9.2　N01379 試験［16 歳以上のてんかん患者を対象にブリーバラセタム併用療法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］（5.3.5.2.2：評価資料）

9.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 9.2-1 に示した。

表 9.2-1　試験方法の概略：N01379 試験

項目	内容
標題	16 歳以上のてんかん患者を対象にブリーバラセタム併用療法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： · てんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）の用量を個別化して（最大用量 200mg/日）投与した時の BRV 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 探索的目的： · 健康に関連する生活の質に対する BRV の有効性を探索する · 直接的な医療資源の利用状況を探索する · 社会的データの変化を探索する · プログラム単位での DNA 解析の一部として、BRV の有効性に影響するシナプス小胞タンパク 2（SV2）関連遺伝子を評価する
試験デザイン	多施設、非盲検、長期継続投与
試験方法	N01358 試験の治療期間又は N01258 試験の評価期間を完了した被験者が、本試験に組み入れられた。本試験の評価期間を完了又は中止した被験者は、減量期間後に後観察期間（治験薬の投与なし）に移行するか、減量期間に移行せず BRV の市販薬投与に移行した（可能な場合）。また、他の選択肢として、別の BRV の臨床試験に参加するか、減量期間に移行せず実施国の規制要件に応じてマネージドアクセスプログラムに移行することができた。 Visit 1 から最終評価又は中止来院までを評価期間とした。 治験薬の投与を中止した被験者は、中止来院時に中止時評価を受け、減量期間（最長 4 週間）に移行した。 減量期間では 1 週間あたり最大 50mg/日で BRV を減量した。また、後観察期間前の最後の 1 週間は 20mg/日に減量した。 減量期間を完了した被験者、又は考慮すべき事情のため減量期間を完了できない被験者は、後観察期間（2～4 週間）に移行した。後観察期間の後、試験終了来院時に最終評価を受けた。
対象	16 歳以上のてんかん患者
被験者数	· 登録例数：767 例 · 安全性解析対象集団（SS）：766 例 · 部分発作有効性解析対象集団（POS 有効性解析対象集団）：749 例 · 全般発作有効性解析対象集団（PGS 有効性解析対象集団）：12 例
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上の男性及び女性 2) N01358 試験の治療期間又は N01258 試験の評価期間を完了した患者 3) 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患者 主な除外基準： 1) 重度の医学的、神経学的、精神的異常（現在進行中の自殺企図又は行動を含む）又は臨床検査値があり、試験参加にあたり安全性に懸念があると治験責任医師が判断した患者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 10mg 経口フィルムコート錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口フィルムコート錠［バッチ番号[redacted]（PR:67875）[redacted]］ 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： N01358 試験から組み入れられた被験者は BRV 150mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］、N01258 試験から組み入れられた被験者は BRV 200mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］で BRV の投与を開始し、同用量を 2 週間以上継続して投与した。個々の被験者のてんかんコントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を調整したが、200mg/日を超えないこととした。必要に応じて、各来院時に 1 週間あたり 50mg/日を増量（最大 200mg/日まで）、又は 1 週間あたり 50mg/日を減量して用量を調整した。 減量期間では 1 週間あたり最大 50mg/日で BRV を減量した。また、後観察期間前の最後の 1 週間は 20mg/日に減量した。
試験期間		・　評価期間：Visit 1 から試験終了来院又は中止来院まで ・　減量期間（該当する被験者のみ）：最長 4 週間 ・　後観察期間（該当する被験者のみ）：2～4 週間
評価項目	安全性	主要評価項目： ・　治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） ・　治験薬の投与中止に至った有害事象（AE） ・　重篤な有害事象（SAE） 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、内分泌検査） ・　バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び体重 ・　心電図（ECG） ・　身体所見及び神経学的検査 ・　不安及びうつのスクリーニング尺度（先行試験のベースラインから本試験の最初の 2 年間の各評価時点及び最後の評価時点までのスコアの変化）
	有効性	部分発作を有する被験者の有効性評価項目： ・　28 日あたりの部分発作（Type I）回数 ・　28 日あたりの部分発作（Type I）回数の観察期間（先行試験）からの減少率 ・　部分発作（Type I）回数のレスポンダーレート［発作回数が観察期間（先行試験）から 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した］ ・　発作消失被験者の割合［すべての発作型（Type I、II 及び III）が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失］ 全般発作を有する被験者の有効性評価項目： ・　28 日あたりの全般発作（Type II）日数 ・　28 日あたりの全般発作（Type II）日数の観察期間（先行試験）からの減少率 ・　全般発作（Type II）日数のレスポンダーレート［発作日数が観察期間（先行試験）から 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した］ ・　発作消失被験者の割合［すべての発作型（Type I、II 及び III）が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失］

項目		内容
評価項目（続き）	有効性（続き）	部分発作を有する被験者及び全般発作を有する被験者の両方で評価した有効性評価項目： · QOLIE-31-P のスコアの観察期間（先行試験）から本試験の最初の 2 年間の各評価時点及び最終評価時点までの変化 薬剤経済学評価項目： · 評価期間の最初の 2 年間の直接的な費用パラメータ［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、併用療法及び併用薬、入院、救急救命室（ER）来院］ · 評価期間の最初の 2 年間の各評価時点及び最終評価時点の社会的データ
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 有効性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、評価期間の患者日誌のデータを 1 つ以上有するすべての被験者 POS 有効性解析対象集団：有効性解析対象集団のうち、N01358 試験及び N01258 試験での診断又は既往歴から部分発作の有効性評価の対象と判断された被験者 PGS 有効性解析対象集団：有効性解析対象集団のうち、N01258 試験での診断又は既往歴から全般発作の有効性評価の対象と判断された被験者 試験結果を要約統計量で示した。連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数については、被験者数及び割合を示した。有効性の評価項目では、第 1 四分位数及び第 3 四分位数も示した。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 安全性の主要評価項目又は副次評価項目で、統計学的な仮説検定はしなかった。 AE を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。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、SAE、治験薬と関連ありと判断された SAE を要約した。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（先行試験の観察期間）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、並びに ECG の臨床的に重要な異常を要約した。 有効性： 発作回数のすべての結果は POS 有効性解析対象集団を、発作日数のすべての結果は PGS 有効性解析対象集団を対象に要約した。 有効性評価項目で、統計学的な仮説検定はしなかった。 有効性の持続の解析では、BRV の初回投与を基準とし、1 ヵ月を 30 日間として 3 ヵ月間隔の曝露期間を定義した（例：1～3 ヵ月は Day 1～90 に相当）。 発作型別及びすべての発作型（Type I、II 及び III）の 28 日あたりの発作回数を、全治療期間及び治療期間の 3 ヵ月ごと、並びに暴露期間別コホートの全暴露期間及び暴露期間の 3 ヵ月ごとに算出した。 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率を、全治療期間及び治療期間の 3 ヵ月ごと、並びに暴露期間別コホートの全暴露期間及び暴露期間の 3 ヵ月ごとに要約統計量で示した。 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間（先行試験）から 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義し、50%レスポンダーレートを、全治療期間及び治療期間の 3 ヵ月ごと、並びに曝露期間別コホートの全暴露期間及び暴露期間の 3 ヵ月ごとに算出した。 すべての発作型の発作消失が連続した 6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月、以降 6 ヵ月ごとの期間でみられた被験者数及び割合を、全治療期間及び曝露期間別コホートで算出した。
治験責任医師		184 名

項目	内容
治験実施医療機関	184 医療機関（オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国）
公表文献	Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, Johnson ME, Eckhardt K, McDonough B, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. Epilepsia. 2016;57(7):1139-51.
治験実施期間	2011 年 5 月～2019 年 4 月

9.2.2 被験者の構成

9.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 9.2-2 に示した。

767 例が組み入れられた。368 例が試験を完了し、398 例が試験を中止した、主な中止理由は、効果不十分［164 例（21.4%）］、AE［96 例（12.5%）］及び患者希望［89 例（11.6%）］であった。

766 例が SS に含まれた。このうち 749 例が POS 有効性解析対象集団、12 例が PGS 有効性解析対象集団に含まれた（N01379 試験 CSR Addendum Table 1.4）。

日本人被験者は 7 例が組み入れられ、いずれも試験を完了した（N01379 試験 CSR Addendum Listing 1.1.2.1）。日本人被験者は 7 例が SS 及び POS 有効性解析対象集団に含まれた。PGS 有効性解析対象集団に含まれた日本人被験者はいなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 1.1.3）。

表 9.2-2 被験者の内訳

	BRV Overall (N=767) n (%)
Enrolled participants	767 (100)
Safety Analysis Set [a]	766 (99.9)
Excluded from Safety Analysis Set	1 (0.1)
Completed participants [b]	368 (48.0)
Discontinued study	398 (51.9)
Reason for discontinuation	
Adverse event	96 (12.5)
Lack of efficacy	164 (21.4)
Lost to follow-up	22 (2.9)
Participant choice	89 (11.6)
Other	27 (3.5)

BRV=brivaracetam
Note: Percentages were based on the number of enrolled participants.
a The number of study participants enrolled who received at least 1 dose of BRV.
b A study participant was a completer of the study if this participant completed the full extent of the study as defined in the protocol. For study participants who transitioned to another BRV study or managed access program or similar type of program or who converted to commercial BRV or entered a safety extension study, they were to be considered study completers.
Data source: Addendum Table 1.1

9.2.3 被験者背景

9.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 9.2-3 に示した。

全体の年齢の平均値（範囲）は 40.0 歳（16～80 歳）であった。男性が 370 例（48.3%）、女性が 396 例（51.7%）で、同程度の割合であった。ほとんどが白人［561 例（73.2%）］であった。体重の平均値は 75.4kg、身長の平均値は 168.1cm、BMI の平均値は 26.6kg/m^2 であった。

日本人被験者の年齢の範囲は 21～54 歳であり、男性が 4 例、女性が 3 例であった。体重の範囲は 53.0～116.0kg、身長の範囲は 163～174cm、BMI の範囲は 19.6～40.2kg/m^2 であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 3.1.1）。

表 9.2-3 人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Statistic	BRV Overall (N=766)
Age (years)	n	766
	Mean	40.0
	SD	12.9
	Median	39.0
	Min, Max	16, 80
Age category (years) [a]		
≤18	n (%)	19 (2.5)
19 to <65	n (%)	722 (94.3)
≥65	n (%)	25 (3.3)
Age category (years) [b]		
<18	n (%)	13 (1.7)
18 to <65	n (%)	728 (95.0)
65 to <85	n (%)	25 (3.3)
≥85	n (%)	0
Gender		
Male	n (%)	370 (48.3)
Female	n (%)	396 (51.7)
Overall racial group		
White	n (%)	561 (73.2)
Black	n (%)	37 (4.8)
Asian	n (%)	85 (11.1)
Other	n (%)	77 (10.1)
Missing	n (%)	6 (0.8)
Weight (kg)	n	766
	Mean	75.4
	SD	18.9
	Median	74.0
	Min, Max	40, 193
Height (cm)	n	760
	Mean	168.1
	SD	9.8
	Median	167.6
	Min, Max	138, 203
BMI (kg/m^2)	n	759
	Mean	26.6
	SD	5.8
	Median	25.6
	Min, Max	15, 57
BMI category (kg/m^2)		
<18.5	n (%)	17 (2.2)
18.5 to <25	n (%)	331 (43.2)
25 to <30	n (%)	239 (31.2)
30 to <40	n (%)	146 (19.1)
≥40	n (%)	26 (3.4)
Missing	n (%)	7 (0.9)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; EudraCT=European clinical trials database; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
a clinicaltrials.gov age categories
b EudraCT age categories
Data source: Addendum Table 3

9.2.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性（POS 有効性解析対象集団及び PGS 有効性解析対象集団）を表 9.2-4 に示した。

POS 有効性解析対象集団の全体のてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 22.7 年（0.3～68.6 年）であり、発症年齢の平均値（範囲）は 17.5 歳（0～71.7 歳）であった。全体で生涯の 56.7%（平均値）をてんかんに罹患していた。

先行試験への組入れ前に、POS 有効性解析対象集団のすべての被験者［749 例（100%）］が部分発作を有していた。その内訳は、単純部分発作が 195 例（26.0%）、複雑部分発作が 339 例（45.3%）、二次性全般化発作が 455 例（60.7%）であった。また、40 例（5.3%）が全般発作を有していた。

先行試験の観察期間に、POS 有効性解析対象集団の 713 例（95.2%）が部分発作を発現していた。その内訳は、単純部分発作が 289 例（38.6%）、複雑部分発作が 584 例（78.0%）、二次性全般化発作が 184 例（24.6%）であった。また、5 例（0.7%）が全般発作を発現していた。

先行試験の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（N01379 試験 CSR Addendum Listing 5.1.5）。

先行試験への組入れ前に、すべての日本人被験者（7 例）が部分発作を有していた。その内訳は単純部分発作が 4 例、複雑部分発作が 5 例、二次性全般化発作が 4 例であった。全般発作を有していた日本人被験者はいなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 5.1.2）。

先行試験の観察期間に、すべての日本人被験者（7 例）が部分発作を発現していた。その内訳は、単純部分発作が 4 例、複雑部分発作が 5 例、二次性全般化発作が 1 例であった。全般発作を発現していた日本人被験者はいなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 5.1.6）。

表 9.2-4　てんかんの疾患特性（POS 有効性解析対象集団及び PGS 有効性解析対象集団）

Baseline characteristic	Statistic	POS N=749	PGS N=12
History of epilepsy			
History of status epilepticus	n (%)	31 (4.1)	0
Epilepsy duration (years) [a]	n	749	12
	Mean (SD)	22.7 (13.9)	13.8 (12.5)
	Median	20.9	8.9
	Min, Max	0.3, 68.6	1.1, 36.6
Age at time of first seizure (years)	n	749	12
	Mean (SD)	17.5 (13.6)	22.9 (16.9)
	Median	14.3	17.9
	Min, Max	0.0, 71.7	1.9, 59.4
Percent of life with epilepsy	n	749	12
	Mean (SD)	56.7 (28.2)	38.8 (32.0)
	Median	60.4	29.7
	Min, Max	0.5, 100.0	1.8, 94.1
Epileptic seizure profile [b]			
Partial seizures (I)	n (%)	749 (100)	7 (58.3)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	195 (26.0)	4 (33.3)
Motor symptoms (IA1)	n (%)	160 (21.4)	0
Somatosensory or special sensory symptoms (IA2)	n (%)	103 (13.8)	0
Autonomic symptoms (IA3)	n (%)	50 (6.7)	0
Psychic symptoms (IA4)	n (%)	51 (6.8)	0
Complex partial seizures (IB)	n (%)	339 (45.3)	4 (33.3)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	455 (60.7)	2 (16.7)
Generalized seizures (II)	n (%)	40 (5.3)	11 (91.7)
Absence (IIA)	n (%)	5 (0.7)	7 (58.3)
Myoclonic (IIB)	n (%)	1 (0.1)	3 (25.0)
Clonic (IIC)	n (%)	2 (0.3)	1 (8.3)
Tonic (IID)	n (%)	2 (0.3)	1 (8.3)
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	34 (4.5)	8 (66.7)
Atonic (IIF)	n (%)	1 (0.1)	1 (8.3)

Baseline characteristic	Statistic	POS N=749	PGS N=12
Seizure types experienced during Baseline of the previous study [c]			
Partial seizures (I)	n (%)	713 (95.2)	3 (25.0)
Simple partial (IA)	n (%)	289 (38.6)	2 (16.7)
Complex partial (IB)	n (%)	584 (78.0)	1 (8.3)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	184 (24.6)	0
Generalized seizures (II)	n (%)	5 (0.7)	3 (25.0)
Absence (IIA)	n (%)	2 (0.3)	3 (25.0)
Myoclonic (IIB)	n (%)	0	0
Clonic (IIC)	n (%)	0	0
Tonic (IID)	n (%)	1 (0.1)	0
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	3 (0.4)	1 (8.3)
Atonic (IIF)	n (%)	0	0
Classification of epileptic syndrome at Baseline of the previous study			
Localization-related	n (%)	746 (99.6)	6 (50.0)
Idiopathic	n (%)	120 (16.0)	1 (8.3)
Symptomatic	n (%)	368 (49.1)	5 (41.7)
Cryptogenic	n (%)	258 (34.4)	0
Generalized	n (%)	24 (3.2)	8 (66.7)
Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized	n (%)	8 (1.1)	1 (8.3)
With both generalized and focal seizures	n (%)	7 (0.9)	1 (8.3)
Without unequivocal generalized or focal features	n (%)	1 (0.1)	0

Max=maximum; Min=minimum; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure; SD=standard deviation
Note: Baseline referred to data collected at the time of entry into the previous studies or from the Baseline Period of the previous studies.
Note: Based on International League Against Epilepsy classification (ILAE-1981).
a Relative to date of first seizure.
b Seizures experienced at any time prior to study entry into the previous double blind study are summarized.
c Study participant may have been counted in more than one category.
Data sources: Addendum Table 5.1.2, Addendum Table 5.1.3, Addendum Table 5.1.5, Addendum Table 5.1.6, Addendum Table 5.2.2, Addendum Table 5.2.3, Addendum Table 5.2.4 and Addendum Table 5.2.5

9.2.3.3 併用抗てんかん薬

POS 有効性解析対象集団で多く併用された抗てんかん薬（AED）は、カルバマゼピン［282 例（37.7%）］、ラモトリギン［199 例（26.6%）］、ラコサミド［158 例（21.1%）］、オクスカルバゼピン［129 例（17.2%）］、トピラマート［124 例（16.6%）］、及びバルプロ酸［89 例（11.9%）］であった。他の AED はいずれも 10%未満の被験者で併用された。2 例（0.3%）が併用禁止薬（ビガバトリン）を使用し、いずれの被験者も試験を完了した（N01379 試験 CSR Addendum Table 6.4.1.1、Addendum Listing 1.1.2.1）。PGS 有効性解析対象集団で併用された AED は、N01379 試験 CSR Addendum Table 6.4.2.1 に示した。

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）であり、次いでラコサミド（7 例中 3 例）、ラモトリギン、ペランパネル、トピラマート及びバルプロ酸（7 例中各 2 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 6.1.3）。

9.2.4 安全性

9.2.4.1 曝露状況

BRV の曝露状況（SS）を表 9.2-5 に示した。

BRV の曝露は全体で 1932.9 人年であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［494 例（64.5%）］であり、次いで 150mg/日［218 例（28.5%）］、100mg/日［39 例（5.1%）］及び 50mg/日［12 例（1.6%）］であった。最頻投与量が 50mg/日未満の被験者はいなかった（N01379 試験 CSR Addendum Table 11）。

200mg/日を超える用量が 22 例で投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された（N01379 試験 CSR Addendum Table 2、Addendum Listing 2.1.1、Addendum Listing 8.1.2）。

日本人被験者の BRV の曝露（範囲）は 3.283～3.587 人年であった。日本人被験者で最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日（5 例）であり、次いで 100mg/日（2 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 8.1.3）。

表 9.2-5 BRV の曝露状況（SS）

Duration	BRV Overall n (%)	BRV modal dose			
		50mg/day n (%)	100mg/day n (%)	150mg/day n (%)	200mg/day n (%)
Participant-years of exposure	1932.9	21.0	104.1	472.5	1335.3
Number of participants exposed	766 (100)	12 (1.6)	39 (5.1)	218 (28.5)	494 (64.5)
Number of participants exposed by duration of exposure					
≥3 months	698 (91.1)	8 (1.1)	35 (5.0)	180 (25.8)	475 (68.1)
≥6 months	650 (84.9)	7 (1.1)	32 (4.9)	162 (24.9)	449 (69.1)
≥12 months	551 (71.9)	5 (0.9)	29 (5.3)	143 (26.0)	374 (67.9)
≥18 months	504 (65.8)	5 (1.0)	28 (5.6)	129 (25.6)	342 (67.9)
≥24 months	475 (62.0)	3 (0.6)	25 (5.3)	123 (25.9)	324 (68.2)
≥30 months	419 (54.7)	3 (0.7)	21 (5.0)	107 (25.5)	288 (68.7)
≥36 months	323 (42.2)	3 (0.9)	19 (5.9)	82 (25.4)	219 (67.8)
≥42 months	257 (33.6)	3 (1.2)	16 (6.2)	58 (22.6)	180 (70.0)
≥48 months	183 (23.9)	3 (1.6)	9 (4.9)	32 (17.5)	139 (76.0)
≥54 months	114 (14.9)	2 (1.8)	6 (5.3)	15 (13.2)	91 (79.8)
≥60 months	51 (6.7)	2 (3.9)	3 (5.9)	4 (7.8)	42 (82.4)
≥66 months	23 (3.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	18 (78.3)
≥72 months	9 (1.2)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)
≥78 months	5 (0.7)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)
≥84 months	1 (0.1)	0	0	0	1 (100)

BRV=brivaracetam
Note: Brivaracetam 50mg/day summarized study participants with a modal dose of ≥50mg/day and <100mg/day; BRV 100mg/day summarized study participants with a modal dose of ≥100mg/day and <150mg/day; BRV 150mg/day summarized study participants with a modal dose of ≥150mg/day and <200mg/day; and BRV 200mg/day summarized study participants with a modal dose of ≥200mg/day.
Note: Participant-years of exposure by modal dose was the total number of participant-years of exposure of study participants with that modal dose.
Note: Percentages for BRV Overall were relative to the number of study participants in the study pool. Percentages for the columns for modal doses were relative to the number of study participants exposed within each duration of exposure.
Note: Three study participants had exposure date but with missing dose information in the table.
Data source: Addendum Table 11

9.2.4.2 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（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 9.2.8 項に示した。

9.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 9.2-6 に示した。

全体の TEAE の発現割合は 83.9%（643/766 例）であった。先行試験の投与群別の TEAE の発現割合は、BRV 群で 54.4%（288/529 例）、プラセボ（PBO）群で 63.3%（150/237 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.3.4）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は

11.9%（91 例）、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 33.6%（257 例）、高度の TEAE の発現割合は 15.3%（117 例）、SAE（死亡を含む）の発現割合は 18.3%（140 例）であった。死亡の発現割合は 0.7%（5 例）であった。

日本人被験者では、7 例中 6 例に 75 件の TEAE が発現した。重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、高度の TEAE は 1 件のみであった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、3 例に 4 件認められた。SAE は 1 例に 1 件認められた。死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.1.1、Addendum Listing 9.2.1、Addendum Listing 9.3.1、Addendum Listing 9.4.1）。

表 9.2-6　TEAE 発現例数の概要（SS）

	BRV Overall (N=766) n (%) [#]	POS (N=753) n (%) [#]	PGS (N=13) n (%) [#]
Any TEAE	643 (83.9) [4186]	632 (83.9) [4130]	11 (84.6) [56]
Permanent discontinuation of study drug due to TEAE	91 (11.9) [126]	88 (11.7) [123]	3 (23.1) [3]
Drug-related TEAE [a]	257 (33.6) [550]	249 (33.1) [535]	8 (61.5) [15]
Severe TEAE	117 (15.3) [192]	116 (15.4) [191]	1 (7.7) [1]
Treatment-emergent SAE	140 (18.3) [223]	137 (18.2) [218]	3 (23.1) [5]
Drug-related treatment-emergent SAE [a]	18 (2.3) [19]	18 (2.4) [19]	0
Deaths	5 (0.7)	5 (0.7)	0

BRV=brivaracetam; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting a TEAE for the specified category; #=number of individual TEAEs.
Note: Based on International League Against Epilepsy classification (ILAE-1981).
a The relationship was assessed by the Investigator.
Data sources: Addendum Table 12.1 and Addendum Table 12.1.2

9.2.4.2.2　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 9.2-7 に示した。

全体で多くみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」［252 例（32.9%）］及び「感染症および寄生虫症」［190 例（24.8%）］であった。全体で多くみられた TEAE は、頭痛［104 例（13.6%）］及び浮動性めまい［100 例（13.1%）］であった。

3 ヵ月ごとの発現時期別の TEAE の発現割合は、4～6 ヵ月［79 例（11.3%）］及び 7 ヵ月以降（0%～11.8%）よりも 1～3 ヵ月［231 例（30.2%）］で高かった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.3.1）。

先行試験の投与群別の TEAE の発現割合は、浮動性めまい［BRV 群（10.4%）、PBO 群（19.0%）］を除き、BRV 群と PBO 群で同程度であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.3.4）。

日本人被験者で 2 例以上に発現した TEAE は、傾眠（5 例）、鼻咽頭炎（4 例）、浮動性めまい（3 例）、発熱、熱傷、四肢痛及び挫傷（各 2 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.1.1）。

表 9.2-7 全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC PT	BRV Overall N=766 n (%)	POS N=753 n (%)	PGS N=13 n (%)
At least 1 event	438 (57.2)	431 (57.2)	7 (53.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	59 (7.7)	58 (7.7)	1 (7.7)
疲労	59 (7.7)	58 (7.7)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	190 (24.8)	187 (24.8)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	65 (8.5)	63 (8.4)	2 (15.4)
上気道感染	59 (7.7)	59 (7.8)	0
尿路感染	58 (7.6)	57 (7.6)	1 (7.7)
インフルエンザ	40 (5.2)	40 (5.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	82 (10.7)	82 (10.9)	0
挫傷	46 (6.0)	46 (6.1)	0
転倒	45 (5.9)	45 (6.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	79 (10.3)	77 (10.2)	2 (15.4)
背部痛	47 (6.1)	46 (6.1)	1 (7.7)
関節痛	41 (5.4)	40 (5.3)	1 (7.7)
神経系障害	252 (32.9)	248 (32.9)	4 (30.8)
頭痛	104 (13.6)	102 (13.5)	2 (15.4)
浮動性めまい	100 (13.1)	100 (13.3)	0
傾眠	73 (9.5)	71 (9.4)	2 (15.4)
痙攣	50 (6.5)	49 (6.5)	1 (7.7)
精神障害	82 (10.7)	81 (10.8)	1 (7.7)
うつ病	46 (6.0)	46 (6.1)	0
不安	43 (5.6)	42 (5.6)	1 (7.7)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS=primary generalized seizure; POS=partial-onset seizure; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n= number of participants reporting a TEAE occurring in at least 5% of participants in any study period.
Note: Preferred terms are ordered by descending count within each system organ class based on the overall incidence of TEAEs for the study.
Data sources: Addendum Table 12.3 and Addendum Table 12.3.3

9.2.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、33.6%（257 例）であった。5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［49 例（6.4%）］及び浮動性めまい［41 例（5.4%）］であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.4.2）。

日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された TEAE は 3 例に 4 件（傾眠 3 件、浮動性めまい 1 件）認められた（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.1.1）。

9.2.4.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。軽度の TEAE の発現割合は 28.3%（217 例）、中等度の TEAE の発現割合は 40.3%（309 例）であった。高度の TEAE の発現割合は 15.3%（117 例）で、192 件に認められた。1.0%以上の被験者に発現した高度の TEAE は、てんかん重積状態［1.3%（10 例）］及び痙攣［1.2%（9 例）］であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.4.1）。

日本人被験者の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 1 件（創傷感染）のみであった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.1.1）。

9.2.4.2.5 死亡

5 例（いずれも部分発作を有する被験者）が後観察期間に死亡した（表 9.2-6）。死亡の一覧（SS）を表 9.2-8 に示した。死亡の詳細を 9.2.7.1 項に示した。

日本人被験者では、死亡は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.4.1）。

表 9.2-8 死亡の一覧（SS）

Site-Subject Number	Gender/Age (years)/ Race/Weight (kg)	MedDRA (Version 15.0) preferred term	AE Start (Rel. Day)/ AE Stop (Rel. Day)/ Study Period	Duration of AE/ Total Daily Dose at Onset (unit)	Serious/ Intensity	Relation	Action Taken/ Other Action Taken
[redacted]	M/4[redacted].0/ WHITE/9[redacted].0	企図的過量投与	2014-10-21 (+62)/ 2014-10-21 (+62)/ Post-Treatment	1 days / NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Drug withdrawn/ None
[redacted]	M/5[redacted].0/ WHITE/10[redacted].0	心筋梗塞	2013-06-20 (+8)/ 2013-06-20 (+8)/ Post-Treatment	1 days / NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Drug withdrawn/ Hospitalization or prolongation of hospitalization
[redacted]	M/7[redacted].0/ WHITE/6[redacted].0	単純部分発作	2014-01-02 (185)/ 2015-04-12 (+13)/ Evaluation	466 days/ 150 mg	N/ MILD	RELATED	Dose not changed/ None
		傾眠	2014-04-26 (299)/ 2015-04-12 (+13)/ Evaluation	352 days/ 150 mg	N/ MILD	RELATED	Dose reduced/ None
		低形成性貧血	2015-04-02 (+3)/ 2015-04-12 (+13)/ Post-Treatment	11 days/ NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Not applicable/ Hospitalization or prolongation of hospitalization, Concomitant medication, Therapeutic or diagnostic procedure
		体重減少	2015-04-02 (+3)/ 2015-04-12 (+13)/ Post-Treatment	11 days/ NA	N/ MODERATE	NOT RELATED	Not applicable/ None
		肺炎	2015-04-07 (+8)/ 2015-04-12 (+13)/ Post-Treatment	6 days/ NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Not applicable/ Hospitalization or prolongation of hospitalization, Concomitant medication
[redacted]	M/2[redacted].0/ ASIAN/6[redacted].0	心肺停止	2012-09-27 (+78)/ 2012-09-27 (+78)/ Post-Treatment	1 days/ NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Not applicable/ None
[redacted]	M/3[redacted].0/ ASIAN/8[redacted].0	頭部損傷	2014-02-01 (+25)/ 2014-02-02 (+26)/ Post-Treatment	2 days/ NA	Y/ SEVERE	NOT RELATED	Drug withdrawn/ Hospitalization or prolongation of hospitalization

Note: Duration of AE refers to AEs that have an outcome of 'resolved'.
Note: Rel. Day=Relative Days: numbers with no prefix are days from first dose + 1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days since last dose; NA=Not Applicable; Y=Yes and N=No; '--'=Missing, UNK=unknown.
Data sources: Addendum Listing 9.4.1.

9.2.4.2.6 重篤な有害事象

SAE（死亡を含む）の発現割合は 18.3%（140 例）であった（表 9.2-6）。

全体で 3 例以上に発現した SAE（SS）を表 9.2-9 に示した。SAE の詳細を 9.2.7.2 項に示した。

全体で多くみられた SAE は、痙攣［15 例（2.0%）］、てんかん重積状態［11 例（1.4%）］、てんかん及び自殺企図［各 7 例（0.9%）］、肺炎及び自殺念慮［各 5 例（0.7%）］、群発発作［4 例（0.5%）］、胆石症、各種物質毒性（カルバマゼピン及びテグレトール毒性）及び低ナトリウム血症［各 3 例（0.4%）］であった。

日本人被験者の SAE は 1 件（創傷感染）のみであった。重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断された（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.2.1）。

表 9.2-9 全体で 3 例以上に発現した SAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC PT	BRV Overall N=766 n (%)
At least 1 treatment-emergent SAE	140 (18.3)
肝胆道系障害	4 (0.5)
胆石症	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	20 (2.6)
肺炎	5 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	34 (4.4)
各種物質毒性	3 (0.4)
代謝および栄養障害	4 (0.5)
低ナトリウム血症	3 (0.4)
神経系障害	50 (6.5)
痙攣	15 (2.0)
てんかん重積状態	11 (1.4)
てんかん	7 (0.9)
群発発作	4 (0.5)
精神障害	21 (2.7)
自殺企図	7 (0.9)
自殺念慮	5 (0.7)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; POS=partial-onset seizure; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting a treatment-emergent SAE in any study period.
Note: Preferred terms are ordered by descending count within each system organ class based on the overall incidence of TEAEs for the study.
Data source: Addendum Table 12.5

9.2.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 11.9%（91 例）であった（表 9.2-6）。全体で多くみられた治験薬の投与中止に至った SOC 別の TEAE は、「神経系障害」［4.4%（34 例）］、「精神障害」［3.4%（26 例）］、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［各 1.3%（10 例）］、「妊娠、産褥および周産期の状態」［1.0%（8 例）］であった。5 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣［1.6%（12 例）］、傾眠及び妊娠［各 1.0%（8 例）］、並びに自殺企図［0.8%（6 例）］であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.6）。

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（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.3.1）。

9.2.4.2.8 その他の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（SV2 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。

発作悪化に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 11.5%（88 例）、行動障害に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 6.7%（51 例）、認知障害に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 5.7%（44 例）、自殺又は自殺念慮に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 14.2%（109 例）、肝毒性に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 4.0%（31 例）、乱用に関連する可能性のある TEAE の発現割合は 38.0%（291 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.7.1～Addendum Table 12.7.6）。また、「腎および尿路障害」のうち、腎損傷に関連する可能性のある TEAE は 1 例（0.1%）に急性腎不全が認められた（N01379 試験 CSR Addendum Table 12.2）。

日本人被験者では、特に注目すべき TEAE として、傾眠（5 例）、浮動性めまい（3 例）、部分発作、眼振、腎結石症及び裂傷（各 1 例）が認められた（N01379 試験 CSR Addendum Listing 9.5.1）。

9.2.4.2.9 その他の安全性評価項目

9.2.4.2.9.1 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の平均値、及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.1.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合は低かった（10.0%未満）。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、ヘマトクリット低値が 8.3%（63 例）、好酸球高値が 4.6%（35 例）、好酸球数高値が 4.1%（31 例）、ヘモグロビン低値が 3.0%（23 例）であった。その他の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 3.0%未満であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.1.2）。

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、ヘマトクリット低値が 1 例、ヘモグロビン低値が 1 例、及び白血球数低値が 1 例に認められた（N01379 試験 CSR Addendum Listing 10.1.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査値のベースラインの平均値、及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.2.1）。

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（7.0%未満）。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、GGT 高値が 6.4%（49 例）、カリウム高値が 4.1%（31 例）、トリグリセリド高値が 3.8%（25 例）、尿素高値が 3.8%（17 例）であった。その他の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 3.0%未満であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.2.2）。

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（N01379 試験 CSR Addendum Listing 10.2.2）。

(3) 尿検査

試験期間を通じて、ほとんどの被験者の尿検査は正常であった。治療期間の最終評価時に異常値が認められた被験者は、潜血 3+が 19 例（2.6%）、尿糖 3+が 5 例（0.7%）、尿タンパク 3+が 4 例（0.5%）であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.3.1）。

潜血を除き、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（4.0%未満）。臨床的に重要と考えられる潜血の異常値の発現割合は 13.3%（102 例）であり、ほとんどが女性に認められたことから、月経に関連していると考えられた（N01379 試験 CSR Addendum Table 13.3.2）。

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の異常値が 1 例に認められた（N01379 試験 CSR Addendum Listing 10.3.2）。

9.2.4.2.9.2 バイタルサイン

バイタルサイン及び体重の各評価時点の測定値、及びベースラインから治療期間の最終評価時までの平均変化量に、臨床的に重要な所見は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Table 14.1）。

体重を除き、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かった（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数で 3.0%未満）。臨床的に重要と考えられる体重の異常値の発現割合は 50.4%（386 例）であり、体重高値が 188 例（24.5%）及び体重低値が 218 例（28.5%）に認められた。しかし、治療期間を通じて体重の変化量は小さく、各評価時点の体重の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Table 14.1、Addendum Table 14.2）。

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、体重高値が 2 例及び体重低値が 1 例に認められた（N01379 試験 CSR Addendum Listing 13.1.2）。

9.2.4.2.9.3 12 誘導心電図

臨床的に重要な ECG の異常が 17 例（5 例は複数回）に認められた。多くみられた臨床的に重要な ECG の異常は、洞性徐脈（50bpm 未満、5 例）、第一度房室ブロック（4 例）、洞性頻脈（100bpm 超、3 例）、心房細動、左室肥大、ペースメーカー、洞性不整脈及び T 波反転（各 2 例）であった。その他の臨床的に重要な ECG の異常は各 1 例に認められた（N01379 試験 CSR Addendum Table 15.1.1）。

日本人被験者で臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 13.2.2）。

9.2.5 有効性

POS 有効性解析対象集団の 749 例及び PGS 有効性解析対象集団の 12 例の有効性データを要約した。

9.2.5.1 POS 有効性解析対象集団の有効性評価項目

9.2.5.1.1 28 日あたりの部分発作回数

POS 有効性解析対象集団について、観察期間（先行試験）、全治療期間及び曝露期間別コホートの 28 日あたりの部分発作回数を表 9.2-10 に示した。

28 日あたりの部分発作回数の中央値及び平均値は、観察期間（先行試験）で 9.7 及び 25.8 回、全治療期間で 4.2 及び 16.0 回であった。

日本人被験者の 28 日あたりの部分発作回数（範囲）は、観察期間（先行試験）で 4.3～82.5 回、全治療期間で 0～110.0 回であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 7.1.3）。

表 9.2-10 観察期間（先行試験）、全治療期間及び曝露期間別コホートの 28 日あたりの部分発作回数（POS 有効性解析対象集団）

Exposure duration cohort [a]	Statistics				
Efficacy time interval	n	Mean (SD)	Median	Q1	Q3
All participants (N=749)					
Baseline	722	25.8 (52.7)	9.7	5.5	23.7
On treatment	749	16.0 (45.7)	4.2	1.4	12.7
3-Month cohort (N=688)					
Months 1 – 3	688	14.3 (34.2)	4.4	1.6	11.4
6-Month cohort (N=642)					
Months 1 – 6	642	12.6 (29.4)	3.9	1.4	10.3
12-Month cohort (N=544)					
Months 1 – 12	544	11.2 (26.7)	3.5	1.1	9.3
18-Month cohort (N=498)					
Months 1 – 18	498	10.8 (26.5)	3.2	1.0	8.6
24-Month cohort (N=470)					
Months 1 – 24	470	10.5 (26.5)	3.0	0.9	7.8
30-Month cohort (N=414)					
Months 1 – 30	414	10.2 (25.5)	2.9	1.0	7.7
36-Month cohort (N=319)					
Months 1 – 36	319	9.9 (26.7)	2.8	0.8	7.5
42-Month cohort (N=253)					
Months 1 – 42	253	8.6 (17.7)	2.7	0.8	6.4
48-Month cohort (N=179)					
Months 1 – 48	179	7.3 (16.1)	2.2	0.7	5.6
54-Month cohort (N=110)					
Months 1 – 54	110	6.8 (15.6)	2.3	0.7	5.1
60-Month cohort (N=51)					
Months 1 – 60	51	11.6 (21.6)	4.3	1.4	9.1
66-Month cohort (N=23)					
Months 1 – 66	23	13.5 (25.4)	5.1	1.4	8.9

DRC=daily record card; POS=partial-onset seizure; SD=standard deviation
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration. Baseline values for seizure frequency were calculated from the seizure DRC data collected during the Baseline Period of the previous study.
a Exposure duration cohorts define groups of participants with at least the specified duration of exposure.
Data source: Addendum Table 7.1.1

9.2.5.1.2　28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率

POS 有効性解析対象集団について、全治療期間及び曝露期間別コホートの 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率を表 9.2-11 に示した。なお、POS 有効性解析対象集団のうち、N01258 試験から組み入れられた被験者は集計に含めなかった。

全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率の中央値は 52.0%であった。

日本人被験者の全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率（範囲）は、−33.4%～100%であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 7.1.3）。

表 9.2-11　全治療期間及び曝露期間別コホートの 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率（POS 有効性解析対象集団）

Exposure duration cohort [a] Efficacy time interval	Statistics				
	n	Mean (SD)	Median	Q1	Q3
All participants (N=675)					
On treatment	675	39.7 (64.7)	52.0	16.8	81.5
3-Month cohort (N=626)					
Months 1 – 3	626	40.5 (57.3)	51.9	14.4	81.3
6-Month cohort (N=585)					
Months 1 – 6	585	43.0 (56.3)	53.6	20.1	81.5
12-Month cohort (N=507)					
Months 1 – 12	507	48.4 (51.3)	59.3	26.6	84.9
18-Month cohort (N=465)					
Months 1 – 18	465	50.4 (55.1)	61.2	30.9	87.8
24-Month cohort (N=437)					
Months 1 – 24	437	52.8 (45.6)	62.9	33.9	88.2
30-Month cohort (N=384)					
Months 1 – 30	384	52.7 (46.1)	64.0	33.7	87.9
36-Month cohort (N=290)					
Months 1 – 36	290	53.1 (46.9)	65.6	33.9	86.5
42-Month cohort (N=225)					
Months 1 – 42	225	53.9 (46.1)	65.0	36.7	86.8
48-Month cohort (N=151)					
Months 1 – 48	151	58.7 (38.2)	67.7	43.5	87.3
54-Month cohort (N=93)					
Months 1 – 54	93	56.8 (40.5)	65.8	39.7	85.2
60-Month cohort (N=48)					
Months 1 – 60	48	48.7 (47.1)	54.3	28.0	84.2
66-Month cohort (N=23)					
Months 1 – 66	23	40.2 (56.8)	48.3	24.4	85.0

POS=partial-onset seizure; SD=standard deviation
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration. Baseline values for seizure frequency were calculated from the seizure DRC data collected during the Baseline Period of the previous study.
Note: A responder (n) was defined as a participant with a ≥50% reduction in seizure frequency from the Baseline Period of the previous study.
Note: Participants from N01258 were excluded from this table.
a Exposure duration cohorts defined groups of participants with at least the specified duration of exposure.
Data source: Addendum Table 7.1.2

9.2.5.1.3　部分発作回数のレスポンダーレート

POS 有効性解析対象集団について、全治療期間及び曝露期間別コホートの部分発作回数の 50%レスポンダーレートを表 9.2-12 に示した。なお、POS 有効性解析対象集団のうち、N01258 試験から組み入れられた被験者は集計に含めなかった。

全治療期間の 50%レスポンダーレートは 51.7%であった。50%レスポンダーレートは、24 ヵ月コホートまでの各曝露期間コホートで一貫して上昇した。

日本人被験者で全治療期間の部分発作回数が 50%以上減少した被験者は 7 例中 4 例であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 7.1.3）。

表 9.2-12 全治療期間及び曝露期間別コホートの部分発作回数の 50%レスポンダーレート（POS 有効性解析対象集団）

Exposure duration cohort [a] Efficacy time interval	BRV Overall n/N (%)
All participants (N=675)	
On treatment	349/675 (51.7)
3-Month cohort (N=626)	
Months 1 – 3	329/626 (52.6)
6-Month cohort (N=585)	
Months 1 – 6	319/585 (54.5)
12-Month cohort (N=507)	
Months 1 – 12	304/507 (60.0)
18-Month cohort (N=465)	
Months 1 – 18	287/465 (61.7)
24-Month cohort (N=437)	
Months 1 – 24	278/437 (63.6)
30-Month cohort (N=384)	
Months 1 – 30	241/384 (62.8)
36-Month cohort (N=290)	
Months 1 – 36	184/290 (63.4)
42-Month cohort (N=225)	
Months 1 – 42	144/225 (64.0)
48-Month cohort (N=151)	
Months 1 – 48	105/151 (69.5)
54-Month cohort (N=93)	
Months 1 – 54	63/93 (67.7)
60-Month cohort (N=48)	
Months 1 – 60	26/48 (54.2)
66-Month cohort (N=23)	
Months 1 – 66	11/23 (47.8)

BRV=brivaracetam; POS=partial-onset seizure
Note: Exposure duration cohorts defined groups of participants with at least the specified duration of exposure to BRV.
Note: A responder (n) was defined as a participant who achieved at least a 50% reduction in POS frequency from Baseline Period of the previous study; N=total number of participants assessed in each exposure duration cohort.
Note: Participants from N01258 were excluded from this table.
a Percentages for the overall summary for each exposure duration cohort were relative to the number of participants included in the cohort
Data source: Addendum Table 7.1.3

9.2.5.1.4 発作消失被験者の割合（すべての発作型）

POS 有効性解析対象集団について、全治療期間及び曝露期間別コホートのすべての発作型の発作消失被験者数及び割合を発作消失期間別に表 9.2-13 に示した。

全治療期間で、すべての発作型の発作消失期間を少なくとも 6 ヵ月継続した被験者の割合は 26.0%であった。曝露期間の延長に伴い、発作消失被験者の割合が増加した（すなわち、曝露期間別コホートが長期間になると、6 ヵ月以上の発作消失を継続した被験者の割合が増加した）。

日本人被験者で、すべての発作型の発作消失期間を少なくとも 6 ヵ月継続した被験者は、全治療期間で 7 例中 2 例であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 7.1.4）。

表 9.2-13 全治療期間及び曝露期間別コホートのすべての発作型の発作消失被験者数及び割合（POS 有効性解析対象集団）

	Duration of seizure freedom					
	6 months n (%)	12 months n (%)	18 months n (%)	24 months n (%)	30 months n (%)	36 months n (%)
On treatment (N=642) [a]	167 (26.0)	115 (17.9)	80 (12.5)	49 (7.6)	39 (6.1)	28 (4.4)
Exposure duration cohort [b]						
6-Month cohort (N=642)	50 (7.8)	—	—	—	—	—
12-Month cohort (N=544)	97 (17.8)	34 (6.3)	—	—	—	—
18-Month cohort (N=498)	117 (23.5)	63 (12.7)	26 (5.2)	—	—	—
24-Month cohort (N=470)	128 (27.2)	76 (16.2)	47 (10.0)	22 (4.7)	—	—
30-Month cohort (N=414)	117 (28.3)	72 (17.4)	50 (12.1)	36 (8.7)	20 (4.8)	—
36-Month cohort (N=319)	94 (29.5)	58 (18.2)	43 (13.5)	35 (11.0)	27 (8.5)	16 (5.0)
42-Month cohort (N=253)	78 (30.8)	49 (19.4)	32 (12.6)	27 (10.7)	25 (9.9)	19 (7.5)
48-Month cohort (N=179)	60 (33.5)	39 (21.8)	32 (17.9)	24 (13.4)	20 (11.2)	18 (10.1)
54-Month cohort (N=110)	42 (38.2)	26 (23.6)	23 (20.9)	19 (17.3)	15 (13.6)	11 (10.0)
60-Month cohort (N=51)	16 (31.4)	9 (17.6)	9 (17.6)	7 (13.7)	7 (13.7)	6 (11.8)
66-Month cohort (N=23)	8 (34.8)	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	—

BRV=brivaracetam; POS=partial-onset seizure

a n=number of study participants who reported no seizures during treatment with BRV for the specified duration of seizure freedom and the seizure DRC was completed for at least 90% of days within the seizure-free interval. Study participants whose duration of BRV treatment was less than the duration of seizure freedom were failures for seizure freedom.

b n=number of study participants who reported no seizures for the specified duration of seizure freedom at any time during the cohort interval and the seizure DRC was completed for at least 90% of days within the seizure-free interval. Percentages are relative to the number of study participants within each exposure duration cohort.

Data source: Addendum Table 7.1.4

9.2.5.2 PGS 有効性解析対象集団の有効性評価項目

PGS 有効性解析対象集団は 12 例と少なかった。また、12 例全例は N01258 試験から組み入れられた被験者であった。N01258 試験の観察期間は 7 日間と短く、観察期間の発作回数に関する要件が求められなかった。

日本人被験者では、PGS 有効性解析対象集団に含まれた被験者はいなかった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 1.1.3）。

9.2.5.2.1 28 日あたりの全般発作日数

全治療期間の 28 日あたりの全般発作日数の中央値及び平均値は、1.2 及び 3.4 日であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 7.2.1）。

9.2.5.2.2 発作消失被験者の割合（すべての発作型）

全治療期間で、すべての発作型の発作消失期間が 6 ヵ月及び 12 ヵ月であった被験者の割合はそれぞれ 37.5%（3 例）、24 ヵ月、30 ヵ月及び 36 ヵ月であった被験者の割合はそれぞれ 12.5%（1 例）であった（N01379 試験 CSR Addendum Table 7.2.4）。

9.2.5.3 てんかん患者用 QOL 質問票

POS 有効性解析対象集団で、QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコア（「発作の心配」、「日常活動／社会生活」、「認知機能」、「全体的な生活の質」及び「健康状態」）は、最終評価時（本試験の最初の 2 年間の最終評価時）に安定又は改善した。最も改善が大きかったサブスケールは「発作の心配」で、観察期間（先行試験）から最終評価時までの変化量の平均値

（SD）は 6.7（24.2）であった。次いで改善が大きかったサブスケールは「健康状態」及び「日常活動／社会生活」で、観察期間から最終評価時までの変化量の平均値（SD）はそれぞれ 3.8（21.2）及び 3.4（25.3）であった。なお、「情緒」を除き、曝露期間別コホートのすべてのサブスケールで改善が認められた（N01379 試験 CSR Addendum Table 8.1.1）。

日本人被験者の QOLIE-31-P の合計スコア（範囲）は、観察期間（先行試験）で 40.3～76.3、最終評価時（本試験の最初の 2 年間の最終評価時）で 45.3～90.6 であった（N01379 試験 CSR Addendum Listing 7.2.4.1）。

9.2.6 結論

先行する N01358 試験又は N01258 試験に参加した被験者が、本試験で BRV を継続投与した。本試験の主要目的は、てんかん患者に BRV を個別化した用量（最大用量 200mg/日）で投与した時の BRV の長期の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験に参加した被験者の BRV の曝露は 1932.9 人年であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日であった。

本試験の BRV の安全性プロファイルは、他の BRV の試験と一貫していた。全体として、16 歳以上のてんかん患者を対象に、最大用量を 200mg/日として個別化した用量の BRV を投与した時の良好な忍容性が確認され、安全性の新たな所見は認められなかった。

総じて、本試験で BRV を継続投与した被験者では、少なくとも 36 ヵ月までの各曝露期間コホートで、観察期間（先行試験）からの部分発作回数の減少及び部分発作回数の減少率の上昇がみられた。曝露期間の延長に伴い、発作消失被験者の割合が増加した。

9.2.7 重篤な有害事象の詳細

9.2.7.1 死亡

9.2.7.1.1 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014018877（2019 年 7 月 24 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Death, DISC, Other, SAE	企図的過量投与	lamotrigine の企図的過量投与	[redacted] 20[redacted] / 1318 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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は靭帯断裂（19[redacted] 年）、右膝の靭帯修復（19[redacted] 年）、関節痛（19[redacted] 年～）、高脂血症（20[redacted] 年～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年 5 月～）、及び高血圧（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 7 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年 後　10 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1318 日目、本試験の治験薬投与開始 1233 日目）、企図的過量投与（lamotrigine の企図的過量投与）が発現し、重症度は高度と判断された。

企図的過量投与の発現時、被験者は BRV を 62 日間服用していなかった。

CIOMS# 2014018877：翌 年　5 月 23 日から、被験者はてんかんに対して被疑薬の lamotrigine 1000mg/日を投与された。3 年 後 10 月 21 日、被験者は lamotrigine を過量に服用した。同日、被験者の友人が懸念を示し、その後被験者の代理人が施錠されたアパート内で、死亡している被験者を発見した。被験者は遺書を残していた。被験者の友人によると、被験者は[redacted]していた。コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）では、いつの時点でも自殺念慮の兆候は認められなかった。被験者の最終来院日は 3 年 後　8 月 20 日であり、最終来院以来、被験者との連絡はなかった。3 年 後 10 月 23 日、遺体安置所で監察医が遺体を検視した。剖検報告書に死因は自殺と記載された。遺体に損傷はなく、硬直は 1+で、死斑が認められた。遺体の推定身長は 70（単位不特定）及び推定体重は 190（単位不特定）であった。遺体は冷たかった。髪は茶白色、顔色はやや茶色、目は茶色であった。被験者の上下の歯は天然歯であった。遺体の脚の前部に擦り傷のあるわずかな外傷が認められた。3 年 後　10 月 24 日、剖検が実施された。最終的な剖検結果は、lamotrigine中毒（胃、顔、及び服に薬剤残留物）、発作の既往（異所性灰白質、右側頭後頭葉）、鈍器損傷

［擦り傷、四肢挫傷、頭部挫傷、額表部の裂傷、頭皮の深部軟部組織挫傷（頭蓋内損傷なし）、左足の親指の爪剥離］、及び非常に軽度の冠動脈アテローム性動脈硬化症であった。死亡診断書によると、直接の死因は lamotrigine 中毒であった。被験者のアパートで発見された薬剤は、lamotrigine、naproxen、lacosamide、BRV、phentermine、cyclobenzaprine、oxycodone、及び ibuprofen であった。

企図的過量投与の発現時の併用薬は、diphenhydramine、lacosamide、lamotrigine、及び naproxen sodium であった。

企図的過量投与のため治験薬の投与は中止された。本事象の転帰は 3 年 後　10 月 21 日（発現日）の死亡と報告された。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（企図的過量投与）のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後　8 月 20 日であった。

9.2.7.1.2　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：091029（2016 年 12 月 20 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Death, DISC, SAE	心筋梗塞	心臓発作による死亡（心筋梗塞の可能性）	[redacted] 20[redacted] / 450 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; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は喘息（年月日不明～）、背部痛（年月日不明～）、胃炎（年月日不明～）、頭痛（年月日不明～）、及び副鼻腔炎（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].04 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 28 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 20 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 20 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 6 月 20 日（N01358 試験の治験薬投与開始 450 日目、本試験の治験薬投与開始 366 日目）、心筋梗塞が発現し、重症度は高度と判断された。

心筋梗塞の発現時、被験者は BRV を 8 日間服用していなかった。

CIOMS# 091029：翌 年 6 月 20 日、被験者が心臓発作のため自宅で死んでいるのを発見された。治験責任医師の報告によると、本事象発現前の 3 日間、被験者は左腕の疼痛を訴えた。治験責

任医師は、治験実施医療機関で以前に実施した ECG が正常であったことから、被験者は不整脈ではなく心筋梗塞のため死亡したと考えた。治験責任医師は、被験者の肥満状態及び高血圧が本事象の要因となった可能性を報告した。死因は心臓発作（心筋梗塞の可能性）であった。剖検は実施されなかった。

心筋梗塞の発現時の併用薬は、oxcarbazepine 及び valproate sodium であった。

心筋梗塞のため治験薬の投与は中止された。本事象の転帰は 翌 年 6 月 20 日（発現日）の死亡と報告された。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（心筋梗塞）のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 6 月 12 日であった。

9.2.7.1.3 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015011752（2016 年 12 月 20 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Death, SAE	単純部分発作	発作型の変化（IA1 から IA2）	[redacted] 20[redacted] 274 days	150mg/day/ 466 days	Mild/ Related	Fatal/ Dose not changed
Death, SAE	傾眠	傾眠	[redacted] 20[redacted] 388 days	150mg/day/ 352 days	Mild/ Related	Fatal/ Dose reduced
Death, DISC, SAE	低形成性貧血	低形成性貧血	[redacted] 20[redacted] 729 days	N/A/ 11 days	Severe/ Not related	Fatal/ N/A
Death, SAE	体重減少	10%超の体重変化	[redacted] 20[redacted] 729 days	N/A/ 11 days	Moderate/ Not related	Fatal/ N/A
Death, DISC, SAE	肺炎	左肺の肺炎	[redacted] 20[redacted] 734 days	N/A/ 6 days	Severe/ Not related	Fatal/ N/A

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; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は虫垂切除（19[redacted] 年）、腹部ヘルニア（19[redacted] 年）、右側のヘルニア修復（19[redacted] 年）、貧血（19[redacted] 年～）、変形性脊椎症（19[redacted] 年～）、老視（20[redacted] 年～）、及び脳動脈硬化症（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].61 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 274 日目、本試験の治験薬投与開始 185 日目）、単純部分発作が発現し、重症度は軽度と判断された。

単純部分発作の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 184 日間服用していた。

翌 年 4 月 26 日（N01358 試験の治験薬投与開始 388 日目、本試験の治験薬投与開始 299 日目）、傾眠が発現し、重症度は軽度と判断された。

傾眠の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 23 日間服用していた。

翌 々 年 4 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 729 日目、本試験の治験薬投与開始 640 日目）、低形成性貧血及び体重減少が発現した。低形成性貧血の重症度は高度、体重減少の重症度は中等度と判断された。

低形成性貧血及び体重減少の発現時、被験者は BRV を 3 日間服用していなかった。

翌 々 年 4 月 7 日（N01358 試験の治験薬投与開始 734 日目、本試験の治験薬投与開始 645 日目）、肺炎が発現し、重症度は高度と判断された。

肺炎の発現時、被験者は BRV を 8 日間服用していなかった。

CIOMS# 2015011752：翌 年 1 月 2 日、被験者の発作型に変化がみられ、IA1 から IA2 に変化した。翌 々 年 4 月 2 日、貧血の再発及び低形成性貧血が認められた。健康状態不良のため被験者は受診した。被験者は輸血を受けた。翌 々 年 4 月 7 日、X 線検査後に左肺の肺炎と診断され、被験者は入院した。超音波画像で肝腫脹、尿流停滞、及び前立腺肥大症が認められた。翌 々 年 4 月 7 日、臨床検査結果は白血球数が $1.83x10^3/\mu L$（基準範囲：4～$10x10^3/\mu L$）、好中球が 24.6%（基準範囲：45%～68%）、リンパ球が 74.9%（基準範囲：20%～45%）、赤血球数が $1.04x10^6/\mu L$（基準範囲：4.5～$6.9x10^6/\mu L$）、ヘモグロビンが 4.4g/dL（基準範囲：14～17.5g/dL）、ヘマトクリットが 13.0%（基準範囲：40%～50%）、平均赤血球ヘモグロビン量が 42.3pg（基準範囲：27.5～33pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 33.8g/dL（基準範囲：32～36g/dL）、及び赤血球分布幅の変動係数が 19.6%（基準範囲：11.5%～15%）であった。翌 々 年 4 月 7 日、慢性腎臓病、汎血球減少症、及び血小板減少症が発現した。被験者には慢性腎疾患の既往がなく、貧血に関連している可能性があった。肺炎に対して ceftriaxone sodium、肺炎及び貧血に対して sodium chloride、貧血に対して ranitidine hydrochloride が投与された。翌 々 年 4 月 12 日、高度の低形成性貧血、左肺の肺炎、及び貧血の再発のため被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

単純部分発作の発現時の併用薬は、pramiracetam sulfate、topiramate、及び vinpocetine であった。

傾眠、低形成性貧血、及び体重減少の発現時の併用薬は、pramiracetam sulfate 及び topiramate であった。

肺炎の発現時の併用薬は、pramiracetam sulfate 及び topiramate であった。

単純部分発作による治験薬投与の変更はなかった。本事象の転帰は 翌 々 年 4 月 12 日（発現から466 日目）の死亡と報告された。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

傾眠のため治験薬は減量された。本事象の転帰は 翌 々 年 4 月 12 日（発現から 352 日目）の死亡と報告された。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

低形成性貧血及び体重減少による治験薬の処置は該当なしと報告された。本事象の転帰は 翌 々 年 4 月 12 日（発現から 11 日目）の死亡と報告された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

肺炎による治験薬の処置は該当なしと報告された。本事象の転帰は 翌々 年 4 月 12 日（発現から6 日目）の死亡と報告された。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（肺炎及び低形成性貧血）のため本試験を中止した。BRV の最終投与は翌々 年 3 月 30 日、最終来院日は 翌々 年 4 月 2 日であった。

9.2.7.1.4 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：051276（2019 年 7 月 24 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	胸腺腫	胸腺腫	[redacted] 20[redacted] 105 days	150mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Not resolved/ Dose not changed
SAE	労作性呼吸困難	労作時の息切れ	[redacted] 20[redacted] / 345 days	N/A/ Ongoing	Severe/ Not related	Not resolved/ N/A
Death, SAE	心肺停止	心肺停止	[redacted] 20[redacted] / 345 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Fatal/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
Death=death event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は灰白髄炎（19[redacted] 年～）であった。その他の病歴は、高血圧（年月日不明）であった（CIOMS# 051276）。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].5 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 19 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 11 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 1 月 31 日（N01358 試験の治験薬投与開始 105 日目、本試験の治験薬投与開始 21 日目）、評価期間に胸腺腫が発現し、重症度は中等度と判断された。

胸腺腫の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 20 日間服用していた。

CIOMS# 051276：20[redacted] 年 1 月 31 日、胸腺腫が発現した。20[redacted] 年 2 月 2 日、被験者は息切れが 2 日間続いていると述べた。被験者に喫煙歴、家族歴、及び毒物の曝露歴はなかった。胸部 X 線画像は正常であった。20[redacted] 年 2 月 3 日、胸部コンピュータ断層撮影（CT）画像で、傍気管、気管前、気管分岐部、及び肺門部に及ぶ複数のリンパ節腫大が認められ、気管、主要気管支、及び閉塞後のエアートラッピングへの浸潤を伴い、縦隔病変の大きさは最大 9.24×8.5cm であった。再発性の喉頭神経圧迫がみられた。横隔膜の右ドームの内臓脱出、及び肝内の高い位置に結石があり、リンパ腫の可能性が高いと考えられた。20[redacted] 年 2 月 6 日、生検が実施されたが、結果は不明であった。20[redacted] 年 2 月 11 日、被験者は 20[redacted] 年 2 月 3 日に発見された縦隔腫瘤の再生検を受け、胸腺腫

（画像から示唆される胸腺腫）と診断された。免疫組織化学的検査を行うよう勧められた。被験者は他院でがん専門医の治療を受けており、胸腺腫及び化学療法の管理のため 20[redacted] 年 2 月 28 日に国立病院に入院したと報告された。20[redacted] 年 3 月 1 日、被験者は状態が安定し、退院した。胸腺腫に対して cyclophosphamide、methylprednisolone、及び vincristine、胃保護のために ranitidine が投与された。20[redacted] 年 3 月 22 日、第 2 回目の化学療法のため、被験者は国立病院に入院した。胸腺腫に対して prednisolone、doxorubicin、cyclophosphamide、vincristine、及び rituximab が投与された。また、不特定の適応症で norfloxacin、及び健康補助食品として vitamin B complex も投与された。20[redacted] 年 3 月 24 日、被験者は状態が安定し、退院した。

胸腺腫の発現時の併用薬は、carbamazepine、clobazam、nebivolol、PritorPlus、及び propranolol であった。

胸腺腫による治験薬投与の変更はなかった。被験者の死亡時点で、胸腺腫は未回復、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 9 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 345 日目、本試験の治験薬投与開始 261 日目）、後観察期間に労作性呼吸困難及び心肺停止が発現し、重症度は高度と判断された。

労作性呼吸困難及び心肺停止の発現時、被験者は BRV を 78 日間服用していなかった。

CIOMS# 051276：被験者の母親から治験実施医療機関に連絡があり、20[redacted] 年 9 月 27 日に被験者は労作時の息切れの再発を認め、かかりつけのがん専門医を受診したことが伝えられた。同日（20[redacted] 年 9 月 27 日）の夜 20:00 に、心肺停止が発現し、被験者の死亡が確認された。剖検は実施されなかったことを治験責任医師が明らかにした。

労作性呼吸困難及び心肺停止の発現時の併用薬は、carbamazepine、clobazam、nebivolol、及び PritorPlus であった。

労作性呼吸困難及び心肺停止による治験薬の処置は該当なしと報告された。心肺停止の転帰は 20[redacted] 年 9 月 27 日（発現日）の死亡と報告された。被験者の死亡時点で、労作性呼吸困難は未回復であった。これらの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。BRV の最終投与及び最終来院日は 20[redacted] 年 7 月 11 日であった。

9.2.7.1.5 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：117692（2017 年 5 月 11 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Death, DISC, SAE	頭部損傷	頭部損傷	[redacted] 20[redacted] / 292 days	N/A/ 2 days	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; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴はウイルス性脳炎（19[redacted] 年 8 月）、脳硬化症（20[redacted] 年 9 月～）、本態性高血圧症（20[redacted] 年 3 月～）、及び高トリグリセリド血症（2013 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 2 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 292 日目、本試験の治験薬投与開始 208 日目）、頭部損傷が発現し、重症度は高度と判断された。

頭部損傷の発現時、被験者は BRV を 25 日間服用していなかった。

CIOMS# 117692：翌 年 2 月 1 日、被験者はバイクの事故に遭い、高度の頭部損傷及び顔面損傷を負った。被験者は溝から這い出し、事故の直後に救助を依頼した。事故中に発作は認められなかった。被験者は救急治療のため ER に搬送されたが、翌 年 2 月 2 日に頭部損傷のため死亡した。剖検は実施されなかった。

頭部損傷の発現時の併用薬は、carbamazepine、valproate sodium、及び fenofibrate であった。

頭部損傷のため治験薬の投与は中止された。本事象の転帰は 翌 年 2 月 2 日（発現から 2 日目）の死亡と報告された。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（頭部損傷）のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 1 月 7 日であった。

9.2.7.2　その他の重篤な有害事象

9.2.7.2.1　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：074500［発作の悪化（1 回目及び 2 回目）］（2019 年 7 月 24 日付）、096265（敗血症）（2019 年 7 月 24 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	発作の悪化	[redacted] 20[redacted] 300 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed
SAE	痙攣	発作の悪化	[redacted] 20[redacted] 304 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
DISC	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	[redacted] 20[redacted]/ 508 days [b]	N/A/ Unk [c]	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC	栄養障害	栄養障害	[redacted] 20[redacted]/ 508 days [b]	N/A/ Unk [c]	Mild/ Not related	Resolved/ 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
DISC	嘔吐	嘔吐	[redacted] 20[redacted]/ 509 days	N/A/ 12 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC, SAE	敗血症	敗血症	[redacted] 20[redacted]/ 519 days	N/A/ 6 days	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC	痙攣	発作の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 519 days	N/A/ Unk [c]	Moderate/ Not 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; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
b Since the exact onset date of event was not reported, the days to onset was calculated using the first day of the month.
c Since the exact resolution date of event was not reported, the duration of event could not be calculated.
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は血尿（19[redacted] 年～）、薬物過敏症（penicillin に対する過敏症）（19[redacted] 年～）、虫垂炎（19[redacted] 年 4 月）、虫垂切除（19[redacted] 年 4 月）、胆石症（19[redacted] 年 4 月）、胆嚢切除（19[redacted] 年 4 月）、喘息（19[redacted] 年～）、腺筋症（19[redacted] 年 8 月）、子宮部分摘出術（19[redacted] 年）、薬物過敏症（codeine 及び morphine に対する過敏症）（19[redacted] 年～）、手根管症候群（19[redacted] 年～）、薬物過敏症（Prozac に対する過敏症）（19[redacted] 年～）、頭蓋脳損傷（19[redacted] 年）、複視（19[redacted] 年）、卵巣嚢胞（19[redacted]～20[redacted] 年）、平衡障害（19[redacted] 年～）、発作後状態（19[redacted] 年～）、顎再建手術（19[redacted] 年）、口蓋再建手術（19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年～）、右卵巣摘除（19[redacted] 年）、下肢静止不能症候群（19[redacted] 年～）、頚部損傷（19[redacted] 年）、椎間板変性症（19[redacted] 年～）、変形性関節症（19[redacted] 年～）、脱髄性多発ニューロパチー（20[redacted] 年～）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年～）、骨減少症（20[redacted] 年～）、慢性膵炎（慢性膵炎及び慢性膵炎による悪心）（20[redacted] 年～）、C5-C6 椎間板切除（20[redacted] 年）、左卵巣摘除（20[redacted] 年）、carpal boss 切除（20[redacted] 年）、腎結石症（20[redacted] 年）、良性家族性血尿（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、蛋白尿（20[redacted] 年～）、シェーグレン症候群（20[redacted] 年～）、僧帽弁逸脱（20[redacted] 年～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～）、一過性脳虚血発作（20[redacted] 年）、下肢骨折（20[redacted] 年）、高脂血症（20[redacted] 年～）、膵管の括約筋切開（20[redacted] 年 3 月）、薬物過敏症（sulfa antibiotics に対する過敏症）（20[redacted] 年 12 月～）、腹部癒着（20[redacted] 年 1 月）、瘢痕（20[redacted] 年 1 月）、腹部瘢痕組織癒着の除去（20[redacted] 年 1 月）、ポート埋め込み（20[redacted] 年 3 月）、腰椎穿刺（20[redacted] 年 6 月）、遺尿（20[redacted] 年 10 月）、嚥下障害（20[redacted] 年 10 月～11 月）、会話障害（20[redacted] 年 10 月～11 月）、modified バリウム飲み込み（20[redacted] 年 10 月）、carpal boss 切除（20[redacted] 年 10 月）、薬物過敏症（solumedrol に対する過敏症）（20[redacted] 年～）及び薬物過敏症（Privigen IVIG に対する過敏症）（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 5[redacted] 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速静脈内（IV）投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 12 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 19 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は本試験に組み入れられた。

20[redacted] 年 4 月 14 日、非重篤な AE として発作活動の悪化が発現した。翌 年 1 月 5 日、本事象は回復したが後遺症を伴い、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 1 月 5 日（N01258 試験の治験薬投与開始 300 日目、本試験の治験薬投与開始 289 日目）、発作の悪化（1 回目）が発現し、重症度は中等度と判断された。

発作の悪化（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 288 日間服用していた。

CIOMS# 074500：翌 年 1 月 5 日、発作の悪化が発現した。20 分間の発作のため、被験者は入院した。てんかんに対し、midazolam、lamotrigine 及び phenobarbital が投与された。それ以上の情報は得られなかった。

発作の悪化（1 回目）の発現時の併用薬は、immunoglobulins、その他の治療薬（DHMO 膣坐剤）、Asasantin、atorvastatin、fentanyl、lamotrigine、mycophenolate mofetil、paracetamol、prasterone、prasugrel、pregabalin、ranitidine 及び ropinirole であった。

発作の悪化（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 7 日（発現から 3 日目）、本事象は回復したが後遺症を伴い（後遺症の詳細は不明）、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 1 月 9 日（N01258 試験の治験薬投与開始 304 日目、本試験の治験薬投与開始 293 日目）、発作の悪化（2 回目）が発現し、重症度は中等度と判断された。

発作の悪化（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 292 日間服用していた。

CIOMS# 074500：翌 年 1 月 9 日、発作の悪化のため被験者は再度入院した。それ以上の情報は得られなかった。

発作の悪化（2 回目）の発現時の併用薬は、immunoglobulins、その他の治療薬（DHMO 膣坐剤）、Asasantin、atorvastatin、fentanyl、lamotrigine、midazolam、mycophenolate mofetil、paracetamol、phenobarbital、prasterone、prasugrel、pregabalin、ranitidine 及び ropinirole であった。

発作の悪化（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 1 月 11 日（発現から 3 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 8 月（日付不明、N01258 試験の治験薬投与開始約 508 日目、本試験の治験薬投与開始約497 日目）、鉄欠乏性貧血及び栄養障害が発現した。重症度は鉄欠乏性貧血が中等度、栄養障害が軽度と判断された。栄養補助食品として potassium chloride、multivitamins with minerals、magnesium sulfate、ferrous sulfate、magnesium、thiamine、cyanocobalamin 及び folic acid を摂取した。

鉄欠乏性貧血及び栄養障害の発現時、被験者は BRV を約 41 日間服用していなかった。

鉄欠乏性貧血及び栄養障害の発現時の併用薬は、immunoglobulins、その他の治療薬（DHMO 膣坐剤）、Asasantin、atorvastatin、fentanyl、lamotrigine、mycophenolate mofetil、paracetamol、prasterone、prasugrel、pregabalin、ranitidine 及び ropinirole であった。翌 年 8 月に追加された薬剤は、cefepime、ceftriaxone、enoxaparin、esomeprazole、famotidine、gadobenic acid megluime、iopamidol、Neutra-Pros、phenazopyridine、procaterol、polyvinyl alcohol、promethazine 及び ondansetron であった。

鉄欠乏性貧血及び栄養障害のため治験薬の投与は中止された。いずれの事象も 翌 年 8 月（日付不明）に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 8 月 2 日（N01258 試験の治験薬投与開始 509 日目、本試験の治験薬投与開始 498 日目）、嘔吐が発現し、重症度は中等度と判断された。嘔吐に対して ondansetron 及び promethazine が投与された。

嘔吐の発現時、被験者は BRV を 42 日間服用していなかった。

嘔吐の発現時の併用薬は、immunoglobulins、その他の治療薬（DHMO 膣坐剤）、Asasantin、atorvastatin、fentanyl、lamotrigine、mycophenolate mofetil、paracetamol、prasterone、prasugrel、pregabalin、ropinirole 及び ranitidine であった。翌 年 8 月（日付不明）に追加された薬剤は、phenazopyridine 及び magnesium であった。

嘔吐のため治験薬の投与は中止された。翌 年 8 月 13 日（発現から 12 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 8 月 12 日（N01258 試験の治験薬投与開始 519 日目、本試験の治験薬投与開始 508 日目）、敗血症及び発作の悪化（3 回目）が発現した。重症度は敗血症が高度、発作の悪化（3 回目）が中等度と判断された。

敗血症及び発作の悪化（3 回目）の発現時、被験者は BRV を 52 日間服用していなかった。

CIOMS# 096265：翌 年 8 月 12 日、被験者は複数回の発作を訴え、救急外来を受診した。最後の発作は前日の夕方に発現し、発作後の症状として、言語、協調性、視覚の変化及び錯乱が報告された。救急外来での身体所見では、被験者は覚醒しており、人、場所、時間、状況を把握していた。局所的な神経学的障害は認められず、感覚・運動能力も正常であった。嗜眠及び嘔吐が認められた。脳の CT 画像で問題となる所見は認められなかった。経過観察及び遠隔測定のため、被験者は入院した。入院時の身体所見で、頭部及び上肢に非定型の発作障害と思われる体の揺れが認められた。発作の既往歴として、毎日の転倒、四肢の thrashing、意識の維持、無意味な言語化及び持続時間不明の視力低下が報告された。現在の症状は、心因性非てんかん性発作に関連した心理的要因に起因している可能性があると考えられた。翌 年 8 月 13 日、核磁気共鳴画像（MRI）で、異常な増強を示した信号領域は確認されなかった。2 回の脳波検査の結果、軽度～中等度の脳症並びに皮質下機能障害を示唆する右半球及び左半球の徐波が認められた。てんかん様活動又は発作は認められなかった。てんかんに対して lamotrigine の投与を継続した。入院中の経過で、37.6～39.4°C の発熱が認められた。血液培養の結果、*Escherichia coli* 陽性であり、抗生物質の投与を開始した。感受性が確認できた時点で、ceftriaxone の投与を継続した。また、敗血症に対して cefepime、抗凝固薬として enoxaparin を投与した。翌 年 8 月 15 日、経胸壁心エコー像では、左心室及び右心室のサイズは正常、左心室及び右心室収縮機能は正常であり、駆出率 60%～65%、僧帽弁逆流（trace）、軽度の三尖弁逆流、及び軽度の肺高血圧症が認められた。腹部及び骨盤 CT 画像で左腎盂腎炎が確認された。また、小腸壁肥厚及び腸液の膨満、少量の遊離腹腔内液、憩室炎を認めない S 状結腸憩室症、総胆管及び肝内胆管系中央部の拡張、並びに広範性の全身浮腫が認められた。翌 年 8 月 19 日、抗生物質を長期に IV 投与するため、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルが留置され、被験者は退院した。退院時処方として levofloxacin が投与された。退院時の診断は、非てんかん性発作、発熱、菌血症、貧血、ニューロパチー、鉄欠乏、下肢静止不能、慢性疼痛症候群、栄養障害及びアヘン剤依存であった。

被験者の検査結果の一部を下表に示す。

Date	Test	Results [a]	Normal range [a]
12 Aug 2013	Bacterial test	3+	N/A
	Blood potassium	3.3	3.6-5.3
	Neutrophil count	88.9	46-65
	Red blood cells urine	11-25	0-2
	White blood cells urine	11-25	0-5
13 Aug 2013	Blood iron	10	31-162
	Transferrin saturation	4	20-55
14 Aug 2013	Lymphocyte count	2.0	16-43

Date	Test	Results [a]	Normal range [a]
	Red blood cell count	3.31million/UL	3.69-5.19million/UL
	White blood cell count	12.5thou/UL	3.6-11.1thou/UL
15 Aug 2013	Blood glucose	166	65-99
	Blood phosphorous	1.6	2.4-4.7
16 Aug 2013	Hematocrit	29.6	33.3-45.8
	Hemoglobin	9.1	11.4-14.4
17 Aug 2013	Blood calcium	8.0	8.5-10.3

N/A=not applicable
a Units were not provided for all the test results.
Data source(s): CIOMS# 096265

敗血症及び発作の悪化（3 回目）の発現時の併用薬は、immunoglobulins、その他の治療薬（DHMO 膣坐剤）、Asasantin、atorvastatin、fentanyl、lamotrigine、mycophenolate mofetil、paracetamol、prasterone、prasugrel、pregabalin、ranitidine 及び ropinirole であった。翌 年 8 月（日付不明）に追加された薬剤は、phenazopyridine 及び magnesium であった。

敗血症及び発作の悪化（3 回目）のため治験薬の投与は中止された。翌 年 8 月 17 日（発現から 6 日目）、敗血症は消失した。翌 年 10 月（日付不明）、発作の悪化（3 回目）は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は鉄欠乏性貧血、栄養障害、嘔吐、敗血症及び発作の悪化（3 回目）のため、本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 6 月 21 日、最終来院日は 翌 年 8 月 29 日であった。

9.2.7.2.2 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：055930（発作頻度の増加、非心臓性胸痛）（2019 年 7 月 24 日付）、074672（敗血症）（2019 年 7 月 24 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	発作頻度の増加	[redacted] 20[redacted] / 12 days	200mg/day/ 2 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	非心臓性胸痛	非心臓性胸痛	[redacted] 20[redacted] 12 days	200mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	敗血症	敗血症	[redacted] 20[redacted] / 251 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は喘息（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、腎結石症（20[redacted] 年）、薬物過敏症（Celebrex に対する過敏症）（20[redacted] 年～）、便秘（20[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、線維筋痛（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、頚動脈瘤（20[redacted] 年～）、頭蓋

内動脈瘤（20[redacted]年～）、閉経（20[redacted]年～）、骨減少症（20[redacted]年～）、失神（20[redacted]年～）、睡眠不足状態での脳波異常（20[redacted]年 12 月）、鎖骨骨折（20[redacted]年）、子宮ポリープ（20[redacted]年）、滑液包炎（20[redacted]年～）、四肢痛（20[redacted]年～）、尿失禁（20[redacted]年～）及び左頚動脈瘤末端のコイリング（20[redacted]年 1 月）であった。その他の病歴は、発作（年月日不明）、低血圧（年月日不明）、ニューロパチー（年月日不明）、乾癬（年月日不明）及びてんかん（年月日不明）であった（CIOMS# 055930）。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].8 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted]年 4 月 10 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted]年 4 月 16 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted]年 4 月 20 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted]年 4 月 20 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted]年 4 月 21 日（N01258 試験の治験薬投与開始 12 日目、本試験の治験薬投与開始 2 日目）、発作頻度の増加及び非心臓性胸痛が発現した。重症度は発作頻度の増加が軽度、非心臓性胸痛が中等度であった。

発作頻度の増加及び非心臓性胸痛の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1 日間服用していた。前日の 20[redacted]年 4 月 20 日、被験者は N01258 試験の朝の投与として BRV の IV 投与を受け、N01379 試験の夕方の投与として BRV 100mg を服用した。

CIOMS# 055930：20[redacted]年 4 月 21 日、被験者は ER に入院した。ER の担当医師は、被験者が 1 日の早い段階で 3 回の発作を起こした後、発作後状態にあると報告した。ER にいる間に、片頭痛による疼痛が認められ、意識障害が数回発現した。発作後の夜間、胸の側面に疼痛（非心臓性胸痛）が認められた。家庭血圧は 177/103mmHg であった。入院中に測定した一連の心筋酵素の結果は陰性であった。赤血球数は $3.60x10^6/\mu L$（基準範囲：4.20～$5.40x10^6/\mu L$）、ヘモグロビン値は 11.5g/dL（基準範囲：12.0～16.0g/dL）、ヘマトクリットは 33.3%（基準範囲：37.0%～47.0%）であった。造影 CT 画像で急性の異常は確認されず、胸部 X 線検査で異常は認められず、トロポニン I 値は 0.04ng/mL（0.00～0.05ng/mL）であった。20[redacted]年 4 月 22 日、ECG で洞性徐脈（50bpm）が認められ、トロポニン I 値は 0.04ng/mL であった。負荷心エコー像（dobutamine 負荷心エコー像）は正常であった。負荷心エコーのため dobutamine、心筋イメージングのため regadenoson 及び technetium phosphate が投与された。20[redacted]年 4 月 22 日、被験者は退院した。

発作頻度の増加及び非心臓性胸痛の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、alendronate、ascorbic acid、Axotal、baclofen、*Bifidobacterium lactis*、citalopram、clonazepam、colecalciferol、Combivent、estradiol、fish oil、medroxyprogesterone、melatonin、multivitamins、oxycodone、paracetamol、procaterol、ranitidine、sumatriptan 及び topiramate であった。

発作頻度の増加及び非心臓性胸痛による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted]年 4 月 22 日（発現から 2 日目）、いずれの事象も消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted]年 5 月 18 日、非重篤な AE として IA1 発作型の新たな症状が認められた。報告時点で本事象は未消失であり、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted]年 12 月 5 日、非重篤な AE として発作の悪化が発現した。20[redacted]年 12 月 17 日、本事象は消失した。治療薬として phenytoin 及び fosphenytoin が投与された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 12 月 16 日（N01258 試験の治験薬投与開始 251 日目、本試験の治験薬投与開始 241 日目）、敗血症が発現した。重症度は高度と判断された。

敗血症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 240 日間服用していた。

敗血症発現と同日（20[redacted] 年 12 月 16 日）、非重篤な AE としてクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、幻覚及び高ナトリウム血症が発現した。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎に対して ceftriaxone、metronidazole 及び *Saccharomyces boulardii*、感染予防として vancomycin が投与された。20[redacted] 年 12 月 18 日、幻覚が消失した。20[redacted] 年 12 月 19 日、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び高ナトリウム血症が消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 074672：20[redacted] 年 12 月 16 日、敗血症が発現し、被験者は入院した。20[redacted] 年 12 月 17 日、被験者は突然治験薬の投与を中止した。それ以上の情報は得られなかった。

敗血症の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、alendronate、ascorbic acid、Axotal、baclofen、*Bifidobacterium lactis*、citalopram、colecalciferol、Combivent、estradiol、fish oil、lorazepam、medroxyprogesterone、melatonin、multivitamins、oxycodone、paracetamol、procaterol、ranitidine、*Saccharomyces boulardii*、Similasan ear drops、sumatriptan 及び topiramate であった。本事象発現と同日に追加された薬剤は、cefalexin、ceftriaxone、fosphenytoin、metronidazole、norepinephrine、ondansetron、phenytoin、Oxycocet、vancomycin 及び Vicodin であった。

敗血症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 4 日目）、敗血症は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 12 月 18 日、非重篤な AE として低カリウム血症が発現した。20[redacted] 年 12 月 19 日、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 12 月（日付不明）、非重篤な AE として尿路感染が発現した。尿路感染に対して cefalexin が投与された。20[redacted] 年 12 月（日付不明）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 16 日、最終来院日は 翌 年 2 月 8 日であった。

9.2.7.2.3 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015004396（2017 年 5 月 11 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	各種物質毒性	Tegretol 毒性	[redacted] 20[redacted] 1144 days	0mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は脳血管動静脈奇形（20[redacted] 年 12 月）、右側頭部脳血管動静脈奇形の切除（20[redacted] 年 12 月）、ウイルス性髄膜炎（20[redacted] 年 2 月）、頭部損傷（20[redacted] 年 11 月）、残りの右側頭部脳血管動静脈奇形の切除（20[redacted] 年 12 月）、頭痛（20[redacted] 年～）及び毛包炎（20[redacted] 年 10 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 29 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 21 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 21 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年 後 1 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1144 日目、本試験の治験薬投与開始 1060 日目）、各種物質毒性（Tegretol 毒性）が発現した。重症度は中等度と判断された。

各種物質毒性の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。それ以前の 翌 々 年 4 月 29 日～3 年 後 1 月 14 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 2015004396：前 々 年 7 月 8 日、てんかんに対して Tegretol を朝に 400mg、就寝時に 600mg 投与された。3 年 後 1 月 15 日、起床時に 9/10 の広範性頭痛が認められた。被験者は回転性めまい及びバランスの崩れも訴えた。直近の 3 日間発作があったが、3 年 後 1 月 15 日の発作の発現は否定した。霧視が認められ、被験者は「かすみ目」と報告した。複視、腕又は脚にしびれ感、ピリピリ感及び脱力は認められなかった。聞く時及び話す時に問題は認められなかった。被験者に咳嗽、鼻閉及び鼻漏並びに嘔吐のない悪心が認められるようになった。通常、被験者は月に 1 回発作が認められていた。転倒、発熱及び外傷は認められていなかった。被験者はベースライン時に左耳側半盲を有していた。神経学的に被験者は浮動性めまい、振戦及び頭痛に対して陽性であった。同日（3 年 後 1 月 15 日）、検査の結果で血中 Tegretol 濃度が 18.7μg/mL（基準範囲：8～12μg/mL）、血中エタノール濃度が 10mg/dL 超（基準値上限：10mg/dL）、血小板数が 21（基準範囲及び単位の報告なし）、血中カンナビノイド濃度が 50ng/mL（基準範囲及び単位の報告なし）及びナトリウムが 132（基準範囲及び単位の報告なし）であった。尿検査でカンナビノイドが検出された。臨床的印象は、Tegretol 毒性、朝の歩行時の運動失調及び方向交代性眼振であった。Tegretol の濃度が上昇した原因は不明であるが、アルコール摂取量の増加により代謝が妨げられた可能性がある。協調運動障害のその他の原因として脳卒中であった可能性があるが、その可能性は低い。3 年 後 1 月 16 日、血液検査で血中 Tegretol 濃度が 11.1μg/mL であった。

各種物質毒性の発現時の併用薬は、carbamazepine、Cotylenol、naproxen sodium 及び paracetamol であった。

各種物質毒性による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 1 月 16 日（発現から 2 日目）、本事象は消失した。本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 7 月 12 日であった。

9.2.7.2.4　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：052051（2016 年 12 月 20 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	痙攣	発作活動の増加	[redacted] 20[redacted]/ 28 days	100mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の黒人男性であった。病歴は先天性水頭症（19[redacted] 年 3 月～）、新生児脳症（19[redacted] 年 3 月～）、精神遅滞（19[redacted] 年 3 月～）、脳室腹腔短絡（19[redacted] 年 5 月）、脳室腹腔短絡（19[redacted] 年）、脳血管発作（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年～）及び過敏症（環境アレルギー）（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].82 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 23 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 30 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 3 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、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 2 月 19 日（N01258 試験の治験薬投与開始 28 日目、本試験の治験薬投与開始 17 日目）、痙攣（発作活動の増加）が発現した。重症度は高度と判断された。

発作活動の増加の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 2 月 4 日～2 月 18 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 052051：20[redacted] 年 2 月 19 日、被験者に単発発作が 1 回発現し、ER を受診した。同日、発作が複数回発現した。経過観察のため被験者は入院した。20[redacted] 年 2 月 20 日の夜間、舌を噛んで目を覚ましたことから推測すると、別の発作が発現したと推測された。被験者は 20[redacted] 年 2 月 19 日以降治験薬を服用しておらず、20[redacted] 年 2 月 22 日の朝、治験薬を服用した。20[redacted] 年 2 月 19 日、脳の非造影 CT 画像で側脳室後面は角ばった形状をしており、脳実質の減少及びシャントが実施された水頭症の両方に対応していた。Fowlkes 及びテントに広範な石灰化が認められた。右頭頂部脳室造瘻術により脳室サイズの増大はなく、頭蓋内出血は認められなかった。同日、ECG で洞性徐脈が認められた。20[redacted] 年 2 月 20 日、ヘマトクリットは 46.7%（基準範囲：40%～46%）であった。同日、脳の非造影 MRI で急性梗塞、出血及び腫瘤は認められなかった。MRI で、拡大した脳室に留置したカテーテルが確認されたが、以前に複数回実施した脳の CT 画像と同様であった。入院中に carbamazepine の投与を開始した。てんかんに対して lorazepam が投与された。20[redacted] 年 2 月 21 日、被験者は退院した。身体所見では被験者は覚醒し、3 回の見当識が保たれており、急性期の苦痛はなかった。尿検査で少量の細菌が検出された。脳波検査が推奨された。

発作活動の増加の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、amlodipine besilate、atenolol、lacosamide、levetiracetam 及び loratadine であった。

発作活動の増加のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 2 月 19 日（発現日と同日）、発作活動の増加は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、発作活動の増加のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 2 月 22 日、最終来院日は 20[redacted] 年 3 月 5 日であった。

9.2.7.2.5 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：061587（2016 年 12 月 20 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	各種物質毒性	Carbamazepine 毒性	[redacted] 20[redacted]/ 49 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Related	Resolved/ Dose reduced

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、高コレステロール血症（19[redacted] 年～）、関節脱臼（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、右肩修復（19[redacted] 年）、中毒性脳症（19[redacted] 年～）、咽頭障害（20[redacted] 年～）、扁桃肥大（20[redacted] 年～）及び右前部側頭葉切除術（20[redacted] 年 12 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].25 歳であった。

被験者は、N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 21 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受け、20[redacted] 年 5 月 28 日に初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 1 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 1 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、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 8 日（N01258 試験の治験薬投与開始 49 日目、本試験の治験薬投与開始 38 日目）、被験者は各種物質毒性（Carbamazepine 毒性）を発現し、重症度は高度と判断された。

各種物質毒性の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 37 日間服用していた。

CIOMS# 061587：20[redacted] 年 7 月 7 日、被験者はフロリダでの休暇中、悪心、嘔吐、運動失調、傾眠及び複視を発現した。これらの症状は、その後 2 日間にわたって悪化した。20[redacted] 年 7 月 8 日、被験者は帰宅後、救急外来を受診した。臨床検査の結果、carbamazepine 濃度が 25mg/L（基準範囲：5～15mg/L）と高値であり、被験者は Carbamazepine 毒性の治療のために入院した。carbamazepine を 2 回分休薬後、被験者の症状は改善した。20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は退院した。20[redacted] 年 7 月 10 日から 20[redacted] 年 8 月 6 日までの期間中、治験薬投与量を BRV 175mg/日から BRV 20mg/日へ徐々に減量した。

各種物質毒性発現時の併用薬は、carbamazepine であった。

本事象の発現に伴い、治験薬の投与量を減量した。20[redacted] 年 7 月 9 日（発現から 2 日目）、各種物質毒性は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、各種物質毒性の発現により本試験を中止し、BRV の最終投与は 20[redacted] 年 8 月 6 日、最終来院日は 20[redacted] 年 8 月 21 日であった。

9.2.7.2.6　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015002441（脳血管発作）（2019 年 7 月 24 日付）、2015037372（不全片麻痺）（2019 年 7 月 24 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	脳血管発作	亜急性脳梗塞	[redacted] 20[redacted] 1336 days	150mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	不全片麻痺	左半身脱力	[redacted] 20[redacted] / 1598 days	150mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は虫垂切除（19[redacted] 年）、下肢骨折（19[redacted] 年）、背部痛（19[redacted] 年）、腰椎椎弓切除（19[redacted] 年）、企図振戦（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、徐脈（20[redacted] 年～20[redacted] 年 9 月）、ペースメーカー徐脈（20[redacted] 年 9 月）、浮動性めまい（20[redacted] 年～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、椎間板突出（20[redacted] 年 11 月）、前頚部圧迫及び骨折（2006 年 11 月）、変形性脊椎症（20[redacted] 年 11 月）、便秘（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、感覚鈍麻（20[redacted] 年～）、右肩回旋筋腱板修復（20[redacted] 年 3 月）及び手根管症候群（年月日不明～）であった。その他の病歴は、高脂血症（20[redacted] 年）、脳血管発作（20[redacted] 年）、意識障害を伴う複雑部分発作（20[redacted] 年）、脳動脈瘤（20[redacted] 年）、背部手術、頚部手術、心臓ペースメーカー挿入、右下腿しびれ感、尿意切迫（継続中）、機会飲酒及び右前交通動脈瘤であった（CIOMS# 2015002441）。てんかんの初回診断時の年齢は、2[redacted].0 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 26 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 200 mg/日）を受けた。20[redacted] 年 8 月 16 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 16 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 50mg）を受けた。

4 年 後 1 月 20 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1336 日目、本試験の治験薬投与開始 1254 日目）、被験者は脳血管発作を発現し、重症度は中等度と判断された。

脳血管発作の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 1223 日間服用していた。

脳血管発作の発現日と同日に、非重篤な AE として頭痛、筋力低下及び頚部痛が発現した。頭痛及び筋力低下は本報告書の作成時点では未回復であり、頚部痛は 5 年 後 6 月 10 日に消失した。これらの事象と治験薬は関連なしと判断された。

CIOMS# 2015002441：4 年 後 1 月 20 日、被験者は起床時に左下肢脱力、歩行困難及び浮動性めまいを発現したため、救急外来を受診した。検査の結果、左反射亢進、左足指のサインが認められたため、右脳皮質下部の亜急性脳梗塞と診断された。血管造影検査の結果、右頚動脈プラークによ

る 50%未満の狭窄が認められたが、右前交通動脈瘤は安定していた。頭頚部 CT 検査の結果、近位頭蓋内血管に大血管閉塞は認められず、内頚動脈起始部に潰瘍性プラークによる 50%未満の軽度の狭窄が認められ、2mm 超の内腔が残存していた。しかし、血管内腔に突出した潰瘍弁は非閉塞性であり、椎骨脳底部循環も閉塞、右前大脳動脈からの前交通動脈瘤はほぼ閉塞しており、頚部にも 3mm の閉塞部位が残存していた。バイタルサイン測定の結果は、収縮期血圧 176mmHg、拡張期血圧 96mmHg、心拍数 66bpm 及び昏睡度 15 であった。頭部 CT 検査の結果では、急性期の梗塞及び出血は認められず、前回検査からの変化はなかった。頭蓋内に急性期の異常は認められず、左側鎖骨上動脈瘤の CT 所見も安定しており、遠隔部の虚血性変化の所見も安定していた。臨床検査の結果は、白血球数 7.8x10^3/μL（基準範囲：4.0～11.0x10^3/μL）、赤血球数 4.60x10^6/μL（基準範囲：4.40～6.00x10^6/μL）、ヘモグロビン値 13.4g/dL（基準範囲：13～18g/dL）、血小板数 201x10^3/μL（基準範囲：150～420x10^3/μL）、血中ナトリウム 142mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）、血中カリウム 4.2mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）、血糖 87mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）、血中尿素窒素 16mg/dL（基準範囲：7～20mg/dL）、血液クレアチニン 1.10mg/dL（基準範囲：0.60～1.30mg/dL）であった。平均動脈圧は 130、National Institute of Health 脳卒中スケールは 2 であった。被験者には、aspirin 及び点滴の投与並びに理学療法及び作業療法（PT/OT）が実施された。入院期間中、軽度の改善が認められた。再度実施された CT 検査の結果、急性期の梗塞は認められなかった。4 年 後 1 月 22 日、CT 血管造影検査（CTA）では、明らかな急性期脳梗塞は認められなかった。被験者はペースメーカーを使用しているため、MRI 検査は実施されなかった。4 年 後 1 月 22 日、被験者は安定した状態で退院し、外来での PT/OT 及び自宅療養となった。退院時の診断名は、急性脳血管発作の疑い及び左半身脱力と報告された。治療薬として acetylsalicylic acid、pravastatin 及び Vimpat が投与された。

脳血管発作発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、lacosamide、Macrogol 及び paracetamol であった。

脳血管発作に対する治験薬の投与量変更はなかった。4 年 後 1 月 22 日（発現から 3 日目）、本事象は消失した。本事象と治験薬は関連なしと判断された。

4 年 後 1 月 23 日、非重篤な AE として高脂血症が発現し、治療として atorvastatin が投与された。本事象は本報告書の作成時点では未回復であった。本事象と治験薬は関連なしと判断された。

4 年 後 10 月 9 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1598 日目、本試験の治験薬投与開始 1516 日目）、被験者は不全片麻痺を発現し、重症度は中等度と判断された。

不全片麻痺の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 1485 日間服用していた。

CIOMS# 2015037372：4 年 後 10 月 9 日、被験者は腕以上の左下肢の脱力を発現し入院した。入院時の診断は、一過性虚血性発作及び左下肢の痛みであった。被験者は、左ふくらはぎの痙攣で目を覚まし、その後ベッドから出た際に左下肢が引きずられる感じがしたと訴えた。ダイニングルームでびまん性の頭痛を発現したため、テーブルの上に頭を載せていた。そして、被験者はダイニングルームで頭痛を訴えている所を被験者の妻に発見された。被験者に胸痛及び息切れの症状及び腹痛はなく、下肢の痙攣は改善した。しかし、左下肢の脱力は継続しており、発熱、悪寒及び視覚変化はなく、眼鏡を使用する必要はなかった。頭痛に対し、全量の aspirin 2 錠を投与した。言語障害並びに顔面、胴体及び四肢の異常感覚は認められなかった。視覚障害も認められなかった。被験者の妻はトイレ介助の際に、左下肢の脱力感が増していることを認めた。左上肢の非協調も認められた。歩行器を使っての歩行は可能ではあったが、左下肢の脱力は顕著であった。被験者は、詳細な検査のために医療センターへ転院した。背部痛及び左下肢を含む神経根症状が認められ、ときおり

左足のしびれも認められた。以前にも、4 年 後 1月に被験者は左半身筋力低下のため入院していた。両側虚血性脳卒中の既往があったが、4 年 後 1 月の入院時に実施した画像診断では急性期脳卒中は認められなかった。被験者はペースメーカーを使用中のため MRI 検査を受けなかったが、初回検査 24 時間後に実施した脳 CT 検査では急性虚血性変化は認められなかった。被験者には左頭蓋動脈瘤の既往歴があったが、20[redacted] 年 2 月以降に実施された連続画像検査では、状態は安定していた。脳卒中を示す決定的な画像はなかったが、左半身の臨床症状より脳卒中の可能性が高いと考えられた。過去に aspirin 及び pravastatin（約 1 ヵ月間）の投与を受け、その後投与中止した。 4 年 後 10 月 9 日、神経学的検査の結果により、被験者は左股関節屈筋部の筋力が低下し、ベッドから約半インチ超足を上げることができないことが明らかになった。右下肢の筋力は正常であった。左上肢の筋力はわずかに低下していたが、前腕の不随意運動はなく、左右の上肢を 5 秒以上保持することが可能であった。左顔面下垂や顔面非対称は認められず、発声も明瞭であった。入院中、被験者の左上肢の振戦の強さには徐々に改善が認められた。前回入院時、非常によく似た下肢の筋力低下が認められた。医師は、脳卒中の発現時期、脳卒中発現後間もないこと及び症状が徐々に改善していることから、組織プラスミノーゲン活性因子の適応と判断しなかった。本被験者は、aspirin の単独療法中であった。MRI 検査はペースメーカー使用中のため実施されず、CT 検査では急性病変は認められなかった。下肢静脈ドップラー検査では血栓は認められなかったが、側面にベーカー嚢胞が認められた。頭部 CT 検査及び血管造影検査の結果は、4 年 後 1 月の検査結果と変わらず、急性頭蓋内病変は認められなかった。萎縮及び小血管の虚血性変化が認められた。大脳半球に両側性の成熟した梗塞領域が認められたが、変化はなかった。前交通動脈瘤の血栓及び石灰化、副鼻腔の炎症性変化を認めた。前交通動脈瘤に肉眼的変化は認められず、慢性白質低密度にも変化はなかった。疼痛評価の結果は 7/10であった。臨床検査の結果、白血球数 $6.2x10^3/\mu L$（基準範囲：$4.0〜11.0x10^3/\mu L$）、血糖 110mg/dL（基準範囲：74〜100mg/dL）であった。心臓モニタリング検査では、正常心拍である心拍数 60bpm の律動周期が確認された。4 年 後 10 月 10 日に実施された臨床検査の結果は、低比重リポ蛋白（LDL）169mg/dL（基準範囲：1〜129mg/dL）、HDL 36mg/dL （基準範囲：35〜60mg/dL）、血中トリグリセリド 145mg/dL（基準範囲：35〜150mg/dL）及びコレステロール 234mg/dL（基準範囲：100〜200mg/dL）であった。腰椎の CT 検査では、上部の L1、 L2 椎体に慢性 Schmorl 結節を認めたが、その他の腰椎は全体的に正常であった。L1-L2 は異常なし、L2-L3 は軽度の椎間板膨隆があり、中心管や椎間孔の著しい狭窄はなかった。L3-L4 は軽度の円周椎間板膨隆があり、中心管や椎間孔の著しい狭窄はなかった。L4-L5 は軽度の椎間板周辺の膨張及び中程度の小節関節症が認められ、中心管の狭窄は中程度であった。右側の狭窄は中程度、左側に狭窄は認められなかった。L5-S1 では、右後方の偏位椎間板の押出が認められ、頭位へ移動していた。椎間板の突出は椎体後縁から約 4mm 超、頭位側へ 6mm 伸展していた。中央管腔の狭窄は中程度、右の外側陥没部は中程度から重度、左の外側陥没部は中程度であった。L5 神経根の圧迫を伴う中程度の左右の狭窄及び中程度から重度の右側の狭窄が認められた。所見は、中等度から重度の右側及び中等度の左外側陥没狭窄、L5-S1 の中等度の左側孔狭窄及び中等度から重度の右孔狭窄、中等度の中央管狭窄を伴う中等度の右側 L4-L5 孔狭窄並びに残りの腰椎の残りの部分での軽度退行性変化であった。4 年 後 10 月 12 日、被験者は左半身脱力のため受診した。痛みに対しステロイドを処方され、外科的診断を勧められた。発作性疾患の経過は安定しており、3 年以上けいれん発作は起こしていなかった。その他の計画には、多発性腰椎制御及び神経孔狭窄に対する外科的評価、ステロイド及び理学療法、発作及び治験参加に関する担当の神経科医による継続的経過観察、並びに動脈瘤の画像診断が含まれた。被験者には、LDL コレステロールを下げるためのスタチン系薬剤の投与が推奨された。被験者は、少なくとも毎日 30 分の有酸素運動に参加するよう指示された。4 年 後 10 月 15 日、被験者は退院した。

不全片麻痺発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、atorvastatin、lacosamide、Macrogol 及び paracetamol であった。また、発現日に bisacodyl、lisinopril、tamsulosin 及び zolpidem が投与された。

不全片麻痺による治験薬投与の変更はなかった。本報告の作成時点では、不全片麻痺は軽快していたと報告された。本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 8 月 16 日であった。

9.2.7.2.7　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：111384（2017 年 5 月 11 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	[redacted] 20[redacted]/ 279 days	50mg/day/ 4 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、いびき（19[redacted] 年 1 月～）、悪夢（19[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、鎖骨骨折（20[redacted] 年）、鎖骨骨折固定（20[redacted] 年）、頭部損傷（20[redacted] 年～年月日不明）、筋肉痛（腕の筋肉痛）（20[redacted] 年～）、筋肉痛（脚の筋肉痛）（20[redacted] 年～）、健忘（20[redacted] 年～）、感覚鈍麻（20[redacted] 年～）基底細胞癌（20[redacted] 年 5 月）、左中背部基底細胞黒色腫除去（20[redacted] 年 5 月）、貧血（20[redacted] 年）、薬物過敏症（codeine）（20[redacted] 年～）、迷走神経刺激療法（VNS）装置装着（20[redacted] 年 4 月）、声帯麻痺（20[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年月日不明）、注射併用喉頭鏡検査（20[redacted] 年 7 月）、VNS 装置（除去）（20[redacted] 年 7 月）、卵巣摘除（20[redacted] 年 9 月）、手根管症候群（20[redacted] 年 8 月～20[redacted] 年 9 月）、右手根管手術（20[redacted] 年 9 月）、背部痛（20[redacted] 年 10 月～年月日不明）、関節痛（20[redacted] 年 10 月～）、うつ病（20[redacted] 年 10 月～）、頚部痛（20[redacted] 年 10 月～）、四肢痛（腕痛）（20[redacted] 年 10 月～）、四肢痛（脚痛）（20[redacted] 年 10 月～）、体重増加（20[redacted] 年 10 月～）、浮動性めまい（年月日不明）及び片頭痛（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、2[redacted].9 歳であった。

被験者は、N01358 試験に組み入れられ、BRV 100 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 5 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 5 日、本試験に組み入れられた。同日、本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 279 日目、本試験の治験薬投与開始 195 日目）、被験者は痙攣（発作）を発現し、重症度は中等度と判断された。

痙攣（発作）発現時、被験者は本試験で BRV 50mg/日を 6 日間服用していた。

CIOMS# 111384：20[redacted] 年 12 月 17 日、被験者は発作後状態で娘に発見された。娘の報告によると、家の中は壁から絵が落とされためちゃくちゃな状態であったため、24 時間以内に何度も発作が起きたと考えられた。被験者は地元の救急診療所を受診した際に、発熱並びに舌、唇及び肘の擦り傷が認められた。被験者は傾眠状態だが、覚醒し得ると考えられた。救急外来で更に 2 回発作を発現した。fosphenytoin、lorazepam、paracetamol 及び sodium chloride が投与された。胸部 X 線検査並びに頭部及び脳の CT 検査の結果が正常であった。同日（20[redacted] 年 12 月 17 日）、血中フェニトイン濃度は治療量以下の 1.0（単位及び基準範囲は未報告）であった。被験者は、大きな病院へ転院し、phenytoin による治療も開始した。20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は回復し、退院した。

痙攣発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、lacosamide、phenytoin 及び ibuprofen であった。

痙攣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 4 日目）、痙攣は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者自身の意思により本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 24 日、最終来院日は 翌 年 1 月 29 日であった。

9.2.7.2.8　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：049176（2016 年 12 月 20 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	うつ病	高度の状況因性うつ病	[redacted] 20[redacted] / 321 days	50mg/day/ 10 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379.[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、脳血管発作（左脳梗塞）（19[redacted] 年 4 月）、くも膜下出血（19[redacted] 年 4 月）、開頭（19[redacted] 年 4 月）、健忘（19[redacted] 年 4 月～）、失語症（錯語）（19[redacted] 年 4 月～）、失語症（受容性失語症）（19[redacted] 年 4 月～）、失明（19[redacted] 年 4 月～）、認知障害（19[redacted] 年 4 月～）、半盲（19[redacted] 年 4 月～）、うつ病（19[redacted] 年～）、不眠症（19[redacted] 年 6 月～）、酒さ（20[redacted] 年 1 月～）、片頭痛（20[redacted] 年 4 月～）、複視（20[redacted] 年 5 月～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 3 月～）、不安（20[redacted] 年 4 月～）、脳血管発作（20[redacted] 年）、ミレーナ子宮内装置抜去（2007 年 4 月）及び洞性徐脈（20[redacted] 年 5 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、3[redacted].09 歳であった。

被験者は、N01358 試験へ組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 11 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 11 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 14 日、非重篤な AE としてうつ病（1 回目）が発現した。本事象は 20[redacted] 年 9 月 15 日に消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 12 月 24 日、非重篤な AE としてうつ病（状況因性うつ病）（2 回目）が発現した。本事象は、20[redacted] 年 12 月 28 日時点で未回復と報告された。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 12 月 28 日（N01358 試験の治験薬投与開始 321 日目、本試験の治験薬投与開始 232 日目）、被験者はうつ病（高度の状況因性うつ病）（3 回目）を発現し、重症度は高度と判断された。

うつ病（3 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 50mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 9 月 9 日～20[redacted] 年 12 月 27 日、被験者は BRV100mg/日を服用した。

CIOMS# 049176：20[redacted] 年 12 月 28 日、被験者は高度の状況因性うつ病を発現し、入院した。自己評価試験のスコアは、中等度 15（範囲：0～27）であった。被験者は minocycline の投与中止を指示され、救急外来を受診した。被験者は少なくともこの 2 ヵ月間、非常に悲しく、十分な睡眠が取れず、食欲もなかったと報告した。過去 6 ヵ月間、記憶力は確実に低下しており、普段に比べて体が震えることが多かったことも報告された。自殺念慮又は殺人念慮及び幻覚については否定した。先日、転倒した。同日（20[redacted] 年 12 月 28 日）、脳の CT を実施し、左頭頂部開頭手術の既往及び隣接皮質の術後変化及び白質が認められた。入院時、自殺予防措置が導入された。身体所見は正常であった。臨床所見は自殺念慮及びうつ病であり、脳炎及び譫妄は認められなかった。20[redacted] 年 12 月 29 日に実施した臨床検査では、平均赤血球容積 96.7（基準範囲：75.5～95.3、単位は未報告）、平均血小板容積 7.7（基準範囲：7.9～10.8、単位は未報告）、ALP 合計 45unit/L（基準範囲：50～136unit/L）であった。翌 年 1 月 4 日、直接ビリルビン 0.10 未満（基準範囲：0.1～0.2、単位は未報告）、AST 14（基準範囲：15～37、単位は未報告）、ALP 合計 44unit/L であった。うつ病の治療薬として aripiprazole が投与された。翌 年 1 月 6 日、被験者は退院した。診断名は、奇異な行動を伴う高度のうつ病であった。診療録で、lamotrigine、minocycline、escitalopram oxalate 及び BRVを少量又は多量に投与していた可能性が報告された。

うつ病（3 回目）発現時の併用薬は、clonazepam、Dozol、escitalopram oxalate、guaifenesin、lamotrigine、loratadine、minocycline hydrochloride、naproxen sodium 及び ondansetron hydrochloride であった。

うつ病（3 回目）のため、治験薬の投与は中止された。翌 年 1 月 6 日（発現から 10 日目）、うつ病（3 回目）は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者はうつ病（3 回目）のため、治験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 28 日、最終来院日は 翌 年 1 月 9 日であった。

9.2.7.2.9 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：059063（鉄欠乏性貧血）（2019 年 7 月 24 日付）、108800（小球性貧血）（2019 年 7 月 24 日付）、2014009386（自殺企図）（2019 年 7 月 24 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	鉄欠乏性貧血	高度の鉄欠乏性貧血	[redacted] 20[redacted]/ 248 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	小球性貧血	高度の小球性貧血	[redacted] 20[redacted]/ 835 days	200mg/day/ 5 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted]/ 1054 days	200mg/day/ 15 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE, Other	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 1068 days	200mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は肥満（19[redacted] 年～）、血中コレステロール増加（20[redacted] 年 10 月～）、高血圧（20[redacted] 年 10 月～）、片頭痛（20[redacted] 年 10 月～）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～）、2 型糖尿病（20[redacted] 年 8 月～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、頚動脈閉塞（20[redacted] 年 1 月～）、貧血（20[redacted] 年～）、足関節部骨折（20[redacted] 年～）、関節痛（20[redacted] 年～）、消化不良（20[redacted] 年～）、背部痛（20[redacted] 年～）、筋痙縮（20[redacted] 年～）、変形性関節症（20[redacted] 年～）、及びビタミン D 欠乏（20[redacted] 年 4 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 12 月 6 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 12 月 6 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 5 月 17 日（N01358 試験の治験薬投与開始 248 日目、本試験の治験薬投与開始 164 日目）、鉄欠乏性貧血が発現し、重症度は高度と判断された。

鉄欠乏性貧血の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 104 日間服用していた。

鉄欠乏性貧血の発現と同日（翌 年 5 月 17 日）、非重篤な AE として起立性高血圧及び浮動性めまいが発現した。いずれの事象も 翌 年 5 月 18 日に消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 059063：翌 年 5 月 17 日、高度の鉄欠乏性貧血が発現し、被験者は輸血のために入院した。また、起立性高血圧及び浮動性めまいの発現もみられた。被験者は濃厚赤血球（3 単位）の輸血及び iron dextran の輸注を受けた。翌 年 5 月 18 日、被験者は退院した。翌 年 5 月 20 日、貧血に対して ferrous sulfate 投与を開始した。

被験者の検査結果を下表に示す。

Test	Date	Result	Units	Normal range
25-hydroxy- cholecalciferol	14 May 2012	17.4	ng/mL	30.0-100.0

Test	Date	Result	Units	Normal range
Blood glucose	14 May 2012	124	mg/dL	65-99
Blood iron	17 May 2012	33	µg/dL	35-155
Blood iron	17 May 2012	30	µg/dL	35-155
Blood potassium	Unk May 2012	3.8	NAV	NAV
Glycosylated haemoglobin	14 May 2012	6.7	%	4.3-5.5
Hematocrit	11 Oct 2011	28.4	%	35.0-47.0
Hematocrit	07 Nov 2011	29.1	%	35.0-47.0
Hematocrit	02 Feb 2012	25.1	%	35.0-47.0
Hematocrit	18 May 2012	33.0	%	33.0-47.0
Hemoglobin	11 Oct 2011	9	g/dL	11.6-16.2
Hemoglobin	07 Nov 2011	9.3	g/dL	11.6-16.2
Hemoglobin	03 Feb 2012	7.8	g/dL	11.6-16.2
Hemoglobin	14 May 2012	7.0	g/dL	11.5-15.0
Hemoglobin	17 May 2012	7	NAV	NAV
Hemoglobin	18 May 2012	10.6	g/dL	11.0-16.3
Hemoglobin	24 May 2012	10.8	g/dL	11.5-15.0
Iron binding capacity, total	17 May 2012	460	µg/dL	250-450
Iron binding capacity, unsaturated	17 May 2012	427	µg/dL	150-375
Lymphocyte count	03 Feb 2012	48.9	%	15.5-46.6
Mean corpuscular hemoglobin	03 Feb 2012	22	pg/cell	26-34
Mean corpuscular hemoglobin	24 May 2012	23.2	pg/cell	27.0-34.0
Mean corpuscular hemoglobin concentration	24 May 2012	30.9	g/dL	32.0-36.0
Mean corpuscular volume	03 Feb 2012	71	fL	79-98
Mean corpuscular volume	24 May 2012	75	fL	80-98
Red blood cell count	03 Feb 2012	3.5	M/µL	3.8-5.5
Red blood cell count	18 May 2012	4.53	M/µL	3.70-5.50
Red blood cell distribution width	07 Nov 2011	19.5	%	11.6-14.8
Red blood cell distribution width	06 Dec 2011	18.6	%	11.6-14.8
Transferrin saturation	17 May 2012	7	%	15-55
White blood cell count	11 Oct 2011	36	$x10^3/\mu L$	4.1-12.3

Unk=unknown; NAV=not available
Data source(s): CIOMS# 059063

翌々年5月20日、非重篤なAEとして貧血が発現した。本報告時点では、貧血は未回復であった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年12月25日（N01358試験の治験薬投与開始835日目、本試験の治験薬投与開始751日目）、小球性貧血が発現し、重症度は高度と判断された。

小球性貧血の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を691日間服用していた。

小球性貧血の発現と同日（翌々年12月25日）、非重篤なAEとして肝性脳症、下痢、及び季節性アレルギーが発現した。本報告時点では、肝性脳症及び季節アレルギーは未回復であった。3年後1月25日、下痢は消失した。これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 108800：翌々年12月25日、右上肢のしびれ感、ピリピリ感及び胸痛を訴えてERを受診した。被験者に脳卒中プロトコルが開始された。被験者には高度な貧血及び精神状態の変化が認められた。湿性咳嗽の訴えがあり、眠気と錯乱を呈しているようであった。メレナ及び直腸出血は認められなかった。同日、被験者は高度の鉄欠乏性貧血に対する輸血及び鉄剤の輸注のために入院した。被験者には濃厚赤血球（2単位）が投与された。一次診断及び偶発所見は以下のとおりであった：高度の小球性貧血、胃潰瘍、肝硬変、門脈圧亢進症、食道静脈瘤及び慢性胃炎。印象は、複数の抗けいれん薬による錯感覚、慢性肝疾患疑いに伴う貧血、及び2型糖尿病であった。肝性脳症の増悪は、おそらく複数の鎮静剤及びオピオイドによるものと考えられた。lactulose投与を開始し、metformin投与は保留とした。頭部CTスキャンの結果は正常所見であった。肺血管造影の結果、肺塞栓症、胸部大動脈瘤、及び大動脈解離は認められなかった。軽度の胸部大動脈拡張、後肺野の軽度の斑状無気肺、軽度のマルチレベル胸部脊椎症、及び胆嚢摘出後の状態が認められた。胆管の拡張は認められず、左右上腹部に少量の腹水が認められた。ポータブル胸部X線検査の結果、左側に軽度の斑状基底無気肺による肺容量の減少が認められた。翌々年12月26日、食道静脈瘤に対する食道胃十二指腸内視鏡的（EGD）バンド結紮術及び生検が施行され、結紮術後の食道静脈瘤、逆流性食道炎を伴う小さな裂孔ヘルニア、及び軽度から中等度の門脈圧亢進性胃障害が認められた。同日、胃生検で中等度の慢性胃炎が認められ、ヘリコバクターピロリに対するギムザ染色では中等度の陽性反応が認められた。頭部／脳の非造影MRIスキャンの結果、急性梗塞の所見は認められなかった。頚動脈の超音波スキャン（Duplex法、両側）では、血行動態に影響を及ぼすような狭窄は認められず、収縮期最大血流速度は基準範囲内であった。経胸壁心エコー像では駆出率55%～65%と推定された。腹部超音波検査の結果、脾腫及び肝硬変疑い（不均質な外観の肝臓）を伴う腹水が認められ、慢性肝疾患、門脈圧亢進症、不明瞭な膵臓及び大動脈への懸念が浮上した。門脈圧亢進性胃障害及び食道静脈瘤が高度の貧血を引き起こした可能性が疑われた。被験者は入院し、その病態は貧血、腹水及び錯感覚と診断された。被験者には強い眠気がみられた。被験者は濃厚赤血球（4単位）の輸血を受けた。EGD検査の結果、食道静脈瘤及び胃潰瘍が認められた。被験者にはpantoprazole及びiron sucrose注射が投与された。アンモニア濃度の上昇もみられ、おそらく眠気と錯乱はこれによるものと考えられた。被験者の状態はその後、数日間にわたって改善が認められなかった。被験者は意識清明で、ほとんどの質問に答えることができた。食道静脈瘤に対するバンド結紮術後のヘモグロビン及びヘマトクリットは安定していた。入院2日後のヘモグロビンは10.1及びヘマトクリットは32.2であった。被験者の状態はかなり安定していた。ヘリコバクターピロリに対する治療薬として、lansoprazole/amoxicillin/clarithromycinが投与された。また、下痢に対してdicycloverine hydrochloride、季節性アレルギーに対してguaifenesin、loratadine、及びcetirizine hydrochloride、門脈圧亢進症に対してhydrochlorothiazide、propranolol、及びPrevpac、肝性脳症に対してlactulose、胃潰瘍に対してomeprazole、胃潰瘍及び慢性背部痛に対してtramadol hydrochloride、並びに肝硬変に対してamoxicillin及びmetronidazoleが投与された。翌々年12月27

日、α-フェトプロテイン腫瘍マーカーは 1.9ng/mL（基準範囲：0～8ng/mL）であった。翌々年 12月 29 日、安定した状態で被験者は退院した。

被験者の検査結果を下表に示す。

Test	Date	Result	Units	Normal range
Anisocytosis	29 May 2013	1+	N/A	Nil
Anisocytosis	05 Dec 2013	1+	N/A	Nil
Blood bicarbonate	25 Dec 2013	29	mmol/L	23-27
Blood calcium	26 Dec 2013	8	mg/dL	8.5-10.1
Blood glucose	26 Dec 2013	138	mg/dL	70-100
Elliptocytosis	29 May 2013	1+	N/A	Nil
Elliptocytosis	05 Dec 2013	1+	N/A	Nil
Hematocrit	29 May 2013	28	%	35-47
Hematocrit	05 Dec 2013	24.3	%	35-47
Hematocrit	25 Dec 2013	22.4	%	36-46
Hemoglobin	29 May 2013	7.9	g/dL	11.6-16.2
Hemoglobin	05 Dec 2013	7.2	g/dL	11.6-16.2
Hemoglobin	25 Dec 2013	6.6	g/dL	12-16
Hypochromasia	05 Dec 2013	1+	N/A	Nil
Mean corpuscular hemoglobin	29 May 2013	20	pg/cell	26-34
Mean corpuscular hemoglobin	05 Dec 2013	20	pg/cell	26-34
Mean corpuscular hemoglobin concentration	29 May 2013	28	gHb/dL	31-37
Mean corpuscular hemoglobin concentration	05 Dec 2013	30	gHb/dL	31-37
Mean corpuscular hemoglobin concentration	25 Dec 2013	29.6	gHb/dL	31-37
Mean corpuscular volume	29 May 2013	70	fL	79-98
Mean corpuscular volume	05 Dec 2013	67	fL	79-98
Mean corpuscular volume	25 Dec 2013	65	fL	80-100
Platelet count	05 Dec 2013	148	$x10^3/\mu L$	140-450
Platelet count	25 Dec 2013	124	$x10^3/\mu L$	150-400
Poikilocytosis	29 May 2013	1+	N/A	Nil
Prothrombin time	25 Dec 2013	24.7	s	25-35
Red blood cell count	29 May 2013	4	M/mm^3	3.8-5.5
Red blood cell count	05 Dec 2013	3.6	M/mm^3	3.8-5.5
Red blood cell count	25 Dec 2013	3.45	M/mm^3	4-5.2

Test	Date	Result	Units	Normal range
White blood cell count	25 Dec 2013	3.3	T/mm^3	4.8-10.8

N/A=not applicable

Data source(s): CIOMS# 108800

3 年 後 8 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1054 日目、本試験の治験薬投与開始 970 日目）、被験者に自殺念慮が認められた。重症度は中等度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 910 日間服用していた。

3 年 後 8 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1068 日目、本試験の治験薬投与開始 984 日目）、被験者に自殺企図が認められた。重症度は高度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 924 日間服用していた。

CIOMS# 2014009386：3 年 後 8 月 15 日、被験者は夫と長時間にわたって口論した後、突然自ら lacosamide 200mg 錠を 30 錠服用した。被験者は即座に救急隊を要請し、地元の救急科に入院した。初診時に自己誘発嘔吐にて錠剤の断片が認められ、ER で吸引が行われた。精神状態は意識清明であった。被験者は自殺を試みており、自殺したいと感じていた。これまでに自殺念慮はなかったと述べた。問診時、被験者は事象発現時に死にたいと思ってはいなかったと述べた。被験者の姪によると、被験者は約 2 週間前から自暴自棄になっていたという。被験者は救急科に約 30 時間入院した後、精神科に移された。臨床検査の結果は、甲状腺刺激ホルモン 1.84、グリコヘモグロビン 5.9、乳酸 2.3、pH 7.40、ナトリウム 142、カリウム 3.4、血中尿素窒素 6、クレアチニン 0.6、白血球数 7.9、ALP 145、及びアルブミン 3.2（基準範囲及び単位の報告なし）であった。胸部 X 線検査の結果、誤嚥性肺炎の所見は認められなかった。血圧 173/90、脈拍 78、及びマグネシウム 1.4mEq/L（基準範囲：1.5～2.0mEq/L）であった。薬物スクリーニングの結果、アヘン、コカイン、アンフェタミン、三環系抗鬱薬、バルビツール酸塩、メタドン、及びメタンフェタミンのいずれも陰性であった。3 年 後 8 月 16 日、被験者は退院した。被験者には重症度不明の乳酸上昇が認められた。3 年 後 9 月 4 日、フォローアップのカウンセリングが予定された。

鉄欠乏性貧血、小球性貧血、自殺念慮、自殺企図の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、carbamazepine、Co-Diovan、ergocalciferol、esomeprazole、ferrous sulfate、lacosamide、levothyroxine、metformin、oxaprozin、及び hydrocodone であった。自殺念慮、自殺企図の発現時のその他の併用薬は、omeprazole、Prevpac、dicyclomine、lactulose、propranolol、hydrochlorothiazide、tramadol、cetirizine、及び guaifenesin であった。自殺企図の発現時のその他の併用薬は metoprolol であった。

鉄欠乏性貧血、小球性貧血、自殺念慮、自殺企図による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 5 月 18 日（発現から 2 日目）、鉄欠乏性貧血は消失した。翌 々 年 12 月 29 日（発現から 5 日目）、小球性貧血は消失した。3 年 後 8 月 15 日（発現から 15 日目）、自殺念慮は消失した。3 年 後 8 月 15 日（発現日と同日）、自殺企図は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、AE（不特定の事象）のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 11 月 17 日、最終来院日は 3 年 後 12 月 16 日であった。

9.2.7.2.10　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2016040680（2017 年 5 月 11 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	足骨折	つま先骨折	[redacted] 20[redacted]/ 570 days	200mg/day/ 64 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted] 歳の黒人男性であった。病歴は喘息（19[redacted] 年 1 月～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 6 月～）、頚部痛（20[redacted] 年 11 月～）、脳梁離断術（20[redacted] 年 11 月）、及び不眠症（20[redacted] 年 7 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 27 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 24 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 24 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg/日）を受けた。

翌 年 5 月 18 日（N01358 試験の治験薬投与開始 570 日目、本試験の治験薬投与開始 481 日目）、足骨折が発現し、重症度は高度と判断された。

足骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 397 日間服用していた。

CIOMS# 2016040680：翌 年 5 月 18 日、被験者はつま先を骨折し、ギプスで固定するために入院した。

足骨折の発現時の併用薬は、魚油、Oxycocet、phenytoin sodium、及び topiramate であった。

足骨折による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 7 月 20 日（発現から 64 日目）、足骨折は消失した。本事象は、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 9 月 5 日、最終来院日は 3 年 後 10 月 15 日であった。

9.2.7.2.11　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015028873（2019 年 7 月 24 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	低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	[redacted] 20[redacted]/ 1307 days	150mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は右脚ブロック（19[redacted] 年～）、頚動脈硬化症（20[redacted] 年～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、交通事故（20[redacted] 年 1 月）、骨格損傷（20[redacted] 年 1 月～20[redacted] 年月日不明）、左脛骨プラトーインプラント（20[redacted] 年）、左側頭葉切除（20[redacted] 年 6 月）、心臓ペースメーカー植え込み術（20[redacted] 年 1 月）、眼窩骨修復（年月日不明）、高血圧（年月日不明～）、及び乾癬（年月日不明～）であった。その他の病歴は、元タバコ使用者（年月日不明～19[redacted] 年）、眼部手術（19[redacted] 年）、脛骨骨折（20[redacted] 年）、開頭（20[redacted] 年）、不整脈（年月日不明）、関節炎（年月日不明）、房室ブロック（年月日不明）、徐脈（年月日不明）、脳葉切除（年月日不明）、心臓弁膜疾患（年月日不明）、白内障（年月日不明）、便秘（年月日不明）、難聴（年月日不明）、脂質異常症（年月日不明）、緑内障（年月日不明）、頭部損傷（年月日不明）、膝関節形成（年月日不明）、発作（年月日不明）であり、家族歴はがん（年月日不明）、心不全（年月日不明）、及び高血圧（年月日不明）であった（CIOMS# 2015028873）。てんかんの初回診断時の年齢は 5[redacted].5 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 9 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 3 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

3 年 後 9 月 7 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1307 日目、本試験の治験薬投与開始 1223 日目）、低ナトリウム血症が発現し、重症度は中等度と判断された。

低ナトリウム血症の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 666 日間服用していた。

CIOMS# 2015028873：3 年 後 9 月 6 日、治験責任医師は被験者の妻から午後 10 時 30 分頃に被験者に複雑部分発作が 1 回と二次性全般発作がみられたと報告を受けた。3 年 後 9 月 7 日、午前 2 時30 分及び午前 4 時 30 分頃に 2 回の複雑部分発作がみられた。この 2 回の複雑部分発作の後、被験者は再び入眠した。その後しばらくして被験者は洗面所に行き、その場で倒れて顔面を打った。転倒時に発作は認められなかった。3 年 後 9 月 7 日、被験者は反復発作及び低ナトリウム血症を主訴に入院した。右側の顔面に挫傷及び眼窩周囲のあざが認められた。被験者は何が起きたかを思い出せず、精神的に混乱していた。被験者は酸素吸入を受けた。同日の臨床検査の結果は、テグレトール濃度 11.1（単位及び基準範囲は報告なし）、血中尿酸 2.4mg/dL（基準範囲：3.8～8.0mg/dL）、血中ナトリウム 120mmol/L（基準範囲：136～146mmol/L）、血液浸透圧 252mosm/kg（基準範囲：275～295mosm/kg）、及び尿浸透圧 167mosm/kg（基準範囲：300～900mosm/kg）であった。被験者のナトリウムが 120mmol/L と低値であり、これが発作障害悪化の原因である可能性が高かった。低ナトリウムの原因としては、脳外科手術、hydrochlorothiazide、食事制限、及びタンパク栄養不良疑いが考えられた。被験者は valsartan 及び hydrochlorothiazide の併用投与を 1 年以上

にわたって受けていた。腎臓専門医は被験者を診察し、その状態は hydrochlorothiazide によるものである可能性が高いと考えた。hydrochlorothiazide 投与は中止された。被験者は水分制限と共に塩の錠剤を服用した。3 年 後 9 月 9 日、ナトリウム値は 127mmol/L に改善した。同日、被験者は退院した。

被験者の臨床検査（クロール、ナトリウム、及び尿酸）の一部を下表に示す。

Visit/ Date	Brivaracetam (mg/day)	Chloride (95 - 109mmol/L)	Sodium (135 - 148mmol/L)	Urate (208.18 - 475.84µmol/L)
Visit 3/ 03 Jul 2012	150	94	131	172.492
Visit 5/ 23 Oct 2012	150	95	134	172.492
Visit 7/ 26 Mar 2013	150	93	136	196.284
Visit 9/ 01 Oct 2013	150	90	129	184.388
Visit 11/ 25 Mar 2014	150	95	138	196.284
Visit 13/ 09 Oct 2014	150	87	127	160.596
Visit 15/ 16 Apr 2015	150	90	130	202.232
Visit 17/ 22 Oct 2015	150	95	135	166.544
Visit 19/ 03 May 2016	150	108	146	255.764

Data source(s): N01379 Listing 1.1.5, Listing 8.1.2, Listing 10.2.1

低ナトリウム血症の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、carbamazepine、Co-Diovan、multivitamins、及び pravastatin であった。

低ナトリウム血症による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 9 月 9 日（発現から 3 日目）、低ナトリウム血症は消失した。本事象は、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 29 日であった。

9.2.7.2.12 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016024407（2019 年 7 月 24 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	嘔吐	嘔吐を伴う悪心	[redacted] 20[redacted] / 1074 days	200mg/day/ 1 day	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	しゃっくり	一過性のしゃっくり	[redacted] 20[redacted] / 1074 days	200mg/day/ 5 days	Mild/ Not related	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
SAE	腹痛	腹痛	[redacted] 20[redacted]/ 1074 days	200mg/day/ 8 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	トランスアミナーゼ上昇	トランスアミナイティス	[redacted] 20[redacted]/ 1076 days	200mg/day/ 55 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は水頭症（19[redacted] 年 11 月～）、神経線維腫症（19[redacted] 年 11 月～）、ソトス症候群（19[redacted] 年 11 月～）、大頭蓋の頭蓋形成（19[redacted] 年）、脳室腹腔短絡術（19[redacted] 年 9 月）、及びシャント修復（19[redacted] 年 10 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年 後 6 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1074 日目、本試験の治験薬投与開始 989 日目）、嘔吐、しゃくり、及び腹痛が発現した。嘔吐及び腹痛の重症度は中等度と判断され、しゃっくりの重症度は軽度と判断された。

嘔吐、しゃっくり、及び腹痛の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 807 日間服用していた。

嘔吐、しゃっくり、及び腹痛の発現時の併用薬は、lacosamide、sertraline hydrochloride、及び topiramate であった。

嘔吐、しゃっくり、及び腹痛による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 6 月 23 日（発現日と同日）、嘔吐は消失した。3 年 後 6 月 27 日（発現から 5 日目）、しゃっくりは消失した。3年後6 月 30 日（発現から 8 日目）、腹痛は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 6 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1076 日目、本試験の治験薬投与開始 991 日目）、トランスアミナーゼ上昇が発現した。トランスアミナーゼ上昇の重症度は中等度と判断された。

トランスアミナーゼ上昇の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 809 日間服用していた。

CIOMS# 2016024407：被験者の病歴には、片側失明、頭蓋顔面外科手術、VNS 装置埋め込み、及び腸腰筋に隣接する骨盤部の腫瘤があった。3 年 後 6 月 23 日、夕食後、被験者に一過性のしゃっくりが発現し、1 回の嘔吐を伴って 20～30 分持続したが、喀血は認められなかった。被験者はエビフライ、コールスロー、シーザーサラダ、及びソーダを飲食したと報告された。また、同時期に被験者は右下腹部の腹痛を認めていた。被験者は腹痛が放射状に広がったと述べたが、痛みの質や重症度を説明することはできなかった。被験者は胸痛、息切れ、頭痛及び下痢（軟便は 1 回）は否

定した。3 年 後 6 月 24 日時点でも腹痛及びしゃっくりが軽快しないため、被験者は救急科に搬送され、その後、3 年 後 6 月 25 日に入院となった。入院治療として、被験者には塩化ナトリウムが投与された。また、しゃっくりに対して pantoprazole、Maalox、及び thorazine が投与された。腹部 CT スキャンの結果、腸腰筋に隣接する骨盤部に 前年から大きさが不変の腫瘤が認められた。同じ腫瘤は腰椎 MRI スキャンでも認められた。放射線科医は腹部／骨盤 CT スキャンの結果を評価し、4 年前から大きさに変化がないことから腫瘤は安定していると報告した。初回血液検査の結果、トランスアミナイティスが認められた。肝機能検査値の上昇から、薬物性肝障害、ウイルス感染、胃腸炎、及び胆管閉塞を伴う胆石症が示された。3 年 後 6 月 27 日、腹部超音波スキャンの結果、軽度の門脈周囲浮腫の可能性及び不特定の右腎実質石灰化が認められ、3 年 後 6 月 24 日に実施した腹部／骨盤 CT スキャンでも同様の所見が認められていた。脳 MRI スキャンの結果、20[redacted]年 4 月 15 日から直近までの MRI 画像と比較して、繊毛が覆う脳室系の間隔のわずかな減少が認められた。閉塞性水頭症、一定の薄い両側脳実質外の液貯留、又は長期に及ぶシャント術の後遺症である可能性を示唆する脳脊髄液（transependymal cerebrospinal fluid）流出の所見は認められなかった。左後頭下部には大きさ及び概観に変化のない皮下結節があり、小さな神経線維腫のようであった。入院下で経過を観察し、被験者の状態は改善した。同日（3 年 後 6 月 27 日）、被験者は退院した。

肝酵素検査結果の一部を下表に示す。

Date	BRV dose (mg/day)	Aspartate aminotransferase (<45 IU/L)	Alanine aminotransferase (7 - 42 IU/L)
24 Jun 2016	200	28	50
25 Jun 2016	200	270	362
26 Jun 2016	200	155	280
27 Jun 2016	200	66	197

BRV=brivaracetam

Data source(s): Listing 8.1.2, CIOMS# 2016024407

トランスアミナーゼ上昇の発現時の併用薬は、lacosamide、sertraline hydrochloride、topiramate、pantoprazole、及び Mallox であった。

トランスアミナーゼ上昇による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 8 月 18 日（発現から 55 日目）、トランスアミナーゼ上昇は消失した。本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 9 月 1 日であった。

9.2.7.2.13 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：045667（2019 年 7 月 24 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	心筋梗塞	下壁心筋梗塞	[redacted] 20[redacted] / 82 days	75mg/day[b]/ 57 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 in N01358 and the event onset date +1 day
b The study participant received placebo as morning dose in N01358 and BRV 75mg/day as evening dose in N01379
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は大動脈二尖弁（19[redacted] 年 2 月～）、扁桃炎（19[redacted] 年）、扁桃摘出（19[redacted] 年）、脳血管発作（20[redacted] 年 11 月）、抗リン脂質抗体症候群（20[redacted] 年 11 月～）、腎生検（20[redacted] 年 12 月）、高脂血症（20[redacted] 年 12 月～）、不安（20[redacted] 年 1 月～）、及びうつ病（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 8 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 28 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 28 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

日付不明、非重篤な AE として心筋症（心筋の損傷）が発現した。20[redacted] 年 12 月 23 日、心筋症は消失した。心筋症は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 28 日（N01358 試験の治験薬投与開始 82 日目、本試験の治験薬投与開始日）、心筋梗塞が発現した。心筋梗塞の重症度は高度と判断された。

心筋梗塞の発現時、被験者は N01358 試験の PBO 投与を朝に受け、夜は本試験で BRV 75mg/日の投与を受けた。

CIOMS# 045667：20[redacted] 年 10 月 28 日、ECG 検査の結果、左房拡大及び下壁梗塞の可能性が示された。20[redacted] 年 11 月 8 日、ECG 再検査でも左房拡大及び下壁梗塞の可能性が認められた。ECG 検査時、被験者は無症状であった。臨床記録及び過去の ECG 所見から、心臓専門医は被験者が肺炎のために入院した 20[redacted] 年 9 月に下壁梗塞（心筋梗塞）を発症していた可能性があると判断した。入院中に ECG 検査は実施していなかった。20[redacted] 年 11 月 10 日、ECG 所見では局所壁運動異常並びに二尖大動脈弁に軽度から中等度の大動脈弁閉鎖不全症が認められたものの、全体的な収縮機能は保たれていた。過去の ECG（前々年 3 月 11 日実施）と比較すると、局所壁運動異常は新たな所見であった。大動脈弁は同様の所見であった。左室駆出率は 55%であった。被験者には心筋梗塞に対して metoprolol が投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日、左前斜位の上行大動脈造影及び多重視点での冠動脈造影が施行された。心カテーテルでは、非閉塞性冠動脈疾患（CAD）が示された。左冠動脈主幹部入口に位置する大動脈基部に動脈瘤が存在する可能性があった。被験者には不安及びうつ病に対して venlafaxine が投与された。20[redacted] 年 11 月 29 日、冠動脈 CTA で左前下行枝（LAD）と左回旋枝（左優位）の 2 つの分岐への循環を伴う左冠動脈の先天性欠如、及びわずかな右回旋枝（非右優位）への循環が示された。20[redacted] 年 12 月 23 日、被験者は心筋梗塞から回復した。バイタルサインは基準範囲内であった。心臓検査の結果、1/6 の拡張期雑音及び「クリック音又は心膜摩擦音」が聴取された。

ECG 検査結果を下表に示す。

Date	BRV dose (mg/day)	Findings	Results
28 Oct 2011	75*	Nonspecific ST-T changes	Abnormal/CS
23 Dec 2011	200	Myocardial infarction, old inferior	Abnormal/CS
20 Apr 2012	200	Myocardial infarction, old inferior	Abnormal/NCS

BRV=brivaracetam; CS=clinically significant; NCS=not clinically significant
*The study participant received placebo as morning dose in N01358 and BRV 75mg as evening dose in N01379
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 8.1.2, N01379 Listing 13.2.1

心筋梗塞の発現時の併用薬は、paracetamol、rosuvastatin、venlafaxine、warfarin、及び zonisamide であった。

心筋梗塞による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 23 日（発現から 57 日目）、心筋梗塞は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 8 月 26 日であった。

9.2.7.2.14　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014016277（2017 年 5 月 11 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	脛骨骨折	右脛骨閉鎖粉砕骨折	[redacted] 20[redacted] / 328 days	200mg/day/ 5 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は下肢筋緊張異状（緊張増加）（19[redacted] 年 4 月～）、胸鎖乳突筋及び僧帽筋（XI）異状（緊張増加）（19[redacted] 年 4 月～）、左右上肢筋緊張異状（増悪）（19[redacted] 年 4 月～）、小脳性運動失調（19[redacted] 年 4 月～）、脳性麻痺（19[redacted] 年 4 月～）、構語障害（19[redacted] 年 4 月～）、ジスキネジー（19[redacted] 年 4 月～）、眼運動障害（19[redacted] 年 4 月～）、歩行障害（19[redacted] 年 4 月～）、反射亢進（19[redacted] 年 4 月～）、筋緊張亢進［体幹筋力異状（緊張増加）］（19[redacted] 年 4 月～）、運動機能障害（19[redacted] 年 4 月～）、運動障害（19[redacted] 年 4 月～）、筋障害（19[redacted] 年 4 月～）、筋力低下（19[redacted] 年 4 月～）、評価不能の事象［緊張低下（筋緊張のみ増加）NFI 及び左右上肢筋緊張異常］（19[redacted] 年 4 月～）、第 7 脳神経麻痺（19[redacted] 年 4 月～）、両眼の斜視手術（19[redacted] 年）、両脚の腱切離術（19[redacted] 年）、両大腿の骨切り術（19[redacted] 年）、及びうつ病（20[redacted] 年 10 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 29 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 29 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 328 日目、本試験の治験薬投与開始 245 日目）、脛骨骨折が発現した。脛骨骨折の重症度は高度と判断された。

脛骨骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 153 日間服用していた。

CIOMS# 2014016277：20[redacted] 年 9 月 30 日、被験者は床から起き上がる時につまずいて、転倒して右脛骨を骨折した（転位のない脛骨中央部の粉砕骨折）。その後、被験者は ER に来院した。X 線検査によって、脛骨粉砕骨折が明らかとなった。20[redacted] 年 10 月 2 日、被験者は ER を通して入院となった。右脛骨に対して Synthes 社製の 8mm 脛骨ネイルによる閉鎖整復髄内釘内固定術が施行された。入院中、被験者には輸液、鎮痛剤、Dilaudid、Norco、Lovenox、Ancef、Diprivan、Versed、Zofran、Sufenta、Ofirmev、Toradol、Colace、Protonix、Tylenol、及び Naprosyn が投与された。20[redacted] 年 10 月 4 日、被験者は退院した。

脛骨骨折の発現時の併用薬は、lamotrigine、pregabalin、及び sertraline であった。

脛骨骨折による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 4 日（発現から 5 日目）、脛骨骨折は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 8 月 26 日であった。

9.2.7.2.15 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2016001288（2017 年 5 月 11 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	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 1466 days	200mg/day/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は星細胞腫（19[redacted] 年）、星細胞腫切除（19[redacted] 年）、放射線療法（19[redacted] 年）、脳損傷（19[redacted] 年～）、小脳性運動失調（19[redacted] 年～）、眼振（19[redacted] 年～）、振戦（19[redacted] 年～）、記憶障害（19[redacted] 年～）、両耳難聴（20[redacted] 年～）、耳鳴（20[redacted] 年～）、疲労（20[redacted] 年～）、副鼻腔うっ血（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年～）、関節障害（20[redacted] 年 9 月～10 月）、うつ病（20[redacted] 年 1 月～）、及びうつ病（状況因性うつ病）（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].8 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 15 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 7 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年8月30日、非重篤なAEとして発作強度の上昇が発現し、発現同日に消失した。発作強度の上昇は、治験薬と関連なしと判断された。

3年後11月19日（N01358試験の治験薬投与開始1466日目、本試験の治験薬投与開始1382日目）、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、被験者は本試験でBRV 200mg/日を1319日間服用していた。

CIOMS# 2016001288：3年後11月19日、高度のてんかん重積状態が発現した。繰り返し発現するてんかんの精査のため、被験者は集中治療室に入院した。入院直後の観察中に全般発作が発現した。同日に4回の発作が発現した。被験者は極度の苦悩状態で、大声で叫んでおり、被験者の発作後の精神状態に対して通常行われる身体拘束を受けた。治験責任医師は、被験者が1日分の薬を服用していないことを確認した。被験者が非協力的で激越状態であったため、救急隊員はbenzodiazepineを投与できなかった。levetiracetam 1000mgが負荷投与され、その後も12時間ごとに500mgの投与が継続された。発作は大発作ではなく、周囲への意識がなくなり、脱衣及び服や眼鏡で遊ぼうとするといった意味や目的のない行動が認められた。発作後の精神運動性激越に対する鎮静及び脳CTの適切な実施のためにlorazepamが投与された。被験者の母親によると、これまでに1日に4～5回の発作が発現したことはないが、当月は発作回数が多かった。被験者には、体調不良、頭部損傷、アルコール摂取、及び薬物使用のいずれもなかった。同日（3年後11月19日）のバイタルサインは、脈拍数が100及び76bpm、血圧が140/85及び183/93、呼吸数が14及び22、酸素飽和度が99、吸入中酸素濃度（FiO2）が15であった。臨床検査結果は、カルシウム9.8mg/dL（基準範囲：8.6～10.3mg/dL）、二酸化炭素27mmol/L（基準範囲：21～31mmol/L）、クロール99mmol/L（基準範囲：98～107mmol/L）、クレアチニン1.1mg/dL（基準範囲：0.9～1.3mg/dL）、ヘモグロビン13.8g/dL（基準範囲：12.5～16.3g/dL）、カリウム3.4mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）であった。繰り返し発現する発作及び身体的激越のために66分間のクリティカルケアを必要とし、そこでベッドサイドケア、医師の診察、母親らとの話し合い、医学的判断、臨床検査及び放射線検査結果の評価、過去のオーダーエントリ及び薬剤投与の電子記録の確認が行われた。 3年後11月20日、被験者はlevetiracetamの追加投与を受けた。また、薬剤の内服が可能となり、自宅での薬物治療を再開できるようになるまで、valproate semisodiumが投与された。同日、被験者のバイタルサインは体温が98.2°F、心拍数が64、FiO2が2、脈拍数が59、呼吸数が18、血圧が124/75、酸素飽和度が97であり、臨床検査結果は、カリウム4.6mmol/L、ヘモグロビン13g/dL、クロール103mmol/L、クレアチニン1.1mg/dL、カルシウム9.6mg/dL、総クレアチンキナーゼ（CK） 983（基準範囲及び単位は未報告）、血中クレアチンホスホキナーゼ-MB（CK-MB）18.4（基準範囲及び単位は未報告）であった。治療薬としてLactated Ringer'sが投与された。頭部CT画像（造影剤なし）で急性の所見は認められなかった。以前から認められていた両側後小脳及び右側頭部の脳軟化が確認された。valproate semisodiumの投与開始以降、発作は発現しなかった。3年後11月21日、valproate semisodium 550mgの1日2回経口投与が処方され、被験者は退院した。

てんかん重積状態の発現時の併用薬は、duloxetine hydrochloride、lamotrigine、methylphenidate hydrochloride、multivitamins、pregabalin、及びsildenafil citrateであった。

てんかん重積状態による治験薬投与の変更はなかった。3年後11月21日（発現から3日目）、てんかん重積状態は消失し、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。BRVの最終投与及び最終来院日は4年後8月15日であった。

9.2.7.2.16 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014003347（2019 年 7 月 24 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	群発発作	群発発作	[redacted] 20[redacted]/ 971 days	0mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted
SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 973 days	200mg/day/ 7 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	肺塞栓症	肺塞栓症	[redacted] 20[redacted]/ 988 days	200mg/day/ 4 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の黒人女性であった。病歴は腸閉塞（19[redacted] 年 8 月～19[redacted] 年月日不明）、腸切除（19[redacted] 年 12 月）、薬疹（phenobarbital による発疹）（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、薬物過敏症（Lamictal に対するアレルギー）（20[redacted] 年～）、腹痛（年月日不明～）、及び薬疹（valproate による発疹、Tegretol による発疹）（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 25 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 6 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 971 日目、本試験の治験薬投与開始 887 日目）、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 を 1 日間服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 7 月 18 日～翌々年 6 月 20 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

翌々年 6 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 973 日目、本試験の治験薬投与開始 889 日目）、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、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 2 日間服用していた。

翌々年 7 月 8 日（N01358 試験の治験薬投与開始 988 日目、本試験の治験薬投与開始 904 日目）、肺塞栓症が発現し、重症度は中等度と判断された。

肺塞栓症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 17 日間服用していた。

CIOMS# 2014003347：翌々年 6 月 21 日、群発発作が発現した。被験者は ER に搬送され、lorazepam が投与された。同日夜、他院に移送された。翌々年 6 月 22 日、発作は止まったが、治験薬の投与は中断された。翌々年 6 月 23 日、間欠的な発作が認められていたが、被験者は退院し

た。同日午後 3 時、被験者は ER に搬送され、再入院した。入院後、間欠的な発作が続き、lorazepam 及び fosphenytoin が投与された。持続脳波モニタリングでてんかん重積状態（非痙攣性）が確認された。発作は止まったが挿管が必要であり、神経科集中治療室に 2 日間入院した。翌々年 6 月 28 日、抜管された。翌々年 6 月 29 日、被験者は良好な状態で退院した。翌々年 7 月 8 日、被験者は胸痛を訴え再入院した。iopamidol を用いた CT 画像で下肢の深部静脈血栓症及び肺塞栓症が確認された。発作は報告されなかった。これらはてんかん重積状態による最近の集中治療室の入院に続発する所見と考えられた。治療薬として enoxaparin sodium、sodium chloride、ketorolac tromethamine、及び warfarin sodium が投与された。翌々年 7 月 11 日、被験者は退院した。

群発発作及びてんかん重積状態の発現時の併用薬は、lorazepam 及び pregabalin であった。

肺塞栓症の発現時の併用薬は、lorazepam、pregabalin、phenytoin、及び lacosamide であった。

群発発作のため治験薬の投与は中断された。翌々年 6 月 23 日（発現から 3 日目）、群発発作は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

てんかん重積状態による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 6 月 29 日（発現から 7 日目）、てんかん重積状態は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

肺塞栓症による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 7 月 11 日（発現から 4 日目）、肺塞栓症は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年後 8 月 26 日であった。

9.2.7.2.17　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：056984（2019 年 7 月 24 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	小腸閉塞	小腸閉塞	[redacted] 20[redacted] / 61 days	0mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴はアルコール乱用（19[redacted] 年～20[redacted] 年 1 月）、薬物乱用（19[redacted] 年～20[redacted] 年 1 月）、頭蓋脳損傷（19[redacted] 年）、開頭（3 回）（19[redacted] 年）、身体的暴行（19[redacted] 年）、記憶障害（19[redacted] 年～）、頭蓋底骨折（20[redacted] 年 12 月）、硬膜下血腫（20[redacted] 年 12 月）、指切断（20[redacted] 年 10 月）、交通事故（20[redacted] 年 10 月）、頭部損傷（20[redacted] 年 10 月～11 月）、裂傷（20[redacted] 年 10 月～11 月）、顔面骨骨折（20[redacted] 年 10 月～12 月）、肩甲骨骨折（20[redacted] 年 10 月～12 月）、高脂血症（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、筋損傷（20[redacted] 年 1 月）、C 型肝炎ウイルス検査陽性（20[redacted] 年 6 月～）、複視（20[redacted] 年）、浮動性めまい（20[redacted] 年）、頻尿（20[redacted] 年）、頭痛（20[redacted] 年～）、小腸閉塞（20[redacted] 年 11 月）、筋骨格痛（20[redacted] 年 1 月～）、虫垂炎（年月日不明）、及び虫垂切除（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].5 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。被験者は、20[redacted] 年 3 月 5 日に治験薬の初回経口投与を受け、20[redacted] 年 3 月 12 日に治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 16 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 15 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 16 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 5 月 4 日（N01258 試験の治験薬投与開始 61 日目、本試験の治験薬投与開始 50 日目）、小腸閉塞が発現し、重症度は中等度と判断された。

小腸閉塞の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 4 月 18 日～5 月 3 日、被験者は BRV 150mg/日を服用した。

CIOMS# 056984：20[redacted] 年 5 月 4 日、被験者は急に発現した腹痛のため ER を受診した。腹部及び骨盤の CT 画像で、中部・遠位部回腸を含むハイグレードの小腸閉塞が確認され、少量の遊離液及び小腸の糞便化（fecalization）を伴う充血性の肥厚が閉塞部よりも遠位の回腸で認められた。被験者は入院し、経鼻胃管が挿入された。被験者は経鼻胃管に耐えられず、激越状態となった。20[redacted] 年 5 月 6 日、頭部 CT 画像で右前頭葉及び右側頭葉に未変化の脳軟化が認められ、頭部外傷の病歴に一致した。小脳萎縮及び大脳委縮が確認された。同日、激越に対して benztropine mesylate、haloperidol、及び lorazepam が投与された。20[redacted] 年 5 月 4 日～6 日、治験薬の投与が中断された。20[redacted] 年 5 月 7 日、中断前と同量で治験薬の投与を再開した。治療薬として ibuprofen、Oxycocet、aluminium with magnesium hydroxide/simeticone、glycerol、hydromorphone、及び ketorolac も投与された。便秘に対して bisacodyl が投与された。被験者は治験スタッフに対して暴力的になり、その後退院した（年月日不明）。

小腸閉塞の発現時の併用薬は、lacosamide 及び phenytoin であった。小腸閉塞の発現日に追加された併用薬は famotidine であった。

小腸閉塞による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 5 月 6 日（発現から 3 日目）、小腸閉塞は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 22 日であった。

9.2.7.2.18　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：103634（carbamazepine の偶発的過量投与）（2019 年 7 月 24 日付）、119340［各種物質毒性（1 回目）］（2019 年 7 月 24 日付）、2016010010［各種物質毒性（2 回目）］（2019 年 7 月 24 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	carbamazepine の偶発的過量投与	[redacted] 20[redacted] / 553 days	200mg/day/ 212 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

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	診断法	てんかんモニタリングユニットへの予定入院	[redacted] 20[redacted] 631 days	200mg/day/ 9 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	各種物質毒性	carbamazepine 毒性	[redacted] 20[redacted] 715 days	200mg/day/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	各種物質毒性	carbamazepine 毒性	[redacted] 20[redacted] 1408 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は虫垂炎（19[redacted] 年）、虫垂切除（19[redacted] 年）、胆嚢切除（19[redacted] 年）、頭部損傷（19[redacted] 年）、交通事故（19[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、自殺念慮（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、大脳萎縮（20[redacted] 年 6 月～）、脳室拡張（20[redacted] 年 6 月～）、髄液貯留（20[redacted] 年 6 月～）、脳軟化（20[redacted] 年 6 月～）、副鼻腔炎（20[redacted] 年 2 月）、頭部損傷（20[redacted] 年 7 月）、頭部損傷（年月日不明）及び薬物過敏症（Zoloft）（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].0 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 14 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 5 月 18 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 11 月 10 日（N01258 試験の治験薬投与開始 553 日目、本試験の治験薬投与開始 542 日目）、偶発的過量投与が発現し、重症度は中等度と判断された。

偶発的過量投与の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 541 日間服用していた。

CIOMS# 103634：翌 年 11 月 10 日の夜、被験者は服用したことを忘れ、carbamazepine を明らかに過量（1200mg の追加服用）で服用した。悪心及び嘔吐に加え浮動性めまいが認められた。被験者は自宅から救急車で搬送され、入院した。食欲減退が認められ、発熱、悪寒又は失神は認められなかった。被験者は悩んでいる様子はなかった。身体所見で体温が 98.0、脈拍数が 61、呼吸数が 15、血圧が 142/72、及び室内気で酸素飽和度が 96%であった。同日、ECG で洞調律、第一度房室ブロック、正常な QRS 幅が確認され、QT に異常は認められなかった。臨床検査で白血球数が $5.1x10^3$（単位の報告なし、基準範囲：5～$10x10^3$）、ヘモグロビンが 13.5g/dL（基準範囲：14～18g/dL）、血小板数が $236x10^3$（単位の報告なし、基準範囲：140～$440x10^3$）、血中尿素窒素が 16mg/dL（基準範囲：7～18mg/dL）、クレアチニンが 0.59mg/dL（基準範囲：0.67～1.17mg/dL）、血糖が 93mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）、AST が 27U/L（基準範囲：15～37U/L）、ALT が 29U/L（基準範囲：12～78U/L）、carbamazepine 濃度が 19.5μg/mL（基準範囲：4.0～12.0μg/mL）及び levetiracetam 濃度が 12.1（単位及び基準範囲の報告なし）であった。ER で、ondansetron、lorazepam、activated charcoal+sorbitol 及び輸液が投与された。また、被験者は以前眼振が数回認められていたが、消失したと報告した。被験者は観察状態下（一晩観察）で簡易モニターが実施され

た。被験者の院内での発作治療薬の投与は保留となった。翌 年 11 月 11 日、治験薬の投与を中断した。同日、carbamazepine 濃度は 9.6μg/mL 及び levetiracetam 濃度は 5.6 であった。carbamazepine濃度は高値から正常値に低下傾向であった。同日の朝、症状の消失を確認後に被験者は良好な状態で退院した。carbamazepine の偶発的過量投与と診断された。翌 年 11 月 12 日、BRV 200mg/日で投与を再開した。

偶発的過量投与発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、carbamazepine、levetiracetam 及び vitamin 配合剤であった。

偶発的過量投与により治験薬の投与が中断された。翌々 年 6 月 9 日（発現から 212 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々 年 1 月 27 日、診断法（てんかんモニタリングユニットへの予定入院）が実施された。

本事象は N01258 試験の治験薬投与開始 631 日目、本試験の治験薬投与開始 620 日目に発現し、重症度は軽度と判断された。同日、脳灌流（単一光子放射断層撮影）スキャン、脳波（通常の検査）、脳の 2-デオキシ-2-[フッ素-18]フルオロ-D-グルコース陽電子放出断層撮影（PET）／CT、頭部 CT の診断法及びステープル挿入が実施された。

診断法実施時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 77 日間服用していた。

診断法実施時の併用薬は、acetylsalicylic acid、levetiracetam、carbamazepine 及び vitamin 配合剤であった。

診断法による治験薬投与の変更はなかった。翌々 年 2 月 4 日（発現から 9 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々 年 4 月 21 日（N01258 試験の治験薬投与開始 715 日目、本試験の治験薬投与開始 704 日目）、各種物質毒性（carbamazepine 毒性、1 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

各種物質毒性（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 161 日間服用していた。

CIOMS# 119340：翌々 年 4 月 21 日、3 日間続く悪心、嘔吐及び咳嗽を訴え、被験者は ER を受診した。黄色の痰を伴う湿性咳嗽が認められた。被験者は発熱及び息切れを否定した。副鼻腔うっ血及び副鼻腔圧迫感が認められた。また、動くと悪化する浮動性めまいが認められた。被験者はこれらの事象を副鼻腔に起因するものと考えた。carbamazepine 濃度が 24.2μg/mL（基準範囲：4.0～12.0μg/mL）に上昇した。carbamazepine 毒性のため、被験者は当院を紹介された。ER 入院時のバイタルサインは、血圧が 136/77、脈拍数が 66、体温が 97.1 及び室内気で酸素飽和度が 99%であった。入院時に被験者は 1 回嘔吐した。矯正治療として normal saline、meclizine 及び ondansetron が投与された。被験者は処方用量以外の追加の carbamazepine の服用を否定した。被験者は 3～4 ヵ月以上発作が発現していなかったと報告した。carbamazepine の服用を保留とし、carbamazepine 濃度を繰り返し測定することを推奨された。carbamazepine 濃度が治療域まで戻ったら、carbamazepine の投与を再開することとした。翌々 年 4 月 21 日、胸部 X 線で感染過程の徴候は認められなかった。同日、臨床検査でヘモグロビンが 13.7g/dL（基準範囲：14～18g/dL）、ヘマトクリットが 39.3%（基準範囲：40%～54%）、好中球数が 80.1%（基準範囲：57%～67%）、リンパ球数が 8.9%（基準範囲：25%～33%）及び尿蛋白が 25mg/dL（基準範囲：0～24mg/dL）であった。バイタルサイン（日付不明）は、血圧が 156/80、脈拍数が 69、呼吸数が 19、体温が 97.4 及び室内気で酸素飽和度が 95%であった。本評価には carbamazepine 毒性、carbamazepine 毒性に伴う悪心及び嘔吐、発作及び上気道感染が含まれた。上気道感染に対して guaifenesin+codeine、喘鳴に対して albuterol inhaler

が推奨された。翌々年4月22日の退院時、被験者の容態は安定し、carbamazepine濃度は15.4μg/mLであった。

各種物質毒性（1回目）発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、levetiracetam、carbamazepine及びvitamin配合剤であった。

各種物質毒性（1回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌々年4月23日（発現から3日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

4年後3月14日（N01258試験の治験薬投与開始1408日目、本試験の治験薬投与開始1397日目）、各種物質毒性（carbamazepine毒性、2回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

各種物質毒性（2回目）の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を854日間服用していた。

CIOMS# 2016010010：3年後11月23日、てんかんに対しcarbamazepine 1000mg 1日1回及び800mg 1日1回の投与を開始した。その後、被験者が自転車に乗って通勤中、めまいがして転倒した。頭部を打ち、ステープルを必要とした。4年後3月14日、carbamazepine濃度が21μg/mL（基準範囲の報告なし）であり、carbamazepine毒性が示唆された。被験者は入院し、治療薬としてondansetronが投与された。4年後3月15日、carbamazepine毒性は消失した。退院時の情報は得られなかった。

各種物質毒性（2回目）発現時の併用薬は、carbamazepine、acetylsalicylic acid、levetiracetam、lorazepam、ergocalciferol、zonisamide及びvitamin配合剤であった。

各種物質毒性（2回目）による治験薬投与の変更はなかった。4年後3月15日（発現から2日目）、本事象は消失し、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。BRVの最終投与及び最終来院日は4年後8月29日であった。

9.2.7.2.19 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015043374（2019年7月24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	上腕骨骨折	右上腕骨骨折	[redacted] 20[redacted]/ 1467 days	200mg/day/ 38 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	関節脱臼	右肩の脱臼	[redacted] 20[redacted]/ 1467 days	200mg/day/ 38 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	横紋筋融解症	軽度の横紋筋融解症	[redacted] 20[redacted]/ 1467 days	200mg/day/ 38 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は脳性麻痺（19[redacted] 年 11 月～）、右眼の手術（19[redacted] 年）、転倒（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、不安（19[redacted] 年～）、うつ病（19[redacted] 年～）、温度変化不耐症（19[redacted] 年～）、卵管結紮（19[redacted] 年）、片頭痛（19[redacted] 年～）、薬物過敏症（Demoral 及び Valium）（19[redacted] 年～）、白内障（19[redacted] 年）、左眼の白内障除去（19[redacted] 年）、右眼の白内障除去（19[redacted] 年）、VNS（20[redacted] 年 12 月）、呼吸困難（20[redacted] 年～）、回転性めまい（20[redacted] 年 6 月～）、浮動性めまい（20[redacted] 年 5 月～）、紅色汗疹（20[redacted] 年 5 月～）、寝汗（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年 8 月～）、閉経（20[redacted] 年 5 月～）、頻尿（20[redacted] 年 5 月～）、脊椎炎（20[redacted] 年 5 月～）、右足の手術（20[redacted] 年 6 月）及び VNS 装置交換（20[redacted] 年 3 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].8 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

3 年 後 12 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1467 日目、本試験の治験薬投与開始 1383 日目）、上腕骨骨折、関節脱臼及び横紋筋融解症が発現した。重症度は上腕骨骨折及び関節脱臼が高度、横紋筋融解症が軽度と判断された。

上腕骨骨折、関節脱臼及び横紋筋融解症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 74 日間服用していた。

CIOMS# 2015043374：3 年 後 12 月 25 日、発作が発現し、その後転倒して右肩の脱臼、軽度の横紋筋融解症及び右上腕骨骨折が発現した。同日（3 年 後 12 月 25 日）、被験者は入院した。同日の臨床検査でアヘン剤スクリーニング陽性、尿中ケトン 3+、尿潜血 2+、微量の尿蛋白、CK 1665units/L（基準範囲：35～350units/L）、総 CK-MB 28.6ng/mL（基準範囲：0.0～6.1ng/mL）、白血球数 14.4x1000/mm^3（基準範囲：3.9～11.0x1000/mm^3）、好中球数 80.1%（高値）及びリンパ球数 10.9%（低値）であった。3 年 後 12 月 25 日、上腕部の X 線で、上腕骨頭が関節窩の前方及び下方に脱臼しているのが確認された。右上腕骨骨折は確認されなかった。右鎖骨が骨折していた。右肩の X 線低減後の画像で上腕骨頭側面に軽度の不規則性を伴う右上腕骨頭脱臼の間隔縮小が認められた。軽度の嵌入骨折は除外された。右肩の X 線検査を再度実施し、新たな低減後の画像で再び上腕骨頭側面に不規則性が認められ、わずかに転位した嵌入骨折が示唆された。右上腕骨頭は関節窩で確認された。臀部のX線で骨折又は左臀部の脱臼は認められず、いずれの臀部にも臨床的に重要な関節腔狭小化は認められなかった。画像から L4-S1 に進行した退行性変化を伴う腰椎下部の側弯症が認められた。3 年 後 12 月 26 日、CK が 804units/L、ヘモグロビンが 12.9g/dL（基準範囲：12～15g/dL）及び白血球数が 9.8x1000/mm^3 であった。血液凝固予防のため heparin、疼痛に対して hydromorphone、Vicodin、fentanyl、横紋筋融解症に対して saline の IV 投与が実施された。横紋筋融解症のために実施した診断法はなかった。横紋筋融解症のリスク因子及び関与因子は、転倒に伴う骨折による外傷であった。治験責任医師は、被験者に鎌状赤血球形成傾向、鎌状赤血球症、心疾患、体温調節異常、感染、遺伝性筋疾患及びミオパチー等の基礎疾患はないと報告した。3年後12 月 28 日、被験者はリハビリーテーションに移された。

上腕骨骨折、関節脱臼及び横紋筋融解症発現時の併用薬は、ibuprofen、lacosamide、paracetamol、及び perampanel であった。発現日と同日に追加された薬剤は ondansetron であった。

上腕骨骨折、関節脱臼及び横紋筋融解症による治験薬投与の変更はなかった。4 年 後 1 月 31 日（発現から 38 日目）、本事象は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 18 日であった。

9.2.7.2.20　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014016327（慢性胆嚢炎）（2019 年 7 月 24 日付）、2014013455（運動失調、無力症）（2019 年 7 月 24 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	慢性胆嚢炎	慢性結石性胆嚢炎	[redacted] 20[redacted]/ 343 days	150mg/day/ 15 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	運動失調	急性運動失調	[redacted] 20[redacted]/ 788 days	100mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	無力症	脱力	[redacted] 20[redacted]/ 788 days	100mg/day/ 4 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted]/ 792 days	100mg/day/ 15 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; Other=other adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は、回転性めまい（19[redacted] 年～）、不安（19[redacted] 年～）、神経過敏（19[redacted] 年～）、睡眠障害（19[redacted] 年～）、卵管結紮（19[redacted] 年）、記憶障害（19[redacted] 年～）、会話障害（19[redacted] 年～）、卵管結紮解除（19[redacted] 年）、振戦（19[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、昏睡（20[redacted] 年）、薬物不耐性（gabapentin 不耐性）（20[redacted] 年～）、右側頭葉手術（20[redacted] 年 3 月）、協調運動異常（20[redacted] 年～）、筋力低下（左足の間欠的な運動麻痺）（20[redacted] 年～）、筋力低下（左手の間欠的な運動麻痺）（20[redacted] 年～）、関節痛（20[redacted] 年 10 月～）、関節炎（20[redacted] 年 10 月～）、体重減少（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 1 月）、白内障（年月日不明～20[redacted] 年 10 月）、白内障手術（20[redacted] 年 11 月）、食欲亢進（20[redacted] 年 1 月～）、体重増加（20[redacted] 年 1 月～）及び薬物過敏症（sulfa アレルギー）（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、[redacted].2 歳であった。

被験者は、N01358 試験へ組み入れられ、BRV 100 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 1 日、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 29 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 29 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 7 月 9 日（N01358 試験の治験薬投与開始 343 日目、本試験の治験薬投与開始 254 日目）、被験者は慢性胆嚢炎を発現した。重症度は中等度と判断された。

慢性胆嚢炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 253 日間服用していた。

慢性胆嚢炎の発現日と同日（翌 年 7 月 9 日）、非重篤な AE として上腹部痛が発現した。本事象への治療薬として、morphine、sodium chloride、ondansetron、GI cocktail (Mylanta and lidocaine donnatal)、Vicodin、sucralfate 及び omeprazole が投与された。本事象は発現日と同日に消失した。本事象と治験薬の関連はなしと判断された。

CIOMS# 2014016327：翌 年 7 月 9 日、被験者は慢性結石性胆嚢炎を発現した。腹腔鏡下胆嚢摘出術のため、cefazolin sodium、dexamethasone、desflurane、propofol、ephedrine、fentanyl、heparin、Flebobag Ring Lact、oxygen、Oxycocet、ketorolac、midazolam、rocuronium、ondansetron 及び Vicodin が投与された。これ以上の情報は得られなかった。

慢性胆嚢炎発現時の併用薬は、bismuth subsalicylate、loperamide、sertraline 及び topiramate であった。本事象発現当日、追加で ondansetron、GI cocktail (Mylanta and lidocaine donnatal)、omeprazole、sucralfate、sodium chloride 及び morphine が投与された。

慢性胆嚢炎による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 7 月 23 日（発現から 15 日目）、慢性胆嚢炎は消失し、治験薬との関連なしと判断された。

翌 々 年 9 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 788 日目、本試験の治験薬投与開始 699 日目）、被験者は運動失調及び無力症を発現した。重症度は運動失調が高度、無力症が中等度と判断された。

運動失調及び無力症の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 75 日間服用していた。

運動失調及び無力症の発現日と同日（翌 々 年 9 月 27 日）、非重篤な AE として高ナトリウム血症及び関節痛が発現した。翌 々 年 9 月 30 日、これらの事象は消失した。これらの事象と治験薬との関連は、なしと判断された。

CIOMS# 2014013455：被験者には喫煙歴があった。突発性腎不全、アルツハイマー病、うっ血性心不全、ループス及び甲状腺障害の家族歴があった。翌 々 年 9 月 27 日、被験者は運動失調、脱力、右臀部痛及び軽度の高ナトリウム血症を発現した。被験者は起床時、てんかん発作を伴う、浮動性めまい、運動失調、右方向への歩行の症状を訴えた。右臀部痛の治療のため、paracetamol が投与された。被験者は救急外来を受診後、経過観察及び脳卒中の検査のために入院した。脳卒中が疑われたため、MRI 検査が実施されたが、結果は正常であった。明確な発作は認められなかったが、治療薬の投与忘れによる二次的な発作が認められた。事象発現前夜（翌 々 年 9 月 26 日）、被験者は発作のような頭痛を発現し、治療のために Tylenol が投与された。浮動性めまいは、自分は静止しているにも関わらず、部屋が動いている感じであると報告された。浮動性めまいはしばらくして治まり、1 時間程度発現していた複視も治まった。浮動性めまい及び複視は治まったが、右方向へ流れていくような感覚及び下半身が麺のようになった感覚を覚えた。被験者はこれらの症状が発現した際にてんかん発作の 1 つであることを疑い、diazepam を服用したが症状は改善されなかった。医師が問診をした際には、被験者は注意深く、方向感覚もあり、認知も完全にできていた。身体所見の確認を終えた後、突然被験者は単語で会話をはじめ、意味不明な発言をしていた。その直後、被験者は最小限の反応しか示さなくなり、ぼんやりと空間を見つめていた。左手首を中心に、自動症を発現し始めていた。医師によると、これはけいれんの活動を示すとされた。翌 々 年 9 月（日付不明）、入院期間中に実施した臨床検査の結果は、白血球数 6.8、ヘマトクリット 43.2、ナ

トリウム 145、カリウム 3.7、クロール 100、重炭酸 20、血糖 106、カルシウム 9.4、乳酸 1.5（基準範囲及び単位は未報告）であり、心筋酵素に異常は認められなかった。治療薬として、acetylsalicylic acid、paracetamol、enoxaparin 及び potassium chloride が投与された。翌々年 9 月 28 日、頭頚部 CT 画像に、1.5cm の左甲状腺嚢胞及び退行変化の併発が認められた。脳の MRI 検査では、脳の急性虚血の所見は認められなかった。翌々年 9 月 29 日、股関節及び骨盤の X 線検査の結果は正常であった。心エコー検査では、駆出率 60%～65%、左室壁運動正常、心嚢液貯留なし、臨床的に重要な弁膜症の所見なしであった。翌々年 9 月 30 日、臨床検査の結果（基準範囲及び単位は未報告）は、ナトリウム値 141、トリグリセリド 121、コレステロール 232、HDL 47 及び LDL 139 であった。同日、被験者は退院した。退院時の診断名は、急性運動失調、複視、回転性めまい、平衡障害、右股関節痛、うつ病及び軽度の高ナトリウム血症であった。

運動失調及び無力症発現時の併用薬は、perampanel、sertraline 及び topiramate であった。また、これらの事象発現時に、diazepam が追加投与された。

運動失調及び無力症による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 9 月 30 日（発現から 4 日目）、運動失調及び無力症は消失し、治験薬との関連なしと判断された。

翌々年 10 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 792 日目、本試験の治験薬投与開始 703 日目）、被験者は自殺念慮を発現し、重症度は軽度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 79 日間服用していた。

自殺念慮の発現時の併用薬は、perampanel、sertraline 及び topiramate であった。

本事象による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 10 月 15 日（発現から 15 日目）、自殺念慮は消失し、治験薬との関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 8 日であった。

9.2.7.2.21 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：082137（ブレイクスルー痙攣の悪化、代謝性脳症）（2019 年 7 月 24 日付）、097615（自殺念慮）（2019 年 7 月 24 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	代謝性脳症	代謝性脳症	[redacted] 20[redacted]/ 100 days	150mg/day/ Unk[b]	Moderate/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed
SAE	痙攣	ブレイクスルー痙攣の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 107 days	200mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted
DISC, Other, SAE	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted]/ 274 days	200mg/day/ 16 days	Severe/ Related	Resolved/ 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. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event, Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
b Since the exact event resolution date was not reported, the duration of the event could not be calculated.
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は脳損傷（19[redacted] 年～）、運動失調（19[redacted] 年 1 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 1 月～）、うつ病（20[redacted] 年 1 月～）、末梢性ニューロパチー（20[redacted] 年 1 月～）、骨減少症（20[redacted] 年 9 月～）、右足首骨折（20[redacted] 年 1 月）、アルコール乱用（年月日不明）、閉経（年月日不明～）、及び尿失禁（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 6 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 27 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 3 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 100 日目、本試験の治験薬投与開始 17 日目）、代謝性脳症が発現した。代謝性脳症の重症度は中等度と判断された。

代謝性脳症の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 16 日間服用していた。

代謝性脳症の発現と同日（20[redacted] 年 3 月 15 日）、非重篤な AE として尿路感染（1 回目）が発現した。尿路感染に対して ciprofloxacin、nitrofurantoin、及び Spektramox が投与された。本報告時点では、尿路感染は未回復であった。尿路感染は治験薬と関連なしと判断された。

代謝性脳症の発現時の併用薬は、calcium、citalopram、multivitamins、Spektramox、pregabalin、及び zonisamide であった。

代謝性脳症による治験薬投与の変更はなかった。日付不明、代謝性脳症は回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細は不明）。代謝性脳症は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 3 月 22 日（N01358 試験の治験薬投与開始 107 日目、本試験の治験薬投与開始 24 日目）、ブレイクスルー痙攣の悪化が発現した。ブレイクスルー痙攣の悪化の重症度は中等度と判断された。

ブレイクスルー痙攣の悪化の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 7 日間服用していた。

ブレイクスルー痙攣の悪化の発現と同日（20[redacted] 年 3 月 22 日）、非重篤な AE として尿路感染（2 回目）、血中マグネシウム低下、血中カリウム低下、及び擦過傷が発現した。被験者には、血中マグネシウム低下に対して magnesium、血中カリウム低下に対して potassium、擦過傷に対して miconazole が投与された。20[redacted] 年 4 月 5 日、尿路感染（2 回目）は消失した。20[redacted] 年 3 月 24 日、血中マグネシウム低下は消失した。20[redacted] 年 3 月 26 日、血中カリウム低下は消失した。20[redacted] 年 4 月 29 日、擦過傷は消失した。これらの事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 082137：20[redacted] 年 3 月 15 日、尿路感染に続発して代謝性脳症が発現し、被験者は入院した。20[redacted] 年 3 月 22 日、嗜眠の評価のため、被験者は再入院した。同日、ブレイクスルー痙攣が発

現した。痙攣治療薬は、そのまま変更なしとした。嗜眠の発現は、直近の痙攣治療薬の増加、また可能性として尿路感染に続発した代謝性脳症が背景にあったことが関連していると考えられた。被験者には lorazepam 投与及び輸液の IV 投与が行われた。電解質は十分に補充された。頭部 CT スキャンの結果、急性の病理所見は認められなかった。入院時、QT/QTc 間隔の延長がみられたため、心臓専門医の診察を受けたところ、おそらく痙攣治療薬に関連している可能性が挙げられた。しかし、ECG 再検査では QTc 延長を示すデータは認められなかったため、痙攣治療薬が原因ではないと考えられた。同日、尿培養の結果、グラム陰性桿菌が陽性であった（50,000～100,000）。被験者には尿路感染に続発して代謝性脳症が発現し、睡眠障害及び精神障害疑いを伴った。尿路感染又は尿路感染再発に対して治療（不特定）が行われた。脳波図では、てんかん発射を示す所見は認められなかった。zonisamide を減量し、尿路感染に対する治療を継続した。また、激越に対して quetiapine fumarate の開始が推奨された。20[redacted] 年 3 月 28 日、被験者は退院した。退院時処方は、oxycodone with acetaminophen、pantoprazole、zonisamide、folic acid、thiamine、amoxicillin with clavulanate、及び heparin であった。

ブレイクスルー痙攣の悪化の発現時の併用薬は、calcium、citalopram、multivitamins、Spektramox、pregabalin、及び zonisamide であった。ブレイクスルー痙攣の悪化の発現と同日に被験者に投与された薬剤は、magnesium、miconazole、及び potassium であった。

ブレイクスルー痙攣の悪化によって治験薬投与は中断された。20[redacted] 年 3 月 28 日（発現から 7 日目）、ブレイクスルー痙攣の悪化は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 9 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 274 日目、本試験の治験薬投与開始 191 日目）、自殺念慮が発現した。自殺念慮の重症度は高度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 174 日間服用していた。

自殺念慮の発現と同日（20[redacted] 年 9 月 5 日）、非重篤な AE として尿路感染（3 回目）が発現した。被験者は、尿路感染（3 回目）に対して cefalaxin が投与された。20[redacted] 年 9 月 13 日、尿路感染（3 回目）は消失した。尿路感染（3 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 097615：20[redacted] 年 9 月 6 日、被験者は過量投与、自身を刺す（20[redacted] 年 9 月 3 日）又は頭にビニール袋を被る等を計画したと自殺念慮を訴えて救急科に来院した。被験者の夫及び介護者は、少なくともこの 3 ヵ月間、被験者に非常に強い易刺激性、論議的対話、及び激越がみられていたことを報告した。また、被験者の夫は「数日前に、ナイフを自分の胸に向けて持っていた」と報告した。被験者は気分障害のため、また双極性障害及び治験薬の副作用を否定するために入院した。ECG 検査の結果、洞調律及び心房期外収縮が認められた。尿検査の結果、大腸菌が陽性（100,000cfu/mL 未満）であった。20[redacted] 年 9 月 7 日、全血算値は基準範囲内であった。20[redacted] 年 9 月 10 日、被験者の代謝パネルは基準範囲内であった。20[redacted] 年 9 月 12 日、尿検査では、グラム陽性球菌が認められた。20[redacted] 年 9 月 18 日、ツベルクリン反応検査を実施した（結果の詳細不明）。20[redacted] 年 9 月 20 日、甲状腺刺激ホルモン、ビタミン B12 及び葉酸の値は基準範囲内であった。被験者には自殺の家族歴はなかった。C-SSRS を用いた検査の結果、生涯又は直近の自殺念慮又は自殺行為は示されなかった。最終診断は、双極性障害、痙攣障害、及び尿路感染であった。被験者には、痙攣に対して lorazepam、pregabalin、zonisamide、及び citalopram、尿路感染に対して cephalexin 及び ciprofloxacin、うつ病に対して quetiapine fumarate、統合失調症及び双極性障害に対して multivitamin 及び olanzapine、並びに胃食道逆流性疾患に対して pantoprazole が投与された。日付不明、被験者は退院し、その後は週に数回、外来で精神医学的療法を受けた。

自殺念慮の発現時の併用薬は、calcium、citalopram、escitalopram、multivitamins、omeprazole、quetiapine、Spektramox、及び zonisamide であった。

自殺念慮によって治験薬投与は中止された。20[redacted] 年 9 月 20 日（発現から 16 日目）、自殺念慮は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、自殺念慮のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 9 月 9 日、最終来院日は 20[redacted] 年 11 月 19 日であった。

9.2.7.2.22　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：113876（2019 年 7 月 24 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	熱傷	背中／脇／腿（右側）の全層性熱傷	[redacted] 20[redacted] / 249 days	150mg/day/ 82 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は頭蓋脳損傷（19[redacted] 年）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、背部痛（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、2 型糖尿病（20[redacted] 年 8 月～）、血中コレステロール増加（20[redacted] 年～）、四肢痛（20[redacted] 年 1 月～）、及び多発性関節炎（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 6 月 6 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 28 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 28 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 150mg）を受けた。

翌 年 2 月 9 日（N01358 試験の治験薬投与開始 249 日目、本試験の治験薬投与開始 166 日目）、熱傷（1 回目）が発現した。熱傷（1 回目）の重症度は高度と判断された。

熱傷（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 138 日間服用していた。

CIOMS# 113876：翌 年 2 月 9 日、肩甲骨から腸骨稜にかけて裂傷を負い、左肩から左腰部にかけて深い擦過傷を負った。被験者が早朝、ベッドから起き上がると身体が損傷していた。被験者はどのように受傷したのか覚えていなかった。翌 年 2 月 20 日（Visit 5）、被験者のバイタル、体温、体重を測定し、血液及び尿検体を採取した。臨床検査の結果、臨床的に重要な所見は認められず、尿中には微量ベリリウムと共に白血球が認められた。好中球数は 9.26x10^3/μL（基準範囲：2.03～8.36x10^3/μL)、尿中白血球エステラーゼは 1+（基準範囲：陰性）、白血球数は 12.9x10^3/μL（基準範囲：4.1～12.3x10^3/μL）、及び尿中白血球数は 13～30/HPF（基準範囲：0～3/HPF）であった。被

験者は ECG 検査のためにシャツを脱ごうとしたが、左側背中部分の深い擦過傷に一部貼りつき、完全に脱ぐことができなかった。被験者には痛みがあるようであったが、傷について質問しても無関心な返答であった。治験担当医師は傷を診察し、被験者を ER に移した。医療記録を入手後、被験者の状態は背中／脇／腿（右側）の全層性熱傷と診断された。翌 年 2 月 28 日、被験者は、複数回の手術と皮膚移植が必要であることから、3 月はほぼ入院する必要があることを治験担当医師に告げた。被験者にはサプリメントとして folic acid 及び potassium chloride、胸焼け予防として omeprazole、良性前立腺肥大症に対して tamsulosin、利尿薬として furosemide、及び 2 型糖尿病に対して glipizide が投与された。翌 年 5 月 1 日、被験者は退院した。清浄及び包帯の交換のため、週に数回の在宅ケアを継続的にした。翌 年 6 月 18 日の時点で、被験者に対する在宅ケアは継続していた。

熱傷（1 回目）の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、魚油、gemfibrozil、lisinopril、metformin、pravastatin、及び valproate であった。

翌 年 2 月 22 日、非重篤な AE として錯感覚が発現した。本報告時点では、錯感覚は未回復であった。錯感覚は治験薬と関連なしと判断された。

熱傷（1 回目）によって治験薬投与は中止された。翌 年 5 月 1 日（発現から 82 日目）、熱傷（1 回目）は回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細は不明）。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 5 月 2 日、非重篤な AE として熱傷（2 回目）が発現した。本報告時点では、熱傷（2 回目）は軽快していた。熱傷（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、熱傷のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 2 月 22 日、最終来院日は翌 年 6 月 18 日であった。

9.2.7.2.23 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014009462（2019 年 7 月 24 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	食道穿孔	頚部食道穿孔	[redacted] 20[redacted] / 452 days	0mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は口腔咽頭痛（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、悪心（19[redacted] 年～）、口腔ヘルペス（19[redacted] 年～）、慢性副鼻腔炎（19[redacted] 年～）、副鼻腔うっ血（19[redacted] 年～）、無力症（19[redacted] 年～）、異所性妊娠（19[redacted] 年）、子宮内膜掻爬術（19[redacted] 年）、虫垂切除（19[redacted] 年）、片頭痛（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、腹痛（20[redacted] 年～）、消化不良（20[redacted] 年～）、疲労（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、便秘（20[redacted] 年～）、記憶障害（2 回のエピソード）

（20[redacted] 年～）、そう痒症（20[redacted] 年 2 月～）、及び静脈炎（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 12 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 8 月 14 日（N01358 試験の治験薬投与開始 452 日目、本試験の治験薬投与開始 368 日目）、食道穿孔が発現した。食道穿孔の重症度は中等度と判断された。

食道穿孔の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。過去、被験者は BRV 150mg/日を翌 年 5 月 13 日から 翌 年 8 月 13 日まで服用していた。

食道穿孔の発現と同日（翌 年 8 月 14 日）、非重篤な AE として処置による疼痛が発現した。 翌 年 8 月 24 日、処置による疼痛は消失した。処置による疼痛は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2014009462：被験者は異物を飲み込み、広範に及ぶ口腔咽頭出血が認められた。翌年8 月 13 日、被験者は ER を受診し、自宅に帰った。翌 年 8 月 14 日、胸部 CT スキャンの結果、頚部の air が明らかとなり、頚部食道穿孔が確認された。被験者は、嘔吐した時にプレキシガラスの破片を吐き出したと報告した。同日、被験者は入院した。頚部の診査が行われ、頚部食道ドレナ ージ及び上部消化管内視鏡検査が施行された。同日、治験薬は一時的に中止された。被験者には、外科手術による感染予防のために Spektramox、術後の頚部痛に対して Vicodin が投与された。翌 年 8 月 19 日、BRV 150mg/日で治験薬投与を再開した。翌 年 8 月 20 日、一晩問題なく過ごし、被験者は退院した。

食道穿孔の発現時の併用薬は、phenytoin、lamotrigine、魚油、atenolol、glucosamine、multivitamins、及び acetylsalicylic acid であった。

食道穿孔によって治験薬投与は中断された。翌 年 8 月 20 日（発現から 7 日目）、食道穿孔は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 8 月 24 日であった。

9.2.7.2.24 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015027812（頚髄圧迫、頚部脊柱管狭窄症）（2019 年 7 月 24 日付）、2015038716（嘔吐）（2019 年 7 月 24 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	頚髄圧迫	頚髄圧迫	[redacted] [redacted] 20[redacted]/ 957 days	0mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	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
DISC, SAE	頚部脊柱管狭窄症	頚部脊柱管狭窄症	[redacted] 20[redacted]/ 957 days	0mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn
SAE	嘔吐	嘔吐	[redacted] 20[redacted]/ 964 days	0mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の黒人女性であった。病歴は皮膚乾燥（19[redacted] 年 11 月～）、不安（19[redacted] 年 4 月～19[redacted] 年）、アトピー性皮膚炎（19[redacted] 年 4 月～）、背部痛（19[redacted] 年 4 月～）、変形性関節症（20[redacted] 年 12 月～）、子宮平滑筋腫（20[redacted] 年 1 月～）、変形性脊椎症（20[redacted] 年 8 月～）、高血圧（20[redacted] 年 4 月～）、滑液包炎（20[redacted] 年 7 月～）、健忘（20[redacted] 年 9 月～）、尿路感染（20[redacted] 年 10 月～11 月）、不眠症（20[redacted] 年 1 月～）、血中コレステロール増加（20[redacted] 年 5 月～）、変形性関節症（20[redacted] 年 5 月～）、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年 8 月～）、関節痛（20[redacted] 年～）、閉経（20[redacted] 年～）、トリコモナス症（20[redacted] 年 10 月～11 月）、及び聴覚障害（20[redacted] 年 10 月～）であった。その他の病歴は、肥満（20[redacted] 年 5 月～）であった（CIOMS# 2015038716）。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 8 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 957 日目、本試験の治験薬投与開始 873 日目）、頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症が発現し、重症度はいずれも高度と判断された。

頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。それ以前の翌年 4 月 11 日～2015 年 8 月 1 日、被験者は BRV 200mg/日を服用していた。

CIOMS# 2015027812：翌々年 8 月 1 日、低ナトリウム血症が発現し、外的要因による転倒及び全身の脱力が認められた。翌々年 8 月 2 日、頚椎 MRI 画像（造影剤なし）で、頚椎に進行性のマルチレベルの変形性変化が認められた（C5-C6：高度の脊柱管狭窄及び中等度～高度の両側性椎間孔狭窄、C3-C4：高度の両側性椎間孔狭窄を伴う中等度～高度の脊柱管狭窄、C4-C5：軽度～中等度の両側性椎間孔狭窄を伴う軽度の脊柱管狭窄、C7-T1：高度の両側性椎間孔狭窄を伴う中等度の脊柱管狭窄）。被験者は、頚椎の椎体のアライメント及び椎体脊柱後弯症に対する頚椎後方除圧固定術のために入院し、翌々年 8 月 3 日に手術を受けた。頚部脊柱管狭窄症及び頚髄圧迫は消失した。翌々年 8 月 6 日、被験者は退院し、専門看護施設へ入った。治療薬として、cyclobenzaprine、 methocarbamol、naloxone、Vicodin、phenol、paracetamol、morphine、及び sodium chloride が投与された。

頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症の発現時の併用薬は、amlodipine、atenolol、atorvastatin、Benadryl、carbamazepine、cefalexin、clobetasol、desoximetasone、fluocinonide、hydrochlorothiazide、ibuprofen、lacosamide、naproxen、Tobradex、paracetamol、及び triamterene であった。

頚髄圧迫による治験薬投与の変更はなかった。頚部脊柱管狭窄症のため治験薬の投与は中止された。翌々年8月3日（発現から2日目）、頚髄圧迫及び頚部脊柱管狭窄症は消失し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

翌々年8月9日（N01358試験の治験薬投与開始964日目、本試験の治験薬投与開始880日目）、嘔吐が発現し、重症度は高度と判断された。

嘔吐の発現時、被験者はBRVを服用していなかった。それ以前の翌年4月11日～翌々年8月1日、被験者はBRV 200mg/日を服用していた。

CIOMS# 2015038716：翌々年8月9日、持続的な嘔吐が発現し、これにより被験者は入院した。治療薬としてondansetron及びpantoprazoleが投与された。翌々年8月10日、術後痛に対してNorcoが投与された。翌々年8月12日、被験者は良好な状態で退院した。

嘔吐の発現時の併用薬は、amlodipine、atenolol、atorvastatin、Bactrim、Benadryl、carbamazepine、cefalexin、clobetasol、cyclobenzaprine、desoximetasone、fluocinonide、hydrochlorothiazide、ibuprofen、lacosamide、naproxen、paracetamol、Tobradex、triamterene、及びVicodinであった。

嘔吐による治験薬投与の変更はなかった。翌々年8月12日（発現から4日目）、嘔吐は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、頚部脊柱管狭窄症のため本試験を中止した。BRVの最終投与は翌々年10月19日、最終来院日は翌々年11月4日であった。

9.2.7.2.25　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014016467（2016年12月20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	憩室炎	憩室炎	[redacted] 20[redacted]/ 462 days	150mg/day/ 9 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢5[redacted].0歳の白人女性であった。病歴は片頭痛（19[redacted]年～）、うつ病（19[redacted]年～）、豊胸用インプラント、両側豊胸手術（19[redacted]年）、帝王切開（19[redacted]年7月）、内分泌性眼症（19[redacted]年9月～19[redacted]年9月）、甲状腺機能低下症（19[redacted]年9月～）、バセドウ病（19[redacted]年10月～19[redacted]年）、帝王切開（19[redacted]年1月）、放射性ヨード（19[redacted]年2月）、豊胸用インプラント除去（19[redacted]年）、帝王切開（19[redacted]年8月）、内視鏡的管理による両側内側下方腫瘤減圧術を伴う前眼窩切開術（19[redacted]年9月）、貧血（20[redacted]年～20[redacted]年）、月経過多（20[redacted]年～20[redacted]年9月）、血圧上昇（20[redacted]年6月～）及び発汗障害（20[redacted]年6月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は4[redacted].47歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 19 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 10 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 462 日目、本試験の治験薬投与開始 380 日目）、憩室炎が発現した。重症度は高度と判断された。

憩室炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 90 日間服用していた。

CIOMS# 2014016467：下腹部痛が 4 日間続き、被験者は ER を受診した。入院初日に緩い水様便が認められ、口腔体温は 102°F であった。翌 年 10 月 19 日、憩室炎と診断された。翌 年 10 月23 日、マダニ咬傷及び膿尿が認められた。臨床検査結果（基準範囲、単位の報告なし）で、血中カルシウム 8.4、血中クレアチニン 0.9、血中尿素 30、酸素飽和度 100%、体温 39.2°C、血圧 132/83mmHg、白血球数 10.9x1000 organism/mL、尿中赤血球陽性 5～10、尿中白血球 50～100 であった。同日、CT 画像で 2.5×1cm の低吸収域の腫瘤が隣接する S 状結腸近位部の肥厚及び周囲の脂肪の絞扼が認められ、小さい前憩室膿瘍が疑われた。遊離ガスは認められなかった。隣接する左卵巣に嚢胞を伴う炎症が認められた。隣接する 2.5cm の体液貯留を伴う軽度の S 状結腸憩室炎及び膿瘍の可能性が考えられた。憩室炎に隣接する左卵巣はやや腫大し、嚢胞又は嚢胞複合体の多房性集団を伴って肥大し、最大の小房は 2.5cm であった。翌 年 10 月 24 日、臨床検査の結果で血中ナトリウム 144、血糖 103、二酸化炭素 14、ALT 237μ/L、AST 244μ/L、血中カリウム 3.1、ヘマトクリ ット 31%及び血中クロール 113 であった。治療薬として doxycycline、Spektramox、ciprofloxacin、 morphine、ondansetron、paracetamol 及び metronidazole が投与された。

憩室炎発現時の併用薬は、ascorbic acid、calcium、ergocalciferol、ibuprofen、levothyroxine sodium及び topiramate であった。

憩室炎による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 10 月 31 日（発現から 9 日目）、憩室炎は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意を撤回し本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 々 年 10 月 23 日、最終来院日は 翌 々 年 11 月 16 日であった。

9.2.7.2.26 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：101479（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] / 140 days	150mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn
SAE	不安	不安の増大	[redacted] 20[redacted] / 140 days	150mg/day/ 6 days	Severe/ Not related	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

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は髄膜炎（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、不安（19[redacted] 年～）、認知障害（19[redacted] 年～）、健忘（19[redacted] 年～）、うつ病（19[redacted] 年～）、複視（19[redacted] 年～）、浮動性めまい（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、頻発月経（19[redacted] 年～）、頭頂後頭の軟膜下皮質多切除（19[redacted] 年 8 月）、VNS（19[redacted] 年 8 月）、背部痛（20[redacted] 年～）、及び帝王切開（20[redacted] 年、20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].8 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 9 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 29 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 29 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 150mg）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 140 日目、本試験の治験薬投与開始 59 日目）、自殺念慮及び不安が発現し、重症度はいずれも高度と判断された。

自殺念慮及び不安の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 26 日間服用していた。

CIOMS# 101479：自殺又は精神疾患の家族歴はなかった。20[redacted] 年 9 月 24 日、C-SSRS では、section 1 の 5 つの質問すべてで自殺念慮は確認されなかった。20[redacted] 年 9 月 25 日、自殺念慮及び不安が発現した。同日、被験者は計画的な自殺念慮のために入院した。バイタルサインは安定していた。急性の意図的な自殺念慮が発現し、被験者は、刃物で刺す、銃で撃つ、及び夫のインスリン投与による自殺を計画した。被験者は、これらの自殺手段を実行可能であった。被験者にはかなり前からうつ及び不安が認められ、希死念慮が頻繁にあったが、当時はストレスが増している状態であった。痙攣性疾患は自殺念慮の原因の 1 つであった。自殺念慮及び不安の発現前の 2 週間、被験者は職場で詐欺にあっていると感じており、いらいら感が増していた。入院中の臨床検査結果は、白血球数が 11.3（単位及び基準範囲は未報告）であり、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び血小板数は基準範囲内であった。包括的代謝パネル検査の結果は、AST のわずかな低下（14、単位及び基準範囲は未報告）以外に特筆すべき項目はなかった。甲状腺機能検査の結果は基準範囲内であった。血中アルコール濃度の結果は陰性であった。aspirin 及び Tylenol 濃度の結果は陰性であった。尿検査の結果、感染症は陰性であった。尿中薬物スクリーニングの結果、phencyclidine が陽性であったが、偽陽性と考えられた。被験者には phencyclidine の使用歴はなかった。ECG 検査の結果、正常洞調律であり、QTc は 435 であった。入院中に自傷行為は認められず、入院直後から被験者は治療薬の調整後にできるだけ早く自宅に退院した方が良いと感じていた。20[redacted] 年 9 月 27 日、不安に対して sertraline が 50mg/日から 75mg/日に増量された。入院期間を通して気分及び情動の抑制が認められた。被験者はスタッフに対して感じが良く、協力的であった。入院後期には、被験者は公平な判断及び洞察をするようになった。精神科医は、被験者に自殺念慮はないが、金銭の問題による不安の増大が認められると判断した。被験者は、気分の安定化のために入院した。20[redacted] 年 9 月 30 日、不安の増大が消失し、被験者は退院した。被験者は、うつ病性障害（特定不能）、不安障害（特定不能）、難治性てんかん、痙攣性疾患等による高度の心理的ストレッサー、経済的詐欺の

被害者、及び 4 人の子供の育児によるストレスと診断された。報告によると、被験者は動揺することはあっても自殺行為は一度もなく、報告時点で元気であった。被験者は常習性のある物質を避けるように勧められ、A to Z カウンセリングの支援を受けることになっていた。

自殺念慮及び不安の発現時の併用薬は、lamotrigine、meclozine、medroxyprogesterone acetate、PrenaPlus、retigabine、及び sertraline であった。

自殺念慮のため治験薬の投与は中止された。不安による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 25 日（発現日と同日）、自殺念慮は消失した。20[redacted] 年 9 月 30 日（発現から 6 日目）、不安は消失した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺念慮のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 15 日、最終来院日は 20[redacted] 年 12 月 16 日であった。

9.2.7.2.27 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：108952（2019 年 7 月 24 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	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] / 200 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は椎間板障害（20[redacted] 年 10 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted] 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 28 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 21 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 21 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、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 12 月 13 日（N01358 試験の治験薬投与開始 200 日目、本試験の治験薬投与開始 115 日目）、自殺念慮が発現した。重症度は高度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 114 日間服用していた。

CIOMS# 108952：20[redacted] 年 12 月 13 日、被験者はビールを飲み、写真を撮っていた。その後、自殺目的で頭を壁にぶつけ始めた（約 6～7 回）。頭部及び右第 4 指に複数の擦過傷が認められた。左肩鎖関節に裂傷、及び左頚部にナイフを用いた 3 ヵ所の表在性裂傷があった。被験者は自分自身を切るために刃を使いたかった。被験者は当日、通常以上に飲酒した。被験者の父親は警察に電話した。被験者は警察に拘束され、自殺念慮及び頭部外傷を主訴に救急外来に搬送された。意識消失は

なかった。頭部 CT 画像で急性頭蓋内病変は認められなかった。神経学的検査で痙攣発作、失神、筋力低下は認められなかった。精神医学的検査又は行動学的検査で自殺念慮及び自傷行為が陽性であった。バイタルサインは、体温 36.6℃、呼吸数 18、心拍数 125、血圧 159/91mmHg、酸素飽和度 96%であった。臨床検査の結果、アルコール濃度は 252mg/dL であった。薬物乱用スクリーニング（尿検査）でカンナビノイド陽性並びにアンフェタミン、バルビツール酸塩、ベンゾジアゼピン系薬剤、コカイン代謝物及びアヘンは陰性であった。裂傷部に Steritape を貼付し、診断書を与えた。自殺の評価では、自傷行為の証拠、対処不能及び希死念慮の言語化、刃物及びナイフで自身を傷つけようとする考えが明らかになった。被験者は自殺企図、自殺企図歴、自殺企図の家族歴（友人及び家族）、近親者の最近の喪失を否定した。最終診断は自殺念慮及び頭部外傷であった。疼痛の治療薬として、ibuprofen 及び naproxen が投与された。一晩経過観察のため精神科病院に転院した。20[redacted] 年 12 月 14 日、被験者は退院した。

被験者にはアンガーマネジメントの問題での病歴があり（診察中に時々悲鳴を上げたり、叫ぶことが多かった）、この問題に対して精神科治療を受けていなかった。治験責任医師及び被験者は、自殺念慮はこれまでに発現していなかったことを確認した。被験者は酔ってマリファナを吸っていた。被験者は精神科の薬剤を一切服用しておらず、精神科の治療も受けていなかった。治験実施医療機関では被験者が精神科の治療を受け入れると考えなかった。被験者の C-SSRS スコアは、本試験を通して変化は認められず、自殺念慮又は能動的脅威の既往歴（かなり前又は最近）は示されなかった。被験者は BRV を服用中、5 ヵ月間発作が認められず、大きな改善が認められた。治験実施医療機関では、被験者は当月に発作が 1 回認められたものの、過去 5 ヵ月間に発作回数が著しく減少しており、治療の効果が継続していることから、治験の継続が好ましいと考えている。

自殺念慮発現時の併用薬は、carbamazepine 及び ibuprofen であった。

自殺念慮による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 14 日（発現から 2 日目）、自殺念慮は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 8 月 11 日であった。

9.2.7.2.28 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015023346（2019 年 7 月 24 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	狭心症	胸骨下胸痛（心臓性）	[redacted] 20[redacted]/ 602 days	150mg/day/ 7 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	トロポニン増加	トロポニン値増加	[redacted] 20[redacted]/ 604 days	150mg/day/ 5 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の黒人男性であった。病歴は頭痛（20[redacted] 年 6 月～）及び反射減弱（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 23 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 15 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 15 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 6 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 602 日目、本試験の治験薬投与開始 518 日目）、狭心症［胸骨下胸痛（心臓性）］が発現した。狭心症の重症度は高度と判断された。

狭心症の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 517 日間服用していた。

翌 年 6 月 18 日（N01358 試験の治験薬投与開始 604 日目、本試験の治験薬投与開始 520 日目）、トロポニン増加が発現した。トロポニン増加の重症度は中等度と判断された。

トロポニン増加の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 519 日間服用していた。

CIOMS# 2015023346：翌 年 6 月 16 日、被験者に胸骨下胸痛が発現した。翌 年 6 月 18 日、被験者は ER を受診した。同日、トロポニン値が増加していたため、入院となった。ECG 検査の結果、第一度房室ブロック及び右脚ブロックを伴う洞性徐脈が認められた。胸部 X 線画像は正常であった。脳波図では軽度の異常が認められた。翌 年 6 月 19 日、心エコー図は正常であった。同日、核医学検査の安静時スキャンで虚血が認められた。核医学検査の心臓壁運動スキャン及び cardiolite を用いたスキャンをいずれも実施した。翌 年 6 月 20 日、トロポニン増加が持続していたことから、被験者は心臓カテーテル検査のために他院に転院となった。ECG 検査の結果は正常であった。翌 年 6 月 22 日、心臓カテーテル検査によって重大ではない CAD が認められた。被験者には、治療薬として acetylsalicylic acid、Aludrox、clopidogrel、enoxaparin、iodixanol、lidocaine、midazolam、及び fentanyl が投与された。被験者のトロポニン値は基準範囲内に戻り、心臓に関する問題はなくなった。翌 年 6 月 22 日、被験者は退院した。被験者によると、不安が強くなったことが胸痛の原因であった可能性があるとのことであった。

狭心症及びトロポニン増加の発現時の併用薬は、valproate であった。トロポニン増加の発現と同日のその他の併用薬は、lacosamide であった。

狭心症及びトロポニン増加による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 6 月 22 日（発現から 7 日目）、狭心症は消失した。翌 年 6 月 22 日（発現から 5 日目）、トロポニン増加は消失した。狭心症及びトロポニン増加はいずれも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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 8 月 4 日であった。

9.2.7.2.29　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015017408（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 477 days	150mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は気管支炎（19[redacted] 年 6 月～20[redacted] 年 6 月）、片頭痛（19[redacted] 年 8 月～）、レンサ球菌性咽頭炎（19[redacted] 年 1 月～19[redacted] 年 9 月）、うつ病（19[redacted] 年 10 月～）、不安（19[redacted] 年 12 月～）、不眠症（19[redacted] 年 12 月～）、扁桃摘出（19[redacted] 年 9 月）、喘息（19[redacted] 年 6 月～）、VNS 装置インプラント（20[redacted] 年 6 月）、智歯抜歯（20[redacted] 年 8 月）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 6 月～）、VNS 装置インプラント除去（20[redacted] 年 6 月）、乳頭腫ウイルス感染（20[redacted] 年 1 月～20[redacted] 年 1 月）、胆石症（20[redacted] 年 9 月～11 月）、胆嚢摘出（20[redacted] 年 10 月）、及びヘルペスウイルス感染（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].2 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 2 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 27 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 3 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 477 日目、本試験の治験薬投与開始 390 日目）、自殺企図が発現した。自殺企図の重症度は高度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 305 日間服用していた。

CIOMS# 2015017408：翌 年 3 月 2 日の来院時、C-SSRS を用いた検査の結果からは自殺傾向は認められなかった。翌 年 3　月 23　日、被験者は両手首を切って自殺を図った。出血はわずかであり、被験者は精神科治療のため入院した。被験者は積極的な自殺念慮については否定した。入院中、sertraline の用量を 50mg/日から 100mg/日に増量した。翌 年 3 月 26 日、被験者は退院した。

自殺企図の発現時の併用薬は、beclometasone dipropionate、buspirone、cetirizine、fluticasone propionate、ibuprofen、lorazepam、melatonin、Phrenilin、sertraline、topiramate、及び zolpidem tartrate であった。

自殺企図のため治験薬投与は中止された。翌 年 3 月 26 日（発現から 4 日目）、自殺企図は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺企図のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 6 月 16 日、最終来院日は 翌 年 7 月 13 日であった。

9.2.7.2.30　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015015626（一過性脳虚血発作）（20[redacted] 年 7 月 24 日付）、2015022763（頚部脊柱管狭窄症、処置による疼痛）（20[redacted] 年 7 月 24 日付）、2016004875（虚血性脳卒中）（20[redacted] 年 7 月 24 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	一過性脳虚血発作	一過性脳虚血発作	[redacted] 20[redacted]/ 1099 days	200mg/day/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	頚部脊柱管狭窄症	頚部狭窄	[redacted] 20[redacted]/ 1153 days	200mg/day/ 19 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	処置による疼痛	術後疼痛発作	[redacted] 20[redacted]/ 1221 days	200mg/day/ 8 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	虚血性脳卒中	虚血性脳卒中	[redacted] 20[redacted]/ 1370 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴はインフルエンザ（19[redacted] 年）、不安（19[redacted] 年～）、子癇前症（19[redacted] 年 8 月～10 月）、記憶障害（19[redacted] 年～）、子宮摘出（19[redacted] 年 6 月）、股関節部骨折（19[redacted] 年）、関節痛（19[redacted] 年～）、歩行障害（19[redacted] 年～）、閉経（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、人工股関節置換外科手術（19[redacted] 年 7 月）、末梢性ニューロパチー（19[redacted] 年 8 月～）、体重増加（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、視野欠損（19[redacted] 年～）、細菌性関節炎（20[redacted] 年）、手首関節骨折（20[redacted] 年）、骨粗鬆症（20[redacted] 年～）、脳振盪（20[redacted] 年 11 月～12 月）、頚部損傷（20[redacted] 年 11 月～12 月）、骨格損傷（20[redacted] 年 11 月～12 月）、骨減少症（20[redacted] 年 11 月～）、四肢痛（20[redacted] 年 11 月～）、皮膚有棘細胞癌（20[redacted] 年 3 月）、左頬の皮膚有棘細胞癌切除（20[redacted] 年 3 月）、扁桃炎（年月日不明）、扁桃摘出（年月日不明）及び薬物過敏症（ペニシリン）（年月日不明～）であった。その他の病歴は、てんかん（年月日不明）、脳硬化症（年月日不明）、脊髄挫傷（年月日不明）、脊柱管狭窄症（年月日不明）、及び椎間板障害（年月日不明）であった（CIOMS# 2015015626 及び 2015022763）。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 9 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年 後 5 月 12 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1099 日目、本試験の治験薬投与開始 1014 日目）、一過性脳虚血発作が発現した。一過性脳虚血発作の重症度は高度と判断された。

一過性脳虚血発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1006 日間服用していた。

CIOMS# 2015015626：3 年 後 5 月 12 日、一過性脳虚血発作が発現し、被験者は入院した。ER に来院時、被験者は脳卒中様症状を呈し、被験者には腕と手の脱力及び発話の変化が認められた。当

初、被験者には左腕の脱力と顔面下垂が認められた。入院中に右腕の不全片麻痺と右側の顔面下垂が発現したが、それらの症状はほとんど消失した。被験者には更に右手に軽度のぎこちなさと脱力が認められた。同日（3 年 後 5 月 12 日）、脳 MRI スキャンの結果、穿通している血管領域と一致して、左側の尾状核頭及び尾状核体、並びに左側のレンズ核を含む領域に虚血所見が認められた。X 線体軸 CT スキャンで示された左 M1 の狭窄が虚血にどの程度の影響を及ぼしているかは不明であったが、皮質に虚血性変化が認められなかったことから軟髄膜側枝に起因する可能性が考えられた。同日（3 年 後 5 月 12 日）、頭部及び頚部の CT スキャンでは、左 M1 近位に高度の short segment 狭窄を伴う早期虚血性変化は認められず、その他の重要な血管病変も認められなかった。被験者には治療薬として Lyrica、atorvastatin、Plavix、及び ranitidine が投与された。3 年 後 5 月 14 日、被験者は退院した。被験者は、脳卒中予防のために acetylsalicylic acid 及び Plavix を継続するように指示された。

一過性脳虚血発作の発現時の併用薬は、lacosamide、Panadeine Co、及び phenytoin であった。

一過性脳虚血発作による治験薬投与の変更はなかった。一過性脳虚血発作は 3 年 後 5 月 14 日（発現から 3 日目）に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 7 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1153 日目、本試験の治験薬投与開始 1068 日目）、頚部脊柱管狭窄症が発現した。頚部脊柱管狭窄症の重症度は高度と判断された。

頚部脊柱管狭窄症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1060 日間服用していた。

3 年 後 8 月 26 日、非重篤な AE として四肢痛が発現した。発現日と同日の 2015 年 8 月 26 日、四肢痛は消失した。四肢痛は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 9 月 7 日、非重篤な AE として腹痛（1 回目）が発現した。本事象に対して、被験者には paracetamol、ondansetron、morphine、Transipeg、及び sodium chloride が投与された。発現日と同日、腹痛（1 回目）は消失した。腹痛（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 9 月 7 日、非重篤な AE として腹痛（2 回目）が発現した。本事象に対して、被験者には paracetamol、ondansetron、morphine、Transipeg、及び sodium chloride が投与された。3 年 後 9 月 8 日、腹痛（2 回目）は消失した。腹痛（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 9 月 11 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1221 日目、本試験の治験薬投与開始 1136 日目）、処置による疼痛が発現した。処置による疼痛の重症度は高度と判断された。

処置による疼痛の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1128 日間服用していた。

CIOMS# 2015022763：入院の 1 週間前（正確な日付不明）、被験者は疼痛のため ER の外来を受診したが、外来では管理できなかった。3 年 後 7 月 5 日、両上肢の疼痛悪化（頚部狭窄）のため、被験者は入院した。また、しびれ感も強くなっていた。入院時、脳卒中（2～3 週間前）に続く不安定歩行が認められ、浮動性めまいも認められた。被験者の主訴は上肢の疼痛（神経血管系の障害）であった。臨床検査の結果、血糖が 4.8mmol/L、カナダの救急患者緊急度判定支援システムである Canadian Triage and Acuity Score はレベル 2、modifier 評価は慢性末梢性疼痛、痛みの強さは 7/10、及び Glasgow Coma Scale は 15 であった。昨晩から症状が表れた腕の痛みは耐えられないほど強く（7/10）、治療として oxycodone が投与された。3 年 後 7 月 6 日、頚椎 MRI スキャンの結果、過去に施行した C4-C7 までの脊柱管拡大術に伴う後方の除圧に関しては、前回のスキャン画像と比較してもマルチレベルの慢性変性変化は比較的安定していた。慢性変性変化は、前回のスキャン画像と変わらず高度の脊髄圧迫が認められる C3-C4 で最も顕著であった。頚髄内の脊髄軟化症の領域には変化がなかった。新たな脊髄病変は認められなかった。3 年 後 7 月 9 日、C3-C7 の除

圧術が施行された。3 年 後 7 月 11 日、頚椎後方の創部の洗浄及びデブリードマンのため、外科手術が施行された。3 年 後 7 月 12 日、頚椎の創部（硬膜外血腫感染）に対する外科手術が施行された。被験者には hydromorphone CR が投与された。手術後、被験者には頸椎固定用に Aspen collar が装着された。被験者は徐々に回復し、疼痛にも改善がみられた。3 年 後 7 月 23 日、被験者はリハビリ病棟に移され、理学療法が開始された。3 年 後 8 月 26 日、被験者は両上肢の疼痛が増強したため ER を訪れ、しびれ感、両上肢の疼痛、及び Aspen collar による不快感を訴えた。ER の報告書によると、被験者は疼痛に対する Dilaudid 投与は拒否したとのことであった。3 年 後 8 月 28 日、C1-C4 の X 線検査の結果、C5-C7 に椎弓形成術用圧迫プレート（laminoplasty plate）、C3-C4 の両側後方にロッドと椎弓根ねじが認められた。C6 右側のプレート片は変化なしであった。椎体のアライメントは無傷であった。C4 と C5 の間に約 3mm の軽度の後方脊椎すべり症が認められた。マルチレベルで、椎体の前方に顕著な骨増殖症が認められた。C3-C7 までディスクの高さがなくなっているのが認められた。3 年 後 8 月 29 日、被験者は医師の助言に反して自身の判断でリハビリ病棟からの退院を決めた。退院時処方はなかった。3 年 後 9 月 11 日、術後疼痛発作（両上肢の疼痛悪化）が発現した。腕と頚部の疼痛は長期間に及んでおり、被験者は同日 ER に入院した。被験者は、両側（両上肢）の疼痛を自宅で管理できなかったと報告した。被験者は入院前、疼痛のため 3 回にわたって ER を受診していた。3 年 後 9 月 7 日から両腕の疼痛（痛みは主に上肢に繰り返し出現した）が認められていた。また、持続的な痛みが首から指先に掛けて走っていた。鎮痛剤は効果がみられなかった。3 年 後 9 月 11 日、頚椎 MRI スキャンでは、過去の頚椎後方の除圧及び C3-C4 融合が認められた。後方除圧術での傍脊柱後方の髄液は解消しており、中心管の拡張及び C3 とC4 レベルでの thecal sac の再拡張がみられた。脊髄圧迫はみられなかった。頚髄内の脊髄軟化症の領域には変化がなく、新たな脊髄浮腫の領域はみられなかった。その他の頚椎領域での慢性変性変化はマルチレベルで安定していた。上肢の疼痛は筋骨格系によるものであると考えられ、被験者が有する既知の脊髄症に関連するものと推測された。理学療法士は、入院中に被験者がウォーカーを使用できるように取り組んだ。入院時診断は、頚部除圧術後の疼痛発作、融合、及び脊髄軟化症であった。慢性的な問題として、C3-C4 の脊髄除圧術、左中大脳動脈（MCA）脳卒中、両上肢の脊髄症、頚部脊柱管狭窄症、先天性の C2-C3 融合、及び発作性障害があった。3 年 後 9 月 17 日、肩の X 線検査の結果、左上腕骨近位の骨折変形、急性骨折を伴わない骨減少症、軽度から中等度の両側肩鎖関節の変性関節疾患、及び両側肩峰下の筋腱付着部症（enthesophyte）は治癒していた。被験者には疼痛に対して hydromorphone、Tylenol、Naprosyn、及び diclofenac 1.16%ゲルが投与された。3 年 後 9 月 18 日、被験者は両上肢の疼痛悪化（術後の疼痛発作）から回復し、自宅退院した。

頚部脊柱管狭窄症の発現時の併用薬は、atorvastatin、clopidogrel bisulfate、lacosamide、Oxycocet、 phenytoin、pregabalin、及び ranitidine であった。

処置による疼痛の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、atorvastatin、docusate、lacosamide、phenytoin、pregabalin、ranitidine、及び *Senna alexandrina* であった。

頚部脊柱管狭窄症及び処置による疼痛による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 7 月 23 日（発現から 19 日目）、頚部脊柱管狭窄症は消失した。処置による疼痛は 3 年 後 9 月 18 日（発現から 8 日目）に消失した。頚部脊柱管狭窄症及び処置による疼痛はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 2 月 7 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1370 日目、本試験の治験薬投与開始 1285 日目）、虚血性脳卒中が発現した。虚血性脳卒中の重症度は中等度と判断された。

虚血性脳卒中の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1277 日間服用していた。

CIOMS# 2016004875：4 年 後 2 月 7 日、22 時 30 分、右側の脱力が認められ、被験者はベッドまで右足を引きずって歩いた。4 年 後 2 月 8 日、5 時 00 分に目覚めてトイレに行こうとしたところ、尿失禁に気づいた。被験者はベッドから出ることができず、視界がぼやけて見えた。同日、被験者は入院した。理学的検査では、軽度の右側顔面脱力が残っており、不明瞭発語が認められた。更なる管理のため、リハビリ病棟に移された。MRI スキャンの結果、軽度の虚血性脳卒中が確認された。4 年 後 2 月 8 日、頭部の CTA 及び CT 検査の結果、脳実質の外観には変化が認められず、左 M1 の狭窄に悪化（70%超の狭窄）が認められた。同日の臨床検査の結果、phenytoin 総濃度は 39μmol/L（基準範囲：40～80μmol/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間は 24.4 秒（基準範囲：27～37 秒）であった。4 年 後 2 月 9 日、脳 MRI スキャンの結果、明らかな出血性変化や重大な質量効果を伴わない脳深部の小さな脳卒中所見が左 MCA に認められた。被験者には治療薬として aspirin、Plavix、及び高用量の statin が投与された。4 年 後 2 月 10 日、被験者は退院した。血中コレステロール値は 3.82mmol/L（基準範囲：4.20～6.20mmol/L）であった。4 年 後 2 月 11 日、意識レベル低下のため、被験者は再入院となった。頭部の CTA の結果、放線冠（corona radiata）に伸展する左 capsulostriatal 領域に発達中の亜急性梗塞が認められ、左 MCA の高度狭窄は変化なし、新たな急性脳梗塞は認められなかった。同日の臨床検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間は 39.3 秒、プロトロンビン時間国際標準比（INR）は 1.2（基準範囲：0.9～1.1）、血中クレアチニンは 332μmol/L（基準範囲：35～100μmol/L）、好中球数は $10.8x10^9$/L（基準範囲：2.0～$9.0x10^9$/L）、白血球数は $12.0x10^9$/L（基準範囲：4.0～$11.0x10^9$/L）、及び血中尿素は 16.9mmol/L であった。4 年 後 2 月 12 日、被験者は退院して、脳卒中リハビリテーションセンターに移った。退院時処方は、acetylsalicylic acid 錠、clopidogrel 錠、pantoprazole EC 錠、pregabalin 錠、atorvastatin 錠、及び phenytoin カプセルであった。同日の臨床検査の結果、好中球数は $10.6x10^9$/L、白血球数は$12.0x10^9$/L、血中トリグリセリドは 6.27mmol/L（基準範囲：0.60～2.30mmol/L）であった。4 年 後 4 月 28 日、被験者に再度右側の脱力及び不明瞭発語が認められた。頭頚部の CTA の結果、陳旧性の左側線条体内包梗塞（left striatocapsular infarct）、高度の左 M1 狭窄、左内頚動脈の鞍上部にある中等度から高度の狭窄、頚部の左椎骨動脈にある中等度の狭窄は安定していることが明らかとなった。被験者には、臨床症状として、不全片麻痺、不全単麻痺、四肢不全麻痺、片側感覚障害、顔面下垂、運動失調、及び歩行変化が認められた。同日の臨床検査の結果、phenytoin 総濃度は81μmol/L、赤血球数は $3.8x10^{12}$/L（基準範囲：4～$5.60x10^{12}$/L）、GGT は 55μ/L（基準範囲：8～35μ/L）、血中乳酸脱水素酵素は 279μ/L（基準範囲：100～235μ/L）、及び血中カリウムは5.5mmol/L（基準範囲：3.3～5.1mmol/L）であった。

虚血性脳卒中の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、atorvastatin、docusate、lacosamide、phenytoin、pregabalin、ranitidine、及び *Senna alexandrina* であった。

虚血性脳卒中による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点では、虚血性脳卒中は軽快していた。虚血性脳卒中は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 10 日であった。

9.2.7.2.31 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016015945（2016 年 12 月 20 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	交通事故	自動車事故	[redacted] 20[redacted]/ 579 days	150mg/day/ 2 days	Mild/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、虫垂炎（19[redacted] 年 3 月）、虫垂切除（19[redacted] 年 3 月）、白内障（右眼）（20[redacted] 年 4 月）、白内障手術（右眼）（20[redacted] 年 4 月）、難聴（20[redacted] 年 3 月～）、手骨折（20[redacted] 年 6 月）、左手骨折の外科的矯正（20[redacted] 年 6 月）、失神（20[redacted] 年 6 月～）、第一度房室ブロック（20[redacted] 年 8 月～）、徐脈（20[redacted] 年 8 月～）、白内障（左眼）（20[redacted] 年 12 月～）、及び薬物過敏症（penicillin）（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].19 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 10 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 5 月 8 日であった。

20[redacted] 年 5 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 9 月 11 日（N01358 試験の治験薬投与開始 579 日目、本試験の治験薬投与開始 492 日目）、被験者は交通事故に遭い、重症度は軽度と判断された。

交通事故の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 46 日間服用していた。

CIOMS# 2016015945：翌 年 9 月 11 日、被験者は自動車事故に遭い入院した。追加情報は入手できなかった。

交通事故発現時の併用薬は、amlodipine besilate、calcium、levothyroxine、sodium、multivitamins、oxcarbazepine、valproate semisodium、及び vitamin D であった。

交通事故のため治験薬の投与は中止された。翌 年 9 月 12 日（発現から 2 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分及び交通事故のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 11 月23 日、最終来院日は 翌々 年 1 月 4 日であった。

9.2.7.2.32 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014012566（2019 年 7 月 24 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	攻撃性	攻撃性	[redacted] 20[redacted]/ 215 days	20mg/day/ 15 days	Severe/ Related	Resolved/ N/A
SAE	頭部損傷	頭部損傷	[redacted] 20[redacted]/ 215 days	20mg/day/ 20 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1, CIOMS# 2014012566

被験者は、年齢 2[redacted] 歳のドミニカ人男性であった。病歴は、頭蓋脳損傷（20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年 5 月～20[redacted] 年 5 月）、ECG 異常（20[redacted] 年 9 月～）、扁桃炎（年月日不明）、扁桃摘出（年月日不明）、及び喘息（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 5 月 8 日であった。

20[redacted] 年 5 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 215 日目、本試験の治験薬投与開始 131 日目）、攻撃性及び頭部損傷が発現し、いずれも重症度は高度と判断された。

攻撃性及び頭部損傷の発現時、被験者は本試験で BRV 20mg/日を 4 日間服用していた（CIOMS# 2014012566）。

攻撃性及び頭部損傷の発現日（20[redacted] 年 9 月 15 日）に、非重篤な AE として背部痛（腰痛）及び呼吸困難も発現した。

20[redacted] 年 10 月 4 日、攻撃性及び頭部損傷は消失し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2014012566：20[redacted] 年 9 月 15 日、被験者は、他の人に攻撃的な態度をとっており、兄弟と口喧嘩になり、頭部外傷を負った。攻撃性の増大により、被験者は精神科病棟に入院した。過去に攻撃的行動は認められなかった。CT 画像の結果は正常であった。脳波検査で両側頭の徐波が確認されたが、発作によるてんかん性放電の波形は認められなかった。ECG 検査で左室肥大が認められ、心エコー検査が実施されたが、特筆すべき所見はなかった。20[redacted] 年 9 月 18 日、精神科病棟で発作が発現した。治療薬として Ativan が投与された。攻撃性に対して Precedex が点滴静注された。発作に続発する代謝性アシドーシスが発現した。輸液蘇生によりアシドーシスは改善した。20[redacted] 年 9 月 28 日、被験者は退院した。

攻撃性及び頭部損傷の発現時の併用薬は、lamotrigine 及び phenytoin であった。20[redacted] 年に lacosamide が追加された。

攻撃性及び頭部損傷による治験薬の処置は該当なしと報告された。20[redacted] 年 9 月 29 日（発現から 15 日目）、攻撃性は消失した。20[redacted] 年 10 月 4 日（発現から 20 日目）、頭部損傷は消失した。攻撃性は治験薬と関連あり、頭部損傷は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、治験実施計画書からの逸脱により本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 9 月 18 日、最終来院日は 20[redacted] 年 10 月 6 日であった。

9.2.7.2.33　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016006005（2019 年 7 月 24 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	肺炎	市中肺炎	[redacted] 20[redacted]/ 882 days	200mg/day/ 30 days	Severe/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は、歩行障害（19[redacted] 年 8 月～）、ロンベルグ徴候陽性（19[redacted] 年 8 月～）、好中球減少症（19[redacted] 年 11 月～）、及び片頭痛（20[redacted] 年 4 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 9 月 4 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 11 月 27 日であった。

20[redacted] 年 11 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年 後 2 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 882 日目、本試験の治験薬投与開始 798 日目）、肺炎が発現し、重症度は高度と判断された。

肺炎の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 622 日間服用していた。

CIOMS# 2016006005：3 年 後 2 月 2 日、嘔吐、咳嗽、及び発熱（肺炎の症状）が発現した。胸部 X 線検査で右中葉のコンソリデーションが確認された。3 年 後 2 月 6 日、被験者は病院を受診した。被験者は生理食塩液の IV 投与を受け、退院した。3 年 後 2 月 7 日、全血球数測定の結果、白血球増加［12,000（単位は未報告）］が確認された。3 年 後 2 月 12 日、被験者はセカンドオピニオンを求めた。全血球数測定及び胸部 X 線検査の結果から市中肺炎が示唆され、被験者は再入院した。3 年 後 2 月 12 日、肺炎に対して amoxicillin 及び clavulanate IV 配合剤が投与された。3年後2月 14 日、肺炎に対する治療薬が cefalexin、azithromycin 及び ceftriaxone に変更された。3 年 後 2 月 21 日、被験者は退院し、退院時の処方薬は acetylcysteine 及び levofloxacin であった。

肺炎発現時の併用薬は、carbamazepine、clobazam、及び lamotrigine であった。

肺炎のため治験薬の投与は中断された。3 年 後 2 月 12 日に治験薬の投与は中断され、3 年 後 2 月 14 日に再開された。3 年 後 3 月 2 日（発現から 30 日目）、肺炎は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 6 月 13 日であった。

9.2.7.2.34　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：075649（2019 年 7 月 24 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	胆石症	慢性胆石症	[redacted] 20[redacted]/ 318 days	0mg/day/ 7 days	Severe/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳のアメリカ先住民／アラスカ先住民の男性であった。病歴は、扁桃核剔除術（19[redacted] 年）、裂傷（19[redacted] 年）、左足の手術痕（19[redacted] 年）、左側頭葉切除（19[redacted] 年）、手骨折（20[redacted] 年）、及び顔面損傷（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 8 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 4 月 30 日であった。

20[redacted] 年 4 月 30 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 318 日目、本試験の治験薬投与開始 236 日目）、胆石症が発現し、重症度は高度と判断された。

胆石症の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 5 月 1 日～12 月 20 日、被験者は BRV 150mg/日を服用した。

CIOMS# 075649：20[redacted] 年 12 月 21 日午前 8 時半頃、上腹部の腹痛が発現した。痛みが増し、被験者は 2 時間後に発熱した。発作の増加も認められた。被験者は日常活動ができなくなり、ER を受診した。同日、経過観察のため入院した。痛みのため経鼻胃管が挿入された。胆汁ドレナージが行われた。腹痛及び胃炎に対して butylscopolamine 及び ketorolac、発熱及び胃炎に対して metamizole、腹痛に対して ranitidine、胃炎に対して omeprazole、てんかんに対して phenytoin が投与された。同日（20[redacted] 年 12 月 21 日）、治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 12 月 22 日、腹部症状は改善したが、発作が増加し、入院の継続が必要となった。20[redacted] 年 12 月 26 日、治験薬の投与を再開した。carbamazepine 及び clonazepam が投与された。同日、発作回数が減少した。20[redacted] 年 12 月 27 日、薬剤の IV 投与が中断され、超音波検査で慢性胆石症が確認された。退院に関する追加情報は入手できなかった。

胆石症発現時の併用薬は、carbamazepine、clonazepam、metoclopramide、及び omeprazole であった。胆石症の発現日に phenytoin が追加された。

胆石症のため治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 12 月 27 日（発現から 7 日目）、胆石症は消失し、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。BRV の最終投与は 5 年 後 4 月 13 日、最終来院日は 5 年 後 5 月 15 日であった。

9.2.7.2.35 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：063241（2019 年 7 月 24 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	腸チフス熱	腸チフス熱	[redacted] 20[redacted]/ 175 days	150mg/day/ 13 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳のヒスパニック又はラテン系の男性であった。病歴は、脳軟化（19[redacted] 年 11 月～）、不全片麻痺（19[redacted] 年 11 月～）、消化管感染（20[redacted] 年 9 月）、及び弯足（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].10 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 1 月 31 日であった。

20[redacted] 年 2 月 1 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

評価期間中の 20[redacted] 年 4 月 29 日（N01358 試験の治験薬投与開始 175 日目、本試験の治験薬投与開始 89 日目）、腸チフス熱が発現し、重症度は高度と判断された。

腸チフス熱の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 88 日間服用していた。

CIOMS# 063241：20[redacted] 年 4 月 29 日、傾眠状態、発熱、及び全身脱力が発現した。当初、被験者の状態は咽頭扁桃炎と診断され、治療薬として procaine penicillin 及び metamizole が投与された。症状が持続し、血液検査（発熱時の血清学的検査）の結果、腸チフス熱陽性であった。20[redacted] 年 5 月 5 日、被験者は入院した。治療薬として、ceftriaxone、ketorolac、lysine acetylsalicylate 及び metoclopramide が投与された。20[redacted] 年 5 月 6 日、被験者は退院した。

腸チフス熱発現時の併用薬は、clonazepam 及び valproic acid であった。

腸チフス熱による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 5 月 11 日（発現から 13 日目）、腸チフス熱は消失し、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。BRV の最終投与は 5 年 後 6 月 13 日、最終来院日は 5 年 後 6 月 27 日であった。

9.2.7.2.36　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：120013（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted] 465 days	200mg/day/ Ongoing	Severe/ Not related	Resolving/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、1[redacted].0 歳のその他（アメリカ先住民及び白人）女性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].2 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 10 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 1 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 465 日目、本試験の治験薬投与開始 381 日目）、被験者は自殺企図を発現した。自殺企図の重症度は高度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 324 日間服用していた。

CIOMS# 120013：翌 年 1 月 25 日、被験者は母親の浴室から錠剤（約 10～12 錠）を盗み（被験者に　認識はなかった）、服用した。当時、被験者は非常に悲しい気分で、自身の人生に終止符を打つために実行した。服用後、中等度の腹痛及び頭痛が約 5 時間発現していた。この行動は積極的な自殺念慮であった。C-SSRS 評価は、Visit 1 から最終来院の Visit 8（翌 年 4 月 11 日）まですべて陰性であった。

自殺企図の発現時の併用薬は、lamotrigine であった。

自殺企図によって治験薬投与は中止された。自殺企図は、本報告時点で軽快していた。自殺企図は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺企図のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌年（月日不明）、最終来院日は 翌 年 5 月 15 日であった。

9.2.7.2.37　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015024374（2019 年 7 月 24 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	頸椎部脊髄損傷	外傷後頚髄病変	[redacted] 20[redacted]/ 1417 days	200mg/day/ Ongoing	Severe/ Not related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1, CIOMS# 2015024374

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアメリカ先住民又はアラスカ先住民の男性であった。病歴は好酸球増加症（20[redacted] 年 6 月～20[redacted] 年 8 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 17 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 11 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 11 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

4 年 後 7 月 3 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1417 日目、本試験の治験薬投与開始 1333 日目）、被験者は頸椎部脊髄損傷を発現し、重症度は高度と判断された。

頸椎部脊髄損傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 651 日間服用していた。

CIOMS# 2015024374：4 年 後 7 月 3 日、被験者は高さ 1 メートルの階段から転落し、約 1～2 分間意識を失った。意識が戻った際には、四肢の脱力を認めた。被験者は、外傷後頚髄病変と診断され入院した。同日、被験者は鎮痛剤を投与され、退院した。4 年 後 7 月 23 日、被験者は四肢麻痺を発現し、筋力は右上肢 2/5、左上肢 1/5 及び両下肢 3/5 であった。

上肢の筋伸展反射は正常、膝蓋腱及びアキレス腱反射は亢進していた。足底反応は両側とも伸展性であった。外受容モダリティでの感度は認められなかった。同日（4 年 後 7 月 23 日）、頸椎の MRI 検査で C3-C4 レベルの頸椎圧迫を認めた。圧迫の原因として、前方の椎間板ヘルニア及び後方の骨棘が考えられた。被験者には治療薬として、cefalexin、diclofenac、methylprednisolone 及び paracetamol が投与された。

頸椎部脊髄損傷発現時の併用薬は、carbamazepine、diclofenac 及び paracetamol であった。

頸椎部脊髄損傷による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点では、頸椎部脊髄損傷は未回復であった。頸椎部脊髄損傷は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 6 年 後 4 月 27 日であった。

9.2.7.2.38　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014002836（2019 年 7 月 24 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 重積状態	てんかん 重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 810 days	150mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアメリカ先住民又はアラスカ先住民の男性であった。病歴は、血管浮腫（20[redacted] 年 9 月）、薬物過敏症（carbamazepine）（20[redacted] 年 9 月）及びインフルエンザ（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 29 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は本試験へ組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 6 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 810 日目、本試験の治験薬投与開始 726 日目）、被験者はてんかん重積状態を発現し、重症度は高度と判断された。

てんかん重積状態の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 453 日間服用していた。

CIOMS# 2014002836：翌々年 6 月 16 日、被験者はてんかん重積状態（生命を脅かす）を発現し、ER に入院した。覚醒状態が回復しないまま発作は繰り返し発現した。被験者の母親の報告によると、最終的に救急外来でコントロールされるまでに 20 回もの発作が発現した。被験者の血清中バルプロ酸濃度は、63.93μg/mL（正常範囲：50～100μg/mL）であった。てんかん発作のコントロールのために、phenytoin 及び diazepam が投与され、発作は治まった。被験者は、右半身にトッド麻痺を発現した。初回のてんかん発作発現時に転倒し、頭部及び顔面軟部組織損傷の頭蓋外傷を負った。MRI 検査の結果、頭部外傷による大脳への影響は否定された。翌々年 6 月 16 日（22:00 頃）、被験者は最後のてんかん発作を発現し入院していたが、翌々年 6 月 19 日に退院した。外来診察時、てんかん重積状態発現前の健康状態に戻っていることが確認された。

てんかん重積状態発現時の併用薬は、valproic acid、lamotrigine、paracetamol 及び fluoxetine であった。てんかん重積状態発現時には、levofloxacin が追加投与された。

てんかん重積状態よる治験薬投与の変更はなかった。翌々年 6 月 16 日（発現日）のうちに、てんかん重積状態は消失した。てんかん重積状態は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年後 4 月 26 日であった。

9.2.7.2.39　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：105362（2019 年 7 月 24 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	虫垂炎	虫垂炎	[redacted] 20[redacted]/ 530 days	200mg/day/ 10 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアメリカ先住民又はアラスカ先住民の男性であった。病歴は、発作後頭痛（19[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 6 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 12 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 12 日、被験者は本試験へ組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 12 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 530 日目、本試験の治験薬投与開始 446 日目）、被験者は虫垂炎を発現し、重症度は高度と判断された。

虫垂炎の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 172 日間服用していた。

CIOMS# 105362：翌 年 12 月 1 日、被験者は腹痛を発現し、その後 48 時間にわたり痛みは増していった。翌 年 12 月 3 日、被験者は ER へ入院した。累積血球数検査、尿検査、腹部X線検査が実施された。被験者は急性虫垂炎と診断され、虫垂切除術が実施された。虫垂炎の治療薬として、ceftriaxone、Ringer-lactate、metamizole、ketorolac 及び metronidazole が投与された。同日（翌 年 12 月 3 日）、被験者は ER から一般病棟へ移された。翌 年 12 月 7 日、被験者は退院した。

虫垂炎発現時の併用薬は、carbamazepine、fluoxetine、paracetamol、risperidone 及び valproic acid であった。

虫垂炎よる治験薬投与の変更はなかった。翌 年 12 月 10 日（発現から 10 日目）、虫垂炎は消失した。虫垂炎は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 4 月 29 日であった。

9.2.7.2.40　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015011923（2019 年 7 月 24 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	胆石症	胆石症	[redacted] 20[redacted]/ 518 days	200mg/day/ 122 days	Moderate/ Not related	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

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアメリカ先住民又はアラスカ先住民の男性であった。病歴は、うつ病（20[redacted] 年 6 月～）及び高血糖（20[redacted] 年 4 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 23 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 16 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 10 月 16 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 12 月 22 日（N01358 試験の治験薬投与開始 518 日目、本試験の治験薬投与開始 433 日目）、被験者は胆石症を発現し、重症度は中等度と判断された。

胆石症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 397 日間服用していた。

CIOMS# 2015011923：被験者は、胆石症の危険因子を有していなかった。翌 年 12 月 22 日、被験者は胆石症を発現した。胆石症に対する治療薬として、ketorolac が投与された。同日、胆石症のため omeprazole が 20mg/日から 40mg/日へ増量された。翌 年 12 月 27 日、肝・胆道超音波検査にて胆石症が認められた。翌々 年 3 月 20 日、被験者は待期的腹腔鏡下胆嚢摘出術のため、26 時間入院した。手術は合併症を発現することなく完了した。胆嚢切除に対して、ceftriaxone、diclofenac 及び cefalexin が投与された。翌々 年 3 月 21 日、被験者は退院した。翌々 年 4 月 9 日、手術に関連した問題は認められなかった。

胆石症の発現時の併用薬は、lorazepam、omeprazole、oxcarbazepine、paracetamol 及び paroxetine であった。

胆石症による治験薬投与の変更はなかった。翌々 年 4 月 22 日（発現から 122 日目）、胆石症は消失した。胆石症は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 4 月 28 日であった。

9.2.7.2.41 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：072596（2019 年 7 月 24 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 重積状態	てんかん 重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 508 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のメスティーゾの男性であった。病歴は顔面損傷（19[redacted] 年）、片頭痛（19[redacted] 年～）及び鼻中隔形成（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 14 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 10 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 12 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 508 日目、本試験の治験薬投与開始 426 日目）、被験者はてんかん重積状態を発現し、重症度は高度と判断された。

てんかん重積状態の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 369 日間服用していた。

てんかん重積状態の発現日と同日（翌 年 12 月 2 日）、非重篤な AE として頭痛が発現した。頭痛に対する治療薬として、paracetamol が投与された。翌 年 12 月 5 日、頭痛は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 072596：翌 年 12 月 2 日、被験者は最長 10 分間継続する複雑部分発作を 30 回発現した。本事象は発現日に治療を要せずに消失したが、翌朝再発した。翌 年 12 月 4 日、脳波検査で頻回な棘波、多棘波及び鋭波（一部は焦点性又は全般性）を認めた。被験者が治験責任医師の診察を受けた際、更に頻回な発作が認められた。治験責任医師は被験者へ入院をすすめたが、被験者はこれを拒否した。被験者には治療薬の処方変更が指示され、電話を用いた治験責任医師による観察が計画された。治験責任医師によると、被験者はてんかん重積状態の発現 2 日前まで発作は認められず、過去にもてんかん重積状態の発現は認められなかった。新たな発作は認められなかった。てんかん重積状態の治療薬として、phenytoin 及び primidone が投与された。
てんかん重積状態の発現時の併用薬は、carbamazepine、topiramate 及び valproic acid であった。その他の併用薬は、paracetamol であった。

てんかん重積状態よる治験薬投与の変更はなかった。翌 年 12 月 5 日（発現から 4 日目）、てんかん重積状態は消失した。てんかん重積状態は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。BRV の最終投与は 5 年 後 11 月 16 日、最終来院日は 5 年 後 11 月 22 日であった。

9.2.7.2.42　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：078793（2016 年 12 月 20 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	発作パターンの変化	[redacted] 20[redacted]/ 296 days	200mg/day/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	小脳症候群	小脳症候群	[redacted] 20[redacted]/ 311 days	200mg/day/ 9 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のメスティーゾ（ヒスパニック系）の女性であった。病歴は帝王切開（20[redacted] 年 6 月）、卵管摘除（20[redacted] 年 6 月）及び卵管摘除（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].09 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 10 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 28 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 28 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 31 日（N01358 試験の治験薬投与開始 296 日目、本試験の治験薬投与開始 218 日目）、被験者は発作パターンの変化を発現し、重症度は高度と判断された。

発作パターンの変化の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 133 日間服用していた。

CIOMS# 078793：20[redacted] 年 10 月 31 日、被験者は 1 回目の全般性強直性発作（I-D）を 8 回発現し、翌日更に 3 回の発作を発現した。発作の持続時間は約 60～90 秒、発作後の経過時間は 15～20 分であった。咬舌及び失禁は認められなかった。20[redacted] 年 11 月 1 日、持続性の制御不能の全般性強直性発作のため、被験者は入院した。治療薬として Phenytoin が追加投与された。同日、被験者の血液生化学的検査の結果は正常であった。入院初日、数回の複雑部分発作（18）を発現したが、全般性発作は認められなかった。その後 3 日間、複雑部分発作の発現頻度は減少し、発作は認められなくなった。20[redacted] 年 11 月 2 日、尿検査及び ECG 検査の結果は正常であった。20[redacted] 年 11 月（日付不明）、被験者は治験薬、magnesium valproate 及び phenytoin を処方され退院した。

20[redacted] 年 11 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 311 日目、本試験の治験薬投与開始 233 日目）、被験者は小脳症候群を発現し、重症度は高度と判断された。

小脳症候群の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 148 日間服用していた。

CIOMS# 078793：20[redacted] 年 11 月 19 日、4 日前から発現した歩行困難、平衡感覚、言語障害を伴う高度の悪心及び嘔吐のため再度入院した。同日実施した頭部 CT 検査の結果は正常であった。小脳症候群の治療のために paracetamol が投与され、胃の保護のために ranitidine が処方された。20[redacted] 年 11 月 20 日、被験者の血中フェニトイン濃度が正常範囲を超え、フェニトインによる二次性小脳症候群（回転性めまい症候群）と診断された。同日実施された、血液学的検査、血液生化学的検査及

び ECG 検査の結果は正常であった。被験者のフェニトインの投与量を漸減し、IV 輸液及び ondansetron を投与した。被験者の症状は徐々に改善し、20[redacted] 年 11 月 23 日、退院した。小脳症候群は、フェニトイン投与に続発したものであると判断された。

発作パターンの変化及び小脳症候群発現時の併用薬は、valproic acid であった。

発作パターンの変化及び小脳症候群による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 2 日（発現から 3 日目）発作パターンの変化は消失した。20[redacted] 年 11 月 23 日（発現から 9 日目）、小脳症候群は消失した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意撤回により本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 12 月 11 日であった。

9.2.7.2.43 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2014014152（2019 年 7 月 24 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	関節脱臼	左肩脱臼	[redacted] 20[redacted]/ 1071 days	200mg/day/ 2days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted] 歳のその他（メキシコ人）男性であった。病歴は、関節脱臼（20[redacted] 年 5 月～）、universal arresting device（20[redacted] 年 5 月）、関節脱臼（20[redacted] 年 11 月～）、universal arresting device（20[redacted] 年 11 月）、関節脱臼（20[redacted] 年 4 月～）及び universal arresting device（20[redacted] 年 4 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、1[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 12 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 1 月 13 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 2 月 11 日、非重篤な AE として関節脱臼（左肩脱臼）（1 回目）が発現した。被験者には治療薬として ibuprofen が投与された。本事象は発現日と同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 11 月 27 日、非重篤な AE として関節脱臼（肩脱臼）（2 回目）が発現した。本事象は発現日と同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 6 月 25 日、非重篤な AE として関節脱臼（左肩脱臼）（3 回目）が発現した。本事象は発現日と同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年4月3日、非重篤なAEとして筋骨格痛（左肩疼痛）が発現した。被験者には治療薬としてketoprofenが投与された。翌々年4月7日、筋骨格痛は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年9月24日（N01358試験の治験薬投与開始1071日目、本試験の治験薬投与開始986日目）、被験者は関節脱臼（左肩脱臼）（4回目）を発現し、重症度は軽度と判断された。

関節脱臼（4回目）の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を373日間服用していた。

CIOMS# 2014014152：20[redacted]年2月11日、被験者は左肩脱臼を発現した。翌々年4月3日、被験者は左肩痛を発現し、肩及び腕の動きに制限が生じていた。肩のX線検査では、左肩関節部分の変化が認められた。翌々年9月24日、被験者は入院し、関節鏡検査が実施されたが合併症は認められなかった。感染予防のためにcephalexinが投与され、疼痛予防のためにtramadol/paracetamol及びketorolac、消化器系疾患予防のためにranitidineが投与された。治療薬として、ondansetronが投与された。翌々年9月25日、被験者は退院した。

関節脱臼（4回目）発現時の併用薬は、carbamazepine及びvalproic acidであった。

関節脱臼（4回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌々年9月25日（発現から2日目）に関節脱臼は消失した。関節脱臼は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。BRVの最終投与及び最終来院日は5年後4月26日であった。

9.2.7.2.44 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：065680（2017年5月11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	発作回数増加	[redacted] 20[redacted]/ 368 days	N/A/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A
SAE	発熱	発熱	[redacted] 20[redacted]/ 368 days	N/A/ 16 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A
SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 368 days	N/A/ 17 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢3[redacted].0歳のヒスパニック系又はラテン系の男性であった。本被験者に病歴はなかった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].3歳であった。

被験者はN01358試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted]年9月8日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年11月30日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358試験を完了した。

20[redacted]年12月1日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 9 月 9 日（N01358 試験の治験薬投与開始 368 日目、本試験の治験薬投与開始 284 日目）、被験者は痙攣（発作回数増加）、発熱及びてんかん重積状態を発現し、これらの事象の重症度は高度と判断された。

発作回数増加、発熱及びてんかん重積状態の発現時、被験者は 10 日間治験薬を服用していなかった。

CIOMS# 065680：翌 年 9 月 9 日、被験者は発作回数増加、発熱及びてんかん重積状態を発現し入院した。感染巣の特定及び発作の抑制のため、被験者は挿管して集中治療室へ移送された。上気道感染に対して詳細不明の抗生剤が投与され、経過は良好であった。翌 年 9 月 22 日、被験者は集中治療室を退院し、AED の治療は levetiracetam 及び magnesium valproate に変更された。てんかん重積状態の治療として、propofol 及び midazolam が投与された。翌 年 9 月 25 日、被験者は退院した。報告書によると、てんかん重積状態の種類は二次性全般化を伴う部分てんかんであり、病因として下気道感染が考えられた。

発作回数増加、発熱及びてんかん重積状態発現時の併用薬は、carbamazepine 及び phenytoin であった。

発作回数増加、発熱及びてんかん重積状態による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌 年 9 月 11 日（発現から 3 日目）に発作回数増加は消失した。翌 年 9 月 24 日（発現から 16 日目）に発熱は消失した。翌 年 9 月 25 日（発現から 17 日目）にてんかん重積状態は消失した。発作回数増加、発熱及びてんかん重積状態はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は治験実施計画書からの逸脱により本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 8 月 30 日、最終来院日は 翌 年 11 月 19 日であった。

9.2.7.2.45　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014015833（2019 年 7 月 24 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	挫傷	右手四指の挫傷	[redacted] 20[redacted] / 621 days	200mg/day/ 184 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	腱固定	右手四指の腱固定	[redacted] 20[redacted] / 749 days	200mg/day/ 56 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、自殺念慮（19[redacted] 年～20[redacted] 年 4 月）、乏突起神経膠腫の神経学的切除（19[redacted] 年 4 月）、乏突起神経膠腫の 2 回目の腫瘍切除（19[redacted] 年 3 月）、関節損傷（19[redacted] 年）、bribe accident の外傷に対する膝手術（左足）（19[redacted] 年）、裂傷（左手の裂傷）（20[redacted] 年）、裂傷後の左手の甲の縫合（20[redacted] 年）、顎の骨折（20[redacted] 年 12 月）、骨折後

の上顎手術（20[redacted] 年 12 月）、裂傷（左手人さし指の裂傷）（20[redacted] 年）、（仕事での裂傷による）左手人さし指の縫合（20[redacted] 年）、及び薬疹（oxcarbazepine による発疹）（20[redacted] 年 2 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 9 月 27 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 12 月 20 日であった。

20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌々年 6 月 9 日（N01358 試験の治験薬投与開始 621 日目、本試験の治験薬投与開始 537 日目）、挫傷が発現し、重症度は中等度と判断された。

挫傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 373 日間服用していた。

翌々年 10 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 749 日目、本試験の治験薬投与開始 665 日目）、腱固定が発現し、重症度は中等度と判断された。

腱固定の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 501 日間服用していた。

腱固定の発現日（翌々年 10 月 15 日）に、非重篤な AE として頭痛が発現した。治療薬として paracetamol が投与された。翌々年 10 月 16 日、頭痛は消失した。頭痛は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2014015833：翌々年 6 月 9 日、右手四指の挫傷が発現し、被験者は入院した。その後（年月日不明）、被験者は退院した。翌々年 10 月 15 日、被験者は入院し、右手四指の腱固定が行われた。治療薬として enoxaparin、paracetamol、bupivacaine、cefuroxime、diclofenac、lidocaine、ondansetron、pethidine、piritramide、及び propofol が投与された。翌々年 10 月 16 日、被験者は退院した。

挫傷及び腱固定の発現時の併用薬は、lacosamide、pantoprazole、及び pregabalin であった。

挫傷及び腱固定による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 12 月 9 日（発現から 184 日目）、挫傷は消失した。翌々年 12 月 9 日（発現から 56 日目）、腱固定は消失した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 4 年後 2 月 18 日、最終来院日は 4 年後 3 月 4 日であった。

9.2.7.2.46 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：100413（2017 年 5 月 11 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	四肢損傷	転落による損傷（左腕）	[redacted] 20[redacted]/ 228 days	0mg/day/ 19 days	Severe/ Not related	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
DISC	注意力障害	集中力欠如の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 232 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Withdrawn
DISC	攻撃性	攻撃性	[redacted] 20[redacted]/ 232 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、扁桃摘出（19[redacted] 年）、足関節部骨折（右足）（20[redacted] 年）、腓骨骨折（右足）（20[redacted] 年）、右足関節部骨折（20[redacted] 年）、右腓骨骨折（20[redacted] 年）、及びうつ病（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 4 月 10 日であった。

20[redacted] 年 4 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 31 日（N01358 試験の治験薬投与開始 228 日目、本試験の治験薬投与開始 143 日目）、四肢損傷［転落による損傷（左腕）］が発現し、重症度は高度と判断された。

四肢損傷の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 7 月 3 日～8 月 7 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。20[redacted] 年 9 月 1 日、BRV 200mg/日の投与を再開した。

CIOMS# 100413：20[redacted] 年 8 月 31 日、被験者は大発作痙攣により転倒し、左腕を負傷した（内側、肘付近、約 10～12cm の創傷、骨折はなし）。被験者は外傷外科に搬送され、治療及び診断のために 2.5 週間入院した。20[redacted] 年 9 月 18 日、四肢損傷は消失した。その後、左腕に運動系及び感覚系の障害は認められず、長期的なその他の障害も認められなかった。

20[redacted] 年 9 月 4 日（N01358 試験の治験薬投与開始 232 日目、本試験の治験薬投与開始 147 日目）、注意力障害及び攻撃性が発現し、重症度は中等度と判断された。

注意力障害及び攻撃性の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 4 日間服用していた。

四肢損傷、注意力障害、及び攻撃性の発現時の併用薬は、carbamazepine、escitalopram oxalate、及び lacosamide であった。

四肢損傷による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 18 日（発現から 19 日目）、四肢損傷は消失した。四肢損傷は治験薬と関連なしと判断された。

注意力障害及び攻撃性のため治験薬の投与は中止された。本報告時点で注意力障害及び攻撃性は未回復であった。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。

被験者は、注意力障害及び攻撃性のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 10 月 7 日、最終来院日は 20[redacted] 年 10 月 8 日であった。

9.2.7.2.47　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2014011196（2019 年 7 月 24 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	発作頻度増加	[redacted] 20[redacted]/ 893 days	200mg/day/ 2 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、片頭痛（20[redacted] 年 2 月～）、無月経（20[redacted] 年 11 月～）及び高プロラクチン血症（20[redacted] 年 11 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 22 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 6 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 18 日、非重篤な AE として発作頻度増加（Vimpat の減量に伴う）及び発作強度増加（Vimpat の減量に伴う）が発現した。翌々年 8 月 31 日、発作頻度増加（Vimpat の減量に伴う）は消失した。本報告時点では、発作強度増加（Vimpat の減量に伴う）は未回復であった。これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年 9 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 893 日目、本試験の治験薬投与開始 802 日目）、被験者は発作頻度増加を発現した。重症度は軽度と判断された。

発作頻度増加の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 195 日間服用していた。

CIOMS# 2014011196：翌々年 9 月 1 日、被験者は発作頻度増加を発現し、VNS 装置植込術を受けるために入院した。手術は成功した。翌々年 9 月 6 日、被験者は安定した状態で退院した。翌々年 9 月 12 日の安全性追跡来院の後に VNS 装置を作動させる予定であった。

発作頻度増加発現時の併用薬は、domperidone、lacosamide、paracetamol 及び vigabatrin であった。

発作頻度増加による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 9 月 2 日、発現から 2 日目に発作頻度増加は消失した。発作頻度増加は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 9 月 2 日であった。

9.2.7.2.48　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：087245、110653（2019 年 7 月 24 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	妊娠	妊娠	[redacted] 20[redacted]/ 542 days	200mg/day/ 189 days	Mild/ Not related	Resolved/ Withdrawn
SAE	起始流産	起始流産	[redacted] 20[redacted]/ 570 days	20mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は後頭部脳室嚢胞の手術（19[redacted] 年）、後頭部脳室嚢胞の再手術（19[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 30 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 22 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 5 月 24 日（N01358 試験の治験薬投与開始 542 日目、本試験の治験薬投与開始 458 日目）、被験者は評価期間中に妊娠を発現した。妊娠の重症度は軽度と判断され、治療のために folic acid を投与された。

妊娠の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 429 日間服用していた。

翌 年 6 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 570 日目、本試験の治験薬投与開始 486 日目）、被験者は評価期間中に起始流産を発現した。起始流産の重症度は中等度と判断され、治療のために Ascorutin 及び progesterone を投与された。

起始流産の発現時、被験者は本試験で BRV 20mg/日を 3 日間服用していた。

CIOMS# 087245 及び 110653：被験者は妊娠し、最終月経日は 翌 年 4 月 13 日であった。出産予定日は、翌 々 年 2 月（日付不明）であった。翌 年 6 月 21 日、被験者は膣出血を訴え、入院した。同日、実施した超音波検査では、胎児の生存及び異常がないことが確認された。被験者は妊娠11 週 3 日であった。経膣超音波検査でも、胎児の生存及び異常がないことが確認された。入院期間中、膣出血は止まっていた。翌 年 9 月 9 日、超音波検査では先天性発達障害の所見は認められなかった。翌 年 11 月 26 日、被験者は早期破水のために再入院した。被験者は抗生剤及びbetamethasone を投与された。翌 年 11 月 28 日、被験者は妊娠 33.5 週で健康男児を出産した。男児の体重は 2.64kg、体長 46cm、アプガー指数は 1 分後：9 点、5 分後：10 点であった。被験者は入院期間中、てんかん性欠神発作を 2 回発現した。新生児は母乳栄養ではなく、ミルク保育栄養であ った。診察の結果、異常は認められなかった。腎臓の超音波検査では、軽度の低張性の空洞が認められた。翌 年 12 月 11 日、母子共に退院した。妊娠経過：下腹部疼痛が発現した際に magnesium sulphate が投与された。

妊娠及び起始流産発現時の併用薬は、carbamazepine であった。起始流産発現時のその他の併用薬は folic acid であった。

妊娠により治験薬投与は中止された。翌 年 11 月 28 日、発現から 189 日目に妊娠は消失した。妊娠は治験薬と関連なしと判断された。

起始流産による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 6 月 23 日、発現から 3 日目に起始流産は消失した。起始流産は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、妊娠のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 6 月 25 日、最終来院日は翌年 7 月 16 日であった。

9.2.7.2.49 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：073580（2016 年 12 月 20 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	群発発作	群発発作	[redacted] 20[redacted] / 353 days	150mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose increased

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は片頭痛（19[redacted] 年～）、挫傷（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].92 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 6 日（N01358 試験の治験薬投与開始 353 日目、本試験の治験薬投与開始 269 日目）、被験者は群発発作を発現した。群発発作の重症度は中等度と診断された。

群発発作の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 268 日間服用していた。

CIOMS# 073580：20[redacted] 年 12 月 6 日、被験者は群発発作を発現した。被験者は運動発作の二次性全般化発作を群発したため、経過観察のため入院した。約 7 回の群発発作が認められた。被験者には治療薬として diazepam、plasmalyte 及び magnesium sulfurium が投与された。その後、入院治療は継続されたが、発作は認められなかった。血球数、生化学検査及び ECG 検査の結果は正常であり、入院期間の延長及び休薬も要しなかった。20[redacted] 年 12 月 8 日、被験者は退院した。被験者は過去にも群発発作を発現していることが報告された。被験者は二次性全般化発作を伴う部分てんかん

発作を複数回発現したが、それ以上の悪化はなく、群発発作とは判断されなかった。群発発作の誘因因子の存在については不明であった。

群発発作の発現時の併用薬は、Certostat、lacosamide 及び zonisamide であった。

群発発作により治験薬の用量が増量された。20[redacted] 年 12 月 8 日、発現から 3 日目に群発発作は消失した。群発発作と治験薬の関連はなしと判断された。20[redacted] 年 12 月 11 日、治験薬は BRV 150mg/日から 175mg/日へ増量された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌々 年 10 月 15 日、最終来院日は 翌々 年 10 月 30 日であった。

9.2.7.2.50 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2014012947（複視、背部痛）（2016 年 12 月 20 日付）、2015029084（脊椎圧迫骨折）（2016 年 12 月 20 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	複視	複視	[redacted] 20[redacted]/ 1001 days	200mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	背部痛	背部痛	[redacted] 20[redacted]/ 1005 days	200mg/day/ Ongoing	Severe/ Not related	Resolving/ Dose not changed
SAE	脊椎圧迫骨折	第 12 胸椎破裂骨折	[redacted] 20[redacted]/ 1351 days	200mg/day/ 56 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は片頭痛（19[redacted] 年～）、子宮平滑筋腫（20[redacted] 年）、子宮摘出及び卵巣摘出（20[redacted] 年）、腎盂腎炎（年月日不明）、肝障害（年月日不明～）、及び光線過敏性反応（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].81 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 21 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌々 年 9 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1001 日目、本試験の治験薬投与開始 917 日目）、複視が発現した。複視の重症度は中等度と判断された。

複視の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 286 日間服用していた。

複視の発現と同日（翌々年9月16日）、非重篤なAEとして悪心が発現した。翌々年9月21日に悪心は消失した。悪心は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年9月20日（N01358試験の治験薬投与開始1005日目、本試験の治験薬投与開始921日目）、背部痛が発現した。背部痛の重症度は高度と判断された。

背部痛の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を290日間服用していた。

CIOMS# 2014012947：翌々年9月16日、複視が発現した。日付不明、下腹部痛も発現したが、排尿中の灼熱感はなく、排尿回数の増加も認められなかった。体温は正常であった。翌々年9月20日、背部痛が発現した。翌々年9月21日、被験者は入院した。腰部に痛みがあり、被験者は原因が腎臓にあるのではないかと心配した。同日（翌々年9月21日）、1時頃に悪寒を認めた。約1週間前、変動する複視が認められたが、AEDであるcarbamazepine及びlacosamideの減量後に改善した。他覚的な神経学的所見は、眼球位置正常、可動性、瞳孔等大、対光反射+、輻輳反射+、及び変動する複視であった。検査結果は、白血球数が$3.4x10^9$/L及びヘモグロビンが16 g/L（基準範囲は報告なし）であった。carbamazepine（夕方）の用量を200mgに減量し、lacosamide（夕方）の用量を150mgから100mgに減量した。AEDの減量後、発作の悪化は認められなかった。被験者のバイタルサインは、血圧（座位）140/80、心拍数85/分、体重70 kg、及び体温36.2°Cであった。その他の検査結果は、臨床的に許容可能であった。ビデオ脳波モニタリングでは、発作間の脳波図で左側に混合FT異常が認められた。MRIスキャン（epilepsy II）では、両側に内側側頭葉硬化が認められた。脳のPETスキャンの結果、左側に非対称のTの所見が認められた。神経心理学的検査の結果、記憶に関わる機能の神経心理学的パフォーマンスは、記憶力の軽度低下及び情緒不安定の増加がみられたことを除き正常であった。被験者には、背部痛に対してmetamizole sodium及びguaifenesinが投与された。

複視の発現時の併用薬は、mometasone furoate、perindopril、spiramycin、carbamazepine、lacosamide、及びsumatriptan succinateであった。

背部痛の発現時の併用薬は、carbamazepine、lacosamide、mometasone furoate、perindopril、及びsumatriptan succinateであった。

3年後9月1日（N01358試験の治験薬投与開始1351日目、本試験の治験薬投与開始1267日目）、脊椎圧迫骨折が発現した。背部痛の重症度は高度と判断された。

脊椎圧迫骨折の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を636日間服用していた。

CIOMS# 2015029084：3年後9月1日、被験者は自動車事故で第12胸椎の破裂骨折を負った。3年後9月2日、外科的修復術及びtranspedicular screwを用いた第11胸椎と第1腰椎の固定術が施行された。被験者には、治療薬としてparacetamolが投与された。3年後9月8日、脊椎損傷による症状もなく、被験者は退院した。

脊椎圧迫骨折の発現時の併用薬は、carbamazepine、colecalciferol、guaifenesin、lacosamide、Lekovit Ca、metamizole sodium、mometasone furoate、perindopril、及びsumatriptan succinateであった。

複視、背部痛、及び脊椎圧迫骨折による治験薬投与の変更はなかった。翌々年9月22日（発現から7日目）に複視は消失した。3年後10月26日（発現から56日目）に脊椎圧迫骨折は消失した。本報告時点で背部痛は軽快していた。複視、背部痛、及び脊椎圧迫骨折は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意撤回により本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 12 月 10 日、最終来院日は 3 年 後 12 月 18 日であった。

9.2.7.2.51 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：110225（2016 年 12 月 20 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	腎結石症	腎臓結石	[redacted] 20[redacted] 709 days	200mg/day/ 63 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は挫傷（19[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].91 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 24 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 々 年 1 月 1 日（N01358 試験の治験薬投与開始 709 日目、本試験の治験薬投与開始 625 日目）、腎結石症が発現した。腎結石症の重症度は中等度と判断された。

腎結石症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 449 日間服用していた。

CIOMS# 110225：翌 々 年 1 月 1 日、被験者に中等度の腰痛が発現した。被験者の状態は腎臓結石と診断され、翌 々 年 1 月 1 日から 1 月 3 日まで入院となった。腹部 CT スキャンの結果、両側の腎結石症及び左側の尿管結石症が認められた。腹部超音波検査の結果、左側の水腎症が明らかとなった。腎結石症に対して ciprofloxacin、Spektramox、及び Minalgan が投与された。翌 々 年 1 月 2 日、膀胱鏡検査の後、左側ステント留置術が施行された。

腎結石症の発現時の併用薬は、Coveram、hydrochlorothiazide、lamotrigine、及び tiagabine hydrochloride であった。

腎結石症による治験薬投与の変更はなかった。翌 々 年 3 月 4 日（発現から 63 日目）に腎結石症は消失した。腎結石症は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意撤回により本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 12 月 10 日、最終来院日は 3 年 後 12 月 21 日であった。

9.2.7.2.52 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：121426（2016 年 12 月 20 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]/ 484 days	200mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は頭痛（20[redacted] 年 12 月～）、下肢骨折（20[redacted] 年）、骨接合術（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年～）、身体疾患による気分障害（20[redacted] 年～）、脂肪肝（20[redacted] 年～）、及び潰瘍（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].33 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 3 月 20 日（N01358 試験の治験薬投与開始 484 日目、本試験の治験薬投与開始 400 日目）、てんかん発作が発現した。てんかん発作の重症度は中等度と判断された。

てんかん発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 371 日間服用していた。

CIOMS# 121426：被験者の状態は、翌 年 3 月 18 日の転倒及び頭部打撲によるグレード 1 の軽度の脳損傷と診断された。翌 年 3 月 20 日、てんかん発作が発現し、被験者は入院した。被験者は転倒後にてんかん発作を発現しており、頭痛、膝関節痛、回転性めまい、左眼球浮腫、及び悪心や嘔吐を伴わない左側の視力悪化が認められていた。また、顔面の挫傷及び目の周囲に血腫も認められた。小脳橋、頭蓋骨、及び眼球孔の X 線所見は陰性であった。主な所見として、右眼球はFR+（中心窩反射正常）、左眼球には不透明で強い浮腫を伴う眼窩周囲血腫が認められた。脳 CTの結果は正常であった。脳波図の所見として、脳波の出現が不安定なことによるわずかな異常が認められた。臨床検査結果では、肝障害を示すデータ、白血球数 13.7、好中球絶対数 9770、リンパ球数 18.4%（単位及び基準範囲は報告なし）が認められた。入院中に合併症の併発はみられなかった。翌 年 3 月 21 日、被験者は退院した。

てんかん発作の発現時の併用薬は、alprazolam、amitriptyline hydrochloride、Capiven、dihydroergotoxine mesilate、Escin、escitalopram、lacosamide、lactulose、metamizole sodium、Proctyl、topiramate、及び quetiapine であった。

てんかん発作による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 21 日（発現から 2 日目）にてんかん発作は消失した。てんかん発作は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 6 月 16 日であった。

9.2.7.2.53 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015018569（2016 年 12 月 20 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	うつ病	うつ病の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 771 days	150mg/day/ 20 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は良性前立腺肥大症（20[redacted] 年 1 月～）、うつ病（20[redacted] 年 1 月～）、高血圧（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 6[redacted].75 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 5 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 5 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 々 年 4 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 771 日目、本試験の治験薬投与開始 688 日目）、うつ病が発現した。うつ病の重症度は中等度と判断された。

うつ病の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 687 日間服用していた。

CIOMS# 2015018569：被験者には脳橋海綿状血管腫の手術、意識消失を伴う頭蓋損傷、精神科入院、不安、同調障害、及び自殺企図の病歴があった。精神医学的な病歴はなかった。被験者には 55 歳頃から精神的な問題が認められるようになった。翌 々 年 4 月 23 日、うつ病の悪化のため被験者は入院した。被験者の状態は器質性うつ病性障害と診断され、不安及び振戦が認められた。被験者は夜中に追われているような感覚で目が覚め、誰かがそこにいるのに姿が見えないといった幻覚を認めた。被験者は商品を盗みたいという衝動に駆られたため、買い物に出かけることをやめた。被験者は強くそこに引きずられると、振戦を認めるようになった。また、自分でコントロールできないかのように医薬品に興味を持つようになった。その状態はシヌソイドのように変化した。被験者は約 1 ヵ月で脂肪の悪化を自覚し、歩行が不安定となった。被験者には眠気及び疲労感もみられた。また、被験者は以前てんかん発作を引き起こした脳橋の構造についても心配していた。気分の浮き沈みが大きく、眠りは浅く、食欲は安定していた。穏やかな気持ちの時もあれば、そうではない時もあった。体重の増減はなかった。時々、被験者には男性の声で買い物に出かけて薬を盗むように促す声が聞こえるような気がした。この声は日中のみ現れた。被験者には自殺念慮があった。被験者の精神状態は、明快、不眠、すべてのモダリティに対する見当識は正確、連絡を取り合うこ

とには問題なく、礼儀正しく教養のある話し方、アイコンタクトを維持することは可能であり、きちんとした外見、表情は乏しく、協力的であった。精神運動速度は遅延し、注意は維持され、話すスピードはゆっくりで回答も適切であった。何に対しても明らかな敵意はみられなかった。性格検査は実施しなかった。乱用はなく、味覚は正常、センシティブ・スリーパーであり、確立された治療法にも関わらず intempted であった。この時、被験者には自殺の計画、考え、想像又は傾向はみられなかった。被験者は完全に病態失認であり、検査を受けることには前向きな姿勢であった。バイタルサインの結果は血圧 136/80、心拍数 87/分、及び体温 36.9°C であった。入院時、被験者には弱い斜位、気分転換の困難さ、低心拍出、意欲減退、ヒポエルギー、快感消失、疲労の増加による神経衰弱、フラストレーションの効果及び耐性の低下、不安、全身の振戦、幻聴並びに威圧的な疑似幻覚があり、自殺的、精神病的、又は迫害されている感覚はなかった。Addenbrooke's cognitive examination-revised 及びミニメンタルステート検査の結果、特に発語の領域（57%）、注意及び見当識、並びに記憶に関わる機能でのスコアが低かった。言語及び視力の特別な能力はすべて保持されていた。基本的な診断は器質性うつ病性障害であった。その他の診断は、他に分類されない心理療法、脳橋海綿状血管腫、二次性てんかん、及び本態性高血圧症であった。被験者には、治療薬として trazodone hydrochloride 及び clonazepam が投与された。抗うつ剤は、徐々に長期 trazodone hydrochloride に切り替えた。venlafaxine 投与は中止し、clonazepam の用量を減量した。精神科医によって valproate が処方された。低血圧のため、降圧剤の用量は減量された。翌々年 5 月 12 日、うつ病の悪化は消失し、安定した状態で被験者は退院し、外来ケアとなった。

うつ病の発現時の併用薬は、clonazepam、Ergenyl Chrono、Lekovit Ca、losartan potassium、magnesium lactate、paynocil、trazodone hydrochloride、及び venlafaxine hydrochloride であった。

うつ病による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 5 月 12 日（発現から 20 日目）にうつ病は消失した。うつ病は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。BRV の最終投与は 3 年 後 6 月 11 日、最終来院日は 3 年 後 6 月 16 日であった。

9.2.7.2.54 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2018048367（2019 年 7 月 24 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	感染性嚢腫	右腋窩嚢胞の炎症	[redacted] 20[redacted] / 541 days	200mg/day/ 2 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の女性であった。病歴は腋窩嚢胞手術（日付不明）、卵巣嚢胞手術（日付不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].8 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 26 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 9 月 17 日（N01358 試験の治験薬投与開始 541 日目、本試験の治験薬投与開始 461 日目）、感染性嚢腫（右腋窩嚢胞の炎症）が発現した。感染性嚢腫の重症度は中等度と判断された。

感染性嚢腫の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 433 日間服用していた。

CIOMS# 2018048367：翌 年 9 月 17 日、被験者は右腋窩嚢胞の炎症のために入院し、翌 年 9 月 18 日に嚢胞は外科的に切除された。翌年 年 9 月 19 日、被験者は退院した。

感染性嚢腫の発現時の併用薬は、carbamazepine 及び eslicarbazepine acetate であった。

感染性嚢腫による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 9 月 18 日（発現から 2 日目）に感染性嚢腫は消失した。感染性嚢腫は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 7 年 後 4 月 11 日であった。

9.2.7.2.55　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年月日不明

CIOMS#：069846（腎仙痛）（2016 年 12 月 20 日付）、074131（誤嚥性肺炎、多発ニューロパチー、てんかん重積状態）（2016 年 12 月 20 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	腎仙痛	腎仙痛	[redacted] 20[redacted] / 167 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
DISC, SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted] / 242 days	100mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Withdrawn
SAE	誤嚥性肺炎	敗血症性誤嚥性肺炎	[redacted] 20[redacted] / 243 days	N/A/ Unk[c]	Severe/ Not related	Resolved/ N/A
SAE	多発ニューロパチー	多発ニューロパチー	[redacted] 20[redacted] / 244 days[b]	N/A/ Ongoing	Severe/ Not related	Resolving/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
b Since the exact onset date was not reported, the days to onset was calculated using the first day of the month.
c Since the exact stop date was not reported, the duration of event could not be calculated.
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、記憶障害（20[redacted] 年 11 月～）、会話障害（20[redacted] 年 11 月～）、不快気分（20[redacted] 年～）、腎結石症（20[redacted] 年 3 月～4 月）、尿管結石（20[redacted] 年

3 月～5 月）、振戦（20[redacted] 年～）、血尿（20[redacted] 年 1 月～）、激越（20[redacted] 年 6 月～）、及び頭痛（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 3 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 7 月 26 日であった。

20[redacted] 年 7 月 26 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 167 日目、本試験の治験薬投与開始 83 日目）、腎仙痛が発現し、重症度は中等度と判断された。

腎仙痛の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 20 日間服用していた。

CIOMS# 069107：治療期間前の 20[redacted] 年 5 月 7 日、左腎杯結石が発現した。被験者は尿管ステント留置術のため予定入院した。20[redacted] 年 8 月 29 日、被験者は入院した。入院のしばらく前に、再発性及び無痛性の肉眼的血尿が認められた。CT 画像で左腎盂に約 8mm の結石が確認された。下部尿路に特筆すべき所見はなかった。尿中核マトリックスプロテイン 22 検査結果は陽性で、尿細胞診の結果は陰性であった。入院時、被験者の全般的な健康状態及び栄養状態は良好で、心肺代償不全の徴候は認められなかった。左右いずれにも肋骨脊柱角圧痛はなく、腹壁はやわらかかった。臨床検査結果は、血清ナトリウム 135mmol/L、血清カリウム 3.98mmol/L、carbamazepine 濃度 10.22µg/mL、血清クレアチニン 66.8µmol/L、推算糸球体濾過量 127.1mL/min/BSA、血清尿素 2.43mmol/L、白血球数 4.4Gpt/L、ヘモグロビン 8.70mmol/L、クイック試験 100%、INR 1.00 至適治療域、及び活性化部分トロンボプラスチン時間 34.0 秒（基準範囲は未報告）であった。20[redacted] 年 8 月 29 日、trimethoprim 及び sulfamethoxazole 配合剤の抗生物質投与下で左側の尿管スプリントが交換された。血栓症予防のため enoxaparin が投与された。また、てんかんに対して Ergenyl Chrono が投与された。術中及び術後に合併症は発現しなかった。20[redacted] 年 8 月 31 日、被験者は退院し、退院時の診断は左腎盂の結石（8mm）、無痛性の肉眼的血尿の病歴、及びてんかんであった。

CIOMS# 069846：20[redacted] 年 10 月 16 日、被験者は左腎付近の急性疼痛のため入院し、腎仙痛と診断された。対症療法が行われた。

腎仙痛発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、及び paracetamol であった。

腎仙痛による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 18 日（発現から 3 日目）、腎仙痛は消失した。腎仙痛は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 19 日、非重篤な AE として腎結石症が発現した。本報告時点で腎結石症は未回復であった。腎結石症は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 12 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 242 日目、本試験の治験薬投与開始 158 日目）、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、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 9 月 27 日～12 月 29 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

20[redacted] 年 12 月 31 日（N01358 試験の治験薬投与開始 243 日目、本試験の治験薬投与開始 159 日目）、誤嚥性肺炎が発現し、重症度は高度と判断された。

誤嚥性肺炎の発現時、被験者は BRV を 1 日間服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 9 月 27 日～12 月 29 日は BRV 200mg/日、20[redacted] 年 12 月 30 日は BRV 100mg/日を服用した。

翌 年 1 月（日付不明、N01358 試験の治験薬投与開始約 244 日目、本試験の治験薬投与開始約 160 日目）、多発ニューロパチーが発現し、重症度は高度と判断された。

多発ニューロパチーの発現時、被験者は BRV を約 2 日間服用していなかった。

CIOMS# 074131：20[redacted] 年 12 月 30 日、てんかん重積状態が発現した。2 時間以内に 6 回の全般性強直性間代性発作が発現し、被験者は意識が戻らず、入院した。被験者には全般性強直性間代性発作の病歴があった。被験者のてんかんの種類は IB（複雑部分発作）及び IC（二次性全般化発作）であった。てんかん重積状態発現のトリガーの有無は不明であった。脳炎及び髄膜脳炎は原因から除外された。治験責任医師によると、治療に対するコンプライアンスの欠如がおそらくてんかん重積状態の原因であった。20[redacted] 年 12 月 31 日、被験者は敗血症性誤嚥性肺炎のため入院した。敗血症性誤嚥性肺炎の治療薬は、tazobactam、clarithromycin、及び ciprofloxacin であった。翌 年 1 月（日付不明）、多発ニューロパチー（重症）が発現し、被験者は再入院した。翌 年 3 月 25 日、被験者は退院した。

てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎の発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、及び paracetamol であった。

多発ニューロパチー発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、及び paracetamol であった。2013 年 1 月に追加された併用薬は、levetiracetam、tazobactum、clarithromycin、及び ciprofloxacin 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。20[redacted] 年 12 月 30 日（発現日）、てんかん重積状態は回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細は不明）。てんかん重積状態は治験薬と関連なしと判断された。

誤嚥性肺炎による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌 年 1 月（日付不明）、誤嚥性肺炎は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

多発ニューロパチーによる治験薬の処置は該当なしと報告された。本報告時点で多発ニューロパチーは軽快し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、てんかん重積状態のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 30 日、最終来院日は 翌 年 3 月 27 日であった。

9.2.7.2.56 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年月日不明

CIOMS#：2014017724（心不全、冠動脈狭窄）（2019 年 7 月 24 日付）、2016004465（低ナトリウム血症）（2019 年 7 月 24 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	心不全	NYHA III	[redacted] 20[redacted] / 344 days	200mg/day/ 15 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	冠動脈狭窄	RCA 狭窄	[redacted] 20[redacted] / 344 days	200mg/day/ 15 days	Severe/ Not related	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
SAE	低ナトリウム血症	大腸内視鏡検査による既知の低ナトリウム貧血の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 766 days	200mg/day/ 1 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NYHA=New York Heart Association; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、心筋梗塞（19[redacted] 年 4 月）、心血管障害（19[redacted] 年 4 月～）、経皮的冠動脈形成（PTCA）（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年 4 月～）、脂質増加（19[redacted] 年 4 月～）、PTCA（19[redacted] 年）、胃新生物（20[redacted] 年～20[redacted] 年 1 月）、内視鏡洞掻爬術（胃）（20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年 12 月～）、冠動脈狭窄（20[redacted] 年 4 月）、冠動脈狭窄（20[redacted] 年 4 月～）、心臓カテーテル（2 ステント）（20[redacted] 年 4 月）、洞不全症候群（20[redacted] 年 1 月～）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年 6 月～）及び血中ナトリウム減少（20[redacted] 年 6 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 12 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 344 日目、本試験の治験薬投与開始 260 日目）、被験者は心不全及び冠動脈狭窄を発現し、重症度は高度と判断された。

心不全及び冠動脈狭窄発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 83 日間服用していた。

CIOMS# 2014017724：被験者は高血圧、心血管疾患、右冠動脈（RCA）60%狭窄、近位前室間枝（RIVA）80%狭窄、心筋梗塞（RIVA）、洞不全第一房室ブロックの病歴があった。前 年 11 月20 日、被験者は既知の RCA 98%狭窄（パターン：連続、強度：重篤）を発現したが、前 年 12月 5 日に消失した。20[redacted] 年 10 月 21 日、被験者は既知の RCA 狭窄の増悪、左室駆出機能（LVF）不全（40%）及び胸水貯留を発現した。被験者は救急外来受診後、入院した。被験者は NYHA III及び RCA 狭窄と診断された。被験者は 2 日前から屈伸時に呼吸困難を発現していたが、直立姿勢になるとすぐに症状は改善していた。また、過去 1 週間に労作性呼吸困難の発現が増加していた。同日（20[redacted] 年 10 月 21 日）の朝、被験者は脚のむくみ及びしびれに気が付いた。被験者はこれまでの食生活では説明のつかない体重増加を呈していた。被験者は普段、毎日約 2～3L の水分摂取をしていたが、ここ数日間はトイレに行く回数が少なくなっていた。目立った身体所見は認められなかった。ECG 検査では洞調律、右軸垂直心偏位、第一動静脈ブロック、III リード中の P 陰性、QRS 拡大、V1-V5 上の R 消失、V1-V4 上の ST 上昇、V5-V6 上の T 波平坦化及び V6 上の T 陰性が認められた。心エコー検査では、LVF の中程度（40%）減少を認めた。LVF（40%）の治療のために hydrochlorthiazide 及び torasemide が投与され、心血管系疾患に対しては ranolazine が投与された。20[redacted] 年 10 月 22 日、臨床検査の結果（単位は報告なし）血中ナトリウム 130（基準範囲：136～146）、高感度トロポニン T 0.018（基準範囲：0.014 未満）、血中 CK-MB 17（基準範囲：24 以内）、C 反応性蛋白（CRP）7.2（基準範囲：0.8 未満）及びヘモグロビン 11.2（基準範囲：13.5～

18.0）であった。20[redacted] 年 10 月（日付不明）、心臓 MRI 検査で軽度の LVF 障害を認めた。特に前中胸部、中腹部から先端部にかけての心筋のアキネジア並びに過去の LAD の梗塞及び両胸水が合併した線維化が認められた。MRI で認められた所見では、顕著な心筋の炎症は認められなかった。胸部レントゲンでは両側の胸水が認められ、うっ血に一致する血管影の増強がみられた。矢状径増大、胸骨後部空間拡大及び横隔膜の扁平化が肺気腫の徴候を示していた。心肥大、冠動脈に投影されたステント及び大動脈硬化が認められた。心エコー検査では心嚢液の貯留は認められなかったが、胸水は左肺に比べて右肺で多く（約 500mL/1000mL）、心膜内での貯留は認められなかった。経胸腔の所見では心内血栓及び血管増殖の兆候は認められなかった。左室全体の機能は中等度に低下しており、先端中核アキネジア及び軽度の僧帽弁逆流が認められたが、左心房の拡張は正常であった。CAD の進行が疑われたため、血管造影による冠動脈の状態の再評価が指示された。被験者は十分な利尿療法により回復し、hydrochlorothiazide が追加投与された。被験者の左手の甲の丹毒を抗生剤で治療したため、侵襲的な診断検査が遅れた。治療の奏効後、関連するインターベンションを伴う冠動脈造影が正常に実施された。ステント留置が再開されたため、抗血小板療法（aspirin、clopidogrel）が併用された。入院期間中、排便に鮮血が混じることがあったため、外来で便潜血検査及び S 字結腸鏡検査が実施された。診断名は、第 1 度～第 2 度痔核であった。20[redacted] 年 10 月 29 日、臨床検査の結果（単位の報告なし）は CRP 7.2（基準範囲：0.8 未満）、血中ナトリウム 133（基準範囲：136～146）、好中球数 83（基準範囲：41～70）、CK-MB 26.0（基準範囲：24.0 未満）、コレステロール 150（基準範囲：150～200）、中性脂肪 84（基準範囲：50～200）、血糖 106（基準範囲：60～120）、プロトロンビン時間 96.6（基準範囲：70～125）、活性化部分トロンボプラスチン時間 28（基準範囲：23～36）、トロンビン時間 16.4（基準範囲：14～24）、フィブリノーゲン 4.5（基準範囲：2.1～4.0）、INR 1.03（基準範囲の報告なし）であった。20[redacted] 年 11 月 03 日、被験者の CRP 値は 1.0 であった。最終診断は、RCA 領域の重度のステント内狭窄（2 ヵ所）、de novo 狭窄（1 ヵ所）、ステント内狭窄の薬剤溶出（DE）バルーンによる拡張 2 回及び zotarolimus DE ステント近位植え込みであった。被験者は 2 枝型 CAD に対して、23年前及び 3年前に DE ステントを用いた LAD PTCA を 2 回行い、RCA の DE ステント（biolimus）も 2 回使用しており（前 年 12 月）、その他に中等度の左室機能低下、全身性高血圧、脳発作性障害、高リポタンパク血症、第 1 度から第 2 度の痔核、右側の重複腎及びうつ病を有していた。20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は退院した。

心不全及び冠動脈狭窄発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、atorvastatin、Canesten-HC、clopidogrel bisulfate、metoprolol succinate、oxcarbazepine、primidone、ramipril、ranolazine、sertraline hydrochloride、抗生剤（詳細不明）及び sodium であった。

心不全及び冠動脈狭窄による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 4 日、発現から 15 日目に心不全及び冠動脈狭窄は消失した。心不全及び冠動脈狭窄は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 12 月 17 日（N01358 試験の治験薬投与開始 766 日目、本試験の治験薬投与開始 682 日目）、被験者は低ナトリウム血症を発現し、重症度は中等度と判断された。

低ナトリウム血症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 505 日間服用していた。

CIOMS# 2016004465：被験者は 前 年 1 月から低ナトリウム血症の既往を有していた。翌年12 月 16 日、被験者は予防検診として大腸内視鏡検査を受けるために病棟に入院した。翌 年 12月 17 日、被験者は大腸内視鏡検査時に既知の低ナトリウム血症の増悪を発現した。被験者の血中ナトリウム濃度は、119mmol/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者は寛解した。治療薬として Tolovant、sodium chloride solution 及び spironolactone が投与された。

低ナトリウム血症発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、atorvastatin、Canesten-HC、hydrochlorothiazide、metoprolol succinate、oxcarbazepine、primidone、ramipril、ranolazine、sertraline hydrochloride、sodium 及び torasemide であった。

低ナトリウム血症による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 12 月 17 日（発現日）、低ナトリウム血症は消失した。低ナトリウム血症は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 4 月 19 日であった。

9.2.7.2.57　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年月日不明

CIOMS#：109315（鼠径ヘルニア、精索出血）（2017 年 5 月 11 日付）、2015006030（爪損傷、骨格損傷、腱断裂）（2017 年 5 月 11 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	鼠径ヘルニア	両側鼠径ヘルニア	[redacted] 20[redacted] / 279 days	200mg/day/ 14 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	精索出血	精索血腫	[redacted] 20[redacted] / 296 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	腱断裂	右手第 II 指伸筋腱断裂	[redacted] 20[redacted] 776 days	200mg/day/ 32 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	爪損傷	右手第 II 指爪損傷	[redacted] 20[redacted] 776 days	200mg/day/ 33 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed
SAE	骨格損傷	右手第 II 指骨損傷	[redacted] 20[redacted] 776 days	200mg/day/ 75 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は扁桃摘出（19[redacted] 年）、中耳炎（19[redacted] 年）、左右鼓膜手術（19[redacted] 年）、デュプイトラン拘縮（20[redacted] 年～）、房室ブロック（20[redacted] 年 4 月～）、浮動性めまい（20[redacted] 年 3 月～）、回転性めまい（20[redacted] 年 3 月～）、膝手術（20[redacted] 年）、耳下腺炎（20[redacted] 年）、筋緊張亢進（20[redacted] 年～）、白内障（20[redacted] 年）、左右白内障手術（20[redacted] 年）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年～）、記憶障害（20[redacted] 年 1 月～）、薬物過敏症（アレルギー性薬物発疹）（20[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年 5 月）、突発難聴（20[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年 5 月）、多発ニューロパチー（20[redacted] 年 9 月～）、皮膚弛緩症（年月日不明～）、薬物過敏症（アレルギー性薬物発疹）（年月日不明～）及び変形性関節症（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 21 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 26 日（N01358 試験の治験薬投与開始 279 日目、本試験の治験薬投与開始 195 日目）、被験者は鼠径ヘルニアを発現し、重症度は高度と判断された。

鼠径ヘルニアの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 130 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 12 日（N01358 試験の治験薬投与開始 296 日目、本試験の治験薬投与開始 212 日目）、被験者は精索出血を発現し、重症度は高度と判断された。

精索出血の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 147 日間服用していた。

CIOMS# 109315：20[redacted] 年 8 月 26 日、被験者は両側鼠径ヘルニアを発現した。被験者には胃食道逆流性疾患の病歴があった。20[redacted] 年 9 月 2 日、被験者は一般開業医を受診した。20[redacted] 年 9 月 5 日、被験者は入院した。20[redacted] 年 9 月 6 日、ヘルニア切開術（両側）が実施された。20[redacted] 年 9 月 8 日、被験者は退院した。20[redacted] 年 9 月 12 日、被験者は精索出血に伴う鼠径部痛のため一般の外科を受診した。同日入院し、血腫除去術が実施された。精索出血の治療薬として、metamizole sodium が投与された。20[redacted] 年 9 月 15 日、被験者は退院した。翌 年 2 月 6 日、陰嚢水瘤（鼠径部）の穿刺が実施された。翌 年 4 月 2 日、被験者は鼠径ヘルニアの再手術を実施した。翌 年 4 月 7 日、右陰嚢から血腫を摘出した。翌 年 5 月 6 日、懸垂帯を使用した。更なる情報は得られなかった。

鼠径ヘルニア及び精索出血の発現時の併用薬は、amlodipine、enalapril、folic acid、lacosamide 及び tamsulosin であった。

鼠径ヘルニア及び精索出血による治験薬投与の変更はなかった。鼠径ヘルニアは 20[redacted] 年 9 月 8 日（発現から 14 日目）に消失した。精索出血は 20[redacted] 年 9 月 15 日（発現から 4 日目）に消失した。これらの事象と治験薬は関連なしと判断された。

翌々 年 1 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 776 日目、本試験の治験薬投与開始 692 日目）、被験者は腱断裂、爪損傷及び骨格損傷を発現し、重症度は高度と判断された。

腱断裂、爪損傷及び骨格損傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 627 日間服用していた。

CIOMS# 2015006030：翌々 年 1 月 5 日、被験者は右手中指第 II 度骨損傷、右手指 II 伸筋腱断裂及び右第 II 手指爪損傷を発現した。同日、被験者は一般開業医を受診し、入院した。翌々 年 1 月 7 日、被験者は退院した。被験者は 翌々 年 2 月 6 日までギプス包帯を装着していた。被験者は週に2 回外来受診し、デブリードマン及び包帯を交換した。疼痛治療として ibuprofen、治療薬として clindamycin hydrochloride、lidocaine 及び pantoprazole sodium sesquihydrate が投与された。同日、被験者は右股関節痛及び右肩痛を発現した。翌々 年 1 月 19 日から 翌々 年 2 月 5 日の期間、右手の理学療法を実施した。翌々 年 2 月 6 日から右肩の理学療法を開始した。

腱断裂、爪損傷及び骨格損傷の発現時の併用薬は、amlodipine、enalapril、folic acid、lacosamide及び tamsulosin であった。

腱断裂、爪損傷及び骨格損傷による治験薬投与の変更はなかった。翌々年2月5日（発現から32日目）に腱断裂は消失した。爪損傷は翌々年2月6日（発現から33日目）に回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細は不明）。骨格損傷は翌々年3月20日（発現から75日目）に回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細は不明）。これらの事象と治験薬は関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。BRVの最終投与及び最終来院日は3年後3月30日であった。

9.2.7.2.58 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted]年月日不明

CIOMS#：096725（2016年12月20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	脳震盪	[redacted] 20[redacted]/ 519 days	200mg/day/ 32 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	挫傷	尾てい骨打撲	[redacted] 20[redacted]/ 519 days	200mg/day/ 32 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	硬膜下血腫	硬膜下血腫	[redacted] 20[redacted]/ 520 days	200mg/day/ 31 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379.[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢3[redacted].0歳の白人男性であった。病歴は右運動野軟膜下多切術（20[redacted]年3月）、眼振（協調/小脳機能：右眼振）（20[redacted]年3月～）、眼振（協調/小脳機能：左眼振）（20[redacted]年3月～）、協調異常（年月日不明～）、小脳性運動失調（年月日不明～）及び多発ニューロパチー（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].00歳であった。

被験者はN01358試験に組み入れられ、PBO群に割り付けられた。20[redacted]年3月29日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年6月25日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358試験を終了した。

20[redacted]年6月25日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌年8月29日（N01358試験の治験薬投与開始519日目、本試験の治験薬投与開始431日目）、被験者は脳振盪及び挫傷を発現し、重症度は中等度と判断された。

脳振盪及び挫傷の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を337日間服用していた。

翌年8月30日（N01358試験の治験薬投与開始520日目、本試験の治験薬投与開始432日目）、被験者は硬膜下血腫を発現し、重症度は中等度と判断された。

硬膜下血腫の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を338日間服用していた。

CIOMS# 096725：翌 年 8 月 29 日、被験者はてんかん発作のため転倒し、頭部を強打した。被験者は転倒後のことは何も覚えていなかった。臨床評価時には被験者は覚醒しており、意識を取り戻していた。神経学的検査でも異常は認められなかった。被験者から一度嘔吐したことが報告された。また、後頭部及び尾骨付近を触診した際には圧痛が認められた。Peabody Developmental Motor Scales（血液循環、運動機能及び感覚機能）評価では、病理的所見は認められなかった。一般的なＸ線検査（頭蓋、尾骨）でも骨折の所見は認められなかった。神経学的検査を実施し、被験者は他施設の神経科へ転院した。翌 年 8 月 30 日、入院時診断では嗅覚減退を伴う脳挫傷、右前頭蓋底部の外傷性硬膜下血腫、既知の二次性全般化を伴う焦点性てんかんの既往を有するてんかん発作後の転落による右小脳テントの外傷性くも膜下出血及び右前頭部のてんかん外科手術後の状態であった。被験者及び父親によると、幼少期にてんかんを発症し、[redacted] 年にてんかんの外科手術を実施した。被験者にはてんかんの治療のため、phenytoin、lacosamide 及び治験薬が投与されていた。その後、発作の回数は 1 日 1 回に減少していた。被験者の全身状態及び栄養状態は良好で、心肺機能の障害も認められなかった。診察では、腎床は正常で腹部は柔軟であり、舌咬傷は認められなかった。神経学的には嗅覚減退を伴う髄膜症は認められなかった。その他脳神経学的にも病的な所見は認められなかった。筋肉反射は左右同じであり、バビンスキー反射及び麻痺も認められなかった。心理学的検査では、被験者は覚醒しており、見当識が保たれていることが認められた。認知障害、妄想の発生及び急性自殺傾向は増加しなかった。翌 年 8 月 30 日、脳神経及び頭蓋下 CT 検査で右手前頭葉硬膜下血腫及び右手くも膜下出血の被膜を認めた。続いて、関連した右手前頭葉基底面小葉が認められ、これに隣接して低密度も認められた。頭蓋の CT 検査では、前日に実施した事前評価と比較すると、右手前頭葉及び右手側頭葉に同じ大きさの硬膜下血腫が認められた。右手前頭部の局所浮腫に変化は認められず、右手小脳内膜のくも膜下出血にも変化は認められなかった。前回の評価との比較では左手前頭部の低密度が増加しており、直径がやや不自然だったため 1 層しか確認されなかった。更に神経頭蓋の通常の頭部 CT 検査では骨質の変化が認められた。脳波検査では前頭側頭部に限局した遅い α 波を示し、右手に徐波型の前頭間欠性てんかん性電位が認められた。ECG では正常頻度の洞調律が認められたが、ERST は認められなかった。翌 年 9 月 3 日、嗅覚検査では両側で嗅覚減退（6/24）及び境界部で無嗅覚が認められた。入院期間中、被験者は嗅覚減退及び鼻づまりを訴えた。鼻づまりの治療薬を用いた治療では、嗅覚障害の改善効果は認められなかった。嗅覚検査で認められた明らかな嗅覚減退は、前頭部の脳震盪に原因があると考えられた。翌 年 9 月 4 日の頭部 CT の結果は、翌 年 8 月 13 日の前回検査の結果と比較して、右前頭蓋底部及び右側頭前頭部の同じ大きさの硬膜下血腫に変化はなく、右小脳テント領域の血液被膜に変化は認められなかった。出血の増加及び脳内圧の上昇も認められなかった。脳震盪の治療薬として、metamizole sodium 及び paracetamol 投与された。同日（翌 年 9 月 4 日）、被験者は 2 週間の絶対安静、2～3 週間後の頭部 CT 検査及び神経学的検査のフォローアップを推奨され、退院となった。

脳震盪及び挫傷発現時の併用薬は、lacosamide 及び phenytoin であった。発現日に追加で metamizole sodium 及び paracetamol が投与された。

硬膜下血腫発現時の併用薬は、lacosamide、metamizole sodium、paracetamol 及び phenytoin であった。

脳震盪、挫傷及び硬膜下血腫による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 9 月 29 日（発現から32 日目）、脳震盪及び挫傷は消失した。翌 年 9 月 29 日（発現から 31 日目）、硬膜下血腫は消失した。いずれの事象も治験薬とは関連なしと判断された。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 3 月 29 日であった。

9.2.7.2.59　被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年月日不明

CIOMS#：121825（2016 年 12 月 20 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	裂傷	大腿部星状裂傷	[redacted] 20[redacted]/ 656 days	200mg/day/ 24 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は頭痛（19[redacted] 年～）、閉経後出血（年月日不明～20[redacted] 年）及び掻爬（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 6 月 11 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 3 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌々年 3 月 28 日（N01358 試験の治験薬投与開始 656 日目、本試験の治験薬投与開始 572 日目）、被験者は裂傷を発現した。

裂傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 153 日間服用していた。

CIOMS# 121825：翌々年 3 月 28 日、被験者は大腿部の星状裂傷（発作後の転倒による）を発現した。発作時に割れた器の上に転倒後、皮膚を切ってしまったとのことであった。被験者は 5 日間入院した。手術後の予防のための nadroparin calcium 及び cefuroxime sodium、並びに metamizole sodium が投与された。

裂傷発現時の併用薬は、oxcarbazepine であった。

裂傷による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 4 月 20 日（発現から 24 日目）、裂傷は消失した。裂傷は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は翌々年 9 月 22 日、最終来院日は翌々年 10 月 7 日であった。

9.2.7.2.60　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2018033776（2019 年 7 月 24 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	下肢骨折	下肢骨折 dx	[redacted] 20[redacted] 2320 days	150mg/day/ 63 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。本試験への参加時点で報告された病歴はなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].45 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 29 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 22 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

6 年 後 4 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 2320 日目、本試験の治験薬投与開始 2235 日目）、被験者は下肢骨折を発現し、重症度は軽度と判断された。

下肢骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 2234 日間服用していた。

CIOMS# 2018033776：6 年 後 4 月 5 日、被験者は転倒後に足を骨折し、入院した。骨折箇所は脛骨及び腓骨であった。被験者は手術（日付は未報告）を受け、ギプスを装着した。6 年 後 6 月 6 日、本事象は消失し、被験者は退院した。6 年 後 7 月 10 日、ギプスを外した。6 年 後 7 月 30日、被験者は依然として歩行不能であった（詳細については未報告）。

下肢骨折発現時の併用薬は、carbamazepine 及び lacosamide であった。

下肢骨折による治験薬投与の変更はなかった。6 年 後 6 月 6 日（発現から 63 日目）、下肢骨折は消失した。下肢骨折は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 6 年 後 11 月 14 日であった。

9.2.7.2.61　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：060041（2019 年 7 月 24 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	発作の増悪	[redacted] 20[redacted]/ 112 days	150mg/day/ 17 days	Severe/ Related	Resolved/ Dose increased

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 1 歳未満であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 8 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 6 月 3 日（N01358 試験の治験薬投与開始 112 日目、本試験の治験薬投与開始 26 日目）、被験者は発作の増悪を発現し、本事象の重症度は高度と判断された。

発作の増悪発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 25 日間服用していた。

CIOMS# 060041：20[redacted] 年 6 月 3 日、被験者は発作の増悪を発現し、入院した。脳電図検査が実施された（結果は報告なし）。これ以上の情報は得られなかった。

発作の増悪発現時の併用薬は、oxcarbazepine 及び phenobarbital であった。

発作の増悪に伴い、治験薬の投与量が増量された。20[redacted] 年 6 月 13 日、BRV 150mg/日から BRV 200mg/日へ増量された。本事象は 20[redacted] 年 6 月 19 日（発現から 17 日目）に消失した。本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 6 年 後 12 月 13 日であった。

9.2.7.2.62　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：093470（2019 年 7 月 24 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	鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	Unk 20[redacted]/ Unk[b]	Unk[b]/ Unk[b]	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
b Since the exact onset date of event was not reported, the days to onset, dose at onset, and duration of event could not be calculated.
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は不安（19[redacted] 年 3 月～）、転倒（19[redacted] 年）、関節損傷（19[redacted] 年）、両肩手術（19[redacted] 年）及び前立腺炎（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 22 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年（月日不明）、被験者は鼡径ヘルニアを発現し、重症度は軽度と判断された。

鼡径ヘルニアの発現時、被験者は BRV を服用していたが、正確な用量は不明であった。

CIOMS# 093470：20[redacted] 年（月日不明）、被験者は鼡径ヘルニアを発現し、入院した。被験者は手術を受けた。これ以上の情報は得られなかった。

鼡径ヘルニア発現時の併用薬は、dutasteride、alfuzosin、phenobarbital 及び phenytoin であった。2013 年中に、paracetamol が追加投与された。

鼡径ヘルニアによる治験薬投与の変更はなかった。5 年 後 6 月 29 日、鼡径ヘルニアは消失した。鼡径ヘルニアは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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 11 月 13 日であった。

9.2.7.2.63　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015004529（2016 年 12 月 20 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	発作頻度増悪	[redacted] 20[redacted] / 384 days	200mg/day/ 15 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は左前頭部病変摘出術（20[redacted] 年 10 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].35 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 14 日、被験者は本試験へ組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 2 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 384 日目、本試験の治験薬投与開始 298 日目）、被験者は発作頻度増悪を発現した。発作頻度増悪の重症度は中等度と判断された。

発作頻度増悪の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 234 日間服用していた。

CIOMS# 2015004529：翌 年 2 月 5 日、被験者は漸増する発作頻度の増悪を発現した。翌 年 2 月 10 日、被験者は入院し、その後他の補助的治療を実施した。同日に実施した抗けいれん薬の血漿中濃度検査の結果は、carbamazepine 濃度が 16.9μg/mL（基準範囲：5～12μg/mL）であった。血漿

中 carbamazepine 濃度は、翌 年 2 月 11 日は 18.1μg/mL、翌 年 2 月 13 日は 16.5μg/mL、翌 年 2 月 18 日は 14.2μg/mL であった。carbamazepine の減量により、発作の発現頻度は解消した。翌年2 月 19 日、被験者は退院した。発作頻度増悪の発現時の併用薬は、carbamazepine 及び zonisamideであった。

発作頻度増悪による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 2 月 19 日（発現から 15 日目）、発作頻度増悪は消失した。発作頻度増悪は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 11 月 2 日、最終来院日は 翌 年 12 月 3 日であった。

9.2.7.2.64 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：117889（2017 年 5 月 11 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	椎間板手術	椎間板手術のための入院	[redacted] 20[redacted]/ 460 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は、2[redacted].5 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 5 日、非重篤な AE として坐骨神経痛（腰椎坐骨神経痛）（1 回目）が発現した。治療のために betamethasone、diclofenac、ketorolac、pregabalin 及び thiocolchicoside が投与された。20[redacted] 年 12 月 12 日、坐骨神経痛（1 回目）は消失した。坐骨神経痛（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 2 月 13 日、非重篤な AE として坐骨神経痛（腰椎坐骨神経痛）（2 回目）が発現した。2014 年 3 月 27 日、坐骨神経痛（2 回目）は消失した。坐骨神経痛（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 3 月 24 日（N01358 試験の治験薬投与開始 460 日目、本試験の治験薬投与開始 376 日目）、被験者は椎間板手術を実施した。椎間板手術の重症度は高度と判断された。

椎間板手術時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 343 日間服用していた。

CIOMS# 117889：20[redacted] 年 12 月 5 日、被験者は腰椎坐骨神経痛を発現した。翌 年 2 月 19 日、腰仙部 MRI 検査で、左 L5-S1 に椎間板ヘルニアが認められた。翌 年 3 月 24 日、腰椎椎間板切除術のために入院した。左 L5-S1 椎間板切除術時に betamethasone、ketorolac、paracetamol、domperidone、ranitidine 及び cefuroxime が投与された。翌 年 3 月 27 日、被験者は退院した。

椎間板手術時の併用薬は、carbamazepine 及び clobazam であった。

椎間板手術による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 27 日（発現から 4 日目）、本事象は消失した。椎間板手術は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 々 年 3 月 24 日、最終来院日は 翌 々 年 4 月 23 日であった。

9.2.7.2.65 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：103806（2019 年 07 月 24 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	顎の骨折	顎の骨折	[redacted] 20[redacted]/ 281 days	200mg/day/ 8 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
DISC	激越	激越状態	[redacted] 20[redacted]/ 653 days	200mg/day/ 32 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC	易刺激性	易刺激性	[redacted] 20[redacted]/ 653 days	200mg/day/ 32 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, Other	自傷行動	自傷行動の恐れ	[redacted] 20[redacted]/ 653 days	200mg/day/ 32 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は硬膜下電極を用いた頭蓋内検査（20[redacted] 年）及び右側頭葉切除（20[redacted] 年 5 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は、[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 8 日、被験者は初回の治験薬投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 15 日（N01358 試験の治験薬投与開始 281 日目、本試験の治験薬投与開始 198 日目）、被験者は顎の骨折を発現した。顎の骨折の重症度は中等度と判断された。

顎の骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 169 日間服用していた。

CIOMS# 103806：20[redacted] 年 11 月 15 日、被験者は発作による転倒により顔面外傷を発現した。20[redacted] 年 11 月 19 日、歯科的医療処置の際に顎の骨折が認められた。20[redacted] 年 11 月 20 日、被験者は顎の骨折の外科治療のため入院した。被験者には術後感染の予防のために amoxicillin、鎮痛剤として ibuprofen が投与された。20[redacted] 年 11 月 22 日、外科的アプローチにより顎の骨折は消失した。

顎の骨折の発現時の併用薬は、clobazam、phenobarbital 及び zonisamide であった。

顎の骨折による治験薬投与の変更はなかった。顎の骨折は 20[redacted] 年 11 月 22 日（発現から 8 日目）に消失した。顎の骨折は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 11 月 22 日（N01358 試験の治験薬投与開始 653 日目、本試験の治験薬投与開始 570 日目）、被験者は激越、易刺激性及び自傷行動を発現した。これらの事象の重症度は中等度と判断された。

激越、易刺激性及び自傷行動の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 541 日間服用していた。

激越、易刺激性及び自傷行動の発現時の併用薬は、eslicarbazepine、phenobarbital 及び zonisamide であった。

激越、易刺激性及び自傷行動により治験薬投与は中止された。翌 年 12 月 23 日（発現から 32日目）、激越、易刺激性及び自傷行動は消失した。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。

被験者は、激越、易刺激性及び自傷行動のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 12 月 18 日、最終来院日は 翌 々 年 2 月 4 日であった。

9.2.7.2.66 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：102112（2016 年 12 月 20 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	急性精神病	急性精神病	[redacted] 20[redacted] / 269 days	N/A/ 3 days	Severe/ 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; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は関節リウマチ（2005 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].47 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 269 日目、本試験の治験薬投与開始 185 日目）、被験者は急性精神病を発現した。急性精神病の重症度は高度と判断された。

急性精神病の発現時、被験者は 1 日間治験薬を服用していなかったが、BRV 200mg/日を 20[redacted] 年 5 月 31 日から 20[redacted] 年 11 月 1 日まで服用していた。

CIOMS# 102112：20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は夜間に突然、譫妄、幻視及び時間空間失見当識を発現した。被験者は急性精神病のため入院した。被験者には精神疾患、並びにアルコール及び薬物乱用の病歴はなかった。治験責任医師によると、20[redacted] 年 11 月 1 日 20:00 の治験薬最終投与後に精神病が発現した。本事象の発現により、治験薬の投与は中止された。治験薬の投与中止後、被験者の症状は改善した。急性精神病の治療薬として diazepam が投与された。

急性精神病発現時の併用薬は、lamotrigine、methotrexate、methylprednisolone 及び topiramate であった。

急性精神病のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 11 月 4 日（発現から 3 日目）に急性精神病は消失した。急性精神病は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、急性精神病のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 1 日、最終来院日は 20[redacted] 年 12 月 4 日であった。

9.2.7.2.67 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015022673（2019 年 7 月 24 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	急性精神病	急性精神病	[redacted] 20[redacted] / 872 days	200mg/day/ 4 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は VNS 装置の埋め込み（20[redacted] 年 9 月）及び気管支炎（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].8 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 8 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 5 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年7月4日（N01358試験の治験薬投与開始872日目、本試験の治験薬投与開始788日目）、被験者は急性精神病を発現し、重症度は中等度と判断された。

急性精神病の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を760日間服用していた。

CIOMS# 2015022673：4年前9月（日付不明）、被験者はVNS装置の埋め込みを実施したが、前年11月に効果が不十分であったためVNS装置の電源が切られた。VNS装置稼働中、喉の閉塞感に対して軽度の激越が認められたが、VNS装置の稼働を止めると消失した。被験者には精神疾患及びアルコール依存症の家族歴はなかった。翌々年7月4日、被験者は急性精神病を発現した。本事象は小規模な群発発作後に発現し、2日間継続した。急性精神病発現時に、原因となる新たな外的要因及び精神的ストレス要因は認められなかった。被験者は、精神運動性激越、譫妄、死の恐怖及び時間空間失見当識も発現した。翌々年7月5日及び翌々年7月6日、被験者は更に譫妄及び激越を発現した。被験者は救急外来での診断の結果、入院した。治療薬としてlormetazepam、clonazepam及びdelorazepamgが投与された。翌々年7月7日及び翌々年7月8日（午前）、精神疾患の症状は認められなかった。治験責任医師は、翌々年1月のphenobarbital投与開始以降、被験者の行動に変化が認められていなかったことを確認した。

急性精神病発現時の併用薬は、eslicarbazepine、phenobarbital及びzonisamideであった。

急性精神病発現のため、治験薬の投与は中止された。急性精神病は翌々年7月7日（発現から4日目）に消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、急性精神病のため本試験を中止した。BRVの最終投与は翌々年7月7日、最終来院日は翌々年9月1日であった。

9.2.7.2.68　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016022864（2019年7月24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	卵巣嚢胞	卵巣嚢胞	[redacted] 20[redacted]/ 839 days	200mg/day/ 211 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢4[redacted]歳の白人女性であった。病歴はうつ病（20[redacted]年～）、高コレステロール血症（20[redacted]年9月～）及び子宮乳頭腫（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は1[redacted].1歳であった。

卵巣嚢胞発現時の併用薬は、clomipramine、lacosamide、lamotrigine及びtrifluoperazineであった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 10 月 10 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 11 月 3 日（N01358 試験の治験薬投与開始 839 日目、本試験の治験薬投与開始 755 日目）、被験者は卵巣嚢胞を発現し、重症度は中等度と判断された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

卵巣嚢胞の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 727 日間服用していた。

CIOMS# 2016022864：翌々年 11 月 3 日、骨盤内超音波検査時、右卵巣に嚢胞を認めた。3年後 5 月 29 日、被験者は入院し、腹腔鏡下での嚢胞摘出術を実施した。治療薬として hyaluronic acid 及び ceftibuten が投与された。3 年後 5 月 31 日、被験者は退院した。

卵巣嚢胞による治験薬投与の変更はなかった。卵巣嚢胞は 3 年後 5 月 31 日（発現から 211 日目）に消失した。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年後 12 月 6 日であった。

9.2.7.2.69 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：078389［肺炎（1 回目）］（2017 年 5 月 11 日付）、2016000889（二次性全般化を伴う部分発作）（2017 年 5 月 11 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	肺炎	肺炎	[redacted] 20[redacted]/ 277 days	200mg/day/ 25 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	二次性全般化を伴う部分発作	高度の IC 発作の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 1233 days	200mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Dose reduced

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は髄膜炎（19[redacted] 年 4 月～19[redacted] 年月日不明）、虫垂炎（19[redacted] 年）、虫垂切除（19[redacted] 年）、慢性閉塞性肺疾患（19[redacted] 年～）、緑内障（20[redacted] 年～）、肺塞栓症（20[redacted] 年 3 月～20[redacted] 年月日不明）、尿路結石（年月日不明～20[redacted] 年）、血小板減少症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（20[redacted] 年 7 月）、高血圧（20[redacted] 年）、過敏症（20[redacted] 年 5 月～）、過敏症（20[redacted] 年 10 月～）、椎間板突出（20[redacted] 年）、膀胱炎（20[redacted] 月 3 月）、及び両側卵管結紮（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 4 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 6 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 8 月 6 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 2 月 4 日（N01358 試験の治験薬投与開始 277 日目、本試験の治験薬投与開始 183 日目）、肺炎（1 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

肺炎（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 81 日間服用していた。

CIOMS# 078389：翌 年 2 月 4 日、被験者は 40.8°C の発熱を認め、気道には粘液がみられた。治療薬として prednisone 及び clarithromycin が投与された。翌 年 2 月 6 日、被験者は胸痛のため一般医を受診し、肺炎と診断された。翌 年 2 月 9 日、被験者は入院した。肺炎に対して、 ceftriaxone sodium が投与された。翌 年 2 月 15 日、被験者は退院した。

肺炎（1 回目）の発現時の併用薬は、Bekform、carbasalate calcium、cetirizine hydrochloride、Combivent、flucloxacillin、lacosamide、levocetirizine、magnesium、perindopril、Tears Naturale、及び xylometazoline hydrochloride であった。

肺炎（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 2 月 28 日（発現から 25 日目）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 7 月 10 日、非重篤な AE として肺炎（2 回目）が発現した。肺炎（2 回目）に対して prednisolone が投与された。翌 年 7 月 17 日、肺炎（2 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々 年 1 月 17 日、非重篤な AE として肺炎（3 回目）が発現した。肺炎（3 回目）に対して doxycycline 及び prednisolone が投与された。翌々 年 1 月 30 日、肺炎（3 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 9 月 18 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1233 日目、本試験の治験薬投与開始 1139 日目）、二次性全般化を伴う部分発作（高度の IC 発作の悪化）が発現し、重症度は高度と判断された。

二次性全般化を伴う部分発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 936 日間服用していた。

CIOMS# 2016000889：3 年 後 9 月 18 日、高度の IC 発作の悪化が認められた。十分な治療ではなかったが、レスキュー薬として clonazepam が投与された。被験者のパートナーはレスキュー薬［Rectiote（steroid/diazepam）］を的確には提供できなかった。被験者は観察のため一泊入院し、入院中に更なる発作は認められなかった。抗血栓薬として clopidogrel が投与された。

二次性全般化を伴う部分発作の発現時の併用薬は、Ultribro、betamethasone、carbasalate calcium、cetirizine hydrochloride、ciclesonide、clonazepam、Combivent、diclofenac、fluticasone propionate、lacosamide、Lekovit Ca、levocetirizine、magnesium、prednisolone、paracetamol、perindopril、Tears naturale、及び xylometazoline hydrochloride であった。

二次性全般化を伴う部分発作のため治験薬は減量された。3 年 後 9 月 18 日（発現日と同日）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 4 月 24 日、非重篤な AE として肺炎（4 回目）が発現した。4 年 後 5 月 1 日、肺炎（4 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 5 月 26 日、非重篤な AE として肺炎（5 回目）が発現した。肺炎（5 回目）に対して doxycycline 及び prednisolone が投与された。4 年 後 6 月 9 日、肺炎（5 回目）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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 8 月 5 日であった。

9.2.7.2.70　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014019834（2019 年 7 月 24 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	橈骨骨折	骨接合のための入院（橈骨骨折）	[redacted] 20[redacted] / 285 days	200mg/day/ 43 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴はうつ病（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].0 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 10 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 25 日、非重篤な AE として橈骨骨折（左橈骨骨折）（1 回目）が発現した。20[redacted] 年 10 月 10 日、橈骨骨折（1 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 8 月 29 日（N01358 試験の治験薬投与開始 285 日目、本試験の治験薬投与開始 201 日目）、橈骨骨折（2 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

橈骨骨折（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 172 日間服用していた。

CIOMS# 2014019834：20[redacted] 年 8 月 25 日、被験者は自転車の事故に遭い、左腕の橈骨骨折を負った。腕の外固定が行われた。20[redacted] 年 8 月 29 日、被験者は骨接合（骨折のリポジショニング）のために入院した。20[redacted] 年 9 月 4 日、合併症が発現することなく被験者は退院した。

橈骨骨折（2 回目）の発現時の併用薬は、carbamazepine、citalopram、及び clonazepam であった。

橈骨骨折（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 10 日（発現から 43 日目）、本事象は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 1 月 23 日であった。

9.2.7.2.71 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：114521（2019 年 7 月 24 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	肋骨骨折	右側肋骨骨折	[redacted] 20[redacted]/ 85 days	75mg/day/ 27 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は眼外傷（19[redacted] 年）及び緑内障（19[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].0 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 11 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 5 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 3 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 85 日目、本試験の治験薬投与開始日と同日）、肋骨骨折が発現し、重症度は中等度と判断された。

肋骨骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 75mg/日を 1 日間服用していた。

20[redacted] 年 3 月 5 日（肋骨骨折の発現日と同日）、非重篤な AE として挫傷が発現した。挫傷に対して破傷風ワクチンが投与された。20[redacted] 年 3 月 13 日、挫傷は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 114521：20[redacted] 年 3 月 5 日、被験者は発作により転倒し、右胸部に疼痛を訴えた。被験者は受診し、X 線で第 5 から第 9 肋骨の骨折が確認された。更なる治療のため入院した。20[redacted] 年 3 月 11 日、被験者は外傷科から退院した。退院後、肋骨骨折の治療薬は投与されなかった。20[redacted] 年 3 月 19 日及び 20[redacted] 年 3 月 31 日、2 回のコントロール検診を受け、合併症は認められなかった。

肋骨骨折の発現時の併用薬は、carbamazepine、Cosopt、及び zonisamide であった。20[redacted] 年 3 月 5 日（発現日と同日）に追加された薬剤は破傷風ワクチンであった。

肋骨骨折による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 3 月 31 日（発現から 27 日目）、本事象は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 1 月 23 日であった。

9.2.7.2.72 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014002669（2017 年 5 月 11 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	眼外傷	左眼の外傷	[redacted] 20[redacted] / 159 days	150mg/day/ 288 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 23 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 5 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 159 日目、本試験の治験薬投与開始 74 日目）、眼外傷が発現した。眼外傷の重症度は高度と判断された。

眼外傷の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 73 日間服用していた。

CIOMS# 2014002669：20[redacted] 年 5 月 30 日、被験者が電動草刈り機で草刈りをしていた時に、目に石が当たった。被験者は左眼の外傷のため入院し、手術を受けた。強膜の傷が縫合され、「フロントカメラが洗浄」された。血液検査及び ECG の結果は正常であった。予防薬として vancomycin 及び cefuroxime、局所浮腫に対して acetazolamide、感染に対して ceftazidime が投与された。また、治療薬として ciprofloxacin、dexamethasone/neomycin/polymyxin B、diclofenac sodium、diclofenac resinate、itraconazole、*Lactobacillus acidophilus*、levofloxacin、tetracycline hydrochloride、timolol、及び tobramycin が投与された。20[redacted] 年 6 月 2 日、被験者は眼内炎のため別の手術を受けた。20[redacted] 年 6 月 13 日、被験者は退院した。

眼外傷の発現時の併用薬は、carbamazepine 及び valproic acid であった。

眼外傷による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 13 日（発現から 288 日目）、眼外傷は回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細不明）。眼外傷は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 9 月 23 日であった。

9.2.7.2.73 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015018994（2017 年 5 月 11 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	感染	過去の骨折部位の感染（20[redacted] 年の骨折）	[redacted] 20[redacted] / 399 days[b]	150mg/day/ 44 days[b]	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
b Since the exact event onset date was not reported, days to onset and duration of the event were calculated using the first day of the month.
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は高血圧（20[redacted] 年 9 月～）及び脛骨骨折（2013 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].50 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 30 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 24 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 24 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 2 月（日付不明）（N01358 試験の治験薬投与開始約 399 日目、本試験の治験薬投与開始約 315 日目）、感染が発現した。感染の重症度は中等度と判断された。

感染の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を約 314 日間服用していた。

CIOMS# 2015018994：前年、被験者は左脛骨近位部外側顆骨折を経験しており、合併症なく骨接合が行われた。翌 年 2 月（日付不明）、左脛骨に疼痛が発現し、膿性分泌物を伴う瘻孔が認められた。翌 年 3 月 3 日、左脛骨骨折部位の感染が発現し、被験者は入院した。同日、手術が行われ、金属の締め付けが外された。瘻孔が切除され、デブリードマンが実施された。翌 年 3 月 6 日、被験者は退院した。翌 年 3 月 16 日まで抗生物質が経口投与された。疼痛に対してdiclofenac、感染予防として cefazolin、水分補給として Ringer solution、感染に対して amoxicillin/clavulanic acid が投与された。

感染の発現時の併用薬は、clonazepam、indapamide/perindopril、及び oxcarbazepine であった。

感染による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 16 日（発現から 44 日目）、感染は消失した。感染は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 9 月 22 日であった。

9.2.7.2.74 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015029085［心不全（1 回目）］（2019 年 7 月 24 日付）、2015028975（鼻出血）（2019 年 7 月 24 日付）、2015040722（出血性貧血）（2019 年 7 月 24 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	心不全	心不全	[redacted] 20[redacted] 863 days	150mg/day/ 82 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	鼻出血	鼻出血	[redacted] 20[redacted] 944 days	150mg/day/ 20 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	出血性貧血	貧血を伴う鼻出血	[redacted] 20[redacted] 1070 days	150mg/day/ 5 days	Moderate/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は閉経（20[redacted] 年～）及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].2 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 12 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 4 月 29 日（N01358 試験の治験薬投与開始 863 日目、本試験の治験薬投与開始 778 日目）、心不全（1 回目）が発現した。心不全（1 回目）の重症度は中等度と判断された。

心不全（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 777 日間服用していた。

CIOMS# 2015029085：翌々年 4 月 29 日、1 回目の心不全が発現し、被験者は入院した。胸部不快感及び動悸が発現した。心臓超音波検査では、僧帽弁の軽度の狭窄が認められた。超音波検査及び胃カメラ検査の結果は正常であった。心不全に対して　digoxin 及び warfarin が投与された。退院の詳細は得られなかった。翌々年 7 月 19 日、2 回目の心不全が発現した。治療薬として利尿薬、変換酵素阻害剤、β-アドレナリン遮断薬、鉄剤の点滴が投与された。

心不全（1 回目）の発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、indapamide、及び Unimax であった。

心不全（1 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 7 月 19 日（発現から 82 日目）、心不全（1 回目）は消失した。心不全（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年 7 月 19 日（N01358 試験の治験薬投与開始 944 日目、本試験の治験薬投与開始 859 日目）、鼻出血が発現した。鼻出血の重症度は中等度と判断された。

鼻出血の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 858 日間服用していた。

鼻出血の発現と同日（翌々年7月19日）、非重篤なAEとして貧血（1回目）、心房細動及び心不全（2回目）が発現した。貧血に対してferrous sulfate、心不全に対してfurosemide、lisinopril、ramipril、及びspironolactoneが投与された。3年後3月10日、貧血（1回目）は未回復であり、心房細動は消失した。本報告の時点で、心不全（2回目）は未回復であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2015028975：翌々年7月19日、被験者は鼻出血のため入院した。日付は不明だが、ECGで心房細動及び心不全が認められた。治療薬としてbisoprolol、lisinopril、Polpril、furosemide、及びSpironolが投与された。血液検査の結果、鉄欠乏性貧血が認められ、治療薬としてTardyferonが投与された。超音波検査の結果は正常であった。退院の詳細は得られなかった。

鼻出血の発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、indapamide、及びUnimaxであった。

鼻出血による治験薬投与の変更はなかった。翌々年8月7日（発現から20日目）、鼻出血は消失した。鼻出血は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年11月22日（N01358試験の治験薬投与開始1070日目、本試験の治験薬投与開始985日目）、出血性貧血が発現した。出血性貧血の重症度は中等度と判断された。

出血性貧血の発現時、被験者は本試験でBRV 150mg/日を984日間服用していた。

CIOMS# 2015040722：翌々年11月22日、被験者は貧血を伴う鼻出血のため入院した。ECG検査及び超音波検査の結果は正常であった。臨床検査の結果、鉄欠乏性貧血が認められた。貧血に対してferrous sulfate、鼻出血に対してOleovit及びcollagenが投与された。また、心不全に対してlisinoprilが投与された。翌々年11月26日、被験者は退院した。

出血性貧血の発現時の併用薬は、carbamazepine、Ergenyl Chrono、ramipril、spironolactone、furosemide、lisinopril、ferrous sulfate、indapamide、及びUnimaxであった。

出血性貧血による治験薬投与の変更はなかった。翌々年11月26日（発現から5日目）、出血性貧血は回復したが、後遺症を伴った（後遺症の詳細不明）。出血性貧血は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年11月26日、非重篤なAEとして遺伝性出血性毛細血管拡張症（Render Osler病）が発現した。本報告の時点で、遺伝性出血性毛細血管拡張症は未回復であった。遺伝性出血性毛細血管拡張症は治験薬と関連なしと判断された。

3年後3月10日、非重篤なAEとして貧血（2回目）が発現した。本報告の時点で、貧血（2回目）は未回復であった。貧血（2回目）は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。BRVの最終投与は3年後11月25日、最終来院日は3年後12月12日であった。

9.2.7.2.75 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：068558（2019年7月24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	急性膵炎	急性膵炎	[redacted] 20[redacted]/ 199 days	Unk/ Ongoing	Severe/ Related	Not resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は髄膜炎（19[redacted] 年）、高血圧（年月日不明～）及び骨粗鬆症（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 22 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 13 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 13 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 6 日（N01358 試験の治験薬投与開始 199 日目、本試験の治験薬投与開始 116 日目）、急性膵炎が発現し、重症度は高度と判断された。

急性膵炎の発現時、被験者は BRV を服用していたが、正確な投与量は不明であった。

CIOMS# 068558：20[redacted] 年 10 月 6 日、被験者は高度の上腹部痛のため入院した。救急病棟での検査後、外科病棟に入院し、急性膵炎と診断された。被験者には過去及び現在のアルコール使用歴、喫煙歴及び胆石の病歴はなかった。肝機能不全及び胆道障害の既往はなく、膵炎の家族歴もなかった。治療薬として pantoprazole、pentoxifylline、drotaverine、pethidine、ketoprofen、enoxaparin、valproic acid 及び paracetamol が投与された。

侵襲的処置（手術）は実施されず、外科病棟に入院したのみであった。

急性膵炎の発現時の併用薬は、alfacalcidol、calcium、lisinopril 及び valproic acid であった。

急性膵炎のため治験薬の投与は中止された。本報告時点で、急性膵炎は未回復であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、急性膵炎のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 20[redacted] 年 10 月 6 日であった。

9.2.7.2.76 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016043171（2019 年 7 月 24 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	急性呼吸不全	急性呼吸不全	[redacted] 20[redacted]/ 1916 days	N/A/ Unk [b]	Severe/ 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
SAE	心停止	突然の心停止	[redacted] 20[redacted]/ 1916 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ N/A
SAE	肺水腫	肺水腫	[redacted] 20[redacted]/ 1916 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
b Since the exact event resolution date was not reported, duration of the event could not be calculated.
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は結腸直腸癌（20[redacted] 年 4 月）、右半結腸切除（20[redacted] 年 4 月）、下痢（20[redacted] 年～）、大動脈拡張（20[redacted] 年～）、脂肪肝（20[redacted] 年～）、心筋梗塞（20[redacted] 年 2 月～20[redacted] 年 3 月）、心筋虚血（20[redacted] 年 2 月～）、洞不全症候群（20[redacted] 年 2 月～）、経皮的冠インターベンション（20[redacted] 年 2 月）、PTCA（20[redacted] 年 2 月）、尿路感染（20[redacted] 年 7 月）、貧血（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 4 月）、高血圧（20[redacted] 年～）、虚血性脳卒中（20[redacted] 年 4 月）、頚動脈硬化症（20[redacted] 年 4 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 10 月～）、僧帽弁閉鎖不全症（20[redacted] 年 10 月～）、ペースメーカー挿入（20[redacted] 年 11 月）、頻尿（20[redacted] 年～）、過眠症（20[redacted] 年 3 月～）及び老視（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 7[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 12 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

5 年 後 11 月 8 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1916 日目、本試験の治験薬投与開始 1834 日目）、急性呼吸不全、心停止及び肺水腫が発現し、重症度は高度と判断された。

急性呼吸不全、心停止及び肺水腫の発現時、被験者は BRV を 1 日間服用していなかった。それ以前に、翌 年 4 月 30 日～5 年 後 11 月 7 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 2016043171：5 年 後 11 月 7 日（午後遅く）、胸痛及び呼吸困難が発現した。夕方、被験者は呼吸困難、起坐呼吸、頻脈及び不安のため病院を受診した。同日、治験薬の投与は中止された。5 年 後 11 月 7 日又は 5 年 後 11 月 8 日（夜間）、被験者は心臓科に入院した。被験者は肺水腫と診断された。5 年 後 11 月 8 日、突然心停止が発現した。蘇生後、急性呼吸不全と診断され、集中治療室へ移送された。これ以上の詳細情報は得られなかった。

急性呼吸不全、心停止及び肺水腫の発現時の併用薬は、omeprazole、acetylsalicylic acid、bisoprolol 及び clorazepate であった。

急性呼吸不全、心停止及び肺水腫による治験薬の処置は該当なしと報告された。5 年 後 11 月 8 日（発現日と同日）のうちに、心停止及び肺水腫は消失した。5 年 後 12 月（日付不明）、急性呼吸不全は消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、AE（詳細不明）のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 5 年 後 11 月 7 日、最終来院日は 6 年 後 1 月 12 日であった。

9.2.7.2.77　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：052070（2019 年 7 月 24 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	卵巣嚢胞	左卵巣嚢胞の再発による反復性下腹部痛の増悪	[redacted] 20[redacted]/ 29 days	Unk/ 6 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は髄膜炎（19[redacted] 年）、卵巣嚢胞（20[redacted] 年 2 月）、左卵巣嚢胞切除（20[redacted] 年 2 月）、月経困難症（20[redacted] 年 7 月～）、下腹部痛（20[redacted] 年 12 月～）及び擦過傷（20[redacted] 年 1 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].5 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 24 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 28 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 28 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 2 月 11 日、非重篤な AE として下腹部痛が発現した。20[redacted] 年 2 月 14 日時点で下腹部痛は未回復と報告された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 2 月 14 日（N01258 試験の治験薬投与開始 29 日目、本試験の治験薬投与開始 18 日目）、卵巣嚢胞が発現し、重症度は高度と判断された。

卵巣嚢胞の発現時、被験者は BRV を服用していたが、正確な投与量は不明であった。それ以前に、20[redacted] 年 2 月 6 日～20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は BRV 100mg/日を服用した。

CIOMS# 052070：20[redacted] 年 2 月 14 日、左卵巣嚢胞の再発による反復性下腹部痛の増悪が発現し、入院した。本事象は左卵巣嚢胞と診断された。20[redacted] 年 2 月 16 日、手術が実施された。入院期間中、atropine、cefazolin sodium、diazepam、diclofenac、drotaverine、fentanyl、paracetamol、suxamethonium、thiopental 及び vecuronium が投与された。20[redacted] 年 2 月 19 日、被験者は退院した。

卵巣嚢胞の発現時の併用薬は、levetiracetam 及び valproic acid であった。

卵巣嚢胞による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 2 月 19 日（発現から 6 日目）、卵巣嚢胞は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 2 月 12 日、最終来院日は 翌 年 2 月 27 日であった。

9.2.7.2.78 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：060375［胆石症（2 回目）］（2017 年 5 月 11 日付）、2014008789［発疹（2 回目）］（2017 年 5 月 11 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	胆石症	胆石症	[redacted] 20[redacted]/ 112 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Interrupted
DISC	発疹	発疹	[redacted] 20[redacted]/ 886 days	200mg/day/ Ongoing	Mild/ Related	Not resolved/ Withdrawn
SAE	発疹	発疹	[redacted] 20[redacted]/ 916 days	N/A/ Ongoing	Moderate/ Related	Resolving/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は鼻中隔彎曲（19[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 3 月）、扁桃炎（19[redacted] 年 4 月～19[redacted] 年 4 月）、扁桃摘出（19[redacted] 年 4 月）、帝王切開（19[redacted] 年 3 月）、頭痛（20[redacted] 年～）、鼻中隔手術（20[redacted] 年 3 月）、及び過敏性腸症候群（20[redacted] 年 12 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].7 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 6 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 13 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 17 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

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

20[redacted] 年 5 月 17 日、非重篤な AE として腹痛が発現した。20[redacted] 年 5 月 27 日時点で腹痛は未回復であり、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 5 月 22 日、非重篤な AE として胆石症（1 回目）が発現した。20[redacted] 年 5 月 27 日時点で胆石症（1 回目）は未回復であり、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 5 月 27 日（N01258 試験の治験薬投与開始 112 日目、本試験の治験薬投与開始 101 日目）、胆石症（2 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

胆石症（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 100 日間服用していた。

CIOMS# 060375：20[redacted] 年 5 月 22 日、腹部スキャンで 19mm の胆嚢結石が確認され、胆石症と診断された。20[redacted] 年 5 月 27 日、被験者は入院した。20[redacted] 年 5 月 28 日、胆嚢切除術が施行された。同日、被験者は良好な状態で退院した。追跡調査で、20[redacted] 年 5 月 22 日に発現した胆石症は、治験責任医師により非重篤な AE と判断された。

翌々 年 7 月 10 日、非重篤な AE として発疹（1 回目）が発現し、重症度は軽度と判断された。

発疹（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 53 日間服用していた。

翌々年 8 月 9 日（N01258 試験の治験薬投与開始 916 日目、本試験の治験薬投与開始 905 日目）、発疹（2 回目）が発現し、重症度は中等度と判断された。

発疹（2 回目）の発現時、被験者は BRV を 1 日間服用していなかった。それ以前の 翌々年 8 月 6 日～翌々年 8 月 8 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 2014008789：翌々年 7 月 10 日、非重篤な発疹が発現した。翌々年 8 月 8 日、被験者による皮膚病変の訴えで治験責任医師は発疹に気付いた。翌々年 7 月 10 日～翌々年 8 月 9 日、発疹のための治療は行われなかった。関連した症状は、そう痒症であった。発疹及び薬剤による発疹の病歴はなかった。翌々年 8 月 9 日、被験者は入院し、発疹は重篤と判断された。体幹及び四肢に発疹が認められた。病変は赤く、斑点状丘疹及び播種性であった。発疹に対して calcium 及び clemastine fumarate が投与された。同日の臨床検査の結果、白血球数が 3.7K/μL（基準範囲：4～10K/μL）、好中球数が 1.83K/μL（基準範囲：2.5～5K/μL）、フィブリン D ダイマーが 542ng/mL（基準範囲：0～500ng/mL）、CRP が 4mg/L 未満（基準範囲：0～10mg/L）、GGT が 72U/L（基準範囲：0～38U/L）、及びリンパ球数が 1.17K/μL（基準範囲：1.5～3.5K/μL）であった。入院時のバイタルサイン測定では、血圧が 150/85mmHg、心拍数が 78bpm、及び体温が 36.2°C であった。発疹を除いて、被験者の全身状態及び神経学的状態は良好であった。oxcarbazepine の投与は中止され、topiramate が投与された。翌々年 8 月 13 日、被験者は皮膚科医を受診し、疥癬と診断された。治療として crotamiton 10%が投与され、翌々年 8 月 18 日、疥癬は消失した。入院中に追加の診断検査は行われなかった。翌々年 8 月 18 日、生検を実施せず、白血球数は 5.2K/μL であった。同日（翌々年 8 月 18 日）、被験者の状態は回復し、退院した。入院中に発作は認められなかった。

胆石症（2 回目）及び発疹（1 回目）の発現時の併用薬は、oxcarbazepine であった。

発疹（2 回目）の発現時の併用薬は、oxcarbazepine であった。翌々年 8 月 9 日（発現日と同日）に追加された薬剤は topiramate であった。

胆石症（2 回目）のため治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 5 月 28 日（発現から 2 日目）、胆石症（2 回目）は回復したが、後遺症を伴った（後遺症の詳細不明）。胆石症（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

発疹（1 回目）のため治験薬の投与は中止された。

発疹（2 回目）による治験薬の処置は該当なしと報告された。

翌々年 8 月 9 日、発疹（1 回目）は未回復であった。本報告時点で、発疹（2 回目）は軽快していた。これらの事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、発疹のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌々年 8 月 8 日、最終来院日は翌々年 9 月 5 日であった。

9.2.7.2.79 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：074130（肺炎）（2019 年 7 月 24 日付）、079957（熱性譫妄）（2019 年 7 月 24 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	肺炎	肺炎	[redacted] 20[redacted]/ 198 days	150mg/day/ 7 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	熱性譫妄	熱性譫妄	[redacted] 20[redacted]/ 351 days	200mg/day/ 5 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は鼻中隔弯曲（19[redacted] 年 8 月～19[redacted] 年）、虫垂炎（19[redacted] 年）、虫垂切除（19[redacted] 年）、手骨折（19[redacted] 年）、脛骨骨折（19[redacted] 年）、右足の脛骨骨折の手術（19[redacted] 年）、鼻中隔形成（19[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年 2 月～）、不整脈（20[redacted] 年 10 月～）、鼻炎（年月日不明～20[redacted] 年 9 月）、及び鼻甲介形成術（20[redacted] 年 9 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].1 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 16 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 26 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 30 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 30 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 29 日（N01258 試験の治験薬投与開始 198 日目、本試験の治験薬投与開始 184 日目）、肺炎が発現した。肺炎の重症度は高度と判断された。

肺炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 122 日間服用していた。

CIOMS# 074130：20[redacted] 年 9 月 29 日、肺炎が発現し、被験者は入院した。最初の症状は 20[redacted] 年 9 月 26 日に認められた。肺炎に対する治療薬として acetylcysteine、amoxicillin、clavulanic acid、ipratropium、及び paracetamol が投与された。腸内毒素症の予防薬としてプロバイオティクス及び Trilac、肺炎再発の予防薬として ciprofloxacin が投与された。lorazepam 及び acetylsalicylic acid も投与された。20[redacted] 年 10 月 5 日、肺炎は消失し、被験者は良好な臨床状態で退院した。

肺炎の発現時の併用薬は、bisoprolol、carbamazepine、levetiracetam、perindopril、ramipril、及び simvastatin であった。

肺炎による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 5 日（発現から 7 日目）、肺炎は消失した。肺炎は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 3 月 1 日（N01258 試験の治験薬投与開始 351 日目、本試験の治験薬投与開始 337 日目）、熱性譫妄が発現した。熱性譫妄の重症度は中等度と判断された。

熱性譫妄の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 63 日間服用していた。

CIOMS# 079957：翌 年 2 月 26 日以降、発熱及び咳が認められていた。翌 年 3 月 1 日、高熱に伴い精神障害が発現し、被験者は興奮状態になった。その後、被験者は神経科に入院した。治療薬として Zinnat、Biotrakson、Perfalgan、及び Ketonal が投与された。翌 年 3 月 5 日、被験者は精神障害から回復し、良好な臨床状態で退院した。

熱性譫妄の発現時の併用薬は、bisoprolol、carbamazepine、levetiracetam、perindopril、ramipril、及び simvastatin であった。

熱性譫妄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 5 日目）、熱性譫妄は消失した。熱性譫妄は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 3 月 28 日であった。

9.2.7.2.80 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：060430［てんかんの増悪（1 回目）］（2016 年 12 月 20 日付）、069757（頭痛）（2016 年 12 月 20 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	てんかん	てんかんの増悪	[redacted] 20[redacted] / 32 days	100mg/day/ 5 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
SAE	頭痛	頭痛	[redacted] 20[redacted] / 147 days	N/A/ 4 days	Moderate/ Related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は脳血管動静脈奇形（19[redacted] 年～）、扁桃炎（19[redacted] 年～20[redacted] 年 8 月）、脳血管腫放射線療法（20[redacted] 年 2 月）、アデノイド切除（20[redacted] 年 8 月）、扁桃摘出（20[redacted] 年 8 月）、虫垂炎（20[redacted] 年 2 月）、脳出血（20[redacted] 年 3 月～20[redacted] 年 4 月）、椎骨動脈解離（20[redacted] 年 9 月～10 月）、脳デジタルサブトラクション血管造影術（20[redacted] 年 9 月）、椎骨動脈狭窄（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 5 月）、うつ病（20[redacted] 年 10 月～20[redacted] 年）、神経症（20[redacted] 年 10 月～20[redacted] 年）、頭痛（20[redacted] 年 1 月～）、及び消化不良（20[redacted] 年 10 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].59 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 22 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 29 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 1 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 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 6 月 22 日（N01258 試験の治験薬投与開始 32 日目、本試験の治験薬投与開始 21 日目）、てんかんの増悪（1 回目）が発現した。てんかんの増悪（1 回目）の重症度は中等度と判断された。

てんかんの増悪（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。過去、被験者は BRV 200mg/日を 20[redacted] 年 6 月 3 日から 20[redacted] 年 6 月 21 日まで服用していた。

CIOMS# 060430：20[redacted] 年 6 月 22 日、てんかんの増悪が発現し、被験者は入院した。治療薬として levetiracetam 及び topiramate が投与された。

てんかんの増悪（1 回目）の発現時の併用薬は、valproic acid であった。

てんかんの増悪（1 回目）のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 6 月 26 日（発現から 5 日目）、てんかんの増悪（1 回目）は消失し、本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 7 月 4 日、非重篤な AE としてんかんの増悪（2 回目）が発現した。発作頻度の増加に対して clonazepam、てんかんに対して Rehydron が投与された。発現日と同日、てんかんの増悪（2 回目）は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 10 月 15 日（N01258 試験の治験薬投与開始 147 日目、本試験の治験薬投与開始 136 日目）、頭痛が発現した。頭痛の重症度は中等度と判断された。

頭痛の発現時、被験者は BRV を 115 日間服用していなかった。

CIOMS# 069757：20[redacted] 年 10 月 15 日、被験者は中等度の頭痛のため入院した。ketonal 及び mannitol が投与された。頭部 CT 検査で新たな所見は認められなかった。20[redacted] 年 10 月 18 日、被験者は良好な臨床状態で退院した。

頭痛の発現時の併用薬は、fluticasone、levetiracetam、topiramate、及び valproic acid であった。

頭痛による治験薬の処置は該当なしと報告された。20[redacted] 年 10 月 18 日（発現から 4 日目）、頭痛は消失し、本事象は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 6 月 22 日、最終来院日は 20[redacted] 年 10 月 29 日であった。

9.2.7.2.81 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014009117（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] / 316 days	200mg/day/ 36 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted] 歳の白人男性であった。病歴はうつ病（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 27 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 11 月 19 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 11 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 4 月 27 日、非重篤な AE としてうつ病が発現した。本事象に対して duloxetine 及び clorazepate dipotassium が投与された。本報告時点で、うつ病は未回復であった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 7 月 8 日（N01358 試験の治験薬投与開始 316 日目、本試験の治験薬投与開始 232 日目）、自殺念慮が発現し、重症度は中等度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 203 日間服用していた。

CIOMS# 2014009117：翌 年 5 月 15 日、C-SSRS 評価で自殺企図が認められた。自殺意思のない自傷行動及び自殺未遂も認められたが、自殺念慮はなかった。翌 年 7 月 8 日、不安及び自殺念慮が発現したが、企図や行動に移す意思はなかった。被験者は治療のため精神科病院に入院した。

Trazodone 及び duloxetine の投与は中止され、venlafaxine 及び alprazolam の投与が開始された。翌 年 7 月 31 日、症状が改善し、被験者は退院した。翌 年 8 月 1 日、自殺念慮が再度発現し、心理療法及び治療薬の調整のため入院した。Venlafaxine 及び alprazolam の投与が中止され、paroxetine及び hydroxyzine の投与が開始された。Paracetamol、ibuprofen、Cloranxen 及び Dicortineff 点眼薬も投与された。翌 年 8 月 12 日、C-SSRS 評価で、企図及び計画のない自殺念慮が認められた。同日、症状が改善し、被験者は退院した。治験責任医師は、被験者に自殺企図はなく、企図及び計画のない自殺念慮のみが発現したことを確認した。翌 年 9 月 9 日、直近の C-SSRS 評価で、自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

自殺念慮の発現時の併用薬は、duloxetine、lamotrigine、oxcarbazepine 及び trazodone であった。

自殺念慮のため治験薬の投与は中止された。翌 年 8 月 12 日（発現から 36 日目）、自殺念慮は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺念慮のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 9 月 9 日であった。

9.2.7.2.82 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：117723（2019 年 7 月 24 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	店でのてんかん発作	[redacted] 20[redacted] / 351 days	200mg/day/ 9 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 11 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 3 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 351 日目、本試験の治験薬投与開始 267 日目）、てんかん（店でのてんかん発作）が発現し、重症度は中等度と判断された。

てんかんの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 43 日間服用していた。

CIOMS# 117723：翌 年 3 月 27 日、店でてんかん発作が発現し、入院した。翌 年 4 月 4 日、被験者は退院した。翌 年 4 月 7 日、被験者は Visit 6 のために来院した。

てんかんの発現時の併用薬は、topiramate 及び valproic acid であった。更に、てんかんの発現日と同日に vinpocetine を投与された。

てんかんによる治験薬投与の変更はなかった。翌 年 4 月 4 日（発現から 9 日目）、てんかんは消失し、本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 1 月 26 日であった。

9.2.7.2.83 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015013735（2019 年 7 月 24 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	路上でのてんかん発作	[redacted] 20[redacted] 727 days	200mg/day/ 1 day	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は腎結石症（20[redacted] 年 12 月～）、GGT 増加（20[redacted] 年 3 月～）及び高血圧（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 29 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 22 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌々年 4 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 727 日目、本試験の治験薬投与開始 643 日目）、路上でてんかん発作が発現し、重症度は軽度と判断された。

てんかんの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 583 日間服用していた。

CIOMS# 2015013735：翌々年 4 月 25 日、路上でてんかん発作が発現し、1 日間入院した。頭部 CT の結果、異常は認められなかった。てんかんに対して diazepam が投与された。同日（翌々年 4 月 25 日）、被験者は退院した。

てんかんの発現時の併用薬は、carbamazepine 及び topiramate であった。

てんかんによる治験薬投与の変更はなかった。翌々年 4 月 25 日（発現日と同日）にてんかんは消失し、本事象は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年後 1 月 27 日であった。

9.2.7.2.84 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015024245（2017 年 5 月 11 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	脳挫傷	[redacted] 20[redacted]/ 818 days	150mg/day/ 65 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は血管腫（20[redacted] 年 3 月）、顕微鏡下癌切除術（20[redacted] 年 3 月）及び胆嚢炎（20[redacted] 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].2 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 7 月 14 日（N01358 試験の治験薬投与開始 818 日目、本試験の治験薬投与開始 736 日目）、脳挫傷が発現し、重症度は中等度と判断された。

脳挫傷の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 61 日間服用していた。

翌々年7月23日、非重篤なAEとしてくも膜下出血が発現した。翌々年9月16日、くも膜下出血は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2015024245：翌々年7月14日、被験者は事故に遭遇し、1分間意識が消失した。その後、被験者は入院し、脳挫傷と診断された。入院後に脳無力症が発現した。治療薬としてergocalciferol及びferrous sulfateが投与された。翌々年7月23日、MRIスキャンで脳挫傷及び外傷後くも膜下出血が認められた。翌々年7月28日、被験者は退院した。翌々年8月29日、脳挫傷及び外傷後くも膜下出血のため再入院した。脳挫傷に対しCytoflavinが投与された。翌々年9月16日、被験者は退院した。

脳挫傷の発現時の併用薬は、Certostat、enalapril及びoxcarbazepineであった。

脳挫傷による治験薬投与の変更はなかった。翌々年9月16日（発現から65日目）に脳挫傷は消失し、本事象は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。BRVの最終投与は3年後10月19日、最終来院日は3年後11月2日であった。

9.2.7.2.85　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：060673（水頭症）（2019年7月24日付）、061081［医療機器機能不良（1回目）］（2019年7月24日付）、2015002238［医療機器機能不良（2回目）］（2019年7月24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	水頭症	急性閉塞性水頭症	[redacted] 20[redacted]/ 137 days	100mg/day/ 7 days	Mild/ Not related	Resolved/ Interrupted
SAE	医療機器機能不良	弁機能不全（VPシャント）	[redacted] 20[redacted]/ 151 days	200mg/day/ 27 days	Severe/ Not related	Resolved/ Interrupted
SAE	医療機器機能不良	弁機能シャント交換	[redacted] 20[redacted]/ 1018 days	150mg/day/ 6 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢3[redacted].0歳の白人女性であった。病歴はアーノルド・キアリ奇形（19[redacted]年6月～19[redacted]年）、脊髄空洞症（19[redacted]年6月～19[redacted]年）、萎縮（19[redacted]年6月～）、側弯症（19[redacted]年6月～）、側弯症手術（19[redacted]年）、アーノルド・キアリ及び脊髄空洞症手術（19[redacted]年）、VNS装置留置（20[redacted]年1月）、うつ病（20[redacted]年～20[redacted]年）、肥満（20[redacted]年～）、前頭葉切断術（20[redacted]年11月）、前頭葉切断術（20[redacted]年6月）、水頭症（20[redacted]年8月～10月）、及び水頭症バルブ留置（20[redacted]年9月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は2[redacted].5歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 8 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 6 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 137 日目、本試験の治験薬投与開始 53 日目）、水頭症が発現した。水頭症の重症度は軽度と判断された。

水頭症の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。過去、被験者は BRV 200mg/日を 20[redacted] 年 5 月 31 日から 20[redacted] 年 6 月 22 日まで服用していた。

CIOMS# 060673：20[redacted] 年 6 月 23 日、傾眠及び意識レベルの低下が発現した。脳 CT 検査で急性水頭症が認められた。病状は脳室腹腔シャントの閉塞による急性水頭症と診断され、被験者は入院した。水頭症の手術を行う前に全身性強直性間代性発作が 2 回発現した。頭痛に対して paracetamol、感染予防として cefuroxime、胃保護のため omeprazole が投与された。20[redacted] 年 6 月 24 日、脳室腹腔シャントの閉塞修復の手術が行われた。胸部 X 線検査、マンモグラフィー、ECG 検査で、臨床的に重要な結果は得られなかった。20[redacted] 年 6 月 29 日、被験者は退院した。

水頭症の発現時の併用薬は、carbamazepine 及び topiramate であった。

水頭症のため治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 6 月 23 日、BRV の投与は中断され、20[redacted] 年 6 月 23 日の夕方及び 20[redacted] 年 6 月 24 日の朝は BRV が投与されなかった。20[redacted] 年 6 月 24 日の夕方、治験薬の投与を再開した。20[redacted] 年 6 月 29 日（発現から 7 日目）、水頭症は消失した。水頭症は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 7 月 7 日（N01358 試験の治験薬投与開始 151 日目、本試験の治験薬投与開始 67 日目）、医療機器機能不良（1 回目）が発現した。医療機器機能不良（1 回目）の重症度は高度と判断された。

医療機器機能不良（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 13 日間服用していた。

CIOMS# 061081：20[redacted] 年 7 月 7 日、傾眠及び脳脊髄液シャント閉塞が発現した。被験者は救急科を受診し、脳室腹腔シャント機能不全のため入院した。胃痛予防のため omeprazole が投与された。ECG で臨床的に重要な結果は認められなかった。20[redacted] 年 7 月 8 日及び 20[redacted] 年 7 月 10 日の脳脊髄液培養の結果は陰性であった。感染予防として vancomycin 及び cephalexin、便秘に対して Proctosol が投与された。入院中、20[redacted] 年 7 月 12 日及び 20[redacted] 年 7 月 19 日に弁機能シャント交換が行われた。最後のシャント交換では、以前の脳室腹腔シャントから脳室心房シャントに変更された。被験者の状態は改善した。入院中、脳室腹腔カテーテルをするため、頭蓋 CT 検査が数回行われた（20[redacted] 年 7 月 7 日、20[redacted] 年 7 月 12 日、20[redacted] 年 7 月 13 日、20[redacted] 年 7 月 19 日、20[redacted] 年 7 月 21 日、及び 20[redacted] 年 7 月 29 日）。20[redacted] 年 7 月 17 日、腹部超音波検査で臨床的に重要な結果は認められなかった。20[redacted] 年 7 月 19 日、X 線検査で臨床的に重要な結果は認められなかった。感染予防として cefuroxime、teicoplanin、及び vancomycin、便秘に対して sodium phosphate monobasic dihydrate 及び dibasic dodecahydrate、頭痛及び弁機能不全に対して paracetamol、膣感染に対して clotrimazole が投与された。

医療機器機能不良（1 回目）の発現時の併用薬は、carbamazepine、omeprazole、及び topiramate であった。

医療機器機能不良（1 回目）のため治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 7 月 22 日、BRV の投与は中断された。20[redacted] 年 7 月 23 日、治験薬の投与を再開した。20[redacted] 年 8 月 2 日（発現から 27 日目）、医療機器機能不良（1 回目）は消失した。医療機器機能不良（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年 11 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1018 日目、本試験の治験薬投与開始 934 日目）、医療機器機能不良（2 回目）が発現した。医療機器機能不良（2 回目）の重症度は中等度と判断された。

医療機器機能不良（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 38 日間服用していた。

医療機器機能不良（2 回目）の発現日と同日（翌々年 11 月 21 日）、非重篤な AE として頭痛が発現した。翌々年 11 月 21 日（発現日と同日）、頭痛は消失した。頭痛は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2015002238：翌々年 11 月 21 日、被験者は予定された弁機能シャント交換を受けるため入院した。翌々年 11 月 25 日、頭部 CT 検査で、脳室部位の安定が確認された。疼痛に対して paracetamol が投与された。翌々年 11 月 26 日、被験者は退院した。

医療機器機能不良（2 回目）の発現時の併用薬は、carbamazepine であった。

医療機器機能不良（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 11 月 26 日（発現から6 日目）、医療機器機能不良（2 回目）は消失した。医療機器機能不良（2 回目）は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 5 月 10 日であった。

9.2.7.2.86 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：098520（複雑部分発作、細菌性咽頭炎）（2016 年 12 月 20 日付）、098524（二次性全般化を伴う部分発作）（2016 年 12 月 20 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	複雑部分発作	複雑部分発作	[redacted] 20[redacted] / 158 days	150mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose increased
SAE	細菌性咽頭炎	細菌性咽頭炎	[redacted] 20[redacted] / 158 days	150mg/day/ 9 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	二次性全般化を伴う部分発作	二次性全般化を伴う部分発作	[redacted] 20[redacted] / 342 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアメリカ先住民/アラスカ先住民の女性であった。病歴は髄膜炎（1981 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].97 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 9 月 26 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 12 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 12 月 18 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 3 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 158 日目、本試験の治験薬投与開始 75 日目）、複雑部分発作及び細菌性咽頭炎が発現した。いずれの事象も重症度は中等度と判断された。

複雑部分発作及び細菌性咽頭炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 74 日間服用していた。

CIOMS# 098520：翌 年 3 月 2 日、複雑部分発作が発現し、被験者は入院した。同日、細菌性咽頭炎も発現した。血液検査の結果（基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 8g/dL（出血の既往なし）、ナトリウムが 125mmol/L（多飲症の既往なし）であった。同日、2 回目の血液検査の結果は、ヘモグロビンが 8.5g/dL、ナトリウムが 124mmol/L であり、前の検査結果との一貫性が確認された。身体所見では、咽頭の充血及び粘膜のうっ血が認められ、細菌性咽頭炎が示された。発熱性症候群（37.9°C）、2 日前から始まった喀痰を伴わない苦しい空咳、及び頭痛も発現しており、頭痛は鎮痛剤で改善した。病因不明の無月経も 1 年間認められていた。同日（翌 年 3 月 2 日）、発作は消失した。細菌性咽頭炎に対して levofloxacin、消化性潰瘍予防として omeprazole が投与された。翌 年 3 月 4 日、被験者は退院し、複雑部分発作は消失した。翌 年 3 月 10 日、細菌性咽頭炎は消失した。

複雑部分発作及び細菌性咽頭炎の発現時の併用薬は、carbamazepine であった。

複雑部分発作のため治験薬は増量された。翌 年 3 月 18 日、治験薬投与量を BRV 175mg/日に増量し、翌 年 3 月 19 日、更に BRV 200mg/日に増量した。細菌性咽頭炎による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 3 月 4 日（発現から 3 日目）、複雑部分発作は消失した。翌 年 3 月 10 日（発現から 9 日目）、細菌性咽頭炎は消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 9 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 342 日目、本試験の治験薬投与開始 259 日目）、二次性全般化を伴う部分発作が発現した。二次性全般化を伴う部分発作の重症度は中等度と判断された。二次性全般化を伴う部分発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200 mg/日を 168 日間服用していた。

CIOMS# 098524：翌 年 9 月 2 日、被験者がバスを降りようとしたところ、浮動性めまいを伴う頸部及び胸部の疼痛（二次性全般化を伴う部分発作）が発現した。被験者はその他の情報を思い出せなかった。ER で強直性間代性発作、よだれ、数分間の意識消失が発現した。酸素投与をした状態で Guedel エアウェイが挿入され、clonazepam が投与された後に発作は治まった。その後、paracetamol が投与された後に発熱（38°C）が認められた。報告によると、発熱は発作に伴う二次的なものであった。ウイルス性髄膜炎を鑑別するため腰椎穿刺をしたが、結果はすべて陰性であった。ウイルス性髄膜炎予防のため aciclovir が投与された。翌 年 9 月 2 日、ナトリウム値は123mmol/L、カリウム値は 3.2mmol/L（基準範囲の報告なし）であった。翌 年 9 月 4 日、二次性全般化を伴う部分発作は消失し、被験者は退院した。

二次性全般化を伴う部分発作の発現時の併用薬は、carbamazepine であった。翌 年 9 月、更に aciclovir、clonazepam、及び cefotaxime が投与された。

二次性全般化を伴う部分発作による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 9 月 4 日（発現から 3 日目）、二次性全般化を伴う部分発作は消失した。二次性全般化を伴う部分発作は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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 7 月 11 日であった。

9.2.7.2.87 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：097503（群発発作）（2019 年 7 月 24 日付）、2015021801（肺炎）（2019 年 7 月 24 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	群発発作	群発発作	[redacted] 20[redacted]/ 298 days	200mg/day/ 17 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	肺炎	肺炎	[redacted] 20[redacted]/ 969 days	150mg/day/ 12 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳のジプシー女性であった。病歴は脂漏性皮膚炎（20[redacted] 年 10 月～）、肥満（20[redacted] 年 6 月～）、関節脱臼（20[redacted] 年 5 月）、便秘（20[redacted] 年 11 月～）、及び貧血（20[redacted] 年 10 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 30 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 25 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 298 日目、本試験の治験薬投与開始 211 日目）、群発発作が発現した。群発発作の重症度は高度と判断された。

群発発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 175 日間服用していた。

CIOMS# 097503：効果不十分及び体重増加のため、ベースラインに使用していた AED を変更することにした。lacosamide が topiramate に徐々に変更された結果、20[redacted] 年 8 月 23 日頃、昼夜を問わず 7～8 回の片側顔面発作及び右半身発作が起こり、発作が増悪した。群発発作が発現した。これらの発作は、ベースラインの AED を変更した結果であると考えられた。20[redacted] 年 9 月 5 日、被験者

は入院した。病院で topiramate の投与を中止し、lacosamide を再投与した。20[redacted] 年 9 月 9 日、被験者は退院した。

群発発作の発現時の併用薬は、oxcarbazepine 及び topiramate であった。

群発発作による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 8 日（発現から 17 日目）、群発発作は消失した。群発発作は治験薬と関連なしと判断された。

翌々年 6 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 969 日目、本試験の治験薬投与開始 882 日目）、肺炎が発現した。肺炎の重症度は中等度と判断された。

肺炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 612 日間服用していた。

CIOMS# 2015021801：翌々年 6 月 25 日、発熱、咽喉痛、2～5 分続く発熱を伴う悪寒、及び発作頻度の増加が発現した。頭痛は認められなかった。翌々年 6 月 26 日、病状は肺炎、腎盂腎炎、咽頭炎、及び扁桃炎と診断され、被験者は入院した。ER で採血したところ、白血球増加症及び膿尿が認められた。胸部 X 線検査では、右上葉に肺硬変が認められ、肺炎の診断が支持された。白血球は 17.28x10^9/L（基準範囲：4.10～9.90x10^9/L）で、尿検査では白血球が 248.6cells/μL（基準範囲：0～30cells/μL）であった。amoxicillin/clavulanic acid が投与され、その後、ceftriaxone 及びazithromycin に変更された。治療薬として paracetamol 及び amoxicillin も投与された。翌々年 7 月 2 日、被験者は退院した。

肺炎の発現時の併用薬は、calcifediol、clonazepam、lacosamide、oxcarbazepine、phenobarbital、及び valproic acid であった。

肺炎による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 7 月 6 日（発現から 12 日目）、肺炎は消失した。肺炎は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年後 4 月 22 日、最終来院日は 3 年後 4 月 25 日であった。

9.2.7.2.88 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：103633（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺企図	自殺企図の失敗	[redacted] 20[redacted] / 291 days	200mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアフリカ系アメリカ人女性であった。病歴は妊娠糖尿病（19[redacted] 年 11 月）、鉄欠乏性貧血（19[redacted] 年 11 月～）、予防的虫垂切除（19[redacted] 年）、右側卵管卵巣摘除（19[redacted]

年）、異所性妊娠（19[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年 5 月～）、副鼻腔炎（20[redacted] 年 12 月）、乳房線維化（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腋窩切開（20[redacted] 年 1 月）、子宮平滑筋腫（20[redacted] 年 1 月～）、関節炎（20[redacted] 年 8 月～）、痔核（20[redacted] 年 8 月～）、坐骨神経痛（20[redacted] 年 11 月）、サルコイドーシス（20[redacted] 年 3 月～）、及び頭位性回転性めまい（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 25 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 26 日、非重篤な AE として不安が発現した。本報告の時点で、不安は軽快していた。不安は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 8 月 19 日（N01358 試験の治験薬投与開始 291 日目、本試験の治験薬投与開始 207 日目）、自殺企図が発現した。自殺企図の重症度は高度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 125 日間服用していた。

CIOMS# 103633：20[redacted] 年 8 月 19 日、被験者は両腕に数ヵ所の浅い傷をつくり、自殺を図った。この自殺企図は失敗した。被験者は精神科を受診し、同日に退院した。治療薬として venlafaxine が投与された。高度の自殺念慮でなかったため入院は解除された。被験者は ER を退院した。この状況は、被験者の生まれ故郷で、被験者が母親の死亡を知らされたことから始まった個人的な理由の結果であった。結果として、病状は不安障害と診断され、治療薬として fluoxetine が投与された。

自殺企図の発現時の併用薬は、clonazepam、diazepam、ferrous sulfate、fluoxetine、lamotrigine、omeprazole、paracetamol、及び quetiapine であった。

自殺企図のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 8 月 19 日（発現日と同日）、自殺企図は消失した。自殺企図は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺企図のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 3 日、最終来院日は 翌 年 1 月 3 日であった。

9.2.7.2.89　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014002244（錯乱状態）（2016 年 12 月 20 日付）、2015006720（アルツハイマー型認知症）（2016 年 12 月 20 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	錯乱状態	錯乱症候群	[redacted] 20[redacted] 284 days	200mg/day/ 40 days	Moderate/ Not related	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
SAE	アルツハイマー型認知症	アルツハイマー	[redacted] 20[redacted]/ 578 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は薬物過敏症（ペニシリン）（20[redacted] 年 11 月～）、薬物不耐性（アセチルサリチル酸）（20[redacted] 年 11 月～）、薬物不耐性（非ステロイド性抗炎症薬）（20[redacted] 年 11 月～）、白内障（20[redacted] 年～20[redacted] 年 2 月）、右眼白内障手術（20[redacted] 年 9 月）、左眼白内障手術（20[redacted] 年 2 月）、聴力低下（20[redacted] 年～）及び靭帯捻挫（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 8 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 5[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 19 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 11 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 3 月 4 日、非重篤な AE として錯乱状態が発現した。同日、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 4 月 28 日（N01358 試験の治験薬投与開始 284 日目、本試験の治験薬投与開始 200 日目）、錯乱状態が発現し、重症度は中等度と判断された。

錯乱状態の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 164 日間服用していた。

CIOMS# 2014002244：被験者は錯乱症候群のため、治験実施医療機関を予定外に来院した。本事象の症状は 翌 年 4 月 28 日に発現し、治療薬として perampanel が投与された。症状は、精神運動障害及び錯乱、物を持つのが困難、自宅で物を失くす、失見当識、並びに 1 人で自宅に居るのを嫌がることであった。被験者は ER へ移された。翌 年 6 月 3 日、脳波検査の結果、主に両側頭部でびまん性に発現した神経機能障害が認められた。脳波検査中、脳に発作性の活動及び生体電気活性は認められなかった。てんかん重積状態は否定され、被験者は一晩観察下に置かれた。医学的観察を 20 時間行い、状態が安定した後、被験者は退院した。

錯乱状態の発現時の併用薬は、omeprazole、lacosamide、paracetamol、atorvastatin calcium、triflusal 及び enalapril であった。更に、事象の発現日と同日に perampanel を投与された。

錯乱状態による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 6 月 6 日（発現から 40 日目）、本事象は消失し、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

翌々 年 2 月 16 日（N01358 試験の治験薬投与開始 578 日目、本試験の治験薬投与開始 494 日目）、アルツハイマー型認知症が発現し、重症度は中等度と判断された。

アルツハイマー型認知症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 458 日間服用していた。

CIOMS# 2015006720：翌々年2月16日、被験者は、前回の来院時に報告した記憶保持困難に対する神経心理学的評価のため来院した。翌々年2月16日、神経心理学的評価の結果、軽度の認知障害が認められ、神経変性疾患（アルツハイマー病）が示唆された。

アルツハイマー型認知症の発現時の併用薬は、atorvastatin calcium、enalapril、lacosamide、omeprazole、paracetamol及びtriflusalであった。

アルツハイマー型認知症による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点で、アルツハイマー型認知症は未回復であった。本事象は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。BRVの最終投与及び最終来院日は3年後7月11日であった。

9.2.7.2.90 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：055090（2016年12月20日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	大腸菌性胃腸炎	腸管出血性大腸菌性胃腸炎	[redacted] 20[redacted] 234 days	150mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢3[redacted].0歳の白人女性であった。病歴は脳新生物（19[redacted]年）、放射線療法（19[redacted]年）、悪性脳腫瘍切除（19[redacted]年）、ざ瘡（19[redacted]年～）、喘息（19[redacted]年～）、視床下部－下垂体障害（19[redacted]年～）、甲状腺機能低下症（19[redacted]年～）、水頭症（19[redacted]年）、脳室腹腔シャント（19[redacted]年12月）、頭痛（19[redacted]年～）、うつ病（20[redacted]年～）、湿疹（20[redacted]年～）、複合アレルギー（ピーナッツ、花粉及び動物）（20[redacted]年～）及びアレルギー性鼻炎（20[redacted]年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は2[redacted].05歳であった。

被験者はN01358試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted]年8月19日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年11月15日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358試験を完了した。

20[redacted]年11月15日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌年4月8日（N01358試験の治験薬投与開始234日目、本試験の治験薬投与開始146日目）、大腸菌性胃腸炎が発現し、重症度は高度と判断された。

大腸菌性胃腸炎の発現時、被験者は本試験でBRV 150mg/日を145日間服用していた。

CIOMS# 055090：被験者は体重が減少しており、食欲がなかった。翌年4月5日、水性下痢が発現した。翌年4月8日、ERを受診した。大腸菌性胃腸炎が発現した。38.6°Cの発熱が認めら

れ、感染症科に入院した。日付不明、CRP は 33（基準範囲：5 未満、単位未報告）であった。glucose を点滴投与後、被験者の気分は改善した。自分で飲食をすることが可能であった。

大腸菌性胃腸炎の発現時の併用薬は、budesonide、formoterol fumarate、levothyroxine sodium、loratadine、mometasone furoate、omeprazole、propylene glycol、sertraline、somatropin、terbutaline sulfate 及び zonisamide であった。

大腸菌性胃腸炎による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 4 月 18 日（発現から 11 日目）に大腸菌性胃腸炎は消失し、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 4 年 後 6 月 16 日、最終来院日は 4 年 後 7 月 1 日であった。

9.2.7.2.91 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：063021（2017 年 5 月 11 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	浮動性めまい	めまい感	[redacted] 20[redacted]/ 114 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC	記憶障害	記憶障害	[redacted] 20[redacted]/ 115 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
SAE	頚椎骨折	第 2 頚椎骨折	[redacted] 20[redacted]/ 129 days	N/A/ 176 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は頭痛（19[redacted] 年～）、上肢骨折（20[redacted] 年 12 月）、右前腕骨折（20[redacted] 年 12 月～年月日不明）、顔面骨骨折（20[redacted] 年 10 月）、熱傷（20[redacted] 年 3 月）、顎の骨折（20[redacted] 年 4 月）及び足関節部骨折（20[redacted] 年 7 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].70 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 4 日（N01358 試験の治験薬投与開始 114 日目、本試験の治験薬投与開始 31 日目）、浮動性めまいが発現し、重症度は高度と判断された。

浮動性めまいの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1 日間服用していた。それ以前に、被験者は 20[redacted] 年 7 月 3 日に BRV 175mg/日、20[redacted] 年 6 月 5 日～20[redacted] 年 7 月 2 日に BRV 150mg/日を服用した。

浮動性めまいの発現時の併用薬は、lacosamide、paracetamol 及び topiramate であった。

浮動性めまいのため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 7 月 7 日（発現から 4 日目）、浮動性めまいは消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 7 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 115 日目、本試験の治験薬投与開始 32 日目）、記憶障害が発現し、重症度は中等度と判断された。

記憶障害の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 2 日間服用していた。

記憶障害の発現時の併用薬は、lacosamide、paracetamol 及び topiramate であった。

記憶障害のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 7 月 7 日（発現から 3 日目）、記憶障害は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 7 月 19 日（N01358 試験の治験薬投与開始 129 日目、本試験の治験薬投与開始 46 日目）、頚椎骨折が発現し、重症度は高度と判断された。

頚椎骨折の発現時、被験者は BRV を 11 日間服用していなかった。

CIOMS# 063021：20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は自ら治験薬の服用を中止した。20[redacted] 年 7 月 19 日、発作が発現し、逆さまに落ちた。20[redacted] 年 8 月 3 日、被験者は頚部痛及び可動域の低下を訴えて入院した。神経学的検査の結果、異常は認められなかった。CT スキャンの結果、第 2 頚椎の骨折が確認された。緊急治療のため、救急科に入院した。20[redacted] 年 8 月 7 日、ハロー・ベストを装着し、退院した。20[redacted] 年 9 月 7 日、骨折部位の固定のため、第 1～第 3 頚椎固定術が実施された。

頚椎骨折の発現時の併用薬は、lacosamide、paracetamol 及び topiramate であった。

頚椎骨折による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌 年 1 月 10 日（発現から 176 日目）、頚椎骨折は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、浮動性めまい及び記憶障害のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 7 月 8 日、最終来院日は 20[redacted] 年 8 月 29 日であった。

9.2.7.2.92 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014009532（群発発作）（2019 年 7 月 24 日付）、2015014604（てんかん重積状態）（2019 年 7 月 24 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	群発発作	発作のクラスター	[redacted] 20[redacted] / 319 days	150mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted] 625 days	200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted] 歳の白人女性であった。病歴は虫垂炎（年月日不明～19[redacted] 年月日不明）、虫垂切除（19[redacted] 年）、不妊（19[redacted] 年）、月経過多（年月日不明～20[redacted] 年月日不明）、子宮摘出（20[redacted] 年）、及び GGT 増加（20[redacted] 年 7 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].1 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 5 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 10 月 31 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 31 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 6 月 19 日（N01358 試験の治験薬投与開始 319 日目、本試験の治験薬投与開始 232 日目）、群発発作（発作のクラスター）が発現し、重症度は高度と判断された。

群発発作の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 231 日間服用していた。

CIOMS# 2014009532：翌 年 6 月 19 日、発作のクラスターが発現し、被験者は入院した。12:00 頃、全身性強直性間代性発作が認められ、発作は 5～10 分ごとに持続したが、その間に被験者は覚醒した。てんかんに対して diazepam、phenytoin 及び fosphenytoin が投与された。臨床検査の結果（基準範囲の報告なし）、カルバマゼピン濃度が 25μmol/L、カリウムが 4.5mmol/L、ナトリウムが 140mmol/L、ヘモグロビンが 135g/L、白血球数が $4.7x10^9$/L、血小板数が $189x10^9$/L、CRP が 5mg/L 未満、及びフェニトイン濃度が 34μmol/L であった。被験者は神経内科病棟に一晩移され、3:00 頃に発作は減少し、翌日退院した。

群発発作の発現時の併用薬は、carbamazepine、phenytoin 及び midazolam 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 6 月 19 日（発現日と同日）、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 々 年 4 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 625 日目、本試験の治験薬投与開始 538 日目）、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、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 273 日間服用していた。

CIOMS# 2015014604：翌 々 年 4 月 21 日、てんかん重積状態が発現し、被験者は入院した。てんかん重積状態は持続的で、重症度は高度であった。車内では 10 分間発作が持続し、緊急治療室に搬送された（diazepam 5mg を投与）。発作が 10 分間止まり、その後更に発作が認められた。投与された diazepam の合計量は 30mg であった。発作に対して propofol が注入されたが、発作は持続した。フェニトイン血中濃度は低く 41μmol/L であり、カルバマゼピン濃度は 16μmol/L であった（基準範囲の報告なし）。更に、fosphenytoin が投与され、最終的には発作が止まった。翌 々 年 4 月 22日、被験者は疲労したが、朝には良好な状態で退院した。

てんかん重積状態の発現時の併用薬は、carbamazepine、midazolam、perampanel、及び phenytoin であった。

てんかん重積状態による治験薬投与の変更はなかった。翌 々 年 4 月 22 日（発現から 2 日目）、てんかん重積状態は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 1 月 3 日であった。

9.2.7.2.93　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：072978（2016 年 12 月 20 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	6 回の継続的な発作	[redacted] 20[redacted]/ 220 days	N/A/ 2 days	Severe/ Related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].17 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。2012 年 7 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 7 月 10 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 220 日目、本試験の治験薬投与開始 135 日目）、痙攣（6 回の継続的な発作）が発現し、重症度は高度と判断された。

痙攣の発現時、被験者は BRV を 1 日間服用していなかった。それ以前の 20[redacted] 年 11 月 14 日～20[redacted] 年 11 月 20 日、被験者は BRV 20mg/日を服用した。

CIOMS# 072978：20[redacted] 年 11 月 21 日、4 回の部分発作が発現し、被験者は病院に搬送された。入院中に発作及び痙攣が各 1 回発現した。diazepam が投与され、一晩経過観察された。20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は退院した。

痙攣の発現時の併用薬は、carbamazepine であった。

痙攣による治験薬の処置は該当なしと報告された。20[redacted] 年 11 月 22 日（発現から 2 日目）、痙攣は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 20 日、最終来院日は 20[redacted] 年 12 月 13 日であった。

9.2.7.2.94　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：102866（2019 年 7 月 24 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	転倒	転倒（事故）	[redacted] 20[redacted]/ 632 days	100mg/day/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed
SAE	恥骨骨折	非転位型恥骨下枝骨折	[redacted] 20[redacted]/ 632 days	100mg/day/ 106 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 7[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、鉄欠乏（19[redacted] 年 7 月～）、膀胱瘤（19[redacted] 年～19[redacted] 年 2 月）、腟壁形成（19[redacted] 年 2 月）、膀胱瘤修復（19[redacted] 年 2 月）、消化不良（19[redacted] 年～）、低ナトリウム血症（19[redacted] 年 11 月～）、足変形（20[redacted] 年～20[redacted] 年 5 月）、両側外反母趾及び軟部組織矯正（20[redacted] 年 5 月）、尿路感染（20[redacted] 年 12 月～）、高血圧（20[redacted] 年～）、左側外反母趾矯正（20[redacted] 年 10 月）、膀胱炎（20[redacted] 年 11 月～）、便秘（20[redacted] 年 3 月～）、骨切り術（20[redacted] 年 12 月）、右側外反母趾矯正（20[redacted] 年 12 月）、水晶体混濁（20[redacted] 年～）、網膜静脈閉塞（20[redacted] 年～）、眼瞼下垂（20[redacted] 年～20[redacted] 年 3 月）、右眼眼瞼下垂手術（20[redacted] 年 3 月）、排尿困難（20[redacted] 年 9 月～）、緊張性膀胱（20[redacted] 年 9 月～）、消化管内視鏡検査（20[redacted] 年 12 月）、裂孔ヘルニア（20[redacted] 年 12 月～）、関節炎（20[redacted] 年～）、悪心（20[redacted] 年 1 月～）、体重減少（20[redacted] 年 1 月～）、及び閉経（年月日不明～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].9 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 10 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 11 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 632 日目、本試験の治験薬投与開始 550 日目）、転倒及び恥骨骨折が発現し、重症度は高度と判断された。

転倒及び恥骨骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 94 日間服用していた。

CIOMS# 102866：翌 年 11 月 2 日、被験者は誤って転倒し入院した。X 線検査で骨盤骨折が認められた。翌 年 11 月 5 日、疼痛及び歩行困難のため、救急外来を受診した。同日、CT 検査で非転位型恥骨下枝骨折が認められた。疼痛のため、morphine sulfate pentahydrate 及び codeine phosphate/ paracetamol が処方された。翌 年 11 月 11 日、被験者は退院した。

転倒及び恥骨骨折発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、aqueous cream、bisacodyl、carbomer、doxazosin、felodipine、ibuprofen、lactulose、lamotrigine、metoclopramide、Movicol、omeprazole、Panadeine Co、Peptac、primidone、trimethoprim、及び valsartan であった。翌 年 11 月に medicated dressings 及び *Senna alexandrina* が追加投与された。

転倒及び恥骨骨折による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 11 月 2 日（発現日と同日）、転倒は回復したが後遺症を伴った（後遺症の詳細不明）。恥骨骨折は 翌 々 年 2 月 15 日（発現から106 日目）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。

被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 10 月 25 日であった。

9.2.7.2.95　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015003258（痙攣）（2017 年 5 月 11 日付）、2015027391（椎間板突出、神経根障害）（2017 年 5 月 11 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	朝の全身性発作	[redacted] 20[redacted] 685 days	100mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose increased
SAE	椎間板突出	L5-S1 椎間板ヘルニア	[redacted] 20[redacted] 861 days	150mg/day/ 31 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	神経根障害	右 S1 神経根障害	[redacted] 20[redacted] 861 days	150mg/day/ 31 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、肥満（19[redacted] 年 1 月～）、高血圧（20[redacted] 年 5 月～）、一般的な病状による不安障害（20[redacted] 年 6 月～）、全般性不安障害（20[redacted] 年 6 月～）、パニック発作（20[redacted] 年 6 月～）、及び副鼻腔炎（20[redacted] 年 8 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].55 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 12 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 6 月 6 日であった。

20[redacted] 年 6 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 6 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 1 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 685 日目、本試験の治験薬投与開始 599 日目）、朝の全身性発作が発現し、重症度は中等度と判断された。

朝の全身性発作の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 152 日間服用していた。

CIOMS# 2015003258：翌々年 1 月 25 日、被験者は朝の全身性発作（2 型発作 3 回及び 1 型発作 1 回）が発現し入院した。治療薬として lorazepam 及び Xanax が投与された。翌々年 1 月 29 日、被験者は無症状で退院した。

朝の全身性発作発現時の併用薬は、oxcarbazepine 及び valproate sodium であった。発現日に alprazolam が追加投与された。

朝の全身性発作により治験薬の用量が増量された。翌々年 1 月 27 日（発現から 3 日目）、朝の全身性発作は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年7月20日（N01358試験の治験薬投与開始861日目、本試験の治験薬投与開始775日目）、椎間板突出及び神経根障害が発現し、重症度はいずれも中等度と判断された。

椎間板突出及び神経根障害の発現時、被験者は本試験でBRV 150mg/日を136日間服用していた。

CIOMS# 2015027391：翌々年7月20日、腰部及び左脚の疼痛のため入院した。MRI検査の結果、右S1神経根障害が認められた。疼痛のためdexketoprofen trometamol及びdiclofenacが投与された。翌々年7月23日、被験者は退院した。疼痛のためparacetamolを処方された。翌々年8月18日、翌日に実施予定のL5-S1椎間板ヘルニア手術のため再度入院した。翌々年8月21日、被験者は退院した。

椎間板突出及び神経根障害発現時の併用薬は、oxcarbazepine及びvalproate sodiumであった。

椎間板突出及び神経根障害による治験薬投与の変更はなかった。翌々年8月19日（発現から31日目）、椎間板突出及び神経根障害は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は本治験を完了した。BRVの最終投与及び最終来院日は4年後2月28日であった。

9.2.7.2.96　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：111840［譫妄（1回目）］（2019年7月24日付）、120412［譫妄（2回目）］（2019年7月24日付）、2014017726（不安障害）（2019年7月24日付）、2015004750［譫妄（3回目）］（2019年7月24日付）、2015030244（薬剤抵抗性てんかん）（2019年7月24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	譫妄	譫妄	[redacted] 20[redacted] 290 days	200mg/day/ 5 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose reduced
SAE	譫妄	譫妄	[redacted] 20[redacted] 379 days	75mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	不安障害	不安障害	[redacted] 20[redacted] 562 days	200mg/day/ 5 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	譫妄	譫妄	[redacted] 20[redacted] 645 days	200mg/day/ 6 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	てんかん	薬剤抵抗性てんかん	[redacted] 20[redacted] 888 days	N/A/ Ongoing	Severe/ Not related	Resolving/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; N/A=not applicable
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢2[redacted].0歳の白人女性であった。病歴は、譫妄（20[redacted]年2月）、子宮内スパイラル移植術（20[redacted]年）、譫妄（20[redacted]年6月）、及び譫妄（20[redacted]年9月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は1[redacted].4歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を完了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 7 月 10 日であった。

20[redacted] 年 7 月 10 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 31 日（N01358 試験の治験薬投与開始 290 日目、本試験の治験薬投与開始 206 日目）、譫妄（1 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

譫妄（1 回目）発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 24 日間服用していた。

CIOMS# 111840：翌 年 1 月 31 日、譫妄が発現した。被験者は譫妄状態で入院した。目に見える痙攣はなく、入院当日に実施した脳波検査では、てんかん活動やてんかん放電は認められなかった。治療薬として、haloperidol、diazepam、zopiclone、及び pyridoxine hydrochloride が投与された。治療後、症状は徐々に回復し、翌 年 2 月 4 日に実施した血液検査の結果は正常であった。翌 年 2 月 4 日、治験薬の用量が BRV 200mg/日から BRV 175mg/日に減量された。被験者は良好な状態で退院した（年月日不明）。治験責任医師は、被験者にアルコール又は薬物乱用の病歴がなく、他の精神障害がないことを確認した。

譫妄（1 回目）発現時の併用薬は、lamotrigine 及び valproate sodium であった。

譫妄（1 回目）により治験薬の用量が減量された。翌 年 2 月 4 日（発現から 5 日目）、譫妄（1 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 4 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 379 日目、本試験の治験薬投与開始 295 日目）、譫妄（2 回目）が発現し、重症度は高度と判断された。

譫妄（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 75mg/日を 1 日間服用していた。翌 年 2 月 6 日～翌 年 4 月 29 日までは BRV 150mg/日を投与されていた。

CIOMS# 120412：翌 年 4 月 30 日、譫妄（2 回目）が発現した。被験者は入院し、発作後の錯乱及び譫妄と診断された。Diazepam 投与後、症状が改善した。翌 年 5 月 2 日、血液検査の結果、正常であった。翌 年 5 月 3 日、被験者は通常の状態で退院した。

譫妄（2 回目）発現時の併用薬は、lamotrigine 及び valproate sodium であった。

譫妄（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌年 5 月 3 日（発現から 4 日目）、譫妄（2 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 10 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 562 日目、本試験の治験薬投与開始 478 日目）、不安障害が発現し、重症度は高度と判断された。

不安障害の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 30 日間服用していた。

CIOMS# 2014017726：翌 年 10 月 30 日、不安障害が発現した。被験者は不安及び食欲不振のため入院した。被験者は、てんかん発作を起こすかもしれないと強い恐怖を抱いていた。治療薬として diazepam が投与された。脳波検査の結果、F>T 領域に鋭い波形が認められたが、常時てんかん活動はなかった。翌 年 11 月 3 日、被験者は症状なく退院した。

不安障害発現時の併用薬は、lamotrigine 及び valproate sodium であった。

不安障害による治験薬投与の変更はなかった。翌年 11 月 3 日（発現から 5 日目）、不安障害は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年1月21日（N01358試験の治験薬投与開始645日目、本試験の治験薬投与開始561日目）、譫妄（3回目）が発現し、重症度は中等度と判断された。

譫妄（3回目）の発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を113日間服用していた。

CIOMS# 2015004750：翌々年1月21日、不適切な行動（譫妄）の兆候が認められた。2015年1月22日、被験者は入院した。治療薬としてdiazepam、glucose、及びzopiclone が投与された。翌々年1月23日、尿検査及び血液検査の結果は正常であった。翌々年1月26日、被験者は通常の状態で退院した。

譫妄（3回目）発現時の併用薬は、lamotrigine及びvalproate sodiumであった。

譫妄（3回目）による治験薬投与の変更はなかった。翌々年1月26日（発現から6日目）、譫妄（3回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年9月21日（N01358試験の治験薬投与開始888日目、本試験の治験薬投与開始804日目）、薬剤抵抗性てんかんが発現し、重症度は高度と判断された。

薬剤抵抗性てんかん発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、13日間休薬していた。

CIOMS# 2015030244：翌々年9月21日、浮動性めまい、複視、及び虚脱感（薬剤抵抗性てんかん）が発現した。被験者は入院し、ECG検査の結果は正常であった。薬剤抵抗性てんかんのため、diazepam及びsodium chlorideが投与された。臨床検査の結果、軽度の貧血（113g/L）が認められた。治療薬としてtopiramateが投与された。

薬剤抵抗性てんかん発現時の併用薬は、lamotrigine及びvalproate sodiumであった。

薬剤抵抗性てんかんによる治験薬の措置は該当なしと報告された。本報告時点で薬剤抵抗性てんかんは軽快し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRVの最終投与は翌々年9月8日、最終来院日は翌々年10月8日であった。

9.2.7.2.97 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015009925［慢性中耳炎（2回目）］（2019年7月24日付）、2016002034［子宮ポリープ（2回目）］（2019年7月24日付）、2016030119［てんかん発作増加（2回目）］（2019年7月24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	慢性中耳炎	鼓膜を伴う慢性化膿性中耳炎	[redacted] 20[redacted] 925 days	150mg/day/ 22 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	子宮ポリープ	子宮体ポリープ	[redacted] 20[redacted] 1282 days	150mg/day/ 1 day	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	てんかん	てんかん発作増加	[redacted] 20[redacted] 1473 days	0mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	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

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、4[redacted].0 歳のアジア人女性であった。病歴は痔核（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年 12 月）、浮動性めまい（20[redacted] 年 2 月～2009 年 11 月）、不正子宮出血（20[redacted] 年 12 月～）及び肝機能異常（20[redacted] 年 5 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted] 歳であった。

被験者は N13058 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 7 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。被験者は N01358 試験を終了した。N01358 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 10 月 15 日であった。

20[redacted] 年 10 月 15 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 1 月 16 日、非重篤な AE として慢性中耳炎（1 回目）が発現した。本事象は 3 年 後 1 月 14 日時点で本事象は未回復であった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 1 月 26 日（N01358 試験の治験薬投与開始 925 日目、本試験の治験薬投与開始 834 日目）、被験者は慢性中耳炎（2 回目）を発現し、重症度は中等度と判断された。

慢性中耳炎（2 回目）発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 91 日間服用していた。

CIOMS# 2015009925：3 年 後 1 月 26 日、被験者は慢性化膿性中耳炎を発現し入院した。被験者は鼓膜の手術（鼓膜形成術）を受け、手術中、問題は認められなかった。被験者には治療薬として、抗生剤、Augmentin、paracetamol、prochlorperazine maleate 及び Sofradex 点耳薬が投与された。同日（3 年 後 1 月 26 日）、被験者は退院した。

慢性中耳炎（2 回目）発現時の併用薬は、clobetasol propionate、folic acid、oxcarbazepine 及び pregabalin であった。

慢性中耳炎（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。3 年 後 2 月 16 日（発現から 22 日目）、慢性中耳炎は消失した。慢性中耳炎は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 4 月 17 日、非重篤な AE として子宮ポリープ（1 回目）が発現した。4 年 後 1 月 18 日、本事象は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

3 年 後 7 月 8 日、非重篤な AE としてでんかん発作増加（1 回目）が発現した。4 年 後 8 月 2 日、本事象は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 1 月 18 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1282 日目、本試験の治験薬投与開始 1191 日目）、被験者は子宮ポリープ（2 回目）を発現し、重症度は中等度と判断された。

子宮ポリープ（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 98 日間服用していた。

CIOMS# 2016002034：3 年 後 4 月 17 日、被験者は子宮体ポリープを発現した。4 年 後 1 月 18 日、被験者は子宮体ポリープのために入院し、子宮鏡検査及び子宮ポリープ切除術を実施した。手術中問題は認められなかった。同日、被験者は退院した。

子宮体ポリープ（2 回目）発現時の併用薬は、folic acid、oxcarbazepine 及び pregabalin であった。

子宮体ポリープ（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。4 年 後 1 月 18 日（発現日と同日）に本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 7 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1473 日目、本試験の治験薬投与開始 1382 日目）、被験者はてんかん発作増加（2 回目）を発現した。本事象の重症度は中等度と判断された。

てんかん発作増加（2 回目）の発現時、被験者は治験薬を服用していなかった。4 年 後 5 月 11日から 4 年 後 7 月 26 日の期間、被験者は BRV 150mg/日を服用していた。

CIOMS# 2016030119：4 年 後 7 月 27 日、被験者はてんかん発作増加を発現した。同日、被験者はビデオ脳波によるてんかんの病巣検査を実施するために入院した。ビデオ脳波検査の結果、局所的な病巣は認められず、顔面運動によるアーチファクト上に汚染された痕跡が認められた。4 年 後 8 月 1 日、被験者は既知の複雑部分発作及び臨床的に 5 回超の複雑部分発作のエピソードと診断され、退院した。

てんかん発作増加（2 回目）発現時の併用薬は、oxcarbazepine、perampanel、folic acid 及び pregabalin であった。

てんかん発作増加（2 回目）による治験薬投与の変更はなかった。4 年 後 8 月 2 日（発現から 7 日目）、てんかん発作増加（2 回目）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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 1 月 16 日であった。

9.2.7.2.98 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：093748（2019 年 7 月 24 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	会陰膿瘍	会陰膿瘍	[redacted] 20[redacted] / 523 days	150mg/day/ 5days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、4[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は、高血圧（20[redacted] 年 1 月～）及び肥満（20[redacted] 年 1 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].7 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 2 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を終了した。

20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は本試験へ組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 1 月 25 日、非重篤な AE として裂肛が発現した。裂肛の治療薬として omeprazole、domperidone 及び ibuprofen が投与された。翌 年 2 月 9 日、裂肛は消失した。裂肛は治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 7 月 13 日（N01358 試験の治験薬投与開始 523 日目、本試験の治験薬投与開始 433 日目）、被験者は会陰膿瘍を発現し、重症度は中等度と判断された。

会陰膿瘍の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 432 日間服用していた。

CIOMS# 093748：翌 年 7 月 13 日、被験者は 4 日ほど前から肛門に痛みを感じていたため、地元の病院を受診し、会陰膿瘍と診断された。同日、被験者は入院した。ECG の結果は正常であった。被験者の臨床検査の結果は、ヘモグロビン 14.7g/dL（基準範囲の記載なし）、血小板数 3.09lakhs/mm^3（基準範囲：1～3lakhs/mm^3）、白血球数 11800c/mm^3（基準範囲：5000～10000c/mm^3）、リンパ球数 1.3x10^3/μL（基準範囲の記載なし）、好中球数 9.5x10^3/μL（基準範囲の記載なし）、血中尿素 32mg/dL（基準範囲：15～40mg/dL）、及び血糖 114mg/dL（基準範囲：80～140mg/dL）であった。翌 年 7 月 15 日、会陰膿瘍の手術が実施された。

切開して排膿した。抗生剤として cefixime、amoxicillin with clavulanic acid 及び linezolid、痛み止めとして ibuprofen with paracetamol 及び Aceclo Plus、胃炎予防として domperidone with pantoprazoleが投与され、Megaheal ointment を塗布した。翌 年 7 月 17 日、被験者は退院した。

会陰膿瘍発現時の併用薬は、phenobarbital 及び phenytoin であった。

会陰膿瘍による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 7 月 17 日（発現から 5 日目）、会陰膿瘍は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、被験者自身の意思により本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌々 年 6 月 9 日、最終来院日は 翌々 年 6 月 17 日であった。

9.2.7.2.99 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015011753（2019 年 7 月 24 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	胃炎	酸性消化性疾患	[redacted] 20[redacted] / 877 days	200mg/day/ 14 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、2[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 30 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 19 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 7 月 2 日、非重篤な AE として食欲減退が発現した。翌 年 7 月 6 日、食欲減退は消失した。食欲減退は治験薬と関連なしと判断された。本事象の治療のためにビタミン B 複合体が投与された。

翌 々 年 3 月 25 日（N01358 試験の治験薬投与開始 877 日目、本試験の治験薬投与開始 796 日目）、被験者は胃炎を発現し、重症度は中等度と判断された。

胃炎の発現時、被験者は本試験で BRV200mg/日を 520 日間服用していた。

CIOMS# 2015011753：翌 々 年 3 月 25 日、腹痛、食欲減退、及び無力症のため、被験者は入院した。被験者は酸性消化性疾患と診断された。酸性消化性疾患の治療のため、pantoprazole sodium sesquihydrate、dicyclomine、ondansetron、tramadol、ceftriaxone、paracetamol、Pansec DSR、Pantec DSR、Analget、Analgen、ofloxacin、及び protein powder が投与された。翌 々 年 3 月 26 日、臨床検査（基準範囲の報告なし）の結果、総数は 6100/mm^3、血小板総数は 2.15lakh であった。腹部及び骨盤の超音波検査の結果は正常であった。Widal 検査の結果は陰性であった。

翌 々 年 4 月 11 日、安定した状態で被験者は退院した。

胃炎発現時の併用薬は、carbamazepine 及び phenobarbital であった。

胃炎による治験薬投与の変更はなかった。翌 々 年 4 月 7 日（発現から 14 日目）、胃炎は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意を撤回し本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 10 月 13 日、最終来院日は 3 年 後 10 月 24 日であった。

9.2.7.2.100 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：077213（2016 年 12 月 20 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	てんかん重積状態	複雑部分発作重積状態	[redacted] 20[redacted] 539 days	0mg/day/ 9 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人女性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].05 歳であった。

被験者は、N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 10 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75 mg/日）を受けた。

翌々年 1 月 29 日（N01358 試験の治験薬投与開始 539 日目、本試験の治験薬投与開始 455 日目）、被験者は複雑部分発作重積状態を発現し、重症度は高度であった。

複雑部分発作重積状態の発現時、被験者は BRV を服用していなかった。発現前の翌年 7　月26 日～翌々年 1 月 27 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。翌々年 1 月 30 日、BRV 100mg/日で投与を再開した。

CIOMS# 077213：翌々年 1 月 29 日、被験者は複雑部分発作重積状態を発現した。翌々年 1 月 30 日、被験者が錯乱しており、被験者に同行していた母親から、前日から錯乱していたことを確認した。更に、被験者は 3 日前からすべての薬剤の服用を中止し、翌々年 1 月 29 日の午前中にすべての四肢が数秒間ガクガクと動くエピソードが 2 回発現したことを確認した。午後から尿失禁が頻発し錯乱した。診察中、被験者は錯乱しており、周囲と接触せず、時折しかアイコンタクトをとらず、指示に従わず、うつろな凝視で断続的に奇妙な顔をし、右上肢の自動症が認められた。これらの特徴は、すべての抗けいれん薬の服用を急に中止したことによる複雑部分発作重積状態の可能性が高いことが示唆された。被験者に fosphenytoin を投与し、同日（翌々年 1 月 30 日）、脳波検査を実施し、両側（左側よりも右側優位）のてんかん性放電が判明した。被験者は複雑部分発作と難治性てんかんと診断された。被験者は 3 時間の経過観察後に安定した状態で帰宅した。翌々年 2 月 6 日、経過観察のために来院し、神経学的に正常であった。てんかんに対して phenytoin が投与された。

複雑部分発作重積状態発現時の併用薬は、clobazam 及び topiramate であった。

複雑部分発作重積状態による治験薬投与の変更はなかった。翌々年 2 月 6 日（発現から 9 日目）、複雑部分発作重積状態は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者の意思により本治験を中止した。BRV の最終投与は翌々年 2 月 26 日、最終来院日は翌々年 3 月 13 日であった。

9.2.7.2.101　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：066253（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted] / 174 days	150mg/day/ 2 days	Severe/ Related	Resolved/ 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. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は脳炎（19[redacted] 年）、慢性中耳炎（19[redacted] 年）、乳突洞削開（19[redacted] 年）、四肢損傷（20[redacted] 年 6 月）、鎖骨骨折（年月日不明）、頭部損傷（年月日不明）、肋骨骨折（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].64 歳であった。

被験者は、N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 6 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 6 月 6 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 9 月 3 日（N01358 試験の治験薬投与開始 174 日目、本試験の治験薬投与開始 90 日目）、自殺企図が発現し、重症度は高度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 89 日間服用していた。

CIOMS# 066253：被験者には精神遅滞、認知障害、及び精神障害の既往歴はなかった。20[redacted] 年 9 月 4 日の朝、被験者の父親から被験者が普段の起床時間に起きないことを心配している旨の報告があった。その後、被験者の父親により傾眠状態ではあるが反応はあったことが確認された。正午ごろ、被験者は父親が再度起こすまで眠りについた。その後、被験者は命を絶つために diazepam を 4 錠服用したことを認めた。被験者は、自身の行動を恥じていたため、医療の介入を拒否した。被験者は同日の夜までに正常な状態まで回復した。治験責任医師は被験者に精神科医のカウンセリングを受けるように勧めた。治験責任医師は、被験者が[redacted]したこと及び被験者の父親の[redacted]に関する心配が、自殺企図の一因となった可能性があると報告した。

自殺企図発現時の併用薬は carbamazepine 及び rosuvastatin であった。

自殺企図により治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年 9 月 4 日（発現から 2 日目）、自殺企図は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は自殺企図のため、治験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 10 月 8 日、最終来院日は 20[redacted] 年 10 月 31 日であった。

9.2.7.2.102　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：103029（2019 年 7 月 24 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	骨壊死	左大腿骨頭虚血性骨壊死	[redacted] 20[redacted]/ 761 days	200mg/day/ 92 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	鎌状赤血球貧血	鎌状赤血球貧血	[redacted] 20[redacted]/ 847 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は、齲歯（20[redacted] 年 5 月）、右上大臼歯と下大臼歯の抜歯（20[redacted] 年 5 月）、異常行動（20[redacted] 年 2 月～）、及び不眠症（20[redacted] 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].8 歳であった。

被験者は、N01358 試験へ組み入れられ、BRV 200 mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 6 月 28 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 21 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 21 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 7 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 761 日目、本試験の治験薬投与開始 676 日目）、被験者は骨壊死を発現し、重症度は中等度であった。

骨壊死の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 591 日間服用していた。

翌々年 10 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 847 日目、本試験の治験薬投与開始 762 日目）、被験者は鎌状赤血球貧血を発現し、重症度は中等度であった。

鎌状赤血球貧血の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 677 日間服用していた。

CIOMS# 103029：被験者は、過去 4 ヵ月前から股関節痛並びに起立時及び歩行時の困難を訴えていた。被験者は左大腿骨頭虚血性骨壊死と診断された。翌々年 10 月 21 日、左股関節の人工股関節全置換が計画され、術前管理のために他院へ紹介された。被験者が鎌状赤血球貧血及び置換術が必要となる左大腿骨頭虚血性骨壊死に罹患していることが判明した。被験者は入院し、術前管理として赤血球 3 単位分の交換輸血をした。右頚静脈ダブルルーメンカテーテルが挿入された。鎌状赤血球貧血に対して folic acid、hydroxycarbamide、及び Orofer-XT を投与した。翌々年 10 月 23 日、臨床検査ではヘモグロビンは 10.7g%（基準範囲：13g%～16g%）であり、同日に退院（手術のため転院）した。血液像では、ヘモグロビンは 12.2g/dL（基準範囲：11～18g/dL）であった。翌々年 10月 25 日、ヘモグロビンは 11.5g/dL（基準範囲：13～18g/dL）、ヘマトクリットは 32.8%（基準範囲：40.0%～54.0%）、赤血球数は $3.62x10^6/\mu L$（基準範囲：$4.50～6.50x10^6/\mu L$）、赤血球容量粒度分布幅変動係数は 19.5%（基準範囲：11%～16%）、血小板数は $54x10^3/\mu L$ 及びプロカルシトニンは0.056%（基準範囲：0.108%～0.282%）であった。翌々年 10 月 26 日、血小板数が $60000/mm^3$ となり、予定された手術の 30 分前に 1pint の単一供血者からの血小板輸血を受けた。左大腿骨頭虚血性骨壊死に対して予定どおり人工股関節全置換術を実施した。手術は問題なく実施された。人工股関節全置換術に対して cefuroxime axetil、amikacin sulfate、folic acid with minerals and vitamins、 multivitamins with minerals、ondansetron hydrochloride、Ortocal CT、hydrocortisone acetate、ascorbic

acid、pantoprazole sodium sesquihydrate、paracetamol、Phlogenzym、domperidone with pantoprazole、rabeprazole sodium、pip/tazo、tramadol、及び Ultracet が投与され、ranitidine、magnesium sulphate dressing、escitalopram oxalate、及び輸血も受けた。更に、vitamin D and/or o と併用して Aceclo plus、Acera、acetic acid derivatives 及び関連物質、alendronate sodium、及び calcium が投与された。

術後、被験者はそれぞれ 1 bag の新鮮凍結血漿及び全血輸血を受けた。翌々年 10 月 27 日、ヘモグロビンは 8.9g%であった。翌々年 11 月 1 日、被験者は退院した。

退院時には Akcicef、Preod、及び Binvit が処方された。鎌状赤血球貧血に対して Cytodrox が投与された。

骨壊死発現時の併用薬は、carbamazepine、ferrum fol、olanzapine、及び zonisamide であった。

鎌状赤血球貧血発現時の併用薬は、carbamazepine、Ferrum Fol、olanzapine、及び zonisamide であった。鎌状赤血球貧血の発現日に追加された併用薬は escitalopram oxalate であった。

鎌状赤血球貧血及び骨壊死による治験薬投与の変更はなかった。本報告時点では、鎌状赤血球貧血は未回復であった。翌々年 10 月 26 日（発現から 92 日目）、骨壊死は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は治験を完了した。BRV の最終投与は 5 年後 9 月 6 日、最終来院日は 5 年後 9 月 27 日であった。

9.2.7.2.103 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015027947（2019 年 7 月 24 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	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted]/ 1399 days	150mg/day/ 6 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].1 歳であった。

被験者は、N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 29 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 28 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 28 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、本試験の治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

3 年後 8 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1399 日目、本試験の治験薬投与開始 1308 日目）、被験者はてんかん重積状態を発現し、重症度は中等度であった。

てんかん重積状態の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 1307 日間服用していた。

てんかん重積状態の発現日（3 年 後 8 月 27 日）と同日に非重篤な AE として嘔吐が発現し、 3 年 後 8 月 29 日に消失した。嘔吐は治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2015027947：3 年 後 8 月 27 日、嘔吐が発現した。3 年 後 8 月 29 日、被験者は全身性強直性間代性発作（5 つのエピソード）を発現した。同日に入院した。被験者には部分発作の病歴があった。3 年 後 8 月 29 日、臨床検査結果は、ヘモグロビン 12.2g/dL（基準範囲：11.5～16.5g/dL）、赤血球数 4.01x10^6/μL（基準範囲：3.90～5.60x10^6/μL）、白血球数 15,900/cmm（基準範囲：4000～11,000/cmm）、血中ナトリウム 120mEq/L（基準範囲：135～155mEq/L）、血中クレアチニン 1.3mg/dL（基準範囲：0.8～1.4mg/dL）、血中クロール 90mEq/L（基準範囲：98～115mEq/L）、血小板数 306x10^3/μL（基準範囲：150～450x10^3/μL）、随時血糖 110mg/dL（基準範囲：70～140mg/dL）、血中尿素 40mg/dL（基準範囲：15～45mg/dL）、及び血中カリウム 2.7mEq/L（基準範囲：3.5～5.5mEq/L）であった。発作に対して、mannitol、carbamazepine、valproic acid、clobazam、fosphenytoin、levetiracetam、haloperidol、及び clonazepam を、予防薬として pantoprazole 及び ceftriaxone を投与した。電解質の不均衡の予防に生理食塩水で希釈した塩化カリウムを、嘔吐に対して ondansetron を投与した。3 年 後 8 月 31 日、再検査の結果、ヘモグロビン 11.3g/dL、白血球数 12,200/cmm、血中ナトリウム 124mEq/L、血中カリウム 3.6mEq/L、及び血中クロール 95mEq/L であった。3 年 後 9 月 1 日、すべてのバイタルパラメータは正常に戻り、発作はなく状態は安定していた。同日に退院した。

てんかん重積状態発現時の併用薬は carbamazepine 及び valproic acid であった。

てんかん重積状態により治験薬投与は中断された。3 年 後 8 月 28 日、治験薬の投与が中断され、3 年 後 8 月 29 日、BRV 75mg/day で投与を再開した。3 年 後 9 月 1 日（発現から 6 日目）、てんかん重積状態は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

本被験者は本試験を完了した。BRV の最終投与は 4 年 後 9 月 1 日、最終来院日は 2016 年 9 月 22 日であった。

9.2.7.2.104　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：057019（2016 年 12 月 20 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	体重減少	体重減少	[redacted] 20[redacted] 103 days	150mg/day/ 10 days	Mild/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC	鼻咽頭炎	感冒	[redacted] 20[redacted] 103 days	150mg/day/ 13 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC, SAE	嚥下障害	嚥下障害	[redacted] 20[redacted] 105 days	150mg/day/ 11 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn
DISC	構語障害	構語障害	[redacted] 20[redacted] 106 days	150mg/day/ 10 days	Mild/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人女性であった。病歴は、耳漏（20[redacted] 年～20[redacted] 年 6 月）、耳不快感（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 6 月）、回転性めまい（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 6 月）、及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted].93 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、PBO 群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 19 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 4 月 30 日（N01358 試験の治験薬投与開始 103 日目、本試験の治験薬投与開始 22 日目）、体重減少及び鼻咽頭炎が発現した。体重減少の重症度は軽度、体重減少の重症度は中等度と判断された。

体重減少及び鼻咽頭炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 21 日間服用していた。

20[redacted] 年 5 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 105 日目、本試験の治験薬投与開始 24 日目）、嚥下障害が発現し、重症度は中等度と判断された。

嚥下障害の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 23 日間服用していた。

嚥下障害の発現と同日（20[redacted] 年 5 月 2 日）、非重篤な AE として発疹が発現した。本事象は、20[redacted] 年 5 月 4 日に消失した。因果関係は、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 057019：20[redacted] 年 4 月 30 日、被験者は上気道感染を発現した。矯正治療として Kompensan-S、mosapride citrate、ranitidine hydrochloride、rebamipide、rifaximin、theophylline、tiropramide hydrochloride、Ultracet、及び zolpidem tartrate が投与された。また、両手には皮疹があり、嚥下や咀嚼が困難な状態であった。何も食べられなくなり、体重が 10kg 減少した。20[redacted] 年 5 月 7 日、嚥下障害（神経筋伝達障害）のため ER を受診した。同日の臨床検査結果は、カリウム 3.2mmol/L（基準範囲：3.5～5.5mmol/L）、CK 585IU/L（基準範囲：50～250IU/L）、白血球数 $3.9x10^3/\mu L$（基準範囲：4～$10x10^3/\mu L$）であった。脳の MRI 検査で小脳の萎縮性変化が認められ、左海馬体が右より相対的に小さくなっていた。左頭頂葉皮質に沿った局所的な高信号強度損傷に変化はなく、右頭頂葉の卵円中心にも局所的な高信号強度損傷の変化は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 8 日、Jolly 試験でシナプス後神経筋接合部障害（眼筋及び三角筋異常）が認められたが、神経伝導検査では神経障害の明確な電気生理学的エビデンスは認められなかった。同日の顔面神経伝導検査では、両側顔面神経刺激による鼻筋、眼輪筋、眼窩筋の複合筋活動電位の潜時及び振幅は正常であった。瞬目反射では、両側眼窩上及び眼窩下神経刺激による同側 R1 反応の潜時は正常で、両側眼窩上及び眼窩下神経刺激による同側 R2 及び対側 R2 反応の潜時は延長し、両側顔面神経の側頭及び頬骨枝刺激に対するオトガイ筋の電気的活性は認められなかった。頭痛のため acetaminophen、嚥下障害のため pyridostigmine bromide が投与された。20[redacted] 年 5 月 9 日、胸部（造影）CT スキャンでは、前縦隔に胸腺腫のエビデンス、両肺に診断的異常、及び縦隔に明らかなリンパ節腫大は認められなかった。同日、被験者は病棟に移動した。そして、てんかんのため lorazepam、低カリウム血症のため potassium chloride が投与された。被験者は徐々に体重を回復したが（37.5kg）、依然として複視及び右手にしびれ感があった。20[redacted] 年 5 月 12 日、被験者は退院した。重症筋無力症の既往歴はなく、重症筋無力症のための pyridoxine の治療歴もなかった。20[redacted] 年 6 月 21 日、再 Jolly 試験では眼筋は正常で、三角筋に異常が認められた。20[redacted] 年 7 月 26 日、再 Jolly 試験でシナプス後神経筋接合部障害を示唆する所見が認められた。20[redacted] 年 8 月 20 日、被験者は他の医師から重症筋無力症と診断され、pyridostigmine が投与された。

20[redacted] 年 5 月 3 日（N01358 試験の治験薬投与開始 106 日目、本試験の治験薬投与開始 25 日目）、構語障害が発現し、重症度は軽度と判断された。

構語障害の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 24 日間服用していた。

体重減少、鼻咽頭炎、嚥下障害、及び構語障害の発現時に併用していた AED は、carbamazepine 及び topiramate であった。嚥下障害及び構語障害の発現時に追加した併用薬は、Kompensan-S、mosapride citrate、ranitidine hydrochloride、rebamipide、rifaximin、theophylline、tiropramide hydrochloride、Ultracet、及び zolpidem tartrate であった。

体重減少、鼻咽頭炎、嚥下障害、及び構語障害のため、治験薬の投与は中止された。体重減少は 20[redacted] 年 5 月 9 日（発現から 10 日目）、鼻咽頭炎は 20[redacted] 年 5 月 12 日（発現から 13 日目）、嚥下障害は 20[redacted] 年 5 月 12 日（発現から 11 日目）、構語障害は 20[redacted] 年 5 月 12 日（発現から 10 日目）に消失した。体重減少、鼻咽頭炎、及び嚥下障害は治験薬と関連なし、構語障害は治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、体重減少、鼻咽頭炎、嚥下障害、及び構語障害のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 5 月 7 日、最終来院日は 20[redacted] 年 5 月 21 日であった。

9.2.7.2.105 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2015003503（2016 年 12 月 20 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	大脳神経膠腫症	神経膠腫症の再発	[redacted] 20[redacted]/ 1209 days	200mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Not resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].65 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 13 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

3 年 後 2 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 1209 日目、本試験の治験薬投与開始 1126 日目）、大脳神経膠腫症が発現し、重症度は中等度と判断された。

大脳神経膠腫症の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 42 日間服用していた。

CIOMS# 2015003503：被験者は右半身に進行性の脱力が発現し、歩行悪化を引き起こした。3 年後 1 月 29 日、MRI 検査で左前頭神経膠腫の再発が認められた。3 年 後 2 月 2 日、被験者は MRI 病変についての見解を得るために ER を受診した。ECG 結果は正常であった。被験者は神経膠腫症の再発と診断され、治療のため cefazolin sodium、dexamethasone、及び pantoprazole sodium sesquihydrate が投与された。

大脳神経膠腫症の発現時に併用していた AED は、amlodipine、Ergenyl Chrono、oxcarbazepine、及び valproic acid であった。

大脳神経膠腫症のため、治験薬の投与は中止された。本報告の時点で、大脳神経膠腫症は未回復であった。大脳神経膠腫症は、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、大脳神経膠腫症のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 2 月 21 日、最終来院日は 3 年 後 3 月 18 日であった。

9.2.7.2.106 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：064660（2019 年 7 月 24 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	交通事故	交通事故	[redacted] 20[redacted] / 285 days	200mg/day/ 4 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は報告されなかった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 17 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 9 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 9 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 8 月 27 日（N01358 試験の治験薬投与開始 285 日目、本試験の治験薬投与開始 201 日目）、被験者は交通事故に遭い、重症度は中等度と判断された。

交通事故の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 116 日間服用していた。

CIOMS# 064660：20[redacted] 年 8 月 27 日、被験者は軽度の交通事故に遭い、前頭部に軽い脳震盪を起こした。脳 CT スキャンでは、更なる異常は認められなかった。被験者は地方の病院に入院し、20[redacted] 年 8 月 30 日、退院した。

交通事故の発現時に併用していた AED は、Ergenyl Chrono 及び oxcarbazepine であった。

交通事故による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 8 月 30 日、本事象は消失し、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。BRV の最終投与は 4 年 後 11 月 6 日、最終来院日は 4 年 後 11 月 22 日であった。

9.2.7.2.107 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：085087（2019 年 7 月 24 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	大発作痙攣	二次性全身性強直性間代性発作の発現	[redacted] 20[redacted] / 531 days	N/A 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人女性であった。病歴は、脳血管動静脈奇形（19[redacted] 年～）、ガンマナイフ（19[redacted] 年、19[redacted] 年 5 月、20[redacted] 年 10 月）、及び動静脈奇形手術（20[redacted] 年 5 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].5 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 2 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 2 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 5 月 5 日（N01358 試験の治験薬投与開始 531 日目、本試験の治験薬投与開始 447 日目）、大発作痙攣が発現し、重症度は高度と判断された。

大発作痙攣の発現時、被験者は治験薬の服用を 2 日間中止していた。

CIOMS# 085087：翌 年 5 月 5 日、被験者は二次性全身性強直性間代性発作を発現した。最近は発現していなかった。二次性全身性強直性間代性発作の再発の恐れのため ER を受診し、入院した。二次性全身性強直性間代性発作の再発予防のため levetiracetam、治療のため sodium chloride が投与された。それ以来、二次性全身性強直性間代性発作の再発は認められなかった。翌 年 5 月 6 日、被験者は退院した。

大発作痙攣の発現時に併用していた AED は、lamotrigine であった。

大発作痙攣による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌 年 5 月 6 日（発現から 2 日目）、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、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 5 月3 日であった。

9.2.7.2.108 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：044615（2019 年 7 月 24 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	穿孔性虫垂炎	急性化膿性虫垂炎の破裂	[redacted] 20[redacted] / 61 days	200mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、近視（19[redacted] 年～）、アルコール乱用（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、交通事故（19[redacted] 年）、硬膜下血腫（19[redacted] 年）、シャント設置を伴う開頭（19[redacted] 年）、医薬品副作用（抗生物質名不明）（19[redacted] 年～）、片頭痛（19[redacted] 年～）、手根管症候群（19[redacted] 年）、右手根管手術（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（19[redacted] 年～）、脳血管発作（19[redacted] 年）、変形性関節症（19[redacted] 年～）、変形性脊椎症（背中の変形性関節症）（19[redacted] 年～）、変形性脊椎症（頸部の変形性関節症）（19[redacted] 年～）、手根管症候群（20[redacted] 年）、左手根管手術（20[redacted] 年）、関節損傷（右膝損傷）（20[redacted] 年）、右膝関節鏡検査（20[redacted] 年）、不眠症（20[redacted] 年～）、関節損傷（左膝損傷）（20[redacted] 年）、左膝関節鏡検査（20[redacted] 年）、C4-C5 関節癒合（20[redacted] 年）、及び季節性アレルギー（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].3 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 29 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 9 月 6 日に治験薬（IV 投与）の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 9 月 10 日であった。

20[redacted] 年 9 月 10 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 28 日（N01258 試験の治験薬投与開始 61 日目、本試験の治験薬投与開始 49 日目）、穿孔性虫垂炎が発現し、重症度は高度と判断された。

穿孔性虫垂炎の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 48 日間服用していた。

穿孔性虫垂炎発現日と同日（20[redacted] 年 10 月 28 日）、非重篤な AE として腹痛が発現した。20[redacted] 年 12 月 10 日、腹痛は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 044615：20[redacted] 年 10 月 28 日、急性化膿性虫垂炎の破裂による緊急虫垂切除術のため入院した。20[redacted] 年 10 月 31 日、切除術は急性化膿性虫垂炎の破裂と一致しており、組織学的診断で虫

垂と診断された。腹痛及び穿孔性虫垂炎の治療薬として、Vicodin が投与された。翌 年 11 月 7 日、被験者は退院した。

穿孔性虫垂炎発現時の併用薬は、carbamazepine 及び valproate semisodium であった。

穿孔性虫垂炎による治験薬投与の変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 7 日（発現から 11 日目）、穿孔性虫垂炎は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は本治験を完了した。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 8 月 4 日であった。

9.2.7.2.109　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：050139（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] 141 days	200mg/day/ 7 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、裂傷（19[redacted] 年）、左膝縫合（19[redacted] 年）、バニオン（20[redacted] 年）、左足バニオン切除（20[redacted] 年）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、変形性関節症（20[redacted] 年～）、近視（20[redacted] 年～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、貧血（20[redacted] 年 11 月～）、及び注意欠陥多動性障害（年月日不明）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].1 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 8 月 30 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 9 月 7 日に治験薬（IV 投与）の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 9 月 11 日であった。

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

翌 年 1 月 17 日（N01258 試験の治験薬投与開始 141 日目、本試験の治験薬投与開始 129 日目）、自殺念慮が発現し、重症度は高度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 128 日間服用していた。

CIOMS# 050139：翌 年 1 月 17 日、自殺念慮が発現した。翌 年 1 月 18 日、10 ヵ月間（治験薬投与開始以降）にわたるうつ病の増悪のため入院した。被験者には、心理社会的ストレスの増加及び精神病の病歴はなかった。治験薬の投与は中止されたが、自殺念慮を伴ううつ症状が増悪し続けた。不眠症、快感消失、絶望、活動力減退、集中力低下、及び自殺念慮等のうつ症状が認められた。不安症状も増悪していたが、精神病症状、躁病症状、又は躁病の病歴はなかった。精神状態の

検査では、精神運動遅延、会話速度及び量の減少、抑うつ気分、及び悲しみの感情が認められた。被験者の思考プロセスは直線的であり、思考内容は自殺念慮に対して肯定的であり、それ以外のすべてに対して否定的であった。被験者の判断力及び洞察力は不十分であった。身体所見では、落ち込んだ精神状態以外は正常であった。入院中に精神病性うつ病及び自傷行為に対する思考が改善した。退院当日、症状の報告はなかった。一般的な自殺及び乱暴のリスク評価が完了し、被験者は急性の安全性上リスクはないが、中等度の安全性上リスクに分類されると判断された。全血球計算及び包括的な代謝パネルを含む臨床検査の結果は正常であった。尿分析の結果は正常であり、尿中薬物スクリーニング検査及び尿妊娠検査は陰性であった。うつ病の治療薬として、citalopram 及び temazepam が投与された。翌 年 1 月 23 日、被験者は退院し、外来での精神科の追跡調査が推奨された。

自殺念慮発現時の併用薬は、Conlunett、dihydroergotamine、fluticasone、lacosamide、及び phenytoin であった。

自殺念慮により治験薬の投与は中止された。翌 年 1 月 23 日（発現から 7 日目）、自殺念慮は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、自殺念慮のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 1 月 18 日、最終来院日は 翌 年 2 月 8 日であった。

9.2.7.2.110　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：068178（2019 年 7 月 24 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	心停止	心停止、断続的	[redacted] 20[redacted] / 295 days	200mg/day/ 1 day	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、頭部損傷（19[redacted] 年）、平衡障害（19[redacted] 年～）、帝王切開（19[redacted] 年）、卵管結紮（19[redacted] 年）、帝王切開（19[redacted] 年）、子宮の完全摘出（19[redacted] 年 12 月）、頭痛（19[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年～）、左前部側頭葉切除（20[redacted] 年 5 月）、骨固定型補聴器 Baha（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 5 月～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 9 月～）、半盲（20[redacted] 年 11 月～）、記憶障害（20[redacted] 年 11 月～）、聴覚障害（20[redacted] 年～）、片頭痛（20[redacted] 年 3 月～）、高血圧（20[redacted] 年 9 月～）、足関節部骨折（20[redacted] 年）、左足首金属ロッド挿入（20[redacted] 年 3 月）、腎結石症（20[redacted] 年 5 月）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年 8 月～）、及び浮動性めまい（20[redacted] 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].2 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 9 月 27 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 10 月 4 日に治験薬（IV 投与）

の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 10 月 8 日であった。

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

翌 年 7 月 17 日（N01258 試験の治験薬投与開始 295 日目、本試験の治験薬投与開始 284 日目）、心停止が発現し、重症度は軽度と判断された。

心停止の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 283 日間服用していた。

CIOMS# 068178：翌 年 5 月 8 日、断続的短期間の意識消失が発現した。翌 年 7 月 5 日、被験者は治験責任医師から心臓専門医に紹介された。翌 年 7 月 12 日、心臓モニターが植え込まれた。翌年 7 月 17 日、心停止が発現した。本事象発現前に既知の心停止事象はなかった。翌年7 月 20 日、心停止を消失させるため、ペースメーカーが埋め込まれた。ペースメーカーの埋め込み以降、他の事象は発現せず、順調に経過していた。

心停止発現時の併用薬は、amitriptyline hydrochloride、ascorbic acid、Biselect、citalopram hydrobromide、colecalciferol、estrogens conjugated、lacosamide、Lekovit Ca、levothyroxine sodium、及び multivitamins であった。

心停止による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 7 月 17 日（発現日と同日）、心停止は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、効果不十分のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 4 年 後 10 月 8 日、最終来院日は 4 年 後 10 月 14 日であった。

9.2.7.2.111 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：051774（2019 年 7 月 24 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	処置後合併症	血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）	[redacted] 20[redacted] / 98 days	200mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の黒人女性であった。病歴は、タバコ使用者（19[redacted] 年～）、便秘（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年 4 月～）、子宮摘出（20[redacted] 年 4 月）、耳鳴（20[redacted] 年 5 月～）、貧血（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、関節痛（20[redacted] 年 3 月～）、筋骨格痛（20[redacted] 年 3 月～）、裂孔ヘルニア（両側裂孔ヘルニア）（20[redacted] 年月日不明～20[redacted] 年 4 月）、両側裂孔ヘルニア修復（20[redacted] 年 4 月）、高脂血症（20[redacted] 年 7 月～）、好中球数減少（20[redacted] 年 7 月～）、白血球数減少（20[redacted] 年 7 月

～）、第 3 度熱傷（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 9 月）、左手小指の全層皮膚移植（20[redacted] 年 8 月）、及び鼡径ヘルニア（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].3 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 11 月 10 日に治験薬（IV 投与）の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 11 月 14 日であった。

20[redacted] 年 11 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 5 日、非重篤な AE として下腹部痛及び鼡径ヘルニア（右腹部鼡径ヘルニア）が発現した。下腹部痛の治療として、hydrocodone が投与された。鼡径ヘルニアの治療として、bupivacaine が投与された。翌 年 1 月 4 日、鼡径ヘルニアは消失した。本報告時点で下腹部痛は軽快とされた。これらの事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 1 月 25 日、非重篤な AE として処置による出血（右腹部鼡径ヘルニア修復による出血）が発現した。翌 年 2 月 2 日、処置による出血は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 2 月 7 日（N01258 試験の治験薬投与開始 98 日目、本試験の治験薬投与開始 86 日目）、処置後合併症［血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）］が発現し、重症度は高度と判断された。

血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 85 日間服用していた。

CIOMS# 051774：翌 年 1 月 4 日、被験者は右腹部鼡径ヘルニア修復術を受けた。被験者は右鼡径部の疼痛及び腫脹を訴えた（左鼡径部の疼痛は否定）（年月日不明）。両側鼡径部の疼痛、臍の疼痛、過去の切開部周辺の腫脹、便秘、排尿困難、悪心、嘔吐、咳嗽、排便時のいきみ、血便、及
び血尿が認められた。症状は 1 ヵ月前から認められた。病歴であった腫瘤は縮小していた。鎮痛剤、安静、及び冷却が実施されたが、効果不十分又は副作用のために中止された。術後 9 日目、創部はドレナージで順調に治癒していた。術後 21 日目、創部はドレナージ及び圧痛で順調に治癒していた。鮮紅色の血液を伴わない血腫の排出が認められた。創部は検査され、ドレナージされた。創傷は切開部がやや開いており、化膿性排液はなかった。創部から透明で断続的に血が混在した排
液が認められた。また、腹壁にいくつかの挫傷が認められた。翌 年 2 月 7 日、血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）が発現し、入院した。その後、血腫及び漿液腫を減圧したところ、出血し始めた。被験者は右鼡径部の検査、洗浄、及びドレーン留置を受けた。術前検査では右鼡径部の出血、術後検査では原因不明の凝血障害性出血が認められた。

血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）発現時の併用薬は、carbamazepine、estradiol、hydrocodone、levetiracetam、及び paracetamol であった。

血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）による治験薬投与の変更はなかった。翌 年 2　月 10 日（発現から 4 日目）、血腫の合併症（鼡径ヘルニア修復後の状態）は回復したが後遺症を伴 った（後遺症の詳細不明）。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、追跡不能となり本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 年 8 月 15日であった。

9.2.7.2.112　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：059281（2016 年 12 月 20 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	発作の増悪	[redacted] 20[redacted]/ 225 days	N/A/ 14 days	Moderate/ Related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の黒人女性であった。病歴は、便秘（19[redacted] 年 7 月～）、近視（19[redacted] 年～）、自殺企図（19[redacted] 年 5 月）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 3 月～）、頭痛（20[redacted] 年 4 月～）、無月経（20[redacted] 年 2 月～）、口唇損傷（20[redacted] 年 3 月～）、舌損傷（20[redacted] 年 3 月～）、月経困難症（20[redacted] 年 5 月～）、膣感染（20[redacted] 年 5 月～）、不安（20[redacted] 年 8 月～）、パニック発作（20[redacted] 年 8 月～）、霧視（20[redacted] 年 11 月～）、うつ病（20[redacted] 年 2 月～）、背部痛（20[redacted] 年 3 月～）、及び単純ヘルペス（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].72 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 10 月 25 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 10 月 31 日に治験薬（IV 投与）の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 11 月 4 日であった。

20[redacted] 年 11 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 年 6 月 5 日（N01258 試験の治験薬投与開始 225 日目、本試験の治験薬投与開始 215 日目）、発作の増悪が発現し、重症度は中等度と判断された。

発作の増悪発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、2 日間休薬していた。

CIOMS# 059281：翌 年 6 月 4 日に 5～7 分間持続する複雑部分発作が 5 回、翌 年 6 月 5 日に5～7 分間持続する二次性全身性強直性間代性発作が 2 回発現し、発作が突然増悪した。被験者はER に搬送され、発作の増悪のため入院した。被験者のパートナーは、被験者が指示どおりに carbamazepine を服用していたとは思わないと述べた。被験者が発作のコントロールのために服用していた carbamazepine の薬剤濃度は 12.7 であり、十分コントロール可能のはずであった。てんかんの治療薬として lacosamide が投与された。

発作の増悪発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、carbamazepine、citalopram hydrobromide、及び naproxen sodium であった。

発作の増悪による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌 年 6 月 18 日（発現から 14 日目）、発作の増悪は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、治験実施計画書からの逸脱により本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 6 月3 日、最終来院日は 翌 年 6 月 18 日であった。

9.2.7.2.113　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014022446（情動障害）（2016 年 12 月 20 日付）、2015018587（群発発作）（2016 年 12 月 20 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	情動障害	感情的爆発の増悪	[redacted] 20[redacted]/ 954 days	0mg/day/ 4 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	痙攣	群発発作	[redacted] 20[redacted]/ 1124 days	200mg/day/ 3 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、虚血性脳小血管疾患（19[redacted] 年 4 月）、神経血管手術（19[redacted] 年）、失明（19[redacted] 年～）、うつ病（19[redacted] 年～）、両側卵管卵巣摘除（19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年）、タバコ使用者（20[redacted] 年～）、骨減少症（20[redacted] 年 4 月～）、認知障害（20[redacted] 年 5 月～）、記憶障害（20[redacted] 年 5 月～）、高脂血症（20[redacted] 年 10 月～）、胃炎（20[redacted] 年 5 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 5 月～）、高血糖（20[redacted] 年 5 月～）、高血圧（20[redacted] 年 5 月～）、閉経（20[redacted] 年 5 月～）、不安（20[redacted] 年 6 月～）、及び情動障害（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].45 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は治験薬（経口投与）の初回投与を受け、20[redacted] 年 5 月 14 日に治験薬（IV 投与）の初回投与を受けた。被験者は N01258 試験を完了した。N01258 試験の治験薬最終投与は 20[redacted] 年 5 月 18 日であった。

20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌々年 12 月 16 日（N01258 試験の治験薬投与開始 954 日目、本試験の治験薬投与開始 943 日目）、情動障害が発現し、重症度は高度と判断された。

情動障害発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、発現前の治験薬投与は翌々年 11 月 11 日（BRV 100mg/日）であった。

CIOMS# 2014022446：翌々年 12 月 16 日、感情的爆発の増悪のため被験者は入院した。[redacted]で感情的爆発が発現し、被験者が[redacted]に暴行を加えたと報告された。被験者は地元警察により地元の精神科施設に搬送された。それ以上の情報は得られなかった。

情動障害発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、alprazolam、ascorbic acid、atorvastatin calcium、calcium、carbamazepine、enalapril、ergocalciferol、levothyroxine sodium、multivitamins、及び omeprazole であった。

情動障害による治験薬の変更はなかった。翌々年12月19日（発現から4日目）、情動障害は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

3年後6月4日（N01258試験の治験薬投与開始1124日目、本試験の治験薬投与開始1113日目）、群発発作が発現し、重症度は高度と判断された。

群発発作発現時、被験者は本試験でBRV 200mg/日を90日間服用していた。

CIOMS# 2015018587：3年後6月4日、群発発作のため被験者は入院した。それ以上の情報は得られなかった。

群発発作発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、alprazolam、ascorbic acid、atorvastatin calcium、calcium、carbamazepine、enalapril、ergocalciferol、levothyroxine sodium、multivitamins、及びomeprazoleであった。

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

被験者は本治験を完了した。BRVの最終投与及び最終来院日は4年後7月28日であった。

9.2.7.2.114 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014004784（2019年7月24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, Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 368 days	100mg/day/ 7 days	Severe/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢3[redacted].0歳の白人女性であった。病歴は、皮質異形成（19[redacted]年12月～20[redacted]年2月）、右側頭葉切除術（20[redacted]年2月）、うつ病（20[redacted]年4月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は2[redacted].0歳であった。

被験者はN01358試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted]年7月2日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年9月20日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358試験を完了した。

20[redacted]年9月20日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌年7月4日（N01358試験の治験薬投与開始368日目、本試験の治験薬投与開始288日目）、自殺企図が発現した。自殺企図の重症度は高度であった。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 1 日間服用していた。それ以前に、翌 年 5 月 29 日～7 月 3 日に BRV 200mg/日を服用した。

CIOMS# 2014004784：翌 年 7 月 4 日の午後 5:00 頃、被験者は意図的な薬物中毒による自殺を企図し、topiramate 100mg（約 84 錠）及び oxcarbazepine 300mg（約 70 錠）、並びに fluoxetine、sertraline、及び tianeptine（3 剤とも服薬量不明）を内服した。これらの薬剤は、被験者の治療の一環で処方されたものであった。被験者が過量投与したと思われる sertraline、fluoxetine、及び tianeptine の空箱を家族が持参した。被験者の自殺企図は、これが初めてであったと報告された。夫によると、被験者はこの 1 年間程度、自殺念慮及び自殺計画を示していた。被験者はうつ病に対する外来通院治療を開始していたが、その治療によっててんかん発作頻度が増加した。このため、被験者は処方された抗うつ薬を中止せざるを得なかった。被験者は入院した。入院時、被験者は昏睡しており（Mathew scale の Grade IV 相当）、循環及び呼吸は安定で、減呼吸が認められた。経鼻胃管を挿入して洗浄液を流し、大量の錠剤の溶解物が回収された。経鼻胃管から活性炭懸濁液が投与された。口腔及び咽頭に錠剤が見つかり、誤嚥が疑われたため、治療薬として Augmentin 及び metronidazole が投与された。身体的所見は心拍数が 100/分（整）、血圧が 120/80mmHg であった。神経学的所見として、外斜視、散大瞳孔、対光反射減弱、右足の足クローヌス、右側バビンスキー徴候陽性、両側大腿部のミオクローヌスが認められた。動脈血の酸塩基平衡検査で呼吸性アシドーシスが認められ、pH が 7.25、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 50mmHg、酸素分圧（pO_2）が 160mmHg、“NZ”（原文まま）が 5.9mmol/L、重炭酸塩（HCO_3）が 21.2mmol/L であった。その他の臨床検査値（基準範囲の報告なし）は、カリウムが 3.0mmol/L、白血球数が 15.57G/L、尿素が 25mg/dL、クレアチニンが 0.79mg/dL、ALT が 12U/L、AST が 16U/L、CK が 77U/L であった。翌 年 7 月 5 日にフォローアップで行われた動脈血ガス分析の結果は、pH が 7.34、pCO_2 が 32.6mmHg、pO_2 が 137mmHg、“NZ”が 6.8mmol/L、HCO_3 が 17.5mmol/L であった。翌 年 7 月 7 日の臨床検査結果は、白血球数が 11.82G/L、CRP が 9.8mg/L であった。翌 年 7 月 10 日にフォロ ーアップで行われた臨床検査結果に特記すべき異常は認められなかった。被験者の自他覚症状は改善した。中毒に対する集中治療、呼吸補助療法、輸液、及び呼吸と運動の訓練が行われ、potassium chloride、ranitidine hydrochloride、dalteparin sodium、Augmentin、metronidazole、dexamethasone sodium phosphate、relanium、gabapentin、及び活性炭が投与された。同日（翌 年 7 月 10 日）、被験者は退院した。翌 年 7 月 14 日、呼吸補助療法を中止し、被験者は合併症なく抜管に至った。

自殺企図の発現時に併用していた AED は gabapentin、lamotrigine 及び topiramate であった。

自殺企図のため治験薬の投与は中止された。翌 年 7 月 10 日（発現から 7 日目）、自殺企図は消失し、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、自殺企図のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 7 月 4 日、最終来院日は 翌 年 7 月 29 日であった。

9.2.7.2.115 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016010936（偶発的過量投与）（2019 年 7 月 24 日付）、2016024612（膵炎）（2019 年 7 月 24 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	抗てんかん薬の偶発的過量投与	[redacted] 20[redacted] 737 days	200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	膵炎	膵炎	[redacted] 20[redacted] 900 days	200mg/day/ 7 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、脳虚血（20[redacted] 年）、心筋梗塞（20[redacted] 年）、健忘障害（20[redacted] 年～）、CAD（20[redacted] 年～）、身体疾患による精神障害（20[redacted] 年～）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～）、心筋梗塞（20[redacted] 年 11 月）、高脂血症（20[redacted] 年 11 月～）、及び高血圧（20[redacted] 年 11 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 1 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 1 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌々年 1 月 13 日（N01358 試験の治験薬投与開始 737 日目、本試験の治験薬投与開始 653 日目）、偶発的過量投与（抗てんかん薬の偶発的過量投与）が発現した。偶発的過量投与の重症度は中等度と判断された。

偶発的過量投与の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 387 日間服用していた。

CIOMS# 2016010936：翌々年 1 月 13 日の夜 8:00～9:00 頃、被験者は偶発的に服薬を 2 度行ってしまった（Depakine Chrono 500mg×4、Tegretol CD 400mg×4、perazine 100mg×2、BRV 50mg×4、Metformax 500mg×4、Defur 4mg×2、flunarizinum WZF 5mg×2、Ditropan 5mg×2）。薬剤の準備は、妻が特別な保管容器で行っていた。被験者の状態は薬剤の偶発的過量投与と診断された（carbamazepine、valproic acid、perazine、metformin、flunarizine、BRV、tolterodine、oxybutinin）。

翌朝、間違いに気づいた妻が救急車を呼んだ。被験者の臨床症状として、意識レベルの障害、眠気、協調運動障害、その他小脳症状が認められた。potassium chloride を含む輸液療法が行われた。臨床検査の結果は、carbamazepine 濃度が 15.55μg/mL、valproic acid 濃度が 66.79μg/mL であった。病院の救急科で撮影した CT に急性病変は認められなかった。神経科専門医の診察では、治療を要する徴候は認められなかった。神経学的診察では水平性眼振及び垂直性眼振、振戦、下肢ミオクローヌス、並びに著明な協調運動障害が確認され、その他に特記すべき異常は認められなかった。翌々年 1 月 14 日の臨床検査結果は、ALT が 49U/L（基準範囲：41U/L 未満）、AST が 80U/L（基準範囲：41U/L 未満）、CK が 851U/L（基準範囲：20～200U/L）、carbamazepine 濃度が「5.11μg/mL」、クレアチニンが 0.73mg/dL（基準範囲：0.70～1.20mg/dL）、ヘモグロビンが 14.4g/dL（基準範囲：13.0～18.00g/dL）、カリウムが 4.4mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）、ナトリウムが 135mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）であった。翌々年 1 月 15 日の carbamazepine濃度は 5.11μg/mL であった。入院中、中毒の症状及び徴候は徐々に解消され、被験者の全身状態は改善した。被験者によると、薬剤の中毒は事故であり、誤って二重に服薬してしまったことが原因

であった。被験者は自殺思考及び自殺企図を否定した。同日（翌々年1月15日）、自他覚症状が改善し、被験者は退院した。被験者は見当識正常（場所、日時、名前）で意識清明であり、思考力も十分であった。被験者から陽性症状の訴えはなかった。被験者の気分は安定しており、情動に異常はなく、精神運動性は正常であった。精神運動遅延は被験者の神経学的状態と関連したものであった。中毒に対する集中治療が行われ、晶質液、Dexaven、Fragmin、Nootropil、Polprazol、Acard、Euthyrox、perazine、Concor Cor、Dozox、Tritace、flunarizinum、Defur、Metformax、Ditropan、Depakine Chrono、BRV、及びloperamideが投与された。

偶発的過量投与の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、bisoprolol、carbamazepine、Ergenyl Chrono、fenofibrate、levothyroxine、及びramiprilであった。偶発的過量投与の発現と同日に併用した上記以外の薬剤はdalteparin、dexamethasone、loperamide、metformin、omeprazole、perazine dimalonate、potassium chloride、及びpiracetamであった。

偶発的過量投与による治験薬の用量変更はなかった。翌々年1月15日（発現から3日目）、偶発的過量投与は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年6月24日（N01358試験の治験薬投与開始900日目、本試験の治験薬投与開始816日目）、膵炎が発現した。膵炎の重症度は中等度と判断された。

膵炎の発現時、被験者は本試験でBRV 200mgを162日間服用していた。

CIOMS# 2016024612：被験者にはGGT増加（前年11月12日～）及び耐糖能異常の病歴、放射性ヨウ素療法による治療歴、並びに喫煙歴があった。翌々年3月22日、GGT増加が悪化した。翌々年6月24日、食事を間違えた後の腹痛及び嘔吐を理由に、被験者は入院した。被験者の病歴に遺伝性疾患、胆道系疾患、アルコール症、膵損傷、感染症、寄生虫症、悪性腫瘍、解剖構造的異常、血管障害はなく、家族歴に膵炎はなかった。腹部超音波検査では膵炎の所見が認められ、膵臓周囲に少量の滲出液を伴っていた。上部消化管内視鏡検査では、胃幽門部の粘膜萎縮及び*Helicobacter pylori*感染のウレアーゼ試験陽性が認められた。食道及び十二指腸球部の粘膜所見は正常であった。Z線の位置は胃粘膜皺襞よりも上方であった。内視鏡検査送気下の胃拡張所見及び皺襞パターンは正常であった。噴門部、胃体部、及び胃底部の粘膜、並びに幽門部の開大は正常所見であった。妻によると、被験者にアルコール乱用はなかった。身体的診察では腹部膨満と共に腸蠕動音減弱が確認され、関連して電解質失調を伴っていた。血圧は150/90mmHgであった。臨床検査の結果（特記しない限り基準範囲の報告なし）は、カリウムが4.12mmol/L、ナトリウムが121mmol/L、HCO_3が19.2mmol/L、pHが7.438、ASTが75U/L（基準範囲：37UL未満）、pO_2が67.4mmHg、アミラーゼが352U/L（基準範囲：100U/L未満）、ALTが37U/L（基準範囲：41U/L未満）、pCO_2が29mmHg、酸素飽和度が93.7%であった。CRP及びアミラーゼの値が上昇していた。治療薬として電解質輸液、doxazosin、enoxaparin、ketoprofen、sodium chloride、omeprazole、 potassium chloride、hyoscine butylbromide、及びTramolが投与された。急性膵炎に対する治療の後、被験者の状態は改善し、電解質失調は正常化した。翌々年6月27日の臨床検査結果は、GGTが311.6U/L、ビリルビンが1.05mg/dL、ASTが61U/L、ALPが72U/L、ALTが29U/L、カリウムが3.42mmol/L、ナトリウムが135mmol/L、好中球絶対数が$4.12x10^9$/L、好中球が59.1、ヘモグロビンが13.2g/dLであった。入院中、食事による血糖コントロールが行われた。被験者は斑状皮疹を発症し、ketoprofenによる副作用である可能性が最も高かった。翌々年6月30日の臨床検査結果は、 ALTが28U/L、ナトリウムが139mmol/L、GGTが277.7U/L、ビリルビンが0.63mg/dL、カリウムが3.48mmol/L、アミラーゼが96U/L、ASTが49U/L、ALPが72U/Lであった。同日（翌々年6月30日）、被験者は公的保健施設及び神経科外来への通院を再開して経過観察を受けるよう指導され、退院した。

膵炎の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、bisoprolol、carbamazepine、Ergenyl Chrono、fenofibrate、levothyroxine、ramipril、tolterodine L-tartrate、timonacic、及び metformin であった。膵炎の発現と同日に併用した上記以外の薬剤は cetirizine であった。

膵炎による治験薬の用量変更はなかった。翌々年 6 月 30 日（発現から 7 日目）、膵炎は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年後 1 月 25 日であった。

9.2.7.2.116　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2014005156（2019 年 7 月 24 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, Other, SAE	自殺企図	断続的な自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 183 days	200mg/day/ 4 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 2[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、新生児仮死（19[redacted] 年 7 月）及び精神的機能障害（19[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は [redacted] 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 1 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 1 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 8 日（N01358 試験の治験薬投与開始 183 日目、本試験の治験薬投与開始 99 日目）、自殺企図が発現した。自殺企図の重症度は中等度と判断された。

自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 63 日間服用していた。

CIOMS# 2014005156：20[redacted] 年 7 月 8 日、被験者は適応障害及びてんかんの診断で入院した。過去の嗜好用薬物使用や精神科的治療についての報告はなかった。同日（20[redacted] 年 7 月 8 日）、被験者は縊首による自殺を試み、未遂した。これまでに自殺又は自傷に関わる出来事の報告はなかった。被験者によると、過度なストレスの原因として思い当たるのはいとことの衝突であった。入院時、被験者は意識清明で見当識は正常であり、この時の境遇に伴う抑うつ気分、及び気力減退が認められた。精神病性の症状及び自殺傾向は認められなかった。臨床検査の結果（基準範囲の報告なし）は、白血球数 $3.5x10^3/\mu L$、ヘモグロビンが 13.6g/dL であった。血圧は 110/70mmHg であった。入院中、被験者は穏やかで協力的であり、攻撃的態度や自傷行動は認められなかった。気分障害や精神病性の症状も認められなかった。被験者には知能低下が認められた。20[redacted] 年 7 月 8 日～11 日の断

続的な自殺企図に対して、心理療法が行われた。20[redacted] 年 7 月 11 日、被験者は退院した。退院時、被験者は意識清明で見当識は正常であった。気分は安定していて気力、感情の動き、合理的思考があると判断され、陽性症状は認められなかった。被験者は夜間に睡眠し、食欲良好であった。医師は精神科治療を勧めることはせず、グループ療法と作業療法を勧めた。

自殺企図の発現時の併用薬は Ergenyl Chrono 及び carbamazepine であった。

自殺企図により治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 7 月 11 日（発現から 4 日目）、自殺企図は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、自殺企図のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 20[redacted] 年 8 月 6 日、最終来院日は 20[redacted] 年 8 月 26 日であった。

9.2.7.2.117 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：060842（2019 年 7 月 24 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	尿路感染	尿路感染による高熱	[redacted] 20[redacted]/ 39 days	200mg/day/ 16 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、頭部損傷（19[redacted] 年 10 月）、不全片麻痺（19[redacted] 年 10 月～）、開頭術／左側頭葉の瘢痕切除（19[redacted] 年 3 月）、高血圧（19[redacted] 年 4 月～）、胆嚢切除（20[redacted] 年 9 月）、大腿骨骨折（20[redacted] 年 11 月～12 月）、右大腿骨骨折に対する手術（20[redacted] 年 11 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].9 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 21 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 28 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 1 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 31 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 1 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 6 月 28 日（N01258 試験の治験薬投与開始 39 日目、本試験の治験薬投与開始 28 日目）、尿路感染が発現した。尿路感染の重症度は高度であった。

尿路感染の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 27 日間服用していた。

CIOMS# 060842：20[redacted] 年 6 月 28 日、被験者は高熱を出した。被験者は朝に強い脱力感と頭痛を自覚した。午後に 39.9℃ の発熱が認められ、被験者は観察を目的に入院した。被験者に頻脈が認められ、心拍数は 120/分、血圧は 98/60mmHg であった。神経学的所見に新たな変化は認められな

かった。治療薬として Augmentin、paracetamol、amikacin、及び ceftriaxone が投与された。被験者は尿路感染によって高熱を出していた。20[redacted] 年 7 月 13 日、被験者は退院した。

尿路感染の発現時の併用薬は carbamazepine であった。

尿路感染による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 7 月 13 日（発現から 16 日目）、尿路感染は消失し、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。BRV の最終投与は 4 年 後 12 月 11 日、最終来院日は 4 年 後 12 月29 日であった。

9.2.7.2.118 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016016607（2019 年 7 月 24 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	手根管症候群	左手の手根管症候群による入院	[redacted] 20[redacted] / 1472 days	200mg/day/ 3 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、熱傷（19[redacted] 年～）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年 11 月～）、変形性脊椎症（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、消化不良（20[redacted] 年～）、腎嚢胞（20[redacted] 年～）、靭帯捻挫（20[redacted] 年 1 月）、右膝の関節鏡検査（20[redacted] 年 1 月）、瘢痕（20[redacted] 年 1 月～）、高血圧（20[redacted] 年 5 月～）、及び高コレステロール血症（20[redacted] 年 3 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].0 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 12 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 19 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年（日付不明）、非重篤な AE として手根管症候群（左手の手根管症候群）（1 回目）が発現した。4 年 後 3 月 22 日の時点で、手根管症候群（1 回目）は未回復であった。手根管症候群（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

4 年 後 3 月 22 日（N01258 試験の投与 1472 日目、本試験の投与 1461 日目）、手根管症候群（2 回目）が発現した。手根管症候群（2 回目）の重症度は軽度と判断された。

手根管症候群（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 638 日間服用していた。

CIOMS# 2016016607：翌 年 5 月 14 日、被験者は右手の手根管症候群に対する外科手術を受けた。4 年 後 3 月 22 日、左手の手根管症候群が発現し、被験者は入院した。4 年 後 3 月 23 日、手

根管症候群に対し、左正中神経の除圧術が行われた。4 年 後 3 月 24 日まで、治療薬として paracetamol 及び ketoprofen が投与された。4 年 後 3 月 24 日、被験者は 3 日間ごとにドレッシング剤を交換するよう指導を受けてから、良好な全般状態で退院した。4 年 後 4 月 6 日、災害外科／整形外科クリニックの外来受診を予約した。

手根管症候群（2 回目）の発現時の併用薬は、pantoprazole、rosuvastatin、bisoprolol、carbamazepine、ketoprofen、ramipril、及び simvastatin であった。

手根管症候群（2 回目）による治験薬の用量変更はなかった。4 年 後 3 月 24 日（発現から 3 日目）、手根管症候群（2 回目）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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 12 月 22 日であった。

9.2.7.2.119　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：061051（平衡障害：1 回目）（2017 年 5 月 11 日付）、094818（一過性脳虚血発作）（2017 年 5 月 11 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	平衡障害	平衡障害	[redacted] 20[redacted]/ 118 days	200mg/day/ 7 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	一過性脳虚血発作	一過性脳虚血発作（平衡障害から修正された）	[redacted] 20[redacted]/ 500 days	200mg/day/ 10 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.2

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、帝王切開（19[redacted] 年）、帝王切開（19[redacted] 年）、不妊手術（19[redacted] 年 10 月）、帝王切開（19[redacted] 年）、胆石症（年月日不明～19[redacted] 年 4 月）、胆嚢手術（19[redacted] 年 4 月）、臍ヘルニア（年月日不明～19[redacted] 年 5 月）、臍ヘルニアの外科手術（19[redacted] 年 5 月）、脳幹部虚血（20[redacted] 年 8 月）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、椎間板変性症（20[redacted] 年～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、腎結石症（20[redacted] 年～）、及び肥満（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 4[redacted].0 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 12 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 19 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 23 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 7 日（N01258 試験の治験薬投与開始 118 日目、本試験の治験薬投与開始 107 日目）、平衡障害（1 回目）が発現した。平衡障害（1 回目）の重症度は軽度と判断された。

平衡障害（1 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 106 日間服用していた。

CIOMS# 061051：20[redacted] 年 7 月 7 日、平衡障害が発現した。平衡障害のため、被験者は観察を受ける目的で 9 日間入院した。20[redacted] 年 7 月 7 日、“TK テスト”の結果はベースラインから不変であった。20[redacted] 年 7 月 9 日、心理学的診察が行われ、言語療法が提案された。20[redacted] 年 7 月 11 日、大動脈弓上部で分岐する動脈のドップラー検査所見は正常であった。

平衡障害（1 回目）の発現時の併用薬は carbamazepine 及び Ergenyl Chrono であった。

平衡障害（1 回目）による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 7 月 13 日（発現から 7 日目）、平衡障害（1 回目）は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 7 月 24 日（N01258 試験の治験薬投与開始 500 日目、本試験の治験薬投与開始 489 日目）、一過性脳虚血発作が発現した（当初は 2 回目の平衡障害と報告されていた）。一過性脳虚血発作の重症度は軽度と判断された。

一過性脳虚血発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 488 日間服用していた。

CIOMS# 094818：翌 年 7 月 24 日、一過性脳虚血発作が発現した。同日、頭痛及び回転性めまいの訴えで被験者は入院した。一過性脳虚血発作に対して vinpocetine が投与された。翌 年 8 月 2 日、被験者は退院した。被験者の訴えでは、症状は持続していた。

一過性脳虚血発作の発現時の併用薬は acetylsalicylic acid 及び carbamazepine であった。一過性脳虚血発作の発現と同日に perindopril が開始された。

一過性脳虚血発作による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 8 月 2 日（発現から 10 日目）、一過性脳虚血発作は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 5 年 後 1 月 3 日であった。

9.2.7.2.120　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：078096（2017 年 5 月 11 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	虚血性脳卒中	虚血性脳卒中	[redacted] 20[redacted]/ 303 days	Unk[b]/ 41 days	Severe/ Not related	Resolved with sequelae/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; Unk=unknown
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
b Study drug administration details available till 22 Mar 2013, but the exact dose was unknown.
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1, CIOMS# 078096

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、頚動脈瘤（20[redacted] 年 9 月）、左内頚動脈の動脈瘤手術（20[redacted] 年 9 月）、心筋症（20[redacted] 年～）、糖尿病（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、PTCA（20[redacted] 年 3 月）、PTCA による RCA へのステント留置（20[redacted] 年 3 月）、心筋虚血（20[redacted] 年

～）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年 5 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、腎神経アブレーション（20[redacted] 年 3 月）、及び高尿酸血症（20[redacted] 年～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 5[redacted].7 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 10 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 16 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 20 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 20 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg）を受けた。

翌 年 2 月 6 日（N01258 試験の治験薬投与開始 303 日目、本試験の治験薬投与開始 293 日目）、虚血性脳卒中が発現した。虚血性脳卒中の重症度は高度であった。

虚血性脳卒中の発現時、被験者は本試験で BRV を服用していたが、正確な用量は不明であった。

CIOMS# 078096：5年後（日付不明）、左内頚動脈に発生した無症状の動脈瘤に対し、被験者は外科手術によるクリッピングを受けた。処置を受けた翌年にはてんかん発作（主として欠神発作、頻度は月に数回）が発現したため、被験者は BRV の治験プログラムに参加した。20[redacted] 年の秋から被験者の状態は徐々に悪化し、頻回の頭痛及び回転性めまい、全般的な動作緩慢が認められ、直近の数ヵ月間に 1 日当たりのてんかん発作頻度が増加していた。数ヵ月間にわたり、右下肢に軽微な脱力が認められた（別の機会に問診した際は、1 年以上持続していると報告された）。翌 年 1 月（日付不明）、神経科クリニックの経過観察のため被験者が再来院し、この際に新たに増加していた訴えはなかった。翌 年 2 月 6 日、被験者は虚血性脳卒中のため神経科に入院した。右上下肢の不全片麻痺が突発したことによる入院であった。入院時、被験者には意識があり、言葉による合理的な応答はあったものの、病歴聴取では説明の不一致が認められた。身体的診察の所見は血圧が 210/120、右下肢に軽微な不全麻痺あり（軽微な筋緊張低下のみで病的徴候なし）、右上肢の腱反射及び右脚の膝蓋腱反射が軽度減弱、アキレス腱反射の消失が認められ、ロンベルグ試験の結果は正常であった。同日（翌 年 2 月 6 日）の頭部 CTA で大脳縦裂及び前頭葉から側頭葉にかけての大脳周囲／クモ膜下腔拡大が認められた。右側頭葉で最大 11mm の拡大がみられ、右眼窩回区域にも部分的な拡大があった。シルヴィウス溝の開大と共に左 MCA に高吸収域が認められ、術後瘢痕病変が認められた。周辺のアーチファクトが多数認められたため、直近に発現した頭蓋内出血があるかどうかを判断することは困難であった。血管クリッピング部位に明らかな頭蓋内出血を示す所見はなかった。灰白質／白質の境界は維持されていた。内頚動脈サイフォン部に動脈硬化病変が認められた。テント上の脳室拡大（第三脳室幅は約 19mm）が認められ、活動性の水頭症を示す所見は認められなかった。正中構造の側方偏位、及び術後変化以外の骨格構造の異常は認められなかった。てんかんに対して lamotrigine の投与が開始された。翌 年 2 月 7 日の CTA では、両側の頭蓋内頚動脈に動脈硬化病変が認められた。左内頚動脈分岐部の上方に血管クリップが確認された。頭蓋内血管の異常は認められなかった。造影剤投与で左右対称な脳主幹動脈が確認された。左後交通動脈は描出されなかった。翌 年 2 月 8 日の脳波検査では、正常な空間分布が認められた。全般性の突発性異常波活動が認められた。翌 年 2 月 11 日の ECG 検査で正常な洞調律（おおむね心拍数 74bpm）が認められた。左軸偏位が確認された。III 誘導に QS 波が認められ、“articuloventricular”分画に軽微な心室内電導異常を伴っていた。翌 年 2 月 13 日、心理学的診察が行われた。被験者の応答は遅く、思考及び病識の障害、理解力の障害が認められ、最近の記憶が高度に障害されていた（情報の処理、蓄積、維持に障害があった）。視空間認識の障害が認められた。軽度認知障害及び認知症が認められた。被験者は、視空間的情報処理及びワーキングメモリー

が高度に障害されていた。翌 年 2 月 19 日の胸部 X 線検査（臥位）では著明な肺血管影が認められた。肺野に巣状病変は認められなかった。心臓や横隔膜の境界陰影は正常であった。肋骨横隔膜角は明瞭であった。翌 年 2 月 20 日の CT 検査では、広範囲の皮質及び皮質下の萎縮、脳室の拡大、並びに大脳周囲の狭い間隙から大脳鎌領域に及ぶ水腫が認められた。いずれの検査からも、活動性の水頭症や脳室から脳室周囲への脳脊髄液移動を示す所見は認められなかった。翌 年 2 月22 日、超音波検査で頚動脈及び椎骨動脈を観察し、この際の頚動脈の内膜中膜厚は 0.10cm であった。総頚動脈、内頚動脈、及び外頚動脈が両側で描出され、頚動脈分岐部にアテローム性プラークが認められた。血流パターンからは、末梢血管抵抗は小さいと判断された。内頚動脈の収縮期最高血流速度（V_{max}）は両側とも 60cm/s であった。頭蓋内椎骨動脈の血流パラメータは、V_{max} が 40cm/s であった。同日（翌 年 2 月 22 日）、BRV が 75mg に減量された。翌 年 2 月 28 日の脳波検査では局所刺激による軽微な異常が検出され、左側頭部で突発波の増強が認められた。過去の検査結果と比べ、異常は著しく進行していた。被験者は入院中、自宅で服用していた薬剤しか継続していなかったが、翌 年 3 月 7 日に起立性低血圧を呈し、血圧が 120/70 まで低下した。心エコー検査及び循環器科の診察が行われ、急性冠動脈症候群は除外された。治療が変更され、水分摂取量が増やされた。翌日、被験者の状態が悪化し、不全麻痺が増強した。顔面及び右上肢の軽微な中枢性不全麻痺、並びに比較的高度な右下肢の不全麻痺が認められた。被験者は、地面に下ろした足を挙上できなかった。高度な記憶障害及び動作緩慢を伴う行動障害、傾眠状態、判断力低下、並びに時折の被害妄想も呈していた。脳波所見上に突発性の異常は認められなかった。腰椎穿刺で採取された脳脊髄液に炎症を示す所見はなく、髄腔内免疫グロブリン産生は認められなかった。血糖が低値となったため、血糖降下薬の投与は中止された。問診を経て、被験者は BRV の投与不適格であると判断された。前年（日付不明）まで、被験者は topiramate 及び carbamazepine（忍容性不良）を使用していた。翌 年 3 月 15 日、精神科の診察が再度行われた。被験者は器質性気分障害及び器質性行動障害と診断され、valproic acid、lamotrigine、hydroxyzine 及び quetiapine の処方を受けた。翌年（日付不明）、フォローアップの CT 検査で左脳の島葉に新たな虚血性病変が認められた。脳室の拡大について、被験者は脳外科の診察を受けた。Glycerol の投与が提案された。脳脊髄液ドレナージは効果がなかった。被験者の状態が悪化して以降、血圧は下がっており、起立性低血圧が生じていた。すべての降圧薬を徐々に中止した。被験者は精神科の診察を受けた。退院する前の週、被験者の状態はある程度改善し、ごく軽微な上肢の右側不全片麻痺及び中等度の下肢不全麻痺が認められるのみであった。平均的な血圧は、160～180/100 であった。被験者は立たされた後に肘掛け椅子に座り、食事をとっていた。食事と水分の摂取は正常に動作できており、傾眠は軽減し、記憶及び活動レベルは改善した。行動障害は持続していた。被験者はリハビリ病棟に移動した。介護施設の申込みが完了した。被験者は、右不全片麻痺（下肢で優位）を伴う虚血性脳卒中、及び高血圧性脳症と診断された。治療薬として nebivolol、verapamil、hydrochlorothiazide、 torasemide、quinapril hydrochloride、metformin、insulin aspart/protamine、fenofibrate、atorvastatin、 allopurinol、levothyroxine、isosorbide mononitrate、acetylsalicylic acid、Depakine、mannitol、betaxolol hydrochloride、glycerol、methyldopa、doxycycline hyclate、piracetam、sodium chloride、amlodipine、 rosuvastatin、Memotropil、及び sulfamethoxazole が投与された。翌 年 3 月 22 日、治験薬の投与は中止された。

虚血性脳卒中の発現時の併用薬は、acetylsalicylic acid、allopurinol、atorvastatin calcium、Ergenyl Chrono、fenofibrate、hydrochlorothiazide、isosorbide mononitrate、levothyroxine sodium、metformin hydrochloride、nebivolol、Novomix、quinapril hydrochloride、torasemide、及び verapamil hydrochlorideであった。虚血性脳卒中の発現と同日に lamotrigine が開始された。

虚血性脳卒中により治験薬の投与は中止された。翌 年 3 月 18 日（発現から 41 日目）、虚血性脳卒中は回復したが後遺症（脳卒中後の障害）を伴った。虚血性脳卒中は治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、虚血性脳卒中のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 翌 年 3 月 22 日、最終来院日は 翌 年 3 月 5 日であった。

9.2.7.2.121 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：077300（2016 年 12 月 20 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	代謝性アシドーシス	代謝性アシドーシス	[redacted] 20[redacted] 215 days	N/A/ 1 day	Severe/ Not related	Resolved/ N/A
Other	急性腎不全	急性腎不全	[redacted] 20[redacted] 215 days	N/A/ 5 days	Moderate/ Not related	Resolved/ N/A
DISC, SAE	てんかん重積状態	てんかん重積状態	[redacted] 20[redacted] 215 days	N/A/ 5 days	Severe/ Related	Resolved/ N/A

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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は、細菌性関節炎（19[redacted] 年）、膝関節変形（19[redacted] 年～）、変形性関節症（左膝の変形性膝関節症）（19[redacted] 年～）、右膝の変形性膝関節症の内固定（19[redacted] 年）、骨結核（左膝の結核）（19[redacted] 年）、骨結核（左脛骨の結核）（19[redacted] 年）、肺結核（19[redacted] 年）、細菌性関節炎（19[redacted] 年）、髄膜炎（19[redacted] 年）、片耳難聴（19[redacted] 年～）、耳鳴（19[redacted] 年～）、腎機能障害（19[redacted] 年）、各種物質毒性（Dilantin による中毒）（19[redacted] 年 10 月）、右耳の中耳炎手術（19[redacted] 年）、発作後精神病（20[redacted] 年 3 月～）、前立腺石灰化（20[redacted] 年 11 月～）、神経症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、聴覚障害（20[redacted] 年～）、右膝の変形性膝関節症の内固定（20[redacted] 年）、及び腎クレアチニン・クリアランス減少（20[redacted] 年 4 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 11 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌 年 1 月 21 日（N01358 試験の治験薬投与開始 215 日目、本試験の治験薬投与開始 133 日目）、代謝性アシドーシス、てんかん重積状態、及び急性腎不全が発現した。代謝性アシドーシス及びてんかん重積状態の重症度は高度、急性腎不全の重症度は中等度と判断された。

代謝性アシドーシス、てんかん重積状態、及び急性腎不全の発現時、被験者は BRV を 5 日間服用していなかった。

代謝性アシドーシス、てんかん重積状態、及び急性腎不全の発現と同日（翌 年 1 月 21 日）、非重篤な AE として不安及び発熱が発現した。翌 年 1 月 25 日、不安及び発熱は消失し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。発熱に対して cefuroxime 及び paracetamol が、不安に対して diazepam 及び midazolam が投与された。

CIOMS# 077300：2～5 分間持続する痙攣発作が発現し、その頻度は 1 日数回から数ヵ月に 1 回の範囲で変動していた。翌 年 1 月 14 日、被験者の服薬コンプライアンス不良が確認された。翌 年 1 月 15 日、被験者は誇大妄想を呈する器質性精神病性障害を疑われ、その後救急科を退院した。脳波検査の所見は正常であった。帰宅中に発作（発作型不明）が認められたが、自然に消失した。入院の前日の午後、被験者は身体的な不快感（詳細不明）を訴えていた。発熱及び自覚症状、気道感染、並びに尿路感染は認められなかった。翌 年 1 月 21 日の早朝、被験者は意識不明となり、四肢の強直性姿勢が認められた。15～20 分ごとに発作があり、被験者の意識は戻らなかった。深夜から 7:00 にかけて、発作が 15 回程度認められた。被験者は 7:39 に救急科に搬送された後、入院した。救急科に到着時、被験者は深い昏睡状態（E1V1M1）であり、軽度の発熱（37.9°C）が認められたがその他のバイタルサインは安定していた。活動性発作に対して diazepam が投与され、痙攣は止まった。初回の血液ガス分析で代謝性アシドーシスと判断された（pH 6.95、CO_2 8.0、HCO_3 7.0、細胞外液の過剰塩基-25.1）。sodium bicarbonate の投与後、代謝性アシドーシスは改善した。代謝の変化は、痙攣発作及びその後のてんかん重積状態に関連していた。翌 年 1 月 21 日に行った臨床検査のその他の結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、尿素窒素が 301、クレアチニンが 61.29、CK が 376、マグネシウムが 3.5、白血球数が 21.8、好中球分画が 90.2、リンパ球が 5.3、carbamazepine 濃度が 3.4 であった。血液培養検査では、好気性菌及び嫌気性菌はいずれも認められなかった。臨床検査の結果から急性腎不全及び低マグネシウム血症と考えられた。尿検査では蛋白が 30、ケトン体が 15、赤血球が 25 であり、わずかな細菌が検出された。神経学的診察では、意識障害、右共同偏視、右向き眼振、及び全身性脱力が認められた。活動性の発作が依然として発生していた。phenytoin の投与後、眼球偏位及び眼振は消失した。頭部単純 CT 検査で明らかな頭蓋内出血は認められなかったが、遅発性出血を完全に否定することはできなかった。右側頭葉の脳軟化（陳旧性病変の所見に類似）、右乳突部分削開術の術後状態、及び左乳様突起炎が認められた。覚醒時の脳波検査では、軽度から中等度の広汎性脳皮質機能障害及び広汎性徐波（4～5Hz の θ 波）が示唆された。胸部 X 線検査では両肺上葉に小結節及び気管支拡張像（fibronodular pattern）、正常な心陰影並びに脊椎の側弯症が認められた。不明熱に対して cefuroxime が投与された。発熱に対して paracetamol も投与された。発作後の錯乱に対して diazepam が投与された後、midazolam が投与された。入院中に新たな発作は認められなかった。被験者の意識は徐々に回復し、意識レベルが改善した。翌 年 1 月 22 日の CK は 2362 であった。てんかんに対して carbamazepine が投与された。翌 年 1 月 23 日のマグネシウム値は 2.2、翌 年 1 月 24 日の CK は 2488 であった。翌 年 1 月 25 日、身体的不快感はなくなり、被験者は安定した状態で退院した。

Selected renal function test results for Subject [redacted]

Date	BRV dose (mg/day)	Creatinine (44 - 115 µmol/L)	Creatinine clearance (1.002 - NAV mL/s)
08 Nov 2012	200	78	1.169
31 Jan 2013	N/A	82	1.1189
09 Apr 2013	N/A	85	1.0855

Date	BRV dose (mg/day)	Creatinine (44 - 115 µmol/L)	Creatinine clearance (1.002 - NAV mL/s)

BRV=brivaracetam; N/A=not applicable; NAV=not available
Data source(s): N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

代謝性アシドーシス、てんかん重積状態、及び急性腎不全の発現時の併用薬は carbamazepine であった。

代謝性アシドーシス、てんかん重積状態、急性腎不全による治験薬の措置は該当なしと報告された。翌 年 1 月 21 日（発現日と同日）、代謝性アシドーシスは消失した。翌 年 1 月 25 日（発現から 5 日目）、てんかん重積状態及び急性腎不全は消失した。代謝性アシドーシス及び急性腎不全は治験薬と関連なし、てんかん重積状態は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。BRV の最終投与は 翌 年 1 月 16 日、最終来院日は 翌 年 2 月 26 日であった。

9.2.7.2.122 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2015007691（2019 年 7 月 24 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	腹痛	腹痛	[redacted] 20[redacted]/ 820 days	200mg/day/ 36 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳のアジア人女性であった。病歴は、頭痛（19[redacted] 年 3 月～）、肝炎ウイルスキャリアー（B 型肝炎キャリアー）（20[redacted] 年）、動悸（20[redacted] 年 11 月～）、複雑部分発作（20[redacted] 年 5 月～6 月）、悪心（20[redacted] 年 5 月～6 月）、上気道感染（20[redacted] 年 5 月～6 月）、薬物過敏症（penicillin）（20[redacted] 年 5 月～）、胃食道逆流性疾患（食道逆流）（20[redacted] 年 4 月）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 4 月～）、悪心（20[redacted] 年 4 月～）、筋肉痛（20[redacted] 年 10 月～）、筋炎（20[redacted] 年 10 月～）、及び薬物過敏症（sodium valproate）（20[redacted] 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 1[redacted].3 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 1 月 30 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 1 月 30 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 々 年 2 月 4 日（N01358 試験の治験薬投与開始 820 日目、本試験の治験薬投与開始 736 日目）、腹痛が発現した。腹痛の重症度は中等度と判断された。

腹痛の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 707 日間服用していた。

CIOMS# 2015007691：被験者はしぶり腹が 2 週間持続しており、翌々年 2 月 4 日に心窩部痛が発現した。翌々年 2 月 5 日、被験者は加療の目的で入院した。翌々年 2 月（日付不明）、腹部 CT 検査で軽度の盲腸憩室炎が認められ、両側の重複腎盂尿管が見つかった。急性虫垂炎の所見は認められなかった。肝臓の S7 区域に低吸収域が認められたため、精査が必要と判断された。明らかな閉塞性尿路疾患又は尿路結石症の所見は認められなかった。腎臓、尿管、及び膀胱の放射線検査（臥位）で骨棘形成を伴う胸腰椎変性症、びまん性の腸管ガス貯留及び結腸内の糞便、骨盤部の石灰沈着、静脈結石の傾向が認められ、尿路結石症と診断された。臨床検査の結果は、CRP が 8.09 及び5.2mg/L（基準範囲の報告なし）、白血球数が「3.2x1000/μL」（基準範囲：3.5～5.11）、好酸球数が 9.3%（基準範囲：0%～5%）、ヘマトクリットが 31.6%（基準範囲：36%～46%）、リンパ球数が 18.7%（基準範囲：20%～56%）、単球数が 12.7%（基準範囲：0%～12%）、ヘモグロビンが11.3g/dL（基準範囲：12～16g/dL）であった。治療薬として、ketorolac、Flomoxef 及び IV 補液が投与された。被験者は禁食下におかれた。翌々年 2 月 10 日、被験者は安定した状態で退院した。被験者の症状は結腸憩室炎と疑われた。出血についての言及はなかった。翌々年 2 月 25 日、被験者は外来を受診し、治療薬として cefadroxil が投与された。翌々年 3 月 3 日、下部消化管検査（二重造影法）で S 状結腸過長と確認された。腹部の造影前単純撮影像の腸内ガス貯留パターンは正常範囲内であった。異常な石灰化（静脈結石を除く）及び腸閉塞の所見は認められなかった。盲腸及び上行結腸に認められた斑紋様の陰影は便によるものであった。不鮮明な、小さいポリープ状病変が認められた。管腔径差（caliber change）及び結腸膨起（haustra）は正常範囲内であった。明らかなポリープ及び腫瘤は認められなかった。狭窄や潰瘍形成もなかった。盲腸スポット撮影像の回盲弁は正常所見であった。虫垂は不鮮明で、正常所見の回腸末端部に逆流が認められた。憩室炎に対して cefadroxil、感冒に対して acetaminophen 及び phenylephrine、便秘に対して sennoside A+B calcium、magnesium citrate、及び bisacodyl が投与された。翌々年 3 月 11 日、被験者は外来を再受診し、特記すべき訴えはなかった。

腹痛の発現時の併用薬は carbamazepine、clonazepam、及び propranolol であった。

腹痛による治験薬の用量変更はなかった。翌々年 3 月 11 日（発現から 36 日目）、腹痛は消失し、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。BRV の最終投与は 4 年後 5 月 23 日、最終来院日は 4 年後 5 月 23 日であった。

9.2.7.2.123 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016035175（2019 年 7 月 24 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	発熱	発熱	[redacted] 20[redacted] / 1014 days	100mg/day/ 5 days	Mild/ Not related	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

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢4[redacted]歳のアジア人女性であった。病歴は不規則月経（19[redacted]年9月～20[redacted]年7月）、膀胱炎（20[redacted]年8月～12月）、膀胱障害（20[redacted]年8月～）、尿失禁（20[redacted]年8月～）、肥満（20[redacted]年9月）、V型高脂血症（20[redacted]年9月～）、不正子宮出血（20[redacted]年10月～）、子宮内膜症（20[redacted]年9月～）、筋肉痛（20[redacted]年3月～20[redacted]年）、多嚢胞性卵巣（20[redacted]年3月～）、歯周炎（20[redacted]年12月）、歯奇形（20[redacted]年12月）、不整脈（20[redacted]年11月）、本態性高血圧症（20[redacted]年11月～）、回転性めまい（20[redacted]年6月～）、結膜炎（20[redacted]年7月～8月）、老視（20[redacted]年7月～）、上顆炎（20[redacted]年12月）、胃障害（20[redacted]年5月～）、過敏性腸症候群（20[redacted]年5月～）、肝障害（20[redacted]年5月～）、便秘（20[redacted]年6月～）、ヘリコバクター感染（20[redacted]年6月～）、及びGGT増加（20[redacted]年8月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].9歳であった。

被験者はN01358試験に組み入れられ、PBO群に割り付けられた。20[redacted]年10月22日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted]年1月14日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358試験を完了した。

20[redacted]年1月14日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。

翌々年7月31日（N01358試験の治験薬投与開始1014日目、本試験の治験薬投与開始930日目）、発熱が発現した。発熱の重症度は軽度と判断された。

発熱の発現時、被験者は本試験でBRV 100mg/日を901日間服用していた。

CIOMS# 2016035175：翌々年7月31日、発熱があり、被験者は近医を受診した。被験者は4日間入院した。

発熱の発現時の併用薬はmagaldrate、bisacodyl、domperidone、esomeprazole、sennoside A+B calcium、bisoprolol、solifenacin、tamsulosin、carbamazepine、topiramate、及びdifenidolであった。

発熱による治験薬の用量変更はなかった。翌々年8月4日（発現から5日目）、発熱は消失し、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。BRVの最終投与及び最終来院日は3年後5月23日であった。

9.2.7.2.124　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2014017193（2019年7月24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	低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	[redacted] 20[redacted]/ 281 days	175mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は転倒（19[redacted] 年 1 月）、裂傷（顎部裂傷）（19[redacted] 年 1 月）、顎部創傷の縫合（19[redacted] 年 1 月）、貧血（19[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年）、不眠症（19[redacted] 年 6 月～20[redacted] 年）、睡眠障害（19[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年）、慢性気管支炎（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年）、肺結核（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 3 月～）、胃障害（20[redacted] 年 7 月～）、熱傷（20[redacted] 年 10 月～11 月）、脳動脈硬化症（20[redacted] 年 7 月～）、喘息（20[redacted] 年 2 月～）、細菌性肺炎（20[redacted] 年 2 月～）、及び結核（20[redacted] 年 2 月～）であった。CIOMS# 2014017193 によると、上記以外の病歴としてんかん及び血中ナトリウム異常（年月日不明）があった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].4 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 22 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 16 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 16 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 29 日（N01358 試験の治験薬投与開始 281 日目、本試験の治験薬投与開始 197 日目）、低ナトリウム血症が発現した。低ナトリウム血症の重症度は高度であった。

低ナトリウム血症の発現時、被験者は本試験で BRV 175mg/日を 1 日間服用していた。それ以前の 20[redacted] 年 5 月 15 日～10 月 28 日、被験者は BRV 200mg/日を服用した。低ナトリウム血症の発現と同日（20[redacted] 年 10 月 29 日）、非重篤な AE として咳嗽及び高カリウム血症が発現した。咳嗽に対する治療薬として、paracetamol、Brown Mixture、Medicon A、anilides、及び guaifenesin が投与された。20[redacted] 年 12 月 10 日、咳嗽は消失した。20[redacted] 年 10 月 30 日、高カリウム血症は消失した。咳嗽及び高カリウム血症は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 11 月 3 日、非重篤な AE として良性前立腺肥大症及び尿閉が発現した。AE に対する治療薬として、doxazosin、silodosin、及び tamsulosin hydrochloride が投与された。本報告の時点で、良性前立腺肥大症及び尿閉は未回復、因果関係はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2014017193：20[redacted] 年 10 月 29 日、被験者は高カリウム血症及び低ナトリウム血症のため入院した。被験者の訴えによれば、浮動性めまい及び脱力が 1 週間持続していた。入院時、被験者の様子から急性の体調不良が認められた。意識は清明で、雑音は聴取されなかった。同日 10:50 の臨床検査結果は、カリウムが 6.5mEq/L、ナトリウムが 118mEq/L、ヘモグロビン値が 10.8g/dL、血中尿素窒素が 28.0mg/dL であった（いずれも基準範囲の報告なし）。19:59 の臨床検査結果は、ナトリウムが 116mEq/L、カリウムが 5.8mEq/L であった。安静時の ECG 検査で第一度房室ブロックを伴う正常洞調律が認められた。低ナトリウム血症及び高カリウム血症は薬剤性又は甲状腺機能低下症によるものと疑われたため、thyroxine が投与された。バイタルサイン測定値は体温が 36、脈拍数が 167、呼吸数が 20、血圧が 145/91mmHg であった。身体的診察で特記すべき異常は認められ

なかった。臨床検査所見から、低張性低ナトリウム血症、高カリウム血症及び小球性貧血が確認された。静脈ガス分析で代謝性アシドーシスと確認された（pH は 7.27）。

治療薬として、3% normal saline、calcium polystyrene、calcium gluconate、insulin human、glucose、levothyroxine、及び sodium bicarbonate が投与された。臨床検査では、血中ナトリウムが 123mEq/L、カリウムが 5mEq/L、甲状腺刺激ホルモンが 1.557uIU/mL、コルチゾールが 16.77ug/dL、遊離 T4 が 0.77ng/dL であった。20[redacted] 年 11 月 3 日のナトリウムは 128mEq/L、カリウムは 4.3mEq/L であった。排尿頻度の問題で、被験者は間欠導尿を受けた。排尿後、被験者は高度の尿閉であると判断された（1750mL）。導尿にはフォーリーカテーテルを用いた。治療薬として bethanechol chloride が投与された。腎臓及び膀胱の超音波検査で腎実質性疾患が両側に認められ、膀胱検査では特記すべき異常はなかった。翌日、フォーリーカテーテルを抜去したが、自力ではスムーズに排尿できなかったため、カテーテルを再留置した。

低ナトリウム血症の発現時の併用薬は clobazam、oxcarbazepine、valsartan、及び zonisamide であった。低ナトリウム血症の発現と同日に併用した上記以外の薬剤は Brown Mixture であった。

低ナトリウム血症による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 8 日（発現から 11 日目）、低ナトリウム血症は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、同意の撤回により本試験を中止した。BRV の最終投与及び最終来院日は 20[redacted] 年 11 月 26 日であった。

9.2.7.2.125 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2016004134（2019 年 7 月 24 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	創傷感染	頭部の創傷感染悪化	[redacted] 20[redacted] / 754 days	200mg/day/ 177 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳のアジア人男性であった。病歴は、熱性痙攣（19[redacted] 年 4 月～19[redacted] 年月日不明）、トリコフィトン感染症（19[redacted] 年 4 月～）、肝酵素上昇（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～）、両側頭葉の頭蓋内電極抜去（20[redacted] 年 7 月）、両側頭葉の頭蓋内電極の埋め込み（20[redacted] 年 7 月）、齲歯（20[redacted] 年 7 月～）、左側頭葉切除術（20[redacted] 年 8 月）、頭痛（20[redacted] 年 8 月～）、及び精神的機能障害（20[redacted] 年 8 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は[redacted].6 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 100mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 10 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

翌 年 5 月 31 日、非重篤な AE として創傷感染（1 回目）が発現した。翌々 年 2 月 2 日時点で、創傷感染（1 回目）は未回復であった。創傷感染（1 回目）の因果関係は治験薬と関連なし、重症度は軽度と判断された。

翌々 年 2 月 2 日（N01358 試験の治験薬投与開始 754 日目、本試験の治験薬投与開始 670 日目）、創傷感染（頭部の創傷感染悪化）（2 回目）が発現した。創傷感染（2 回目）の重症度は高度であった。

創傷感染（2 回目）の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 106 日間服用していた。

CIOMS# 2016004134：翌 年 5 月 31 日、左頬部に化膿性の発疹が発現した。治療薬として抗生物質が経口投与された。翌 年 10 月 21 日、被験者の症状はやや改善していたが、頭部にも化膿性の発疹が認められた。翌々 年 1 月 8 日、症状は不変のままであった。被験者の症状は頭部創傷感染と診断された。創傷感染に対して betamethasone/gentamicin 軟膏が投与された。翌々 年 2 月 2 日、被験者は創部切除の目的で入院した。翌々 年 2 月 4 日、手術が行われた。翌々 年 2 月 12 日、手術部位から排膿があったため、切開排膿が行われた。翌々 年 3 月 8 日、切開創の縫合が行われた。治療薬として sulbactam/ampicillin、minocycline、trimethoprim-sulfamethoxazole、levofloxacin、lidocaine、ethacridine、carbazochrome、atropine、Bactrim、cefpodoxime proxetil、baramycin、cefazolin、diazepam、propofol、paracetamol、注射用水、erythromycin、rocuronium、famotidine、cefcapene pivoxil、fosfomycin、gentamicin、povidone-iodine、sodium chloride、Lactec、loxoprofen、*Clostridium butyricum*、alprostadil、thiopental、Valisone-G、roxithromycin、zinc oxide、carbohydrates/potassium chloride/sodium、suxamethonium、sulfadiazine、sultamicillin、vancomycin、及びdiclofenac が投与された。翌々 年 6 月 23 日、再手術が行われた。翌々 年 7 月 27 日、被験者は退院した。

創傷感染（2 回目）の発現時の併用薬は carbamazepine、topiramate、及び Valisone-G であった。

創傷感染（2 回目）による治験薬の用量変更はなかった。翌々 年 7 月 27 日（発現から 177 日目）、創傷感染（2 回目）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。BRV の最終投与及び最終来院日は 3 年 後 10 月 3 日であった。

9.2.7.2.126 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年月日不明

CIOMS#：2014000639（2019 年 7 月 24 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	脳炎	計画的なてんかん手術後の髄膜脳炎	[redacted] 20[redacted] / 130 days	200mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] 236 days	200mg/day/ 122 days	Moderate/ Not related	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

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01358 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01358 Listing 1.2, N01379 Listing 9.1.1

被験者は、年齢 4[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は脳炎（19[redacted] 年 10 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].00 歳であった。

被験者は N01358 試験に組み入れられ、BRV 200mg/日群に割り付けられた。20[redacted] 年 1 月 14 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01358 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg）を受けた。

20[redacted] 年 4 月 18 日、非重篤な AE として抑うつ気分及びパニック発作（1 回目）が発現した。抑うつ気分及びパニック発作（1 回目）に対する治療薬として、lorazepam が投与された。20[redacted] 年 4 月 21 日、抑うつ気分及びパニック発作（1 回目）は消失し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 5 月 23 日（N01358 試験の治験薬投与開始 130 日目、本試験の治験薬投与開始 47 日目）、脳炎（計画的なてんかん手術後の髄膜脳炎）が発現した。脳炎の重症度は中等度と判断された。

脳炎の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 2 日間服用していた。

CIOMS# 2014000639：20[redacted] 年 5 月 21 日、被験者は計画的なてんかん手術を受けた。てんかん手術に伴う治療薬として clorazepate dipotassium、dexamethasone、cefazolin、cafedrin with theodrinalin、rocuronium、metamizole、Esketamine、fentanyl、lidocaine、propofol、及び remifentanil が投与された。20[redacted] 年 5 月 23 日（入院中）、髄膜症の臨床症状と共に頭痛が発現し、頭痛の重症度は高度と判断された。同日の腰椎穿刺の結果は、白血球数が 1300/μL（基準範囲：5/μL 未満）であった。治療薬として ceftriaxone、tobramycin、及び rifampicin が投与された。20[redacted] 年 5 月 27 日、髄液中白血球数は 195/μL に減少した。疼痛及び頭痛に対して paracetamol、便秘に対して macrogol、術後の頭痛に対して dexketoprofen 及び ibuprofen、血栓症予防として enoxaparin sodium、恐怖に対して lorazepam、うつ病に対して mirtazepine が投与された。

脳炎の発現時の併用薬は、lacosamide、lamotrigine、dexamethasone、metamizole、及び piritramide であった。

脳炎による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 5 月 29 日（発現から 7 日目）、脳炎は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 5 月 29 日、非重篤な AE として恐怖が発現した。恐怖に対する治療薬として lorazepam 及び metoprolol が投与された。20[redacted] 年 8 月 24 日、恐怖は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 5 月 30 日、非重篤な AE としてうつ病が発現した。うつ病に対する治療薬として mirtazapine 及び citalopram が投与された。本報告の時点で、うつ病は軽快していた。うつ病は治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 9 月 6 日（N01358 試験の治験薬投与開始 236 日目、本試験の治験薬投与開始 153 日目）、自殺念慮が発現した。自殺念慮の重症度は中等度と判断された。

自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 108 日間服用していた。

自殺念慮の発現と同日（20[redacted] 年 9 月 6 日）、非重篤な AE としてパニック発作（2 回目）が発現した。パニック発作（2 回目）に対する治療薬として、lorazepam が投与された。本報告の時点で、パニック発作（2 回目）は未回復であった。パニック発作（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。

自殺念慮の発現時の併用薬は、metoprolol、lacosamide、lamotrigine、lorazepam 及び mirtazapine であった。

自殺念慮による治験薬の用量変更はなかった。

翌 年 1 月 5 日（発現から 122 日目）、自殺念慮は消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 翌 々 年 3 月 22 日であった。

9.2.7.2.127 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：108703（2016 年 12 月 20 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	頭蓋脳損傷	軽度の外傷性脳損傷	[redacted] 20[redacted] 653 days	200mg/day/ 2 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 6[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は、乾癬（19[redacted] 年～）、裂傷（19[redacted] 年）、右手第 2 指遠位部の外傷性切断（19[redacted] 年）、珪肺症（19[redacted] 年～）、鼻中隔障害（年月日不明～20[redacted] 年）、及び鼻中隔の外科手術（20[redacted] 年）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 5[redacted].56 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 3 月 26 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 2 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 6 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 6 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 々 年 1 月 7 日（N01258 試験の治験薬投与開始 653 日目、本試験の治験薬投与開始 642 日目）、頭蓋脳損傷が発現した。頭蓋脳損傷の重症度は軽度と判断された。

頭蓋脳損傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 641 日間服用していた。

CIOMS# 108703：翌々年1月7日の朝（午前7:15頃）、被験者は自宅アパートで段差のあるドアステップに躓き、反対側の昇降機付近の手すりに頭部をぶつけた。その後、階段で転倒・転落した（被験者は正確な状況を覚えていなかった）。被験者は階段の下の方で意識を取り戻し、昇り直してアパートに戻り、息子を呼んだ。軽度の頭痛はあったが、悪心及び浮動性めまいはなかった。被験者は外科手術を受けた。頭部の有毛部に裂傷／挫傷が5ヵ所認められた：左前頭部の生え際、左頭頂部（最大の外傷）、その後方（後頭部）、右側頭頭頂部、右頭頂部。いずれの創傷も骨に到達しそうな深さであったが、視診及び触診では骨に損傷の徴候は認められなかった。創傷からの出血は、大出血ではなかった。その他、前額部中央に浮腫を伴う挫傷があり、わずかな圧痛が認められた。見当識は正常であり、神経学的な異常所見は認められなかった。頭蓋骨のX線検査で外傷性の変化は認められなかった。治療薬としてtrimecaine hydrochlorideが投与された。協調運動及び見当識に異常はなかった。頭部、頚部、上肢、及び下肢の身体的診察所見は以下のとおり。頭部：瞳孔は左右同大、眼球の可動性正常、眼振なし、前額のしわ寄せ可能、歯列は左右対称、挺舌で偏位なし、口蓋化構音、知覚に左右差なし、前額部に擦過傷あり、外傷後状態（頭部裂傷の縫合）。頚部：cervical oppositionなし。上肢：構成、外観、及び筋緊張に左右差なし、反射に左右差なし、錐体外路徴候なし、運動失調なし、知覚に左右差なし、Mingazziniの上肢挙上試験で落下なし、手指運動能に減弱なし。下肢：構成、外観、及び筋緊張に左右差なし、反射に左右差なし、錐体外路徴候なし、運動失調なし、知覚に左右差なし、足趾運動能に減弱なし。被験者は自力での起立、及び室内歩行が可能であった。

治療として、1% Mesocainによる局所麻酔、創傷の縫合及び再建術、並びにドレッシングが行われた。脳振盪が疑われ、症候性病変は認められなかった。被験者は、経過観察の継続を勧められた。上記以外の情報は得られなかった。

頭蓋脳損傷の発現時の併用薬はErgynyl Crhono及びbudesonide with formoterol fumarateであった。

頭蓋脳損傷による治験薬の用量変更はなかった。翌々年1月8日（発現から2日目）、頭蓋脳損傷は消失し、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。BRVの最終投与及び最終来院日は4年後7月8日であった。

9.2.7.2.128　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：089320（2016年12月20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	[redacted] 20[redacted]/ 410 days	200mg/day/ 2 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 15.0
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug administration in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 5[redacted].0 歳の白人男性であった。病歴は胃炎（20[redacted] 年 1 月～）、背部痛（20[redacted] 年 1 月～）、腰部の神経根障害（20[redacted] 年 1 月～）、末梢性ニューロパチー（20[redacted] 年 1 月～）、交感神経性後頚部症候群（20[redacted] 年 1 月～）、緑内障（20[redacted] 年 4 月～）、末梢性ニューロパチー（20[redacted] 年 1 月～）、右尺骨神経移行術（20[redacted] 年 11 月）、右尺骨神経移行術（再手術）（20[redacted] 年 9 月）、貧血（20[redacted] 年 11 月～）、肝障害（20[redacted] 年 10 月～）、及び胃内視鏡検査（20[redacted] 年 4 月）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 3[redacted].58 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 4 月 30 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 11 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 11 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

翌 年 6 月 13 日（N01258 試験の治験薬投与開始 410 日目、本試験の治験薬投与開始 399 日目）、てんかんが発現した。てんかんの重症度は軽度と判断された。

てんかんの発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 398 日間服用していた。

CIOMS# 089320：被験者の病歴には全身強直性間代性発作があった。翌 年 6 月 13 日、2 度目の全身強直性間代性発作が生じ、熱感を伴った。被験者は入院した。脳 CT 検査で新規異常所見は認められなかった。臨床検査で、軽微な低ナトリウム血症及び低カリウム血症と確認された。白血球数は 7.70（基準範囲：3.9～10.0）（単位は不明）、ヘモグロビンは 149g/L（基準範囲：135～175g/L）、ナトリウムは 135mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）、カリウムは 3.20mmol/L（基準範囲：3.5～5.3mmol/L）であった。脳波検査所見の悪化はなかった（正常な脳波活動）。緑内障による瞳孔不同（右＞左）は認められたが、他のてんかん発作はなく、新たな所見は見つからなかった。被験者は 24 時間の観察を受けたが、併発症はなかった。全身強直性間代性発作の増悪因子は認められなかった。

てんかんの発現時の併用薬は、colecalciferol、Lekovit Ca、omeprazole、dihydroergotoxine mesilate、tramadol hydrochloride、carbamazepine、brimonidine tartrate、及び lacosamide であった。

てんかんによる治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 14 日（発現から 2 日目）、てんかんは消失し、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。BRV の最終投与及び最終来院日は 4 年 後 6 月 27 日であった。

9.2.7.2.129　被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：078388（機能性子宮出血）、2015009302（非てんかん性発作）（2016 年 12 月 20 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	機能性子宮出血	遷延性機能性子宮出血及び過多月経	[redacted] 20[redacted]/ 198 days	200mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	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
DISC, SAE	痙攣	非てんかん性発作	[redacted] 20[redacted]/ 957 days	200mg/day/ 253 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 15.0
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 in N01258 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01258 Listing 1.2, N01379-[redacted] Subject Profile dated 22 Dec 2016

被験者は、年齢 3[redacted].0 歳の白人女性であった。病歴は、片耳難聴（19[redacted] 年～）、甲状腺機能低下症（19[redacted] 年～）、左眼の手術（19[redacted] 年）、腹腔鏡検査（20[redacted] 年）、虫垂切除（20[redacted] 年）、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年 8 月～）、手根管症候群（20[redacted] 年 10 月～）、潜伏テタニー（20[redacted] 年～）、及び上顎炎（20[redacted] 年 4 月～）であった。てんかんの初回診断時の年齢は 2[redacted].70 歳であった。

被験者は N01258 試験に組み入れられ、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群に割り付けられた。20[redacted] 年 5 月 7 日、被験者は治験薬の初回経口投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 14 日、被験者は治験薬の初回 IV 投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01258 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者は本試験に組み入れられた。同日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 100mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 11 月 20 日（N01258 試験の治験薬投与開始 198 日目、本試験の治験薬投与開始 187 日目）、機能性子宮出血が発現した。機能性子宮出血の重症度は高度であった。

機能性子宮出血の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 186 日間服用していた。

CIOMS# 078388：20[redacted] 年 11 月 9 日、正常な周期で被験者の月経が開始した。20[redacted] 年 11 月 20 日、月経が遷延し、過多月経となった。20[redacted] 年 11 月 29 日、月経が持続し、多量の経血に凝血塊を伴ったため、被験者はかかりつけの婦人科を受診した。臨床検査の結果は、INR が 1.14（基準範囲：0.8～1.2）、赤血球数が $4.06x10^{12}$/L（基準範囲：3.0～$5.2x10^{12}$/L）、ヘモグロビンが 116g/L（基準範囲：120～160g/L）、ヘマトクリットが 0.364（基準範囲：0.35～0.47）（単位の報告なし）、血小板数が $186x10^{9}$/L（基準範囲：150～$400x10^{9}$/L）、白血球数が $5.6x10^{3}$/L（基準範囲：4～$10x10^{3}$/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間が 27.5（基準範囲：21.7～38.5）（単位の報告なし）であった。同日、desogestrel による治療が中止された。20[redacted] 年 11 月 30 日、被験者は入院し、子宮腔内器具の交換処置を受けた。処置に伴う合併症はなかった。同日（20[redacted] 年 11 月 30 日）、被験者は退院した。機能性子宮出血の後、月経が正常な周期で始まった。翌 年 2 月 8 日、新しい避妊薬 Evra（norelgestromin/ethinylestradiol）による治療が開始された。

機能性子宮出血の発現時の併用薬は、clonazepam、colecalciferol、desogestrel、levetiracetam、levothyroxine sodium、及び Magnosolv であった。

機能性子宮出血による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 30 日（発現から 11 日目）、機能性子宮出血は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 々 年 12 月 19 日（N01258 試験の治験薬投与開始 957 日目、本試験の治験薬投与開始 946 日目）、非てんかん性発作が発現した。非てんかん性発作の重症度は中等度と判断された。

非てんかん性発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 128 日間服用していた。

CIOMS# 2015009302：翌 々 年 12 月 19 日、発作が発現した。翌 々 年 12 月～2015 年 1 月、被験者は新しい仕事のストレス下にあり、発作の性質及び頻度が変化した。治験責任医師によると、スト

レスは主として慢性的なものであり、発作増強の発現前に特別な出来事はなかった。3 年 後 1 月 12 日、脳波検査で左側頭葉に易刺激性病変が示されたが、特定のてんかん波は認められなかった。3 年 後 1 月 16 日の薬剤血清中濃度は clonazepam が 18.6mg/L（基準範囲：10～80mg/L）、levetiracetam が 31.14mg/L（基準範囲：3～34mg/L）であった。3 年 後 1 月 21 日、発作増強が進行し、強直性痙直も認められたため、被験者は神経科に入院した。テタニーに対して calcium gluconate 及び magnesium sulfate が投与された。入院中に CT 検査を実施したが異常所見は認められなかった。ビデオ脳波モニタリング検査で、発作はてんかん性ではないと判断された。てんかん性発作ではなく心因性発作であると判断された。治験責任医師によると、非てんかん性発作の症状は慢性的なストレス環境によるものであった。ビデオ脳波モニタリング検査で心因性の発作活動と診断され、治療薬として Lamictal が投与された。早期中止時の来院を予約し、治療の中止を予定した。原疾患のてんかんに対して Keppra、diazepam、及び Rivotril が投与された。3 年 後 1 月 27 日、被験者は合併症なく退院した。

非てんかん性発作の発現時の併用薬は、clonazepam、colecalciferol、eugynon、levetiracetam、levothyroxine sodium、及び Magnosolv であった。非てんかん性発作の発現と同日、上記以外に calcium gluconate 及び magnesium sulfate を併用した。

非てんかん性発作により治験薬の投与は中止された。3 年 後 8 月 28 日（発現から 253 日目）、非てんかん性発作は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、非てんかん性発作のため本試験を中止した。BRV の最終投与は 3 年 後 4 月 27 日、最終来院日は 3 年 後 5 月 26 日であった。

9.2.8 付録

表 9.2-14 すべての TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
At least 1 event	643 (83.9)
血液およびリンパ系障害	46 (6.0)
貧血	16 (2.1)
好中球減少症	7 (0.9)
好酸球増加症	6 (0.8)
白血球減少症	4 (0.5)
血小板減少症	4 (0.5)
リンパ節症	3 (0.4)
低色素性貧血	2 (0.3)
鉄欠乏性貧血	2 (0.3)
リンパ球増加症	2 (0.3)
欠乏性貧血	1 (0.1)
出血性貧血	1 (0.1)
低形成性貧血	1 (0.1)
白血球増加症	1 (0.1)
大赤血球症	1 (0.1)
小球性貧血	1 (0.1)
小赤血球症	1 (0.1)
単球増加症	1 (0.1)
赤血球増加症	1 (0.1)
心臓障害	36 (4.7)
徐脈	5 (0.7)
頻脈	5 (0.7)
第一度房室ブロック	4 (0.5)
狭心症	3 (0.4)
動悸	3 (0.4)
洞性徐脈	3 (0.4)
右脚ブロック	2 (0.3)
心停止	2 (0.3)
心不全	2 (0.3)
心筋梗塞	2 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.3)
不整脈	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
第二度房室ブロック	1 (0.1)
心障害	1 (0.1)
心肺停止	1 (0.1)
心筋症	1 (0.1)
冠動脈狭窄	1 (0.1)
高血圧性心疾患	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.1)
起立性頻脈症候群	1 (0.1)
右室肥大	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (0.8)
皮質異形成	1 (0.1)
遺伝性出血性毛細血管拡張症	1 (0.1)
陰嚢水瘤	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
鎌状赤血球貧血	1 (0.1)
サラセミア	1 (0.1)
βサラセミア	1 (0.1)
耳および迷路障害	37 (4.8)
回転性めまい	18 (2.3)
耳鳴	7 (0.9)
耳痛	5 (0.7)
聴力低下	4 (0.5)
感音性難聴	2 (0.3)
聴覚障害	2 (0.3)
両耳難聴	1 (0.1)
外耳道紅斑	1 (0.1)
突発難聴	1 (0.1)
鼓膜穿孔	1 (0.1)
前庭障害	1 (0.1)
内分泌障害	17 (2.2)
甲状腺機能低下症	9 (1.2)
甲状腺機能亢進症	2 (0.3)
副腎腫瘤	1 (0.1)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.1)
バセドウ病	1 (0.1)
甲状腺腫	1 (0.1)
高プロラクチン血症	1 (0.1)
甲状腺嚢腫	1 (0.1)
甲状腺障害	1 (0.1)
甲状腺炎	1 (0.1)
眼障害	72 (9.4)
霧視	20 (2.6)
複視	17 (2.2)
結膜炎	8 (1.0)
眼乾燥	5 (0.7)
視力低下	4 (0.5)
眼痛	3 (0.4)
眼部腫脹	3 (0.4)
視力障害	3 (0.4)
白内障	2 (0.3)
結膜出血	2 (0.3)
アレルギー性結膜炎	2 (0.3)
眼刺激	2 (0.3)
眼瞼下垂	2 (0.3)
緑内障	2 (0.3)
近視	2 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.1)
眼瞼痙攣	1 (0.1)
霰粒腫	1 (0.1)
網脈絡膜萎縮	1 (0.1)
眼球浮腫	1 (0.1)
前房出血	1 (0.1)
散瞳	1 (0.1)
眼部不快感	1 (0.1)
網膜動脈閉塞	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.1)
胃腸障害	207 (27.0)
下痢	34 (4.4)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
悪心	33 (4.3)
嘔吐	28 (3.7)
腹痛	24 (3.1)
歯痛	23 (3.0)
便秘	21 (2.7)
上腹部痛	20 (2.6)
消化不良	14 (1.8)
胃炎	14 (1.8)
齲歯	8 (1.0)
口内乾燥	8 (1.0)
腹部不快感	6 (0.8)
胃食道逆流性疾患	6 (0.8)
痔核	6 (0.8)
下腹部痛	5 (0.7)
鼠径ヘルニア	4 (0.5)
腹部膨満	3 (0.4)
食中毒	3 (0.4)
歯肉炎	3 (0.4)
膵炎	3 (0.4)
歯周炎	3 (0.4)
裂肛	2 (0.3)
呼気臭	2 (0.3)
嚥下障害	2 (0.3)
胃潰瘍	2 (0.3)
血便排泄	2 (0.3)
口腔内潰瘍形成	2 (0.3)
流涎過多	2 (0.3)
舌障害	2 (0.3)
埋伏歯	2 (0.3)
肛門直腸不快感	1 (0.1)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
バレット食道	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)
大腸炎	1 (0.1)
結腸ポリープ	1 (0.1)
便意切迫	1 (0.1)
横隔膜ヘルニア	1 (0.1)
十二指腸潰瘍	1 (0.1)
小腸炎	1 (0.1)
変色便	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)
胃障害	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.1)
歯肉出血	1 (0.1)
歯肉障害	1 (0.1)
歯肉退縮	1 (0.1)
吐血	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	1 (0.1)
回腸潰瘍	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)
口唇血腫	1 (0.1)
胃閉塞	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
食道穿孔	1 (0.1)
食道炎	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.1)
口の錯感覚	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)
直腸ポリープ	1 (0.1)
小腸閉塞	1 (0.1)
変色歯	1 (0.1)
歯の脱落	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (20.6)
疲労	59 (7.7)
易刺激性	33 (4.3)
発熱	23 (3.0)
無力症	19 (2.5)
末梢性浮腫	14 (1.8)
歩行障害	9 (1.2)
インフルエンザ様疾患	6 (0.8)
疼痛	6 (0.8)
評価不能の事象	6 (0.8)
非心臓性胸痛	5 (0.7)
胸痛	4 (0.5)
胸部不快感	3 (0.4)
倦怠感	3 (0.4)
悪寒	2 (0.3)
冷感	2 (0.3)
酩酊感	2 (0.3)
浮腫	2 (0.3)
脊椎痛	2 (0.3)
嚢胞	1 (0.1)
医療機器破損	1 (0.1)
医療機器機能不良	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
埋込み部位疼痛	1 (0.1)
小結節	1 (0.1)
不活発	1 (0.1)
顎下腫瘤	1 (0.1)
潰瘍	1 (0.1)
ワクチン接種部位反応	1 (0.1)
肝胆道系障害	11 (1.4)
胆石症	5 (0.7)
脂肪肝	2 (0.3)
肝障害	2 (0.3)
胆道仙痛	1 (0.1)
急性胆嚢炎	1 (0.1)
慢性胆嚢炎	1 (0.1)
肝硬変	1 (0.1)
門脈圧亢進症	1 (0.1)
免疫系障害	18 (2.3)
季節性アレルギー	9 (1.2)
薬物過敏症	4 (0.5)
過敏症	4 (0.5)
食物アレルギー	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	319 (41.6)
鼻咽頭炎	65 (8.5)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
上気道感染	59 (7.7)
尿路感染	58 (7.6)
インフルエンザ	40 (5.2)
気管支炎	33 (4.3)
咽頭炎	23 (3.0)
副鼻腔炎	22 (2.9)
細菌尿	10 (1.3)
肺炎	10 (1.3)
気道感染	10 (1.3)
歯膿瘍	10 (1.3)
膀胱炎	9 (1.2)
胃腸炎	9 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	8 (1.0)
扁桃炎	8 (1.0)
歯感染	8 (1.0)
ウイルス感染	8 (1.0)
鼻炎	7 (0.9)
耳感染	6 (0.8)
腟感染	6 (0.8)
急性副鼻腔炎	5 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (0.7)
蜂巣炎	4 (0.5)
帯状疱疹	4 (0.5)
爪真菌症	4 (0.5)
中耳炎	4 (0.5)
膿瘍	3 (0.4)
急性扁桃炎	3 (0.4)
無症候性細菌尿	3 (0.4)
毛包炎	3 (0.4)
真菌感染	3 (0.4)
歯肉感染	3 (0.4)
感染性嚢腫	3 (0.4)
限局性感染	3 (0.4)
咽頭扁桃炎	3 (0.4)
ウイルス性気道感染	3 (0.4)
ウイルス性上気道感染	3 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	3 (0.4)
子宮頚管炎	2 (0.3)
皮膚真菌感染	2 (0.3)
ヘリコバクター感染	2 (0.3)
感染	2 (0.3)
迷路炎	2 (0.3)
下気道感染	2 (0.3)
口腔ヘルペス	2 (0.3)
精巣炎	2 (0.3)
外耳炎	2 (0.3)
細菌性咽頭炎	2 (0.3)
敗血症	2 (0.3)
癜風	2 (0.3)
気管炎	2 (0.3)
気管気管支炎	2 (0.3)
腸チフス熱	2 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.1)
ダニ皮膚炎	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.1)
回虫症	1 (0.1)
乳房感染	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)
涙嚢炎	1 (0.1)
憩室炎	1 (0.1)
赤痢	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)
丹毒	1 (0.1)
眼感染	1 (0.1)
せつ	1 (0.1)
大腸菌性胃腸炎	1 (0.1)
消化管感染	1 (0.1)
ウイルス性消化管感染	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)
寄生虫感染	1 (0.1)
伝染性単核症	1 (0.1)
腎感染	1 (0.1)
喉頭炎	1 (0.1)
ライム病	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
骨髄炎	1 (0.1)
慢性中耳炎	1 (0.1)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.1)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)
会陰膿瘍	1 (0.1)
肺結核	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)
鼻気管炎	1 (0.1)
住血吸虫症	1 (0.1)
唾液腺炎	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)
股部白癬	1 (0.1)
白癬感染	1 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)
結核	1 (0.1)
尿道炎	1 (0.1)
泌尿生殖器細菌感染	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
外陰部膿瘍	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	1 (0.1)
創傷感染	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	192 (25.1)
挫傷	46 (6.0)
転倒	45 (5.9)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
裂傷	26 (3.4)
擦過傷	23 (3.0)
靭帯捻挫	20 (2.6)
頭部損傷	17 (2.2)
熱傷	8 (1.0)
足骨折	7 (0.9)
関節脱臼	7 (0.9)
肉離れ	7 (0.9)
口唇損傷	6 (0.8)
処置による疼痛	6 (0.8)
脳振盪	5 (0.7)
四肢損傷	5 (0.7)
交通事故	5 (0.7)
歯牙破折	5 (0.7)
各種物質毒性	5 (0.7)
手首関節骨折	5 (0.7)
鎖骨骨折	4 (0.5)
眼外傷	4 (0.5)
顔面骨骨折	4 (0.5)
手骨折	4 (0.5)
関節損傷	4 (0.5)
引っかき傷	4 (0.5)
偶発的過量投与	3 (0.4)
動物咬傷	3 (0.4)
節足動物咬傷	3 (0.4)
頭蓋脳損傷	3 (0.4)
上顆炎	3 (0.4)
顔面損傷	3 (0.4)
骨格損傷	3 (0.4)
腱断裂	3 (0.4)
創傷	3 (0.4)
足関節部骨折	2 (0.3)
節足動物刺傷	2 (0.3)
脳挫傷	2 (0.3)
眼の貫通性外傷	2 (0.3)
上腕骨骨折	2 (0.3)
半月板障害	2 (0.3)
過量投与	2 (0.3)
橈骨骨折	2 (0.3)
サンバーン	2 (0.3)
歯牙損傷	2 (0.3)
動物による引っかき傷	1 (0.1)
第２度熱傷	1 (0.1)
第３度熱傷	1 (0.1)
頚椎骨折	1 (0.1)
胸部損傷	1 (0.1)
耳部損傷	1 (0.1)
精液を介した曝露	1 (0.1)
前腕骨折	1 (0.1)
体内異物	1 (0.1)
骨折	1 (0.1)
仙骨骨折	1 (0.1)
誤用量投与	1 (0.1)
企図的過量投与	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
虹彩損傷	1 (0.1)
顎の骨折	1 (0.1)
下肢骨折	1 (0.1)
筋断裂	1 (0.1)
爪損傷	1 (0.1)
脳振盪後症候群	1 (0.1)
処置後合併症	1 (0.1)
処置後便秘	1 (0.1)
処置後甲状腺機能低下症	1 (0.1)
外傷後疼痛	1 (0.1)
処置による出血	1 (0.1)
恥骨骨折	1 (0.1)
肋骨骨折	1 (0.1)
皮膚損傷	1 (0.1)
頭蓋骨骨折	1 (0.1)
軟部組織損傷	1 (0.1)
脊柱損傷	1 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)
頚椎部脊髄損傷	1 (0.1)
脊椎骨折	1 (0.1)
刺創	1 (0.1)
胸骨損傷	1 (0.1)
皮下血腫	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)
胸椎骨折	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)
舌損傷	1 (0.1)
上肢骨折	1 (0.1)
外陰腟損傷	1 (0.1)
臨床検査	126 (16.4)
体重減少	34 (4.4)
体重増加	28 (3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (2.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.0)
心拍数減少	5 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)
血中ブドウ糖増加	3 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.4)
尿中結晶陽性	3 (0.4)
肝酵素上昇	3 (0.4)
ビタミンD減少	3 (0.4)
抗痙攣剤濃度増加	2 (0.3)
細菌検査陽性	2 (0.3)
血中クレアチニン増加	2 (0.3)
血中ブドウ糖減少	2 (0.3)
血中カリウム減少	2 (0.3)
心雑音	2 (0.3)
尿検査異常	2 (0.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (0.3)
尿中白血球陽性	2 (0.3)
抗痙攣剤濃度減少	1 (0.1)
細菌検査	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
血中ビリルビン減少	1 (0.1)
血中カルシウム増加	1 (0.1)
血中クレアチン増加	1 (0.1)
血中マグネシウム減少	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
収縮期血圧上昇	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
血中尿酸減少	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.1)
診断法	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	1 (0.1)
心電図ＱＴ短縮	1 (0.1)
心電図異常Ｔ波	1 (0.1)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)
眼圧上昇	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.1)
単球数減少	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.1)
血小板形態異常	1 (0.1)
赤血球数減少	1 (0.1)
赤血球数増加	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)
トロポニン増加	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	1 (0.1)
ビタミンＢ１２減少	1 (0.1)
白血球数増加	1 (0.1)
尿中白血球	1 (0.1)
代謝および栄養障害	81 (10.6)
食欲減退	21 (2.7)
低ナトリウム血症	16 (2.1)
高コレステロール血症	10 (1.3)
ビタミンＤ欠乏	7 (0.9)
高ナトリウム血症	5 (0.7)
脱水	4 (0.5)
低カリウム血症	4 (0.5)
脂質異常症	3 (0.4)
糖尿病	2 (0.3)
葉酸欠乏	2 (0.3)
食欲亢進	2 (0.3)
栄養障害	2 (0.3)
２型糖尿病	2 (0.3)
異常体重減少	1 (0.1)
電解質失調	1 (0.1)
耐糖能障害	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
痛風	1 (0.1)
高クロール血症	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	1 (0.1)
肥満	1 (0.1)
ビタミンＢ群欠乏	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	156 (20.4)
背部痛	47 (6.1)
関節痛	41 (5.4)
四肢痛	28 (3.7)
筋骨格痛	21 (2.7)
筋肉痛	17 (2.2)
頚部痛	12 (1.6)
筋痙縮	7 (0.9)
筋骨格系胸痛	7 (0.9)
変形性関節症	6 (0.8)
骨粗鬆症	6 (0.8)
椎間板突出	5 (0.7)
滑液包炎	4 (0.5)
筋力低下	4 (0.5)
腱炎	4 (0.5)
腱障害	3 (0.4)
関節炎	2 (0.3)
頚部脊柱管狭窄症	2 (0.3)
尾骨痛	2 (0.3)
筋膜疼痛症候群	2 (0.3)
顎痛	2 (0.3)
関節リウマチ	2 (0.3)
シェーグレン症候群	2 (0.3)
骨痛	1 (0.1)
バニオン	1 (0.1)
外骨腫	1 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)
肛径部痛	1 (0.1)
椎間板変性症	1 (0.1)
椎間板障害	1 (0.1)
椎間板腔狭窄	1 (0.1)
関節過伸展	1 (0.1)
関節不安定	1 (0.1)
筋拘縮	1 (0.1)
筋肉疲労	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.1)
筋骨格障害	1 (0.1)
骨端症	1 (0.1)
骨壊死	1 (0.1)
関節周囲炎	1 (0.1)
足底筋膜炎	1 (0.1)
横紋筋融解症	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)
側弯症	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
重感	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)
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）	15 (2.0)
基底細胞癌	3 (0.4)
メラノサイト性母斑	2 (0.3)
肛門性器疣贅	1 (0.1)
乳房の良性新生物	1 (0.1)
良性新生物	1 (0.1)
皮膚良性新生物	1 (0.1)
乳房新生物	1 (0.1)
大脳神経膠腫症	1 (0.1)
膠細胞神経細胞腫瘍	1 (0.1)
脂肪線維腫	1 (0.1)
肺新生物	1 (0.1)
下垂体の良性腫瘍	1 (0.1)
脂漏性角化症	1 (0.1)
胸腺腫	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.1)
神経系障害	336 (43.9)
頭痛	104 (13.6)
浮動性めまい	100 (13.1)
傾眠	73 (9.5)
痙攣	50 (6.5)
振戦	26 (3.4)
記憶障害	16 (2.1)
片頭痛	12 (1.6)
てんかん	11 (1.4)
錯感覚	11 (1.4)
てんかん重積状態	11 (1.4)
運動失調	9 (1.2)
平衡障害	9 (1.2)
注意力障害	9 (1.2)
感覚鈍麻	8 (1.0)
健忘	7 (0.9)
構語障害	7 (0.9)
坐骨神経痛	7 (0.9)
単純部分発作	6 (0.8)
失語症	5 (0.7)
手根管症候群	5 (0.7)
二次性全般化を伴う部分発作	5 (0.7)
発作後状態	5 (0.7)
群発発作	5 (0.7)
意識消失	4 (0.5)
眼振	4 (0.5)
失神	4 (0.5)
認知障害	3 (0.4)
複雑部分発作	3 (0.4)
大発作痙攣	3 (0.4)
不全片麻痺	3 (0.4)
嗜眠	3 (0.4)
末梢性ニューロパチー	3 (0.4)
会話障害	3 (0.4)
緊張性頭痛	3 (0.4)
意識変容状態	2 (0.3)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
失声症	2 (0.3)
前兆	2 (0.3)
協調運動異常	2 (0.3)
異常感覚	2 (0.3)
味覚異常	2 (0.3)
半盲	2 (0.3)
肋間神経痛	2 (0.3)
虚血性脳卒中	2 (0.3)
不随意性筋収縮	2 (0.3)
失神寸前の状態	2 (0.3)
鎮静	2 (0.3)
一過性脳虚血発作	2 (0.3)
灼熱感	1 (0.1)
中枢神経系病変	1 (0.1)
小脳症候群	1 (0.1)
脳硬化症	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)
頚髄圧迫	1 (0.1)
頚髄神経根痛	1 (0.1)
間代性痙攣	1 (0.1)
アルツハイマー型認知症	1 (0.1)
脱髄性多発ニューロパチー	1 (0.1)
ジスキネジー	1 (0.1)
脳炎	1 (0.1)
顔面不全麻痺	1 (0.1)
グリオーシス	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)
肝性脳症	1 (0.1)
水頭症	1 (0.1)
知覚過敏	1 (0.1)
反射亢進	1 (0.1)
過眠症	1 (0.1)
精神的機能障害	1 (0.1)
代謝性脳症	1 (0.1)
運動機能障害	1 (0.1)
運動障害	1 (0.1)
脊髄症	1 (0.1)
ナルコレプシー	1 (0.1)
神経痛	1 (0.1)
嗅覚錯誤	1 (0.1)
部分発作	1 (0.1)
多発ニューロパチー	1 (0.1)
睡眠の質低下	1 (0.1)
橈骨神経麻痺	1 (0.1)
神経根障害	1 (0.1)
感覚障害	1 (0.1)
感覚消失	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.1)
咬舌	1 (0.1)
第７脳神経麻痺	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	8 (1.0)
妊娠	8 (1.0)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
妊娠時出血	1 (0.1)
起始流産	1 (0.1)
精神障害	194 (25.3)
うつ病	46 (6.0)
不安	43 (5.6)
不眠症	33 (4.3)
自殺念慮	19 (2.5)
抑うつ気分	8 (1.0)
攻撃性	7 (0.9)
激越	7 (0.9)
錯乱状態	7 (0.9)
リビドー減退	7 (0.9)
神経過敏	7 (0.9)
自殺企図	7 (0.9)
感情不安定	5 (0.7)
異常な夢	4 (0.5)
怒り	4 (0.5)
気分変化	4 (0.5)
ストレス	4 (0.5)
不安障害	3 (0.4)
情動障害	3 (0.4)
幻覚	3 (0.4)
精神状態変化	3 (0.4)
気分動揺	3 (0.4)
睡眠障害	3 (0.4)
急性精神病	2 (0.3)
精神緩慢	2 (0.3)
気分変調性障害	2 (0.3)
欲求不満	2 (0.3)
初期不眠症	2 (0.3)
悪夢	2 (0.3)
パニック発作	2 (0.3)
落ち着きのなさ	2 (0.3)
急性ストレス反応	1 (0.1)
感情障害	1 (0.1)
無感情	1 (0.1)
歯ぎしり	1 (0.1)
転換性障害	1 (0.1)
譫妄	1 (0.1)
熱性譫妄	1 (0.1)
抑うつ症状	1 (0.1)
解離	1 (0.1)
社会的行為障害	1 (0.1)
ディスフェミア	1 (0.1)
感情的苦悩	1 (0.1)
感情の貧困	1 (0.1)
多幸気分	1 (0.1)
恐怖	1 (0.1)
全般性不安障害	1 (0.1)
幻聴	1 (0.1)
衝動行為	1 (0.1)
怠惰	1 (0.1)
言葉もれ	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
身体疾患による精神障害	1 (0.1)
中期不眠症	1 (0.1)
病的思考	1 (0.1)
神経症	1 (0.1)
身体疾患による人格変化	1 (0.1)
精神病性障害	1 (0.1)
レム睡眠異常	1 (0.1)
自傷行動	1 (0.1)
自傷念慮	1 (0.1)
思考異常	1 (0.1)
チック	1 (0.1)
腎および尿路障害	35 (4.6)
腎結石症	9 (1.2)
頻尿	4 (0.5)
排尿困難	3 (0.4)
水腎症	3 (0.4)
夜間頻尿	3 (0.4)
腎仙痛	3 (0.4)
尿失禁	2 (0.3)
尿管結石	1 (0.1)
尿路結石	1 (0.1)
糸球体腎炎	1 (0.1)
血尿	1 (0.1)
緊張性膀胱	1 (0.1)
尿意切迫	1 (0.1)
混合性尿失禁	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
膿尿	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.1)
尿道狭窄	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
尿臭異常	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	48 (6.3)
不規則月経	6 (0.8)
乳房腫瘤	5 (0.7)
勃起不全	5 (0.7)
卵巣嚢胞	5 (0.7)
良性前立腺肥大症	4 (0.5)
月経困難症	4 (0.5)
不正子宮出血	3 (0.4)
精巣上体炎	2 (0.3)
月経過多	2 (0.3)
性機能不全	2 (0.3)
後天性陰嚢水瘤	1 (0.1)
無月経	1 (0.1)
萎縮性外陰腟炎	1 (0.1)
乳房分泌	1 (0.1)
乳房障害	1 (0.1)
乳房圧痛	1 (0.1)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.1)
乳汁漏出症	1 (0.1)
機能性子宮出血	1 (0.1)
閉経期症状	1 (0.1)
骨盤痛	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
閉経後出血	1 (0.1)
前立腺炎	1 (0.1)
精索出血	1 (0.1)
子宮ポリープ	1 (0.1)
腟分泌物	1 (0.1)
外陰白斑病	1 (0.1)
外陰腟乾燥	1 (0.1)
外陰腟そう痒症	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (9.1)
咳嗽	20 (2.6)
口腔咽頭痛	15 (2.0)
喘息	8 (1.0)
アレルギー性鼻炎	4 (0.5)
副鼻腔うっ血	4 (0.5)
鼻出血	3 (0.4)
呼吸困難	2 (0.3)
しゃっくり	2 (0.3)
上気道分泌増加	2 (0.3)
鼻閉	2 (0.3)
気道うっ血	2 (0.3)
季節性鼻炎	2 (0.3)
鼻漏	2 (0.3)
急性呼吸不全	1 (0.1)
無呼吸	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.1)
喀血	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)
鼻部障害	1 (0.1)
鼻中隔弯曲	1 (0.1)
鼻甲介肥大	1 (0.1)
副鼻腔嚢胞	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)
肺高血圧症	1 (0.1)
肺水腫	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)
いびき	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	84 (11.0)
発疹	20 (2.6)
脱毛症	11 (1.4)
そう痒症	8 (1.0)
皮膚乾燥	5 (0.7)
ざ瘡	4 (0.5)
皮膚病変	4 (0.5)
接触性皮膚炎	3 (0.4)
湿疹	3 (0.4)
多汗症	3 (0.4)
肝斑	2 (0.3)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)
皮膚嚢腫	2 (0.3)
皮膚炎	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)
薬疹	2 (0.3)
嵌入爪	2 (0.3)
脂腺障害	2 (0.3)
皮膚変色	2 (0.3)
日光性角化症	1 (0.1)
血管浮腫	1 (0.1)
冷汗	1 (0.1)
斑状出血	1 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)
紅色汗疹	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)
後天性魚鱗癬	1 (0.1)
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)
内方発育毛	1 (0.1)
硬化性苔癬	1 (0.1)
寝汗	1 (0.1)
アレルギー性光線過敏性反応	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
炎症後色素沈着変化	1 (0.1)
痒疹	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
瘢痕	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
ひび・あかぎれ	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)
外科および内科処置	9 (1.2)
抜歯	4 (0.5)
歯科手術	1 (0.1)
椎間板手術	1 (0.1)
腱手術	1 (0.1)
腱固定	1 (0.1)
智歯抜歯	1 (0.1)
血管障害	40 (5.2)
高血圧	25 (3.3)
血腫	5 (0.7)
低血圧	2 (0.3)
血栓性静脈炎	2 (0.3)
大動脈拡張	1 (0.1)
出血性静脈瘤	1 (0.1)
本態性高血圧症	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)
起立性高血圧	1 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.1)
静脈瘤	1 (0.1)

MedDRA (Version 15.0) Primary System Organ Class Preferred Term	BRV Overall N=766 n (%)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: n=number of subjects reporting a TEAE in any study period.
Note: Preferred terms are ordered by descending count within each system organ class based on the overall incidence of TEAEs for the study.
Data sources: Addendum Table 12.2