 試験（ヘルペス後神経痛）では、急な断薬を含めて、治療期間後に比較して治療期間中で AE の発現割合がより高く、事象のパターンにみかけの変化は認められなかった。2 例（約 2%）に、治療期間後の AE が発現したが、BRV 400mg/日（臨床用量を大幅に超える用量）の投与中止に関連していた可能性があった。N01129 試験（本態性振戦）では、BRV 14 日間投与後の PBO 治療期間中に単独の AE を発現したが、BRV を投与中止したこと以外では、容易には原因の特定ができなかった。

これに対して、治療用量でのベンゾジアゼピン系薬剤の長期使用の急な断薬は、アドレナリン性徴候、嗜眠徴候、錯乱状態、神経衰弱及び筋肉徴候を含む離脱症状に関係がある。全体的に、BRV の漸減又は急な断薬後にベンゾジアゼピン系薬剤様離脱症候群と一致する事象は認められなかった。動物データと一貫して、BRV による身体依存形成の可能性については限定的であると思われる。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する BRV の影響を検討した試験は実施されなかった。BRV 治療は、特に治療開始時又は増量後に、傾眠及びその他の中枢神経系関連の症状に関係していた。BRV は自動車運転及び機械操作に対し、軽微から中等度の影響を及ぼす可能性がある。

6. 市販後データ

BRV は 2016 年 1 月 14 日（国際誕生日）に欧州医薬品庁により世界で最初に承認された。BRV（フィルムコート錠、経口液及び注射/点滴用液）は、生後 1 ヵ月以降の患者における二次性全般化の有無を問わない焦点起始発作/部分発作の単剤療法及び併用療法を適応症としている。

計 10 回の定期的安全性最新報告（PSUR、表 6-1）が、後述の調査対象期間ごとに作成された。関連する臨床介入試験の結果は前述の各項（1 項から 5 項）に記載されていることを考慮して、6 項は市販後の報告に基づいて検討する。

表 6-1 PSUR の概要

PSUR	Covering period	Remarks
1	15 Jan 2016 to 14 Jul 2016	
2	15 Jul 2016 to 14 Jan 2017	
3	15 Jan 2017 to 14 Jul 2017	
4	15 Jul 2017 to 14 Jan 2018	
5	15 Jan 2018 to 14 Jul 2018	
6	15 Jul 2018 to 14 Jan 2019	
7	15 Jan 2019 to 14 Jan 2020	
8	15 Jan 2020 to 14 Jan 2021	
9	15 Jan 2021 to 14 Jan 2022	
10	15 Jan 2022 to 14 Jan 2023	

PSUR=Periodic Safety Update Reports

6.1 曝露されたと推測される患者数

累積曝露量は、2016 年 1 月 15 日～2023 年 1 月 14 日の期間に得られた販売成績を使用して推定した。販売成績を UCB 社が入手できるのは月単位であることに注意を要する。

累積時間間隔で、約 647,695 人年に寄与する 23,657,044,290mg/製品投与単位が販売された。

6.2 安全性に関する世界的な措置

市販期間中の所轄の規制当局により世界的に実施する重要な安全性活動は、2016 年 1 月 15 日～2023 年 1 月 14 日の期間を対象とした PSUR に対応可能なものを示した。PSUR は、M5.3.6.1 項に示した。

6.3 市販後の経験から報告された有害事象

2016 年 1 月 15 日（BRV の国際誕生日）～2023 年 1 月 14 日に報告された市販後の AE データは年齢グループ［成人（16 歳以上 65 歳未満）、高齢者（65 歳以上）及び年齢不明（年齢及び年齢グループ）］及び治療状況（単剤療法又は補助/併用療法使用）により計数した。市販後 AE データは M5.3.6.1 項に示した。

市販後の経験から得られた事象は MedDRA version 25.0 を使用してコーディングした。

下記の表では、BRV の単剤療法及び併用療法使用のそれぞれについて、年齢グループの AE を報告した合計件数を分母にとり、年齢グループごとに SOC 及び PT で報告された AE の件数に基づいて割合を示した。

6.3.1 重要な市販後データの概要

報告期間中に合計 9588 症例が特定され、そのうち 5352 症例は単剤療法として BRV の使用に対応しており、4236 症例は BRV 併用療法と特定された。注意すべきなのは、本邦から報告された全症例は、報告タイプとして UCB 介入試験からの報告であり、現在の報告書は市販後データの提出であるため、これらの症例は組入れに重要であると判断されなかった。これらの症例の特徴の概要を下記に示した。

- 大多数は US（3869 症例、40.35%）、ドイツ（1479 症例、15.42%）、英国（823 例、8.58%）及びスペイン（520 症例、5.42%）から入手した。
- 合計 2678 症例（27.9%）は重篤であった。
- 合計 3752 症例（39.13%）はてんかんを適応症と報告したのに対し、2797 症例（29.17%）は BRV の適応症を報告しなかった/BRV を不明の適応症に対して使用した。
- 1945 症例（20.28%）は性別を報告しなかったのに対し、残りの 7643 症例は女性患者 4198 症例（43.78%）及び男性患者 3445 症例（35.93%）であった。

市販後データから SOC 別に要約した単剤療法及び併用療法の AE の概要を表 6-2 に示した。

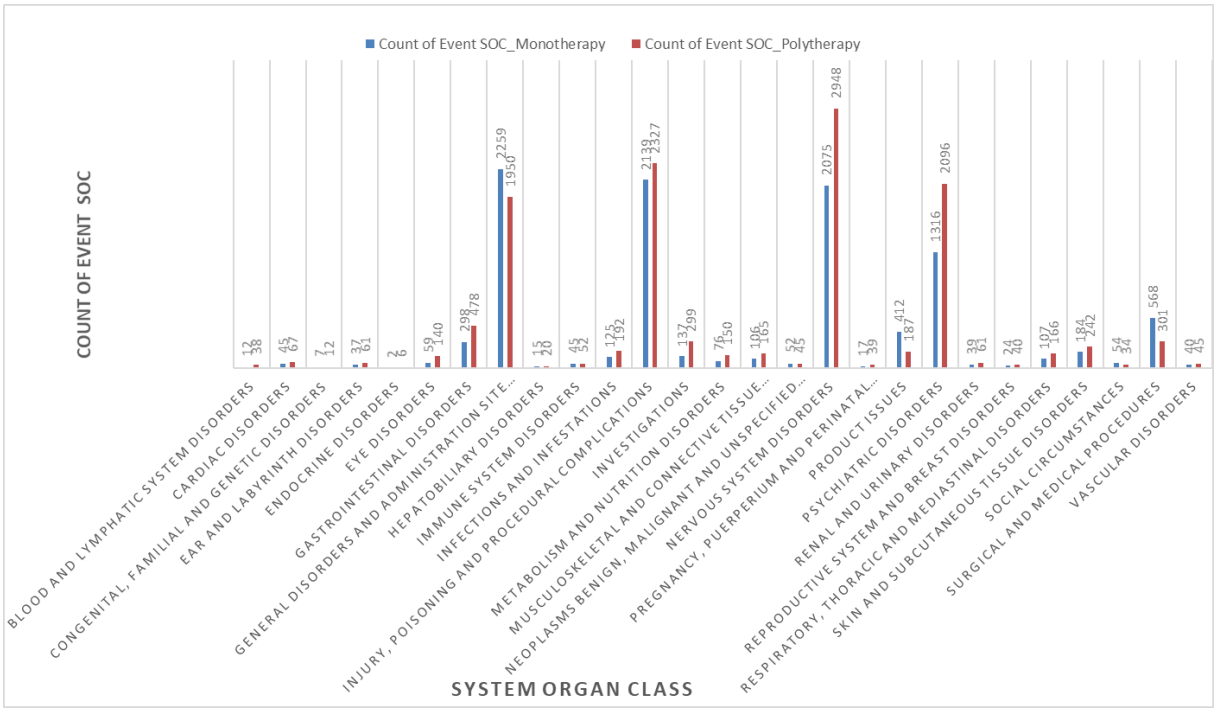
表 6-2 BRV 単剤療法及び併用療法使用による SOC 別有害事象の概要

MedDRA v25.0 SOC	Number of AEs with monotherapy use n (%)	Number of AEs with polytherapy use N (%)
Total number of AEs reported	10,250	12,161
血液およびリンパ系障害	12 (0.12)	38 (0.31)
心臓障害	45 (0.44)	67 (0.55)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (0.07)	12 (0.10)
耳および迷路障害	37 (0.36)	61 (0.50)
内分泌障害	2 (0.02)	6 (0.05)
眼障害	59 (0.58)	140 (1.15)
胃腸障害	298 (2.91)	478 (3.93)
一般・全身障害および投与部位の状態	2259 (22.04)	1950 (16.03)
肝胆道系障害	15 (0.15)	20 (0.16)
免疫系障害	45 (0.44)	52 (0.43)
感染症および寄生虫症	125 (1.22)	192 (1.58)
傷害、中毒および処置合併症	2139 (20.87)	2327 (19.13)
臨床検査	137 (1.34)	299 (2.46)
代謝および栄養障害	76 (0.74)	150 (1.23)
筋骨格系および結合組織障害	106 (1.03)	165 (1.36)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	52 (0.51)	45 (0.37)
神経系障害	2075 (20.24)	2948 (24.24)
妊娠、産褥および周産期の状態	17 (0.17)	39 (0.32)
製品の問題	412 (4.02)	187 (1.54)
精神障害	1316 (12.84)	2096 (17.24)
腎および尿路障害	39 (0.38)	61 (0.50)
生殖系および乳房障害	24 (0.23)	40 (0.33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	107 (1.04)	166 (1.37)
皮膚および皮下組織障害	184 (1.80)	242 (1.99)
社会環境	54 (0.53)	34 (0.28)
外科および内科処置	568 (5.54)	301 (2.48)
血管障害	40 (0.39)	45 (0.37)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class

BRV 併用療法に対して、BRV を単剤療法とした症例で SOC 別の PT の分布を図 6-1 に示した。

図 6-1 BRV 単剤療法及び併用療法による SOC 別 PT 件数の比較



BRV=Brivaracetam; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

6.3.2 年齢グループ間の SOC 別の有害事象の比較

市販後データの SOC 別の AE を年齢グループ（成人、高齢者及び年齢不明）別に表 6-3 に示した。

表 6-3 BRV 単剤療法及び併用療法使用の年齢グループごとの SOC 別有害事象の概要

MedDRA v25.0 SOC	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
Total number of adverse events reported	3662	832	5756	6337	1029	4795
血液およびリンパ系障害	4 (0.11)	1 (0.12)	7 (0.12)	22 (0.35)	7 (0.68)	9 (0.19)
心臓障害	17 (0.46)	9 (1.08)	19 (0.33)	41 (0.65)	8 (0.73)	18 (0.38)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.03)	—	6 (0.10)	3 (0.05)	—	9 (0.19)
耳および迷路障害	14 (0.38)	4 (0.48)	19 (0.33)	33(0.52)	4 (0.39)	24 (0.50)
内分泌障害	—	—	2 (0.03)	3 (0.05)	1 (0.10)	2 (0.04)
眼障害	17 (0.46)	9 (1.08)	33 (0.57)	78 (1.23)	9 (0.87)	53 (1.11)
胃腸障害	87 (2.38)	22 (2.64)	189 (3.28)	274 (4.32)	61 (5.93)	143 (2.98)
一般・全身障害および投与部位の状態	595 (16.25)	131 (15.75)	1533 (26.63)	824 (13.00)	133 (12.93)	993 (20.71)
肝胆道系障害	7 (0.19)	2 (0.24)	6 (0.10)	9 (0.14)	4 (0.39)	7 (0.15)
免疫系障害	18 (0.49)	7 (0.84)	20 (0.35)	19 (0.30)	6(0.58)	27 (0.56)
感染症および寄生虫症	45 (1.23)	25 (3.00)	55 (0.96)	108 (1.70)	43 (4.18)	41 (0.86)
傷害、中毒および処置合併症	868 (23.70)	199 (23.92)	1072 (18.62)	1288 (20.33)	209 (20.31)	830 (17.31)
臨床検査	35 (0.96)	8 (0.96)	94 (1.63)	148 (2.34)	37 (3.60)	114 (2.38)
代謝および栄養障害	18 (0.49)	6 (0.72)	52 (0.90)	86 (1.36)	13 (1.26)	51 (1.06)
筋骨格系および結合組織障害	37 (1.01)	15 (1.80)	54 (0.94)	73 (1.15)	1 (1.65)	75 (1.56)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (0.35)	12 (1.44)	27 (0.47)	16 (0.25)	7 (0.68)	22 (0.46)
神経系障害	1033 (17.95)	159 (19.11)	917 (18.09)	1611 (25.42)	236 (22.93)	1101 (22.96)
妊娠、産褥および周産期の状態	7 (0.19)	—	10 (0.17)	17 (0.27)	—	22 (0.46)
製品の問題	190 (5.19)	42 (5.05)	180 (3.13)	91 (1.44)	23 (2.24)	73 (1.52)
精神障害	408 (11.14)	59 (7.09)	849 (14.75)	1125 (17.75)	99 (9.62)	872 (18.19)
腎および尿路障害	15 (0.41)	5 (7.09)	19 (0.33)	32 (0.50)	11 (1.07)	18 (0.38)
生殖系および乳房障害	8 (0.22)	1 (0.12)	15 (0.26)	21 (0.33)	1 (0.10)	18 (0.38)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (0.79)	20 (2.40)	58 (1.01)	88 (1.39)	28 (2.72)	50 (1.04)
皮膚および皮下組織障害	58 (1.58)	10 (1.20)	116 (2.02)	133 (2.10)	29 (2.82)	80 (1.67)
社会環境	13 (0.35)	2 (0.24)	39 (0.68)	19 (0.30)	4 (0.39)	11 (0.23)
外科および内科処置	259 (7.07)	75 (9.01)	234 (4.07)	151 (2.38)	33 (3.21)	117 (2.44)
血管障害	16 (0.44)	9 (1.08)	15 (0.26)	24 (0.38)	6 (0.58)	15 (0.31)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class

SOC 別に報告された事象の傾向は、SOC「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」（BRV 単剤療法使用のみ）、「代謝および栄養障害」、及び「精神障害」（BRV 併用療法使用のみ）を除き、BRV 単剤療法使用及び BRV 併用療法使用のいずれにおいても、成人群及び高齢者群で同様であった。「血液およびリンパ系障害」については、成人群及び高齢者群で事象の発現が増加した。

成人群及び高齢者群で報告された SOC 別 AE の概要を表 6-4 に示した。

表 6-4　成人及び高齢者集団で 5 件以上報告された SOC 別有害事象の概要

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use		BRV polytherapy use	
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)
Total number of adverse event reported	3662	832	6337	1029
一般・全身障害および投与部位の状態	595 (16.24)	131 (15.74)	824 (13.00)	133 (12.92)
医薬品副作用	22 (3.70)	—	11 (1.33)	—
有害事象	—	—	14 (1.70)	—
無力症	12 (2.02)	—	24 (2.91)	9 (6.77)
胸痛	—	—	6 (0.73)	—
状態悪化	5 (0.84)	—	—	—
泣き	—	—	8 (0.97)	—
死亡	17 (2.86)	16 (12.21)	8 (0.97)	6 (4.51)
薬効欠如	159 (26.72)	14 (10.69)	202 (24.51)	13 (9.77)
未承認適応に対する薬効欠如	—	—	12 (1.46)	—
薬物相互作用	—	—	16 (1.94)	—
薬物不耐性	6 (1.01)	6 (4.58)	30 (3.64)	—
疲労	49 (8.24)	19 (14.50)	147 (17.84)	20 (15.04)
異常感	14 (2.35)	7 (5.34)	3 (4.37)	9 (6.77)
酩酊感	—	—	8 (0.97)	—
歩行障害	6 (1.01)	—	16 (1.94)	—
疾患	9 (1.51)	—	13 (1.58)	—
倦怠感	9 (1.51)	—	18 (2.18)	—
多剤耐性	—	—	27 (3.28)	5 (3.76)
有害事象なし	209 (35.13)	37 (28.24)	95 (11.53)	21 (15.79)
疼痛	6 (1.01)	—	8 (0.97)	—
末梢腫脹	—	—	5 (0.61)	—
発熱	5 (0.84)	—	12 (1.46)	—
絶叫	—	—	5 (0.61)	—
治療用製品効果不十分	8 (1.34)	—	12 (1.46)	—
予想外の治療反応	—	—	13 (1.58)	—
治療非遵守	5 (0.84)	—	8 (0.97)	—
評価不能の事象	9 (1.51)	—	6 (0.73)	—
傷害、中毒および処置合併症	868 (23.70)	199 (23.91)	1288 (20.32)	209 (20.31)
脳振盪	—	—	5 (0.39)	—

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use		BRV polytherapy use	
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)
挫傷	—	—	10 (0.78)	—
転倒	24 (2.76)	19 (9.55)	59 (4.58)	19 (9.09)
頭部損傷	5 (0.58)	7(3.52)	13 (1.01)	6 (2.87)
不適切な製品適用計画	5 (0.58)	—	9 (0.70)	—
誤用量投与	10 (1.15)	—	11 (0.85)	—
損傷	5 (0.58)	—	—	—
企図的過量投与	—	—	9 (0.70)	—
企図的製品誤用	47 (5.41)	11 (5.53)	72 (5.59)	15 (7.18)
企図的製品使用の問題	7 (0.81)	11 (9.73)	8 (0.62)	—
妊娠前の母体の曝露	15 (1.73)	—	27 (2.10)	—
母乳哺育中の母体の曝露	5 (0.58)	—	11 (0.85)	—
妊娠時の母体の曝露	20 (2.30)	—	41 (3.18)	—
適応外使用	254 (29.26)	40 (20.10)	416 (32.30)	53 (25.36)
過量投与	135 (15.55)	28 (14.07)	213 (16.54)	29 (13.88)
処方に基づく過量投与	24 (2.76)	6 (3.02)	29 (2.25)	7 (3.35)
処方に基づく過少量投与	—	—	5 (0.39)	—
製品投与の欠落の問題	118 (13.59)	23 (11.56)	78 (6.06)	15 (7.18)
製品処方過誤	10 (1.15)	—	6 (0.47)	—
未承認の適応に対する製品使用	—	—	9 (0.70)	—
製品使用の問題	38 (4.38)	19 (9.55)	70 (5.43)	17 (8.13)
交通事故	7 (0.81)	—	9 (0.70)	—
各種物質毒性	—	—	6 (0.47)	—
過少量投与	32 (3.69)	5 (2.51)	41 (3.18)	—
製品使用過程における誤った技法	28 (3.23)	12 (6.03)	22 (1.71)	—
臨床検査	35 (0.95)	8 (0.96)	148 (2.33)	37 (3.59)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	—	5 (3.38)	—
薬物濃度増加	—	—	6 (4.05)	—
肝酵素上昇	—	—	5 (3.38)	—
体重減少	11 (31.43)	—	29 (19.59)	—
体重増加	—	—	27 (18.24)	—
精神障害	408 (11.14)	59 (7.09)	1125 (17.75)	99 (9.62)
異常行動	5 (1.23)	—	10 (0.89)	—

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use		BRV polytherapy use	
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)
異常な夢	—	—	5 (0.44)	—
感情障害	—	—	17 (1.51)	—
攻撃性	49 (12.01)	—	109 (9.69)	5 (5.05)
激越	10 (2.45)	—	31 (2.76)	5 (5.05)
怒り	16 (3.92)	—	44 (3.91)	—
不安	44 (10.78)	5 (8.47)	74 (6.58)	9 (9.09)
無感情	—	—	6 (0.53)	—
行動障害	13 (3.19)	—	39 (3.47)	—
錯乱状態	7 (1.72)	6 (10.17)	19 (1.69)	—
妄想	—	—	5 (0.44)	—
抑うつ気分	10 (2.45)	—	35 (3.11)	—
うつ病	41 (10.05)	9 (15.25)	104 (9.24)	15 (15.15)
失見当識	—	—	6 (0.53)	—
情動障害	—	—	8 (0.71)	—
恐怖	—	—	6 (0.53)	—
幻覚	8 (1.96)	—	20 (1.78)	6 (6.06)
不眠症	31 (7.60)	5 (8.47)	62 (5.51)	6 (6.06)
故意の自傷行為	—	—	9 (0.80)	—
易刺激性	27 (6.62)	—	85 (7.56)	—
精神障害	—	—	17 (1.51)	—
気分変化	6 (1.47)	—	20 (1.78)	—
気分動揺	8 (1.96)	—	37 (3.29)	—
神経過敏	—	—	10 (0.89)	—
パニック発作	—	—	8 (0.71)	—
妄想症	—	—	7 (0.62)	—
人格変化	—	—	5 (0.44)	—
精神病性障害	—	—	18 (1.60)	—
落ち着きのなさ	5 (1.23)	—	10 (0.89)	—
睡眠障害	12 (2.94)	—	31 (2.76)	—
ストレス	7 (1.72)	—	21 (1.87)	—
自殺念慮	17 (4.17)	—	74 (6.58)	5 (5.05)
自殺企図	—	—	15 (1.33)	—
思考異常	—	—	6 (0.53)	—

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use		BRV polytherapy use	
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

多く AE が報告された SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」で最もよくみられた AE は、有害事象なし及び適応外使用であった。注意すべきなのは、医療従事者より報告された適応外使用に関連する臨床事象がない場合、UCB 社のデータ登録の基準により、PT として「有害事象なし」が用いられていることである。SOC「精神障害」で報告された事象のうち、攻撃性、不安、うつ病、不眠症、易刺激性及び自殺念慮は企業中核データシート（CCDS）により一覧にしている。

UCB 社は以下の事象を解析しており、これらの事象を以降の項で要約した。

- 転帰が死亡となった AE
- 自殺
- 肝機能障害の既往を有する患者の BRV 使用

6.3.3 転帰が死亡となった有害事象

転帰が死亡となった AE の概要を表 6-5 に示した。転帰が死亡となった事象の発現は、BRV 併用療法使用の成人患者で SOC「心臓障害」の発現がわずかに増加していたことを除き、BRV 単剤療法及び BRV 併用療法を用いた成人及び高齢患者で同程度であった。

表 6-5　市販後データの年齢グループごとの転帰が死亡となった有害事象

MedDRA v25.0 SOC PT AEs with a fatal outcome	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
Total number of AEs reported	41	41	47	31	22	26
心臓障害	3 (3.70)	2 (4.88)	3 (5.26)	6 (19.35)	2 (9.09)	—
心停止	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.13)	3 (9.68)	1 (4.55)	—
心不全	—	—	1 (2.13)	—	1 (4.55)	—
心肺停止	1 (2.44)	—	—	3 (9.68)	—	—
心血管障害	—	—	1 (2.13)	—	—	—
心筋梗塞	1 (2.44)	1 (2.44)	—	—	—	—
先天性、家族性および遺伝性障害	—	—	4 (8.51)	—	—	—
小脳低形成	—	—	1 (2.13)	—	—	—
異形症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
巨頭症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
髄膜瘤	—	—	1 (2.13)	—	—	—
胃腸障害	—	1 (2.44)	—	—	—	—
胃腸出血	—	1 (2.44)	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (43.90)	18 (43.90)	29 (61.70)	12 (38.71)	6 (27.27)	14 (53.85)
状態悪化	—	—	—	—	—	1 (3.85)
死亡	17 (41.46)	16 (39.02)	28 (59.57)	8 (25.81)	6 (27.27)	11 (42.31)
全身健康状態悪化	—	1 (2.44)	—	—	—	—
多臓器機能不全症候群	—	1 (2.44)	—	1 (3.23)	—	—
てんかんにおける原因不明の突然死	1 (2.44)	—	1 (2.13)	3 (9.68)	—	2 (7.69)
肝胆道系障害	—	—	1 (2.13)	1 (3.23)	—	—
胆嚢障害	—	—	1 (2.13)	—	—	—
肝不全	—	—	—	1 (3.23)	—	—
感染症および寄生虫症	2 (4.88)	3 (7.32)	2 (4.26)	—	5 (22.73)	—
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.44)	2 (4.88)	1 (2.13)	—	—	—
感染	—	—	—	—	1 (4.55)	—
髄膜炎	—	1 (2.44)	—	—	—	—
肺炎	—	—	—	—	2 (9.09)	—
敗血症	1 (2.44)	—	1 (2.13)	—	1 (4.55)	—
尿路感染	—	—	—	—	1 (4.55)	—

MedDRA v25.0 SOC PT AEs with a fatal outcome	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.32)	1 (2.44)	—	1 (3.23)	—	1 (3.85)
偶発的過量投与	—	—	—	1 (3.23)	—	—
麻酔合併症	—	1 (2.44)	—	—	—	—
転倒	1 (2.44)	—	—	—	—	—
頭部損傷	1 (2.44)	—	—	—	—	—
損傷	1 (2.44)	—	—	—	—	—
交通事故	—	—	—	—	—	1 (3.85)
代謝および栄養障害	—	1 (2.44)	—	—	—	—
体液平衡失調	—	1 (2.44)	—	—	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (7.32)	7 (17.07)	1 (2.13)	1 (3.23)	2 (9.09)	5 (19.23)
星細胞腫	—	—	—	1 (3.23)	—	—
脳新生物	—	1 (2.44)	—	—	—	—
脳の悪性新生物	—	2 (4.88)	—	—	—	3 (11.54)
神経膠芽細胞腫	1 (2.44)	—	—	—	—	—
神経膠腫	1 (2.44)	—	—	—	—	1 (3.85)
頭蓋内悪性髄膜腫	—	1 (2.44)	—	—	—	—
遠隔転移を伴う肺癌	—	—	—	—	1 (4.55)	—
髄芽腫	—	1 (2.44)	—	—	—	—
肺転移	1 (2.44)	—	—	—	—	—
遠隔転移を伴う新生物	—	—	1 (2.13)	—	—	—
新生物	—	1 (2.44)	—	—	—	—
悪性新生物	—	—	—	—	—	1 (3.85)
非ホジキンリンパ腫	—	1 (2.44)	—	—	—	—
前立腺癌	—	—	—	—	1 (4.55)	—
神経系障害	3 (7.32)	4 (9.76)	6 (12.77)	6 (19.35)	4 (18.18)	3 (11.54)
筋萎縮性側索硬化症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
脳出血	—	—	—	—	1 (4.55)	—
脳虚血	1 (2.44)	—	—	—	—	—
脳血管発作	—	1 (2.44)	—	—	—	—
アルツハイマー型認知症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
てんかん	—	2 (4.88)	—	1 (3.23)	—	—
頭蓋内出血	—	—	—	—	—	1 (3.85)

MedDRA v25.0 SOC PT AEs with a fatal outcome	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
水頭症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
脳室内出血	—	—	—	—	1 (4.55)	—
神経変性	—	—	1 (2.13)	—	—	—
正常圧水頭症	—	—	—	—	1 (4.55)	—
パーキンソン病	—	—	1 (2.13)	—	—	—
痙攣発作	2 (4.88)	1 (2.44)	1 (2.13)	4 (12.90)	—	2 (7.69)
てんかん重積状態	—	—	—	1 (3.23)	1 (4.55)	—
精神障害	3 (7.32)	—	—	2 (6.45)	—	1 (3.85)
自殺既遂	2 (4.88)	—	—	2 (6.45)	—	1 (3.85)
希死念慮を有するうつ病	1 (2.44)	—	—	—	—	—
生殖系および乳房障害	—	1 (2.44)	—	—	—	—
前立腺障害	—	1 (2.44)	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (12.20)	2 (4.88)	—	2 (6.45)	2 (9.09)	1 (3.85)
急性呼吸不全	—	—	—	—	2 (9.09)	—
誤嚥	1 (2.44)	—	—	—	—	—
肺障害	—	—	—	—	—	1 (3.85)
胸水	1 (2.44)	—	—	—	—	—
肺うっ血	—	—	—	1 (3.23)	—	—
肺塞栓症	—	—	—	1 (3.23)	—	—
呼吸停止	1 (2.44)	—	—	—	—	—
呼吸不全	1 (2.44)	2 (4.88)	—	—	—	—
社会環境	1 (2.44)	—	—	—	—	—
殺人の被害者	1 (2.44)	—	—	—	—	—
血管障害	—	1 (2.44)	1 (2.13)	—	1 (4.55)	1 (3.85)
動脈硬化症	—	—	1 (2.13)	—	—	—
循環虚脱	—	—	—	—	—	1 (3.85)
出血	—	—	—	—	1 (4.55)	—
梗塞	—	1 (2.44)	—	—	—	—

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; COVID-19=coronavirus disease-2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

6.3.4 自殺に関連した有害事象

自殺はBRVの重要な特定されたリスクである。自殺及び関連事象の比較では、BRV単剤療法使用及びBRV併用療法使用について、高齢患者集団（BRV単剤療法使用3件、BRV併用療法使用5件）及び年齢不明患者集団（BRV単剤療法使用60件、BRV併用療法使用67件）で同程度であった。成人年齢グループにおいてBRV併用療法使用の事象の発現割合は、BRV単剤療法使用と比較して高かった。これは、自殺はクラスエフェクトとしてAEDの特定されたリスクとなる事実に起因する可能性があった。自殺関連事象の概要を表6-6に示した。

表 6-6　市販後データの年齢グループごとの自殺傾向に関連した有害事象

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
Total number of adverse events reported	28	3	60	113	5	67
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.71)	—	4 (6.67)	9 (7.96)	—	8 (11.94)
企図的過量投与	3 (10.71)	—	4 (6.67)	9 (7.96)	—	8 (11.94)
精神障害	25 (89.29)	3 (100)	56 (93.33)	104 (92.04)	5 (100)	59 (88.06)
故意の自傷行為	—	1 (33.33)	5 (8.33)	9 (7.96)	—	6 (8.96)
自殺念慮	17 (60.71)	2 (66.66)	43 (71.67)	74 (65.49)	5 (100)	42 (62.69)
自殺既遂	2 (7.14)	—	—	2 (1.77)	—	1 (1.49)
自傷念慮	1 (3.57)	—	1 (1.67)	1 (0.88)	—	—
自殺行為	1 (3.57)	—	3 (5.00)	1 (0.88)	—	6 (8.96)
自殺企図	2 (7.14)	—	4 (6.67)	15 (13.27)	—	2 (2.99)
自殺恐怖	—	—	—	1 (0.88)	—	—
希死念慮を有するうつ病	2 (7.14)	—	—	1 (0.88)	—	2 (2.99)

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class

6.3.5 肝機能障害を有する患者の使用に関連した有害事象

肝機能障害を有する患者の使用に関連した AE は、BRV 併用療法使用の患者集団と比較して BRV 単剤療法使用の患者集団でより少なかった。肝機能障害を有する患者の AE の概要を表 6-7 に示した。

表 6-7　市販後データの年齢グループごとの肝機能障害の既往歴を有する患者における BRV 使用に関連する有害事象

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
Total number of adverse events reported	9	5	8	39	12	10
心臓障害	—	—	1 (12.5)	—	—	—
心筋症	—	—	1 (12.5)	—	—	—
胃腸障害	—	1 (20)	1 (12.5)	2 (5.13)	—	—
消化不良	—	—	1 (12.5)	—	—	—
悪心	—	1 (20)	—	1 (2.56)	—	—
嘔吐	—	—	—	1 (2.56)	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.11)	1 (20)	—	7 (17.95)	1 (8.33)	3 (30)
胸痛	—	—	—	—	—	1 (10)
悪寒	—	—	—	1 (2.56)	—	—
泣き	—	—	—	—	—	1 (10)
嚢胞	1 (11.11)	—	—	—	—	—
死亡	—	—	—	—	1 (8.33)	—
薬効欠如	—	—	—	2 (5.13)	—	—
疲労	—	1 (20)	—	1 (2.56)	—	1 (10)
酩酊感	—	—	—	1 (2.56)	—	—
歩行障害	—	—	—	2 (5.13)	—	—
肝胆道系障害	—	1 (20)	—	—	1 (8.33)	—
胆管結石	—	—	—	—	1 (8.33)	—
脂肪肝	—	1 (20)	—	—	—	—
感染症および寄生虫症	—	—	—	—	3 (25)	—
Ｃ型肝炎	—	—	—	—	—	—
肺膿瘍	—	—	—	—	1 (8.33)	—
肺炎	—	—	—	—	1 (8.33)	—
敗血症	—	—	—	—	1 (8.33)	—
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.33)	1 (20)	—	7 (17.95)	1 (8.33)	1 (10)
誤用量投与	1 (11.11)	—	—	1 (2.56)	—	—
企図的製品誤用	—	—	—	—	—	1 (10)
適応外使用	—	—	—	2 (5.13)	1 (8.33)	—
過量投与	1 (11.11)	—	—	2 (5.13)	—	—

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
製品投与の欠落の問題	1 (11.11)	—	—	2 (5.13)	—	—
未承認の適応に対する製品使用	—	—	—	—	—	—
製品使用の問題	—	1 (20)	—	—	—	—
臨床検査	—	—	1 (12.5)	—	—	—
血圧上昇	—	—	1 (12.5)	—	—	—
代謝および栄養障害	—	—	—	2 (5.13)	—	—
食欲減退	—	—	—	1 (2.56)	—	—
低血糖	—	—	—	1 (2.56)	—	—
筋骨格系および結合組織障害	—	—	3 (37.5)	3 (7.69)	—	—
関節痛	—	—	1 (12.5)	—	—	—
背部痛	—	—	—	1 (2.56)	—	—
関節硬直	—	—	—	1 (2.56)	—	—
関節腫脹	—	—	1 (12.5)	1 (2.56)	—	—
神経系障害	3 (33.33)	—	2 (25)	12 (30.77)	4 (33.33)	2 (20)
健忘	—	—	—	1 (2.56)	—	—
反射消失	—	—	—	1 (2.56)	—	—
脳血管発作	—	—	—	—	1 (8.33)	—
注意力障害	—	—	—	1 (2.56)	—	—
浮動性めまい	—	—	1 (12.5)	—	—	—
全身性強直性間代性発作	—	—	—	—	1 (8.33)	—
頭痛	1 (11.11)	—	—	1 (2.56)	—	—
知覚過敏	—	—	—	—	—	1 (10)
記憶障害	—	—	—	2 (5.12)	—	—
片頭痛	—	—	—	1 (2.56)	—	—
錯感覚	—	—	—	1 (2.56)	—	—
パーキンソン病	—	—	—	—	1 (8.33)	—
小発作てんかん	—	—	—	1 (2.56)	—	—
坐骨神経痛	—	—	—	1 (2.56)	—	—
痙攣発作	2 (22.22)	—	1 (12.5)	2 (5.13)	1 (8.33)	1 (10)
製品の問題	—	—	—	1 (2.56)	—	—
製品供給力の問題	—	—	—	1 (2.56)	—	—
精神障害	1 (11.11)	—	—	3 (7.69)	—	3 (30)

MedDRA v25.0 SOC PT	BRV monotherapy use			BRV polytherapy use		
	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)	Adult patients 16 to <65 years of age n (%)	Elderly patients ≥65 years of age n (%)	Unknown age/age group n (%)
攻撃性	—	—	—	1 (2.56)	—	—
怒り	—	—	—	1 (2.56)	—	—
不安	—	—	—	1 (2.56)	—	1 (10)
譫妄	—	—	—	—	—	—
うつ病	—	—	—	—	—	1 (10)
幻覚	—	—	—	—	—	—
不眠症	1 (11.11)	—	—	—	—	—
気分動揺	—	—	—	—	—	1 (10)
腎および尿路障害	—	—	—	—	2 (16.67)	—
膀胱結石	—	—	—	—	1 (8.33)	—
失禁	—	—	—	—	1 (8.33)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—	—	1 (2.56)	—	1 (10)
呼吸困難	—	—	—	1 (2.56)	—	—
咽喉刺激感	—	—	—	—	—	1 (10)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.11)	—	—	1 (2.56)	—	—
ざ瘡	1 (11.11)	—	—	—	—	—
発疹	—	—	—	1 (2.56)	—	—
外科および内科処置	—	1 (20)	—	—	—	—
肝移植	—	1 (20)	—	—	—	—

AE=Adverse event; BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

7. 付録

本文中には記載しなかったが、本概要に含まれる個別の CSR 又は併合解析 pool のすべての TEAE（発現割合のカットオフなし）を、EP0083 試験は表 7-1、EP0085 試験の第 1 回中間報告は表 7-2、第 2 回中間報告は表 7-3、N01258 試験は表 7-4、Pool S1 は表 7-5、及び Pool SJ1 は表 7-6 に示した。

表 7-1 全期間のすべての TEAE［EP0083 試験（SS）］

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
Any TEAE in all study periods	87 (58.4) [231]	86 (57.0) [264]	89 (60.1) [264]	175 (58.5) [528]
血液およびリンパ系障害	2 (1.3) [2]	4 (2.6) [5]	3 (2.0) [3]	7 (2.3) [8]
白血球減少症	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	2 (1.4) [2]	4 (1.3) [4]
好中球減少症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
好酸球増加症	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
血小板減少症	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
貧血	1 (0.7) [1]	0	0	0
心臓障害	2 (1.3) [3]	4 (2.6) [4]	4 (2.7) [4]	8 (2.7) [8]
洞性不整脈	0	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
右脚ブロック	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
左室肥大	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
結節性不整脈	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
洞性徐脈	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
洞性頻脈	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
伝導障害	1 (0.7) [1]	0	0	0
動悸	1 (0.7) [2]	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.3) [3]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
回転性めまい	2 (1.3) [3]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
耳鳴	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼障害	2 (1.3) [3]	2 (1.3) [3]	2 (1.4) [3]	4 (1.3) [6]
眼精疲労	0	0	1 (0.7) [2]	1 (0.3) [2]
結膜出血	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
結膜充血	0	1 (0.7) [2]	0	1 (0.3) [2]
眼部腫脹	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
複視	1 (0.7) [2]	0	0	0
眼充血	1 (0.7) [1]	0	0	0
胃腸障害	16 (10.7) [22]	18 (11.9) [30]	23 (15.5) [36]	41 (13.7) [66]
上腹部痛	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	6 (4.1) [6]	8 (2.7) [8]
悪心	3 (2.0) [3]	3 (2.0) [4]	5 (3.4) [6]	8 (2.7) [10]
齲歯	0	2 (1.3) [2]	2 (1.4) [2]	4 (1.3) [4]
下痢	3 (2.0) [3]	3 (2.0) [7]	1 (0.7) [1]	4 (1.3) [8]
腹痛	2 (1.3) [2]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
便秘	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
消化不良	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [3]	3 (1.0) [4]
口腔内潰瘍形成	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
歯痛	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [4]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [5]
嘔吐	6 (4.0) [6]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
口内乾燥	0	0	2 (1.4) [4]	2 (0.7) [4]
腹部不快感	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
軟便	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
放屁	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
胃腸障害	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
大腸ポリープ	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
口唇腫脹	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
口腔そう痒症	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯周病	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
舌潰瘍	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
歯の障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
胃酸過多	1 (0.7) [1]	0	0	0
口唇潰瘍	1 (0.7) [2]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7) [8]	11 (7.3) [17]	10 (6.8) [14]	21 (7.0) [31]
疲労	3 (2.0) [4]	3 (2.0) [5]	3 (2.0) [3]	6 (2.0) [8]
発熱	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [5]	6 (2.0) [7]
倦怠感	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [5]	4 (1.3) [6]
疼痛	0	2 (1.3) [3]	0	2 (0.7) [3]
無力症	0	1 (0.7) [2]	0	1 (0.3) [2]
胸部不快感	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
胸痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
溺死	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
インフルエンザ様疾患	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
末梢腫脹	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
注射部位疼痛	1 (0.7) [1]	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.7) [1]	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.7) [1]	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
季節性アレルギー	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
感染症および寄生虫症	33 (22.1) [44]	35 (23.2) [51]	33 (22.3) [39]	68 (22.7) [90]
上気道感染	7 (4.7) [8]	10 (6.6) [14]	8 (5.4) [9]	18 (6.0) [23]
鼻咽頭炎	10 (6.7) [11]	7 (4.6) [10]	10 (6.8) [10]	17 (5.7) [20]
尿路感染	6 (4.0) [7]	3 (2.0) [3]	5 (3.4) [6]	8 (2.7) [9]
インフルエンザ	0	3 (2.0) [3]	1 (0.7) [3]	4 (1.3) [6]
咽頭炎	2 (1.3) [2]	4 (2.6) [5]	0	4 (1.3) [5]
鼻炎	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	2 (1.4) [2]	4 (1.3) [4]
コロナウイルス感染	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	0	2 (0.7) [2]
皮膚真菌感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
胃腸炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
歯肉炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
細菌感染	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
乳房膿瘍	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
結膜炎	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
膀胱炎	3 (2.0) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
せつ	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯髄炎	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
膿尿	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
白癬感染	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
歯膿瘍	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
創傷感染	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
無症候性細菌尿	1 (0.7) [1]	0	0	0
喉頭炎	1 (0.7) [1]	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.7) [1]	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7) [1]	0	0	0

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
足部白癬	1 (0.7) [1]	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.7) [1]	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.7) [1]	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (8.7) [14]	10 (6.6) [17]	5 (3.4) [6]	15 (5.0) [23]
挫傷	4 (2.7) [4]	4 (2.6) [5]	1 (0.7) [1]	5 (1.7) [6]
転倒	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [4]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [5]
皮膚擦過傷	0	2 (1.3) [3]	1 (0.7) [2]	3 (1.0) [5]
手骨折	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
裂傷	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [2]	0	1 (0.3) [2]
靭帯捻挫	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋損傷	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
創傷	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
手首関節骨折	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
節足動物咬傷	1 (0.7) [1]	0	0	0
頭部損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0
軟部組織損傷	2 (1.3) [3]	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.7) [1]	0	0	0
臨床検査	15 (10.1) [22]	16 (10.6) [18]	10 (6.8) [15]	26 (8.7) [33]
体重減少	2 (1.3) [2]	5 (3.3) [6]	4 (2.7) [4]	9 (3.0) [10]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [3]	4 (1.3) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0) [3]	3 (2.0) [3]	0	3 (1.0) [3]
肝機能検査異常	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
血小板数減少	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	0	2 (0.7) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血中電解質減少	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中ナトリウム減少	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
尿中結晶陽性	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
心電図ＱＴ短縮	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
尿中蛋白陽性	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
尿検査異常	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
体重増加	2 (1.3) [3]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.7) [1]	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.7) [1]	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.7) [1]	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.7) [2]	0	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.7) [1]	0	0	0
好中球数減少	1 (0.7) [1]	0	0	0
代謝および栄養障害	11 (7.4) [14]	9 (6.0) [11]	9 (6.1) [16]	18 (6.0) [27]
食欲減退	2 (1.3) [2]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
高コレステロール血症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
高脂血症	0	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [3]	3 (1.0) [4]
低ナトリウム血症	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
脂質異常症	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
脱水	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
糖尿病	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
耐糖能障害	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
痛風	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
高血糖	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
過食	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
高トリグリセリド血症	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
高尿酸血症	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [2]	1 (0.3) [2]
低クロール血症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
低カリウム血症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
低血糖	1 (0.7) [1]	0	0	0
食欲亢進	1 (0.7) [1]	0	0	0
代謝症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.7) [7]	7 (4.6) [7]	5 (3.4) [7]	12 (4.0) [14]
関節痛	1 (0.7) [1]	0	3 (2.0) [4]	3 (1.0) [4]
背部痛	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [3]	0	3 (1.0) [3]
関節腫脹	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
筋痙縮	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
筋攣縮	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋力低下	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋骨格痛	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
四肢痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
腱鞘炎	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋肉痛	2 (1.3) [2]	0	0	0
頚部痛	1 (0.7) [1]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
基底細胞癌	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
乳房の良性新生物	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
神経系障害	34 (22.8) [46]	42 (27.8) [64]	54 (36.5) [80]	96 (32.1) [144]
傾眠	12 (8.1) [14]	15 (9.9) [15]	28 (18.9) [29]	43 (14.4) [44]
浮動性めまい	6 (4.0) [6]	17 (11.3) [19]	21 (14.2) [24]	38 (12.7) [43]
頭痛	11 (7.4) [15]	11 (7.3) [16]	7 (4.7) [8]	18 (6.0) [24]
痙攣発作	4 (2.7) [4]	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [4]	4 (1.3) [5]
協調運動異常	0	0	3 (2.0) [3]	3 (1.0) [3]
感覚鈍麻	0	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
運動失調	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
過眠症	0	2 (1.3) [2]	0	2 (0.7) [2]
振戦	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	0	2 (0.7) [2]
失語症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
自閉症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
構語障害	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
味覚異常	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
てんかん	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [4]	0	1 (0.3) [4]
嗜眠	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
記憶障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
片頭痛	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
パーキンソニズム	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
睡眠の質低下	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
精神運動亢進	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
４分の１盲	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
緊張性頭痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
低血糖性痙攣	1 (0.7) [1]	0	0	0
発作後頭痛	1 (0.7) [1]	0	0	0
姿勢時振戦	1 (0.7) [1]	0	0	0
精神障害	6 (4.0) [8]	7 (4.6) [9]	9 (6.1) [10]	16 (5.4) [19]
不眠症	3 (2.0) [3]	2 (1.3) [2]	3 (2.0) [3]	5 (1.7) [5]
うつ病	0	2 (1.3) [3]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [4]
易刺激性	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
激越	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
既視感	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
不相応な情動	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
人格変化	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
発作後精神病	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
睡眠障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
自殺念慮	1 (0.7) [2]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
不安	1 (0.7) [1]	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2.7) [5]	3 (2.0) [5]	5 (3.4) [8]	8 (2.7) [13]
腎機能障害	2 (1.3) [3]	1 (0.7) [3]	2 (1.4) [3]	3 (1.0) [6]
尿管結石	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
膀胱結石	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血尿	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
失禁	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
腎結石症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
蛋白尿	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
腎損傷	2 (1.3) [2]	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (2.0) [4]	4 (2.6) [5]	3 (2.0) [3]	7 (2.3) [8]
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
乳房痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
月経困難症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
性器出血	0	1 (0.7) [2]	0	1 (0.3) [2]
閉経期症状	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
月経障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
不規則月経	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
腟分泌物	1 (0.7) [1]	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (7.4) [17]	9 (6.0) [10]	7 (4.7) [9]	16 (5.4) [19]
咳嗽	5 (3.4) [5]	0	4 (2.7) [4]	4 (1.3) [4]
口腔咽頭痛	3 (2.0) [5]	2 (1.3) [2]	2 (1.4) [3]	4 (1.3) [5]
アレルギー性鼻炎	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [3]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [4]
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
喘息	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
呼吸困難	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻閉	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
鼻漏	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
変色痰	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
しゃっくり	1 (0.7) [4]	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.7) [1]	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (4.0) [7]	5 (3.3) [5]	5 (3.4) [6]	10 (3.3) [11]
ざ瘡	0	2 (1.3) [2]	0	2 (0.7) [2]
皮膚炎	0	0	2 (1.4) [2]	2 (0.7) [2]
発疹	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
多汗症	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
斑	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
そう痒症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
全身性そう痒症	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	Placebo N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0
湿疹	1 (0.7) [1]	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7) [1]	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.3) [3]	0	0	0
社会環境	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
パートナーの自然流産	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血管障害	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
起立性低血圧	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
血腫	1 (0.7) [1]	0	0	0

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: All study period does not include Open-Label Temporary Period.
Data source: EP0083 CSR Amendment Table 9.2.1

表 7-2　第 1 回データカットオフ時点の全期間のすべての有害事象
［EP0085 試験（SS）］

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAE in all study periods	40 (74.1) [348]	89 (79.5) [508]	129 (77.7) [856]	6 (85.7) [51]	29 (85.3) [93]	164 (79.2) [1000]
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
白血球減少症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	1 (1.9) [1]	3 (2.7) [3]	4 (2.4) [4]	0	2 (5.9) [2]	6 (2.9) [6]
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
徐脈性不整脈	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
動悸	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞性不整脈	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞性徐脈	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耳および迷路障害	3 (5.6) [4]	5 (4.5) [10]	8 (4.8) [14]	0	2 (5.9) [3]	10 (4.8) [17]
耳鳴	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [5]	3 (1.8) [6]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [7]
回転性めまい	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
感音性難聴	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耳不快感	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
耳痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
メニエール病	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
突発性難聴	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
内分泌障害	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
高プロラクチン血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
甲状腺機能低下症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼障害	4 (7.4) [8]	7 (6.3) [14]	11 (6.6) [22]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [1]	13 (6.3) [24]
眼乾燥	2 (3.7) [2]	3 (2.7) [3]	5 (3.0) [5]	0	0	5 (2.4) [5]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
眼瞼炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
アレルギー性結膜炎	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
眼脂	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
眼精疲労	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
白内障	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
霰粒腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
角膜炎	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
黄斑変性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
点状角膜炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
霧視	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
硝子体浮遊物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	15 (27.8) [39]	33 (29.5) [58]	48 (28.9) [97]	2 (28.6) [4]	10 (29.4) [12]	60 (29.0) [113]
悪心	3 (5.6) [5]	11 (9.8) [12]	14 (8.4) [17]	0	0	14 (6.8) [17]
下痢	3 (5.6) [4]	9 (8.0) [12]	12 (7.2) [16]	0	1 (2.9) [1]	13 (6.3) [17]
嘔吐	3 (5.6) [5]	5 (4.5) [5]	8 (4.8) [10]	0	2 (5.9) [3]	10 (4.8) [13]
口内炎	3 (5.6) [7]	4 (3.6) [4]	7 (4.2) [11]	0	2 (5.9) [2]	9 (4.3) [13]
上腹部痛	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [6]	5 (3.0) [7]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	8 (3.9) [10]
腹痛	2 (3.7) [2]	3 (2.7) [3]	5 (3.0) [5]	1 (14.3) [2]	1 (2.9) [1]	7 (3.4) [8]
便秘	4 (7.4) [5]	0	4 (2.4) [5]	0	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [6]
歯痛	1 (1.9) [2]	3 (2.7) [4]	4 (2.4) [6]	0	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [7]
齲歯	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
腹部不快感	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
機能性胃腸障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
胃炎	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
歯肉増殖	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
腹部膨満	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嚥下障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
小腸炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腸炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
軟便	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痔核	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口唇びらん	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
口腔内痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口の錯感覚	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (25.9) [28]	26 (23.2) [46]	40 (24.1) [74]	1 (14.3) [3]	8 (23.5) [10]	49 (23.7) [87]
発熱	9 (16.7) [13]	16 (14.3) [32]	25 (15.1) [45]	1 (14.3) [2]	4 (11.8) [5]	30 (14.5) [52]
疲労	5 (9.3) [7]	3 (2.7) [3]	8 (4.8) [10]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [11]
歩行障害	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [2]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
倦怠感	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
胸痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
浮腫	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
末梢性浮腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
注入部位疼痛	1 (1.9) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
注射部位反応	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
疼痛	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
口渇	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
免疫系障害	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [2]	2 (1.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
食物アレルギー	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
季節性アレルギー	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
感染症および寄生虫症	22 (40.7) [99]	54 (48.2) [119]	76 (45.8) [218]	3 (42.9) [6]	10 (29.4) [12]	89 (43.0) [236]
鼻咽頭炎	13 (24.1) [73]	16 (14.3) [48]	29 (17.5) [121]	2 (28.6) [5]	1 (2.9) [1]	32 (15.5) [127]
コロナウイルス感染	5 (9.3) [5]	12 (10.7) [12]	17 (10.2) [17]	0	2 (5.9) [2]	19 (9.2) [19]
上気道感染	1 (1.9) [1]	14 (12.5) [18]	15 (9.0) [19]	0	1 (2.9) [1]	16 (7.7) [20]
膀胱炎	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [6]	7 (4.2) [8]	0	1 (2.9) [1]	8 (3.9) [9]
胃腸炎	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	2 (5.9) [2]	4 (1.9) [4]
インフルエンザ	0	3 (2.7) [3]	3 (1.8) [3]	1 (14.3) [1]	0	4 (1.9) [4]
尿路感染	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [4]
結膜炎	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
帯状疱疹	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
歯周炎	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
咽頭炎	1 (1.9) [2]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [3]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [4]
鼻炎	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
気管支炎	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
麦粒腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.8) [4]	2 (1.2) [4]	0	0	2 (1.0) [4]
副鼻腔炎	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
扁桃炎	0	2 (1.8) [3]	2 (1.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
無症候性細菌尿	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
カンジダ感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
憩室炎	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
歯肉炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘリコバクター感染	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻ヘルペス	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外耳炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
毛巣嚢胞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下組織膿瘍	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
足部白癬	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	14 (25.9) [25]	22 (19.6) [39]	36 (21.7) [64]	2 (28.6) [11]	5 (14.7) [5]	43 (20.8) [80]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
挫傷	5 (9.3) [6]	7 (6.3) [11]	12 (7.2) [17]	2 (28.6) [8]	1 (2.9) [1]	15 (7.2) [26]
皮膚擦過傷	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [5]	7 (4.2) [7]	0	1 (2.9) [1]	8 (3.9) [8]
靭帯捻挫	3 (5.6) [3]	3 (2.7) [4]	6 (3.6) [7]	0	0	6 (2.9) [7]
転倒	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
裂傷	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	1 (14.3) [3]	0	3 (1.4) [5]
熱傷	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
ワクチン接種合併症	0	2 (1.8) [3]	2 (1.2) [3]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [4]
熱中症	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
偶発的過量投与	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
節足動物咬傷	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
骨挫傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
凍瘡	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
脳振盪	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼損傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭部損傷	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
熱射病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
関節損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
靭帯損傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
膝蓋骨骨折	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外傷後頚部症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
橈骨骨折	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肋骨骨折	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
引っかき傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下血腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
歯牙損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
創傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
臨床検査	4 (7.4) [6]	8 (7.1) [8]	12 (7.2) [14]	1 (14.3) [3]	2 (5.9) [2]	15 (7.2) [19]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (5.9) [2]	3 (1.4) [3]
体重減少	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
白血球数減少	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
コロナウイルス検査陽性	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
好酸球数増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝機能検査異常	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血小板数減少	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
赤血球数減少	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尿沈渣陽性	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿中ケトン体陽性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
体重増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
代謝および栄養障害	7 (13.0) [8]	7 (6.3) [7]	14 (8.4) [15]	0	3 (8.8) [3]	17 (8.2) [18]
食欲減退	4 (7.4) [5]	1 (0.9) [1]	5 (3.0) [6]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [7]
高脂血症	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
高コレステロール血症	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脂質異常症	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
高尿酸血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低血糖	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低ナトリウム血症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8) [12]	19 (17.0) [30]	27 (16.3) [42]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [8]	34 (16.4) [52]
背部痛	3 (5.6) [3]	5 (4.5) [6]	8 (4.8) [9]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [10]
四肢痛	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [7]	7 (4.2) [9]	0	2 (5.9) [2]	9 (4.3) [11]
関節痛	2 (3.7) [3]	2 (1.8) [2]	4 (2.4) [5]	0	2 (5.9) [2]	6 (2.9) [7]
筋力低下	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	1 (14.3) [1]	0	3 (1.4) [3]
頚部痛	1 (1.9) [2]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
筋骨格痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
筋肉痛	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
関節炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨嚢腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尾骨痛	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
側腹部痛	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
筋攣縮	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
結節性変形性関節症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
変形性関節症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨壊死	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
足底筋膜炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
腱鞘炎	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [5]	5 (3.0) [6]	1 (14.3) [2]	0	6 (2.9) [8]
良性腺腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚良性新生物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
限局性結節性過形成	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血管腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
新生物	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚の新生物	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
脂漏性角化症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚乳頭腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	20 (37.0) [46]	41 (36.6) [73]	61 (36.7) [119]	5 (71.4) [8]	11 (32.4) [13]	77 (37.2) [140]
浮動性めまい	9 (16.7) [11]	11 (9.8) [15]	20 (12.0) [26]	3 (42.9) [4]	3 (8.8) [3]	26 (12.6) [33]
傾眠	12 (22.2) [14]	7 (6.3) [12]	19 (11.4) [26]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [6]	26 (12.6) [34]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
頭痛	8 (14.8) [10]	13 (11.6) [15]	21 (12.7) [25]	0	1 (2.9) [2]	22 (10.6) [27]
痙攣発作	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [5]	0	0	5 (2.4) [5]
てんかん	2 (3.7) [2]	2 (1.8) [2]	4 (2.4) [4]	0	0	4 (1.9) [4]
振戦	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
ジスキネジア	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
感覚鈍麻	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
肋間神経痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
片頭痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
失語症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
運動失調	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳梗塞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頚腕症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発作症状の変化	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
味覚異常	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭部不快感	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
不全片麻痺	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
意識消失	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
記憶障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嗅神経障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
錯感覚	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
パーキンソニズム	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嗅覚錯誤	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
橈骨神経麻痺	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
群発発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
単純部分発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
言語緩慢	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精神障害	8 (14.8) [17]	17 (15.2) [30]	25 (15.1) [47]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [10]	36 (17.4) [58]
不眠症	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	13 (6.3) [14]
易刺激性	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	6 (17.6) [6]	8 (3.9) [8]
自殺念慮	2 (3.7) [6]	4 (3.6) [5]	6 (3.6) [11]	0	0	6 (2.9) [11]
睡眠障害	0	3 (2.7) [3]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
自殺企図	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
激越	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
不安	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
身体疾患による精神障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
適応障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感情不安定	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不安障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
抑うつ気分	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
うつ病	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
薬物依存	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
気分変調性障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
情動障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
幻覚	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不相応な情動	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
統合失調症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
自傷念慮	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	3 (2.7) [4]	3 (1.8) [4]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [6]
尿路結石	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
腎機能障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
神経因性膀胱	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
生殖系および乳房障害	2 (3.7) [3]	3 (2.7) [3]	5 (3.0) [6]	1 (14.3) [1]	0	6 (2.9) [7]
月経困難症	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
月経障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不規則月経	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨盤血腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
多嚢胞性卵巣	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (20.4) [18]	17 (15.2) [26]	28 (16.9) [44]	1 (14.3) [1]	6 (17.6) [6]	35 (16.9) [51]
口腔咽頭痛	2 (3.7) [2]	10 (8.9) [16]	12 (7.2) [18]	0	2 (5.9) [2]	14 (6.8) [20]
咳嗽	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	0	1 (2.9) [1]	11 (5.3) [12]
アレルギー性鼻炎	2 (3.7) [4]	3 (2.7) [3]	5 (3.0) [7]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [8]
鼻漏	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	2 (5.9) [2]	3 (1.4) [3]
呼吸困難	1 (1.9) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
鼻出血	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻閉	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
上気道の炎症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
上気道咳症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	16 (29.6) [30]	14 (12.5) [24]	30 (18.1) [54]	3 (42.9) [4]	4 (11.8) [4]	37 (17.9) [62]
湿疹	4 (7.4) [10]	4 (3.6) [4]	8 (4.8) [14]	0	0	8 (3.9) [14]
ざ瘡	2 (3.7) [2]	2 (1.8) [4]	4 (2.4) [6]	1 (14.3) [1]	0	5 (2.4) [7]
蕁麻疹	4 (7.4) [5]	1 (0.9) [1]	5 (3.0) [6]	0	0	5 (2.4) [6]
皮膚嚢腫	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	1 (14.3) [1]	0	4 (1.9) [5]
脱毛症	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
皮膚炎	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
皮膚乾燥	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
そう痒症	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
接触性皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
発疹	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮脂欠乏症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
紅斑	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚肉芽腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下出血	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
汗疹	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
爪の障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
爪甲離床症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	3 (42.9) [3]	0	5 (2.4) [5]
脳手術	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (28.6) [2]	0	3 (1.4) [3]
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血管障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
高血圧	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: EP0085 1st Interim CSR Table 6.2.1.1

表 7-3 第 2 回データカットオフ時点の全期間のすべての有害事象
［EP0085 試験（SS）］

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAE in all study periods	42 (77.8) [417]	104 (92.9) [627]	146 (88.0) [1044]	6 (85.7) [53]	32 (94.1) [128]	184 (88.9) [1225]
血液およびリンパ系障害	3 (5.6) [4]	3 (2.7) [3]	6 (3.6) [7]	0	1 (2.9) [1]	7 (3.4) [8]
白血球減少症	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
血小板減少症	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
貧血	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
凝血異常	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [5]	0	2 (5.9) [2]	7 (3.4) [7]
動悸	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
徐脈性不整脈	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞性不整脈	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞性徐脈	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耳および迷路障害	4 (7.4) [6]	5 (4.5) [11]	9 (5.4) [17]	0	2 (5.9) [3]	11 (5.3) [20]
回転性めまい	2 (3.7) [3]	2 (1.8) [4]	4 (2.4) [7]	0	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [8]
耳鳴	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [5]	3 (1.8) [6]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [7]
感音性難聴	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耳不快感	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
耳痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
メニエール病	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
突発性難聴	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
内分泌障害	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
甲状腺機能低下症	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
高プロラクチン血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼障害	5 (9.3) [9]	9 (8.0) [16]	14 (8.4) [25]	2 (28.6) [2]	1 (2.9) [1]	17 (8.2) [28]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
眼乾燥	2 (3.7) [2]	4 (3.6) [4]	6 (3.6) [6]	0	0	6 (2.9) [6]
眼瞼炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
白内障	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
アレルギー性結膜炎	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
眼脂	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
眼精疲労	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
乱視	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
霰粒腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
角膜炎	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
黄斑変性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼充血	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
点状角膜炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
霧視	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
硝子体浮遊物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	17 (31.5) [44]	37 (33.0) [65]	54 (32.5) [109]	2 (28.6) [4]	12 (35.3) [15]	68 (32.9) [128]
悪心	3 (5.6) [5]	11 (9.8) [13]	14 (8.4) [18]	0	1 (2.9) [1]	15 (7.2) [19]
下痢	3 (5.6) [4]	9 (8.0) [12]	12 (7.2) [16]	0	1 (2.9) [1]	13 (6.3) [17]
嘔吐	3 (5.6) [6]	6 (5.4) [6]	9 (5.4) [12]	0	2 (5.9) [4]	11 (5.3) [16]
腹痛	2 (3.7) [2]	4 (3.6) [4]	6 (3.6) [6]	1 (14.3) [2]	2 (5.9) [2]	9 (4.3) [10]
上腹部痛	2 (3.7) [2]	4 (3.6) [6]	6 (3.6) [8]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	9 (4.3) [11]
口内炎	3 (5.6) [8]	4 (3.6) [4]	7 (4.2) [12]	0	2 (5.9) [2]	9 (4.3) [14]
便秘	5 (9.3) [6]	1 (0.9) [1]	6 (3.6) [7]	0	1 (2.9) [1]	7 (3.4) [8]
歯痛	1 (1.9) [2]	4 (3.6) [5]	5 (3.0) [7]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [8]
齲歯	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
腹部不快感	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
機能性胃腸障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
胃炎	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
歯肉増殖	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
腹部膨満	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
慢性胃炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嚥下障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
小腸炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腸炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
軟便	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痔核	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
過敏性腸症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口唇びらん	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
口腔内痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口の錯感覚	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
歯周病	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (25.9) [30]	34 (30.4) [58]	48 (28.9) [88]	1 (14.3) [3]	8 (23.5) [10]	57 (27.5) [101]
発熱	9 (16.7) [14]	19 (17.0) [39]	28 (16.9) [53]	1 (14.3) [2]	4 (11.8) [5]	33 (15.9) [60]
疲労	5 (9.3) [7]	3 (2.7) [3]	8 (4.8) [10]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [11]
歩行障害	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [2]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
胸痛	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
倦怠感	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
末梢性浮腫	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
胸部不快感	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
浮腫	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
疼痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
腋窩痛	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注入部位疼痛	1 (1.9) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
注射部位反応	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
口渇	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
免疫系障害	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
季節性アレルギー	0	2 (1.8) [3]	2 (1.2) [3]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [4]
食物アレルギー	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	27 (50.0) [125]	67 (59.8) [154]	94 (56.6) [279]	4 (57.1) [7]	15 (44.1) [23]	113 (54.6) [309]
コロナウイルス感染	11 (20.4) [11]	25 (22.3) [25]	36 (21.7) [36]	0	6 (17.6) [6]	42 (20.3) [42]
鼻咽頭炎	15 (27.8) [79]	17 (15.2) [52]	32 (19.3) [131]	3 (42.9) [6]	3 (8.8) [5]	38 (18.4) [142]
上気道感染	4 (7.4) [7]	21 (18.8) [30]	25 (15.1) [37]	0	1 (2.9) [1]	26 (12.6) [38]
膀胱炎	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [6]	7 (4.2) [8]	0	1 (2.9) [3]	8 (3.9) [11]
インフルエンザ	0	4 (3.6) [4]	4 (2.4) [4]	1 (14.3) [1]	0	5 (2.4) [5]
尿路感染	1 (1.9) [2]	3 (2.7) [3]	4 (2.4) [5]	0	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [6]
胃腸炎	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	2 (5.9) [2]	4 (1.9) [4]
咽頭炎	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
結膜炎	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
帯状疱疹	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
歯周炎	1 (1.9) [3]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [5]	0	0	3 (1.4) [5]
鼻炎	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
副鼻腔炎	3 (5.6) [3]	0	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
気管支炎	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
ウイルス性胃腸炎	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
歯肉炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
麦粒腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.8) [4]	2 (1.2) [4]	0	0	2 (1.0) [4]
扁桃炎	0	2 (1.8) [3]	2 (1.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
無症候性細菌尿	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
カンジダ感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
憩室炎	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘリコバクター感染	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
肺感染	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻ヘルペス	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外耳炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
毛巣嚢胞	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
肺炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下組織膿瘍	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
足部白癬	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尿道炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
創傷感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	15 (27.8) [27]	27 (24.1) [49]	42 (25.3) [76]	2 (28.6) [11]	10 (29.4) [12]	54 (26.1) [99]
挫傷	5 (9.3) [6]	8 (7.1) [13]	13 (7.8) [19]	2 (28.6) [8]	2 (5.9) [2]	17 (8.2) [29]
皮膚擦過傷	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [5]	7 (4.2) [7]	0	1 (2.9) [1]	8 (3.9) [8]
靭帯捻挫	3 (5.6) [3]	4 (3.6) [5]	7 (4.2) [8]	0	0	7 (3.4) [8]
熱傷	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [5]	5 (3.0) [6]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [7]
転倒	3 (5.6) [3]	0	3 (1.8) [3]	0	2 (5.9) [2]	5 (2.4) [5]
裂傷	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	1 (14.3) [3]	0	4 (1.9) [6]
凍瘡	0	0	0	0	3 (8.8) [3]	3 (1.4) [3]
ワクチン接種合併症	0	2 (1.8) [3]	2 (1.2) [3]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [4]
熱中症	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
偶発的過量投与	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
節足動物咬傷	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
骨挫傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳振盪	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼損傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腓骨骨折	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
体内異物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭部損傷	1 (1.9) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
熱射病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
関節損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
靭帯損傷	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
膝蓋骨骨折	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外傷後頚部症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
橈骨骨折	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肋骨骨折	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肩甲骨骨折	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
瘢痕	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
引っかき傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下血腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
歯牙損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
創傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
臨床検査	7 (13.0) [10]	13 (11.6) [16]	20 (12.0) [26]	1 (14.3) [3]	4 (11.8) [4]	25 (12.1) [33]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	2 (5.9) [2]	4 (1.9) [4]
体重減少	1 (1.9) [1]	3 (2.7) [3]	4 (2.4) [4]	0	0	4 (1.9) [4]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
肝機能検査異常	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
白血球数減少	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
コロナウイルス検査陽性	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
尿沈渣陽性	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
好酸球数増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼圧上昇	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
リンパ球数減少	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
便潜血陽性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血小板数減少	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尿中蛋白陽性	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
赤血球数減少	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尿検査異常	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
尿中ケトン体陽性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
体重増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	9 (16.7) [10]	9 (8.0) [9]	18 (10.8) [19]	0	3 (8.8) [4]	21 (10.1) [23]
食欲減退	4 (7.4) [5]	1 (0.9) [1]	5 (3.0) [6]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [7]
高脂血症	1 (1.9) [1]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [5]	0	0	5 (2.4) [5]
高コレステロール血症	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
低血糖	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脂質異常症	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
高トリグリセリド血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
高尿酸血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低カリウム血症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低ナトリウム血症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8) [12]	20 (17.9) [34]	28 (16.9) [46]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [8]	35 (16.9) [56]
四肢痛	2 (3.7) [2]	6 (5.4) [10]	8 (4.8) [12]	0	2 (5.9) [2]	10 (4.8) [14]
背部痛	3 (5.6) [3]	5 (4.5) [6]	8 (4.8) [9]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [10]
関節痛	2 (3.7) [3]	2 (1.8) [2]	4 (2.4) [5]	0	2 (5.9) [2]	6 (2.9) [7]
筋力低下	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	1 (14.3) [1]	0	3 (1.4) [3]
頚部痛	1 (1.9) [2]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
筋骨格痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
筋肉痛	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
関節炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨嚢腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尾骨痛	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
側腹部痛	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
椎間板突出	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋攣縮	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
結節性変形性関節症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
変形性関節症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨壊死	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
足底筋膜炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
腱鞘炎	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.9) [1]	5 (4.5) [6]	6 (3.6) [7]	1 (14.3) [2]	0	7 (3.4) [9]
良性腺腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚良性新生物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
限局性結節性過形成	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血管腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺腺癌	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
新生物	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚の新生物	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
脂漏性角化症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚乳頭腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	24 (44.4) [55]	47 (42.0) [90]	71 (42.8) [145]	5 (71.4) [8]	13 (38.2) [17]	89 (43.0) [170]
浮動性めまい	11 (20.4) [13]	14 (12.5) [18]	25 (15.1) [31]	3 (42.9) [4]	3 (8.8) [3]	31 (15.0) [38]
傾眠	13 (24.1) [15]	7 (6.3) [12]	20 (12.0) [27]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [7]	27 (13.0) [36]
頭痛	9 (16.7) [14]	14 (12.5) [19]	23 (13.9) [33]	0	1 (2.9) [3]	24 (11.6) [36]
痙攣発作	2 (3.7) [2]	5 (4.5) [5]	7 (4.2) [7]	0	0	7 (3.4) [7]
てんかん	2 (3.7) [2]	4 (3.6) [6]	6 (3.6) [8]	0	0	6 (2.9) [8]
振戦	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
感覚鈍麻	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
単純部分発作	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
発作症状の変化	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
ジスキネジア	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
肋間神経痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
片頭痛	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
失語症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
運動失調	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳梗塞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頚腕症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
味覚異常	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭部不快感	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
不全片麻痺	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嗜眠	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
意識消失	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
記憶障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嗅神経障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
錯感覚	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
パーキンソニズム	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嗅覚錯誤	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発作後頭痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
橈骨神経麻痺	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
坐骨神経痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
群発発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
言語緩慢	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精神障害	8 (14.8) [17]	17 (15.2) [31]	25 (15.1) [48]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [10]	36 (17.4) [59]
不眠症	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	13 (6.3) [14]
易刺激性	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	6 (17.6) [6]	8 (3.9) [8]
自殺念慮	2 (3.7) [6]	5 (4.5) [6]	7 (4.2) [12]	0	0	7 (3.4) [12]
睡眠障害	0	3 (2.7) [3]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
自殺企図	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
激越	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
不安	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
身体疾患による精神障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
適応障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感情不安定	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不安障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
抑うつ気分	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
うつ病	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
薬物依存	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
気分変調性障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
情動障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
幻覚	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不相応な情動	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
統合失調症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
自傷念慮	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	3 (2.7) [4]	3 (1.8) [4]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [6]
尿路結石	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
腎機能障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
神経因性膀胱	0	1 (0.9) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
生殖系および乳房障害	2 (3.7) [6]	4 (3.6) [5]	6 (3.6) [11]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [2]	8 (3.9) [14]
月経困難症	1 (1.9) [4]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [5]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [6]
月経障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
出血性卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
不規則月経	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨盤血腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
多嚢胞性卵巣	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腟出血	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (24.1) [24]	21 (18.8) [31]	34 (20.5) [55]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [10]	45 (21.7) [66]
咳嗽	5 (9.3) [6]	9 (8.0) [10]	14 (8.4) [16]	0	2 (5.9) [2]	16 (7.7) [18]

MedDRA v18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
口腔咽頭痛	2 (3.7) [5]	10 (8.9) [16]	12 (7.2) [21]	0	4 (11.8) [4]	16 (7.7) [25]
アレルギー性鼻炎	2 (3.7) [5]	3 (2.7) [3]	5 (3.0) [8]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [9]
鼻漏	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	2 (5.9) [2]	3 (1.4) [3]
上気道の炎症	2 (3.7) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
呼吸困難	1 (1.9) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
鼻出血	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻閉	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
肺腫瘤	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
上気道咳症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	19 (35.2) [33]	20 (17.9) [32]	39 (23.5) [65]	3 (42.9) [4]	4 (11.8) [4]	46 (22.2) [73]
湿疹	4 (7.4) [10]	5 (4.5) [6]	9 (5.4) [16]	0	0	9 (4.3) [16]
ざ瘡	2 (3.7) [2]	3 (2.7) [5]	5 (3.0) [7]	1 (14.3) [1]	0	6 (2.9) [8]
蕁麻疹	5 (9.3) [6]	1 (0.9) [1]	6 (3.6) [7]	0	0	6 (2.9) [7]
皮膚嚢腫	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	1 (14.3) [1]	0	4 (1.9) [5]
皮膚乾燥	3 (5.6) [3]	0	3 (1.8) [3]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [4]
脱毛症	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
皮膚炎	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [2]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
そう痒症	1 (1.9) [1]	2 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
発疹	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	1 (2.9) [1]	3 (1.4) [3]
接触性皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
紅斑	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
円形脱毛症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮脂欠乏症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
薬疹	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚肉芽腫	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下出血	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
汗疹	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
爪の障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経皮膚炎	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
寝汗	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
爪甲離床症	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
顔面腫脹	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	3 (42.9) [3]	0	5 (2.4) [5]
脳手術	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (28.6) [2]	0	3 (1.4) [3]
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血管障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
高血圧	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: EP0085 2nd Interim CSR Table 6.2.1.1

表 7-4 評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のすべての TEAE
［N01258 試験（SS IV）］

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Initiation Placebo/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
At least one event	36 (70.6)	35 (66.0)	37 (71.2)	34 (65.4)
心臓障害	3 (5.9)	4 (7.5)	5 (9.6)	2 (3.8)
徐脈	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
動悸	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
起立性頻脈症候群	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	0
頻脈	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
心室性期外収縮	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
耳痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
回転性めまい	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
眼障害	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
複視	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
流涙増加	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	3 (5.9)	4 (7.5)	4 (7.7)	3 (5.8)
便秘	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
下痢	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
消化不良	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
口の感覚鈍麻	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
悪心	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
嘔吐	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (17.6)	10 (18.9)	10 (19.2)	9 (17.3)
カテーテル留置部位炎症	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
疲労	2 (3.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)
異常感	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
歩行障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
注入部位血管外漏出	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
注入部位疼痛	3 (5.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	3 (5.8)
注射部位紅斑	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0
注射部位漏出	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)
注射部位血腫	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
注射部位炎症	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
注射部位刺激感	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
注射部位疼痛	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
疼痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)
処置後浮腫	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
処置によるめまい	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
皮膚擦過傷	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
臨床検査	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
血圧上昇	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
頚部痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
四肢痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
神経系障害	22 (43.1)	22 (41.5)	25 (48.1)	19 (36.5)
運動失調	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
平衡障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
浮動性めまい	6 (11.8)	2 (3.8)	5 (9.6)	3 (5.8)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Initiation Placebo/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
味覚異常	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0
頭痛	3 (5.9)	4 (7.5)	4 (7.7)	3 (5.8)
感覚鈍麻	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
嗜眠	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
眼振	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
錯感覚	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
嗅覚錯誤	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	0
鎮静	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
傾眠	11 (21.6)	12 (22.6)	10 (19.2)	13 (25.0)
精神障害	2 (3.9)	5 (9.4)	2 (3.8)	5 (9.6)
怒り	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
不安	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
多幸気分	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
錯覚	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
易刺激性	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
落ち着きのなさ	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
睡眠障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
性器錯感覚	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (3.8)
咳嗽	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
気道うっ血	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	5 (9.8)	0	4 (7.7)	1 (1.9)
そう痒症	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
発疹	3 (5.9)	0	2 (3.8)	1 (1.9)
皮膚剥脱	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0
血管障害	4 (7.8)	3 (5.7)	5 (9.6)	2 (3.8)
ほてり	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
高血圧	2 (3.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)
起立性低血圧	2 (3.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)

BRV=Brivaracetam; iv=Intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants in Safety iv population reporting a TEAE for the iv Evaluation Period.
Note: Percentages are relative to the number of participants in the Safety iv Population.
Data source: ISAP Table 9.3.2.J

表 7-5 治療期間のすべての TEAE（Pool S1）

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
At least 1 event	285 (62.1)	69 (71.1)	136 (68.3)	142 (71.0)	236 (66.9)	—	168 (67.2)	546 (68.0)	751 (68.3)
血液およびリンパ系障害	8 (1.7)	0	3 (1.5)	4 (2.0)	5 (1.4)	—	4 (1.6)	13 (1.6)	16 (1.5)
好中球減少症	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	—	0	4 (0.5)	6 (0.5)
貧血	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.4)
好酸球増加症	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
白血球減少症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
好中球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
白血球障害	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
心臓障害	9 (2.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	10 (2.8)	—	8 (3.2)	19 (2.4)	20 (1.8)
動悸	0	0	0	0	1 (0.3)	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
頻脈	3 (0.7)	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
徐脈	0	0	0	0	0	—	2 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心拡大	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心血管不全	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
発作性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
狭心症	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
心室内伝導障害	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	14 (3.1)	2 (2.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	13 (3.7)	—	8 (3.2)	25 (3.1)	33 (3.0)
回転性めまい	10 (2.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	12 (3.4)	—	6 (2.4)	22 (2.7)	25 (2.3)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
耳鳴	2 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
片耳難聴	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
耳不快感	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
耳痛	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
耳異常感覚	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
難聴	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
内分泌障害	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	0	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
甲状腺腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
眼障害	11 (2.4)	3 (3.1)	10 (5.0)	13 (6.5)	13 (3.7)	—	9 (3.6)	35 (4.4)	48 (4.4)
霧視	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)	3 (0.8)	—	4 (1.6)	11 (1.4)	15 (1.4)
複視	4 (0.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	7 (0.9)	11 (1.0)
視力障害	0	0	0	1 (0.5)	4 (1.1)	—	0	5 (0.6)	5 (0.5)
眼痛	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
白内障	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
眼刺激	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	3 (0.3)
流涙増加	0	0	2 (1.0)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
眼部腫脹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
眼の異常感	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脈絡膜血管新生	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
眼そう痒症	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
変視症	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
近視	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
羞明	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
視力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
動揺視	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
胃腸障害	52 (11.3)	16 (16.5)	32 (16.1)	34 (17.0)	51 (14.4)	—	32 (12.8)	117 (14.6)	165 (15.0)
悪心	11 (2.4)	5 (5.2)	7 (3.5)	8 (4.0)	15 (4.2)	—	9 (3.6)	32 (4.0)	44 (4.0)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
下痢	13 (2.8)	4 (4.1)	5 (2.5)	7 (3.5)	6 (1.7)	—	8 (3.2)	21 (2.6)	30 (2.7)
嘔吐	4 (0.9)	3 (3.1)	3 (1.5)	9 (4.5)	5 (1.4)	—	3 (1.2)	17 (2.1)	23 (2.1)
便秘	1 (0.2)	4 (4.1)	2 (1.0)	6 (3.0)	4 (1.1)	—	6 (2.4)	16 (2.0)	22 (2.0)
上腹部痛	4 (0.9)	0	3 (1.5)	6 (3.0)	4 (1.1)	—	3 (1.2)	13 (1.6)	16 (1.5)
歯痛	5 (1.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.3)	—	4 (1.6)	8 (1.0)	11 (1.0)
腹痛	8 (1.7)	2 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	—	1 (0.4)	7 (0.9)	10 (0.9)
胃炎	4 (0.9)	2 (2.1)	2 (1.0)	0	4 (1.1)	—	0	4 (0.5)	8 (0.7)
消化不良	2 (0.4)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	—	2 (0.8)	3 (0.4)	7 (0.6)
腹部不快感	1 (0.2)	0	0	0	4 (1.1)	—	0	4 (0.5)	4 (0.4)
口内乾燥	4 (0.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
齲歯	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
放屁	0	0	2 (1.0)	0	0	—	0	0	2 (0.2)
歯肉痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	—	0	0	2 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
口唇乾燥	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
口内炎	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
腹部腫瘤	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
裂肛	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
慢性胃炎	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心窩部不快感	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
おくび	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯肉増殖	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
胃酸過多	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
反応性胃障害	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
腹部膨満	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
軟便	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
口腔内痛	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (8.5)	8 (8.2)	31 (15.6)	26 (13.0)	43 (12.2)	—	36 (14.4)	105 (13.1)	144 (13.1)
疲労	17 (3.7)	3 (3.1)	17 (8.5)	14 (7.0)	27 (7.6)	—	29 (11.6)	70 (8.7)	90 (8.2)
無力症	7 (1.5)	0	3 (1.5)	4 (2.0)	6 (1.7)	—	2 (0.8)	12 (1.5)	15 (1.4)
発熱	2 (0.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	9 (0.8)
倦怠感	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.8)	—	1 (0.4)	5 (0.6)	6 (0.5)
疼痛	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	0	3 (0.4)	5 (0.5)
胸痛	2 (0.4)	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	—	0	2 (0.2)	4 (0.4)
歩行障害	4 (0.9)	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
酩酊感	0	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
末梢性浮腫	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
評価不能の事象	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
悪寒	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
死亡	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
不快感	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
早期満腹	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
活力増進	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
顔面浮腫	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
異常感	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
熱感	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
体温変動感	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
ゆったり感	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
治癒不良	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
埋込み部位疼痛	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
炎症	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
局所腫脹	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
異物感	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
恥骨上痛	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
胸部不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
泣き	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
顔面痛	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
びくびく感	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
炎症性疼痛	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	—	2 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
免疫系障害	1 (0.2)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.6)	—	0	4 (0.5)	6 (0.5)
過敏症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
植物アレルギー	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
季節性アレルギー	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	75 (16.3)	20 (20.6)	46 (23.1)	29 (14.5)	61 (17.3)	—	42 (16.8)	132 (16.4)	198 (18.0)
鼻咽頭炎	13 (2.8)	2 (2.1)	13 (6.5)	6 (3.0)	11 (3.1)	—	9 (3.6)	26 (3.2)	41 (3.7)
インフルエンザ	6 (1.3)	9 (9.3)	8 (4.0)	4 (2.0)	6 (1.7)	—	2 (0.8)	12 (1.5)	29 (2.6)
尿路感染	12 (2.6)	2 (2.1)	7 (3.5)	2 (1.0)	12 (3.4)	—	3 (1.2)	17 (2.1)	26 (2.4)
上気道感染	9 (2.0)	5 (5.2)	6 (3.0)	1 (0.5)	8 (2.3)	—	5 (2.0)	14 (1.7)	25 (2.3)
ウイルス感染	1 (0.2)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (1.4)	—	1 (0.4)	8 (1.0)	9 (0.8)
細菌尿	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	2 (0.6)	—	5 (2.0)	8 (1.0)	8 (0.7)
膀胱炎	6 (1.3)	0	0	2 (1.0)	4 (1.1)	—	2 (0.8)	8 (1.0)	8 (0.7)
咽頭炎	10 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (0.3)	—	3 (1.2)	4 (0.5)	8 (0.7)
副鼻腔炎	4 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	2 (0.8)	5 (0.6)	7 (0.6)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
扁桃炎	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	—	0	4 (0.5)	7 (0.6)
結膜炎	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.5)
肺炎	1 (0.2)	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.5)
胃腸炎	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	5 (0.5)
気管支炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.4)
耳感染	0	0	1 (0.5)	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	4 (0.4)
口腔ヘルペス	0	0	0	3 (1.5)	0	—	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
鼻炎	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
歯膿瘍	0	0	0	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	3 (0.3)
憩室炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
せつ	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
蠕虫感染	0	0	1 (0.5)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
下気道感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.0)	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
気道感染	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
アメーバ症	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
細菌性膣症	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
細菌性膀胱炎	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
赤痢	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
精巣上体炎	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
真菌感染	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
消化管感染	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
麦粒腫	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
限局性感染	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯周炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯感染	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
気管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
四肢膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
体部白癬	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
膿痂疹	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
爪囲炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
術後創感染	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
足部白癬	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	38 (8.3)	9 (9.3)	21 (10.6)	17 (8.5)	27 (7.6)	—	15 (6.0)	59 (7.3)	89 (8.1)
挫傷	8 (1.7)	1 (1.0)	0	3 (1.5)	7 (2.0)	—	3 (1.2)	13 (1.6)	14 (1.3)
転倒	5 (1.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.1)	—	3 (1.2)	10 (1.2)	13 (1.2)
裂傷	1 (0.2)	0	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	2 (0.8)	5 (0.6)	10 (0.9)
頭部損傷	4 (0.9)	2 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (0.6)	—	0	5 (0.6)	9 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.6)
皮膚擦過傷	4 (0.9)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	6 (0.7)	7 (0.6)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.4)
熱傷	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	4 (0.4)
節足動物刺傷	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	—	2 (0.8)	2 (0.2)	3 (0.3)
四肢損傷	2 (0.4)	1 (1.0)	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
創傷	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
顔面損傷	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
口唇損傷	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
肉離れ	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
動物咬傷	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
一酸化炭素中毒	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胸部損傷	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
耳擦過傷	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳部損傷	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
眼の熱傷	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
手骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
損傷	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
顎の骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
腎挫傷	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
靭帯損傷	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
靭帯断裂	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
四肢圧挫損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
筋損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頚部損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
眼窩周囲出血	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
処置によるめまい	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
処置による疼痛	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
放射線関連痛	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
刺創	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
サンバーン	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
舌損傷	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
各種物質毒性	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
外傷性血腫	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
上肢骨折	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
第２度熱傷	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
第３度熱傷	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
脳振盪	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
擦過傷	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
眼挫傷	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
関節脱臼	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
関節損傷	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
爪裂離	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
軟部組織損傷	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
歯牙破折	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
臨床検査	29 (6.3)	8 (8.2)	15 (7.5)	20 (10.0)	24 (6.8)	—	19 (7.6)	63 (7.8)	86 (7.8)
体重減少	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	—	3 (1.2)	9 (1.1)	13 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	—	3 (1.2)	8 (1.0)	12 (1.1)
体重増加	3 (0.7)	2 (2.1)	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	5 (0.6)	11 (1.0)
血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	—	0	3 (0.4)	6 (0.5)
血中トリグリセリド増加	4 (0.9)	2 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.3)	—	0	3 (0.4)	6 (0.5)
尿中結晶陽性	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.6)	—	2 (0.8)	5 (0.6)	5 (0.5)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
尿検査異常	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	0	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
好中球数減少	2 (0.4)	0	0	2 (1.0)	0	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
尿沈渣陽性	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	2 (1.0)	0	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血中尿酸減少	0	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
心雑音	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	—	2 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
酸素飽和度低下	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (0.4)	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
尿中白血球陽性	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
細菌検査	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中クロール減少	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中鉄増加	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中カリウム増加	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿中細胞	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
心電図異常T波	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
全血球数異常	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
真菌検査陽性	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脂質増加	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
単球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
神経学的検査異常	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血小板数増加	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血小板形態異常	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
ロンベルグ試験陽性	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿検査	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
振動検査異常	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
白血球数減少	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
尿中白血球	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血中トリグリセリド	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス異常	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
薬物濃度増加	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
心電図異常	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
尿中赤血球	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
代謝および栄養障害	19 (4.1)	1 (1.0)	8 (4.0)	11 (5.5)	15 (4.2)	—	20 (8.0)	46 (5.7)	55 (5.0)
食欲減退	3 (0.7)	0	3 (1.5)	6 (3.0)	2 (0.6)	—	4 (1.6)	12 (1.5)	15 (1.4)
高コレステロール血症	8 (1.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	4 (1.6)	7 (0.9)	9 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	4 (1.1)	—	4 (1.6)	8 (1.0)	9 (0.8)
脂質異常症	1 (0.2)	0	0	0	4 (1.1)	—	2 (0.8)	6 (0.7)	6 (0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	5 (0.5)
食欲亢進	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
脱水	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	—	0	0	2 (0.2)
高脂血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
低カルシウム血症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
低血糖	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
痛風	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
多飲症	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
２型糖尿病	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
電解質失調	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
高血糖	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
肥満	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (6.8)	8 (8.2)	15 (7.5)	19 (9.5)	22 (6.2)	—	15 (6.0)	56 (7.0)	79 (7.2)
背部痛	4 (0.9)	3 (3.1)	1 (0.5)	6 (3.0)	4 (1.1)	—	2 (0.8)	12 (1.5)	16 (1.5)
筋肉痛	6 (1.3)	0	2 (1.0)	6 (3.0)	4 (1.1)	—	2 (0.8)	12 (1.5)	14 (1.3)
四肢痛	6 (1.3)	3 (3.1)	2 (1.0)	5 (2.5)	2 (0.6)	—	2 (0.8)	9 (1.1)	14 (1.3)
筋痙縮	0	3 (3.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	—	2 (0.8)	7 (0.9)	11 (1.0)
関節痛	3 (0.7)	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	5 (0.6)	10 (0.9)
頚部痛	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	—	2 (0.8)	6 (0.7)	9 (0.8)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
筋力低下	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	—	2 (0.8)	5 (0.6)	6 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	3 (0.3)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
腱炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
尾骨痛	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
中足骨痛	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
筋攣縮	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
骨減少症	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
顎痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
斜頚	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
関節障害	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
滑液包炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
腱痛	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	—	0	4 (0.5)	5 (0.5)
肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脂肪腫	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚癌	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
乳房脂肪腫	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
胸腺腫	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
神経系障害	131 (28.5)	43 (44.3)	61 (30.7)	84 (42.0)	126 (35.7)	—	104 (41.6)	314 (39.1)	418 (38.0)
傾眠	39 (8.5)	14 (14.4)	21 (10.6)	23 (11.5)	57 (16.1)	—	42 (16.8)	122 (15.2)	157 (14.3)
浮動性めまい	33 (7.2)	12 (12.4)	19 (9.5)	23 (11.5)	31 (8.8)	—	36 (14.4)	90 (11.2)	121 (11.0)
頭痛	47 (10.2)	13 (13.4)	20 (10.1)	32 (16.0)	26 (7.4)	—	19 (7.6)	77 (9.6)	110 (10.0)
痙攣発作	7 (1.5)	3 (3.1)	6 (3.0)	5 (2.5)	8 (2.3)	—	3 (1.2)	16 (2.0)	25 (2.3)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
振戦	6 (1.3)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	—	4 (1.6)	9 (1.1)	12 (1.1)
錯感覚	7 (1.5)	2 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	3 (0.8)	—	1 (0.4)	7 (0.9)	11 (1.0)
記憶障害	5 (1.1)	2 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	—	3 (1.2)	7 (0.9)	10 (0.9)
平衡障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (0.6)	—	3 (1.2)	8 (1.0)	9 (0.8)
運動失調	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	6 (0.7)	8 (0.7)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	5 (0.6)	7 (0.6)
認知障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.5)
注意力障害	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	4 (1.1)	—	1 (0.4)	6 (0.7)	6 (0.5)
片頭痛	4 (0.9)	0	2 (1.0)	0	1 (0.3)	—	3 (1.2)	4 (0.5)	6 (0.5)
失神	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.5)
過眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	5 (0.5)
鎮静	0	0	1 (0.5)	0	0	—	4 (1.6)	4 (0.5)	5 (0.5)
健忘	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
異常感覚	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
眼振	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.4)
失語症	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
発作症状の変化	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
複雑部分発作	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
協調運動異常	0	0	0	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	3 (0.3)
構語障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
全身性強直性間代性発作	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
精神運動亢進	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	—	0	3 (0.4)	3 (0.3)
群発発作	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
単純部分発作	0	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
会話障害	2 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
嗜眠	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
運動障害	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
二次性全般化を伴う部分発作	3 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
発作後頭痛	2 (0.4)	0	0	0	0	—	2 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
発作後状態	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
てんかん重積状態	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
運動緩慢	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
振動覚低下	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ジスキネジア	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
脳症	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
てんかん	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
運動低下	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
反射減弱	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
企図振戦	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腰髄神経根障害	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
発作後麻痺	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
精神運動機能障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
神経根痛	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
根症候群	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
感覚障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
言語緩慢	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脊髄障害	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
小脳症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
神経痛	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
部分発作	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
咬舌	3 (0.7)	0	0	0	0	—	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
妊娠	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
精神障害	40 (8.7)	13 (13.4)	27 (13.6)	36 (18.0)	46 (13.0)	—	31 (12.4)	113 (14.1)	153 (13.9)
易刺激性	5 (1.1)	2 (2.1)	4 (2.0)	10 (5.0)	9 (2.5)	—	7 (2.8)	26 (3.2)	32 (2.9)
不眠症	7 (1.5)	2 (2.1)	6 (3.0)	10 (5.0)	7 (2.0)	—	6 (2.4)	23 (2.9)	31 (2.8)
うつ病	5 (1.1)	4 (4.1)	4 (2.0)	9 (4.5)	4 (1.1)	—	3 (1.2)	16 (2.0)	24 (2.2)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
不安	6 (1.3)	2 (2.1)	4 (2.0)	4 (2.0)	5 (1.4)	—	7 (2.8)	16 (2.0)	22 (2.0)
神経過敏	2 (0.4)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (0.8)	—	1 (0.4)	7 (0.9)	10 (0.9)
攻撃性	1 (0.2)	0	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	4 (0.5)	8 (0.7)
睡眠障害	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	—	0	5 (0.6)	7 (0.6)
激越	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.6)	—	0	4 (0.5)	6 (0.5)
抑うつ気分	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	5 (0.5)
気分動揺	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	3 (1.2)	4 (0.5)	5 (0.5)
無感情	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	4 (1.1)	—	0	4 (0.5)	4 (0.4)
異常行動	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
怒り	3 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
錯乱状態	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
気分変化	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
悪夢	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
自殺念慮	3 (0.7)	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
異常な夢	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
適応障害	0	0	0	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
感情不安定	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
多幸気分	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
精神運動制止遅滞	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
精神病性障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
涙ぐむ	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
アルコールによる宿酔	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
好戦的態度	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
精神緩慢	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
白日夢	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
転導性	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
感情的苦悩	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
錯覚	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
リビドー減退	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
気力低下	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
精神状態変化	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
パニック発作	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
心因性発作	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
てんかん精神病	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
遂行機能障害	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
感情の平板化	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
ストレス	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
腎および尿路障害	7 (1.5)	3 (3.1)	1 (0.5)	6 (3.0)	3 (0.8)	—	4 (1.6)	13 (1.6)	17 (1.5)
血尿	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.4)
排尿困難	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
腎結石症	1 (0.2)	2 (2.1)	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	3 (0.3)
白血球尿	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
尿管結石	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
尿路結石	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
水腎症	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
排尿異常	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
尿意切迫	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻尿	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
蛋白尿	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
腎仙痛	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
尿流量減少	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
高窒素血症	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
尿閉	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (1.3)	2 (2.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	6 (1.7)	—	5 (2.0)	15 (1.9)	23 (2.1)
月経困難症	1 (0.2)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	—	3 (1.2)	6 (0.7)	8 (0.7)
勃起不全	1 (0.2)	1 (1.0)	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.4)
腟出血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	3 (0.3)
不正子宮出血	0	0	1 (0.5)	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
乳房痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
乳房圧痛	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
月経過多	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
月経遅延	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腟分泌物	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻発月経	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
腟粘膜水疱形成	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (3.7)	6 (6.2)	13 (6.5)	14 (7.0)	19 (5.4)	—	9 (3.6)	42 (5.2)	61 (5.6)
咳嗽	7 (1.5)	1 (1.0)	5 (2.5)	3 (1.5)	9 (2.5)	—	4 (1.6)	16 (2.0)	22 (2.0)
呼吸困難	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	6 (0.7)	8 (0.7)
口腔咽頭痛	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	—	0	3 (0.4)	6 (0.5)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	2 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.3)
気道うっ血	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)	—	0	3 (0.4)	3 (0.3)
鼻漏	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	3 (0.3)
くしゃみ	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	3 (0.3)
鼻出血	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
喘息	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
喘息クリーゼ	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
カタル	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
発声障害	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
喀血	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
しゃっくり	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
副鼻腔障害	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
過換気	2 (0.4)	0	0	0	0	—	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
呼吸障害	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
上気道の炎症	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	28 (6.1)	5 (5.2)	18 (9.0)	14 (7.0)	19 (5.4)	—	16 (6.4)	49 (6.1)	72 (6.6)
そう痒症	4 (0.9)	1 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (0.8)	—	4 (1.6)	10 (1.2)	15 (1.4)
発疹	6 (1.3)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	5 (1.4)	—	2 (0.8)	11 (1.4)	15 (1.4)
脱毛症	7 (1.5)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (1.1)	—	2 (0.8)	8 (1.0)	10 (0.9)
湿疹	0	0	0	1 (0.5)	0	—	4 (1.6)	5 (0.6)	5 (0.5)
ざ瘡	3 (0.7)	0	2 (1.0)	0	1 (0.3)	—	1 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
接触性皮膚炎	0	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	—	0	0	3 (0.3)
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (0.6)	—	1 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
斑状出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
丘疹	0	0	0	1 (0.5)	0	—	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	2 (0.6)	—	0	2 (0.2)	2 (0.2)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
水疱	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血性水疱	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
紅斑	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
全身紅斑	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肉芽腫性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
多汗症	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
爪破損	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
斑状皮疹	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
小水疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脂腺障害	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)

MedDRA v18.1 Primary SOC PT	Placebo N=459 n (%)	BRV 5mg/day N=97 n (%)	BRV 20mg/day N=199 n (%)	BRV 50mg/day N=200 n (%)	BRV 100mg/day N=353 n (%)	BRV 150mg/day N=0 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV >=50mg/day N=803 n (%)	BRV Overall N=1099 n (%)
皮膚病変	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
日光黒子	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
乾皮症	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
爪の障害	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
職場でのストレス	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
外科および内科処置	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
迷走神経刺激装置除去	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔手術	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
抜歯	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
血管障害	11 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)	6 (1.7)	—	4 (1.6)	14 (1.7)	18 (1.6)
高血圧	6 (1.3)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.3)	—	2 (0.8)	5 (0.6)	6 (0.5)
血腫	2 (0.4)	0	0	1 (0.5)	3 (0.8)	—	1 (0.4)	5 (0.6)	5 (0.5)
潮紅	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	2 (0.2)
低血圧	0	0	1 (0.5)	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.3)	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
蒼白	0	0	0	1 (0.5)	0	—	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
レイノー現象	0	0	0	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)
血管拡張	0	1 (1.0)	0	0	0	—	0	0	1 (<0.1)
ほてり	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
虚血	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	0	0	—	0	0	0

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting a TEAE in the Treatment Period.
Data source: ISAP Table 5.2.1.1.1.J

表 7-6 すべての TEAE（Pool SJ1）

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
Any TEAE	129 (94.9) [1234]	1 (100) [5]	7 (100) [57]	38 (97.4) [321]	13 (76.5) [134]	70 (97.2) [717]
血液およびリンパ系障害	6 (4.4) [6]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [3]
白血球減少症	5 (3.7) [5]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [3]
鉄欠乏性貧血	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
心臓障害	4 (2.9) [4]	1 (100) [1]	0	3 (7.7) [3]	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.7) [1]	1 (100) [1]	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
動悸	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
洞結節機能不全	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
耳および迷路障害	13 (9.6) [23]	0	0	5 (12.8) [7]	2 (11.8) [3]	6 (8.3) [13]
回転性めまい	6 (4.4) [9]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [6]
耳鳴	5 (3.7) [8]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [6]
突発性難聴	2 (1.5) [2]	0	0	2 (5.1) [2]	0	0
感音性難聴	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
耳不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
耳痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
メニエール病	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
内分泌障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
眼障害	19 (14.0) [34]	0	2 (28.6) [3]	6 (15.4) [8]	0	11 (15.3) [23]
眼乾燥	7 (5.1) [7]	0	0	3 (7.7) [3]	0	4 (5.6) [4]
眼瞼炎	2 (1.5) [2]	0	0	2 (5.1) [2]	0	0
白内障	2 (1.5) [2]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
眼脂	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
眼精疲労	1 (0.7) [5]	0	0	0	0	1 (1.4) [5]
乱視	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
霰粒腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
結膜充血	1 (0.7) [2]	0	1 (14.3) [2]	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
眼瞼下垂	1 (0.7) [3]	0	0	0	0	1 (1.4) [3]
角膜炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
黄斑変性	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
眼充血	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
点状角膜炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
視力低下	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
胃腸障害	65 (47.8) [152]	1 (100) [1]	4 (57.1) [12]	17 (43.6) [34]	7 (41.2) [14]	36 (50.0) [91]
悪心	17 (12.5) [25]	0	2 (28.6) [2]	4 (10.3) [5]	1 (5.9) [3]	10 (13.9) [15]
上腹部痛	13 (9.6) [16]	0	1 (14.3) [1]	3 (7.7) [4]	1 (5.9) [1]	8 (11.1) [10]
下痢	12 (8.8) [22]	1 (100) [1]	2 (28.6) [7]	1 (2.6) [1]	2 (11.8) [3]	6 (8.3) [10]
嘔吐	11 (8.1) [16]	0	0	3 (7.7) [5]	0	8 (11.1) [11]
腹痛	10 (7.4) [11]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	0	8 (11.1) [9]
口内炎	9 (6.6) [14]	0	0	2 (5.1) [5]	1 (5.9) [1]	6 (8.3) [8]
齲歯	8 (5.9) [8]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	0	6 (8.3) [6]
便秘	7 (5.1) [8]	0	0	3 (7.7) [4]	2 (11.8) [2]	2 (2.8) [2]
歯痛	6 (4.4) [8]	0	0	3 (7.7) [5]	0	3 (4.2) [3]
腹部不快感	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
胃炎	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
歯肉増殖	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
歯周病	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
潰瘍性大腸炎	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	1 (1.4) [2]
嚥下障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
腸炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
軟便	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
胃腸障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
血便排泄	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
痔核	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
過敏性腸症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
大腸ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
口唇びらん	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
口唇腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
口腔内痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
口腔そう痒症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
口の錯感覚	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	1 (1.4) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (35.3) [96]	1 (100) [1]	1 (14.3) [5]	17 (43.6) [35]	2 (11.8) [5]	27 (37.5) [50]
発熱	33 (24.3) [59]	0	0	13 (33.3) [27]	2 (11.8) [4]	18 (25.0) [28]
疲労	7 (5.1) [12]	0	1 (14.3) [3]	1 (2.6) [2]	1 (5.9) [1]	4 (5.6) [6]
歩行障害	4 (2.9) [5]	1 (100) [1]	0	0	0	3 (4.2) [4]
倦怠感	4 (2.9) [5]	0	1 (14.3) [2]	2 (5.1) [2]	0	1 (1.4) [1]
胸痛	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
浮腫	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
腋窩痛	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
注入部位疼痛	1 (0.7) [3]	0	0	0	0	1 (1.4) [3]
注射部位反応	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	1 (1.4) [2]
末梢性浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
疼痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
末梢腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
口渇	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
肝胆道系障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
胆嚢ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
免疫系障害	5 (3.7) [6]	0	0	2 (5.1) [2]	0	3 (4.2) [4]
季節性アレルギー	4 (2.9) [5]	0	0	1 (2.6) [1]	0	3 (4.2) [4]
食物アレルギー	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
感染症および寄生虫症	85 (62.5) [289]	0	6 (85.7) [9]	23 (59.0) [74]	11 (64.7) [32]	45 (62.5) [174]
鼻咽頭炎	41 (30.1) [164]	0	3 (42.9) [4]	10 (25.6) [37]	4 (23.5) [9]	24 (33.3) [114]
コロナウイルス感染	26 (19.1) [26]	0	0	11 (28.2) [11]	1 (5.9) [1]	14 (19.4) [14]
膀胱炎	8 (5.9) [11]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [2]	2 (11.8) [3]	3 (4.2) [5]
上気道感染	8 (5.9) [8]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	4 (5.6) [4]
インフルエンザ	7 (5.1) [7]	0	0	2 (5.1) [2]	3 (17.6) [3]	2 (2.8) [2]
咽頭炎	4 (2.9) [5]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [2]	0	1 (1.4) [2]
鼻炎	4 (2.9) [4]	0	0	0	2 (11.8) [2]	2 (2.8) [2]
気管支炎	3 (2.2) [5]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [3]
胃腸炎	3 (2.2) [3]	0	0	0	0	3 (4.2) [3]
歯肉炎	3 (2.2) [4]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [3]	0	0
帯状疱疹	3 (2.2) [4]	0	0	1 (2.6) [2]	0	2 (2.8) [2]
副鼻腔炎	3 (2.2) [3]	0	0	1 (2.6) [1]	0	2 (2.8) [2]

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
尿路感染	3 (2.2) [4]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [2]	1 (1.4) [1]
結膜炎	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
ウイルス性胃腸炎	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
麦粒腫	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
口腔ヘルペス	2 (1.5) [4]	0	0	0	1 (5.9) [2]	1 (1.4) [2]
歯周炎	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
扁桃炎	2 (1.5) [3]	0	0	0	0	2 (2.8) [3]
創傷感染	2 (1.5) [3]	0	0	0	0	2 (2.8) [3]
急性副鼻腔炎	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
口角口唇炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
無症候性細菌尿	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	1 (1.4) [2]
細菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
カンジダ感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
蜂巣炎	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
憩室炎	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (5.9) [2]	0
せつ	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
細菌性胃腸炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
ヘリコバクター感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
鼻ヘルペス	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
外耳炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
歯冠周囲炎	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
毛巣嚢胞	1 (0.7) [2]	0	0	1 (2.6) [2]	0	0
肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
皮下組織膿瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
足部白癬	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
傷害、中毒および処置合併症	49 (36.0) [108]	0	2 (28.6) [3]	15 (38.5) [23]	6 (35.3) [16]	26 (36.1) [66]
挫傷	18 (13.2) [35]	0	1 (14.3) [2]	5 (12.8) [6]	2 (11.8) [6]	10 (13.9) [21]
熱傷	8 (5.9) [9]	0	1 (14.3) [1]	0	1 (5.9) [1]	6 (8.3) [7]
皮膚擦過傷	7 (5.1) [7]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	5 (6.9) [5]
靭帯捻挫	6 (4.4) [7]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [4]
転倒	5 (3.7) [7]	0	0	2 (5.1) [2]	0	3 (4.2) [5]
裂傷	4 (2.9) [7]	0	0	0	0	4 (5.6) [7]
凍瘡	3 (2.2) [3]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	0
ワクチン接種合併症	3 (2.2) [4]	0	0	0	0	3 (4.2) [4]
熱中症	2 (1.5) [2]	0	0	2 (5.1) [2]	0	0
歯牙損傷	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
節足動物咬傷	1 (0.7) [2]	0	0	1 (2.6) [2]	0	0
骨挫傷	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
脳挫傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
鎖骨骨折	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
擦過傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
眼挫傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
眼瞼損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
顔面損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
体内異物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
頭部損傷	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	1 (1.4) [2]
熱射病	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
損傷	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
関節損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
靭帯損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
腰椎骨折	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
膝蓋骨骨折	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
橈骨骨折	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
肋骨骨折	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
肩甲骨骨折	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
瘢痕	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮下血腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
創傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
臨床検査	16 (11.8) [18]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [2]	4 (23.5) [4]	9 (12.5) [11]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.2) [3]	0	0	1 (2.6) [1]	0	2 (2.8) [2]
体重減少	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
血中コレステロール増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
血中トリグリセリド増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
コロナウイルス検査陽性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
尿中結晶陽性	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
好酸球数増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
眼圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
肝機能検査異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
リンパ球数減少	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
尿中蛋白陽性	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
尿沈渣陽性	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
体重増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
白血球数減少	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
代謝および栄養障害	15 (11.0) [18]	0	1 (14.3) [1]	5 (12.8) [6]	2 (11.8) [3]	7 (9.7) [8]
食欲減退	7 (5.1) [8]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	2 (11.8) [3]	3 (4.2) [3]
高コレステロール血症	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
低血糖	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
脱水	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
コントロール不良の糖尿病	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
脂質異常症	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
耐糖能障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
痛風	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
低ナトリウム血症	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
筋骨格系および結合組織障害	32 (23.5) [55]	0	2 (28.6) [4]	9 (23.1) [16]	3 (17.6) [4]	18 (25.0) [31]
四肢痛	10 (7.4) [14]	0	0	3 (7.7) [4]	0	7 (9.7) [10]
背部痛	8 (5.9) [9]	0	1 (14.3) [1]	2 (5.1) [2]	0	5 (6.9) [6]
関節痛	6 (4.4) [7]	0	0	3 (7.7) [3]	0	3 (4.2) [4]
筋力低下	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
筋骨格痛	2 (1.5) [3]	0	0	0	0	2 (2.8) [3]
筋肉痛	2 (1.5) [2]	0	0	2 (5.1) [2]	0	0
頚部痛	2 (1.5) [3]	0	0	0	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [2]
関節炎	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
骨嚢腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
尾骨痛	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
側腹部痛	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
筋痙縮	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
筋攣縮	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
結節性変形性関節症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
変形性関節症	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
骨壊死	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
顎痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
足底筋膜炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
滑液嚢腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
顎関節症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
腱鞘炎	1 (0.7) [2]	0	1 (14.3) [2]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.7) [7]	0	0	1 (2.6) [1]	0	4 (5.6) [6]
皮膚良性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
限局性結節性過形成	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
血管腫	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮膚の新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
脂漏性角化症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮膚乳頭腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
神経系障害	80 (58.8) [206]	1 (100) [1]	5 (71.4) [10]	25 (64.1) [47]	8 (47.1) [29]	41 (56.9) [119]
傾眠	48 (35.3) [60]	1 (100) [1]	3 (42.9) [3]	12 (30.8) [12]	5 (29.4) [9]	27 (37.5) [35]
浮動性めまい	29 (21.3) [41]	0	2 (28.6) [2]	12 (30.8) [13]	1 (5.9) [1]	14 (19.4) [25]
頭痛	28 (20.6) [41]	0	1 (14.3) [1]	9 (23.1) [13]	1 (5.9) [1]	17 (23.6) [26]
振戦	4 (2.9) [5]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [2]	2 (2.8) [2]
てんかん	3 (2.2) [6]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [4]	1 (1.4) [1]
感覚鈍麻	3 (2.2) [3]	0	0	0	1 (5.9) [1]	2 (2.8) [2]
片頭痛	3 (2.2) [3]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
痙攣発作	3 (2.2) [3]	0	2 (28.6) [2]	0	0	1 (1.4) [1]
単純部分発作	3 (2.2) [3]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	0
味覚異常	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	0
ジスキネジア	2 (1.5) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]	0
全身性強直性間代性発作	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
肋間神経痛	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
群発発作	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
失語症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
運動失調	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
自閉症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
脳梗塞	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
頚腕症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
発作症状の変化	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
構語障害	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
記憶障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
眼振	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
嗅神経障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
錯感覚	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
嗅覚錯誤	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
部分発作	1 (0.7) [11]	0	0	0	0	1 (1.4) [11]
二次性全般化を伴う部分発作	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	50mg/day N=7 n (%) [#]	100mg/day N=39 n (%) [#]	150mg/day N=17 n (%) [#]	200mg/day N=72 n (%) [#]
精神運動亢進	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
橈骨神経麻痺	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
坐骨神経痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
言語緩慢	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
てんかん重積状態	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
精神障害	35 (25.7) [54]	1 (100) [1]	4 (57.1) [5]	10 (25.6) [16]	4 (23.5) [11]	16 (22.2) [21]
不眠症	12 (8.8) [14]	0	1 (14.3) [1]	4 (10.3) [4]	2 (11.8) [3]	5 (6.9) [6]
易刺激性	9 (6.6) [9]	1 (100) [1]	0	3 (7.7) [3]	1 (5.9) [1]	4 (5.6) [4]
自殺念慮	4 (2.9) [9]	0	0	1 (2.6) [5]	2 (11.8) [3]	1 (1.4) [1]
自殺企図	3 (2.2) [3]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
激越	2 (1.5) [2]	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
うつ病	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
睡眠障害	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
適応障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
アルコールによる宿酔	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
不安	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
不安障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
錯乱状態	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
薬物依存	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
気分変調性障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
情動障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
幻覚	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
心的外傷後ストレス障害	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
発作後精神病	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
統合失調症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
自傷念慮	1 (0.7) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0	0
腎および尿路障害	7 (5.1) [10]	0	0	1 (2.6) [1]	2 (11.8) [5]	4 (5.6) [4]
尿管結石	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
腎結石症	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
膀胱結石	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
尿路結石	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
失禁	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
神経因性膀胱	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (5.9) [2]	0
腎機能障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
生殖系および乳房障害	9 (6.6) [16]	0	2 (28.6) [3]	3 (7.7) [4]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [8]
月経困難症	4 (2.9) [7]	0	1 (14.3) [1]	1 (2.6) [1]	0	2 (2.8) [5]
不規則月経	2 (1.5) [2]	0	0	2 (5.1) [2]	0	0
子宮頚管ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
性器出血	1 (0.7) [2]	0	1 (14.3) [2]	0	0	0
出血性卵巣嚢胞	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
骨盤血腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
多嚢胞性卵巣	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
腟出血	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (26.5) [56]	0	1 (14.3) [1]	14 (35.9) [18]	2 (11.8) [2]	19 (26.4) [35]
口腔咽頭痛	15 (11.0) [25]	0	0	7 (17.9) [11]	0	8 (11.1) [14]
咳嗽	10 (7.4) [11]	0	1 (14.3) [1]	3 (7.7) [3]	0	6 (8.3) [7]
アレルギー性鼻炎	6 (4.4) [9]	0	0	2 (5.1) [2]	1 (5.9) [1]	3 (4.2) [6]
鼻漏	3 (2.2) [3]	0	0	1 (2.6) [1]	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
上気道の炎症	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
呼吸困難	1 (0.7) [3]	0	0	0	0	1 (1.4) [3]
鼻閉	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]

MedDRA v18.1 SOC PT	BRV Overall N=136 n (%) [#]	BRV Modal Dose <50mg/day N=1 n (%) [#]	 50mg/day N=7 n (%) [#]	 100mg/day N=39 n (%) [#]	 150mg/day N=17 n (%) [#]	 200mg/day N=72 n (%) [#]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
誤嚥性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮膚および皮下組織障害	39 (28.7) [66]	0	0	13 (33.3) [21]	3 (17.6) [4]	23 (31.9) [41]
湿疹	8 (5.9) [15]	0	0	3 (7.7) [3]	1 (5.9) [2]	4 (5.6) [10]
ざ瘡	5 (3.7) [6]	0	0	1 (2.6) [2]	0	4 (5.6) [4]
蕁麻疹	5 (3.7) [6]	0	0	3 (7.7) [3]	0	2 (2.8) [3]
皮膚嚢腫	4 (2.9) [5]	0	0	0	0	4 (5.6) [5]
皮膚乾燥	4 (2.9) [4]	0	0	4 (10.3) [4]	0	0
そう痒症	3 (2.2) [4]	0	0	1 (2.6) [2]	1 (5.9) [1]	1 (1.4) [1]
発疹	3 (2.2) [3]	0	0	2 (5.1) [2]	0	1 (1.4) [1]
脱毛症	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
皮膚炎	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
接触性皮膚炎	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
紅斑	2 (1.5) [2]	0	0	1 (2.6) [1]	0	1 (1.4) [1]
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮脂欠乏症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
薬疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
皮膚肉芽腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
皮下出血	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
多汗症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
汗疹	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
爪の障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (5.9) [1]	0
神経皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	1 (2.6) [1]	0	0
爪甲離床症	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
丘疹性皮疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
脂漏性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
顔面腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
社会環境	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
パートナーの自然流産	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
外科および内科処置	5 (3.7) [5]	0	0	0	0	5 (6.9) [5]
脳手術	3 (2.2) [3]	0	0	0	0	3 (4.2) [3]
頭蓋形成	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
迷走神経刺激装置埋込み	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.4) [1]
血管障害	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]
高血圧	2 (1.5) [2]	0	0	0	0	2 (2.8) [2]

BRV=Brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data Source: ISAP Table 5.2.1

Abraira L, Salas-Puig J, Quintana M, et al. Overnight switch from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability. Epilepsy Behav Rep. 2021 Nov 14;16:100504.

Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, Elmoufti S, Yates S, Fakhoury T. Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. Epilepsy Res. 2020 Oct;166:106404.

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.

Beaty S, Rosenthal NA, Gayle J, Dongre P, Richetti-Masterson K. Clinical and economic outcomes of intravenous brivaracetam compared with levetiracetam for the treatment of seizures in United States hospitals. Front Neurol. 2021 Nov 29;12:760855. doi: 10.3389/fneur.2021.760855. eCollection 2021.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.

Brandt C, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Nondonfaz X, Klein P. Retention, efficacy, tolerability, and quality of life during long-term adjunctive brivaracetam treatment by number of lifetime antiseizure medications: A post hoc analysis of phase 3 trials in adults with focal seizures. Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:108967.

Brandt C, Klein P, Badalamenti V, Gasalla T, Whitesides J. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In-depth pooled analysis. Epilepsy Behav. 2020 Feb;103(Pt A):106864. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106864.

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.

Cawello W, Bonn R, and Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. Pharmacology 2012;90(1-2):40-6. doi: 10.1159/000339077.

Cutler NR, Sramek JJ. Investigator perspective on MTD: practical application of an MTD definition--has it accelerated development? J Clin Pharmacol. 2000 Nov;40(11):1184-7.

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.

Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:235-45.

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.

Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Genton P, Parain D, Masnou P, Steinhoff BJ, Jacobs T, et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. Neurology. 2007 Sep 4;69(10):1027-34.

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.

Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann, Lu S. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia. 2016 Jul;57(7):1130-8. doi: 10.1111/epi.13409. Epub 2016 May 25.

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.

Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as Early Add-On Treatment in Patients with Focal Seizures: A Retrospective, Multicenter, Real-World Study. Neurol Ther. 2022 Dec;11(4):1789-1804.

Margineanu DG, 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.

Martis S, Peter I, Hulot JS, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. Pharmacogenomics J. 2013 Aug;13(4):369-77. doi: 10.1038/tpj.2012.10. Epub 2012 Apr 10.

Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, 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(8)1662-71.

Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. Epilepsy Research 2004;58(2-3):167-74.

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, et al. Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A EJNMMI Res. 2022 Nov 8;12(1):71. doi: 10.1186/s13550-022-00944-5.

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

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7):1239-76.

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, Costa C, Pisani F, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. Epilepsia 2004;45:719-728.

Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, Stockis A. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. Clin Ther. 2006 May;28(5):734-44. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004.

Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu ZS, Stockis A. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. Epilepsia. 2006 Jul;47(7):1128-35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00586.x.

Reed R, Rosenfeld WE, Lippmann SM, Eijkemans R, Kasteleijn-Nolst Trinite D. Rapidity of CNS Effect on photoparoxysmal response for brivaracetam vs. levetiracetam: A randomized, double-blind, crossover trial in photosensitive epilepsy patients. CNS Drugs. 2020 Oct;34(10):1075-1086. Doi: 10.1007/s40263-020-00761-1.

Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol. 2011;10 (11):961-8

Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P, Jacobs T, Stockis A. Brivaracetam disposition in renal impairment. J Clin Pharmacol. 2012;52(12):1927-33.

Stephen L, Brodie MJ. Adjunctive brivaracetam - A prospective audit of outcomes from an epilepsy clinic. Epilepsy Behav. 2021 Mar;116:107746.

Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. J Clin Pharmacol. 2013;53(12):1313-21.

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.

Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A. Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. Xenobiotica. 2022 Feb;52(2):146-151. doi: 10.1080/00498254.2022.2054388. Epub 2022 Mar 28.