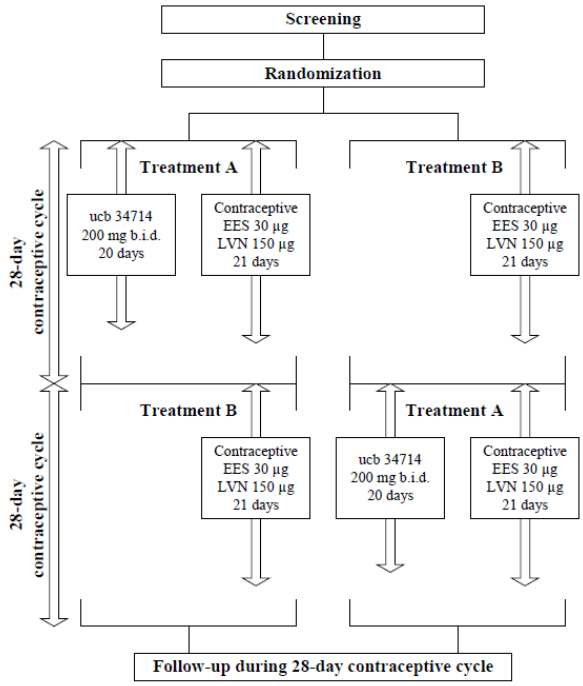
5.10　N01080 試験［健康女性被験者 24 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の 200mg 経口カプセル剤を 1 日 2 回）及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を 1 日 1 回）を反復投与した時の薬物相互作用を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.10：評価資料）

5.10.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.10-1 に示した。

表 5.10-1　試験方法の概略：N01080 試験

項目	内容
標題	健康女性被験者 24 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の 200mg 経口カプセル剤を 1 日 2 回）及び経口避妊薬（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 を 1 日 1 回）を反復投与した時の薬物相互作用を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	· ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）200mg を 1 日 2 回 20 日間投与］が、経口避妊薬（OC）［エチニルエストラジオール（EES）30μg 及びレボノルゲストレル（LVN）150μg を 1 日 1 回 21 日間投与］の薬物動態（PK）に及ぼす相互作用を評価する · BRV が卵胞活性及び黄体活性［黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、17β-エストラジオール、プロゲステロン、性ホルモン結合グロブリン及び点状出血／出血に関する毎日のエピソード（患者日誌）］に及ぼす影響を評価する · 定常状態での BRV の血漿中 PK を評価し、OC の曝露量の変化との関連を検討する · 女性被験者での BRV の安全性を評価する · 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に基づき、BRV を投与した時の CYP3A4 活性及び誘導能を評価する · BRV の神経学的作用の可能性を評価する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復経口投与、薬物相互作用、2 期クロスオーバー
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1

項目		内容
試験方法（続き）		スクリーニング来院を投与期間前 3 週間以内に実施した。 2 回の月経サイクル（各 28 日間）で OC と BRV（200mg 1 日 2 回投与）の併用投与（投与方法 A）及び OC の単独投与（投与方法 B）を受けるよう、被験者を投与方法 A から投与方法 B の投与順序、又は投与方法 B から投与方法 A の投与順序に無作為化した。1 回目の月経サイクルの Day 1 から投与を開始した。いずれの月経サイクルでも Day 1～21 の午前 8 時頃に OC を投与し、その後 7 日間 OC を休薬した。無作為化した投与順序に従い、投与方法 A の月経サイクルのみ Day 1～20 の午前 8 時頃及び午後 8 時頃に BRV を経口投与した。2 回の月経サイクルに続く次の月経サイクル（28 日間）で OC を基準どおり 21 日間投与し、被験者を追跡調査した。 試験終了時の医学的手順［身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）］を、追跡調査期間終了後 1 週間以内に実施した。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を、投与方法 A の Day 1、3、8 及び 15 の朝夕の投与前、Day 20 の朝の投与前、朝の投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、3、4、6、9 及び 12 時間に採取した。 EES と LVN の血漿中濃度測定用の検体を、投与方法 A 及び B 共に Day 20 の朝の投与前、朝の投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、3、4、6、9、12、16 及び 24 時間に採取した。
対象		健康成人女性
被験者数		・　計画例数：24 例 ・　スクリーニング例数：35 例 ・　無作為化例数：24 例 ・　完了例数：23 例 ・　Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：24 例 ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：23 例
主な選択基準		主な選択基準： 1)　健康な閉経前の女性 2)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 3)　BMI が 19.0～27.0kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg 経口カプセル剤（賦形剤無添加）（バッチ番号[redacted]及び[redacted]） OC（EES 30μg 及び LVN 150μg） Microgynon 30®（経口錠）（バッチ番号[redacted]） Ovranette®（経口錠）（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 試験期間全体（スクリーニング期間、投与方法 A、投与方法 B 及び追跡調査期間）で、各月経サイクルの Day 1～21 の朝に OC を 1 錠ずつ投与した。投与方法 A の Day 1～20 の朝夕に、BRV の 200mg 経口カプセル剤を 1 カプセルずつ投与した。
試験期間		最長約 16 週間 ・　スクリーニング期間：投与期間開始前 3 週間以内 ・　投与期間：投与方法 A 及び投与方法 B で各 28 日間 ・　追跡調査期間：28 日間
評価項目	PK	・　EES 及び LVN の PK パラメータ：AUC_τ、C_{max}、t_{max} 及び C_{min} ・　BRV の PK パラメータ：AUC_τ、C_{max}、t_{max}、C_{min}、CL_{ss}/F（Day 20）、トラフ濃度（Day 1、3、8、15 及び 20 の朝夕） ・　尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に基づく CYP3A4 活性及び誘導能
	薬力学（PD）	・　LH、FSH、プロゲステロン及びエストラジオール ・　性ホルモン結合グロブリン ・　神経学的検査：運動失調評価（International Co-operative Ataxia Rating Scale）、Addiction Research Centre Inventory（ARCI）-49 及び Bond & Lader 視覚的アナログスケール（VAS）

項目		内容
評価項目（続き）	安全性	・ 有害事象（AE） ・ 重篤な有害事象（SAE） ・ 身体所見 ・ 臨床検査値 ・ ECG ・ バイタルサイン ・ 出血パターン（毎日の記録カードに基づく）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 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 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK 又は PD の評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK： PPS を対象に PK を解析した。 EES 及び LVN のバイオアベイラビリティを、投与方法 A と投与方法 B との間で比較した。対数変換した EES 及び LVN の AUC_τ 及び C_{max} について、投与方法 A 及び投与方法 B の幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、投与方法 B に対する投与方法 A の幾何 LSM の比とその 90% CI、分散分析（ANOVA）の残差に基づく被験者内の変動係数（CV）を算出した。自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形混合効果モデルで推定した LSM の投与方法間（投与方法 A、投与方法 B）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与期、投与順序及び投与方法を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（投与方法 A／投与方法 B）の 90% CI を算出した。LVN 及び EES の AUC_τ 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80%～125%の標準的な生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合に、OC に対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。 EES 及び LVN と BRV の血漿中濃度の関連性について、投与方法 B に対する投与方法 A の各被験者の AUC_τ の比と BRV の AUC_τ との関係を散布図に示し、線形回帰分析の傾きとその 95% CI を算出した。傾きが 0、切片が 0 の場合に、相互作用がないと判断した。 BRV の朝夕のトラフ濃度を図示し、定常状態を評価した。 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の要約統計量を示し、ANOVA モデルで評価した。 PD： PPS を対象に PD を解析した。 各被験者の卵胞活性及び黄体活性の値に基づき卵巣機能を分類し、投与方法別に示した。性ホルモン結合グロブリン濃度を、ANOVA モデルで投与方法 A と投与方法 B を比較した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 6.0 でコード化した。AE を器官別大分類及び基本語別に投与方法ごとに要約した。重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、試験中止に至った AE、SAE も要約した。 臨床検査値について、測定値及び各期間の治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。 バイタルサインの推移を要約統計量で示し、各期間の治験薬投与前（Day 1）からの変化量も算出した。 ECG パラメータについて、測定値及び各期間の治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（英国）
公表文献		なし
治験実施期間		2002 年 8 月～2003 年 6 月

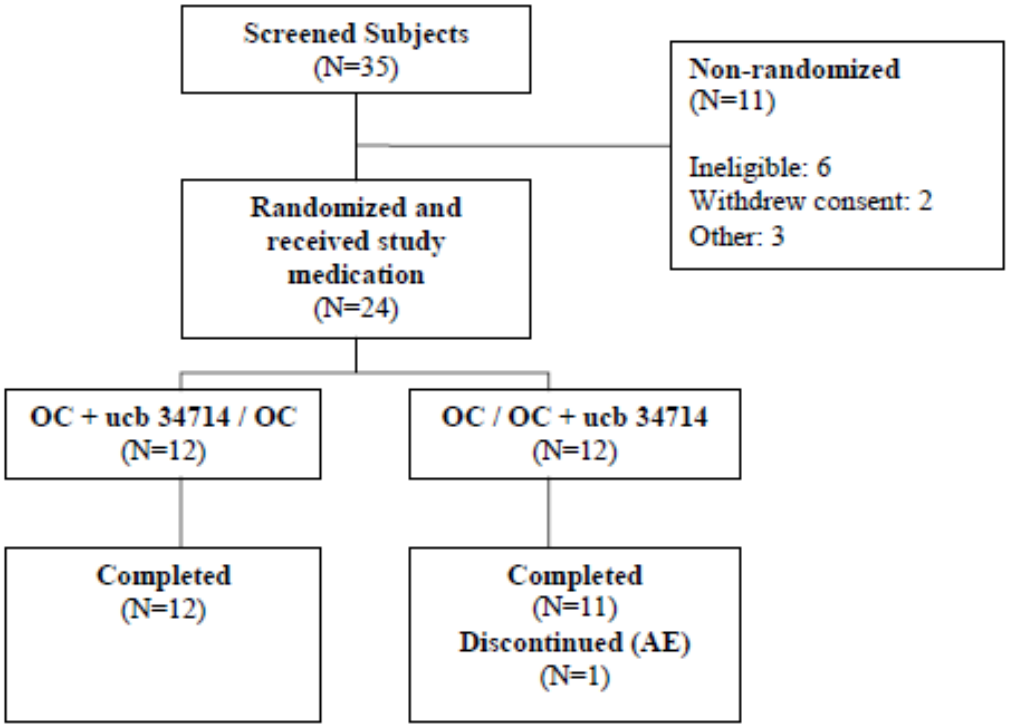
5.10.2 被験者の構成

5.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.10-1 に示した。

35 例がスクリーニングされた。24 例が 2 つの投与順序（投与方法 A→投与方法 B、投与方法 B→投与方法 A）のいずれかに 12 例ずつ無作為化されて、治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。無作為化されなかった 11 例の理由は、スクリーニング不適格が 6 例、無作為化前の同意撤回が 2 例、その他の理由（技術的な問題）が 3 例であった。無作為化され、治験薬を投与された 24 例のうち 23 例が試験を完了した（PPS）。試験を完了しなかった 1 例は、OC と BRV の併用投与後に AE（蕁麻疹ＮＯＳ及びそう痒症）を発現したため、初回投与から 4 日後に試験を中止した。

図 5.10-1 被験者の内訳



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.10.3 被験者背景

5.10.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 5.10-2 に示した。

全体の年齢の範囲は 19.6～39.5 歳（平均値：25.32 歳）、身長の範囲は 152～181cm（平均値：165.6cm）、体重の範囲は 51～78kg（平均値：61.9kg）、BMI の範囲は 18.3～26.8kg/m^2（平均値：22.53kg/m^2）、BSA の範囲は 1.5～1.9m^2（平均値：1.68m^2）であった。24 例のうち 21 例が白人、2

例が黒人、1 例がその他／混血であった（N01080 試験 CSR Table 14.1.2:1）。2 つの投与順序に割り付けられた被験者間で、人口統計学的特性に注目すべき差は認められなかった。

表 5.10-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	OC + ucb 34714/OC (N=12)	OC/OC + ucb 34714 (N=12)	Overall (N=24)
Age (years)			
Mean (SD)	25.55 (4.42)	25.10 (6.20)	25.32 (5.27)
Median	24.68	23.59	23.59
Min – Max	20.5 – 32.5	19.6 – 39.5	19.6 – 39.5
Weight (kg)			
Mean (SD)	63.5 (8.3)	60.4 (9.2)	61.9 (8.7)
Median	62.0	57.0	59.5
Min – Max	52 – 76	51 – 78	51 – 78
Height (cm)			
Mean (SD)	166.9 (7.2)	164.3 (5.9)	165.6 (6.6)
Median	166.0	163.0	164.5
Min – Max	152 – 181	156 – 175	152 – 181
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	22.74 (2.29)	22.32 (2.45)	22.53 (2.33)
Median	22.32	21.77	22.16
Min – Max	19.6 – 26.8	18.3 – 26.3	18.3 – 26.8
BSA (m^2)			
Mean (SD)	1.71 (0.13)	1.66 (0.14)	1.68 (0.14)
Median	1.68	1.60	1.67
Min – Max	1.5 – 1.9	1.5 – 1.9	1.5 – 1.9

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Table 14.1.2:1

5.10.4　薬物動態

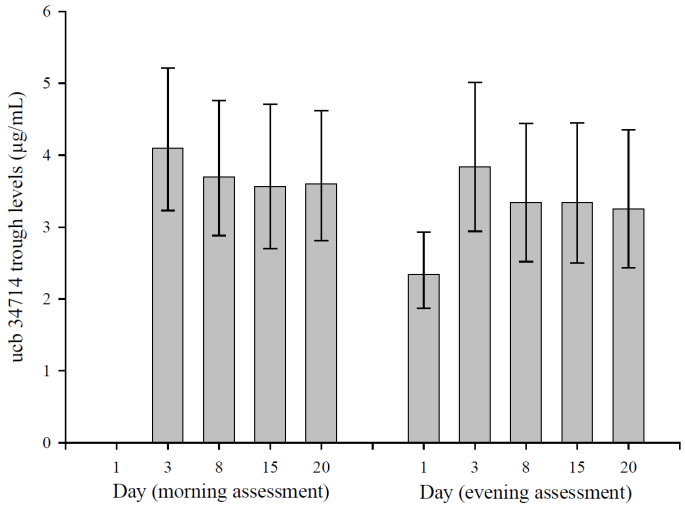
5.10.4.1　血漿中濃度

5.10.4.1.1　血漿中 BRV 濃度

BRV 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度（BRV 投与前の濃度）（PPS）を図 5.10-2 に示した。

Day 8 に血漿中 BRV 濃度が定常状態に達していることが示された。

図 5.10-2　BRV を反復経口投与（200mg を 1 日 2 回）した時の BRV の血漿中トラフ濃度［幾何平均値±標準偏差（SD）］（PPS）



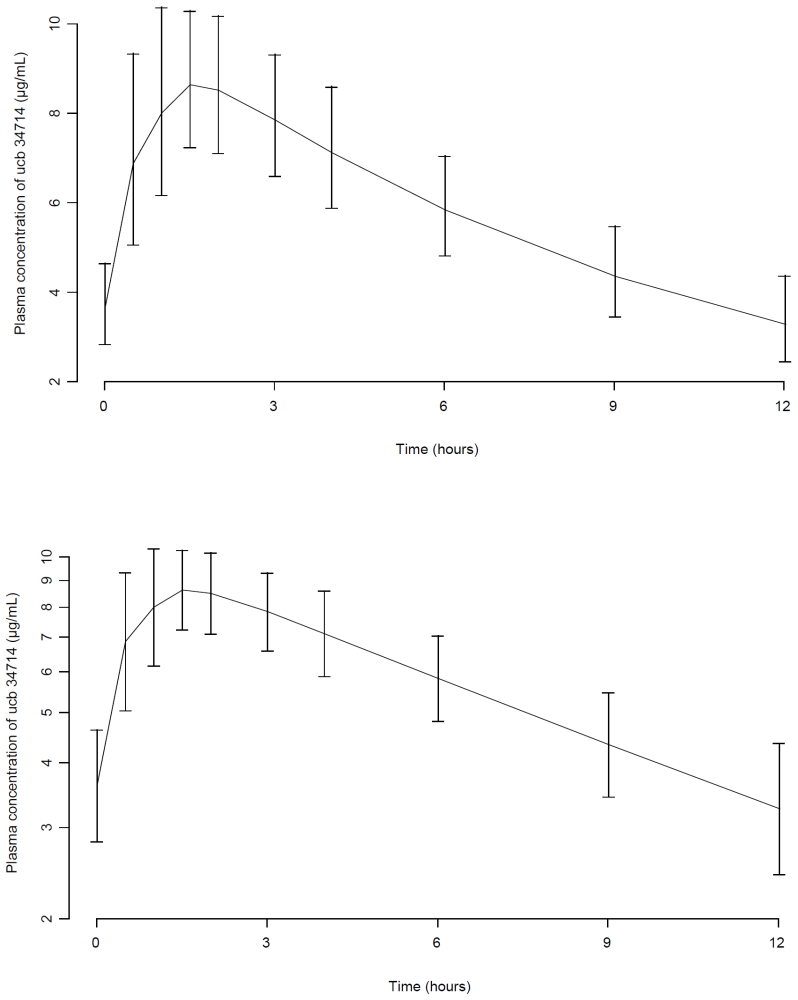
Source: Figure 11:1

BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間反復経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 5.10-3 に示した。

血漿中 BRV 濃度は、BRV 投与後 1.5 時間以内にピークに達し、その後、単指数関数的に低下した。血漿中 BRV 濃度は、最終採血時点である投与 12 時間後まで測定可能であった（N01080 試験 CSR Table 14.2.1:9）。

図 5.10-3　BRV を反復経口投与（200mg を 1 日 2 回 20 日間）した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:9 and Figure 14.2.1:10

5.10.4.1.2　血漿中 EES 濃度及び血漿中 LVN 濃度

投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与：BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与）の血漿中 EES 濃度－時間推移（PPS）を図 5.10-4 に、血漿中 LVN 濃度－時間推移（PPS）を図 5.10-5 に示した。

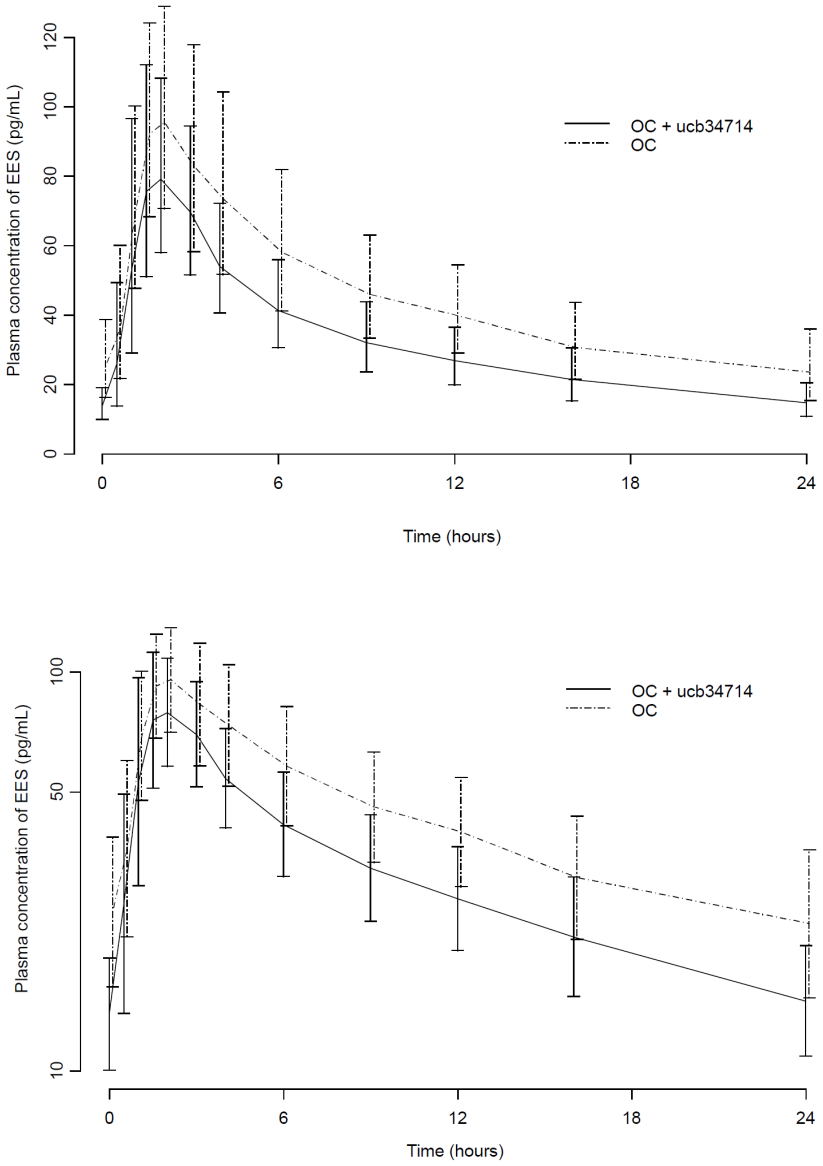
全体として、血漿中 EES 濃度及び血漿中 LVN 濃度の幾何平均値は、OC を単独投与した時よりも BRV と併用投与した時の方が小さかった。

血漿中 EES 濃度は、投与方法 B（OC 単独投与）では投与後 1.5 時間以内にピークに達し、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では投与後 2.0 時間以内にピークに達して、その後、いずれも二相性の指数関数的に低下した。血漿中 EES 濃度は、投与方法 B（OC 単独投与）のすべての被験者で投与 24 時間後まで測定可能であり、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 23 例中 19 例で投与 24 時間後まで測定可能であった（N01080 試験 CSR Table 14.2.1:1）。

血漿中 LVN 濃度は、投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与）で投与後 1.5 時間以内にピークに達して、その後、いずれも二相性の指数関数的に低下した。血漿中 LVN 濃度は、投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与）のすべての被験者で投与 24 時間後まで測定可能であった（N01080 試験 CSR Table 14.2.1:5）。

図 5.10-4　投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与：BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与）の血漿中 EES 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）

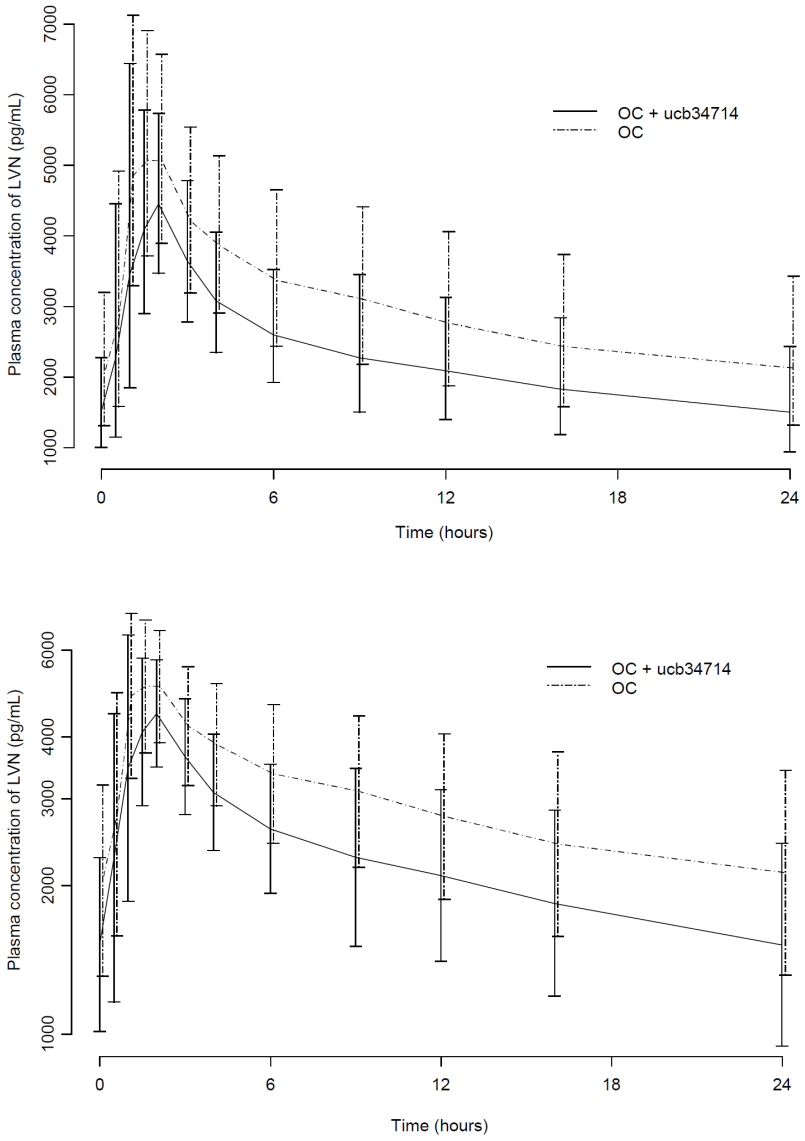
上：実数スケール、下：片対数スケール



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Figure 14.2.1:1 and Figure 14.2.1:2

図 5.10-5　投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与：BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与）の血漿中 LVN 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Figure 14.2.1:5 and Figure 14.2.1:6

5.10.4.2　薬物動態パラメータ

5.10.4.2.1　BRV の薬物動態パラメータ

BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間反復経口投与した時の BRV の血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 5.10-3 に示した。

表 5.10-3 BRV の血漿中 PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h) [a]	AUC_{τ} [b] (µg·h/mL)	C_{min} (µg/mL)	CL_{ss}/F (mL/min/kg)	CL_{ss}/F (mL/min)
ucb 34714	9.23 (13)	1.5 (0.5 – 3.1)	69.51 (17)	3.22 (27)	0.77 (16)	47.60 (20)

CV=100 x SD / Arithmetic Mean.
(a) Values presented for t_{max} are median and range.
(b) τ=12 h.
Source: Table 14.2.1:10

5.10.4.2.2 EES 及び LVN の薬物動態パラメータ

投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与）の EES 及び LVN の血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 5.10-4 に示した。

全体として、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）で EES 及び LVN のみかけの全身クリアランスが増加した（それぞれ+37%及び+29%）。その結果、EES 及び LVN の曝露量が減少し（それぞれ−27%及び−23%）、C_{max} も程度は小さいものの同様に低下した（それぞれ−14%及び−10%）。

表 5.10-4 EES 及び LVN の血漿中 PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	EES		LVN	
Parameter	Without ucb 34714	With ucb 34714	Without ucb 34714	With ucb 34714
C_{max} (pg/mL)	102.52 (29)	88.29 (33)	5897 (24)	5296 (27)
t_{max} (h) [a]	2.0 (1.0 – 3.3)	1.5 (1.0 – 3.1)	1.5 (1.0 – 2.0)	1.5 (0.5 – 3.1)
AUC_{τ} (pg·h/mL) [b]	1077 (33)	788 (29)	71524 (34)	55433 (33)
C_{min} (pg/mL)	22.22 (47)	13.25 (38)	1944 (46)	1373 (42)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	7.50 (26)	10.25 (25)	0.56 (42)	0.73 (48)
CL_{ss}/F (mL/min)	463 (31)	633 (26)	34.83 (34)	44.92 (38)

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
CV=100 x SD / Arithmetic Mean.
(a) Values presented for t_{max} are median and range.
(b) τ=24 h.
Source: Table 14.2.1:2 and Table 14.2.1:6

EES 及び LVN のバイオアベイラビリティを、線形混合効果モデルで投与方法 A（OC と BRV の併用投与）と投与方法 B（OC 単独投与）を比較した結果（PPS）をそれぞれ表 5.10-5 及び表 5.10-6 に示した。

EES 及び LVN の AUC_{τ} は、幾何 LSM の比の 90% CI の下限値及び点推定値が 80%～125%の生物学的同等性の範囲を下回った。LVN の C_{max} は、幾何 LSM の比の 90% CI が生物学的同等性の範囲に含まれた。しかし、EES の C_{max} は、幾何 LSM の比の 90% CI の下限値が生物学的同等性の範囲を下回った。したがって、OC に対する BRV の PK 相互作用が存在しないことを結論付けることはできなかった。

表 5.10-5　EES の血漿中 PK パラメータの生物学的同等性解析（PPS）

Parameter	Reference [a]: Oral Contraceptive	Test [a]: 200mg ucb 34714 + Oral Contraceptive	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	102.85 (90.73 – 116.58)	88.63 (78.19 – 100.47)	17.5	86.2	78.9 – 94.1
AUC_{τ} (pg·h/mL)	1077.13 (948.99 – 1222.58)	789.71 (695.76 – 896.35)	12.5	73.3	68.8 – 78.1
t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 3.25)	1.50 (1.00 – 3.05)	NA	−0.23	−0.50 – 0.25

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
NA=not applicable
(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval), for t_{max}: median (range).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA for continuous parameter, for t_{max}: median point estimate and 90% non-parametric confidence interval of the difference Test-Reference (h).
Source: Table 14.2.1:3

表 5.10-6　LVN の血漿中 PK パラメータの生物学的同等性解析（PPS）

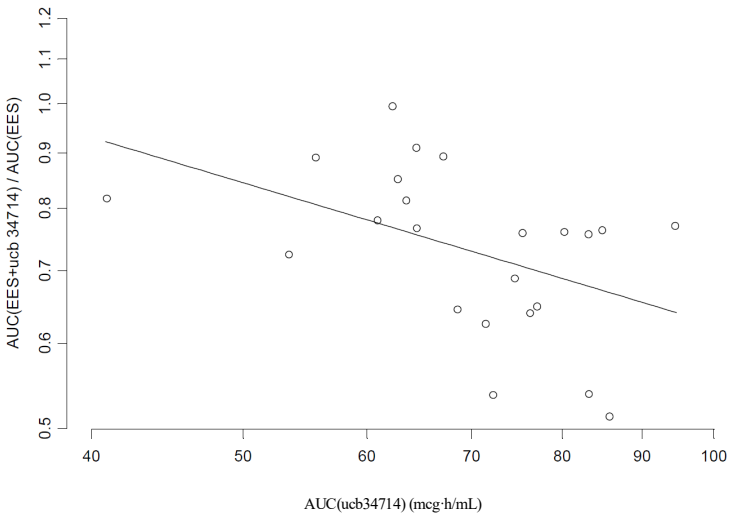
Parameter	Reference [a]: Oral Contraceptive	Test [a]: 200mg ucb 34714 + Oral Contraceptive	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	5896.38 (5234.56 – 6641.87)	5294.05 (4699.85 – 5963.39)	10.1	89.8	85.3 – 94.5
AUC_{τ} (pg·h/mL)	71206.9 (61575.4 – 82344.9)	55189.2 (47724.3 – 63821.7)	13.9	77.5	72.2 – 83.2
t_{max} (h)	1.47 (0.97 – 2.02)	1.50 (0.50 – 3.05)	NA	0.25	−0.01 – 0.28

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
NA=not applicable
(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval), for t_{max}: median (range).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA for continuous parameter, for t_{max}: median point estimate and 90% non-parametric confidence interval of the difference Test-Reference (h).
Source: Table 14.2.1:7

EES 及び LVN と BRV の血漿中濃度の関連性について、投与方法 B（OC 単独投与）に対する投与方法 A（OC と BRV の併用投与）の各被験者の AUC_{τ} の比と BRV の AUC_{τ} との関係（PPS）をそれぞれ図 5.10-6 及び図 5.10-7 に示し、線形回帰分析の結果（PPS）を表 5.10-7 に示した。

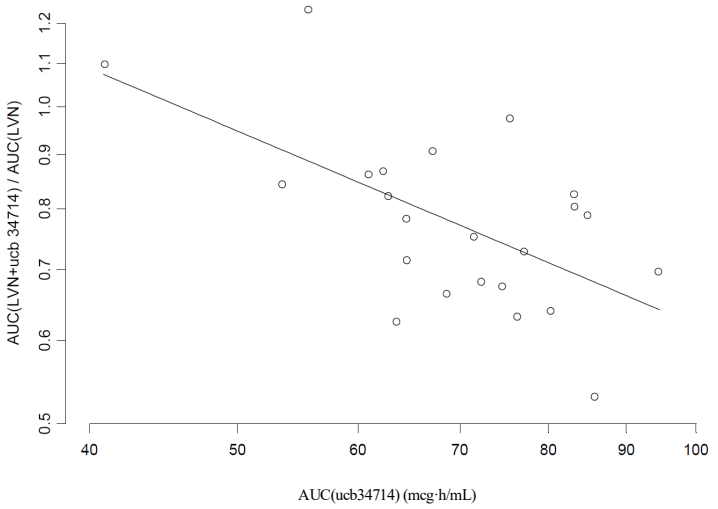
EES 及び LVN の AUC_{τ} の比（投与方法 A／投与方法 B）と BRV の AUC_{τ} との間に、統計学的に有意な負の関係が認められた。

図 5.10-6　投与方法 B（OC 単独投与）に対する投与方法 A（OC と BRV の併用投与）での EES の AUC_{τ}の比と BRV の AUC_{τ}との関係（PPS）



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Figure 14.2.1:4

図 5.10-7　投与方法 B（OC 単独投与）に対する投与方法 A（OC と BRV の併用投与）での LVN の AUC_{τ}の比と BRV の AUC_{τ}との関係（PPS）



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Figure 14.2.1:8

表 5.10-7 EES 及び LVN の AUC_τ の比（投与方法 A／投与方法 B）と BRV の AUC_τ との関係に対する線形回帰分析の結果（Model 1）（PPS）

		Estimate	SE	DF	90% CI
EES	Intercept	1.531	0.778	21	−0.087; 3.148
	Slope	−0.434	0.183	21	−0.815; −0.053
LVN	Intercept	2.342	0.772	21	0.737; 3.948
	Slope	−0.612	0.182	21	−0.990; −0.234

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Model 1: ln(AUC ratio)=intercept + slope * ln(AUC(ucb 34714)).
Source: Table 14.2.1:4 and Table 14.2.1:8

5.10.4.3 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を ANOVA モデルで解析し、BRV の CYP3A4 活性誘導能を評価した結果（PPS）を表 5.10-8 に示した。

BRV の併用投与によって、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は有意に増加した（約 62%）。

表 5.10-8 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に基づく BRV 投与時の CYP3A4 活性の評価（PPS）

Parameter	Reference [a]: Oral Contraceptive	Test [a]: 200mg ucb 34714 + Oral Contraceptive	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
6β-HCTL/CTL	6.38 (4.20 – 9.67)	10.48 (6.44 – 17.04)	31	161.55	137.86 – 189.31

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
(a) Values are geometric means (Exponential (mean±SD, computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA for continuous parameter.
Source: Table 14.2.1:12

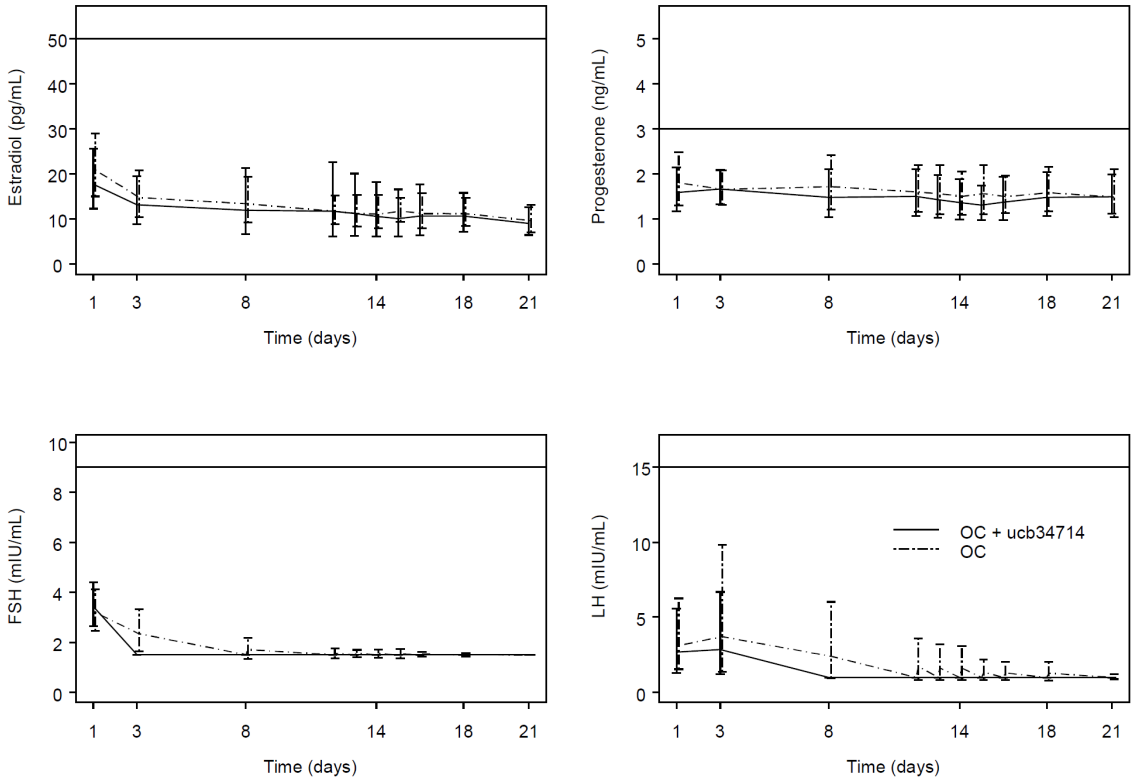
5.10.5 薬力学

5.10.5.1 内因性ホルモン

投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与：BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与）のエストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の血清中濃度－時間推移（PPS）を図 5.10-8 に示した。

全体として、これらの内因性ホルモンの幾何平均血清中濃度の時間推移は BRV の併用投与によって変化しなかった。また、これらの内因性ホルモンの血清中濃度レベル（平均値）は、卵胞期及び黄体期の基準範囲下限値（エストラジオール：50pg/mL、プロゲステロン：3ng/mL、FSH：9mIU/mL、LH：15mIU/mL）を下回っていたことから、試験期間中に排卵が起こらなかったことが示唆された。

図 5.10-8　投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与：BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与）のエストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の血清中濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
Source: Figure 14.2.2:1

各被験者の卵胞活性及び黄体活性の値に基づき各被験者の卵巣機能を分類した。OC を単独投与した時、23 例全例が Type A（卵胞活性及び黄体活性なし）に分類された。OC を BRV と併用投与した時、22 例が Type A、1 例が Type B（卵胞活性あり、黄体活性なし）に分類された。Type C（卵胞活性あり、黄体活性不十分）又は Type D（正常排卵機能あり）に分類された被験者はいなかった（N01080 試験 CSR Table 14.2.2:2）。

5.10.5.2　性ホルモン結合グロブリン

投与方法 B（OC 単独投与）及び投与方法 A（OC と BRV の併用投与）での Day 21 の性ホルモン結合グロブリン濃度を、ANOVA モデルで比較した結果（PPS）を表 5.10-9 に示した。

性ホルモン結合グロブリン濃度は、BRV の併用投与によって変化しなかった。

表 5.10-9 性ホルモン結合グロブリンに対する BRV 併用投与の影響（PPS）

Parameter	Reference [a]: Oral Contraceptive	Test [a]: 200mg ucb 34714 + Oral Contraceptive	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
SHBG (nmol/L)	66.64 (45.73 – 97.10)	64.60 (43.13 – 96.75)	13	97.05	90.86 – 103.65

Treatment A: OC + ucb 34714
Treatment B: OC
(a) Values are geometric means (Exponential (mean±SD, computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA for continuous parameter.
Source: Table 14.2.2:3

5.10.5.3 神経学的検査

OC と BRV を併用投与した時、ARCI-49 質問票による評価で、Day 1 に鎮静の増強作用が認められたが、その後に減弱傾向が認められた（N01080 試験 CSR Table 14.2.2:4）。また、Bond & Lader VAS による評価で、Day 1 の投与後に「覚醒」のスコアが上昇したが、Day 3 では投与後の上昇は緩やかとなり、Day 5 以降の投与後では上昇しなかった（N01080 試験 CSR Figure 14.2.2:6、Table 14.2.2:7）。神経学的検査では、臨床的に重要な影響は認められなかった。

5.10.6 安全性

5.10.6.1 曝露状況

24 例が試験に組み入れられ、このうち 23 例が試験を完了した。1 例は、OC と BRV の併用投与後に AE（蕁麻疹ＮＯＳ及びそう痒症）を発現したため、初回投与から 4 日後に試験を中止した。

試験期間全体［スクリーニング期間、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間］で、OC を各月経サイクルの Day 1～21 に 1 日 1 回投与した。BRV の 200mg 経口カプセル剤を、無作為化された投与順序に従って各月経サイクルの Day 1～20 に 1 日 2 回投与した。

5.10.6.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

5.10.6.2.1 有害事象発現例数の概要

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 5.10-10 に示した。

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 24 例全例に TEAE が発現し、4 例に高度の TEAE（頭痛、月経困難症、寝汗又はそう痒症）が発現した。投与方法 B（OC 単独投与）では 24 例中 14 例（58.3%）に TEAE が発現した。追跡調査期間では 23 例中 17 例（73.9%）に TEAE が発現した。投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間で、1 例に 2 件の高度の TEAE（投与方法 B：腹痛ＮＯ

Ｓ、追跡調査期間：上腹部痛）が発現した。すべての TEAE は、試験終了時までに消失した（N01080 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

死亡及び SAE は認められなかった。1 例が、OC を BRV と併用投与した時、AE（中等度の蕁麻疹ＮＯＳ及び高度のそう痒症）のため試験を中止した（N01080 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

表 5.10-10　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Treatment A: ucb 34714 + OC (N=24)	Treatment B: OC (N=24)	Follow-up [a]: OC (N=23)
Total number of AEs	199	23	39
Number (%) of subjects with at least one AE	24 (100%)	14 (58.3%)	17 (73.9%)
Number (%) of subjects with AEs that led to study drug discontinuation	1 (4.2%)	0	0
Number (%) of subjects with drug-related AEs [b]	24 (100%)	2 (8.3%)	4 (17.4%)
Number (%) of subjects with AEs with severe intensity	4 (16.7%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)

(a) Subject No. [redacted] was withdrawn from the trial and discharged, no Follow-up period was recorded.
(b) Treatment-emergent related adverse event: AE judged as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

5.10.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）又は追跡調査期間のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 5.10-11 に示した。

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 24 例全例に TEAE が発現した（表 5.10-10）。最もよくみられた TEAE は、浮動性めまい［17 例（70.8%）］であり、次いで頭痛［15 例（62.5%）］、悪心［14 例（58.3%）］及び疲労［10 例（41.7%）］であった。投与方法 B（OC 単独投与）では 24 例中 14 例（58.3%）に TEAE が発現した（表 5.10-10）。最もよくみられた TEAE は、頭痛［8 例（33.3%）］であった。追跡調査期間では 23 例中 17 例（73.9%）に TEAE が発現した。最もよくみられた TEAE は、頭痛［7 例（30.4%）］であり、次いで月経困難症［4 例（17.4%）］であった。

表 5.10-11　投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）又は追跡調査期間のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred term	Treatment A: ucb 34714 + OC (N=24)	Treatment B: OC (N=24)	Follow-up [a]: OC (N=23)
胃腸障害			
腹部不快感	2 (8.3%)	0	0
腹痛ＮＯＳ	4 (16.7%)	2 (8.3%)	0
上腹部痛	5 (20.8%)	0	3 (13.0%)
歯肉出血	2 (8.3%)	0	1 (4.3%)
悪心	14 (58.3%)	1 (4.2%)	3 (13.0%)
嘔吐ＮＯＳ	2 (8.3%)	0	1 (4.3%)
全身障害および投与局所様態			
疲労	10 (41.7%)	0	1 (4.3%)
歩行異常	3 (12.5%)	0	0
注射部位挫傷	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (8.3%)	2 (8.3%)	2 (8.7%)

Primary System Organ Class Preferred term	Treatment A: ucb 34714 + OC (N=24)	Treatment B: OC (N=24)	Follow-up [(a)]: OC (N=23)
代謝および栄養障害			
食欲不振	2 (8.3%)	0	0
食欲減退ＮＯＳ	4 (16.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	2 (8.3%)	0	0
筋痙攣	0	0	2 (8.7%)
頚部痛	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)
四肢痛	2 (8.3%)	0	0
神経系障害			
注意力障害	2 (8.3%)	0	0
浮動性めまい	17 (70.8%)	0	0
体位性めまい	4 (16.7%)	0	0
頭痛	15 (62.5%)	8 (33.3%)	7 (30.4%)
傾眠	3 (12.5%)	0	0
精神障害			
多幸気分	2 (8.3%)	0	0
易刺激性	2 (8.3%)	0	0
気分動揺	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0
生殖系および乳房障害			
月経困難症	4 (16.7%)	1 (4.2%)	4 (17.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	3 (12.5%)	0	0
鼻閉	3 (12.5%)	0	1 (4.3%)
咽喉頭疼痛	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.3%)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	2 (8.3%)	0	0
そう痒症	3 (12.5%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 6.0
(a) Subject No. [redacted] was withdrawn from the trial and discharged, no Follow-up period was recorded.
Source: Table 14.3.1:2

5.10.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）又は追跡調査期間のいずれかで 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 5.10-12 に示した。

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）で発現した TEAE のうち、ほとんどが治験薬と関連ありと判断された。投与方法 B（OC 単独投与）で 2 例に発現した TEAE（頭痛及び気分動揺）及び追跡調査期間で 4 例に発現した TEAE（頭痛、月経困難症、不正子宮出血及び斑状丘疹状皮疹）が、治験薬と関連ありと判断された。

表 5.10-12　投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）又は追跡調査期間のいずれかで 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred term	Treatment A: ucb 34714 + OC (N=24)	Treatment B: OC (N=24)	Follow-up [(a)]: OC (N=23)
胃腸障害			
腹部不快感	2 (8.3%)	0	0
腹痛ＮＯＳ	3 (12.5%)	0	0
上腹部痛	3 (12.5%)	0	0
悪心	14 (58.3%)	0	0
嘔吐ＮＯＳ	2 (8.3%)	0	0
全身障害および投与局所様態			
疲労	10 (41.7%)	0	0
歩行異常	3 (12.5%)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲不振	2 (8.3%)	0	0
食欲減退ＮＯＳ	4 (16.7%)	0	0
神経系障害			
注意力障害	2 (8.3%)	0	0
浮動性めまい	17 (70.8%)	0	0
体位性めまい	4 (16.7%)	0	0
頭痛	15 (62.5%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)
傾眠	3 (12.5%)	0	0
精神障害			
多幸気分	2 (8.3%)	0	0
易刺激性	2 (8.3%)	0	0
気分動揺	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0
生殖系および乳房障害			
月経困難症	3 (12.5%)	0	1 (4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	2 (8.3%)	0	0
咽喉頭疼痛	2 (8.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	3 (12.5%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 6.0
(a) Subject No [redacted] was withdrawn from the trial and discharged, no Follow-up period was recorded.
Treatment-emergent related adverse event: AE judged as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:4

5.10.6.2.4　重症度別の有害事象

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 24 例中 12 例に中等度の TEAE が発現した。2 例以上に発現した中等度の TEAE は、頭痛［3 例（12.5%）］、嘔吐ＮＯＳ［2 例（8.3%）］及び月経困難症［2 例（8.3%）］であった。4 例に高度の TEAE（頭痛、月経困難症、寝汗及びそう痒症）が発現し、寝汗を除くすべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された。投与方法 B（OC 単独投与）では 24 例中 3 例に中等度の TEAE が発現した。2 例以上に発現した中等度の TEAE は、頭痛［3 例（12.5%）］であった。追跡調査期間では 23 例中 7 例に中等度の TEAE が発現した。2 例以上に発現した中等度の TEAE は、月経困難症［2 例（8.7%）］であった。投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間で、1 例に 2 件の高度の TEAE（投与方法 B：腹痛ＮＯＳ、追跡調査期間：上腹部痛）が発現した。これらの TEAE は、治験薬と関連なしと判断された（N01080 試験 CSR Table 14.3.1:3、Listing 16.2.7:1）。

5.10.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01080 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.10.6.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01080 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.10.6.2.7 試験中止に至った有害事象

1 例は、OC と BRV の併用投与後に AE（蕁麻疹ＮＯＳ及びそう痒症）を発現したため、初回投与から 4 日後に試験を中止した（N01080 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.10.6.2.8 その他の安全性評価項目

5.10.6.2.8.1 臨床検査値

全体として、臨床検査値の平均値は基準範囲内であり、2 つの投与期間のいずれでも安定していた（N01080 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:2）。また、血液生化学検査及び血液学的検査のシフトテーブルから、ほとんどの被験者で多数の検査値が基準範囲内であったことが示された（N01080 試験 CSR Table 14.3.4:5、Table 14.3.4:6）。

投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 3 例に臨床的に重要な臨床検査値の異常値（トランスアミナーゼ高値が 1 例、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び平均赤血球容積の低値が 1 例、乳酸脱水素酵素高値が 1 例）が認められ、投与方法 B（OC 単独投与）では 2 例に臨床的に重要な臨床検査値の異常値（トランスアミナーゼ高値が 1 例、白血球数及び好中球数の低値が 1 例）が認められた（N01080 試験 CSR Listing 14.3.4:1）。

5.10.6.2.8.2 バイタルサイン

OC を BRV と併用投与した時、仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値が、ベースラインからわずかに低下したが（20mmHg 以下）、臨床的に重要でないと判断された（N01080 試験 CSR Table 14.3.5:2）。OC を BRV と併用投与し、起立性低血圧を評価した 16 例中 12 例に、Day 1～21 に測定可能で無症状の起立性低血圧が認められた（N01080 試験 CSR Listing 16.2.9:3）。

5.10.6.2.8.3 心電図

ECG 異常はほとんどが洞性不整脈であり、臨床的に重要と判断されず、治験薬の投与による影響ではないことが示唆された。OC を BRV と併用投与した時、QTc 延長（60msec 超）は認められなかった。試験終了時に、QTcB が 475msec であった 1 例が認められたが、この 1 例以外に QTc が 470msec を超えた被験者はいなかった（N01080 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

5.10.6.2.8.4 身体所見

スクリーニング時と比較して、試験終了来院時の身体所見に変化は認められなかった。

5.10.6.2.8.5 出血パターン

試験期間中に点状出血や出血が認められた被験者は、投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間と比較して投与方法 A（OC と BRV の併用投与）の最初の 2 日間に多かった。中間期出血が認められた被験者は、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間で同程度であった（N01080 試験 CSR Table 14.3.7:1）。投与方法 A（OC と BRV の併用投与）では 1 例に異常な出血パターンが認められ、軽度の AE（出血時間異常）とされた。BRV との因果関係は「どちらともいえない」と判断された。追跡調査期間では 1 例に持続性の小出血が認められ、軽度の AE（不正子宮出血）とされた。BRV との因果関係は「どちらともいえない」と判断された（N01080 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.10.7 結論

本試験で対象とした被験者集団（妊孕性のある非喫煙の健康女性被験者 24 例）に BRV 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した時、低用量 OC（EES 30μg 及び LVN 150μg）のエストロゲン成分及びプロゲスチン成分への曝露の減少が示されたが、試験期間中に排卵は起こらなかった。中間期出血の発現は、投与方法 A（OC と BRV の併用投与）、投与方法 B（OC 単独投与）及び追跡調査期間で同程度であったが、月経出血の延長が投与方法 A（OC と BRV の併用投与）でより高頻度に認められた。

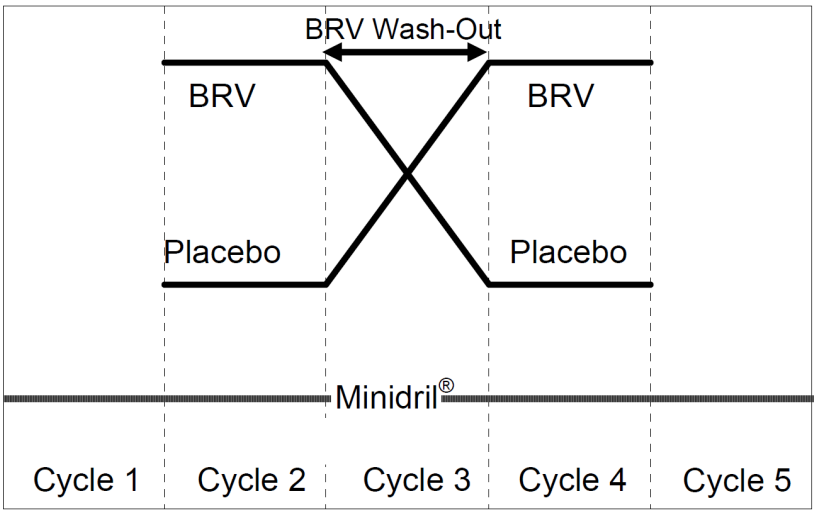
以上のことから、BRV は低用量 OC の避妊効果を損なわないと考えられた。また、本試験で対象とした被験者集団に OC と BRV を併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が示された。

5.11　N01282 試験［健康女性被験者を対象にブリーバラセタム（50mg を 1 日 2 回）と経口避妊薬（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）を投与した時の薬物相互作用を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復経口投与、2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.11：評価資料）

5.11.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.11-1 に示した。

表 5.11-1　試験方法の概略：N01282 試験

項目	内容
標題	健康女性被験者を対象にブリーバラセタム（50mg を 1 日 2 回）と経口避妊薬（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）を投与した時の薬物相互作用を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復経口投与、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　ブリーバラセタム（BRV）が経口避妊薬（OC）［エチニルエストラジオール（EES）30μg 及びレボノルゲストレル（LVN）150μg］の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・　BRV が点状出血／出血に関する毎日のエピソード（患者日誌）に及ぼす影響を評価する ・　OC の併用投与が BRV の PK に及ぼす影響を評価する ・　OC を併用投与した時の BRV の忍容性に関する情報を収集する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、反復経口投与、2 期クロスオーバー
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 サイクル 1 開始前に少なくとも 2 回の月経サイクルで OC を投与した。各サイクルは、21 日間の OC 投与期間と 7 日間の OC 未投与期間で構成された。試験期間中、被験者は 5 回のサイクルを実施した。サイクル 1 をベースラインサイクルとし、すべての被験者に OC（Minidril®）のみを投与した。サイクル 1 終了後にサイクル 2 を実施し、無作為に割り付けられた治験薬（BRV 又は PBO）を OC と併用投与した。サイクル 3 では、OC のみを投与した。サイクル 4 では、サイクル 2 で投与しなかったもう一方の治験薬（BRV 又は PBO）が割り付けられ、OC と併用投与した。サイクル 5 では、OC のみを投与し、その間に点状出血／出血を評価した。

項目		内容
試験方法（続き）		サイクル 2 及び 4 の以下の時点で、EES、LVN 及び BRV の血漿中濃度測定用検体を採取した。 · EES 及び LVN の血漿中濃度：Day 20 の投与前、投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 · BRV の定常状態を評価するための BRV の血漿中トラフ濃度：Day 3、8、14 及び 18 の朝の治験薬投与前 · 血漿中 BRV 濃度：Day 20 の投与前、投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間 · OC 未投与期間（7 日間）の BRV の曝露量変化を評価するための BRV の血漿中トラフ濃度：サイクル 2 及び 4 の Day 29（それぞれサイクル 3 及び 5 の Day 1 に相当）
対象		健康成人女性
被験者数		· 計画例数：28 例 · スクリーニング例数：38 例 · 無作為化例数：28 例 · 完了例数：23 例 · Intention-to-treat（ITT）解析対象集団：28 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：25 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 健康な女性 2) 年齢が 18 歳以上 40 歳以下の者 3) BMI が 18.0～29.0kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： PBO 経口錠（バッチ番号[redacted]） OC（EES 30μg 及び LVN 150μg）： Minidril®（経口錠）（バッチ番号[redacted]、[redacted]） 投与量及び投与方法： 投与スケジュールに従い、サイクル 2 及び 4 の Day 1～21 の朝に BRV と OC を同時に投与した。 · サイクル 2 及び 4 の Day 1～28 の朝夕に、BRV 25mg 経口錠又は PBO 経口錠を 2 錠ずつ投与した · サイクル 1～5 の Day 1～21 の朝に OC（Minidril®）を 1 錠ずつ投与した
試験期間		最長 24 週間 · スクリーニング来院：サイクル 1 の OC 初回投与前 3 週間以内 · サイクル 1（4 週間）：OC 投与サイクル（ベースラインサイクル） · サイクル 2（4 週間）：被験薬又は対照薬投与サイクル · サイクル 3（4 週間）：OC 投与サイクル（wash-out 期間） · サイクル 4（4 週間）：被験薬又は対照薬投与サイクル · サイクル 5（4 週間）：OC 投与サイクル（wash-out 期間） · 試験終了来院：サイクル 5 終了後 1 週間以内
評価項目	PK	· EES 及び LVN の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、C_{min}、AUC_{τ} 及び CL_{ss}/F（Day 20） · BRV の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{τ} 及び CL_{ss}/F（Day 20）、C_{min}（Day 3、8、14、18、20 及び 29）
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値 · バイタルサイン · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · 出血及び点状出血のイベント

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬（BRV 又は PBO）を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PK の評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数については要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 被験者ごとの薬物濃度－時間推移を投与方法［OC 及び BRV の併用投与（OC-BRV 投与）、OC 及び PBO の併用投与（OC-PBO 投与）］別に示し、幾何平均薬物濃度－時間推移も投与方法別に示した。図は片対数プロット及び実数プロットで示した。 薬物濃度を投与方法別及び規定された評価時点別に要約した。PK パラメータを投与方法別に示した。 EES 及び LVN のバイオアベイラビリティを、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与との間で比較した。主要解析は、自然対数に変換した EES 及び LVN の AUC_{τ} 及び C_{max} の統計的推測を含め、幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）を投与方法別に示し、OC-PBO 投与に対する OC-BRV 投与の幾何 LSM の比とその 90% CI を算出した。また、分散分析（ANOVA）の残差に基づく被験者内の CV を算出した。自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形混合効果モデルで推定した LSM の投与方法間（OC-BRV 投与、OC-PBO 投与）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、サイクル、投与順序及び投与方法を固定効果とし、被験者を変量効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（OC-BRV 投与／OC-PBO 投与）の 90% CI を算出した。EES 及び LVN の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80%～125%の生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合に、OC に対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。t_{max} はノンパラメトリック法（Koch 法による 2 期クロスオーバーデザインに適応した Wilcoxon の順位和統計量）に基づき、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与の差の中央値とその 90% CI を算出した。 BRV の血漿中トラフ濃度を図示し、定常状態を評価した。 BRV に及ぼす OC の影響を、朝の血漿中トラフ濃度に反復測定 ANOVA モデルを適用して評価した（Day 14、18 及び 20 と Day 29 の比較）。BRV の血漿中トラフ濃度の比（OC 併用時／OC 非併用時）の 90% CI を算出した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。治験薬初回投与後に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、治験薬の投与中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 臨床検査値、バイタルサイン、出血及び点状出血のイベントを要約統計量で示した。ECG 異常及び身体所見異常を被験者別に一覧表に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	2 医療機関（フランス）
公表文献	Stockis A, Hulhoven R, Astruc B, Watanabe S, Boulton M, Daoust A, et al. Interaction study between brivaracetam and a combination oral contraceptive. In: 28th International Epilepsy Congress Proceedings; Epilepsia. 2009; 50(10):96.
治験実施期間	2007 年 8 月～2008 年 4 月

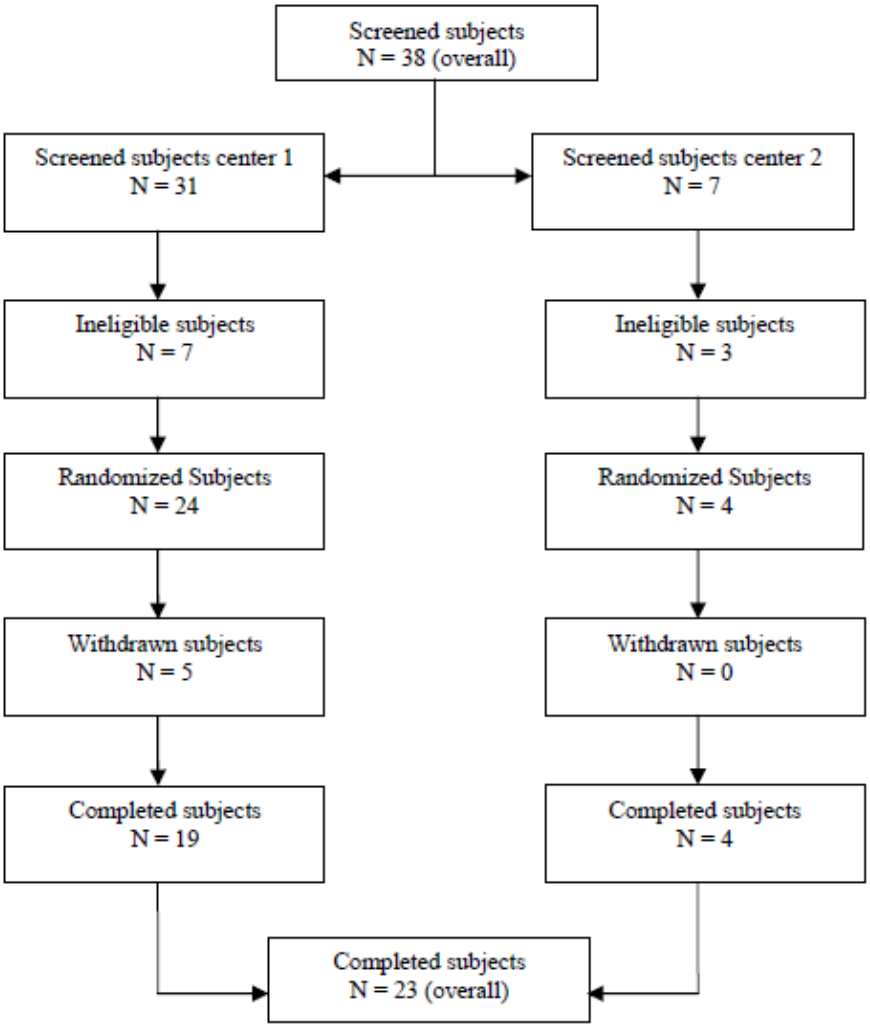
5.11.2 被験者の構成

5.11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.11-1 に示した。

38 例がスクリーニングされた。10 例が無作為化されず（スクリーニング不適格が 7 例、同意撤回が 2 例、その他の理由が 1 例）、28 例が無作為化され、治験薬を投与された（ITT 解析対象集団）。このうち 23 例が試験を完了し、5 例が試験を中止した。中止理由は、AE が 3 例、治験実施計画書からの逸脱が 1 例、同意撤回が 1 例であった。25 例が PPS に含まれた。25 例のうち 2 例は、PPS から部分的に除外された（N01282 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2.1:2、Listing 16.2.3:1）。

図 5.11-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1, Listing 16.2.1:2, Listing 16.2.4:1

5.11.3　被験者背景

5.11.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 5.11-2 に示した。

年齢の平均値（範囲）は 29.08 歳（18.7～39.2 歳）、BMI の平均値（範囲）は 22.65kg/m^2（19.3～27.6kg/m^2）であった。

表 5.11-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Statistics	
Age (years)	Mean (SD) Min – Max	29.08 (5.94) 18.7 – 39.2
Gender Female	 N (%)	 28 (100%)
Race White/Caucasian Black/African-American	 N (%) N (%)	 26 (92.9) 2 (7.1)
Weight (kg)	Mean (SD) Min – Max	62.03 (6.63) 52.0 – 77.5
Height (cm)	Mean (SD) Min – Max	165.45 (5.71) 155.0 – 180.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Min – Max	22.65 (2.04) 19.3 – 27.6
BSA (m^2)	Mean (SD) Min – Max	1.684 (0.105) 1.51 – 1.89

BMI=body mass index; BSA=body surface area; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Source: Table 14.1.2:1

5.11.4　薬物動態

5.11.4.1　血漿中濃度

5.11.4.1.1　血漿中 EES 濃度

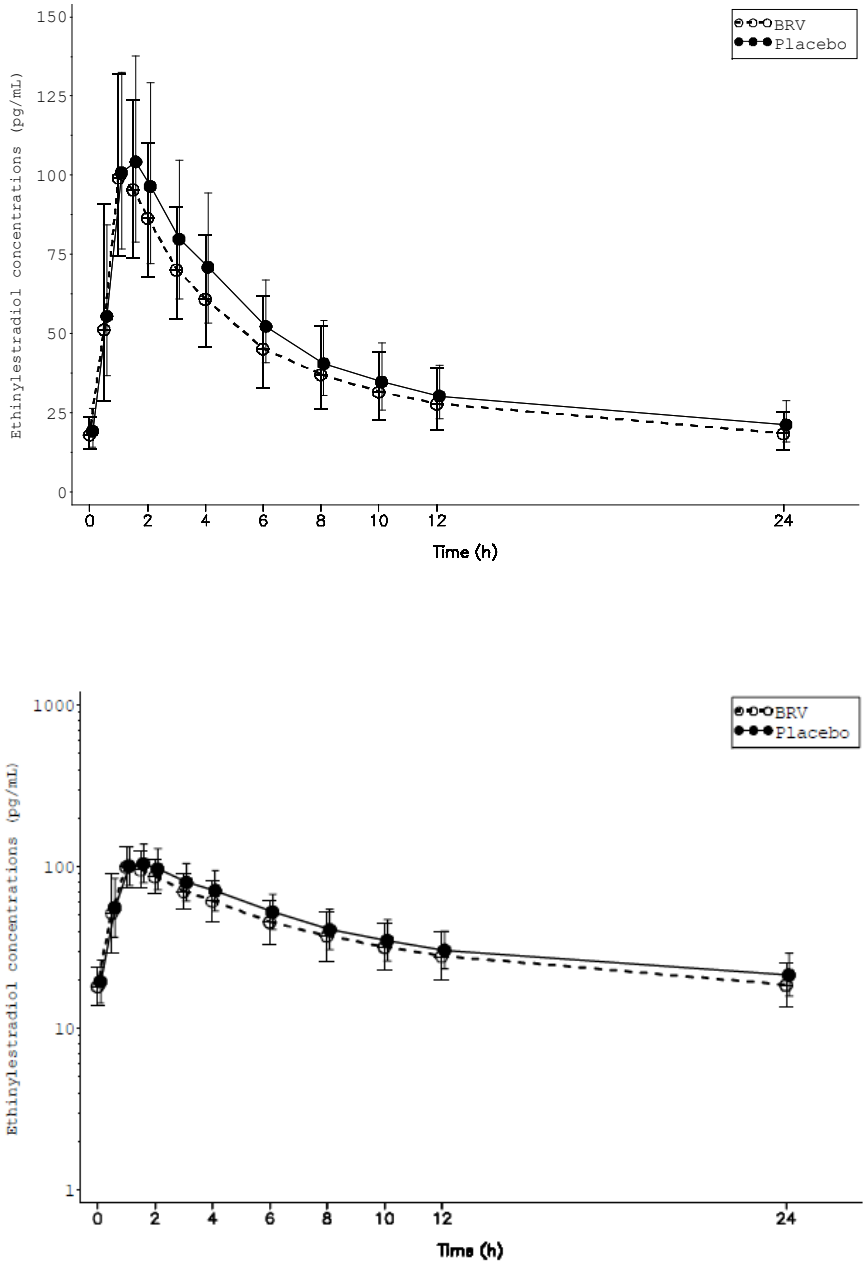
各被験者のサイクル 2 及び 4 の Day 20 の投与前の血漿中 EES 濃度は、OC-BRV 投与で定量下限未満［BLQ（10pg/mL 未満）］～27.7pg/mL の範囲、OC-PBO 投与で BLQ～46.6pg/mL の範囲であった。血漿中 EES 濃度は、OC-BRV 投与では投与後 0.5～2.0 時間（t_{max} の中央値：1.0 時間）に最高に達し（69.9～158pg/mL）、OC-PBO 投与では投与後 1.0～2.0 時間（t_{max} の中央値：1.5 時間）に最高に達した（70.9～184pg/mL）。その後、双指数関数的に低下した。投与 24 時間後の血漿中 EES 濃度は、OC-BRV 投与で BLQ～41.0pg/mL の範囲、OC-PBO 投与で BLQ～42.4pg/mL の範囲であり、投与前の濃度と同程度であった。評価時点ごとの血漿中 EES 濃度の被験者間のばらつきは 24.5%～62.1%であった（N01282 試験 CSR Table 14.2.1:1、Table 14.2.2:1）。

OC-BRV 投与及び OC-PBO 投与での血漿中 EES 濃度－時間推移（PPS）を図 5.11-2 に示した。

血漿中 EES 濃度推移は、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与で同様であった。

図 5.11-2　OC-BRV 投与及び OC-PBO 投与での血漿中 EES 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（24 例、PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

5.11.4.1.2　　血漿中 LVN 濃度

各被験者のサイクル 2 及び 4 の Day 20 の投与前の血漿中 LVN 濃度は、OC-BRV 投与で 0.52～3.68ng/mL の範囲、OC-PBO 投与では 0.77～4.53ng/mL の範囲であった。血漿中 LVN 濃度は、OC-BRV 投与では投与後 0.5～3.0 時間（t_{max} の中央値：1.0 時間）に最高に達し（2.78～9.52ng/mL）、OC-PBO 投与では投与後 0.5～2.0 時間（t_{max} の中央値：1.0 時間）に最高に達した（3.09～10.9ng/mL）。その後、双指数関数的に低下した。投与 24 時間後の血漿中 LVN 濃度は、OC-BRV 投与で 0.50～3.82ng/mL の範囲、OC-PBO 投与で 0.66～4.49ng/mL の範囲であり、投与前の濃度と同

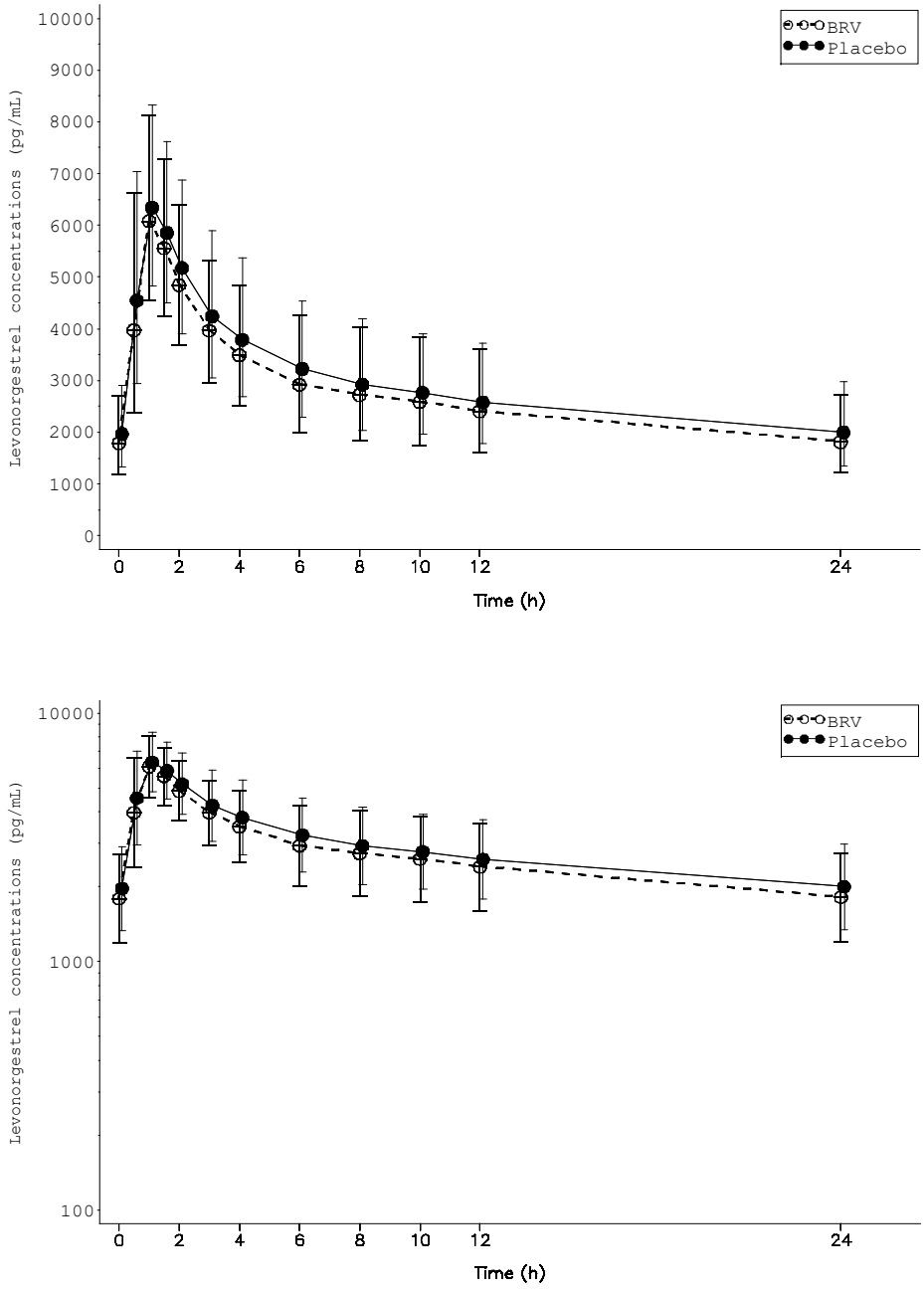
程度であった。評価時点ごとの血漿中 LVN 濃度の被験者間のばらつきは 31.6%～42.4%であった（N01282 試験 CSR Table 14.2.1:2、Table 14.2.2:2）。

OC-BRV 投与及び OC-PBO 投与での血漿中 LVN 濃度－時間推移（PPS）を図 5.11-3 に示した。

血漿中 LVN 濃度推移は、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与で同様であった。

図 5.11-3　OC-BRV 投与及び OC-PBO 投与での血漿中 LVN 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（24 例、PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



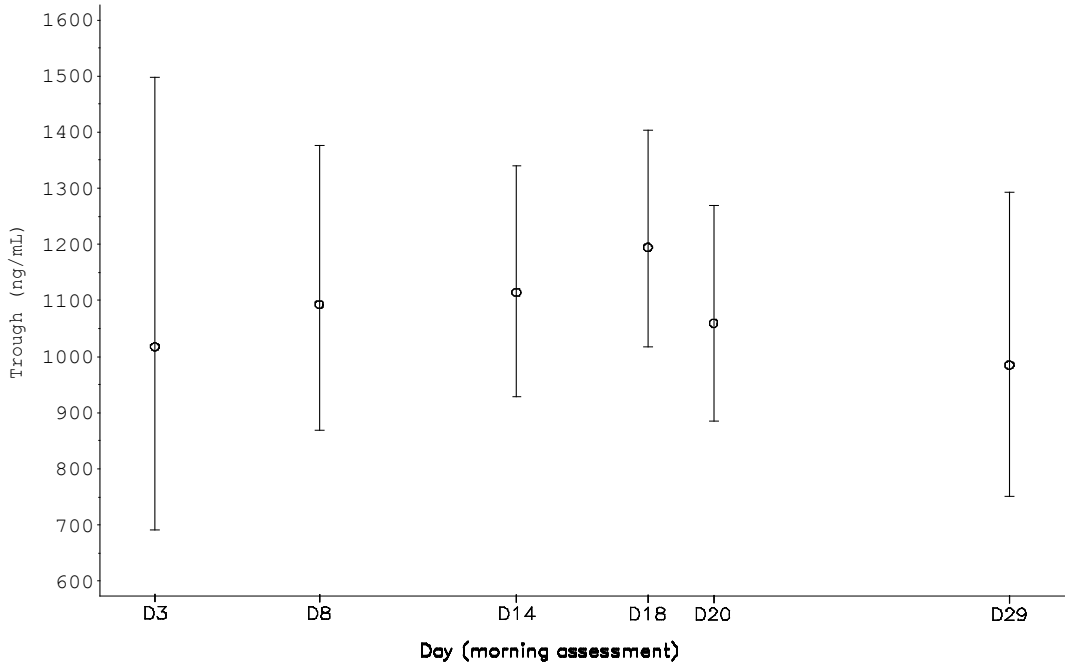
Source: Figure 14.2.1:6

5.11.4.1.3　血漿中 BRV 濃度

評価時点ごとの BRV の血漿中トラフ濃度（PPS）を図 5.11-4 に示した。

朝の BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、各評価時点で同程度であった（Day 3 で 1018ng/mL、Day 8 で 1093ng/mL、Day 14 で 1115ng/mL、Day 18 で 1195ng/mL、Day 20 で 1060ng/mL、Day 29 で 985ng/mL）（N01282 試験 CSR Table 14.2.1:3）。

図 5.11-4　評価時点ごとの BRV の血漿中トラフ濃度（幾何平均値±SD）（PPS）



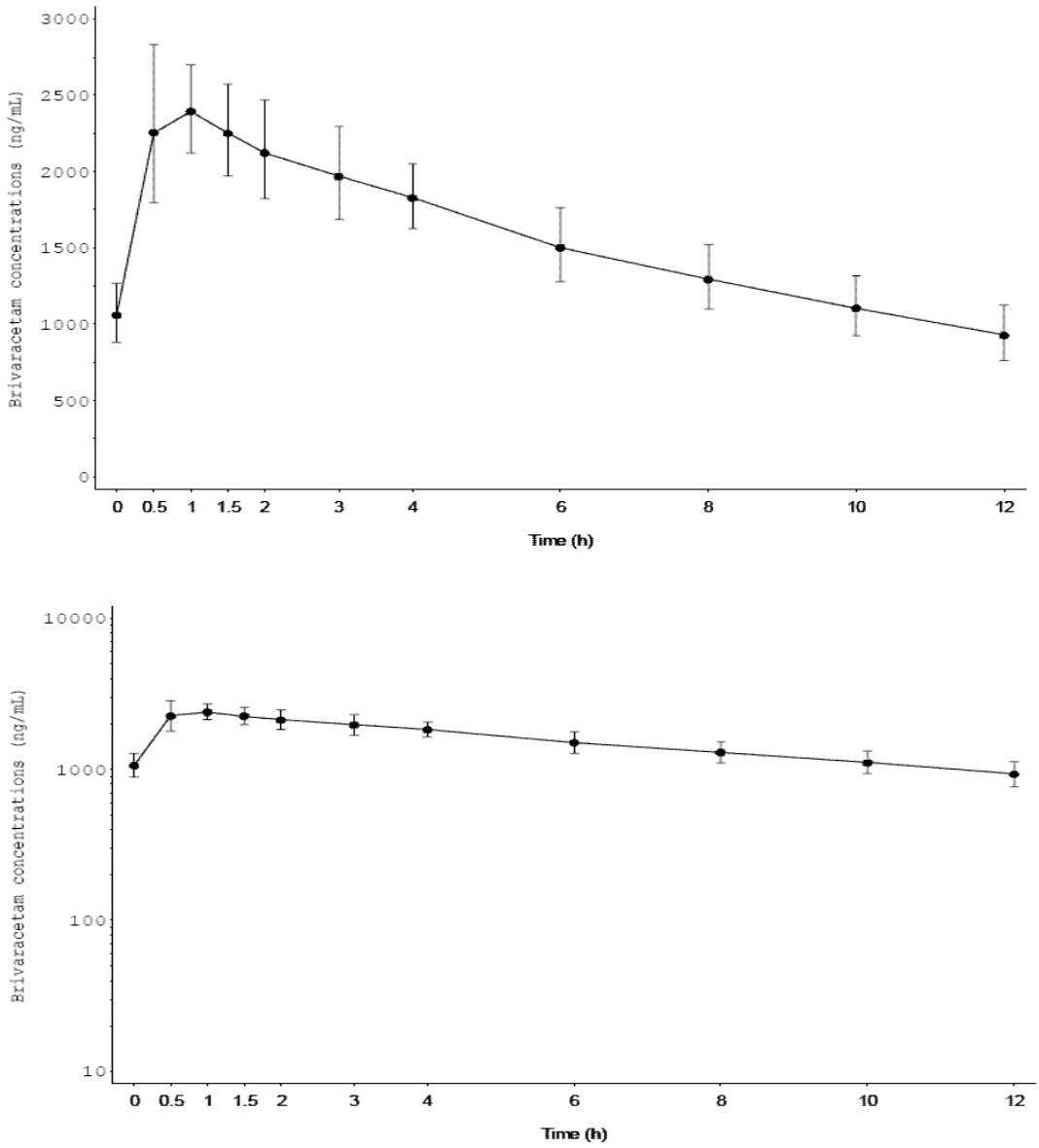
Source: Figure 14.2.1:14

OC-BRV 投与での Day 20 の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 5.11-5 に示した。

血漿中 BRV 濃度は、投与後 0.5～2.0 時間（t_{max} の中央値：1.0 時間）に最高に達した（1906～3622ng/mL）。Day 20 の評価時点ごとの血漿中 BRV 濃度の被験者間のばらつきは 11.6%～23.1%であった（N01282 試験 CSR Table 14.2.1:3）。

図 5.11-5　OC-BRV 投与での Day 20 の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（24 例、PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:11

5.11.4.2　薬物動態パラメータ

5.11.4.2.1　EES 及び LVN の薬物動態パラメータ

OC-BRV 投与及び OC-PBO 投与での EES 及び LVN の PK パラメータ（PPS）を表 5.11-3 に示した。

EES 及び LVN の PK パラメータは、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与で同程度であった。

OC-BRV 投与の EES 及び LVN の CL_{ss}/F（mL/min/kg）は、OC-PBO 投与に比べてそれぞれ 10%及び 7.5%増加した。それに伴い、OC-BRV 投与の EES 及び LVN の AUC_{τ}は、OC-PBO 投与に比べて減少した。

EES の PK パラメータの被験者間のばらつきは 27%～33%であり、LVN の PK パラメータの被験者間のばらつきは 27%～43%であった。

表 5.11-3 EES 及び LVN の PK パラメータ（PPS）

Parameter (unit)	Geometric mean (CV%)			
	EES		LVN	
	PBO N=24	BRV N=24	PBO N=24	BRV N=24
C_{max} (EES: pg/mL) (LVN: ng/mL)	110 (27.5)	104 (27.5)	6.52 (27.1)	6.20 (29.1)
AUC_{τ} (EES: pg·h/mL) (LVN: ng·h/mL)	986 (26.8)	890 (27.6)	70.6 (34.8)	65.4 (36.6)
C_{min} (EES: pg/mL) (LVN: ng/mL)	<18.5 (32.6) [(a)]	<16.3 (31.4)	1.92 (42.3)	1.74 (43.2)
CL_{ss}/F (mL/min)	507 (26.8)	562 (27.6)	35.4 (34.8)	38.2 (36.7)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	8.23 (29.8)	9.06 (31.5)	0.574 (36.5)	0.617 (38.1)
	Median (range)			
t_{max} (h)	1.5 (1.0 – 2.0)	1.0 (0.5 – 2.0)	1.0 (0.5 – 2.0)	1.0 (0.5 – 3.0)

BLQ=below limit of quantification; BRV=brivaracetam; CV%=coefficient of variation; EES=ethinylestradiol; LEV=levonorgestrel; LOQ=limit of quantification; PBO=placebo; PK=pharmacokinetics; PP=Per protocol
(a) Mean values: BLQ values were replaced by LOQ value (10 pg/mL)
Source: Table 14.2.2:1 and Table 14.2.2:2

5.11.4.2.2 BRV の薬物動態パラメータ

BRV の PK パラメータ（PPS）を表 5.11-4 に示した。

BRV の PK パラメータの被験者間のばらつきは、AUC_{τ}及び CL_{ss}/F で 13.6%、C_{max} で 14.1%、C_{min} で 20.7%であった。

表 5.11-4 BRV の PK パラメータ（PPS）

Parameter (unit)	Geometric mean (CV%) N=24
C_{max} (µg/mL)	2.55 (14.1)
AUC_{τ} (µg·h/mL)	18.8 (13.6)
C_{min} (µg/mL)	0.936 (20.7)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	0.715 (13.6)
	Median (range)
t_{max} (h)	1.0 (0.5 – 2.0)

CV%=coefficient of variation; PK=pharmacokinetics; PP=Per protocol
Source: Table 14.2.2:3

5.11.4.3 BRV が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響

EES 及び LVN の AUC_{τ}、C_{max}及び t_{max}について、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与との対比較を実施し、生物学的同等性を評価した。EES 及び LVN のバイオアベイラビリティを PK パラメータで比較した結果（PPS）を表 5.11-5 に示した。

EES 及び LVN の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI は、いずれも事前に規定した 80%～125%の標準的な生物学的同等性の範囲に完全に含まれたことから、OC に対する BRV の PK 相互作用はないと結論づけることができた。

EES では、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与の t_{max} の差は統計学的に有意であった。LVN では、OC-BRV 投与と OC-PBO 投与の t_{max} の差は統計学的に有意ではなかった。

表 5.11-5 EES 及び LVN の PK パラメータの生物学的同等性解析（PPS）

Oral contraceptive	Parameters (units)	Reference [a] OC with PBO	Test [a] OC with BRV	CV [b] (%)	Reference versus Test [c]	
					Point Estimate	90% CI
Ethinylestradiol	AUC_{τ} (pg·h/mL)	989 (889; 1100)	893 (803; 994)	9.95	90.3	85.9; 95.0
	C_{max} (pg/mL)	110 (98.4; 123)	105 (94.3; 118)	16.1	95.8	88.4; 104
	t_{max} (h)	1.50 (1.00; 2.00)	1.00 (0.50; 2.00)	NA	−0.29	−0.50; −0.25
Levonorgestrel	AUC_{τ} (ng·h/mL)	70.8 (61.8; 81.0)	65.3 (57.1; 74.7)	9.91	92.3	87.8; 97.0
	C_{max} (ng/mL)	6.53 (5.86; 7.29)	6.20 (5.56; 6.92)	9.06	94.9	90.7; 99.4
	t_{max} (h)	1.00 (0.50; 2.00)	1.00 (0.50; 3.00)	NA	0.00	−0.25; 0.00

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; CV%=coefficient of variance; NA=not applicable; OC=oral contraceptive; PBO=placebo; PP=Per protocol
(a) Geometric least squares means (95% CI); for t_{max}: median (range)
(b) Intra-subject variability
(c) Ratio of least squares means (%) and 90% CI derived from ANOVA
Source: Table 14.2.2:4 and Table 14.2.2:5

5.11.4.4 経口避妊薬との併用投与が BRV の薬物動態に及ぼす影響（探索的目的）

Day 14 及び 20（OC 併用時）と Day 29（7 日間の OC 非併用期間後）の BRV の血漿中トラフ濃度を ANOVA モデルで比較した結果（PPS）を表 5.11-6 に示した。

Day 14 及び 20 の BRV の血漿中トラフ濃度は Day 29 の BRV の血漿中トラフ濃度と同程度であり、Day 29 の血漿中トラフ濃度に対する Day 14 及び 20 の血漿中トラフ濃度の比の 90% CI は 80%～125%の範囲に完全に含まれた。

表 5.11-6 Day 14、20 及び 29 の BRV の血漿中トラフ濃度（ANOVA モデル）（PPS）

Parameter [unit]	Reference [a] 50mg BRV bid (Day 29)	Test [a] 50mg BRV bid with OC (average of Day 14 and Day 20)	Test/ Reference [b]
C_{min} [ng/mL] (range)	992 (875 – 1123)	1094 (1019 – 1175)	110 (101 – 120)

ANOVA=analysis of variance; bid=twice daily; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LSM=least square means; OC=oral contraceptive; PP=Per protocol
(a) Geometric LSM (95% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test/Reference geometric LSM ratio (%) derived from ANOVA
Source: Section 16.1.9.5 Add 6

更に、Day 20（OC 併用時）と Day 29（7 日間の OC 非併用期間後）の BRV の血漿中トラフ濃度を ANOVA モデルで比較した結果（PPS）を表 5.11-7 に示した。

Day 20 と Day 29 の BRV の血漿中トラフ濃度に差は認められなかった。

表 5.11-7 Day 20 及び 29 の BRV の血漿中トラフ濃度（ANOVA モデル）（PPS）

Parameter [unit]	Reference [a] 50mg BRV bid (Day 29)	Test [a] 50mg BRV bid with OC (Day 20)	Test/ Reference [b]
Trough [ng/mL] (range)	988 (897 – 1087)	1062 (965 – 1169)	108 (98.2 – 118)

ANOVA=analysis of variance; bid=twice daily; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LSM=least square means; OC=oral contraceptive; PP=Per protocol
(a) Geometric LSM (95% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test/Reference geometric LSM ratio (%) derived from ANOVA
Source: Section 16.1.9.5 Add 4

5.11.5 安全性

5.11.5.1 曝露状況

PPS では、23 例が無作為化された投与順序に従ってサイクル 2 及び 4 で BRV 50mg を 1 日 2 回経口投与した。ITT 解析対象集団では、5 例が試験を中止した。

OC を各サイクルの Day 1～21 に 1 日 1 回経口投与した。

5.11.5.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

5.11.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 5.11-8 に示した。

TEAE は全体で 105 件発現した。その内訳は、ベースライン OC 投与で 18 件、OC-BRV 投与で 53 件、OC-PBO 投与で 26 件、OC-BRV 投与後及び OC-PBO 投与後の wash-out 期間で合計 8 件であった。OC-BRV 投与の TEAE の発現割合（64.0%）は、OC-PBO 投与の TEAE の発現割合（40.7%）よりも高かった。高度な TEAE は 2 例に認められた。死亡及び SAE は認められなかった（N01282 試験 CSR Table 14.3.2:1）。治験薬の投与中止に至った TEAE は、OC-PBO 投与後の wash-out 期間で 1 例、OC-BRV 投与で 1 例、OC-PBO 投与で 1 例に認められた。

すべての TEAE は試験終了時までに消失した。

表 5.11-8　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Cycle 1	Cycle 2 and Cycle 4		Cycle 3 and Cycle 5	
	None (N=28)	BRV (N=25)	PBO (N=27)	Wash-out period preceded by BRV (N=24)	Wash-out period preceded by PBO (N=24)
Total number of AEs	18	53	26	4	4
	n (%)				
Subjects with at least one AE	12 (42.9)	16 (64.0)	11 (40.7)	4 (16.7)	4 (16.7)
Subjects with AEs that lead to permanently study drug discontinuation	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	0 (0.0)	13 (52.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
Subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with drug-related SAEs [(a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam, ITT=intention-to-treat; N=number of subjects; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
%: denominator = N of subjects by Treatment
(a) Drug-related AEs are described by the Investigator as possibly, probably, or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

5.11.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかのサイクル及び投与方法で 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 5.11-9 に示した。

OC-BRV 投与でよくみられた TEAE は、浮動性めまい（40.0%）、傾眠（28.0%）、頭痛（24.0%）及び無力症（20.0%）であった。これらの TEAE の発現割合は OC-PBO 投与では低く、浮動性めまいが 0%、傾眠が 3.7%、頭痛が 11.1%、無力症が 3.7%であった。ベースライン OC 投与での頭痛の発現割合は 25.0%であり、OC-BRV 投与と同程度であった。

表 5.11-9　いずれかのサイクル及び投与方法で 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

	Cycle 1	Cycle 2 and Cycle 4		Cycle 3 and Cycle 5	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term	OC (N=28) n (%)	BRV/OC (N=25) n (%)	PBO/OC (N=27) n (%)	Wash-out period preceded by BRV (N=24) n (%)	Wash-out period preceded by PBO (N=24) n (%)
Number of subjects with at least one Treatment-Emergent Adverse Event	12 (42.9)	16 (64.0)	11 (40.7)	4 (16.7)	4 (16.7)
感染症および寄生虫症	4 (14.3)	5 (20.0)	4 (14.8)	2 (8.3)	1 (4.2)
鼻咽頭炎	4 (14.3)	3 (12.0)	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	7 (25.0)	14 (56.0)	4 (14.8)	1 (4.2)	2 (8.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	10 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	7 (25.0)	6 (24.0)	3 (11.1)	1 (4.2)	2 (8.3)
傾眠	0 (0.0)	7 (28.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (10.7)	2 (8.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	5 (20.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver. 9.0
BRV=brivaracetam; ITT=intention-to-treat; N=number of subjects treated; OC=oral contraceptive; PBO=placebo; PSOC=Primary System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event
n (%) = denominator = N of subjects by Treatment
Source: Table 14.3.1:2

5.11.5.2.3　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 TEAE の発現割合は、OC-BRV 投与で 52.0%（13/25 例）、OC-PBO 投与で 11.1%（3/27 例）であった。OC-BRV 投与で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、浮動性めまい［10 例（40.0%）］、傾眠［7 例（28.0%）］、無力症［5 例（20.0%）］、頭痛［4 例（16.0%）］であった。OC-PBO 投与で治験薬と関連ありと判断された TEAE は、いずれも 1 例のみの発現であった（N01282 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

5.11.5.2.4　重症度別の有害事象

2 件の高度な TEAE（関節捻挫、直腸出血）を除き、TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。関節捻挫は OC-PBO 投与の 1 例に発現し、直腸出血は OC-PBO 投与後の wash-out 期間の 1 例に発現した。治験責任医師は、治験薬との因果関係をそれぞれ「関連なし」、「おそらく関連なし」と判断した（N01282 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.11.5.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01282 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.11.5.2.6　重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01282 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.11.5.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った AE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 5.11-10 に示した。

治験薬の投与中止に至った AE は 3 例に発現し、OC-PBO 投与後の wash-out 期間で 1 例、OC-BRV 投与で 1 例、OC-PBO 投与で 1 例に発現した。

表 5.11-10　治験薬の投与中止に至った AE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject/ Age/Race	Treatment	Primary System organ class Preferred Term Verbatim	Relationship to study drug/ Pattern/Severity/ Action	Outcome	SAE
[redacted]/ 2[redacted].4/C	Preceded by PBO	胃腸障害 直腸出血 直腸出血	Unlikely/ Intermittent/Severe/ Study drug permanent stop	Recovery	No
[redacted]/ 3[redacted].9/C	BRV	全身障害および投与局所様態 無力症 無力症	Probable/ Continuous/Moderate/ Study drug permanent stop	Recovery	No
	BRV	神経系障害 浮動性めまい 浮動性めまい	Probable/ Continuous/Moderate/ Study drug permanent stop	Recovery	No
[redacted]/ 2[redacted].8/C	PBO	傷害、中毒および処置合併症 関節捻挫 右足首関節捻挫	None/ Continuous/Severe/ Study drug permanent stop	Recovery	No

事象名：MedDRA ver. 9.0
AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=intention-to-treat; PBO=Placebo; SAE=serious adverse event
C=Caucasian
Source: Table 14.3.2:1

5.11.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.11.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査では、スクリーニング時と各評価時期との間に臨床的に重要な変化は認められなかった。一部の被験者でスクリーニング時、各評価時期（サイクル 2 及び 4 の Day 21）、試験終了時に、基準範囲外の結果が認められたが、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01282 試験 CSR Table 14.3.4:5）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、スクリーニング時と各評価時期との間に臨床的に重要な変化は認められなかった。一部の被験者でスクリーニング時、各評価時期（サイクル 2 及び 4 の Day 21）、試験終了時に、基準範囲外の結果が認められたが、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01282 試験 CSR Table 14.3.4:5）。

（3） 尿検査

尿検査では、治験責任医師が臨床的に重要と判断した基準範囲外の結果は認められなかった（N01282 試験 CSR Table 14.3.4:5）。

5.11.5.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインでは、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（N01282 試験 CSR Table 14.3.5:2）。また、臨床的に重要な異常値は認められなかった。

5.11.5.2.8.3 12 誘導心電図

1 例で試験終了時の心拍数が 90bpm を超え、他の 1 例でスクリーニング時に早期心拍が認められた。当該被験者の ECG 異常について、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01282 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

5.11.5.2.8.4 身体所見

身体所見では、異常は認められなかった（N01282 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.11.5.2.8.5 出血及び点状出血パターン

Day 1～21 に点状出血又は出血が 1 日以上認められた被験者数と割合（ITT 解析対象集団）をサイクル及び投与方法別に表 5.11-11 に示した。

サイクル間で、点状出血又は出血の発現割合に差は認められなかった。特に、OC-BRV 投与後と OC-PBO 投与後の wash-out 期間の間で、Day 1～2 の月経出血延長の発現割合に差は認められなかった。

表 5.11-11 Day 1～21 に点状出血又は出血が 1 日以上認められた被験者数と割合（ITT 解析対象集団）

Treatment [(a)] Days	Spotting/Bleeding	Cycle 1 None N=28 n (%)	Cycle 2 and Cycle 4 BRV N=25 n (%)	 PBO N=27 n (%)	Cycle 3 and Cycle 5 Wash-out period preceded by BRV N=24 n (%)	 Wash-out period preceded by PBO N=24 n (%)
Day 1 – Day 21	Yes	7 (25.0)	4 (16.0)	6 (22.2)	4 (16.7)	5 (20.8)
	No	21 (75.0)	20 (80.0)	18 (66.7)	20 (83.3)	19 (79.2)
	Incomplete	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 1 – Day 2	Yes	6 (21.4)	4 (16.0)	5 (18.5)	3 (12.5)	4 (16.7)
	No	22 (78.6)	21 (84.0)	22 (81.5)	21 (87.5)	20 (83.3)
	Incomplete	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 3 – Day 13	Yes	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	27 (96.4)	23 (92.0)	24 (88.9)	24 (100)	24 (100)
	Incomplete	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 14 – Day 21	Yes	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
	No	28 (100)	23 (92.0)	23 (85.2)	23 (95.8)	23 (95.8)
	Incomplete	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

BRV=brivaracetam; ITT=intention-to-treat; PBO=placebo; OC=oral contraceptive
(a) Treatment: BRV = OC with 50mg BRV bid; PBO = OC with PBO bid
N = Number of subjects treated
n (%) = denominator = N of subjects by Treatment
Source: Table 14.3.6:1

Day 1～21 に点状出血又は出血が認められた日数（ITT 解析対象集団）を表 5.11-12 に示した。

OC-BRV 投与と OC-PBO 投与との間、及び OC-BRV 投与後と OC-PBO 投与後の wash-out 期間との間で、点状出血及び出血パターンに大きな差は認められなかった。

表 5.11-12 Day 1～21 に点状出血又は出血が認められた日数（ITT 解析対象集団）

Treatment [(a)] Days	Cycle 1 None N=28	Cycle 2 and Cycle 4 BRV N=25	 PBO N=27	Cycle 3 and Cycle 5 Wash-out period preceded by BRV N=24	 Wash-out period preceded by PBO N=24
Number of subjects evaluable	28	24	24	24	24
Number of spotting / bleeding events per subject (median)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Number of spotting / bleeding events per subject (range)	0 – 6	0 – 5	0 – 2	0 – 2	0 – 2

BRV=brivaracetam; ITT=intention-to-treat; OC=oral contraceptive; PBO=placebo
(a) Treatment: BRV = OC with 50mg BRV bid; PBO = OC with PBO bid
Source: Table 14.3.6:2

5.11.6 結論

健康女性被験者では EES 30μg 及び LVN 150μg を含む OC に対する BRV 50mg の 1 日 2 回投与の PK 相互作用は認められなかった。また、BRV に対する OC の PK 相互作用は認められなかった。

BRV 50mg を 1 日 2 回投与した時の点状出血又は出血の発現割合に PBO との差は認められなかった。

BRV 50mg を 1 日 2 回、並びに EES 30μg 及び LVN 150μg を含む OC を 28 日間（OC は 21 日間）併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

5.12　EP0041 試験［健康男性被験者を対象にブリーバラセタムとエタノールの薬物相互作用を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.12：評価資料）

5.12.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.12-1 に示した。

表 5.12-1　試験方法の概略：EP0041 試験

項目	内容
標題	健康男性被験者を対象にブリーバラセタムとエタノールの薬物相互作用を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　ブリーバラセタム（BRV）がエタノールの精神運動障害作用及び認知機能障害に与える影響を評価する 副次目的： ・　BRV とエタノールの薬物動態（PK）の薬物相互作用を評価する ・　BRV とエタノールを併用投与した時の忍容性及び安全性を評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、単回投与、3 期クロスオーバー
試験方法	Day −21～−1 にスクリーニングを実施した。Day 1 に、以下のスケジュールで治験薬を投与した。 ・　投与方法 A：エタノール静脈内（IV）投与+BRV 錠（エタノール+BRV 投与） ・　投与方法 B：エタノール PBO IV 投与+BRV 錠（エタノール PBO+BRV 投与） ・　投与方法 C：エタノール IV 投与+BRV PBO 錠（エタノール+BRV PBO 投与） エタノール［5%ブドウ糖液にエタノールを添加した 10（w/v）%エタノール溶液］又はエタノール PBO（5%ブドウ糖液）を 5.5 時間かけて IV 投与した（0.5 時間の負荷投与後、呼気中エタノール濃度が 0.6g/L の定常レベルで 5 時間投与）。更に、BRV 200mg 又は BRV PBO を単回経口投与した。 6 つの投与順序は、Williams デザインで定義し、一次持ち越し効果についてバランスが取れた ABC、CAB、BCA、ACB、BAC 及び CBA とした。これらの各投与順序に、3 例を無作為に割り付けた。 各クロスオーバー投与期の Day −1（投与前）の夕方に被験者は医療機関に入院した。Day 1 にエタノール又はエタノール PBO の持続投与を開始した。BRV 又は BRV PBO の投与前 30 分間にエタノール又はエタノール PBO の負荷投与を行い、BRV 又は BRV PBO 投与後 5 時間までエタノール又はエタノール PBO 投与を継続した。最初の 10 分間、エタノールの IV 投与を開始した時の影響をマスクするため、5%グルコースを同じ IV 投与ラインから併用投与した。エタノールの最初の投与速度を体重、身長、年齢及び性別に基づき設定し、体水分量を Watson 推定して、平均エタノール投与速度を最初の 5 分間は約 60g/hr、次の 5 分間は約 45g/hr とした。次に IV 投与速度を、呼気中エタノール濃度（ひいては血中エタノール濃度）が 0.6g/L に維持されるよう調整した。BRV 又は BRV PBO 投与後、約 36 時間観察した。 各クロスオーバー投与期の間に 7～21 日間の wash-out 期間を設けた。3 回目のクロスオーバー投与期の最後の BRV 又は BRV PBO 投与から 6～14 日後に試験終了時の評価を受けた。 BRV の PK 測定用検体を、投与前 5 分、投与後 15、30 及び 60 分、並びに 2～6、8、10、12、24 及び 36 時間に採取した。 エタノールの PK 測定用検体を、投与前 30、15 及び 5 分、投与後 15、30 及び 60 分、並びに 2～6、8 及び 10 時間に採取した。
対象	健康成人男性

項目		内容
被験者数		· 計画例数：18 例 · スクリーニング例数：31 例 · 無作為化例数：18 例 · 安全性解析対象集団（SS）：18 例 · 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：18 例 · 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：18 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 2) BMI が 18～30kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 50mg フィルムコート錠［バッチ番号[redacted]（[redacted]）］ 対照薬： PBO フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 50mg フィルムコート錠 4 錠又は PBO 錠 4 錠を単回経口投与した。
試験期間		最長 77 日間（約 11 週間） · スクリーニング期間：最長 21 日間 · 投与期間：44 日間［最初のクロスオーバー投与期の Day −1 から 3 回目のクロスオーバー投与期の Day 2 まで；wash-out 期間（最長 21 日間）を含む］ · 試験終了来院：3 回目のクロスオーバー投与期の Day 1 の 14 日後まで
評価項目	薬力学（PD）	· 鎮静を評価する衝動性眼球運動（反応時間、最大速度、不正確度） · 注意力及び眼球運動協応を評価するスムーズな追跡眼球運動（目標に対してスムーズな追跡眼球運動を示す時間の割合） · 視覚運動制御及び注意力を評価する適応追跡特性 · 姿勢の安定性を評価する身体の揺れ［前後の揺れ（mm/2min）］ · Bond and Lader 視覚的アナログスケール（VAS）に基づく気分、即応力、落ち着き · アルコール効果の VAS に基づくエタノールに対する主観的な評価 · 記憶力を評価する視覚的言語学習検査（VVLT）で評価したすみやかな単語想起、すみやかな認識、遅延した単語想起、遅延した認識
	PK	· BRV の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$ · エタノールの呼気中濃度、血清中濃度、IV 総曝露量
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PD-PPS：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、PD データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験実施計画書に従って PD パラメータを 1 つ以上算出されたすべての被験者 PK-PPS：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験実施計画書に従って PK パラメータを 1 つ以上算出されたすべての被験者 試験結果を要約統計量で示した。カテゴリカル変数は、カテゴリー別に被験者数及び割合を示した。連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PD： PD-PPS を対象に PD を解析した。 すべての仮説検定で有意水準を両側 0.05 とした。多重性の調整をしなかった。 PD 評価項目について、投与方法、投与期、時点、時点と投与方法の交互作用を固定効果、被験者、投与方法と被験者の交互作用、時点と被験者の交互作用を変量効果、ベースライン値（平均値）を共変量とした混合効果モデル分散分析（ANOVA）で、適宜、対数変換して解析した。Compound Symmetry 共分散構造を各変量効果に対して適用した。Kenward-Roger 法で分母の自由度を推定し、制限付き最尤法でモデルパラメータを推定した。 PK： PK-PPS を対象に PK を解析した。 実際の採血時間を PK パラメータの算出に用いた。 個々の濃度－時間データを被験者及び投与方法ごとに一覧で示し、要約統計量を投与方法ごとに示した。 BRV の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の対数変換値に対するエタノールの影響を、投与方法、投与順序、投与期を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした混合効果モデル ANOVA で解析した。分散共分散構造を用いて、被験者内誤差をモデル化した。Kenward-Roger 法で分母の自由度を推定し、制限付き最尤法でモデルパラメータを推定した。結果を逆対数変換して実数スケールに変換した。 対数変換した $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} について、投与方法 A（エタノール IV 投与+BRV 錠）と投与方法 B（エタノール PBO IV 投与+BRV 錠）の最小二乗平均値（LSM）の比の 90%信頼区間（CI）が 80.00%～125.00%の範囲に完全に含まれる場合に、BRV の生物学的同等性が認められると結論付けた。 エタノール総投与量について、対数変換したうえで、投与方法、投与順序、投与期を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした混合効果モデル ANOVA を行い、投与方法 A と投与方法 C との間の代謝能の違いを評価した。投与方法 C に対する投与方法 A のエタノール総投与量の LSM の比及びその 90% CI を算出した。 エタノールの呼気中及び血清中濃度－時間データについて、対数変換は行わず、投与方法、投与期、時点、時点と投与方法の交互作用を固定効果、被験者、時点と被験者の交互作用、投与方法と被験者の交互作用を変量効果とした混合効果モデル ANOVA を行い、投与方法 A と投与方法 C との間のエタノールの PK の違いを評価した。エタノール濃度の LSM の差とその 95% CI を算出した。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 治験薬投与後に発現又は悪化した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。また、重篤な有害事象（SAE）及び試験中止に至った TEAE を一覧に示した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、要約統計量を投与方法及び時点ごとに算出した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（オランダ）
公表文献	なし
治験実施期間	2012 年 9 月～2012 年 11 月

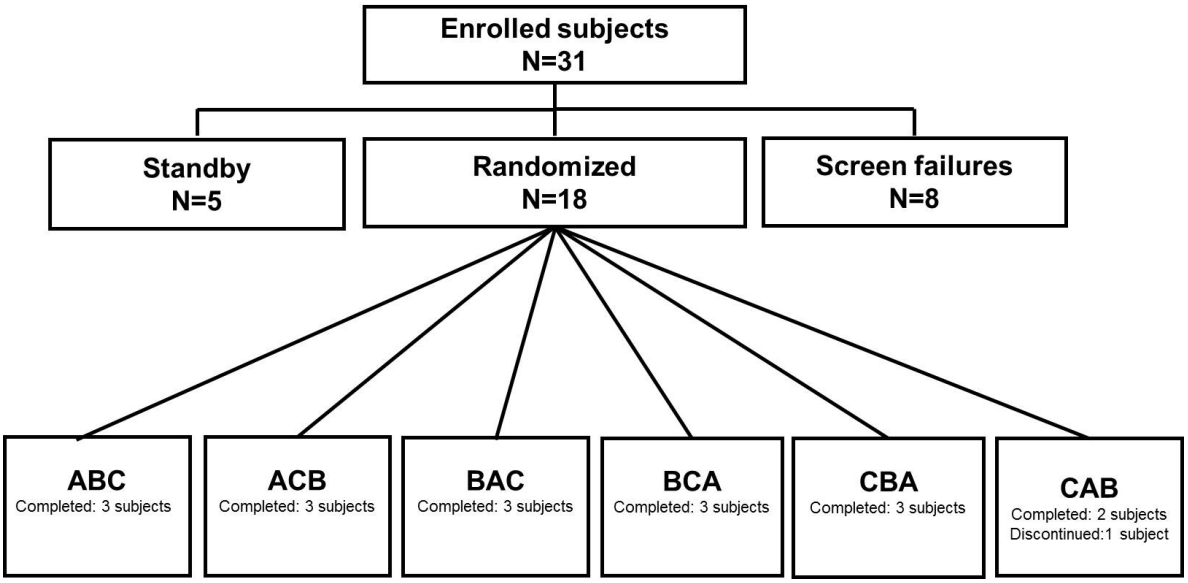
5.12.2 被験者の構成

5.12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.12-1 に示した。

31 例がスクリーニングされた。このうち 13 例が無作為化されず（スクリーニング不適格が 8 例、予備被験者が 5 例）、18 例が無作為化され、17 例が試験を完了した。試験を完了しなかった 1 例は、最初のクロスオーバー投与期（投与方法 C：エタノール+BRV PBO 投与）の終了後に同意撤回して試験を中止した。

図 5.12-1 被験者の内訳



BRV=brivaracetam; PBO=placebo
Note: A=Ethanol+BRV; B=Ethanol PBO+BRV; C=Ethanol+BRV PBO
Data sources: Table 1.1, and Listing 1.2

18 例が SS、PD-PPS 及び PK-PPS に含まれた。投与方法 C（エタノール+BRV PBO 投与）のみを終了して試験を中止した 1 例は、投与方法 A（エタノール+BRV 投与）及び投与方法 B（エタノール PBO+BRV 投与）の解析には含めなかった。更に、原因不明のエタノール濃度の予期しない上昇が認められた 1 例が、投与方法 A（エタノール+BRV 投与）の PK 及び PD 解析から除外された（EP0041 試験 CSR Listing 1.1）。

5.12.3 被験者背景

5.12.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 5.12-2 に示した。

年齢の平均値（SD）は 31.3 歳（8.7 歳）であった。ほとんどの被験者は白人（66.7%）で、ヒスパニック又はラテン系以外（94.4%）であった。体重の平均値（SD）は 81.56kg（11.91kg）、身長の平均値（SD）は 181.21cm（7.22cm）、BMI の平均値（SD）は 24.81kg/m^2（3.16kg/m^2）であった。

表 5.12-2 人口統計学的特性（SS）

Variable	Statistic	All Subjects N=18
Age (years)	Mean (SD)	31.3 (8.7)
	Median	29.0
	Min, max	21, 47
Age (18 to 65 years)	n (%)	18 (100)
Gender (male)	n (%)	18 (100)
Race		
Asian	n (%)	1 (5.6)
Black	n (%)	2 (11.1)
Other/mixed	n (%)	3 (16.7)
White	n (%)	12 (66.7)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	1 (5.6)
Not Hispanic or Latino	n (%)	17 (94.4)
Weight (kg)	Mean (SD)	81.56 (11.91)
	Median	81.25
	Min, max	63.4, 106.5
Height (cm)	Mean (SD)	181.21 (7.22)
	Median	180.65
	Min, max	167.4, 203.6
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.81 (3.16)
	Median	24.70
	Min, max	19.4, 29.9
BMI range		
18 to <25kg/m^2	n (%)	10 (55.6)
25 to <30kg/m^2	n (%)	8 (44.4)

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation, SS=Safety Set
Data source: Table 2.1

5.12.4 薬力学

PD パラメータ（PD-PPS）を表 5.12-3 に示した。

BRV 単独投与（投与方法 B：エタノール PBO+BRV 投与）では、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性にベースラインからの減少が認められ、身体の揺れにベースラインからの増加が認められた。更に、VAS の即応力の評価でベースラインからの減少が認められた。VAS のアルコール効果、落ち着き及び気分の評価ではベースラインからの変化は認められなかった。

エタノール単独投与（投与方法 C：エタノール+BRV PBO 投与）では、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性、VAS の即応力にベースラインからの減少が認められ、身体の揺れ及び VAS のアルコール効果にベースラインからの増加が認められた。

BRV とエタノールの併用投与（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）では、BRV 単独投与（投与方法 B）及びエタノール単独投与（投与方法 C）に比べて、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性、VAS の即応力にベースラインからのより大きな減少が認められ、身体の揺れ及び衝動性眼球運動の反応時間にベースラインからのより大きな増加が認められた。VAS のアルコール効果の増加も認められた。また、VVLT のすみやかな単語想起スコアは全体的に低い値であったが、遅延した単語想起の評価から明らかな追加の影響は認められなかった。

表 5.12-3 PD パラメータ（PD-PPS）

Parameter	LSM				Contrasts Estimate of difference of LSMs (95% CI) p-value			LSM change from Baseline		
	Ethanol + BRV	BRV	Ethanol	Treatment p-value	Ethanol + BRV vs Ethanol	Ethanol + BRV vs BRV	BRV vs Ethanol	Ethanol + BRV	BRV	Ethanol
Saccadic Peak Velocity (deg/sec)	429.1	448.8	461.0	0.0029	−31.9 (−49.1, −14.7) p=0.0008	−19.7 (−37.0, −2.50) p=0.0264	12.16 (−4.72, 29.04) p=0.1508	−71.25	−51.52	−39.36
Saccadic Reaction Time (sec)	0.224	0.209	0.211	0.0022	0.0130 (0.0049, 0.0210) p=0.0032	0.0150 (0.0067, 0.0232) p=0.0011	0.0020 (−0.006, 0.0100) p=0.6015	0.0212	0.0062	0.0083
Saccadic Inaccuracy (%)	6.4	6.1	6.1	0.5071	0.28 (−0.24, 0.81) p=0.2799	0.25 (−0.28, 0.77) p=0.3478	−0.04 (−0.54, 0.47) p=0.8781	0.41	0.17	0.13
Smooth Pursuit (%)	38.1	43.1	42.8	0.0008	−4.74 (−7.43, −2.05) p=0.0012	−5.08 (−7.78, −2.39) p=0.0006	−0.35 (−2.96, 2.27) p=0.7877	−12.21	−7.13	−7.47
Adaptive tracking (%)	21.40	24.61	26.91	<0.0001	−5.51 (−6.55, −4.46) p=<0.0001	−3.20 (−4.28, −2.13) p=<0.0001	2.302 (1.232, 3.372) p=0.0001	−6.825	−3.621	−1.319
Body sway (mm)	468.7	383.9	336.5	<0.0001	39.3% (22.3%, 58.6%) p=<0.0001	22.1% (7.5%, 38.7%) p=0.0035	−12.3% (−22.6%, −0.7%) p=0.0386	78.4%	46.2%	28.1%
VAS Alcohol effect (%)	10.8	2.1	6.0	<0.0001	79.3% (11.4%, 188.5%) p=0.0179	427.0% (225.9%, 752.2%) p=<0.0001	194.0% (84.5%, 368.5%) p=<0.0001	828.3%	76.2%	417.8%
VAS Alertness (mm)	46.1	48.7	48.5	0.0053	−2.35 (−3.96, −0.73) p=0.0061	−2.57 (−4.18, −0.96) p=0.0030	−0.23 (−1.79, 1.34) p=0.7695	−4.03	−1.46	−1.69
VAS Calmness (mm)	53.6	52.0	53.2	0.4012	0.41 (−2.16, 2.99) p=0.7449	1.63 (−0.95, 4.20) p=0.2046	1.22 (−1.26, 3.69) p=0.3208	2.29	0.66	1.88
VAS Mood (mm)	52.6	51.1	52.9	0.2923	−0.32 (−2.91, 2.28) p=0.7969	1.48 (−1.15, 4.11) p=0.2485	1.80 (−0.70, 4.29) p=0.1437	1.05	−0.43	1.37
Delayed word recall correct	6.7	7.9	9.6	0.0405	−2.82 (−4.98, −0.65) p=0.0126	−1.19 (−3.37, 0.98) p=0.2705	1.62 (−0.49, 3.73) p=0.1268	NA	NA	NA
Delayed word recognition correct	22.3	22.6	23.0	0.6582	−0.74 (−2.40, 0.92) p=0.3675	−0.32 (−1.98, 1.34) p=0.6971	0.42 (−1.19, 2.04) p=0.5971	NA	NA	NA
Delayed word recognition RT correct (msec)	981.8	933.0	965.3	0.3361	16.57 (−50.9, 84.01) p=0.6197	48.88 (−19.1, 116.8) p=0.1523	32.31 (−33.5, 98.12) p=0.3241	NA	NA	NA
Word recall correct 1	7.3	7.9	8.7	0.0890	−1.45 (−2.76, −0.15) p=0.0301	−0.63 (−1.94, 0.68) p=0.3348	0.83 (−0.44, 2.10) p=0.1942	NA	NA	NA
Word recall correct 2	10.3	12.5	11.8	0.0244	−1.47 (−3.01, 0.07) p=0.0603	−2.16 (−3.70, −0.61) p=0.0078	−0.69 (−2.18, 0.81) p=0.3565	NA	NA	NA
Word recall correct 3	11.9	14.3	15.0	0.0033	−3.10 (−4.87, −1.33) p=0.0013	−2.36 (−4.08, −0.63) p=0.0093	0.74 (−0.98, 2.47) p=0.3851	NA	NA	NA

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; deg=degrees; LSM=least squares mean; NA=not applicable; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; RT=reaction time; sec=second; VAS=Visual Analog Scale
Data source: Table 3.4.1

ほとんどの PD 評価項目（衝動性眼球運動の不正確度、VAS の落ち着き及び気分を除く）で、BRV とエタノールの併用投与（投与方法 A）と BRV 及びエタノール単独投与（投与方法 B 及び投与方法 C）との間に差がみられた（EP0041 試験 CSR Table 3.2.1、Table 3.2.9、Table 3.2.10）。そのため、事後に探索的に解析し、BRV とエタノールの併用投与での重要な PD 評価項目に対する結果（測定値）を、BRV とエタノールの相加効果として予想される推定値（BRV 単独投与時+エタノール単独投与時−投与前）と比較し、その結果（PD-PPS）を表 5.12-4 に示した。

BRV とエタノールの併用投与でみられた PD 効果は、相乗的であった適応追跡特性を除き、他のいずれの PD 評価項目でも相加的（推定値との差の 95% CI が 0 を含む）であった。

適応追跡特性について、BRV とエタノールの併用投与でみられた測定値（21.41%）と相加的推定値（23.42%）との差は統計学的に有意であったものの、差は小さかった（推定値との差：−2.009%、推定値との差の 95% CI：−3.499%～−0.519%）。

全体的な結果から、BRV 200mg 単回経口投与はエタノールの酩酊効果を増強させると結論付けた。この増強は、相乗的であった適応追跡特性を除き、すべての PD 評価項目で相加的であった。

表 5.12-4　重要な PD 評価項目に対する BRV とエタノール併用投与の相乗効果の探索的解析（PD-PPS）

Parameter	LSM (Ethanol + BRV)	LSM (Ethanol) + (BRV) – (PRE)	Estimate of difference	95%CI	
				Lower (%)	Upper (%)
Saccadic Peak Velocity (deg/sec)	425.0	405.5	19.47	−2.22	41.15
Saccadic reaction time (sec)	0.224	0.217	0.0074	−0.0021	0.0170
Smooth Pursuit (%)	37.9	35.3	2.58	−0.58	5.74
Adaptive tracking (%)	21.41	23.42	−2.009	−3.499	−0.519
Body sway (mm)	472.5	455.3	3.8%	−12.7%	23.3%
VAS Alcohol effect (%)	11.1	7.4	48.9%	−16.6%	165.7%
VAS Alertness (mm)	45.5	45.8	−0.29	−2.42	1.85

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; deg=degrees; LSM=least squares mean; PD=pharmacodynamics; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; PRE=pretreatment value; sec=second; VAS=visual analog scale

Note: The parameters of body sway and VAS alcohol effect were log-transformed and, therefore, the differences for the parameters are expressed in percent change.

Data sources: Table 3.2.2, Table 3.2.3, Table 3.2.4, Table 3.2.5, Table 3.2.6, Table 3.2.7, and Table 3.2.8

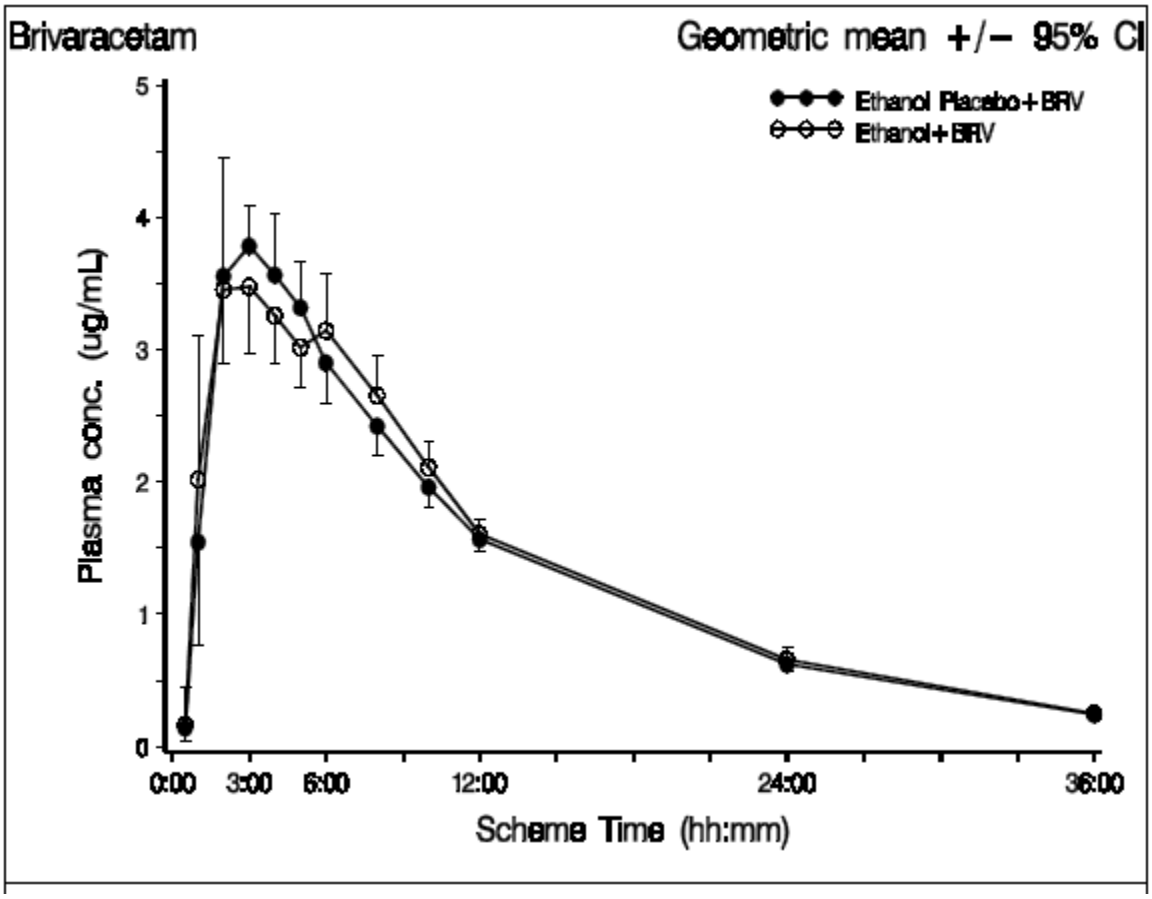
5.12.5　薬物動態

5.12.5.1　BRV の薬物動態に及ぼすエタノールの影響

エタノールの併用あり／なしの血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）の実数スケール及び片対数スケールをそれぞれ図 5.12-2 及び図 5.12-3 に示した。また、BRV の PK パラメータ（PK-PPS）を表 5.12-5 に示した。

図 5.12-2　血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（±95% CI）］（PK-PPS）

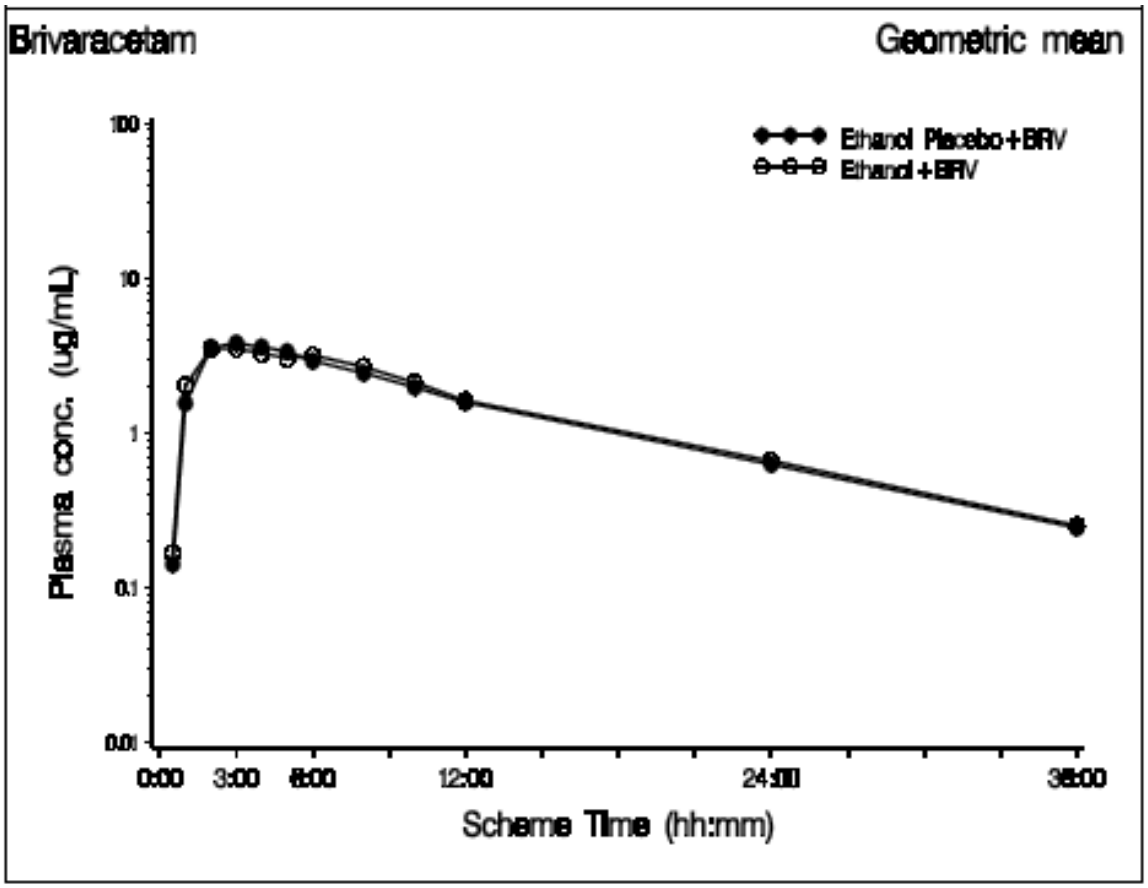
実数スケール



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; conc=concentration; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.2.1

図 5.12-3　血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値）（PK-PPS）

片対数スケール



BRV=brivaracetam; conc=concentration; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.2.1

表 5.12-5　BRV の PK パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（PK-PPS）

Parameter	BRV N=17	Ethanol + BRV N=16
	Geometric mean (CV%)	
C_{max} (µg/mL)	4.9075 (20.4)	4.3086 (25.9)
t_{max} [a] (h)	2.0000 (1.000 – 6.000)	2.0000 (0.5000 – 8.000)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	50.435 (9.2)	51.208 (10.9)
AUC (µg·h/mL)	53.805 (10.4)	54.596 (11.2)
CL/F (L/h)	3.7170 (10.4)	3.6633 (11.2)
$t_{1/2}$ (h)	8.9243 (15.1)	8.8315 (13.5)
λ_z (h^{-1})	0.077669 (15.1)	0.078488 (13.5)

AUC=area under the plasma concentration-time curve; BRV=brivaracetam; CL/F=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; λ_z=terminal disposition rate constant; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; $t_{1/2}$=terminal half-life; t_{max}=time to reach C_{max}
a t_{max} is reported as median (range).
Data source: Table 4.2.1

ANOVA による BRV の PK パラメータの比較（PK-PPS）を表 5.12-6 に示した。

BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の比［（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）／（投与方法 B：エタノール PBO+BRV 投与）］は 101.6%（90% CI：98.41%～104.9%）及び 101.7%（90% CI：98.69%～

104.9%）であり、80.00%～125.00%の生物学的同等性の基準範囲に完全に含まれた。そのため、BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$に対するエタノールの相互作用はないと結論付けた。

BRV の C_{max} の比は 88.43%（90% CI：78.60%～99.50%）であり、90% CI の下限値が生物学的同等性の基準範囲の下限値を下回った。そのため、BRV の C_{max} に対するエタノールの相互作用がないとは結論付けられなかった。

表 5.12-6 BRV の PK パラメータの比較（PK-PPS）

	Back-transformed LSM Test	Back-transformed LSM Reference	Point estimate of ratio (T/R) (%)	90% CI	
				Lower (%)	Upper (%)
AUC (μg·h/mL)	54.8216	53.9676	101.58	98.41	104.85
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	51.5086	50.6324	101.73	98.69	104.86
C_{max} (μg/mL)	4.3689	4.9404	88.4330	78.60	99.50

ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the plasma concentration-time curve; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; LSM=least squares mean; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; T=test; R=reference
Note: Data are displayed as LSM and point estimate ratio (Test/Reference), with ethanol + BRV as Test and BRV as Reference.
Note: Data were analyzed with an ANOVA model with fixed factors treatment, sequence, period, and random factor subject within sequence.
Data source: Table 4.3.1

5.12.5.2 エタノールの薬物動態に及ぼす BRV の影響

5.12.5.2.1 エタノールの曝露量

ANOVA によるエタノールの総曝露量の比較（PK-PPS）を表 5.12-7 に示した。

BRV の併用なしの場合、エタノールの 5.5 時間の IV 投与中に、エタノールクランプ（呼気中エタノール濃度）を 0.6g/L で維持するために必要なエタノール量は 69.57g であった。これに対して、BRV の併用ありの場合、エタノールの 5.5 時間の IV 投与中に、エタノールクランプ（呼気中エタノール濃度）を 0.6g/L で維持するために必要なエタノール量は 69.84g であった。エタノールの総曝露量の比［（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）／（投与方法 C：エタノール+BRV PBO 投与）］は 100.4%（90% CI：97.75%～103.1%）であり、エタノールの曝露量に対する BRV の相互作用はないことが示された。

表 5.12-7 エタノールの総曝露量の比較（PK-PPS）

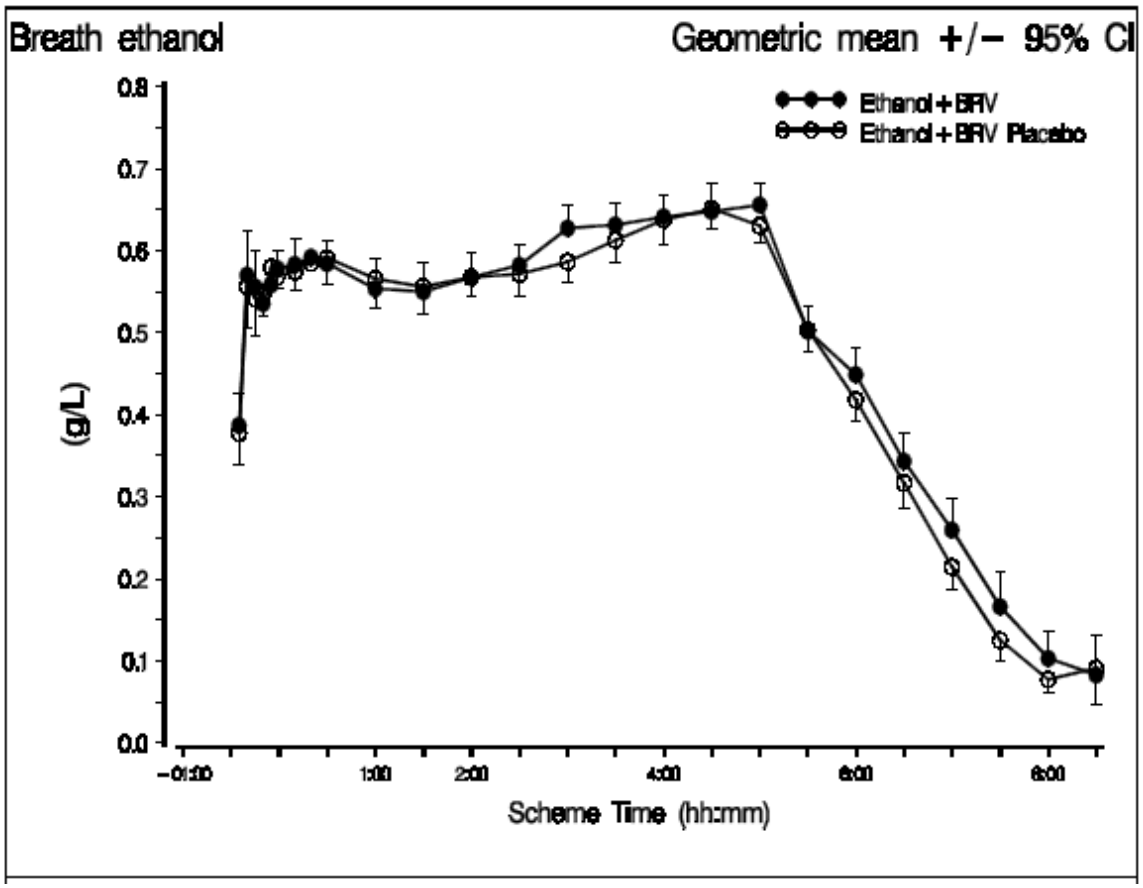
	Back-transformed LSM Test	Back-transformed LSM Reference	Point estimate of treatment ratio (T/R) (%)	90% CI	
				Lower (%)	Upper (%)
Total ethanol exposure (g)	69.8448	69.5693	100.40	97.75	103.12

ANOVA=analysis of variance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; T=test; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; R=reference
Note: Data are displayed as LSM and point estimate of treatment ratio (Test/Reference), with ethanol + BRV as Test and ethanol as Reference.
Note: Total ethanol exposure was log-transformed before analysis; LSMs, estimates, and CIs were back-transformed.
Note: Data were analyzed with a mixed model ANOVA with fixed factors for treatment, period, treatment by time, pretreatment ethanol concentrations and subject, subject by time, and subject by treatment as random factors.
Data source: Table 4.3.2

5.12.5.2.2 呼気中エタノール濃度

呼気中エタノール濃度－時間推移（PK-PPS）を図 5.12-4 に示した。

図 5.12-4 呼気中エタノール濃度－時間推移［幾何平均値（±95% CI）］（PK-PPS）



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.2.3

ANOVA による呼気中エタノール濃度の比較（PK-PPS）を表 5.12-8 に示した。

エタノール IV 投与後の呼気中エタノール濃度に、BRV の併用の有無による違いは認められなかった。BRV の併用ありと併用なしで、呼気中エタノール濃度の差は 0.01227g/L（95% CI：−0.0064～0.0309g/L）であった。BRV は呼気中エタノール濃度に重要な影響を与えないことが示された。

表 5.12-8 呼気中エタノール濃度の比較（PK-PPS）

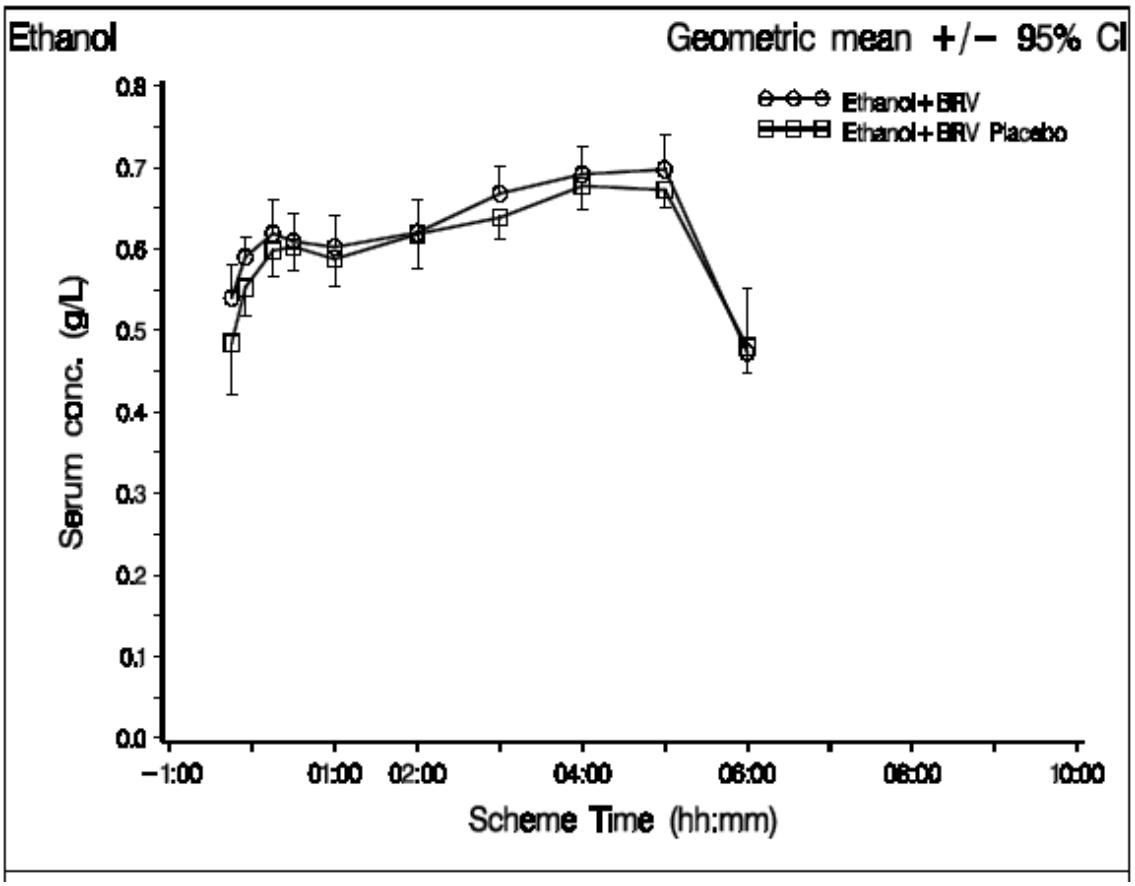
	LSM Ethanol + BRV	LSM Ethanol	Treatment difference	95% CI	
				Lower (%)	Upper (%)
Ethanol breath concentration (g/L)	0.4793	0.4670	0.01227	−0.0064	0.0309

ANOVA=analysis of variance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Note: Total ethanol exposure was log-transformed before analysis; LSMs, estimates, and CIs were back-transformed.
Note: Data were analyzed with a mixed model ANOVA with fixed factors treatment, period, treatment by time, pretreatment ethanol concentrations and subject, subject by time, and subject by treatment as random factors.
Data source: Table 4.3.2

5.12.5.2.3　血清中エタノール濃度

血清中エタノール濃度－時間推移（PK-PPS）を図 5.12-5 に示した。

図 5.12-5　血清中エタノール濃度－時間推移［幾何平均値（±95% CI）］（PK-PPS）



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; conc=concentration; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.2.2

ANOVA による血清中エタノール濃度の比較（PK-PPS）を表 5.12-9 に示した。

エタノール IV 投与後の血清中エタノール濃度に、BRV の併用の有無による違いは認められなかった。BRV の併用ありと併用なしで、血清中エタノール濃度の差は 0.01140g/L（95% CI：−0.0180～0.0408g/L）であった。BRV は血清中エタノール濃度に重要な影響を与えないことが示された。

表 5.12-9　血清中エタノール濃度の比較（PK-PPS）

	LSM Ethanol + BRV	LSM Ethanol	Treatment difference	95%CI	
				Lower (%)	Upper (%)
Ethanol serum concentration (g/L)	0.5741	0.5627	0.01140	−0.0180	0.0408

ANOVA=analysis of variance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Note: Total ethanol exposure was log-transformed before analysis; LSMs, estimates, and CI were back-transformed.
Note: Data were analyzed with a mixed model ANOVA with fixed factors treatment, period, treatment by time, pretreatment ethanol concentrations and subject, subject by time, and subject by treatment as random factors.
Data source: Table 4.3.2

5.12.6 安全性

5.12.6.1 曝露状況

18 例のうち 1 例（エタノール+BRV PBO 投与のみを終了して試験を中止し、それ以降の投与なし）を除く 17 例に BRV 200mg を 2 回及び BRV PBO を 1 回投与した。同様に、17 例に呼気中エタノール濃度 0.6g/L を維持する 330 分間（±1 分間）のエタノールの IV 投与を 2 回及びエタノール PBO の IV 投与を 1 回実施した。

5.12.6.2 有害事象

エタノール又はエタノール PBO との因果関係、及び BRV 又は BRV PBO との因果関係を、治験責任医師が、それぞれ「関連なし（Unrelated）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」又は「おそらく関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」及び「おそらく関連あり（Probable）」を「関連あり」と定義した。

5.12.6.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 5.12-10 に示した。

TEAE はエタノール+BRV 投与で 16 例（94%）、エタノール+BRV PBO 投与で 18 例（100%）、エタノール PBO+BRV 投与で 15 例（88%）に発現した。それぞれの投与時（エタノール+BRV 投与、エタノール+BRV PBO 投与、エタノール PBO+BRV 投与）に、BRV 又は BRV PBO と関連ありと判断された TEAE は 11 例（65%）、11 例（61%）、14 例（82%）に発現し、エタノール又はエタノール PBO と関連ありと判断された TEAE は 16 例（94%）、17 例（94%）、14 例（82%）に発現した。

表 5.12-10 TEAE 発現例数の概要（SS）

	Ethanol + BRV N=17	Ethanol + BRV PBO N=18	Ethanol PBO + BRV N=17
	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	16 (94)	18 (100)	15 (88)
Serious TEAEs	0	0	0
Discontinuation due to TEAEs	0	0	0
Tablet-related TEAEs	11 (65)	11 (61)	14 (82)
Infusion-related TEAEs	16 (94)	17 (94)	14 (82)
Severe TEAEs	0	0	0
Deaths	0	0	0
TEAEs requiring dose change	0	0	0

BRV=Brivaracetam; PBO=placebo; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category. (%) =percentage among total N. Related TEAEs were those with a relationship of probable or possible.
Data source: Table 5.1

5.12.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

全体で 10%以上の被験者に発現した TEAE（SS）を表 5.12-11 に示した。

全体で多くみられた TEAE は、傾眠［13 例（72%）］、浮動性めまい［11 例（61%）］及び酩酊感［10 例（56%）］であった。

表 5.12-11　全体で 10%以上の被験者に発現した TEAE（SS）

System Organ Class Preferred Term	Ethanol + BRV N=17		Ethanol + BRV PBO N=18		Ethanol PBO + BRV N=17		Total N=18	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any SOC	16 (94)	54	18 (100)	65	15 (88)	40	18 (100)	159
胃腸障害	3 (18)	6	7 (39)	10	4 (24)	4	9 (50)	20
口内乾燥	1 (6)	1	4 (22)	4	1 (6)	1	5 (28)	6
悪心	2 (12)	2	2 (11)	3	1 (6)	1	5 (28)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (76)	20	13 (72)	21	7 (41)	7	15 (83)	48
酩酊感	5 (29)	5	7 (39)	7	2 (12)	2	10 (56)	14
疲労	3 (18)	3	4 (22)	4	4 (24)	4	8 (44)	11
熱感	3 (18)	3	1 (6)	1	0	0	4 (22)	4
注入部位疼痛	3 (18)	3	2 (11)	2	0	0	4 (22)	5
活力増進	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2
空腹	1 (6)	1	1 (6)	1	1 (6)	1	2 (11)	3
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (11)	2	0	0	2 (11)	2
口渇	2 (12)	2	0	0	0	0	2 (11)	2
s 系障害	12 (71)	22	16 (89)	28	15 (88)	26	18 (100)	76
傾眠	7 (41)	7	8 (44)	8	9 (53)	12	13 (72)	27
浮動性めまい	5 (29)	5	5 (28)	6	8 (47)	8	11 (61)	19
注意力障害	3 (18)	3	2 (11)	2	2 (12)	2	7 (39)	7
味覚異常	4 (24)	4	5 (28)	5	0	0	6 (33)	9
頭痛	1 (6)	1	5 (28)	5	2 (12)	2	6 (33)	8
頭部不快感	1 (6)	1	2 (11)	2	0	0	2 (11)	3
精神障害	3 (18)	3	1 (6)	1	0	0	3 (17)	4
多幸気分	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2
血管障害	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2
静脈炎	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=Brivaracetam; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within the System Organ Class/Preferred Term. (%) =percentage of subjects among total N. [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.2

5.12.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で 20%以上の被験者に発現したエタノール又はエタノール PBO と関連あり（「どちらともいえない」及び「おそらく関連あり」のいずれか）と判断された TEAE（SS）を表 5.12-12 に示した。

エタノール又はエタノール PBO と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、エタノール+BRV 投与［94%（16/17 例）］及びエタノール+BRV PBO 投与［94%（17/18 例）］よりもエタノール PBO+BRV 投与［82%（14/17 例）］で低かった（表 5.12-10）。多くみられたエタノール又はエタノール PBO と関連ありと判断された TEAE は、傾眠、浮動性めまい及び酩酊感であった。

表 5.12-12 全体で 20%以上の被験者に発現したエタノール又はエタノール PBO と関連ありと判断された TEAE（SS）

	Ethanol + BRV N=17		Ethanol + BRV PBO N=18		Ethanol PBO + BRV N=17		Total N=18	
Preferred Term	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any SOC								
Possible	8 (47)	15	7 (39)	15	7 (41)	13	13 (72)	43
Probable	14 (82)	32	16 (89)	38	9 (53)	21	18 (100)	91
傾眠								
Possible	2 (12)	2	0	0	3 (18)	4	4 (22)	6
Probable	5 (29)	5	7 (39)	7	6 (35)	8	11 (61)	20
浮動性めまい								
Possible	1 (6)	1	2 (11)	2	4 (24)	4	6 (33)	7
Probable	4 (24)	4	3 (17)	4	4 (24)	4	7 (39)	12
酩酊感								
Probable	5 (29)	5	7 (39)	7	2 (12)	2	10 (56)	14
注意力障害								
Possible	2 (12)	2	1 (6)	1	1 (6)	1	4 (22)	4
Probable	1 (6)	1	1 (6)	1	1 (6)	1	3 (17)	3
味覚異常								
Possible	1 (6)	1	0	0	0	0	1 (6)	1
Probable	3 (18)	3	5 (28)	5	0	0	6 (33)	8
疲労								
Possible	1 (6)	1	3 (17)	3	2 (12)	2	5 (28)	6
Probable	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2
口内乾燥								
Possible	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2
Probable	0	0	3 (17)	3	1 (6)	1	4 (22)	4
熱感								
Probable	3 (18)	3	1 (6)	1	0	0	4 (22)	4
注入部位疼痛								
Probable	3 (18)	3	2 (11)	2	0	0	4 (22)	5

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=Brivaracetam; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within the System Organ Class/Preferred Term. (%) =percentage of subjects among total N. [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only drug relationship categories which were attributed to at least 1 TEAE were presented.
Data source: Table 5.4

全体で 20%以上の被験者に発現した BRV 又は BRV PBO と関連あり（「どちらともいえない」及び「おそらく関連あり」のいずれか）と判断された TEAE（SS）を表 5.12-13 に示した。

BRV 又は BRV PBO と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、エタノール+BRV 投与［65%（11/17 例）］及びエタノール+BRV PBO 投与［61%（11/18 例）］よりもエタノール PBO+BRV 投与［82%（14/17 例）］で高かった（表 5.12-10）。多くみられた BRV 又は BRV PBO と関連ありと判断された TEAE は、傾眠、浮動性めまい及び疲労であった。

表 5.12-13　全体で 20%以上の被験者に発現した BRV 又は BRV PBO と関連ありと判断された TEAE（SS）

Preferred Term	Ethanol + BRV N=17		Ethanol + BRV PBO N=18		Ethanol PBO + BRV N=17		Total N=18	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any SOC								
Possible	8 (47)	13	5 (28)	9	9 (53)	13	13 (72)	35
Probable	6 (35)	7	8 (44)	9	8 (47)	14	13 (72)	30
傾眠								
Possible	3 (18)	3	0	0	3 (18)	4	5 (28)	7
Probable	3 (18)	3	5 (28)	5	6 (35)	7	10 (56)	15
浮動性めまい								
Possible	1 (6)	1	0	0	5 (29)	5	6 (33)	6
Probable	1 (6)	1	2 (11)	2	3 (18)	3	4 (22)	6
疲労								
Possible	1 (6)	1	2 (11)	2	2 (12)	2	4 (22)	5
Probable	1 (6)	1	1 (6)	1	0	0	2 (11)	2

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=Brivaracetam; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within the System Organ Class/Preferred Term. (%) =percentage of subjects among total N. [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only drug relationship categories which were attributed to at least 1 TEAE were presented.
Data source: Table 5.5

5.12.6.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。高度の TEAE は認められなかった（EP0041 試験 CSR Table 5.3）。

5.12.6.2.5　死亡

死亡は認められなかった（表 5.12-10）。

5.12.6.2.6　重篤な有害事象

SAE は認められなかった（表 5.12-10）。

5.12.6.2.7　試験中止に至った有害事象

試験中止に至った TEAE は認められなかった（表 5.12-10）。

5.12.6.2.8　その他の安全性評価項目

5.12.6.2.8.1　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査に、臨床的に重要な結果は認められなかった（EP0041 試験 CSR Table 6.1～Table 6.3）。

5.12.6.2.8.2　バイタルサイン

バイタルサインに、臨床的に重要な変化は認められなかった（EP0041 試験 CSR Table 7.1）。

5.12.7 結論

PD 評価の結果、BRV 投与によるエタノールの酩酊効果の増強がみられた。この増強は適応追跡特性では相乗的であったが、他のすべての評価項目では相加的であった。

呼気中エタノール濃度及び血清中エタノール濃度、並びにエタノール IV 総曝露量に BRV 投与による影響は認められなかった。

エタノール PBO（5%ブドウ糖液）の IV 投与中に比べて、エタノールの IV 投与中に BRV を投与した時の BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$に変化は認められなかったが（LSM の比が 101.6%及び 101.7%）、BRV の C_{max} は 12%低下した。

全体的に BRV とエタノールを併用投与した時の良好な忍容性が確認され、新たな安全性の知見は認められなかった。

6. 健康被験者における臨床薬力学試験報告書

6.1 N01233 試験［健康な男性及び女性被験者にブリーバラセタムを投与した時の心室再分極に及ぼす影響を評価する無作為化、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 群、並行群間試験］（5.3.4.1.1：評価資料）

6.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 6.1-1 に示した。

表 6.1-1　試験方法の概略：N01233 試験

項目	内容
標題	健康な男性及び女性被験者にブリーバラセタムを投与した時の心室再分極に及ぼす影響を評価する無作為化、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 群、並行群間試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・ ブリーバラセタム（BRV）が心室再分極に対して一定の大きさ以上の薬理作用を有するかを QT 間隔/QTc 延長を指標に評価する 副次目的： ・ 心電図（ECG）の以下のパラメータに対する BRV の薬理作用を評価する 　・ QT 間隔、QTcB、QTcF、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の時間を一致させたベースラインとの差 　・ ベースラインで調整しない治験薬投与後の評価時点の QTcSS、QT 間隔及び RR 間隔 　・ QTcSS 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの最大の差（Δ_{max}） 　・ t_{max} における QTcSS 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの差（Δt_{max}） ・ 新たな ECG 異常（異常 T 波及び U 波、500msec 超の QTc、及び／又は QTc のベースラインからの変化量が 60msec 超）の発現割合を評価する ・ BRV 及び代謝物の血漿中濃度を評価する ・ BRV 75mg 及び 400mg を 1 日 2 回（BID）6.5 日間反復経口投与した時の安全性を評価する
試験デザイン	多施設、二重盲検及び非盲検、無作為化、プラセボ（PBO）及び陽性［モキシフロキサシン（MOX）］対照、4 群、並行群間
試験方法	182 例の健康な男性及び女性被験者を 4 つの投与群に登録した。PBO 群、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群は二重盲検下で、MOX 群は非盲検下で治験薬を投与した。 ・ PBO 群及び MOX 群：各 52 例 ・ BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群：各 39 例 治験薬初回投与 21～2 日前（Day −21～Day −2）にスクリーニング来院を実施した。 被験者は、Day −2 に治験実施医療機関に入院し、Day 7（MOX 群では Day 1）の夕方に退院した。 各投与群の投与期間は、PBO 群、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群では 8 日間（Day −2 夕～Day 7 夕）、MOX 群では 2 日間（Day −2 夕～Day 1 夕）であり、投与期間中は同様の手順で試験を実施した。PBO 群、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群では Day 1 朝～Day 7 朝（BID）、MOX 群では Day 1 朝（単回）に治験薬を投与した。 臨床心臓安全性薬理を、Day −1（ベースライン）及び Day 7（MOX 群では Day 1）の薬物動態（PK）評価用血液検体採取と同時点に、ECG 中央判読機関で評価した。ECG 中央判読機関では、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcSS を記録又は算出した。同一被験者から得たすべての ECG 結果の判読を、同一の ECG 判読者が盲検下で実施した。 最終の血液検体採取から 7 日以内に試験終了来院を実施した。

項目	内容
試験方法（続き）	BRV の PK 評価用検体を Day 7 の治験薬投与前、治験薬投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、4、6、9 及び 12 時間に採取した。 MOX の PK 評価用検体を Day 1 の治験薬投与前、治験薬投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、4、6、9 及び 12 時間に採取した。
対象	健康成人
被験者数	・ 計画例数：182 例 ・ スクリーニング例数：292 例 ・ 無作為化例数：184 例（PBO 群：53 例、MOX 群：52 例、BRV 75mg 群：39 例、BRV 400mg 群：40 例） ・ 完了例数：182 例 ・ Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：184 例（PBO 群：53 例、MOX 群：52 例、BRV 75mg 群：39 例、BRV 400mg 群：40 例） ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：175 例（PBO 群：50 例、MOX 群：50 例、BRV 75mg 群：38 例、BRV 400mg 群：37 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 2) 男性及び女性 3) BMI が 18～28kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 25mg カプセル（バッチ番号[redacted]） BRV 50mg カプセル（バッチ番号[redacted]） 対照薬： PBO カプセル（バッチ番号[redacted]） MOX（Avelox®）400mg 錠（バイエルバッチ番号[redacted]、UCB バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 各投与群に以下のとおり治験薬を投与した。 ・ PBO 群：PBO カプセルを BID で 6.5 日間反復経口投与 ・ MOX 群：MOX 400mg 錠を単回経口投与 ・ BRV 75mg 群（治療域）：BRV 25mg 及び 50mg カプセル各 1 個を BID で 6.5 日間反復経口投与 ・ BRV 400mg 群（治療域超）：BRV 50mg カプセル 8 個を BID で 6.5 日間反復経口投与 PBO 群、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群では Day 1 朝～Day 7 朝（BID）に二重盲検下で、MOX 群では Day 1 朝（単回）に非盲検下で治験薬を投与した。被験者は、治験薬投与前日の 22 時から PK 評価用検体採取日の治験薬投与後 4 時間まで絶食し、直立座位で治験薬を室温の水道水 240mL と共に服用し、その後、直立座位を 1 時間以上維持した。 なお、代表的な治療用量として BRV 75mg BID を選択し、治療域を超える用量として治験依頼者が実施した臨床試験で忍容性を示した最高用量の BRV 400mg BID を選択した。
試験期間	最長 5 週間 ・ スクリーニング期間：治験薬の初回投与前 3 週間以内 ・ 投与期間：2～8 日間（投与群によって異なる） ・ 試験終了来院：最終の PK 評価用検体採取から 1 週間以内

項目		内容
評価項目	臨床心臓安全性薬理	主要評価項目： · QTcSS の時間を一致させたベースラインとの差（ΔQTcSS）の、実薬と PBO との間の差（ΔΔQTcSS）の最大値 ［非線形（log/log）回帰で決定した試験、治験実施医療機関及び性別に固有の補正係数で QT 間隔を補正して QTcSS とした］ 副次評価項目： · 治験薬投与後の各評価時点の QT 間隔、QTcB、QTcF、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の時間を一致させたベースラインとの差 · ベースラインで調整しない治験薬投与後の各評価時点の QTcSS、QT 間隔及び RR 間隔 · Δ_{max} · Δt_{max} · 異常 T 波及び U 波、500msec 超の QTc、及び／又は QTc のベースラインからの変化量が 60msec 超の発現割合
	PK	· 血漿中 BRV 濃度及び血漿中 MOX 濃度 · BRV 及び MOX の PK パラメータ：C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 身体所見 · 12 誘導 ECG
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 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 PPS：ITT 解析対象集団のうち、治験薬を 4 回投与され、データ開錠前に実施したデータ解析前レビューで、主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 臨床心臓安全性薬理： ITT 解析対象集団及び PPS を対象に臨床心臓安全性薬理を解析した。 Day −1 の治験薬初回投与 24～12 時間前に測定したホルターECG の結果をベースラインと定義した。 測定した QT 間隔を心拍数で補正した。QT 間隔の補正には以下の式を用いた。 · QTcB（Bazett 法）：$QTcB = QT/(RR/1000)^{0.5}$ · QTcF（Fridericia 法）：$QTcF = QT/(RR/1000)^{0.33}$ · QTcSS：試験固有の非線形（log/log）回帰による補正、$QTcSS = QT/(RR/1000)^{\alpha}$ 補正係数 α は、同じ治験実施医療機関の同じ性別のすべての被験者に対して、QT 間隔（log）対 RR 間隔（log）の同じ治験実施医療機関の同じ性別のすべての被験者による回帰分析の回帰係数の平均値とした。回帰分析には、ベースライン（Day −1）及び PBO 投与期間のデータ［各測定時点で 3 回測定した ECG の平均値（被験者あたり N=9 又は 18）］を用いた。 RR 間隔に対する QT 間隔/QTc の独立性を評価するため、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcSS と RR 間隔との散布図を示した。 QT 間隔/QTc に対する BRV の影響を、主に最大の ΔΔQTcSS で評価した。すべての評価時点の ΔQTcSS を反復測定データに対する混合効果モデルで解析した。モデルは、投与群、治験実施医療機関、性別及び評価時点を固定効果、被験者を変量効果とし、評価時点と投与群の交互作用を含めた。評価時点ごとにモデル調整平均値を投与群別に算出すると共に、ΔΔQTcSS の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。すべての評価時点の ΔΔQTcSS のうち、最大の ΔΔQTcSS を主要評価項目とした。 BRV と PBO の最大の ΔΔQTcSS の片側 95% CI の上限値が 10msec 未満、かつ MOX と PBO の最大の ΔΔQTcSS の片側 95% CI の下限値が 0msec 超（分析感度の基準）の場合に、心室再分極に対する BRV の影響はないと結論付けた。Day 7 の反復投与完了後に BRV と PBO のデータを解析した。陽性対照として Day 1 の MOX の測定データを用いた。

項目	内容
統計解析方法（続き）	その他のすべての副次評価項目の結果を要約統計量で示した。以下の評価項目は混合効果モデルで統計的推測を実施した。 · 治験薬投与後の各評価時点の QTcF の時間を一致させたベースラインとの差 · ベースラインで調整しない治験薬投与後の各評価時点の QTcSS、QT 間隔及び RR 間隔 · Δ_{max} · t_{max} における QTcSS の Δ_{max} PK： ITT 解析対象集団を対象に PK を解析した。 BRV 及び MOX の血漿中濃度及び PK パラメータを投与群別に要約統計量で示した。 薬力学と PK の関係： ITT 解析対象集団を対象に薬力学と PK の関係を解析した。 QTc（QTcSS 及び QTcF）と PK の関係を散布図で示し、QTc（測定値及びベースラインからの平均変化量）対 BRV 及び MOX の血漿中濃度を回帰モデルで探索的に検討した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 安全性データを要約統計量で示した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。治験薬の初回投与から退院前までに発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE について、すべての TEAE、重症度別及び治験薬との因果関係別で示し、治験薬の投与中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）、及び死亡を要約した。 スクリーニング時、入院時及び退院時の臨床検査の測定値、並びにスクリーニング時からの変化量を性別に要約統計量で示した。 バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の結果を評価時点及び投与群別に要約統計量で示した。バイタルサインの治験薬投与前からの変化量を投与群別に要約統計量で示した。バイタルサインの異常値及び異常な変化を投与群別に頻度表で示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	2 医療機関（フランス）
公表文献	なし
治験実施期間	2006 年 3 月～2006 年 7 月

6.1.2 被験者の構成

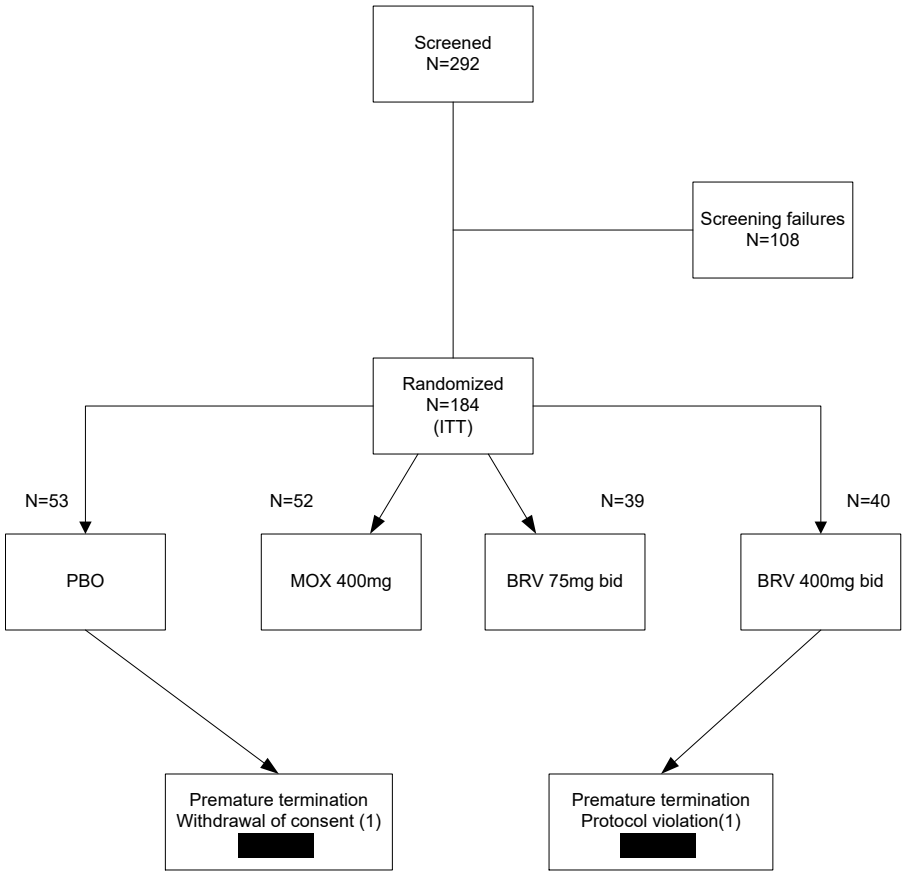
6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 6.1-1 に示した。

292 例がスクリーニングされ、このうち 108 例がスクリーニング脱落した。184 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた。投与群別の被験者の内訳は、PBO 群が 53 例、MOX 群が 52 例、BRV 75mg 群が 39 例、及び BRV 400mg 群が 40 例であった。PBO 群及び BRV 400mg 群の各 1 例が、それぞれ同意撤回及び治験実施計画書からの逸脱のため試験を中止した。

治験薬の投与を受けたすべての被験者（184 例）が ITT 解析対象集団に含まれた。試験を中止した 2 例及び治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 7 例を除いた 175 例が PPS に含まれた（N01233 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2.2:1）。

図 6.1-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:1

6.1.3 被験者背景

6.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 6.1-2 に示した。

男性が 99 例（53.8%）及び女性が 85 例（46.2%）であった。全体の年齢の範囲は 19～46 歳であった。各投与群の人口統計学的特性は同様であった。

心血管障害の既往歴を有する被験者はいなかった（N01233 試験 CSR Listing 16.2.4:4）。

表 6.1-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristic	Descriptive statistics	Placebo N=53	BRV 75mg bid N=39	BRV 400mg bid N=40	MOX 400mg N=52	Overall N=184
Males / Females		28/25	21/18	22/18	28/24	99/85
Age (year) [a]						
	mean (SD)	30.3 (7.3)	33.6 (7.3)	30.2 (7.6)	29.6 (7.2)	30.8 (7.4)
	min – max	19.2 – 45.7	20.4 – 45.8	19.2 – 45.5	19.0 – 46.0	19.0 – 46.0
Race						
Black	n (%)	3 (6%)	4 (10%)	4 (10%)	3 (6%)	14 (8%)
Caucasian	n (%)	49 (92%)	33 (85%)	34 (85%)	43 (83%)	159 (86%)
Hispanic	n (%)	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)	6 (11%)	11 (6%)
Weight (kg)						
	mean (SD)	68.2 (10.7)	69.6 (11.6)	67.6 (9.4)	67.8 (10.3)	68.3 (10.5)
	min – max	44 – 90	55 – 95	52 – 86	47 – 89	44 – 95
Height (cm)						
	mean (SD)	170.8 (9.0)	171.8 (9.0)	171.5 (8.3)	171.8 (9.5)	171.4 (8.9)
	min – max	153 – 187	156 – 191	155 – 190	155 – 192	153 – 192
BMI (kg/m^2) [b]						
	mean (SD)	23.3 (2.4)	23.5 (2.5)	22.9 (2.0)	22.9 (2.3)	23.1 (2.3)
	min – max	18.8 – 28.2	18.1 – 27.8	19.3 – 27.9	18.6 – 27.9	18.1 – 28.2

(a) Age (years) at the randomization visit
(b) BMI = weight(kg)/[height(m)]^2
Source: Table 14.1.1:2

6.1.4 臨床心臓安全性薬理

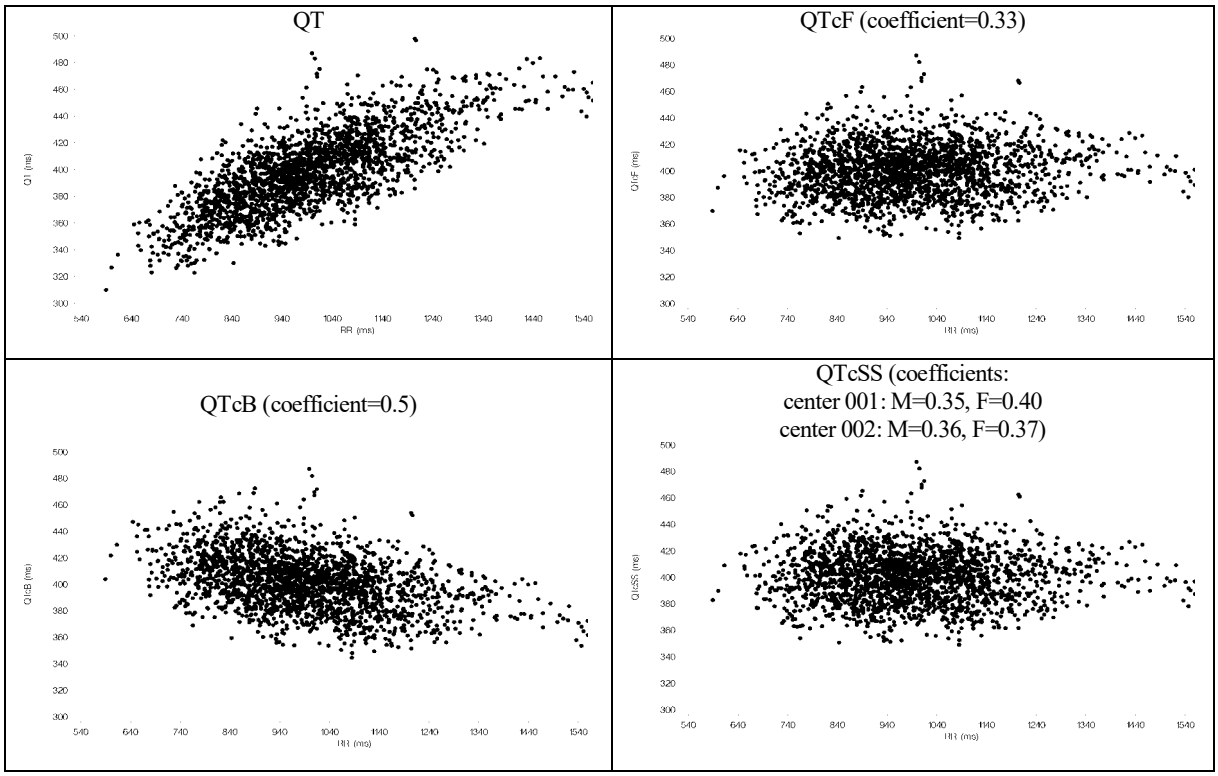
臨床心臓安全性薬理の結果は、PPS と ITT 解析対象集団で非常に類似していた。

6.1.4.1 心拍数で補正した QT 間隔

BRV 無投与時（ベースライン及び PBO 投与時）の QT 間隔（未補正）及び QTc と RR 間隔の関係（ITT 解析対象集団）を図 6.1-2 に示した。

QTcSS の試験固有の補正係数は、治験実施医療機関 1 及び 2 の女性で 0.40 及び 0.37、男性で 0.35 及び 0.36 であり、Fridericia の補正係数（0.33）と近似していた。QTcSS と RR 間隔との間、及び QTcF と RR 間隔との間に明確な関係は認められず、これらの補正が適切であったことが示された。

図 6.1-2　BRV 無投与時（ベースライン及び PBO 投与時）の QT 間隔及び QTc と RR 間隔の関係（182 例、ITT 解析対象集団）



Source: Figure 11:1

6.1.4.2　　主要評価項目：最大の ΔΔQTcSS

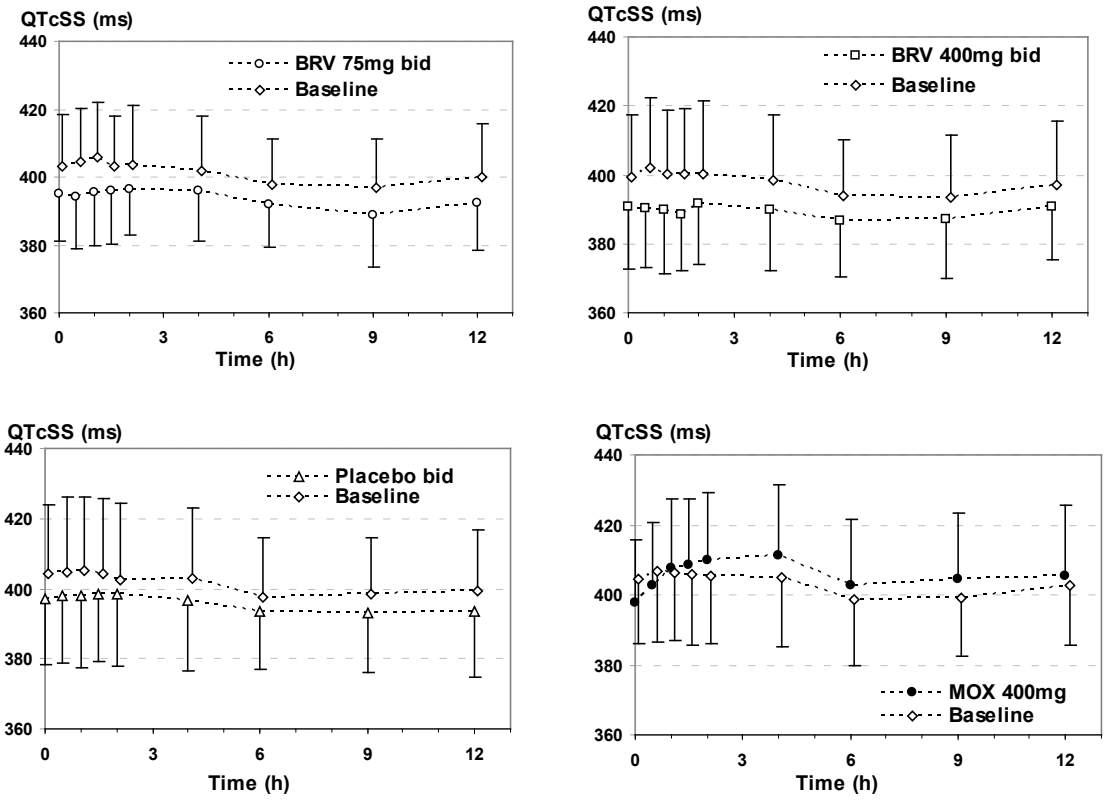
BRV 75mg 群、BRV 400mg 群、PBO 群及び MOX 群の QTcSS（PPS 及び ITT 解析対象集団）を図 6.1-3 に示した。

QTcSS の平均値は、BRV 75mg 群、BRV 400mg 群及び PBO 群で治験薬投与後にベースラインから短縮した。これら 3 つの投与群の QTcSS－時間プロファイルは同様であった。

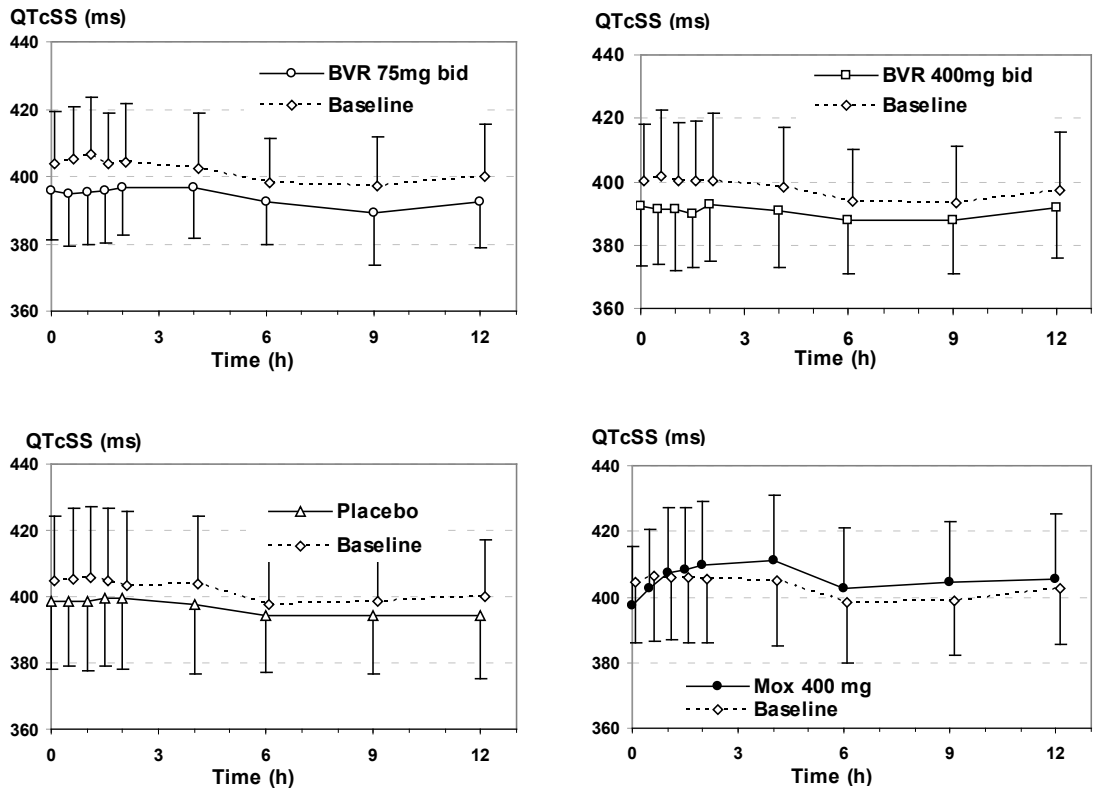
ΔQTcSS の平均値は MOX 群で治験薬投与後に延長し、投与 4 時間後に最大値（約 6msec）を示した（N01233 試験 CSR Figure 14.2.2:1）。

図 6.1-3 BRV 75mg 群、BRV 400mg 群、PBO 群及び MOX 群の QTcSS（平均値±標準偏差）（PPS 及び ITT 解析対象集団）

PP population



ITT population



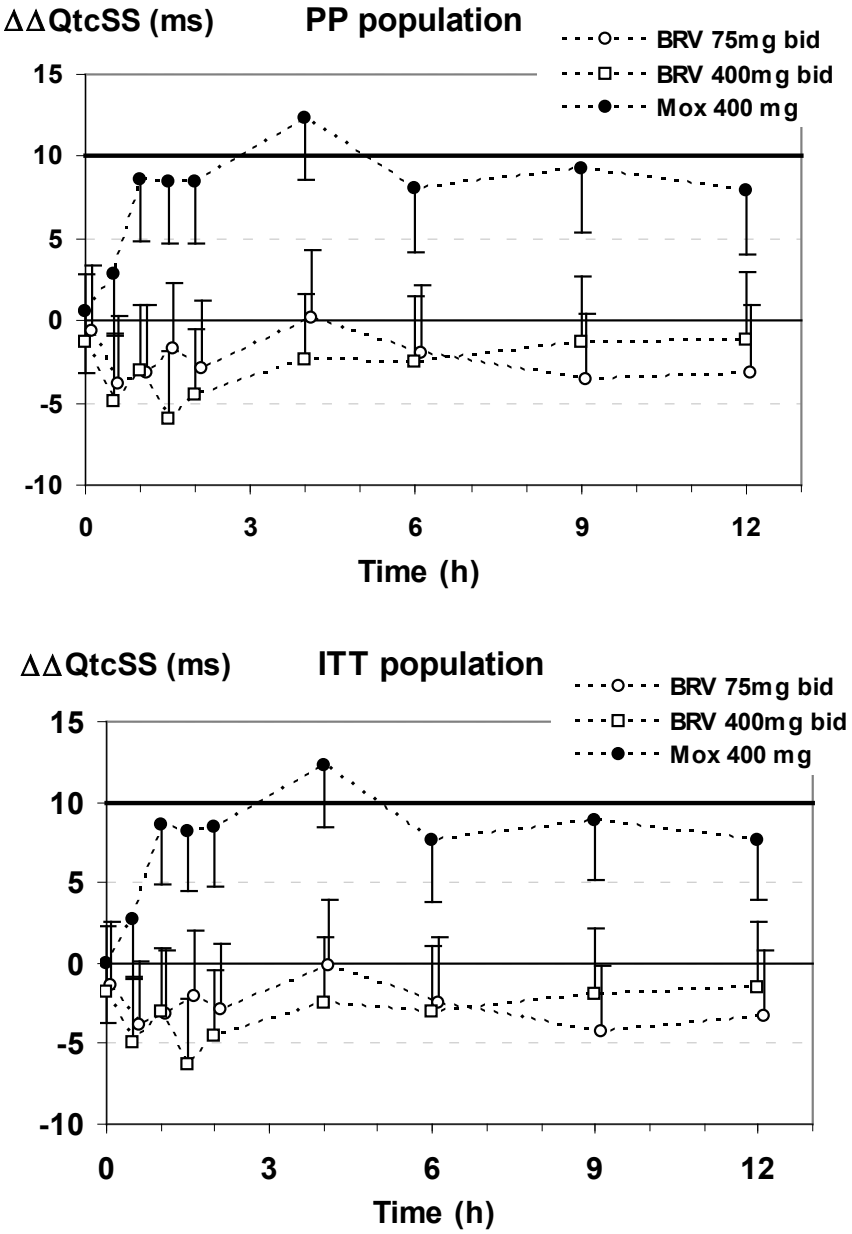
PP population: N=38 for BRV 75mg, 37 for BRV 400mg, 50 for MOX 400mg and PBO
ITT population: N=39 for BRV 75mg and BRV 400mg, 52 for MOX 400mg and PBO
Source: Figure 11:2

BRV 75mg 群、BRV 400mg 群及び MOX 群の ΔΔQTcSS（PPS 及び ITT 解析対象集団）を図 6.1-4 に、ΔΔQTcSS の最大値の解析結果（PPS 及び ITT 解析対象集団）を表 6.1-3 に示した。

BRV 投与群と PBO 群の ΔΔQTcSS の最大値の片側 95% CI の上限値は、BRV 75 mg 群及び BRV 400mg 群でそれぞれ 4.3 及び 3.0msec であり、いずれの投与群でも 10msec を下回った。また、BRV 投与群と PBO 群の最大の ΔΔQTcSS の平均の推定値は、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群でそれぞれ 0.2 及び−1.1msec であり、いずれの投与群でも 5msec を下回った。

MOX 群と PBO 群の ΔΔQTcSS の最大値の片側 95% CI の下限値（8.6msec）は 0msec を上回り、最大の ΔΔQTcSS の平均の推定値（12.4msec）は 5msec を上回った。また、ΔΔQTcSS に対する MOX の影響は投与 1 時間後から確認され、投与 12 時間後まで持続した。

図 6.1-4 BRV 75mg 群、BRV 400mg 群及び MOX 群の ΔΔQTcSS（最小二乗平均値±片側 95% CI）（PPS 及び ITT 解析対象集団）



PP population: N=38 for BRV 75mg, 37 for BRV 400mg, 50 for MOX 400mg and PBO
ITT population: N=39 for BRV 75mg and BRV 400mg, 52 for MOX 400mg and PBO
Nota bene: The values are Least-squares means with one sided 95% confidence interval (upper limits for BRV, lower limits for MOX) derived from the mixed-effect analysis of variance.
Source: Figure 14.2.2:5

表 6.1-3　ΔΔQTcSS の最大値の解析結果（PPS 及び ITT 解析対象集団）

Population	Treatment	Post-dose Time	max. ΔΔQTcSS: Estimate (ms)	Two-Sided 90% Confidence Interval [a] (ms) lower	upper
PP [b]	BRV 75mg bid	4 h	0.2	−3.9	**4.3**
	BRV 400mg bid	12 h	−1.1	−5.2	**3.0**
	MOX 400mg	4 h	12.4	**8.6**	16.2
ITT [b]	BRV 75mg bid	4 h	−0.1	−4.2	**3.9**
	BRV 400mg bid	12 h	−1.5	−5.6	**2.5**
	MOX 400mg	4 h	12.3	**8.5**	16.1

(a) equivalent to one-sided 95% Confidence Limit (bolded: the upper limit for BRV and the lower limit for MOX)
(b) PP population: N=38 for BRV 75mg bid, 37 for BRV 400mg bid, 50 for MOX 400mg and PBO
ITT population: N=39 for BRV 75mg bid and BRV 400mg bid, 52 for MOX 400mg and PBO
Source: Table 14.2.2:2

6.1.5　薬物動態

6.1.5.1　BRV 及び MOX の薬物動態

BRV 75mg 及び 400mg を BID で 6.5 日間反復投与した時、並びに MOX 400mg を単回経口投与した時の BRV 及び MOX の血漿中濃度―時間プロファイル（ITT 解析対象集団）を図 6.1-5 に、PK パラメータ（ITT 解析対象集団）を表 6.1-4 に示した。

血漿中 BRV 濃度―時間プロファイルの幾何平均値は過去に報告された試験[(1)]の結果と同様であり、BRV 75mg 群と BRV 400mg 群の t_{max}（中央値：1.0 時間、範囲：0.33～2.05 時間）は同程度であった。C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は用量依存的であった（BRV 75mg 群に対する BRV 400mg 群の幾何平均値の比：5.0、用量比：5.33）。

血漿中 MOX 濃度―時間プロファイル及び PK パラメータの幾何平均値は文献[(2), (3)]で報告された結果と同様及び同程度であった。t_{max} は 0.5～6.0 時間の範囲であった。

血漿の PK から、ホルターECG の評価時点の設定が適切であることが裏付けられた。

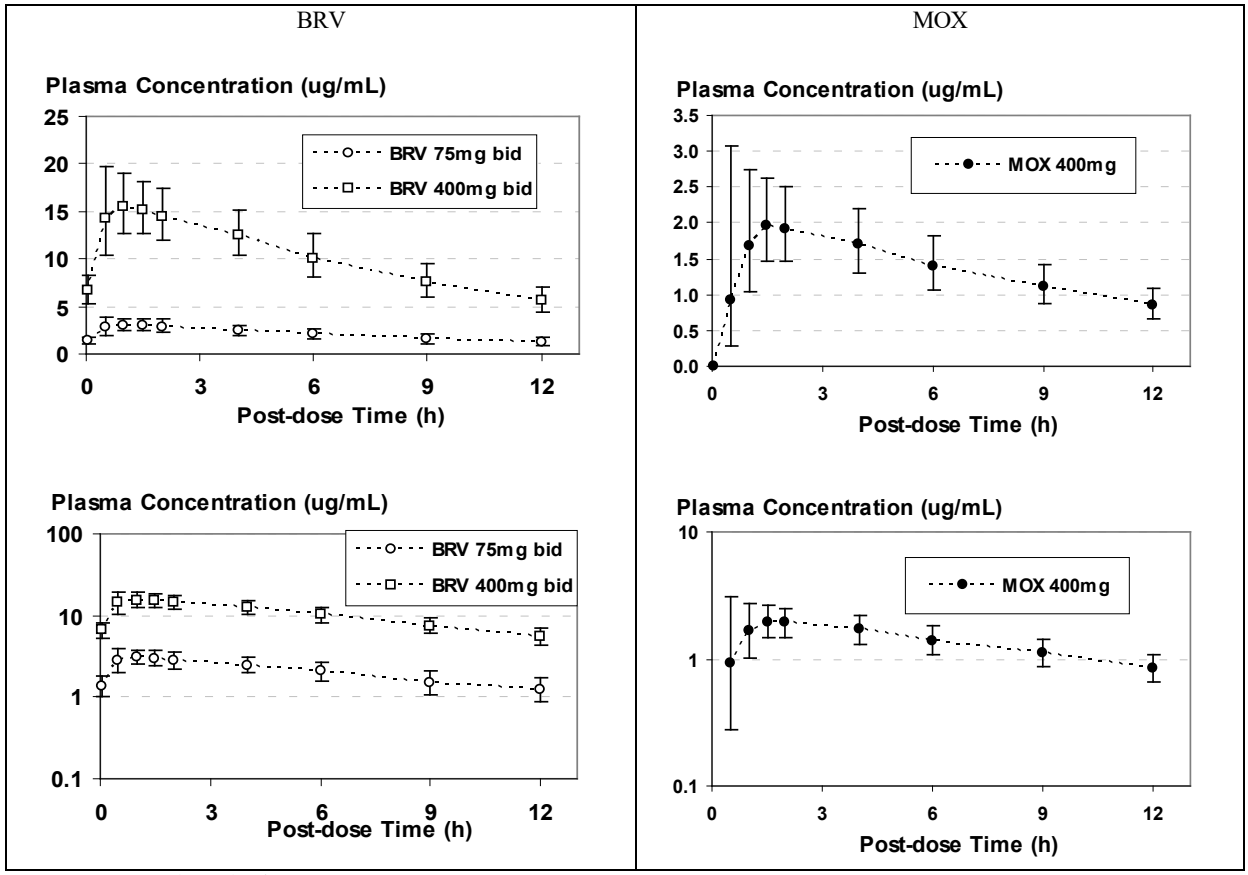
(1) Randomized, mono-center, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2 weeks repeated oral dose, safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ucb 34714 100 mg, 200 mg and 400 mg (100 and 200 mg capsules without excipient) twice daily in 36 healthy male volunteers; 2004. UCB Study Number N01067.

(2) Plasma concentration and excretion in urine of ucb L059 after administration of single oral doses to human subjects; 1989.

(3) Patterson S and Jones B: Bioequivalence and statistics in clinical pharmacology, Chapman & Hall/CRC; 2005:374.

図 6.1-5 BRV 及び MOX の血漿中濃度－時間プロファイル（幾何平均値±標準偏差）（ITT 解析対象集団）

上：実数スケール、下：片対数スケール



BRV / 反復投与（6.5 日）時のプロファイル
MOX / 単回投与時のプロファイル
Source: Figure 14.2.3:1 and Figure 14.2.3:5

表 6.1-4 BRV 及び MOX の PK パラメータ（ITT 解析対象集団）

Parameter	unit		BRV 75mg bid (N=39)	BRV 400mg bid (N=39)	MOX 400mg (N=52)
C_{max}	µg/mL	Geomean (CV%) min – max	3.44 (18.8%) 2.41 – 4.94	17.2 (18.2%) 12.4 – 22.8	2.40 (26.6%) 1.32 – 4.50
AUC_{τ}	µg·h/mL	Geomean (CV%) min – max	24.8 (24.3%) 15.8 – 38.2	123 (19.0%) 89.6 – 177	— —
$AUC_{(0\text{-}12h)}$	µg·h/mL	Geomean (CV%) min – max	— —	— —	16.6 (21.7%) 10.2 – 25.6
t_{max}	h	median min – max	1.0 0.5 – 2.05	1.0 0.33 – 2.0	1.5 0.5 – 6.0

BRV / 反復投与（6.5 日）時の PK パラメータ
MOX / 単回投与時の PK パラメータ
Source: Table 14.2.3:5 and Table 14.2.3:10

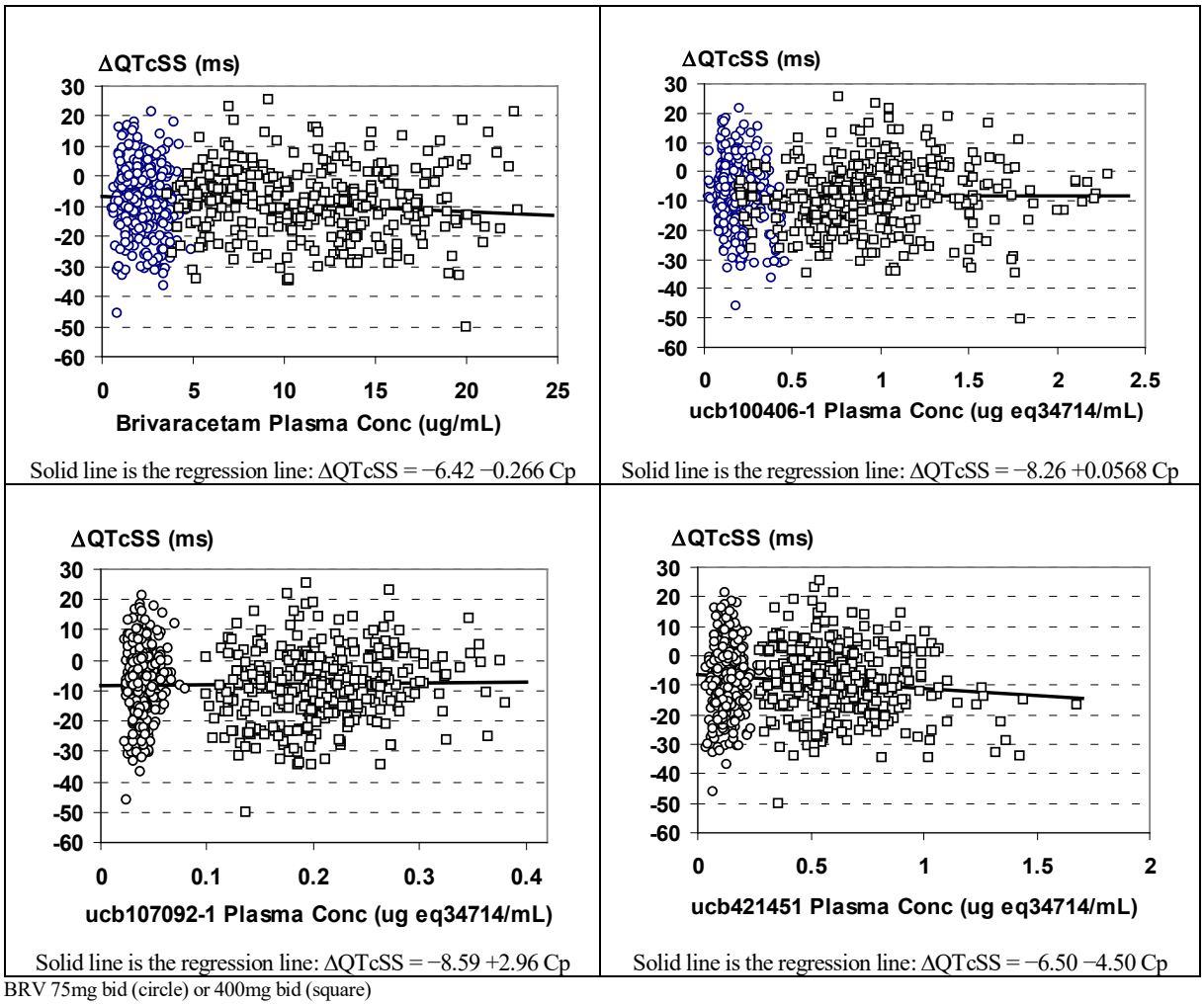
6.1.5.2 薬力学と薬物動態の関係

ΔQTcSS と血漿中薬物濃度の関係（ITT 解析対象集団）を散布図にし、図 6.1-6（BRV 及びその代謝物）及び図 6.1-7（MOX）に示した。

BRV 又はその代謝物の血漿中濃度の上昇に伴う ΔQTcSS の延長は認められなかった。線形回帰の傾きの推定値は、BRV ではわずかにマイナスの値となり、代謝物ではゼロに近い値又はマイナスの値となった。一方、ΔQTcSS と血漿中 MOX 濃度の関係は、統計学的に有意であった。ΔQTcSS と血漿中 MOX 濃度の線形回帰から、測定値に基づいて算出した C_{max} の平均値に対する ΔQTcSS の平均値は 8.2msec と推定された（測定値に基づく ΔQTcSS の平均値：8.3msec）。

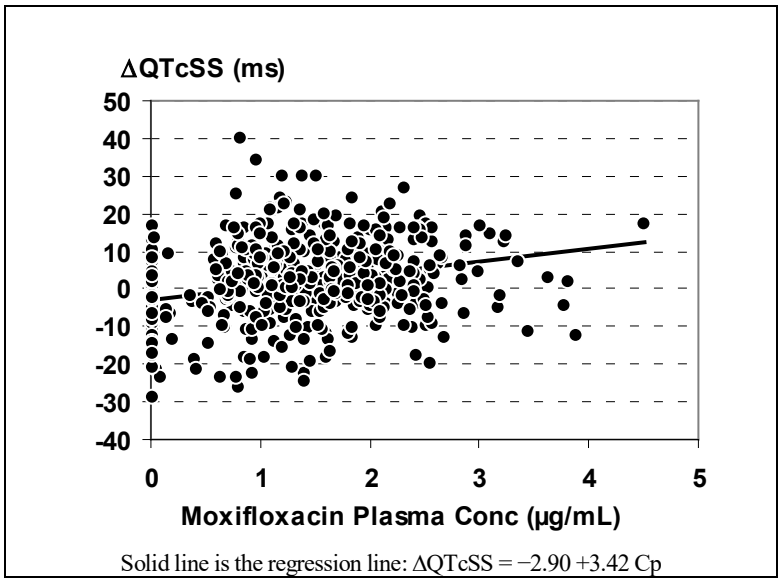
この結果から、本試験の分析感度及び妥当性が実証された。

図 6.1-6 ΔQTcSS と BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の関係（ITT 解析対象集団）



BRV 75mg bid (circle) or 400mg bid (square)
Source: Figure 11:8

図 6.1-7 ΔQTcSS と血漿中 MOX 濃度の関係（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 11:9

6.1.6 安全性

6.1.6.1 曝露状況

BRV 75mg 群に 39 例、BRV 400mg 群に 40 例、PBO 群に 53 例が無作為化され、それぞれ BID で 6.5 日間投与を受けた。また、MOX 群に 52 例が無作為化され、単回投与を受けた（N01233 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

PBO 群の 1 例は、Day 7 のすべての血漿検体から低濃度ではあるが定量可能な BRV 及び代謝物が検出されたことから、BRV が誤投与されたと考えられる。

2 例が試験を中止した。1 例は PBO の初回投与後に同意撤回し、もう 1 例は Day 3 の朝に BRV 400mg ではなく BRV 75mg が誤投与され、治験実施計画書からの逸脱のため試験を中止した（N01233 試験 CSR Listing 16.2.1:1）。

6.1.6.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

6.1.6.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 6.1-5 に示した。

全体で 184 例中 90 例（48.9%）に 173 件の TEAE が発現した。TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、BRV 400mg 群で 92.5%（37/40 例）、BRV 75mg 群で 79.5%（31/39 例）、PBO 群で 22.6%（12/53 例）、MOX 群で 19.2%（10/52 例）であった。

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった。ほとんどの TEAE は治験薬初回投与後の短時間に発現し、おおむね発現後 12 時間以内に消失した。また、2 回目以降の投与後には発現しなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.1:4、Table 14.3.2:1、Listing 16.2.5:1、Listing 16.2.7:1）。

本試験で認められた AE から、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。

表 6.1-5 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	BRV 75mg bid (N=39) n (%) [a]	BRV 400mg bid (N=40) n (%) [a]	PBO bid (N=53) n (%) [a]	MOX 400mg (N=52) n (%) [a]	Overall (N=184) n (%) [a]
Total number of TEAEs	61	81	19	12	173
Subjects with at least one TEAE	31 (79.5%)	37 (92.5%)	12 (22.6%)	10 (19.2%)	90 (48.9%)
Subjects with drug-related TEAEs [b]	28 (71.8%)	36 (90.0%)	10 (18.9%)	8 (15.4%)	82 (44.6%)

(a) Each % is based on the number of ITT subjects in each corresponding treatment group.
(b) Drug-related adverse events are those assessed by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

6.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 6.1-6 に、BRV 75mg 群、BRV 400mg 群、PBO 群で多く認められた TEAE の発現割合（ITT 解析対象集団）を図 6.1-8 に示した。

BRV 400mg 群で最も多く認められた TEAE は酩酊感（45.0%）であり、次いで浮動性めまい（42.5%）、無力症（22.5%）、傾眠（15.0%）、頭痛（10.0%）、悪心及び多幸気分（各 7.5%）、嘔吐（5.0%）であった。

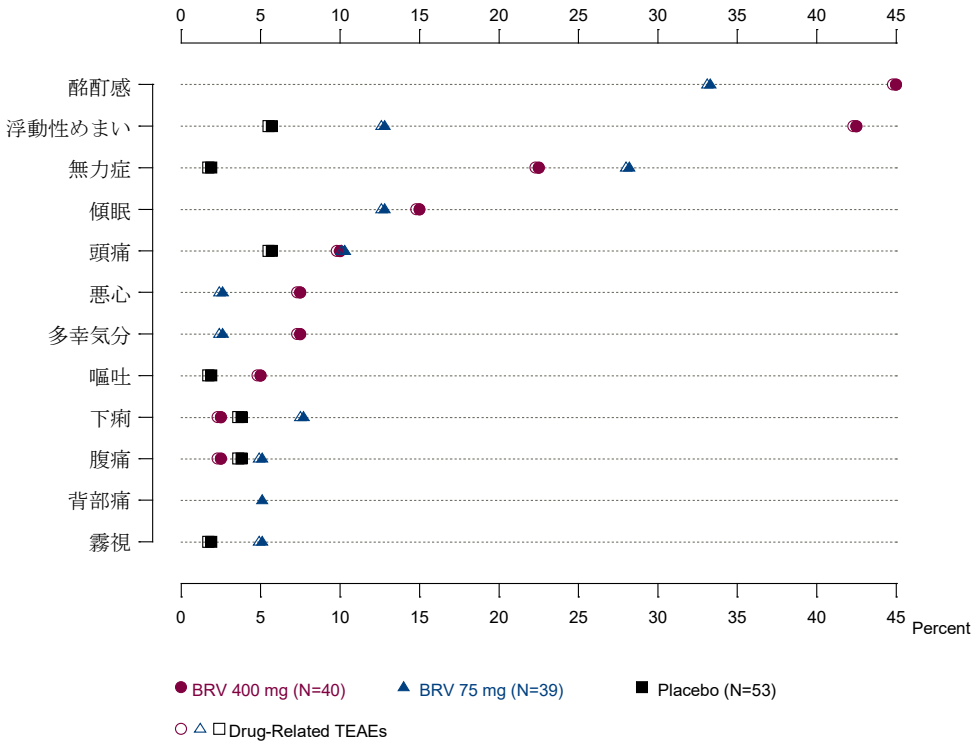
BRV 75mg 群で最も多く認められた TEAE は酩酊感（33.3%）であり、次いで無力症（28.2%）、浮動性めまい及び傾眠（各 12.8%）、頭痛（10.3%）、下痢（7.7%）、並びに腹痛、霧視及び背部痛（各 5.1%）であった。

表 6.1-6　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	BRV 75mg bid (N=39) n (%)	BRV 400mg bid (N=40) n (%)	PBO bid (N=53) n (%)	MOX 400mg (N=52) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	31 (79.5%)	37 (92.5%)	12 (22.6%)	10 (19.2%)
胃腸障害				
腹痛	2 (5.1%)	1 (2.5%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)
下痢	3 (7.7%)	1 (2.5%)	2 (3.8%)	0
悪心	1 (2.6%)	3 (7.5%)	0	4 (7.7%)
嘔吐	0	2 (5.0%)	1 (1.9%)	0
全身障害および投与局所様態				
無力症	11 (28.2%)	9 (22.5%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
酩酊感	13 (33.3%)	18 (45.0%)	0	0
精神障害				
多幸気分	1 (2.6%)	3 (7.5%)	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	5 (12.8%)	17 (42.5%)	3 (5.7%)	0
頭痛	4 (10.3%)	4 (10.0%)	3 (5.7%)	0
傾眠	5 (12.8%)	6 (15.0%)	0	0
眼障害				
霧視	2 (5.1%)	0	1 (1.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2 (5.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 9.0
Note: Each % is based on the number of ITT subjects in each corresponding treatment group.
Source: Table 14.3.1:2

図 6.1-8　BRV 75mg 群、BRV 400mg 群、PBO 群で多く認められた TEAE の発現割合（ITT 解析対象集団）



事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Figure 12:1

6.1.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

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（ITT 解析対象集団）を表 6.1-7 に示した。

BRV 400mg 群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は酩酊感（45.0%）であり、次いで浮動性めまい（42.5%）、無力症（22.5%）、傾眠（15.0%）、頭痛（10.0%）、悪心及び多幸気分（各 7.5%）、嘔吐（5.0%）であった。

BRV 75mg 群で認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち、無力症（28.2%）、傾眠（12.8%）、頭痛（10.3%）の発現割合は BRV 400mg 群と同程度であった。酩酊感（33.3%）、浮動性めまい（12.8%）、悪心及び多幸気分（各 2.6%）の発現割合は BRV 400mg 群よりも低く、嘔吐は認められなかった。下痢、腹痛、霧視の発現割合は、それぞれ 7.7%、5.1%、5.1%であった。

表 6.1-7　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（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	BRV 75mg bid (N=39) n (%)	BRV 400mg bid (N=40) n (%)	PBO bid (N=53) n (%)	MOX 400mg (N=52) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	28 (71.8%)	36 (90.0%)	10 (18.9%)	8 (15.4%)
胃腸障害				
腹痛	2 (5.1%)	1 (2.5%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)
下痢	3 (7.7%)	1 (2.5%)	2 (3.8%)	0
悪心	1 (2.6%)	3 (7.5%)	0	4 (7.7%)
嘔吐	0	2 (5.0%)	1 (1.9%)	0
全身障害および投与局所様態				
無力症	11 (28.2%)	9 (22.5%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
酩酊感	13 (33.3%)	18 (45.0%)	0	0
精神障害				
多幸気分	1 (2.6%)	3 (7.5%)	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	5 (12.8%)	17 (42.5%)	3 (5.7%)	0
頭痛	4 (10.3%)	4 (10.0%)	3 (5.7%)	0
傾眠	5 (12.8%)	6 (15.0%)	0	0
眼障害				
霧視	2 (5.1%)	0	1 (1.9%)	0

事象名：MedDRA ver. 9.0
Note: Each % is based on the number of ITT subjects in each corresponding treatment group.
Source: Table 14.3.1:3

6.1.6.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01233 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

6.1.6.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

6.1.6.2.6　重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

6.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

6.1.6.2.8　その他の安全性評価項目

6.1.6.2.8.1　臨床検査値

試験期間中の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の結果に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.4:1～Table 14.3.4:3）。

6.1.6.2.8.2 バイタルサイン

試験期間中のバイタルサインの所見に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.6:1）。

収縮期血圧及び心拍数の変動はすべての投与群で同程度であった。BRV 400mg 群では投与 3 時間後に臨床的に重要ではない拡張期血圧のわずかな低下（Day 1：2mmHg、Day 7：4mmHg）が認められた（N01233 試験 CSR Figure 12:2）。

6.1.6.2.8.3 身体所見

試験期間中の身体所見に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった（N01233 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

6.1.6.2.8.4 12 誘導心電図

試験期間中の 12 誘導 ECG 所見に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった（N01233 試験 CSR Table 14.3.7:1、Listing 16.2.6:4）。

6.1.7 結論

本試験は、BRV が心室再分極に対して一定の大きさ以上の薬理作用を有するかを QT 間隔/QTc 延長を指標に評価した安全性試験であった。分析感度の観点から本試験の妥当性が確認され、本試験の結果から心室再分極に対する BRV の影響は認められないことが示された。

本試験で認められた AE、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、又は 12 誘導 ECG の結果から、試験期間中に予期しない安全性上の懸念は認められなかった。

BRV 150mg 及び 800mg（1 日投与量）を健康被験者に反復経口投与した時に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。

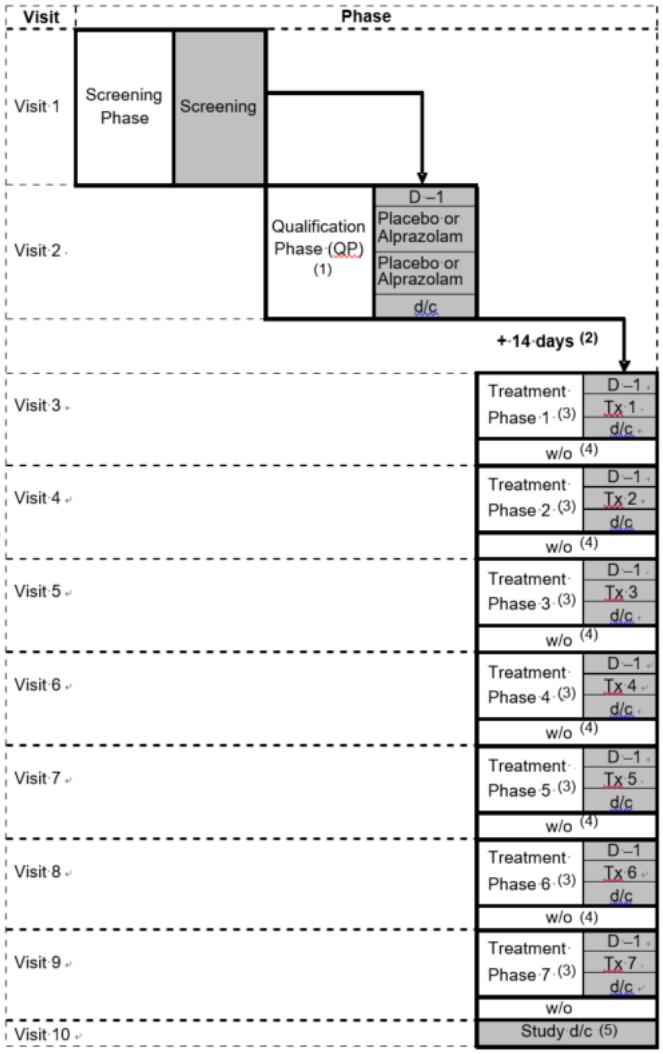
6.2　N01295 試験［中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する被験者を対象にブリーバラセタムの乱用可能性を評価する単施設、二重盲検、無作為化、トリプルダミー対照（プラセボ、規制薬物及び非規制薬物対照薬）、単回投与、クロスオーバー試験］（5.3.4.1.2：評価資料）

6.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 6.2-1 に示した。

表 6.2-1　試験方法の概略：N01295 試験

項目	内容
標題	中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する被験者を対象にブリーバラセタムの乱用可能性を評価する単施設、二重盲検、無作為化、トリプルダミー対照（プラセボ、規制薬物及び非規制薬物対照薬）、単回投与、クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · ブリーバラセタム（BRV）を単回経口投与した時の乱用可能性をアルプラゾラム（ALP）及びプラセボと比較して評価する 副次目的： · BRV を単回経口投与した時の乱用可能性をレベチラセタム（LEV）と比較して評価する · BRV の薬物動態（PK）を検討する · BRV の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、トリプルダミー対照、単回投与、クロスオーバー
試験方法	本試験は、適格性確認期間（QP）及び治療期間から構成された。QP 前の 3 週間（21 日間）以内に、被験者はスクリーニングのため来院した。QP（4 日間）に被験者は入院し、無作為化二重盲検クロスオーバーデザインで、プラセボ又は ALP 2mg（陽性対照）を投与された。プラセボ及び ALP 2mg を区別することができた被験者のみ、治療期間への参加を適格とした。 治療期間は QP 後の 14 日間以内に開始され、各被験者で最長 9 週間とした。治療期間に被験者は、BRV 50mg、200mg 及び 1000mg、LEV 4000mg（陰性対照）、ALP 1.5mg 及び 3mg（陽性対照）並びにプラセボを、無作為化二重盲検トリプルダミー対照デザインで単回経口投与された（計 7 つの治療期間の各期間にいずれか 1 つの薬剤を投与）。各治療期間に被験者は 42～44 時間入院した。各治療期間の治験薬投与前日に被験者は医療機関に入院し、治験薬投与から約 24 時間後に退院した。次の治療期間の治験薬投与までの間に、7～10 日間の wash-out 期間を設けた。治験薬の最終投与から約 7 日後の試験終了時の評価で試験終了とした。各被験者の試験期間は、合計で約 15 週間であった。 各治療期間の治験薬投与前、投与後 1、2、3、6、8、12 及び 24 時間に、BRV、LEV 及び ALP の PK 評価用検体を採取した。

項目	内容
試験方法（続き）	試験デザインの概要を以下に示す。  (1) QP Treatments: placebo, 2mg ALP. Must have passed QP to move into the Treatment Phase. (2) QP within 14 days of Treatment Phase. (3) Treatments: 50mg BRV, 200mg, BRV, 1000mg BRV, 4000mg LEV, 1.5mg ALP, 3.0mg ALP, and placebo. (4) Wash-Out Period: 7 to 10 days beginning after dose on Day 1. (5) Discharge Visit: 7 days after last dose Data Source: CSR Section 3.7
対象	中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する成人
被験者数	・　計画例数：治療期間の無作為化例数として 42 例［試験完了例数として 35 例以上（可能な場合、このうち 8 例以上が女性）］ ・　スクリーニング例数：192 例 ・　QP の無作為化例数：80 例 ・　治療期間の無作為化例数：44 例 ・　Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：44 例 ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：44 例 ・　薬物動態解析対象集団（PKS）：44 例
主な選択基準／除外基準	主な選択基準： 1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性 2)　BMI が 18.0～32.0kg/m^2 の者 3)　中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する又は使用中の者 4)　妊娠可能な女性は試験期間を通じて適切な避妊法を用いることに同意した者 5)　QP で適格性が確認された者（治療期間の組入れ基準）

項目	内容
主な選択基準／除外基準（続き）	主な除外基準： 1)　精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版に基づく物質依存性の既往又は合併、並びに臨床的に重要な疾患の既往又は所見が認められた者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 50mg カプセル剤（白色）（ロット／バッチ番号[redacted]） BRV 200mg カプセル剤（白色）（ロット／バッチ番号[redacted]） 対照薬： ALP 0.5mg カプセル剤（0.5mg 錠をオーバーカプセル化）（オレンジ色）［ロット番号[redacted]／オーバーカプセル化ロット番号[redacted]（QP のみ）、[redacted]／[redacted]（QP 及び治療期間）、[redacted]／[redacted] 及び[redacted]／[redacted]（治療期間のみ）］ LEV 500mg 経口錠剤（白色）（ロット／バッチ番号[redacted]） BRV プラセボカプセル剤（白色）（ロット／バッチ番号[redacted]） ALP プラセボカプセル剤（プラセボ錠をオーバーカプセル化）（オレンジ色）（ロット／バッチ番号[redacted]） LEV プラセボ経口錠剤（白色）（ロット／バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： QP の Day 1 及び 2 の朝、並びに各治療期間の Day 1 の朝、8 時間以上の夜間絶食後に被験者は治験薬を服用した。室温の水 240mL と共に治験薬を服用し、すべての治験薬を服用するため必要に応じて水 50mL を追加した。服用前後 1 時間は飲水不可とし、服用後少なくとも 2 時間は絶食した。服用時刻は、各被験者で試験期間を通じて一定とした。 QP に以下の治験薬を無作為化二重盲検クロスオーバーデザインで投与した。2 日間に 24 時間以上の間隔で 2 回治験薬を投与し、wash-out 期間は設けなかった。盲検性を維持するため、ALP 及びそのプラセボはオーバーカプセル化経口錠剤を用いて、各被験者で同数のカプセル剤／錠剤を投与した。 · ALP 2mg 投与：ALP 0.5mg カプセル剤（オレンジ色）を 4 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 4 カプセル、プラセボ錠剤を 4 錠 · プラセボ投与：プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 4 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 4 カプセル、プラセボ錠剤を 4 錠 治療期間に以下の治験薬を無作為化二重盲検トリプルダミー下で単回経口投与した。各治療期間の間に 7～10 日間の wash-out 期間を設けた。盲検性を維持するため、ALP 及びそのプラセボはオーバーカプセル化経口錠剤を用いて、各被験者で同数のカプセル剤／錠剤を投与した。 · プラセボ投与：プラセボカプセル剤（白色）を 5 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · BRV 50mg 投与：BRV 50mg カプセル剤（白色）を 1 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 4 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · BRV 200mg 投与：BRV 200mg カプセル剤（白色）を 1 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 4 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · BRV 1000mg 投与：BRV 200mg カプセル剤（白色）を 5 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · ALP 1.5mg 投与：ALP 0.5mg カプセル剤（オレンジ色）を 3 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 5 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 3 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · ALP 3mg 投与：ALP 0.5mg カプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル、プラセボカプセル剤（白色）を 5 カプセル、プラセボ錠剤を 8 錠 · LEV 4000mg 投与：LEV 500mg 錠を 8 錠、プラセボカプセル剤（白色）を 5 カプセル、プラセボカプセル剤（オレンジ色）を 6 カプセル

項目		内容
試験期間		最長 15 週間 · スクリーニング期間：3 週間 · QP：4 日間 · 治療期間：最長 9 週間
評価項目	薬力学（PD）	主要評価項目： · Drug Liking 視覚的アナログスケール（VAS） · Overall Drug Liking VAS · 主観的作用 VAS（High VAS） · Addiction Research Center Inventory（ARCI）の Pentobarbital and Chlorpromazine group（PCAG）スケール 副次評価項目： · Take Drug Again VAS · ARCI の Morphine Benzedrine Group（MBG）スケール · ARCI の Lysergic Acid Diethylamide（LSD）スケール · Any Drug Effects VAS · Good Drug Effects VAS · Bad Drug Effects VAS 補助的評価項目： · ARCI の Amphetamine スケール · ARCI の Benzedrine group（BG）スケール · Dizziness VAS
	PK	· BRV、LEV 及び ALP の血漿中濃度
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG）、テレメトリー · 身体所見 · バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、血中酸素飽和度）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 登録解析対象集団：同意説明文書に署名したすべての被験者 ITT 解析対象集団：無作為化され、治療期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PKS：ITT 解析対象集団のうち、評価可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する被験者 要約統計量として、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差（PD 評価項目のみ）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数で示した。PK データは、幾何平均値及び変動係数も算出した。カテゴリカル変数を頻度表で示した。 PD： PPS を対象に PD を解析した。 両極尺度（Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS 及び ARCI の BG スケール）については、E_{max} 及び E_{min} を算出した。その他の尺度（単極尺度）については、E_{max} のみを算出した。補助的解析として、$AUE_{0\text{-}12}$、$AUE_{0\text{-}24}$、及び te_{max} を算出した。2 評価時点のみで評価した尺度（Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS）については、平均反応を算出した。 主要評価項目、副次評価項目及び補助的評価項目の E_{max} を、クロスオーバー試験の標準的な混合効果モデルで解析した。モデルには、投与順序、投与薬剤及び投与期を固定効果、ベースライン値（該当する場合）を共変量、投与順序でネストされた被験者を変量効果として含めた。分散を投与薬剤の関数としてモデル化し、分散不均一性を許容した。平均反応をそれぞれ比較した時の差の両側 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。主要解析には、試験の感度、乱用傾向、及び試験の特異度の分析が含まれた。

項目	内容
統計解析方法（続き）	試験の感度分析：Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、ARCI の MBG スケール、ARCI の PCAG スケール、Good Drug Effects VAS、及び High VAS の E_{max} を、ALP 1.5mg 及び 3mg とプラセボで比較した。6 つの評価項目のうち 3 つ以上で、いずれかの用量の ALP とプラセボの E_{max} の差の 95% CI が 0 を含まず、かつ用量依存性が認められた場合、本試験は有効と判断した。 乱用傾向分析：BRV の乱用可能性が ALP と比較して顕著に低いか否かを評価するため、主要評価項目について BRV と ALP の各用量投与時の反応を比較した。また、主要評価項目の E_{max} を、プラセボと BRV、及びプラセボの反応を 2 倍にした場合と BRV でそれぞれ比較した。 試験の特異度分析：LEV とプラセボの反応を比較することで試験の特異度を評価した。 副次解析には、LEV と BRV の比較、並びに副次評価項目及び補助的評価項目の解析が含まれた。 主要評価項目、副次評価項目及び補助的評価項目に分けて解析したものの、BRV の乱用可能性に関する結論は、個々の尺度での反応ではなく、主要評価項目、副次評価項目及び補助的評価項目のすべてに渡る主観的作用のプロファイル全体を考慮したものである。 PK： PKS を対象に PK を解析した。 BRV、LEV 及び ALP の血漿中濃度からノンコンパートメント法で PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、t_{max}）を算出した。C_{max} 及び t_{max} の算出には、内挿ではなく、血漿中濃度－時間曲線から直接得られた、治験薬投与後の測定値及び到達時間を用いた。AUC_{0-t} の算出には線形台形法を用いた。 血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量を算出した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語別に集計し、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。 臨床検査値及びバイタルサインについては、評価時点及び投与薬剤別の要約統計量、ベースラインからの変化量、並びにベースラインからのシフトを要約した。 AE、バイタルサイン、身体所見、ECG 異常、及び臨床検査値／異常値を被験者別一覧に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（カナダ）
公表文献	なし
治験実施期間	2008 年 11 月～2009 年 3 月

6.2.2 被験者の構成

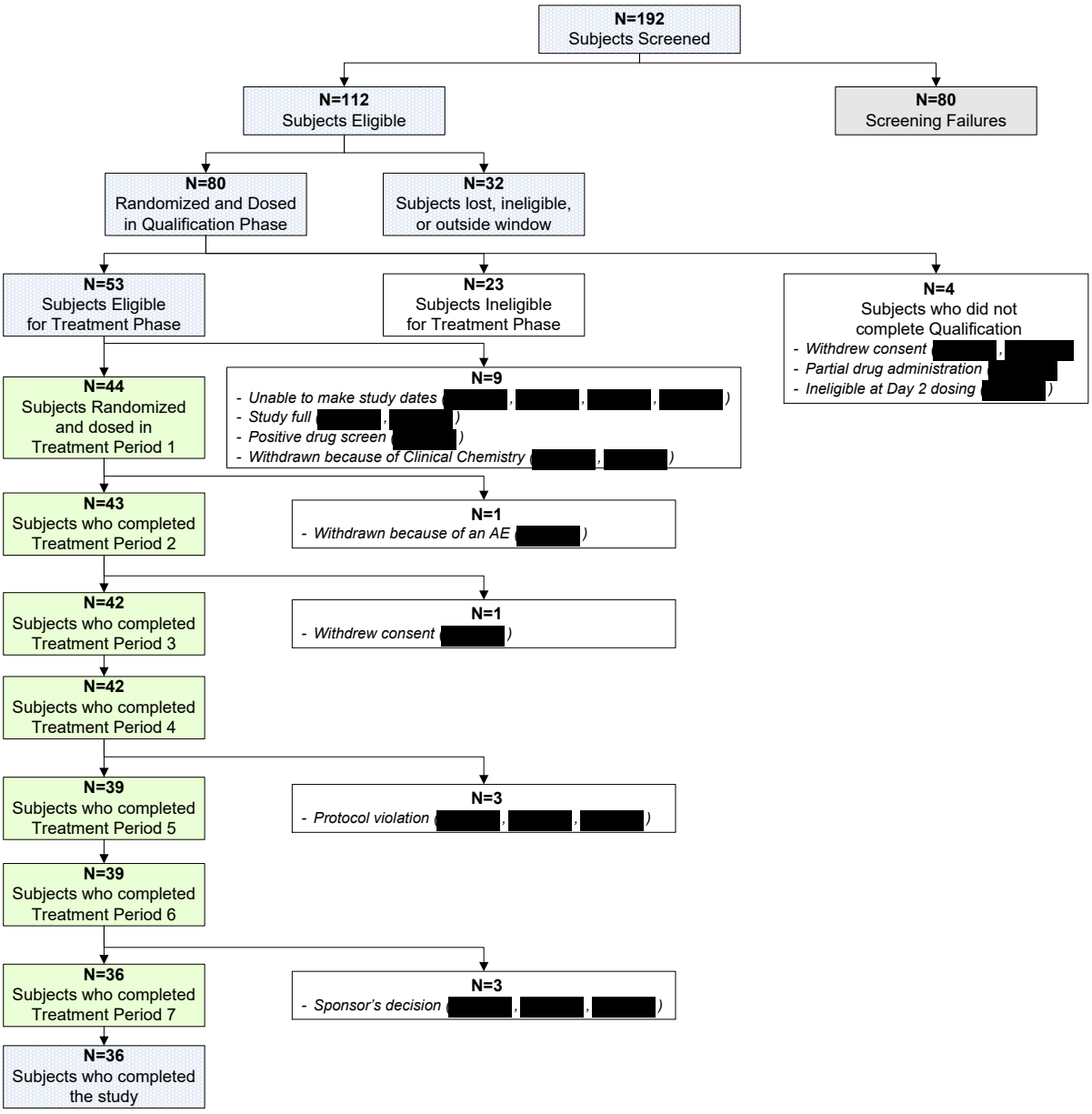
6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 6.2-1 に示した。

192 例がスクリーニングされ、適格であった 80 例が QP に無作為化された。QP を完了した 76 例中、適格性が確認された 44 例が治療期間に無作為化された。無作為化された 44 例が ITT 解析対象集団及び PPS に含まれた。PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められた 15 例が部分的（欠測及び影響のあった期間のみ）に PPS から除外された（N01295 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2:1）。

44 例中 36 例（81.8%）が試験を完了し、8 例（18.2%）が試験を中止した。中止理由は、治験実施計画書からの逸脱及び治験依頼者の判断が各 3 例、AE 及び同意撤回が各 1 例であった。

図 6.2-1 被験者の内訳



Note: Figure is correct according to the study files and the Memorandum dated 25 August 2009; however, it doesn't exactly match Table 14.1.1:1 due to errors in the database.
Data Source: Table 14.1.1:1, Investigator's source files, Figure 7:1

6.2.3 被験者背景

6.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 6.2-2 に示した。

多くの被験者が男性（77.3%）であり、年齢の平均値（範囲）は 35.4 歳（20.5～55.1 歳）であった（N01295 試験 CSR Table 14.1.2:1）。ほとんどの被験者が白人（65.9%）又は黒人（27.3%）であり、アジア人は 3 例（6.8%）であった。

体重の平均値（範囲）は 76.1kg（51.3～109.7kg）、身長の平均値（範囲）は 172.7cm（154.0～192.0cm）、BMI の平均値（範囲）は 25.4kg/m^2（20.5～29.8kg/m^2）、BSA の平均値（範囲）は 1.9m^2（1.50～2.40m^2）であった（N01295 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 6.2-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Overall ITT Population (N=44)
Gender, n (%)	
Female	10 (22.7)
Male	34 (77.3)
Race, n (%)	
White	29 (65.9)
Black or African American	12 (27.3)
Asian	3 (6.8)
Age (years), mean (SD)	35.4 (9.35)
Weight (kg), mean (SD)	76.1 (11.88)
Height (cm), mean (SD)	172.7 (9.01)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	25.4 (2.46)
BSA (m^2), mean (SD)	1.9 (0.19)

BMI=Body Mass Index; BSA=Body Surface Area; ITT=intent-to-treat; SD=standard deviation
Data Source: Table 14.1.2:1

6.2.4 薬力学

6.2.4.1 試験の感度分析：ALP とプラセボの比較

ALP とプラセボの E_{max} を比較した分散分析（ANOVA）／共分散分析（ANCOVA）による感度分析結果（PPS）を表 6.2-3 に示した。

6 つの評価項目すべてで ALP のいずれの用量でも E_{max} がプラセボよりも有意に大きく、本試験は鎮静薬の乱用に関連する主観的作用を検討するのに妥当かつ十分な感度を有していると考えられた。E_{max} が ALP 1.5mg よりも ALP 3mg でわずかに小さかった Drug Liking VAS を除き、用量依存性が認められた。更に、ALP のいずれの用量でも、以下の指標を含むすべての主要評価項目及び副次評価項目で、プラセボと比較して有意に大きな効果を示した。

- バランス作用：Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS
- 陽性／多幸作用：High VAS、Good Drug Effects VAS、ARCI MBG
- 鎮静作用：ARCI PCAG、ARCI BG E_{min}
- その他の主観的作用：Any Drug Effects VAS、Dizziness VAS

ALP では明らかな陰性作用（Bad Drug Effects VAS 及び ARCI LSD スケール）及び若干の刺激様作用（ARCI Amphetamine 及び ARCI BG スケール）も認められ、特に ALP 3mg で顕著であった（N01295 試験 CSR Table 14.2.2:19、Table 14.2.2:28、Table 14.2.2:31、Table 14.2.2:34）。

表 6.2-3　ALP とプラセボの E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA による感度分析結果（PPS）

Pharmacodynamic variable	Estimate of difference [95% CI]	
	Alprazolam 1.5mg – placebo	Alprazolam 3mg – placebo
Balance effects		
Drug Liking VAS (primary)	30.31 (21.9, 38.7)	26.90 (18.4, 35.4)
Overall Drug Liking VAS (primary)	22.57 (12.8, 32.3)	24.78 (14.2, 35.3)
Positive effects		
ARCI MBG (secondary)	4.52 (3.1, 6.0)	6.19 (4.7, 7.7)
High VAS (primary)	56.68 (45.4, 68.0)	57.74 (47.1, 68.4)
Good Drug Effects VAS (secondary)	41.46 (30.6, 52.3)	44.18 (33.5, 54.9)
Sedative effects		
ARCI PCAG (primary)	6.25 (5.1, 7.4)	7.39 (6.3, 8.5)

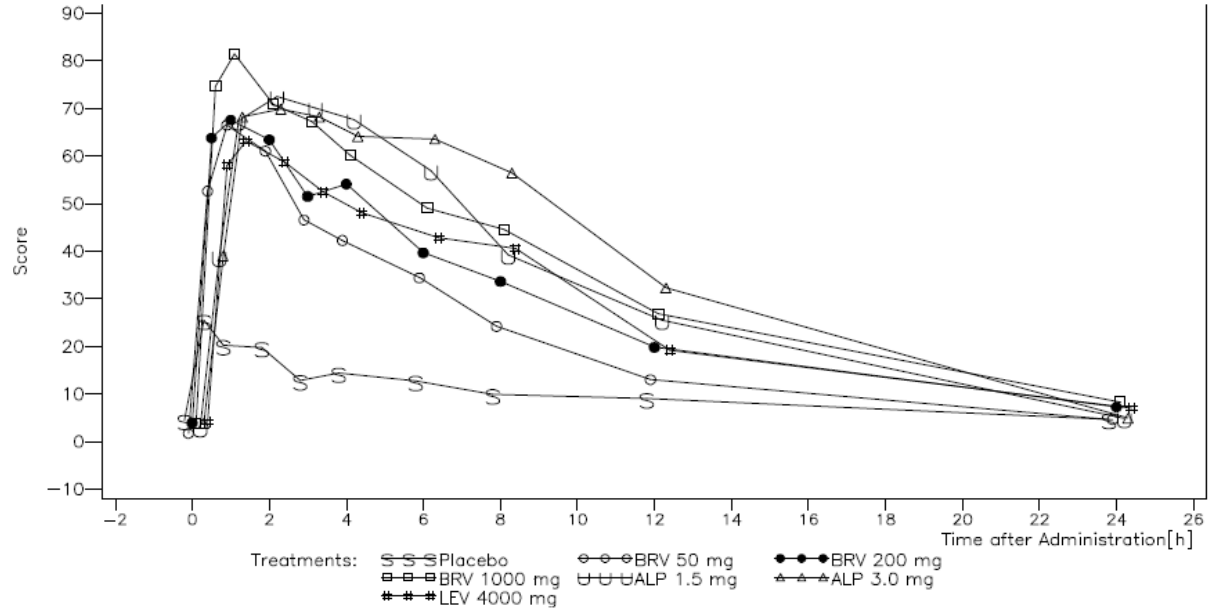
ANCOVA=analysis of covariance; ANOVA=analysis of variance; ARCI=Addiction Research Center Inventory; CI=confidence interval; E_{max}=maximum effect; MBG=Morphine Benzedrine Group; PCAG=Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group; VAS=visual analog scale
Data Source: Table 14.2.4:1

6.2.4.2　乱用可能性の解析：BRV と ALP の比較

主観的作用（High VAS）の経時的推移（PPS）を図 6.2-2 に示した。

全体的に、ALP の主観的作用は発現がやや遅く、投与後 2～3 時間に最大値に達し、おおむね緩やかに減少したのに対し、BRV の主観的作用は短時間で最大値に達し（投与後 1 時間）、より速やかに減少した（N01295 試験 CSR Figure 14.1.1:21～Figure 14.1.1:23、Figure 14.1.1:26）。

図 6.2-2　High VAS の経時的推移（平均値）（PPS）



N=44
ALP=alprazolam; BRV=brivaracetam; LEV=levetiracetam; VAS=visual analog scale
Subjective Effects VAS High: I am feeling high (0=Definitely not, 100=Definitely so).
Data Source: Figure 14.1.1:16

BRV と ALP の主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA による解析結果（PPS）を表 6.2-4 に示した。

陽性作用の複数の評価で BRV と ALP との間に差が認められ、特に BRV のいずれの用量でも多幸感（ARCI MBG スケール）が低かった（N01295 試験 CSR Table 14.2.2:16）。High VAS について、BRV 50mg の E_{max} が ALP のいずれの用量よりも顕著に小さかった一方、BRV 200mg の E_{max} には ALP 3mg と比較して差がみられたものの ALP 1.5mg との間に差は認められなかった。Drug Liking VAS でも BRV 50mg の E_{max} は ALP のいずれの用量よりも顕著に小さかった。更に、BRV はいずれの用量でも、ALP と比較して、鎮静作用及び刺激様作用が明らかに小さく、特に ALP 3mg と比較して顕著であった。バランス作用の評価指標では BRV と ALP の間に明らかな差は認められなかったが、バランス作用の一部の評価指標で、BRV 1000mg の E_{max} は小さいながら、ALP よりも有意に大きかった。Any Drug Effects VAS については、BRV 50mg の E_{max} は ALP よりも小さかったが、BRV 200mg 及び 1000mg の E_{max} は ALP と同程度であった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:8）。

表 6.2-4　BRV と ALP の主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA 解析結果（PPS）

	Estimate of difference (95% CI)					
	Alprazolam 1.5mg −			Alprazolam 3mg −		
Variable	BRV 50mg	BRV 200mg	BRV 1000mg	BRV 50mg	BRV 200mg	BRV 1000mg
Balance effects						
Drug Liking VAS	−8.9 (−14.1, −3.6)	−4.6 (−10.3, 1.0)	1.5 (−2.7, 5.7)	−5.5 (−10.8, −0.1)	−1.2 (−7.0, 4.6)	4.9 (0.5, 9.3)
Overall Drug Liking VAS	−2.0 (−9.2, 5.3)	−1.1 (−8.8, 6.6)	7.1 (0.1, 14.2)	−4.2 (−12.5, 4.2)	−3.3 (−12.1, 5.5)	4.9 (−3.3, 13.1)
Positive effects						
High VAS	−12.0 (−19.0, −4.9)	−6.2 (−12.7, 0.2)	1.0 (−5.8, 7.8)	−13.0 (−19.1, −7.0)	−7.3 (−12.6, −2.0)	−0.0 (−5.7, 5.7)
Sedative effects						
ARCI PCAG	−3.0 (−4.0, −1.9)	−2.1 (−3.2, −1.1)	−2.0 (−3.1, −1.0)	−4.1 (−5.1, −3.1)	−3.2 (−4.3, −2.2)	−3.2 (−4.2, −2.1)

ANCOVA=analysis of covariance; ANOVA=analysis of variance; ARCI=Addiction Research Center Inventory; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; E_{max}=maximum effect; PCAG=Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group; VAS=visual analog scale
Data Source: Table 14.2.4:2

6.2.4.3　乱用可能性の解析：BRV とプラセボの比較

BRV とプラセボの主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA による解析結果（PPS）を表 6.2-5 に示した。

バランス作用、陽性／多幸作用、鎮静作用及びその他の主観的作用の評価指標を含む、すべての主要評価項目及び副次評価項目で、BRV のいずれの用量でも E_{max} がプラセボと比較して有意に大きかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:5、Table 14.2.3:6、Table 14.2.3:8、Table 14.2.3:9、Table 14.2.3.13）。また、BRV のいずれの用量でも、プラセボと比較して、陰性作用（Bad Drug effects、ARCI LSD）及びごく軽度の刺激様作用［ARCI Amphetamine、ARCI BG（BRV 50mg 及び 1000mg の E_{max} を除く）］が認められた（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:7、Table 14.2.3:10～Table 14.2.3:12）。

表 6.2-5　BRV とプラセボの主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA 解析結果（PPS）

Variable	Estimate of difference (95% CI)					
	BRV 50mg −		BRV 200mg −		BRV 1000mg −	
	Placebo	2×Placebo	Placebo	2×Placebo	Placebo	2×Placebo
Balance effects						
Drug Liking VAS	21.4 (12.4, 30.4)	14.2 (−2.4, 30.9)	25.7 (16.4, 34.9)	18.5 (1.7, 35.3)	31.8 (23.3, 40.3)	24.6 (8.2, 41.0)
Overall Drug Liking VAS	20.6 (10.6, 30.6)	25.9 (7.1, 44.7)	21.5 (11.1, 31.9)	26.8 (7.8, 45.8)	29.7 (19.8, 39.6)	35.0 (16.3, 53.8)
Positive effects						
High VAS	44.7 (32.7, 56.7)	14.0 (−8.1, 36.2)	50.4 (38.7, 62.2)	19.8 (−2.2, 41.7)	57.7 (45.8, 69.6)	27.0 (5.0, 49.1)
Sedative effects						
ARCI PCAG	3.3 (2.0, 4.5)	−1.3 (−3.5, 0.8)	4.1 (2.9, 5.4)	−0.5 (−2.6, 1.6)	4.2 (2.9, 5.5)	−0.4 (−2.6, 1.7)

ANCOVA=analysis of covariance; ANOVA=analysis of variance; ARCI=Addiction Research Center Inventory; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; E_{max}=maximum effect; PCAG=Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group; VAS=visual analog scale
Data Source: Table 14.2.4:3

6.2.4.4　特異度分析：LEV とプラセボの比較

LEV とプラセボの主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA による解析結果（PPS）を表 6.2-6 に示した。

BRV と同様に、バランス作用、陽性／多幸作用、鎮静作用、陰性作用、軽度の刺激様作用及びその他の主観的作用の評価指標を含む主要評価項目及び副次評価項目で、LEV 4000mg の E_{max} はプラセボよりも有意に大きかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:5～Table 14.2.3.13）。

表 6.2-6　LEV とプラセボの主要評価項目の E_{max} を比較した ANOVA／ANCOVA 解析結果（PPS）

Variable	Estimate of difference (95% CI)	
	Levetiracetam 4000mg −	
	Placebo	2×Placebo
Drug Liking VAS	19.5 (9.6, 29.4)	12.3 (−4.9, 29.4)
Overall Drug Liking VAS	18.0 (7.0, 28.9)	23.3 (4.0, 42.6)
High VAS	45.2 (32.6, 57.7)	14.5 (−7.9, 36.9)
ARCI PCAG	3.7 (2.5, 5.0)	−0.9 (−3.0, 1.2)

ANCOVA=analysis of covariance; ANOVA=analysis of variance; ARCI=Addiction Research Center Inventory; CI=confidence interval; E_{max}=maximum effect; PCAG=Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group; VAS=visual analog scale
Data Source: Table 14.2.4:4

6.2.4.5　LEV と ALP の比較

全体的に、ALP の主観的作用は発現がやや遅く、投与後 2～3 時間に最大値に達し、おおむね緩やかに減少したのに対し、LEV の主観的作用は短時間で最大値に達し（投与後 1 時間）、より速やかに減少した（N01295 試験 CSR Figure 14.1.1:16、Figure 14.1.1:21～Figure 14.1.1:23、Figure 14.1.1:26）。

BRV と同様に、ほとんどの評価指標で、LEV と ALP の間に有意差は認められなかった。バランス作用（Drug Liking VAS）、陽性／多幸作用（High VAS、Good Drug Effects VAS、ARCI MBG）、及び鎮静作用（ARCI PCAG、ARCI BG の E_{min}）の評価指標を含む一部の主要評価項目及び副次評価項目で、LEV 4000mg と ALP との間に統計学的な有意差が認められたが、その差は比較的小さかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:1、Table 14.2.3:3、Table 14.2.3:4、Table 14.2.3:6、Table 14.2.3:9、

Table 14.2.3:14）。ALP と比較して LEV では陰性作用も有意に小さかったが、1 日の終わりや翌日のバランス作用の評価指標（Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS）で差は認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:2、Table 14.2.3:5、Table 14.2.3:7、Table 14.2.3:10）。軽度の刺激様作用について、ARCI Amphetamine では LEV の E_{max} が ALP 3mg と比較して有意に小さかったが、ARCI BG では差が認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:11、Table 14.2.3:12）。Any Drug Effects 及び Dizziness VAS でも LEV の E_{max} が ALP よりも有意に小さく、認識された主観的作用が全体的に小さかったため LEV の作用がやや小さかったと考えられた（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:8、Table 14.2.3:13）。

6.2.4.6 BRV と LEV の比較

ほとんどの主要評価項目及び副次評価項目で、BRV と LEV との間に有意差は認められなかった。バランス作用（Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS）及び陽性／多幸作用の評価指標について、BRV 50mg 及び 200mg では LEV と比較して E_{max} に有意差が認められなかった一方、BRV 1000mg の E_{max} はわずかだが有意に大きかった。また、Good Drug Effects では BRV 200mg の E_{max} もわずかだが有意に大きかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:1、Table 14.2.3:2、Table 14.2.3:5、Table 14.2.3:9）。しかし、Any Drug Effects VAS では、BRV 200mg 及び 1000mg の E_{max} が LEV よりも有意に大きく、比較的高用量の投与で全体的に認識された作用が大きかったことによる差と考えられた（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:8）。陰性作用、Dizziness VAS、鎮静作用及び軽度の刺激様作用について、BRV のいずれの用量でも LEV との間に差は認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.2.3:4、Table 14.2.3:7、Table 14.2.3:10～Table 14.2.3:14）。

6.2.4.7 薬力学的外れ値

本試験は、個々の反応及び部分集団を評価するための検出力がない及び試験デザインではないものの、外れ値のデータから、BRV の乱用リスクが上昇する懸念は示されなかった。

6.2.4.8 ノンパラメトリック事後解析

ノンパラメトリック事後解析の結果、治験実施計画書に基づく解析結果と比較して実質的な差は認められなかった。

6.2.5 薬物動態

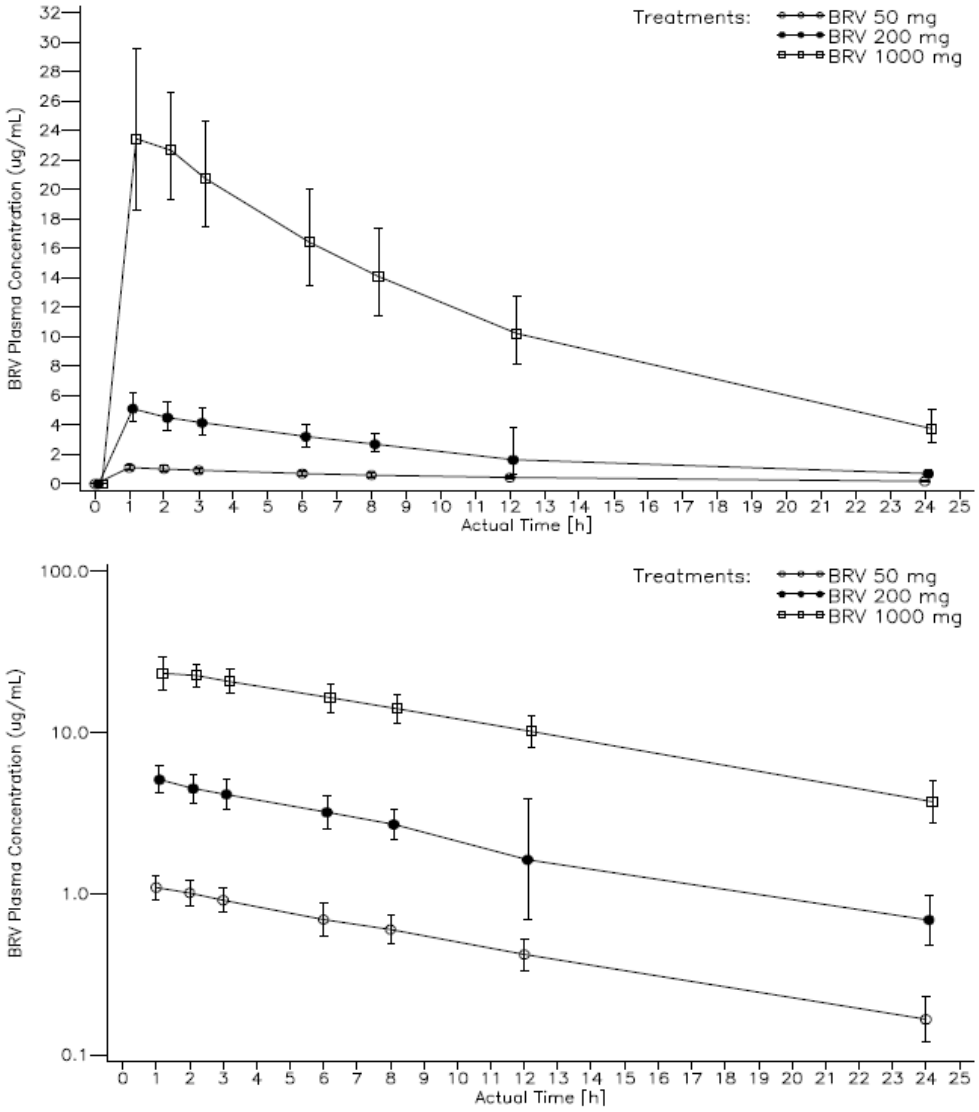
血漿中 BRV 濃度－時間推移（PKS）を図 6.2-3 に、BRV の PK パラメータ（PKS）を表 6.2-7 に示した。

BRV のいずれの用量も t_{max} の中央値は約 1 時間であった。t_{max} の範囲は、BRV 200mg が他の用量よりも大きかった。予想されたとおり、C_{max} 及び AUC_{0-t} はほぼ用量依存的に上昇及び増加した。

t_{max} の中央値は、LEV 及び ALP 1.5mg で約 1 時間、ALP 3mg で約 2 時間であった（N01295 試験 CSR Table 14.2.5:5、Table 14.2.5:6）。ALP（特に 3mg）では一部の主観的作用の発現がわずかに遅れたものの、PK の結果は主観的作用の発現とおおむね一致した。

図 6.2-3　BRV 50mg、200mg 及び 1000mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±標準偏差）（PKS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



BRV=brivaracetam; h=hours
Data Source: Figure 14.2.1:1

表 6.2-7　BRV 50mg、200mg 及び 1000mg を単回経口投与した時の PK パラメータ（PKS）

Parameter (unit)	Brivaracetam 50mg (N=41)	Brivaracetam 200mg (N=40)	Brivaracetam 1000mg (N=41)
C_{max} (μg/mL), geometric mean (% CV)	1.14 (15.4)	5.27 (20.7)	25.4 (15.7)
t_{max} (hours), median (range)	1.1 (1.0 – 2.1)	1.1 (1.1 – 6.1)	1.1 (1.1 – 3.2)
AUC_{0-t} (μg·h/mL), geometric mean (% CV)	11.9 (20.2)	53.6 (21.2)	277 (18.7)

AUC_{0-t}=area under the plasma concentration versus time curve observed from time 0 h to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); t_{max}=time of C_{max}
Data Source: Table 14.2.5:4

6.2.6 安全性

6.2.6.1 曝露状況

QP に 78 例が ALP 2mg を単回経口投与された。1 例は QP の治験薬（ALP 2mg）投与を一部のみ完了した。

治療期間を完了した 36 例は、BRV 50mg、200mg 及び 1000mg、LEV 4000mg、ALP 1.5mg 及び 3mg、並びにプラセボをそれぞれ単回経口投与された。治験薬は、7 日以上の wash-out 期間を設けて投与された。したがって、治療期間を完了した被験者は、約 7 週間かけて合計で BRV 1250mg、LEV 4000mg 及び ALP 4.5mg の投与を受けた（N01295 試験 CSR Listing 16.5:1）。8 例は試験を完了しなかったため、一部の治験薬投与のみを受けた（N01295 試験 CSR Listing 16.1:1）。

6.2.6.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

以降の各項では、治療期間に発現した TEAE のみを検討した。

6.2.6.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 6.2-8 に示した。

すべての被験者に TEAE が 1 件以上認められた（N01295 試験 CSR Table 14.3.1:1）。TEAE の発現割合は ALP 1.5mg 投与後（100%）及び ALP 3mg 投与後（97.6%）で最も高かったが、すべての投与後で比較的高かった（80%超）。BRV 50mg 投与後及び BRV 1000mg 投与後の TEAE の発現割合も高く（それぞれ 95.1%及び 92.7%）、BRV 200mg 投与後及び LEV 4000mg 投与後の TEAE の発現割合は同程度であった（それぞれ 85.0%及び 83.7%）。TEAE の発現割合は、プラセボ投与後（41.0%）で最も低かった。試験期間中、重篤な有害事象（SAE）は認められなかった。

表 6.2-8 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Placebo N=39 n (%)	Levetiracetam 4000mg N=43 n (%)	Alprazolam 1.5mg N=41 n (%)	Alprazolam 3mg N=41 n (%)	Brivaracetam 50mg N=41 n (%)	Brivaracetam 200mg N=40 n (%)	Brivaracetam 1000mg N=41 n (%)
Total number of Adverse Events	17	68	77	64	59	73	80
Subjects with at least one TEAE	16 (41.0)	36 (83.7)	41 (100)	40 (97.6)	39 (95.1)	34 (85.0)	38 (92.7)
Subjects with TEAEs that lead to permanent study drug discontinuation	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related TEAEs [(a)]	14 (35.9)	35 (81.4)	41 (100)	40 (97.6)	39 (95.1)	33 (82.5)	38 (92.7)
Subjects with severe TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related serious TEAEs [(a)]	0	0	0	0	0	0	0
Number of Deaths	0	0	0	0	0	0	0

ITT=intent-to-treat; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: %: denominator = N by Treatment.
(a) Drug-related adverse events are described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Data source: Table 14.3.1:1

6.2.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

治療期間にいずれかの薬剤の投与で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 6.2-9 に示した。

全体で比較的よくみられた TEAE は、SOC の「神経系障害」、「精神障害」及び「全身障害および投与局所様態」に分類される TEAE であった（N01295 試験 CSR Table 14.3.1:2）。

TEAE の発現傾向はすべての投与薬剤で同様であった。ALP 投与後に比較的よくみられた TEAE は、傾眠、多幸気分、浮動性めまい、疲労及びしゃっくりであった。傾眠の発現割合は、ALP 投与が他の投与薬剤よりも高かった。BRV 投与後及び LEV 投与後に比較的よくみられた TEAE は、傾眠、多幸気分、頭痛、浮動性めまい及び疲労であった。プラセボ投与後に比較的よくみられた TEAE は、傾眠及び疲労であった。

表 6.2-9 治療期間にいずれかの薬剤の投与で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

MedDRA (version 9) SOC / Preferred Term	Placebo N=39 n (%)	Levetiracetam 4000mg N=43 n (%)	Alprazolam 1.5mg N=41 n (%)	Alprazolam 3mg N=41 n (%)	Brivaracetam 50mg N=41 n (%)	Brivaracetam 200mg N=40 n (%)	Brivaracetam 1000mg N=41 n (%)
精神障害	2 (5.1)	12 (27.9)	7 (17.1)	8 (19.5)	14 (34.1)	17 (42.5)	27 (65.9)
多幸気分	2 (5.1)	12 (27.9)	7 (17.1)	7 (17.1)	13 (31.7)	16 (40.0)	27 (65.9)
神経系障害	8 (20.5)	30 (69.8)	38 (92.7)	39 (95.1)	29 (70.7)	25 (62.5)	28 (68.3)
浮動性めまい	1 (2.6)	7 (16.3)	5 (12.2)	3 (7.3)	4 (9.8)	4 (10.0)	8 (19.5)
頭痛	1 (2.6)	7 (16.3)	2 (4.9)	1 (2.4)	4 (9.8)	7 (17.5)	4 (9.8)
傾眠	6 (15.4)	23 (53.5)	36 (87.8)	39 (95.1)	22 (53.7)	21 (52.5)	22 (53.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (7.3)	4 (9.8)	0	0	0
しゃっくり	0	0	1 (2.4)	4 (9.8)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	4 (10.3)	8 (18.6)	8 (19.5)	3 (7.3)	4 (9.8)	7 (17.5)	7 (17.1)
疲労	3 (7.7)	7 (16.3)	7 (17.1)	2 (4.9)	4 (9.8)	5 (12.5)	5 (12.2)

ITT=intent-to-treat; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: %: denominator = N by Treatment.
Data source: Table 14.3.1:2

6.2.6.2.3 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。高度の TEAE は認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

6.2.6.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

ほとんどの TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01295 試験 CSR Table 14.3.1:4）。治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された TEAE は 18 件認められた。内訳は、BRV 200mg 投与後の抑うつ気分、傾眠（2 件）及び涙ぐむ、BRV 1000mg 投与後の浮動性めまい（2 件）、悪心、傾眠、頭痛及び多幸気分、ALP 1.5mg 投与後の傾眠（3 件）、ALP 3mg 投与後の傾眠（3 件）、LEV 4000mg 投与後の傾眠（2 件）であった。治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断された TEAE は、ほとんど認められなかった（N01295 試験 CSR Listing 16.8:1）。

6.2.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

6.2.6.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01295 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

6.2.6.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

1 例が中等度の気管支炎のため、治験薬の投与を中止した。本事象は、LEV 4000mg 投与から約 1.4 日後に発現し、感染に対して抗生物質（アジスロマイシン 250mg、1 日 2 回）及び咳嗽に対して鎮咳薬（hydrocodone bitartrate 10mL、1 日 2 回）が投与され、約 13 日以内に消失した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された（N01295 試験 CSR Table 14.3.2:1、Listing 16.8:1）。

6.2.6.2.8 乱用可能性に関連する可能性のある有害事象

乱用可能性に関連する可能性のある TEAE は、ほとんどが多幸気分であり、いずれの投与後にも比較的多く認められた。多幸気分は、全体で 38 例（86.4%）に 84 件認められた。多幸気分の発現割合は、BRV 1000mg 投与後（65.9%）で最も高く、次いで BRV 200mg 投与後（40.0%）で高かった。BRV 50mg 投与後及び LEV 4000mg 投与後の多幸気分の発現割合は低く、同程度であった（それぞれ 31.7%及び 27.9%）。ALP 投与後の発現割合はいずれの用量でも 17.1%であり、プラセボ投与後では 5.1%であった。多幸気分の重症度は、LEV 4000mg 投与後の 1 件（中等度）を除き、いずれも軽度であった。すべての多幸気分が治験薬と関連ありと判断された（N01295 試験 CSR Table 14.3.1:2、Listing 16.8:2）。

6.2.6.2.9 その他の安全性評価項目

6.2.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査パラメータの平均値に重要な変化はほとんど認められなかった。PT 延長が複数回認められたが、これは関連する TEAE の発現によると考えられた（N01295 試験 CSR Table 14.3.4:2、Listing 16.8:1）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査パラメータの平均値に重要な変化はほとんど認められなかった。スクリーニング時から試験終了時までに AST の平均値が増加したが、これは関連する TEAE の発現によると考えられた（N01295 試験 CSR Table 14.3.4:3、Listing 16.8:1）。

6.2.6.2.9.2 バイタルサイン

治験薬投与後の収縮期血圧の平均値がベースラインからわずかに低下したが、この変化は最小限であり、基準範囲外の被験者は少なかった。バイタルサインに関連する TEAE が 2 例（洞性頻脈及び徐脈）に認められた（N01295 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2、Listing 16.8:1）。

6.2.6.2.9.3 12 誘導心電図

ECG に関連する臨床的に重要と判断された異常は認められなかった（N01295 試験 CSR Listing 16.11:1）。

6.2.6.2.9.4 身体所見

身体所見に関連する臨床的に重要と判断された異常は認められなかった（N01295 試験 CSR Listing 16.12:1）。

6.2.7 結論

ALP の結果は、顕著な乱用可能性のある鎮静薬に一致し、本試験の妥当性及び感度が示された。検討の結果、BRV は、主観的指標の鎮静、多幸、刺激、めまい及び陰性作用は ALP よりも小さかったが、治療量を超える用量を投与した時に一部の指標（バランス及び陽性作用）では、BRV と ALP に明らかな差は認められなかった。BRV 及び LEV はいずれも、バランス、陽性、陰性、鎮静及びその他の主観的作用がプラセボよりも大きく、全体的に、主観的作用は BRV と LEV でほぼ一致していた。これらの結果から、乱用可能性は否定できないものの、BRV と ALP の間で主観的作用のプロファイルに違いが認められ、BRV の主観的作用は、文献及び市販後データから乱用性が認められていない抗てんかん薬である LEV とより類似していることが示された。

7. 患者における臨床薬力学試験報告書

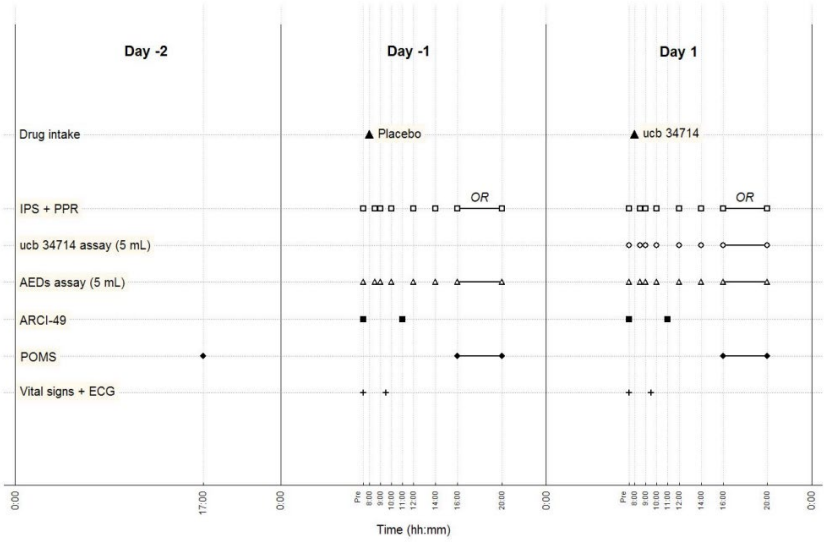
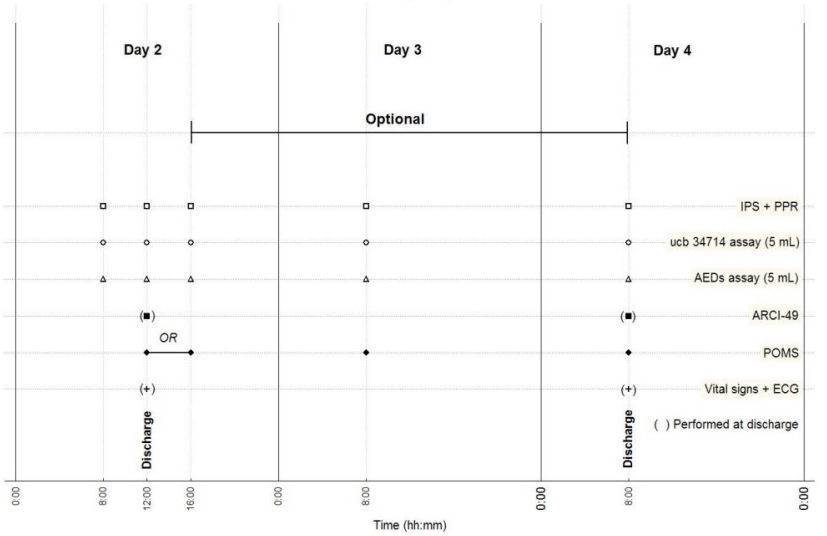
7.1 N01069 試験［光感受性てんかん患者に ucb 34714 を 20～600mg（経口カプセル剤）単回経口投与した時の光突発反応を探索的に評価する多施設、単盲検、プラセボ対照試験］（5.3.4.2.1：参考資料）

7.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 7.1-1 に示した。

表 7.1-1　試験方法の概略：N01069 試験

項目	内容
標題	光感受性てんかん患者に ucb 34714 を 20～600mg（経口カプセル剤）単回経口投与した時の光突発反応を探索的に評価する多施設、単盲検、プラセボ対照試験
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： ・ 光感受性てんかん患者を対象に、間欠的光刺激（IPS）による光突発脳波反応（PPR）を最大限に減少又は抑制する、ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］単回経口投与時の最低用量を、標準光感受性範囲（SPR）で評価し、特定する 試験期間中に、治験実施計画書で想定した BRV の最低用量で光突発反応に対する効果が認められたことから、BRV 10mg 単回経口投与時の効果も検討した（治験実施計画書改訂 6 版で BRV 10mg の検討を追加）。 副次目的： ・ 光感受性範囲の変化と血漿中 BRV 濃度との関係を評価する ・ 抑制効果の発現までの時間及び持続時間と血漿中 BRV 濃度との関係を評価する ・ てんかん患者に対する BRV の安全性を評価する ・ 併用抗てんかん薬（AED）と BRV との薬物動態学的相互作用の可能性を探索的に評価する ・ BRV の投与がてんかん患者の気分に影響を及ぼす可能性に関して、標準化された質問票［気分プロファイル検査（POMS）、Addiction Research Center Inventory（ARCI）-49］で評価した情報を収集する
試験デザイン	多施設、単盲検、プラセボ対照
試験方法	スクリーニング後、3 日間の単回投与期間（4 又は 5 日間に延長可）のうち、1 日目（Day −1）にプラセボを、2 日目（Day 1）に BRV（20、40、80、150、300 又は 600mg）を単回投与した。両日共に規定時刻に標準 IPS を実施し、SPR を記録した。3 日目（4 又は 5 日目でも可）に試験を終了した。 BRV の開始用量として、最初の 4 例に BRV 80mg を投与した。その後、SPR 及び安全性の結果に従って、以降の BRV 投与群の用量を減量又は増量し、BRV 40mg 及び 20mg を各 5 例に投与した。本試験で想定された BRV の最高用量は 600mg、最低用量は 20mg であった。試験期間中に、治験実施計画書で想定した BRV の最低用量で光突発反応に対する効果が認められたことから、BRV 10mg 単回経口投与時の効果も検討した（治験実施計画書改訂 6 版で BRV 10mg の検討を追加）。 新規に組み入れられた被験者に投与する BRV 投与群の用量の増減を判断するため、治験調整医師及び治験依頼者は、SPR 及び安全性の結果を継続的にモニタリングした。 Day −1 のプラセボ投与前、投与後 0.5、1、2、4、6 及び 8（又は 12）時間に AED の薬物動態（PK）評価用血液検体を計 7 検体採取した（AED を投与中の被験者のみ）。 Day 1 の BRV 投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8（又は 12）、24 及び 28 時間に BRV 及び AED の PK 評価用血液検体を計 9 検体採取し、更に投与後 32、48 及び 72 時間に追加の PK 評価用血液検体を任意で計 3 検体採取した。

項目	内容
試験方法（続き）	試験デザインの概要を以下に示す。   Source: Figure 9:1
対象	成人光感受性てんかん患者
被験者数	· 計画例数：評価可能例数として 16～20 例 · スクリーニング例数：26 例 · 組入れ例数：19 例（BRV 10mg 群 5 例、BRV 20mg 群 5 例、BRV 40mg 群 5 例、BRV 80mg 群 4 例） · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：19 例（BRV 10mg 群 5 例、BRV 20mg 群 5 例、BRV 40mg 群 5 例、BRV 80mg 群 4 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：18 例（BRV 10mg 群 4 例、BRV 20mg 群 5 例、BRV 40mg 群 5 例、BRV 80mg 群 4 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1) 独立倫理委員会承認済みの同意文書に署名した年齢が 18 歳以上 60 歳以下の男性及び女性 2) 発作の有無を問わないてんかん患者（ただし、発作の発現頻度及び発作型が試験の実施を妨げないこと） 3) 定期的な脳波検査で過去に全般化 PPR（すなわち、局所的な発生であるかどうかに関わらず、長時間続く IPS 連続刺激を含む全般化てんかん性放電）が認められた患者 4) スクリーニング時及び投与前（Day −1）に、1 つ以上の眼反応で明確かつ一貫した光感受性範囲が認められた患者 5) AED 使用中の場合、少なくとも BRV の投与前 4 週間に AED の用法・用量が一定であった患者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 10mg経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 BRV 20mg経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 BRV 40mg経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 BRV 80mg経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 BRV 150mg経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 対照薬： プラセボ（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ボトル包装 投与量及び投与方法： 開始用量として BRV 80mg を最初の 4 例に単回経口投与した。朝 8 時頃に、1 日目はプラセボ、2 日目は BRV を投与した。朝食（軽食）の少なくとも 30 分後に、立位で室温の水道水 240mL と共に治験薬を投与した。投与後、被験者は直立座位の姿勢を少なくとも 1 時間維持した。
試験期間		最長 26 日間 · スクリーニング：21 日間 · 単回投与期間：3 日間（4 又は 5 日間に延長可）
評価項目	薬力学（PD）	主要評価項目： · SPR 副次評価項目： · POMS · ARCI-49
	PK	· 投与後 72 時間までの BRV の PK パラメータ（主要 PK パラメータは AUC(0-t)、AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z 及び $t_{1/2}$）
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 身体所見 · 12 誘導心電図（ECG）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：治験薬を割り付けられ、1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PD の評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK 及び PD データは、幾何平均値及び変動係数も算出した。 PD： PPS を対象に PD を解析した。 PD パラメータの要約統計量を、投与群別、眼反応別及び評価時点別に算出した。測定したデータを図示した。 SPR を、一貫して PPR を引き起こす周波数段階［2（ステップ 1）、4、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、40、50 及び 60Hz（ステップ 15）］と定義した。 SPR を 3 つの異なる眼反応（「目を開く」、「目を閉じる」、「IPS 開始後に目を閉じる」）で評価した。「IPS 開始後に目を閉じる」を最も重要な反応とした。完全消失時の SPR を 0 とした。 SPR について以下の 2 種類の比較を行い、SPR の 3 段階以上の減少又は完全消失をレスポンスとし、それらが認められた被験者をレスポンダーと定義した。 · 治験薬投与前［プラセボ投与前（Day −1）及び BRV 投与前（Day 1）］と治験薬投与後の比較 · プラセボ投与後の各評価時点と BRV 投与後の対応する評価時点との比較

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： ITT 解析対象集団を対象に PK を解析した。 各被験者で測定及び算出した BRV の血漿中濃度及び PK パラメータを、投与群別に要約統計量で示した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 治験薬初回投与以降に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE（又は TEAE）を MedDRA ver. 6.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、試験中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 安全性パラメータを要約統計量で示した。臨床検査値の変化をシフトテーブルで示した。
治験責任医師	5 名
治験実施医療機関	5 医療機関（ドイツ、フランス）
公表文献	なし
治験実施期間	2002 年 9 月～2003 年 6 月

7.1.2 被験者の構成

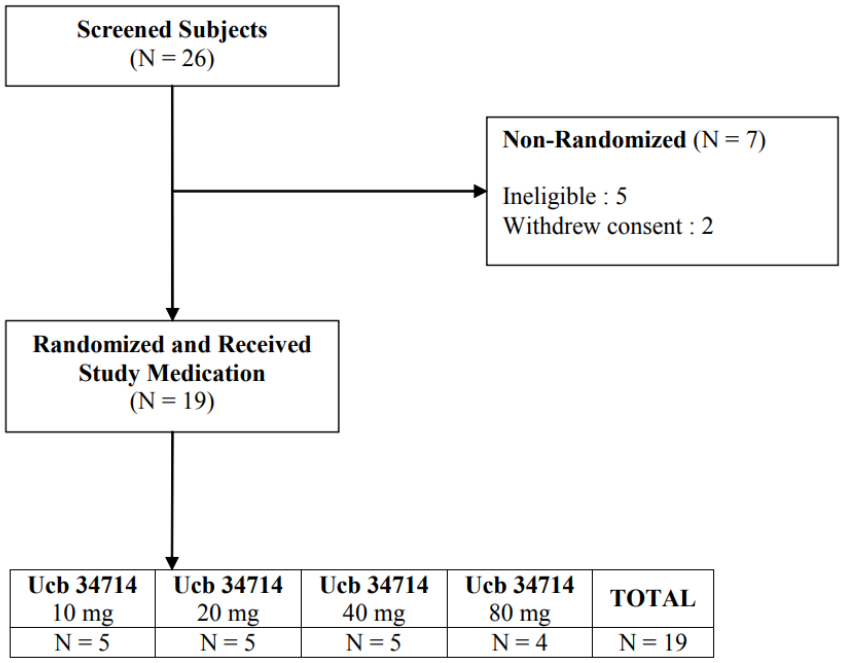
7.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 7.1-1 に示した。

26 例がスクリーニングされ、このうち 7 例がスクリーニング脱落（スクリーニング不適格が 5 例、同意撤回が 2 例）した。19 例が治験薬を割り付けられ、治験薬の投与を受けた。BRV 10mg 群、BRV 20mg 群及び BRV 40mg 群に各 5 例、BRV 80mg 群に 4 例が割り付けられた。試験を中止した被験者はいなかった。

治験薬の投与を受けたすべての被験者（19 例）が ITT 解析対象集団に含まれた。ベースラインの光感受性が弱かった BRV 10mg 群の 1 例を除く 18 例が PPS に含まれた（N01069 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2.2:1）。

図 7.1-1 被験者の内訳



Ucb 34714 10 mg	Ucb 34714 20 mg	Ucb 34714 40 mg	Ucb 34714 80 mg	TOTAL
N = 5	N = 5	N = 5	N = 4	N = 19

Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

7.1.3 被験者背景

7.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 7.1-2 に示した。

すべての被験者が白人であり、女性が 15 例及び男性が 4 例であった（N01069 試験 CSR Table 14.1.2:1）。年齢の平均値（SD）は 25.8 歳（9.1 歳）であった。

表 7.1-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	ucb 34714 10mg (N=5)	ucb 34714 20mg (N=5)	ucb 34714 40mg (N=5)	ucb 34714 80mg (N=4)	Overall (N=19)
Age (years)					
Mean (SD)	31.9 (15.4)	23.7 (6.5)	22.2 (3.5)	25.3 (3.9)	25.8 (9.1)
Median	24.3	21.9	21.5	24.4	22.9
Min – Max	18.6 – 56.0	18.3 – 34.2	18.3 – 27.1	21.9 – 30.5	18.3 – 56.0
Weight (kg)					
Mean (SD)	73.9 (15.4)	67.4 (18.5)	65.8 (15.4)	70.0 (12.4)	69.2 (14.7)
Median	72.0	56.8	61.2	66.0	67.0
Min – Max	54 – 98	51 – 88	52 – 87	60 – 88	51 – 98
Height (cm)					
Mean (SD)	169.0 (9.2)	173.5 (10.3)	165.8 (5.1)	168.3 (5.0)	169.2 (7.8)
Median	166.0	170.0	165.0	167.5	167.0
Min-Max	161 – 185	164 – 191	160 – 172	163 – 175	160 – 191
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	26.17 (7.07)	22.23 (5.16)	23.90 (5.29)	24.62 (3.13)	24.21 (5.21)
Median	25.74	18.98	20.69	24.12	23.03
Min – Max	19.7 – 37.6	18.8 – 30.6	19.1 – 30.0	21.5 – 28.7	18.8 – 37.6

Source: Table 14.1.2:1

7.1.3.2 疾患特性

試験開始時のてんかん以外の合併症は、ほとんどがアレルギー及び過敏症関連であった。いずれの合併症も試験結果に影響を及ぼさないと判断された（N01069 試験 CSR Listing 16.2.4:4）。19 例中 16 例が AED を使用していた（N01069 試験 CSR Listing 16.2.4:7）。

7.1.4 薬力学

7.1.4.1 標準光感受性範囲

治験薬投与前の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR（PPS）を表 7.1-3 に示し、治験薬投与後の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の変化量（PPS）を表 7.1-4 に示した。

BRV 及びプラセボ投与前の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR は、いずれの投与群でも同程度であり、他の眼反応でも同様であった（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:1）。

BRV 投与後の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR に、BRV 投与前からの臨床的に重要な変化が認められた。いずれの BRV 投与群でも、投与後 8 時間以内に SPR の変化は投与前の測定値とほぼ同程度になったことから、SPR の臨床的に重要な減少又は完全消失が認められた。他の眼反応でも同様の結果が認められた（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:3）。プラセボ投与後の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR には、ほとんど変化が認められなかった。

表 7.1-3　治験薬投与前の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR ［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

Dose	Drug	Median (Range), n
10mg	Placebo	8 (8; 9), n=4
	ucb 34714	9 (7; 11), n=4
20mg	Placebo	7 (4; 11), n=5
	ucb 34714	8 (1; 12), n=5
40mg	Placebo	10 (6; 12), n=5
	ucb 34714	8 (7; 13), n=5
80mg	Placebo	8 (7; 10), n=4
	ucb 34714	8 (6; 13), n=4

Source: Table 14.2.1:1

表 7.1-4　治験薬投与後の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の変化量 ［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

Drug	Time	10mg n=4	20mg n=5	40mg n=5	80mg n=4
Placebo	0.5 h	−1 (−7; 1)	1 (−3; 3)	−1 (−3; 2)	1 (−2; 1)
	1 h	−1 (−4; 1)	0 (−1; 3)	−1 (−3; 1)	0 (−2; 2)
	2 h	1 (−6; 4)	−1 (−1; 3)	0 (−3; 3)	1 (−2; 1)
	4 h	3 (−1; 5)	0 (−2; 1)	0 (−4; 2)	1 (−3; 2)
	6 h	2 (−1; 5)	1 (0; 3)	−1 (−2; 1)	2 (−2; 3)
	8 h	1 (−2; 4)	0 (−3; 5)	1 (−2; 2)	0 (−2; 2)
ucb 34714	0.5 h	−6 (−8; 0)	−8 (−12; 4)	−3 (−7; −1)	−8 (−13; −6)
	1 h	−8 (−10; −5)	−8 (−12; 5)	−7 (−8; −5)	−8 (−13; −6)
	2 h	−7 (−9; −5)	−8 (−12; 3)	−7 (−8; −4)	−8 (−13; −6)
	4 h	−8 (−9; −4)	−8 (−12; −1)	−4 (−8; −1)	−7 (−13; −2)
	6 h	−5 (−8; −3)	−5 (−8; 0)	−5 (−10; −3)	−7 (−13; −3)
	8 h	−6 (−10; 5)	−8 (−12; −1)	−6 (−7; −5)	−8 (−13; −6)

Source: Table 14.2.1:3

プラセボ群と比較した BRV 投与群の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の変化量（PPS）を表 7.1-5 に示した。

いずれの BRV 投与群でも、投与後 0.5 時間で既にプラセボ群との差が認められ、投与後 8 時間にわたって一定の差が継続した。

表 7.1-5　プラセボ群と比較した BRV 投与群の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の変化量［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

ucb 34714 − placebo	10mg	20mg	40mg	80mg
0.5 h	−3 (−8; 3)	−6 (−12; 0)	−2 (−9; 0)	−8 (−11; −6)
1 h	−6 (−9; −3)	−7 (−12; 0)	−6 (−10; 1)	−7 (−12; −6)
2 h	−8 (−9; 0)	−8 (−12; 0)	−6 (−11; −4)	−8 (−11; −6)
4 h	−9 (−12; −7)	−7 (−10; −2)	−4 (−10; 0)	−7 (−11; −2)
6 h	−6 (−9; −5)	−5 (−7; −3)	−8 (−10; 0)	−8 (−13; −5)
8 h	−6 (−12; 6)	−9 (−12; −2)	−5 (−12; −1)	−8 (−9; −7)

Source: Table 14.2.1:4

治験薬投与前と比較した「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（PPS）を治験薬別に表 7.1-6 に、治験薬／投与群別に表 7.1-7 及び図 7.1-2 に示した。また、プラセボ群と比較した BRV 投与群の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（PPS）を表 7.1-8 に示した。

治験薬投与前と比較した場合及びプラセボ群と比較した場合のいずれも、BRV 投与群ではほぼすべての被験者がレスポンダーであった。治験薬投与前との比較で非レスポンダーであった BRV 20mg 群の 1 例は、ベースラインで SPR が 1 であったため、投与後にレスポンダーと判断されなかった。他の眼反応でも同様の結果が認められた（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:5、Table 14.2.1:6）。

表 7.1-6　治験薬投与前と比較した「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（治験薬別）（PPS）

Drug	No Response		Response, no Abolishment		Abolishment	
Placebo	10	(55.6%)	8	(44.4%)	0	(0.0%)
ucb 34714	1	(5.6%)	3	(16.7%)	14	(77.8%)

Source: Table 14.2.1:5

表 7.1-7　治験薬投与前と比較した「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（治験薬／投与群別）（PPS）

Drug	Dose	No Response		Response, no Abolishment		Abolishment	
Placebo	10mg	3	(75.0%)	1	(25.0%)	0	(0.0%)
	20mg	3	(60.0%)	2	(40.0%)	0	(0.0%)
	40mg	1	(20.0%)	4	(80.0%)	0	(0.0%)
	80mg	3	(75.0%)	1	(25.0%)	0	(0.0%)
ucb 34714	10mg	0	(0.0%)	1	(25.0%)	3	(75.0%)
	20mg	1	(20.0%)	0	(0.0%)	4	(80.0%)
	40mg	0	(0.0%)	2	(40.0%)	3	(60.0%)
	80mg	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(100%)

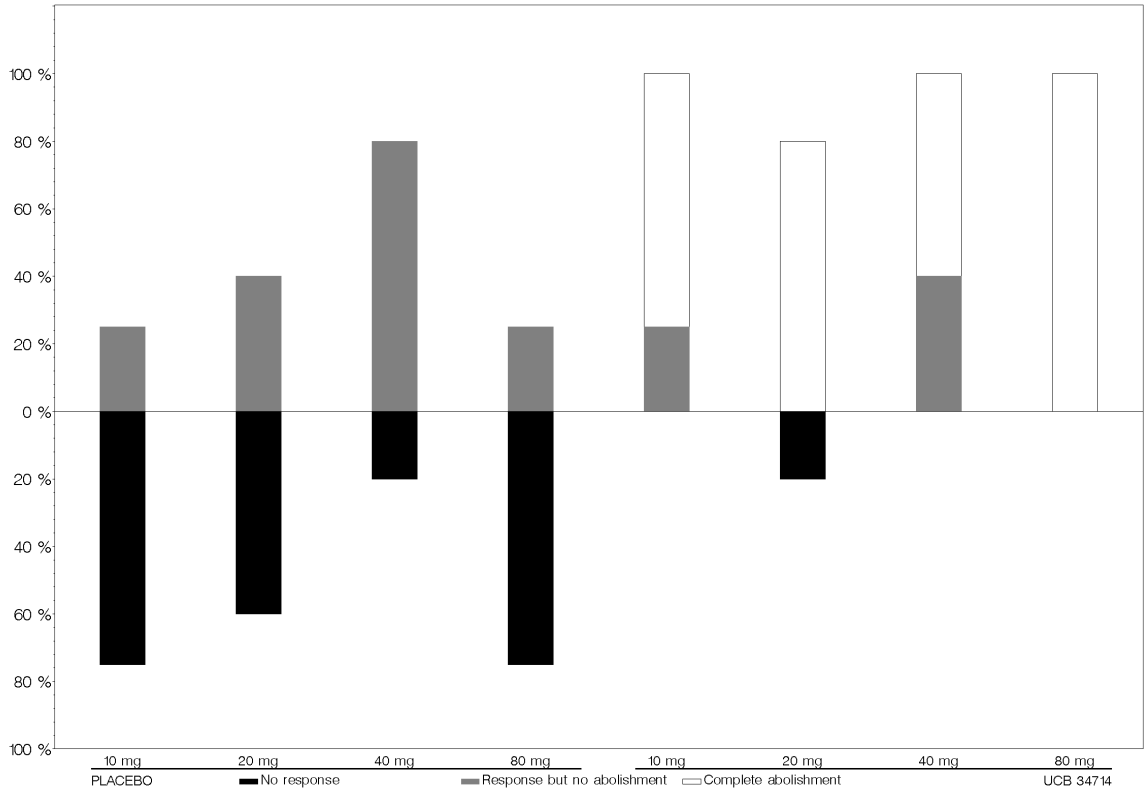
Source: Table 14.2.1:5

表 7.1-8　プラセボ群と比較した BRV 投与群の「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（PPS）

	Dose	No Response		Response, no Abolishment		Abolishment	
ucb 34714 − placebo	10mg	0	(0.0%)	1	(25.0%)	3	(75.0%)
	20mg	0	(0.0%)	1	(20.0%)	4	(80.0%)
	40mg	0	(0.0%)	2	(40.0%)	3	(60.0%)
	80mg	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(100%)

Source: Table 14.2.1:6

図 7.1-2　治験薬投与前と比較した「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR レスポンダーの割合（治験薬／投与群別）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:1

「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化量の AUEC(0-8)（PPS）を表 7.1-9 に示し、被験者別の結果（PPS）を図 7.1-3 に示した。

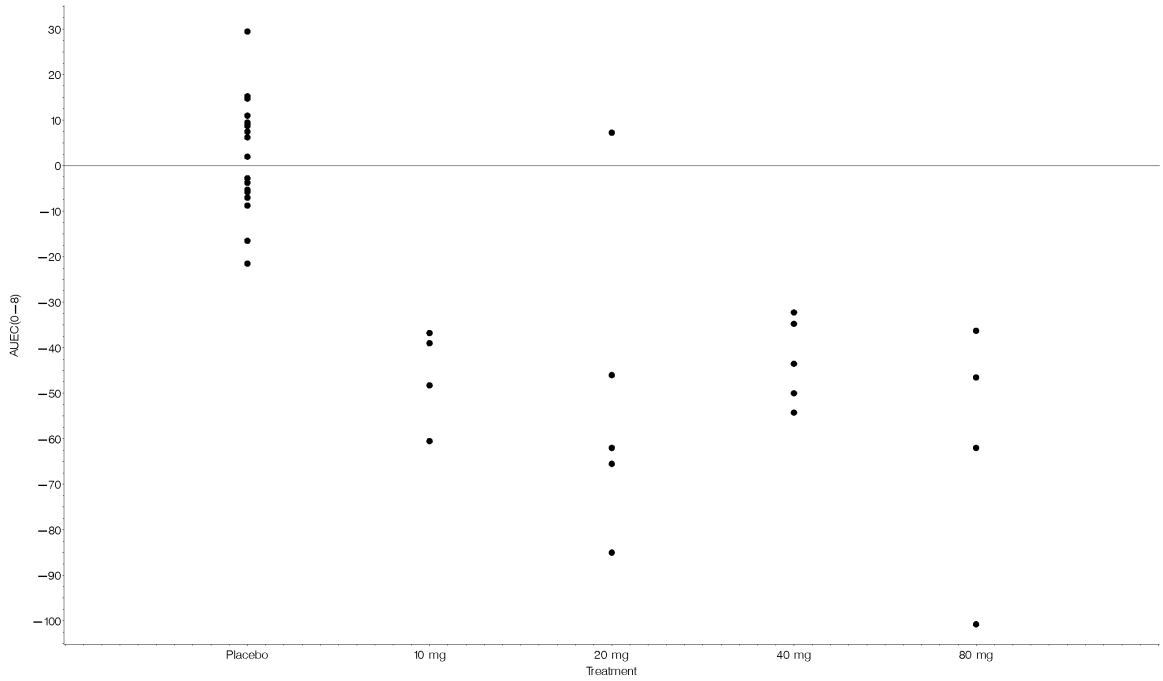
AUEC(0-8)の中央値は、投与量に関わらずプラセボ群よりも BRV 投与群で一貫して低かった。他の眼反応でも同様の結果が認められた（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:11）。また、AUEC(0-28)も、用量に関わらず同様の結果であった（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:12）。

表 7.1-9　「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化量の AUEC(0-8)［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

Drug	Dose	Median (Range)
Placebo	10mg	12 (−22; 30)
	20mg	2 (−6; 15)
	40mg	−5 (−9; 9)
	80mg	9 (−17; 11)
ucb 34714	10mg	−44 (−61; −37)
	20mg	−62 (−85; 7)
	40mg	−44 (−54; −32)
	80mg	−54 (−101; −36)

Source: Table 14.2.1:11

図 7.1-3 「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化量の AUEC(0-8)（PPS）



Source: Figure 14.2.1:4

「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化について、最初に反応が認められるまでの時間及び反応の持続時間（PPS）を表 7.1-10 に示した。

最初に反応が認められるまでの時間（中央値）は、いずれの BRV 投与群でも投与 0.5 時間後であった。反応の持続時間（中央値）は、BRV 10mg 群、BRV 20mg 群及び BRV 40mg 群で約 28 時間であり、BRV 80mg 群では 59.5 時間と長くなった。他の眼反応でも同様の結果が認められた（N01069 試験 CSR Table 14.2.1:9）。

表 7.1-10 「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化で最初に反応が認められるまでの時間及び反応の持続時間［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

Parameter	Drug	Dose	N	Median (Range)
Time to first response (h)	Placebo	10mg	1	0.5 (0.5; 0.5)
		20mg	2	4.3 (0.5; 8.0)
		40mg	4	1.5 (0.5; 4.0)
		80mg	1	4.0 (4.0; 4.0)
	ucb 34714	10mg	4	0.5 (0.5; 1.0)
		20mg	4	0.5 (0.5; 1.0)
		40mg	5	0.5 (0.5; 1.0)
		80mg	4	0.5 (0.5; 0.5)

Parameter	Drug	Dose	N	Median (Range)
Duration of response (h)	Placebo	10mg	1	1.5 (1.5; 1.5)
		20mg	2	0.0 (0.0; 0.0)
		40mg	4	0.0 (0.0; 0.5)
		80mg	1	0.0 (0.0; 0.0)
	ucb 34714	10mg	4	29.3 (7.5; 31.5)
		20mg	4	27.5 (23.0; 31.5)
		40mg	5	27.0 (23.5; 47.5)
		80mg	4	59.5 (27.5; 71.5)

Source: Table 14.2.1:9

「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化量の最大減少量及び最大減少量が認められるまでの時間（PPS）を表 7.1-11 に示した。

SPR の最大減少量（中央値）は、投与量に関わらずプラセボ群よりも BRV 投与群で大きかった。最大減少量が認められるまでの時間（中央値）には用量依存性が認められ、BRV 10mg 群、BRV 20mg 群、BRV 40mg 群及び BRV 80mg 群でそれぞれ 1.5、1.0、1.0 及び 0.5 時間であり、最高用量の BRV 80mg 群で最も短かった。

表 7.1-11 「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR の治験薬投与前からの変化量の最大減少量及び最大減少量が認められるまでの時間［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

Parameter	Drug	Dose	N	Median (Range)
Maximal Reduction	Placebo	10mg	4	−1 (−7; 0)
		20mg	5	−2 (−3; 1)
		40mg	5	−3 (−4; 0)
		80mg	4	−1 (−3; 0)
	ucb 34714	10mg	4	−9 (−11; −7)
		20mg	5	−8 (−12; −1)
		40mg	5	−7 (−10; −6)
		80mg	4	−8 (−13; −6)
Time to Maximal Reduction (h)	Placebo	10mg	4	0.5 (0.5; 1.0)
		20mg	5	4.0 (0.5; 8.0)
		40mg	5	2.0 (0.5; 4.0)
		80mg	4	2.5 (0.5; 8.0)
	ucb 34714	10mg	4	1.5 (1.0; 24.0)
		20mg	5	1.0 (0.5; 4.0)
		40mg	5	1.0 (0.5; 6.0)
		80mg	4	0.5 (0.5; 0.5)

Source: Table 14.2.1:7, Table 14.2.1:9

7.1.4.2 Addiction Research Center Inventory-49

治験薬投与 3 時間後の ARCI-49 のベースラインからの変化量（PPS）を表 7.1-12 に示した。

ARCI-49 の Morphine-Benzedrine group、Lysergic-acid-Diethylamine group、Benzedrine group 及び Amphetamine group に、ベースラインから投与 3 時間後まで重要な変化は認められなかった。Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol group（鎮静）では、わずかな増加（中央値が 3.0 増加）が BRV 80mg 群に認められた。

表 7.1-12　治験薬投与 3 時間後の ARCI-49 のベースラインからの変化量
［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

		MBg [a]	LSDg [b]	PCAg [c]	Bg [d]	Ag [e]
Placebo	10mg n=4	−1.0 (−4; 0)	0.0 (−1; 1)	−0.5 (−1; 0)	−1.0 (−1; 2)	0.0 (−1; 1)
	20mg n=4	−6.0 (−10; −4)	−1.5 (−5; 1)	0.5 (−1; 4)	−1.0 (−3; 1)	−1.5 (−6; 2)
	40mg n=5	0.0 (−1; 1)	0.0 (−2; 4)	−1.0 (−2; 1)	1.0 (−2; 2)	−1.0 (−3; 0)
	80mg n=4	−0.8 (−2; 2)	0.0 (−1; 1)	0.0 (−3; 3)	−0.5 (−1; 1)	0.0 (−1; 1)
ucb 34714	10mg n=4	0.0 (−1; 1)	−1.0 (−4; 0)	−0.5 (−3; 1)	0.5 (−1; 4)	0.0 (−1; 1)
	20mg n=5	−1.0 (−3; 8)	1.0 (−4; 4)	1.0 (−2; 4)	1.0 (−1; 2)	0.0 (−1; 3)
	40mg n=5	2.0 (0; 5)	0.0 (−2; 7)	0.0 (−3; 7)	1.0 (0; 2)	0.0 (−1; 2)
	80mg n=4	−0.5 (−1; 1)	0.0 (−2; 1)	3.0 (0; 4)	−0.5 (−2; 1)	0.0 (−3; 1)

(a) Morphine-Benzedrine group
(b) Lysergic-acid-Diethylamine group
(c) Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol group
(d) Benzedrine group
(e) Amphetamine group
Source: Table 14.2.2:4

7.1.4.3　気分プロファイル検査

治験薬投与後の POMS のベースラインからの変化量（PPS）を表 7.1-13 に示した。

6 つの POMS サブスケール及び総合的気分状態に、治験薬投与後の重要な変化は認められなかった。

表 7.1-13　治験薬投与後の POMS のベースラインからの変化量
［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

	Placebo (Day −1)	ucb 34714 (Day 1)
Tension – Anxiety	−1.0 (−6; 4), n=16	−1.0 (−9; 3), n=16
Depression – Dejection	0.0 (−13; 5), n=15	−1.0 (−16; 10), n=15
Anger – Hostility	−2.0 (−11; 2), n=16	−2.0 (−10; 3), n=16
Vigor – Activity	−4.0 (−12; 8), n=16	−2.0 (−18; 3), n=15
Fatigue – Inertia	2.0 (−8; 8), n=16	0.5 (−9; 13), n=16
Confusion – Bewilderment	−0.5 (−11; 4), n=16	0.0 (−13; 12), n=16
Total Mood Disturbance Score	3.0 (−24; 20), n=15	−2.0 (−31; 53), n=14

Source: Table 14.2.2:6

7.1.5　薬物動態

7.1.5.1　薬物動態パラメータ

BRV 10mg、20mg、40mg 及び 80mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ（ITT 解析対象集団）を表 7.1-14 に示した。

血漿中 BRV 濃度は、投与後約 2.0 時間以内に最高に達し（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：0.83～4.25 時間）、その後、単指数関数的に低下した。$t_{1/2}$ は約 8.5 時間であった。BRV 10mg 群及び BRV 20mg 群では少なくとも投与後 8 時間まで、BRV 40mg 群及び BRV 80mg 群では投与後 28 時間まで血漿中 BRV 濃度が測定可能であった（N01069 試験 CSR Figure 14.2.3:1）。

本試験の結果は、健康被験者で認められた結果（t_{max}：約 2 時間、$t_{1/2}$：7～8 時間）と一致していた。

表 7.1-14　BRV の PK パラメータ（ITT 解析対象集団）

	10mg n=4	20mg n=5	40mg n=5	80mg n=4
C_{max} (µg/mL) (Geometric Mean (CV%))	0.24 (27.0)	0.46 (50.5)	0.98 (22.3)	1.77 (8.22)
t_{max} (h) (Median, range)	1.97 (0.83 – 2.33)	2.17 (0.83 – 3.92)	1.92 (1.17 – 4.25)	2.96 (0.92 – 4.00)
AUC (µg·h/mL) (Geometric Mean (CV%))	NC [(a)]	6.05 (35.6)	14.8 (30.9)	25.1 (20.2)
AUC(0-t) (µg·h/mL) (Geometric Mean (CV%))	1.42 (23.0)	4.26 (53.3)	13.0 (31.1)	23.8 (22.3)
$t_{1/2}$ (h) (Geometric Mean (CV%))	NC [(a)]	8.3 (4.3)	8.5 (28.3)	8.6 (11.9)

(a) NC: Not computed (data not reliable: ucb 34714 concentrations too close to LOQ).
Source: Table 14.2.3:2

7.1.5.2　薬物動態及び薬力学の関係

BRV の薬力学的活性（AUEC、SPR の変化及び反応の持続時間で評価）と投与量及び曝露量（AUC 及び C_{max} で評価）との間に明らかな関係は認められなかった。光感受性に対する減少効果（SPR の最大減少量が認められるまでの時間及び反応の持続時間）は、BRV 80mg 群が高かった（表 7.1-10、表 7.1-11、表 7.1-14、N01069 試験 CSR Figure 14.2.1.7～Figure 14.2.1.9）。

7.1.6　安全性

7.1.6.1　曝露状況

組み入れられた 19 例全例が、プラセボの単回投与を受けた後、BRV の単回投与を受けた。被験者の内訳は、プラセボ 10mg 及び BRV 10mg 投与が 5 例、プラセボ 20mg 及び BRV 20mg 投与が 5 例、プラセボ 40mg 及び BRV 40mg 投与が 5 例、プラセボ 80mg 及び BRV 80mg 投与が 4 例であった（N01069 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

7.1.6.2　有害事象

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 段階で評価した。「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。

7.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 7.1-15 に示した。

全体で 12 例に 20 件の AE が発現した。発現の内訳は、プラセボ投与後の 4 例に 4 件、BRV 投与後の 10 例に 16 件であった。BRV 40mg 投与後の口内乾燥 1 件を除き、すべての AE が試験終了時までに消失した。SAE は認められなかった（N01069 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

表 7.1-15　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=19) n (%)	ucb 34714 (N=19) n (%)	Overall (N=19) n (%)
Total Number of AEs	4	16	20
Subjects with at least one AE	4 (21.1%)	10 (52.6%)	12 (63.2%)
Subjects with treatment-related AEs [(a)]	0	9 (47.4%)	9 (47.4%)

Treatment-emergent adverse event : AE with an onset date and time on or after the date and time of first study medication
(a) Treatment-related adverse event: AE described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug
Source: Table 14.3.1:1

7.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（ITT 解析対象集団）を表 7.1-16 に示した。

BRV 投与後の 5 例に浮動性めまいが認められた。ほとんどが BRV 投与後 1 時間以内に発現し、発現後 2 時間以内に消失した。プラセボ投与後に浮動性めまいは認められなかった。プラセボ投与後の 1 例及び BRV 投与後の 3 例に傾眠が認められた。傾眠は BRV 投与後 24 時間以内に発現し、発現後 24 時間以内に消失した。BRV 投与後に認められた TEAE と BRV の投与量との間に特定の関連は認められなかった。

表 7.1-16　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo 10mg (N=5)	Placebo 20mg (N=5)	Placebo 40mg (N=5)	Placebo 80mg (N=4)	ucb 34714 10mg (N=5)	ucb 34714 20mg (N=5)	ucb 34714 40mg (N=5)	ucb 34714 80mg (N=4)
胃腸障害								
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	3 (75.0%)
頭痛	1 (20.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0
片頭痛ＮＯＳ	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0
傾眠	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0
血管迷走神経性失神	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 6.0
Source: Table 14.3.1:6

7.1.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験責任医師は、プラセボ投与後に発現したすべての AE を治験薬と関連なしと判断した。また、BRV 投与後に発現した AE のうち、BRV 20mg 投与後の傾眠 1 件以外を治験薬と関連ありと判断した（N01069 試験 CSR Table 14.3.1:8）。

7.1.6.2.4 重症度別の有害事象

AE の重症度は、高度の 1 件（プラセボ 20mg 投与後の傾眠）を除き、すべて軽度又は中等度であった（N01069 試験 CSR Table 14.3.1:7）。

7.1.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01069 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

7.1.6.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01069 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

7.1.6.2.7 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った AE は認められなかった（N01069 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

7.1.6.2.8 その他の安全性評価項目

7.1.6.2.8.1 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01069 試験 CSR Listing 16.2.8:2、Listing 16.2.8:4、Listing 16.2.8:6）。

7.1.6.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインの結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01069 試験 CSR Listing 16.2.9:1、Listing 16.2.9:2）。

7.1.6.2.8.3 身体所見

身体所見の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01069 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

7.1.6.2.8.4 12 誘導心電図

ECG 検査の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01069 試験 CSR Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2）。

7.1.7 結論

光感受性てんかん患者に BRV 10mg、20mg、40mg 及び 80mg を単回投与した結果、BRV の PPR 減少又は完全消失の効果が認められた。BRV 80mg 投与時に最も高い効果が認められた。いずれの BRV の投与量を投与した時でも安全性及び良好な忍容性が確認された。

8. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

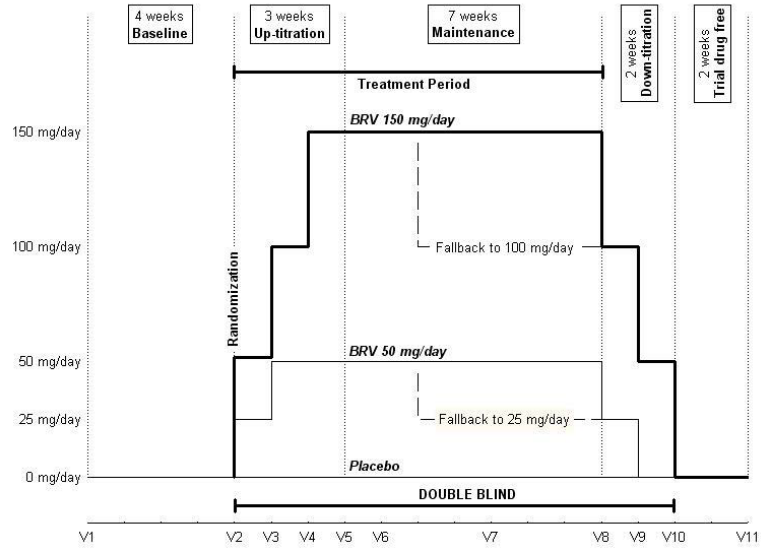
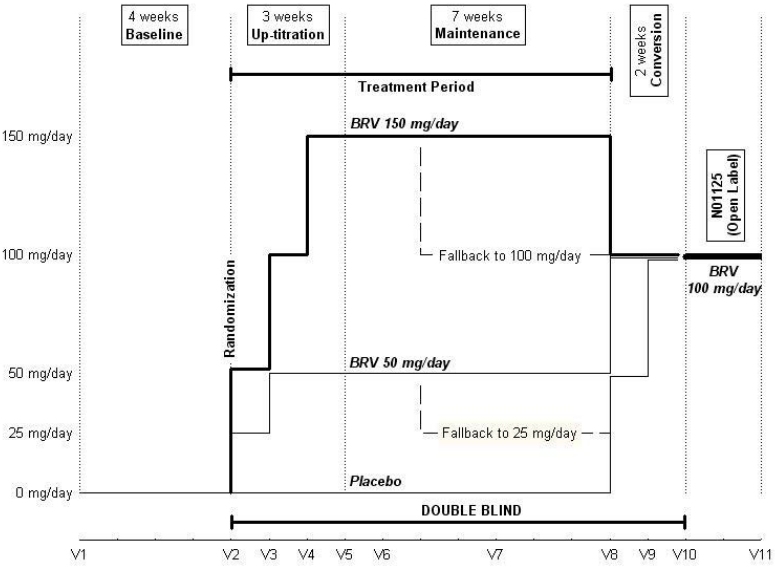
8.1 N01114 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 50 及び 150mg/日を 1 日 2 回（経口カプセル剤 25mg を使用）、最長 12 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 群、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.1：参考資料）

8.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.1-1 に示した。

表 8.1-1　試験方法の概略：N01114 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 50 及び 150mg/日を 1 日 2 回（経口カプセル剤 25mg を使用）、最長 12 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 群、並行群間、用量設定試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・ 抗てんかん薬（AED）1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者にブリーバラセタム（BRV）50 及び 150mg/日を 1 日 2 回投与（均等投与）した時の発作回数減少に対する BRV の有効性を評価する 副次目的： ・ AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV の用量－臨床反応関係を評価して臨床適用する用量範囲を検討すると共に、BRV の忍容性を評価する。また、発作消失日数及び発作消失被験者数のデータを収集する 探索目的： ・ BRV の母集団薬物動態を探索的に評価し、主な共変量を探索的に特定する。また、併用 AED の血中濃度に及ぼす BRV の影響を評価する ・ 発作及びてんかん、健康に関連する生活の質、並びに不安及びうつに及ぼす BRV の全体的な影響を探索的に評価し、用いられた医療資源のデータを収集する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、3 群、並行群間、用量設定

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。 ＜長期継続投与試験（N01125 試験）に参加しない被験者＞  Source: Figure 9:1 ＜長期継続投与試験（N01125 試験）に参加する被験者＞  Source: Figure 9:2 本試験は、観察期間 4 週間、治療期間 10 週間（増量期間 3 週間、維持期間 7 週間）、減量期間又は移行期間 2 週間、及び後観察期間 2 週間［長期継続投与試験（N01125 試験）に参加しない被験者のみ］から構成された。 4 週間の観察期間終了後、適格性が確認された被験者を、レベチラセタム及びカルバマゼピンの使用状況を層別因子として、BRV 50mg/日群、BRV 150mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為化した。 観察期間後の増量期間に、BRV 50mg/日群の被験者は 25mg/日で投与を開始し、1 週間後に 50mg/日に増量して 2 週間継続した。BRV 150mg/日群の被験者は 50mg/日で投与を開始し、1 週間ごとに 100mg/日及び 150mg/日に増量後、150mg/日を 1 週間継続した。維持期間には無作為割付けされた各投与群の用量（BRV 50mg/日、150mg/日、PBO）を 7 週間継続した。忍容性に問題がある場合は、Visit 5+3 日以降に、BRV 50mg/日群は 25mg/日、BRV 150mg/日群は 100mg/日に減量可能とした。

項目	内容
試験方法（続き）	維持期間終了後に長期継続投与試験（N01125 試験）に参加しない被験者及び本試験を中止した被験者は、減量期間に BRV 50mg/日群は 25mg/日、BRV 150mg/日群は 100mg/日及び 50mg/日に減量し、2 週間の後観察期間後に安全性評価来院を実施した。いずれの投与群でも、維持期間終了後に長期継続投与試験（N01125 試験）に参加する被験者は、移行期間に BRV 100mg/日の投与を盲検下で 2 週間受け、長期継続投与試験（N01125 試験）に参加した。 Visit 2、5～8 及び 11、並びに中止来院時に BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度の測定のため血液検体を採取した。また、Visit 1、2、5～8 及び 11、並びに中止来院時及び安全性評価来院時に併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度の測定のため血液検体を採取した。なお、いずれも Visit 11 は移行期間の被験者のみ採取した。
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者
被験者数	· 計画例数：無作為化例数として 153 例（各投与群 51 例）、スクリーニング例数として 192 例 · スクリーニング例数：194 例 · 無作為化例数：157 例（BRV 50mg/日群 53 例、BRV 150mg/日群 52 例、PBO 群 52 例） · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：157 例（BRV 50mg/日群 53 例、BRV 150mg/日群 52 例、PBO 群 52 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：140 例（BRV 50mg/日群 43 例、BRV 150mg/日群 48 例、PBO 群 49 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1) 難治性の部分発作を有する年齢が 16 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 4 週間あたり 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 3) AED 1 剤又は 2 剤の併用を一定用量で受けている患者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 25mg カプセル剤（バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 対照薬： PBO（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 投与量及び投与方法： BRV として 50mg/日若しくは 150mg/日、又は PBO を 1 日 2 回投与（均等投与）した。 増量期間、維持期間及び移行期間：約 12 時間間隔で朝夕に各 4 カプセルを投与した。 減量期間：1 週目には約 12 時間間隔で朝夕に各 3 カプセルを投与し、2 週目には同様に各 2 カプセルを投与した。
試験期間	最長 18 週間 · 観察期間：4 週間 · 治療期間：10 週間（増量期間 3 週間、維持期間 7 週間） · 減量期間又は移行期間：2 週間 · 後観察期間（治験薬を減量した被験者）：2 週間

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · 維持期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数 副次評価項目： · 維持期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（Type I、II 及び III のすべての発作型） · 維持期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数及びすべての発作回数（Type I、II 及び III のすべての発作型）の観察期間からの減少量及び減少率 · 維持期間の部分発作（Type I）回数の 50%レスポンダーレート（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） · 維持期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数減少率のカテゴリー［観察期間からの減少率を 5 カテゴリー（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）に分類］別被験者数 · 維持期間の発作消失被験者の割合 · 観察期間及び維持期間の 4 週間あたりの発作消失日数 · 維持期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 探索的評価項目： · 患者による全般的評価尺度（評価来院時又は中止来院時） · 医師による全般的評価尺度（評価来院時又は中止来院時） · 健康に関連する生活の質（QOLIE-31-P；無作為化来院時に加え、評価来院時又は中止来院時） · 不安及びうつのスクリーニング尺度（無作為化来院時に加え、評価来院時又は中止来院時） · 観察期間及び治療期間（増量期間+維持期間）に用いられた医療資源（治験実施計画書に規定されていないヘルスケアコンサルテーション、併用医療処置、併用薬、入院及び入院期間を含む）
	薬物動態	· 治験薬投与下での各規定来院時の BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 観察期間（Visit 1 及び 2）、治療期間（増量期間+維持期間）の各規定来院時、及び後観察期間（安全性評価来院時）の併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見、神経学的検査 · バイタルサイン（起立性低血圧を含む） · 体重

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 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 PPS：ITT 解析対象集団のうち、有効性に関わる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者 有効性： ITT 解析対象集団及び PPS を対象に有効性の主要解析を実施し、ITT 解析対象集団を対象に有効性の副次解析を実施した。 2 つの層別変数と観察期間の部分発作回数で調整した 1 週間あたりの部分発作回数について、維持期間に BRV 投与群と PBO 群との間で差がないという帰無仮説を統計学的に検証した。これらの帰無仮説のうち、少なくとも 1 つが 5%の有意水準（両側）のもと、BRV 優位で棄却された場合、有効性が肯定されるとした。統計学的仮説検定では多重性の調整をしなかった。 経時測定データのための線形混合効果モデルで、対数変換した主要な有効性評価項目を群間比較した。モデルには、投与群－期間の交互作用及び層別変数［レベチラセタムの使用状況（使用なし、前治療、併用療法）及びカルバマゼピンの使用状況（使用あり、使用なし）］を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を共変量として含めた。維持期間の BRV 投与群と PBO 群との間の最小二乗平均値の差を、PBO 群に対する減少率とし、その両側 95%信頼区間と共に示した。 有効性のその他の評価項目に用いた統計解析方法は、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 法（観察期間からの減少量及び減少率）、Logistic 回帰分析（レスポンダーレート）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（カテゴリー化した減少率）、Fisher の正確検定（発作消失被験者の割合）、Cox 比例ハザードモデル／Kaplan-Meier 曲線（1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間）であった。 なお、有効性の探索的評価項目については、投与群別に集計した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 安全性評価項目を投与群別に集計した。 無作為化日以降に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE（又は TEAE）を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。データベースロック及び盲検解除の前に MedDRA でコード化した分類を修正し、一部の基本語を MedDRA 器官別大分類（SOC）から、より適切な SOC である UCB SOC に再配置した。TEAE を期間別に投与群ごとに集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG について、連続変数は測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量［被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、第 1 四分位数、第 3 四分位数］を投与群ごとに算出した。カテゴリカル変数は被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
治験責任医師	42 名
治験実施医療機関	42 医療機関（ベルギー、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2005 年 5 月～2006 年 3 月

8.1.2 被験者の構成

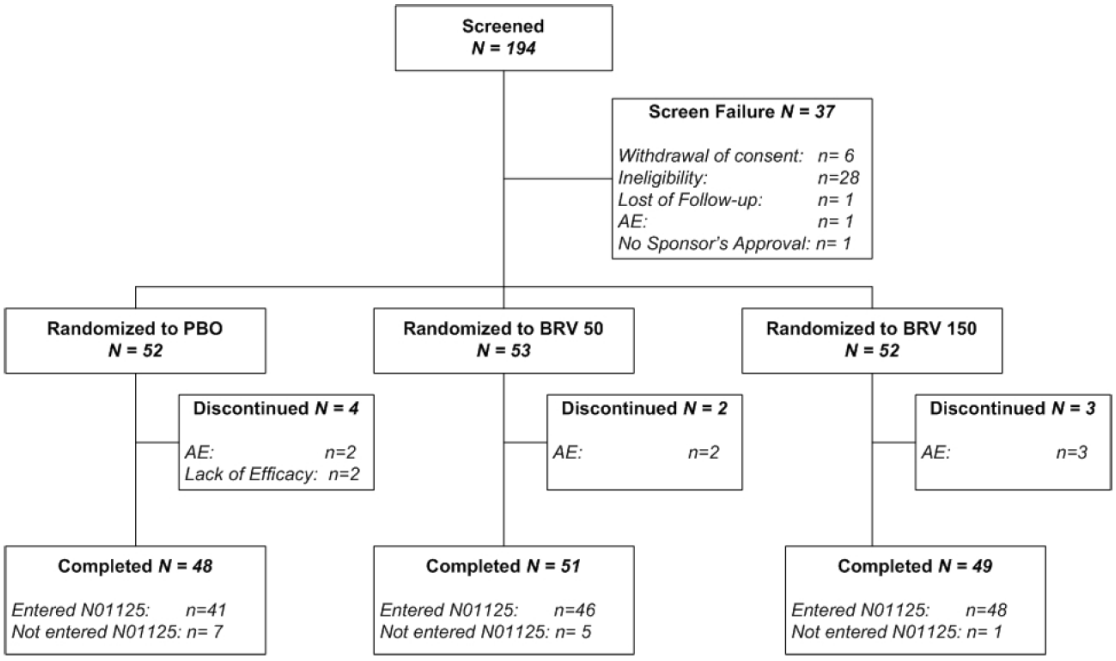
8.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 8.1-1 に示した。

スクリーニングされた 194 例中 157 例が BRV 50mg/日群（53 例）、BRV 150mg/日群（52 例）、及び PBO 群（52 例）に無作為化された。148 例（BRV 50mg/日群 51 例、BRV 150mg/日群 49 例、PBO 群 48 例、以下同順）が試験を完了し、135 例（46 例、48 例、41 例）が長期継続投与試験（N01125 試験）に参加した。

無作為化されたすべての被験者（157 例）が ITT 解析対象集団に含まれた。157 例中 140 例（43 例、48 例、49 例）が PPS に含まれた（N01114 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

図 8.1-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:3

8.1.3 被験者背景

8.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 8.1-2 に示した。

全体で、男性が 70 例及び女性が 87 例であり、年齢の平均値（SD）は 37.5 歳（11.5 歳）、範囲は 16.5～65.6 歳であった。PBO 群の 1 例を除き、すべての被験者が白人であった。人口統計学的特性に投与群間で問題となるような差は認められなかった（N01114 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 8.1-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics [(a)]	Statistics	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Age (years)	Mean (SD) Min – Max	39.96 (11.70) 16.7 – 65.6	38.24 (12.11) 20.2 – 62.0	34.39 (10.10) 16.5 – 58.9
Gender Male Female	 n (%) n (%)	 25 (48.1) 27 (51.9)	 24 (45.3) 29 (54.7)	 21 (40.4) 31 (59.6)
Race Caucasian Asian / Pacific Islander	 n (%) n (%)	 51 (98.1) 1 (1.9)	 53 (100) 0	 52 (100) 0
Weight (kg)	Mean (SD) Min – Max	72.13 (18.22) 45.0 – 123.0	73.61 (19.63) 45.0 – 129.0	70.24 (14.96) 47.0 – 107.0
Height (cm)	Mean (SD) Min – Max	169.9 (8.5) 156 – 187	170.3 (8.7) 150 – 189	169.8 (8.1) 153 – 192
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Min – Max	24.75 (4.90) 16.9 – 41.6	25.08 (4.96) 16.3 – 37.3	24.24 (4.35) 16.7 – 37.0

(a) Age and weight measured at V2; height measured at V1; BMI = 10000 * weight / $[height]^2$
Source: Table 14.1.2:1

8.1.3.2　疾患特性

てんかん罹病歴（ITT 解析対象集団）を表 8.1-3 に示した。

全体のてんかん罹病期間の平均値（SD）は 22.0 年（13.3 年）であり、発症年齢の平均値（SD）は 15.5 歳（11.8 歳）であった。てんかん罹病期間及び発症年齢に投与群間で問題となるような差は認められなかったが、各投与群の被験者間で大きな差が認められた（N01114 試験 CSR Table 14.1.3:3、Listing 16.2.4:5）。

表 8.1-3　てんかん罹病歴（ITT 解析対象集団）

	Statistics	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Epilepsy duration at randomization (year)	Mean (SD) Min – Max	21.0 (12.9) 2 – 54	25.1 (14.8) 3 – 55	19.8 (11.6) 3 – 58
Age at onset of first seizure (year)	Mean (SD) Min – Max	19.0 (13.5) 1 – 46	13.2 (10.4) 0 – 45	14.5 (10.7) 0 – 45

Source: Table 14.1.3:3

てんかんの病因、てんかん症候群分類及びてんかん発作型分類（ITT 解析対象集団）をそれぞれ表 8.1-4、表 8.1-5 及び表 8.1-6 に示した。

全体のてんかんの病因は約 48%の被験者で不明であった。てんかん症候群分類はほぼすべての被験者で局在関連性てんかん及び症候群の症候性又は潜因性であり、投与群間で問題となるような差は認められなかった。てんかん発作型分類では、すべての被験者が部分発作を有し、約 90%の被験者に複雑部分発作が認められた。てんかん発作型分類に投与群間で問題となるような差は認められなかった（N01114 試験 CSR Table 14.1.3:1、Table 14.1.3:2、Table 14.1.3:5）。

表 8.1-4 てんかんの病因（ITT 解析対象集団）

	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)
Unknown	24 (46.2)	25 (47.2)	26 (50.0)
Idiopathic (genetic origin, familial history of epilepsy)	0	3 (5.7)	4 (7.7)
Congenital malformation	5 (9.6)	5 (9.4)	6 (11.5)
Asphyxia during birth	3 (5.8)	3 (5.7)	3 (5.8)
Complications due to pregnancy	0	0	2 (3.8)
Cranial trauma	4 (7.7)	4 (7.5)	3 (5.8)
Cerebral neoplasm	2 (3.8)	2 (3.8)	0
Cerebrovascular accident	0	3 (5.7)	0
Cerebral infection	6 (11.5)	4 (7.5)	0
Other	8 (15.4)	7 (13.2)	10 (19.2)

Source: Table 14.1.3:1

表 8.1-5 てんかん症候群分類（ITT 解析対象集団）

	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)
Epileptic syndrome unknown	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
Localization-related - Idiopathic	1 (1.9)	0	3 (5.8)
Localization-related - Symptomatic	27 (51.9)	31 (58.5)	26 (50.0)
Localization-related - Cryptogenic	23 (44.2)	20 (37.7)	22 (42.3)

Source: Table 14.1.3:2

表 8.1-6 てんかん発作型分類（ITT 解析対象集団）

Seizure Type [a] (ILAE Classification) Seizure Subtype	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)
Partial Seizures (I)	52 (100)	53 (100)	52 (100)
Simple Partial Seizures (IA)	22 (42.3)	27 (50.9)	24 (46.2)
Complex Partial Seizures (IB)	43 (82.7)	51 (96.2)	48 (92.3)
Partial Seizures Secondarily Generalized (IC)	36 (69.2)	40 (75.5)	37 (71.2)
Generalized Seizures (II)	0	1 (1.9)	2 (3.8)
Clusters (IV)	3 (5.8)	1 (1.9)	4 (7.7)

(a) Subjects are counted once in each type/subtype of seizures experienced in the past.
Source: Table 14.1.3:5

8.1.3.3 併用抗てんかん薬

観察期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）を表 8.1-7 に示した。

PBO 群の 1 例を除き、すべての被験者が観察期間に AED を 1 剤以上投与された。観察期間に投与された AED に、投与群間で問題となるような差は認められなかった。

表 8.1-7　観察期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）

AED Generic Name	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)	Overall N=157 n (%)
Number of subjects with at least one concomitant AED	51 (98.1)	53 (100)	52 (100)	156 (99.4)
Carbamazepine	16 (30.8)	18 (34.0)	21 (40.4)	55 (35.0)
Lamotrigine	14 (26.9)	21 (39.6)	18 (34.6)	53 (33.8)
Valproic acid	12 (23.1)	9 (17.0)	15 (28.8)	36 (22.9)
Levetiracetam	11 (21.2)	11 (20.8)	12 (23.1)	34 (21.7)
Oxcarbazepine	13 (25.0)	11 (20.8)	10 (19.2)	34 (21.7)
Topiramate	8 (15.4)	9 (17.0)	11 (21.2)	28 (17.8)
Clobazam	4 (7.7)	3 (5.7)	3 (5.8)	10 (6.4)
Phenytoin	4 (7.7)	3 (5.7)	0	7 (4.5)
Gabapentin	4 (7.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	6 (3.8)
Pregabalin	3 (5.8)	0	3 (5.8)	6 (3.8)
Tiagabine	2 (3.8)	4 (7.5)	0	6 (3.8)

Source: Table 14.1.6:3

8.1.4　有効性

8.1.4.1　主要評価項目

観察期間及び治療期間（増量期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT 解析対象集団）を表 8.1-8 に、維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（ITT 解析対象集団）を表 8.1-9 に示した。

BRV 150mg/日群の 1 例は、増量期間に試験を中止したため維持期間のデータはなかった。

維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 14.7%、BRV 150mg/日群が 13.6%であった。いずれも統計学的に有意ではなかった。

表 8.1-8　観察期間及び治療期間（増量期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT 解析対象集団）

Period	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Baseline			
N	52	53	52
Median (Q1 – Q3)	2.27 (1.37 – 5.18)	1.75 (1.08 – 4.00)	2.94 (1.91 – 4.34)
Up-titration			
N	52	53	52
Median (Q1 – Q3)	2.19 (1.00 – 5.58)	1.00 (0.33 – 2.33)	2.00 (0.94 – 3.58)
Maintenance			
N	52	53	51
Median (Q1 – Q3)	1.86 (0.94 – 4.69)	1.00 (0.71 – 2.38)	1.96 (1.14 – 3.07)
Treatment (Up-titration + Maintenance)			
N	52	53	52
Median (Q1 – Q3)	1.95 (1.05 – 5.12)	1.10 (0.70 – 2.00)	2.05 (1.01 – 3.32)

Source: Table 14.2.1:1

表 8.1-9　維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（ITT 解析対象集団）

	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
LS means (log transformed)	1.278	1.119	1.132
LS means (back-transformed)	2.590	2.062	2.103
Difference vs Placebo			
% reduction over Placebo		14.7%	13.6%
2-sided 95% confidence interval		(−2.7%, 29.2%)	(−4.1%, 28.3%)
p-value		0.093	0.124

Linear mixed effects model with log transformed partial onset seizure frequency per week as response, period by treatment group interaction, log transformed baseline seizure frequency per week and stratification factors as independent variables.
Source: Table 14.2.1:2

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による主要解析の感度分析結果（ITT 解析対象集団）を表 8.1-10 に示した。

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は、維持期間のみと比較して、BRV 投与群でわずかに減少した。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 PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 17.7%、BRV 150mg/日群が 16.3%であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.026 及び p=0.043、共分散分析）。

表 8.1-10　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による主要解析の感度分析結果（ITT 解析対象集団）

	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
LS means (log transformed)	1.310	1.114	1.132
LS means (back-transformed)	2.705	2.048	2.102
Difference vs Placebo			
% reduction over Placebo		17.7%	16.3%
2-sided 95% confidence interval		(2.3%, 30.7%)	(0.6%, 29.5%)
p-value		0.026	0.043

Ancova model with treatment group, log-transformed baseline seizure frequency per week and each of the stratification factors as independent variables.
Source: Table 14.2.1:4

PPS を対象とした維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果を表 8.1-11 に示した。

維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 15.2%、BRV 150mg/日群が 10.6%であった。いずれも統計学的に有意ではなかった。PPS を対象とした主要解析結果は、ITT 解析対象集団を対象とした結果と同様であった。

表 8.1-11　維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（PPS）

	PBO N=49	BRV 50 N=43	BRV 150 N=48
LS means (log transformed)	1.321	1.156	1.209
LS means (back-transformed)	2.749	2.178	2.351
Difference vs Placebo			
% reduction over Placebo		15.2%	10.6%
2-sided 95% confidence interval		(−2.6%, 29.9%)	(−7.6%, 25.7%)
p-value		0.088	0.233

Linear mixed effects model with log transformed partial onset seizure frequency per week as response, period by treatment group interaction, log transformed baseline seizure frequency per week and stratification factors as independent variables.
Source: Table 14.2.2:15

8.1.4.2 副次評価項目

8.1.4.2.1 すべての発作回数

全般発作及び分類不能のてんかん発作が認められた被験者は非常に少なかったため、すべての発作（部分発作、全般発作、分類不能のてんかん発作）を評価した結果は、部分発作の結果とほぼ等しかった（N01114 試験 CSR Table 14.2.2:2、Table 14.2.2:3、Table 14.2.2:6、Table 14.2.2:7）。

8.1.4.2.2 1 週間あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

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観察期間からの減少率（ITT 解析対象集団）を表 8.1-12 に示した。

BRV 50mg/日群の増量期間及び維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の減少率を PBO 群と比較した時の差（中央値）は、それぞれ 31.76%及び 22.50%であり、いずれも統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.005 及び p=0.017、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

BRV 150mg/日群の増量期間及び維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の減少率を PBO 群と比較した時の差（中央値）は、それぞれ 14.65%及び 14.15%であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.120 及び p=0.113、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

表 8.1-12 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観察期間からの減少率（ITT 解析対象集団）

Period	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Up-titration			
N	52	52	52
Median	12.50	46.51	24.67
(Q1 – Q3)	(−10.24 – 48.67)	(8.89 – 86.74)	(−0.67 – 67.46)
Median diff (vs PBO)		−31.76	−14.65
95% 2-sided CI		(−48.91, −10.05)	(−35.04, 3.33)
p-value		0.005	0.120
Maintenance			
N	52	52	51
Median	18.92	38.23	30.00
(Q1 – Q3)	(−22.08 – 43.21)	(9.38 – 65.15)	(1.48 – 61.90)
Median diff (vs PBO)		−22.50	−14.15
95% 2-sided CI		(−40.00, −3.04)	(−34.03, 4.13)
p-value		0.017	0.113
Treatment (Up-titration + Maintenance)			
N	52	53	52
Median	16.31	34.87	28.29
(Q1 – Q3)	(−19.44 – 44.09)	(10.42 – 67.30)	(3.61 – 57.46)
Median diff (vs PBO)		−25.48	−16.42
95% 2-sided CI		(−42.38, −8.31)	(−34.60, 1.27)
p-value		0.004	0.070

P-value from the Wilcoxon-Mann-Whitney test.
Source: Table 14.2.2:5

8.1.4.2.3 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート

治療期間（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（ITT 解析対象集団）を表 8.1-13 に示した。

BRV 50mg/日群の維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートを PBO 群と比較した時のオッズ比は 2.17 であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.077、Logistic 回帰分析）。しかし、治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレートを PBO 群と比較した時のオッズ比は 2.69 であり、統計学的な有意差が認められた（p=0.038、Logistic 回帰分析）。

BRV 150mg/日群の維持期間及び治療期間（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を PBO 群と比較した時のオッズ比は 1.66 及び 2.15 であり、50%レスポンダーレートは PBO 群よりも BRV 150mg/日群で高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.261 及び p=0.114、Logistic 回帰分析）。

表 8.1-13　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（ITT 解析対象集団）

Period	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Up-titration			
Evaluable Subjects	52	53	52
Non-responder	39 (75.0%)	31 (58.5%)	33 (63.5%)
Responders	13 (25.0%)	22 (41.5%)	19 (36.5%)
Odds Ratio (BRV vs PBO)		2.16	1.79
95% 2-sided CI		[0.91; 5.11]	[0.75; 4.30]
p-value		0.081	0.191
Maintenance			
Evaluable Subjects	52	53	51
Non-responder	40 (76.9%)	32 (60.4%)	34 (66.7%)
Responders	12 (23.1%)	21 (39.6%)	17 (33.3%)
Odds Ratio (BRV vs PBO)		2.17	1.66
95% 2-sided CI		[0.92; 5.13]	[0.69; 3.99]
p-value		0.077	0.261
Treatment (Up-titration + Maintenance)			
Evaluable Subjects	52	53	52
Non-responder	43 (82.7%)	34 (64.2%)	36 (69.2%)
Responders	9 (17.3%)	19 (35.8%)	16 (30.8%)
Odds Ratio (BRV vs PBO)		2.69	2.15
95% 2-sided CI		[1.06; 6.85]	[0.83; 5.59]
p-value		0.038	0.114

Logistic regression modeling probability of being a responder with treatment group, stratification factors and baseline seizure frequency as covariates.
Source: Table 14.2.2:8

8.1.4.2.4　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数

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減少率のカテゴリー別被験者数（ITT 解析対象集団）を表 8.1-14 に示した。

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減少率が 25%以上の被験者数は、PBO 群と比較していずれの BRV 投与群でも多かった。BRV 50mg/日群の治療期間（増量期間+維持期間）及び維持期間の部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者数に、PBO 群に対する統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.014 及び p=0.048、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。BRV 150mg/日群では、PBO 群に対する統計学的な有意差は認められなかった。

表 8.1-14 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減少率のカテゴリー別被験者数（ITT 解析対象集団）

	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Maintenance Period			
Evaluable Subjects	52	53	51
<–25%	12 (23.1%)	7 (13.2%)	5 (9.8%)
–25% to <25%	15 (28.8%)	12 (22.6%)	20 (39.2%)
25% to <75%	21 (40.4%)	25 (47.2%)	18 (35.3%)
75% to <100%	3 (5.8%)	4 (7.5%)	5 (9.8%)
100%	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.9%)
p-value [(a)]		0.048	0.235
Treatment (Up-titration + Maintenance)			
Evaluable Subjects	52	53	52
<–25%	12 (23.1%)	5 (9.4%)	6 (11.5%)
–25% to <25%	18 (34.6%)	15 (28.3%)	19 (36.5%)
25% to <75%	19 (36.5%)	25 (47.2%)	19 (36.5%)
75% to <100%	2 (3.8%)	3 (5.7%)	5 (9.6%)
100%	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.8%)
p-value [(a)]		0.014	0.103

(a) Cochan-Mantel-Haenszel test.
Source: Table 14.2.2:10

8.1.4.2.5 部分発作の発作消失被験者の割合

治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作の発作消失被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 8.1-15 に示した。

治療期間（増量期間+維持期間）及び維持期間の部分発作の発作消失被験者の割合は、BRV 50mg/日群でいずれも 9.4%（5 例）、BRV 150mg/日群でそれぞれ 5.8%（3 例）及び 5.9%（3 例）、PBO 群でいずれも 1.9%（1 例）であった。いずれの BRV 投与群も PBO 群に対する統計学的な有意差は認められなかった。

表 8.1-15 治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作の発作消失被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Period	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Up-titration			
N	52	53	52
Yes/Comp	2 (3.8%)	9 (17.0%)	4 (7.7%)
Yes/Disc	0	0	0
No	50 (96.2%)	44 (83.0%)	48 (92.3%)
p-value		0.052	0.678
Maintenance			
N	52	53	51
Yes/Comp	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.9%)
Yes/Disc	0	0	0
No	51 (98.1%)	48 (90.6%)	48 (94.1%)
p-value		0.205	0.363
Treatment (Up-titration + Maintenance)			
N	52	53	52
Yes/Comp	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.8%)
Yes/Disc	0	0	0
No	51 (98.1%)	48 (90.6%)	49 (94.2%)
p-value		0.205	0.618

p-value is from Fishers Exact test.
Yes/Comp. means seizure free and completed the period. Yes/Disc. means seizure free but did not complete the analysis period.
Source: Table 14.2.2:11

8.1.4.2.6 4 週間あたりの部分発作の発作消失日数

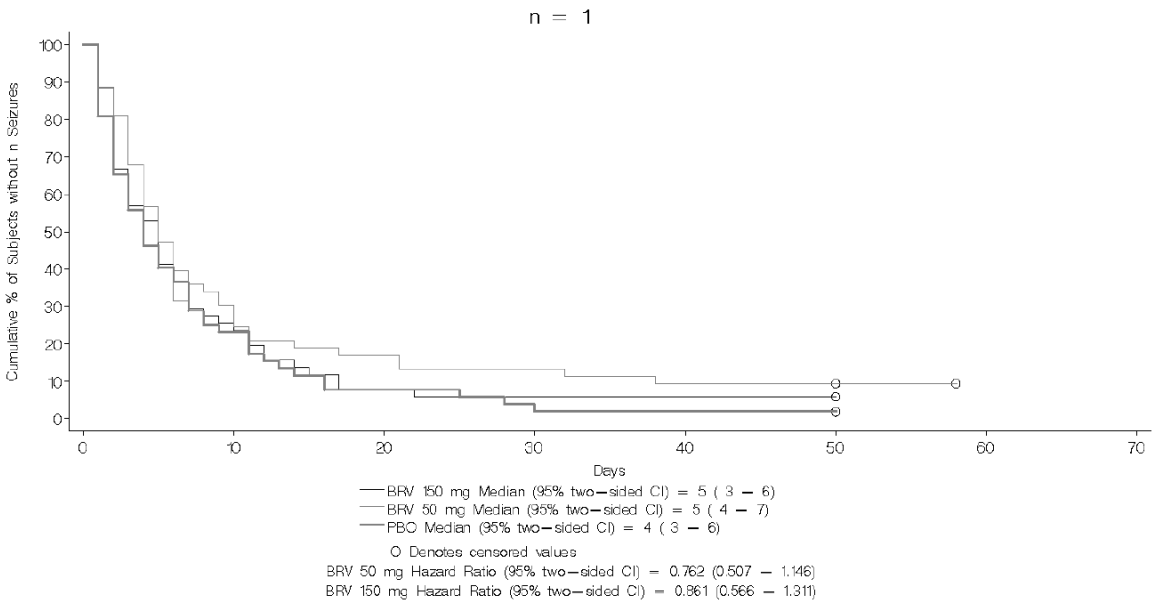
観察期間の 4 週間あたりの部分発作の発作消失日数（中央値）は、BRV 50mg/日群で 22 日、BRV 150mg/日群で 19 日、及び PBO 群で 22 日であった。治療期間（増量期間+維持期間）の 4 週間あたりの部分発作の発作消失日数（中央値）は、BRV 50mg/日群で 24 日、BRV 150mg/日群で 21 日、及び PBO 群で 22 日であった。いずれの BRV 投与群でも 2 日増加したが、PBO 群では変化はなかった（N01114 試験 CSR Table 14.2.2:12）。

8.1.4.2.7 維持期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間

維持期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）をそれぞれ図 8.1-2、図 8.1-3 及び図 8.1-4 に示した。

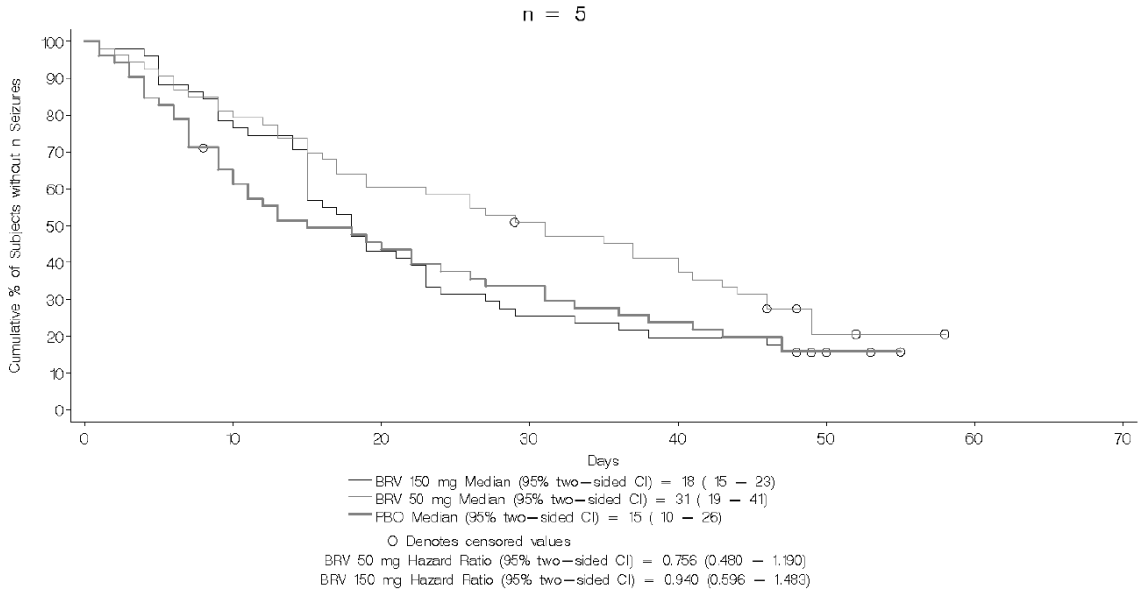
PBO 群に対する BRV 投与群のハザード比から投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

図 8.1-2 維持期間のすべての発作の 1 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



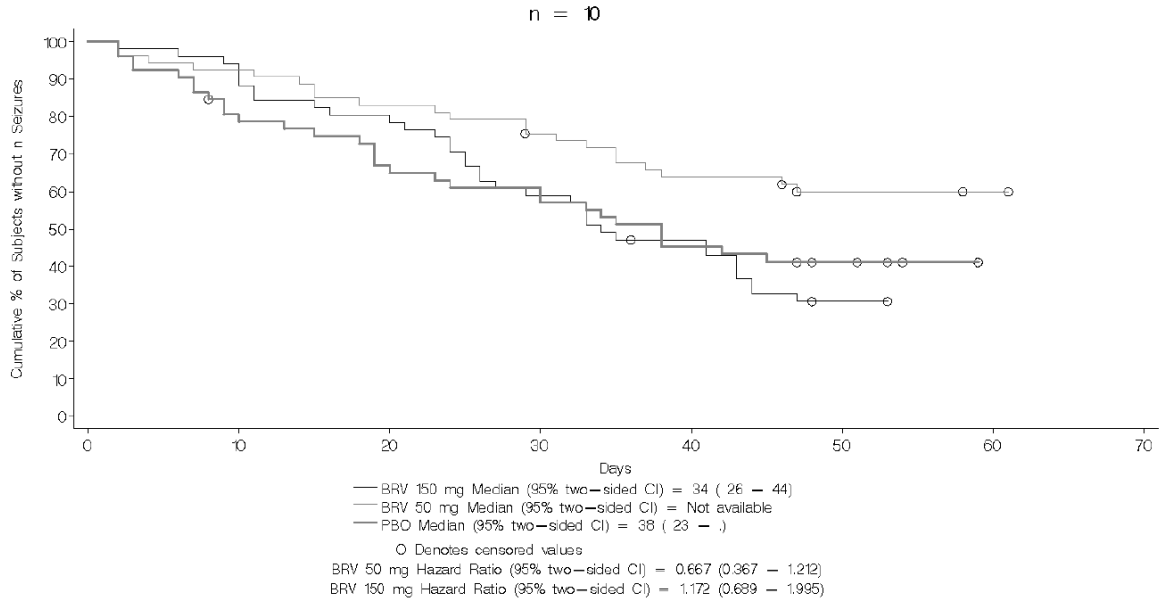
Source: Figure 14.2.2:1

図 8.1-3 維持期間のすべての発作の 5 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2:1

図 8.1-4 維持期間のすべての発作の 10 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2:1

8.1.5 安全性

8.1.5.1 曝露状況

治験薬投与日数及び BRV の 1 日平均投与量（ITT 解析対象集団）を期間（増量期間、維持期間、移行期間及び減量期間）別にそれぞれ表 8.1-16 及び表 8.1-17 に示した。

53 例が BRV 50mg/日、52 例が BRV 150mg/日、及び 52 例が PBO の投与を約 12 週間受けた。治験薬投与日数は、投与群間で同程度であった。増量期間及び維持期間の BRV の 1 日投与量は、ほぼ治験実施計画書の規定どおりであった。

表 8.1-16 治験薬投与日数（ITT 解析対象集団）

Analysis Periods	Statistics	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Up-titration	n	52	53	52
	Mean (SD)	20.8 (1.5)	21.1 (1.9)	20.9 (2.2)
	Median	21.0	21.0	21.0
	Q1 – Q3	21.0 – 21.5	21.0 – 22.0	21.0 – 21.0
Maintenance	n	52	53	51
	Mean (SD)	47.2 (9.3)	49.6 (4.3)	49.5 (3.6)
	Median	49.0	49.0	49.0
	Q1 – Q3	48.3 – 50.3	48.5 – 50.0	48.0 – 51.0
Conversion	n	41	48	49
	Mean (SD)	15.2 (2.0)	14.7 (2.1)	14.1 (2.3)
	Median	14.5	14.5	14.5
	Q1 – Q3	14.5 – 15.5	14.5 – 15.3	13.5 – 15.5
Down-titration	n	9	7	3
	Mean (SD)	15.1 (4.0)	13.9 (3.1)	11.0 (2.6)
	Median	15.0	15.0	10.0
	Q1 – Q3	14.0 – 15.0	14.0 – 15.0	9.0 – 14.0

Source: Table 14.2.5:1

表 8.1-17 BRV の 1 日平均投与量（mg/日）（ITT 解析対象集団）

Analysis Periods	Statistics	PBO N=52	BRV 50 N=53	BRV 150 N=52
Up-titration	n		53	52
	Mean (SD)		41.51 (1.16)	96.99 (13.00)
	Median		41.67	100.00
	Q1 – Q3		40.70 – 42.39	97.50 – 100.00
Maintenance	n		53	51
	Mean (SD)		50.37 (3.08)	147.41 (8.16)
	Median		50.00	150.00
	Q1 – Q3		50.00 – 50.00	150.00 – 150.00
Conversion	n	41	48	49
	Mean (SD)	73.13 (3.16)	96.36 (0.99)	95.21 (7.02)
	Median	72.41	96.55	96.55
	Q1 – Q3	72.41 – 74.19	96.30 – 96.55	96.30 – 96.77
Down-titration	n		7	3
	Mean (SD)		24.59 (21.33)	46.75 (17.35)
	Median		10.94	41.67
	Q1 – Q3		10.00 – 55.00	32.50 – 66.07

Source: Table 14.2.5:3

8.1.5.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

8.1.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 8.1-18 に示した。

TEAE の発現例数は投与群間で同程度であった。1 件以上の TEAE が認められた被験者は、BRV 50mg/日群が 39 例（73.6%）、BRV 150mg/日群が 35 例（67.3%）、及び PBO 群が 40 例（76.9%）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE の発現例数は投与群間で同程度であった。全体的に PBO 群で TEAE がより多く認められた。

表 8.1-18 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	PBO n (%)	BRV 50 n (%)	BRV 150 n (%)
Number of subjects (Overall)	52	53	52
Total number of AEs	142	111	119
Subjects with at least one AE	40 (76.9)	39 (73.6)	35 (67.3)
Subjects with AEs leading to permanent study drug discontinuation	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)
Subjects with AEs leading to temporary study drug discontinuation	0	1 (1.9)	0
Subjects with AEs leading to dose change	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.7)
Subjects with drug-related AEs	23 (44.2)	23 (43.4)	21 (40.4)
Subjects with severe AEs	4 (7.7)	2 (3.8)	2 (3.8)
Subjects with SAEs	5 (9.6)	1 (1.9)	3 (5.8)
Subjects with drug-related SAEs	2 (3.8)	0	0
Number of deaths	0	0	0

Source: Table 14.3.1:3

8.1.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 8.1-19 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は頭痛［16 例（10.2%）］であり、次いで疲労及び悪心［各 14 例（8.9%）］、鼻咽頭炎［12 例（7.6%）］、傾眠［11 例（7.0%）］、浮動性めまい［10 例（6.4%）］であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE に、投与群間で医学的に重要な差は認められなかった。

表 8.1-19 治療期間（増量期間+維持期間）にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB System Organ Class Preferred Term	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)
胃腸障害			
悪心	6 (11.5)	4 (7.5)	4 (7.7)
嘔吐	1 (1.9)	0	3 (5.8)
全身障害および投与局所様態			
疲労	4 (7.7)	7 (13.2)	3 (5.8)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	3 (5.8)	5 (9.4)	4 (7.7)
尿路感染	1 (1.9)	4 (7.5)	2 (3.8)
代謝および栄養障害			
食欲不振	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)

UCB System Organ Class Preferred Term	PBO N=52 n (%)	BRV 50 N=53 n (%)	BRV 150 N=52 n (%)
神経系障害			
頭痛	4 (7.7)	8 (15.1)	4 (7.7)
浮動性めまい	3 (5.8)	2 (3.8)	5 (9.6)
傾眠	3 (5.8)	5 (9.4)	3 (5.8)
痙攣	5 (9.6)	1 (1.9)	1 (1.9)
精神障害			
注意力障害	3 (5.8)	2 (3.8)	0
易刺激性	2 (3.8)	3 (5.7)	1 (1.9)
不眠症	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)

事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Table 14.3.1:8

8.1.5.2.3　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 TEAE は少なく、投与群間で医学的に重要な差は認められなかった（N01114 試験 CSR Table 14.3.1:11）。

8.1.5.2.4　重症度別の有害事象

高度の TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 8.1-20 に示した。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 8 例に 13 件認められ、その内訳は BRV 50mg/日群が 2 例（4 件）、BRV 150mg/日群が 2 例（3 件）、及び PBO 群が 4 例（6 件）であった。BRV 投与群で認められた高度の TEAE について、治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。

表 8.1-20　高度の TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject Number	Group	MedDRA Preferred Term	Period of Onset	AE Duration (days)	Outcome [a]	Relation [b]	Action: Study Drug [c]/ Other [d]	SAE
[redacted]	PBO	頭痛	Up-titration	3	RES	POS	NS/C	NO
		浮動性めまい	Maintenance	3	RES	POS	D/N	NO
		浮動性めまい	Trial drug free	2	RES	UNL	SA/N	NO
[redacted]	PBO	傾眠	Conversion	>15	ONG	PRO	NS/N	NO
[redacted]	PBO	易刺激性	Maintenance	>51	ONG	PRO	NS/N	NO
[redacted]	PBO	悪心	Maintenance	8	RES	PRO	NS/C	NO
[redacted]	BRV50	頭痛	Maintenance	<1	RES	NON	NS/C	NO
[redacted]	BRV50	頭痛	Maintenance	<1	RES	NON	NS/C	NO
		背部痛	Maintenance	2	RES	NON	NS/C	NO
		頭痛	Maintenance	<1	RES	NON	NS/C	NO
[redacted]	BRV150	痙攣	Maintenance	3	RES	UNL	NS/H-C	YES
[redacted]	BRV150	膝蓋骨骨折	Maintenance	>27	ONG	UNL	NS/H-C-P	YES
		処置による疼痛	Maintenance	<1	RES	NON	NS/C	NO

事象名：MedDRA ver. 9.0
(a) RES=Resolved; ONG=Ongoing
(b) POS=Possible; UNL=Unlikely; PRO=Probable; NON=Non related
(c) NS=No study drug change; D=Dose change; SA=Study drug not applicable
(d) C=Concomitant medication; N=No other action taken; H=Hospitalization or prolongation of hospitalization; P=Therapeutic or diagnostic procedure
Source: Listing 16.2.7:3

8.1.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01114 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

8.1.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象（SAE）の一覧（ITT 解析対象集団）を表 8.1-21 に示した。

SAE が 9 例に 9 件認められた。その内訳は、BRV 50mg/日群が 1 例、BRV 150mg/日群が 3 例、及び PBO 群が 5 例であった。BRV 投与群で認められた SAE について、治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。

表 8.1-21 SAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject Number	Group	MedDRA Preferred Term	Period of Onset	AE Duration (days)	Outcome [a]	Relation [b]	Action: Study Drug [c]/ Other [d]
[redacted]	PBO	発作後状態	Maintenance	10	RES	POS	PD/H
	PBO	交感神経性後頚部症候群	Maintenance	3	RES	UNL	NS/H-C-P
[redacted]	PBO	痙攣	Maintenance	3	RES	UNL	NS/H-C-P
	PBO	関節脱臼	Maintenance	>49	ONG	POS	NS/H-C-P
	PBO	気管支肺炎	Trial drug free	6	RES	NON	SA/H
[redacted]	BRV50	膀胱炎	Up-titration	8	RES	UNL	TD/H-C-P
	BRV150	痙攣	Maintenance	3	RES	UNL	NS/H-C
	BRV150	膝蓋骨骨折	Maintenance	>27	ONG	UNL	NS/H-C-P
	BRV150	自然流産	Trial drug free	<1	RES	UNL	PD/P

事象名：MedDRA ver. 9.0
(a) RES=Resolved; ONG=Ongoing
(b) POS=Possible; UNL=Unlikely; NON=Non related
(c) PD=Permanent discontinuation; NS=No study drug change; SA=Study drug not applicable; TD=Temporary discontinuation
(d) H=Hospitalization or prolongation of hospitalization; C=Concomitant medication; P=Therapeutic or diagnostic procedure
Source: Listing 14.3.2:1

8.1.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 8.1-22 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例に認められた。その内訳は、BRV 50mg/日群が 2 例、BRV 150mg/日群が 2 例、及び PBO 群が 1 例であった。

表 8.1-22　治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject Number	Group	MedDRA Preferred Term	Period of Onset	AE Duration (days)	Outcome [a]	Relation [b]	Action: Study Drug [c]/ Other [d]	SAE
[redacted]	PBO	発作後状態	Maintenance	10	RES	POS	PD/H	YES
	BRV50	好中球減少症	Maintenance	>78	ONG	POS	PD/N	NO
	BRV50	記憶障害	Maintenance	14	RES	POS	PD/N	NO
	BRV150	好中球数減少	Maintenance	>85	ONG	UNL	PD/N	NO
	BRV150	妊娠	Up-titration	31	RES	NON	PD/P	NO
		自然流産	Study drug free	<1	RES	UNL	PD/P	YES

事象名：MedDRA ver. 9.0
(a) RES=Resolved; ONG=Ongoing
(b) POS=Possible; UNL=Unlikely; NON=Non related
(c) PD=Permanent discontinuation
(d) H=Hospitalization or prolongation of hospitalization; N=No other action taken; P=Therapeutic or diagnostic procedure
Source: Listing 14.3.2:2, Listing 16.2.1:2

8.1.5.2.8　その他の注目すべき有害事象

BRV の安全性プロファイルをより適切に評価するため、特に注目すべき TEAE として、他の AED（特にレベチラセタム）でよくみられる TEAE で、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」に分類される TEAE を検討した。また、BRV は主に肝代謝されることから、UCB SOC の「肝胆道系障害」に分類される TEAE も検討した。

他の AED でよくみられる TEAE（主に傾眠及び浮動性めまい）の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。注目すべき精神学的な TEAE は認められなかった。BRV の投与中止後に発作の悪化は認められなかった（N01114 試験 CSR Table 14.3.1:6、Listing 16.2.7:3）。

8.1.5.2.9　その他の安全性評価項目

8.1.5.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。血液学的検査の臨床的に重要と考えられる異常値の発現例数は少なかった（N01114 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:5）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。血液生化学検査の臨床的に重要と考えられる異常値の発現例数は少なかった（N01114 試験 CSR Table 14.3.5:2、Table 14.3.5:6）。

8.1.5.2.9.2　バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサインの臨床的に重要と考えられる異常値に関連する TEAE は、BRV 50mg/日群の 1 例に体重減少 1 件が認められた（N01114 試験 CSR Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:3、Listing 16.2.7:3）。

8.1.5.2.9.3 12 誘導心電図

臨床的に重要な ECG の変化（QTc 間隔を含む）は認められなかった。ECG の臨床的に重要と考えられる異常に関連する TEAE は、BRV 150mg/日群の 1 例に心電図ＳＴ部分下降 1 件が認められた（N01114 試験 CSR Table 14.3.6:5、Table 14.3.6:6、Listing 16.2.7:3）。

8.1.6 結論

主要評価項目である維持期間の 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%であった。いずれの減少率にも統計学的な有意差は認められなかった。

主要評価項目に統計学的な有意差は認められなかったが、複数の副次評価項目で、BRV 50mg/日群では PBO 群と比較して明確に差別化された有効性が認められた。BRV 150mg/日群に追加のベネフィットは認められなかった。

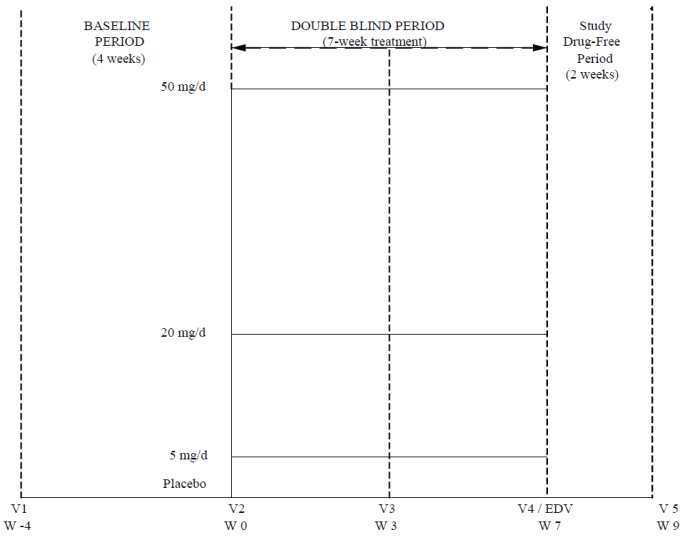
BRV を 50～150mg の用量範囲で 1 日 2 回投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

8.2　N01193 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 5、20 及び 50mg/日を 1 日 2 回（2.5 又は 10mg 経口錠剤を使用）、最長 7 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.2：参考資料）

8.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.2-1 に示した。

表 8.2-1　試験方法の概略：N01193 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 5、20 及び 50mg/日を 1 日 2 回（2.5 又は 10mg 経口錠剤を使用）、最長 7 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群、並行群間、用量設定試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・ 抗てんかん薬（AED）1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者にブリーバラセタム（BRV）5、20 及び 50mg/日を 1 日 2 回投与（均等投与）した時の発作回数減少に対する BRV の有効性を評価する 副次目的： ・ AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV の用量－臨床反応関係を評価して臨床適用する用量範囲を検討すると共に、BRV の忍容性を評価する。また、発作消失日数及び発作消失被験者数のデータを収集し、N01114 試験の有効性及び安全性の結果とブリッジングする 探索目的： ・ BRV の母集団薬物動態を探索的に評価し、主な共変量を特定する。また、併用 AED の血中濃度に及ぼす BRV の影響を評価する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、4 群、並行群間、用量設定
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1

項目	内容
試験方法（続き）	本試験は、観察期間 4 週間、治療期間 7 週間、及び後観察期間 2 週間から構成された。 4 週間の観察期間終了後、適格性が確認された被験者を、レベチラセタム及びカルバマゼピンの使用状況を層別因子として、BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為化した。 治療期間に、無作為割付けされた治験薬を一定用量で 7 週間投与した。 治療期間終了時に長期継続投与試験（N01199 試験）に参加するか否かを決定し、長期継続投与試験（N01199 試験）に参加しない被験者及び本試験を中止した被験者は、2 週間の後観察期間後に安全性評価来院を実施した。長期継続投与試験（N01199 試験）に参加する被験者は、いずれの投与群でも、推奨用量の BRV 20mg/日で投与を開始した。 Visit 2～4、及び中止来院時に BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度の測定のため血液検体を採取した。なお、Visit 3 及び 4 は少なくとも 15 分間隔で 2 検体採取した。また、Visit 1～4、並びに中止来院時及び安全性評価来院時に併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度の測定のため血液検体を採取した。
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者
被験者数	· 計画例数：無作為化例数として 204 例（各投与群 51 例） · スクリーニング例数：265 例 · 無作為化例数：210 例（BRV 5mg/日群 51 例、BRV 20mg/日群 53 例、BRV 50mg/日群 52 例、PBO 群 54 例） · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：208 例（BRV 5mg/日群 50 例、BRV 20mg/日群 52 例、BRV 50mg/日群 52 例、PBO 群 54 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：196 例（BRV 5mg/日群 48 例、BRV 20mg/日群 49 例、BRV 50mg/日群 50 例、PBO 群 49 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1) 難治性の部分発作を有する年齢が 16 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 4 週間あたり 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 3) AED 1 剤又は 2 剤の併用を一定用量で受けている患者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 2.5mg 経口錠剤（バッチ番号[redacted]）及び 10mg 経口錠剤（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 対照薬： PBO（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 投与量及び投与方法： BRV として 5mg/日、20mg/日若しくは 50mg/日、又は PBO を朝夕に各 4 錠、1 日 2 回投与（均等投与）した。
試験期間	最長 13 週間 · 観察期間：4 週間 · 治療期間：7 週間 · 後観察期間：2 週間

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · 治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数 副次評価項目： · 治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（Type I、II 及び III のすべての発作型） · 治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数及びすべての発作回数（Type I、II 及び III のすべての発作型）の観察期間からの減少量及び減少率 · 治療期間の部分発作（Type I）回数の 50%レスポンダーレート（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） · 治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数減少率のカテゴリー［観察期間からの減少率を 5 カテゴリー（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）に分類］別被験者数 · 治療期間の発作消失被験者の割合 · 観察期間及び治療期間の 4 週間あたりの発作消失日数 · 治療期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 探索的評価項目： · 患者による全般的評価尺度（評価来院時又は中止来院時） · 医師による全般的評価尺度（評価来院時又は中止来院時）
	薬物動態	· 治験薬投与下での各規定来院時の BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 観察期間（Visit 1 及び 2）、治療期間の各規定来院時、及び後観察期間（安全性評価来院時）の併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見、神経学的検査 · バイタルサイン（起立性低血圧を含む） · 体重
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 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 PPS：ITT 解析対象集団のうち、有効性に関わる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者 有効性： ITT 解析対象集団及び PPS を対象に有効性の主要解析を実施し、ITT 解析対象集団を対象に有効性の副次解析を実施した。 2 つの層別変数と観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数で調整した治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数について、BRV 投与群と PBO 群との間で差がないという帰無仮説を統計学的に検証した。これらの帰無仮説のうち、少なくとも 1 つが 5%の有意水準（両側）のもと、BRV 優位で棄却された場合、有効性が肯定されるとした。本試験は探索的な第 II 相試験のため、第 1 種の過誤に対して多重性の調整をしなかった。 共分散分析（ANCOVA）モデルで、対数変換した主要な有効性評価項目を群間比較した。モデルには、投与群及び層別変数［レベチラセタムの使用状況（使用なし、前治療、併用療法）及びカルバマゼピンの使用状況（使用あり、使用なし）］を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を共変量として含めた。PBO 群に対する発作回数減少率（最小二乗平均値の差の逆変換値）を、BRV 投与群別に両側 95%信頼区間（CI）と共に示した。 有効性のその他の評価項目に用いた統計解析方法は、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 法（観察期間からの減少量及び減少率）、Logistic 回帰分析（レスポンダーレート）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（カテゴリー化した減少率）、Fisher の正確検定（発作消失被験者の割合）、Cox 比例ハザードモデル／Kaplan-Meier 曲線（1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間）であった。 なお、有効性の探索的評価項目については、投与群別に集計した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 安全性評価項目を投与群別に集計した。 無作為化日以降に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE（又は TEAE）を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。データベースロック及び盲検解除の前に MedDRA でコード化した分類を修正し、一部の基本語を MedDRA 器官別大分類（SOC）から、より適切な SOC である UCB SOC に再配置した。TEAE を期間別に投与群ごとに集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG について、連続変数は測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量［被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、第 1 四分位数、第 3 四分位数］を投与群ごとに算出した。カテゴリカル変数は被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
治験責任医師	41 名
治験実施医療機関	41 医療機関（ブラジル、インド、メキシコ、米国）
公表文献	· Van Paesschen W, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of 50 and 150 mg/day brivaracetam (UCB 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial onset epilepsy. Epilepsia. 2007; 48 (Suppl 6): 329. · French JA, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of 5, 20 and 50 mg/day brivaracetam (UCB 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Epilepsia. 2007; 48 (Suppl 6): 400. · Brodsky A, Costantini C, Von Rosenstiel P. Safety and tolerability of brivaracetam (ucb 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Epilepsia. 2007; 48 (Suppl 6): 342.
治験実施期間	2005 年 11 月～2006 年 6 月

8.2.2 被験者の構成

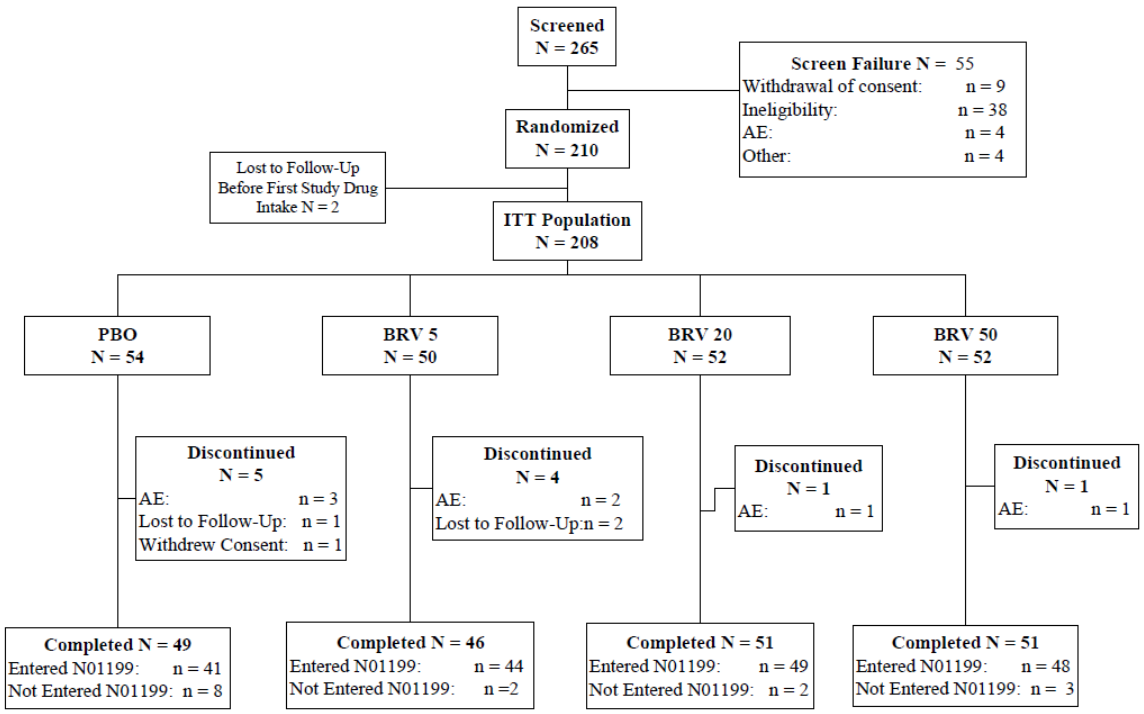
8.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 8.2-1 に示した。

スクリーニングされた 265 例中 210 例が無作為化された。無作為化された 210 例中 208 例が ITT 解析対象集団に含まれた。2 例（BRV 5mg/日群及び 20mg/日群の各 1 例）については、無作為化直後に追跡不能となったため治験薬を投与した記録がなく、有効性及び安全性のデータが得られなかった。ITT 解析対象集団のうち 196 例が PPS に含まれた。

ITT 解析対象集団（208 例）のうち、11 例（5.3%）が試験を中止し、197 例（94.7%）が試験を完了した。中止理由の内訳は、AE が 7 例（3.4%）、追跡不能が 3 例（1.4%）、AE 以外の個人的な理由による同意撤回が 1 例（0.5%）であった。AE のため試験を中止した 7 例の内訳は、BRV 5mg/日群が 2 例、BRV 20mg/日群が 1 例、BRV 50mg/日群が 1 例、及び PBO 群が 3 例であった。このうち PBO 群の 1 例は、無作為化日より前に発現した AE のため試験を中止した。

図 8.2-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1, Listing 16.2.1:3

8.2.3 被験者背景

8.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 8.2-2 に示した。

全体の年齢の平均値（SD）は 33.15 歳（12.20 歳）であり、投与群間でわずかな差が認められた。全体で、男性が 110 例（52.9%）及び女性が 98 例（47.1%）であった。体重、身長、及び BMI のベースライン特性に投与群間で問題となるような差は認められなかった。

表 8.2-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Descriptive Statistics	PBO (N=54)	BRV 5mg (N=50)	BRV 20mg (N=52)	BRV 50mg (N=52)	Overall (N=208)
Age (years)	Mean (SD)	33.59 (11.26)	32.72 (12.16)	35.31 (13.66)	30.92 (11.57)	33.15 (12.20)
Gender						
Male	n (%)	24 (44.4%)	30 (60.0%)	28 (53.8%)	28 (53.8%)	110 (52.9%)
Female	n (%)	30 (55.6%)	20 (40.0%)	24 (46.2%)	24 (46.2%)	98 (47.1%)
Race						
Caucasian	n (%)	23 (42.6%)	16 (32.0%)	22 (42.3%)	12 (23.1%)	73 (35.1%)
African/American	n (%)	0	2 (4.0%)	3 (5.8%)	0	5 (2.4%)
Asian/Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
Hispanic	n (%)	18 (33.3%)	13 (26.0%)	10 (19.2%)	16 (30.8%)	57 (27.4%)
Indian/Pakistani	n (%)	11 (20.4%)	19 (38.0%)	16 (30.8%)	21 (40.4%)	67 (32.2%)
Other/mixed race	n (%)	2 (3.7%)	0	1 (1.9%)	3 (5.8%)	6 (2.9%)
Weight (kg)	Mean (SD)	67.74 (17.63)	69.54 (22.21)	69.10 (21.66)	65.52 (18.69)	67.96 (20.01)
Height (cm)	Mean (SD)	164.6 (11.0)	166.2 (8.4)	165.3 (9.7)	162.4 (9.4)	164.6 (9.7)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.89 (5.46)	25.03 (7.41)	25.07 (6.90)	24.64 (5.99)	24.91 (6.42)

Source: Table 14.1.2:1

8.2.3.2 疾患特性

てんかん罹病歴（ITT 解析対象集団）を表 8.2-3 に示した。

無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値は 20.0 年であった。発症年齢の中央値は 11.8 歳であり、投与群間で問題となるような差は認められなかった。

表 8.2-3 てんかん罹病歴（ITT 解析対象集団）

	Descriptive Statistics	PBO (N=54)	BRV 5mg (N=50)	BRV 20mg (N=52)	BRV 50mg (N=52)	Overall (N=208)
History of Status Epilepticus	n (%)	4 (7.4%)	5 (10.0%)	5 (9.6%)	4 (7.7%)	18 (8.7%)
Epilepsy Duration at Randomization (years)	n	54	50	52	52	208
	Mean (SD)	21.7 (13.0)	16.0 (11.5)	22.9 (13.5)	19.1 (10.8)	20.0 (12.5)
	Median	21.0	15.1	19.1	16.8	18.3
	Q1 – Q3	12.1 – 30.1	6.7 – 22.5	13.7 – 32.1	12.3 – 23.6	10.4 – 26.2
	Min – Max	1 – 51	1 – 54	4 – 54	3 – 51	1 – 54
Age at Onset of First Seizure (years)	n	54	50	52	52	208
	Mean (SD)	11.8 (9.1)	16.8 (12.6)	12.4 (10.3)	11.9 (8.5)	13.2 (10.4)
	Median	10.8	15.0	10.8	11.0	11.8
	Q1 – Q3	4.7 – 17.4	7.2 – 21.6	5.4 – 16.9	5.5 – 17.2	5.8 – 18.2
	Min – Max	0 – 43	0 – 49	0 – 49	0 – 37	0 – 49

Source: Table 14.1.3:3

てんかんの病因、てんかん症候群分類及びてんかん発作型分類（ITT 解析対象集団）をそれぞれ表 8.2-4、表 8.2-5 及び表 8.2-6 に示した。

全体のてんかんの病因は 87 例（41.8%）で不明であり、その他が 47 例（22.6%）、特発性要因が 25 例（12.0%）、及び脳感染が 16 例（7.7%）であった。他の病因（先天異常、出生時仮死、妊娠合併症、脳腫瘍、及び脳血管障害等）は少なかった。

てんかん症候群分類に投与群間で問題となるような差は認められなかった。

てんかん発作型分類では、すべての被験者が部分発作を有し、約 86%の被験者に複雑部分発作が、過半数の被験者に二次性全般化発作が認められた。てんかん発作型分類に投与群間で問題となるような差は認められなかった。

表 8.2-4 てんかんの病因（ITT 解析対象集団）

Etiology of Epilepsy	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)	Overall (N=208) n (%)
Etiology Unknown	32 (59.3%)	19 (38.0%)	15 (28.8%)	21 (40.4%)	87 (41.8%)
Idiopathic (genetic origin, familial history of epilepsy)	6 (11.1%)	6 (12.0%)	8 (15.4%)	5 (9.6%)	25 (12.0%)
Congenital malformation	2 (3.7%)	5 (10.0%)	3 (5.8%)	4 (7.7%)	14 (6.7%)
Asphyxia during birth	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (5.8%)	4 (7.7%)	10 (4.8%)
Complications due to pregnancy	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.5%)
Cranial trauma	2 (3.7%)	4 (8.0%)	4 (7.7%)	3 (5.8%)	13 (6.3%)
Cerebral neoplasm	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.5%)
Cerebrovascular accident	0	0	0	2 (3.8%)	2 (1.0%)
Cerebral infection	5 (9.3%)	3 (6.0%)	3 (5.8%)	5 (9.6%)	16 (7.7%)
Other	8 (14.8%)	11 (22.0%)	16 (30.8%)	12 (23.1%)	47 (22.6%)
Toxo metabolic disorders	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.5%)

Source: Table 14.1.3:1

表 8.2-5 てんかん症候群分類（ITT 解析対象集団）

Epileptic Syndrome	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)	Overall (N=208) n (%)
Epileptic syndrome unknown	4 (7.4%)	4 (8.0%)	3 (5.8%)	4 (7.7%)	15 (7.2%)
Localization related - idiopathic	14 (25.9%)	9 (18.0%)	16 (30.8%)	13 (25.0%)	52 (25.0%)
Localization related - symptomatic	21 (38.9%)	27 (54.0%)	22 (42.3%)	27 (51.9%)	97 (46.6%)
Localization related - cryptogenic	15 (27.8%)	10 (20.0%)	11 (21.2%)	8 (15.4%)	44 (21.2%)

Source: Table 14.1.3:2

表 8.2-6 てんかん発作型分類（ITT 解析対象集団）

Seizure Type Seizure Subtype	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)	Overall (N=208) n (%)
Partial Seizures (I)	54 (100%)	50 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	208 (100%)
Simple Partial Seizures (IA)	24 (44.4%)	18 (36.0%)	16 (30.8%)	16 (30.8%)	74 (35.6%)
Complex Partial Seizures (IB)	45 (83.3%)	45 (90.0%)	45 (86.5%)	43 (82.7%)	178 (85.6%)
Partial Seizures Secondarily Generalized (IC)	29 (53.7%)	37 (74.0%)	39 (75.0%)	29 (55.8%)	134 (64.4%)
Generalized Seizures (II)	2 (3.7%)	0	2 (3.8%)	3 (5.8%)	7 (3.4%)
Absence Seizures (IIA)	0	0	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (1.4%)
Clonic Seizures (IIC)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.5%)
Tonic Seizures (IID)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.5%)
Tonic-clonic Seizures (IIE)	2 (3.7%)	0	2 (3.8%)	0	4 (1.9%)
Unclassified Epileptic Seizures (III)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.4%)

Note: I, IA, IB, IC, II, IIA, IIC, IID, IIE refer to the seizure Types.
Source: Table 14.1.3:5

8.2.3.3 併用抗てんかん薬

観察期間及び治療期間に投与された AED 数（ITT 解析対象集団）を表 8.2-7 に、観察期間に全体で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）を表 8.2-8 に示した。

ほとんどの被験者が観察期間及び治療期間に AED を 1 剤又は 2 剤投与された。投与された AED 数は、投与群間で同程度であった。全体で、15 例（7.2%）が治療期間に AED を 3 剤以上投与された。AED を 3 剤以上投与された被験者は、おおむねベンゾジアゼピン系薬剤を長期投与しており、治験実施計画書からの逸脱として記録された。

すべての被験者が観察期間に AED を 1 剤以上投与された。観察期間に投与された AED に、投与群間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 8.2-7　観察期間及び治療期間に投与された AED 数（ITT 解析対象集団）

Number of Concomitant AEDs	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)	Overall (N=208) n (%)
Baseline					
1 AED	20 (37.0%)	15 (30.0%)	22 (42.3%)	16 (30.8%)	73 (35.1%)
2 AEDs	31 (57.4%)	29 (58.0%)	28 (53.8%)	34 (65.4%)	122 (58.7%)
≥3 AEDs	3 (5.6%)	6 (12.0%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	13 (6.3%)
Treatment					
1AED	20 (37.0%)	16 (32.0%)	20 (38.5%)	16 (30.8%)	72 (34.6%)
2 AEDs	31 (57.4%)	27 (54.0%)	29 (55.8%)	34 (65.4%)	121 (58.2%)
≥3 AEDs	3 (5.6%)	7 (14.0%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)	15 (7.2%)

Source: Table 14.1.6:4

表 8.2-8　観察期間に全体で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）

Drug Generic Name	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)	Overall (N=208) n (%)
Number of subjects with at least one concomitant AED	54 (100%)	50 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	208 (100%)
Carbamazepine	23 (42.6%)	20 (40.0%)	21 (40.4%)	22 (42.3%)	86 (41.3%)
Phenytoin	13 (24.1%)	13 (26.0%)	10 (19.2%)	12 (23.1%)	48 (23.1%)
Valproic acid	14 (25.9%)	6 (12.0%)	9 (17.3%)	12 (23.1%)	41 (19.7%)
Lamotrigine	8 (14.8%)	11 (22.0%)	7 (13.5%)	11 (21.2%)	37 (17.8%)
Levetiracetam	8 (14.8%)	8 (16.0%)	8 (15.4%)	9 (17.3%)	33 (15.9%)
Clobazam	5 (9.3%)	7 (14.0%)	7 (13.5%)	10 (19.2%)	29 (13.9%)
Oxcarbazepine	4 (7.4%)	10 (20.0%)	5 (9.6%)	2 (3.8%)	21 (10.1%)
Topiramate	4 (7.4%)	4 (8.0%)	6 (11.5%)	5 (9.6%)	19 (9.1%)
Clonazepam	2 (3.7%)	3 (6.0%)	3 (5.8%)	3 (5.8%)	11 (5.3%)

Source: Table 14.1.6:3

8.2.4　有効性

8.2.4.1　主要評価項目

観察期間及び治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT 解析対象集団）を表 8.2-9 に、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（ITT 解析対象集団）を表 8.2-10 に示した。

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 5mg/日群が 9.8%（95% CI：−7.2%～24.0%）、BRV 20mg/日群が 14.9%（95% CI：−0.8%～28.2%）、及び BRV 50mg/日群が 22.1%（95% CI：7.6%～34.3%）であり、用量反応性が示唆された。PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群では統計学的に有意であったが（p=0.004、ANCOVA）、BRV 20mg/日群では統計学的に有意ではなかった（p=0.062、ANCOVA）。

表 8.2-9 観察期間及び治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
Baseline				
N	54	50	52	52
Median (Q1 – Q3)	2.23 (1.30 – 4.22)	2.21 (1.38 – 5.00)	2.34 (1.50 – 6.06)	1.95 (1.33 – 3.97)
Treatment				
N	54	50	52	52
Median (Q1 – Q3)	1.81 (0.88 – 3.50)	1.61 (0.75 – 4.34)	1.55 (0.57 – 3.83)	0.92 (0.69 – 2.05)

Source: Table 14.2.1:1

表 8.2-10 治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
LS means (log-transformed)	1.296	1.194	1.135	1.047
LS means (back-transformed)	2.656	2.299	2.110	1.848
Percent reduction over Placebo	—	9.8%	14.9%	22.1%
95% CI	—	(−7.2%, 24.0%)	(−0.8%, 28.2%)	(7.6%, 34.3%)
p-value	—	0.240	0.062	0.004

Note: ANCOVA model on log-transformed partial onset seizure frequency per week, including treatment group and stratification variables as factors and log-transformed baseline seizure frequency per week as covariate.
No type 1 error adjustment for multiple comparisons was performed.
Source: Table 14.2.1:2

8.2.4.2 副次評価項目

8.2.4.2.1 治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数

観察期間及び治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（ITT 解析対象集団）を表 8.2-11 に示した。

治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（部分発作、全般発作、分類不能のてんかん発作）を主要解析と同じ ANCOVA モデルで群間比較した結果は、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数に対する結果と同様であった（N01193 試験 CSR Table 14.2.2:2）。

表 8.2-11 観察期間及び治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
Baseline				
N	54	50	52	52
Median (Q1 – Q3)	2.23 (1.30 – 4.22)	2.21 (1.38 – 5.00)	2.50 (1.50 – 6.06)	1.99 (1.36 – 3.97)
Treatment				
N	54	50	52	52
Median (Q1 – Q3)	1.81 (0.88 – 3.50)	1.61 (0.75 – 4.34)	1.70 (0.59 – 3.97)	0.92 (0.69 – 2.05)

Source: Table 14.2.2:1

8.2.4.2.2 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

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（ITT 解析対象集団）を表 8.2-12 に示した。

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、BRV 5mg/日群が 29.91%、BRV 20mg/日群が 42.56%、BRV 50mg/日群が 53.05%、及び PBO 群が 21.70%であった。減少率を PBO 群と比較した時の差は、BRV 20mg/日群及び BRV 50mg/日群で統計学的に有意であった（それぞれ p=0.014 及び p<0.001、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

表 8.2-12　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（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
N	54	50	52	52
Median (Q1 – Q3)	21.70% (−12.04 – 42.99)	29.91% (3.83 – 53.33)	42.56% (−0.44 – 67.92)	53.05% (19.56 – 69.33)
Median diff (vs. PBO)		−13.57%	−22.45%	−28.74%
95% CI		(−31.63%, 1.65%)	(−39.47%, −4.70%)	(−45.10%, −13.62%)
p-value		0.086	0.014	<0.001

Note: P-value from the Wilcoxon-Mann-Whitney test.
Source: Table 14.2.2:4

8.2.4.2.3　治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）を表 8.2-13 に示した。

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、BRV 5mg/日群が 32.0%、BRV 20mg/日群が 44.2%、BRV 50mg/日群が 55.8%、及び 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、及び BRV 50mg/日群が 7.21 であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.047、p=0.002 及び p<0.001、Logistic 回帰分析）。

表 8.2-13　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）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
Treatment				
Evaluable Subjects	54	50	52	52
Non-responders	45 (83.3%)	34 (68.0%)	29 (55.8%)	23 (44.2%)
Responders	9 (16.7%)	16 (32.0%)	23 (44.2%)	29 (55.8%)
Odds Ratio (BRV vs PBO)	—	2.66	4.27	7.21
95% CI	—	(1.01, 6.96)	(1.68, 10.84)	(2.80, 18.58)
p-value	—	0.047	0.002	<0.001

Note: Logistic regression modeling probability of being a responder with treatment group and stratum as factors and baseline seizure frequency as covariate.
Source: Table 14.2.2:7

8.2.4.2.4　治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者数

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者数（ITT 解析対象集団）を表 8.2-14 に示した。

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率が−25%未満の被験者数は、BRV 投与群よりも PBO 群で多かったが、75%以上 100%未満及び 100%の被験者数は BRV 投与群で PBO 群の 2～6 倍であった。BRV 20mg/日群及び BRV 50mg/日群で PBO 群に対する統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.049 及び p=0.007、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。BRV 5mg/日群では PBO 群に対する統計学的な有意差は認められなかった（p=0.175、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 8.2-14　治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者数（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
Evaluable Subjects	54	50	52	52
< −25%	10 (18.5%)	4 (8.0%)	5 (9.6%)	7 (13.5%)
−25% to <25%	19 (35.2%)	19 (38.0%)	16 (30.8%)	7 (13.5%)
25% to <75%	22 (40.7%)	21 (42.0%)	21 (40.4%)	29 (55.8%)
75% to <100%	1 (1.9%)	2 (4.0%)	6 (11.5%)	5 (9.6%)
100%	2 (3.7%)	4 (8.0%)	4 (7.7%)	4 (7.7%)
p-value	—	0.175	0.049	0.007

P-value from Cochran-Mantel-Haenszel test.
Source: Table 14.2.2:10

8.2.4.2.5　治療期間の部分発作の発作消失被験者の割合

治療期間の部分発作の発作消失被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 8.2-15 に示した。

部分発作が消失し、かつ治療期間を完了した被験者の割合は BRV 5mg/日群で 8.0%（4 例）、BRV 20mg/日群で 7.7%（4 例）、及び BRV 50mg/日群で 7.7%（4 例）であり、PBO 群では 1.9%（1 例）であった。

表 8.2-15　治療期間の部分発作の発作消失被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	PBO N=54	BRV 5mg N=50	BRV 20mg N=52	BRV 50mg N=52
Evaluable Subjects	54	50	52	52
Yes/Complete	1 (1.9%)	4 (8.0%)	4 (7.7%)	4 (7.7%)
Yes/Discontinued	1 (1.9%)	0	0	0
No	52 (96.3%)	46 (92.0%)	48 (92.3%)	48 (92.3%)
p-value	—	0.193	0.201	0.201

Note: P-value is from Fisher's exact test.
Note: Yes/Complete: seizure-free and completed the Analysis Period; Yes/Discontinued: no seizure, but did not complete the Analysis Period; No: No seizure-free
Source: Table 14.2.2:12

8.2.4.2.6　治療期間の 4 週間あたりのすべての発作の発作消失日数

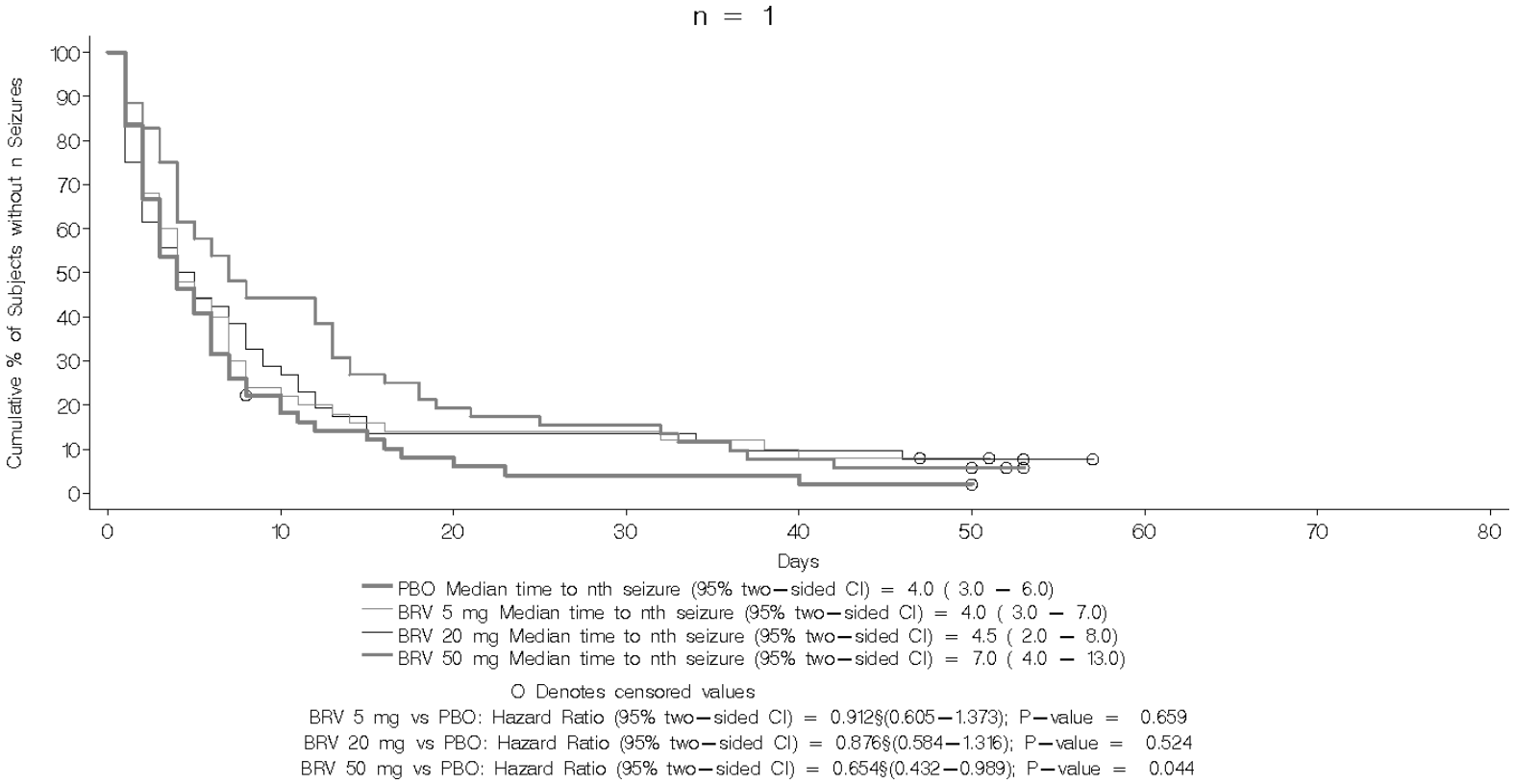
治療期間の 4 週間あたりのすべての発作の発作消失日数（中央値）は、PBO 群、BRV 5mg/日群、及び BRV 20mg/日群でそれぞれ約 23 日、BRV 50mg/日群で約 25 日であった（N01193 試験 CSR Table 14.2.2:14）。

8.2.4.2.7　治療期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間

治療期間のすべての発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）をそれぞれ図 8.2-2、図 8.2-3 及び図 8.2-4 に示した。

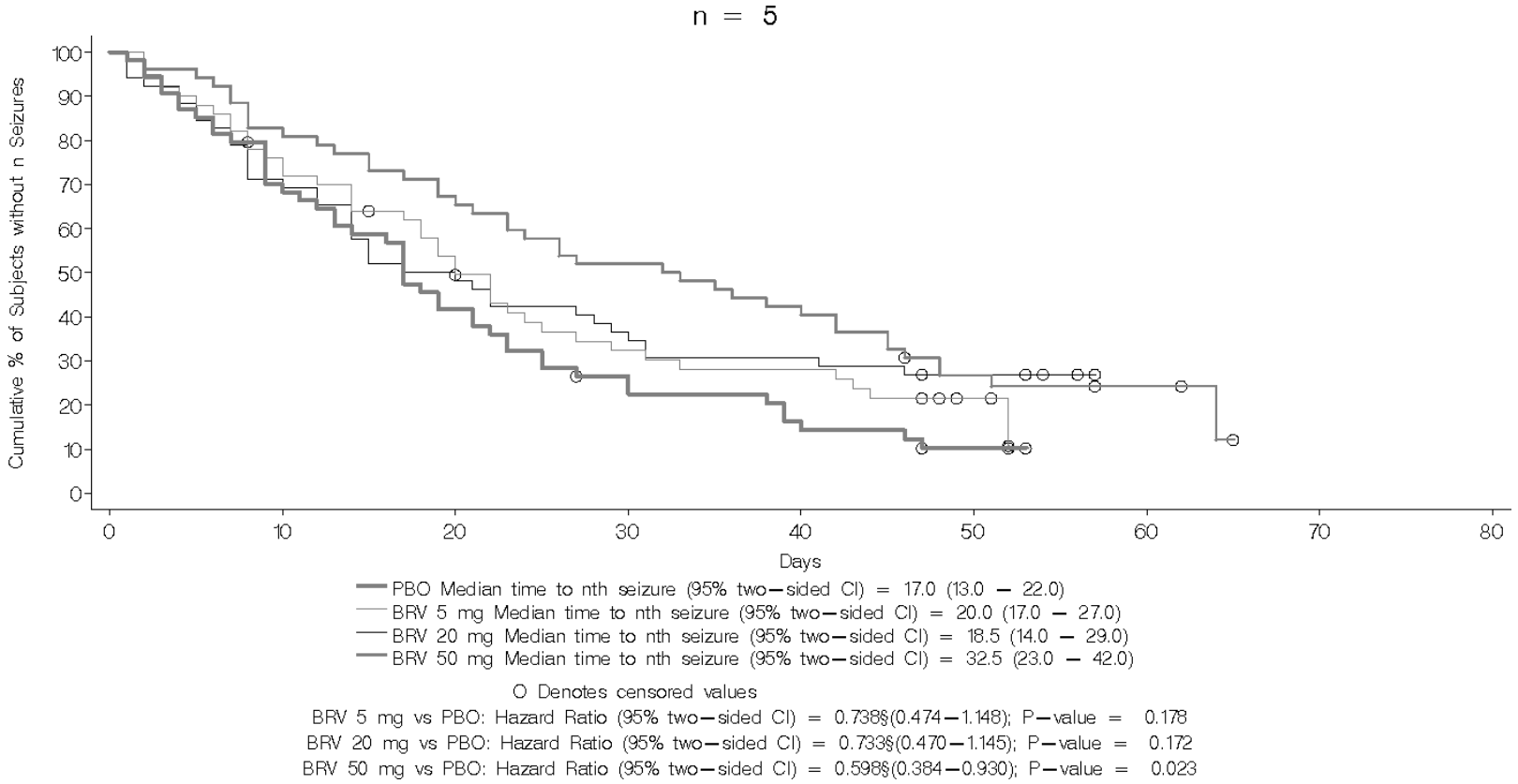
治療期間の発作発現までの時間に明確な用量反応性が認められた。BRV 50mg/日群では、1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間に PBO 群に対する統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.044、p=0.023 及び p=0.023、Cox 比例ハザードモデル）。

図 8.2-2　治療期間のすべての発作の 1 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



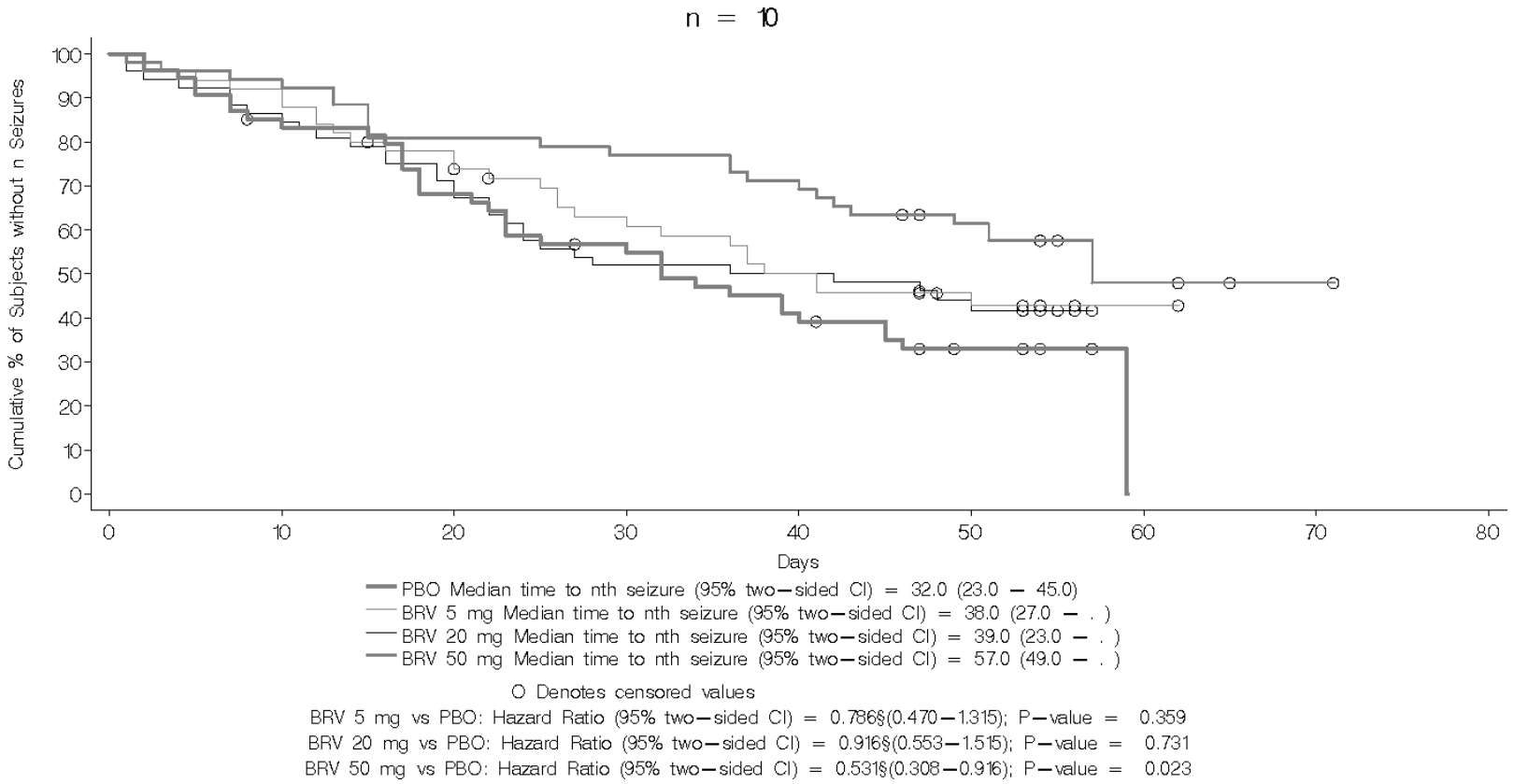
Source: Figure 14.2.2:1

図 8.2-3　治療期間のすべての発作の 5 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2:1

図 8.2-4　治療期間のすべての発作の 10 回目の発作発現までの時間（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2:1

8.2.5 安全性

8.2.5.1 曝露状況

治療期間の BRV の投与日数及び 1 日平均投与量（ITT 解析対象集団）を表 8.2-16 に示した。

合計 154 例が BRV の投与を受けた。BRV の平均投与日数及び 1 日平均投与量は、治験実施計画書の規定及び無作為化された用量と合致していた。

表 8.2-16 治療期間の BRV の投与日数及び 1 日平均投与量（ITT 解析対象集団）

Extent of Exposure	Descriptive Statistics	PBO (N=54)	BRV 5mg (N=50)	BRV 20mg (N=52)	BRV 50mg (N=52)
Duration of Exposure (Days)	n	0	50	52	52
	Mean (SD)		47.1 (9.9)	48.6 (5.9)	49.4 (6.1)
	Median		49.0	48.8	49.0
	Q1 – Q3		48.0 – 50.0	47.8 – 50.0	48.0 – 51.3
	Min – Max		2 – 61	15 – 61	30 – 64
Mean BRV Dose (mg/day)	n	0	50	52	52
	Mean (SD)		4.80 (0.62)	19.40 (1.11)	47.67 (4.47)
	Median		4.95	19.78	49.46
	Q1 – Q3		4.90 – 4.95	19.59 – 19.80	48.39 – 49.50
	Min – Max		0.7 – 5.0	12.8 – 20.0	24.2 – 50.0

Source: Table 14.2.4:2, Table 14.2.4:3

8.2.5.2 有害事象

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 段階で評価した。「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。

8.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 8.2-17 に示した。

全体で TEAE は 112 例に 237 件認められた。TEAE の発現件数の内訳は、BRV 5mg/日群が 50 件、BRV 20mg/日群が 72 件、BRV 50mg/日群が 56 件、及び PBO 群が 59 件であった。TEAE の発現例数は投与群間で同程度であり、1 件以上の TEAE が認められた被験者は BRV 5mg/日群が 26 例（52.0%）、BRV 20mg/日群が 29 例（55.8%）、BRV 50mg/日群が 28 例（53.8%）、及び PBO 群が 29 例（53.7%）であった。

表 8.2-17　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)
Total number of AEs	59	50	72	56
Subjects with at least one AE	29 (53.7%)	26 (52.0%)	29 (55.8%)	28 (53.8%)
Subjects with AEs that lead to permanent study drug discontinuation	2 (3.7%)	3 (6.0%)	1 (1.9%)	0
Subjects with AEs that lead to temporary study drug discontinuation	0	0	0	1 (1.9%)
Subjects with AEs that lead to dose change	0	0	0	0
Subjects with drug-related AEs	12 (22.2%)	7 (14.0%)	10 (19.2%)	12 (23.1%)
Subjects with severe AEs	2 (3.7%)	2 (4.0%)	0	0
Subjects with SAEs	0	0	1 (1.9%)	0
Subjects with drug-related SAEs	0	0	1 (1.9%)	0
Number of deaths	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1:3

8.2.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 8.2-18 に示した。

比較的よくみられた TEAE（発現割合 5%以上）は、BRV 5mg/日群では好中球減少症、インフルエンザ及び頭痛［各 4 例（8.0%）］、BRV 20mg/日群では傾眠［3 例（5.8%）］、BRV 50mg/日群では浮動性めまい［4 例（7.7%）］、疲労及び傾眠［各 3 例（5.8%）］、PBO 群ではインフルエンザ、頭痛及び傾眠［各 4 例（7.4%）］、並びに浮動性めまい［3 例（5.6%）］であった。

表 8.2-18　治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB System Organ Class Preferred Term	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	1 (1.9%)	4 (8.0%)	2 (3.8%)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	2 (3.7%)	0	2 (3.8%)	3 (5.8%)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	4 (7.4%)	4 (8.0%)	0	1 (1.9%)
神経系障害				
頭痛	4 (7.4%)	4 (8.0%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)
浮動性めまい	3 (5.6%)	1 (2.0%)	0	4 (7.7%)
傾眠	4 (7.4%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	3 (5.8%)

事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Table 14.3.1:8

8.2.5.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間にいずれかの投与群で 3%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（ITT 解析対象集団）を表 8.2-19 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は少なく、投与群間で医学的に重要な差は認められなかった。いずれかの投与群で 3%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 は、疲労、食欲不振、傾眠、易刺激性、及びそう痒症であった。

表 8.2-19　治療期間にいずれかの投与群で 3%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（ITT 解析対象集団）

UCB System Organ Class Preferred Term	PBO (N=54) n (%)	BRV 5mg (N=50) n (%)	BRV 20mg (N=52) n (%)	BRV 50mg (N=52) n (%)
全身障害および投与局所様態 疲労	1 (1.9%)	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)
代謝および栄養障害 食欲不振	0	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)
神経系障害 傾眠	3 (5.6%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)
精神障害 易刺激性	2 (3.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 そう痒症	0	1 (2.0%)	0	2 (3.8%)

事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Table 14.3.1:11

8.2.5.2.4　重症度別の有害事象

高度の TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 8.2-20 に示した。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 4 例に 6 件認められた。その内訳は BRV 5mg/日群が 2 例（4 件）及び PBO 群が 2 例（2 件）であった。高度の TEAE のうち、重篤と判断された事象はなかった（N01193 試験 CSR Listing 16.2.7:3）。

表 8.2-20　高度の TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject Number	Group	MedDRA Preferred Term	AE Duration (Days)	Outcome	Relation	Action: Study Drug
[redacted]	PBO	頭痛[a]	<1	Resolved	Unlikely	Not applicable
	PBO	紅斑	>68	Ongoing	Probable	No change
	BRV 5mg	頭痛	<1	Resolved	Unlikely	No change
	BRV 5mg	落ち着きのなさ	3	Resolved	Possible	Permanent Discontinuation
		幻視	3	Resolved	Possible	Permanent Discontinuation
		不眠症	3	Resolved	Possible	Permanent Discontinuation

事象名：MedDRA ver. 9.0
(a) The AE started and ended on the day of the randomization visit.
Source: Listing 16.2.7:3

8.2.5.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01193 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

8.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 2 件認められた。BRV 20mg/日群の 1 例で治験薬初回投与 5 日後に神経毒性が発現し、治験薬と関連ありと判断された。また、PBO 群の 1 例で治験薬投与開始前にウイルス性咽頭炎が認められた（N01193 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

8.2.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 8.2-21 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE が 7 例に認められた。その内訳は、BRV 5mg/日群が 3 例、BRV 20mg/日群が 1 例、BRV 50mg/日群が 1 例、及び PBO 群が 2 例であった。

BRV 5mg/日群の 1 例に、治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 件認められた。しかし、被験者の内訳（図 8.2-1）では、本被験者の試験中止の理由が追跡不能とされたことから、AE のため試験を中止した被験者としてカウントされなかった。

BRV 50mg/日群の 1 例は、妊娠疑いのため試験を中止した。試験中止 2 日後に妊娠検査で陽性が確認されたことから、治験薬は投与中止ではなく該当なしと記録された。本被験者は、AE のため試験を中止した被験者として、被験者の内訳（図 8.2-1）ではカウントされたが、TEAE 発現例数の概要（表 8.2-17）では治験薬の投与中止に至った TEAE としてカウントされなかった。

表 8.2-21 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject Number	Group	MedDRA Preferred Term	AE Duration (Days)	Outcome	Relation	SAE
[redacted]	PBO	好中球減少症	>20	Ongoing	Possible	No
	PBO	傾眠	6	Resolved	Possible	No
	BRV 5mg	好中球減少症	>37	Ongoing	None	No
	BRV 5mg	幻視	3	Resolved	Possible	No
		不眠症	3	Resolved	Possible	No
		落ち着きのなさ	3	Resolved	Possible	No
[redacted]	BRV 5mg	痙攣	31	Resolved	Possible	No
	BRV 20mg	神経毒性	13	Resolved	Highly Probable	Yes
	BRV 50mg	妊娠	>16	Ongoing	Possible	No

事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Listing 14.3.2:2, Listing 16.2.7:3

8.2.5.2.8 その他の注目すべき有害事象

BRV の安全性プロファイルをより適切に評価するため、特に注目すべき TEAE として、他の AED（特にレベチラセタム）でよくみられる TEAE で、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」に分類される TEAE を検討した。また、BRV は主に肝代謝されることから、UCB SOC の「肝胆道系障害」に分類される TEAE も検討した。

特に注目すべき TEAE（血液およびリンパ系障害、心臓障害、眼障害、胃腸障害、肝胆道系障害、感染症および寄生虫症、神経系障害、精神障害、皮膚および皮下組織障害、血管障害）を評価した結果、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01193 試験 CSR Listing 16.2.7:3）。

8.2.5.2.9 その他の安全性評価項目

8.2.5.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

治療期間中、BRV 5mg/日群の 3 例、BRV 20mg/日群の 5 例、BRV 50mg/日群の 1 例、及び PBO 群の 1 例に 1 件以上の臨床的に重要と考えられる異常値（ヘマトクリット低値又はヘモグロビン低値）が認められたが、いずれも治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した。BRV 5mg/日群及び BRV 20mg/日群の各 2 例に好塩基球数高値が認められた。その他の血液学的検査のパラメータについて、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた臨床的に重要と考えられる異常値はなく、異常値に関連する TEAE は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:3、Listing 16.2.7:3）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査値の経時的な変化はごくわずかであった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

ALP 及び CL_{cr}（Cockcroft/Schwartz 式で算出）の変化に傾向は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

BRV 5mg/日群の 2 例、BRV 50mg/日群の 1 例、及び PBO 群の 1 例に肝機能検査で臨床的に重要と考えられる異常値（ビリルビン高値、AST 高値、ALT 高値、GGT 高値）が認められた。異常値に関連する TEAE は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:3、Listing 16.2.7:3）。

BRV 5mg/日群の 1 例、BRV 20mg/日群の 4 例、BRV 50mg/日群の 2 例、及び PBO 群の 2 例に CL_{cr} 低値が認められた。異常値に関連する TEAE は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:3、Listing 16.2.7:3）。

BRV 5mg/日群の 5 例、BRV 20mg/日群の 2 例、BRV 50mg/日群の 3 例、及び PBO 群の 3 例にトリグリセリド高値が認められた。このうち BRV 5mg/日群の 1 例のトリグリセリド高値は、治験責任医師が臨床的に重要と判断し、TEAE とされた（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:3、Listing 16.2.7:3）。

その他の血液生化学検査のパラメータについては、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた臨床的に重要と考えられる異常値はなく、異常値に関連する TEAE は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:3、Listing 16.2.7:3）。

（3） 尿検査

尿 pH 及び比重の変化はごくわずかであった。定性的パラメータを 4 段階スケール（なし、+1、+2、+3）で評価した。いずれの投与群でも尿検査の定性的パラメータの変化に傾向は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.5:5、Table 14.3.5:6）。

8.2.5.2.9.2 バイタルサイン

治療期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。血圧及び体重に臨床的に重要と考えられる異常値が認められ、BRV 20mg/日群の 1 例に TEAE（体重増加 1 件）が認められた（N01193 試験 CSR Table 14.3.6:1～Table 14.3.6:3、Listing 16.2.7:3、Listing 16.2.9:2）。

8.2.5.2.9.3 12 誘導心電図

各投与群でほとんどの被験者の ECG に変化は認められなかった。ECG パラメータのベースラインからの変化を評価した結果、投与群間で傾向は認められなかった（N01193 試験 CSR Table 14.3.6:5～Table 14.3.6:7）。

8.2.5.2.9.4 身体所見及び神経学的検査

身体所見及び神経学的検査のほとんどの異常を、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した。身体所見及び神経学的検査の異常を投与群間で比較した結果、傾向は認められなかった（N01193 試験 CSR Listing 16.2.9:4、Listing 16.2.9:5）。

神経学的検査の臨床的に重要と考えられる異常のうち 2 件が TEAE とされた。神経学的検査の異常に関連する TEAE は、BRV 20mg/日群の 1 例で Visit 3 に認められた眼振、並びに PBO 群の 1 例で Visit 2、3 及び 4 に認められた本態性振戦であった。Visit 1 以外の来院日に、臨床的に重要と判断された神経学的検査の異常は、いずれも Visit 1 からの悪化であった（N01193 試験 CSR Listing 16.2.9:5）。

8.2.6 結論

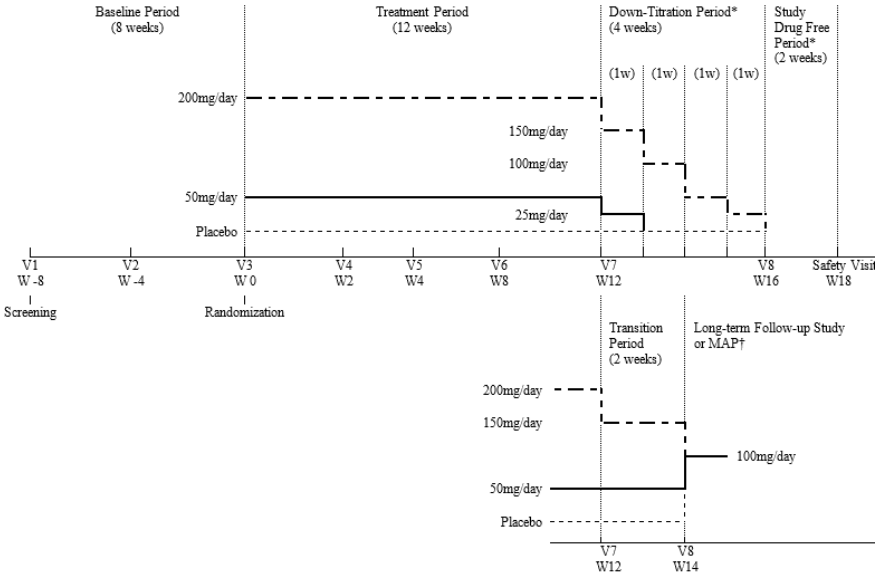
有効性の様々な結果から、PBO 群と比較して BRV 投与群に優位な傾向が一貫して認められた。有効性の主要解析及びそれを裏付ける複数の副次解析で、BRV 50mg/日群に統計学的な有意差が認められた。部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者に、BRV 5mg/日、20mg/日及び 50mg/日を 1 日 2 回（均等投与）併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

8.3　EP0083 試験［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併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.3、5.3.5.1.8：評価資料）

8.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.3-1 に示した。

表 8.3-1　試験方法の概略：EP0083 試験

項目	内容
標題	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併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： · 抗てんかん薬（AED）1 剤又は 2 剤の併用にも関わらず部分発作（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に併用療法としてブリーバラセタム（BRV）を投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較して評価する 副次目的： · 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者に BRV を投与した時の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  EDV=Early Discontinuation Visit; V=visit; MAP=managed access program; W=week * Study participants with an EDV at any time during the Treatment Period 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, study participants converted to the Open-Label Temporary Period for providing BRV. Source: Figure 3-1 本試験は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下の被験者を対象に BRV の 2 用量を評価した検証的試験であり、法律上の成人ではない被験者は、法的に許容され、かつ倫理的に受容される場合のみ参加した。8 週間の Prospective ベースライン期間を終了後、12 週間の治療期間を実施した。

項目	内容
試験方法（続き）	治療期間終了時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）への参加が適格であった被験者は、移行期間（2 週間）に移行した。移行期間終了時に MAP への移行ができない被験者は Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）へ移行し、MAP への移行準備が整った後、MAP へ移行した。なお、長期継続投与試験（EP0085 試験）は本邦及び中国で、MAP はフィリピン、タイ、台湾、シンガポール、マレーシアで実施された。長期継続投与試験（EP0085 試験）又は MAP に参加しない被験者は、減量期間（4 週間）とその後の後観察期間（2 週間）に移行した。治療期間及び移行期間の終了時に市販の BRV が入手可能であった場合、被験者は長期継続投与試験（EP0085 試験）又は MAP に参加せずに直接市販の BRV を服用した。 国、レベチラセタム（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、3 剤以上）を層別因子とし、被験者を BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為化して［中央割付け（ランダム置換ブロック法）］、層別因子を組み合わせた各層で投与群間のバランスを確保した。実施医療機関あたりの無作為化例数が少ないことが想定されたため、実施医療機関別の層別割付けはしなかった。全体又は地域別でも、各層別因子内に割り付けられる被験者の割合に制限は設けなかった。なお、LEV の使用歴のある被験者は全体の最大 30%まで組入れを可とした。 Visit 4 以降の各来院時、及び中止来院時に BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度の測定のため血液検体を採取した。
対象	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
被験者数	・ 計画例数：BRV 投与群（BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群）と PBO 群の群間差を同時に検出するための検出力を 80%にする解析可能例数として各投与群 148 例［検定統計量の相関（BRV の 2 つの投与群を同一の PBO 群で比較）及び計画した Hochberg の手順を考慮して被験者数を算出した］ ・ スクリーニング例数：571 例 ・ 無作為化解析対象集団（RS）：449 例（BRV 50mg/日群 152 例、BRV 200mg/日群 148 例、PBO 群 149 例） ・ 安全性解析対象集団（SS）：448 例（BRV 50mg/日 151 例、BRV 200mg/日群 148 例、PBO 群 149 例） ・ 最大の解析対象集団（FAS）：446 例（BRV 50mg/日群 151 例、BRV 200mg/日群 148 例、PBO 群 147 例） ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：426 例（BRV 50mg/日群 145 例、BRV 200mg/日群 139 例、PBO 群 142 例） ・ 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：296 例（BRV 50mg/日群 150 例、BRV 200mg/日群 146 例、PBO 群 0 例）
主な選択基準／除外基準	主な選択基準： 1) Visit 1 の年齢が 16 歳以上 80 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類に従い、明らかな部分てんかんを有する患者 3) 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 4) 過去 2 年間に脳の核磁気共鳴画像（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）を実施した患者 5) 8 週間の観察期間中に 8 回以上の部分発作が認められ、観察期間に 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者 6) Visit 1 までの 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり 2 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 7) AED 1 剤又は 2 剤の併用で発作コントロールが得られていない患者 主な除外基準： 1) 単純部分発作の運動徴候を呈さない発作のみの患者 2) 熱性けいれんのみの患者 3) LEV を併用中の患者 4) Visit 1 の 90 日間前以内に LEV を使用した患者 5) 発作が反復して速く起こるため（群発性又は突発性発作）、日常的に正確なカウントができない患者 6) Visit 1 の 1 年間前以内又は観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 25mg 経口フィルムコート錠、50mg 経口フィルムコート錠 バッチ番号[redacted] 対照薬： PBO 25mg 経口フィルムコート錠、50mg 経口フィルムコート錠 バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 減量期間の最終週を除き、治療期間に治験薬を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が 2 等分となるように投与した。減量期間の最終週には、治験薬を朝 1 回のみ投与した。被験者は、各来院時に新たに処方された治験薬の服用をその日の夕方から開始した。
試験期間		26 週間（BRV 曝露期間：最長 16 週間） · 観察期間：8 週間 · 治療期間：12 週間 · 減量期間（該当する被験者のみ）：4 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間 · 移行期間（該当する被験者のみ）：2 週間 減量期間及び後観察期間は長期継続投与試験（EP0085 試験）又は MAP に参加しない被験者のみ実施した。移行期間は長期継続投与試験（EP0085 試験）又は MAP に参加する被験者のみ実施した。MAP に参加する被験者では、MAP で使用する薬剤の輸入に時間を要し移行期間完了時点で MAP の準備が整っていない場合、MAP に参加できない状況を回避するため、Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を設け BRV を提供した。
評価項目	有効性	主要評価項目： · 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数 副次評価項目： · 治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%減少した被験者の割合） · 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 · 治療期間の 28 日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 · 治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数（部分発作、全般発作、分類不能のてんかん発作） · 治療期間の発作消失被験者の割合（部分発作、すべてのてんかん発作） · 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
	薬物動態（PK）	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度
	安全性	主な評価項目 · 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） · 試験中止に至った TEAE · 治験薬の投与中止に至った TEAE · 重篤な有害事象（SAE） その他の評価項目 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数） · 体重 · 身体所見 · 神経学的検査 · 心理状態及び精神状態の評価

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 登録解析対象集団（ES）：スクリーニングされ、同意説明文書に署名したすべての被験者 RS：無作為化されたすべての被験者 SS：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 FAS：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、治療期間に、観察期間後の患者日誌の発作データを 1 つ以上有するすべての被験者 PPS：FAS のうち、有効性の主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者 PK-PPS：BRV の投与を 1 回以上受け、投与情報及び評価可能な BRV の血漿中濃度・測定時間を 1 つ以上有するすべての被験者 試験結果の概要を要約統計量で示した。量的変数については、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数については、該当例数及び割合を示した。特記しない限り、各評価時点又は評価間隔内に 1 回以上の評価を受けた被験者数を分母として割合を算出した。 無作為割付け中に、一部の被験者の層別因子（LEV の使用状況、過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数）が誤って自動音声応答システム（IVRS）に入力された。実際の層別因子を電子症例報告書（eCRF）のデータに基づき入手した。 特定のデータに関して特記しない限り、ベースライン値を治験薬の初回投与直前に得られた欠測ではない値とした。 臨床データベースでは、各発作を ILAE による分類に基づく各コード［IA（IA1、IA2、IA3、IA4）、IB、IC、II（IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF）、III］のうちの 1 つに割り当てた。有効性のすべての解析で、群発発作については、報告された発作型の 1 回の発作としてカウントした。 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、全体、BRV 群全体、及び投与群別に要約した。特記しない限り、FAS を対象として表に示し、ES を対象として一覧に示した。てんかん症候群分類については、ILAE によるてんかん及びてんかん症候群分類に基づき要約した。既往歴については、SS を対象として、全体、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。 有効性： 主に FAS を対象に主要評価項目及び副次評価項目を解析した。結果の頑健性を確認するため、PPS も対象として主要評価項目を解析した。 主要評価項目は、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数を BRV 投与群と PBO 群でそれぞれ比較した時の PBO 群に対する減少率であった。主要解析は、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、国、eCRF データに基づく実際の層別因子［LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）、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、3 剤以上）］の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の対数変換値を連続共変量とした共分散分析（ANCOVA）で解析した。投与群の統計学的な比較は、前述した 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。Hochberg 法の多重比較手順で統計学的な有意差を評価し、多重性を調整した場合及び調整しなかった場合の p 値を算出した。BRV 投与群と PBO 群を比較するための両側 95%信頼区間（CI）も前述した ANCOVA モデルで算出した。得られた CI を計算式{%Reduction/PBO=100×(1−exp [Least squares Mean (BRV)−Least squares Mean (PBO)]}で逆対数変換し、PBO 群に対する減少率の CI を算出した。 CI は多重性の調整をせず、名目上の両側有意水準 0.05 に対応して算出した。特記しない限り、副次解析及び補助的解析については、多重性の調整をせず、名目上の両側有意水準 0.05 で統計学的検定を行った。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： PK-PPS を対象として、PK 評価用の血液検体の採取前に投与された実際の投与量別に、投与後の規定の評価間隔（血液検体の採取前の直近の治験薬投与日時に基づき、投与後 0 時間超 4 時間以内、4 時間超 8 時間以内、8 時間超）ごとに血漿中 BRV 濃度（測定値）の要約統計量を算出した。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 有害事象（AE）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査）、バイタルサイン、体重、ECG、身体所見、神経学的検査、並びに心理状態及び精神状態を評価した。AE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し、TEAE を SOC 及び PT 別に要約した。Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）の安全性データについては別途要約した。特記しない限り、Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）以外のすべての期間（治療期間、減量期間、後観察期間、移行期間）の安全性データを合わせて要約した。
治験責任医師	94 名
治験実施医療機関	94 医療機関（日本、中国、フィリピン、タイ、台湾、シンガポール、マレーシア）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 8 月～2022 年 6 月

8.3.2 被験者の構成

8.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（RS）を表 8.3-2 に示した。

571 例がスクリーニングされ、122 例（21.4%）がスクリーニング脱落した。このうち 2 例は、スクリーニング脱落後に誤って新たな被験者番号を再度割り当てられ、スクリーニング例数として 2 回カウントされた。2 例共に再度スクリーニングされ、1 例が脱落した。したがって、正確なスクリーニング例数は 569 例であった（EP0083 試験 CSR Table 1.1）。

無作為化された 449 例中 425 例（94.7%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は低く（24 例、5.3%）、主な中止理由は AE［BRV 50mg/日群 4 例（2.6%）、BRV 200mg/日群 5 例（3.4%）、PBO 群 5 例（3.4%）］であった。

日本人被験者は 111 例がスクリーニングされ、13 例（11.7%）がスクリーニング脱落した。無作為化された日本人被験者 98 例中 93 例（94.9%）が試験を完了した。試験を中止した日本人被験者の割合及び中止理由は、3 つの投与群間でおおむね同様であった（EP0083 試験 CSR Table 1.1、Table 1.4.1）。

表 8.3-2 被験者の内訳（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 (93.3) [a]	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)	1 (0.2)
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)

BRV=brivaracetam; MAP=managed access program; PBO=placebo; RS=Randomized Set
Note: A study 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 Long Term Follow-Up or MAP.
a One participant finished the Treatment Period but did not enter the Down-Titration Period or the Transition Period.
Data source: Table 1.4.1

解析対象集団の内訳（RS）を表 8.3-3 に示した。

RS に 449 例、SS に 448 例、FAS に 446 例、及び PPS に 426 例が含まれた。PBO 群を除く PK-PPS には 296 例（BRV 50mg/日群 150 例、BRV 200mg/日群 146 例）が含まれた。

日本人被験者では、RS に 98 例、SS に 97 例、FAS に 96 例、及び PPS に 92 例が含まれた。PBO 群を除く PK-PPS には 63 例（BRV 50mg/日群 31 例、BRV 200mg/日群 32 例）が含まれた（EP0083 試験 CSR Table 1.3）。

表 8.3-3　解析対象集団の内訳（RS）

	PBO	BRV 50mg/day	BRV 200mg/day	All participants
RS	149	152	148	449
SS	149	151	148	448
FAS	147	151	148	446
PPS	142	145	139	426
PK-PPS	0	150	146	296

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=placebo; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PPS=Per-Protocol Set; RS=Randomized Set; SS=Safety Set
Note: The PK-PPS consisted of all study participants who took at least 1 dose of BRV and for whom at least 1 valid BRV plasma concentration time and dosing information were available.
Data source: Amendment Table 1.3

8.3.3　被験者背景

8.3.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 8.3-4 に示した。

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。全体で、男性が 207 例（46.2%）及び女性が 241 例（53.8%）であり、性別の割合は同程度であった。448 例全例がアジア人であり、ほとんどの被験者（445 例、99.3%）がヒスパニック又はラテン系以外であった。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。全体で、酵素誘導作用を持つ AED を併用していた被験者の割合（268 例、59.8%）が併用していなかった被験者の割合（180 例、40.2%）よりも高く、この傾向はいずれの投与群でも同様であった。

日本人被験者の平均年齢は 35.5 歳（範囲：16～70 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（92 例、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。日本人被験者は、男性（39 例、40.2%）が女性（58 例、59.8%）よりも少なかった。日本人被験者の体重の平均値は 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。酵素誘導作用を持つ AED の併用状況（併用あり 52.6%、併用なし 47.4%）は、投与群間で同様であった（EP0083 試験 CSR Table 3.1）。

表 8.3-4　人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Descriptive statistic	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=448
Age (years)	n	149	151	148	299	448
	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) [a]						
<17	n (%)	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.7)	9 (3.0)	10 (2.2)
17 – <65	n (%)	145 (97.3)	143 (94.7)	142 (95.9)	285 (95.3)	430 (96.0)
≥65	n (%)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	8 (1.8)

Characteristic	Descriptive statistic	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=448
Gender						
Male	n (%)	67 (45.0)	75 (49.7)	65 (43.9)	140 (46.8)	207 (46.2)
Female	n (%)	82 (55.0)	76 (50.3)	83 (56.1)	159 (53.2)	241 (53.8)
Racial Group						
Asian	n (%)	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	448 (100)
Country						
Japan	n (%)	34 (22.8)	31 (20.5)	32 (21.6)	63 (21.1)	97 (21.7)
China Mainland	n (%)	27 (18.1)	31 (20.5)	28 (18.9)	59 (19.7)	86 (19.2)
Taiwan	n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.1)
Philippines	n (%)	20 (13.4)	20 (13.2)	22 (14.9)	42 (14.0)	62 (13.8)
Thailand	n (%)	49 (32.9)	48 (31.8)	48 (32.4)	96 (32.1)	145 (32.4)
Singapore	n (%)	1 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.7)	6 (1.3)
Malaysia	n (%)	15 (10.1)	16 (10.6)	16 (10.8)	32 (10.7)	47 (10.5)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	n (%)	148 (99.3)	150 (99.3)	147 (99.3)	297 (99.3)	445 (99.3)
Hispanic or Latino	n (%)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Weight (kg)	n	149	151	148	299	448
	Mean (SD)	63.22 (13.99)	64.27 (14.89)	61.28 (14.78)	62.79 (14.88)	62.93 (14.58)
	Median	60.10	61.50	60.00	60.20	60.10
	min, max	40.1, 111.0	40.2, 116.1	40.0, 102.8	40.0, 116.1	40.0, 116.1
Height (cm)	n	149	151	148	299	448
	Mean (SD)	162.22 (8.25)	162.53 (8.49)	161.98 (9.03)	162.26 (8.75)	162.25 (8.58)
	Median	161.00	162.00	162.35	162.00	162.00
	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)	n	149	151	148	299	448
	Mean (SD)	23.951 (4.636)	24.234 (4.847)	23.318 (5.230)	23.781 (5.052)	23.837 (4.913)
	Median	22.920	23.624	22.435	22.921	22.921
	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)						
<18.5	n (%)	8 (5.4)	13 (8.6)	24 (16.2)	37 (12.4)	45 (10.0)
18.5 – <25	n (%)	92 (61.7)	79 (52.3)	80 (54.1)	159 (53.2)	251 (56.0)
25 – <30	n (%)	30 (20.1)	40 (26.5)	29 (19.6)	69 (23.1)	99 (22.1)
30 – <40	n (%)	19 (12.8)	18 (11.9)	13 (8.8)	31 (10.4)	50 (11.2)
≥40	n (%)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	3 (0.7)
AED inducer status at study entry						
Yes	n (%)	89 (59.7)	92 (60.9)	87 (58.8)	179 (59.9)	268 (59.8)
No	n (%)	60 (40.3)	59 (39.1)	61 (41.2)	120 (40.1)	180 (40.2)

AED=anti-epileptic drug; BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
a standard for BRV adult studies.
Data source: Table 3.1

8.3.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（FAS）を表 8.3-5 に示した。

てんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者は認められなかった。無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 16.57 年（0.2～64.6 年）、発症年齢の平均値（範囲）は 18.36 歳（0.0～79.0 歳）であり、いずれもすべての投与群で同程度であった。全体で生涯の 47.85%（平均値）をてんかんに罹患していた。

すべての被験者が局在関連性てんかん及び症候群で、ほとんどの被験者（308 例、69.1%）が症候性であり、すべての投与群で同様であった。全体で 11 例（2.5%）が全般てんかん及び症候群で、このうち 9 例（2.0%）が特発性であった。てんかん症候群分類については、治験責任医師に問い合わせをして、確かな判断による分類とした。

すべての被験者が部分発作を有しており、発作型はすべての投与群で同様であった。一部の被験者には 2 つ以上の部分発作の発作型が認められた。全体で 373 例（83.6%）が複雑部分発作、260 例（58.3%）が二次性全般化発作、227 例（50.9%）が単純部分発作を有していた。単純部分発作を有していた被験者のうち 144 例（32.3%）が運動徴候を呈していた。20 例（4.5%）には全般発作も認められ、このうち 14 例（3.1%）が強直間代発作を有していた。分類不能のてんかん発作を有していた被験者は 2 例（0.4%）のみであった。

日本人被験者のてんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。てんかん重積状態の既往歴を有する日本人被験者は認められなかった。無作為化時点での日本人被験者のてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.31 年（0.2～64.6 年）、発症年齢の平均値（範囲）は 18.64 歳（0.0～60.1 歳）であり、いずれもすべての投与群で同程度であった。日本人被験者では生涯の 49.21%（平均値）をてんかんに罹患していた（EP0083 試験 CSR Table 4.4）。

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で、73 例（76.0%）が症候性であり、すべての投与群で同様であった。全般てんかん及び症候群の日本人被験者はいなかった（EP0083 試験 CSR Table 4.3）。

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 つ以上の部分発作の発作型が認められ、84 例（87.5%）が複雑部分発作、51 例（53.1%）が二次性全般化発作、62 例（64.6%）が単純部分発作を有していた。単純部分発作を有していた日本人被験者のうち 33 例（34.4%）が運動徴候を呈していた。5 例（5.2%）には全般発作も認められ、強直発作及び強直間代発作が各 3 例（3.1%）に認められた。分類不能のてんかん発作を有していた日本人被験者は 1 例（1.0%）のみであった（EP0083 試験 CSR Table 4.2）。

表 8.3-5　てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（FAS）

	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						
History/Presence of status epilepticus [a]	n (%)	0	0	0	0	0
≥2 partial seizures per month [b]	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Epilepsy duration (years) [c]	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	15.68	13.93	11.82	13.11	13.75
	min, max	0.2, 52.5	0.2, 59.7	0.3, 64.6	0.2, 64.6	0.2. 64.6
Age at time of first seizure (years)	n	147	150	148	298	445
	Mean (SD)	17.65 (13.87)	17.18 (11.78)	20.27 (13.71)	18.71 (12.85)	18.36 (13.19)
	Median	14.92	14.59	16.42	15.92	15.33
	min, max	0.0, 79.0	0.0, 59.8	0.0, 60.8	0.0, 60.8	0.0, 79.0
Percent of life with epilepsy [d]	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	49.25	50.13	39.56	45.90	46.96
	min, max	0.5, 100	0.4, 100	0.8, 100	0.4, 100	0.4, 100

	Statistic	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299	All participants N=446
Classification of epileptic syndrome						
Localization-related	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Idiopathic	n (%)	20 (13.6)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	49 (11.0)
Symptomatic	n (%)	98 (66.7)	105 (69.5)	105 (70.9)	210 (70.2)	308 (69.1)
Cryptogenic	n (%)	29 (19.7)	30 (19.9)	30 (20.3)	60 (20.1)	89 (20.0)
Generalized	n (%)	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)	11 (2.5)
Idiopathic	n (%)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)	9 (2.0)
Symptomatic	n (%)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Cryptogenic or Symptomatic	n (%)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Undetermined	n (%)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.9)
With both generalized and focal seizures	n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.4)
Without unequivocal generalized or focal features	n (%)	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.4)
Epileptic seizure profile (type)						
Partial-onset seizures (I)	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
Simple partial (IA)	n (%)	82 (55.8)	72 (47.7)	73 (49.3)	145 (48.5)	227 (50.9)
Motor symptoms (IA1)	n (%)	54 (36.7)	43 (28.5)	47 (31.8)	90 (30.1)	144 (32.3)
Somatosensory or special sensory symptoms (IA2)	n (%)	25 (17.0)	25 (16.6)	23 (15.5)	48 (16.1)	73 (16.4)
Autonomic symptoms (IA3)	n (%)	16 (10.9)	13 (8.6)	19 (12.8)	32 (10.7)	48 (10.8)
Psychic symptoms (IA4)	n (%)	11 (7.5)	15 (9.9)	7 (4.7)	22 (7.4)	33 (7.4)
Complex partial (IB)	n (%)	129 (87.8)	125 (82.8)	119 (80.4)	244 (81.6)	373 (83.6)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	88 (59.9)	91 (60.3)	81 (54.7)	172 (57.5)	260 (58.3)
Generalized seizures (II)	n (%)	10 (6.8)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	20 (4.5)
Absence (IIA)	n (%)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.9)
Myoclonic (IIB)	n (%)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
Clonic (IIC)	n (%)	0	0	0	0	0
Tonic (IID)	n (%)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.9)
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	7 (4.8)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)	14 (3.1)
Atonic (IIF)	n (%)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Unclassifiable (III)	n (%)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: Seizures experienced at any time prior to study entry are summarized.
a During 1 year before Visit 1 or during Baseline Period.
b During the 3 months before Visit 1.
c From the date of first diagnosis of epilepsy to the date of informed consent.
d Percent of life with epilepsy is calculated as 100 times epilepsy duration divided by the subject's age.
Data source: Table 4.2, Table 4.3, Table 4.4

8.3.3.3 併用抗てんかん薬

組入れ時に全体で 2%以上の被験者に投与された AED（FAS）を表 8.3-6 に示した。

組入れ時にすべての被験者が AED を併用していた。多く併用された AED は、バルプロ酸（39.7%）、カルバマゼピン（30.5%）、及びラモトリギン（22.4%）であった。バルプロ酸を除き、AED を併用していた被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった。バルプロ酸を併用していた被験者の割合は、BRV 50mg/日群が 45.0%、BRV 200mg/日群が 43.9%、及び PBO 群が 29.9%であった。

組入れ時にすべての日本人被験者が AED を併用していた。多く併用された AED は、カルバマゼピン（39.6%）、ラコサミド（32.3%）、及びラモトリギン（31.3%）であった。カルバマゼピンを併用していた日本人被験者の割合は、BRV 50mg/日群（25.8%）と比較して BRV 200mg/日群（50.0%）及び PBO 群（42.4%）で高かった。ラコサミドを併用していた日本人被験者の割合は、

BRV 200mg/日群（25.0%）及び PBO 群（30.3%）と比較して BRV 50mg/日群（41.9%）で高かった。ラモトリギンを併用していた日本人被験者の割合は、PBO 群（24.2%）と比較して BRV 50mg/日群（32.3%）及び BRV 200mg/日群（37.5%）で高かった（EP0083 試験 CSR Table 5.6）。

表 8.3-6 組入れ時に全体で 2%以上の被験者に投与された AED（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)
Valproate	44 (29.9)	68 (45.0)	65 (43.9)	133 (44.5)	177 (39.7)
Carbamazepine	50 (34.0)	46 (30.5)	40 (27.0)	86 (28.8)	136 (30.5)
Lamotrigine	32 (21.8)	32 (21.2)	36 (24.3)	68 (22.7)	100 (22.4)
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)
Phenobarbital	18 (12.2)	16 (10.6)	8 (5.4)	24 (8.0)	42 (9.4)
Lacosamide	12 (8.2)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	41 (9.2)
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)
Clonazepam	6 (4.1)	6 (4.0)	5 (3.4)	11 (3.7)	17 (3.8)
Zonisamide	5 (3.4)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	15 (3.4)
Clobazam	2 (1.4)	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)	10 (2.2)

AED=anti-epileptic 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: Table 5.6

8.3.4 有効性

8.3.4.1 主要評価項目

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を表 8.3-7 に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.5%及び BRV 200mg/日群が 33.4%であり、いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められ、多重性の調整の有無に関わらず p 値が同一であった（それぞれ p=0.0005 及び p<0.0001、ANCOVA）。

日本人被験者の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 14.5%及び BRV 200mg/日群が 30.0%であり、全体と同様にいずれの BRV 投与群でも PBO 群と比較して減少率が高かった。日本人被験者は被験者数が少ないため、統計解析は実施しなかった（EP0083 試験 CSR Table 7.2.1）。

表 8.3-7 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）

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 [LL, UL]		[11.7, 35.5]	[21.9, 43.1]
p-value [a]		0.0005 [c]	<0.0001 [c]
p-value [b]		0.0005 [c]	<0.0001 [c]
Nonparametric analysis			
p-value [a]		0.0007 [d]	<0.0001 [d]

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; eCRF=electronic case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=levetiracetam; LS=least squares; LL=lower limit; PBO=placebo; POS=partial onset seizure; UL=upper limit

Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on analysis of covariance 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 p-values not adjusted for multiplicity.

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

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

d Statistically significant at a nominal two-sided 0.05 significance level.

Data source: Amendment Table 7.2.1

無作為割付け中に、一部の被験者の層別因子が誤って IVRS に入力された影響を評価するために感度分析を実施した。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率について感度分析結果（FAS）を表 8.3-8 に示した。

IVRS に入力された層別因子に基づく治療期間の 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 25.1%及び BRV 200mg/日群が 34.2%であった。いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められ、多重性の調整の有無に関わらず p 値が同一であった（それぞれ p=0.0004 及び p<0.0001、ANCOVA）。更に、ノンパラメトリック検定の結果も同様であった（それぞれ p=0.0007 及び p<0.0001、Mantel-Haenszel 検定）。

日本人被験者の IVRS に入力された層別因子に基づく治療期間の 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 12.8%及び BRV 200mg/日群が 29.2%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.3.2）。

表 8.3-8 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率の感度分析結果（FAS）

	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Number of participants analyzed	147	151	148
Back-transformed LS means	9.3	6.7	5.8
Percent reduction over PBO		25.1	34.2
95% CI [LL, UL]		[12.3, 36.1]	[22.8, 43.9]
p-value [a]		0.0004 [c]	<0.0001 [c]
p-value [b]		0.0004 [c]	<0.0001 [c]
Nonparametric analysis			
p-value [a]		0.0007 [d]	<0.0001 [d]

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; eCRF=electronic case report form; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; LL=lower limit; PBO=placebo; POS=partial onset seizure; UL=upper limit

Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on analysis of covariance 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 p-values not adjusted for multiplicity.

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

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

d Statistically significant at a nominal two-sided 0.05 significance level.

Data source: Amendment Table 7.3.2

PPS を対象とした治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.7%及び BRV 200mg/日群が 31.9%であった。いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められ、多重性の調整の有無に関わらず p 値が同一であった（それぞれ p=0.0006 及び p<0.0001、ANCOVA）。PPS を対象としたノンパラメトリック検定の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（EP0083 試験 CSR Amendment Table 7.3.1）。

PPS の日本人被験者を対象とした治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 13.0%及び BRV 200mg/日群が 26.7%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.3.1）。

8.3.4.1.1 部分集団解析

8.3.4.1.1.1 性別

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ついて、性別の部分集団解析結果（FAS）を表 8.3-9 に示した。

男性の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 26.3%及び BRV 200mg/日群が 36.4%であり、女性の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 23.3%及び BRV 200mg/日群が 31.1%であった。投与群間の統計的比較は実施しなかった。

表 8.3-9 性別の部分集団解析結果（FAS）

Statistics	PBO	BRV 50mg/day	BRV 200mg/day
Males			
Number of participants analyzed	66	75	65
Back-transformed LS means	8.1	5.7	4.8
Percent reduction over PBO		26.3	36.4
Females			
Number of participants analyzed	81	76	83
Back-transformed LS means	8.7	6.4	5.7
Percent reduction over PBO		23.3	31.1

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; PBO=placebo; POS=partial onset seizure
Note: Effect estimates and treatment group comparisons were based on analysis of covariance 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.
Data source: Amendment Table 7.2.2

8.3.4.1.1.2 LEV の使用状況別

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ついて、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）別の部分集団解析結果（FAS）を表 8.3-10 に示した。

eCRF に基づいた LEV の使用歴なしの被験者の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 26.8%及び BRV 200mg/日群が 35.0%であり、LEV の使用歴ありの被験者の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 20.5%及び BRV 200mg/日群が 29.5%であった。投与群間の統計的比較は実施しなかった。

表 8.3-10 LEV の使用状況別の部分集団解析結果（FAS）

Statistics	PBO	BRV 50mg/day	BRV 200mg/day
LEV Naïve			
Number of participants analyzed	107	109	113
Back-transformed LS means	7.6	5.3	4.6
Percent reduction over PBO		26.8	35.0
Prior LEV use			
Number of participants analyzed	40	42	35
Back-transformed LS means	11.3	8.7	7.6
Percent reduction over PBO		20.5	29.5

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; LEV=levetiracetam; LS=least squares; PBO=placebo; POS=partial onset seizure
Note: Effect estimates and treatment group comparisons were based on analysis of covariance 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.
Data source: Amendment Table 7.2.5

8.3.4.1.1.3 過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の剤数別

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ついて、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、3 剤以上）別の部分集団解析結果（FAS）を表 8.3-11 に示した。

過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数が 2 剤以下の被験者の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 29.0%及び BRV 200mg/日群が 39.3%であり、3 剤以上の被験者の部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 13.4%及び BRV 200mg/日群が 17.1%であった。投与群間の統計的比較は実施しなかった。

表 8.3-11　過去に使用し試験参加前に中止している AED の剤数別の部分集団解析結果（FAS）

Statistics	PBO	BRV 50mg/day	BRV 200mg/day
≤2 previous AEDs			
Number of participants analyzed	93	101	101
Back-transformed LS means	7.2	4.8	4.0
Percent reduction over PBO		29.0	39.3
>2 previous AEDs			
Number of participants analyzed	54	50	47
Back-transformed LS means	11.0	9.4	9.0
Percent reduction over PBO		13.4	17.1

AED=anti-epileptic drug; BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; PBO=placebo
Note: Effect estimates and treatment group comparisons were based on analysis of covariance 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.
Data source: Amendment Table 7.2.6

8.3.4.2　副次評価項目

8.3.4.2.1　治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 8.3-12 に示した。

治療期間の部分発作回数の 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 であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（各 p<0.0001、logistic 回帰分析）。

日本人被験者の治療期間の部分発作回数の 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 試験 CSR Table 7.4.1）。

表 8.3-12　治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）

	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 [LL, UL]	[13.0, 26.3]	[33.1, 49.3]	[41.0, 57.7]
Odds ratio (BRV vs PBO)		3.079	4.217
95% CI [LL, UL]		[1.796, 5.278]	[2.459, 7.231]
p-value [a]		<0.0001 #	<0.0001 #
p-value [b]		<0.0001 #	<0.0001 #

AED=anti-epileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; PBO=placebo; POS=partial onset seizure; UL=upper limit
# 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 p-values not adjusted for multiplicity.
b Multiplicity-adjusted p-values based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Data source: Amendment Table 7.4.1

8.3.4.2.2　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の観察期間からの減少率（FAS）を表 8.3-13 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（中央値）は、PBO 群（21.3%）よりも BRV 50mg/日群（38.9%）及び BRV 200mg/日群（46.7%）で高かった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0011 及び p<0.0001、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

日本人被験者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）は、BRV 50mg/日群が 21.3%、BRV 200mg/日群が 33.4%、及び PBO 群が 21.2%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.6.1）。

表 8.3-13　治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）

	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Statistic			
n	147	151	148
Mean (SD)	18.7 (37.1)	28.1 (61.0)	29.9 (107.9)
Median (min, max)	21.3 (−123, 87)	38.9 (−233, 100)	46.7 (−1097, 100)
Median difference vs PBO		16.0	24.4
95% CI [LL, UL]		[6.2, 25.3]	[14.8, 33.5]
p-value		0.0011 *	<0.0001 *

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LL=lower limit; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation; UL=upper limit
* Statistically significant at a nominal 0.05 significance level.
Note: 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.
Data source: Amendment Table 7.6.1

8.3.4.2.3　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

治療期間の部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合（FAS）を表 8.3-14 に示した。

治療期間の部分発作回数減少率が−25%以上 25%未満及び 25%以上 50%未満の被験者割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群よりも PBO 群で高かった。部分発作回数減少率が 50%以上 75%未満及び 75%以上 100%未満の被験者割合は、PBO 群よりも BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で高かった。部分発作回数減少率が−25%未満の被験者割合は、すべての投与群で同程度であった。部分発作回数減少率が 100%の被験者割合は、BRV 50mg/日群が 5.3%、BRV 200mg/日群が 7.4%、及び PBO 群が 0%であった。

6 カテゴリーにした部分発作回数減少率で、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0002 及び p<0.0001、Mantel-Haenszel 検定）。

日本人被験者の治療期間の部分発作回数減少率が−25%以上 25%未満及び 25%以上 50%未満の被験者割合は、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群よりも PBO 群で高かった。部分発作回数減少率が 50%以上 75%未満の被験者割合は、PBO 群よりも BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で高かった。部分発作回数減少率が−25%未満及び 75%以上 100%未満の被験者割合は、すべての投与群で同程度であった。部分発作回数減少率が 100%の被験者割合は、BRV 50mg/日群が 3.2%、BRV 200mg/日群が 9.4%、及び PBO 群が 0%であり、BRV 200mg/日群でやや高かった（EP0083 試験 CSR Table 7.7）。

表 8.3-14 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（FAS）

	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Number of participants analyzed	147	151	148
Category, n (%)			
100%	0	8 (5.3)	11 (7.4)
75% to <100%	5 (3.4)	22 (14.6)	26 (17.6)
50% to <75%	23 (15.6)	32 (21.2)	36 (24.3)
25% to <50%	40 (27.2)	25 (16.6)	31 (20.9)
−25% to <25%	63 (42.9)	47 (31.1)	27 (18.2)
<−25%	16 (10.9)	17 (11.3)	17 (11.5)
p-value		0.0002 *	<0.0001 *

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=placebo
* Statistically significant at a nominal 0.05 significance level.
Note: Treatment group comparisons were based on a Mantel-Haenszel test for the comparison of row mean scores.
Data source: Table 7.7

8.3.4.2.4 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

治療期間の発作消失被験者の割合（FAS）を表 8.3-15 に示した。

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 50mg/日群が 4.6%（7 例）、BRV 200mg/日群が 6.8%（10 例）、及び PBO 群が 0%であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0146 及び p=0.0017、Fisher の正確検定）。

日本人被験者の治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 50mg/日群が 3.2%（1 例）、BRV 200mg/日群が 9.4%（3 例）、及び PBO 群が 0%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.8）。

表 8.3-15 治療期間の発作消失被験者の割合（FAS）

	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
All epileptic seizures			
Participants who completed the Treatment Period, n (%)	139 (94.6)	147 (97.4)	140 (94.6)
Participants without missing diary days during Treatment Period, n (%)	146 (99.3)	151 (100)	147 (99.3)
Participants without seizures during Treatment Period, n (%)	0	8 (5.3)	11 (7.4)
Participants without seizures and without missing diary days but discontinued, n (%) [a]	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Seizure free participants, n (%) [b]	0	7 (4.6)	10 (6.8)
Not seizure free, n (%)	147 (100)	144 (95.4)	138 (93.2)
p-value		0.0146 *	0.0017 *

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; PBO=placebo
* Statistically significant at a nominal 0.05 significance level.
Note: Treatment group comparisons were based on Fisher's Exact Test by comparing “Seizure free participants” vs. “Not seizure free participants”.
Note: All epileptic seizures included partial seizures, generalized seizures, and unclassified epileptic seizures.
a During the 12-week Treatment Period.
b Study participants were defined as seizure free, if they did not have missing diary days and no reported seizures during the Treatment Period and have completed the Treatment Period.
Data source: Table 7.8

8.3.4.2.5　治療期間のすべての発作回数（すべての発作型）

観察期間及び治療期間のすべての発作回数（FAS）を表 8.3-16 に示した。

観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値は BRV 50mg/日群で 8.98 回、BRV 200mg/日群で 7.82 回、PBO 群で 9.82 回であり、治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値は BRV 50mg/日群で 5.93 回、BRV 200mg/日群で 4.19 回、PBO 群で 7.17 回であった。いずれの投与群も治療期間のすべての発作回数が観察期間から減少した。

治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 24.6%及び BRV 200mg/日群が 33.4%であり、いずれも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0004 及び p<0.0001、ANCOVA）（EP0083 試験 CSR Amendment Table 7.11）。

すべての発作回数（すべての発作型）の 50%レスポンダーレートでも同様に、BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた（各 p<0.0001、logistic 回帰分析）。50%レスポンダーレートは、BRV 50mg/日群が 41.1%、BRV 200mg/日群が 49.3%、及び PBO 群が 19.0%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.12）。

日本人被験者の観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値は BRV 50mg/日群で 16.50 回、BRV 200mg/日群で 12.09 回、PBO 群で 11.00 回であり、治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値は BRV 50mg/日群で 12.35 回、BRV 200mg/日群で 6.70 回、PBO 群で 9.67 回であった。いずれの投与群も治療期間のすべての発作回数が観察期間から減少した。

日本人被験者の治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群が 14.9%及び BRV 200mg/日群が 30.0%であった。

日本人被験者のすべての発作回数（すべての発作型）の 50%レスポンダーレートは、BRV 50mg/日群が 32.3%、BRV 200mg/日群が 37.5%、及び PBO 群が 12.1%であった（EP0083 試験 CSR Table 7.10～Table 7.12）。

表 8.3-16　観察期間及び治療期間のすべての発作回数（FAS）

	Statistic	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Baseline Period	n	147	151	148
	Mean (SD)	24.40 (46.46)	31.14 (171.50)	14.13 (17.60)
	Median (min, max)	9.82 (3.9, 341.0)	8.98 (3.9, 2107.0)	7.82 (3.7, 133.5)
Treatment Period	n	147	151	148
	Mean (SD)	18.83 (39.28)	12.46 (18.67)	10.91 (27.04)
	Median (min, max)	7.17 (1.0, 317.0)	5.93 (0.0, 123.7)	4.19 (0.0, 269.4)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo
Note: All epileptic seizures include partial seizures, generalized seizures, and unclassified epileptic seizures.
Data source: Amendment Table 7.10

8.3.4.2.6　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

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（FAS）を表 8.3-17 に示した。

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（中央値）は、PBO 群よりも BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で一貫して延長していた。1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間（中央値）は、BRV 50mg/日群がそれぞれ 5、28 及び 59 日であり、BRV 200mg/日群がそれぞれ 6、32 及び 69 日であった。1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間の PBO 群に対する BRV

50mg/日群及び BRV 200mg/日群のハザード比は、統計学的に有意であった（各 p<0.0001、セミパラメトリック比例ハザード回帰モデル）。

日本人被験者では、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に BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群と PBO 群との間に認められた差は小さかった（EP0083 試験 CSR Table 7.13）。

表 8.3-17 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（FAS）

	PBO N=147	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148
Time to 1st POS (n=1)			
Number of participants analyzed	147	151	148
Median days to first seizure	3	5	6
95% CI [LL, UL]	[2, 3]	[3, 6]	[5, 8]
Hazard ratio (BRV vs PBO)		0.533	0.421
95% CI [LL, UL]		[0.414, 0.687]	[0.324, 0.547]
p-value		<0.0001 *	<0.0001 *
Time to 5th POS (n=5)			
Number of participants analyzed	147	151	148
Median days to fifth seizure	17	28	32
95% CI [LL, UL]	[15, 21]	[23, 36]	[29, 38]
Hazard ratio (BRV vs PBO)		0.499	0.385
95% CI [LL, UL]		[0.384, 0.648]	[0.293, 0.505]
p-value		<0.0001 *	<0.0001 *
Time to 10th POS (n=10)			
Number of participants analyzed	147	151	148
Median days to tenth seizure	43	59	69
95% CI [LL, UL]	[32, 52]	[48, 76]	[59, NC]
Hazard ratio (BRV vs PBO)		0.538	0.420
95% CI [LL, UL]		[0.400, 0.723]	[0.309, 0.571]
p-value		<0.0001 *	<0.0001 *

AED=anti-epileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; CRF=case report form; FAS=Full Analysis Set; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; PBO=placebo; NC=not calculated; POS=partial onset seizure; UL=upper limit

* Statistically significant at a nominal 0.05 significance level.

Note: Hazard ratios and treatment group comparisons are based on a semi-parametric hazards regression model with number of days to nth seizure 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 CRF data, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.

Data source: Amendment Table 7.13

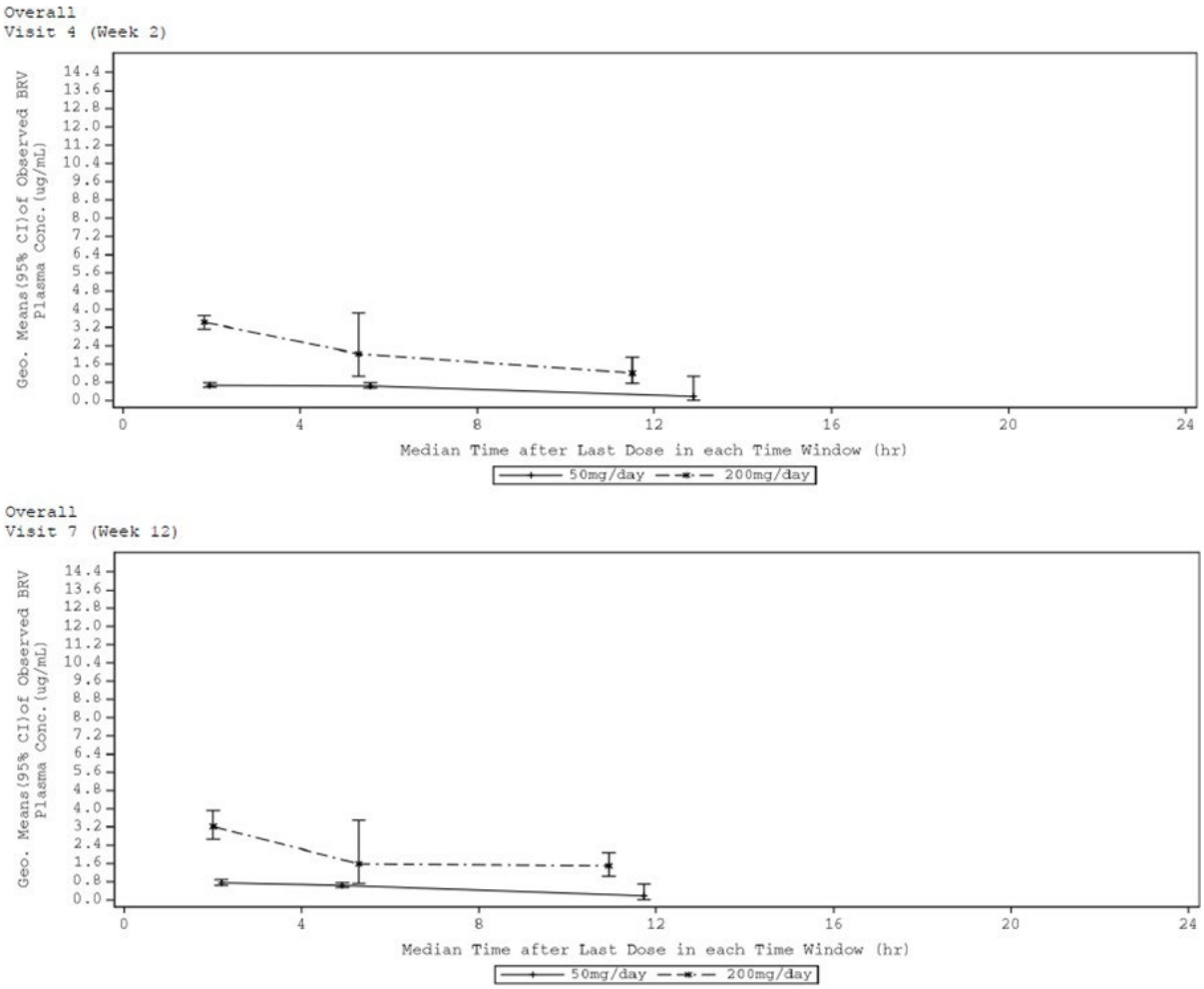
8.3.5 薬物動態

Week 2 及び 12 の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を図 8.3-1（全体）及び図 8.3-2（日本人被験者）に、各評価時点の血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）を表 8.3-18 に示した。

血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は治療期間を通じておおむね一定であり、BRV 50mg/日群と比較して BRV 200mg/日群で高かった。用量で標準化した血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、BRV 50mg/日群と BRV 200mg/日群で同程度であり、BRV の用量比例的な PK が裏付けられた（EP0083 試験 CSR Table 8.2）。

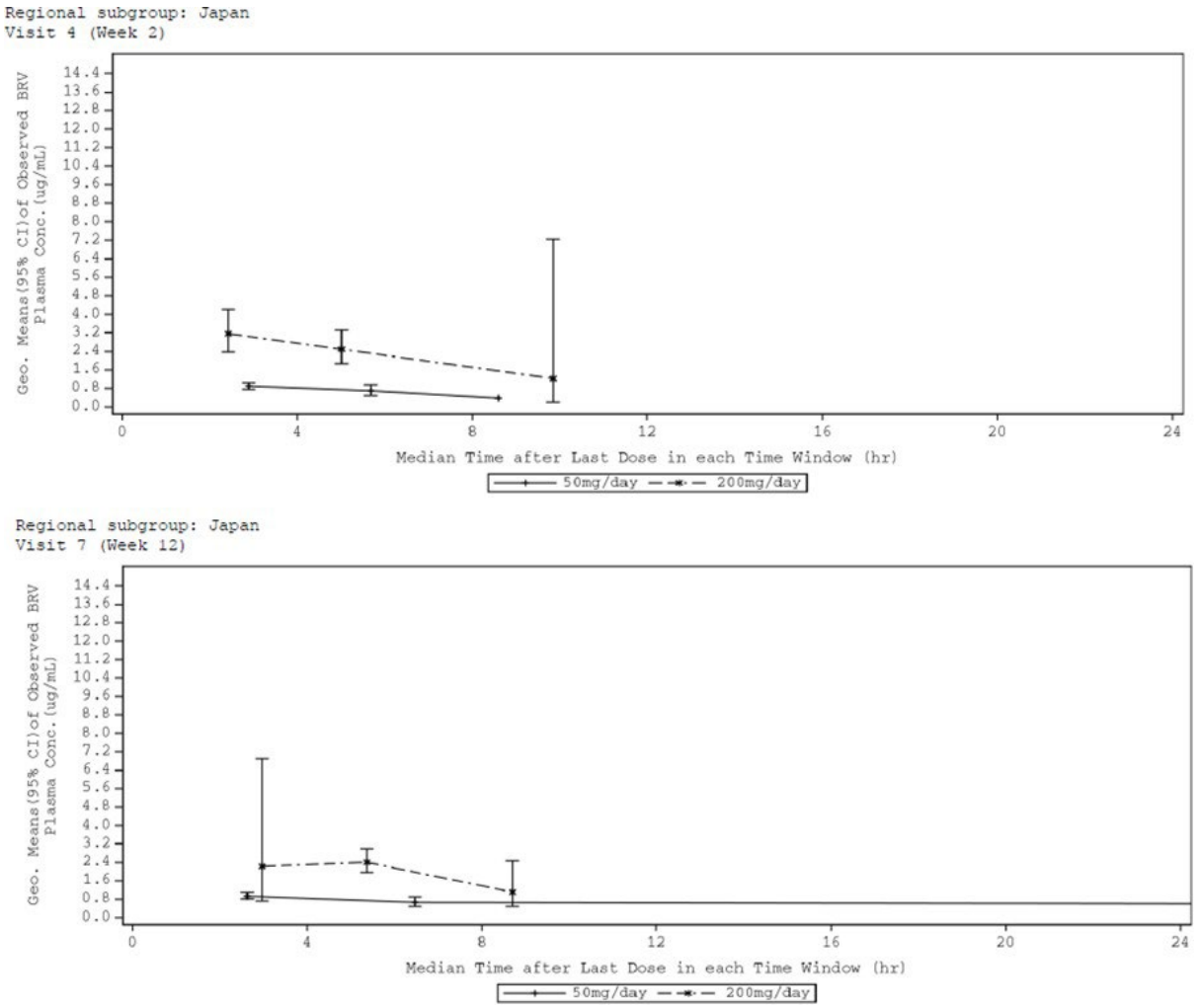
日本人被験者では全体と同様の傾向が認められた。血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、全体と同程度であり、治療期間を通じて一定であった。用量で標準化した血漿中 BRV 濃度の幾何平均値から、用量比例的な PK が裏付けられた（EP0083 試験 CSR Table 8.2）。

図 8.3-1 Week 2 及び 12 の血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（95% CI）］（全体、PK-PPS）



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; conc=concentration; geo=geometric; hr=hour; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 3

図 8.3-2 Week 2 及び 12 の血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（95% CI）］
（日本人被験者、PK-PPS）



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; conc=concentration; geo=geometric; hr=hour; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Data source: Figure 3

表 8.3-18 血漿中 BRV 濃度［幾何平均値（幾何変動係数%）］（PK-PPS）

	Observed plasma concentration (μg/mL)											
	BRV 50mg/day						BRV 200mg/day					
	GeoMean (geoCV%)						GeoMean (geoCV%)					
Visit (Week)	n	>0 to 4h	n	>4 to 8h	n	>8h	n	>0 to 4h	n	>4 to 8h	n	>8h
Overall												
Visit 4 (Week 2)	120	0.68556 (95.6)	18	0.66523 (38.6)	8	0.18427 (979.4)	99	3.4340 (42.5)	27	2.0615 (334.4)	15	1.2144 (100.1)
Visit 5 (Week 4)	118	0.75902 (88.8)	18	0.64781 (39.2)	7	0.39652 (54.7)	101	3.0038 (120.2)	31	2.8516 (43.2)	7	1.1054 (74.4)
Visit 6 (Week 8)	115	0.76942 (87.3)	19	0.76172 (34.0)	7	0.27840 (10.9)	102	2.9983 (127.7)	24	2.7030 (54.9)	9	1.5590 (67.7)
Visit 7 (Week 12)	98	0.77400 (89.5)	28	0.65274 (39.4)	10	0.18229 (579.5)	97	3.2508 (121.1)	29	1.6017 (838.9)	9	1.5001 (45.4)
Japan												
Visit 4 (Week 2)	23	0.91520 (37.3)	7	0.69714 (36.7)	1	0.38400 (NV)	16	3.1784 (58.4)	13	2.5058 (50.0)	3	1.2367 (81.3)
Visit 5 (Week 4)	26	0.90939 (44.5)	5	0.57223 (19.3)	0	NV (NV)	17	3.4330 (46.8)	14	2.2835 (37.5)	1	3.3600 (NV)
Visit 6 (Week 8)	25	0.93228 (31.8)	5	0.76426 (56.4)	1	0.24800 (NV)	18	3.2056 (84.7)	12	2.5755 (47.4)	2	0.87225 (32.3)
Visit 7 (Week 12)	20	0.95724 (34.2)	9	0.67682 (39.0)	2	0.015395 ($1.763x10^5$)	16	2.2473 (917.3)	13	2.4258 (36.3)	2	1.1178 (8.9)

BRV=brivaracetam; geoCV=geometric coefficient of variation; geoMean=geometric mean; LLOQ=lower limit of quantification; NV=no value; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Note: For the calculation of descriptive statistics, a BRV plasma concentration below the LLOQ of 0.002μg/mL was substituted by LLOQ/2 (a value of 0.001μg/mL).
Note: For study participants who entered the Transition Period (Visit 8), the total daily dose could be 150mg/day.
Note: One study participant was excluded from the summary for Visit 4 as the participant's last dosage prior to Visit 4 BRV plasma sampling was 50mg/dose (equal to 100mg/day).
Data source: Table 8.1

8.3.6 安全性

8.3.6.1 曝露状況

治験薬の投与状況（SS）を表 8.3-19 に示した。

各投与群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）］におおむね近い値であった。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 98.0%、BRV 200mg/日群 95.3%、PBO 群 94.0%）であった。

日本人被験者でも、各投与群の治療期間の治験薬投与日数の平均値は、治療期間に近い値（BRV 50mg/日群 84.7 日、BRV 200mg/日群 84.2 日、PBO 群 81.0 日）であった。治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した日本人被験者の割合は、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 試験 CSR Table 6.1、Table 6.2）。

表 8.3-19 治験薬の投与状況（SS）

	Statistic	PBO N=149	BRV 50mg/day N=151	BRV 200mg/day N=148	BRV all N=299
Treatment Period exposure duration (days)	n	149	151	148	299
	Mean (SD)	81.1 (15.9)	83.9 (8.9)	82.4 (14.1)	83.2 (11.8)
	Min, max	7, 92	1, 95	2, 96	1, 96
Treatment Period					
>0 weeks	n (%)	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)
≥2 weeks	n (%)	146 (98.0)	150 (99.3)	146 (98.6)	296 (99.0)
≥4 weeks	n (%)	142 (95.3)	150 (99.3)	144 (97.3)	294(98.3)
≥6 weeks	n (%)	142 (95.3)	149 (98.7)	142 (95.9)	291 (97.3)
≥8 weeks	n (%)	140 (94.0)	148 (98.0)	141 (95.3)	289 (96.7)
≥10 weeks	n (%)	140 (94.0)	148 (98.0)	141 (95.3)	289 (96.7)
≥12 weeks	n (%)	122 (81.9)	132 (87.4)	126 (85.1)	258 (86.3)
Overall exposure duration (days)	n	149	151	148	299
	Mean (SD)	95.1 (18.9)	98.7 (10.2)	96.8 (15.8)	97.8 (13.3)
	Min, max	7, 116	1, 115	2, 118	1, 118
Overall					
>0 weeks	n (%)	149 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)
≥2 weeks	n (%)	146 (98.0)	150 (99.3)	146 (98.6)	296 (99.0)
≥4 weeks	n (%)	143 (96.0)	150 (99.3)	144 (97.3)	294 (98.3)
≥6 weeks	n (%)	143 (96.0)	150 (99.3)	144 (97.3)	294 (98.3)
≥8 weeks	n (%)	140 (94.0)	149 (98.7)	144 (97.3)	293 (98.0)
≥10 weeks	n (%)	140 (94.0)	148 (98.0)	142 (95.9)	290 (97.0)
≥12 weeks	n (%)	140 (94.0)	148 (98.0)	141 (95.3)	289 (96.7)

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: The overall period does not include the Open-Label Temporary Period.
Data source: Table 6.1, Table 6.2

8.3.6.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験担当医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。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。

すべての TEAE の発現例数については M2.7.4.7 項に示した。

8.3.6.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 8.3-20 に示した。

Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を除く全期間を通じて、BRV 群全体（299 例）及び PBO 群（149 例）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、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%（9 例）及び PBO 群が 4.7%（7 例）であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 2.7%（8 例）及び 4.7%（7 例）であった。治験薬の用量変更が必要な TEAE が PBO 群で 1 例に認められた。治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 例に認められた。

日本人被験者の BRV 群全体（63 例）及び PBO 群（34 例）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 5 例（BRV 50mg/日群 1 例、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。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 試験 CSR Table 9.1.1）。

表 8.3-20 TEAE 発現例数の概要（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]
Serious TEAEs	1 (0.7) [1]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [4]	6 (2.0) [6]
Study 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 study participant reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: All deaths was based on all study 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: Amendment Table 9.1.1

8.3.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

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 TEAE（SS）を表 8.3-21 に示した。

PBO 群で多くみられた TEAE は、傾眠（8.1%）、頭痛（7.4%）、鼻咽頭炎（6.7%）、上気道感染（4.7%）、並びに浮動性めまい、尿路感染及び嘔吐（各 4.0%）であった。BRV 群全体で多くみられた TEAE は、傾眠（14.4%）、浮動性めまい（12.7%）、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。

日本人被験者で多くみられた TEAE は、全体の結果と同様であった（EP0083 試験 CSR Table 9.2.1）。

表 8.3-21 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 TEAE（SS）

MedDRA 18.1 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 all study periods	87 (58.4) [231]	86 (57.0) [264]	89 (60.1) [264]	175 (58.5) [528]
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]
膀胱炎	3 (2.0) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
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]
下痢	3 (2.0) [3]	3 (2.0) [7]	1 (0.7) [1]	4 (1.3) [8]
嘔吐	6 (4.0) [6]	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
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]
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]
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]
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]
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]

MedDRA 18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
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]

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 study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: All study periods does not include the Open-Label Temporary Period.
Data source: Amendment Table 9.2.1

8.3.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

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 8.3-22 に示した。

PBO 群で多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠（7.4%）、浮動性めまい（3.4%）、及び痙攣発作（2.0%）であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で多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 9.3%及び 18.2%）、浮動性めまい（それぞれ 8.6%及び 10.8%）であった。傾眠及び浮動性めまいの発現割合は、BRV 50mg/日群及び PBO 群と比較して BRV 200mg/日群で高かった。

日本人被験者の BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群で多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%）であった（EP0083 試験 CSR Table 9.18.1）。

表 8.3-22 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）

MedDRA 18.1 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) [51]	40 (26.5) [62]	59 (39.9) [99]	99 (33.1) [161]
神経系障害	20 (13.4) [23]	29 (19.2) [33]	46 (31.1) [61]	75 (25.1) [94]
傾眠	11 (7.4) [12]	14 (9.3) [14]	27 (18.2) [28]	41 (13.7) [42]
浮動性めまい	5 (3.4) [5]	13 (8.6) [13]	16 (10.8) [16]	29 (9.7) [29]
頭痛	2 (1.3) [2]	2 (1.3) [2]	3 (2.0) [4]	5 (1.7) [6]
協調運動異常	0	0	3 (2.0) [3]	3 (1.0) [3]
痙攣発作	3 (2.0) [3]	0	3 (2.0) [4]	3 (1.0) [4]
臨床検査	4 (2.7) [8]	5 (3.3) [5]	5 (3.4) [8]	10 (3.3) [13]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7) [1]	0	3 (2.0) [3]	3 (1.0) [3]
胃腸障害	3 (2.0) [6]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [6]	6 (2.0) [8]
悪心	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [4]	4 (1.3) [5]

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 study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the IMP-related TEAE.
Note: All study periods does not include the Open-Label Temporary Period.
Data source: Table 9.18.1

8.3.6.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE は、BRV 50mg/日群の溺死（1 例）、BRV 200mg/日群の尿管結石及びパートナーの自然流産（各 1 例）、PBO 群のコロナウイルス感染（1 例）であり、2 例以上に認められた高度の TEAE はなかった（EP0083 試験 CSR Table 9.6.1）。

日本人被験者の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった（EP0083 試験 CSR Table 9.6.1）。

8.3.6.2.5 死亡

全期間を通じて 1 例が死亡した（表 8.3-20）。死亡の詳細を 8.3.8.1 項に示した。

BRV 50mg/日群の 1 例が溺死し、治験薬と関連なしと判断された（EP0083 試験 CSR Listing 7.3）。

日本人被験者では死亡は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 9.1.1）。

8.3.6.2.6 重篤な有害事象

Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を除く全期間を通じて発現したすべての SAE（SS）を表 8.3-23 に示した。Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を含む SAE の詳細を 8.3.8.2 項に示した。

全期間を通じての SAE（死亡を含む）の発現割合は、すべての投与群で低かった（BRV 50mg/日群 1.3%、BRV 200mg/日群 2.7%、PBO 群 0.7%）。治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった（EP0083 試験 CSR Listing 7.3）。

日本人被験者での SAE の発現割合は、BRV 50mg/日群が 3.2%（1 例）、BRV 200mg/日群が 12.5%（4 例）及び PBO 群が 2.9%（1 例）であった（EP0083 試験 CSR Table 9.3.1）。

表 8.3-23 すべての SAE（SS）

MedDRA 18.1 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) [1]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [4]	6 (2.0) [6]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.7) [2]
溺死	0	1 (0.7) [1]	0	1 (0.3) [1]
発熱	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
胃腸障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
大腸ポリープ	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
精神障害	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]
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
尿管結石	0	0	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
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]

MedDRA 18.1 SOC PT	PBO N=149 n (%) [#]	BRV 50mg/day N=151 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=148 n (%) [#]	BRV all N=299 n (%) [#]
感染症および寄生虫症	1 (0.7) [1]	0	0	0
コロナウイルス感染	1 (0.7) [1]	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 study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the serious TEAE.
Note: Adverse events that occurred during the Open-Label Temporary Period are not included.
Data source: Table 9.3.1

8.3.6.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間を通じての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、BRV 群全体が 2.7%（8 例）及び PBO 群が 4.7%（7 例）であった（表 8.3-20）。

日本人被験者の治験薬の投与中止に至った 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）であった（EP0083 試験 CSR Table 9.5.1）。

8.3.6.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき TEAE として、自己免疫性腎炎、腎炎、アレルギー性腎炎、尿細管間質性腎炎及びぶどう膜炎症候群、並びに他に原因がない Hy's Law の基準［ALP が基準範囲上限値（ULN）の 2 倍未満で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上］に該当する血液生化学検査値の異常値の有無を確認した。

特に注目すべき TEAE は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 9.14.1）。

8.3.6.2.9 その他の安全性評価項目

8.3.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.1.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合はおおむね低く、いずれの投与群でも同程度であった。いずれかの BRV 投与群と PBO 群との比較で 3%以上の差がみられた項目は、血小板数、白血球数及び好中球数（関連する検査値として好塩基球及び好酸球の白血球分画も含む）であった。臨床的に重要と考えられる血小板数低値の発現割合は、PBO 群（0.7%）よりも BRV 50mg/日群（4.0%）及び BRV 200mg/日群（2.0%）でやや高かった。臨床的に重要と考えられる白血球数（低値又は高値）の発現割合は、PBO 群（3.4%）よりも BRV 50mg/日群（4.7%）及び BRV 200mg/日群（6.8%）でやや高かった。この差は、臨床的に重要と考えられる白血球数低値の発現割合が、PBO 群（1.4%）よりも BRV 50mg/日群（4.7%）及び BRV 200mg/日群（5.4%）で高かったためであった。臨床的に重要と考えられる好中球数低値の発現割合は、PBO 群（2.7%）よりも BRV 50mg/日群（5.4%）及び BRV 200mg/日群（7.5%）で高かった（EP0083 試験 CSR Table 10.2.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値を伴う、SOC の「血液およびリンパ系障害」に該当する TEAE が一部の被験者に認められた。2 例以上に認められた TEAE は、白血球減少

症が 3 例（BRV 50mg/日群、BRV 200mg/日群、及び PBO 群が各 1 例）、及び好中球減少症が 2 例（BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群が各 1 例）であった（EP0083 試験 CSR Table 10.3.1、Listing 7.2）。いずれの TEAE も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与は中止しなかった（EP0083 試験 CSR Table 9.3.1、Table 9.5.1、Table 9.6.1）。

日本人被験者では、血液学的検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった。日本人被験者は被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である（EP0083 試験 CSR Table 10.1.1、Table 10.2.1）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。薬物性肝障害の可能性は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.1.2、Table 10.4）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった。いずれかの BRV 投与群と PBO 群との比較で 3%以上の差がみられた項目は、トリグリセリド及びナトリウムのみであった。臨床的に重要と考えられるトリグリセリド高値の発現割合は、PBO 群（16.2%）よりも BRV 50mg/日群（10.1%）及び BRV 200mg/日群（13.0%）で低かった。臨床的に重要と考えられるナトリウム低値の発現割合は、BRV 50mg/日群（4.0%）及び PBO 群（6.1%）よりも BRV 200mg/日群（12.3%）で高かった（EP0083 試験 CSR Table 10.2.2）。臨床的に重要と考えられるナトリウム低値が認められた被験者では、オクスカルバゼピンを併用していた被験者の割合が PBO 群よりも BRV 投与群で高かった（EP0083 試験 CSR Table 10.3.2、Listing 2.13）。ベースラインの臨床的に重要と考えられるナトリウム低値の発現割合に、投与群間で差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Listing 8.4）。

臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値を伴う、SOC の「臨床検査」に該当する TEAE が一部の被験者に認められた。2 例以上に認められた TEAE は、低ナトリウム血症が 2 例（いずれも BRV 200mg/日群）、血中ナトリウム減少が 2 例（BRV 50mg/日群及び PBO 群が各 1 例）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 例（BRV 200mg/日群及び PBO 群が各 1 例）であった（EP0083 試験 CSR Table 10.3.2、Listing 7.2）。いずれの TEAE も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与は中止しなかった（EP0083 試験 CSR Table 9.3.1、Table 9.5.1、Table 9.6.1）。

日本人被験者では、血液生化学検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった。臨床的に重要と考えられるナトリウム低値は、いずれも BRV 200mg/日群（4 例、12.5%）で認められた（EP0083 試験 CSR Table 10.1.2、Table 10.2.2）。

（3） 尿検査

尿検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.1.3）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった（EP0083 試験 CSR Table 10.2.3）。

臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値を伴う、SOC の「腎および尿路障害」に該当する TEAE が BRV 200mg/日群の 2 例に認められた（EP0083 試験 CSR Table 10.3.3、Listing 7.2）。2 例中 1 例は SAE（尿管結石）が認められ、重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断された。他の 1 例は、非重篤な TEAE（腎機能障害）が認められ、重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。いずれも治験薬の投与は中止しなかった（EP0083 試験 CSR Listing 7.2）。

日本人被験者では、尿検査値のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった（EP0083 試験 CSR Table 10.1.3、Table 10.2.3）。

8.3.6.2.9.2 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.5.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった（EP0083 試験 CSR Table 10.5.2）。

臨床的に重要と考えられる血圧の異常値を伴う TEAE は認められなかった。臨床的に重要と考えられる体重低値を伴う TEAE が BRV 200mg/日群の 1 例（体重減少）に認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与は中止しなかった（EP0083 試験 CSR Listing 7.2、Listing 9.1）。

日本人被験者では、バイタルサインのベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった（EP0083 試験 CSR Table 10.5.1、Table 10.5.2）。

8.3.6.2.9.3 12 誘導心電図

ECG のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.6.1）。

ECG 所見がベースラインに正常で、試験期間中に異常が認められた被験者数は、いずれの来院時でも少なく、すべての投与群で同程度であった。ECG 所見がベースラインに正常で、治療期間に異常が認められ、臨床的に重要と判断された被験者は、BRV 50mg/日群が 2 例、BRV 200mg/日群が 1 例、及び PBO 群が 1 例であった（EP0083 試験 CSR Table 10.6.3、Listing 9.5）。

日本人被験者では、ECG のベースラインからの変化に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。ECG 所見がベースラインに正常で、試験期間中に異常が認められた被験者数は、いずれの来院時でも少なく、すべての投与群で同程度であり、いずれの変化も臨床的に重要と判断されなかった（EP0083 試験 CSR Table 10.6.1、Table 10.6.3）。

8.3.6.2.9.4 身体所見及び神経学的検査

治療期間にいずれかの投与群で認められた身体所見及び神経学的検査の異常所見のほとんどは、ベースラインにも認められた。試験期間中の身体所見及び神経学的検査の所見に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0083 試験 CSR Listing 9.2、Listing 9.3）。

8.3.6.2.9.5 心理状態及び精神状態

治療期間にいずれかの投与群で認められた心理状態及び精神状態の異常所見のほとんどは、ベースラインにも認められた。心理状態及び精神状態の異常所見がベースラインに認められず、中止来院時に認められた被験者は 3 例（BRV 50mg/日群 1 例、BRV 200mg/日群 2 例）であった（EP0083 試験 CSR Listing 9.4）。

8.3.7 結論

- 有効性の主要評価項目は達成された。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群共に部分発作回数が有意に減少した。
- 有効性の副次評価項目の解析結果は、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。
- 難治性の部分発作を有する成人てんかん患者を対象に、BRV 50mg/日及び 200mg/日を併用療法として投与した時の良好な忍容性が確認された。AE による中止の割合は低かった。
- 全体で、TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び SAE の発現割合は、すべての投与群で同程度であった。
- 多くみられた非重篤な TEAE は、これまでの BRV の試験と同様であった。BRV 群全体で多くみられた 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。
- 試験期間中に予想外の AE は認められず、安全性プロファイルは既に確認されている全体的な BRV の安全性プロファイルと一致していた。
- 全体的に血漿中 BRV 濃度は治療期間を通じておおむね一定であり、用量比例的に上昇した。
- 日本人被験者では、BRV の有効性、安全性、及び PK の結果において、全体と同様の傾向が認められた。

8.3.8　重篤な有害事象の詳細

8.3.8.1　死亡

8.3.8.1.1　BRV 50mg/日群

8.3.8.1.1.1　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted]月

CIOMS#：2021048553（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Death, DISC, SAE	溺死	溺死	[redacted] 20[redacted] / 50 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Fatal/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 18.1
Death=death event; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 2[redacted] 歳、体重 5[redacted].9kg のアジア人男性であった。BMI は 17.3kg/m^2 であった。病歴は、先天性眼瞼下垂（19[redacted] 年～）及びてんかん（20[redacted] 年～年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状又は徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

溺死の発現時に併用薬はなかった。

20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 8 月 16 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 10 月 4 日（治験薬投与開始 50 日目）、本試験の治療期間中、SAE として溺死が発現した。

20[redacted] 年（日付不明）、被験者は[redacted]の仕事に就いており、1 ヵ月前から寝不足が続いていた。被験者は AED をきちんと毎回服用していた。本試験の無作為化以前と比較すると、被験者の発作頻度は減少していた。被験者に抑うつ気分や自殺念慮、自殺行為は認められなかった。てんかん発作があることを除けば、被験者には気力があり、心身の健康状態は良好であった。治験薬投与期間中、被験者に AE は認められなかった。20[redacted] 年 10 月 3 日に被験者からの連絡がなくなり、20[redacted] 年 10 月 4 日に[redacted]で溺死している被験者が発見された。剖検は行われなかった。

溺死のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 10 月 4 日（発現日と同日）、溺死の転帰は死亡と報告された。

被験者は、致死的事象（溺死）のため本試験を中止した。BRV の最終投与日は 20[redacted] 年 10 月 3 日、死亡前の直近の来院日（Week 4）は 20[redacted] 年 9 月 13 日であった。

最終的評価：治験責任医師は溺死の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。溺死に対し治験薬を投与中止する措置がとられた。

8.3.8.2　その他の重篤な有害事象

8.3.8.2.1　BRV 50mg/日群

8.3.8.2.1.1　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年

CIOMS#：2019050363（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
DISC, SAE	発作後精神病	発作後精神病	[redacted] 20[redacted]/ 86 days	BRV 25mg/day/ 19 days	Mild/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳、体重 5[redacted].8kg のアジア人女性であった。BMI は 20.3kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～年月日不明）及び発作後錯乱（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted]歳の時であった。これまで確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

発作後精神病の発現時の併用薬は、lacosamide（20[redacted] 年 12 月 20 日～）及び carbamazepine（20[redacted] 年 5 月 23 日～）であった。

20[redacted] 年 7 月 4 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 8 月 29 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 11 月 21 日、被験者は体調不良で一日中寝ていた。病院受診はしなかった。

20[redacted] 年 11 月 22 日（治験薬投与開始 86 日目）、本試験の治療期間中、SAE として発作後精神病が発現した。被験者は 20[redacted] 年 8 月 30 日～11 月 21 日に BRV 50mg/日を服用していた。同日（20[redacted] 年 11 月 22 日）に BRV 25mg/日を服用し、20[redacted] 年 11 月 23 日からは服用を中止した。

20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は自身のことを悪い女だと言った。その後、口ごもって同じ言葉を言い、唇を突き出して唾を吐いた。20[redacted] 年 11 月 23 日、前日（11 月 22 日）と同様の発作が増強した。この時も被験者は「私は悪い女だ」「私は自分を罰する」と言い、暴れ始めた。被験者は病院に連れて行かれ、過去の病歴から発作後錯乱が疑われた。被験者は加療の目的で精神科病棟に保護入院した。入院中、治療薬として olanzapine が投与された。20[redacted] 年 11 月 26 日、被験者は落ち着いており、乱暴な様子もなかったが、ぼんやりしているように見えた。治験責任医師によると、被験者は促されなければ自分から食事や入浴ができず、精神薄弱状態であった。同日、ビデオ EEG モニタリング検査で 1c/s の周期性同期性放電パターン（反復する高振幅徐波）が認められ、治験責任医師は発作後精神病であると診断した。20[redacted] 年 11 月 28 日、脳の CT 検査で左小脳に低吸収域が認められた。治験責任医師は、20[redacted] 年 3 月 14 日の CT 検査所見（詳細情報なし）と同様であると判断した。20[redacted] 年 12 月 2 日、被験者の精神状態は正常に回復して安定しており、olanzapine の投与は中止された（投与期間 20[redacted] 年 11 月 23 日～12 月 1 日）。EEG 検査で認められた高振幅徐波も徐々に減少した。同日の夕方、被験者は腰掛けようとした際、膝をついた。その後しばらく被験者

は言葉によるコミュニケーションに応じていたが、転倒して膝をついたことは覚えていなかった。20[redacted] 年 12 月 4 日、脳の MRI 検査で左脳に梗塞病変が認められた（陳旧性と診断された）。20[redacted] 年 12 月 6 日、被験者の精神状態が安定していたため、入院形態が任意入院に変更された。20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者及びその家族が本試験の早期中止に同意した。20[redacted] 年 12 月 10 日、被験者は退院した。

発作後精神病のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 12 月 10 日（発現から 19 日目）、発作後精神病は消失した。

被験者は、発作後精神病のため本試験を中止した。BRV の最終投与日は 20[redacted] 年 11 月 22 日、最終来院日（安全性評価来院）は 20[redacted] 年 12 月 26 日であった。

最終的評価：治験責任医師は発作後精神病の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。発作後精神病に対し治験薬を投与中止する措置がとられ、発作後精神病は消失した。

8.3.8.2.2　BRV 200mg/日群

8.3.8.2.2.1　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019049054（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	発熱	発熱	[redacted] 20[redacted] / 65 days	BRV 200mg/day/ 18 days	Moderate/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted].3kg のアジア人男性であった。BMI は 19.9kg/m²であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 8 月～年月日不明）、潰瘍性大腸炎（20[redacted] 年 5 月～）、及び貧血（20[redacted] 年 3 月～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）であった。

発熱（SAE）の発現時の併用薬は、*Clostridium butyricum*（20[redacted] 年 6 月 12 日～）、*Bifidobacterium lactis*（20[redacted] 年 7 月 19 日～）、mesalazine（20[redacted] 年 7 月 19 日～）、rabeprazole（20[redacted] 年 7 月 19 日～）、polaprezinc（20[redacted] 年 7 月 31 日～）、trimethoprim with sulfamethoxazole（20[redacted] 年 3 月 22 日～）、alendronate（20[redacted] 年 11 月 6 日～）、perampanel（20[redacted] 年 1 月 7 日～）、carbamazepine（20[redacted] 年 4 月 15 日～）、budesonide（20[redacted] 年 7 月 18 日～）、prednisolone（20[redacted] 年 10 月 23 日～）であった。

20[redacted] 年 7 月 1 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 8 月 26 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 10 月 7 日、非重篤な AE として軽度の口腔咽頭痛（1 回目）が発現した。20[redacted] 年 10 月 11 日に口腔咽頭痛（1 回目）は消失した。因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 21 日、非重篤な AE として軽度の発熱が発現し、1 週間ほど繰り返し発熱が認められた。発熱の因果関係は治験薬と関連なしと判断された。同日、非重篤な AE として軽度の口腔咽頭痛（2 回目）が発現し、20[redacted] 年 10 月 26 日に消失した。

20[redacted] 年 10 月 23 日、非重篤な AE として中等度の潰瘍性大腸炎悪化が発現した。潰瘍性大腸炎悪化に対する治療薬として tofacitinib（20[redacted] 年 9 月 17 日～10 月 27 日）及び prednisolone（20[redacted] 年 10 月 23 日～年月日不明）が投与された。本報告時点で、潰瘍性大腸炎悪化は未回復であり、因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 29 日（治験薬投与開始 65 日目）、本試験の治療期間中、非重篤な軽度の発熱が悪化し、重篤な中等度の発熱に評価が変更された。発熱が重篤化した時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 64 日間服用していた。

20[redacted] 年 10 月 29 日、体温が 39.0～39.9℃ であり、被験者は入院した。被験者は潰瘍性大腸炎による出血があったため、観察を受けているところであった。同日、発熱に対する治療薬として Vitamedin（thiamine/pyridoxine/cynacobalamine 配合剤）、Bfluid injection、及び Ringer lactate solution が投与された。20[redacted] 年 10 月 30 日に infliximab、dexchlorpheniramine、hydrocortisone、及び sodium chloride が投与された。20[redacted] 年 10 月 31 日、解熱が確認された。20[redacted] 年 11 月 9 日、被験者は安定した状態で退院した。治験責任医師は、感染性の発熱と潰瘍性大腸炎に随伴する発熱が併発したものと判断した。このため、発熱は治験薬や本試験の手順とは関連しないと判断された。

発熱による治験薬の投与変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 15 日（発現から 18 日目）、発熱は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（Week 14、終了時来院）は 20[redacted] 年 12 月 2 日であった。

最終的評価：治験責任医師は発熱の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。発熱に対し治験薬の投与変更措置はなく、発熱は消失した。

8.3.8.2.2.2 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2018035079（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	大腸ポリープ	大腸ポリープ	[redacted] 20[redacted] 25 days	BRV 200mg/day/ 15 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳、体重 7[redacted].3kg のアジア人女性であった。BMI は 30.5kg/m²であった。病歴は、てんかん（19[redacted]年～年月日不明）、不眠症（20[redacted] 年 11 月～）、不安（20[redacted] 年～）、上腹部痛（胃痛）（年月日不明～）、アレルギー性鼻炎（年月日不明～）、背部痛（腰痛）（年月日不明～）、頭痛（年月日不明～）、椎間板突出（椎間板ヘルニア）（年月日不明～）、腰部脊柱管狭窄症（年月日不明～）、季節性アレルギー（枯草熱）（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].3 歳の時であった。これまで確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状又は徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

大腸ポリープの発現時の併用薬は、carbamazepine（19[redacted] 年～）、lamotrigine（19[redacted] 年～）、zolpidem（20[redacted] 年 11 月 24 日～）、limaprost（20[redacted] 年 7 月 14 日～9 月 25 日）であった。

20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 7 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 7 月 13 日、被験者から治験責任医師に対し、病院で全身の健康診断を受けたところ便潜血（3+）（基準範囲の報告なし）であったことが伝えられた。しかしこの時、便潜血（3+）以外に臨床症状の訴えがなかったため、治験責任医師は AE であると考えていなかった。精密検査が必要であったが、経過観察がとられた。

20[redacted] 年 8 月 6 日（治験薬投与開始 25 日目）、本試験の治療期間中、SAE として大腸ポリープが発現した。大腸ポリープの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 24 日間服用していた。

20[redacted] 年 8 月 6 日、被験者は他院で結腸内視鏡検査及び大腸ポリープの切除を受けた。止血のため、治療薬として carbazochrome sodium 及び tranxexamic acid（20[redacted] 年 8 月 6 日～13 日）が投与された。被験者は床上安静を目的に一晩入院した。20[redacted] 年 8 月 7 日、被験者は退院した。20[redacted] 年 8 月 20 日、被験者は病院を受診し、術後経過は良好であったため、経過観察は終了となった。便潜血陽性は治験薬投与開始日以前に認められたことから大腸ポリープは既存症であったと考えられるため、治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した。

大腸ポリープによる治験薬の投与変更はなかった。20[redacted] 年 8 月 20 日（発現から 15 日目）、大腸ポリープは消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（Week 14、終了時来院）は 20[redacted] 年 10 月 19 日であった。

最終的評価：治験責任医師は大腸ポリープの重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。大腸ポリープに対し治験薬の投与変更措置はなく、大腸ポリープは消失した。

8.3.8.2.2.3　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019052697（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	尿路結石	尿路結石	[redacted] 20[redacted]/ 24 days	BRV 200mg/day/ 22 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 20.8kg/m²であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 10 月～年月日不明）、脂質異常症（20[redacted] 年 4 月～）、尿路結石（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].8 歳の時であった。これまで確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

尿路結石の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 10 月 17 日～）及び topiramate（20[redacted] 年 5 月 13 日～）であった。

20[redacted] 年 9 月 5 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 10 月 29 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 11 月 21 日（治験薬投与開始 24 日目）、本試験の治療期間中、SAE として尿路結石が発現した。尿路結石の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 23 日間服用していた。

20[redacted] 年 11 月 21 日、被験者は腹痛を発現し、病院を受診した。CT 検査で左側尿管及び両腎に複数の結石が認められた。治療薬として levofloxacin、loxoprofen、及び rebamipide が投与された。20[redacted] 年 11 月 25 日、被験者は入院し、左側の尿管及び腎の結石に対する経尿道的尿路結石破砕術を受けた。20[redacted] 年 11 月 26 日、被験者は paracetamol の処方を受け、退院した。20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者の担当医は尿路結石の治療は完了したと述べた。治験責任医師は、治験薬投与期間を踏まえると尿路結石は治験薬と関連せず、topiramate によって生じた可能性があると判断した。被験者は本試験に組み入れられる以前から尿路結石を有していた。考えられる腎結石の原因から topiramate を除外することはできず、尿路結石と topiramate 経口薬の因果関係は関連ありと判断された。

尿路結石による治験薬の投与変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 12 日（発現から 22 日目）、尿路結石は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（Week 14、終了時来院）は翌年 2 月 6 日であった。

最終的評価：治験責任医師は尿路結石の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。尿路結石に対し治験薬の投与変更措置はなく、尿路結石は消失した。

8.3.8.2.2.4　被験者番号[redacted]

生年月日：20[redacted] 年

CIOMS#：2020016077（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	パートナーの自然流産	パートナーの流産	[redacted] 20[redacted] 39 days	BRV 200mg/day/ 44 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 2[redacted] 歳、体重 5[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 19.5kg/m²であった。病歴は、巣状分節性糸球体硬化症（20[redacted] 年）、cyclosporine による中毒性脳症（20[redacted] 年）、軽度精神遅滞（20[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年～年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

パートナーの自然流産の発現時の併用薬は、valproate（20[redacted] 年～）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 9 日～）、及び lacosamide（20[redacted] 年 12 月 19 日～）であった。

20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 4 月 2 日、被験者のパートナー（女性）が婦人科医の診察を受け、妊娠 7 週目であると診断された（被験者はパートナーの妊娠前から lacosamide に曝露されていた）。出産予定日は 20[redacted] 年 11 月 18 日とされていた。パートナー（女性）は被験者の精子を介して治験薬に曝露された（妊娠時の父親の薬物曝露）。

20[redacted] 年 4 月 20 日（治験薬投与開始 39 日目）、本試験の治療期間中、被験者のパートナーは選択的中絶をした（パートナーの流産と報告された SAE）。選択的中絶をした時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 38 日間服用していた。

治験責任医師によると、被験者は避妊に失敗し、女性のパートナーが妊娠してしまった。妊娠週数と最終月経から逆算すると妊娠日は治験薬投与開始前であると推定された。選択的中絶の理由は被験者らのプライベートな事情であり、治験薬の使用とは関係がなかった。中絶後、最初の月経期間は 20[redacted] 年 5 月 27 日～6 月 2 日であった。選択的中絶は終結したと判断された。

パートナーの自然流産による治験薬の投与変更はなかった。20[redacted] 年 6 月 2 日（発現から 44 日目）、パートナーの自然流産は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日は 20[redacted] 年 6 月 18 日、最終来院日（Week 14、終了時来院）は 20[redacted] 年 6 月 19 日であった。

最終的評価：治験責任医師はパートナーの自然流産の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。パートナーの自然流産に対し治験薬の投与変更措置はなく、パートナーの自然流産は消失した。

8.3.8.2.3　Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）

8.3.8.2.3.1　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020028361（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	痙攣発作	歯科処置に関連するブレイクスルー発作	[redacted] 20[redacted]/ 292 days	BRV 150mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first PBO and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 2[redacted] 歳、体重 6[redacted].2kg のアジア人女性であった。BMI は 28.2kg/m²であった。病歴は、右卵巣嚢胞（20[redacted] 年 5 月～20[redacted] 年 11 月）、右卵巣奇形腫に対する腹腔鏡下摘出術（20[redacted] 年 11 月）、てんかん（20[redacted] 年 2 月～年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

痙攣発作の発現時の併用薬は、topiramate（20[redacted] 年 1 月 2 日～）であった。

20[redacted] 年 7 月 10 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は PBO 群に割り付けられ、20[redacted] 年 9 月 4 日に治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 12 月 11 日（Week 14）、BRV 50mg/日の投与が開始された。

翌 年 6 月 21 日（治験薬の PBO 投与開始 292 日目、BRV 投与開始 194 日目）、本試験の Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、被験者が歯科処置を受けている間、SAE として痙攣発作が発現し、15 分間持続した。痙攣発作の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 105 日間服用していた。

痙攣発作の後、被験者はぼうっとした目で凝視し、意識を失った。被験者は救急科に紹介され、発作のため入院した。痙攣発作に対する治療薬として diazepam が投与された。

痙攣発作による治験薬の投与変更はなかった。翌 年 6 月 22 日（発現から 2 日目）、痙攣発作は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（非盲検期 Visit 8）は 翌々年7 月 26 日であった。

最終的評価：治験責任医師は痙攣発作の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。痙攣発作に対し治験薬の投与変更措置はなく、痙攣発作は消失した。

8.3.8.2.3.2　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020007535（2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	痙攣発作	痙攣発作	[redacted] 20[redacted]/ 493 days	BRV 150mg/day/ 4 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	溺水	溺水	[redacted] 20[redacted]/ 493 days	BRV 150mg/day/ 4 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	[redacted] 20[redacted]/ 493 days	BRV 150mg/day/ 4 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	呼吸不全	呼吸不全	[redacted] 20[redacted]/ 493 days	BRV 150mg/day/ 4 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=Placebo; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first PBO and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 4[redacted] 歳、体重 7[redacted].4kg のアジア人男性であった。BMI は 28.3kg/m²であった。病歴は、部分発作（焦点性てんかん）（19[redacted] 年～）、てんかん（19[redacted] 年～年月日不明）、扁桃摘出（20[redacted] 年 1 月）、脂腺嚢腫の切除及び生検（20[redacted] 年 7 月）、脂肪肝（20[redacted] 年 3 月～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）であった。

痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全の発現時の併用薬は、phenytoin（20[redacted] 年 1 月 23 日～）であった。

20[redacted] 年 6 月 19 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は PBO 群に割り付けられ、20[redacted] 年 8 月 20 日に治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 11 月 26 日（Week 14）、BRV 50mg/日の投与が開始された。

翌 年 12 月 25 日（治験薬の PBO 投与開始 493 日目、BRV 投与開始 395 日目）、本試験のOpen-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、SAE として痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全が発現した。痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 226 日間服用していた。

翌 年 12 月 25 日、痙攣発作（生命を脅かす事象）が 1 度発現した。被験者は海に転落して溺水し、このため誤嚥性肺炎及び呼吸不全（生命を脅かす事象）を来した。被験者は入院し、気管挿管を受けた。同日、胸部 X 線検査で両肺野に新たな陰影が認められ、下肺野ほど陰影は濃かった。臨床検査の血清中 phenytoin 濃度測定結果は、翌 年 12 月 25 日が 7.67mg/L（基準範囲：10～20mg/L）、翌 年 12 月 26 日が 14.41mg/L であった。翌 年 12 月 26 日、被験者の状態は改善し、気管内チューブは抜管された。痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全に対する治療薬として pantoprazole、amoxicillin with clavulanic acid、atracurium、suxamethonium、paracetamol、fentanyl、

ketamine、propofol、midazolam、chlorhexidine、及び Hartmann's solution（sodium/potassium/calcium/bicarbonate/chloride）が投与された。phenytoin の投与量の推移は、翌 年 12 月 25 日が 70mg（8 時間ごと）、12 月 26 日が 100mg（8 時間ごと）及び 375mg（1 回）、12月 27 日が 150mg（8 時間ごと）及び 300mg（1 回）であった。翌 年 12 月 28 日の胸部 X 線検査では両側下肺野のコンソリデーションが軽減しており、被験者の状態は改善した。翌 年 12 月 28日（発現から 4 日目）、痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全はいずれも消失した。被験者は退院した。治験責任医師は、SAE の痙攣発作を既存症の治療抵抗性の焦点性てんかんによるものと判断した。

翌々年 1 月 3 日、非重篤な AE として 1 度の発作による中等度の頭皮裂傷（1 回目）が発現した。頭皮裂傷（1 回目）に対する治療薬として tetracycline の投与及び破傷風ワクチンの接種が行われた。翌々年 1 月 10 日、頭皮裂傷（1 回目）は消失した。

翌々年 2 月 11 日、非重篤な AE として 1 度の発作による中等度の頭皮裂傷（2 回目）が発現した。翌々年 3 月 31 日、頭皮裂傷（2 回目）は消失した。頭皮裂傷（1 回目及び 2 回目）の因果関係はいずれも治験薬と関連なしと報告された。

痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全による治験薬の投与変更はなかった。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日は 3 年 後 6 月 2 日、最終来院日は 3 年 後 7 月 8 日であった。

最終的評価：治験責任医師は痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全の重症度をいずれも高度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。痙攣発作、溺水、誤嚥性肺炎、及び呼吸不全に対し治験薬の投与変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

8.3.8.2.3.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019027842（頚原性頭痛）、2020008679（浮動性めまい、低ナトリウム血症）（いずれも 2022 年 9 月 14 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	頚原性頭痛	頚原性頭痛	[redacted] 20[redacted]/ 273 days	BRV 200mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	浮動性めまい	低ナトリウム血症による浮動性めまい	[redacted] 20[redacted]/ 512 days	BRV 200mg/day/ 18 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	[redacted] 20[redacted]/ 512 days	BRV 200mg/day/ 18 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV= brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳、体重 6[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 22.1kg/m²であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 6 月～年月日不明）、聴覚障害（20[redacted] 年 8 月～）、上咽頭癌（20[redacted] 年～）、肝転移（20[redacted] 年 4 月～6 月）、肝亜区域切除（S8）（20[redacted] 年 6 月）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年 8 月～）、指変形（20[redacted] 年 5 月～）、高脂血症（20[redacted] 年 10 月～）、低ナトリウム血症（20[redacted] 年 3 月～20[redacted] 年 4 月）、痔核（20[redacted] 年 1 月～）、肺炎（20[redacted] 年 3 月）、慢性腎臓病（20[redacted] 年 4 月～）、脂肪肝（20[redacted] 年 9 月～）、左腎嚢胞（20[redacted] 年 9 月～）、ミクロアルブミン尿（20[redacted] 年 11 月～）、高血圧（20[redacted] 年 3 月～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

頚原性頭痛、浮動性めまい及び低ナトリウム血症（いずれも SAE）の発現時の併用薬は、folic acid（20[redacted] 年 4 月 10 日～）、calcium carbonate with vitamin D（20[redacted] 年 3 月 13 日～）、carbamazepine（20[redacted] 年 4 月 12 日～）、perampanel（20[redacted] 年 8 月 10 日～）、losartan（20[redacted] 年 4 月 24 日～）、levothyroxine（20[redacted] 年 8 月 24 日～）であった。頚原性頭痛の発現時、上記以外の併用薬に chlorphenamine（20[redacted] 年 6 月 12 日～7 月 12 日）、omeprazole（20[redacted] 年 6 月 12 日～7 月 17 日）、diclofenac sodium（20[redacted] 年 6 月 17 日～7 月 17 日）、ketoprofen（20[redacted] 年 6 月 17 日～7 月 20 日）、orphenadrine with paracetamol（20[redacted] 年 6 月 17 日～7 月 20 日）があった。

20[redacted] 年 5 月 15 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 9 月 24 日に治験薬の初回投与を受けた。

翌 年 6 月 23 日（治験薬投与開始 273 日目）、本試験の Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、SAE として頚原性頭痛が発現した。頚原性頭痛の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を 13 日間服用していた。

翌 年 6 月 23 日、被験者は頚椎症による頚原性頭痛を発現し、入院した。頚原性頭痛に対して baclofen、頚部痛に対して paracetamol、めまい感に対して betahistine が投与された。

頚原性頭痛による治験薬の投与変更はなかった。翌 年 6 月 24 日（発現から 2 日目）、頚原性頭痛は消失した。

翌々 年 2 月 17 日（治験薬投与開始 512 日目）、本試験の Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、SAE として浮動性めまい及び低ナトリウム血症が発現した。浮動性めまい及び低ナトリウム血症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 81 日間服用していた。

翌々 年 2 月 17 日、被験者は救急科を受診し、一日中持続する浮動性めまいを訴えた。臨床検査で血清ナトリウム値 124mmol/L（基準範囲：136～146mmol/L）が認められ、被験者は低ナトリウム血症の診断を受けた。被験者は入院し、対症療法を受けた。翌々 年 2 月 19 日の血清ナトリウム値は 123mmol/L であり、被験者は同日に退院した。翌々 年 2 月 20 日、被験者はナトリウムの錠剤をもらうために他院の救急科を受診した。ナトリウム値は 123mmol/L であり、水分制限下で無症状ではあったが被験者は入院した。翌々 年 2 月 21 日の血中ナトリウム値は 124mmol/L であった。浮動性めまい及び低ナトリウム血症に対する治療薬として dextrose 及び sodium chloride が投与された。ナトリウム値は 126mmol/L に上昇し、翌々 年 2 月 22 日に被験者は退院した。

浮動性めまい及び低ナトリウム血症による治験薬の投与変更はなかった。翌々 年 3 月 5 日（発現から 18 日目）、浮動性めまい及び低ナトリウム血症は消失した。

翌々 年 3 月 6 日、被験者の血清ナトリウム値は正常値に回復した（140mmol/L）。翌々 年 3 月 18 日、被験者は内分泌科専門医の診察を受けた。

被験者は、治験薬の効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与日及び最終来院日（非盲検減量期間）は 翌々 年 10 月 30 日であった。

最終的評価：治験責任医師は頚原性頭痛（中等度）、浮動性めまい（中等度）及び低ナトリウム血症（軽度）の因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。頚原性頭痛、浮動性めまい及び低ナトリウム血症に対し治験薬の投与変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

8.3.8.2.3.4　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2023056989（2024 年 2 月 28 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳振盪	脳振盪	[redacted] 20[redacted]/ 591 days	BRV 100mg/day/ 4 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 4[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 19.9kg/m²であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 9 月～年月日不明）、血栓性痔核（内外痔核）（20[redacted] 年 4 月）、痔核手術（20[redacted] 年 4 月）、肝炎ウイルスキャリアー（非活動性 B 型肝炎ウイルス感染症）（20[redacted] 年 8 月～）、強迫性障害（20[redacted] 年 10 月～2017 年 1 月）、手骨折（右手中手骨の閉鎖骨折）（20[redacted] 年 11 月～20[redacted] 年 12 月）、右中手骨の K ワイヤーを用いた観血的整復による内固定術（20[redacted] 年 11 月）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（phenytoin の副作用による）（20[redacted] 年 12 月～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

脳震盪の発現時の併用薬は、valproate（20[redacted] 年 11 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 7 日、20[redacted] 年 10 月 8 日～年月日不明）、phenytoin（20[redacted] 年 1 月 30 日～20[redacted] 年 9 月 28 日、20[redacted] 年 9 月 29 日～年月日不明）、risperidone（20[redacted] 年 11 月 6 日～20[redacted] 年 2 月 26 日、20[redacted] 年 2 月 27 日～年月日不明）及び trihexyphenidyl（20[redacted] 年 11 月 6 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、翌 年 2 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。

翌々 年 9 月 26 日（治験薬投与開始 591 日目）、本試験の Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、SAE として脳震盪が発現した。脳震盪の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 493 日間服用していた。

翌々 年 9 月 26 日、被験者はバイク乗車中に脳震盪を起こし、入院した。同日の臨床検査の結果は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 34U/L（基準範囲：12～32U/L）、血中クレアチンホスホキナーゼ 205U/L（基準範囲：25～200U/L）、血中乳酸 23.8（単位および基準範囲は報告さ

れていない）であった。入院中、valproate、phenytoin、ranitidine、chloramphenicol、trihexyphenidyl、risperidone を投与された。翌々 年 9 月 28 日、被験者の状態は改善し、退院した。

脳震盪による治験薬の投与変更はなかった。翌々 年 9 月 29 日（発現から 4 日目）、脳震盪は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（早期中止来院）は 3 年 後 6 月 15 日であった。

最終的評価：治験責任医師は脳震盪の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。脳震盪に対し治験薬の投与変更措置はなく、脳震盪は消失した。

8.3.8.2.3.5 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2023056995（2024 年 2 月 28 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳震盪	脳震盪	[redacted] 20[redacted] / 286 days	BRV 150mg/day/ 3 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 5.1, Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳、体重 5[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 20.6kg/m²であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年～年月日不明）及び便秘（20[redacted] 年 10 月～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted] 歳の時であった。これまで確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、二次的に全般化する部分発作（IC 型）であった。

脳震盪の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 12 日～年月日不明）、valproate（20[redacted] 年 1 月 12 日～年月日不明）及び sennoside A+B（20[redacted] 年 8 月 3 日～20[redacted] 年 9 月 2 日）であった。

20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は PBO 群に割り付けられ、20[redacted] 年 11 月 11 日に治験薬の初回投与を受けた。翌 年 2 月 17 日（Week 14）、BRV 50mg/日の投与が開始された。

翌 年 8 月 22 日（治験薬の PBO 投与開始 286 日目、BRV 投与開始 188 日目）、本試験の Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に、SAE として脳震盪が発現した。脳震盪の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 19 日間服用していた。

脳震盪の発現日と同日（翌 年 8 月 22 日）、非重篤な AE として低ナトリウム血症が発現した。低ナトリウム血症は 翌 年 8 月 23 日に消失し、因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 8 月 22 日、被験者は自宅で発作を起こし転倒した。同日、脳震盪を発現し、24 時間経過観察のため入院した。被験者は治療として clobazam を投与された。被験者には脳震盪の危険因子はなく、てんかんの結果と考えられた。同日（翌 年 8 月 22 日）の臨床検査の結果は、血中尿素

4.2mg/dL（基準範囲：6～20mg/dL）、血中クレアチニン 0.41mg/dL（基準範囲：0.51～0.95mg/dL）、血中カルシウム 8.3mg/dL（基準範囲：8.6～10.2mg/dL）、ヘモグロビン 9.4g/dL（基準範囲：12.0～14.3g/dL）、血中ナトリウム 125mEq/L（基準範囲：36～145mEq/L）、好酸球 0%（基準範囲：0.7%～9.2%）、単球 12%（基準範囲：3.4%～9.8%）、好中球 41%（基準範囲：43.7%～70.9%）、平均血小板 8（基準範囲：8.7～12.5；単位は報告されていない）、平均赤血球ヘモグロビン量 20.9pg（基準範囲：25.2～32pg）、平均赤血球容積 63fL（基準範囲：80～97.8fL）、プロトロンビン時間国際標準比 0.99、血中ビリルビン 0.2mg/dL（基準範囲：0.3～1.2mg/dL）、推算糸球体濾過量 134.28mL/分/1.73m^2、治療薬物モニタリングでは carbamazepine 11.34µg/mL 及び valproic acid 71.28µg/mL（基準範囲報告なし）であった。翌 年 8 月 23 日、血中ナトリウムは 128mEq/L（基準範囲：136～145mEq/L）、血中重炭酸塩は 18.1mEq/L（基準範囲：23～30mEq/L）、血中クロールは 93mEq/L（基準範囲：98～106mEq/L）であった。翌 年 8 月 24 日、被験者の状態は改善し、退院した。

脳震盪による治験薬の投与変更はなかった。翌 年 8 月 24 日（発現から 3 日目）、脳震盪は消失した。

被験者は、本試験を完了した。BRV の最終投与日及び最終来院日（早期中止来院）は 翌々 年 1 月 18 日であった。

最終的評価：治験責任医師は脳震盪の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。脳震盪に対し治験薬の投与変更措置はなく、脳震盪は消失した。