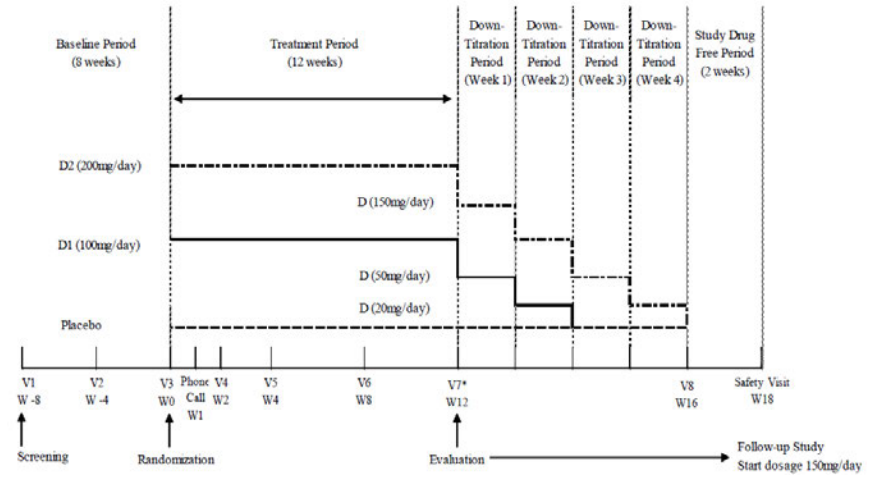
8.4　N01358 試験［部分発作を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.4：評価資料）

8.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.4-1 に示した。

表 8.4-1　試験方法の概略：N01358 試験

項目	内容
標題	部分発作を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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成人てんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）100mg/日又は 200mg/日を併用療法として投与した時の有効性をプラセボ（PBO）投与と比較する 副次目的： · BRV の安全性及び忍容性を評価する 探索的目的： · 健康に関連する生活の質に対する BRV の有効性を評価する · 患者報告による健康状態のデータを収集する · 直接的な医療資源の利用状況を探索する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  EDV=Early Discontinuation Visit; D=dose; V=visit; W=week * Subjects with an EDV at any time during the Treatment Period should have proceeded through the 4-week Down-Titration Period and 2-week Study Drug-Free Period. Data source: Figure 3-1 被験者は、8 週間の観察期間に試験開始前の AED の用法・用量を維持し、患者日誌を継続して記録した。観察期間終了後、12 週間の二重盲検の治療期間に移行した。被験者を国、レベチラセタム（LEV）の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）及び試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）を層別因子とし、BRV 100mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。増量期間は設定しなかった。治療期間中、BRV 又は PBO を 1 日 2 回経口投与（均等投与）した。

項目	内容
試験方法（続き）	国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）、試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）を組み合わせた各層で、投与群間のバランスを確保した。治療期間終了後、被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加可能であった。長期継続投与試験（N01379 試験）への参加を選択しなかった被験者は、4 週間の減量期間に移行し、その後、2 週間の後観察期間に移行した。なお、LEV を併用中の患者は本試験に参加できなかった。 Visit 3 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。また、Visit 1、3、5 及び 7、並びに中止来院時に併用 AED（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：無作為化例数として 720 例（各投与群 240 例） ・ スクリーニング例数：1045 例 ・ 無作為化例数：768 例（PBO 群 263 例、BRV 100mg/日群 254 例、BRV 200mg/日群 251 例） ・ Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：760 例（PBO 群 259 例、BRV 100mg/日群 252 例、BRV 200mg/日群 249 例） ・ 安全性解析対象集団（SS）：764 例（PBO 群 261 例、BRV 100mg/日群 253 例、BRV 200mg/日群 250 例） ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：714 例（PBO 群 245 例、BRV 100mg/日群 232 例、BRV 200mg/日群 237 例）
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 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）による分類で焦点性てんかん又はてんかん症候群に分類された患者 3) 過去 5 年間に焦点性てんかんに一致する脳波（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 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作（Type I）（焦点性てんかん発作を含む）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（観察期間の開始時点）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（迷走神経刺激療法も併用可能とし、併用 AED としてカウントされた） 主な除外基準： 1) 単純部分発作（ILAE 分類：Type IA）の運動徴候を呈さない発作のみの患者 2) LEV を併用中の患者 3) Visit 1 の 90 日間前以内に LEV を使用した患者 4) 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 5) 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
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 10mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]）；ブリスター包装 25mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 50mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		対照薬： PBO 10mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 25mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 50mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ブリスター包装 投与量及び投与方法： 12 週間の治療期間中、被験者に BRV 100mg/日、200mg/日又は PBO のいずれかを朝夕 2 回、1 回あたりの用量が 2 等分となるように経口投与した。 試験を中止した被験者及び治療期間終了時（Visit 7）に長期継続投与試験（N01379 試験）への参加を選択しなかった被験者は、4 週間の減量期間に移行した。治療期間に BRV 100mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 50mg/日、2 週目に 20mg/日に減量し、3～4 週目は PBO 投与に切り替えた。BRV 200mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 150mg/日、2 週目に 100mg/日、3 週目に 50mg/日、4 週目に 20mg/日に減量した。長期継続投与試験（N01379 試験）へ参加した被験者は BRV 150mg/日の投与を開始した。
試験期間		最長 26 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
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（Type I）回数 米国での主要評価項目の評価は、共分散分析（ANCOVA）に基づく治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO に対する減少率であった。欧州連合（EU）での主要評価項目の評価は、治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率に基づく 50%レスポンダーレートであった。 副次評価項目： · 治療期間の部分発作（Type I）回数の観察期間からの減少率 · 治療期間の部分発作（Type I）回数減少率のカテゴリー別被験者割合 · 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型） · 治療期間のすべての発作回数（Type I、II 及び III のすべての発作型） · 治療期間の部分発作（Type I）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 他の評価項目： · ベースラインから治療期間の最終評価時までの QOLIE-31-P スコアの変化 · ベースラインから治療期間の最終評価時までの不安及びうつのスクリーニング尺度の変化 · 治療期間の最終評価時の患者による全般的評価尺度（P-GES） · 治療期間の最終評価時の医師による全般的評価尺度（I-GES） · 治療期間の入院日数、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、医療処置 · ベースラインから治療期間の最終評価時までの社会的データ（運転免許証、雇用状況）の変化
	薬物動態（PK）	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 併用 AED（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 · 身体所見 · 心電図（ECG） · 体重 · 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。 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 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、観察期間後に患者日誌のデータを 1 日以上有するすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、有効性の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認められなかったすべての被験者 有効性： 主要評価項目は治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数とし、米国での主要評価項目の評価は、ANCOVA に基づく治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO に対する減少率であった。EU での主要評価項目の評価は、治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率に基づく 50%レスポンダーレートであった。 全体の第 1 種の過誤確率を Hochberg の手順に基づき制御して、BRV 投与群（BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群）と PBO 群の比較の統計学的検定を実施した。Hochberg の手順では、BRV 投与群と PBO 群の検定の順序を事前に規定する必要はない。BRV 投与群と PBO 群の比較では、Hochberg の手順を適応し、最初に大きい方の p 値を持つ BRV 投与群を有意水準 0.05 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。有意水準 0.05 で大きい方の p 値が統計学的に有意でなかった場合は、Hochberg の手順を適応し、小さい方の p 値を有意水準 0.025 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、小さい方の p 値を持つ BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。小さい方の p 値が有意水準 0.025 で統計学的に有意でなかった場合は、BRV のいずれの投与群も PBO 群との間に統計学的な有意差はなく、有効性が肯定されないとした。 米国では、EU の主要評価項目を副次評価項目として、Hochberg の手順を適用せずに名目上の有意水準 0.05 で検定した。同様に、EU では、米国の主要評価項目を副次評価項目として、Hochberg の手順を適用せずに名目上の有意水準 0.050 で検定した。 すべての補助的及び副次的解析は、名目上の両側有意水準 0.05 で解析した。特に記載がない場合は、ITT 解析対象集団を対象に、すべての有効性を解析した。 米国では、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]）について、投与群、併合した国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）と試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の部分発作回数の対数変換値を連続共変量とした ANCOVA で解析した。投与群の統計学的な比較は ANCOVA モデルを用いて対数変換スケールで BRV 投与群と PBO 群を比較した。 Hochberg の多重比較手順で統計学的な有意差を評価した。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 を比較するための両側 95%信頼区間（CI）も ANCOVA モデルで算出した。得られた CI を逆対数変換し、PBO 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。 EU での主要評価項目の評価は、治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率に基づく 50%レスポンダーレートで、部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者を、治療期間を完了したか否かに関わらず、レスポンダーと定義した。50%レスポンダーレートについて、投与群、併合した国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）と試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の部分発作回数の対数変換値を連続共変量とした Logistic 回帰モデルで解析した。 オッズ比及び対応する Wald 法による両側 95% CI を算出した。Hochberg の多重比較手順で、主要評価項目の統計学的な有意差を評価した。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。 米国及び EU の主要評価項目は、いずれも地域及び LEV の使用状況で部分集団解析をした。これらの部分集団の検討の統計学的モデルには、投与群及び観察期間の部分発作回数の対数変換値を含めた。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： SS を対象に BRV 投与群別に血漿中 BRV 濃度の要約統計量を算出した。PK／薬力学モデリング又は母集団薬物動態の解析結果を別途報告した。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）について、すべての TEAE、重症度が高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、特に注目すべき TEAE を要約した。重篤な有害事象（SAE）及び死亡を一覧に示した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に重要と考えられる異常値、身体所見の異常所見、並びに ECG の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	208 名
治験実施医療機関	208 医療機関（27 ヵ国及び米国領プエルトリコ）
公表文献	なし
治験実施期間	2010 年 12 月～2014 年 5 月

8.4.2 被験者の構成

8.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 8.4-2 に示した。

1045 例がスクリーニングされ、277 例がスクリーニング脱落となった。主なスクリーニング脱落の理由はスクリーニング不適格（222 例）であった（N01358 試験 CSR Table 1.1）。適格と判断された 768 例が BRV 100mg/日群、BRV 200mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられた。768 例のうち 696 例（90.6%）が試験を完了した。治療期間に試験を中止した被験者数は少なく［72 例（9.4%）］、主な中止理由は AE［BRV 100mg/日群 21 例（8.3%）、BRV 200mg/日群 17 例（6.8%）、PBO 群 10 例（3.8%）］であった。

日本人被験者は 9 例がスクリーニングされ、2 例がスクリーニング脱落となった。スクリーニング脱落の理由は、いずれもスクリーニング不適格であった。適格と判断された 7 例が BRV 100mg/日群（2 例）、BRV 200mg/日群（1 例）、PBO 群（4 例）に無作為に割り付けられた。7 例は、いずれも試験を完了した（N01358 試験 CSR Listing 1.1、Listing 1.2）。

表 8.4-2 被験者の内訳

	PBO N=263 n (%)	BRV 100mg/day N=254 n (%)	BRV 200mg/day N=251 n (%)	All subjects N=768 n (%)
Completed study	246 (93.5)	225 (88.6)	225 (89.6)	696 (90.6)
Discontinued study	17 (6.5)	29 (11.4)	26 (10.4)	72 (9.4)
Reason for discontinuation				
Adverse event	10 (3.8)	21 (8.3)	17 (6.8)	48 (6.3)
Lack of efficacy	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
Protocol violation	0	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.5)
Lost to follow up	0	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.5)
Consent withdrawn	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	8 (1.0)
Other	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (0.8)
Completed Treatment Period	246 (93.5)	225 (88.6)	225 (89.6)	696 (90.6)
Planned to enter LTFU study	237 (90.1)	219 (86.2)	220 (87.6)	676 (88.0)
Did not plan to enter LTFU and entered Down-Titration	9 (3.4)	6 (2.4)	5 (2.0)	20 (2.6)
Enrollment percentage from [a]				
North America	62 (23.6)	65 (25.6)	61 (24.3)	188 (24.5)
European Union	129 (49.0)	120 (47.2)	126 (50.2)	375 (48.8)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; PP=Per-Protocol
Note: Percentages were relative to the number of randomized subjects.
Note: The Safety Population consisted of randomized subjects who received at least 1 dose of study drug. The ITT Population consisted of randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 post-Baseline seizure diary day. The PP Population consisted of all subjects in the ITT Population who did not have an important protocol deviation impacting the primary efficacy variable.
Note: A subject was a completer of the study if this subject completed the full extent of the study as defined in the protocol. For subjects who did not enter the LTFU study, if they only completed treatment but did not have Safety Follow-up Visit or phone contact, they were not considered study completers.
a Not all regions in the study are presented; therefore, the percentages of subjects do not add up to 100%.
Data source: Table 1.2

解析対象集団の内訳を表 8.4-3 に示した。

764 例が SS に含まれた。SS のうち 4 例で観察期間後に患者日誌のデータが 1 日も得られなかったため、ITT 解析対象集団から除外された。760 例が ITT 解析対象集団に含まれた。PPS には 714 例が含まれた。

日本人被験者は 7 例が SS、ITT 解析対象集団及び PPS に含まれた（N01358 試験 CSR Listing 1.4）。

表 8.4-3 解析対象集団の内訳

	PBO N=263 n (%)	BRV 100mg/day N=254 n (%)	BRV 200mg/day N=251 n (%)	All subjects N=768 n (%)
Safety Population	261 (99.2)	253 (99.6)	250 (99.6)	764 (99.5)
ITT Population	259 (98.5)	252 (99.2)	249 (99.2)	760 (99.0)
PP Population	245 (93.2)	232 (91.3)	237 (94.4)	714 (93.0)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; PP=Per-Protocol
Note: Percentages were relative to the number of randomized subjects.
Note: The Safety Population consisted of randomized subject who received at least 1 dose of study drug. The ITT Population consisted of randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 post-Baseline seizure diary day. The PP Population consisted of all subjects in the ITT Population who did not have an important protocol deviation impacting the primary efficacy variable.
Data source: Table 1.2

8.4.3 被験者背景

8.4.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 8.4-4 に示した。

全体の年齢の平均値（範囲）は 39.5 歳（16～80 歳）であり、各投与群で同程度であった。男性が 368 例（48.2%）、女性が 396 例（51.8%）で、同程度の割合であった。ほとんどが白人（72.4%）であった。体重、身長及び BMI はすべての投与群で同様であった。

日本人被験者の年齢の範囲は 21～53 歳であり、男性が 4 例、女性が 3 例であった。体重の範囲は 53.0～121.0kg、身長の範囲は 163～174cm、BMI の範囲は 19.6～40.2kg/m^2 であった（N01358 試験 CSR Listing 4.1.2）。

表 8.4-4 人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Descriptive statistic	PBO N=261	BRV 100mg/day N=253	BRV 200mg/day N=250	All subjects N=764
Age (years)	n	261	253	250	764
	Mean (SD)	39.8 (12.5)	39.1 (13.4)	39.8 (12.8)	39.5 (12.9)
	Min, Max	16, 77	16, 80	16, 73	16, 80
Age category (years)					
<17	n (%)	3 (1.1)	2 (0.8)	3 (1.2)	8 (1.0)
≥17 to <65	n (%)	253 (96.9)	240 (94.9)	241 (96.4)	734 (96.1)
≥65	n (%)	5 (1.9)	11 (4.3)	6 (2.4)	22 (2.9)
Gender					
Male	n (%)	133 (51.0)	102 (40.3)	133 (53.2)	368 (48.2)
Female	n (%)	128 (49.0)	151 (59.7)	117 (46.8)	396 (51.8)
Overall racial group					
White	n (%)	189 (72.4)	182 (71.9)	182 (72.8)	553 (72.4)
Black	n (%)	11 (4.2)	8 (3.2)	7 (2.8)	26 (3.4)
Asian	n (%)	32 (12.3)	32 (12.6)	29 (11.6)	93 (12.2)
Other	n (%)	26 (10.0)	29 (11.5)	29 (11.6)	84 (11.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	n (%)	40 (15.3)	40 (15.8)	36 (14.4)	116 (15.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	217 (83.1)	210 (83.0)	210 (84.0)	637 (83.4)
Weight (kg)	n	261	253	249	763
	Mean (SD)	76.1 (20.0)	74.1 (16.8)	75.4 (19.0)	75.2 (18.7)
	Median	74.0	74.0	72.0	73.6
	Min, Max	42, 158	40, 145	42, 176	40, 176
Height (cm)	n	258	250	249	757
	Mean (SD)	168.3 (10.0)	166.6 (9.8)	168.7 (9.9)	167.9 (9.9)
	Median	168.0	165.3	168.0	167.1
	Min, Max	141, 198	138, 192	142, 203	138, 203

Characteristic	Descriptive statistic	PBO N=261	BRV 100mg/day N=253	BRV 200mg/day N=250	All subjects N=764
BMI (kg/m^2)	n	258	250	248	756
	Mean (SD)	26.7 (5.7)	26.7 (5.7)	26.4 (6.0)	26.6 (5.8)
	Median	25.8	25.8	24.9	25.6
	Min, Max	15, 51	15, 51	16, 52	15, 52
BMI category (kg/m^2)					
<18.5	n (%)	5 (1.9)	6 (2.4)	5 (2.0)	16 (2.1)
≥18.5 to <25	n (%)	112 (42.9)	102 (40.3)	120 (48.0)	334 (43.7)
≥25 to <30	n (%)	77 (29.5)	80 (31.6)	72 (28.8)	229 (30.0)
≥30 to <40	n (%)	56 (21.5)	54 (21.3)	42 (16.8)	152 (19.9)
≥40	n (%)	8 (3.1)	8 (3.2)	9 (3.6)	25 (3.3)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: Per the French National Data Protection Commission, racial group, ethnicity, and racial subgroup were not collected for subjects enrolled in France.
Data source: Table 3.1

8.4.3.2　疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 8.4-5 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。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 22.8 年（0～69 年）であり、発症年齢の平均値（範囲）は 17.3 歳（0～72 歳）であった。全体で生涯の 57.3%（平均値）をてんかんに罹患していた。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者の割合は、5.1%であった。

すべての被験者が部分発作を有しており、てんかんの疾患特性はすべての投与群でおおむね同様であった。全体で 85.4%の被験者が複雑部分発作、58.3%の被験者が二次性全般化発作、46.7%の被験者が単純部分発作を有していた。全般発作（5.9%）、群発発作（3.9%）及び分類不能のてんかん発作（0.4%）を有していた被験者の割合は 10%未満であった。

無作為化時点での日本人被験者のてんかん罹病期間の範囲は 2.8～37.6 年であり、発症年齢の範囲は 1.6～51.1 歳であった。生涯の 5.1%～96.0%をてんかんに罹患していた。てんかん重積状態の既往歴を有する日本人被験者はいなかった（N01358 試験 CSR Listing 4.3.5）。

すべての日本人被験者が部分発作を有しており、5 例が複雑部分発作、4 例が単純部分発作、4 例が二次性全般化発作を有していた。全般発作を有していた日本人被験者はいなかった。すべての日本人被験者のてんかん症候群分類は、局在関連性てんかん及び症候群の症候性であった（N01358 試験 CSR Listing 4.3.2、Listing 4.3.3）。

表 8.4-5　てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）

Baseline characteristic	Descriptive statistic	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249	All subjects N=760
History of epilepsy					
Epilepsy duration (years) [a]	n	259	252	249	760
	Mean (SD)	22.7 (13.3)	22.2 (13.3)	23.4 (14.6)	22.8 (13.7)
	Median	20.8	20.7	21.9	20.9
	Min, Max	1, 62	0, 61	0, 69	0, 69
Age at time of first seizure (years)	n	259	252	249	760
	Mean (SD)	17.5 (13.4)	17.4 (13.9)	16.8 (13.5)	17.3 (13.6)
	Median	13.7	14.6	13.9	14.0
	Min, Max	0, 58	0, 65	0, 72	0, 72

Baseline characteristic	Descriptive statistic	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249	All subjects N=760
Percent of life with epilepsy[a]	n	259	252	249	760
	Mean (SD)	57.1 (27.8)	56.7 (27.3)	58.0 (28.9)	57.3 (28.0)
	Median	61.9	60.1	62.7	61.6
	Min, Max	2, 100	0, 100	1, 100	0, 100
History of status epilepticus	n (%)	12 (4.6)	7 (2.8)	20 (8.0)	39 (5.1)
History of withdrawal seizures	n (%)	15 (5.8)	10 (4.0)	18 (7.2)	43 (5.7)
Epileptic seizure profile [b] (type)					
Partial-onset seizures (I)	n (%)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
Simple partial (IA)	n (%)	131 (50.6)	112 (44.4)	112 (45.0)	355 (46.7)
Complex partial (IB)	n (%)	213 (82.2)	216 (85.7)	220 (88.4)	649 (85.4)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	146 (56.4)	145 (57.5)	152 (61.0)	443 (58.3)
Generalized seizures (II)	n (%)	12 (4.6)	19 (7.5)	14 (5.6)	45 (5.9)
Absence (IIA)	n (%)	2 (0.8)	4 (1.6)	0	6 (0.8)
Myoclonic (IIB)	n (%)	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Clonic (IIC)	n (%)	3 (1.2)	0	0	3 (0.4)
Tonic (IID)	n (%)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.4)
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	8 (3.1)	17 (6.7)	11 (4.4)	36 (4.7)
Atonic (IIF)	n (%)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Unclassifiable (III)	n (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Clusters (IV) [c]	n (%)	7 (2.7)	9 (3.6)	14 (5.6)	30 (3.9)
Classification of epileptic syndrome					
Localization-related	n (%)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
Idiopathic	n (%)	29 (11.2)	48 (19.0)	37 (14.9)	114 (15.0)
Symptomatic	n (%)	130 (50.2)	116 (46.0)	132 (53.0)	378 (49.7)
Cryptogenic	n (%)	100 (38.6)	88 (34.9)	80 (32.1)	268 (35.3)
Generalized	n (%)	6 (2.3)	11 (4.4)	2 (0.8)	19 (2.5)
Undetermined	n (%)	4 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	8 (1.1)
With both generalized and focal seizures	n (%)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (0.8)
Without unequivocal generalized or focal features	n (%)	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)
Special syndromes	n (%)	0	0	0	0
Situation-related epilepsies	n (%)	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
a Relative to date of first seizure.
b Seizures experienced at any time prior to study entry were summarized.
c Clusters (IV) include all seizure types.
Data sources: Table 5.2, Table 5.3, and Table 5.5

8.4.3.3 併用抗てんかん薬

試験参加時に全体で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）を表 8.4-6 に示した。

試験参加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、カルバマゼピン（37.2%）、ラモトリギン（25.9%）及びバルプロ酸（21.8%）であった。試験参加時に AED を併用していた被験者数は、すべての投与群で同程度であった。

日本人被験者で最も多く併用された AED は、カルバマゼピン（7 例中 6 例）で、次いでトピラマート、バルプロ酸及びラモトリギン（7 例中各 2 例）であった（N01358 試験 CSR Listing 4.4.2）。

表 8.4-6 試験参加時に全体で 5%以上の被験者に投与された AED（ITT 解析対象集団）

WHO-DRL (Version Jun 2012) preferred drug name	PBO N=259 n (%)	BRV 100mg/day N=252 n (%)	BRV 200mg/day N=249 n (%)	All subjects N=760 n (%)
At least 1 AED medication	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
Carbamazepine	96 (37.1)	94 (37.3)	93 (37.3)	283 (37.2)
Lamotrigine	67 (25.9)	69 (27.4)	61 (24.5)	197 (25.9)
Valproate	60 (23.2)	58 (23.0)	48 (19.3)	166 (21.8)
Oxcarbazepine	32 (12.4)	38 (15.1)	50 (20.1)	120 (15.8)
Topiramate	48 (18.5)	38 (15.1)	28 (11.2)	114 (15.0)
Lacosamide	36 (13.9)	34 (13.5)	38 (15.3)	108 (14.2)
Phenytoin	23 (8.9)	22 (8.7)	20 (8.0)	65 (8.6)
Zonisamide	16 (6.2)	14 (5.6)	19 (7.6)	49 (6.4)
Phenobarbital	10 (3.9)	17 (6.7)	12 (4.8)	39 (5.1)
Clobazam	13 (5.0)	11 (4.4)	14 (5.6)	38 (5.0)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; WHO-DRL=World Health Organization Drug Reference List
Note: Only AEDs ongoing at the time of study entry were summarized.
Note: Antiepileptic drug evaluation result of concomitant benzodiazepine from the data review meetings was reflected in this output.
Note: Preferred drug names relating to the same medication were collapsed for this summary.
Data source: Table 6.6

8.4.4 有効性

8.4.4.1 主要評価項目の評価（米国）

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（ITT 解析対象集団）を表 8.4-7 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 100mg/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<0.001、ANCOVA）。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 100mg/日群（22.8%）と BRV 200mg/日群（23.2%）で同程度であり、用量反応性は認められなかった。

表 8.4-7 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（ITT 解析対象集団）

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

ANCOVA=analysis of covariance; AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; LS=least square; 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: Parametric effect estimates and treatment group comparisons were based on an ANCOVA with log-transformed (log[x+1]) Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
a p-values were not adjusted for multiplicity.
b Multiplicity-adjusted p-values were based on a Hochberg multiple comparison procedure.
Data source: Table 8.2

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 100mg/日群（23.1%）と BRV 200mg/日群（22.0%）で同程度であった。BRV 100mg/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<0.001、ANCOVA）（N01358 試験 CSR Table 8.2.1）。

LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）別の部分集団解析の結果は、主要解析結果と一貫していた。LEV の使用歴なしの被験者の PBO 群に対する減少率は、BRV 100mg/日群が 29.5%、BRV 200mg/日群が 27.1%、LEV の使用歴ありの被験者の PBO 群に対する減少率は、BRV 100mg/日群が 15.8%、BRV 200mg/日群が 19.4%であった（N01358 試験 CSR Table 8.2.4）。LEV の使用状況に関わらず BRV 投与群で治療期間の 28 日あたりの部分発作回数に臨床的に意味のある改善が認められ、LEV の使用歴なしの被験者でより大きな改善が認められた。

試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）別の部分集団解析の結果では、AED の剤数に関わらず BRV 投与群で治療期間の 28 日あたりの部分発作回数に臨床的に意味のある減少が認められた。

地域別の部分集団解析の結果では、北米で部分発作回数の減少率に用量反応性の傾向がみられた。また、BRV 100mg/日群では、すべての地域で PBO 群よりも臨床的に意味のある減少が認められた。一方、BRV 200mg/日群では、西欧及び EU の PBO 群に対する減少率が顕著に低かった（それぞれ 2.6%及び 7.2%）（N01358 試験 CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.2）。

8.4.4.2　主要評価項目の評価（欧州連合）

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）を表 8.4-8 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（21.6%）よりも BRV 100mg/日群（38.9%）及び BRV 200mg/日群（37.8%）で高かった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV 100mg/日群が 2.39、BRV 200mg/日群が 2.19 であり、いずれも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められたが（各 p<0.001、Logistic 回帰分析）、用量反応性は認められなかった。

日本人被験者で、治療期間の部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者は 7 例中 2 例であり、いずれも BRV 100mg/日群であった（N01358 試験 CSR Listing 6.1）。

表 8.4-8　治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Number of subject analyzed	259	252	249
Responders, n (%)	56 (21.6)	98 (38.9)	94 (37.8)
Nonresponders, n (%)	203 (78.4)	154 (61.1)	155 (62.2)
Odds ratio (BRV vs PBO)	—	2.39	2.19
95% CI (LL, UL)	—	(1.6, 3.6)	(1.5, 3.3)
p-value [a]	—	<0.001*	<0.001*
p-value [b]	—	<0.001*	<0.001*

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-treat; 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: Odds ratios and treatment group comparisons were based on a logistic regression model with an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.

a p-values were not adjusted for multiplicity.

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

Data source: Table 8.3

PPS を対象と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（22.0%）よりも BRV 100mg/日群（39.7%）及び BRV 200mg/日群（38.0%）で高かった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV 100mg/日群が 2.40、BRV 200mg/日群が 2.16 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（各 p<0.001、Logistic 回帰分析）（N01358 試験 CSR Table 8.3.1）。

LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）別の部分集団解析の結果は、主要解析結果と一貫していた。50%レスポンダーレートの PBO 群に対するオッズ比は、LEV の使用歴なしの被験者では BRV 100mg/日群が 2.70、BRV 200mg/日群が 2.12、LEV の使用歴ありの被験者では BRV 100mg/日群が 2.04、BRV 200mg/日群が 2.22 であった（N01358 試験 CSR Table 8.3.4）。

試験参加前に中止したが過去に使用した AED の剤数（2 剤以下、2 剤超）別の部分集団解析の結果では、AED の剤数に関わらず PBO 群よりも BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群の 50%レスポンダーレートが高かった（N01358 試験 CSR Table 8.3.5）。

地域別の部分集団解析の結果では、50%レスポンダーレートは、BRV 200mg/日群の東欧及び EU が PBO 群よりもわずかに高かった（PBO 群に対するオッズ比はそれぞれ 1.17 及び 1.26）（N01358 試験 CSR Table 8.3.3.1、Table 8.3.3.2）。なお、地域差が認められたものの、本試験は部分集団解析で統計学的な有意差を検出できるようにはなっていないことに注意が必要である。

8.4.4.3 副次評価項目

8.4.4.3.1 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（ITT 解析対象集団）を表 8.4-9 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の中央値は、PBO 群（17.6%）よりも BRV 100mg/日群（37.2%）及び BRV 200mg/日群（35.6%）で高かった。BRV 100mg/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が（各 p<0.001、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）、用量反応性は認められなかった。

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は、BRV 100mg/日群（2 例）で 55.5%及び 75.2%、BRV 200mg/日群（1 例）で 38.7%、PBO 群（4 例）で−38.8%～20.6%（範囲）であった（N01358 試験 CSR Listing 6.1）。

表 8.4-9 治療期間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）

	Statistic	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Summary statistics	n	259	252	249
	Median	17.6	37.2	35.6
	Q1, Q3	−8.3, 46.0	0.1, 69.4	4.8, 66.2
Treatment comparison vs PBO				
Median difference vs PBO	—	—	15.8	18.1
95% CI (LL, UL)	—	—	(7.6, 24.2)	(10.4, 26.4)
p-value	—	—	<0.001*	<0.001*

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; LL=lower limit PBO=placebo; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; UL=upper limit

* Statistically significant at a nominal 0.050 significance level.

Note: Treatment group comparisons were based on the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Hodges-Lehman nonparametric effect estimates and corresponding 2-sided 95% CIs are provided for the effect difference between each BRV treatment group and the PBO group.

Data source: Table 8.4

8.4.4.3.2 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（ITT 解析対象集団）を表 8.4-10 に示した。

治療期間の部分発作回数減少率が−25%未満及び−25%以上 25%未満の被験者割合は、BRV 100mg/日群（それぞれ 14.3%及び 28.6%）及び BRV 200mg/日群（それぞれ 10.8%及び 29.3%）よりも PBO 群（それぞれ 16.6%及び 40.5%）で高かった。部分発作回数減少率が 25%以上 50%未満の被験者割合は、すべての投与群で同程度であった（18.3%～22.1%）。部分発作回数減少率が 50%以上 75%未満及び 75%以上 100%未満の被験者割合は、PBO 群（それぞれ 13.9%及び 6.9%）よりも BRV 100mg/日群（それぞれ 19.0%及び 13.9%）及び BRV 200mg/日群（それぞれ 18.1%及び 13.7%）で高かった。部分発作回数減少率が 100%の被験者割合は、PBO 群（0.8%）よりも BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群（いずれも 6.0%）で高かった。

6 カテゴリーにした部分発作回数減少率で、BRV 100mg/日群と PBO 群との間、及び BRV 200mg/日群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（各 p<0.001、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は、−25%未満が 1 例（PBO 群）、−25%以上 25%未満が 3 例（いずれも PBO 群）、25%以上 50%未満が 1 例（BRV 200mg/日群）、50%以上 75%未満及び 75%以上 100%未満が各 1 例（いずれも BRV 100mg/日群）であった（N01358 試験 CSR Listing 6.1）。

表 8.4-10 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（ITT 解析対象集団）

	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Number of subjects analyzed	259	252	249
Category, n (%)			
<−25%	43 (16.6)	36 (14.3)	27 (10.8)
−25% to <25%	105 (40.5)	72 (28.6)	73 (29.3)
25% to <50%	55 (21.2)	46 (18.3)	55 (22.1)
50% to <75%	36 (13.9)	48 (19.0)	45 (18.1)
75% to <100%	18 (6.9)	35 (13.9)	34 (13.7)
100%	2 (0.8)	15 (6.0)	15 (6.0)
p-value	—	<0.001*	<0.001*

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo
* Statistically significant at a nominal 0.050 significance level.
Note: Treatment group comparisons were based on a Mantel-Haenszel test for the comparison of row mean scores.
Data source: Table 8.5

8.4.4.3.3 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 100mg/日群で 5.2%（13 例）、BRV 200mg/日群で 4.0%（10 例）、PBO 群で 0.8%（2 例）であった。BRV 100mg/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が（それぞれ p=0.003 及び p=0.019、Fisher の正確検定）、用量反応性は認められなかった（N01358 試験 CSR Table 8.6）。

日本人被験者では、治療期間に発作が認められなかった被験者はいなかった（N01358 試験 CSR Listing 6.1）。

8.4.4.3.4 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（ITT 解析対象集団）を表 8.4-11 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 100mg/日群で 9.5 回、BRV 200mg/日群で 9.3 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 100mg/日群で 6.3 回、BRV 200mg/日群で 5.8 回であった。BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日では、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 100mg/日群で 22.6%、BRV 200mg/日群で 22.8%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（各 $p<0.001$、ANCOVA）（N01358 試験 CSR Table 8.7.2）。

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は、BRV 100mg/日群（2 例）で 17.5 及び 28.5 回、BRV 200mg/日群（1 例）で 25.0 回、PBO 群（4 例）で 4.3～82.5 回（範囲）であり、治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数は、BRV 100mg/日群（2 例）で 4.3 及び 12.7 回、BRV 200mg/日群（1 例）で 15.3 回、PBO 群（4 例）で 4.8～114.5 回（範囲）であった（N01358 試験 CSR Listing 6.1）。

表 8.4-11 観察期間及び治療期間のすべての発作回数（ITT 解析対象集団）

	Statistic	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Baseline Period	n	259	252	249
	Median	10.0	9.5	9.3
	Q1, Q3	5.2, 28.0	5.6, 24.3	5.5, 18.8
Treatment Period	n	259	252	249
	Median	8.7	6.3	5.8
	Q1, Q3	4.3, 23.6	2.7, 17.8	2.3, 14.2

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile
Note: Seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: All seizure types included POS, generalized seizures, and unclassified seizures.
Data source: Table 8.7.1

8.4.4.3.5 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（ITT 解析対象集団）を表 8.4-12 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の中央値は、PBO 群よりも BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群で一貫して大きかった。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 100mg/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（$p\leq0.009$、セミパラメトリック比例ハザード回帰モデル）。

表 8.4-12　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（ITT 解析対象集団）

	PBO N=259	BRV 100mg/day N=252	BRV 200mg/day N=249
Time to first POS (n=1)			
Number of subjects analyzed	259	252	249
Median days to first seizure	3	5	6
95% CI (LL, UL)	(2, 3)	(3, 7)	(4, 7)
Hazard ratio (BRV vs PBO)	—	0.67	0.65
95% CI (LL, UL)	—	(0.56, 0.82)	(0.54, 0.79)
p-value	—	<0.001*	<0.001*
Time to fifth POS (n=5)			
Number of subjects analyzed	259	252	249
Median days to fifth seizure	16	21	23
95% CI (LL, UL)	(12, 19)	(17, 25)	(20, 26)
Hazard ratio (BRV vs PBO)	—	0.65	0.58
95% CI (LL, UL)	—	(0.53, 0.80)	(0.47, 0.71)
p-value	—	<0.001*	<0.001*
Time to 10th POS (n=10)			
Number of subjects analyzed	259	252	249
Median days to 10th seizure	32	37	43
95% CI (LL, UL)	(24, 36)	(29, 46)	(36, 49)
Hazard ratio (BRV vs PBO)	—	0.75	0.68
95% CI (LL, UL)	—	(0.60, 0.93)	(0.55, 0.85)
p-value	—	0.009*	<0.001*

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; UL=upper limit

* Statistically significant at a nominal 0.050 significance level.

Note: Hazard ratios and treatment group comparisons were based on a semiparametric hazards regression model with number of days to the nth seizure as the outcome and an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the 4 combinations of stratification levels for number of previous AEDs and LEV status, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.

Data source: Table 8.8

8.4.4.4　他の評価項目

8.4.4.4.1　てんかん患者用 QOL 質問票

ベースライン（Visit 3）の QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコアの平均値に、投与群間で大きな差は認められなかった。治療期間の最終評価時の QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコアの平均値に、すべての投与群で改善が認められた。特に「心配」のサブスケールのベースラインからの変化量（平均値）では、PBO 群（2.3）よりも BRV 100mg/日群（7.1）及び BRV 200mg/日群（8.8）で改善が認められた（N01358 試験 CSR Table 9.1.2）。

日本人被験者の Visit 7 の QOLIE-31-P の合計スコアのベースラインからの変化量は、BRV 100mg/日群（2 例）で 3.2 及び 13.2、BRV 200mg/日群（1 例）で−5.5、PBO 群（4 例）で−10.9～23.9（範囲）であった（N01358 試験 CSR Listing 6.3.4）。

8.4.4.4.2　不安及びうつのスクリーニング尺度

ベースライン（Visit 3）に、各投与群の 40.3%～43.6%の被験者で軽度、中程度、重度のいずれかの「不安」が認められた。治療期間の最終評価時では、約 3 分の 2 の被験者で「不安」に変化は認められず、各投与群の 15.1%～17.4%の被験者で悪化が認められ、18.9%～19.9%の被験者で改善が認められた。「不安」に投与群間の差は、ほとんど認められなかった。ベースライン（Visit 3）に、各投与群の 24.2%～28.4%の被験者で軽度、中程度、重度のいずれかの「うつ」が認められた。治療期間の最終評価時では、71.0%～74.0%の被験者で「うつ」に変化は認められず、各投与

群の 11.5%～13.3%の被験者で悪化が認められ、13.3%～16.9%の被験者で改善が認められた。「うつ」に投与群間の差は、ほとんど認められなかった（N01358 試験 CSR Table 9.2.3、Table 9.2.4）。

日本人被験者では、Visit 7 に BRV 100mg/日群の 2 例及び PBO 群の 1 例で「不安」の改善が認められ、PBO 群の 1 例で「不安」及び「うつ」の悪化が認められた。他の日本人被験者では「不安」及び「うつ」に変化は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 6.4.3）。

8.4.4.4.3 患者による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時に P-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（56.1%）よりも BRV 100mg/日群（68.9%）及び BRV 200mg/日群（70.6%）で高く、その差は著明及び中程度の改善で最も大きかった。BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群のスコア分布に、PBO 群との間で統計学的な有意差が認められた（各 p<0.001、Mantel-Haenszel 検定）（N01358 試験 CSR Table 9.3.1）。

日本人被験者では、Visit 7 に BRV 100mg/日群の 2 例で P-GES のわずかな改善又は中程度の改善が認められた（N01358 試験 CSR Listing 6.5）。

8.4.4.4.4 医師による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時に I-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（54.7%）よりも BRV 100mg/日群（68.4%）及び BRV 200mg/日群（71.7%）で高かった。BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群のスコア分布に、PBO 群との間で統計学的な有意差が認められた（各 p<0.001、Mantel-Haenszel 検定）（N01358 試験 CSR Table 9.3.2）。

日本人被験者では、Visit 7 に BRV 100mg/日群の 1 例で I-GES のわずかな改善が認められた（N01358 試験 CSR Listing 6.5）。

8.4.4.4.5 医療資源の利用状況

治療期間の入院日数、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、及び医療処置に、投与群間で意味のある差は認められなかった。

8.4.5 安全性

8.4.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況（SS）を表 8.4-13 に示した。

各投与群の治験薬投与日数の平均値は、治療期間［12 週間（84 日）］に近い値であった。治験実施計画書で治療期間は 12 週間と定義されており、11 週間を超えて治験薬を投与した被験者の割合は、すべての投与群で高かった（BRV 100mg/日群 89.3%、BRV 200mg/日群 90.4%、PBO 群 93.9%）。

BRV 100mg/日群で 18 例、BRV 200mg/日群で 14 例が減量期間に移行し、治験薬を投与した。BRV 100mg/日群の 1 例は減量期間に移行したが、AE のため試験を中止し、減量期間に治験薬を投与しなかった（N01358 試験 CSR Table 1.2）。

日本人被験者の治験薬投与日数の範囲は 80～91 日であった。治療期間の服薬遵守率は 95%以上であった。すべての日本人被験者が長期継続投与試験（N01379 試験）に参加したため、減量期間に治験薬の投与を受けた被験者はいなかった（N01358 試験 CSR Listing 1.5、Listing 5.2）。

表 8.4-13 治験薬の投与状況（SS）

	Statistic	PBO N=261	BRV 100mg/day N=253	BRV 200mg/day N=250
Treatment Period exposure duration (days)	n	261	253	250
	Mean (SD)	81.8 (15.2)	79.5 (19.1)	80.7 (17.4)
	Min, Max	1, 98	1, 106	1, 98
Treatment Period category				
≤1 week	n (%)	4 (1.5)	6 (2.4)	4 (1.6)
>1 and ≤2 weeks	n (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
>2 and ≤3 weeks	n (%)	3 (1.1)	4 (1.6)	1 (0.4)
>3 and ≤4 weeks	n (%)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
>4 and ≤5 weeks	n (%)	3 (1.1)	4 (1.6)	5 (2.0)
>5 and ≤6 weeks	n (%)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
>6 and ≤7 weeks	n (%)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
>7 and ≤8 weeks	n (%)	0	2 (0.8)	0
>8 and ≤9 weeks	n (%)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)
>9 and ≤10 weeks	n (%)	0	0	3 (1.2)
>10 and ≤11 weeks	n (%)	1 (0.4)	0	0
>11 weeks	n (%)	245 (93.9)	226 (89.3)	226 (90.4)
Overall exposure duration (days)	n	261	253	250
	Mean (SD)	83.2 (15.0)	81.4 (17.4)	82.1 (16.4)
	Min, Max	1, 114	1, 119	1, 123

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: The duration of study drug exposure for the Treatment Period was calculated as the date of last dose of study drug during the Treatment Period minus the date of first dose of study drug plus 1 day. The overall duration of study drug exposure for the entire study was calculated as the date of last dose of study drug minus the date of first dose of study drug plus 1 day.
Data source: Table 7.2

8.4.5.2 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 8.4.8 項に示した。

8.4.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 8.4-14 に示した。

全期間を通じての TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 68.4%（173 例）、BRV 200mg/日群で 66.8%（167 例）、PBO 群で 59.4%（155 例）であり、PBO 群よりも BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群でやや高かった。

治療期間の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 68.0%（172 例）、BRV 200mg/日群で 66.4%（166 例）、PBO 群で 59.0%（154 例）であった（N01358 試験 CSR Table 10.3.1）。

日本人被験者では、7 例中 6 例に 15 件の TEAE が発現した。重症度は、すべて軽度で、治験薬と関連ありと判断された TEAE は 1 件のみであった。死亡、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.2～Listing 7.5）。

表 8.4-14 TEAE 発現例数の概要（SS）

	PBO N=261 n (%) [#]	BRV 100mg/day N=253 n (%) [#]	BRV 200mg/day N=250 n (%) [#]	BRV Overall N=503 n (%) [#]
Any TEAE	155 (59.4) [392]	173 (68.4) [502]	167 (66.8) [502]	340 (67.6) [1004]
Discontinuation due to TEAE	10 (3.8) [22]	21 (8.3) [32]	17 (6.8) [31]	38 (7.6) [63]
Drug-related TEAE	58 (22.2) [107]	97 (38.3) [201]	110 (44.0) [277]	207 (41.2) [478]
Severe TEAE	11 (4.2) [13]	16 (6.3) [20]	15 (6.0) [24]	31 (6.2) [44]
Treatment-emergent SAE	9 (3.4) [9]	8 (3.2) [11]	8 (3.2) [10]	16 (3.2) [21]
Death	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)

BRV=brivaracetam; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods for the specified category of TEAE. #=number of individual TEAEs for the specified category.
Note: Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.2

8.4.5.2.2 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 8.4-15 に示した。

全体で多くみられた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、疲労、及び頭痛であった。傾眠、浮動性めまい、及び疲労の発現割合は、PBO 群（それぞれ 7.7%、5.0%、及び 3.8%）よりも BRV 群全体（それぞれ 18.1%、12.3%、及び 9.5%）で高かった。頭痛の発現割合は BRV 群全体（7.4%）と PBO 群（8.4%）で同程度であった。浮動性めまい及び疲労の発現割合は BRV 100mg/日群（それぞれ 10.3%及び 7.5%）及び PBO 群（それぞれ 5.0%及び 3.8%）よりも BRV 200mg/日群（それぞれ 14.4%及び 11.6%）で高かった。

治療期間の TEAE の発現傾向は、全期間と同様であった（N01358 試験 CSR Table 10.3.1）。

日本人被験者で 2 例以上に発現した TEAE は鼻咽頭炎（3 例）であり、BRV 100mg/日群、BRV 200mg/日群及び PBO 群の各 1 例に発現した（N01358 試験 CSR Listing 7.2）。

表 8.4-15 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 (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	155 (59.4)	173 (68.4)	167 (66.8)	340 (67.6)
神経系障害				
傾眠	20 (7.7)	49 (19.4)	42 (16.8)	91 (18.1)
浮動性めまい	13 (5.0)	26 (10.3)	36 (14.4)	62 (12.3)
頭痛	22 (8.4)	17 (6.7)	20 (8.0)	37 (7.4)
痙攣	3 (1.1)	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (4.6)	10 (4.0)	9 (3.6)	19 (3.8)
尿路感染	8 (3.1)	13 (5.1)	2 (0.8)	15 (3.0)
上気道感染	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)
インフルエンザ	4 (1.5)	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1.6)
ウイルス感染	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	10 (3.8)	19 (7.5)	29 (11.6)	48 (9.5)
易刺激性	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
胃腸障害				
悪心	5 (1.9)	9 (3.6)	9 (3.6)	18 (3.6)
下痢	9 (3.4)	5 (2.0)	8 (3.2)	13 (2.6)
便秘	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)
精神障害				
不安	3 (1.1)	3 (1.2)	8 (3.2)	11 (2.2)
不眠症	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
耳および迷路障害				
回転性めまい	4 (1.5)	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	5 (1.9)	7 (2.8)	3 (1.2)	10 (2.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	3 (1.1)	5 (2.0)	2 (0.8)	7 (1.4)
代謝および栄養障害				
高コレステロール血症	5 (1.9)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.3

8.4.5.2.3 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 8.4-16 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 38.3%（97 例）、BRV 200mg/日群で 44.0%（110 例）、PBO 群で 22.2%（58 例）であり、BRV 100mg/日群よりも BRV 200mg/日群で高かった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠、浮動性めまい及び疲労であった。

日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された TEAE は、PBO 群の 1 例に発現した傾眠のみであった（N01358 試験 CSR Listing 7.2）。

表 8.4-16 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 (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 drug-related TEAE	58 (22.2)	97 (38.3)	110 (44.0)	207 (41.2)
神経系障害				
傾眠	19 (7.3)	44 (17.4)	39 (15.6)	83 (16.5)
浮動性めまい	7 (2.7)	21 (8.3)	33 (13.2)	54 (10.7)
頭痛	6 (2.3)	5 (2.0)	10 (4.0)	15 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	5 (1.9)	15 (5.9)	26 (10.4)	41 (8.2)
易刺激性	1 (0.4)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
胃腸障害				
悪心	4 (1.5)	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
精神障害				
不安	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
耳および迷路障害				
回転性めまい	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a drug-related TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Note: A TEAE was considered to be related to study drug if either the relationship to study drug was specified as related by the Investigator or the relationship to study drug was not specified.
Data source: Table 10.5

8.4.5.2.4 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り、高度の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 6.3%（16 例）、BRV 200mg/日群で 6.0%（15 例）、PBO 群で 4.2%（11 例）であった（N01358 試験 CSR Table 10.4）。

日本人被験者の TEAE の重症度は、すべて軽度であった（N01358 試験 CSR Listing 7.2）。

8.4.5.2.5 死亡

全期間を通じて、2 例が死亡した（表 8.4-14）。死亡の一覧（SS）を表 8.4-17 に示した。死亡の詳細を 8.4.7.1 項に示した。

死亡はいずれも BRV 200mg/日群の被験者であり、1 例はてんかんにおける原因不明の突然死のため死亡し、他の 1 例の死因は不明であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

日本人被験者では、死亡は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.4）。

表 8.4-17 死亡の一覧（SS）

Subject/Age/Gender	Treatment group	Preferred term	Intensity/Relationship	Rel. Day/Duration (days)
[redacted]/1[redacted]/M	BRV 200mg/day	てんかんにおける原因不明の突然死	Severe/Not related	Day +1/1
[redacted]/3[redacted]/M	BRV 200mg/day	死亡	Severe/Not related	Day +9/1

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; M=male
Note: Rel. Day=Relative Day: numbers with no prefix are days from first dose + 1, '+' prefixed numbers are days since last dose.
Data source: Listing 7.4

8.4.5.2.6 重篤な有害事象

全期間を通じての SAE（死亡を含む）の発現割合は、BRV 100mg/日群で 3.2%（8 例）、BRV 200mg/日群で 3.2%（8 例）、PBO 群で 3.4%（9 例）であり、投与群間で同程度であった（表 8.4-14）。

SAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.4-18 に示した。SAE の詳細を 8.4.7.2 項に示した。

23 例の SAE（死亡を除く）のうち 9 例 11 件（BRV 100mg/日群 5 例 5 件、BRV 200mg/日群 2 例 4 件、PBO 群 2 例 2 件）が治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に発現した SAE は、転倒が 3 例（BRV 100mg/日群 1 例、BRV 200mg/日群 2 例）、大発作痙攣が 2 例（BRV 200mg/日群及び PBO 群が各 1 例）、及び適応障害が 2 例（BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群が各 1 例）であった。

BRV 100mg/日群の 1 例で発現した SAE［転換性障害（医師記載名：発作増加、すべて心因性）］は Day 3 に発現し、5 日間持続した。重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断され、Day 3 に治験薬の投与を中止した。

日本人被験者では、SAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.3）。

表 8.4-18　SAE の一覧（SS）

Subject/Age/Gender	Preferred term	Intensity/Relationship	Rel. day/ Duration (days)	Action Taken	Outcome
Treatment group: PBO					
[redacted]/4/M	肺炎	Severe/Not related	Day 37/11	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/4/F	発作後状態	Severe/Related	Day 36/2	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/3/M	ウイルス性髄膜炎	Moderate/Not related	Day 84/22	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/6/M	冠動脈狭窄	Severe/Not related	Day 9/16	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/2/M	鎖骨骨折	Moderate/Not related	Day 11/2	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/5/F	胸腺腫	Mild/Not related	Day 74/8	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/4/F	てんかん	Severe/Not related	Day 34/1	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/2/M	大発作痙攣	Severe/Related	Day 39/1	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/2/M	関節脱臼	Severe/Not related	Day 83/NA	Dose not changed	Recovering/resolving
Treatment group: BRV 100mg/day					
[redacted]/5/F	精神病性障害	Severe/Related	Day 22/3	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/3/F	激越	Severe/Related	Day +5/3	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/7/F	転倒	Severe/Not related	Day 6/1	Drug withdrawn	Recovered/resolved
	血腫	Moderate/Not related	Day 6/12	NA	Recovered/resolved
	外傷性腎損傷	Severe/Not related	Day 6/16	NA	Recovered/resolved
	肋骨骨折	Severe/Not related	Day 6/125	NA	Recovered/resolved
[redacted]/2/F	適応障害	Moderate/Not related	Day 5/10	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/3/F	てんかん重積状態	Severe/Related	Day 51/6	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/5/F	てんかん精神病	Moderate/Related	Day +5/24	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/5/F	急性心筋梗塞	Moderate/Not related	Day 23/19	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/4/M	転換性障害	Severe/Related	Day 3/5	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Treatment group: BRV 200mg/day					
[redacted]/3/F	適応障害	Severe/Not related	Day 9/1	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/5/F	限局性感染	Severe/Not related	Day 51/8	Dose not changed	Recovered/resolved

Subject/Age/Gender	Preferred term	Intensity/Relationship	Rel. day/ Duration (days)	Action Taken	Outcome
[redacted]/4 /M	転倒	Severe/Related	Day 27/81	Drug withdrawn	Recovered/resolved
	頭蓋脳損傷	Severe/Related	Day 69/39	Drug withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/1 /M	転倒	Severe/Related	Day 66/1	Dose not changed	Recovered/resolved
	上腕骨骨折	Severe/Related	Day 66/19	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/2 /F	群発発作	Moderate/Not related	Day 74/5	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/4 /F	大発作痙攣	Severe/Not related	Day 72/1	Dose not changed	Recovered/resolved

事象名：MedDRA ver.15.0
BRV=brivaracetam; F=female; M=male; NA=not applicable; PBO=placebo; SAE=serious adverse event
Note: Rel. Day=Relative Days: numbers with no prefix are days from first dose + 1, '+' prefixed numbers are days since last dose.
Data source: Listing 7.3

8.4.5.2.7 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、BRV 100mg/日群で 8.3%（21 例）、BRV 200mg/日群で 6.8%（17 例）、PBO 群で 3.8%（10 例）であり、いずれの投与群も低かった（表 8.4-14）。最も多くみられた SOC 別の治験薬の投与中止に至った TEAE は「神経系障害」（BRV 100mg/日群で 3.6%、BRV 200mg/日群で 4.4%、PBO 群で 1.5%）であった（N01358 試験 CSR Table 10.7）。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、ほとんどが治験薬と関連ありと判断され、重症度は中等度又は高度であった。PBO 群では、治験薬の投与中止に至った TEAE で重篤と判断された事象は認められなかった。BRV 100mg/日群では、精神病性障害、激越、転倒、てんかん重積状態、てんかん精神病、急性心筋梗塞、及び転換性障害が重篤と判断された。BRV 200mg/日群では、適応障害、転倒、及び頭蓋脳損傷が重篤と判断された（N01358 試験 CSR Listing 7.5）。

日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.5）。

8.4.5.2.8 その他の注目すべき有害事象

8.4.5.2.8.1 行動障害に関連する可能性のある有害事象

行動障害に関連する可能性のある TEAE（SS）を表 8.4-19 に示した。

行動障害に関連する可能性のある TEAE の発現割合は、BRV 群全体及び PBO 群共に 5.0%未満であった［BRV 群全体で 23 例（4.6%）、PBO 群で 4 例（1.5%）］。BRV 群全体で 3 例以上に認められた行動障害に関連する可能性のある TEAE は、易刺激性［BRV 100mg/日群で 8 例（3.2%）、BRV 200mg/日群で 7 例（2.8%）、PBO 群で 1 例（0.4%）、以下同順］、攻撃性［1 例（0.4%）、2 例（0.8%）、1 例（0.4%）］、及び怒り［1 例（0.4%）、2 例（0.8%）、1 例（0.4%）］であった。

日本人被験者では、行動障害に関連する可能性のある TEAE は、BRV 100mg/日群で 1 例（アルコールによる宿酔）に認められた。重症度は軽度であり、治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-19 行動障害に関連する可能性のある TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	4 (1.5)	13 (5.1)	10 (4.0)	23 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8)	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)
易刺激性	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)
泣き	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	2 (0.8)	6 (2.4)	3 (1.2)	9 (1.8)
攻撃性	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
怒り	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
適応障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
激越	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
アルコールによる宿酔	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE potentially associated with behavioral disorders for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.3.9

8.4.5.2.8.2 特に注目すべき有害事象

対象患者集団に予想される事象、AED 投与（シナプス小胞タンパク質 2A の作用機序）に伴って予想される事象、これまでの BRV の開発プログラムで報告された AE、及び AED に関する入手可能な文献のレビューを踏まえ、医学的レビューによって特に注目すべき TEAE を特定した。

（1） 血液およびリンパ系障害

血液およびリンパ系障害の TEAE の一覧（SS）を表 8.4-20 に示した。

血液およびリンパ系障害の TEAE は、BRV 100mg/日群の 4 例（1.6%）に認められた（N01358 試験 CSR Table 10.8）。いずれも非重篤であり、治験薬の投与変更及び中止はしなかった。

日本人被験者では、血液およびリンパ系障害の TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-20 血液およびリンパ系障害の TEAE の一覧（SS）

Subject #	Group/ Actual dose (mg/day)	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship	Outcome	Action: Study drug	SAE	PCST
[redacted]	BRV 100	好中球減少症	Ongoing	Mild	Related	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N	Y
		白血球減少症	56	Mild	Related	Recovered/resolved	Dose not changed	N	N
[redacted]	BRV 100	好中球減少症	Ongoing	Mild	Related	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N	N
[redacted]	BRV 100	白血球増加症	30	Mild	Not related	Recovered/resolved	Dose not changed	N	Y
[redacted]	BRV 100	リンパ球減少症	Ongoing	Moderate	Related	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N	Y

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; N=No; PCST=possibly clinically significant treatment-emergent; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; Y=Yes
Note: Adverse events are coded in MedDRA, Version 15.0.
Data sources: Table 10.8, Listing 7.6, Listing 8.2

（2） 一般・全身障害および投与部位の状態

一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE（SS）を表 8.4-21 に示した。

一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 12.6%、BRV 200mg/日群で 15.2%、PBO 群で 5.7%であった。

一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE のうち、最も多く認められた TEAE は疲労（BRV 100mg/日群で 7.5%、BRV 200mg/日群で 11.6%、PBO 群で 3.8%）であった。疲労以外で、BRV 投与群と PBO 群の発現割合の差が 3%以上の TEAE は認められなかった。一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE の発現割合は、BRV 投与群間でおおむね同程度であった。

一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された（N01358 試験 CSR Table 10.8.1）。

一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE のうち、SAE は BRV 200mg/日群の 2 例（0.8%）に認められ、その内訳は死亡（原因不明）及びてんかんにおける原因不明の突然死が各 1 例であった（N01358 試験 CSR Table 10.6）。治験薬の投与中止に至った一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE の発現割合は低く、いずれの投与群でも同程度であった。治験薬の投与中止に至った一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE は、BRV 100mg/日群で 3 例（疲労 2 例及び易刺激性 1 例）、PBO 群で 1 例（びくびく感）に認められ、BRV 200mg/日群では認められなかった（N01358 試験 CSR Table 10.7）。

日本人被験者では、一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-21 一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	15 (5.7)	32 (12.6)	38 (15.2)	70 (13.9)
疲労	10 (3.8)	19 (7.5)	29 (11.6)	48 (9.5)
易刺激性	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)
無力症	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
酩酊感	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
倦怠感	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
死亡	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ゆったり感	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
泣き	1 (0.4)	0	0	0
びくびく感	1 (0.4)	0	0	0

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE of interest for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.8

（3） 傷害、中毒および処置合併症

傷害、中毒および処置合併症の TEAE の一覧（SS）を表 8.4-22 に示した。

傷害、中毒および処置合併症の TEAE は、BRV 100mg/日群の 2 例（0.8%）、BRV 200mg/日群の 2 例（0.8%）、及び PBO 群の 1 例（0.4%）に認められた（N01358 試験 CSR Table 10.8）。いずれも非重篤であり、治験薬の投与変更及び中止はしなかった。

日本人被験者では、傷害、中毒および処置合併症の TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-22 傷害、中毒および処置合併症の TEAE の一覧（SS）

Subject #	Group/ Actual dose (mg/day)	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship	Outcome	Action: Study drug	SAE
[redacted]	PBO	裂傷	13	Moderate	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
[redacted]	BRV 100	刺創	12	Mild	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
[redacted]	BRV 100	裂傷	3	Moderate	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
[redacted]	BRV 200	裂傷	1	Mild	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
		裂傷	366	Mild	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
[redacted]	BRV 200	裂傷	2	Mild	Not related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; N=No; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded in MedDRA, Version 15.0.
Data sources: Table 10.8.1, Listing 7.6

（4） 臨床検査

臨床検査の TEAE（SS）を表 8.4-23 に示した。

臨床検査の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 2.4%、BRV 200mg/日群で 3.2%、PBO 群で 3.1%であり、投与群間で同程度であった。

臨床検査の TEAE のうち、最も多く認められた TEAE はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（BRV 100mg/日群で 0.8%、BRV 200mg/日群で 1.2%、PBO 群で 1.5%）であった。心電図ＱＴ延長が BRV 200mg/日群の 2 例（0.8%）に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が BRV 100mg/日群の 1 例（0.4%）及び PBO 群の 2 例（0.8%）に認められ、その他にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

臨床検査の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された（N01358 試験 CSR Table 10.8.1）。

臨床検査の TEAE では、SAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Table 10.6）。治験薬の投与中止に至った臨床検査の TEAE は、BRV 200mg/日群で 1 例（肝酵素上昇）、PBO 群で 1 例（肝機能検査異常）に認められた（N01358 試験 CSR Table 10.7）。その他に臨床的に重要と考えられる臨床検査の異常値に関連する TEAE は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、及び好酸球数増加であった。

心電図ＱＴ延長が BRV 200mg/日群の 2 例に認められ、このうち 1 例に QT 間隔延長の臨床的に重要な所見が認められた（N01358 試験 CSR Listing 7.2、Listing 9.9）。

日本人被験者では、臨床検査の TEAE は、BRV 100mg/日群で 1 例（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められた。重症度は軽度であり、治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-23　臨床検査の TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	8 (3.1)	6 (2.4)	8 (3.2)	14 (2.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
好酸球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.4)	0	0	0

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE of interest for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.8

（5） 神経系障害

神経系障害の TEAE（SS）を表 8.4-24 に示した。

神経系障害の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 32.4%、BRV 200mg/日群で 36.0%、PBO 群で 19.5%であった。

神経系障害の TEAE のうち、多く認められた TEAE は傾眠（BRV 100mg/日群で 19.4%、BRV 200mg/日群で 16.8%、PBO 群で 7.7%、以下同順）、浮動性めまい（10.3%、14.4%、5.0%）、及び痙攣（2.0%、1.2%、1.1%）であった。その他にいずれかの投与群で 5 例以上に認められた TEAE はなかった。神経系障害の TEAE の発現割合は、BRV 投与群間でおおむね同程度であった。

神経系障害の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された（N01358 試験 CSR Table 10.8.1）。

神経系障害の TEAE のうち、SAE は BRV 100mg/日群の 1 例（0.4%）、BRV 200mg/日群の 2 例（0.8%）、及び PBO 群の 3 例（1.1%）に認められた（N01358 試験 CSR Table 10.6）。治験薬の投与中止に至った神経系障害の TEAE の発現割合は低く、BRV 100mg/日群で 3.6%（9 例）、BRV 200mg/日群で 4.4%（11 例）、及び PBO 群で 1.5%（4 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った神経系障害の TEAE は、浮動性めまい（BRV 100mg/日群で 3 例、BRV 200mg/日群で 4 例、PBO 群で 1 例、以下同順）、及び痙攣（1 例、3 例、1 例）であった（N01358 試験 CSR Table 10.7）。

日本人被験者では、神経系障害の TEAE は、PBO 群で 1 例（傾眠）、BRV 100mg/日群で 1 例（単純部分発作及び二次性全般化を伴う部分発作が各 1 件）に認められた。いずれも重症度は軽度であり、治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-24 神経系障害の TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	51 (19.5)	82 (32.4)	90 (36.0)	172 (34.2)
傾眠	20 (7.7)	49 (19.4)	42 (16.8)	91 (18.1)
浮動性めまい	13 (5.0)	26 (10.3)	36 (14.4)	62 (12.3)
痙攣	3 (1.1)	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
振戦	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
錯感覚	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)
単純部分発作	0	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
平衡障害	0	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
記憶障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
鎮静	0	0	4 (1.6)	4 (0.8)
認知障害	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
協調運動異常	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
眼振	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
運動失調	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
複雑部分発作	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
てんかん	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
大発作痙攣	3 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
嗜眠	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
精神的機能障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
運動障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
二次性全般化を伴う部分発作	3 (1.1)	2 (0.8)	0	2 (0.4)

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
発作後頭痛	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
群発発作	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
健忘	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失語症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
運動緩慢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
企図振戦	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神運動機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
てんかん重積状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
発作後状態	1 (0.4)	0	0	0
咬舌	2 (0.8)	0	0	0

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE of interest for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.8

(6) 精神障害

精神障害の TEAE（SS）を表 8.4-25 に示した。

精神障害の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 9.9%、BRV 200mg/日群で 10.8%、PBO 群で 7.7%であった。

精神障害の TEAE のうち、多く認められた TEAE は不安（BRV 100mg/日群で 1.2%、BRV 200mg/日群で 3.2%、PBO 群で 1.1%、以下同順）、不眠症（1.6%、2.4%、1.1%）、及びうつ病（0.4%、1.2%、0.4%）であった。気分動揺は、BRV 200mg/日群の 3 例に認められたが、BRV 100mg/日群及び PBO 群では認められなかった。その他にいずれかの投与群で 3 例以上に認められた TEAE はなかった。精神障害の TEAE の発現割合は、BRV 投与群間でおおむね同程度であった。

精神障害の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された（N01358 試験 CSR Table 10.8.1）。

精神障害の TEAE のうち、SAE は BRV 100mg/日群の 5 例（2.0%）、BRV 200mg/日群の 1 例（0.4%）に認められ、PBO 群では認められなかった（N01358 試験 CSR Table 10.6）。治験薬の投与中止に至った精神障害の TEAE の発現割合は低く、BRV 100mg/日群で 2.4%（6 例）、BRV 200mg/日群で 1.6%（4 例）、及び PBO 群で 1.9%（5 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った精神障害の TEAE は、不安（BRV 100mg/日群で 0 例、BRV 200mg/日群で 2 例、PBO 群で 2 例、以下同順）、及び激越（2 例、0 例、0 例）であった（N01358 試験 CSR Table 10.7）。

日本人被験者では、精神障害の TEAE は、BRV 100mg/日群で 1 例（アルコールによる宿酔）に認められた。重症度は軽度であり、治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-25 精神障害の TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	20 (7.7)	25 (9.9)	27 (10.8)	52 (10.3)
不安	3 (1.1)	3 (1.2)	8 (3.2)	11 (2.2)
不眠症	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
攻撃性	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
怒り	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
気分動揺	0	0	3 (1.2)	3 (0.6)
適応障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
激越	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
悪夢	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
落ち着きのなさ	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
自殺念慮	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
涙ぐむ	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
無感情	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神緩慢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
転換性障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
白日夢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情的苦悩	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
てんかん精神病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多幸気分	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神状態変化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
気分変化	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神病性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
遂行機能障害	1 (0.4)	0	0	0
感情の平板化	1 (0.4)	0	0	0
故意の自傷行為	1 (0.4)	0	0	0
パニック発作	1 (0.4)	0	0	0
ストレス	1 (0.4)	0	0	0

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE of interest for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.8

（7） 腎および尿路障害

腎および尿路障害の TEAE の一覧（SS）を表 8.4-26 に示した。

腎および尿路障害の TEAE は、4 例［BRV 100mg/日群の 1 例（0.4%）及び PBO 群の 3 例（1.1%）］に認められた（N01358 試験 CSR Table 10.8）。いずれも非重篤であった。PBO 群の 1 例が急性腎不全のため治験薬の投与を中止したが、その他に治験薬の投与を変更した TEAE は認められなかった。

日本人被験者では、腎および尿路障害の TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-26 腎および尿路障害の TEAE の一覧（SS）

Subject #	Group/ Actual dose (mg/day)	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship	Outcome	Action: Study drug	SAE	PCST
[redacted]	PBO	高窒素血症	18	Mild	Related	Recovered/ resolved	Dose not changed	N	Y
[redacted]	PBO	急性腎不全	17	Severe	Not related	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	N	N
[redacted]	PBO	腎結石症	Ongoing	Mild	Not related	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N	N
[redacted]	BRV 100	膀胱結石	Ongoing	Mild	Not related	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N	Y

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; N=No; PCST=possibly clinically significant treatment-emergent; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; Y=Yes
Note: Adverse events are coded in MedDRA, Version 15.0.
Data sources: Table 10.8, Listing 7.6, Listing 8.6

（8） 皮膚および皮下組織障害

皮膚および皮下組織障害の TEAE（SS）を表 8.4-27 に示した。

皮膚および皮下組織障害の TEAE の発現割合は、BRV 100mg/日群で 2.4%、BRV 200mg/日群で 3.2%、PBO 群で 1.5%であった。

皮膚および皮下組織障害の TEAE のうち、多く認められた TEAE は発疹（BRV 100mg/日群で 2.0%、BRV 200mg/日群で 0.8%、PBO 群で 1.1%、以下同順）、及び湿疹（0%、1.6%、0%）であった。その他にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

皮膚および皮下組織障害の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であり、18 例 21 件中 8 例 9 件は治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された（N01358 試験 CSR Table 10.8.1）。

皮膚および皮下組織障害の TEAE では、SAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Table 10.6）。BRV 100mg/日群の 1 例及び PBO 群の 2 例は、発疹のため治験薬の投与を中止した（N01358 試験 CSR Table 10.7）。

日本人被験者では、皮膚および皮下組織障害の TEAE は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 7.6）。

表 8.4-27 皮膚および皮下組織障害の TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Preferred term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least 1 TEAE	4 (1.5)	6 (2.4)	8 (3.2)	14 (2.8)
発疹	3 (1.1)	5 (2.0)	2 (0.8)	7 (1.4)
湿疹	0	0	4 (1.6)	4 (0.8)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
小水疱性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE of interest for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods. Percentages were relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.8

8.4.5.2.9 その他の安全性評価項目

8.4.5.2.9.1 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（N01358 試験 CSR Table 11.1）。

ベースラインに正常値で、最終評価時に異常低値又は異常高値へ変化した被験者数は、いずれの投与群でも血液学的検査のすべての項目で少なかった。臨床的に重要と判断された変化は認められず、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認められなかった（N01358 試験 CSR Table 11.2）。

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おおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられる好酸球高値の発現割合が BRV 100mg/日群

（1.6%）及び BRV 200mg/日群（3.2%）よりも PBO 群（5.8%）でやや高かった（N01358 試験 CSR Table 11.3.1）。

日本人被験者で臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値は、白血球数低値が BRV 200mg/日群の 1 例に認められた（N01358 試験 CSR Listing 8.2）。

（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（N01358 試験 CSR Table 12.1）。

ベースラインに正常値で、最終評価時に異常低値又は異常高値に変化した被験者数は、いずれの投与群でも血液生化学検査のすべての項目で少なかった。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、尿酸（正常値から低値へ変化：BRV 100mg/日群で 2.0%、BRV 200mg/日群で 5.2%、PBO 群で 1.9%）及び HDL コレステロール（正常値から低値へ変化：BRV 100mg/日群で 5.1%、BRV 200mg/日群で 1.6%、PBO 群で 1.9%）であった。これらの変化は、臨床的に重要と判断されなかった（N01358 試験 CSR Table 12.2）。

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おおむね同程度であった（N01358 試験 CSR Table 12.3.1）。

日本人被験者で臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 8.4）。

（3） 尿検査

定性的尿検査項目及び顕微鏡尿検査所見に投与群間で差がみられたが、これらの差は臨床的に重要と判断されなかった（N01358 試験 CSR Table 13.1、Table 13.4、Table 13.5）。

ベースラインに正常値で、最終評価時に異常低値又は異常高値に変化した被験者数は、いずれの投与群でも尿検査のすべての項目で少なかった。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、ケトン（−から+1 に変化：BRV 100mg/日群で 5.9%、BRV 200mg/日群で 8.4%、PBO 群で 3.8%）のみであった。これらの変化は、臨床的に重要と判断されなかった（N01358 試験 CSR Table 13.2、Table 13.6）。

臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値の発現割合は低く、いずれの投与群でもおおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられる尿中白血球エステラーゼの異常値の発現割合が PBO 群（5.4%）及び BRV 200mg/日群（8.5%）よりも BRV 100mg/日群（11.2%）でやや高く、潜血の異常値の発現割合が PBO 群（9.6%）及び BRV 200mg/日群（7.3%）よりも BRV 100mg/日群（12.7%）でやや高かった（N01358 試験 CSR Table 13.3.1）。

日本人被験者で臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値は、尿中白血球エステラーゼ高値が BRV 200mg/日群の 1 例に認められた（N01358 試験 CSR Listing 8.6）。

8.4.5.2.9.2　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（N01358 試験 CSR Table 14.1）。

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おおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられる体重低値の発現割合が PBO 群（1.9%）よりも BRV 100mg/日群（4.0%）及び BRV 200mg/日群（5.6%）でやや高く、体重高値の発現割合が PBO 群（6.2%）よりも BRV 100mg/日群（3.2%）及び BRV 200mg/日群（2.8%）で低かった（N01358 試験 CSR Table 14.2.1）。

日本人被験者で臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値は認められなかった（N01358 試験 CSR Listing 9.2、Listing 9.4）。

8.4.5.2.9.3 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。

ECG 所見がベースラインに正常で、試験期間中に異常に変化した被験者数は、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。これらの変化は、臨床的に重要と判断されなかった（N01358 試験 CSR Table 15.2）。

日本人被験者では試験期間中に ECG が異常に変化した被験者はいなかった（N01358 試験 CSR Listing 9.8）。

8.4.5.2.9.4 神経学的検査及び身体所見

神経学的検査及び身体所見の異常に、投与群間で違いは認められなかった。

8.4.6 結論

- 有効性の主要評価項目（米国及び EU）は達成された。BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群共に部分発作回数が臨床的及び統計学的に有意に減少した。
- 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 100mg 及び 200mg 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。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。
- 全体で多くみられた TEAE は傾眠、浮動性めまい、疲労及び頭痛であった。安全性プロファイルは、これまでの BRV の試験と一致していた。

8.4.7 重篤な有害事象の詳細

8.4.7.1 死亡

8.4.7.1.1 BRV 200mg/日群

8.4.7.1.1.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：107050（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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, Other, SAE	てんかんにおける原因不明の突然死	てんかんにおける原因不明の突然死	[redacted] 20[redacted]/ 66 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Fatal/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
Death=death event; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 1[redacted] 歳の白人男性であった。病歴は環状切除（19[redacted] 年 10 月）、心雑音（19[redacted] 年 10 月）、後天性フォンウィルブランド病（19[redacted] 年 10 月～）、βサラセミア（19[redacted] 年 10 月～）、色盲（19[redacted] 年 10 月～）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、健忘（20[redacted] 年～）、脱毛症（20[redacted] 年～）、気分動揺（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、迷走神経刺激療法（20[redacted] 年 6 月）、及び喘息（20[redacted] 年～20[redacted] 年）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 8 月 21 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 10 月 17 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 21 日（治験薬投与開始 66 日後）、てんかんにおける原因不明の突然死が発現し、重症度は高度と判断された。

てんかんにおける原因不明の突然死の発現時、被験者は BRV を 1 日間服用していなかった。

CIOMS# 107050：20[redacted] 年 12 月 21 日、治験責任医師は被験者の[redacted]から、当日、被験者が死亡したことを知らされた。被験者の[redacted]は、ベッドで顔をうつ伏せにして無反応な状態の被験者を発見した。救急隊員及び救急救命科医は、蘇生を試みたが実らず、自己心拍を再開させることが不可能であった。治験責任医師には、本事象はてんかんにおける原因不明の突然死の不運な事例であると思われた。報告によれば、1 ヵ月に最大 6 回の発作が発現していた。治験薬投与開始後、発作回数は1 ヵ月に 2 回程度まで減少した。剖検所見には、焦点性帽状腱膜下出血及び右側頭筋出血が含まれ
たが、頭蓋内出血及び髄膜炎並びに脳の重要な異常を示すその他の形態学的所見は認められなかった。死因はてんかんにおける原因不明の突然死と判断された。翌 年 1 月 10 日の毒性薬物スクリーニングの結果、想定外の物質は確認されなかった。血中に phenobarbital が検出されたが、エタノールは検出されなかった。

てんかんにおける原因不明の突然死の発現時に併用していた AED は phenobarbital であり、非 AED はカルシウム及び ergocalciferol であった。

てんかんにおける原因不明の突然死のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 12 月 21 日（発現日）のうちに、本事象の転帰は死亡、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、致死的事象（てんかんにおける原因不明の突然死）のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 20 日、死亡前の最終来院は 20[redacted] 年 12 月 13 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.1.1.2 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：108799（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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
Other	抑うつ気分	悲しみ	[redacted] 20[redacted] / 1 day	BRV 100mg/day/ 9 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Death, DISC, Other, SAE	死亡	死亡	[redacted] 20[redacted] / 39 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Fatal/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; Death=death event; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳の白人男性であった。病歴は高血圧（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年 7 月 26 日であった。

20[redacted] 年 9 月 16 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 11 月 12 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 12 日（治験薬投与開始日）、抑うつ気分が発現し、重症度は軽度と判断された。

抑うつ気分の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。

抑うつ気分の発現時に併用していた AED は valproate であり、非 AED は lisinopril であった。

抑うつ気分による治験薬投与の変更はなかった。

20[redacted] 年 11 月 20 日（発現から 9 日後）、抑うつ気分は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 12 月 20 日（治験薬投与開始 39 日後）、被験者は死亡した。本事象の重症度は高度と判断された。

死亡時、被験者は BRV を 9 日間服用していなかった。

CIOMS# 108799：被験者は 20[redacted] 年 12 月 7 日に 3 回の発作、20[redacted] 年 12 月 8 日に 1 回の発作を報告した。20[redacted] 年 12 月 20 日 00:30 に発作が発現した。被験者の[redacted]は、その発作は典型的な発作であったこと、及び発作後に被験者と会話をしたことを報告した。同日 05:30 に、被験者の[redacted]は、

被験者が無反応で呼吸をしていないことに気づいた。救急救命科で被験者の死亡が確認された。心肺蘇生法が開始されたが成功しなかった。予備的剖検の結果、重要な所見は認められず、結論は得られなかった。2 回目の剖検が行われたが、剖検結果に関する詳細情報は入手されず、本事象の更なる詳細は不明であった。被験者の家族の協力は得られなかった。

死亡時に併用していた AED は valproate であり、非 AED は lisinopril であった。

死亡のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 12 月 20 日（発現日）のうちに、本事象の転帰は死亡、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、死亡のため本試験を中止した。治験薬の最終投与及び最終来院は 20[redacted] 年 12 月 11 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2　その他の重篤な有害事象

8.4.7.2.1　BRV 100mg/日群

8.4.7.2.1.1　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：073523（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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
Other	感情不安定	情動不安定	[redacted] 20[redacted] / 2 days	BRV 100mg/day/ 23 days	Mild/ Related	Resolved/ Dose not changed
Other	傾眠	傾眠状態	[redacted] 20[redacted] / 2 days	BRV 100mg/day/ 23 days	Mild/ Related	Resolved/ Dose not changed
DISC, Other, SAE	精神病性障害	精神病	[redacted] 20[redacted] / 22 days	BRV 100mg/day/ 3 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は植皮（～20[redacted] 年）、植皮術（腹部及び右手）（20[redacted] 年）、胃炎（20[redacted] 年～）、貧血（20[redacted] 年 4 月～）、不安（20[redacted] 年 4 月～）、高血圧（20[redacted] 年 4 月～）、及び関節炎（20[redacted] 年 8 月～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 11 月 26 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 27 日（治験薬投与開始 2 日後）、感情不安定及び傾眠が発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度と判断された。

感情不安定及び傾眠の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 2 日間服用していた。

感情不安定及び傾眠の発現時に併用していた AED は clobazam 及び oxcarbazepine であり、非 AED は escitalopram、folic acid、levonorgestrel、losartan、methotrexate、nimesulide、及び pantoprazole であった。

感情不安定及び傾眠による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 19 日（発現から 23 日後）、感情不安定及び傾眠は消失し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 12 月 17 日（治験薬投与開始 22 日後）、精神病性障害が発現し、重症度は高度と判断された。

精神病性障害の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 11 日間服用していた。

CIOMS# 073523：被験者にアルコール症の既往歴はなかった。20[redacted] 年 12 月 17 日朝、被験者は興奮及び陶酔感を感じ始めた。20[redacted] 年 12 月 18 日午後、被験者は過度に興奮し始め、幸福（すべてのことに笑う）かつ混乱状態で、妄想を始めた。被験者は他者に傷つけられると考えた。また、被験者自身を別人（被験者の姉又は妹）だと考えた。被験者の会話は支離滅裂であり、被験者は非常に興奮して時折叫び声をあげた。被験者は救急救命室に搬送され、治療薬として Haldol が投与された。その後、興奮及び混乱がやや治まった。20[redacted] 年 12 月 18 日夜、被験者は治験薬を服用しなかった。20[redacted] 年 12 月 19 日午前 6:00、被験者はまだ少し混乱状態であったが、その後正常になった。

精神病性障害の発現時に併用していた AED は clobazam 及び oxcarbazepine であり、非 AED は domperidone、escitalopram、folic acid、levonorgestrel、losartan、methotrexate、及び pantoprazole であった。また、20[redacted] 年 12 月（日付不明）に投与中止になった併用薬は nimesulide であった。

精神病性障害のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 12 月 19 日（発現から 3 日後）、精神病性障害は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、精神病性障害のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 18 日、最終来院は 翌 年 1 月 14 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.1.2 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：113791（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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	そう痒症	そう痒症	[redacted] 20[redacted]/ 2 days	BRV 100mg/day/ 9 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, Other, SAE	激越	激越した精神状態	[redacted] 20[redacted]/ 8 days	N/A/ 3 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳のその他／混血（不明）女性であった。病歴は胆嚢切除（19[redacted] 年）、骨盤位（19[redacted] 年 9 月）、帝王切開（19[redacted] 年 9 月）、帝王切開（20[redacted] 年 7 月）、帝王切開（20[redacted] 年 4 月）、卵管結紮術（20[redacted] 年）、薬疹（keppra による発疹）（20[redacted] 年 5 月～7 月）、不眠症（20[redacted] 年 7 月～）、及び胆石症（年月日不明）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられた。翌 年 2 月 17 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 年 2 月 18 日（治験薬投与開始 2 日後）、そう痒症が発現し、重症度は中等度と判断された。

そう痒症の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 2 日間服用していた。

そう痒症の発現時に併用していた AED は topiramate であり、非 AED は Biotin であった。

そう痒症のため治験薬の投与は中止された。翌 年 2 月 26 日（発現から 9 日後）、そう痒症は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 2 月 24 日（治験薬投与開始 8 日後）、激越が発現し、重症度は高度と判断された。

激越の発現時、被験者は BRV を 5 日間服用していなかった。

CIOMS# 113791：翌 年 2 月 24 日、被験者は定期通院でクリニックを受診した。神経学的検査で問題はなく、被験者はうつ病及び他の合併症を否定した。過去の EEG 記録で間欠的右側頭部徐波が認められた。Topamax の投与で発作回数の改善がみられたが、1 ヵ月に最大 10 回の発作が継続して発現していた。更に、被験者は Topamax による失語症及び傾眠状態を報告した。他の AED（Dilantin、phenobarbital、Tegretol、Lamictal、Keppra、及び Depakote）を投与した治験でも成果が得られていなかった。クリニック受診時、被験者は発作予防に関するカウンセリングを受け、外科的検査が計画された。翌 年 2 月 24 日夕方、被験者は激越した精神状態と予備的に診断され、入院した。退院日は特定されなかった。

激越の発現時に併用していた AED は topiramate であり、非 AED は Biotin であった。

激越のため治験薬の投与は中止された。翌 年 2 月 26 日（発現から 3 日後）、激越は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、そう痒症及び激越のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 2 月 19 日、最終来院日は不明であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.1.3　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年（月日不明）

CIOMS#：040705（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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	異常感覚	頭の異常感覚	[redacted] 20[redacted] / 5 days	BRV 100mg/day/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, Other	協調運動異常	協調運動障害	[redacted] 20[redacted] / 5 days	BRV 100mg/day/ 18 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, Other, SAE	転倒	発作後転倒	[redacted] 20[redacted] / 6 days	BRV 50mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn
SAE	血腫	両上腕血腫	[redacted] 20[redacted] / 6 days	BRV 50mg/day/ 12 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Not applicable
SAE	外傷性腎損傷	左腎挫傷	[redacted] 20[redacted] / 6 days	BRV 50mg/day/ 16 days	Severe/ Not related	Resolved/ Not applicable
SAE	肋骨骨折	左の第１１肋骨骨折	[redacted] 20[redacted] / 6 days	BRV 50mg/day/ 125 days	Severe/ Not related	Resolved/ Not applicable

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 7[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は弱視（19[redacted] 年～）、子宮筋腫核出術（19[redacted] 年）、閉経後（19[redacted] 年～）、膝の手術（19[redacted] 年）、糖尿病（19[redacted] 年～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、膵臓障害（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、小脳症候群（20[redacted] 年 1 月～）、歩行障害（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 6 月 30 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 8 月 25 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 29 日（治験薬投与開始 5 日後）、異常感覚及び協調運動異常が発現し、重症度はいずれも中等度と判断された。

異常感覚及び協調運動異常の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 4 日間服用していた。

異常感覚及び協調運動異常の発現時に併用していた AED は lamotrigine であり、非 AED は Bi Predonium、fluvastatin、及び metformin であった。

異常感覚及び協調運動異常のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 9 月 5 日（発現から 8 日後）、異常感覚は消失した。20[redacted] 年 9 月 15 日（発現から 18 日後）、協調運動異常は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 8 月 30 日（治験薬投与開始 6 日後）、転倒、血腫、外傷性腎損傷、及び肋骨骨折が発現した。転倒、外傷性腎損傷、及び肋骨骨折の重症度は高度、血腫の重症度は中等度と判断された。

転倒、血腫、外傷性腎損傷、及び肋骨骨折の発現時、被験者は BRV 50mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 8 月 26 日～29 日、被験者は BRV 100mg/日を服用した。

CIOMS# 040705：20[redacted] 年 8 月 30 日、被験者は発作のため左側に転倒し、泌尿器科に入院した。被験者は、左腎の挫傷、左側第 11 肋骨の骨折、及び両上腕血腫と診断された。左側肋骨骨折に対して ibuprofen が、左腎挫傷に対して ciprofloxacin が投与された。20[redacted] 年 9 月 6 日、被験者は退院した。

転倒、血腫、外傷性腎損傷、及び肋骨骨折の発現時に併用していた AED は lamotrigine であり、非 AED は Bi Predonium、fluvastatin、及び metformin であった。

転倒のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 8 月 30 日（発現日）のうちに、転倒の転帰は回復、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

血腫による治験薬の処置は該当せずと報告された。20[redacted] 年 9 月 10 日（発現から 12 日後）、血腫は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

外傷性腎損傷による治験薬の処置は該当せずと報告された。20[redacted] 年 9 月 14 日（発現から 16 日後）、外傷性腎損傷は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

肋骨骨折による治験薬の処置は該当せずと報告された。翌 年 1 月 1 日（発現から 125 日後）、肋骨骨折は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、異常感覚、協調運動異常、及び転倒のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 8 月 30 日、最終来院は 20[redacted] 年 10 月 20 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.1.4 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：108692（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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
Other, SAE	適応障害	適応障害	[redacted] 20[redacted]/ 5 days	BRV 100mg/day/ 10 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Other	適応障害	適応障害	[redacted] 20[redacted]/ 14 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Mild/ Not related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 2[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年 5 月（日付不明）であった。

20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。翌 年 1 月 2 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 6 日（治験薬投与開始 5 日後）、適応障害（1 回目）が発現し、重症度は中等度と判断された。

適応障害（1 回目）の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 4 日間服用していた。

CIOMS# 108692：翌 年 1 月 6 日、被験者は不機嫌で涙ぐむ状態のため入院した。治療薬として alprazolam が投与された。翌 年 1 月 15 日、被験者は退院し、適応障害と診断された。

適応障害（1 回目）の発現時に併用していた AED は lamotrigine であり、非 AED は併用されていなかった。また、適応障害（1 回目）の発現日に投与が開始された非 AED は、metoclopramide hydrochloride、omeprazole、及び塩化ナトリウムであった。

適応障害（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 15 日（発現から 10 日後）、適応障害（1 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 1 月 15 日（治験薬投与開始 14 日後）、適応障害（2 回目）が発現し、重症度は軽度と判断された。適応障害（2 回目）に対し venlafaxine hydrochloride が投与された。

適応障害（2 回目）の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 13 日間服用していた。

適応障害（2 回目）の発現時に併用していた AED は alprazolam 及び lamotrigine であり、非 AED は metoclopramide hydrochloride 及び omeprazole であった。

適応障害（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。本事象は、本報告時点で未消失であり、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。治験薬の最終投与及び最終来院は 翌 年 3 月 25 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

8.4.7.2.1.5　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：116422（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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
Other	傾眠	傾眠	[redacted] 20[redacted] / 2 days	BRV 100mg/day/ 28 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
DISC, Other, SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted] / 51 days	BRV 100mg/day/ 6 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は片頭痛（2 回）（19[redacted] 年～）、記憶障害（19[redacted] 年～）、乾癬（19[redacted] 年～）、側頭葉切除術（20[redacted] 年 5 月）、胃炎（20[redacted] 年 10 月～20[redacted] 年 8 月）、胃内視鏡検査（20[redacted] 年 10 月）、甲状腺機能亢進症（20[redacted] 年 7 月～）、甲状腺生検（20[redacted] 年 3 月）、及び眼球突出症（2 回）（年月日不明～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 12 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。翌 年 2 月 5 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 年 2 月 6 日（治験薬投与開始 2 日後）、傾眠が発現し、重症度は中等度と判断された。

傾眠の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 翌 年 2 月 5 日に被験者は BRV 50mg/日を服用した。

傾眠の発現時に併用していた AED は topiramate 及び valproate であり、非 AED は Thyrosol であった。

傾眠による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 5 日（発現から 28 日後）、傾眠は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 3 月 27 日（治験薬投与開始 51 日後）、てんかん重積状態が発現し、重症度は高度と判断された。

てんかん重積状態の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 50 日間服用していた。

CIOMS# 116422：被験者の主な発作型は、二次性全般化強直間代発作を伴う複雑部分発作であった。本試験参加前、1 ヵ月に 4 回以上の発作が発現していた。てんかん重積状態が発現するまで、

治験薬投与開始後に発作活動は認められていなかった。翌 年 3 月 27 日夜、連続した発作が発現し、被験者の意識が戻らなかった。治療薬として clonazepam、diazepam、及び valproate が投与され、発作は治まった。精査のため被験者は入院した（詳細不明）。治験薬の投与は中止された。翌 年 4 月 1 日、被験者は退院した。被験者は、てんかん重積状態を引き起こしたあらゆる原因を否定した。追加の抗てんかん治療として levetiracetam を提案されたが、被験者は従来の抗てんかん治療を継続した。治験薬の投与中止後、発作活動が再発した。

てんかん重積状態の発現時に併用していた AED は topiramate 及び valproate であり、非 AED は Thyrosol であった。

てんかん重積状態のため治験薬の投与は中止された。

翌 年 4 月 1 日（発現から 6 日後）、てんかん重積状態は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、てんかん重積状態のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 3 月 27 日、最終来院は 翌 年 4 月 29 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなか った。

8.4.7.2.1.6 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：062943（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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, Other, SAE	てんかん精神病	てんかん精神病	[redacted] 20[redacted] / 65 days	N/A/ 24 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は脳振盪（19[redacted] 年）、皮下組織膿瘍（19[redacted] 年）、外科的切開及び左臀部膿瘍ドレナージ（19[redacted] 年）、閉経後（20[redacted] 年～）、脳症（20[redacted] 年 9 月～）、及び精神病性障害（20[redacted] 年 7 月～8 月）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 3 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 5 月 22 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 25 日（治験薬投与開始 65 日後）、てんかん精神病が発現し、重症度は中等度と判断された。

てんかん精神病の発現時、被験者は BRV を 5 日間服用していなかった。

CIOMS# 062943：20[redacted] 年 7 月 25 日、てんかん精神病のため被験者は入院した。被験者の親族によると、被験者は台所でガス爆発を怖がり、ガスは既に消えていたにも関わらず何度もガスを消そうとした。その他のエピソードとして、被験者が行方不明になり、長期の捜索後、墓地で発見された。治療を受けていた精神科医の勧めで、被験者は治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年 8 月 17 日、被験者は精神科病院を退院した。その後、被験者は気分が良く、てんかん精神病の再発がないことを治験責任医師に報告した。

てんかん精神病の発現時に併用していた AED は valproate sodium であり、非 AED は併用していなかった。

てんかん精神病のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 8 月 17 日（発現から 24 日後）、てんかん精神病は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、てんかん精神病のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 7 月 20 日、最終来院は 20[redacted] 年 9 月 18 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.1.7 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：069844（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	[redacted] 20[redacted] / 23 days	BRV 100mg/day/ 19 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は扁桃摘出（19[redacted] 年）、閉経（20[redacted] 年～）、及び子宮平滑筋腫（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 8 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 10 月 2 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 24 日（治験薬投与開始 23 日後）、急性心筋梗塞が発現し、重症度は中等度と判断された。

急性心筋梗塞の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 22 日間服用していた。

CIOMS# 069844：20[redacted] 年 10 月 22 日、胸骨後痛が発現した。疼痛は、朝の休息時に発現し、押すと痛みがあり、強い痛みではなく、短時間（2 分間）の発現であった。被験者は医療ケアを必要としなかった。20[redacted] 年 10 月 24 日 07:00、習慣としている身体活動中（緩やかなペースで歩いて通勤

中）に、被験者は脱力し、重度の脱力のため立ち止まらざるを得なかった。職場で被験者は気分が悪くなったが、その時点で胸痛は認められなかった。医師を呼び、血圧を測定した。血圧は 90/60mmHg であった（本被験者の通常の血圧は 90/60mmHg）。予防的にブドウ糖が静脈内投与された。その後の 3 時間に被験者の状態はやや改善した。その後の数日間、中程度の胸骨後痛が早朝の休息時に発現した。疼痛は 2 分間続き、自然に消失した。被験者は医療ケアを必要としなかった。20[redacted] 年 10 月 30 日、本試験の規定来院時の ECG は洞調律で、心拍数 64bpm、α 角度+60 度（normal position EOS）、P=0.08、2 つの小隆起、PO=0.16 秒、QRS 時間 0.07 秒、QT 時間 0.26 秒であり、T 波は I、II、aVL、aVF、及び V2～V6 誘導で H deep かつ balanced、ST 部分は上昇型、V2～V3 誘導で+1mm であった。ECG に、臨床的に重要と考えられる変化が認められた。身体所見の結果、被験者の皮膚色は生理的で、中等度の湿潤性があり、末梢性浮腫は認められなかった。体温は 36.6°C、肺胞呼吸であり、喘鳴は認められなかった。呼吸数は 15 回/分、脈拍は律動的で（65bpm）、心音は弱く、血圧は 95/60mmHg であった。舌はきれいで、湿り気があった。右肋骨弓端に肝臓を触知し、腎臓部に病的症状はなく、腹痛は認められなかった。被験者は、心筋梗塞（発現日は 20[redacted] 年 10 月 24 日）と診断された。20[redacted] 年 10 月 30 日、被験者は集中治療室に入院した。血圧は 100/60mmHg であった。入院の 1 週間前に、最初の圧痛が前胸部に発現した。大量の冷や汗と重度の全身性脱力を伴う疼痛であった。1 時間以内に発作は自然に消失した。ECG は記録されなかった。その後の数日間、胸痛は再発しなかった。入院日に ECG 検査が行われ、急性病変が認められた。入院中、狭心症発作は発現しなかった。時折、脱力と歩行時の呼吸困難が認められた。入院中の ECG 検査で、急性非 Q 波前下方心筋梗塞の所見が得られた。心エコー図で、大動脈弁部分は 3.3cm、左心房は 3.5cm、左心室拡張末期径は 4.9cm、及び左心室収縮末期径は 3.5cm であった。駆出率は 55%であった。動的壁運動及び壁運動低下は認められなかった。左室後壁は 1.1cm、SWTd は 1.2cm、大動脈弁は 1.9cm であった。右心室の前後径は 2.8cm であった。肺高血圧症は認められなかった。心室中隔の肥大に伴って、軽度僧帽弁不全及び軽度三尖弁閉鎖不全症が認められた。左心室及び右心室の心筋の拡張機能障害が認められた。臨床検査の結果（基準範囲の報告なし）、総コレステロールは 5.61mmol/L、血糖は 5.04mmol/L、フィブリノゲンは 2.2g/L、国際標準化比は 1.63U、ALT は 28U/L、トリグリセリドは 1.09mmol/L、血清クレアチニンは 84.4mkmol/L、白血球数は 4400（単位の報告なし）、及び血小板数は 202,000（単位の報告なし）であり、尿糖、心臓トロポニン、及びフィブリノゲン β は陰性であった。心筋梗塞に対して、heparin、diphenhydramine hydrochloride、isosorbide dinitrate、isosorbide-5 mononitrate、ketorolac、clopidogrel、マグネシウム、metoprolol、morphine、simvastatin、acetylsalicylic acid、及び enalapril が投与された。また、入院中に omeprazole 及び生理食塩水も投与された。被験者の判断力は明瞭で、皮膚色は生理的であり、末梢性浮腫は認められなかった。肺胞呼吸であり、喘鳴は認められなかった。呼吸数は 16 回/分、心音は弱く、血圧は 110/70mmHg、及び心拍数は 70bpm であった。腹痛はなく、右肋骨弓端に肝臓が触知された。診断は、冠動脈疾患、急性非Q波前下方心筋梗塞、胃潰瘍の寛解、及びてんかんであった。20[redacted] 年 11 月 11 日、順調な状態で被験者は退院した。被験者は、一般医及び心臓専門医の医学的管理を受けること、ウォーキングを徐々に増やすと共に身体活動や精神的緊張を避けること、減塩食及び低脂肪食を摂取すること、血圧をモニタリングすること、並びに心臓外科医の助言を求めることを勧められた。

急性心筋梗塞の発現時に併用していた AED は carbamazepine 及び valproic acid であり、非 AED は併用していなかった。

急性心筋梗塞のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 11 月 11 日（発現から 19 日後）、急性心筋梗塞は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、急性心筋梗塞のため本試験を中止した。治験薬の最終投与及び最終来院は 20[redacted] 年 10 月 30 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.1.8　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：097980（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 100mg/日

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, Other, SAE	転換性障害	発作増加、すべて心因性	[redacted] 20[redacted] / 3 days	BRV 50mg/day/ 5 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 4[redacted] 歳の白人男性であった。病歴は扁桃炎（19[redacted] 年 7 月）、扁桃摘出（19[redacted] 年 7 月）、副鼻腔炎（19[redacted] 年 4 月）、外傷性関節障害（19[redacted] 年 3 月～4 月）、膝関節鏡検査（19[redacted] 年 3 月）、糖尿病（20[redacted] 年 5 月～）、脊柱損傷（20[redacted] 年 6 月）、外傷性脊柱固定（20[redacted] 年 6 月）、椎骨脱臼（20[redacted] 年 2 月）、及び新規脊柱固定（20[redacted] 年 2 月）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年 7 月 10 日であった。

20[redacted] 年 7 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 9 月 11 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 13 日（治験薬投与開始 3 日後）、転換性障害が発現し、重症度は高度と判断された。

転換性障害の発現時、被験者は BRV 50mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 9 月 11～12 日、被験者は BRV 100mg/日を服用した。

CIOMS# 097980：被験者に精神学的な既往歴はなかった。アルコール乱用及び薬物乱用の既往歴もなかった。20[redacted] 年 9 月 13 日、意識を失う発作が 3 回発現し、心因性発作に典型的な症状が認められた。被験者は入院し、院内で明らかな心因性症状を伴う発作が複数回発現した。同日（20[redacted] 年 9 月 13 日）、CT 画像及び臨床検査（不特定）の結果は正常であった。治療薬として diazepam 及び clonazepam が投与された。20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は治験薬を朝に服用後、服用を中断した。同日、発作がコントロールされ、被験者は無症状であった。20[redacted] 年 9 月 16 日、EEG は正常であった。同日、治験薬の投与を再開した。20[redacted] 年 9 月 17 日、被験者は退院した。被験者は非てんかん性発作の発現に気づいていなかったことを認識した。これらのエピソードに関連する精神学的所見は認められなかった。治験責任医師は、発作回数が急に増加したこと、及び発作の特性に変化が認められたことから、本事象を治験薬と関連ありと判断した。被験者の実際の発作はコントロールされた。すべての発作が心因性又は非てんかん性であった。

転換性障害の発現時に併用していた AED は lacosamide であり、非 AED は併用していなかった。

転換性障害のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 9 月 17 日（発現から 5 日後）、転換性障害は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、転換性障害のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 10 月 13 日、最終来院は 20[redacted] 年 10 月 30 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.2 BRV 200mg/日群

8.4.7.2.2.1 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：112627（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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
Other	鎮静	鎮静	[redacted] 20[redacted] / 2 days	BRV 100mg/day/ 3 days	Severe/ Related	Resolved/ Interrupted
DISC, Other, SAE	適応障害	適応障害	[redacted] 20[redacted] / 9 days	BRV 150mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 3[redacted] 歳の白人女性であった。病歴はうつ病（19[redacted] 年～）、肥満（19[redacted] 年～）、舌損傷（19[redacted] 年～）、疲労（19[redacted] 年～）、不規則月経（19[redacted] 年～）、記憶障害（20[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年 9 月～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted] 年 10 月～）、皮膚糸状菌症（20[redacted] 年 10 月～）、男性型多毛症（20[redacted] 年～）、多嚢胞性卵巣（20[redacted] 年～）、及び高血圧（20[redacted] 年 10 月～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 12 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられた。翌 年 2 月 3 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

翌 年 2 月 4 日（治験薬投与開始 2 日後）、鎮静が発現し、重症度は高度と判断された。 鎮

静の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 2 日間服用していた。

鎮静の発現時に併用していた AED は oxcarbazepine であり、非 AED は併用していなかった。

鎮静のため治験薬の投与は中断された。翌 年 2 月 6 日（発現から 3 日後）、鎮静は消失し、治験薬と関連ありと判断された。翌 年 2 月 4 日朝、被験者は治験薬を服用しなかった。

翌 年 2 月 11 日（治験薬投与開始 9 日後）、適応障害が発現し、重症度は高度と判断された。

適応障害の発現時、被験者は BRV 150mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 翌 年 2 月 5 日～10 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 112627：被験者の家族の自殺傾向歴、アルコール及び薬物摂取歴は不明であった（被験者に確認予定）。被験者には発作障害及び気分変調症の病歴があった。過去 6 ヵ月間に転倒歴はなかった。翌 年 2 月 10 日（規定の電話連絡時）、薬物治療に関して問題はなかったが、被験者は医療保険への加入に困難を抱えていた。翌 年 2 月 11 日、被験者はすべての検査を受けた。被験者は時折悲しい気持ちがすると訴え、過去に escitalopram oxalate を服用していたことを報告した。被験者のごく身近にいるという被験者の親族（おば）によると、被験者はいつも友達をつくることが困難であった。おばは、被験者が常に少しうつ状態かつ引きこもりで、20[redacted] 年 7 月に被験者の[redacted]が死亡してからは状態が悪化したと話した。同時期に被験者の飼い犬も死亡し、被験者は更にうつ状態になった。被験者は、睡眠／食欲障害、快感消失、集中力不足、及びその他のうつ症状をすべて否定した。バイタルサインは、血圧が 128/71、脈拍数が 80、呼吸数が 16、体温が 97.8F、及び酸素飽和度が 100%であった。おばによると、被験者は時折非常に神経質になって怒り出し、自分の髪を引っ張ったが、被験者自身を傷つけたことはなかった。おばの話では、被験者は入院したことがなかった。被験者の[redacted]が亡くなり、被験者の[redacted]が電話で被験者にお金を要求したため、被験者は大変辛い時間を過ごしていると、おばは考えた。診察中、被験者の考え方は、目的をもった、論理的かつ自発的な通常の思考内容であり、自殺念慮は認められなかった。被験者は自殺及び他殺念慮を否定し、非常に未来志向であり、健康保険に加入して、クレジットカードの負債を支払い、新しい仕事を得て、友達をつくりたいと話していることから、被験者に急を要する自傷及び他傷のリスクは認められなかった。被験者のおばに連絡して確認した結果、被験者に自殺念慮及び自傷行為は認められなかった。Braden Scale スコアは 22 であった。翌 年 2 月 18 日、神経科医を受診予定であった。翌 年 2 月 19 日、緊急クリニックの予約を取り、必要に応じて再び診察を受けるという安全性計画に沿った楽観的な見方を示し、ストレス要因を言葉で表現すると共に、親族にサポートを求めた。被験者の様子は死別によるうつ病の可能性が最も高かったが、治療歴を考慮すると、大うつ病及び気分変調症を除外することができなかった。翌 年 2 月 24 日、被験者は最終来院した。本事象の発現前に被験者は精神科医の治療を受けていなかったが、最終来院日に精神科医による経過観察を予約した。

適応障害の発現時に併用していた AED は oxcarbazepine であり、非 AED は併用していなかった。

適応障害のため治験薬の投与は中止された。翌 年 2 月 11 日（発現日）のうちに適応障害は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、適応障害のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 2 月 12 日、最終来院は翌 年 2 月 24 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.2.2　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：077094（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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	限局性感染	指の感染	[redacted] 20[redacted]/ 51 days	BRV 200mg/day/ 8 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は靭帯断裂（19[redacted] 年）、前十字靭帯再建術（19[redacted] 年）、視力低下（19[redacted] 年～）、深部静脈血栓症（19[redacted] 年～20[redacted] 年 2 月）、凝固亢進（19[redacted] 年 5 月～）、妊娠中絶（20[redacted] 年 4 月）、高血圧（20[redacted] 年 12 月～年月日不明）、経皮内視鏡的胃瘻造設術（20[redacted] 年 2 月）、気管切開（20[redacted] 年 2 月）、薬物による昏睡導入（20[redacted] 年 2 月～4 月）、ウイルス性脳炎（20[redacted] 年 2 月～20[redacted] 年月日不明）、聴覚障害（20[redacted] 年 2 月～）、うつ病（20[redacted] 年 6 月～）、記憶障害（20[redacted] 年 6 月～）、胸郭出口症候群（20[redacted] 年 6 月～）、認知障害（20[redacted] 年～）、認知症（20[redacted] 年～）、心臓瘤（20[redacted] 年 11 月～年月日不明）、低血糖症（20[redacted] 年 11 月～年月日不明）、胸郭出口症候群（20[redacted] 年 11 月～年月日不明）、不安（20[redacted] 年 11 月～）、徐脈（20[redacted] 年 11 月～）、低ナトリウム血症（20[redacted] 年 11 月～）、頭痛（20[redacted] 年 2 月～）、背部痛（年月日不明）、夜間頻尿（年月日不明）、関節炎（年月日不明～）、便秘（年月日不明～）、レイノー現象（年月日不明～）、及び回転性めまい（年月日不明～）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年 2 月（日付不明）であった。

20[redacted] 年 10 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 4 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 23 日（治験薬投与開始 51 日後）、限局性感染が発現し、重症度は高度と判断された。

限局性感染の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 50 日間服用していた。

CIOMS# 070930：翌 年 1 月 23 日以降、被験者は右手の第 2 指の感染症を訴えた。翌 年 1 月 24 日、水疱、透明な分泌物、及び圧痛があり、被験者はまず外部のクリニックを受診した。診察では、嫌気性及び好気性培養が行われ、経口抗生物質 Bactrim（sulfamethoxazole、trimethoprim）及び Neosporin（polymyxin B sulfate-neomycin sulfate-bacitracin zinc）が投与され、包帯が交換された。同日（翌 年 1 月 24 日）、血液培養の結果、*Staphylococcus aureus* の中等度の増殖が認められた。 翌 年 1 月 28 日、被験者は外部のクリニック以外の感染症専門医を受診した。診察所見は、リンパ節症を伴う腫脹、化膿性分泌物の検出、及び皮膚の着色であった。被験者は、右手指の蜂巣炎（メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*）と診断され、経過観察のため外部の病院に入院した。同日、2 つの血液培養が行われた。メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* 及び鼻腔ぬぐい液は陰性であった。培養の結果、*Staphylococcus aureus* の増殖が認められた。指の感染症に対して、

sultamicillin、vancomycin、ibuprofen、paracetamol、oxacillin、及び dicloxacillin が投与された。翌 年 1 月 30 日、被験者は退院した。

限局性感染の発現時に併用していた AED は carbamazepine、lorazepam、及び pregabalin であり、非 AED は acetylsalicylic acid、ビオチン、肝油、コレカルシフェロール、シアノコバラミン、docusate sodium、魚油、folic acid、マルチビタミン、omeprazole、及び pyridoxine hydrochloride であった。

限局性感染による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 30 日（発現から 8 日後）、限局性感染は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、本試験を完了した。治験薬の最終投与及び最終来院は 翌 年 3 月 1 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

8.4.7.2.2.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：046910（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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, Other	痙攣	発作の特性の変化	[redacted] 20[redacted] / 27 days	BRV 200mg/day/ 81 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, Other, SAE	転倒	転倒	[redacted] 20[redacted] / 27 days	BRV 200mg/day/ 81 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, SAE	頭蓋脳損傷	頭蓋脳外傷（脱落歯）	[redacted] 20[redacted] / 69 days	BRV 200mg/day/ 39 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 4[redacted] 歳のスペイン系男性であった。病歴は脳損傷（19[redacted] 年）、椎間板突出（19[redacted] 年）、第 4 腰椎及び第 5 腰椎椎間板切除術（19[redacted] 年）、脳外科手術（てんかん病巣除去）（19[redacted] 年）、及びうつ病（年月日不明～）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 7 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 9 月 21 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 17 日（治験薬投与開始 27 日後）、痙攣及び転倒が発現し、重症度はいずれも高度と判断された。

痙攣及び転倒の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 26 日間服用していた。

痙攣及び転倒の発現日（20[redacted] 年 10 月 17 日）に、非重篤な有害事象として上肢骨折が発現した。20[redacted] 年 11 月 29 日、上肢骨折は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 11 月 28 日（治験薬投与開始 69 日後）、頭蓋脳損傷が発現し、重症度は高度と判断された。

頭蓋脳損傷の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 68 日間服用していた。

CIOMS# 046910：20[redacted] 年 10 月 17 日、被験者は発作中に転倒し、左手を骨折した。被験者は救急救命室を受診し、X 線検査の結果、手の骨折が確認された。ギプス包帯が装着された。20[redacted] 年 11 月 28 日、地下鉄駅で被験者は発作中に転倒し、上側の前歯が 4 本折れた。頭蓋脳外傷（脱落歯）が認められた。下唇及び唇から下の部分の縫合が必要であった。翌朝、被験者はクリニックを受診し、治験責任医師及び治験分担医師の両方による診察を受けた。治験薬の投与開始以降、発作回数は減少していた。発作の特性が変化し、それによって被験者は転倒及び受傷した。増加した発作活動の経過は、11 月の本事象発現後、良好であった。治験薬の投与中止による失立発作の発現が口腔顔面外傷の原因であり、被験者が投与されていた他の AED を調整することによって安定性が回復した。

痙攣、転倒、及び頭蓋脳損傷の発現時に併用していた AED は clobazam 及び lamotrigine であり、非 AED は duloxetine hydrochloride であった。

痙攣、転倒、及び頭蓋脳損傷のため治験薬の投与は中止された。翌 年 1 月 5 日（痙攣及び転倒の発現から 81 日後、頭蓋脳損傷の発現から 39 日後）、痙攣、転倒、及び頭蓋脳損傷は消失し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、痙攣、転倒、及び頭蓋脳損傷のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 29 日、最終来院は 翌 年 1 月 5 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しなかった。

8.4.7.2.2.4　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：053006（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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
Other	鎮静	昼間の鎮静増加	[redacted] 20[redacted]/ 8 days	BRV 200mg/day/ 22 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
Other	疲労	極度の消耗	[redacted] 20[redacted]/ 30 days	BRV 200mg/day/ 11 days	Severe/ Related	Resolved/ Dose reduced
Other, SAE	転倒	発作後転倒	[redacted] 20[redacted]/ 66 days	BRV 200mg/day/ 1 day	Severe/ Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	上腕骨骨折	上腕骨骨折	[redacted] 20[redacted]/ 66 days	BRV 200mg/day/ 19 days	Severe/ Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 1[redacted] 歳の白人男性であった。病歴は先天性白内障（20[redacted] 年 4 月～）、喘息（20[redacted] 年 3 月～）、動物アレルギー（ペットアレルギー）（20[redacted] 年 4 月～）、湿疹（20[redacted] 年 4 月～）、頭痛（20[redacted] 年 4 月～）、真菌アレルギー（雪カビアレルギー）（20[redacted] 年 4 月～）、睡眠障害（20[redacted] 年 11 月～）、及び発作後頭痛（年月日不明～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年 6 月 22 日であった。

20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。翌 年 1 月 3 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 10 日（治験薬投与開始 8 日後）、鎮静が発現し、重症度は中等度と判断された。

鎮静の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 7 日間服用していた。

鎮静の発現時に併用していた AED は clobazam 及び lamotrigine であり、非 AED は Robaxisal Compuesto 及び salbutamol であった。

鎮静による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 31 日（発現から 22 日後）、鎮静は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 2 月 1 日（治験薬投与開始 30 日後）、疲労が発現し、重症度は高度と判断された。

疲労の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 29 日間服用していた。

疲労の発現時に併用していた AED は clobazam 及び lamotrigine であり、非 AED は salbutamol であった。

疲労のため治験薬は減量された。翌 年 2 月 6 日、BRV は 200mg/日から 100mg/日に減量された。翌 年 2 月 11 日（発現から 11 日後）、疲労は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 3 月 8 日（治験薬投与開始 66 日後）、転倒及び上腕骨骨折が発現し、重症度はいずれも高度と判断された。

転倒及び上腕骨骨折の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 7 日間服用していた。

CIOMS# 053006：翌 年 3 月 8 日、被験者は発作後に転倒し、右上腕骨を骨折した。被験者は、地域の救急救命室に搬送され、骨折部位を固定するプレート留置術に備えて入院した。診察の結果、右肘の閉鎖神経血管に損傷はなく、右肩、右手首、及び右手に問題は認められなかった。右肘周辺に挫傷及び腫脹がみられ、触診時に圧痛が認められた。同日、右肘及び前腕の X 線画像で、 2cm の骨片転位を伴う上腕骨顆上部位の全体的な脱臼が認められた。前腕に損傷はなかった。翌 年 3 月 9 日、肘の CT 画像で、粉砕かつ後方転位した上腕骨顆上骨折が認められた。その他に骨折はなかった。同日（翌 年 3 月 9 日）、観血的整復法及び内固定の手術が行われた。ギプスが装着された。被験者は、院内で理学療法士を受診し、右肘を 2 週間固定した後に関節可動域訓練を開始するよう助言された。翌 年 3 月 10 日、被験者は右腕にギプスを装着した状態で退院した。術後の悪心に対して dimenhydrinate、抗生物質として cefazolin、疼痛に対して morphine 及び Lenoltec w/codeine が投与された。翌 年 3 月 21 日、ギプスが外され、切開部からクリップが除去された。切開部はきれいで、良好に治癒していた。診察で、右肘の伸展運動域の縮小が認められた。右肘の可動域を改善するため、翌月から外来で理学療法を開始する予定となった。本事象は、IB2 タイプ S2 てんかんの発現によって被験者が転倒したことによる右上腕の骨折と確認された。

転倒及び上腕骨骨折の発現時に併用していた AED は clobazam 及び lamotrigine であり、非 AEDは fexofenadine hydrochloride、loratadine、及び salbutamol であった。

転倒及び上腕骨骨折による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 8 日（発現日）のうちに、転倒の転帰は回復、治験薬と関連ありと判断された。翌 年 3 月 26 日（発現から 19 日後）、上腕骨骨折は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、本試験を完了した。治験薬の最終投与及び最終来院は 翌 年 3 月 26 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

8.4.7.2.2.5 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：053284（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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
Other	疲労	疲労	[redacted] 20[redacted] / 3 days	BRV 200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Dose not changed
Other	易刺激性	易刺激性	[redacted] 20[redacted] / 3 days	BRV 200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Dose not changed

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
Other	傾眠	傾眠状態	[redacted] 20[redacted]/ 3 days	BRV 200mg/day/ 22 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
Other	記憶障害	記憶障害	[redacted] 20[redacted]/ 29 days	BRV 200mg/day/ Ongoing	Mild/ Related	Not resolved/ Dose not changed
Other	不安	不安	[redacted] 20[redacted]/ 71 days	BRV 200mg/day/ Ongoing	Mild/ Not related	Not resolved/ Dose not changed
Other, SAE	群発発作	てんかん (群発発作)	[redacted] 20[redacted]/ 74 days	BRV 200mg/day/ 5 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 2[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は片頭痛（19[redacted] 年～）及び挫傷（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回発作は 20[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 10 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 22 日（治験薬投与開始 3 日後）、疲労、易刺激性、及び傾眠が発現し、重症度はいずれも中等度と判断された。

疲労、易刺激性、及び傾眠の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 2 日間服用していた。

疲労、易刺激性、及び傾眠の発現時に併用していた AED は lacosamide 及び zonisamide であり、非 AED は Certostat であった。

疲労、易刺激性、及び傾眠による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点で疲労及び易刺激性は未消失であった。翌 年 1 月 12 日（発現から 22 日後）、傾眠は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 1 月 17 日（治験薬投与開始 29 日後）、記憶障害が発現し、重症度は軽度と判断された。

記憶障害の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 28 日間服用していた。

記憶障害の発現時に併用していた AED は lacosamide 及び zonisamide であり、非 AED は Certostat であった。

記憶障害による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点で記憶障害は未消失であり、治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 2 月 28 日（治験薬投与開始 71 日後）、不安が発現し、重症度は軽度と判断された。

不安の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 15 日間服用していた。

不安の発現時に併用していた AED は lacosamide 及び zonisamide であり、非 AED は Certostat であった。

不安による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点で不安は未消失であり、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 3 月 2 日（治験薬投与開始 74 日後）、群発発作が発現し、重症度は中等度と判断された。

群発発作の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 18 日間服用していた。

CIOMS# 053284：翌 年 3 月 2 日、群発発作が発現し、被験者は入院した。治療薬としてdiazepamが投与された。血算及び血液生化学検査の結果は正常であった。翌 年 3 月 3 日、発作は消失した。治療薬として clonazepam 及び硫酸マグネシウムが投与された。翌 年 3 月 5 日、EEG検査で両側頭後頭部に θ 波異常が検知され、θ 波異常は右側でより強く検知された。2012 年 3 月 6 日、被験者は退院した。

群発発作の発現時に併用していた AED は lacosamide 及び zonisamide であり、非 AED は Certostat であった。

群発発作による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 6 日（発現から 5 日後）、群発発作は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、本試験を完了した。治験薬の最終投与及び最終来院は 翌 年 3 月 13 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

8.4.7.2.2.6 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：052726（2014 年 7 月 29 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日

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
Other	疲労	疲労	[redacted] 20[redacted] / 1 day	BRV 100mg/day/ 28 days	Mild/ Related	Resolved/ Dose not changed
Other	傾眠	傾眠	[redacted] 20[redacted] / 1 day	BRV 100mg/day/ 28 days	Mild/ Related	Resolved/ Dose not changed
Other, SAE	大発作痙攣	強直間代発作を含む発作回数増加	[redacted] 20[redacted] / 72 days	BRV 200mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 7.2

被験者は、年齢 4[redacted] 歳のアジア人女性であった。病歴は閉経後（19[redacted] 年～）及び脱毛症（20[redacted] 年 7 月～）であった。てんかんの初回発作は 19[redacted] 年（月日不明）であった。

20[redacted] 年 10 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 22 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 22 日（治験薬投与開始日）、疲労及び傾眠が発現し、重症度はいずれも軽度と判断された。

疲労及び傾眠の発現時、被験者は BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。

疲労及び傾眠の発現時に併用していた AED は phenytoin 及び topiramate であり、非 AED は併用していなかった。

疲労及び傾眠による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 18 日（発現から 28 日後）、疲労及び傾眠は消失し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

翌 年 3 月 2 日（治験薬投与開始 72 日後）、大発作痙攣が発現し、重症度は高度と判断された。

CIOMS# 052726：翌 年 3 月 2 日、5:00 から 8:00pm に 7 回の発作が発現した。最も長い発作は持続時間が 40 秒で 2 回発現し、30 秒以内の短い発作が 5 回発現した。強直間代発作の消失後、被験者は入院した。入院中、発作の発現は認められなかった。治療薬として塩化ナトリウムが投与された。被験者には強直間代発作の既往歴があり、20[redacted] 年 1 月 20 日に 4 回の強直間代発作が発現して、救急救命室を受診していた。

大発作痙攣の発現時、被験者は BRV 200mg/日を 71 日間服用していた。

大発作痙攣の発現時に併用していた AED は phenytoin 及び topiramate であり、非 AED は clarithromycin、levocloperastine fendizoate、levodropropizine、Meteospasmyl、methylprednisolone、rebamipide、及び theophylline であった。

大発作痙攣による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 2 日（発現日）のうちに大発作痙攣は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、本試験を完了した。治験薬の最終投与及び最終来院は 翌 年 3 月 15 日であった。被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

8.4.8 付録

表 8.4-28 すべての TEAE(SS)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
At least one event	155 (59.4)	173 (68.4)	167 (66.8)	340 (67.6)
血液およびリンパ系障害	6 (2.3)	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)
貧血	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
好酸球増加症	3 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
好中球減少症	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
白血球増加症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	6 (2.3)	8 (3.2)	6 (2.4)	14 (2.8)
洞性徐脈	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
頻脈	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
徐脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心拡大	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動悸	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
発作性頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (1.9)	4 (1.6)	8 (3.2)	12 (2.4)
回転性めまい	4 (1.5)	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
耳垢栓塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳鳴	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
難聴	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	7 (2.7)	9 (3.6)	9 (3.6)	18 (3.6)
霧視	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
白内障	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
結膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
視力障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
複視	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼刺激	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼部腫脹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
流涙増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
近視	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
視力低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼の異常感	1 (0.4)	0	0	0
羞明	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	28 (10.7)	35 (13.8)	32 (12.8)	67 (13.3)
悪心	5 (1.9)	9 (3.6)	9 (3.6)	18 (3.6)
下痢	9 (3.4)	5 (2.0)	8 (3.2)	13 (2.6)
便秘	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)
上腹部痛	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
嘔吐	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
歯痛	3 (1.1)	0	4 (1.6)	4 (0.8)
腹部不快感	1 (0.4)	3 (1.2)	0	3 (0.6)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
口内乾燥	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
胃炎	2 (0.8)	3 (1.2)	0	3 (0.6)
腹痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
齲歯	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
消化不良	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
腹部腫瘤	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
裂肛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口唇のひび割れ	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
大腸炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
十二指腸炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
嚥下障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯肉出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯肉増殖	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯肉炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口唇乾燥	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯周炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	0
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (8.8)	36 (14.2)	41 (16.4)	77 (15.3)
疲労	10 (3.8)	19 (7.5)	29 (11.6)	48 (9.5)
易刺激性	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)
無力症	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
酩酊感	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
倦怠感	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
異物感	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
死亡	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不快感	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ゆったり感	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
疼痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
発熱	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
恥骨上痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
評価不能の事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	3 (1.1)	0	0	0
泣き	1 (0.4)	0	0	0
びくびく感	1 (0.4)	0	0	0
炎症性疼痛	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過敏症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	49 (18.8)	53 (20.9)	40 (16.0)	93 (18.5)
鼻咽頭炎	12 (4.6)	10 (4.0)	9 (3.6)	19 (3.8)
尿路感染	8 (3.1)	13 (5.1)	2 (0.8)	15 (3.0)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
上気道感染	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)
インフルエンザ	4 (1.5)	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1.6)
細菌尿	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
ウイルス感染	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (1.2)
膀胱炎	4 (1.5)	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
咽頭炎	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
肺炎	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
副鼻腔炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
耳感染	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
アメーバ症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支肺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蠕虫感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
限局性感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中耳炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳下腺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気道感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
唾液腺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
細菌性腟炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿痂疹	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (0.4)	0	0	0
歯周感染	1 (0.4)	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0
術後創感染	1 (0.4)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
足部白癬	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (8.0)	22 (8.7)	15 (6.0)	37 (7.4)
挫傷	5 (1.9)	7 (2.8)	3 (1.2)	10 (2.0)
転倒	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
節足動物咬傷	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
擦過傷	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
裂傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
靭帯捻挫	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
頭部損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
一酸化炭素中毒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頭蓋脳損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳部損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼の熱傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口唇損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
処置によるめまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
放射線関連痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
橈骨骨折	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
骨格損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
刺創	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
熱傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
外傷性腎損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上肢骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
創傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
第２度熱傷	1 (0.4)	0	0	0
第３度熱傷	1 (0.4)	0	0	0
胸部損傷	1 (0.4)	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.4)	0	0	0
脳振盪	1 (0.4)	0	0	0
眼外傷	1 (0.4)	0	0	0
関節脱臼	1 (0.4)	0	0	0
爪裂離	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織損傷	1 (0.4)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査	17 (6.5)	17 (6.7)	20 (8.0)	37 (7.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
体重減少	0	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
尿中結晶陽性	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.4)	3 (1.2)	0	3 (0.6)
細菌検査	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
血中尿酸減少	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
平均赤血球容積増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
尿沈渣陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中クロール減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中鉄増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心雑音	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿中細胞	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図異常Ｔ波	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
好酸球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
酸素飽和度低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血小板形態異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
赤血球形態異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿検査	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿検査異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (1.1)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス異常	1 (0.4)	0	0	0
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (3.8)	12 (4.7)	21 (8.4)	33 (6.6)
低ナトリウム血症	0	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
食欲減退	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
脂質異常症	0	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
高コレステロール血症	5 (1.9)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
食欲亢進	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
痛風	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高脂血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低血糖症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
２型糖尿病	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
電解質失調	1 (0.4)	0	0	0
高血糖	2 (0.8)	0	0	0
肥満	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (5.7)	14 (5.5)	15 (6.0)	29 (5.8)
筋痙縮	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
筋力低下	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
筋肉痛	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
頚部痛	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
関節痛	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
背部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
筋骨格痛	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
四肢痛	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
中足骨痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋攣縮	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
変形性関節症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
関節リウマチ	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腱炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
斜頚	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節障害	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
滑液包炎	1 (0.4)	0	0	0
顎痛	1 (0.4)	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚癌	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
乳房脂肪腫	1 (0.4)	0	0	0
胸腺腫	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	68 (26.1)	94 (37.2)	105 (42.0)	199 (39.6)
傾眠	20 (7.7)	49 (19.4)	42 (16.8)	91 (18.1)
浮動性めまい	13 (5.0)	26 (10.3)	36 (14.4)	62 (12.3)
頭痛	22 (8.4)	17 (6.7)	20 (8.0)	37 (7.4)
痙攣	3 (1.1)	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
振戦	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
錯感覚	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)
単純部分発作	0	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
平衡障害	0	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
記憶障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
鎮静	0	0	4 (1.6)	4 (0.8)
認知障害	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
協調運動異常	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
過眠症	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
眼振	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
運動失調	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
複雑部分発作	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
てんかん	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
大発作痙攣	3 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
嗜眠	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
精神的機能障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
運動障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
二次性全般化を伴う部分発作	3 (1.1)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
発作後頭痛	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
群発発作	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
健忘	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失語症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
運動緩慢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部不快感	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
企図振戦	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
意識消失	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神運動機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
根症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
てんかん重積状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
神経痛	1 (0.4)	0	0	0
発作後状態	1 (0.4)	0	0	0
刺激反応遅滞	1 (0.4)	0	0	0
咬舌	2 (0.8)	0	0	0
精神障害	20 (7.7)	26 (10.3)	28 (11.2)	54 (10.7)
不安	3 (1.1)	3 (1.2)	8 (3.2)	11 (2.2)
不眠症	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (2.0)
うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
攻撃性	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
怒り	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
気分動揺	0	0	3 (1.2)	3 (0.6)
適応障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
激越	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
悪夢	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
落ち着きのなさ	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
自殺念慮	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
涙ぐむ	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
無感情	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神緩慢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
転換性障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
白日夢	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
睡眠異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感情的苦悩	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
てんかん精神病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多幸気分	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神状態変化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
気分変化	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神病性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
睡眠障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
遂行機能障害	1 (0.4)	0	0	0
感情の平板化	1 (0.4)	0	0	0
故意の自傷行為	1 (0.4)	0	0	0
パニック発作	1 (0.4)	0	0	0
ストレス	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
膀胱結石	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
排尿困難	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
夜間頻尿	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蛋白尿	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿流量減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高窒素血症	1 (0.4)	0	0	0
尿意切迫	1 (0.4)	0	0	0
腎結石症	1 (0.4)	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)
急性腎不全	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	5 (2.0)	6 (2.4)	11 (2.2)
月経困難症	0	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
精巣上体炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不正子宮出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腟分泌物	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腟出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻発月経	1 (0.4)	0	0	0
腟粘膜水疱形成	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	13 (5.1)	10 (4.0)	23 (4.6)
咳嗽	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)
鼻閉	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
気道うっ血	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
呼吸困難	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
鼻漏	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過換気	1 (0.4)	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.4)	0	0	0
呼吸障害	1 (0.4)	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (4.6)	17 (6.7)	16 (6.4)	33 (6.6)
そう痒症	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
発疹	3 (1.1)	5 (2.0)	2 (0.8)	7 (1.4)
脱毛症	4 (1.5)	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)
湿疹	0	0	4 (1.6)	4 (0.8)
皮膚乾燥	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
ざ瘡	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
そう痒性皮疹	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚疼痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
丘疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
小水疱性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
脂腺障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乾皮症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑	1 (0.4)	0	0	0
爪の障害	1 (0.4)	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔手術	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	6 (2.3)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
血腫	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高血圧	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
起立性低血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
レイノー現象	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	PBO N=261 n (%)	BRV 100mg/day N=253 n (%)	BRV 200mg/day N=250 n (%)	BRV Overall N=503 n (%)

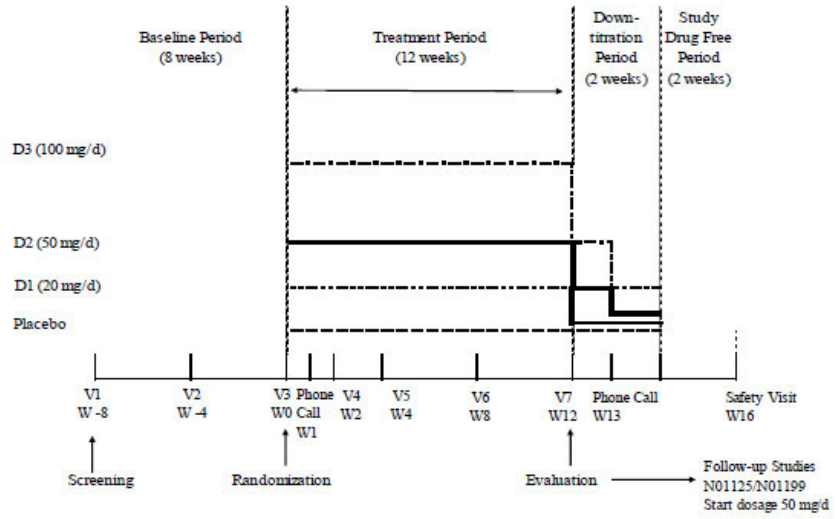
Note: n=number of subjects reporting a TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods for the specified category of AE; #=number of individual TEAEs for the specified category
Note: Percentages are relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 10.3

8.5　N01252 試験［部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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］（5.3.5.1.5：参考資料）

8.5.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.5-1 に示した。

表 8.5-1　試験方法の概略：N01252 試験

項目	内容
標題	部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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ブリーバラセタム（BRV）20mg/日、50mg/日又は 100mg/日を投与した時の発作回数の減少をプラセボ（PBO）投与と比較する 副次目的： ・　BRV の用量－臨床反応関係を評価する ・　二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性を評価する ・　BRV の安全性及び忍容性を評価する ・　身体機能及び健康に関連する生活の質の様々な側面に対する BRV の有効性を評価する 探索的目的： ・　患者報告による健康状態のデータを収集する ・　直接的な医療資源の利用状況及び間接的な費用パラメータを探索する ・　BRV の母集団薬物動態（Population PK）を検討して関連する共変量を探索的に特定する。また、併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価する ・　プログラム単位での併合解析でシナプス小胞タンパク 2 関連遺伝子及びてんかん関連遺伝子を同定するための血液検体を収集する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Data source: Figure 3:1

項目	内容
試験方法（続き）	8 週間の観察期間終了時に、適格性を満たした被験者を、地域及びレベチラセタムの使用状況を層別因子とし、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群又は PBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。レベチラセタムを併用 AED とする患者は全体の 20%に制限した。 治療期間は 12 週間で、増量期間は設定しなかった。治療期間中、BRV 又は PBO の 1 日用量を朝夕に経口投与（均等投与）した。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 回のみ 1 段階低い用量に減量することを可とした。なお、治療期間中も一定の AED の併用を可とした。治療期間終了後、被験者は長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験；居住国によって決定）に参加可能であった。試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、2 週間の減量期間に移行した。減量期間終了後、2 週間の後観察期間の後に、最終の安全性評価のために来院した。 Visit 3 及び 4～7、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。なお、Visit 5～7 は Population PK の解析のため、少なくとも 15 分間隔で 2 検体採取した。また、Visit 1、3 及び 4～7、並びに中止来院時に併用 AED（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	部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：400 例（各投与群 100 例） · スクリーニング例数：486 例 · 無作為化例数：399 例（PBO 群 100 例、BRV 20mg/日群 99 例、BRV 50mg/日群 100 例、BRV 100mg/日群 100 例） · Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団（SS）：398 例（PBO 群 100 例、BRV 20mg/日群 99 例、BRV 50mg/日群 99 例、BRV 100mg/日群 100 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：351 例（PBO 群 85 例、BRV 20mg/日群 90 例、BRV 50mg/日群 86 例、BRV 100mg/日群 90 例）
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類で焦点性てんかん又はてんかん症候群に分類された患者 3) 部分発作［二次性全般化発作（ILAE 分類：Type IC）を含む］の既往を有する患者 4) Visit 1（観察期間の開始時点）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 5) 8 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 6) 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（迷走神経刺激療法も併用可能としたが、併用 AED にカウントしなかった） 主な除外基準： 1) Visit 3（観察期間の終了時点）以前の発作の既往又は現病歴が群発発作（発作頻度が過度に高く、発作が明確に分離していないため、確実なカウントが不可能な発作）のみである患者 2) 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
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： PBO 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		投与量及び投与方法： 12 週間の治療期間中、被験者に BRV 20mg/日、50mg/日、100mg/日又は PBO のいずれかを投与した。朝夕 2 回、1 回あたりの用量が 1 日用量の 2 等分となるように BRV 錠と PBO 錠を組み合わせ、各回 3 錠ずつ被験者に経口投与した。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 度だけ 1 段階低い用量に減量することを可とした。減量後は、治療期間終了時まで用量を変更しないこととした。 試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、2 週間の減量期間に移行した。治療期間に BRV 100mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 50mg/日、2 週目に 20mg/日に減量した。BRV 50mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 20mg/日に減量し、2 週目に PBO 投与に切り替えた。BRV 20mg/日を投与された被験者は PBO 投与に切り替えた。
試験期間		最長 24 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）：2 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
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（Type I）回数減少率のカテゴリー（観察期間からの減少率が−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）別被験者割合 · 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型） · 治療期間の部分発作（Type I）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 · QOLIE-31-P の合計スコア · QOLIE-31-P の「発作の心配」スコア · QOLIE-31-P の「日常活動／社会生活」スコア · QOLIE-31-P のその他のスコア（「活力／疲労」、「情緒」、「精神活動」、「全体的な生活の質」、「薬物の影響」） · 不安及びうつのスクリーニング尺度 · 患者による全般的評価尺度（P-GES） · 医師による全般的評価尺度（I-GES） 探索的評価項目： · EuroQoL による 5 項目法（EQ-5D） · 直接的な費用パラメータ（併用薬、医療処置、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、入院） · 間接的な費用パラメータ（被験者及び介護者の欠勤、欠席日数） · 社会的データ（運転免許証、雇用状況）
	薬物動態（PK）	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 併用 AED（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（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（立位の測定を含む）及び身体所見 · 心電図（ECG） · 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 SS：ITT 解析対象集団と同じ PPS：ITT 解析対象集団のうち、データ開鍵前に実施したデータ解析前レビューで、有効性の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 有効性： ITT 解析対象集団を対象に、割り付けられた投与群に基づいて有効性の主要及び副次評価項目を解析した。ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に PPS に含まれなかった場合は、PPS を対象とした主要評価項目の解析も実施した。 主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数 x を、以下の式から算出した。 x=｛治療期間の部分発作（Type 1）回数の合計｝/（治療期間に発作回数が欠測でない日の合計）×7 対数変換した 1 週間あたりの部分発作回数（$Log_e[x+1]$）について、投与群及び層別因子（地域とレベチラセタムの使用状況を組み合わせた 4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数の対数変換値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。有意水準を 5%として、予め規定した階層的逐次棄却検定手順（Step 1～3）で BRV の 3 用量と PBO を比較した。この手順で全体の第一種の過誤を 0.05 に制御した。 Step 1：BRV 50mg/日群と PBO 群を比較した。統計学的な有意差が認められた場合に、Step 2 に移行した。 Step 2：BRV 100mg/日群と PBO 群を比較した。統計学的な有意差が認められた場合に、Step 3 に移行した。 Step 3：BRV 20mg/日群と PBO 群を比較した。 PK： BRV の Population PK、併用 AED の PK に及ぼす BRV の影響、曝露－反応関係を評価するためにメタアナリシスを実施した。これらの解析は独立した解析計画書に示し、解析結果を別途報告した。 安全性： SS を対象に、実際に投与した投与群に基づいて安全性を解析した。治療期間中に減量した被験者又は偶発的に用量が変更された被験者については、割り付けられた投与群に基づいて解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。なお、BRV の安全性プロファイルを適切に説明するために、一部の基本語に該当する AE を MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）とは異なる SOC（UCB SOC）に分類した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）について、すべての TEAE、重症度別の TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、治験薬の投与中止及び投与中断に至った TEAE、治験薬の増量及び減量に至った TEAE、特に注目すべき TEAE を要約した。重篤な有害事象（SAE）及び死亡を一覧に示した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見の臨床的に重要と考えられる異常、並びに ECG の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	76 名
治験実施医療機関	76 医療機関（ベルギー、スイス、ドイツ、フィンランド、フランス、ハンガリー、インド、イタリア、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	2007 年 9 月～2009 年 2 月

8.5.2 被験者の構成

8.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 8.5-2 に示した。

486 例がスクリーニングされ、87 例がスクリーニング脱落となった。最も多いスクリーニング脱落の理由はスクリーニング不適格（62 例）であり、次いで AE に関連しない個人的理由による同意撤回（15 例）であった（N01252 試験 CSR Table 1.1:1）。適格と判断された 399 例が BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群、BRV 100mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられた。

治験薬投与前に死亡した 1 例（BRV 50mg/日群）を除く 398 例が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団及び SS に含まれた。このうち 367 例（92.2%）が試験を完了し、345 例（86.7%）が長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加した。治療期間中に 31 例（7.8%）が試験を中止した。中止理由は、AE（19 例）、その他の理由（5 例）、同意撤回（4 例）及び追跡不能（3 例）であった。試験を完了した被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった。PPS には 351 例が含まれた。

なお、BRV 50mg/日群に無作為化された 1 例は、治験薬初回投与前に SAE（硬膜下血腫及び呼吸不全）のため死亡した（N01252 試験 CSR Listing 7:5）。本被験者は ITT 解析対象集団に含まれなかった（N01252 試験 CSR Listing 1.3）。

表 8.5-2 被験者の内訳

	PBO	BRV			Overall
		20mg	50mg	100mg	
	n (%)				
Randomized subjects	100	99	100	100	399
Safety Population [a]	100	99	99	100	398
ITT Population	100	99	99	100	398
PP Population	85 (85.0)	90 (90.9)	86 (86.9)	90 (90.0)	351 (88.2)
ITT Population	100	99	99	100	398
Completed the study [b]	92 (92.0)	93 (93.9)	88 (88.9)	94 (94.0)	367 (92.2)
Completed the study and entered LTFU	88 (88.0)	87 (87.9)	82 (82.8)	88 (88.0)	345 (86.7)
Completed the study and did not enter LTFU	4 (4.0)	6 (6.1)	6 (6.1)	6 (6.0)	22 (5.5)
Discontinued the study	8 (8.0)	6 (6.1)	11 (11.1)	6 (6.0)	31 (7.8)
AE	4 (4.0)	4 (4.0)	6 (6.1)	5 (5.0)	19 (4.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	3 (0.8)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (1.0)
Other reason	0	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (1.3)
Completed the Treatment Period [c]	92 (92.0)	93 (93.9)	88 (88.9)	94 (94.0)	367 (92.2)
Discontinued the Treatment Period	8 (8.0)	6 (6.1)	11 (11.1)	6 (6.0)	31 (7.8)
AE	4 (4.0)	4 (4.0)	6 (6.1)	5 (5.0)	19 (4.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	3 (0.8)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (1.0)
Other reason	0	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (1.3)
Completed the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	5 (5.0)	7 (7.1)	8 (8.1)	8 (8.0)	28 (7.0)
Discontinued the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	4 (4.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	16 (4.0)
Discontinued the Down-Titration Period [d]	0	0	0	0	0
Entered the Down Titration Period and discontinued definitely	8 (8.0)	10 (10.1)	10 (10.1)	10 (10.0)	38 (9.5)

	PBO	BRV			Overall
		20mg	50mg	100mg	
	n (%)				
Entered the Down-Titration Period and discontinued to enter the LTFU	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Entered the LTFU after completion of the Down-Titration Period and the Study Drug Free Period	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.5)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; PP=per-protocol
Note: Percentage is based on the number of subjects included in the ITT Population.
a Safety Population comprises the same set of subjects as the ITT Population; however, subjects are classified according to the actual treatment received.
b Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU or not entering the LTFU and completing the Down-Titration Period and Safety Visit.
c Defined as completing the Evaluation Visit (V7).
d Excluding subjects who discontinued the Treatment Period (that is, subjects who discontinued the Treatment and Down-Titration Periods are counted only once under the Treatment Period).
Data source: Table 1.1:1

8.5.3 被験者背景

8.5.3.1 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 8.5-3 に示した。

全体の平均年齢は 37.24 歳であった。全体で男性が 227 例（57.0%）、女性が 171 例（43.0%）であり、被験者の多くは白人（76.6%）であった。人口統計学的特性はすべての投与群で同様であった。

表 8.5-3 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics [a]	Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV			Overall (N=398)
			20mg (N=99)	50mg (N=99)	100mg (N=100)	
Gender						
Female	n (%)	46 (46.0)	38 (38.4)	45 (45.5)	42 (42.0)	171 (43.0)
Male	n (%)	54 (54.0)	61 (61.6)	54 (54.5)	58 (58.0)	227 (57.0)
Age (years)	n	100	99	99	100	398
	Mean (SD)	36.36 (12.97)	35.71 (12.48)	38.93 (13.56)	37.97 (13.13)	37.24 (13.05)
	Min – Max	16.2 – 68.9	16.2 – 68.2	18.2 – 71.1	17.6 – 70.8	16.2 – 71.1
Class of age (years)						
<18	n (%)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)	5 (1.3)
18 – <30	n (%)	40 (40.0)	34 (34.3)	31 (31.3)	33 (33.0)	138 (34.7)
30 – <50	n (%)	39 (39.0)	50 (50.5)	45 (45.5)	46 (46.0)	180 (45.2)
50 – <65	n (%)	17 (17.0)	10 (10.1)	20 (20.2)	17 (17.0)	64 (16.1)
≥65	n (%)	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	11 (2.8)
Race						
Caucasian	n (%)	77 (77.0)	76 (76.8)	76 (76.8)	76 (76.0)	305 (76.6)
Black	n (%)	0	0	0	0	0
Asian	n (%)	23 (23.0)	22 (22.2)	23 (23.2)	24 (24.0)	92 (23.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
American Indian/Alaskan Native	n (%)	0	0	0	0	0
Mixed race	n (%)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)
Weight (kg)	n	100	99	99	100	398
	Mean (SD)	70.1 (17.3)	72.3 (18.5)	71.1 (14.4)	72.0 (18.1)	71.4 (17.1)
	Min – Max	43 – 122	45 – 118	45 – 105	45 – 140	43 – 140
Height (cm)	n	97	99	98	98	392
	Mean (SD)	167.8 (9.2)	169.9 (9.7)	168.3 (8.5)	168.9 (9.2)	168.7 (9.2)
	Min – Max	149 – 197	148 – 195	151 – 187	141 – 189	141 – 197

Characteristics [a]	Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	Overall (N=398)
BMI (kg/m^2)	n	97	99	98	98	392
	Mean (SD)	24.79 (5.22)	24.87 (5.19)	25.10 (4.15)	25.21 (5.26)	24.99 (4.96)
	Min – Max	16.9 – 44.8	15.6 – 38.5	14.2 – 36.0	14.7 – 44.9	14.2 – 44.9

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation; V=visit
Note: %: denominator=N by treatment and stratification factors.
a Age (years) at first study medication dispensation, body weight (kg) at Randomization Visit (V3), height at Screening Visit (V1), BMI=10000 * weight (kg) / [height (cm)]^2.
Data source: Table 1.2:1

8.5.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 8.5-4 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 21.75 年であり、発症年齢の平均値は 15.48 歳であった。選択基準に従ってすべての被験者が部分発作を有しており、全体で 84.2%の被験者が複雑部分発作、67.1%の被験者が二次性全般化発作、32.7%の被験者が単純部分発作を有していた。全般発作、群発発作及び分類不能のてんかん発作を有していた被験者の割合は、いずれも全体で 10%未満であった。てんかんの疾患特性はすべての投与群でおおむね同様であった。

表 8.5-4 てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）

Baseline characteristic	Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	Overall (N=398)
History of epileptic seizures						
Epilepsy duration at randomization (years)	n	100	99	99	100	398
	Mean (SD)	20.41 (12.32)	22.12 (13.58)	22.33 (12.99)	22.14 (12.81)	21.75 (12.91)
	Median	19.96	20.83	21.00	20.00	20.92
Age at onset of first seizure (years)	n	100	99	99	100	398
	Mean (SD)	15.96 (12.88)	13.55 (10.77)	16.54 (13.48)	15.86 (12.56)	15.48 (12.47)
	Median	14.00	12.00	13.00	13.50	13.00
Percent of life with epilepsy [a]	n	100	99	99	100	398
	Mean (SD)	56.89 (27.76)	60.03 (28.03)	58.65 (27.10)	58.93 (28.04)	58.62 (27.65)
	Median	55.08	58.12	63.10	64.49	59.91
History of status epilepticus	n (%)	3 (3.0)	8 (8.1)	4 (4.0)	5 (5.0)	20 (5.0)
Etiology of epilepsy (confirmed or suspected) [b]						
Etiology unknown	n (%)	42 (42.0)	50 (50.5)	40 (40.4)	42 (42.0)	174 (43.7)
Idiopathic (genetic origin, familial history of epilepsy)	n (%)	5 (5.0)	8 (8.1)	6 (6.1)	9 (9.0)	28 (7.0)
Congenital malformation	n (%)	10 (10.0)	13 (13.1)	10 (10.1)	11 (11.0)	44 (11.1)
Asphyxia during birth	n (%)	10 (10.0)	6 (6.1)	11 (11.1)	6 (6.0)	33 (8.3)
Complications due to pregnancy	n (%)	5 (5.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	11 (2.8)
Intra-uterine viral infection	n (%)	0	0	0	0	0
Cranial trauma	n (%)	9 (9.0)	9 (9.1)	6 (6.1)	12 (12.0)	36 (9.0)
Cerebral neoplasm	n (%)	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	13 (3.3)
Toxo metabolic disorders	n (%)	0	0	0	0	0
Primary degenerative lesion	n (%)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	n (%)	1 (1.0)	0	4 (4.0)	0	5 (1.3)
Cerebral infection	n (%)	5 (5.0)	5 (5.1)	2 (2.0)	5 (5.0)	17 (4.3)
Other	n (%)	12 (12.0)	12 (12.1)	19 (19.2)	13 (13.0)	56 (14.1)

Baseline characteristic	Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	Overall (N=398)
Seizure type [c]						
Partial seizures (I)	n (%)	100 (100)	99 (100)	99 (100)	100 (100)	398 (100)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	37 (37.0)	34 (34.3)	28 (28.3)	31 (31.0)	130 (32.7)
Complex partial seizures (IB)	n (%)	82 (82.0)	84 (84.8)	87 (87.9)	82 (82.0)	335 (84.2)
Partial seizures secondarily generalized (IC)	n (%)	64 (64.0)	65 (65.7)	72 (72.7)	66 (66.0)	267 (67.1)
Generalized seizures (II)	n (%)	4 (4.0)	9 (9.1)	6 (6.1)	5 (5.0)	24 (6.0)
Unclassifiable epileptic seizures (III)	n (%)	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.5)
Clusters (IV)	n (%)	3 (3.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.3)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=Placebo; SD=standard deviation
Note:%: denominator=N by treatment.
a Computed as (epilepsy duration at Randomization/age of subject) * 100.
b Subjects may have more than 1 etiology.
c Subjects are counted in each type/subtype of seizure ever experienced.
Data sources: Table 1.4:1, Table 1.4:2, Table 1.4:5

8.5.3.3 併用抗てんかん薬

すべての被験者が治療期間に AED を併用し、ほとんどの被験者（78.9%）が AED を 2 剤併用していた（N01252 試験 CSR Table 1.6:6）。多く併用された AED はカルバマゼピン（46.5%）、バルプロ酸（22.4%）、ラモトリギン（20.9%）及びオクスカルバゼピン（20.4%）であった（N01252 試験 CSR Table 1.6:5）。併用 AED 数及びその種類は、すべての投与群でおおむね同様であった。

8.5.4 有効性

8.5.4.1 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 8.5-5 に、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した主要解析結果（ITT 解析対象集団）を表 8.5-6 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 20mg/日群で 6.8%、50mg/日群で 6.5%、100mg/日群で 11.7%であった。有意水準を 5%として、予め規定した階層的逐次棄却検定手順で BRV の 3 用量と PBO を比較した結果、PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群では統計学的に有意ではなく、主要評価項目は達成されなかった。なお、BRV 100mg/日群では統計学的に名目上有意であった（p=0.037、ANCOVA）。

表 8.5-5 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）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Baseline				
n	100	99	99	100
Median	2.07	1.93	1.80	2.02
Q1 – Q3	1.35 – 6.04	1.28 – 3.59	1.25 – 3.47	1.26 – 3.25

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Treatment				
n	100	99	99	100
Median	1.75	1.34	1.49	1.26
Q1 – Q3	0.76 – 5.12	0.70 – 3.12	0.69 – 2.78	0.52 – 2.93

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile
Data source: Table 2.1:1

表 8.5-6 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（対数変換値、ANCOVA モデル）（ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
n	100	99	99	100
LS means (log transformed) (SE)	1.167 (0.042)	1.096 (0.042)	1.099 (0.042)	1.042 (0.042)
LS means (back transformed)	2.211	1.993	2.002	1.836
Treatment comparison vs PBO				
% reduction over PBO		6.8	6.5	11.7
95% confidence interval		−4.8, 17.1	−5.2, 16.9	0.7, 21.4
p-value [a]		0.239	0.261	0.037 [b]

ANCOVA=analysis of covariance; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LS means=least square means; PBO=placebo; SE=standard error
a In order to control the Type I error, testing was performed in sequence starting with 50mg, then 100mg, and finally 20mg, only moving to the next test if the previous one was significant at the 0.050 level. ANCOVA on log-transformed partial seizure frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.
b Nominally statistically significant.
Data source: Table 2.1:3

線形混合効果モデルでの解析、rank-ANCOVA モデルでの解析及び PPS を対象とした主要評価項目の ANCOVA モデルでの解析による感度分析の結果は、いずれも主要解析結果と一貫していた。

主要評価項目の ANCOVA モデルに登録時のレベチラセタムの使用状況、投与群と登録時のレベチラセタムの使用状況の交互作用項を含めたところ（層別因子を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意ではなかった。地域別の主要解析では、交互作用は統計学的に有意ではなかったものの、登録時のレベチラセタムの使用状況別の主要解析では、いずれの BRV 投与群でも、PBO 群に対する減少率はレベチラセタムの併用サブグループ（−6.6%～−12.2%）よりも非併用サブグループ（9.4%～16.5%）で大きかった（N01252 試験 CSR Table 2.1:3.2）。

主要評価項目の ANCOVA モデルに地域（東欧、西欧及びインド）、投与群と地域の交互作用項を含めたところ（層別因子を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意であった（p=0.061、ANCOVA）。地域別の主要解析では、いずれの BRV 投与群でも、インド及び東欧（ハンガリー及びポーランド）で BRV の治療効果が明確に認められるが（PBO 群に対する減少率がインドで 22.6%～33.2%、東欧で 5.5%～14.6%）、西欧で BRV の治療効果が認められない（PBO 群に対する減少率が−0.2%～−8.0%）ことが示唆された。西欧の各国間で結果にばらつきが認められたものの、症例数が少ないこと及び地域別（国別ではない）で層別したことを考慮すると、本結果から意味のある結論は得られなかった（N01252 試験 CSR Table 2.1:3.1）。

8.5.4.2　副次評価項目

8.5.4.2.1　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 8.5-7 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 50mg/日群では 27.3%であり、PBO 群（20.0%）との間に統計学的な有意差は認められなかったが、BRV 100mg/日群では 36.0%であり、PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.023、Logistic 回帰分析）。

表 8.5-7　治療期間の 1 週間あたりの部分発作の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Non responders, n (%)	80 (80.0)	72 (72.7)	72 (72.7)	64 (64.0)
Responders, n (%)	20 (20.0)	27 (27.3)	27 (27.3)	36 (36.0)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]		1.39	1.36	2.13
95% Two-sided CI		0.71, 2.72	0.69, 2.66	1.11, 4.10
p-value		0.339	0.372	0.023 [b]

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure
Note: Responder=subject with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency per week. Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline are considered as non responders.
a Odds ratio, CI, and p-value for the treatment effect on percent responders based on a logistic regression model including treatment as factor and log-transformed Baseline partial seizure frequency per week as covariate.
b Statistically significant.
Data source: Table 2.2:9

8.5.4.2.2　治療期間の 1 週間あたり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 1 週間あたりのすべての発作回数（ITT 解析対象集団）を表 8.5-8 に示した。また、治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数を対数変換し、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した結果（ITT 解析対象集団）を表 8.5-9 に示した。

治療期間の 1 週間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/日群では 7.0%であり、統計学的に有意ではなかったが、BRV 100mg/日群では 11.7%であり、統計学的に有意であった（p=0.036、ANCOVA）。

表 8.5-8　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）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Baseline				
n	100	99	99	100
Median	2.07	1.93	1.86	2.02
Q1 – Q3	1.35 – 6.04	1.28 – 3.77	1.28 – 3.47	1.26 – 3.25
Treatment				
n	100	99	99	100
Median	1.75	1.34	1.49	1.26
Q1 – Q3	0.76 – 5.61	0.70 – 3.12	0.69 – 2.78	0.52 – 2.93

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile
Data source: Table 2.2:1

表 8.5-9 治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数の投与群間比較（対数変換、ANCOVA モデル）（ITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
n	100	99	99	100
LS means (log transformed) (SE)	1.174 (0.042)	1.098 (0.042)	1.102 (0.042)	1.050 (0.042)
LS means (back transformed)	2.236	1.997	2.011	1.857
Treatment comparison vs PBO				
% reduction over PBO		7.4	7.0	11.7
95% CI		−4.1, 17.6	−4.6, 17.2	0.8, 21.4
p-value [a]		0.196	0.226	0.036

ANCOVA=analysis of covariance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; LS means=least square means; PBO=placebo; SE=standard error
a ANCOVA on log-tranformed seizure frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate and including terms for treatment and stratification factors.
Data source: Table 2.2:3

8.5.4.2.3 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 8.5-10 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の中央値は、BRV 50mg/日群では 26.83%であり、PBO 群（17.03%）との間に統計学的な有意差は認められなかった。BRV 100mg/日群では 32.45%であり、PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.004、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

表 8.5-10 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）

Statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
N	100	99	99	100
Median	17.03	30.03	26.83	32.45
Q1 – Q3	−17.59 to 40.27	2.11 to 55.99	−6.32 to 60.05	−0.04 to 72.51
Treatment comparison vs PBO				
Median difference vs PBO [a]		−14.23	−10.98	−19.35
95% Two-sided CI		−26.16, −2.46	−24.03, 1.74	−32.75, −6.22
p-value		0.019 [b]	0.092	0.004 [b]

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile
Note: Percent Reduction from Baseline computed as: [Weekly Seizure Frequency (Baseline) - Weekly Seizure Frequency (Treatment)] / Weekly Seizure Frequency (Baseline) × 100
a Median difference, CI, and p-value for the treatment effect on percent reduction from Baseline. Confidence interval from the Hodges-Lehmann method and p-value from the Wilcoxon-Mann-Whitney test.
b Statistically significant.
Data source: Table 2.2:8

8.5.4.2.4 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割合

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合（ITT 解析対象集団）を表 8.5-11 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%未満の被験者割合は、いずれの BRV 投与群よりも PBO 群で高かった。また、PBO 群で部分発作が消失した被験者（すなわち、部分発作回

数減少率が 100%）はいなかった。部分発作回数減少率が 75%以上 100%未満の被験者割合は、BRV 100mg/日群（18.0%）が他の BRV 投与群（7.1%～9.1%）よりも高かったが、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満の被験者割合はいずれの投与群でも同程度であった。modified ridit score を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定で群間比較した結果、BRV 50mg/日群と PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった。BRV 100mg/日群及び BRV 20mg/日群では 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=0.002 及び p=0.032、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 8.5-11 治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合（ITT 解析対象集団）

Percent reduction from Baseline	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
<−25%, n (%)	19 (19.0)	10 (10.1)	15 (15.2)	10 (10.0)
−25% to <25%, n (%)	41 (41.0)	35 (35.4)	33 (33.3)	33 (33.0)
25% to 50%, n (%)	20 (20.0)	27 (27.3)	24 (24.2)	21 (21.0)
50% to 75%, n (%)	12 (12.0)	18 (18.2)	17 (17.2)	14 (14.0)
75% to 100%, n (%)	8 (8.0)	7 (7.1)	9 (9.1)	18 (18.0)
100%, n (%)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (4.0)
p-value [a]		0.032	0.124	0.002

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo
Note: Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline are classified in the <−25% category.
a P-value from Cochran-Mantel-Haenszel test based on modified ridit scores (row mean scores differ).
Data source: Table 2.2:10

8.5.4.2.5 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 50mg/日群で 0%（1 例は発作が認められなかったが、本被験者は試験を完了しなかった）、BRV 100mg/日群で 4.0%（4 例）、BRV 20mg/日群で 2.0%（2 例）、PBO 群で 0%であった。いずれの BRV 投与群も PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 2.2:11）。

8.5.4.2.6 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の中央値は、すべての投与群でおおむね同程度であった。1 及び 5 回目の発作発現までの時間の PBO 群に対する BRV 投与群のハザード比は、いずれの BRV 投与群も統計学的に有意ではなかった。10 回目の発作発現までの時間の PBO 群に対する BRV 投与群のハザード比は、BRV 50mg/日群で統計学的に有意であった（p=0.0312、Cox 比例ハザードモデル）（N01252 試験 CSR Figure 2.2:2）。

8.5.4.2.7 てんかん患者用 QOL 質問票

治療期間の最終評価時点で、QOLIE-31-P の合計スコアの観察期間からの変化量は PBO 群（2.29）と BRV 群全体（3.18）で同程度であったが、サブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 投与群と PBO 群でわずかな差が認められた（N01252 試験 CSR Table 2.2:15）。

8.5.4.2.8 不安及びうつのスクリーニング尺度

治療期間の最終評価時点で、「不安」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 群全体で−0.32 であり、PBO 群（−1.54）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.011、経時測定データの線形混合効果モデル）。PBO 群での「不安」の改善は最初の数週間に認められたが、BRV 投与群では「不安」の改善が経時的に安定して認められた。「うつ」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量では、いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 2.2:21、Table 2.2:22）。

8.5.4.2.9 患者による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に P-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（58.0%）よりも BRV 投与群（66.7%～72.9%）で高かった。悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は、PBO 群（9.9%）よりも BRV 投与群（1.2%～6.7%）で低かった。P-GES スコアの中央値は BRV 100mg/日群（6.0）を除き、すべての投与群で同程度（5.0）であった。BRV 100mg/日群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.006、層別 Wilcoxon 検定）（N01252 試験 CSR Table 2.2:24）。

8.5.4.2.10 医師による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に I-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）及び悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は、P-GES の結果と同様であった。I-GES スコアの中央値はすべての投与群で同程度（5.0）であった。BRV 100mg/日群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.001、層別 Wilcoxon 検定）（N01252 試験 CSR Table 2.2:23）。

8.5.4.3 探索的評価項目

EQ-5D、直接的及び間接的な費用パラメータ並びに社会的データに、投与群間で意味のある差は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 2.3:1～Table 2.3.13）。

8.5.5 安全性

8.5.5.1 曝露状況

治験薬投与日数（SS）を期間（全期間、治療期間及び減量期間）別に表 8.5-12 に、全期間を通じての BRV の 1 日平均投与量（SS）を表 8.5-13 に示した。

BRV の投与日数の平均値は、いずれの BRV 投与群でも治療期間（84 日）に近い値であった。BRV 50mg/日群では、BRV 20mg/日群及び BRV 100mg/日群よりも治療期間に試験を中止した被験者数が多かったため、BRV の投与日数の平均値（81.7 日）がやや小さかった（N01252 試験 CSR Table 1.7:1）。

PBO 群で 3 例、BRV 50mg/日群で 4 例、BRV 100mg/日群で 3 例が治療期間に減量した。減量までの期間の平均値は、PBO 群で 28.33 日、BRV 50mg/日群で 30.75 日、BRV 100mg/日群で 38.33 日であった（N01252 試験 CSR Table 1.7:4）。

表 8.5-12 治験薬投与日数（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Overall				
n	99	99	99	100
Mean (SD)	84.3 (16.0)	86.2 (11.6)	83.4 (18.5)	86.5 (13.7)
Min – Max	25 – 112	16 – 111	21 – 118	18 – 141
Treatment				
n	99	99	99	100
Mean (SD)	83.0 (16.8)	84.6 (12.0)	81.7 (18.5)	84.7 (14.0)
Min – Max	15 – 104	14 – 100	21 – 103	18 – 141
Down-Titration				
n	9	11	12	12
Mean (SD)	13.8 (4.4)	14.5 (2.7)	14.0 (4.6)	14.5 (1.8)
Min – Max	5 – 21	12 – 21	2 – 20	13 – 20

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Notes: For each period, the duration of exposure to BRV is defined as the number of days between the first intake of BRV and the last intake of BRV during the relevant period. Unscheduled gaps are counted in the duration.
Data source: Table 1.7:2

表 8.5-13 全期間を通じての BRV の 1 日平均投与量（mg/日）（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)
Overall				
n	99	99	99	100
Mean (SD)	0.04 (0.37)	19.64 (2.47)	48.25 (4.78)	96.78 (9.16)
Min – Max	0.0 – 3.7	9.8 – 38.9	25.0 – 50.0	40.0 – 100.6

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: The mean daily dose of study drug intake is computed within an analysis period as total actual dose taken divided by the duration of exposure to study drug.
Data source: Table 1.7:3

8.5.5.2 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。

8.5.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を期間（全期間、治療期間及び減量期間）別に表 8.5-14 に示した。

全期間を通じての TEAE の発現割合は、PBO 群（54 例、54.0%）よりも BRV 投与群［BRV 20mg/日群（57 例、57.6%）、BRV 50mg/日群（62 例、62.6%）、BRV 100mg/日群（63 例、63.0%）］でやや高かった。治療期間の TEAE の発現割合も同様に PBO 群（53 例、53.0%）よりも BRV 投与群［BRV 20mg/日群（56 例、56.6%）、BRV 50mg/日群（62 例、62.6%）、BRV 100mg/日群（63 例、63.0%）］でやや高かった。

表 8.5-14 TEAE 発現例数の概要（SS）

	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
Overall Period					
Number of subjects	100	99	99	100	298
Total number of AEs	164	184	180	193	557
Subjects with at least 1 AE	54 (54.0)	57 (57.6)	62 (62.6)	63 (63.0)	182 (61.1)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	4 (4.0)	4 (4.0)	5 (5.1)	5 (5.0)	14 (4.7)
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	1 (1.0)	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	7 (2.3)
Subjects with drug-related AEs	32 (32.0)	23 (23.2)	37 (37.4)	42 (42.0)	102 (34.2)
Subjects with severe AEs	4 (4.0)	4 (4.0)	5 (5.1)	3 (3.0)	12 (4.0)
Subjects with SAEs	6 (6.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	8 (2.7)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)
Number of deaths	1 (1.0)	0	0	0	0
Treatment Period					
Number of subjects	100	99	99	100	298
Total number of AEs	160	174	175	190	539
Subjects with at least 1 AE	53 (53.0)	56 (56.6)	62 (62.6)	63 (63.0)	181 (60.7)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	4 (4.0)	4 (4.0)	5 (5.1)	5 (5.0)	14 (4.7)
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	1 (1.0)	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	1 (1.0)	0	3 (3.0)	3 (3.0)	6 (2.0)
Subjects with drug-related AEs	31 (31.0)	23 (23.2)	37 (37.4)	42 (42.0)	102 (34.2)
Subjects with severe AEs	4 (4.0)	4 (4.0)	5 (5.1)	3 (3.0)	12 (4.0)
Subjects with SAEs	6 (6.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	7 (2.3)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)
Number of deaths	1 (1.0)	0	0	0	0
Down-Titration Period					
Number of subjects	9	11	12	12	35
Total number of AEs	2	7	4	2	13
Subjects with at least 1 AE	2 (22.2)	3 (27.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	7 (20.0)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	1 (11.1)	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
Subjects with drug-related AEs	1 (11.1)	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	0	0	0
Number of deaths	0	0	0	0	0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period.
Data source: Table 3.1:1

8.5.5.2.2 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（SS）を表 8.5-15 に示した。

すべての投与群で最も多くみられた SOC（MedDRA SOC）別の TEAE は「神経系障害」（PBO 群で 25.0%、BRV 20mg/日群で 27.3%、BRV 50mg/日群で 31.3%、BRV 100mg/日群で 29.0%）であった（N01252 試験 CSR Table 3.1:4）。BRV 群全体又は PBO 群のいずれかで 5%以上の被験者に発

現した TEAE は、頭痛（BRV 群全体で 13.8%、PBO 群で 9.0%、以下同順）、傾眠（7.4%、6.0%）、浮動性めまい（5.7%、5.0%）及び疲労（5.0%、2.0%）であった。これらの事象のうち、BRV 群全体の発現割合が PBO 群よりも 3%以上高かった TEAE は、頭痛及び疲労であった。

表 8.5-15 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（SS）

UCB System Organ Class MedDRA preferred term	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	1 (1.0)	8 (8.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	11 (3.7)
精神障害					
易刺激性 [a]	0	0	5 (5.1)	1 (1.0)	6 (2.0)
神経系障害					
頭痛	9 (9.0)	14 (14.1)	18 (18.2)	9 (9.0)	41 (13.8)
浮動性めまい	5 (5.0)	5 (5.1)	7 (7.1)	5 (5.0)	17 (5.7)
傾眠	6 (6.0)	8 (8.1)	6 (6.1)	8 (8.0)	22 (7.4)
耳および迷路障害					
回転性めまい	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	8 (8.0)	11 (3.7)
胃腸障害					
悪心	4 (4.0)	0	1 (1.0)	6 (6.0)	7 (2.3)
全身障害および投与局所様態					
疲労	2 (2.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	8 (8.0)	15 (5.0)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Adverse events are coded with the MedDRA, Version 9.0 with some modifications by UCB.
a The System Organ Class is different than the Primary System Organ Class assigned by MedDRA.
Data sources: Table 3.1:3, Table 3.1:6

治療期間の TEAE の発現割合は、登録時のレベチラセタムの非併用サブグループ（BRV 群全体で 57.9%、PBO 群で 50.0%）よりも併用サブグループ（BRV 群全体で 72.4%、PBO 群で 66.7%）で高かった（N01252 試験 CSR Table 3.1:3.1）。

8.5.5.2.3 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（SS）を表 8.5-16 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、PBO 群（31.0%）と BRV 群全体（34.2%）で同程度であり、BRV 投与群の発現割合に用量依存傾向が認められた（BRV 20mg/日群で 23.2%、BRV 50mg/日群で 37.4%、BRV 100mg/日群で 42.0%）。すべての投与群で最も多くみられた治験薬と関連ありと判断された SOC（UCB SOC）別の TEAE は「神経系障害」（PBO 群で 15.0%、BRV 20mg/日群で 13.1%、BRV 50mg/日群で 19.2%、BRV 100mg/日群で 17.0%）であった（N01252 試験 CSR Table 3.1:10）。PBO 群よりも BRV 群全体で 10 例以上多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛（BRV 群全体で 6.4%、PBO 群で 3.0%、以下同順）、傾眠（6.4%、6.0%）及び疲労（4.7%、2.0%）であった。

表 8.5-16 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（SS）

UCB System Organ Class MedDRA preferred term	PBO (N=100)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=99)	BRV 100mg (N=100)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
Subjects with at least 1 drug-related AE	31 (31.0)	23 (23.2)	37 (37.4)	42 (42.0)	102 (34.2)
精神障害					
不安	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
神経過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	6 (2.0)
注意力障害 [a]	1 (1.0)	0	0	3 (3.0)	3 (1.0)
易刺激性 [a]	0	0	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
神経系障害					
頭痛	3 (3.0)	5 (5.1)	9 (9.1)	5 (5.0)	19 (6.4)
浮動性めまい	4 (4.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	11 (3.7)
錯感覚	3 (3.0)	0	0	0	0
傾眠	6 (6.0)	7 (7.1)	5 (5.1)	7 (7.0)	19 (6.4)
耳および迷路障害					
回転性めまい	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	8 (8.0)	11 (3.7)
胃腸障害					
悪心	3 (3.0)	0	0	5 (5.0)	5 (1.7)
全身障害および投与局所様態					
無力症	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	6 (2.0)
疲労	2 (2.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	7 (7.0)	14 (4.7)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Drug-related AE: AE described by the Investigator as possibly, probably, or highly probably related to study drug. Adverse events with missing or unknown relationship to study drug are considered to be related. Adverse events are coded with the MedDRA, Version 9.0 with some modifications by UCB.

a The SOC is different than the Primary SOC assigned by MedDRA.

Data source: Table 3.1:10

8.5.5.2.4 重症度別の有害事象

治療期間に認められた 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 の発現割合は、PBO 群で 4.0%、BRV 20mg/日群で 4.0%、BRV 50mg/日群で 5.1%、BRV 100mg/日群で 3.0%であり、いずれの投与群でも同程度であった（表 8.5-14）。

8.5.5.2.5 治験薬投与開始後 7 日以内に発現した有害事象

治験薬投与開始後 7 日以内に発現した TEAE の発現割合は PBO 群（25.0%）と BRV 群全体（22.8%）で同程度であった。すべての投与群で最も多くみられた治験薬投与開始後 7 日以内に発現した SOC（UCB SOC）別の TEAE は「神経系障害」であった。BRV 群全体で多くみられた治験薬投与開始後 7 日以内に発現した TEAE は、傾眠（3.7%）、頭痛（3.0%）、浮動性めまい（2.3%）及び疲労（2.3%）であり、これらの発現割合はいずれの BRV 投与群でも同程度であった（N01252 試験 CSR Table 3.1:8）。

8.5.5.2.6 死亡

試験期間中に PBO 群の 1 例が死亡した（表 8.5-14）。本被験者は治験薬初回投与の 91 日後に 1 件の SAE（敗血症）を発現した。治験責任医師が、本 SAE と治験薬との因果関係を「関連なし」

と判断した。本被験者は本 SAE のため、治験薬の投与を中止し、死亡した（N01252 試験 CSR Listing 7:5）。

BRV 50mg/日群に無作為化された 1 例が治験薬初回投与前に死亡した。本被験者は無作為化された日に全般発作を発現し、発作中に硬膜下血腫を発現した。直ちに入院し、治験薬は投与開始されなかった。入院中に出血時間延長、凝固時間延長、悪寒、疼痛、発熱、呼吸困難及び甲状腺機能低下症を発現した。硬膜下血腫の発現から 10 日目に処置後出血（医師記載名：気管切開部からの出血）及び呼吸不全を発現した。本被験者は数週間後に硬膜下血腫及び呼吸不全のため死亡した（N01252 試験 CSR Listing 7:5）。本被験者は ITT 解析対象集団に含まれなかった（N01252 試験 CSR Listing 1.3）。

8.5.5.2.7 重篤な有害事象

全期間を通じて、治験薬投与後に発現した SAE（死亡を含む）の発現割合は、BRV 投与群（BRV 20mg/日群で 2.0%、BRV 50mg/日群で 4.0%、BRV 100mg/日群で 2.0%）よりも PBO 群（6.0%）で高かった（表 8.5-14）。最も多くみられた SOC（UCB SOC）別の SAE は「神経系障害」（PBO 群で 3.0%、BRV 20mg/日群で 0%、BRV 50mg/日群で 2.0%、BRV 100mg/日群で 1.0%）であった（N01252 試験 CSR Table 3.1:12）。

治験薬投与後に発現した SAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.5-17 に示した。

治療期間に 12 例に 14 件の SAE が発現した。14 件中 12 件が治験薬との因果関係を「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断され、治験薬の投与は変更されなかった。14 件中 2 件（大発作痙攣及び精神病性障害が各 1 件）が治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。

減量期間に 1 例（減量期間は PBO 投与）に 2 件の SAE（自然流産及び腟出血）が発現した。いずれの SAE も治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断された。

治験薬投与開始前に 6 例（PBO 群、BRV 50mg/日群及び BRV 100mg/日群が各 2 例）に 6 件の SAE（痙攣 2 件、核磁気共鳴画像異常、身体表現性障害、溺水及び胸痛が各 1 件）が発現した。いずれの SAE も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（N01252 試験 CSR Listing 7.4）。

表 8.5-17 SAE の一覧（SS）

Subject number	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Action taken to study drug	Outcome
[redacted]	4[redacted].4/Male/ Caucasian/7[redacted]	T	PBO/0	50	痙攣	<1	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	2[redacted].0/Male/ Caucasian/6[redacted]	T	PBO/0	77	痙攣	2	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	2[redacted].5/Male/ Caucasian/5[redacted]	T	PBO/0	66	痙攣	<1	Mild	None	No study drug change	Resolved
				78	痙攣	<1	Severe	None	No study drug change	Resolved
[redacted]	5[redacted].5/Male/ Caucasian/9[redacted]	T	PBO/0	6	狭心症	13	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	1[redacted].5/Female/ Asian/5[redacted]	T	PBO/0	61	妊娠	23	Severe	None	No study drug change	Resolved
[redacted]	3[redacted].1/Male/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/20	59	顎の骨折	40	Moderate	None	No study drug change	Resolved
[redacted]	2[redacted].4/Female/ Caucasian/8[redacted]	DT	PBO/0 [d]	98	自然流産	4	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
				98	膣出血	4	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	4[redacted].1/Male/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/50	88	痙攣	13	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
				89	健忘	55	Moderate	None	No study drug change	Resolved
[redacted]	5[redacted].5/Male/ Caucasian/10[redacted]	T	BRV/0 [e]	23	大発作痙攣	2	Severe	Possible	Study drug not applicable	Resolved
[redacted]	4[redacted].4/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/50	47	びらん性胃炎	46	Moderate	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	3[redacted].1/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/35 [f]	35	精神病性障害	>24	Severe	Probable	Study drug permanently discontinued	Ongoing
[redacted]	4[redacted].3/Female/ Caucasian/11[redacted]	T	BRV/100	49	てんかん重積状態	2	Severe	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	2[redacted].1/Female/ Asian/4[redacted]	T	BRV/100	62	上腕骨骨折	>24	Severe	Unlikely	No study drug change	Ongoing

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; DT=Down-Titration Period; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; PBO=placebo; T=Treatment Period

a Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit.

b Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset.

c Number of days from first study drug intake.

d Subject [redacted] was randomized to BRV 20mg/day during the Treatment Period and was taking PBO for 6 days during the Down-Titration Period before she experienced spontaneous abortion.

e The randomized dose for Subject [redacted] was BRV 50mg/day. This subject had discontinued study drug 3 days prior to this event.

f Subject [redacted] was randomized to the BRV 50mg/day group.

Data source: Listing 3.2:1

8.5.5.2.8 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間を通じて、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、PBO 群で 4.0%、BRV 20mg/日群で 4.0%、BRV 50mg/日群で 5.1%、BRV 100mg/日群で 5.0%であり、すべての投与群で同程度であった（表 8.5-14）。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った SOC（UCB SOC）別の TEAE は「精神障害」（PBO 群で 1.0%、BRV 20mg/日群で 3.0%、BRV 50mg/日群で 4.0%、BRV 100mg/日群で 3.0%）であった（N01252 試験 CSR Table 3.1:14）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.5-18 に示した。

治療期間に 17 例に 21 件の治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。治験薬との因果関係は「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判断された。21 件中 1 件が SAE（精神病性障害）であった。重症度は、2 件が軽度、16 件が中等度、3 件が高度であった。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、攻撃性（BRV 20mg/日群で 2 例、BRV 50mg/日群で 1 例）であった。

減量期間に 1 例（減量期間は PBO 投与）に 1 件の治験薬の投与中止に至った TEAE（無力症）が発現し、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

表 8.5-18 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（SS）

Subject number	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Outcome	SAE?
[redacted]	4[redacted].8/Male/ Caucasian/11[redacted]	DT	PBO/0	30	無力症	27	Moderate	Probable	Resolved	No
		T	PBO/0	15	うつ病	42	Moderate	Highly Probable	Resolved	No
[redacted]	2[redacted].9/Male/ Caucasian/7[redacted]	T	PBO/0	15	会話障害	>35	Moderate	Probable	Ongoing	No
[redacted]	6[redacted].7/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	PBO/0	10	高血圧	<1	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	1[redacted].5/Male/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/20	4	攻撃性	32	Severe	Highly Probable	Resolved	No
[redacted]	3[redacted].1/Female/ Caucasian/5[redacted]	T	BRV/20	28	疲労	43	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	3[redacted].6/Female/ Caucasian/4[redacted]	T	BRV/20	39	不眠症	25	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	2[redacted].5/Male/ Caucasian/11[redacted]	T	BRV/20	16	パニック発作	2	Moderate	Possible	Resolved	No
				7	攻撃性	44	Moderate	Possible	Resolved	No
[redacted]	5[redacted].5/Male/ Caucasian/10[redacted]	T	BRV/50	18	うつ病	15	Moderate	Probable	Resolved	No
				2	攻撃性	24	Moderate	Probable	Resolved	No
				2	易刺激性	24	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	2[redacted].2/Male/ Caucasian/7[redacted]	T	BRV/50	7	不安	16	Moderate	Possible	Resolved	No
[redacted]	3[redacted].1/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/35 [d]	35	精神病性障害	>24	Severe	Probable	Ongoing	Yes
[redacted]	3[redacted].7/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/50	16	不眠症	21	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	4[redacted].2/Female/ Caucasian/5[redacted]	T	BRV/20	17	無力症	49	Moderate	Possible	Resolved	No
				17	頭痛	6	Severe	Possible	Resolved	No
[redacted]	2[redacted].7/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/50	29	易刺激性	36	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	5[redacted].9/Male/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/100	4	回転性めまい	83	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	4[redacted].8/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/100	28	異常行動	7	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	4[redacted].3/Male/ Caucasian/7[redacted]	T	BRV/50	8	不安	49	Moderate	Probable	Resolved	No

Subject number	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Outcome	SAE?
[redacted]	4[redacted].3/Male/ Caucasian/11[redacted]	T	BRV/100	20	精神運動亢進	29	Mild	Possible	Resolved	No

事象名：MedDRA ver. 9.0
AE=adverse event; BRV=brivaracetam; DT=Down-Titration Period; MedDRA=Medical Dictionary of Regulatory Activities; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; T=Treatment Period; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit.
b Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset.
c Number of days from first study drug intake.
d Subject [redacted] was randomized to the BRV 50mg/day group.
Data source: Listing 3.2:2

8.5.5.2.9 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき AE として、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」、「精神障害」及び「肝胆道系障害」、UCB グループ化用語の「不整脈」、「視覚障害」、「皮膚反応」、「血管性出血障害」及び「化学的損傷、過量投与および中毒」を評価した。

いずれの発現割合にも投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 3.1:17）。

8.5.5.2.10 その他の安全性評価項目

8.5.5.2.10.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

治療期間の最終評価時点で、BRV 投与群の白血球数及び好中球数の平均値にベースラインからの若干の減少が認められたが（N01252 試験 CSR Table 3.5:2）、血液学的検査の結果にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの検査項目でも、ベースラインの正常値から試験期間中に異常値へ移行した被験者数に重要な傾向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おおむね同程度であった。臨床的に重要と考えられるヘマトクリット低値の発現割合が PBO 群（3.0%）よりも BRV 群全体（5.7%）でやや高く（N01252 試験 CSR Table 3.5:3）、BRV 100mg/日群の 1 例に臨床的に重要と考えられるヘマトクリット低値に関連する TEAE（ヘマトクリット減少）が認められたが、本事象は治療期間の最終評価時点で回復していた。また、臨床的に重要と考えられる白血球数低値を示した被験者のうち、BRV 20mg/日群の 1 例に臨床的に重要と考えられる白血球数低値に関連する TEAE（白血球減少症）が認められた（N01252 試験 CSR Listing 3.4:1、Listing 7:5）。

（2） 血液生化学検査

治療期間の最終評価時点の血液生化学検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 3.5:6）。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おおむね同程度であった。臨床的に重要と考えられる GGT 高値の発現割合が PBO 群（0%）よりも BRV 群全体（2.3%）で高く（N01252 試験 CSR Table 3.5:7）、BRV 20mg/日群の 1 例及び BRV 50mg/日群の 1 例に臨床的に重要と考えられる GGT 高値に関連する TEAE（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）が認められた（N01252 試験 CSR Listing 3.4:2、Listing 7:5）。

（3） 尿検査

治療期間の最終評価時点の尿検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 3.5:10）。臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられる潜血、尿中白血球及び細菌尿の異常値の発現割合が PBO 群（それぞれ 9.1%、9.4%及び 15.6%）よりも BRV 群全体（それぞれ 14.2%、13.3%及び 22.2%）でやや高かった（N01252 試験 CSR Table 3.5:11）。一部の被験者に臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値に関連する TEAE が認められた。重症度は軽度又は中等度

であり、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断された（N01252 試験 CSR Listing 3.4:3、Listing 7:5）。

8.5.5.2.10.2 バイタルサイン

治療期間の最終評価時点のバイタルサインに、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01252 試験 CSR Table 3.6:2）。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おおむね同程度であった。一部の被験者に臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値に関連する TEAE（体重増加及び体重減少）が認められた。重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与量は変更しなかった。ほとんどの TEAE の治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」又は「どちらともいえない」と判断された（N01252 試験 CSR Listing 7:5、Listing 9:2）。

8.5.5.2.10.3 12 誘導心電図

ベースラインから治療期間の試験終了来院時までの ECG 所見に、投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（N01252 試験 CSR Table 3.6:5）。臨床的に重要な ECG の異常（異常 Q 波及び ST 上昇）が 1 例（BRV 50mg/日群）に認められた（N01252 試験 CSR Listing 9:7）。臨床的に重要な ECG の異常に関連する TEAE は認められなかった。

8.5.5.2.10.4 身体所見

全期間を通じて、身体所見に投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（N01252 試験 CSR Listing 9:3）。

8.5.6 結論

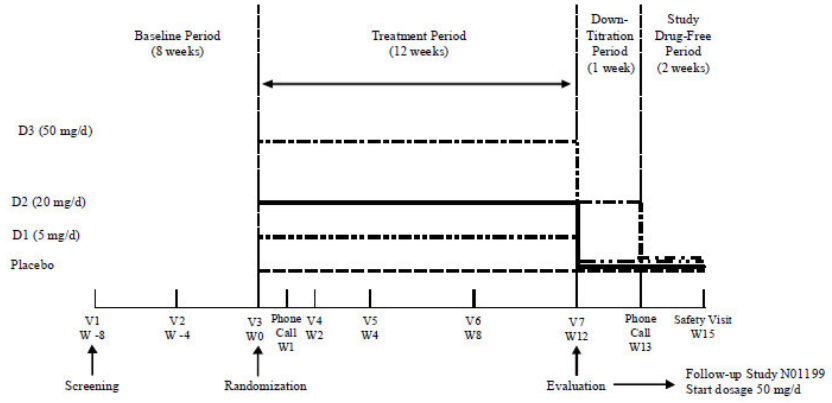
- 有効性の主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群で 6.5%であり、統計学的に有意ではなかった。したがって、本試験の主要評価項目は達成されなかった。BRV 100mg/日群では、PBO 群に対する減少率は 11.7%であり、統計学的に名目上有意であった（p=0.037、ANCOVA）。
- 有効性の副次評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート及び観察期間からの減少率（中央値）の結果は、主要評価項目の結果と一貫していた。50%レスポンダーレートは、BRV 50mg/日群で 27.3%、BRV 100mg/日群で 36.0%であり、BRV 100mg/日群のみ PBO 群（20.0%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.023、Logistic 回帰分析）。部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は BRV 50mg/日群で 26.83%、BRV 100mg/日群で 32.45%であり、BRV 100mg/日群のみ PBO 群（17.03%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.004、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。また、治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 100mg/日群で 4.0%（4 例）、PBO 群で 0%であった。
- BRV 20mg/日、50mg/日又は 100mg/日を投与した時の良好な忍容性が確認された。

8.6　N01253 試験［部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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］（5.3.5.1.6：参考資料）

8.6.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.6-1 に示した。

表 8.6-1　試験方法の概略：N01253 試験

項目	内容
標題	部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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ブリーバラセタム（BRV）5mg/日、20mg/日又は 50mg/日を投与した時の発作回数の減少をプラセボ（PBO）投与と比較する 副次目的： ・　BRV の用量－臨床反応関係を評価する ・　二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性を評価する ・　BRV の安全性及び忍容性を評価する ・　身体機能及び健康に関連する生活の質の様々な側面に対する BRV の有効性を評価する 探索的目的： ・　患者報告による健康状態のデータを収集する ・　直接的な医療資源の利用状況及び間接的な費用パラメータを探索する ・　BRV の母集団薬物動態（Population PK）を検討して関連する共変量を探索的に特定する。また、併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価する ・　プログラム単位での併合解析でシナプス小胞タンパク 2 関連遺伝子及びてんかん関連遺伝子を同定するための血液検体を収集する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Data source: Figure 3:1

項目	内容
試験方法（続き）	8 週間の観察期間終了時に、適格性を満たした被験者を、地域及びレベチラセタムの使用状況を層別因子とし、BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又はPBO 群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。レベチラセタムを併用 AED とする患者は全体の 20%に限定した。 治療期間は 12 週間で、増量期間は設定しなかった。治療期間中、BRV 又は PBO の 1 日用量を朝夕に経口投与（均等投与）した。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 回のみ 1 段階低い用量に減量することを可とした。なお、治療期間中も一定の AED の併用を可とした。治療期間終了後、被験者は長期継続投与試験（N01199 試験）に参加可能であった。試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、1 週間の減量期間に移行した。減量期間終了後、2 週間の後観察期間の後に、最終の安全性評価のために来院した。 Visit 3 及び 4～7、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。なお、Visit 5～7 は Population PK の解析のため、少なくとも 15 分間隔で 2 検体採取した。また、Visit 1、3 及び 4～7、中止来院時、並びに最終の安全性評価時に併用 AED（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	部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：400 例（各投与群 100 例） · スクリーニング例数：509 例 · 無作為化例数：400 例（PBO 群 99 例、BRV 5mg/日群 99 例、BRV 20mg/日群 100 例、BRV 50mg/日群 102 例） · Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団（SS）：396 例（PBO 群 98 例、BRV 5mg/日群 97 例、BRV 20mg/日群 100 例、BRV 50mg/日群 101 例） · Modified ITT（mITT）解析対象集団：392 例（PBO 群 96 例、BRV 5mg/日群 96 例、BRV 20mg/日群 99 例、BRV 50mg/日群 101 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：340 例（PBO 群 87 例、BRV 5mg/日群 77 例、BRV 20mg/日群 85 例、BRV 50mg/日群 91 例）
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類で焦点性てんかん又はてんかん症候群に分類された患者 3) 部分発作［二次性全般化発作（ILAE 分類：Type IC）を含む］の既往を有する患者 4) Visit 1（観察期間の開始時点）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 5) 8 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 6) 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（迷走神経刺激療法も併用可能としたが、併用 AED にカウントしなかった） 主な除外基準： 1) Visit 3（観察期間の終了時点）以前の発作の既往又は現病歴が群発発作（発作頻度が過度に高く、発作が明確に分離していないため、確実なカウントが不可能な発作）のみである患者 2) 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
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： PBO 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		投与量及び投与方法： 12 週間の治療期間中、被験者に BRV 5mg/日、20mg/日、50mg/日又は PBO のいずれかを投与した。朝夕 2 回、1 回あたりの用量が 1 日用量の 2 等分となるように BRV 錠と PBO 錠を組み合わせ、各回 3 錠ずつ被験者に経口投与した。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、1 度だけ 1 段階低い用量に減量することを可とした。減量後は、治療期間終了時まで用量を変更しないこととした。 試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、1 週間の減量期間に移行した。治療期間に BRV 50mg/日を投与された被験者は減量期間に 20mg/日に減量し、BRV 5mg/日及び 20mg/日を投与された被験者は PBO 投与に切り替えた。
試験期間		最長 23 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）：1 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
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（Type I）回数減少率のカテゴリー（観察期間からの減少率が−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）別被験者割合 · 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型） · 治療期間の部分発作（Type I）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 · QOLIE-31-P の合計スコア · QOLIE-31-P の「発作の心配」スコア · QOLIE-31-P の「日常活動／社会生活」スコア · QOLIE-31-P のその他のスコア（「活力／疲労」、「情緒」、「精神活動」、「全体的な生活の質」、「薬物の影響」） · 不安及びうつのスクリーニング尺度 · 患者による全般的評価尺度（P-GES） · 医師による全般的評価尺度（I-GES） 探索的評価項目： · EuroQol による 5 項目法（EQ-5D） · 直接的な費用パラメータ（併用薬、医療処置、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、入院） · 間接的な費用パラメータ（被験者及び介護者の欠勤、欠席日数） · 社会的データ（運転免許証、雇用状況）
	薬物動態（PK）	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 併用 AED（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（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（立位の測定を含む）及び身体所見 · 心電図（ECG） · 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 SS：ITT 解析対象集団と同じ mITT 解析対象集団：ITT 解析対象集団から、重大かつ継続的な規制不遵守が認められた治験実施医療機関の無作為化例 3 例と、発作頻度が極めて高くかつ発作型に関する適格性に懸念が認められた 1 例の合計 4 例を除外した被験者 PPS：mITT 解析対象集団のうち、データ開鍵前に実施したデータ解析前レビューで、有効性の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 有効性： mITT 解析対象集団を対象に、割り付けられた投与群に基づいて有効性の主要及び副次評価項目を解析した。ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に PPS に含まれなかった場合は、PPS を対象とした主要評価項目の解析も実施した。 主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数 x を、以下の式から算出した。 x=｛治療期間の部分発作（Type 1）回数の合計｝/（治療期間の発作回数が欠測でない日の合計）×7 対数変換した 1 週間あたりの部分発作回数（$Log_e[x+1]$）について、投与群及び層別因子（地域とレベチラセタムの使用状況を組み合わせた 3 カテゴリー）を固定効果、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数の対数変換値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。有意水準を 5%として、予め規定した階層的逐次棄却検定手順（Step 1～3）で BRV の 3 用量を PBO と比較した。この手順で全体の第一種の過誤を 0.05 に制御した。 Step 1：BRV 50mg/日群と PBO 群を比較した。統計学的な有意差が認められた場合に、Step 2 に移行した。 Step 2：BRV 20mg/日群と PBO 群を比較した。統計学的な有意差が認められた場合に、Step 3 に移行した。 Step 3：BRV 5mg/日群と PBO 群を比較した。 PK： BRV の Population PK、併用 AED の PK に及ぼす BRV の影響、曝露－反応関係を評価するためにメタアナリシスを実施した。これらの解析は独立した解析計画書に示し、解析結果を別途報告した。 安全性： SS を対象に、実際に投与した投与群に基づいて安全性を解析した。治療期間中に減量した被験者又は偶発的に用量が変更された被験者については、割り付けられた投与群に基づいて解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。なお、BRV の安全性プロファイルを適切に説明するために、一部の基本語に該当する AE を MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）とは異なる SOC（UCB SOC）に分類した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）について、すべての TEAE、重症度別の TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、治験薬の投与中止及び投与中断に至った TEAE、治験薬の増量及び減量に至った TEAE、特に注目すべき TEAE を要約した。重篤な有害事象（SAE）及び死亡を一覧に示した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見の臨床的に重要と考えられる異常、並びに ECG の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	85 名
治験実施医療機関	85 医療機関（北米、南米、オーストラリア）
公表文献	なし
治験実施期間	2007 年 9 月～2009 年 1 月

8.6.2 被験者の構成

8.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 8.6-2 に示した。

509 例がスクリーニングされ、適格と判断された 400 例が BRV 5mg/日群、BRV 20mg/日群、BRV 50mg/日群又は PBO 群に無作為に割り付けられた（N01253 試験 CSR Table 1.1:1）。

396 例が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団及び SS に含まれた。このうち 361 例（91.2%）が試験を完了し、35 例（8.8%）が試験を中止した。中止理由は、AE（21 例）、追跡不能（5 例）、同意撤回（4 例）、その他の理由（4 例）及び効果不十分（1 例）であった。1 例は治療期間完了後の減量期間中に AE のため中止した（N01253 試験 CSR Table 1.1:1）。試験を完了した被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった。

ITT 解析対象集団 396 例のうち、392 例が mITT 解析対象集団に含まれた。mITT 解析対象集団に含まれなかった 4 例の内訳は、重大かつ継続的な規制不遵守が認められた治験実施医療機関の無作為化例 3 例と、発作頻度が極めて高くかつ発作型に関する適格性に懸念が認められた 1 例であった。PPS には 340 例が含まれた。

表 8.6-2 被験者の内訳

	PBO	BRV			Overall
		5mg	20mg	50mg	
	n (%)				
Randomized subjects	99	99	100	102	400
Safety Population [a]	98	97	100	101	396
ITT Population	98	97	100	101	396
Modified ITT Population	96	96	99	101	392
PP Population	87 (88.8)	77 (79.4)	85 (85.0)	91 (90.1)	340 (85.9)
ITT Population	98	97	100	101	396
Completed the study [b]	93 (94.9)	82 (84.5)	93 (93.0)	93 (92.1)	361 (91.2)
Completed the study and entered LTFU	86 (87.8)	79 (81.4)	91 (91.0)	91 (90.1)	347 (87.6)
Completed the study and did not enter LTFU	7 (7.1)	3 (3.1)	2 (2.0)	2 (2.0)	14 (3.5)
Discontinued the study	5 (5.1)	15 (15.5)	7 (7.0)	8 (7.9)	35 (8.8)
AE	2 (2.0)	8 (8.2)	5 (5.0)	6 (5.9)	21 (5.3)
Lack of efficacy	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	4 (4.1)	0	1 (1.0)	5 (1.3)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Other reason	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (1.0)
Completed the Treatment Period [c]	93 (94.9)	82 (84.5)	94 (94.0)	93 (92.1)	362 (91.4)
Discontinued the Treatment Period	5 (5.1)	15 (15.5)	6 (6.0)	8 (7.9)	34 (8.6)
AE [d]	2 (2.0)	8 (8.2)	4 (4.0)	6 (5.9)	20 (5.1)
Lack of efficacy	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	4 (4.1)	0	1 (1.0)	5 (1.3)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Other reason	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (1.0)
Completed the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	7 (7.1)	3 (3.1)	4 (4.0)	4 (4.0)	18 (4.5)
Discontinued the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	2 (2.0)	4 (4.1)	3 (3.0)	3 (3.0)	12 (3.0)
Discontinued the Down-Titration Period [e]	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
Entered the Down-Titration Period and discontinued definitely	8 (8.2)	6 (6.2)	5 (5.0)	5 (5.0)	24 (6.1)
Entered the Down-Titration Period and discontinued to enter the LTFU	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.5)

	PBO	BRV			Overall
		5mg	20mg	50mg	
	n (%)				
Entered the LTFU after completion of the Down-Titration Period and the Study-Drug Free Period	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; PP=Per-Protocol; V=visit
Note: Percentage is based on the number of subjects included in the ITT Population.
a. Safety Population comprised the same set of subjects as the ITT Population. Subjects were classified according to the actual treatment received.
b. Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU or not entering the LTFU and completing the Down-Titration Period and Safety Visit.
c. Defined as completing Evaluation Visit (V7).
d. Includes 19 subjects who discontinued due to nonfatal AEs during the Treatment Period and 1 subject (Subject [redacted]) who discontinued due to an AE resulting in death during the Treatment Period.
e. Excluded subjects who discontinued the Treatment Period (that is, subjects who discontinued the Treatment and Down-Titration Periods are counted only once under the Treatment Period).
Data source: Table 1.1:1

8.6.3 被験者背景

8.6.3.1 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 8.6-3 に示した。

全体の平均年齢は 38.13 歳であった。1 例が 16 歳未満（14.4 歳）であり、治験実施計画書からの逸脱と判断された（N01253 試験 CSR Listing 2.1）。全体で男性が 195 例（49.2%）、女性が 201 例（50.8%）であり、被験者の多くは白人（72.2%）であった。人口統計学的特性はすべての投与群で同様であった。

表 8.6-3 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics [a]	Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	Overall (N=396)
Gender						
Female	n (%)	55 (56.1)	48 (49.5)	48 (48.0)	50 (49.5)	201 (50.8)
Male	n (%)	43 (43.9)	49 (50.5)	52 (52.0)	51 (50.5)	195 (49.2)
Age (years)	n	98	97	100	101	396
	Mean (SD)	37.45 (12.56)	38.89 (11.61)	37.32 (13.33)	38.88 (12.29)	38.13 (12.45)
	Min – Max	16.5 – 66.5	18.3 – 69.3	14.4 – 69.4	16.6 – 69.9	14.4 – 69.9
Class of age (years)						
<18	n (%)	7 (7.1)	0	5 (5.0)	2 (2.0)	14 (3.5)
18 – <30	n (%)	23 (23.5)	26 (26.8)	31 (31.0)	27 (26.7)	107 (27.0)
30 – <50	n (%)	51 (52.0)	55 (56.7)	43 (43.0)	50 (49.5)	199 (50.3)
50 – <65	n (%)	16 (16.3)	14 (14.4)	19 (19.0)	21 (20.8)	70 (17.7)
≥65	n (%)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (1.5)
Race						
Caucasian	n (%)	66 (67.3)	73 (75.3)	70 (70.0)	77 (76.2)	286 (72.2)
Black	n (%)	4 (4.1)	5 (5.2)	5 (5.0)	2 (2.0)	16 (4.0)
Asian	n (%)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (3.0)	6 (1.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.5)
American Indian/Alaskan Native	n (%)	13 (13.3)	8 (8.2)	9 (9.0)	8 (7.9)	38 (9.6)
Mixed race	n (%)	14 (14.3)	10 (10.3)	14 (14.0)	10 (9.9)	48 (12.1)
Weight (kg)	n	98	97	99	101	395
	Mean (SD)	77.0 (21.4)	76.6 (18.7)	76.6 (20.4)	75.0 (20.1)	76.3 (20.1)
	Min – Max	45 – 170	42 – 126	46 – 172	41 – 161	41 – 172

Characteristics [a]	Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	Overall (N=396)
Height (cm)	n	96	97	99	99	391
	Mean (SD)	165.6 (9.5)	166.7 (9.9)	165.7 (11.0)	166.2 (9.1)	166.0 (9.9)
	Min – Max	147 – 191	130 – 190	130 – 195	142 – 191	130 – 195
BMI (kg/m^2)	n	96	97	99	99	391
	Mean (SD)	28.01 (6.94)	27.52 (6.28)	27.88 (7.08)	27.06 (6.42)	27.62 (6.67)
	Min – Max	18.0 – 59.1	15.2 – 47.3	18.2 – 68.0	15.6 – 57.0	15.2 – 68.0

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation; V=visit
Note: %: denominator=N by treatment and stratification factors.
a Age (years) at first study medication dispensation, body weight (kg) at Randomization Visit (V3), height at Screening Visit (V1), BMI=10,000 * weight (kg) / [height (cm)]^2.
Data source: Table 1.2:1

8.6.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 8.6-4 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 23.93 年であり、発症年齢の平均値は 14.29 歳であった。選択基準に従ってすべての被験者が部分発作を有しており、全体で 88.4%の被験者が複雑部分発作、59.3%の被験者が二次性全般化発作、45.7%の被験者が単純部分発作を有していた。全般発作、群発発作及び分類不能のてんかん発作を有していた被験者の割合は、いずれも全体で 10%未満であった。てんかんの疾患特性はすべての投与群でおおむね同様であった。

表 8.6-4 てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）

Baseline characteristic	Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	Overall (N=396)
History of epileptic seizures						
Epilepsy duration at randomization (years)	n	98	96	100	101	395
	Mean (SD)	24.28 (12.17)	22.17 (12.13)	22.94 (13.96)	26.24 (12.02)	23.93 (12.65)
	Median	23.08	19.75	21.50	26.00	23.00
Age at onset of first seizure (years)	n	98	96	100	101	395
	Mean (SD)	13.26 (12.11)	16.79 (14.34)	14.46 (12.18)	12.73 (11.53)	14.29 (12.62)
	Median	10.00	13.00	10.63	10.00	11.00
Percent of life with epilepsy [a]	n	98	96	100	101	395
	Mean (SD)	66.45 (25.96)	59.26 (28.45)	60.88 (28.41)	68.53 (24.99)	63.82 (27.15)
	Median	72.45	62.36	69.08	74.04	71.44
History of status epilepticus	n (%)	11 (11.2)	5 (5.2)	13 (13.0)	10 (9.9)	39 (9.8)

Baseline characteristic	Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	Overall (N=396)
Etiology of epilepsy (confirmed or suspected) [b]						
Etiology unknown	n (%)	51 (52.0)	40 (41.2)	43 (43.0)	42 (41.6)	176 (44.4)
Idiopathic (genetic origin, familial history of epilepsy)	n (%)	8 (8.2)	8 (8.2)	5 (5.0)	10 (9.9)	31 (7.8)
Congenital malformation	n (%)	10 (10.2)	12 (12.4)	11 (11.0)	8 (7.9)	41 (10.4)
Asphyxia during birth	n (%)	4 (4.1)	2 (2.1)	9 (9.0)	4 (4.0)	19 (4.8)
Complications due to pregnancy	n (%)	0	3 (3.1)	2 (2.0)	2 (2.0)	7 (1.8)
Intra-uterine viral infection	n (%)	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)
Cranial trauma	n (%)	7 (7.1)	10 (10.3)	7 (7.0)	9 (8.9)	33 (8.3)
Cerebral neoplasm	n (%)	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	7 (1.8)
Toxo metabolic disorders	n (%)	0	0	0	0	0
Primary degenerative lesion	n (%)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	n (%)	0	0	3 (3.0)	0	3 (0.8)
Cerebral infection	n (%)	4 (4.1)	1 (1.0)	6 (6.0)	6 (5.9)	17 (4.3)
Other	n (%)	14 (14.3)	19 (19.6)	17 (17.0)	25 (24.8)	75 (18.9)
Seizure type [c]						
Partial seizures (I)	n (%)	98 (100)	97 (100)	100 (100)	101 (100)	396 (100)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	48 (49.0)	34 (35.1)	51 (51.0)	48 (47.5)	181 (45.7)
Complex partial seizures (IB)	n (%)	85 (86.7)	86 (88.7)	88 (88.0)	91 (90.1)	350 (88.4)
Partial seizures secondarily generalized (IC)	n (%)	60 (61.2)	58 (59.8)	63 (63.0)	54 (53.5)	235 (59.3)
Generalized seizures (II)	n (%)	7 (7.1)	4 (4.1)	10 (10.0)	8 (7.9)	29 (7.3)
Unclassifiable epileptic seizures (III)	n (%)	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.5)
Clusters (IV)	n (%)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.8)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: %: denominator=N by treatment.
a. Computed as (epilepsy duration at Randomization/age of subject)*100.
b. Subjects may have more than 1 etiology.
c. Subjects are counted in each type/subtype of seizure ever experienced.
Data sources: Table 1.4:1, Table 1.4:2, Table 1.4:5

8.6.3.3 併用抗てんかん薬

1 例を除き、すべての被験者（99.7%）が治療期間に AED を併用し、ほとんどの被験者（79.0%）が AED を 2 剤併用していた（N01253 試験 CSR Table 1.6:6）。多く併用された AED は、カルバマゼピン（40.4%）、ラモトリギン（27.8%）、レベチラセタム（18.9%）及びフェニトイン（17.2%）であった（N01253 試験 CSR Table 1.6:5）。併用 AED 数及びその種類は、すべての投与群でおおむね同様であった。

8.6.4 有効性

8.6.4.1 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（mITT 解析対象集団）を表 8.6-5 に、治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した主要解析結果（mITT 解析対象集団）を表 8.6-6 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 50mg/日群では 12.8%であり、統計学的に有意であった（p=0.025、ANCOVA）。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群ではそれぞれ 4.1%及び−0.9%であり、統計学的に有意ではなかった。

ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が PPS に完全に又は部分的に含まれなかったため、PPS を対象とした解析も実施した。PPS の解析結果は、mITT 解析対象集団の結果と一貫していた（N01253 試験 CSR Table 2.1:11、Table 2.1:12）。

表 8.6-5　観察期間及び治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数（mITT 解析対象集団）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
Baseline				
n	96	96	99	101
Median	2.63	2.32	2.23	2.85
Q1 – Q3	1.64 – 4.55	1.38 – 5.36	1.49 – 6.94	1.51 – 7.18
Treatment				
n	96	96	99	101
Median	2.15	1.80	1.96	1.70
Q1 – Q3	1.43 – 4.15	0.99 – 5.59	1.05 – 5.45	0.91 – 4.80

BRV=brivaracetam; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile
Data source: Table 2.1:1

表 8.6-6　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（対数変換値、ANCOVA モデル）（mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
n	96	96	99	101
LS means (log-transformed) (SE)	1.418 (0.044)	1.427 (0.044)	1.376 (0.044)	1.282 (0.043)
LS means (back transformed)	3.131	3.168	2.961	2.602
Treatment comparison vs PBO				
% reduction over PBO	—	−0.9	4.1	12.8
95% CI	—	−13.9, 10.6	−8.1, 15.0	1.7, 22.6
p-value [a]	—	0.885	0.492	0.025

ANCOVA=analysis of covariance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LS means=least square means; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial onset seizures; SE=standard error
a. In order to control the Type I error, testing was performed in sequence starting with 50mg, then 20mg, and finally 5mg, only moving to the next test if the previous one was significant at the 5% level. Analysis of covariance on log-transformed POS frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.
Data source: Table 2.1:3

主要評価項目の ANCOVA モデルに登録時のレベチラセタムの使用状況、投与群と登録時のレベチラセタムの使用状況の交互作用項を含めたところ（層別因子を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意ではなかった。交互作用は統計学的に有意ではなかったものの、登録時のレベチラセタムの使用状況別の主要解析では、いずれの BRV 投与群でも、PBO 群に対する減少率はレベチラセタムの併用サブグループよりも非併用サブグループで大きかった。特に BRV 50mg/日群では、PBO 群に対する減少率がレベチラセタムの非併用サブグループで 16.0%であったのに対して、併用サブグループでは−0.9%であった（N01253 試験 CSR Table 2.1:3.2）。

主要評価項目の ANCOVA モデルに地域（北米及びオーストラリア、ラテンアメリカ）、投与群と地域の交互作用項を含めたところ（層別因子を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意ではなかった。地域別の主要解析では、BRV 50mg/日群の PBO 群に対する減少率がいずれの地域でも最も大きかった（N01253 試験 CSR Table 2.1:3.1）。

8.6.4.2 副次評価項目

8.6.4.2.1 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（mITT 解析対象集団）を表 8.6-7 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 50mg/日群では 32.7%であり、PBO 群（16.7%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.008、Logistic 回帰分析）。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群ではそれぞれ 23.2%及び 21.9%であり、PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 8.6-7 治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
Nonresponders, n (%)	80 (83.3)	75 (78.1)	76 (76.8)	68 (67.3)
Responders, n (%)	16 (16.7)	21 (21.9)	23 (23.2)	33 (32.7)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	1.41	1.53	2.51
95% Two-sided CI	—	0.68, 2.91	0.75, 3.13	1.27, 4.96
p-value	—	0.353	0.239	0.008

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial onset seizure
Note: Responder=subject with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency per week. Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline are considered as nonresponders.
a. Odds ratio, CI, and p-value for the treatment effect on percent responders based on a logistic regression model including treatment as factor and log-transformed Baseline POS frequency per week as covariate.
Data source: Table 2.2:9

8.6.4.2.2 治療期間の 1 週間あたり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 1 週間あたりのすべての発作回数（mITT 解析対象集団）を表 8.6-8 に示した。また、治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数を対数変換し、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した結果（mITT 解析対象集団）を表 8.6-9 に示した。

治療期間の 1 週間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/日群では 12.9%であり、統計学的に有意であった（p=0.024、ANCOVA）。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群ではそれぞれ 4.5%及び 0.5%であり、統計学的に有意ではなかった。

表 8.6-8 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（mITT 解析対象集団）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
Baseline				
n	96	96	99	101
Median	2.63	2.32	2.23	2.85
Q1 – Q3	1.64 – 4.55	1.38 – 5.36	1.49 – 6.94	1.51 – 7.18
Treatment				
n	96	96	99	101
Median	2.15	1.80	1.96	1.70
Q1 – Q3	1.45 – 4.15	0.99 – 5.59	1.05 – 5.45	0.97 – 4.80

BRV=brivaracetam; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile
Data source: Table 2.2:1

表 8.6-9　治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数の投与群間比較（対数変換、ANCOVA モデル）（mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
n	96	96	99	101
LS means (log-transformed) (SE)	1.427 (0.044)	1.423 (0.044)	1.382 (0.044)	1.289 (0.043)
LS means (back transformed)	3.168	3.149	2.982	2.631
Treatment comparison vs PBO				
% reduction over PBO	—	0.5	4.5	12.9
95% CI	—	(−12.4, 11.8)	(−7.8, 15.3)	(1.8, 22.7)
p-value [a]	—	0.940	0.456	0.024

ANCOVA=analysis of covariance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LS means=least square means; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; SE=standard error

a. Analysis of covariance on log-transformed seizure frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate and including terms for treatment and stratification factors.

Data source: Table 2.2:3

8.6.4.2.3　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（mITT 解析対象集団）を表 8.6-10 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の中央値は、BRV 50mg/日群では 30.47%であり、PBO 群（17.75%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.003、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群ではそれぞれ 22.52%及び 19.95%であり、PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 8.6-10　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（mITT 解析対象集団）

Statistics	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
N	95	96	99	101
Median	17.75	19.95	22.52	30.47
Q1 – Q3	−5.11 – 37.07	−12.96 – 45.15	−4.56 – 46.51	11.40 – 59.78
Treatment comparison vs PBO				
Median difference vs PBO [a]	—	−0.14	−4.50	−15.69
95% Two-sided CI	—	−11.60, 11.95	−15.83, 6.65	−27.00, −5.21
p-value	—	0.991	0.386	0.003

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo; Q=quartile

Note: Percent Reduction from Baseline computed as: [Weekly Seizure Frequency (Baseline) - Weekly Seizure Frequency (Treatment)] / Weekly Seizure Frequency (Baseline)×100.

a. Median difference, CI, and p-value for the treatment effect on percent reduction from Baseline. Confidence interval from the Hodges-Lehmann method and p-value from the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Data source: Table 2.2:8

8.6.4.2.4　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割合

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合（mITT 解析対象集団）を表 8.6-11 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 75%以上の被験者割合は、PBO 群（4.2%）よりも BRV 投与群（8.1%～12.9%）で高かった。modified ridit score を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定で群間比較した結果、BRV 50mg/日群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた

（p=0.005、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群では PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 8.6-11　治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数減少率のカテゴリー別被験者割合（mITT 解析対象集団）

Percent reduction from Baseline	PBO (N=96)	BRV 5mg (N=96)	BRV 20mg (N=99)	BRV 50mg (N=101)
<−25%, n (%)	14 (14.6)	21 (21.9)	14 (14.1)	10 (9.9)
−25% to <25%, n (%)	43 (44.8)	30 (31.3)	38 (38.4)	32 (31.7)
25% to 50%, n (%)	23 (24.0)	24 (25.0)	24 (24.2)	26 (25.7)
50% to 75%, n (%)	12 (12.5)	12 (12.5)	15 (15.2)	20 (19.8)
75% to 100%, n (%)	4 (4.2)	8 (8.3)	6 (6.1)	9 (8.9)
100%, n (%)	0	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)
p-value [a]	—	0.729	0.305	0.005

BRV=brivaracetam; mITT=Modified Intent-to-Treat; PBO=placebo
Note: Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline are classified in the <−25% category.
a. P-value from Cochran-Mantel-Haenszel test based on modified ridit scores (row mean scores differ).
Data source: Table 2.2:10

8.6.4.2.5　治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 50mg/日群で 4.0%（4 例）、BRV 20mg/日群で 1.0%（1 例）、BRV 5mg/日群で 1.0%（1 例）、PBO 群で 0%であった。いずれの BRV 投与群も PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.2:11）。

8.6.4.2.6　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の中央値は、すべての投与群でおおむね同程度であった。1 及び 5 回目の発作発現までの時間の PBO 群に対する BRV 投与群のハザード比は、すべての BRV 投与群で 1 より小さく、統計学的に有意であった［1 回目：BRV 50mg/日群 p<0.0001、BRV 20mg/日群 p=0.0034、BRV 5mg/日群 p=0.0196（以下同順）、5 回目：p<0.0001、p=0.0104、p=0.0024、Cox 比例ハザードモデル］。10 回目の発作発現までの時間の PBO 群に対する BRV 投与群のハザード比も、すべての BRV 投与群で 1 より小さかったが、BRV 50mg/日群及び BRV 5mg/日群のみ統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0009 及び p=0.0206、Cox 比例ハザードモデル）（N01253 試験 CSR Figure 2.2:2）。

8.6.4.2.7　てんかん患者用 QOL 質問票

治療期間の最終評価時点で、QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコアの観察期間からの変化量に、投与群間で大きな差は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.2:15）。

8.6.4.2.8　不安及びうつのスクリーニング尺度

治療期間の最終評価時点で、「不安」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 50mg/日群で 0.04 であり、PBO 群（−0.88）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.020、経時測定データの線形混合効果モデル）。BRV 20mg 群及び BRV 5mg 群では PBO 群との間に統計学

的な有意差は認められなかった。「うつ」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量では、いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.2:22）。

8.6.4.2.9 患者による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に P-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（64.3%）と BRV 投与群（63.0%～68.6%）で同程度であったが、著明改善の被験者の割合は、PBO 群（15.5%）よりも BRV 投与群（18.8%～26.7%）で高かった。悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は、PBO 群（7.1%）と BRV 投与群（6.3%～13.6%）で同程度であった。P-GES スコアの中央値はすべての投与群で同程度（5.0）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は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.2:24）。

8.6.4.2.10 医師による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に I-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（53.7%）よりも BRV 投与群（55.6%～68.4%）で高かった。悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は、PBO 群（5.3%）及び他の BRV 投与群（1.0%及び6.1%）よりも BRV 5mg/日群（10.0%）で高かった。I-GES スコアの中央値はすべての投与群で同程度（5.0）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は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.2:23）。

8.6.4.3 探索的評価項目

EQ-5D、直接的及び間接的な費用パラメータ並びに社会的データに、投与群間で意味のある差は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 2.3:1～Table 2.3.13）。

8.6.5 安全性

8.6.5.1 曝露状況

治験薬投与日数（SS）を期間（全期間、治療期間及び減量期間）別に表 8.6-12 に、全期間を通じての BRV の 1 日平均投与量（SS）を表 8.6-13 に示した。

BRV の投与日数の平均値は、いずれの BRV 投与群でも治療期間（84 日）に近い値であった。BRV 5mg/日群では、BRV 20mg/日群及び BRV 50mg/日群よりも治療期間に試験を中止した被験者数が多かったため、BRV の投与日数の平均値（76.0 日）がやや小さかった（N01253 試験 CSR Table 1.7:1）。

PBO 群で 3 例、BRV 5mg/日群で 4 例、BRV 20mg/日群で 5 例、BRV 50mg/日群で 6 例が治療期間に減量した。減量までの期間の平均値は、PBO 群で 25.33 日、BRV 5mg/日群で 34.50 日、BRV 20mg/日群で 26.00 日、BRV 50mg/日群で 41.67 日であった（N01253 試験 CSR Table 1.7:4）。

表 8.6-12 治験薬投与日数（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)
Overall				
n	98	95	100	101
Mean (SD)	86.2 (13.7)	79.3 (23.5)	83.8 (16.4)	82.9 (15.0)
Min – Max	15 – 148	1 – 141	2 – 132	14 – 119
Treatment				
n	98	95	100	101
Mean (SD)	85.2 (12.5)	78.8 (23.7)	83.5 (16.5)	82.4 (15.3)
Min – Max	15 – 144	1 – 141	2 – 124	12 – 112
Down-Titration				
N	8	7	7	7
Mean (SD)	12.3 (15.1)	6.8 (1.2)	5.1 (3.0)	6.9 (1.4)
Min – Max	7 – 50	6 – 10	1 – 8	6 – 10

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Notes: For each period, the duration of exposure to study drug is defined as the number of days between the first intake of study drug and the last intake of study drug during the relevant period. Unscheduled gaps are counted in the duration.
Data source: Table 1.7:2

表 8.6-13 全期間を通じての BRV の 1 日平均投与量（mg/日）（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)
Overall				
n	98	95	100	101
Mean (SD)	0.07 (0.67)	4.71 (0.88)	18.95 (3.07)	48.32 (4.68)
Min – Max	0.0 – 6.7	0.2 – 5.0	6.4 – 29.3	24.3 – 50.0

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Note: The mean daily dose of study drug intake is computed within an analysis period as total actual dose taken divided by the duration of exposure to study drug.
Data source: Table 1.7:3

8.6.5.2 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。

8.6.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を期間（全期間、治療期間及び減量期間）別に表 8.6-14 に示した。

全期間を通じての TEAE の発現割合は、PBO 群（69 例、70.4%）及び BRV 5mg/日群（69 例、71.1%）よりも BRV 20mg/日群（80 例、80.0%）及び BRV 50mg/日群（77 例、76.2%）でやや高かった。治療期間の TEAE の発現割合も同様に PBO 群（69 例、70.4%）及び BRV 5mg/日群（69 例、71.1%）よりも BRV 20mg/日群（79 例、79.0%）及び BRV 50mg/日群（76 例、75.2%）でやや高かった。

表 8.6-14 TEAE 発現例数の概要（SS）

	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
Overall Period					
Number of subjects	98	97	100	101	298
Total number of AEs	180	208	252	316	776
Subjects with at least 1 AE	69 (70.4)	69 (71.1)	80 (80.0)	77 (76.2)	226 (75.8)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	2 (2.0)	8 (8.2)	5 (5.0)	6 (5.9)	19 (6.4)
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	3 (3.1)	4 (4.1)	7 (7.0)	4 (4.0)	15 (5.0)
Subjects with drug-related AEs	35 (35.7)	43 (44.3)	47 (47.0)	56 (55.4)	146 (49.0)
Subjects with severe AEs	5 (5.1)	8 (8.2)	5 (5.0)	9 (8.9)	22 (7.4)
Subjects with SAEs	0	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	8 (2.7)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.0)
Number of deaths	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
Treatment Period					
Number of subjects	98	97	100	101	298
Total number of AEs	180	202	248	308	758
Subjects with at least 1 AE	69 (70.4)	69 (71.1)	79 (79.0)	76 (75.2)	224 (75.2)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	2 (2.0)	8 (8.2)	4 (4.0)	6 (5.9)	18 (6.0)
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	3 (3.1)	4 (4.1)	6 (6.0)	4 (4.0)	14 (4.7)
Subjects with drug-related AEs	35 (35.7)	43 (44.3)	46 (46.0)	56 (55.4)	145 (48.7)
Subjects with severe AEs	5 (5.1)	8 (8.2)	4 (4.0)	9 (8.9)	21 (7.0)
Subjects with SAEs	0	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	7 (2.3)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
Number of deaths	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Down-Titration Period					
Number of subjects	9	7	7	7	21
Total number of AEs	0	2	4	1	7
Subjects with at least 1 AE	0	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.3)	5 (23.8)
Subjects with AEs that led to permanent study-drug discontinuation	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
Subjects with AEs that led to temporary study-drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
Subjects with drug-related AEs	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (9.5)
Subjects with severe AEs	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
Subjects with SAEs	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
Number of deaths	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: %: denominator=N by treatment and analysis period.
Data source: Table 3.1:1

8.6.5.2.2 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（SS）を表 8.6-15 に示した。

すべての投与群で最も多くみられた SOC（MedDRA SOC）別の TEAE は「神経系障害」（PBO 群で 31.6%、BRV 5mg/日群で 44.3%、BRV 20mg/日群で 33.0%、BRV 50mg/日群で 49.5%）であった（N01253 試験 CSR Table 3.1:4）。BRV 群全体の発現割合が PBO 群よりも 3%以上高かった

TEAE は、傾眠（BRV 群全体で 15.1%、PBO 群で 7.1%、以下同順）、浮動性めまい（14.1%、9.2%）、疲労（8.7%、2.0%）及びインフルエンザ（6.4%、1.0%）であった。TEAE の発現割合に、BRV の用量依存性は認められなかった。

表 8.6-15 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（SS）

UCB System Organ Class MedDRA preferred term	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
感染症および寄生虫症					
インフルエンザ	1 (1.0)	9 (9.3)	6 (6.0)	4 (4.0)	19 (6.4)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (4.0)	5 (5.0)	11 (3.7)
上気道感染	4 (4.1)	5 (5.2)	5 (5.0)	0	10 (3.4)
尿路感染	2 (2.0)	2 (2.1)	6 (6.0)	1 (1.0)	9 (3.0)
精神障害					
易刺激性 [a]	2 (2.0)	2 (2.1)	4 (4.0)	5 (5.0)	11 (3.7)
不眠症	2 (2.0)	2 (2.1)	3 (3.0)	7 (6.9)	12 (4.0)
神経系障害					
頭痛	14 (14.3)	11 (11.3)	6 (6.0)	13 (12.9)	30 (10.1)
浮動性めまい	9 (9.2)	12 (12.4)	14 (14.0)	16 (15.8)	42 (14.1)
傾眠	7 (7.1)	14 (14.4)	14 (14.0)	17 (16.8)	45 (15.1)
胃腸障害					
下痢	2 (2.0)	4 (4.1)	4 (4.0)	6 (5.9)	14 (4.7)
悪心	3 (3.1)	4 (4.1)	7 (7.0)	6 (5.9)	17 (5.7)
嘔吐	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (5.0)	9 (3.0)
全身障害および投与局所様態					
疲労	2 (2.0)	3 (3.1)	13 (13.0)	10 (9.9)	26 (8.7)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Adverse events are coded with MedDRA, Version 9.0 with some modifications by UCB.
a. The UCB SOC is different than the Primary SOC assigned by MedDRA.
Data source: Table 3.1:6

治療期間の TEAE の発現割合は、登録時のレベチラセタムの併用サブグループ（BRV 群全体で 73.7%、PBO 群で 73.7%）と非併用サブグループ（BRV 群全体で 75.5%、PBO 群で 69.6%）で同程度であった（N01253 試験 CSR Table 3.1:3.1）。

8.6.5.2.3 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（SS）を表 8.6-16 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、PBO 群（35.7%）よりも BRV 投与群でやや高く、用量依存傾向が認められた（BRV 5mg/日群で 44.3%、BRV 20mg/日群で 46.0%、BRV 50mg/日群で 55.4%）。すべての投与群で最も多くみられた治験薬と関連ありと判断された SOC（UCB SOC）別の TEAE は「神経系障害」（PBO 群で 22.4%、BRV 5mg/日群で 32.0%、BRV 20mg/日群で 25.0%、BRV 50mg/日群で 40.6%）であった（N01253 試験 CSR Table 3.1:10）。BRV 群全体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（13.4%）、浮動性めまい（11.4%）及び疲労（8.4%）であり、いずれも PBO 群（それぞれ 7.1%、6.1%及び 2.0%）よりも発現割合が高かった。

表 8.6-16 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（SS）

UCB System Organ Class MedDRA preferred term	PBO (N=98)	BRV 5mg (N=97)	BRV 20mg (N=100)	BRV 50mg (N=101)	BRV Overall (N=298)
	n (%)				
Subjects with at least 1 drug-related TEAE	35 (35.7)	43 (44.3)	46 (46.0)	56 (55.4)	145 (48.7)
代謝および栄養障害					
食欲減退	1 (1.0)	0	0	3 (3.0)	3 (1.0)
精神障害					
易刺激性 [a]	2 (2.0)	2 (2.1)	4 (4.0)	5 (5.0)	11 (3.7)
うつ病	1 (1.0)	4 (4.1)	2 (2.0)	3 (3.0)	9 (3.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	7 (2.3)
神経系障害					
頭痛	6 (6.1)	4 (4.1)	1 (1.0)	8 (7.9)	13 (4.4)
平衡障害	0	0	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (1.3)
浮動性めまい	6 (6.1)	10 (10.3)	10 (10.0)	14 (13.9)	34 (11.4)
傾眠	7 (7.1)	13 (13.4)	11 (11.0)	16 (15.8)	40 (13.4)
痙攣	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	6 (2.0)
眼障害					
霧視	0	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
胃腸障害					
便秘	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (1.7)
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (1.7)
悪心	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (4.0)	4 (4.0)	10 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害					
筋痛	0	0	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (1.7)
全身障害および投与局所様態					
疲労	2 (2.0)	3 (3.1)	12 (12.0)	10 (9.9)	25 (8.4)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Drug-related AE: AE described by the Investigator as possibly, probably, or highly probably related to study drug. Adverse events with missing or unknown relationship to study drug are considered to be related. Adverse events are coded with MedDRA, Version 9.0 with some modifications by UCB.

a The UCB SOC is different than the Primary SOC assigned by MedDRA.

Data source: Table 3.1:10

8.6.5.2.4 重症度別の有害事象

治療期間に認められた 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 の発現割合は、PBO 群で 5.1%、BRV 5mg/日群で 8.2%、BRV 20mg/日群で 4.0%、BRV 50mg/日群で 8.9%であった（表 8.6-14）。

8.6.5.2.5 死亡

全期間を通じて、2 例が死亡した（表 8.6-14）。死亡の一覧（SS）を表 8.6-17 に示した。

BRV 20mg/日群の 1 例が、減量期間の 1 日目に死亡した。本被験者は治験薬初回投与の 101 日後に 2 件の SAE（気管支吸引及び呼吸不全）を発現した。治験責任医師が、気管支吸引の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連なし」、呼吸不全の重症度を高度、治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と判断した。本被験者はこれらの SAE のため、治験薬の投与を中止し、死亡した（N01253 試験 CSR Listing 3.2:1）。

BRV 50mg/日群の 1 例が、治療期間に死亡した。本被験者は治験薬初回投与の 95 日後に SAE（脳低酸素症）を発現した。治験責任医師が、脳低酸素症の重症度を高度、治験薬との因果関係を

「どちらともいえない」と判断した。本被験者は本 SAE のため、入院して、治験薬の投与を中止し、死亡した（N01253 試験 CSR Listing 3.2:1）。

表 8.6-17 死亡の一覧（SS）

Subject number	Treatment group	Age/gender/ race/weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug
[redacted]	BRV 20mg/day	1[redacted].4/Female/ Mixed race/NA	DT	NA/NA	101	気管支吸引	<1	Severe	None
			DT	NA/NA	101	呼吸不全	<1	Severe	Possible
[redacted]	BRV 50mg/day	2[redacted].5/Female/ Caucasian/7[redacted]	T	NA/NA	95	脳低酸素症	2	Severe	Possible

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; DT=Down-Titration Period; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not available; PBO=placebo; T=Treatment Period

a. Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit.

b. Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset.

c. Number of days from first study drug intake.

Data source: Listing 3.2:1

8.6.5.2.6 重篤な有害事象

全期間を通じて、治験薬投与後に発現した SAE（死亡を含む）の発現割合は、PBO 群（0%）よりも BRV 投与群で高く、やや用量依存性が認められた（BRV 5mg/日群で 1.0%、BRV 20mg/日群で 3.0%、BRV 50mg/日群で 4.0%）（表 8.6-14）。最も多くみられた SOC（UCB SOC）別の SAE は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（PBO 群で 0%、BRV 5mg/日群で 0%、BRV 20mg/日群で 2.0%、BRV 50mg/日群で 2.0%）であった（N01253 試験 CSR Table 3.1:12）。

治験薬投与後に発現した SAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.6-18 に示した。

治療期間に 6 例に 7 件の SAE が発現した。7 件中 6 件が治験薬との因果関係を「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断され、このうち 2 件が治験薬の投与を中断又は投与を中止した。7 件中 1 件（気管支痙攣）が治験薬との因果関係を「関連あり」と判断され、治験薬の投与を中止した。

治験薬投与開始前に 2 例（BRV 5mg/日群及び BRV 50mg/日群が各 1 例）に 2 件の SAE（胸痛及び人工尿道括約筋埋込みが各 1 件）が発現した。いずれの SAE も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（N01253 試験 CSR Listing 7.4）。

表 8.6-18 SAE の一覧（SS）

Subject Number	Treatment group	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at Onset of AE	Actual Drug/Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA Preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Action taken with study drug	Outcome
[redacted]	BRV 5mg/day	4[redacted].3/Male/ Caucasian/5[redacted]	T	BRV/0	67	肺炎	4	Moderate	Unlikely	Study drug temporarily discontinued	Resolved
[redacted]	BRV 20mg/day	4[redacted].0/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	NA/NA [d]	3	気管支痙攣	<1	Severe	Highly probable	Permanent discontinuation of study drug	Resolved
[redacted]	BRV 20mg/day	6[redacted].2/Male/ Caucasian/11[redacted]	T	BRV/10	24	失神	2	Severe	Unlikely	No study drug change	Resolved
[redacted]	BRV 50mg/day	6[redacted].7/Female/ Caucasian/6[redacted]	B/T	BRV/50	1	気管支炎	68	Severe	Unlikely	Action taken for study drug not applicable	Resolved with sequelae
			PT	NA/NA	48	腹痛	>21	Severe	Unlikely	Action taken for study drug not applicable	Ongoing
			PT	NA/NA	48	疼痛	>21	Severe	Unlikely	Action taken for study drug not applicable	Ongoing
			PT	NA/NA	52	嘔吐	4	Severe	Unlikely	Action taken for study drug not applicable	Resolved
[redacted]	BRV 50mg/day	5[redacted].8/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/25	31	胸痛	<1	Moderate	None	No study drug change	Resolved
			T	BRV/25	31	呼吸困難	<1	Moderate	None	No study drug change	Resolved
[redacted]	BRV 50mg/day	3[redacted].4/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/25	13	大発作痙攣	<1	Severe	Unlikely	Permanent discontinuation of study drug	Resolved

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; B=Baseline Period; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable; PBO=placebo; PT=Post-Treatment Period; SAE=serious adverse event; T=Treatment Period

a. Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit.

b. Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset.

c. Number of days from first study drug intake.

d. Subject [redacted] permanently discontinued BRV 20mg/day due to 2 AEs (myalgia and dyspnea) the day before the SAE (bronchospasm) occurred.

Data source: Listing 3.2:1

8.6.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間を通じて、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、PBO 群（2.0%）よりも BRV 投与群（BRV 5mg/日群で 8.2%、BRV 20mg/日群で 5.0%、BRV 50mg/日群で 5.9%）で高かった（表 8.6-14）。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った SOC（UCB SOC）別の TEAE は「精神障害」（PBO 群で 0%、BRV 5mg/日群で 5.2%、BRV 20mg/日群で 1.0%、BRV 50mg/日群で 1.0%）であった（N01253 試験 CSR Table 3.1:14）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.6-19 に示した。

治療期間に 19 例に 32 件の治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。治験薬との因果関係は 32 件中 2 件が「関連なし」、5 件が「おそらく関連なし」、11 件が「どちらともいえない」、6 件が「おそらく関連あり」、8 件が「関連あり」であった。重症度は、12 件が軽度、9 件が中等度、11 件が高度であった。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、うつ病（BRV 5mg/日群で 3 例、BRV 20mg/日群で 1 例、BRV 50mg/日群で 1 例）であった。BRV 5mg/日群の別の 1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（抑うつ気分）も認められた。32 件中 2 件が SAE（気管支痙攣及び大発作痙攣）であった。

表 8.6-19 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（SS）

Subject number	Treatment group	Age/gender/ race/ weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Outcome	SAE?
[redacted]	PBO	[redacted].9/Male/ Caucasian/16[redacted]	T	PBO/0	5	疲労	46	Moderate	Highly Probable	Resolved	No
			T	PBO/0	5	痙攣	54	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	PBO	[redacted].7/Male/ Caucasian/8[redacted]	T	PBO/0	3	回転性めまい	2	Severe	Probable	Resolved	No
			T	PBO/0	3	頭位性回転性めまい	34	Severe	Probable	Resolved with sequelae	No
			T	PBO/0	3	動揺視	2	Severe	Probable	Resolved	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].8/Female/ Caucasian/5[redacted]	B/T	BRV/2.5	1	浮動性めまい	3	Severe	Probable	Resolved	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].8/Female/ Caucasian/7[redacted]	T	BRV/5	6	激越	2	Severe	Highly Probable	Resolved	No
			T	BRV/5	6	うつ病	2	Severe	Highly Probable	Resolved	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].2/Female/ Mixed race/7[redacted]	T	BRV/5	6	うつ病	>33	Moderate	Possible	Ongoing	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].3/Female/ Caucasian/9[redacted]	T	NA/NA	7	顔面浮腫	<1	Moderate	Unlikely	Resolved	No
			T	NA/NA	7	そう痒症	5	Severe	Unlikely	Resolved	No
			T	NA/NA	7	発疹	3	Mild	Unlikely	Resolved	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].1/Female/ Caucasian/6[redacted]	B/T	BRV/2.5	1	痙攣	>85	Mild	Possible	Ongoing	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].5/Male/ Mixed race/5[redacted]	T	BRV/0	11	不眠症	>10	Mild	None	Ongoing	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].4/Male/ Caucasian/10[redacted]	T	BRV/5	43	うつ病	21	Moderate	Highly Probable	Resolved	No
[redacted]	BRV 5mg/day	[redacted].4/Male/ Caucasian/9[redacted]	B/T	BRV/2.5	1	記憶障害	74	Mild	Possible	Resolved	No
			T	BRV/5	18	抑うつ気分	57	Mild	Unlikely	Resolved	No
			T	BRV/5	42	インフルエンザ	20	Severe	Possible	Resolved	No
[redacted]	BRV 20mg/day	[redacted].9/Male/ Black/6[redacted]	T	BRV/20	8	悪心	4	Moderate	Possible	Resolved	No

Subject number	Treatment group	Age/gender/ race/ weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Outcome	SAE?
[redacted]	BRV 20mg/day	4[redacted].0/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/20	2	筋痛	2	Mild	Highly probable	Resolved	No
			T	BRV/20	2	呼吸困難	2	Mild	Highly probable	Resolved	No
			T	NA/NA	3	気管支痙攣	<1	Severe	Highly probable	Resolved	Yes
[redacted]	BRV 20mg/day	2[redacted].7/Female/ Caucasian /6[redacted]	T	BRV/20	14	うつ病	>34	Mild	Possible	Ongoing	No
[redacted]	BRV 20mg/day	5[redacted].3/Female/ Caucasian/8[redacted]	B/T	BRV/10	1	浮動性めまい	5	Moderate	Highly probable	Resolved	No
[redacted]	BRV 50mg/day	3[redacted].0/Female/ Black/9[redacted]	B/T	BRV/50	1	貧毛症	264	Moderate	None	Resolved	No
[redacted]	BRV 50mg/day	5[redacted].0/Female/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/20	56	うつ病	13	Severe	Possible	Resolved	No
[redacted]	BRV 50mg/day	6[redacted].7/Female/ Caucasian/6[redacted]	B/T	BRV/50	1	疲労	25	Mild	Possible	Resolved	No
			B/T	BRV/50	1	痙攣	25	Mild	Probable	Resolved	No
			B/T	BRV/50	1	呼吸困難	12	Mild	Possible	Resolved	No
			B/T	BRV/50	1	血圧上昇	12	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	BRV 50mg/day	3[redacted].4/Female/ Caucasian/8[redacted]	T	BRV/25	13	大発作痙攣	<1	Severe	Unlikely	Resolved	Yes
[redacted]	BRV 50mg/day	2[redacted].1/Male/ Caucasian/6[redacted]	T	BRV/50	9	痙攣	14	Moderate	Possible	Resolved	No

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; B=Baseline Period; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; T=Treatment Period; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit.

b. Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset.

c. Number of days from first study drug intake.

Data source: Listing 3.2:2

8.6.5.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき AE として、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」、「精神障害」及び「肝胆道系障害」、UCB グループ化用語の「不整脈」、「視覚障害」、「皮膚反応」、「血管性出血障害」及び「化学的損傷、過量投与および中毒」を評価した。

いずれの発現割合にも投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.1:17）。

8.6.5.2.9 その他の安全性評価項目

8.6.5.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

治療期間の最終評価時点の血液学的検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.5:2）。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おおむね同程度であった。臨床的に重要と考えられるヘマトクリット低値の発現割合が PBO 群（2.0%）よりも BRV 群全体（4.8%）でやや高く（N01253 試験 CSR Table 3.5:3）、BRV 50mg/日群の 1 例に臨床的に重要と考えられるヘマトクリット低値に関連する TEAE（ヘマトクリット減少）が認められた（N01253 試験 CSR Listing 3.4.1、Listing 7:5）。

（2） 血液生化学検査

治療期間の最終評価時点の血液生化学検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.5:6）。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おおむね同程度であった。臨床的に重要と考えられる GGT 高値及びトリグリセリド高値の発現割合が PBO 群（それぞれ 0%及び 3.2%）よりも BRV 群全体（それぞれ 4.1%及び 8.1%）でやや高く（N01253 試験 CSR Table 3.5:7）、BRV 5mg/日群の 1 例及び BRV 20mg/日群の 1 例に臨床的に重要と考えられる GGT 高値に関連する TEAE（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）が認められた。臨床的に重要と考えられるトリグリセリド高値に関連する TEAE は認められなかった（N01253 試験 CSR Listing 3.4.2、Listing 7:5）。

（3） 尿検査

治療期間の最終評価時点の尿検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.5:10）。臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられるケトン体及び尿中亜硝酸塩の異常値の発現割合が PBO 群（それぞれ 0%及び 4.1%）よりも BRV 群全体（それぞれ 1.0%及び 5.5%）でわずかに高かった（N01253 試験 CSR Table 3.5:11）。一部の被験者に臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値に関連する TEAE が認められた。重症度は軽度又は中等度であった。ほとんどの TEAE の治験薬との因果関係が「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断されたが、BRV 50mg/日群の 1 例に発現した腎結石症は「どちらともいえない」と判断された（N01253 試験 CSR Listing 3.4.3、Listing 7:5）。

8.6.5.2.9.2 バイタルサイン

治療期間の最終評価時点のバイタルサインに、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.6:2）。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おおむね同程度であった。臨床的に重要と考えられる収縮期血圧及び拡張期血圧の異常値の割合が PBO 群よりも BRV 群全体で高かった（N01253 試験 CSR Table 3.6:3）。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値に関連する TEAE は認められなかった。

8.6.5.2.9.3 12 誘導心電図

治療期間の最終評価時点の ECG 所見に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01253 試験 CSR Table 3.6:5）。ベースライン以降に臨床的に重要な ECG の異常が 4 例（PBO 群で 1 例、BRV 50mg/日群で 3 例）に認められた（N01253 試験 CSR Listing 9.7）。臨床的に重要な ECG の異常に関連する TEAE は認められなかった。

8.6.5.2.9.4 身体所見

全期間を通じて、身体所見に投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（N01253 試験 CSR Listing 9:3）。

8.6.6 結論

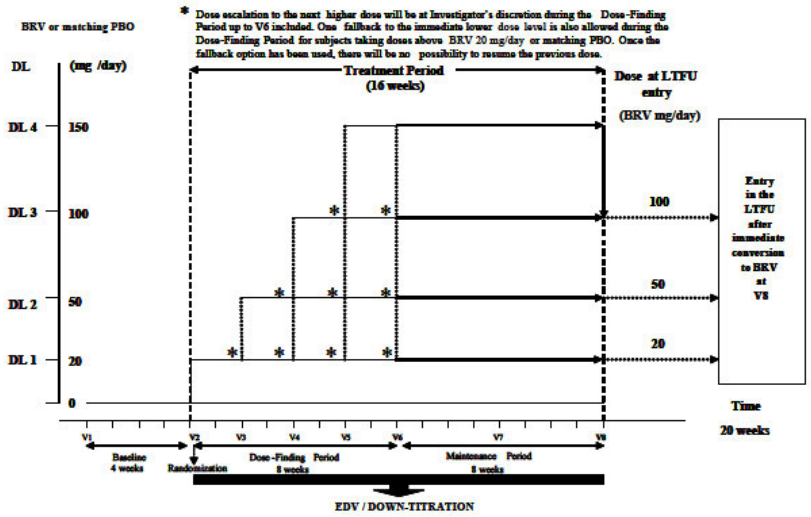
- 有効性の主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV 50mg/日群で 12.8%であり、統計学的に有意であった（p=0.025、ANCOVA）。したがって、本試験の主要評価項目は達成された。BRV 20mg/日群及び BRV 5mg/日群では、PBO 群に対する減少率は統計学的に有意ではなかった。
- 有効性の副次評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレート、観察期間からの減少率（中央値）及び減少率のカテゴリー別被験者割合の結果は、主要評価項目の結果と一貫していた。50%レスポンダーレートは BRV 50mg/日群で 32.7%であり、PBO 群（16.7%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.008、Logistic 回帰分析）。部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は BRV 50mg/日群で 30.47%であり、PBO 群（17.75%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.003、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。
- 部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象とした PBO 対照試験である本試験で、BRV 5mg/日、20mg/日又は 50mg/日を投与した時の良好な忍容性が確認された。

8.7　N01254 試験［局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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、用量可変試験］（5.3.5.1.7：参考資料）

8.7.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 8.7-1 に示した。

表 8.7-1　試験方法の概略：N01254 試験

項目	内容
標題	局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム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、用量可変試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　抗てんかん薬（AED）1～3 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）20～150mg/日を 1 日 2 回投与した時の安全性及び忍容性をプラセボ（PBO）投与と比較して評価する 副次目的： ・　局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に部分発作（Type I）回数の減少に対する BRV の有効性を評価する ・　局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に身体機能及び健康に関連する生活の質（HRQoL）の様々な側面に対する BRV の有効性を評価する ・　二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性を評価する 探索的目的： ・　全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に全般発作（Type II）日数の減少に対する BRV の有効性を探索する ・　全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に HRQoL に対する BRV の有効性を探索する ・　患者報告による健康状態のデータを収集する ・　直接的な医療資源の利用状況及び間接的な費用パラメータを探索する ・　プログラム単位での併合解析でシナプス小胞タンパク 2 関連遺伝子及びてんかん関連遺伝子を同定するための血液検体を収集する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量可変、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Data source: Figure 3:1

項目	内容
試験方法（続き）	4 週間の観察期間終了時に、適格性を満たした被験者を、てんかん分類、地域及びレベチラセタムの使用状況を層別因子とし、BRV 群（20mg/日）又は PBO 群に 3：1 の比で無作為に割り付けた。全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者は 20%を超えないこととした。 8 週間の用量調整期間に、治験責任医師の判断で、割り付けられた薬剤の用量を 20mg/日のまま維持又は 50mg/日、100mg/日、150mg/日に段階的に増量した。BRV 又は PBO の 1 日用量を朝夕に経口投与（均等投与）した。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、BRV 又は PBO を 50mg/日以上投与された被験者では 1 回のみ 1 段階低い用量に減量することを可とした。なお、治療期間（用量調整期間＋維持期間）中も一定の AED の併用を可とした。用量調整期間後、被験者は治験薬の用量を維持したまま 8 週間の維持期間に移行した。維持期間終了後、被験者は長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加可能であった。長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加した被験者のうち、BRV 又は PBO を 150mg/日で投与された被験者はそれぞれ BRV 又は PBO を 100mg/日に減量し、それ以外の被験者は用量を変更しなかった。試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、最長 3 週間の減量期間に移行した。減量期間終了後、2 週間の後観察期間の後に、最終の安全性評価のために来院した。 Visit 2～4、6 及び 8、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。なお、Visit 4、6 及び 8 は母集団薬物動態（Population PK）の解析のため、少なくとも 15 分間隔で 2 検体採取した。また、Visit 1～4、6 及び 8、中止来院時、並びに最終の安全性評価時に併用 AED（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	局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：470 例（全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者は 20%を超えないこととした） · スクリーニング例数：543 例 · 無作為化例数：480 例（PBO 群 121 例、BRV 群 359 例） · intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団（SS）：480 例（PBO 群 121 例、BRV 群 359 例） · ITT 解析対象集団のうち、部分発作を有する被験者（ITT POS 解析対象集団）：431 例（PBO 群 108 例、BRV 群 323 例） · ITT 解析対象集団のうち、全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）（ITT PGS 解析対象集団）：49 例（PBO 群 13 例、BRV 群 36 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：431 例（PBO 群 113 例、BRV 群 318 例）
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 70 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類で局在関連性又は全般てんかん及び症候群に分類された患者 3) 局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者の場合 · Visit 1（観察期間の開始時点）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 · 4 週間の観察期間に 4 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 4) 全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者の場合 · Visit 1（観察期間の開始時点）までの 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり 2 回以上の全般発作（ILAE 分類：Type II）が認められた患者 · 4 週間の観察期間に 4 回以上の全般発作（ILAE 分類：Type II）が認められた患者 5) AED 1～3 剤の併用で発作コントロールが得られていない患者（迷走神経刺激療法も併用可能としたが、併用 AED にカウントしなかった）

項目		内容
主な選択／除外基準（続き）		主な除外基準： 1)　局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者の場合、Visit 2（観察期間の終了時点）以前の発作の既往又は現病歴が群発発作（発作頻度が過度に高く、発作が明確に分離していないため、確実なカウントが不可能な発作）のみである患者 2)　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
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： PBO 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 4 週間の観察期間終了時に、被験者を BRV 20mg/日又は PBO のいずれかに 3：1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の用量調整期間に、治験責任医師の判断で、割り付けられた薬剤の用量を 20mg/日のまま維持又は 50mg/日、100mg/日、150mg/日に段階的に増量した（Visit 6 まで）。治験責任医師が忍容性の観点から必要と判断した場合、BRV 又は PBO を 50mg/日以上投与された被験者では 1 回のみ 1 段階低い用量に減量することを可とした。減量後は、治療期間終了時まで用量を変更しないこととした。用量調整期間後、被験者は治験薬の用量を維持したまま 8 週間の維持期間に移行した。治療期間（用量調整期間＋維持期間）中、被験者に BRV 又は PBO のいずれかを朝夕 2 回、1 回あたりの用量が 2 等分となるように経口投与した。 試験を中止した被験者及び長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者は、最長 3 週間の減量期間に移行した。維持期間終了時に BRV 又は PBO を 150mg/日で投与された被験者は減量期間の 1 週目に 100mg/日、2 週目に 50mg/日、3 週目に 20mg/日に減量した。BRV 又は PBO を 100mg/日で投与された被験者は減量期間の 1 週目に 50mg/日、2 週目に 20mg/日に減量した。BRV 又は PBO を 50mg/日で投与された被験者は減量期間の 1 週目に 20mg/日に減量した。
試験期間		最長 25 週間 · 観察期間：4 週間 · 治療期間：16 週間（用量調整期間 8 週間、維持期間 8 週間） · 減量期間（該当する被験者のみ）：最長 3 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
評価項目	有効性	主要評価項目（ITT POS 解析対象集団）： · 治療期間（用量調整期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数

項目		内容
評価項目（続き）	有効性（続き）	副次評価項目（ITT POS 解析対象集団）： · 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（Type I）回数減少率のカテゴリー（観察期間からの減少率が−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）別被験者割合 · 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型） · 治療期間の部分発作（Type I）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 · QOLIE-31-P の合計スコア · QOLIE-31-P の「発作の心配」スコア · QOLIE-31-P の「日常活動／社会生活」スコア · QOLIE-31-P のその他のスコア（「活力／疲労」、「情緒」、「精神活動」、「全体的な生活の質」、「薬物の影響」） · 不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS） · 患者による全般的評価尺度（P-GES） · 医師による全般的評価尺度（I-GES） 探索的評価項目（ITT PGS 解析対象集団）： · 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数 · 治療期間の 1 週間あたりの発作型別発作日数 · QOLIE-31-P の各スコア（「発作の心配」、「日常活動／社会生活」、「活力／疲労」、「情緒」、「精神活動」、「全体的な生活の質」、「薬物の影響」）及び合計スコア · HADS · P-GES · I-GES · 治療期間の 1 週間あたりの発作日数（Type I、II 及び III のすべての発作型） · 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数の観察期間からの減少率 · 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数の 50%レスポンダーレート（1 週間あたりの全般発作日数が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合） · 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数減少率のカテゴリー（観察期間からの減少率が−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）別被験者割合 · 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型） · 治療期間の全般発作（Type II）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間 追加の探索的評価項目（ITT POS 解析対象集団、ITT PGS 解析対象集団及び ITT 解析対象集団）： · EuroQol による 5 項目法（EQ-5D） · 直接的な費用パラメータ（併用薬、医療処置、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、入院） · 間接的な費用パラメータ（被験者及び介護者の欠勤、欠席日数） · 社会的データ（運転免許証、雇用状況）
	PK	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 併用 AED（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（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（立位の測定を含む） · 身体所見及び神経学的検査 · 精神状態 · 心電図（ECG） · 身長及び体重

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 ITT POS 解析対象集団：部分発作を有する被験者 ITT PGS 解析対象集団：全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない） SS：ITT 解析対象集団と同じ PPS：ITT POS 解析対象集団のうち、データ開鍵前に実施したデータ解析前レビューで、有効性の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。ITT PGS 解析対象集団については、定義されていない 有効性： ITT POS 解析対象集団、ITT PGS 解析対象集団又は ITT 解析対象集団を対象に、割り付けられた投与群に基づいて有効性の評価項目を解析した。ITT POS 解析対象集団を対象に主要評価項目及びすべての副次評価項目の解析を実施した。また、ITT POS 解析対象集団、ITT PGS 解析対象集団又は ITT 解析対象集団を対象に探索的評価項目の解析を実施した。ITT POS 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に PPS に含まれなかった場合は、PPS を対象とした主要評価項目の解析も実施した。特に記載のない限り、すべての統計学的検定について有意水準を両側 5%として実施した。 主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作（Type I）回数 x を、以下の式から算出した。 x=｛治療期間の部分発作（Type 1）回数の合計｝/（治療期間に発作回数が欠測でない日の合計）×7 対数変換した 1 週間あたりの部分発作回数（$Log_e[x+1]$）について、投与群及び層別因子（地域及びレベチラセタムの使用状況）を固定効果、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数の対数変換値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。また、主要評価項目の副次的解析として、用量調整期間及び維持期間のそれぞれに対しても同様の解析を実施した。 PK： BRV の Population PK、併用 AED の PK に及ぼす BRV の影響、曝露－反応関係を評価するためにメタアナリシスを実施した。これらの解析は独立した解析計画書に示し、解析結果を別途報告した。 安全性： SS を対象に、実際に投与した投与群に基づいて安全性を解析した。治療期間中に偶発的に用量が変更された被験者については、割り付けられた投与群に基づいて解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。なお、BRV の安全性プロファイルを適切に説明するために、一部の基本語に該当する AE を MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）とは異なる SOC（UCB SOC）に分類した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）について、すべての TEAE、重症度別の TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、治験薬の投与中止及び投与中断に至った TEAE、治験薬の増量及び減量に至った TEAE、特に注目すべき TEAE を要約した。重篤な有害事象（SAE）及び死亡を一覧に示した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見の臨床的に重要と考えられる異常、並びに ECG の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	74 名
治験実施医療機関	74 医療機関（オーストリア、ベルギー、チェコ、ドイツ、香港、インド、イタリア、韓国、ノルウェー、南アフリカ、ロシア、シンガポール、スウェーデン、台湾、ウクライナ）
公表文献	なし
治験実施期間	2007 年 10 月～2008 年 12 月

8.7.2 被験者の構成

8.7.2.1 被験者の内訳

すべての被験者の内訳を表 8.7-2 に示した。

543 例がスクリーニングされ、63 例がスクリーニング脱落となった。最も多いスクリーニング脱落の理由はスクリーニング不適格（49/63 例）であり、次いで個人的理由による同意撤回（8/63 例）であった（N01254 試験 CSR Table 1.1:1）。適格と判断された 480 例が BRV（359 例）又は PBO（121 例）に無作為に割り付けられた。480 例が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団及び SS に含まれた。このうち 434 例（90.4%）が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合は BRV 群と PBO 群で同程度であった。417 例（86.9%）は治療期間後に長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加した。残りの 17 例（3.5%）は長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加せず、減量期間及び後観察期間を完了した。480 例中 46 例（9.6%）が試験を中止し、その内訳は BRV 群 36 例（10.0%）、PBO 群 10 例（8.3%）であった。最も多い中止理由は AE であり、BRV 群で 23 例（6.4%）、PBO 群で 7 例（5.8%）であった。

部分発作を有する被験者の内訳を表 8.7-3 に示した。

部分発作を有する被験者 431 例（BRV 群 323 例、PBO 群 108 例）が ITT POS 解析対象集団に含まれ、その内訳は ITT 解析対象集団の結果と同様であった。431 例中 388 例（90.0%）が試験を完了し、試験を完了した被験者の割合は BRV 群と PBO 群で同程度であった。372 例（86.3%）は治療期間後に長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加した。残りの 16 例（3.7%）は長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）に参加せず、減量期間及び後観察期間を完了した。431 例中 43 例（10.0%）が試験を中止し、その内訳は BRV 群 33 例（10.2%）、PBO 群 10 例（9.3%）であった。最も多い中止理由は AE であり、BRV 群で 22 例（6.8%）、PBO 群で 7 例（6.5%）であった。

全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）の内訳を表 8.7-4 に示した。

全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）49 例（BRV 群 36 例、PBO 群 13 例）が ITT PGS 解析対象集団に含まれた。このうち 46 例（93.9%）が試験を完了し、その内訳は BRV 群が 36 例中 33 例（91.7%）、PBO 群が 13 例中 13 例（100%）であった。BRV 群（3 例）の中止理由は、AE（1 例）、追跡不能（1 例）、その他の理由（1 例）であった。

表 8.7-2 すべての被験者の内訳

	PBO	BRV	Overall
	n (%)		
Randomized subjects	121	359	480
Safety Population [a]	121	359	480
PP Population	113 (93.4)	318 (88.6)	431 (89.8)
Subjects with randomization code broken	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ITT Population	121	359	480
Completed the study [b]	111 (91.7)	323 (90.0)	434 (90.4)
Completed the study and entered LTFU	108 (89.3)	309 (86.1)	417 (86.9)
Completed the study and did not enter LTFU	3 (2.5)	14 (3.9)	17 (3.5)

	PBO	BRV	Overall
	n (%)		
Discontinued the study	10 (8.3)	36 (10.0)	46 (9.6)
AE	7 (5.8)	23 (6.4)	30 (6.3)
Lack of efficacy	1 (0.8)	5 (1.4)	6 (1.3)
Lost to follow-up	0	2 (0.6)	2 (0.4)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	1 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.0)
Other reason	1 (0.8)	2 (0.6)	3 (0.6)
Completed the Dose-Finding Period [c]	115 (95.0)	334 (93.0)	449 (93.5)
Discontinued the Dose-Finding Period	6 (5.0)	25 (7.0)	31 (6.5)
AE	4 (3.3)	16 (4.5)	20 (4.2)
Lack of efficacy	1 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.0)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	1 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.0)
Other reason	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Entered the Maintenance Period	115 (95.0)	334 (93.0)	449 (93.5)
Completed the Maintenance Period [d]	111 (91.7)	324 (90.3)	435 (90.6)
Discontinued the Maintenance Period	4 (3.3)	10 (2.8)	14 (2.9)
AE	3 (2.5)	7 (1.9)	10 (2.1)
Lack of efficacy	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Lost to follow-up	0	2 (0.6)	2 (0.4)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	0	0
Other reason	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Completed the Treatment Period [e]	111 (91.7)	324 (90.3)	435 (90.6)
Discontinued the Treatment Period	10 (8.3)	35 (9.7)	45 (9.4)
AE	7 (5.8)	23 (6.4)	30 (6.3)
Lack of efficacy	1 (0.8)	5 (1.4)	6 (1.3)
Lost to follow-up	0	2 (0.6)	2 (0.4)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	1 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.0)
Other reason	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)
Completed the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	3 (2.5)	18 (5.0)	21 (4.4)
Discontinued the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	3 (2.5)	14 (3.9)	17 (3.5)
Discontinued the Down-Titration Period [f]	0	0	0
Discontinued the Post-Treatment Period	0	1 (0.3)	1 (0.2)
AE	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	0	0
Other reason	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Entered the Down-Titration Period and discontinued definitely	6 (5.0)	26 (7.2)	32 (6.7)
Entered the Down-Titration Period and discontinued to enter the LTFU	0	3 (0.8)	3 (0.6)
Entered the LTFU after completion of the Down-Titration Period and the Study Drug-Free Period	0	3 (0.8)	3 (0.6)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; PP=Per-Protocol

Note: Percentage was based on the number of subjects included in the ITT Population.

a. Safety Population comprises the same set of subjects as the ITT Population; however, subjects were classified according to the actual treatment received.

b. Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU or not entering the LTFU and completing the Down-Titration Period and Safety Follow-Up Visit.

c. Defined as completing Visit 6.

d. Defined as completing the Evaluation Visit 8.

e. Defined as completing both the Dose-Finding and Maintenance Periods.

f. Excludes subjects who discontinued before the Down-Titration Period (ie, subjects who discontinued the Treatment and Down-Titration Periods were counted only once under the Treatment Period).

Data source: Table 1.1:1

表 8.7-3 部分発作を有する被験者の内訳

	PBO	BRV	Overall
	n (%)		
Randomized subjects	108	323	431
Safety Population [a]	108	323	431
PP Population	101 (93.5)	289 (89.5)	390 (90.5)
Subjects with randomization code broken	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ITT POS Population	108	323	431
Completed the study [b]	98 (90.7)	290 (89.8)	388 (90.0)
Completed the study and entered LTFU	95 (88.0)	277 (85.8)	372 (86.3)
Completed the study and did not enter LTFU	3 (2.8)	13 (4.0)	16 (3.7)
Discontinued the study	10 (9.3)	33 (10.2)	43 (10.0)
AE	7 (6.5)	22 (6.8)	29 (6.7)
Lack of efficacy	1 (0.9)	5 (1.5)	6 (1.4)
Lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	1 (0.9)	4 (1.2)	5 (1.2)
Other reason	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.5)
Completed the Treatment Period [c]	98 (90.7)	290 (89.8)	388 (90.0)
Discontinued the Treatment Period	10 (9.3)	33 (10.2)	43 (10.0)
AE	7 (6.5)	22 (6.8)	29 (6.7)
Lack of efficacy	1 (0.9)	5 (1.5)	6 (1.4)
Lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	1 (0.9)	4 (1.2)	5 (1.2)
Other reason	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.5)
Completed the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	3 (2.8)	17 (5.3)	20 (4.6)
Discontinued the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	3 (2.8)	14 (4.3)	17 (3.9)
Discontinued the Down-Titration Period [d]	0	0	0
Discontinued the Post-Treatment Period	0	0	0
Entered the Down-Titration Period and discontinued definitely	6 (5.6)	25 (7.7)	31 (7.2)
Entered the Down-Titration Period and discontinued to enter the LTFU	0	3 (0.9)	3 (0.7)
Entered the LTFU after completion of the Down-Titration Period and the Study Drug-Free Period	0	3 (0.9)	3 (0.7)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; PP=Per-Protocol

Note: Percentage was based on the number of subjects included in the ITT POS Population.

a. Safety Population comprises the same set of subjects as the ITT Population; however, subjects were classified according to the actual treatment received.

b. Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU or not entering the LTFU and completing the Down-Titration Period and Safety Follow-Up Visit.

c. Defined as completing both the Dose-Finding and Maintenance Periods.

d. Excludes subjects who discontinued before the Down-Titration Period (ie, subjects who discontinued the Treatment and Down-Titration Periods were counted only once under the Treatment Period).

Data source: Table 1.1:1

表 8.7-4 全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）の内訳

	PBO	BRV	Overall
	n (%)		
Randomized subjects	13	36	49
Safety Population [a]	13	36	49
PP Population	12 (92.3)	29 (80.6)	41 (83.7)
Subjects with randomization code broken	0	0	0
ITT PGS Population	13	36	49
Completed the study [b]	13 (100)	33 (91.7)	46 (93.9)
Completed the study and entered LTFU	13 (100)	32 (88.9)	45 (91.8)
Completed the study and did not enter LTFU	0	1 (2.8)	1 (2.0)

	PBO	BRV	Overall
	n (%)		
Discontinued the study	0	3 (8.3)	3 (6.1)
AE	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	0	0
Other reason	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Completed the Treatment Period [c]	13 (100)	34 (94.4)	47 (95.9)
Discontinued the Treatment Period	0	2 (5.6)	2 (4.1)
AE	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Withdrawal of consent for personal reasons not related to AEs	0	0	0
Other reason	0	0	0
Completed the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Discontinued the Treatment Period and entered the Down-Titration Period	0	0	0
Discontinued the Down-Titration Period [d]	0	0	0
Discontinued the Post-Treatment Period	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Entered the Down-Titration Period and discontinued definitely	0	1 (2.8)	1 (2.0)
Entered the Down-Titration Period and discontinued to enter the LTFU	0	0	0
Entered the LTFU after completion of the Down-Titration Period and the Study Drug-Free Period	0	0	0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; PGS=primary generalized seizure; PP=Per-Protocol

Note: Percentage was based on the number of subjects included in the ITT PGS Population.

a. Safety Population comprises the same set of subjects as the ITT Population; however, subjects were classified according to the actual treatment received.

b. Defined as completing the Treatment Period and either entering the LTFU or not entering the LTFU and completing the Down-Titration Period and Safety Follow-Up Visit.

c. Defined as completing both the Dose-Finding and Maintenance Periods.

d. Excludes subjects who discontinued before the Down-Titration Period (ie, subjects who discontinued the Treatment and Down-Titration Periods were counted only once under the Treatment Period).

Data source: Table 1.1:1

8.7.3 被験者背景

8.7.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT POS 解析対象集団）を表 8.7-5 に示した。

ITT POS 解析対象集団の全体の平均年齢は 36 歳で、BRV 群と PBO 群で同様であった。男性が 224 例（52.0%）、女性が 207 例（48.0%）であり、被験者の多くは白人（57.5%）又はアジア人（42.2%）であった。人口統計学的特性は BRV 群と PBO 群で同様であった。また、ITT 解析対象集団の人口統計学的特性は ITT POS 解析対象集団と同様であった。

ITT PGS 解析対象集団の平均年齢は BRV 群で 29 歳、PBO 群で 36 歳であった。男性の割合は BRV 群で約半数（17/36 例）、PBO 群で約 70%（9/13 例）であった。人種は白人（61.2%）又はアジア人（38.8%）であった。身長、体重及び BMI の平均値は BRV 群よりも PBO 群で大きかった（N01254 試験 CSR Table 1.2:1）。

表 8.7-5 人口統計学的特性（ITT POS 解析対象集団）

Characteristics [a]	Descriptive statistics	PBO (N=108)	BRV (N=323)	Overall (N=431)
Gender				
Female	n (%)	48 (44.4)	159 (49.2)	207 (48.0)
Male	n (%)	60 (55.6)	164 (50.8)	224 (52.0)
Age (years)	n	108	323	431
	Mean (SD)	36.60 (11.88)	36.41 (11.54)	36.46 (11.62)
	Min – max	16.1 – 67.2	16.5 – 70.4	16.1 – 70.4
Class of age (years)				
<18	n (%)	3 (2.8)	5 (1.5)	8 (1.9)
18 – <30	n (%)	30 (27.8)	98 (30.3)	128 (29.7)
30 – <50	n (%)	60 (55.6)	169 (52.3)	229 (53.1)
50 – <65	n (%)	13 (12.0)	49 (15.2)	62 (14.4)
≥65	n (%)	2 (1.9)	2 (0.6)	4 (0.9)
Race				
Caucasian	n (%)	62 (57.4)	186 (57.6)	248 (57.5)
Black	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	45 (41.7)	137 (42.4)	182 (42.2)
American Indian/Alaskan Native	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
Mixed race	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.2)
Weight (kg)	n	108	323	431
	Mean (SD)	68.9 (14.8)	69.9 (15.7)	69.7 (15.5)
	Min – max	45 – 120	45 – 150	45 – 150
Height (cm)	n	108	323	431
	Mean (SD)	167.5 (9.2)	167.5 (9.2)	167.5 (9.2)
	Min – max	148 – 190	147 – 194	147 – 194
BMI (kg/m^2)	n	108	323	431
	Mean (SD)	24.49 (4.69)	24.82 (4.82)	24.74 (4.79)
	Min – max	16.2 – 41.1	16.7 – 51.9	16.2 – 51.9

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; SD=standard deviation; V=visit
Note: %: denominator=N by treatment and stratification factors
a. Age (years) at first study medication dispensation, body weight (kg) at Randomization Visit (V2), height at Screening Visit (V1), BMI=10000 * weight (kg)/[height (cm)]^2.
Data source: Table 1.2:1

8.7.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT POS 解析対象集団）を表 8.7-6 に示した。

ITT POS 解析対象集団の無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値は 22 年であり、発症年齢の平均値は 15 歳であった。すべての被験者が部分発作を有しており、全体で 82.1%の被験者が複雑部分発作、68.2%の被験者が二次性全般化発作、36.2%の被験者が単純部分発作を有していた。全般発作（9 例、2.1%）及び群発発作（1 例、0.2%）を有していた被験者数は少なく、分類不能のてんかん発作を有していた被験者はいなかった。

ITT PGS 解析対象集団の無作為化時点でのてんかん罹病期間の平均値は BRV 群で 16 年、PBO 群で 21 年であり、発症年齢の平均値は BRV 群で 12 歳、PBO 群で 14 歳であった（N01254 試験 CSR Table 1.4:14）。BRV 群の 83.3%及び PBO 群の 69.2%の被験者が強直間代発作、BRV 群の 38.9%及び PBO 群の 53.8%の被験者が欠神発作、BRV 群の 19.4%及び PBO 群の 7.7%の被験者がミオクロニー発作を有していた（N01254 試験 CSR Table 1.4:6）。

表 8.7-6 てんかんの疾患特性（ITT POS 解析対象集団）

Baseline characteristic	Descriptive statistics	PBO (N=108)	BRV (N=323)	Overall (N=431)
History of epileptic seizures				
Epilepsy duration at randomization (years)	n	108	323	431
	Mean (SD)	22.09 (11.67)	21.76 (12.45)	21.84 (12.25)
	Median	21.67	20.00	20.00
Age at onset of first seizure (years)	n	108	323	431
	Mean (SD)	14.57 (11.31)	14.69 (10.34)	14.66 (10.58)
	Median	13.42	13.00	13.00
Percent of life with epilepsy [a]	n	108	323	431
	Mean (SD)	61.30 (25.94)	58.92 (25.37)	59.52 (25.50)
	Median	60.40	60.67	60.67
History of status epilepticus	n (%)	8 (7.4)	17 (5.3)	25 (5.8)
Etiology of epilepsy (confirmed or suspected) [b]				
Etiology unknown	n (%)	53 (49.1)	152 (47.1)	205 (47.6)
Idiopathic (genetic origin, familial history of epilepsy)	n (%)	3 (2.8)	9 (2.8)	12 (2.8)
Congenital malformation	n (%)	9 (8.3)	25 (7.7)	34 (7.9)
Asphyxia during birth	n (%)	7 (6.5)	19 (5.9)	26 (6.0)
Complications due to pregnancy	n (%)	1 (0.9)	6 (1.9)	7 (1.6)
Intra-uterine viral infection	n (%)	0	0	0
Cranial trauma	n (%)	7 (6.5)	25 (7.7)	32 (7.4)
Cerebral neoplasm	n (%)	2 (1.9)	9 (2.8)	11 (2.6)
Toxo metabolic disorders	n (%)	1 (0.9)	3 (0.9)	4 (0.9)
Primary degenerative lesion	n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.5)
Cerebrovascular accident	n (%)	4 (3.7)	6 (1.9)	10 (2.3)
Cerebral infection	n (%)	6 (5.6)	27 (8.4)	33 (7.7)
Other	n (%)	18 (16.7)	52 (16.1)	70 (16.2)
Seizure type [c]				
Partial seizures (I)	n (%)	108 (100)	323 (100)	431 (100)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	38 (35.2)	118 (36.5)	156 (36.2)
Complex partial seizures (IB)	n (%)	88 (81.5)	266 (82.4)	354 (82.1)
Partial seizures secondarily generalized (IC)	n (%)	79 (73.1)	215 (66.6)	294 (68.2)
Generalized seizures (II)	n (%)	4 (3.7)	5 (1.5)	9 (2.1)
Unclassifiable epileptic seizures (III)	n (%)	0	0	0
Clusters (IV)	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; SD=standard deviation
Note: %: denominator=N by treatment
a. Computed as (epilepsy duration at Randomization/age of subject)*100.
b. Subjects may have more than 1 etiology.
c. Subjects were counted in each type/subtype of seizure ever experienced.
Data sources: Table 1.4:2, Table 1.4:5, Table 1.4:13

8.7.3.3 併用抗てんかん薬

ITT POS 解析対象集団では、すべての被験者が治療期間に AED を併用した。多く併用された AED は、カルバマゼピン（48.3%）、バルプロ酸（31.6%）、ラモトリギン（25.8%）及びトピラマート（25.5%）であった（N01254 試験 CSR Table 1.6:12）。

ITT PGS 解析対象集団では、BRV 群の 1 例を除くすべての被験者が治療期間に AED を併用した。多く併用された AED は、ラモトリギン（32.7%）、カルバマゼピン（28.6%）及びバルプロ酸（24.5%）であった（N01254 試験 CSR Table 1.6:13）。

8.7.4 有効性

8.7.4.1 主要評価項目（ITT POS 解析対象集団）

観察期間、用量調整期間、維持期間及び治療期間（用量調整期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT POS 解析対象集団）を表 8.7-7 に、治療期間（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した主要解析結果（ITT POS 解析対象集団）を表 8.7-8 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 BRV 群の減少率は 7.3%であり、有意水準 5%では統計学的に有意ではなく、有効性の主要評価項目は達成されなかった。用量調整期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 11.8%であり、統計学的に有意であった（p=0.011、ANCOVA）。維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 3.0%であり、統計学的に有意ではなかった。

ITT 解析対象集団の 10%を超える被験者が完全に又は部分的に PPS に含まれなかったため、PPS を対象とした解析も実施した。PPS の解析結果は、ITT 解析対象集団の結果と一貫していた（N01254 試験 CSR Table 2.1:10）。

表 8.7-7 観察期間、用量調整期間、維持期間及び治療期間（用量調整期間+維持期間）の 1 週間あたりの部分発作回数（ITT POS 解析対象集団）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=108)	BRV (N=323)
Baseline		
N	108	323
Median	2.29	2.21
Q1 – Q3	1.23 – 4.23	1.25 – 4.51
Dose-Finding		
N	108	323
Median	2.00	1.75
Q1 – Q3	1.06 – 4.48	0.88 – 4.50
Maintenance		
N	108	323
Median	1.64	1.61
Q1 – Q3	0.82 – 3.73	0.74 – 3.97
Treatment (Dose-Finding + Maintenance)		
N	108	323
Median	1.86	1.74
Q1 – Q3	1.00 – 3.98	0.86 – 4.04

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; Q=quartile
Note: The analysis over the Treatment Period is the primary efficacy analysis. The analyses over the Dose-Finding and Maintenance Periods are secondary analyses.
Data source: Table 2.1:1

表 8.7-8　治療期間（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の主要解析結果（対数変換値、ANCOVA モデル）（ITT POS 解析対象集団）

Period Statistics	PBO (N=108)	BRV (N=323)
Treatment Period (Dose-Finding + Maintenance)		
N	108	323
LS means (log transformed) (SE)	1.286 (0.046)	1.210 (0.030)
LS means (back transformed)	2.620	2.355
Treatment comparison vs PBO		
% reduction over PBO	—	7.3
95% confidence interval	—	−2.2, 15.9
p-value [a]	—	0.125
Dose-Finding Period		
N	108	323
LS means (log transformed) (SE)	1.354 (0.045)	1.229 (0.030)
LS means (back transformed)	2.874	2.417
Treatment comparison vs PBO		
% reduction over PBO	—	11.8
95% confidence interval	—	2.9, 19.9
p-value [a]	—	0.011
Maintenance Period		
N	108	323
LS means (log transformed) (SE)	1.201 (0.053)	1.171 (0.035)
LS means (back transformed)	2.324	2.226
Treatment comparison vs PBO		
% reduction over PBO	—	3.0
95% confidence interval	—	−8.7, 13.3
p-value [a]	—	0.603

ANCOVA=analysis of covariance; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; LS means=least square means; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; SE=standard error

Note: The analysis over the Treatment Period is the primary efficacy analysis. The analyses over the Dose-Finding and Maintenance Periods are secondary analyses.

Note: Log-transformed partial seizure frequency per week: log(x+1) where x is the weekly partial seizure frequency.

a. ANCOVA on log-transformed partial seizure frequency per week over the Treatment Period, with log-transformed Baseline seizure frequency per week as covariate, and including terms for treatment and stratification factors.

Data source: Table 2.1:3

投与群、週、投与群と週との交互作用、被験者、層別因子、及び連続共変量として観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数（対数変換値）を含めた線形混合効果モデルで解析したところ、ANCOVA モデルによる主要評価項目の解析結果と一貫していた。また、rank-ANCOVA モデルでの解析、及び PPS を対象とした主要評価項目の ANCOVA モデルでの解析による感度分析の結果も、ITT POS 解析対象集団を対象とした ANCOVA モデルによる主要評価項目の解析結果と一貫していた。

主要評価項目の ANCOVA モデルに投与群と登録時のレベチラセタムの使用状況の交互作用項を含めたところ（地域を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意であった（p=0.058、ANCOVA）。登録時のレベチラセタムの使用状況別の主要評価項目の解析では、PBO 群に対する減少率がレベチラセタムの非併用サブグループは 11.5%であったのに対して、併用サブグループは −14.2%であった（N01254 試験 CSR Table 2.1:3.2）。

主要評価項目の ANCOVA モデルに投与群と地域（西欧、東欧及びその他）の交互作用項を含めたところ（登録時のレベチラセタムの使用状況を除く）、交互作用は有意水準 10%で統計学的に有意ではなかった（N01254 試験 CSR Table 2.1:3.1）。

8.7.4.2 副次評価項目（ITT POS 解析対象集団）

8.7.4.2.1 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（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 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 POS 解析対象集団）を表 8.7-9 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 群で 30.3%であり、PBO 群（16.7%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.006、Logistic 回帰分析）。

表 8.7-9 治療期間（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 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 POS 解析対象集団）

Period Statistics	PBO (N=108)	BRV (N=323)
Treatment Period (Dose-Finding + Maintenance)		
n	108	323
Nonresponders, n (%)	90 (83.3)	225 (69.7)
Responders, n (%)	18 (16.7)	98 (30.3)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	2.18
95% Two-sided CI	—	1.24, 3.81
p-value	—	0.006
Dose-Finding Period		
n	108	323
Nonresponders, n (%)	93 (86.1)	231 (71.5)
Responders, n (%)	15 (13.9)	92 (28.5)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	2.47
95% Two-sided CI	—	1.36, 4.48
p-value	—	0.003
Maintenance Period		
n	108	323
Nonresponders, n (%)	82 (75.9)	213 (65.9)
Responders, n (%)	26 (24.1)	110 (34.1)
Odds ratio (BRV vs PBO) [a]	—	1.63
95% Two-sided CI	—	0.99, 2.68
p-value	—	0.056

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure

Note: Responder=subject with at least a 50% reduction from Baseline to Treatment Period in POS frequency per week. Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline were considered as nonresponders.

a. Odds ratio, CI, and p-value for the treatment effect on percent responders based on a logistic regression model including treatment as factor and log-transformed Baseline partial seizure frequency per week as covariate.

Data source: Table 2.2:6

8.7.4.2.2 治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数（すべての発作型）

治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数を対数変換し、ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した。治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 8.2%であり、統計学的に有意ではなかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:3）。

8.7.4.2.3 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の中央値は、BRV 群で 26.92%であり、PBO 群（18.93%）との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:5）。

8.7.4.2.4 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割合

治療期間（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 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割合（ITT POS 解析対象集団）を表 8.7-10 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%以上 25%未満の被験者割合は、BRV 群（29.1%）よりも PBO 群（44.4%）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（それぞれ 13.9%及び 2.8%）よりも BRV 群（それぞれ 17.0%及び 11.8%）で高かった。部分発作が消失した被験者（すなわち、部分発作回数減少率が 100%）は PBO 群では 0 例であったが、BRV 群では 5 例であった。modified ridit score を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定で群間比較した結果、BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.036、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 8.7-10 治療期間（用量調整期間+維持期間）、用量調整期間及び維持期間の 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割合（ITT POS 解析対象集団）

Period Percent reduction from Baseline	PBO (N=108)	BRV (N=323)
Treatment Period (Dose-Finding + Maintenance)		
n	108	323
<−25%, n (%)	16 (14.8)	59 (18.3)
−25% to <25%, n (%)	48 (44.4)	94 (29.1)
25% to <50%, n (%)	26 (24.1)	72 (22.3)
50% to <75%, n (%)	15 (13.9)	55 (17.0)
75% to <100%, n (%)	3 (2.8)	38 (11.8)
100%, n (%)	0	5 (1.5)
p-value [a]		0.036
Dose-Finding		
n	108	323
<−25%, n (%)	26 (24.1)	68 (21.1)
−25% to <25%, n (%)	43 (39.8)	105 (32.5)
25% to <50%, n (%)	24 (22.2)	58 (18.0)
50% to <75%, n (%)	12 (11.1)	53 (16.4)
75% to <100%, n (%)	3 (2.8)	30 (9.3)
100%, n (%)	0	9 (2.8)
p-value [a]		0.019
Maintenance		
n	108	323
<−25%, n (%)	17 (15.7)	58 (18.0)
−25% to <25%, n (%)	33 (30.6)	95 (29.4)
25% to <50%, n (%)	32 (29.6)	60 (18.6)
50% to <75%, n (%)	18 (16.7)	50 (15.5)
75% to <100%, n (%)	7 (6.5)	37 (11.5)
100%, n (%)	1 (0.9)	23 (7.1)
p-value [a]		0.339

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure
Note: Subjects with zero seizure frequency per week at Baseline are classified in the <−25% category.
a. p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test based on modified ridit scores (row mean scores differ).
Data source: Table 2.2:7

8.7.4.2.5 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 群で 1.5%（5 例）、PBO 群で 0%であった。BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:8）。

8.7.4.2.6 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の中央値は、BRV 群でそれぞれ 4、18 及び 38 日、PBO 群で 3、14 及び 36 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 群のハザード比は 1 より小さく、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.0001$、Cox 比例ハザードモデル）（N01254 試験 CSR Figure 2.2:2）。

8.7.4.2.7 てんかん患者用 QOL 質問票

治療期間の最終評価時点で、QOLIE-31-P の合計スコアの観察期間からの変化量は BRV 群（4.22）と PBO 群（3.04）で同程度であった。「発作の心配」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は PBO 群（4.66）よりも BRV 群（10.29）で大きかった。その他のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は、BRV 群と PBO 群の差は小さかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:12）。

8.7.4.2.8 不安及びうつのスクリーニング尺度

治療期間の最終評価時点で、「不安」及び「うつ」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 群と PBO 群で同程度であり、BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:19）。

8.7.4.2.9 患者による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に P-GES が著明又は中程度に改善した被験者の割合は、PBO 群（28.3%）よりも BRV 群（41.8%）で高かった。著明又は中程度に悪化した被験者の割合は BRV 群（5.0%）よりも PBO 群（6.1%）でやや高かった。P-GES スコアの中央値は BRV 群と PBO 群で同程度（5.00）であった。BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（$p=0.020$、層別 Wilcoxon 検定）（N01254 試験 CSR Table 2.2:21）。

8.7.4.2.10 医師による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に I-GES が著明又は中程度に改善した被験者の割合は、PBO 群（27.8%）よりも BRV 群（37.3%）で高かった。著明又は中程度に悪化した被験者の割合は BRV 群（2.5%）と PBO 群（2.8%）で同程度であった。I-GES スコアの中央値は BRV 群と PBO 群で同程度（5.00）であった。BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.2:20）。

8.7.4.3 探索的評価項目（ITT PGS 解析対象集団）

8.7.4.3.1 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数

治療期間の 1 週間あたりの全般発作日数の中央値は、BRV 群で 0.63 日、PBO 群で 1.26 日であり、観察期間（いずれの投与群も約 1.5 日）よりも減少した（N01254 試験 CSR Table 2.3:1）。

治療期間の 1 週間あたりの強直間代発作（Type IIE）日数の中央値は、BRV 群で 0.09 日、PBO 群で 0.15 日であり、観察期間（いずれの投与群も約 0.5 日）よりも減少した。その他の発作型

（Type IIA、IIB、IIC、IID 及び IIF）の発作日数の中央値は、いずれの期間も 0.00 日であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:2）。

8.7.4.3.2 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数の 50%レスポンダーレート

治療期間の 1 週間あたりの全般発作日数の 50%レスポンダーレートは、BRV 群で 44.4%（16/36 例）、PBO 群で 15.4%（2/13 例）であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:5）。

8.7.4.3.3 治療期間の 1 週間あたりのすべての発作日数（Type I、II 及び III のすべての発作型）

治療期間の 1 週間あたりのすべての発作日数の中央値は、全般発作日数の中央値と同程度であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:1、Table 2.3:3）。

8.7.4.3.4 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数の観察期間からの減少率

治療期間の 1 週間あたりの全般発作日数の観察期間からの減少率の中央値は、PBO 群（20.74%）よりも BRV 群（42.57%）で大きかった（N01254 試験 CSR Table 2.3:4）。

8.7.4.3.5 治療期間の 1 週間あたりの全般発作（Type II）日数減少率のカテゴリー別被験者割合

治療期間の 1 週間あたりの全般発作日数減少率について、被験者割合の最も多かったカテゴリーは、BRV 群が 75%以上 100%未満（22.2%）、PBO 群が−25%以上 25%未満（53.8%）であった。全般発作が消失した被験者（すなわち、全般発作日数減少率が 100%）は、BRV 群で 3 例、PBO 群で 0 例であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:6）。

8.7.4.3.6 治療期間の発作消失被験者の割合（Type I、II 及び III のすべての発作型）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV 群で 5.6%（2 例）、PBO 群で 0%であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:7）。

8.7.4.3.7 治療期間の全般発作（Type II）の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間

治療期間の全般発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間の中央値は、BRV 群でそれぞれ 4、26 及び 71 日、PBO 群で 5、20 及び 47 日であった。

8.7.4.3.8 てんかん患者用 QOL 質問票

治療期間の最終評価時点で、QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 群よりも PBO 群で大きかった（N01254 試験 CSR Table 2.3:11）。

8.7.4.3.9 不安及びうつのスクリーニング尺度

治療期間の最終評価時点で、「不安」及び「うつ」のサブスケールスコアの観察期間からの変化量は BRV 群と PBO 群で同程度であり、BRV 群と PBO 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.3:17）。

8.7.4.3.10 患者による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に P-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（66.7%）よりも BRV 群（73.1%）でやや高かった。悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は BRV 群で 19.2%、PBO 群で 0%であった。P-GES スコアの中央値は BRV 群と PBO 群で同程度（5.00）であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:19）。

8.7.4.3.11 医師による全般的評価尺度

治療期間の最終評価時又は中止来院時に I-GES が改善（著明、中程度又はわずかな改善）した被験者の割合は、PBO 群（61.5%）よりも BRV 群（74.3%）でやや高かった。悪化（著明、中程度又はわずかな悪化）した被験者の割合は BRV 群で 5.7%、PBO 群で 0%であった。I-GES スコアの中央値は BRV 群で 6.00、PBO 群で 5.00 であった（N01254 試験 CSR Table 2.3:18）。

8.7.4.4 探索的評価項目（ITT 解析対象集団、ITT POS 解析対象集団、ITT PGS 解析対象集団）

いずれの集団も、EQ-5D、直接的及び間接的な費用パラメータ並びに社会的データに、BRV 群と PBO 群との間に意味のある差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 2.3.20～Table 2.3:58）。

8.7.5 安全性

8.7.5.1 曝露状況

治験薬投与日数（SS）及び BRV の 1 日平均投与量（SS）を期間［全期間、用量調整期間、維持期間、治療期間（用量調整期間+維持期間）及び減量期間］別にそれぞれ表 8.7-11 及び表 8.7-12 に示した。

治験薬投与日数の平均値は、いずれの投与群でも治療期間（用量調整期間及び維持期間共に 56 日、合計 112 日）に近い値であった。全期間を通じての BRV の投与量の平均値は、BRV 群で 80.65mg/日、PBO 群で 0.09mg/日であった。

BRV 群で 20 例、PBO 群で 6 例が用量調整期間に減量した。減量までの期間の平均値は、BRV 群で 45.15 日、PBO 群で 56.17 日であった（N01254 試験 CSR Table 1.7:4）。

表 8.7-11 治験薬投与日数（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=121)	BRV (N=359)
Overall		
n	121	359
Mean (SD)	110.5 (20.1)	110.0 (24.2)
Min – max	16 – 159	2 – 184
Dose-Finding		
n	121	359
Mean (SD)	55.2 (5.9)	54.8 (8.4)
Min – max	16 – 62	2 – 78
Maintenance		
n	115	333
Mean (SD)	57.3 (9.6)	57.4 (10.7)
Min – max	3 – 90	1 – 98
Treatment (Dose-Finding + Maintenance)		
n	121	359
Mean (SD)	109.7 (20.0)	108.1 (23.6)
Min – max	16 – 147	2 – 154
Down-Titration		
n	6	32
Mean (SD)	16.1 (6.1)	21.0 (15.3)
Min – max	6 – 22	6 – 65

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation

Notes: For each period, the duration of exposure to study drug was defined as the number of days between the first study-drug intake and the last study-drug intake during the relevant period. Unscheduled gaps were counted in the duration.

Data source: Table 1.7:2

表 8.7-12 BRV の 1 日平均投与量（mg/日）（SS）

Analysis period Descriptive statistics	PBO (N=121)	BRV (N=359)
Overall		
n	121	359
Mean (SD)	0.09 (0.96) [a]	80.65 (33.47) [a]
Min – max	0.0 – 10.5	7.9 – 124.4
Dose-Finding		
n	121	359
Mean (SD)	0.14 (1.59)	56.55 (21.91)
Min – max	0.0 – 17.5	7.9 – 92.5
Maintenance		
n	115	333
Mean (SD)	0.03 (0.33)	111.05 (44.45)
Min – max	0.0 – 3.6	16.7 – 150.0
Treatment (Dose-Finding + Maintenance)		
n	121	359
Mean (SD)	0.09 (0.96)	81.15 (33.53)
Min – max	0.0 – 10.5	7.9 – 124.4
Down-Titration		
n	6	32
Mean (SD)	0.00 (0.00)	43.27 (16.39)
Min – max	0.0 – 0.0	18.4 – 84.1

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation

Note: The mean daily dose of study-drug intake was computed within an analysis period as total actual dose taken divided by the duration of exposure to study drug.

a. Subject [redacted], who was randomized to PBO, received BRV during Week 3 to 4 and Week 7 to 8 of the Dose-Finding Period and during the Maintenance Period. Subject [redacted], who was randomized to BRV, received PBO during Week 3 to 4 of the Dose-Finding Period.

Data sources: Table 1.7:3, Listing 5:4

8.7.5.2　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。

8.7.5.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を期間［全期間、用量調整期間、維持期間、治療期間（用量調整期間+維持期間）及び減量期間］別に表 8.7-13 に示した。

全期間を通じての TEAE の発現割合は、BRV 群全体（239 例、66.6%）と PBO 群（80 例、66.1%）で同程度であった。治療期間の TEAE の発現割合も BRV 群全体（237 例、66.0%）と PBO 群（79 例、65.3%）で同程度であった。

SS のうち、部分発作を有する被験者サブグループでは、治療期間の TEAE の発現割合［BRV 群（211 例、65.3%）、PBO 群（69 例、63.9%）］は SS の結果と同程度であった。また、全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）サブグループでも、治療期間の TEAE の発現割合は BRV 群（26 例、72.2%）と PBO 群（10 例、76.9%）で同程度であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:3）。

表 8.7-13　TEAE 発現例数の概要（SS）

	PBO	BRV [a]				
		20mg/day	50mg/day	100mg/day	150mg/day	Overall
	(N=121)	(N=30)	(N=64)	(N=88)	(N=177)	(N=359)
	n (%)					
Overall Period						
Number of subjects	121	30	64	88	177	359
Total number of AEs	302	72	180	251	380	883
Subjects with at least 1 AE	80 (66.1)	21 (70.0)	48 (75.0)	66 (75.0)	104 (58.8)	239 (66.6)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	6 (5.0)	6 (20.0)	8 (12.5)	4 (4.5)	5 (2.8)	23 (6.4)
Subjects with AEs that led to temporary study drug discontinuation	0	2 (6.7)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	5 (1.4)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Subjects with AEs that led to dose decrease	9 (7.4)	4 (13.3)	4 (6.3)	5 (5.7)	5 (2.8)	18 (5.0)
Subjects with drug-related AEs	39 (32.2)	15 (50.0)	29 (45.3)	44 (50.0)	60 (33.9)	148 (41.2)
Subjects with severe AEs	7 (5.8)	3 (10.0)	5 (7.8)	5 (5.7)	12 (6.8)	25 (7.0)
Subjects with SAEs	9 (7.4)	3 (10.0)	5 (7.8)	5 (5.7)	7 (4.0)	20 (5.6)
Subjects with drug-related SAEs	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (3.1)	3 (3.4)	3 (1.7)	10 (2.8)
Number of deaths	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (0.3)

	PBO (N=121)	BRV [a] 20mg/day (N=30)	BRV [a] 50mg/day (N=64)	BRV [a] 100mg/day (N=88)	BRV [a] 150mg/day (N=177)	BRV [a] Overall (N=359)
	n (%)					
Dose-Finding Period						
Number of subjects	121	30	64	88	177	359
Total number of AEs	206	53	127	168	230	578
Subjects with at least 1 AE	67 (55.4)	17 (56.7)	41 (64.1)	58 (65.9)	85 (48.0)	201 (56.0)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	4 (3.3)	6 (20.0)	6 (9.4)	2 (2.3)	2 (1.1)	16 (4.5)
Subjects with AEs that led to temporary study drug discontinuation	0	2 (6.7)	0	1 (1.1)	1 (0.6)	4 (1.1)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Subjects with AEs that led to dose decrease	5 (4.1)	4 (13.3)	4 (6.3)	3 (3.4)	0	11 (3.1)
Subjects with drug-related AEs	32 (26.4)	13 (43.3)	27 (42.2)	38 (43.2)	45 (25.4)	123 (34.3)
Subjects with severe AEs	3 (2.5)	3 (10.0)	4 (6.3)	4 (4.5)	10 (5.6)	21 (5.8)
Subjects with SAEs	4 (3.3)	2 (6.7)	4 (6.3)	4 (4.5)	3 (1.7)	13 (3.6)
Subjects with drug-related SAEs	0	2 (6.7)	2 (3.1)	2 (2.3)	1 (0.6)	7 (1.9)
Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Maintenance Period						
Number of subjects	115	21	56	84	173	334
Total number of AEs	92	18	51	79	131	279
Subjects with at least 1 AE	47 (40.9)	10 (47.6)	19 (33.9)	37 (44.0)	57 (32.9)	123 (36.8)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	2 (1.7)	0	1 (1.8)	2 (2.4)	3 (1.7)	6 (1.8)
Subjects with AEs that led to temporary study drug discontinuation	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.3)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Subjects with AEs that led to dose decrease	4 (3.5)	0	0	2 (2.4)	5 (2.9)	7 (2.1)
Subjects with drug-related AEs	18 (15.7)	4 (19.0)	7 (12.5)	16 (19.0)	24 (13.9)	51 (15.3)
Subjects with severe AEs	4 (3.5)	0	1 (1.8)	1 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
Subjects with SAEs	6 (5.2)	1 (4.8)	2 (3.6)	1 (1.2)	3 (1.7)	7 (2.1)
Subjects with drug-related SAEs	3 (2.6)	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.6)
Number of deaths	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.3)
Treatment Period (Dose-Finding + Maintenance)						
Number of subjects	121	30	64	88	177	359
Total number of AEs	298	71	178	247	361	857
Subjects with at least 1 AE	79 (65.3)	21 (70.0)	48 (75.0)	66 (75.0)	102 (57.6)	237 (66.0)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	6 (5.0)	6 (20.0)	7 (10.9)	4 (4.5)	5 (2.8)	22 (6.1)
Subjects with AEs that led to temporary study drug discontinuation	0	2 (6.7)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	5 (1.4)
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Subjects with AEs that led to dose decrease	9 (7.4)	4 (13.3)	4 (6.3)	5 (5.7)	5 (2.8)	18 (5.0)
Subjects with drug-related AEs	39 (32.2)	15 (50.0)	29 (45.3)	43 (48.9)	59 (33.3)	146 (40.7)
Subjects with severe AEs	7 (5.8)	3 (10.0)	5 (7.8)	5 (5.7)	11 (6.2)	24 (6.7)
Subjects with SAEs	9 (7.4)	3 (10.0)	5 (7.8)	5 (5.7)	6 (3.4)	19 (5.3)
Subjects with drug-related SAEs	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (3.1)	3 (3.4)	2 (1.1)	9 (2.5)
Number of deaths	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (0.3)

	PBO (N=121)	BRV [a] 20mg/day (N=30)	50mg/day (N=64)	100mg/day (N=88)	150mg/day (N=177)	Overall (N=359)
	n (%)					
Down-Titration Period						
Number of subjects	6	0	7	11	14	32
Total number of AEs	1	0	1	4	8	13
Subjects with at least 1 AE	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (18.2)	4 (28.6)	7 (21.9)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	2 (6.3)
Subjects with AEs that led to temporary study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose increase	0	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that led to dose decrease	0	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related AEs	0	0	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (21.4)	5 (15.6)
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.1)
Subjects with SAEs	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.1)
Subjects with drug-related SAEs	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.1)
Number of deaths	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; LTFU=long-term follow-up; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Subject [redacted] (PBO) discontinued during the Maintenance Period due to the AE face injury (UCB grouping term: Other injury, poisoning, and procedural complications). This AE was not reported as an AE leading to discontinuation. Subject [redacted] (BRV), who entered the LTFU, had an AE (UCB grouping term: All metabolism and nutrition disorders) which is reported as a Post-Study AE.

a. Breakdown of BRV (treatment received) Overall column is performed as follows: for the subperiods, Dose-finding Week 1 to 2, 3 to 4, 5 to 6, and 7 to 8, subjects in the BRV group were classified under their dose in that subperiod. For all other periods, subjects in the BRV group were classified under their dose during the Maintenance Period. If the subject dropped out before the Maintenance Period, then the subject was classified under their latest assigned dose during the Dose-Finding Period.

Data source: Table 3.1:1

8.7.5.2.2 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（SS）を表 8.7-14 に示した。

最も多くみられた SOC（MedDRA SOC）別の TEAE は「神経系障害」（BRV 群で 35.1%、PBO 群で 32.2%）であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:4）。BRV 群又は PBO 群のいずれかで 5%以上の被験者に発現した TEAE は、頭痛（BRV 群で 14.2%、PBO 群で 19.8%、以下同順）、傾眠（11.1%、4.1%）、浮動性めまい（8.6%、5.8%）、疲労（7.8%、4.1%）、悪心（5.6%、8.3%）、痙攣（5.0%、3.3%）、鼻咽頭炎（3.9%、6.6%）及び背部痛（3.1%、6.6%）であった。これらの TEAE のうち、BRV 群の発現割合が PBO 群よりも 3%以上高かった TEAE は、傾眠及び疲労であった。

SS のうち、部分発作を有する被験者サブグループ及び全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）サブグループでも、これらの TEAE が多く認められた（N01254 試験 CSR Table 3.1:3）。

表 8.7-14　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（SS）

UCB system organ class MedDRA preferred term	PBO (N=121)	BRV (N=359)
	n (%)	
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	8 (6.6)	14 (3.9)
神経系障害		
頭痛	24 (19.8)	51 (14.2)
浮動性めまい	7 (5.8)	31 (8.6)
傾眠	5 (4.1)	40 (11.1)
痙攣	4 (3.3)	18 (5.0)
胃腸障害		
悪心	10 (8.3)	20 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	8 (6.6)	11 (3.1)
全身障害および投与局所様態		
疲労	5 (4.1)	28 (7.8)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo
Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Adverse events are coded with the MedDRA, Version 9.0, with some modifications by UCB.
Data source: Table 3.1:6

治療期間の TEAE の発現割合は、登録時のレベチラセタムの非併用サブグループ（BRV 群で 64.3%、PBO 群で 62.2%）よりも併用サブグループ（BRV 群で 73.5%、PBO 群で 78.3%）で高かった（N01254 試験 CSR Table 3.1:3.1）。

8.7.5.2.3　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 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（SS）を期間［用量調整期間、維持期間及び治療期間（用量調整期間+維持期間）］別に表 8.7-15 に示した。

治療期間に治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、PBO 群（32.2%）よりも BRV 群（40.7%）で高かった。最も多くみられた治験薬と関連ありと判断された SOC（UCB SOC）別の TEAE はいずれの投与群も「神経系障害」（BRV 群で 24.5%、PBO 群で 16.5%）であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:9）。BRV 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（BRV 群で 10.0%、PBO 群で 3.3%、以下同順）、頭痛（7.0%、7.4%）及び疲労（6.7%、4.1%）であった。

表 8.7-15　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（SS）

UCB system organ class MedDRA preferred term	PBO	BRV
	n (%)	
Dose-Finding Period	(N=121)	(N=359)
Subjects with at least 1 drug-related AE	32 (26.4)	123 (34.3)
神経系障害		
頭痛	8 (6.6)	21 (5.8)
浮動性めまい	3 (2.5)	22 (6.1)
傾眠	3 (2.5)	36 (10.0)
胃腸障害		
悪心	4 (3.3)	14 (3.9)

UCB system organ class MedDRA preferred term	PBO	BRV
	n (%)	
全身障害および投与局所様態		
疲労	4 (3.3)	22 (6.1)
Maintenance Period	(N=115)	(N=334)
Subjects with at least 1 drug-related AE [a]	18 (15.7)	51 (15.3)
Treatment Period (Dose-Finding + Maintenance)	(N=121)	(N=359)
Subjects with at least 1 drug-related AE	39 (32.2)	146 (40.7)
神経系障害		
頭痛	9 (7.4)	25 (7.0)
浮動性めまい	4 (3.3)	23 (6.4)
傾眠	4 (3.3)	36 (10.0)
痙攣	3 (2.5)	12 (3.3)
胃腸障害		
悪心	4 (3.3)	15 (4.2)
全身障害および投与局所様態		
疲労	5 (4.1)	24 (6.7)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: %: denominator=N by treatment and analysis period. Drug-related AE: AE described by the Investigator as possibly, probably, or highly probably related to study drug. Adverse events with missing or unknown relationship to study drug are considered to be related. Adverse events are coded with the MedDRA, Version 9.0, with some modifications by UCB.

a. During the Maintenance Period, no drug-related TEAEs occurred in ≥3% of subjects in either treatment group.

Data source: Table 3.1:9

8.7.5.2.4 重症度別の有害事象

治療期間に認められた 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 の発現割合は、BRV 群で 6.7%、PBO 群で 5.8%であった（表 8.7-13）。

8.7.5.2.5 死亡

全期間を通じて、BRV 群の 1 例（部分発作を有する被験者）が死亡した（表 8.7-13）。本被験者は、治験薬初回投与の 62 日後に 1 件の SAE（溺死）のため死亡した。本被験者は死亡時点で維持期間の BRV 50mg/日の投与を受けていた。治験責任医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した（N01254 試験 CSR Listing 3.2:1）。

8.7.5.2.6 重篤な有害事象

治験薬投与後に発現した SAE（死亡を含む）の発現割合は BRV 群で 5.6%、PBO 群で 7.4%であった（表 8.7-13）。多くみられた SOC（UCB SOC）別の SAE は「神経系障害」（BRV 群で 2.5%、PBO 群で 1.7%）及び「傷害、中毒および処置合併症」（BRV 群で 1.1%、PBO 群で 3.3%）であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:11）。

治験薬投与後に発現した SAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.7-16 に示した。

治療期間に 27 例（BRV 群で 18 例、PBO 群で 9 例）に 35 件の SAE が発現した。治験薬との因果関係は、35 件中 20 件は「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断され、このうち 16 件は治験薬の投与を変更しなかった。また、35 件中 15 件は「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判断された。

治験薬投与開始前に 5 例（いずれも BRV 群）に 7 件の SAE（痙攣 5 件、脳震盪 1 件、浮動性めまい 1 件）が発現した。いずれの SAE も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（N01254 試験 CSR Listing 7.4）。

減量期間に BRV 群の 1 例に SAE［過量投与（医師記載名：抗ヒスタミン薬の過量投与）］が発現した。治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断された（N01254 試験 CSR Table 3.1:11、Listing 3.2:1）。

表 8.7-16 SAE の一覧（SS）

Subject number	POS or PGS	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relation to study drug	Action taken with study drug	Outcome
[redacted]	POS	2[redacted].9/F/C/6[redacted]	Maint.	PBO/0	87	転倒	2	Moderate	None	No change	Resolved
[redacted]	POS	4[redacted].7/F/C/6[redacted]	Maint.	PBO/0	90	脊椎骨折	12	Moderate	None	No change	Resolved
			DF3-4	PBO/0	24	足関節部骨折	2	Moderate	None	No change	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted].1/F/C/7[redacted]	Maint.	PBO/0	84	うつ病	250	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	POS	1[redacted] 1/M/C/7[redacted]	DF3-4	PBO/0	18	振戦	>103	Moderate	Unlikely	No change	Ongoing
[redacted]	POS	4[redacted] 1/M/C/7[redacted]	DF1-2	PBO/0	3	痙攣	7	Severe	Unlikely	No change	Resolved
[redacted]	POS	3[redacted].0/F/C/5[redacted]	DF3-4/ DF5-6	PBO/0	36	Ｂ型肝炎	237	Severe	Unlikely	Permanently discontinued	Resolved with sequelae
[redacted]	POS	3[redacted].7/M/AS/6[redacted]	Maint.	PBO/0	58	顔面損傷	<1	Severe	Highly probable	Dose decreased	Resolved
[redacted]	POS	4[redacted].7/M/AS/5[redacted]	Maint.	PBO/0	66	急性腎盂腎炎	10	Severe	Unlikely	No change	Resolved
[redacted]	POS	3[redacted].1/M/AS/6[redacted]	DF7-8/ Maint.	PBO/0	55	頭部損傷	<1	Mild	Possible	No change	Resolved
[redacted]	PGS	2[redacted].0/F/C/6[redacted]	DF3-4	BRV/20	24	薬物毒性	17	Severe	Unlikely	No change	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted].1/F/C/8[redacted]	Maint.	BRV/0	61	痙攣	31	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved
			PT	NA/NA	62	てんかん重積状態	<1	Severe	Probable	NA	Resolved
			PT	NA/NA	64	精神病性障害	2	Severe	Probable	NA	Resolved
			PT	NA/NA	68	てんかん重積状態	2	Severe	None	NA	Resolved
			PT	NA/NA	79	てんかん重積状態	<1	Moderate	None	NA	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted] 9/M/C/7[redacted]	DF1-2	BRV/10	10	痙攣	2	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted] 0/M/C/8[redacted]	DF7-8	BRV/50	49	痙攣	2	Severe	Unlikely	No change	Resolved
[redacted]	POS	4[redacted] 1/M/C/8[redacted]	DF3-4	BRV/50	16	胸痛	2	Moderate	Unlikely	No change	Resolved
			DF3-4	BRV/50	16	痙攣	<1	Moderate	Possible	No change	Resolved
[redacted]	POS	4[redacted].8/F/C/6[redacted]	DF7-8	BRV/100	56	腹痛	3	Severe	Possible	No change	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted].5/F/C/5[redacted]	DF5-6	BRV/100	32	痙攣	13	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	PGS	1[redacted].4/F/C/5[redacted]	Maint.	BRV/20	85	妊娠 [d]	11	Mild	None	No change	Resolved
[redacted]	PGS	2[redacted].0/F/C/5[redacted]	Maint.	BRV/UNK	64	妊娠 [d]	10	Mild	None	No change	Resolved
[redacted]	PGS	4[redacted].9/F/C/6[redacted]	DF3-4	NA/NA	49	心筋虚血	11	Moderate	Unlikely	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted].9/M/AS/5[redacted]	Maint.	BRV/75	64	好中球減少症	33	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved

Subject number	POS or PGS	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relation to study drug	Action taken with study drug	Outcome
[redacted]	POS	2[redacted].2/M/AS/5[redacted]	DF3-4	BRV/50	16	痙攣	14	Severe	Probable	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	POS	2[redacted].3/M/AS/7[redacted]	Maint.	BRV/50	100	痙攣	6	Moderate	Unlikely	No change	Resolved
			Maint.	BRV/25	76	痙攣	3	Mild	None	Temporarily discontinued	Resolved
			DF3-4	BRV/20	24	痙攣	5	Moderate	None	No change	Resolved
[redacted]	POS	3[redacted].7/F/AS/5[redacted]	DF7-8	BRV/20	50	うつ病	>29	Severe	Possible	Permanently discontinued	Ongoing
			DF7-8	BRV/10	51	コントロール不良の糖尿病	6	Mild	None	Temporarily discontinued	Resolved
[redacted]	POS	4[redacted].2/M/AS/8[redacted]	Maint.	BRV/150	69	皮膚裂傷	7	Moderate	None	No change	Resolved
[redacted]	POS	5[redacted].2/F/AS/6[redacted]	DF3-4	BRV/50	17	回転性めまい	20	Severe	Possible	Permanently discontinued	Resolved
			DF3-4	BRV/50	17	疲労	<1	Severe	Possible	No change	Resolved
			DF3-4	BRV/50	17	頭痛	4	Severe	Possible	No change	Resolved
			DF3-4	BRV/50	17	浮動性めまい	20	Moderate	Possible	Permanently discontinued	Resolved
[redacted]	POS	3[redacted].4/F/AS/6[redacted]	DF3-4	BRV/50	28	第２度熱傷	40	Moderate	None	No change	Resolved with sequelae
[redacted]	POS	3[redacted].5/M/AS/6[redacted]	DF7-8	BRV/100	54	発作後状態	5	Mild	None	No change	Resolved
[redacted]	POS	3[redacted].8/M/AS/6[redacted]	D	BRV/25	70	過量投与	5	Severe	Possible	NA	Resolved

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; AS=Asian; BRV=brivaracetam; C=Caucasian; D=Down-Titration Period; DF=Dose-Finding Period (week); F=female; M=male; Maint.=Maintenance Period; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable; PBO=placebo; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure; PT=Post-Treatment Period; UNK=unknown

a. Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit

b. Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset

c. Number of days from first study-drug intake

d. Pregnancies in Subject [redacted] and Subject [redacted] were reported as serious AEs because of induced abortion.

Data sources: Section 13, Listing 3.2:1, Listing 9:8

8.7.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間を通じて、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群で 6.4%、PBO 群で 5.0%であった（表 8.7-13）。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った SOC（UCB SOC）別の TEAE は「神経系障害」（BRV 群で 2.8%、PBO 群で 1.7%）であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:13）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（死亡を除く）（SS）を表 8.7-17 に示した。

治療期間に 27 例（BRV 群で 21 例、PBO 群で 6 例）に 39 件の治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。治験薬との因果関係は、ほとんどが「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」であった。重症度は、13 件が軽度、15 件が中等度、11 件が高度であった。SAE は 11 件であった。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣（BRV 群で 4 例、PBO 群で 1 例）であった。

減量期間に BRV 群の 2 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（前兆が 1 例、浮動性めまい及び上腹部痛が 1 例）が発現した（N01254 試験 CSR Table 3.1:13、Listing 3.2:2）。

表 8.7-17 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（SS）

Subject number	POS or PGS	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relation to study drug	Outcome	SAE
[redacted]	POS	2[redacted].1/F/C/7[redacted]	Maint.	PBO/0	84	うつ病	250	Severe	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	POS	2[redacted].9/M/C/8[redacted]	DF1-2	PBO/0	8	痙攣	3	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	POS	3[redacted].0/F/C/5[redacted]	DF3-4/ DF5-6	PBO/0	36	B型肝炎	237	Severe	Unlikely	Resolved with Sequelae	Yes
[redacted]	POS	3[redacted].7/F/C/4[redacted]	DF5-6	PBO/0	34	無力症	9	Moderate	Possible	Resolved	No
			DF5-6	PBO/0	34	頭痛	7	Moderate	Possible	Resolved	No
			DF5-6	PBO/0	34	不快気分	7	Severe	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].6/F/C/5[redacted]	DF3-4	PBO/0	20	血小板減少症	>23	Moderate	Probable	Ongoing	No
[redacted]	POS	3[redacted].7/F/AS/4[redacted]	Maint.	PBO/0	92	疲労	9	Moderate	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].7/F/C/7[redacted]	D	BRV/20	33	前兆	4	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].7/F/C/4[redacted]	DF5-6/ DF7-8	BRV/35	43	食欲不振	23	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].1/F/C/8[redacted]	Maint.	BRV/0	61	痙攣	31	Severe	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	POS	2[redacted].9/M/C/7[redacted]	B/DF1-2	BRV/10	1	睡眠障害	>30	Severe	Possible	Ongoing	No
			DF1-2	BRV/10	10	痙攣	2	Severe	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	POS	4[redacted].9/M/C/7[redacted]	DF7-8/ Maint.	BRV/150	55	うつ病	46	Moderate	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].2/M/C/8[redacted]	DF1-2	BRV/20	4	易刺激性	13	Moderate	Highly probable	Resolved	No
[redacted]	POS	5[redacted].2/F/C/5[redacted]	DF1-2	BRV/20	7	慢性膵炎	11	Moderate	Probable	Resolved	No
[redacted]	POS	3[redacted].3/F/C/6[redacted]	DF7-8	BRV/150	44	傾眠	7	Moderate	Highly probable	Resolved	No
			DF7-8	BRV/150	44	記憶障害	27	Mild	Highly probable	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].5/F/C/5[redacted]	DF5-6	BRV/100	32	痙攣	13	Severe	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	PGS	4[redacted].9/F/C/6[redacted]	DF3-4	NA/NA	49	心筋虚血	11	Moderate	Unlikely	Resolved	Yes
[redacted]	POS	4[redacted].9/F/C/6[redacted]	DF7-8	BRV/50	45	ストレス	29	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	2[redacted].9/M/AS/5[redacted]	Maint.	BRV/75	64	好中球減少症	33	Severe	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	POS	2[redacted].2/M/AS/5[redacted]	DF3-4	BRV/50	16	痙攣	14	Severe	Probable	Resolved	Yes
[redacted]	POS	3[redacted].7/F/AS/5[redacted]	DF7-8	BRV/20	50	うつ病	>29	Severe	Possible	Ongoing	Yes
			DF7-8	BRV/20	50	自殺念慮	29	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	3[redacted].7/F/AS/5[redacted]	DF3-4	BRV/50	16	蕁麻疹	13	Moderate	Highly probable	Resolved	No
[redacted]	POS	6[redacted].2/F/AS/6[redacted]	DF3-4	BRV/50	21	易刺激性	13	Mild	Probable	Resolved	No

Subject number	POS or PGS	Age/Gender/ Race/Weight [a]	Period at onset of AE	Actual drug/ Daily dose (mg) [b]	Time to onset (days) [c]	MedDRA preferred term	AE duration (days)	Intensity	Relation to study drug	Outcome	SAE
[redacted]	POS	4[redacted].0/F/AS/4[redacted]	D	BRV/50	100	浮動性めまい	112	Mild	Possible	Resolved	No
			D	BRV/20	107	上腹部痛	105	Mild	None	Resolved	No
			Maint.	BRV/150	87	回転性めまい	41	Mild	Possible	Resolved	No
			Maint.	BRV/150	87	霧視	41	Mild	Possible	Resolved	No
			Maint.	BRV/150	87	協調運動異常	41	Mild	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	5[redacted].2/F/AS/6[redacted]	DF3-4	BRV/50	17	回転性めまい	20	Severe	Possible	Resolved	Yes
			DF3-4	BRV/50	17	浮動性めまい	20	Moderate	Possible	Resolved	Yes
[redacted]	POS	2[redacted].4/M/AS/7[redacted]	DF5-6	BRV/75	30	霧視	4	Moderate	Possible	Resolved	No
[redacted]	POS	4[redacted].2/F/AS/4[redacted]	Maint.	BRV/100	62	疲労	63	Mild	Probable	Resolved	No
			Maint.	BRV/100	63	浮動性めまい	62	Mild	Probable	Resolved	No
[redacted]	POS	6[redacted].2/M/AS/6[redacted]	DF3-4	BRV/20	20	疲労	9	Mild	Highly probable	Resolved	No
			DF3-4	BRV/20	20	倦怠感	9	Mild	Highly probable	Resolved	No
			DF3-4	BRV/20	20	平衡障害	9	Mild	Highly probable	Resolved	No
			DF3-4	BRV/20	20	傾眠	9	Mild	Highly probable	Resolved	No
[redacted]	POS	3[redacted].8/M/AS/6[redacted]	DF5-6	BRV/100	30	多形紅斑	119	Moderate	Possible	Resolved	No

事象名：MedDRA ver. 9.0

AE=adverse event; AS=Asian; B=Baseline; BRV=brivaracetam; C=Caucasian; D=Down-Titration Period; DF=Dose-Finding Period (week); F=female; M=male; Maint.=Maintenance Period; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable; PBO=placebo; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure; SAE=serious adverse event

a. Age (years) at first study drug dispensation and weight (kg) at Randomization Visit

b. Actual drug (PBO or BRV) and daily dose at AE onset

c. Number of days from first study-drug intake

Data source: Listing 3.2:2

8.7.5.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき AE として、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」、「精神障害」及び「肝胆道系障害」、UCB グループ化用語の「不整脈」、「視覚障害」、「皮膚反応」、「血管性出血障害」及び「化学的損傷、過量投与および中毒」を評価した。

いずれの発現割合にも投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.1:17）。

8.7.5.2.9 その他の安全性評価項目

8.7.5.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

治療期間の最終評価時点の血液学的検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.5:2）。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おおむね同程度であった（N01254 試験 CSR Table 3.5:3）。

（2） 血液生化学検査

治療期間の最終評価時点の血液生化学検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.5:6）。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おおむね同程度であった（N01254 試験 CSR Table 3.5:8）。

（3） 尿検査

治療期間の最終評価時点の尿検査で、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.5:10）。臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同程度であったが、臨床的に重要と考えられる潜血（BRV 群で 15.2%、PBO 群で 10.7%、以下同順）、尿中白血球エステラーゼ（10.4%、5.0%）、蛋白尿（3.9%、0%）、尿中白血球（沈渣）（13.8%、9.1%）、シュウ酸カルシウム一水和物結晶（1.7%、0%）及びシュウ酸カルシウム二水和物結晶（10.6%、5.8%）の異常値の発現割合は PBO 群よりも BRV 群で高かった（N01254 試験 CSR Table 3.5:11）。UCB グループ化用語の「尿路感染」の発現割合は BRV 群（1.7%）と PBO 群（1.7%）で同程度であった（N01254 試験 CSR Table 3.1:3）。

8.7.5.2.9.2 バイタルサイン

治療期間の最終評価時点のバイタルサインに、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.6:2）。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おおむね同程度であったが、一部の被験者に臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値に関連する TEAE が認められた。

臨床的に重要と考えられる拡張期血圧（立位）の低値を示した被験者のうち、BRV 群の 1 例で疲労及び浮動性めまいの TEAE が認められた。治験責任医師は、これらの事象について治験薬との

因果関係をいずれも「おそらく関連あり」と判断した。本被験者はこれらの TEAE のため治験薬の投与を中止した（N01254 試験 CSR Listing 7:5、Listing 9:2）。

臨床的に重要と考えられる体重低値を示した被験者のうち、BRV 群の 1 例で体重減少の TEAE が認められた。治験責任医師は治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と判断した。また、臨床的に重要と考えられる体重高値を示した被験者のうち、PBO 群の 1 例で体重増加の TEAE が認められた。治験責任医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。これら 2 件の体重関連の TEAE の重症度は軽度で、いずれも SAE ではなく、治験薬の投与は中止しなかった（N01254 試験 CSR Listing 7:5、Listing 9:2）。

8.7.5.2.9.3 12 誘導心電図

ほとんどの被験者で、ベースライン又は治療期間の最終評価時点の ECG 所見に臨床的に重要な異常は認められなかった（N01254 試験 CSR Table 3.6:4）。治療期間の最終評価時点で、BRV 群の 3 例に臨床的に重要な ECG の異常（いずれも洞性徐脈）が認められ、このうち 1 例で TEAE（徐脈）が認められた（N01254 試験 CSR Listing 7:5、Listing 9:7）。

8.7.5.2.9.4 身体所見

全期間を通じて、身体所見に投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（N01254 試験 CSR Listing 9:3）。

8.7.6 結論

- BRV 20～150mg/日を投与した時の良好な忍容性が確認された。治療期間の TEAE の発現割合は、SS、部分発作を有する被験者サブグループ及び全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）サブグループで同程度であった。SS で、治療期間に BRV 群で多くみられた TEAE は頭痛、傾眠、浮動性めまい、疲労、悪心、痙攣、鼻咽頭炎及び背部痛であった。BRV 群で、PBO 群よりも 3%以上発現割合が高かった TEAE は傾眠及び疲労のみであった。
- SS で、治療期間にみられた 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 の発現割合は BRV 群と PBO 群で同程度であった。全期間を通じて、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 群で 6.4%、PBO 群で 5.0%であった。また、全期間を通じて、SAE（死亡を含む）の発現割合は、BRV 群で 5.6%、PBO 群で 7.4%であった。
- 有効性の主要評価項目である治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する BRV 群の減少率は 7.3%であった。この結果は統計学的に有意ではなく、有効性の主要評価項目は達成されなかった。
- 有効性の副次評価項目である治療期間の 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 群で 30.3%であり、PBO 群（16.7%）との間に統計学的な有意差が認められた（p=0.006、Logistic 回帰分析）。治療期間に発作が認められなかった被験者は、BRV 群で 5 例、PBO 群で 0 例であった。

・ 全般発作を有する被験者（部分発作と全般発作の両方を有する被験者は含まない）については、被験者数が少なかったため、有効性を明確に結論付けることができなかった。しかし、本試験の結果から、全般発作の BRV による治療を更に評価することが支持された。

9. 非対照試験報告書

9.1 EP0085 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長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験（第 1 回中間報告）］（5.3.5.2.1：評価資料）

9.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 9.1-1 に示した。

表 9.1-1　試験方法の概略：EP0085 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長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： · 部分発作を有する部分てんかん患者にブリーバラセタム（BRV）を投与した時の長期の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： · BRV の有効性の経時的な持続を評価する
試験デザイン	多施設、非盲検、長期継続投与
試験方法	本試験は、本邦及び中国で継続中の多施設、非盲検、非対照、用量調整可能な長期継続投与試験である。部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の被験者を対象とし、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。 本試験には、EP0083 試験から移行した日本人及び中国人被験者、N01379 試験から移行した日本人被験者、並びに本試験に直接登録された日本人被験者が含まれた。直接登録被験者及び EP0083 試験から移行した被験者は、Visit 1（組入れ時）に BRV の投与を 100mg/日（50mg を 1 日 2 回）で開始し、忍容性に問題なければ同用量を最低 2 週間継続した。N01379 試験から移行した被験者は、Visit 1 に BRV の投与を最高用量 200mg/日で開始し、次回の来院を Visit 4 とした（Visit 2 及び 3 は実施されなかった）。 個々の被験者の発作コントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を 50～200mg/日の範囲で調整可能としたが、減量幅は 50mg/日を超えないこととした。BRV を朝夕に均等投与し、減量期間の最終週は 25mg を朝のみ投与した。 本中間報告書には、試験を継続中のすべての被験者が BRV の投与を 24 週間以上受けた（Visit 5 に達した）後の臨床データカットオフ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づく情報を記載した。
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：約 217 例（日本人被験者の計画例数を約 127 例とした。EP0083 試験を完了する日本人被験者数を無作為化例のうち少なくとも 90%の約 90 例、及び N01379 試験から移行する日本人被験者数を 7 例と推定し、本試験に直接登録する日本人被験者数を 30 例として計画例数を設定した。同様に、EP0083 試験を完了する中国人被験者数を無作為化例のうち少なくとも 90%の約 90 例と推定した。） · スクリーニング例数：211 例（直接登録被験者 38 例を含む） · 安全性解析対象集団（SS）：207 例 · 最大の解析対象集団（FAS）：207 例 データカットオフ日時点で 169 例（81.6%）が試験を継続中であった。
主な選択基準／除外基準	先行試験から移行した日本人被験者 主な選択基準： 1) EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者、又は N01379 試験を本邦で継続中の被験者 2) BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断した被験者

項目	内容
主な選択基準／除外基準（続き）	直接登録された日本人被験者 主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟による分類（1989 年）に従い、明らかに部分てんかん／てんかん症候群を有する患者 3) 過去 10 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する脳波が認められた患者 4) BRV の投与前 8 週間に 1～7 回の部分発作が認められた患者 5) 併用可能な抗てんかん薬（AED）1 剤以上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) 熱性けいれんのみを経験した患者 2) スクリーニング来院前の 30 日以内にてんかん重積状態の既往がある、又はスクリーニング中にてんかん重積状態を呈した患者 先行試験から移行した中国人被験者 主な選択基準： 1) EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者 2) BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断した被験者
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] 投与量及び投与方法： 直接登録された日本人被験者及び EP0083 試験から移行した被験者は、組入れ時に BRV 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］で BRV の投与を開始し、忍容性に問題なければ同用量を最低 2 週間継続した。 N01379 試験から移行した日本人被験者は、本試験への組入れ時の BRV の最高用量を 200mg/日とした。 個々の被験者の発作コントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を 50～200mg/日の範囲で調整可能としたが、減量幅は 50mg/日を超えないこととした。 BRV を朝夕に均等投与し、減量期間の最終週は朝のみ投与した。 すべての被験者が、登録来院日の夕方に初回の BRV を投与した。被験者は、治験責任医師からの指示に従い錠剤を服用した。 減量期間中、BRV の用量を 1 週間ごとに最大 50mg/日ずつ減量した。2 週間の後観察期間を実施する前の減量期間の最終週は、BRV 25mg/日（朝のみ投与）を 1 週間投与した。被験者は 2 週間の後観察期間の後、試験終了来院を実施した。
試験期間	・ スクリーニング期間（直接登録された日本人被験者のみ）：登録来院前最長 3 週間（Visit 0） ・ 評価期間：Visit 1～試験終了来院又は中止来院まで（EP0083 試験から移行した被験者及び N01379 試験から移行した被験者は直接評価期間に組み入れられた） ・ 減量期間：最長 4 週間 　・ BRV の投与を中止する場合は、中止来院後に減量期間を実施した 　・ 減量期間中、BRV の用量を 1 週間ごとに最大 50mg/日ずつ減量した。2 週間の後観察期間を実施する前の減量期間の最終週は、BRV 25mg/日（朝のみ投与）を 1 週間投与した ・ 後観察期間：2 週間（減量期間を完了後、又はやむを得ない事情で減量期間を完了していない被験者は最終来院前に 2 週間の後観察期間を実施した） 本試験は、BRV の製造販売承認日まで、又は治験依頼者が試験の中止を決定するまでのいずれか早い日まで継続する。本試験に参加した国で製造販売承認が得られなかった場合、被験者は試験に参加後 2 年間は試験を継続することが可能である。本邦では、BRV が部分発作の適応で承認された日から約 6 ヵ月後まで、製造販売後臨床試験として本試験を継続する。

項目		内容
評価項目	安全性	主要評価項目 · 有害事象（AE） 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） · バイタルサイン · 体重 · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · 神経学的検査
	有効性	本邦及び中国で先行試験から移行した被験者の有効性評価項目： · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のコア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間からの減少率 · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のレスポンダーレート［部分発作回数がコア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間から 50%以上減少した被験者の割合］ 直接登録された日本人被験者の有効性評価項目： · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の BRV 投与前 8 週間からの減少率 · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のレスポンダーレート（部分発作回数が BRV 投与前 8 週間から 50%以上減少した被験者の割合） 全被験者の有効性評価項目： · 評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（部分発作が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失） · 評価期間のすべての発作の発作消失被験者の割合［すべての発作型（部分発作、全般発作、分類不能のてんかん発作）が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失］ · 評価期間の発作消失被験者の割合（部分発作、すべての発作型）
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）／スクリーニング解析対象集団：EP0083 試験若しくは N01379 試験から移行し、又は本邦で本試験に直接登録された被験者で、本試験の同意説明文書に署名したすべての被験者 SS：ES のうち、本試験で BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：ES のうち、BRV を 1 回以上投与され、評価期間に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 解析のため、被験者が最初に組み入れられた試験を「コア試験」とした。先行試験から移行した被験者のコア試験は N01358 試験（N01379 試験から移行した被験者）、又は EP0083 試験（EP0083 試験から移行した被験者）であった。直接登録被験者のコア試験は本試験であった。試験結果の概要を要約統計量で示した。カテゴリカル変数については、各カテゴリの該当例数及び割合を示した。解析の目的に適した被験者数を分母として割合を算出した。連続変数については、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む要約統計量を算出した。すべて要約統計量で示し、仮説検定は計画されなかった。被験者データの一覧を作成し、統計解析用の元データ及び主要な導出変数を示した。 本中間報告には、臨床データカットオフ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以前に得られたデータのみを含めた。データカットオフ日以前に発現した AE 及び投与開始した併用薬のみを本中間解析に含め、データカットオフ日より後に発現した AE 及び投与開始した併用薬の記録については除外した。データカットオフ日以前に試験を中止又は完了した被験者に関するすべての試験データを本中間解析に含めた。データカットオフ日に試験を継続中であった被験者に関しては、データカットオフ日以前の直近の来院日に基づくデータ（例えば、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、BRV の曝露状況、発作データ）を本中間解析に含めた。 特記しない限り、BRV の初回投与とは、本試験での BRV の初回投与を指し、先行試験での BRV の初回投与ではない。特記しない限り、BRV の既知の最終投与とは、すべての試験期間を通しての BRV の最終投与を指し、すなわち評価期間及び減量期間を通しての BRV の最終投与である。

項目	内容
統計解析方法（続き）	他に特定しない限り、安全性及び有効性のすべての評価項目について、ベースラインをコア試験のベースラインとした。 先行試験から移行した被験者では、特定のデータに関して特記しない限り、安全性及び有効性のすべての評価項目について、コア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）での治験薬の初回投与直前に得られた欠測ではない値をベースライン値とした。観察期間の発作回数は、コア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間の値とした。 直接登録被験者では、特記しない限り、本試験での BRV の初回投与直前に得られた欠測ではない値をベースライン値とした。発作回数については、BRV の初回投与前 8 週間に得られた発作回数を観察期間の値とした。直接登録被験者の観察期間の発作回数は、被験者自身による記録（患者日誌等）及び本試験のスクリーニング来院から登録来院までの患者日誌データとした。 本試験は非対照試験であり、全被験者が被験者ごとに最適に用量調整された BRV の投与を受けた。被験者は、試験デザインに従って治験薬を投与された。 N01379 試験から移行した被験者（N01379 試験グループ）、EP0083 試験から移行した被験者［EP0083 試験グループ（全被験者）］、及び直接登録被験者（直接登録グループ）に分けて解析した。EP0083 試験から移行した被験者については、EP0083 試験で無作為化された投与群別（EP0083 試験プラセボ群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ）に解析した。 本試験では、欠測データの取り扱いに特定の方法を適用しなかった。安全性及び有効性の変数は利用可能なデータで解析した。発作回数の算出では、欠測データのある日を除いた。 SS を対象に、すべての被験者特性を要約した。特記しない限り、コア試験で収集されたデータに基づき、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を要約した。 安全性： SS を対象にすべての安全性を解析した。 AE、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン、体重、12 誘導 ECG、身体所見及び神経学的検査で安全性を評価した。AE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し、試験前の AE 又は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のいずれかに分類した。試験前の AE を、本試験での BRV 初回投与日より前に発現した AE と定義した。TEAE を、本試験での BRV 初回投与日以降に発現した AE と定義した。発現日が一部不明の AE については、発現した年と月のみが特定され、BRV 初回投与日と同じ年と月であった場合、又は発現した年のみが特定され、BRV 初回投与日と同じ年であった場合は TEAE として分類した。試験前の AE については要約せず、被験者データの一覧を示した。特記しない限り、評価期間、減量期間及び後観察期間を通した全体の TEAE を要約した。TEAE について、すべての TEAE、高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬と関連ありと判断された SAE を要約した。 有効性： FAS を対象に、すべての有効性の結果を要約統計量のみで示した。評価期間のすべての有効性について、BRV 初回投与以降の評価期間の発作記録に基づき解析した。
治験責任医師	59 名
治験実施医療機関	59 医療機関（日本、中国）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 8 月～継続中（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

9.1.2　被験者の構成

9.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳（SS）を表 9.1-2 に示した。

直接登録被験者 38 例を含む 211 例がスクリーニングされ、207 例が試験に組み入れられた。4 例がスクリーニング脱落し、いずれも直接登録被験者であった。スクリーニング脱落の主な理由は不適格であった（EP0085 試験中間報告書 Table 1.1.1.1、Table 1.1.2）。データカットオフ日時点で、169 例（81.6%）が試験を継続中であった。試験を中止した被験者は 38 例（18.4%）であり、主な中止理由は効果不十分［11 例（5.3%）］、その他の理由［10 例（4.8%）］、及び同意撤回［9 例（4.3%）］であった。

日本人被験者は、直接登録被験者 38 例を含む 136 例がスクリーニングされ、132 例が試験に組み入れられた。4 例がスクリーニング脱落し、いずれも直接登録被験者であった。スクリーニング脱落の主な理由は不適格であった（EP0085 試験中間報告書 Table 1.1.1.2、Table 1.1.2）。データカットオフ日時点で、104 例（78.8%）が試験を継続中であった。試験を中止した被験者は 28 例（21.2%）であり、主な中止理由は効果不十分、同意撤回、及びその他の理由［各 7 例（5.3%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 1.1.4.2）。

表 9.1-2　被験者の内訳（SS）

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

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	6 (11.1)	20 (17.9)	26 (15.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	36 (17.4)

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

解析対象集団の内訳（スクリーニング解析対象集団）を表 9.1-3 に示した。

SS 及び FAS にそれぞれ 207 例が含まれた。

日本人被験者は、SS 及び FAS にそれぞれ 132 例が含まれた（EP0085 試験中間報告書 Table 1.1.3.2）。

表 9.1-3 解析対象集団の内訳（スクリーニング解析対象集団）

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=38 n (%)	All particip. N=211 n (%)
SS	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (89.5)	207 (98.1)
FAS	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (89.5)	207 (98.1)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; SS=Safety Set
Data source: Table 1.1.3.1

9.1.3 被験者背景

9.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 9.1-4 に示した。

全体の平均年齢は 36.7 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの被験者（198 例、95.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。全体の性別の割合（男性 48.3%、女性 51.7%）は同程度であり、グループ間でおおむね同様であった。全体の体重の平均値は 61.30kg、身長の平均値は 163.23cm、BMI の平均値は 22.926kg/m^2 であり、グループ間でおおむね同程度であった。

日本人被験者の平均年齢は 37.9 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（125 例、94.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。日本人被験者は、男性（58 例、43.9%）が女性（74 例、56.1%）よりも少なかった。日本人被験者の体重の平均値は 60.96kg、身長の平均値は 162.78cm、BMI の平均値は 22.940kg/m^2 であった（EP0085 試験中間報告書 Table 3.1.2）。

表 9.1-4　人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Age (years)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	34.5 (11.6)	35.8 (13.5)	35.4 (12.9)	40.7 (10.9)	42.2 (18.6)	36.7 (14.1)
	Median	34.5	33.0	33.0	42.0	41.5	34.0
	Min, max	17, 60	16, 78	16, 78	24, 57	17, 91	16, 91
Age category (years)							
<17	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
17 to <65		54 (100)	107 (95.5)	161 (97.0)	7 (100)	30 (88.2)	198 (95.7)
≥65		0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	4 (11.8)	8 (3.9)
Gender							
Male	n (%)	22 (40.7)	59 (52.7)	81 (48.8)	4 (57.1)	15 (44.1)	100 (48.3)
Female		32 (59.3)	53 (47.3)	85 (51.2)	3 (42.9)	19 (55.9)	107 (51.7)
Racial Group							
Asian	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Ethnicity subgroup							
Japan	n (%)	32 (59.3)	58 (51.8)	90 (54.2)	7 (100)	34 (100)	131 (63.3)
China		22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	0	0	75 (36.2)
Other		0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Weight (kg)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	60.55 (14.30)	61.41 (13.14)	61.13 (13.49)	69.71 (24.15)	60.41 (11.19)	61.30 (13.61)
	Median	56.50	58.95	58.00	59.00	60.00	58.50
	Min, max	40.1, 108.5	40.0, 100.0	40.0, 108.5	53.0, 121.0	41.5, 91.3	40.0, 121.0
Height (cm)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	162.20 (7.23)	164.14 (7.60)	163.51 (7.52)	167.89 (4.30)	160.88 (8.92)	163.23 (7.76)
	Median	162.10	163.00	162.95	165.90	160.90	162.90
	Min, max	145.0, 181.8	150.0, 185.0	145.0, 185.0	162.5, 173.5	141.7, 174.0	141.7, 185.0
BMI (kg/m^2)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	22.885 (4.457)	22.696 (4.094)	22.757 (4.203)	24.486 (7.293)	23.427 (4.526)	22.926 (4.373)
	Median	21.804	21.378	21.657	21.541	22.572	21.719
	Min, max	15.84, 37.99	15.63, 35.57	15.63, 37.99	19.62, 40.20	16.90, 35.21	15.63, 40.20
BMI category (kg/m^2)							
<18.5	n (%)	4 (7.4)	15 (13.4)	19 (11.4)	0	3 (8.8)	22 (10.6)
18.5 to <25		38 (70.4)	67 (59.8)	105 (63.3)	5 (71.4)	22 (64.7)	132 (63.8)
25 to <30		7 (13.0)	24 (21.4)	31 (18.7)	1 (14.3)	5 (14.7)	37 (17.9)
30 to <40		5 (9.3)	6 (5.4)	11 (6.6)	0	4 (11.8)	15 (7.2)
≥40		0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Data source: Table 3.1.1

9.1.3.2　疾患特性

てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（SS）を表 9.1-5 に示した。

全体で、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.16 年（0.2～64.6 年）で、発症年齢の平均値（範囲）は 19.50 歳（0.0～89.0 歳）であり、いずれもすべてのグループで同程度であった。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。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。全体で 84.1%が複雑部分発作、53.1%が二次性全般化発作、50.2%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約半数（104 例中 54 例）が運動徴候を呈していた。6 例（2.9%）に全般発作が認められ、内訳は強直発作［3 例（1.4%）］又は強直間代発作［4 例（1.9%）］であり、2 例（1.0%）に分類不能のてんかん発作が認められた。各発作型を有する被験者の割合にはグループ間でばらつき

が認められたが、一部のグループでは被験者数が少ないため、グループ間の差の解釈には注意が必要である。

日本人被験者で、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.12 年（0.2～64.6 年）であり、発症年齢の平均値（範囲）は 20.75 歳（0.0～89.0 歳）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（EP0085 試験中間報告書 Table 3.3.3.2）。本試験の選択基準に従い、すべての日本人被験者が部分発作を有していた。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められ、86.4%が複雑部分発作、56.8%が単純部分発作、51.5%が二次性全般化発作を有していた。単純部分発作を有していた被験者のうち約半数（75 例中 39 例）が運動徴候を呈していた。4 例（3.0%）に全般発作が認められ、内訳は強直発作［3 例（2.3%）］又は強直間代発作［2 例（1.5%）］であり、2 例（1.5%）に分類不能のてんかん発作が認められた（EP0085 試験中間報告書 Table 3.3.1.2）。

表 9.1-5　てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（SS）

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
History of status epilepticus	n (%)	0	0	0	0	0	0
Epilepsy duration (years) [a]	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	16.46 (12.29)	17.76 (13.61)	17.34 (13.17)	16.09 (13.15)	16.52 (13.14)	17.16 (13.10)
	Median	13.57	15.71	15.59	13.50	11.31	14.73
	Min, max	0.2, 50.6	0.2, 64.6	0.2, 64.6	2.8, 37.6	0.4, 46.2	0.2, 64.6
Age at time of first diagnosis (years)	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	18.08 (12.96)	18.04 (13.99)	18.06 (13.62)	21.32 (17.43)	26.13 (20.32)	19.50 (15.26)
	Median	16.46	14.41	15.33	19.78	19.21	15.92
	Min, max	0.1, 60.1	0.0, 59.8	0.0, 60.1	1.6, 51.1	3.5, 89.0	0.0, 89.0
Percent of life with epilepsy [b]	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	48.23 (29.96)	50.41 (31.20)	49.70 (30.73)	46.21 (34.62)	40.99 (26.95)	48.14 (30.30)
	Median	46.27	52.03	49.94	57.43	42.12	49.43
	min, max	0.5, 99.8	0.4, 100	0.4, 100	5.1, 96.0	1.7, 88.6	0.4, 100
Classification of epileptic syndrome							
Localization related	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Idiopathic		3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	2 (5.9)	7 (3.4)
Symptomatic		44 (81.5)	97 (86.6)	141 (84.9)	7 (100)	25 (73.5)	173 (83.6)
Cryptogenic		7 (13.0)	13 (11.6)	20 (12.0)	0	7 (20.6)	27 (13.0)
Generalized	n (%)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Idiopathic		0	0	0	0	0	0
Symptomatic		0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Cryptogenic or Symptomatic		0	0	0	0	0	0
Undetermined	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
With both generalized and focal seizures	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Without unequivocal generalized or focal features		0	0	0	0	0	0

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Epileptic seizure profile (type) [c]							
Partial-onset seizures (I)	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Simple partial (IA)		35 (64.8)	54 (48.2)	89 (53.6)	3 (42.9)	12 (35.3)	104 (50.2)
Motor symptoms (IA1)		20 (37.0)	27 (24.1)	47 (28.3)	3 (42.9)	4 (11.8)	54 (26.1)
Somatosensory or special sensory symptoms (IA2)		13 (24.1)	24 (21.4)	37 (22.3)	1 (14.3)	6 (17.6)	44 (21.3)
Autonomic symptoms (IA3)		8 (14.8)	10 (8.9)	18 (10.8)	1 (14.3)	2 (5.9)	21 (10.1)
Psychic symptoms (IA4)		3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	2 (5.9)	13 (6.3)
Complex partial (IB)	n (%)	47 (87.0)	92 (82.1)	139 (83.7)	5 (71.4)	30 (88.2)	174 (84.1)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	30 (55.6)	60 (53.6)	90 (54.2)	4 (57.1)	16 (47.1)	110 (53.1)
Generalized seizures (II)	n (%)	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
Absence (IIA)		0	0	0	0	0	0
Myoclonic (IIB)		0	0	0	0	0	0
Clonic (IIC)		0	0	0	0	0	0
Tonic (IID)		1 (1.9)	2 (1.8)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
Tonic-clonic (IIE)		1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	0	4 (1.9)
Atonic (IIF)		0	0	0	0	0	0
Unclassifiable (III)	n (%)	1 (1.9)	0	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Seizures, seizures syndromes, and history of seizures experienced at any time prior to core study entry were summarized. Core study was defined as the study where a study participant was first enrolled.
a From the date of first diagnosis of epilepsy to the date of informed consent of the core study.
b Percent of life with epilepsy was calculated as 100 times epilepsy duration relative to the first diagnosis and divided by the participant's age at informed consent of the core study.
c Participants may have been counted in >1 category.
Data source: Table 3.3.1.1, Table 3.3.2.1, Table 3.3.3.1

9.1.3.3　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（SS）を表 9.1-6 に示した。

本試験の選択基準に従い、組入れ時にすべての被験者が AED を併用していた。全体で多く併用された AED は、カルバマゼピン［69 例（33.3%）］、ラモトリギン及びバルプロ酸［各 58 例（28.0%）］であった。一部を除き、AED を併用していた被験者の割合は、すべてのグループでおおむね同程度であった。N01379 試験グループでは、カルバマゼピンを併用していた被験者の割合が高かったが（85.7%）、N01379 試験から移行した被験者数が少なかったためと考えられた。また、直接登録グループでは、他のグループと比較して、ラコサミド（55.9%）、ペランパネル（47.1%）、及びレベチラセタム（LEV）（35.3%）を併用していた被験者の割合が高かった。直接登録被験者のみ、組入れ時に LEV の併用が可能であった（EP0085 試験中間報告書 3.5.3.2 項）。

日本人被験者で組入れ時に多く併用された AED は、カルバマゼピン［50 例（37.9%）］、ラコサミド［48 例（36.4%）］、及びラモトリギン［40 例（30.3%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 3.5.3.2）。

表 9.1-6 組入れ時に全体で 2%以上の被験者に投与された AED（SS）

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

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EV=Entry Visit; particip.=participants; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary

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

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

Data source: Table 3.5.3.1

9.1.4 安全性

9.1.4.1 曝露状況

BRV の曝露状況（SS）を表 9.1-7 に示した。

全体の BRV の投与日数の平均値は 536.6 日であり、総曝露期間は 304.1 人年であった。コア試験と本試験の試験デザインが異なることから予想されたとおり、BRV の投与日数の平均値は直接登録グループで最も低く（236.0 日）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（541.9 日）、EP0083 試験プラセボ群グループ（613.0 日）であり、N01379 試験グループで最も高かった（1321.4 日）。ほぼすべての被験者（96.1%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 77.3%、12 ヵ月以上受けた被験者は約半数（44.0%）であった。

全体の BRV の 1 日投与量の平均値は 145.04mg であり、最頻投与量の平均値は 153.86mg/日であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［99 例（47.8%）］であり、次いで 100mg/日［68 例（32.9%）］、150mg/日［33 例（15.9%）］、50mg/日［5 例（2.4%）］、及び 20mg/日［2 例（1.0%）］であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった BRV の最頻投与量は 100mg/日であり、次いで 200mg/日であったが、先行試験から移行したグループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日で、次に 100mg/日であった（EP0085 試験中間報告書 Table 4.3.1）。

日本人被験者の BRV の投与日数の平均値は 703.1 日であり、総曝露期間は 254.1 人年であった（EP0085 試験中間報告書 Table 4.1.2）。ほぼすべての被験者（96.2%）が BRV の投与を 3 ヵ月以上受け、6 ヵ月以上受けた被験者は 84.8%、12 ヵ月以上受けた被験者は過半数（62.1%）であった（EP0085 試験中間報告書 Table 4.2.2）。

日本人被験者の BRV の 1 日投与量の平均値は 144.87mg であり、最頻投与量の平均値は 152.27mg/日であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［64 例（48.5%）］であり、次いで 100mg/日［43 例（32.6%）］、150mg/日［18 例（13.6%）］、50mg/日［5 例（3.8%）］、及び 20mg/日［2 例（1.5%）］であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった BRV の最頻投与量は 100mg/日であり、次いで 200mg/日であったが、先行試験から移行したグループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日で、次に 100mg/日（EP0083 試験 BRV 群全体グループでは 150mg/日も同じ割合）であった（EP0085 試験中間報告書 Table 4.3.2）。

表 9.1-7　BRV の曝露状況（SS）

	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
BRV duration (days)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	613.0 (486.6)	541.9 (449.2)	565.0 (461.4)	1321.4 (702.3)	236.0 (110.2)	536.6 (472.6)
	Min, max	162, 1765	29, 1716	29, 1765	232, 1877	5, 428	5, 1877
Total BRV duration	Participant-years	90.6	166.2	256.8	25.3	22.0	304.1
Number of participants exposed to BRV by duration of exposure							
≥3 months	n (%)	54 (100)	108 (96.4)	NC	7 (100)	30 (88.2)	199 (96.1)
≥6 months		46 (85.2)	86 (76.8)	NC	7 (100)	21 (61.8)	160 (77.3)
≥12 months		28 (51.9)	53 (47.3)	NC	6 (85.7)	4 (11.8)	91 (44.0)
≥18 months		21 (38.9)	39 (34.8)	NC	6 (85.7)	NA	66 (31.9)
≥24 months		19 (35.2)	34 (30.4)	NC	5 (71.4)	NA	58 (28.0)
≥36 months		12 (22.2)	17 (15.2)	NC	4 (57.1)	NA	33 (15.9)
≥48 months		6 (11.1)	8 (7.1)	NC	4 (57.1)	NA	18 (8.7)
≥60 months		NA	NA	NC	4 (57.1)	NA	4 (1.9)

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NC=not calculated; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Total BRV duration in participant-years was defined as the total BRV exposure in days divided by 365.25.
Note: Percentages for BRV overall were based on the SS.
Data source: Table 4.1.1, Table 4.2.1

9.1.4.2　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。

9.1.4.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 9.1-8 に示した。

全体の TEAE の発現割合は 79.2%であった。SAE の発現割合は 11.6%であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.4%、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 5.8%であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 28.0%であり、そのうち SAE が 5 例（2.4%）に

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

日本人被験者の TEAE の発現割合は 87.9%であった。SAE の発現割合は 14.4%であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 6.8%であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%であり、そのうち SAE が 3 例（2.3%）に認められた。重症度が高度の TEAE の発現割合は 3.8%であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.1.2）。

表 9.1-8　TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAEs	40 (74.1) [348]	89 (79.5) [508]	129 (77.7) [856]	6 (85.7) [51]	29 (85.3) [93]	164 (79.2) [1000]
Serious TEAEs	3 (5.6) [6]	16 (14.3) [23]	19 (11.4) [29]	4 (57.1) [4]	1 (2.9) [1]	24 (11.6) [34]
BRV-related serious TEAEs	1 (1.9) [3]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [7]	0	0	5 (2.4) [7]
Discontinuations due to TEAEs	0	4 (3.6) [5]	4 (2.4) [5]	0	3 (8.8) [7]	7 (3.4) [12]
Permanent discontinuation of BRV due to TEAEs	0	4 (3.6) [5]	4 (2.4) [5]	0	3 (8.8) [7]	7 (3.4) [12]
TEAEs requiring dose change	4 (7.4) [10]	6 (5.4) [8]	10 (6.0) [18]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [3]	12 (5.8) [22]
BRV-related TEAEs	18 (33.3) [41]	29 (25.9) [45]	47 (28.3) [86]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [19]	58 (28.0) [106]
Severe TEAEs	1 (1.9) [1]	5 (4.5) [5]	6 (3.6) [6]	0	0	6 (2.9) [6]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE in that category.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: “All deaths” was based on all participants screened (for direct enrollers) and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 6.1.1

9.1.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS）を表 9.1-9 に示した。

全体で多くみられた TEAE は、鼻咽頭炎［32 例（15.5%）］、発熱［30 例（14.5%）］、浮動性めまい及び傾眠［各 26 例（12.6%）］であった。

日本人被験者で多くみられた TEAE は、発熱及び鼻咽頭炎［各 28 例（21.2%）］、傾眠［26 例（19.7%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.3.2）。

表 9.1-9　全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAE above 5% threshold	33 (61.1) [154]	64 (57.1) [215]	97 (58.4) [369]	4 (57.1) [22]	17 (50.0) [27]	118 (57.0) [418]
胃腸障害						
悪心	3 (5.6) [5]	11 (9.8) [12]	14 (8.4) [17]	0	0	14 (6.8) [17]
下痢	3 (5.6) [4]	9 (8.0) [12]	12 (7.2) [16]	0	1 (2.9) [1]	13 (6.3) [17]
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	9 (16.7) [13]	16 (14.3) [32]	25 (15.1) [45]	1 (14.3) [2]	4 (11.8) [5]	30 (14.5) [52]
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	13 (24.1) [73]	16 (14.3) [48]	29 (17.5) [121]	2 (28.6) [5]	1 (2.9) [1]	32 (15.5) [127]
コロナウイルス感染	5 (9.3) [5]	12 (10.7) [12]	17 (10.2) [17]	0	2 (5.9) [2]	19 (9.2) [19]
上気道感染	1 (1.9) [1]	14 (12.5) [18]	15 (9.0) [19]	0	1 (2.9) [1]	16 (7.7) [20]
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	5 (9.3) [6]	7 (6.3) [11]	12 (7.2) [17]	2 (28.6) [8]	1 (2.9) [1]	15 (7.2) [26]
神経系障害						
浮動性めまい	9 (16.7) [11]	11 (9.8) [15]	20 (12.0) [26]	3 (42.9) [4]	3 (8.8) [3]	26 (12.6) [33]
傾眠	12 (22.2) [14]	7 (6.3) [12]	19 (11.4) [26]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [6]	26 (12.6) [34]
頭痛	8 (14.8) [10]	13 (11.6) [15]	21 (12.7) [25]	0	1 (2.9) [2]	22 (10.6) [27]
精神障害						
不眠症	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	13 (6.3) [14]
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	2 (3.7) [2]	10 (8.9) [16]	12 (7.2) [18]	0	2 (5.9) [2]	14 (6.8) [20]
咳嗽	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	0	1 (2.9) [1]	11 (5.3) [12]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only TEAEs occurring above the reporting threshold of 5% of participants in the "All participants" group are included in this summary.
Data source: Table 6.2.3.1

9.1.4.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかのグループで 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 9.1-10 に示した。

全体で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 28.0%（58 例）であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［19 例（9.2%）］、浮動性めまい［9 例（4.3%）］、及び易刺激性［5 例（2.4%）］であった。

日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%（40 例）であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［19 例（14.4%）］、浮動性めまい［6 例（4.5%）］、及び易刺激性［5 例（3.8%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.6.2）。

表 9.1-10　いずれかのグループで 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	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any BRV-related TEAE	18 (33.3) [41]	29 (25.9) [45]	47 (28.3) [86]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [19]	58 (28.0) [106]
胃腸障害	4 (7.4) [5]	3 (2.7) [4]	7 (4.2) [9]	0	3 (8.8) [3]	10 (4.8) [12]
悪心	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
口内炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
嘔吐	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
下痢	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6) [3]	4 (3.6) [5]	7 (4.2) [8]	0	1 (2.9) [1]	8 (3.9) [9]
歩行障害	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [2]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
臨床検査	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	0	2 (5.9) [2]	4 (1.9) [4]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.9) [2]	2 (1.0) [2]
代謝および栄養障害	3 (5.6) [4]	1 (0.9) [1]	4 (2.4) [5]	0	1 (2.9) [1]	5 (2.4) [6]
食欲減退	3 (5.6) [4]	0	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
神経系障害	11 (20.4) [20]	14 (12.5) [18]	25 (15.1) [38]	0	6 (17.6) [7]	31 (15.0) [45]
浮動性めまい	5 (9.3) [5]	3 (2.7) [5]	8 (4.8) [10]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [11]
傾眠	10 (18.5) [12]	4 (3.6) [5]	14 (8.4) [17]	0	5 (14.7) [6]	19 (9.2) [23]
頭痛	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
痙攣発作	1 (1.9) [1]	3 (2.7) [3]	4 (2.4) [4]	0	0	4 (1.9) [4]
精神障害	2 (3.7) [4]	3 (2.7) [4]	5 (3.0) [8]	0	4 (11.8) [4]	9 (4.3) [12]
易刺激性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	4 (11.8) [4]	5 (2.4) [5]
腎および尿路障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
腎機能障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	1 (14.3) [1]	0	3 (1.4) [3]
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of "related" or those with missing responses.
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: If a participant reported the same event with different relationship assessments, the participant was counted under both related and not related.
Data source: Table 6.2.6.1

9.1.4.2.4　重症度別の有害事象

全体の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度［113 例（54.6%）］又は中等度［45 例（21.7%）］であった。高度の TEAE は 6 例（2.9%）に認められ、内訳は脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、自殺企図、及び身体疾患による精神障害が各 1 例（0.5%）であった。高度の TEAE はそれぞれ別の被験者に認められ、いずれも重篤であった。治験薬と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師の判断で試験が中止された。高度の自殺企図は、治験依頼者の判断で治験薬の投与中止に至り、試験が中止された（社内資料）。その他に、治験薬の投与中止又は試験中止に至った高度の TEAE は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.5.1、Listing 5.2～5.4）。

日本人被験者の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度［75 例（56.8%）］又は中等度［36 例（27.3%）］であった。高度の TEAE は 5 例（3.8%）に認められ、内訳は脳手術、脳梗塞、細菌性

胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、及び自殺企図が各 1 例（0.8%）であった。高度の TEAE はそれぞれ別の被験者に認められ、いずれも重篤であった。治験薬と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師の判断で試験が中止された。高度の自殺企図は、治験依頼者の判断で治験薬の投与中止に至り、試験が中止された（社内資料）。その他に、治験薬の投与中止又は試験中止に至った高度の TEAE は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.5.2、Listing 5.2～5.4）。

9.1.4.2.5 死亡

死亡は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.4.4.1、Table 6.4.4.2）。

9.1.4.2.6 重篤な有害事象

すべての SAE（SS）を表 9.1-11 に示した。SAE の詳細を 9.1.7 項に示した。

全体で、SAE の発現割合は 11.6%（24 例）であった。SAE の発現割合は、N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（14.3%）、EP0083 試験プラセボ群グループ（5.6%）であり、直接登録グループ（2.9%）で最も低かった。多くみられた SAE は、脳手術［3 例（1.4%）］及び自殺企図［2 例（1.0%）］であり、その他に 2 例以上に認められた SAE はなかった。治験薬と関連ありと判断された SAE は 5 例（2.4%）に 7 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例（同一被験者）、脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、及び偶発的過量投与が各 1 例であった。その他に脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、及び偶発的過量投与が認められた被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.4.3.1、Listing 5.2、Listing 5.3）。

日本人被験者で、SAE の発現割合は 14.4%（19 例）であった。SAE の発現割合は、N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（18.6%）、EP0083 試験プラセボ群グループ（9.4%）であり、直接登録グループ（2.9%）で最も低かった。多くみられた SAE は、脳手術［3 例（2.3%）］及び自殺企図［2 例（1.5%）］であり、その他に 2 例以上に認められた SAE はなかった。治験薬と関連ありと判断された SAE は 3 例（2.3%）に 5 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例（同一被験者）、脳梗塞及び胆嚢ポリープが各 1 例であった。その他に脳梗塞及び胆嚢ポリープが認められた被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.4.1.2、Table 6.4.3.2、Listing 5.2、Listing 5.3）。

ほとんどの SAE の重症度が中等度であり、治験薬の投与中断及び投与中止、又は試験中止には至らず、転帰は消失又は軽快であった（EP0085 試験中間報告書 Listing 5.3）。

表 9.1-11 すべての SAE（SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any serious TEAE	3 (5.6) [6]	16 (14.3) [23]	19 (11.4) [29]	4 (57.1) [4]	1 (2.9) [1]	24 (11.6) [34]
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
眼障害	0	2 (1.8) [4]	2 (1.2) [4]	0	0	2 (1.0) [4]
白内障	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
胃腸障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嘔吐	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻咽頭炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (2.7) [4]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
偶発的過量投与	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳振盪	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
骨嚢腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	2 (3.7) [4]	5 (4.5) [5]	7 (4.2) [9]	0	0	7 (3.4) [9]
運動失調	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳梗塞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
浮動性めまい	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
てんかん	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭痛	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
パーキンソニズム	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痙攣発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
群発発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精神障害	0	3 (2.7) [4]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
自殺企図	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
身体疾患による精神障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
自殺念慮	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	3 (42.9) [3]	0	5 (2.4) [5]
脳手術	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (28.6) [2]	0	3 (1.4) [3]
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of participants reporting ≥1 serious TEAE within SOC/PT.

Note: #=number of individual occurrences of the serious TEAE.

Data source: Table 6.4.1.1

9.1.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

全体で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった［3.4%（7 例）］。多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣発作、傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.0%）］であり、その他に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.3.1.1）。

日本人被験者で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）であった。多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.5%）］であり、その他に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.3.1.2）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は消失又は軽快であった（EP0085 試験中間報告書 Listing 5.4）。

9.1.4.2.8 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（EP0085 試験中間報告書 Table 6.5.1.1）。

9.1.4.2.9 その他の安全性評価項目

9.1.4.2.9.1 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、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.1.1）。

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低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、好中球数［23 例（11.2%）］及び白血球数［21 例（10.2%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.2.1.1）。

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、器官別大分類（SOC）の「血液およびリンパ系障害」に該当する TEAE の白血球減少症が 2 例、鉄欠乏性貧血が 1 例に認められた。いずれの TEAE も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は消失であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 7.3.1.1、Listing 5.2、Listing 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、グループ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かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、好中球数［19 例（14.4%）］、白血球数［18 例（13.6%）］、好酸球／白血球分画［9 例（6.8%）］、及び赤血球数［8 例（6.1%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.1.2、Table 7.2.1.2）。

（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、グループ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（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.2.1、Table 7.4）。

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かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、クレアチニンクリアランス［24 例（11.7%）］及びトリグリセリド［16 例（7.8%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.2.2.1）。腎機能障害の TEAE が認められた 2 例中 1 例に、臨床的に重要と考えられるクレアチニンクリアランス低値が認められた（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 7.3.2.1、Listing 5.2、Listing 6.2）。

臨床的に重要と考えられるγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値（255U/L 超）を伴う、SOC の「臨床検査」に該当する TEAE の肝機能検査異常が 1 例に認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 7.3.2.1、Listing 5.2、Listing 6.2）。

臨床的に重要と考えられるγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値（255U/L 超）を伴う、SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する TEAE の限局性結節性過形成が 1 例に認められた。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、治験薬の投与中止に至らず、転帰は未消失であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 7.3.2.1、Listing 5.2、Listing 6.2）。

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、グループ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かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、クレアチニンクリアランス［18 例（13.6%）］、トリグリセリド［11 例（8.3%）］、及びナトリウム［8 例（6.1%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.2.2、Table 7.2.2.2）。

（3） 尿検査

尿検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.3.1）。

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かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目はヘモグロビン［24 例（12.1%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.2.3.1）。

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、グループ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かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目はヘモグロビン［18 例（14.4%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 7.1.3.2、Table 7.2.3.2）。

9.1.4.2.9.2 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、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.1.1.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧及び脈拍数）の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、体重［40 例（19.3%）］及び拡張期血圧［11 例（5.3%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.1.2.1）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値を伴う TEAE が 4 例に認められ、内訳は高血圧及び体重減少が各 2 例であった。体重減少はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった。高血圧はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。2 件中 1 件の高血圧は治験薬と関連ありと判断され、転帰が未消失であり、他の 1 件は治験薬と関連なしと判断され、転帰が消失であった（EP0085 試験中間報告書 Table 6.2.1.1、Listing 5.2、Listing 6.4）。

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、グループ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（収縮期血圧及び脈拍数）の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、体重［34 例（25.8%）］及び拡張期血圧［11 例（8.3%）］であった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.1.1.2、Table 8.1.2.2）。

9.1.4.2.9.3 12 誘導心電図

ECG のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.2.1.1）。

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少なかった。臨床的に重要と判断された ECG 所見が認められた被験者は以下の 3 例であった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.2.3.1、Table 8.2.4、Listing 5.2）。

- 左胸部誘導の低電位及び不整脈を伴う洞性徐脈の ECG 異常所見がみられた 1 例に、徐脈性不整脈の TEAE が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった。
- 洞性不整脈の ECG 異常所見がみられた 1 例では、TEAE としても洞性不整脈が報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった。
- 洞性徐脈の ECG 異常所見がみられた 1 例では、TEAE としても洞性徐脈が報告された。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、治験薬の投与中止には至らず、転帰は消失であった。

日本人被験者では、ECG のベースラインからの変化に、グループ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少なく、いずれの変化も臨床的に重要と判断されなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 8.2.1.2、Table 8.2.3.2）。

9.1.4.2.9.4 身体所見及び神経学的検査

評価期間に、臨床的に重要と判断された身体所見の異常が認められた被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Listing 6.7）。

臨床的に重要と判断された神経学的検査の異常所見（筋力、急速交互運動、振戦）を伴う、SOC の「神経系障害」に該当する TEAE（振戦が 2 件、不全片麻痺が 1 件）が 1 例（同一被験者）に認められた。臨床的に重要と判断された神経学的検査の異常所見（ロンベルグ徴候）を伴う、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する TEAE（歩行障害）が 1 例に認められた（EP0085 試験中間報告書 Listing 5.2、Listing 6.8）。

9.1.4.2.9.5 自殺評価

全体で、自傷念慮、自殺念慮、又は自殺企図の TEAE が 8 例に認められ、このうち 5 例はいずれかの評価時点でコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮又は自殺行為に関して肯定的に回答した。これらの TEAE のうち 1 件（自傷念慮）は、重症度が軽度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず（減量された）、転帰は消失であった。自殺念慮及び自殺企図の TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は消失であった。その後、自殺企図の TEAE が認められた 2 例が試験を中止し、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱及びその他の理由（治験依頼者の判断）が各 1 例であった（EP0085 試験中間報告書 Listing 5.2、Listing 6.9）。

9.1.5 有効性

本中間報告では、試験を継続中のすべての被験者が BRV の投与を少なくとも 24 週間受けた（Visit 5 に達した）後の有効性の結果を示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

観察期間の部分発作回数は、直接登録被験者と先行試験から移行した被験者では異なる。直接登録被験者では、本試験と並行して被験者登録を行っていた先行試験（EP0083 試験）との適格性基準の重複を避けて本試験の目的である安全性データを収集した。そのため、直接登録被験者の観察期間の部分発作回数は少なく、BRV の有効性評価には有益でないと考えられるが、比較及び透明性を目的としてすべてのグループの有効性データを示した。

N01379 試験から移行した被験者は 7 例であり、有効性の結果の解釈には注意が必要である。また、直接登録被験者も、6 ヵ月以降は評価可能な被験者数が減少するため、有効性の結果の解釈に注意が必要である。

9.1.5.1 28 日あたりの部分発作回数

観察期間及び評価期間、並びに 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数（FAS）を表 9.1-12 に示した。

全体で、先行試験から移行したグループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間と比較して減少した。直接登録グループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間からおおむね維持された。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値（2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

日本人被験者でも全体と同様の結果が認められた（EP0085 試験中間報告書 Table 5.1.1.2）。

表 9.1-12 観察期間及び評価期間、並びに 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数（FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Baseline Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.09 (198.83)	34.67 (165.91)	28.61 (26.82)	2.06 (0.94)	29.11 (149.04)
	Median	9.67	9.98	9.98	25.00	2.00	7.59
	Min, max	4.0, 341.0	3.8, 2107.0	3.8, 2107.0	4.3, 82.5	0.5, 3.5	0.5, 2107.0
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	14.24 (40.55)	14.20 (21.21)	14.21 (28.83)	25.89 (51.74)	6.41 (22.44)	13.32 (28.95)
	Median	4.65	5.41	4.93	5.64	2.24	4.28
	Min, max	0, 284.1	0, 122.2	0, 284.1	0, 142.3	0, 132.7	0, 284.1
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	15.05 (39.02)	15.07 (23.03)	15.06 (29.29)	24.31 (50.15)	7.16 (25.31)	14.19 (29.66)
	Median	5.29	4.98	4.98	6.22	1.87	4.36
	Min, max	0, 257.6	0, 120.4	0, 257.6	0, 137.5	0, 140.6	0, 257.6
Months 4 to 6	n	42	79	121	7	20	148
	Mean (SD)	18.62 (47.14)	13.68 (18.69)	15.39 (31.49)	24.44 (54.14)	2.46 (2.56)	14.07 (30.90)
	Median	4.98	5.91	4.98	3.11	1.87	4.04
	Min, max	0, 286.5	0, 84.3	0, 286.5	0, 146.8	0, 8.7	0, 286.5
Months 7 to 9	n	32	63	95	6	10	111
	Mean (SD)	21.03 (56.67)	16.39 (21.21)	17.95 (36.89)	4.67 (6.12)	3.64 (2.74)	15.95 (34.49)
	Median	5.29	7.16	6.84	2.80	3.27	5.29
	Min, max	0, 315.8	0, 86.2	0, 315.8	0, 16.2	0, 9.0	0, 315.8
Months 10 to 12	n	28	51	79	6	4	89
	Mean (SD)	21.56 (58.33)	18.17 (25.37)	19.37 (39.91)	7.60 (8.48)	2.49 (1.95)	17.82 (37.90)
	Median	4.51	7.78	5.60	4.67	2.64	4.98
	Min, max	0.3, 304.6	0, 121.3	0, 304.6	0, 19.2	0, 4.7	0, 304.6

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.1.1.1

9.1.5.2 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）を表 9.1-13 に示した。

全体で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、EP0083 試験プラセボ群グループが 57.9%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 37.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 45.8%、及び N01379 試験グループが 67.0%であった。観察期間からの減少率は、いずれのグループでも 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。直接登録グループでは、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は−19.0%（すなわち 19.0%の増加）であった。直接登録グループでは、部分発作回数の観察

期間からの減少率（中央値）にばらつきが認められ、観察期間の部分発作回数の中央値が低かったことから結果の解釈に注意が必要である。

日本人被験者で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、EP0083 試験プラセボ群グループが 45.0%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 27.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 32.7%、及び N01379 試験グループが 67.0%であった。観察期間からの減少率は、いずれのグループでも 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。直接登録グループでは、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は−19.0%（すなわち 19.0%の増加）であり、10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたってばらつきが認められた（EP0085 試験中間報告書 Table 5.2.2）。

表 9.1-13 評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）

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

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.2.1

9.1.5.3 部分発作回数の 50%レスポンダーレート

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 9.1-14 に示した。

全体で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、EP0083 試験プラセボ群グループが 55.6%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 40.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 45.2%、N01379 試験グループが 57.1%、及び直接登録グループが 29.4%であった。いずれのグループでも、50%レスポンダーレートは、10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。

日本人被験者で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、EP0083 試験プラセボ群グループが 43.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 32.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 36.3%、N01379 試験グループが 57.1%、及び直接登録グループが 29.4%であった。いずれのグループでも、50%レスポンダーレートは、10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された（EP0085 試験中間報告書 Table 5.3.2）。

表 9.1-14 評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）

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

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: A 50% responder (n) was defined as a participant with a ≥50% reduction in seizure frequency from the Baseline Period over the post-Baseline period.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Note: Percentages were based on the number of participants who performed the seizure assessment at each time point.
Data source: Table 5.3.1

9.1.5.4 部分発作の発作消失被験者の割合

評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.1-15 に示した。

全体で、評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 4.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 13.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 15.0%であった。部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.1%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループで部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

日本人被験者で、評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.1%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 9.9%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 15.0%であり、EP0083 試験プラセボ群グループで部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 9.9%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及

び直接登録グループで部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 5.4.2）。

表 9.1-15　評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Number of participants exposed to BRV for ≥6 months	42	79	121	7	20	148
Participants with continuous POS freedom for ≥6 months	2 (4.8)	11 (13.9)	13 (10.7)	2 (28.6)	3 (15.0)	18 (12.2)
Number of participants exposed to BRV for ≥12 months	28	51	79	6	4	89
Participants with continuous POS freedom for ≥12 months	0	8 (15.7)	8 (10.1)	2 (33.3)	0	10 (11.2)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; POS=partial onset seizure
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: The percentages were based on the number of participants exposed to BRV for at least the specific time interval.
Data source: Table 5.4.1

9.1.5.5　28 日あたりの発作回数（すべての発作型）

観察期間及び評価期間、並びに 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの発作回数（FAS）を表 9.1-16 に示した。

全体で、先行試験から移行したグループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりのすべての発作回数の中央値が観察期間と比較して減少した。直接登録グループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりのすべての発作回数の中央値が観察期間からおおむね維持された。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値（2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

日本人被験者でも全体と同様の結果が認められた（EP0085 試験中間報告書 Table 5.1.2.2）。

表 9.1-16　観察期間及び評価期間、並びに 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの発作回数（FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Baseline Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.11 (198.83)	34.68 (165.90)	28.61 (26.82)	2.07 (0.91)	29.12 (149.04)
	Median	9.67	10.16	10.00	25.00	2.00	7.59
	Min, max	4.0, 341.0	3.8, 2107.0	3.8, 2107.0	4.3, 82.5	0.5, 3.5	0.5, 2107.0
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	14.24 (40.55)	14.21 (21.21)	14.22 (28.82)	25.89 (51.74)	6.42 (22.44)	13.34 (28.95)
	Median	4.65	5.41	4.93	5.64	2.24	4.28
	Min, max	0, 284.1	0, 122.2	0, 284.1	0, 142.3	0, 132.7	0, 284.1

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	15.05 (39.02)	15.08 (23.03)	15.07 (29.29)	24.31 (50.15)	7.19 (25.30)	14.20 (29.65)
	Median	5.29	4.98	4.98	6.22	2.02	4.36
	Min, max	0, 257.6	0, 120.4	0, 257.6	0, 137.5	0, 140.6	0, 257.6
Months 4 to 6	n	42	79	121	7	20	148
	Mean (SD)	18.62 (47.14)	13.69 (18.68)	15.40 (31.49)	24.44 (54.14)	2.46 (2.56)	14.08 (30.90)
	Median	4.98	5.91	4.98	3.11	1.87	4.04
	Min, max	0, 286.5	0, 84.3	0, 286.5	0, 146.8	0, 8.7	0, 286.5
Months 7 to 9	n	32	63	95	6	10	111
	Mean (SD)	21.03 (56.67)	16.44 (21.18)	17.98 (36.87)	4.67 (6.12)	3.64 (2.74)	15.97 (34.48)
	Median	5.29	7.16	6.84	2.80	3.27	5.29
	Min, max	0, 315.8	0, 86.2	0, 315.8	0, 16.2	0, 9.0	0, 315.8
Months 10 to 12	n	28	51	79	6	4	89
	Mean (SD)	21.56 (58.33)	18.18 (25.36)	19.38 (39.91)	7.60 (8.48)	2.49 (1.95)	17.82 (37.89)
	Median	4.51	7.78	5.60	4.67	2.64	4.98
	Min, max	0.3, 304.6	0, 121.3	0, 304.6	0, 19.2	0, 4.7	0, 304.6

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.1.2.1

9.1.5.6 発作消失被験者の割合（すべての発作型）

評価期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.1-17 に示した。

全体で、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 4.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 13.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 10.0%であった。すべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.1%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループですべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

日本人被験者で、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.1%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 9.9%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 10.0%であり、EP0083 試験プラセボ群グループですべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。すべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 9.9%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループですべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 5.5.2）。

表 9.1-17 評価期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Number of participants exposed to BRV for ≥6 months	42	79	121	7	20	148
Participants with continuous all-type seizure freedom for ≥6 months	2 (4.8)	11 (13.9)	13 (10.7)	2 (28.6)	2 (10.0)	17 (11.5)
Number of participants exposed to BRV for ≥12 months	28	51	79	6	4	89
Participants with continuous all-type seizure freedom for ≥12 months	0	8 (15.7)	8 (10.1)	2 (33.3)	0	10 (11.2)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days).For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: The percentages were based on the number of participants exposed to BRV for at least the specific time interval.
Data source: Table 5.5.1

9.1.5.7 評価期間全体の発作消失被験者の割合

評価期間全体の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.1-18 に示した。

全体で、評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 3.7%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 7.1%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 6.0%、N01379 試験グループが 14.3%、及び直接登録グループが 5.9%であった。すべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。

日本人被験者で、評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 6.8%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 4.4%、N01379 試験グループが 14.3%、及び直接登録グループが 5.9%であった。すべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。EP0083 試験プラセボ群グループで部分発作及びすべての発作型の発作消失期間を評価期間中継続した被験者はいなかった（EP0085 試験中間報告書 Table 5.6.2）。

表 9.1-18 評価期間全体の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Participants with POS freedom during the Evaluation Period	2 (3.7)	8 (7.1)	10 (6.0)	1 (14.3)	2 (5.9)	13 (6.3)
Participants with all-type seizure freedom during the Evaluation Period	2 (3.7)	8 (7.1)	10 (6.0)	1 (14.3)	2 (5.9)	13 (6.3)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; POS=partial onset seizure
Note: For the ongoing participants, the seizure-freedom was assessed until the last visit date on the seizure count form on or prior to the data cutoff.
Data source: Table 5.6.1

9.1.6 結論

- 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 50～200mg/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。
- 多くみられた TEAE は、これまでの BRV の試験と同様であった。多くみられた TEAE は、鼻咽頭炎、発熱、浮動性めまい及び傾眠であった。
- 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。
- 部分発作及びすべての発作型の発作回数及び発作消失に関する有効性の結果から、BRV の有効性は、本試験での BRV の初回投与から 6 ヵ月以上持続することが示された。
- 日本人被験者では、BRV の安全性及び有効性の結果において、全体と同様の傾向が認められた。

9.1.7　重篤な有害事象の詳細

9.1.7.1　EP0083 試験プラセボ群グループ

9.1.7.1.1　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019022305（2023 年 3 月 8 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 [b]
SAE	浮動性めまい	浮動性めまい	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	頭痛	頭痛	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	嘔吐	嘔吐	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
b The action taken with study drug is with respect to BRV oral dose in EP0085
Data source(s): EP0118 Listing 2.10, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 5[redacted].75kg のアジア人女性であった。BMI は 21.75kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年 9 月～）、血管腫（19[redacted] 年～）、ガンマナイフ（19[redacted] 年 8 月）、病巣切除術（20[redacted] 年 12 月及び 20[redacted] 年 6 月）、視野欠損（20[redacted] 年 12 月～）、卵巣癌（20[redacted] 年）、子宮摘出（20[redacted] 年）、卵巣摘除（20[redacted] 年）、足部白癬（20[redacted] 年～）、及び頭痛（20[redacted] 年 3 月～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted].9 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の発現時の併用薬は、loxoprofen（年月日不明～20[redacted] 年 1 月 31 日）、lacosamide（20[redacted] 年 6 月 16 日～）、及び perampanel（20[redacted] 年 6 月 28 日～）であった。

20[redacted] 年 9 月 4 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted] 年 10 月 30 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 2 月 5 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted] 年 1 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 2 月 5 日、被験者は BRV 50mg/日（経口）の初回投与を受けた。

その後、20[redacted] 年 5 月 8 日から 翌 年 5 月 19 日まで本試験で BRV 200mg/日（経口）の投与を受けた。

翌 年 5 月 19 日、被験者は EP0118 試験に参加するために来院した。同日、被験者は EP0118 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人患者を対象に、BRV の経口投与の代わりとして BRV を静脈内（IV）投与した時の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検試験］に組み入れられた。翌 年 5 月 20 日、BRV 注射用 100mg 1 日 2 回の IV 投与が開始された。

翌 年 5 月 20 日［本試験の BRV（経口）投与開始 470 日目、EP0118 試験の BRV 100mg（朝分）の IV 投与後］、SAE である浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐が発現した。

翌 年 5 月 20 日、朝の BRV 100mg IV 投与後、被験者に頭部ふらつき感、悪心、及び頭痛が発現した。夜の BRV 100mg IV 投与前にこれらの症状は改善した。翌 年 5 月 21 日、朝の診察中にこれらの症状の持続がみられ、食事摂取及び水分摂取が不十分であったため、glucose、sodium chloride、potassium chloride、calcium chloride hydrate、及び sodium acetate hydrate による輸液が行われた。その日の夜間に悪心は認められなかった。同日（翌 年 5 月 21 日）、被験者は EP0085 試験に戻り、BRV 200mg/日の服用を再開した。翌 年 5 月 22 日、食事摂取が不十分であったため輸液療法を継続した。翌 年 5 月 23 日、輸液療法を終了したものの食事摂取量は安定せず、食後の悪心は持続し、頭痛の改善は部分的であった。翌 年 5 月 24 日、悪心及び頭部ふらつき感は持続していたが、頭痛は改善した。翌 年 5 月 27 日、頭痛、嘔気、及び頭部ふらつき感の症状はなくなり、被験者の状態は改善した。食事摂取量も徐々に改善した。同日、被験者は退院した。

被験者は、SAE である浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐のため EP0118 試験を中止した。EP0118 試験での治験薬の最終投与は 翌 年 5 月 20 日、最終来院日は 翌 年 5 月 27 日であった。

本試験では、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 5 月27 日（発現から 8 日目）、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐はいずれも消失し、被験者は退院した。

被験者は、本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の重症度をいずれも中等度、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の因果関係をいずれも治験薬と関連ありと判断した。本試験では、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐に対し治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.1.7.1.2 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019040869（2023 年 2 月 15 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	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted] / 210 days	N/A/ 6 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; 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 in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 8[redacted].1kg のアジア人男性であった。BMI は 32.9kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 7 月～）及び血中コレステロール増加（20[redacted] 年 4 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。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳手術実施時の併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年 9 月～年月日不明）及び carbamazepine（20[redacted] 年 4 月 11 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 9 月 21 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted] 年 11 月 16 日に初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 2 月 22 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted] 年 2 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 2 月 22 日、被験者は BRV 50mg/日の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 9 月 19 日（BRV の投与開始 210 日目）、被験者は SAE に該当する脳手術を受けた。本事象の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、未服薬期間は 16 日間であった。

20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者はてんかん手術を受けるため入院した。20[redacted] 年 9 月 19 日、電極留置術が施行された。20[redacted] 年 9 月 24 日、焦点切除術が施行された。

脳手術は治験薬の最終投与後に実施されたため、本事象による治験薬の措置は該当なしであった。20[redacted] 年 9 月 24 日（発現から 6 日目）、脳手術は完了した。20[redacted] 年 10 月 4 日、被験者は退院した。

効果不十分のため、被験者は本試験を中止した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 9 月 3 日、最終連絡日は 20[redacted] 年 9 月 24 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置は該当なしであり、脳手術は完了した。

9.1.7.1.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020038849（2023 年 2 月 15 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	てんかん	てんかん発作	[redacted] 20[redacted] / 98 days	BRV 100mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	運動失調	運動失調	[redacted] 20[redacted] / 100 days	BRV 100mg/day/ 70 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 BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 5[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 18.13kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～年月日不明）、発疹（19[redacted] 年 10 月～19[redacted] 年 12 月）、乳癌（20[redacted] 年 10 月～）、左乳房切除（20[redacted] 年 10 月）、及び皮膚嚢腫（20[redacted] 年 2 月～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].8 歳の時であった。これまでに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）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

てんかん及び運動失調の発現時の併用薬は、zolpidem（20[redacted] 年 11 月 12 日～20[redacted] 年 11 月）であった。運動失調の発現時、上記以外の併用薬として carbohydrates with potassium and sodium（20[redacted] 年 9 月 27 日～20[redacted] 年 10 月 2 日）及び phenytoin（20[redacted] 年 9 月 27 日～年月日不明）があった。

19[redacted] 年 2 月 24 日、てんかんに対して Aleviatin（phenytoin）300mg/日（併用被疑薬）による治療が開始された。20[redacted] 年 8 月 31 日、Hydantol（phenytoin）25mg/日による治療が開始された。20[redacted] 年 8 月 30 日、血中 phenytoin 濃度は 21.29μg/mL であった。20[redacted] 年 1 月 20 日、血中 phenytoin 濃度は 30.42μg/mL であった。

20[redacted] 年 1 月 20 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 16 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 22 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted] 年 6 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 22 日、被験者は BRV 50mg/日の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者に持続性のめまい感及び頭痛が発現した。20[redacted] 年 9 月 24 日、被験者は実施医療機関に来院した。血中 phenytoin 濃度は 58.55μg/mL であった。治験薬の投与は継続されたが、Aleviatin（phenytoin）及び Hydantol（phenytoin）の投与は中断された。20[redacted] 年 9 月 25 日、血中 phenytoin 濃度は 49.56μg/mL であった。

20[redacted] 年 9 月 27 日（BRV の投与開始 98 日目）、被験者に SAE であるてんかんが発現した。てんかんの発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 97 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 27 日（12 時 10 分頃）、被験者に痙攣発作が発現した。被験者は立ったまま、1～2 分間にわたって口及び頚部の振戦を呈した。その後家族が見たところ、被験者は普段よりもぼんやりしていた。今回が経口薬の投与中止後に発現した最初の発作であり、発作による転倒は認められなかった。被験者は救急科を受診した。血中 phenytoin 濃度は 22.33μg/mL であった。carbohydrates NOS with potassium and sodium chloride が投与された。被験者の意識は徐々に改善し、phenytoin の投与が再開された。同日（18 時 55 分）、被験者は治験薬 100mg（1 錠）及び phenytoin 100mg（2 錠）を服用した。19 時 15 分頃、被験者に全身痙攣が発現した。痙攣は自然に治まり、経過観察が行われた。20[redacted] 年 9 月 28 日、被験者は治験薬（100mg）及び phenytoin 100mg（1 錠）を服用し、意識は清明であった。

てんかんに対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 29 日（発現から 3 日目）、てんかんは消失した。

20[redacted] 年 9 月 29 日（BRV の投与開始 100 日目）、被験者に SAE である運動失調が発現した。運動失調の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 99 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 29 日、血中 phenytoin 濃度は 25.34μg/mL に低下した。痙攣発作後症状は消失していたが、浮動性めまいを伴う運動失調症状が出現している可能性があった。同日、入院期間の延長が必要であると判断された。20[redacted] 年 9 月 30 日、リハビリテーションが開始された。20[redacted] 年 10 月 2 日、ベッド上での上肢の動きからは運動失調症状の明らかな改善が認められた。20[redacted] 年 10 月 2 日以降、浮動性めまいは発現しなかった。

20[redacted] 年 10 月 8 日、手すりにつかまりながらの歩行訓練（中程度）が開始された。下肢の脱力が強く、膝折れが著明（実際に歩行可能なレベルからは程遠いと思われた）であったが、てんかんのコントロールは良好であった。将来的に血中 phenytoin 濃度が上昇する可能性を考慮し、Aleviatin（phenytoin）100mg 錠を朝 1 錠及び夜 1 錠、並びに Hydantol（phenytoin）25mg 錠を夜 3 錠投与された。治験薬投与は、その後の痙攣発作の発現状況に応じて調整した。血中 phenytoin 濃度の推移及び運動失調症状に関する評価が実施された。20[redacted] 年 10 月 9 日の核磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、20[redacted] 年 2 月の MRI と比較して変化は認められなかった。20[redacted] 年 10 月 12 日、血中 phenytoin 濃度は 23.28μg/mL（ほぼ基準範囲内）であった。リハビリテーションを継続しながら経過観察が行われた。20[redacted] 年 10 月 15 日、ある程度の改善は認められたものの、運動失調症状の転帰は不変であった。下肢の運動失調は症状の変化が大きく客観的に評価するのは困難であった。20[redacted] 年 10 月 16 日、リハビリテーションの継続が必要と判断され、リハビリテーション病院への転院が検討された。20[redacted] 年 10 月 19 日、日常生活動作を行うにあたり、両手及び両下肢の動きに問題はなかった。血中 phenytoin 濃度は 28.53μg/mL であった。

20[redacted] 年 10 月 20 日、phenytoin の用量を Aleviatin（phenytoin）100mg（朝 1 錠、夜 1 錠）及び Hydantol（phenytoin）25mg（朝 1 錠、夜 1 錠）に変更した。20[redacted] 年 10 月 22 日、他覚的所見では依然として運動失調症状が認められた。歩行訓練では改善がみられたが、日常生活動作には困難を伴うものと考えられた。家族への説明後、医療ソーシャルワーカーに転院の調整を依頼した。20[redacted] 年 10 月 30 日、手の運動に問題はみられなかった。不安や恐怖等の心理的要因によって、立位時に下肢のふらつきが生じるおそれがあった。血中 phenytoin 濃度は比較的高い値で調整していたが、転院を検討していたため、将来的に血中濃度が上昇する可能性を考慮し、低めの濃度で調整した。20[redacted] 年 11 月 5 日、phenytoin の用量を Aleviatin（phenytoin）100mg（朝 1 錠、夜 1 錠）及び Hydantol（phenytoin）25mg（夜 1 錠）に変更した。20[redacted] 年 11 月 9 日、血中 phenytoin 濃度はほぼ基準範囲内であった。リハビリテーション継続下で退院が検討された。20[redacted] 年 11 月 13 日、継続的なリハビリテーションで被験者の歩行能力は独歩可能なレベルにまで改善した。20[redacted] 年 11 月 14 日、被験者は実施医療機関を退院した。20[redacted] 年 12 月 7 日、被験者は治験治療を受けるために予定どおり来院した（Visit 5）。神経学的所見では、上肢の運動失調症状及び眼振は認められなかった。治験責任医師によると、浮動性めまいを伴う運動失調症状は phenytoin の副作用であり、投薬調整及びリハビリテーションによって症状は改善したとのことであった。

運動失調に対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 7 日（発現から 70 日目）、運動失調は消失した。

被験者は同意を撤回し、本試験を中止した。治験薬の最終投与日は 翌 年 4 月 28 日、最終来院日は 翌 年 5 月 12 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、てんかん及び運動失調の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、てんかん及び運動失調は消失した。

9.1.7.2 EP0083 試験 BRV 群全体グループ

9.1.7.2.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022067094（2023 年 2 月 15 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	痙攣発作の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 1050 days	BRV 200mg/day/ 30 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 1[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 19.79kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 5 月～）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 12 月～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted] 年 12 月～）、自閉症（20[redacted] 年 12 月～）、気管支炎（20[redacted] 年 12 月～）、精神障害者（20[redacted] 年 12 月～）、季節性アレルギー（枯草熱）（20[redacted] 年 12 月～）、口内炎（20[redacted] 年 4 月～）、及び便秘（20[redacted] 年 7 月～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].2 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

痙攣発作（痙攣発作の悪化）の発現時の併用薬は、oxcarbazepine（20[redacted] 年 1 月 19 日～）、tipepidine（20[redacted] 年 9 月 18 日～）、cefaclor（20[redacted] 年 1 月 16 日～年月日不明）、mometasone（20[redacted] 年 3 月 7 日～年月日不明）、bromhexine（20[redacted] 年 8 月 23 日～年月日不明）、pranlukast（20[redacted] 年 3 月 1 日～）、olopatadine（20[redacted] 年 3 月 11 日～年月日不明）、sodium picosulfate（20[redacted] 年 5 月 20 日～年月日不明）、sodium valproate（20[redacted] 年 5 月 20 日～）、ofloxacin（20[redacted] 年 6 月 18 日～年月日不明）、dexamethasone（20[redacted] 年 7 月 29 日～年月日不明）、tulobuterol（20[redacted] 年 1 月 20 日～年月日不明）、risperidone（20[redacted] 年 3 月 4 日～）、nadifloxacin（20[redacted] 年 4 月 7 日～年月日不明）、及び magnesium（20[redacted] 年 12 月 23 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 11 月 6 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 1 月 7 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 4 月 14 日であった。

20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 14 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌々年 11 月 21 日（治験薬の投与開始 1050 日目）、被験者に SAE に該当する痙攣発作（群発発作）が発現した。痙攣発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 615 日間服用していた。

翌々年 11 月 22 日、被験者は入院した。直近の来院時、治験薬及び併用 AED の用量変更はなかった。翌々年 12 月 20 日、被験者は退院した。

痙攣発作（痙攣発作の悪化）に対する治験薬の用量変更はなかった。翌々年 12 月 20 日（発現から 30 日目）、痙攣発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、痙攣発作（発作の悪化）の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、痙攣発作は消失した。

9.1.7.2.2　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#： 2020027769（脳挫傷）（2023 年 2 月 15 日付）

2021024267（骨嚢腫）（2023 年 2 月 15 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	脳挫傷	外傷性脳挫傷	[redacted] 20[redacted] / 178 days	BRV 75mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Interrupted
SAE	骨嚢腫	単純性骨嚢腫	[redacted] 20[redacted] / 435 days	BRV 150mg/day/ 72 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 5[redacted] 歳、体重 4[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 20.16kg/m^2 であった。病歴は、バセドウ病（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、てんかん（19[redacted] 年～年月日不明）、便秘（19[redacted] 年～）、肋骨骨折（右第 11 肋骨骨折）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、脊椎圧迫骨折（胸椎圧迫骨折）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、熱傷（20[redacted] 年～年月日不明）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～）、頭蓋内動脈瘤（20[redacted] 年～）、肺炎（20[redacted] 年 7 月）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、変形性関節症（20[redacted] 年～）、骨粗鬆症（20[redacted] 年～）、脊椎圧迫骨折（腰椎圧迫骨折）（20[redacted] 年～20[redacted] 年 4 月）、虫垂炎（20[redacted] 年 8 月～20[redacted] 年 12 月）、熱傷（20[redacted] 年 11 月～）、並びにデブリードマン及び植皮（20[redacted] 年 11 月）であった。最初の発作が認められたのは 1[redacted].9 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）であった。

脳挫傷及び骨嚢腫の発現時の併用薬は、levothyroxine（20[redacted] 年～年月日不明）、pitavastatin（20[redacted] 年～年月日不明）、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester（20[redacted] 年 8 月 27 日～20[redacted] 年 11 月 30 日）、及び lansoprazole（20[redacted] 年 12 月 11 日～20[redacted] 年 9 月 6 日）であった。脳挫傷の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年 3 月 20 日～20[redacted] 年 7 月 9 日）及び teriparatide（20[redacted] 年 9 月 28 日～20[redacted] 年 9 月 18 日）であった。骨嚢腫の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年 7 月 11 日～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 11 日～年月日不明）、及び risedronate（20[redacted] 年 9 月 25 日～20[redacted] 年 3 月 25 日）であった。

20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に組み入れられ、2020 年 1 月 14 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、2020 年 4 月 21 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 21 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 7 月 9 日（BRV の投与開始 178 日目）、被験者に SAE である脳挫傷が発現した。脳挫傷の発現日、被験者は BRV 75mg/日の投与を受けていた。20[redacted] 年 5 月 28 日から 20[redacted] 年 7 月 8 日までは、BRV 150 mg/日が投与されていた。

20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者はウォーキング中に転倒し、転倒後の記憶はなかった。その日の夜、被験者はてんかん発作のため転倒し、救急科を受診した。右後頭部の腫脹、右眼瞼の皮下出血、並びに右肘頭部の軽度の発赤及び腫脹が認められた。意識レベルの低下はなかった。頭部コンピュータ断層撮影（CT）で左側頭葉に約 15mm の淡い高吸収域が認められ、挫傷による出血と考えられた。頭部の MRI 検査及び磁気共鳴血管造影検査では、左側頭葉の血腫の増大（前後径 38mm×左右径 35mm）、及び圧迫による左側脳室の軽度の変形が認められ、挫傷による血腫と考えられた。同日、血腫の増大が認められたため被験者は救急病棟に入院し、止血療法及び血圧コントロールのための nicardipine 投与が開始された。famotidine、metoclopramide、carbazochrome、tranexamic acid、ascorbic acid、neurobion（vitamin B1、B6、及び B12）、及び glyceol も投与された。20[redacted] 年 7 月 10 日、頭部 CT の再検査で血腫の明らかな増大は認められず、被験者は一般病棟に移された。血腫周囲の浮腫がやや悪化していたため、concentrated glycerin with fructose による治療が開始された。20[redacted] 年 7 月 10 日、治験薬は投与されなかった。20[redacted] 年 7 月 10 日から 20[redacted] 年 7 月 11 日まで、てんかんに対して緊急的に levetiracetam が投与された。20[redacted] 年 7 月 11 日、治験薬以外の AED 及びその他の薬剤の投与が開始された。20[redacted] 年 7 月 13 日、治験薬の投与が再開された。同日、感覚性失語に対する言語機能の改善等のリハビリテーション療法が実施された。20[redacted] 年 7 月 15 日、CT で血腫周囲の浮腫の悪化が認められた。concentrated glycerin with fructose による治療が継続された。20[redacted] 年 7 月 22 日及び 20[redacted] 年 7 月 29 日、CT で血腫周囲の浮腫の改善が確認され、concentrated glycerin with fructose による治療は終了した。20[redacted] 年 7 月 30 日、感覚性失語の症状は改善し、被験者は退院した。治験責任医師によると、外傷性脳挫傷の原因はてんかん発作又は偶発的転倒であるとのことであった。

脳挫傷のため治験薬の投与は中断された。

本報告時、脳挫傷は軽快していた。

翌 年 3 月 23 日（BRV の投与開始 435 日目）、被験者に SAE である骨嚢腫が発現した。骨嚢腫の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 174 日間服用していた。

翌 年 3 月 23 日、副鼻腔炎と評価された疾患に対して CT 検査が実施され、左下顎の正中部に低吸収域が認められた。被験者はかかりつけの医療機関に移され、そこで過去の画像の再評価が行われた。4年前に実施されたコーンビーム CT 検査では嚢胞性病変は認められなかったが、骨梁の不整が認められた。翌 年 4 月 1 日、被験者はかかりつけの医療機関の口腔外科を受診し、単純性骨嚢胞と診断された。翌 年 5 月 19 日、被験者は入院し、骨嚢胞切除術が実施された。翌年5 月 26 日、被験者は退院した。翌 年 6 月 2 日、抜糸が行われ、病理報告書によると悪性所見は認められなかった。

骨嚢胞に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 2 日（発現から 72 日目）、骨嚢胞は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、脳挫傷及び骨嚢胞の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。脳挫傷によって治験薬の投与は中断されたが、骨嚢胞に対する治験薬の用量変更措置はなかった。脳挫傷は軽快し、骨嚢胞は消失した。

9.1.7.2.3　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022058572（2023 年 2 月 15 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	迷走神経刺激装置埋込み	迷走神経刺激装置埋込み	[redacted] 20[redacted] / 1127 days	BRV 200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	群発発作	群発発作	[redacted] 20[redacted] / 1140 days	BRV 200mg/day/ 7 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 5[redacted].8kg のアジア人男性であった。BMI は 21.3kg/m^2 であった。病歴は、アトピー性皮膚炎（19[redacted] 年 9 月～）、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年 7 月～）、部分発作（20[redacted] 年～）、尿路結石（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、血中アルカリホスファターゼ増加（20[redacted] 年 8 月～）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（20[redacted] 年 8 月～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、及び蕁麻疹（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].3 歳の時であった。これまでに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、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）（悪心、嘔吐、下肢のびくつき、右側への頚部の回転、及び眼のちらつき）、複雑部分発作（IB 型）（意識障害）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

迷走神経刺激装置埋込み及び群発発作発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 5 月 28 日～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 8 月 22 日～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 4 月 8 日～年月日不明）、lacosamide（20[redacted] 年 4 月 26 日～年月日不明）、clobazam（20[redacted] 年 2 月 21 日～年月日不明）、及びその他の感冒薬（Anetton Almedy 鼻炎錠）（20[redacted] 年 3 月 8 日～年月日不明）であった。迷走神経刺激装置埋込み時に投与されていた上記以外の併用薬には、gentamicin（20[redacted] 年 9 月 26 日～20[redacted] 年 10 月 8 日）があった。

20[redacted] 年 7 月 3 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 9 月 4 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 12 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 11 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者は BRV 50 mg の初回投与を受けた。

被験者に複雑部分発作及び単純部分発作が何度も発現し、perampanel、carbamazepine、lacosamide、clobazam、及び diazepam 等の様々な AED が投与された。3 年 後 5 月初旬頃から複雑部分発作の発現頻度が増加し、体幹の前屈を伴う発作も発現した。また、交差点に立っている時に突然動かなくなることがあった。3 年 後 6 月 20 日、MRI 検査では病変は何も認められなかった。 gadoxetate が投与された。clobazam によって悪心を伴う発作の頻度は低下したが、体幹の前屈を伴う発作は持続していた。3 年 後 8 月 12 日に体幹の前屈を伴う発作が発現し、被験者は左手指に熱

傷を負った。被験者の発作は多焦点性であったため外科手術の適応ではなく、薬物療法による発作コントロールも困難であったことから、治験責任医師は迷走神経刺激療法（VNS）装置埋込み術に関して被験者に説明した。

3 年 後 9 月 25 日、前額部からの大量出血が認められた。CT 検査で頭蓋内血腫は認められず、前額部の縫合が行われた。裂傷に対して gentamycin が投与された。発作は早朝及び夜間に起こりやすかったことから、carbamazepin（700mg/日）の投与方法が朝 200mg-昼 300mg-夜 200mg-就寝前0mg から朝 200mg-昼 0mg-夜 300mg-就寝前 200mg に変更された。3 年 後 10 月 1 日、被験者は入院前に麻酔科外来を受診した。早朝に激しい発作が認められていたため、被験者は自己判断で carbamazepine の投与方法を朝 200mg-昼 0mg-夜 100mg-就寝前 400mg（700mg）に変更した。

3 年 後 10 月 4 日（BRV の投与開始 1127 日目）、被験者は SAE に該当する迷走神経刺激装置埋込みを受けるため入院した。VNS 装置埋込み術の実施時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 195日間服用していた。抜糸も行われ、gentamycin の継続が指示された。3 年 後 10 月 5 日、VNS 装置埋込み術が実施された。cefazolin、ephedrine、lidocaine、rocuronium、dexamethasone、及びsugammadex が投与された。VNS 装置の設定は以下のとおりであった：ノーマルモード出力電流0mA、マグネットモード出力電流 0mA、オート刺激出力電流 0mA、心拍検出感度 3、オート刺激閾値 40%。術後のバイタルサインは、脈拍数 90～100bpm、血圧 110～120/60～70mmHg であった。 X 線検査で特に問題は認められなかった。3 年 後 10 月 6 日、創傷治癒に問題はなく、同日被験者は退院した。

迷走神経刺激装置埋込みに対する治験薬の用量変更はなかった。3 年 後 10 月 6 日（発現から 3 日目）、迷走神経刺激装置埋込みは完了した。

3 年 後 10 月 17 日（BRV の投与開始 1140 日目）、被験者に SAE に該当する群発発作が発現した。群発発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 208 日間服用していた。

VNS 装置埋込み術を実施後、3 年 後 10 月 17 日に被験者は実施医療機関に来院した。診察前、体幹の前屈を伴う群発発作が認められた。治験責任医師は被験者を帰宅させるのは危険すぎると判断し、状態が安定するまで入院させる方針とした。Ringer-Lactate が投与された。VNS が開始され、1 週間おきに刺激強度を上げる予定とした。外来で治験薬、lacosamide、carbamazepine、及び clobazam の夜分の投与が行われた。群発発作に対する治療として lacosamide（100mg、点滴静注）も投与された。3 年 後 10 月 18 日から、carbamazepine（700mg/日）の投与が朝 200mg-昼 300mg-夜 200mg で再開された。3 年 後 10 月 18 日以降の臨床経過で発作や不快感は認められなかった。3 年 後 10 月 21 日、無意識のうちに発作が発現している可能性を確認するために 12 時間の脳波モニタリング検査が実施されたが、発作は認められなかった。発作間欠期に右側頭部の徐波パターン及び全般性の多棘徐波複合パターンが確認された。3 年 後 10 月 23 日、発作が落ち着いたため、被験者は退院した。

群発発作に対する治験薬の用量変更はなかった。3 年 後 10 月 23 日（発現から 7 日目）、群発発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、迷走神経刺激装置埋込み及び群発発作の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、迷走神経刺激装置埋込みは完了し、群発発作は消失した。

9.1.7.2.4　被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022045890（2023 年 2 月 15 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	コントロール不良の糖尿病	コントロール不良の高血糖	[redacted] 20[redacted]/ 481 days	BRV 100mg/day/ 66 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): CIOMS# 2022045890, EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 1[redacted] 歳、体重 8[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 25.78kg/m^2 であった。病歴は、1 型糖尿病（20[redacted] 年 1 月～）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 12 月～）、てんかん（20[redacted] 年 5 月～）、左前頭骨腫瘍（20[redacted] 年 12 月）、頭痛（20[redacted] 年 10 月～）、皮脂欠乏症（年月日不明～）、及び便秘（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].5 歳の時であった。これまでに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、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）であった。

コントロール不良の糖尿病の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 10 月 21 日～）、loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 26 日～）、insulin degludec（20[redacted] 年 11 月 15 日～）、insulin aspart（20[redacted] 年 1 月 15 日～）、lacosamide（20[redacted] 年 10 月 1 日～）、dexchlorpheniramine（20[redacted] 年 1 月 9 日～）、olopatadine（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、betamethasone with gebtamicin（20[redacted] 年 4 月 15 日～）、heparinoid（年月日不明～）、magnesium（年月日不明～）、mometasone（年月日不明～）、及び movicol（年月日不明～）であった。

20[redacted] 年 1 月 6 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 4 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 5 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 9 日、被験者は BRV 50 mg の初回投与を受けた。

翌 年 6 月 27 日（BRV の投与開始 481 日目）、被験者に SAE に該当するコントロール不良の糖尿病が発現した。コントロール不良の糖尿病の発現時、被験者は本試験で BRV　100mg/日を 383日間服用していた。

翌 年 6 月 27 日、被験者は血糖コントロール不良となり、入院した。翌 年 7 月 19 日、臨床検査が実施された（下表に結果を示す）。入院中、治験薬及びその他の併用 AED の用量変更はなかった。翌 年 8 月 3 日、被験者は退院した。

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Unit	Normal range
19 Jul 2022	Day 418	100	AST	91	IU/L	13-33
			LDH	116	IU/L	119-229
			Glucose	261	mg/dL	69-104
			Glycosylated hemoglobin	7.8	%	4.6-6.2

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Unit	Normal range
			C-reactive protein	3.76	mg/dL	0-0.3
			MCH concentration	36.3	g/dL	31–35
			Eosinophils	5.5	%	1-5
			Lymphocytes	11.7	%	25-50
			Urine glucose	2+ (high)	NAV	NAV
			Proteins	7	g/dL	6.7-8.1
			Albumin	4.4	g/dL	3.9-4.9
			Total bilirubin	0.63	mg/dL	0.22-1.20
			ALT	10	IU/L	NAV
			GGT	39	IU/L	10-47
			Creatinine phosphokinase	71	IU/L	62-287
			Amylase	44	IU/L	37-124
			BUN	9.1	mg/dL	8-22
			Creatinine	0.74	mg/dL	NAV
			eGFR	114	mL/min/1.73m^2	NAV
			Sodium	135	mEq/L	NAV
			Potassium	4.2	mEq/L	3.3-4.8
			Chlorides	99	mEq/L	98-108
			Triglycerides	117	mg/dL	41-149
			Total cholesterol	155	mg/dL	146-219
			Carbamazepine	7.1	mg/mL	NAV
			White blood cells	76.3	x10^2/µL	35-90
			Red blood cells	464	x10^4/µL	420-570
			Hemoglobin	15.1	g/dL	13.5-16
			Hematocrit	41.6	%	39-51
			MCV	89.7	fL	83-102
			MCH	32.5	pg	28-35
			Platelets	26.3	x10^4/µL	13-36
			RDW-SD	41.6	ft	41-52
			RDW-CV	12.7	%	12-15
			PDW	11.2	fL	10-15
			MPV	10.2	fL	9-13
			P-LCR	26	%	13-40
			PCT	0.27	NAV	NAV
			Neutrophils	74.7	%	NAV
			Eosinophils	5.5 (high)	%	NAV
			Basophils	0.9	%	NAV
			Monocytes	7.2	%	NAV
			Neutrophil count	57.0	x10^2/µL	NAV
			Eosinophil count	4.2	x10^2/µL	NAV
			Basophil count	0.7	x10^2/µL	NAV
			Monocytes count	5.5	x10^2/µL	NAV
			Lymphocytes count	8.9	x10^2/µL	NAV
			Urine color	Light yellow	N/A	N/A
			Urine-specific gravity	1.005	NAV	NAV
			Urine PH	7	NAV	NAV
			Urine-urobilinogen (qualitative)	Normal	N/A	N/A
			Lacosamide	3.1	µg/mL	NAV

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BRV=brivaracetam; BUN=blood urea nitrogen; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GGT=gamma-glutamyltransferase; LDH=lactate dehydrogenase; MCH=mean cell hemoglobin; MCV=mean corpuscular volume; MPV=mean platelet volume; N/A=not applicable; NAV=not available; PCT=procalcitonin test; PDW=platelet distribution width; P-LCR=platelet-larger cell ratio; RDW-CV=red cell distribution width-cell variations; RDW-SD=red cell distribution width-standard deviation
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2022045890, Listing 1.2, Listing 3.1

翌年8月17日、被験者は低血糖及び血糖コントロール不良のため再入院した。常用していた糖尿病治療薬を継続しつつ、血糖値に応じてinsulinも投与した。被験者は翌年2月に転職した

後、翌 年 6 月から抑うつ状態にあった。この間に高血糖が認められ、入眠困難の症状がみられた。精神科医はこの状態を適応障害と診断した。適応障害に対する治療として yokukansan が投与された。翌 年 6 月 27 日～翌 年 8 月 3 日、更に 翌 年 8 月 17 日～翌 年 8 月 31 日に、被験者は血糖コントロール目的で再入院した。入院中、食事摂取量に応じて insulin の単位調整が行われたが、治験薬及びその他の併用 AED の用量変更はなかった。治験責任医師によると、血糖コントロール不良は環境要因及び合併症による症状であるため、治験薬とは関連なしとのことであった。

コントロール不良の糖尿病に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 8 月 31 日（発現から66 日目）、コントロール不良の糖尿病は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、コントロール不良の糖尿病の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。コントロール不良の糖尿病に対する治験薬の用量変更措置はなく、コントロール不良の糖尿病は消失した。

9.1.7.2.5　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020047113［眼瞼下垂（1 回目及び 2 回目の事象）］（2023 年 2 月 15 日付）

2022032924［眼瞼下垂（3 回目の事象：右眼の挙筋前転術）］（2023 年 2 月 15 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	眼瞼下垂	眼瞼下垂手術	[redacted] 20[redacted] / 252 days	BRV 150mg/day/ 9 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	眼瞼下垂	眼瞼下垂手術	[redacted] 20[redacted] / 448 days	BRV 200mg/day/ 8 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	眼瞼下垂	右眼の挙筋前転術（眼筋手術）（眼瞼下垂）	[redacted] 20[redacted] / 819 days	BRV 200mg/day/ 8 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 7[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 26.76kg/m^2 であった。病歴は、便秘（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、肝斑（20[redacted] 年～）、口内炎（20[redacted] 年～）、眼精疲労（20[redacted] 年 9 月～）、眼乾燥（20[redacted] 年 9 月～）、子宮頚部癌（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、子宮頚部円錐切除（20[redacted] 年）、てんかん（20[redacted] 年 6 月～）、自己免疫性甲状腺炎（橋本病）（20[redacted] 年～）、脳梗塞（20[redacted] 年 12 月）、副鼻腔炎（20[redacted] 年 3 月～20[redacted] 年 4 月）、副鼻腔炎手術（20[redacted] 年 4 月）、眼瞼下垂（年月日不明～）、及び変形性脊椎症（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 4[redacted].8 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目及び 2 回目の事象）］及び右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）の発現時の併用薬は、lacosamide（20[redacted] 年 9 月 9 日～）、diazepam（20[redacted] 年 10 月～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 2 日～年月日不明）、及び magnesium（20[redacted] 年 3 月 25 日～年月日不明）であった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）及び右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、ascorbic acid（20[redacted] 年 5 月 18 日～年月日不明）であった。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、hyaluronate（20[redacted] 年 10 月 5 日～）、生薬製剤（Tsumura-Kampo Keishibukuryoganryo extract granules A）（20[redacted] 年 10 月 5 日～年月日不明）、Tsumura Saireito extract granules（20[redacted] 年 11 月 9 日～）、Ohsugi Bofutsushosan extract granules（20[redacted] 年 1 月 5 日～年月日不明）、及び mucopolysaccharide（20[redacted] 年 6 月 3 日～年月日不明）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 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 11 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 19 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 6 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 19 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月 28 日、被験者の状態は眼科で眼瞼下垂と再評価され、被験者は実施医療機関の形成外科で手術を受けることを希望した。

20[redacted] 年 11 月 17 日（BRV の投与開始 252 日目）、被験者に SAE である眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 97 日間服用していた。

20[redacted] 年 11 月 17 日、被験者は入院し、眼瞼挙筋前転術を受けた。手術中の合併症は認められなかった。20[redacted] 年 11 月 18 日、経過が良好であったため被験者は退院した。術後経過は順調であった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］の治療薬として cefazolin、sodium chloride、Solita-T1、xylocaine with epinephrine、Tsumura Saireito extract granules、rebamipide、及び loxoprofen が投与された。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 25 日（発現から 9 日目）、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］は消失した。

翌 年 6 月 1 日（BRV の投与開始 448 日目）、被験者に SAE である眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 181 日間服用していた。

翌 年 6 月 1 日、被験者は眼瞼挙筋前転術を受けるために再入院し、左眼の再手術が実施された。術中合併症は認められなかった。翌 年 6 月 2 日、病状の改善が認められ、被験者は退院した。術後経過は順調であった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］の治療薬としてcefazolin、Solita-T1、loxoprofen、xylocaine with epinephrine、Tsumura Saireito extract granules が投与された。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月8 日（発現から 8 日目）、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］は消失した。

翌 年 8 月 23 日、眼瞼下垂手術及びドレーン抜去処置が実施された。

翌々年6月7日（BRVの投与開始819日目）、被験者にSAEである眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3回目の事象）］の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を11日間服用していた。

翌々年6月7日、被験者は右眼の眼瞼下垂手術（右眼の挙筋前転術）を受けるため、実施医療機関の形成外科に入院した。手術は無事に終了した。同日、ドレーン抜去が行われた。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3回目の事象）］に対する治療薬としてloxoprofen、cefazolin、及びSolita-T1が投与された。翌々年6月8日、経過が良好であったため被験者は退院した。術後経過は順調であった。治験責任医師によると、眼瞼下垂手術は加齢によるものとのことであった。

眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。翌々年6月14日（発現から8日目）、眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3回目の事象）］は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1回目及び2回目の事象）］及び右眼の挙筋前転術（3回目の事象）の重症度を軽度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.1.7.2.6 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted]年[redacted]月

CIOMS#：2020053422（2023年2月15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	全身性強直性間代性発作	全身性強直性間代性発作	[redacted] 20[redacted]/ 490 days	BRV 50mg/day/ 9 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢5[redacted]歳、体重6[redacted].8kgのアジア人女性であった。BMIは26.15kg/m^{2}であった。病歴は、てんかん（19[redacted]年～年月日不明）、左側頭葉焦点切除（20[redacted]年3月）、腹式子宮全摘（20[redacted]年2月）、カテーテル焼灼術（20[redacted]年8月）、便秘（年月日不明～）、湿疹（年月日不明～）、頭痛（年月日不明～）、高血圧（年月日不明～）、不眠症（年月日不明～）、及び口内炎（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].6歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA型）（IA4型：精神症状を呈する単純部分発作、週に1回）、及び複雑部分発作（IB型）（局所認知障害性発作、週に1回）であった。

全身性強直性間代性発作の発現時の併用薬は、diazepam（20[redacted]年1月8日～年月日不明）、olopatadine（20[redacted]年～年月日不明）、rilmazafone（20[redacted]年8月25日～年月日不明）、magnesium oxide（20[redacted]年3月22日～）、carbamazepine（20[redacted]年12月20日～年月日不明）、valproate（20[redacted]年1月31日～20[redacted]年12月24日）、ketoprofen（20[redacted]年9月11日～）、loxoprofen（20[redacted]年9月11

日～）、rebamipide（20[redacted]年 9 月 11 日～）、Shakuyakukanzoto（20[redacted]年 10 月 18 日～）、及び trichlormethiazide（20[redacted]年 12 月 1 日～20[redacted]年 12 月 16 日）であった。

20[redacted]年 6 月 20 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 15 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted]年 11 月 21 日であった。

20[redacted]年 11 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted]年 11 月 21 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌年 12 月 16 日（治験薬投与開始 490 日目）、SAE として全身性強直性間代性発作が発現した。同日、被験者は BRV 50mg/日（朝分）を服用していた。翌年 11 月 23 日から 12 月 15 日まで、被験者は BRV 100mg/日を服用していた。

翌年 12 月 16 日、被験者は全身性強直性間代性発作を発現し、入院した。血中ナトリウム値は 114mEq/L であった。被験者は levetiracetam、fosphenytoin 及び diazepam の IV 投与による治療を受けた。同日、doxazosin 及び carvedilol も投与された。翌年 12 月 17 日（午後）、被験者の発作の軽減後、carbamazepine 及び valproate の投与が再開された。同日、被験者は BRV 50mg を服用し、翌年 12 月 18 日から BRV 100mg/日の服用を継続した。翌年 12 月 24 日、臨床検査及び画像データ（全血球数、包括的代謝パネル及び MRI/CT 検査）から発作を誘発する明らかな追加所見はなかった。被験者は発作型の変化、発作頻度の増加を経験せず、治験薬投与後に新しい又は異なる前駆症状を伴うようなことはなかった。治験薬投与後に他の気掛かりな症状又は新しい種類の発作は発生しなかった。被験者は AED の服用を遵守し、過去に発作が悪化した経験はなかった。3 ヵ月前に valproic acid を減量した。発作の要因（精神的ストレス）を最近経験し、この事象に対する治療として、valproic acid が増量された。同日（翌年 12 月 24 日）、発作がなく経過良好のため、被験者は退院した。

全身性強直性間代性発作による治験薬の用量変更はなかった。翌年 12 月 24 日（発現から 9 日目）、全身性強直性間代性発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は全身性強直性間代性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。全身性強直性間代性発作に対し治験薬の用量変更措置はなく、全身性強直性間代性発作は消失した。

9.1.7.2.7 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted]年[redacted]月

CIOMS#：2021031288（2023 年 2 月 15 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	脳梗塞	脳梗塞	[redacted]20[redacted]/ 778 days	BRV 150mg/day/ Ongoing	Severe/ Related	Resolving/ Withdrawn

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

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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted].8kg のアジア人女性であった。BMI は 19.5kg/m^2 であった。病歴は、便秘（20[redacted] 年 10 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 1 月～）、不眠症（20[redacted] 年 9 月～）、不安障害（20[redacted] 年 1 月～）、てんかん（20[redacted] 年 1 月～）、２ａ型高脂血症（20[redacted] 年 1 月～）、及び神経症（年月日不明）であった。家族歴は、高コレステロール血症及び脳梗塞（母方の祖父）、並びに心筋梗塞（父親）であった。初めて発作が認められたのは 4[redacted].5 歳の時であった。これまでに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、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び複雑部分発作（IB 型）であった。

脳梗塞の発現時の併用薬は、atorvastatin（20[redacted] 年 1 月 22 日～）、zolpidem（20[redacted] 年 9 月 7 日～）、clonazepam（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、escitalopram（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、ketoprofen（20[redacted] 年 3 月 14 日～年月日不明）、Enterococcus faecalis（20[redacted] 年 3 月 31 日～年月日不明）、choreito（tsumura choreito herbal preparation）（20[redacted] 年 7 月 6 日～）、levofloxacin（20[redacted] 年 8 月 1 日～）、betamethasone with gentamicin（20[redacted] 年 8 月 1 日～）、magnesium oxide（20[redacted] 年 10 月 14 日～）、及び paracetamol（20[redacted] 年 11 月 20 日～）であった。

20[redacted] 年 3 月 1 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 4 月 26 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 8 月 2 日であった。

20[redacted] 年 7 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 月 2 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌 年 9 月 18 日、非重篤な AE として軽度の浮動性めまいが発現した。浮動性めまいに対する治療薬として midodrine 及び amezinium が投与された。翌々 年 5 月 20 日に浮動性めまいは消失した。因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

翌々 年 6 月 11 日（治験薬投与開始 778 日目）、SAE として脳梗塞が発現した。脳梗塞の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 18 日間服用していた。

翌々 年 6 月 11 日、被験者は右脚の感覚を失い一時的に歩行困難になった。症状は数分間で改善した。翌々 年 6 月 14 日、頭部 MRI 検査の結果、亜急性脳梗塞と診断された。脳卒中予防として clopidogrel が投与された。翌々 年 6 月 25 日、治験責任医師は診断結果を確認し、被験者の安全を考慮して減量なしに治験薬の投与を中止した。

脳梗塞のため治験薬の投与を中止した。本報告時点で脳梗塞は軽快とされた。

被験者は、脳梗塞のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌々 年 6 月 25 日、最終来院日は 翌々 年 7 月 9 日であった。

最終的評価：治験責任医師は脳梗塞の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。脳梗塞に対し治験薬を投与中止する措置がとられ、脳梗塞は軽快とされた。

9.1.7.2.8　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020027050（2023 年 2 月 15 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	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	[redacted] 20[redacted]/ 115 days	BRV 100mg/day/ 276 days	Moderate/ 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted].2kg のアジア人男性であった。BMI は 21.07kg/m^2 であった。病歴は、喘息（20[redacted] 年 10 月～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted] 年 10 月～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、及びてんかん（20[redacted] 年 1 月～）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。これまでに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、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）であった。

胆嚢ポリープの発現時の併用薬は、fexofenadine（20[redacted] 年 10 月 5 日～年月日不明）、montelukast（20[redacted] 年 10 月 5 日～年月日不明）、procaterol（20[redacted] 年～年月日不明）、seretide（20[redacted] 年～年月日不明）、及び carbamazepine（20[redacted] 年 2 月 9 日～20[redacted] 年 1 月 30 日）であった。

20[redacted] 年 3 月 15 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 5 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 8 月 19 日であった。

20[redacted] 年 8 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 月 19 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月（日付不明）、腹部超音波検査にて胆嚢ポリープが認められ、被験者は病院を紹介された。

20[redacted] 年 9 月 4 日（治験薬投与開始 115 日目）、SAE として胆嚢ポリープが発現した。胆嚢ポリープの発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 16 日間服用していた。同日（20[redacted] 年 9 月 4 日）、紹介先の病院で腹部超音波検査にて胆嚢ポリープ（大きさ 8mm）が認められ、被験者は経過観察となった。

翌 年 2 月 28 日、てんかんに対する治療薬として carbamazepine が投与された。翌 年 3 月 9 日、腹部超音波検査にて胆嚢ポリープの 8mm から 11mm への増大が認められた。翌 年 3 月 27日、てんかんに対する治療薬として perampanel の投与が開始された。翌 年 6 月 4 日、被験者は胆嚢ポリープ切除のために入院し、翌 年 6 月 5 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。治験薬、 perampanel、及び carbamazepine の夕方の投与は中断された。Solulact 及び Lactate Ringer's solution の補液は術前に投与され、Lactec（combination of calcium, potassium chloride, sodium chloride, and sodium [2S]-2-hydroxypropanoate）は術後に投与された。被験者は levobupivacaine、cefazolin、diclofenac、及

び acetaminophen も投与された。翌 年 6 月 6 日、治験薬、perampanel、及び carbamazepine の経口投与が再開された。翌 年 6 月 7 日、ketoprofen、magnesium oxide、*Sennoside*、及び celecoxib の投与が開始された。翌 年 6 月 8 日、celecoxib の投与を終了し、acetaminophen の投与が必要に応じて再開された。被験者は退院した。治験責任医師は、被験者が EP0083 試験に組み入れられる前に腹部超音波検査を実施しなかったこと、及び本試験の組入れ中に胃腸症状がなかったことを確認した。

胆嚢ポリープによる治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 5 日（発現から 276 日目）、胆嚢ポリープは消失した。翌 年 10 月 1 日、胆嚢切除に対する治療薬として ursodeoxycholic acid 及び berizym が投与された。

被験者は治験実施医療機関から遠く離れた[redacted]への引っ越しのため、本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 々 年 12 月 10 日、最終来院日は 翌 々 年 12 月 24 日であった。

最終的評価：治験責任医師は胆嚢ポリープの重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。胆嚢ポリープに対し治験薬の用量変更措置はなく、胆嚢ポリープは消失した。

9.1.7.2.9　被験者番号[redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022042513（2023 年 2 月 15 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
Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 861 days	BRV 4550mg/day/ 52 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 54.6kg のアジア人男性であった。BMI は 19.46kg/m^2 であった。病歴は、巣状分節性糸球体硬化症（20[redacted] 年）、中毒性脳症（cyclosporine 脳症）（20[redacted] 年）、てんかん（20[redacted] 年～）、及び軽度精神遅滞（20[redacted] 年～）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。これまでに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）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

自殺企図の発現時の併用薬は、valproate（20[redacted] 年～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 9 日～）、lacosamide（20[redacted] 年 12 月 19 日～）、及び clobazam（20[redacted] 年 9 月 11 日～20[redacted] 年 7 月 29 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。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 6 月 19 日であった。

20[redacted] 年 6 月 5 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 6 月 19 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌々年 7 月 21 日（治験薬投与開始 861 日目）、SAE として自殺企図が発現した。自殺企図の発現日、被験者は BRV 4550mg/日を服用していた。20[redacted] 年 7 月 18 日から 7 月 20 日まで、被験者はBRV 200mg/日を服用していた。C-SSRS 評価を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Module	Question	Response
28 Jul 2022/ End of study/Early discontinuation	Day 783	175	Intensity of ideation	Controllability	Unable to control thoughts
				Deterrents	Deterrents definitely did not stop you
				Duration	More than 8 hours/persistent or continuous
				Frequency	Daily or almost daily
				Most severe ideation	5
				Reasons	Mostly to end or stop the pain (you couldn't go on living with the pain or how you were feeling)
			Suicidal behavior	Most lethal attempt damage	Minor physical damage
				Number of actual attempts	1

BRV=brivaracetam
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.9

翌々年 7 月 15 日、てんかん発作が同じ頻度で持続したため、被験者は予定された来院（Visit 12）を行い、clobazam の投与量が 10mg/日から 20mg/日に増量された。翌々年 7 月 21 日、被験者は治験薬の過剰摂取で自殺を企図し、生命を脅かす恐れがあり入院した。同日（翌々年 7 月 21 日）、院内で活性炭を使用した胃洗浄が実施された。過量投与に対する治療として Ringer lactate solution が投与され、また magnesium citrate が処方され、翌々年 7 月 22 日に退院した。治験薬は翌々年 7 月 22 日に投与されず、翌々年 7 月 23 日に 200mg/日を投与再開された。翌々年 7 月 28 日、被験者は治験実施医療機関を受診し、職場での人間関係が理由で自殺を図ったことを伝えた。C-SSRS 評価で自殺念慮は依然継続しており、被験者は投与中止基準に合致したため、治験責任医師は治験薬を漸減することを決め、治験中止時検査が実施された。治験責任医師は、被験者が BRV 約 89 錠を服用し、過剰投与に至ったことを確認した。被験者は、人間関係に問題がある場合は相談するよう指導された。

翌々年 7 月 29 日、被験者は lacosamide、perampanel、及び clobazam の大量投与で再び自殺を試みた。同日、治験薬の漸減が終了した。被験者は入院し、薬剤の過量投与であると診断された。入院中、lacosamide 及び perampanel のみが投与された。活性炭、magnesium citrate、及び sodium picosulfate が投与された。翌々年 8 月 1 日、被験者は退院し、lacosamide、perampanel、及びclobazam を入院前と同量で服用継続するよう指導された。退院後、治験薬投与は再開しなかった。 翌々年 8 月 4 日、被験者は治験実施医療機関を受診し、翌々年 7 月 29 日に家計等を理由に自暴自棄になり、併用薬であるてんかん薬の過量投与で自殺を試みたことを治験責任医師に伝えた。治験責任医師が残りの薬を数えたところ、不足している錠剤があった［朝服用の 11 日分（lacosamide 200mg 及び clobazam 10mg）並びに就寝前服用の 2 日分（perampane 8mg）］。しかし、被験者とルームメイトから得られた情報が異なっており、実際の服用量は不明のままであった。残りの治験薬は被験者から回収された。

治験責任医師によると、被験者には過去の不安、うつ病、又はその他の精神障害の病歴はなく、過去の自殺企図又は自殺念慮はなかった。被験者には自殺の家族歴、衝動的な性格、攻撃的な性格、過去の自傷行為又は危険行為、主要な身体的疾患や障害、アルコール乱用、違法薬物の使用等のリスク因子はなかった。被験者は自殺の致死的方法に容易にアクセス可能であった。被験者は、治験薬には自殺傾向リスクの危険があるため、治験薬の投与再開時、うつ病又は自殺念慮を発現した場合は医療従事者に伝えるよう指導された。自殺企図は C-SSRS 評価に基づき記録された。被験者は、経済的な問題や職場の人間関係等の環境要因について懸念を抱いていた。被験者は自分の気持ちに抵抗し、今後自殺企図を発現した場合には、病院のスタッフや家族と話すように指導された。持続的な自殺企図の可能性があるため、その後の臨床経過の観察が継続され、被験者は追跡調査のためにすぐに数度、治験実施医療機関を受診するように依頼された。翌々年 9 月 10 日、被験者は治験実施医療機関を受診し、C-SSRS 評価に基づき、もはや自殺念慮や自殺行為がないことを治験責任医師が確認した。

自殺企図による治験薬の用量変更はなかった。翌々年 9 月 10 日（発現から 52 日目）、自殺企図は消失した。

被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は翌々年 7 月 29 日、最終来院日は翌々年 9 月 10 日であった。

最終的評価：治験責任医師は自殺企図の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。自殺企図に対し治験薬の用量変更措置はなく、自殺企図は消失した。

9.1.7.2.10　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2021048163（2023 年 2 月 15 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	白内障	右眼の白内障	[redacted] 20[redacted]/ 425 days	BRV 100mg/day/ 66 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 6[redacted] 歳、体重 6[redacted].1kg のアジア人男性であった。BMI は 23.8kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）、閉塞隅角緑内障（20[redacted] 年 10 月～）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年 2 月～）、及び陰部そう痒症（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].1 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

白内障の発現時の併用薬は、mecobalamin（20[redacted] 年 7 月～年月日不明）、tamsulosin（20[redacted] 年 2 月 6 日～年月日不明）、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 16 日～）、lamotrigine（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、cernitin GBX（pollen extract）（20[redacted] 年 5 月 16 日～年月日不明）、clobetasol（20[redacted] 年 1 月 5 日

～）、salicylic acid（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、white soft paraffin（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、calcipotriol with betamethasone（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、hyaluronate（20[redacted] 年 1 月 21 日～年月日不明）、及び esflurbiprofen with mentha oil（20[redacted] 年 3 月 12 日～）であった。

20[redacted] 年 2 月 27 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 4 月 24 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 7 月 31 日であった。

20[redacted] 年 7 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 31 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌 年 6 月 22 日（治験薬投与開始 425 日目）、SAE として白内障が発現した。白内障の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 56 日間服用していた。

翌 年 7 月 27 日、被験者は眼科医を受診し、両眼の白内障と診断された。被験者は右眼のみの手術を希望した。翌 年 8 月 26 日、被験者は入院した。被験者は老人性白内障に対して右眼の眼内レンズ移植を受けた。右眼の白内障手術に対して moxifloxacin、betamethasone、bromfenac、及び fluorometholone が投与された。同日、被験者は退院した。治験責任医師によると、本事象は眼レンズの加齢に伴う変化に起因した。術後の経過は順調であった。

白内障による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 8 月 26 日（発現から 66 日目）、白内障は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は白内障の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。白内障に対し治験薬の用量変更措置はなく、白内障は消失した。

9.1.7.2.11 被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2021038628（自殺念慮及び自殺企図）（2023 年 2 月 15 日付）、2021060313（細菌性胃腸炎）（2023 年 2 月 15 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, Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] / 199 days	BRV 150mg/day/ 148 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE, Other	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted] / 225 days	BRV 150mg/day/ 40 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	細菌性胃腸炎	細菌性小腸炎	[redacted] 20[redacted] / 323 days	BRV 150mg/day/ 7 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 4[redacted].9kg のアジア人女性であった。BMI は 17.6kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 11 月～）、くも膜嚢胞（20[redacted] 年～）、及び頭痛（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].3 歳の時であった。被験者には不安、うつ病、又はその他の精神障害の病歴はなかった。被験者には自殺の家族歴、トラウマ／ストレスの多い社会環境、衝動的な性格、攻撃的な性格、過去の自傷行為若しくは危険行為、主要な身体的疾患や障害、アルコール乱用、違法薬物の使用、又は自殺の致死的方法に容易なアクセス等のリスク因子はなかった。これまでに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、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

自殺念慮、自殺企図、及び細菌性胃腸炎の発現時の併用薬は、folic acid（20[redacted] 年 9 月 9 日～）、lacosamide（20[redacted] 年 11 月 2 日～）、lamotrigine（20[redacted] 年 11 月 2 日～）、difenidol（20[redacted] 年 2 月 1 日～）、及び loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 19 日～）であった。

20[redacted] 年 11 月 30 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 1 月 25 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 4 月 30 日であった。

20[redacted] 年 4 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 4 月 30 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月 11 日（治験薬投与開始 199 日目）、SAE として自殺念慮が発現した。自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 6 日間服用していた。

20[redacted] 年 8 月 11 日、C-SSRS は攻撃的な自殺念慮（自殺方法の発想があるが、実際の計画や実行する意思がない）を示した。被験者は精神科を紹介された（治験実施計画書に基づく）。被験者と家族の衝突頻度の増加及び環境要因が本事象の原因として考えられた。

20[redacted] 年 9 月 6 日（治験薬投与開始 225 日目）、被験者は自殺企図を試みた（C-SSRS 評価に基づき確認した）。自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 32 日間服用していた。本報告時点で、家族との衝突の持続及び環境要因が本事象の原因として考えられた。治験薬による自殺傾向のリスクに関する警告はなかった。治験責任医師によると、家族との衝突以外に自殺念慮を引き起こした他の要因はなかった。C-SSRS 評価を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Question	Response
15 Oct 2021/ Visit 5 (Week 24)	Day 179	150	Controllability	Easily able to control thoughts
			Deterrents	Deterrents definitely stopped you from attempting suicide
			Duration	Fleeting-few seconds or minutes
			Frequency	Less than once a week
			Most severe ideation	1
			Reasons	Completely to get attention, revenge or a reaction from others

BRV=brivaracetam
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.9

20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は精神科的療法（治療薬なし）を受けた。その他の治療はなかった。被験者は現在の自殺念慮の強迫観念を否定し、症状は入院を必要とせず、うつ病ではないと診断さ

れた。本報告時点で、家族との衝突は持続していた。BRV による治療は投与中断よりも有益であると治験責任医師が判断したため、BRV の投与は継続した。

20[redacted] 年 12 月 13 日（治験薬投与開始 323 日目）、SAE として細菌性胃腸炎が発現した。細菌性胃腸炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 130 日間服用していた。

20[redacted] 年 12 月 13 日、被験者は発熱及び水様便のため入院し、腸管浮腫による細菌性胃腸炎と診断された（腹部超音波検査で確認された）。下痢及び軽度の血便が認められたが、便検体が採取できなかったため便培養検査は実施されなかった。治療薬として levofloxacin、Veen-D、Vitamedin、補液（Solita-T3）及び acetaminophen が投与された。20[redacted] 年 12 月 17 日、levofloxacin 及び補液が中止された。20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は退院した。治験責任医師によると、治験薬による下痢が報告されていたが、薬理作用の観点から治験薬が細菌性胃腸炎を引き起こしたとは考えにくかった。そのため、治験薬は細菌性胃腸炎との関連なしと判断された。

翌 年 1 月 5 日、C-SSRS 評価は自殺念慮を示さなかった。環境変化のため、被験者は心理的に安定したと考えられた。

自殺念慮、自殺企図、及び細菌性胃腸炎による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 15 日（発現から 40 日目）、自殺企図は消失した。20[redacted] 年 12 月 19 日（発現から 7 日目）、細菌性胃腸炎は消失した。翌 年 1 月 5 日（発現から 148 日目）、自殺念慮は消失した。

翌 年 3 月 9 日、被験者は自殺念慮（被験者の自殺リスクが非常に高いため）及び治験依頼者の要望のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 3 月 30 日、最終来院日は 翌 年 4 月 18 日であった。

最終的評価：治験責任医師は自殺念慮及び自殺企図の重症度をいずれも軽度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。細菌性胃腸炎の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。自殺念慮、自殺企図及び細菌性胃腸炎に対し治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.1.7.2.12 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022070568（2023 年 2 月 15 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	鼻咽頭炎	風邪	[redacted] 20[redacted] / 318 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not Related	Not 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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 20.76kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）及び肝破裂の修復（20[redacted] 年 4 月）であった。初めて発作が認められたのは [redacted].2 歳の時であった。これまでに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）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

鼻咽頭炎の発現時の併用薬は、phenytoin（20[redacted] 年～）及び valproate（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 12 月 9 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 1 月 29 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 5 月 12 日であった。

20[redacted] 年 4 月 26 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 12 日に BRV 100mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 12 月 12 日（治験薬投与開始 318 日目）、SAE として鼻咽頭炎が発現した。鼻咽頭炎の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を服用していた。以前に、被験者は 20[redacted] 年 12 月 7 日に BRV 100mg/日を服用し、20[redacted] 年 7 月 8 日から 12 月 6 日まで、BRV 200mg/日を服用していた。被験者は 20[redacted] 年 12 月 8 日から 12 月 11 日まで、BRV を服用していなかった（新型コロナウイルス感染症による制限のため）。

20[redacted] 年 12 月 12 日、医療機関から患者宅へ治験薬を配送するプロセスが予定され、被験者は地域の医療機関で検査された。電話での面談中、被験者は 20[redacted] 年 12 月 12 日に中等度の風邪のため入院したことを治験責任医師に伝えた（退院についての詳細は不明）。

鼻咽頭炎による治験薬の用量変更はなかった。本報告時点で、鼻咽頭炎は未消失であった。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は鼻咽頭炎の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。鼻咽頭炎に対し治験薬の用量変更措置はなく、鼻咽頭炎は未消失であった。

9.1.7.2.13　被験者番号[redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022056693（2023 年 2 月 15 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] / 212 days	BRV 200mg/day/ 3 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	挫傷	全身の複数の軟部組織の挫傷	[redacted] 20[redacted] / 212 days	BRV 200mg/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 BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 6[redacted].5kg のアジア人男性であった。BMI は 25.91kg/m^2 であった。病歴は、星細胞腫（左側頭葉／海馬の星細胞腫の術後）（20[redacted] 年 5 月～）、左側頭葉及び海馬の占拠性病変の全身麻酔下での切除（20[redacted] 年 5 月）、てんかん（20[redacted] 年～）、

及び頭痛（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].2 歳の時であった。これまでに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）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳振盪及び挫傷の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 19 日～20[redacted] 年 10 月 3 日）であった。

20[redacted] 年 12 月 23 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 2 月 17 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2022 年 5 月 27 日であった。

20[redacted] 年 5 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 27 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 9 月 16 日（治験薬投与開始 212 日目）、SAE として脳振盪及び挫傷が発現した。脳振盪及び挫傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 28 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 16 日、被験者は何者かに殴打され、浮動性めまい、疼痛及び体の複数部位の痛みが半日続いたため脳神経外科を受診した。身体検査の結果、体温が 36.9℃、血圧が 124/65mmHg、呼吸数が 20 回/分、脈拍数が 66 回/分、Glasgow Coma Scale スコアが 15 ポイント（開眼スコアが 4 ポイント、言語スコアが 5 ポイント、運動スコアが 6 ポイント）、呼吸はスムーズ、急性疾患であり、皮膚又は表層粘膜は蒼白ではなかった。被験者は入院時に、複数の軟部組織の挫傷を伴う脳振盪及び術後てんかんと診断された。治療薬として、cerebroprotein hydrolysate with troxerutin 及び Panax Ginseng root が投与された。リンパ節の腫脹、眼球結膜の充血、結膜の蒼白、両側外耳道の出血、弛緩歯、開口制限、両側甲状腺腫大、ラ音、異常な心雑音、腹部筋緊張、脊椎及び四肢の変形、又は不随意運動はなかった。被験者は左側にてんかん手術の切開痕があり（頭蓋の部分的喪失）、頭蓋は変形がなく正常と考えられた。その他のすべての身体検査の結果、眼球運動は正常、対照的な両眼分離、両眼の瞳孔サイズが同等及び約 3mm の等円、対光反射に敏感、対称的な前頭のしわ及びほうれい線、鼻腔、口腔、正常な嚥下反射、頚部の柔らかさ、中枢気道、正常動作、クリアな両側呼吸音、腹部の柔らかさ、腹壁の圧痛、正常な腸音、背下部の挫傷、圧痛、四肢の複数の挫傷、並びに両側の四肢の正常な筋強度及び筋緊張を認めた。胸部、腹部全体並びに頭蓋及び脳の CT 検査（スパイラル、単純撮影）にて、胸部、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、両腎及び骨盤腔の異常を伴わない左側頭葉の脳軟化及び左頭蓋骨の術後変化を認めた。退院時診断では脳振盪、全身の複数の軟部組織の挫傷、術後てんかんが含まれた。

脳振盪及び挫傷による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 18 日（発現から 3 日目）、脳振盪及び挫傷は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は脳振盪及び挫傷の重症度をいずれも軽度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。脳振盪及び挫傷に対し治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.1.7.2.14　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022025454（2023 年 2 月 15 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
Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] 308 days	BRV 150mg/day/ 6 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	身体疾患による精神障害	てんかんによる精神障害	[redacted] 20[redacted] 323 days	BRV 100mg/day/ 21 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 19.27kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年～）、四肢静脈血栓症（20[redacted] 年～）、貧血（20[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年 10 月）、腺筋症（20[redacted] 年 7 月）、子宮全摘（20[redacted] 年 7 月）、及び灰白髄炎（年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].3 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

自殺念慮及び身体疾患による精神障害の発現時に服用していた併用薬は、lacosamide（20[redacted] 年 2 月 20 日～）、topiramate（20[redacted] 年 2 月 20 日～）、及び alprazolam（20[redacted] 年 4 月 12 日～）であった。身体疾患による精神障害の発現時に服用していた上記以外の併用薬は、trihexyphenidyl（20[redacted] 年 4 月 14 日～28 日）、olanzapine（20[redacted] 年 4 月 14 日～）、及び risperidone（20[redacted] 年 4 月 14 日～）であった。

20[redacted] 年 4 月 15 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

翌 年 2 月 3 日、非重篤な AE として抑うつ気分（気分の落ち込み）及び睡眠障害が発現した。翌 年 6 月 8 日、いずれの事象も消失し、治験薬と関連なしと判断された。翌 年 2 月 4 日、閉経との関連を考慮し、BRV の用量を BRV 200mg/日から BRV 150mg/日に調節した。

翌 年 3 月 18 日、目に生気がなく、妄想症、パニック発作、気分動揺及び精神状態不良を発現し、親類の死のため悪夢を見る傾向があった。

翌 年 4 月 13 日（治験薬投与開始 308 日目）、非重篤な AE として自殺念慮が発現した。自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 35 日間服用していた。

翌 年 4 月 13 日、被験者は、自殺企図を口にしたが、行動に移すことはなかった。治験責任医師によると、自殺念慮は親類の死に関連があり、おそらく治験薬とは関連がないだろうと考えられた。翌 年 4 月 14 日、被験者は精神科診療所を受診し、向精神薬を処方された。翌 年 4 月 17日以降、自殺念慮を口にすることはなかったが、激越、不眠が残り、幻視や幻聴が発現した。

自殺念慮による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 4 月 18 日（発現から 6 日目）、自殺念慮は消失した。同日、BRV の用量を BRV 150mg/日から BRV 100mg/日に減量した。以前に被験者がBRV 150mg/日を服用したのは 翌 年 3 月 10 日～4 月 17 日であった。

翌 年 4 月 28 日（BRV の投与開始 323 日目）、SAE として身体疾患による精神障害が発現した。身体疾患による精神障害の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 11 日間服用していた。

翌 年 4 月 28 日、被験者はてんかんによる精神障害のため入院した。脳波は正常で、前外側胸部検査で心臓及び肺に異常は認められなかった。翌 年 4 月 29 日、ECG で洞性頻脈が認められ、頸動脈超音波ではスムーズな血流がみられ、血管内壁にプラーク及び狭窄は認められなかった。カラードップラー心エコーで正常な左心室収縮機能で、軽度の僧帽弁逆流及び三尖弁逆流が認められた。翌 年 5 月 5 日、頭蓋部の単純拡散テンソル画像検査で両側の放射冠に数個の微小な虚血性焦点が認められた。被験者は、てんかんによる精神障害に対して risperidone、sertraline、clonazepam、zolpidem、chlorpromazine 及び promethazine、てんかんに対して compound sodium valproate and valproic acid、予防薬として calcium carbonate 及び vitamin、睡眠障害に対して alprazolam、気分の落ち込み及び自殺念慮に対して olanzapine、risperidone 及び trihexyphenidyl、気分の落ち込みに対して diphenhydramine、並びに自殺念慮に対して benzhexol が投与された。翌 年 5 月 11 日、被験者は退院した。

身体疾患による精神障害による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 5 月 18 日（発現から 21 日目）、身体疾患による精神障害は消失した。被験者の情動不安定は持続していたが、以前と比較して改善していた。

翌 年 5 月 27 日、被験者は本試験の終了／早期中止来院のため、治験実施医療機関に来院した。治験責任医師が、被験者が試験手順及び投薬に従っていない（情動不安定及び遵守状況の不良）と判断したため、被験者は試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 6 月 12 日、最終来院日は 翌 年 7 月 8 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、自殺念慮の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断し、身体疾患による精神障害の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。いずれの事象に対しても治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.1.7.2.15　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022060919（2023 年 2 月 15 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	パーキンソニズム	パーキンソン症候群の悪化	[redacted] 20[redacted] / 293 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): CIOMS# 2022060919, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 7[redacted] 歳、体重 7[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 26.64kg/m^2 であった。病歴は、虫垂切除（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年～）、低侵襲前立腺手術（20[redacted] 年）、パーキンソニズム（20[redacted] 年 7 月～）、うつ病（20[redacted] 年 11 月

～）、不安（20[redacted] 年 4 月～）、及び糖尿病（20[redacted] 年 11 月～）であった。初めて発作が認められたのは 5[redacted].6 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA3 型（自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）］であった。

パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）の発現時に服用していた併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年～）、oxcarbazepine（20[redacted] 年～）、indapamide（20[redacted] 年～）、telmisartan（20[redacted] 年～）、sertraline（20[redacted] 年 11 月 17 日～年月日不明）、及び buspirone（20[redacted] 年 4 月 6 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 29 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 8 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 8 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 17 日（BRV の投与開始 293 日目）、SAE としてパーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）が発現し、重症度は中等度であった。パーキンソニズムの発現時、BRV 100mg/日を服用していた。

20[redacted] 年 10 月 17 日、不安定歩行及び複数回の転倒のため被験者は入院した。入院時の診断は、急性脳血管疾患、グレード 3 の高血圧（高リスク）、てんかん、無症候性心筋虚血、及び大脳萎縮であった。検査で、パーキンソン症候群の悪化（中等度）に伴う症状と診断された。身体検査で、四肢の正常な筋肉量及び高い筋緊張による運動緩慢が認められた。左上肢、左下肢及び右下肢の筋力はグレード 4 で、右上肢の筋力はグレード 5 であった。両側の腱反射は++で、運動失調の動作の検査で協調はなく、感覚系の検査で異常は認められなかった。両側の手掌-下顎反射、両下肢の病理学的徴候及び髄膜刺激は陰性であった。頭部 CT 検査で多数のラクナ脳梗塞、白質脱髄、及び右前頭洞内壁の粘膜下嚢胞が認められた。15 誘導 ECG で洞調律及び ST-T 変化が認められた。胸部 CT 検査で両肺に多数の線維片、両側背側胸膜に限局性肥大、並びに大動脈及び冠動脈に多数の石灰化プラークが認められた。肝臓に多数の低密度の陰影が認められ、更なる検査を要すると考えられた。同日（20[redacted] 年 10 月 17 日）、被験者に amantadine、benserazide with levodopa、finasteride、pramipexole、escitalopram、tandospirone、oxcarbazepine、lamotrigine、telmisartan、indapamide、emedastine、及び dopamazine が投与された。循環改善に対して acanthopanax、心保護に対して Xiang Dan、栄養学的な神経学的処置に対して niacinamide が投与された。被験者及び家族は、状態が安定しておらず、退院後に悪化する可能性があるにも関わらず、退院を主張した。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は感染症の流行のため退院し、綿密に管理された。退院時の診断は、パーキンソン症候群、脳動脈アテローム硬化症、てんかん、大脳萎縮、低カリウム血症、甲状腺結節、脂肪肝、単純腎嚢胞、大脳動脈血栓症による脳梗塞、グレード 3 の高血圧（非常に高リスク）、無症候性心筋虚血、低ナトリウム血症、高脂血症、総頸動脈プラーク、及び肝嚢胞であった。退院後、治療薬の投与は継続された。被験者は独立して歩行できなかった。他の疾患に重要な変化は認められなかった。

パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）による治験薬の用量変更はなかった。本報告時点では、パーキンソニズムは未消失であった。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の用量変更措置はなく、本事象は未消失であった。

9.1.7.2.16　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022034085（2023 年 2 月 15 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	偶発的過量投与	複数の薬剤の偶発的過量投与	[redacted] 20[redacted]/ 103 days	BRV 100mg/day/ 2 days	Moderate/ Related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 15.63kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）、睡眠障害（20[redacted] 年 1 月～）、不安障害（20[redacted] 年 5 月～）、低色素性貧血（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年 1 月）、低カリウム血症（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年 1 月）、低ナトリウム血症（20[redacted] 年 12 月～）、痙攣発作（29 年間）（年月日不明～）、及びチック（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].8 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

偶発的過量投与の発現時に服用していた併用薬は、oxcarbazepine（20[redacted] 年 7 月 12 日～年月日不明）、estazolam（20[redacted] 年 10 月～年月日不明）、及び lamotrigine（20[redacted] 年 12 月 11 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 1 月 4 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 1 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 6 月 11 日（BRV の投与開始 103 日目）、SAE として偶発的過量投与が発現した。偶発的過量投与が発現した日に被験者は BRV 100mg/日を投与された。以前に被験者が BRV 50mg/日を投与されたのは 20[redacted] 年 6 月 10 日（1 日間）であった。

20[redacted] 年 6 月 11 日の朝、治験薬を含む AED（lamotrigine、oxazepine 及び BRV）を服用後、被験者は食事をとり、子どもたちを学校に連れて行った。帰宅後、被験者は薬を服用したかどうかを忘れた。服用し損なうことを心配して、被験者は BRV を含む AED を再度服用した。同日、30 分後に頭痛、浮動性めまい、悪心及び不快感が発現し、被験者は BRV を含む AED を誤って 2 回服用したことに気付いた。被験者は大量の水を服用したが、症状は軽減することなく継続し、その後、被験者は嘔吐した。電話による医師の診察後、被験者は関連のあるすべての検査及び血液ルーチン検査のため入院した。入院時、身体検査で体温 37℃、脈拍数 81bpm、呼吸数 20 回/分、血圧 115/73mmHg で、両肺の荒い呼吸音（乾性及び湿性ラ音並びに異常な呼吸リズムはなかった）が認められ、腹部は柔らかかった。肝臓及び脾臓は触知されず、腸音は正常だった。意識ははっきりしており、流暢な言葉で要領を得た応答をした。精神検査で幻覚及び妄想は認められなかった。両側の瞳孔は大きく、丸く、径は 3mm で、光反射に敏感であった。両側の鼻唇溝は左右対称で同様の

深さであり、口角はゆがんでいないことを示していた。舌は中央にあり、筋肉量、筋張力及び筋力は正常であった。四肢の腱反射は左右対称であった（++）。運動協調性検査で協調性はなかった。感覚系は、両側の Babbitt 徴候が誘発されなかったこと及び髄膜刺激の陰性所見から正常であった。被験者の状態は偶発的多剤過量投与と診断された。入院後、被験者は、10 秒間続く、発作的なしびれ感、口をもぐもぐする動作及びこぶしを握る動作に特徴がある痙攣発作を発現した。症状は軽減したがその後、被験者は気分が落ち込んだ。

20[redacted] 年 6 月 12 日、午前 8 時頃に別の痙攣発作（以前と同じ）が発現した。被験者は他の AED の投与開始後に phenobarbital sodium の筋肉内注射を受け、症状は徐々に改善した。体温は 38°C まで上がり、両肺の呼吸音は荒く、肺感染を示した。同日、CT で両側の限局性の胸膜肥厚が認められた。血液培養で細菌生育は認められなかった。aminobarbitone 注射、筋肉内冷却処置及び cefotaxime sodium（感染症治療は、発熱が肺感染が原因である可能性を考慮して実施した）を組み合わせて治療し、もっと水を飲むように指導された。臨床検査の結果は、白血球数 $2.9x10^9$/L（基準範囲：3.69～$9.16x10^9$/L）、リンパ球数 $0.6x10^9$/L（基準範囲：0.8～$4.4x10^9$/L）、好酸球数 0（基準範囲：0.02～$0.5x10^9$/L）、赤血球数 $3.47x10^{12}$/L（基準範囲：3.68～$5.13x10^{12}$/L）、ヘモグロビン 87g/L（基準範囲：113～151g/L）、ヘマトクリット 27.7%（基準範囲：33.5%～45%）、平均赤血球容積 79.8fL（基準範囲：82.6～99.1fL）、平均赤血球ヘモグロビン 25.1pg（基準範囲：26.9～33.3pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 314g/L（基準範囲：322～362g/L）、カリウム 2.66mmol/L（基準範囲：3.5～5.3mmol/L）、ナトリウム 122mmol/L（基準範囲：135～145mmol/L）、クロール 91mmol/L（基準範囲：96～108mmol/L）、総カルシウム 1.88mmol/L（基準範囲：2～2.75mmol/L）、プロカルシトニン 0.124（基準範囲：0.140～0.282）（単位の報告なし）、カリウム 3.45mmol/L（基準範囲の報告なし）、ナトリウム 130mmol/L（基準範囲の報告なし）、総カルシウム 1.95mmol/L（基準範囲の報告なし）であった。肝機能、腎機能、血中ブドウ糖、及び心筋酵素は正常であった。頭部 CT で左前頭頭頂接合部の頭蓋内側板下の脂肪病変が認められた。鞍病変（単純 MRI 検査、下垂体強調検査が推奨された）及び洞病変（更に詳しい検査として洞 CT が推奨された）も認められた。

白血球増殖促進治療に対して human granulocyte stimulating factor 注射、inosine、Di yu sheng bai（*Sanguisorba officinalis* root）及び vitamin B4（adenine）、電解質障害に対して sodium 及び potassium 補給、貧血に対して folic acid 及び Jian pi sheng xue 錠［漢方薬の組み合わせ（*Astragalus mongholicus* root、*Atractylodes macrocephala*、*Rhizoma*、chicken's gizzard-membrane、*Codonopsis* spp. root、*Dioscorea oppositifolia rhizome*、ferrous sulfate、*Fossilia ossis mastodi*、*Glycyrrhiza* spp. root with *rhizome*、*Liriope* spp. root tuber、oyster shell、*Poria cocos sclerotium*、*Schisandra sphenanthera* fruit、tortoise carapace and plastron 及び *Ziziphus jujuba* fruit）］並びに胃保護に対して pantoprazole sodium が投与された。また、神経及び循環改善に対して、脳細胞保護、脳細胞代謝及び脱水の改善、排泄促進及び水分補給並びに他の症状の支持治療のため、酸素投与、感染症治療、及び AED を含む栄養治療をした。20[redacted] 年 6 月 12 日、午後 6 時に頭痛、悪心及び嘔吐の症状が軽減し、被験者は退院した。被験者は他の AED の経口投与を継続し、治験薬を中断して、医師の指導に従って薬剤を服用するように勧められた。

20[redacted] 年 6 月 13 日の朝、被験者に、他の訴えはなく、症状（頭痛、悪心及び嘔吐）が消失したか尋ねるために連絡をした。症状はいずれの後遺症もなく改善した。同日、被験者は *Sanguisorba officinalis* root、adenine、folic acid 及び Jian pi sheng xue の服用をやめた。被験者は電解質障害及び白血球減少の症状が改善するまで 1 週間待ち、その後、診察（血液ルーチン及び電解質値）のために病院に来院するように指導された。被験者の家族は、被験者の治療薬管理及び誤使用の再発防止を指導され、被験者は不快感があった場合に医師に連絡をとることを提案された。他の推奨事項は、

毎日服用する医薬品管理のための区切られた薬ケースの使用、並びに服用し損なうこと及び過剰に薬を服用することを防ぐために毎晩薬を服用し翌日の薬を準備することであった。

偶発的過量投与のため治験薬の投与が中断された。20[redacted] 年 6 月 11 日、BRV 100mg/日が投与され、20[redacted] 年 6 月 12 日、治験薬が中断された。20[redacted] 年 6 月 13 日（発現から 3 日目）、偶発的過量投与は消失し、同日に治験薬を再開した。

20[redacted] 年 6 月 23 日、被験者は予定した外来診察のため、病院に来院し、血液ルーチン、尿ルーチン、電解質及び ECG の再検査をした。臨床検査の結果は、白血球数 $3.20x10^9$/L 及びヘモグロビン 10.5g/dL であり、ECG の結果で、洞調律及び四肢誘導（神経伝達速度）での低電位が認められた。しかし、体重は 40kg 未満であった。

20[redacted] 年 7 月 1 日、被験者は早期中止来院を実施し、退院以降、浮動性めまい、悪心及び嘔吐の発現はないことを被験者に確認した。臨床検査の結果は、白血球数 $3.07x10^9$/L、赤血球数 $3.78x10^{12}$/L 及びヘモグロビン 9.9g/dL であり、すべて低値で基準範囲に戻っていなかった。20[redacted] 年 7 月 6 日の夕方、被験者は、低ヘモグロビンのため *Sanguisorba officinalis* root capsule、adenine phosphate tablets、folic acid、及び iron supplements tablets による治療を勧められた。

被験者は、過少体重及び治験薬に対して不耐性であったことから、本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 7 月 19 日、最終来院日は 20[redacted] 年 8 月 5 日であった。

20[redacted] 年 8 月 5 日、臨床検査の結果、白血球数、ヘモグロビン及び赤血球数は基準範囲内であることが認められた。20[redacted] 年 9 月 6 日、*Sanguisorba officinalis* root、adenine phosphate、folic acid 及び iron supplements の治療薬を中止した。

最終的評価：治験責任医師は、偶発的過量投与の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。偶発的過量投与のため治験薬の投与は中断され、本事象は消失した。

9.1.7.3 N01379 試験グループ

9.1.7.3.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：2017043399（2023 年 2 月 15 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	頭蓋形成	頭蓋形成	[redacted] 20[redacted] / 1301 days	BRV 0mg/day/ 29 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 6[redacted] kg のアジア人男性であった。BMI は $23.03kg/m^2$ であった。病歴は、熱性痙攣（19[redacted] 年 4 月～1976 年月日不明）、てんかん（19[redacted] 年 4 月～）、トリコフィトン感染症（19[redacted] 年 4 月～）、肝酵素増加（20[redacted] 年 5 月～）、眼振（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 10 月）、湿疹（20[redacted] 年 7 月～）、傾眠（20[redacted] 年 7 月～）、易刺激性（20[redacted] 年 6 月

～）、両側の側頭葉の頭蓋内電極の抜去（20[redacted] 年 7 月）、両側の側頭葉の頭蓋内電極の留置（20[redacted] 年 7 月）、齲歯（20[redacted] 年 7 月～）、左側頭葉ロベクトミー（20[redacted] 年 8 月）、頭痛（20[redacted] 年 8 月～）、及び精神的機能障害［高次脳機能障害（精神的機能障害）］（20[redacted] 年 8 月～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].6 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA3 型（自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、IA4 型（神経症状を呈する単純部分発作）］、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

頭蓋形成の発現時に服用していた併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 2 日～年月日不明）及び topiramate（20[redacted] 年 1 月 23 日～20[redacted] 年 10 月 2 日）であった。

20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 19 日、被験者は手術のために報告された医療機関に入院した。N01379 試験参加中に被験者は手術部位感染のため、骨弁の除去を受けた。

20[redacted] 年 10 月 25 日（BRV の投与開始 1301 日目）、被験者は SAE として頭蓋形成を実施した。それ以前に、被験者は 20[redacted] 年 10 月 3 日～24 日に BRV 200mg/日を投与されていた。頭蓋形成と同日、被験者は治験薬を投与されなかった。20[redacted] 年 10 月 26 日、被験者は治験薬（BRV 200mg/日）の投与を再開した。

20[redacted] 年 10 月 25 日、頭蓋形成は骨弁除去の術後治療のために実施した。被験者に atropine、carbazochrome、cefazolin、Ringer-lactate、loxoprofen、rocuronium、suxamethonium、sevoflurane、thiopental、heparin、及び carbohydrates with potassium chloride and sodium が投与された。手術と治験薬の間に関連はなかったため、頭蓋形成は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は退院した。

頭蓋形成のため治験薬の投与を中断した。20[redacted] 年 11 月 22 日（発現から 29 日目）、頭蓋形成は完了した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、頭蓋形成の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象のため治験薬の投与は中断され、本事象は消失した。

9.1.7.3.2　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

CIOMS#：2019025607（2023 年 2 月 15 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	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted] / 1912 days	N/A/ 27 days	Mild/ Not related	Resolved/ N/A

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

事象名：MedDRA 18.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 12[redacted] kg のアジア人女性であった。BMI は 40.2kg/m^2 であった。病歴は、喘息（19[redacted] 年～19[redacted] 年 10 月）、てんかん（19[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、鼻閉（20[redacted] 年～）、及び不眠症（20[redacted] 年 1 月～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].1 歳であった。これまでに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）］及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳手術の発現時に服用していた併用薬は、bufferin A（20[redacted] 年～年月日不明）、topiramate（20[redacted] 年 1 月 20 日～）、perampanel（20[redacted] 年 9 月 19 日～）、loxoprofen（20[redacted] 年 1 月 6 日～年月日不明）、及び lacosamide（20[redacted] 年 4 月 26 日～）であった。

20[redacted] 年 5 月（日付不明）、MRI で、病変がないこと及びてんかんの原因が不明確なままであることが認められた。

20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

BRV 治療の開始時、痙攣発作の頻度は減少していた。しかし、終了時に痙攣発作は 1 日 1 回又は 2 日に 1 回で続いていた。本試験組入れ後にも痙攣発作の頻度は同程度か増加しているかのどちらかであった。

翌々年 2 月 5 日、被験者は Visit 9 のため来院し、医療計画を話し合うために治験責任医師の診察を受けて、VNS を希望した。翌々年 2 月 12 日、脳の 3 テスラ MRI 検査で右前頭葉に疑わしい病変が認められ、このため、VNS の代わりに脳切開が推奨された。翌々年 2 月 25 日、陽電子放出断層撮影-CT 検査で、脳 MRI で過去に認められた同じ病変で代謝の減少が認められた。翌々年 3 月 6 日、被験者は規定外来院をして、被験者の希望で病変部位の切除を計画した。翌々年 4 月 13 日、治験薬の用量を BRV 175mg/日から BRV 150mg/日に減量した。翌々年 4 月 19 日、治験薬の用量をBRV 150mg/日から BRV 175mg/日に増量した。翌々年 4 月 20 日、治験薬の用量を BRV 175mg/日から BRV 100mg/日に減量した。翌々年 4 月 26 日、治験薬の用量を BRV 100mg/日から BRV 75mg/日に減量した。翌々年 4 月 27 日、治験薬の用量を BRV 75mg/日から BRV 50mg/日に減量した。翌々年 5 月 3 日、治験薬の用量を BRV 50mg/日から BRV 25mg/日に更に減量した。脳外科手術は本試験の併用禁止療法として記載されているため、本試験を中止すると判断された。

被験者は、脳手術の予定のため本試験を中止した。翌々年 5 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。

翌々年 6 月 11 日（BRV の投与開始 1912 日目）、被験者は脳手術（SAE）のため、入院した。脳手術の発現時には、被験者は治験薬を服用しておらず、32 日間投与されていなかった。

同日（翌々年6月11日）、脳血管造影術を実施し、狭窄はないことが認められた。和田テストで脳の左半球の言語野であることが認められた。翌々年6月13日、被験者は全身麻酔下で脳刺激装置を留置し、本手術はいずれの合併症もなく完了した。翌々年6月27日、顕微鏡的焦点切除術（留置された脳刺激装置）が全身麻酔下で実施された。翌々年7月7日、手術後に痙攣発作は認められず、臨床経過が好ましかったことから被験者は退院した。治験責任医師によると、手術は治験治療完了後に実施することを計画されたため、治験薬はてんかん手術と関連なしと判断された。

脳手術が発現したのは治験薬最終投与後であったため、脳手術による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌々年7月7日（発現から27日目）、脳手術は完了した。最終連絡は翌々年7月7日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置は該当なしとされ、本事象は消失した。

9.1.7.3.3　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

CIOMS#：2020027081（2023年2月15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	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted]/ 2261 days	N/A/ 25 days	Moderate/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA 18.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢4[redacted]歳、体重5[redacted]kgのアジア人男性であった。BMIは20.6kg/m^{2}であった。病歴は、胃腸炎（19[redacted]年～）、季節性アレルギー（花粉症）（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年5月～年月日不明）、不眠症（20[redacted]年6月～）、鼻咽頭炎（20[redacted]年12月～）、及び大脳萎縮（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは3[redacted].3歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB型）であった。

脳手術の発現時に服用していた併用薬は、eszopiclone（20[redacted]年11月12日～年月日不明）、fluorometholone（20[redacted]年12月24日～年月日不明）、及びibuprofen（20[redacted]年12月25日～年月日不明）であった。

20[redacted]年4月30日、被験者はN01379試験に組み入れられた。20[redacted]年4月30日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年9月15日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379試験を完了した。

20[redacted]年9月15日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

治験薬の投与開始以降、被験者の痙攣発作の頻度が増加した。翌々年12月27日、頭部MRI検査で更に詳しい検査を実施した。右海馬硬化症の疑いがあったため、その治療を完了したが、海綿

状血管腫が左前側頭葉で認められた。3 年 後 4 月 9 日、被験者は入院し、ビデオ脳波モニタリングで、脳の両側で痙攣発作の原因が認められた。3 年 後 4 月 14 日、被験者は退院した。

3 年 後 7 月 7 日（N01379 試験の治験薬投与開始 2261 日目）、被験者は入院して脳手術（SAE）を受けた。脳手術の実施時に被験者は BRV を 32 日間服用していなかった。

3 年 後 7 月 9 日、被験者は焦点切除を受け、合併症は認められなかった。3 年 後 7 月 7 日～10 日、被験者は頭部 CT 検査を毎日受けた（結果の報告なし）。3 年 後 7 月 10 日、胸部 X 線検査を実施した（結果の報告なし）。3 年 後 7 月 15 日、夜に痙攣発作の前兆が認められたが、経過が良く退院に至った。3 年 後 7 月 16 日、術後痙攣発作は認められなかった。治験責任医師によると、痙攣発作増悪の前駆症状及びエピソードは認められなかった。被験者はいずれの新たな種類の痙攣発作も発症しておらず、前駆症状や症状悪化も認められなかった。また、痙攣発作型の変化も認められなかった。

脳手術の事象が発現したのは治験薬最終投与後であったため、脳手術による治験薬の処置は該当なしと報告された。3 年 後 7 月 31 日（発現から 25 日目）、脳手術は完了した。

被験者は、脳手術のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 3 年 後 6 月 5 日、最終来院日は 3 年 後 8 月 21 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置は該当なしとされ、本事象は消失した。

9.1.7.3.4　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

CIOMS#：2022005460（2023 年 2 月 15 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	滑液嚢腫	ガングリオン	[redacted] 20[redacted] / 2783 days	BRV 200mg/day/ 152 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 5[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 21.54kg/m^2 であった。病歴は、皮膚嚢腫（頭頂部の皮膚アテローム）（20[redacted] 年～20[redacted] 年 12 月）、脳症（インフルエンザ脳症）（20[redacted] 年 3 月）、てんかん（20[redacted] 年 3 月～）、脳症（頭頂部の皮膚アテロームの除去手術）（20[redacted] 年 12 月）、皮膚嚢腫（右頭頂部、耳介後部の後頭葉皮膚アテローム）（20[redacted] 年 10 月～20[redacted] 年 11 月）、皮膚嚢腫（右頭頂部、耳介後部の後頭葉皮膚アテロームの除去手術）（20[redacted] 年 10 月）、傾眠（20[redacted] 年 9 月～）、及び本態性振戦（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted].7 歳であった。これまでに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）、IA2 型（体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び IA4 型（精神症状を呈する単純部分発作）］であった。

滑液嚢腫の発現時に服用していた併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 9 月 12 日～）及び valproate（20[redacted] 年 9 月 12 日～）であった。

20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

4 年 後 10 月 29 日（BRV の投与開始 2783 日目）、被験者は SAE として滑液嚢腫を発現した。滑液嚢腫の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1506 日間服用していた。

4 年 後 10 月 29 日、被験者は右手関節痛のため、地元の病院を受診した。被験者には右手関節痛の治療薬として rebamipide、loxoprofen 及び diclofenac が投与された。4 年 後 11 月 25 日、被験者は持続的な症状のため、地元の病院に再来院し、整形外科に紹介された。4 年 後 11 月 30 日、被験者は病院の整形外科を受診した。MRI 検査を実施した（結果の報告なし）。4 年 後 12 月 7 日、被験者は病院の整形外科に再来院し、圧痛部の治療を受けた。5 年 後 1 月 4 日、症状が再発し、腫瘤が舟状骨の前側に認められた。状態はガングリオンと診断され、被験者の希望で切除が計画された。5 年 後 1 月 26 日、被験者は整形外科に入院した。5 年 後 1 月 27 日、切除を実施した。 5 年 後 1 月 28 日、重要な変化は認められず、被験者は退院した。5 年 後 1 月 31 日、被験者は予定された来院（Visit 22）のため、病院の外来部門を受診した。治験責任医師はカルテを確認した時、被験者が入院していたことに気付いた。5 年 後 3 月 7 日、切開排膿を実施した。5 年 後 3 月 29 日、被験者は報告された病院の整形外科を受診した。術後の臨床経過は望ましく、診察は完了した。治験責任医師は、ガングリオンは偶発的な事象であるため、ガングリオンは治験薬による治療と関連なしと判断した。

滑液嚢腫による治験薬の用量変更はなかった。5 年 後 3 月 29 日（発現から 152 日目）、滑液嚢腫は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、滑液嚢腫の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は消失した。

9.1.7.4 直接登録グループ

9.1.7.4.1 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022053708（2023 年 2 月 15 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	洞結節機能不全	洞不全症候群	[redacted] 20[redacted] / 135 days	BRV 100mg /day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Dose not changed

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

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組み入れ時点で年齢 9[redacted] 歳、体重 6[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 31.2kg/m^2 であった。病歴は、全膝関節形成（20[redacted] 年 8 月）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年～）、便秘（20[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、緊張性膀胱（20[redacted] 年～）、パーキンソン病（20[redacted] 年～）、進行性核上性麻痺（20[redacted] 年 9 月～）、ループレコーダー植込み術（20[redacted] 年 6 月）、眼乾燥（20[redacted] 年～）、及び薬物過敏症（cephalosporin）（年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは 8[redacted] 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

洞結節機能不全の発現時に服用していた併用薬は、tamsulosin（20[redacted] 年～）、magnesium oxide（20[redacted] 年～）、levodopa with benserazide（20[redacted] 年 10 月 21 日～年月日不明）、amlodipine（20[redacted] 年 9 月 27 日～年月日不明）、solifenacin（20[redacted] 年 9 月 27 日～）、levetiracetam（20[redacted] 年 5 月 12 日～年月日不明）、lansoprazole（20[redacted] 年 3 月 12 日～年月日不明）、lacosamide（20[redacted] 年 7 月 8 日～年月日不明）、combination of sodium chloride, potassium chloride, and hydroxypropyl methyl cellulose（20[redacted] 年～年月日不明）、betamethasone（20[redacted] 年 7 月 1 日～年月日不明）、及び white soft paraffin（20[redacted] 年 7 月 1 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 3 月 4 日、被験者は本試験に直接組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 23 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 23 日、非重篤な AE として軽度の胸痛及び倦怠感が発現した。同日、救急車を要請した。診察時までに症状は改善していた。被験者は経過観察を受けることになり帰宅した。胸痛及び倦怠感が発現日と同日に消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 8 月 4 日、（BRV の投与開始 135 日目）、SAE として洞結節機能不全が発現した。洞結節機能不全の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を服用中で、本用量を服用していたのは 41 日間であった。

被験者のバイタルサイン及び ECG の結果を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Blood pressure (mmHg)	Heart rate (bpm)
04 Mar 2022/ Visit 0	Day 0	N/A	153/68	55
23 Mar 2022/ Visit 1	Day 19	50	142/71	61
20 Apr 2022/ Visit 2	Day 47	100	120/60	56
18 May 2022/ Visit 3	Day 75	100	141/69	58
15 Jun 2022/ Visit 4	Day 103	100	126/67	57
07 Sep 2022/ Visit 5	Day 187	100	133/67	59

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Blood pressure (mmHg)	Heart rate (bpm)
30 Nov 2022/ Visit 6	Day 271	75	130/60	58

BRV=brivaracetam; N/A=not applicable
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 1.6; Listing 3.1, Listing 6.4

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PQ/PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	Findings
04 Mar 2022/ Baseline	Day 0	N/A	58	NAV	268	92	460	450	NAV	Normal
18 May 2022/ Visit 3	Day 75	100	61	NAV	227	90	457	459	NAV	Normal
07 Sep 2022/ Visit 5	Day 187	100	60	NAV	278	92	447	445	NAV	Abnormal, NCS first degree AV block

AV=atrioventricular; BRV=brivaracetam, N/A=not applicable; NAV=not available; NCS=not clinically significant; QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 1.6; Listing 3.1, Listing 6.5, Listing 6.6

20[redacted] 年 8 月 4 日、被験者は病院の循環器科を受診し、植込み型ループレコーダーのデータ抽出に基づき、洞不全症候群と診断された。同日、ECG を実施した（結果の報告なし）。20[redacted] 年 8 月 15 日、胸部 X 線検査を実施した（結果の報告なし）。

20[redacted] 年 9 月 4 日、非重篤な AE として軽度の転倒が発現した。20[redacted] 年 9 月 5 日、転倒は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 9 月 7 日、非重篤な AE として軽度の腎機能障害が発現した。本報告時点では、腎機能障害は未消失であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 9 月 8 日、被験者はペースメーカー植込み術のため入院した。20[redacted] 年 9 月 9 日、心臓ペースメーカーが挿入された。挿入は問題なく完了した。術後感染の予防のため、cefazolin が投与された。20[redacted] 年 9 月 10 日、ECG 及び胸部 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。20[redacted] 年 9 月 10 日、非重篤な AE として軽度の不眠症が発現した。治療薬として suvorexant が投与された。不眠症は発現日と同日に消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は退院した。20[redacted] 年 9 月 27 日及び 29 日、ECG が実施された（結果の報告なし）。治験責任医師によると、加齢に関連した要因が洞不全症候群の原因であると判断された。

洞結節機能不全による治験薬の用量変更はなかった。本報告時点で、洞結節機能不全は軽快であった。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、洞結節機能不全の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は軽快した。