9.3　EP0118 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者を対象にブリーバラセタム経口投与の代替療法としてのブリーバラセタム静脈内投与の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検試験］（5.3.5.2.3：評価資料）

9.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 9.3-1 に示した。

表 9.3-1　試験方法の概略：EP0118 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者を対象にブリーバラセタム経口投与の代替療法としてのブリーバラセタム静脈内投与の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者に、ブリーバラセタム（BRV）経口併用投与の代替療法として BRV を 50～200mg/日の用量で静脈内（IV）併用投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の部分発作回数を評価する その他の目的 ・　BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の血漿中 BRV 濃度を評価する
試験デザイン	多施設、非盲検
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。

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

BRV=brivaracetam; E=evening administration; EOS=End-of-Study; M=morning administration

a End-of-Study Period assessments were performed the day after the Treatment Period was completed, after which study participants returned to EP0085 to resume treatment with oral BRV as stipulated in the EP0085 protocol. Study participants who prematurely discontinued from EP0118 completed the EOS Period assessments and then returned to EP0085 to resume treatment with oral BRV as stipulated in the EP0085 protocol. In the event that a study participant was required to taper off of BRV, the taper was performed as part of EP0085 as stipulated in the EP0085 protocol.

Source: Figure 3-1

本試験には、EP0085 試験（EP0083 試験の長期継続投与試験）に参加中の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者 10 例を組み入れた。組み入れられた被験者は、組入れ 4 週間前から BRV 経口錠（50～200mg/日）及び併用抗てんかん薬（AED）の用量が一定に保たれていることとした。

本試験は、スクリーニング期間（1 日）、治療期間（5 日）及び試験終了期間（1 日）から構成された。被験者は、Day −1（スクリーニング期間）から Day 6（試験終了期間）まで入院した。
治療期間完了の翌日に試験終了期間の評価を実施し、その後 EP0085 試験に戻る被験者は、EP0085 試験の治験実施計画書の規定に従い、BRV 経口投与による治療を再開した。

項目		内容
試験方法（続き）		本試験を中止した被験者は、試験終了期間の評価を実施した後、EP0085 試験の治験実施計画書の規定に従い、BRV 経口投与による治療を再開した。 被験者が BRV の減量を必要とする場合には、EP0085 試験の一環として、EP0085 試験の治験実施計画書の規定に従い減量した。 BRV、併用 AED の用量調整又は迷走神経刺激療法（VNS）の設定を変更する必要がある場合には、本試験を中止することとした。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 · Day 1、2 及び 5 の投与前及び投与後［投与後の検体は、朝の BRV IV 投与 5 分後（±1 分）に採取］ 治験責任医師の判断で本試験を中止する場合、試験中止日の朝の BRV IV 最終投与前後の検体を可能な範囲で採取した。
対象		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者
被験者数		· 計画例数：10 例 · 登録例数：10 例 · 安全性解析対象集団（SS）：10 例 · 最大の解析対象集団（FAS）：10 例 · 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：10 例
主な選択／除外基準		主な選択基準： 1) EP0085 試験に参加し、部分発作の治療として BRV の経口投与を本試験組入れ前に 8 週間以上受けていた日本人患者 2) 本試験組入れ 4 週間前から BRV の 1 日 2 回の用法・用量が 50～200mg/日の範囲で一定に保たれている患者 3) 本試験組入れ 4 週間前から併用 AED の用法・用量が一定に保たれている患者 主な除外基準： 1) BRV の経口投与以外の治験薬若しくは未承認の薬剤の投与を受けていた患者、又は医療機器の実験的使用をしていた患者 2) 過去に BRV の IV 投与を受けていた患者 3) EP0085 試験の中止基準に該当した患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 静脈用製剤（10mg/mL）（バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）；1 バイアル中に BRV 静脈用製剤 10mg/mL を 5mL 充填 投与量及び投与方法： 治療期間に、被験者は朝夕 1 日 2 回、BRV IV 投与を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 5 日間受けた。BRV IV 投与の 1 日用量は、EP0085 試験で過去 4 週間に被験者が受けていた BRV 経口投与の 1 日用量と同用量とした。朝夕で異なる用量を投与することは不可とした。 スクリーニング期間及び試験終了期間は、EP0085 試験で指定された BRV 経口投与を受けた。
試験期間		最長試験期間 1 週間 · スクリーニング期間：1 日 · 治療期間：5 日 · 試験終了期間：1 日
評価項目	安全性	主要評価項目： · 被験者が自発的に報告した又は治験責任医師が観察して報告した有害事象（AE） · AE による中止 · 重篤な有害事象（SAE） その他の評価項目： · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の変化 · バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化 · 12 誘導心電図（ECG）の変化
	有効性	· 部分発作回数
	薬物動態（PK）	· 血漿中 BRV 濃度

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての登録被験者 FAS：SS のうち、治療期間に評価可能な部分発作回数データを有するすべての被験者 PK-PPS：SS のうち、BRV IV 投与後の評価可能な血漿中濃度データを 1 時点以上有する被験者 試験結果の概要を要約統計量で示した。 カテゴリカル変数を各カテゴリーの被験者数及びその割合で要約した。割合を算出する場合の分母は各解析対象集団の被験者数とした。 連続変数については、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、第一四分位数、第三四分位数、最小値及び最大値を含む要約統計量を算出した。 ベースラインの定義： ECG データに関しては、2 種類のベースラインを使用した。ベースライン 1 は本試験の Day 1 の BRV IV 投与開始前に測定した最後の投与前評価とした［Day 1 の投与前評価が入手できない場合は、スクリーニング期間（Day −1）の評価をベースライン 1 として使用］。EP0083 試験から移行した被験者では、ベースライン 2 は EP0083 試験から引き継いだベースライン値とした。N01358 試験（第 III 相プラセボ対照試験）から N01379 試験（第 III 相長期継続投与試験）を経て EP0085 試験に移行した被験者については、該当データの収集はできないため、ベースライン 2 は「該当なし」として扱った。 発作回数データに関しては、本試験組入れ前 8 週間の EP0085 試験での毎日の発作回数データをベースラインとした。 バイタルサイン及び臨床検査データに関しては、Day 1 の朝の BRV IV 投与前の評価をベースラインとした［Day 1 の朝の投与前評価が入手できない場合は、スクリーニング期間（Day −1）の評価をベースラインとして使用］。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 曝露状況について、BRV IV 投与（各 1 日用量：50、100、150 及び 200mg/日）を受けた被験者数を要約した。曝露日数別の被験者数も要約した。 本試験の治験薬初回投与後に発現又は悪化した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE を MedDRA ver. 18.1 でコード化した後、器官別大分類及び基本語別に要約し、要約表及び一覧を示した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び ECG 等の連続データについては、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を要約統計量で要約した。 有効性： FAS を対象に有効性を解析した。 ベースライン（本試験組入れ前 8 週間）、スクリーニング期間（Day −1）及び治療期間（Day 1～5）の毎日の発作回数を被験者ごとに図示した。被験者が EP0085 試験に組み入れられてから 8 週間未満の場合には、入手可能な EP0085 試験の発作回数データのみをベースラインのデータとして用いることとした。本試験の発作回数データを EP0085 試験から入手したベースライン発作回数データと共に一覧でも示した。 PK： PK-PPS を対象に血漿中 BRV 濃度（C_{trough} 及び C_{5min}）を解析した。 被験者数、定量下限を超える血漿中 BRV 濃度を有する被験者数、幾何平均値、幾何変動係数、95%信頼区間、算術平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を要約統計量として算出した。
治験責任医師	7 名
治験実施医療機関	7 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 12 月～2021 年 3 月

9.3.2 被験者の構成

9.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（SS）を表 9.3-2 に示した。

10 例が組み入れられた。このうち 9 例が試験を完了し、1 例が AE のため試験を中止した。

表 9.3-2 被験者の内訳（SS）

Disposition	All study participants N=10 n (%)
Started study	10 (100)
Completed study	9 (90.0)
Discontinued from study	1 (10.0)
Primary reason for discontinuation	
Adverse event	1 (10.0)
Lack of efficacy	0
Protocol violation	0
Lost to follow up	0
Consent withdrawn	0
Other	0

SS=Safety Set
Note: Completed study was defined as a study participant who finished the full extent of the study as in the protocol.
Note: A study participant who completed treatment but did not have a safety follow-up visit or phone contact that was described in the protocol was not a completed study participant.
Data source: Table 1.3, Table 1.4

9.3.3 被験者背景

9.3.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 9.3-3 に示した。

年齢の平均値は 39.4 歳（範囲：23～72 歳）であり、6 例（60.0%）が男性、4 例（40.0%）が女性であった。身長の平均値は 162.87cm、BMI の平均値は 24.63kg/m^2 及び体重の平均値は 66.37kg であった。すべての被験者が日本人（100%）であった。

表 9.3-3 人口統計学的特性（SS）

Variable	All study participants N=10
Age (years)	
Mean (SD)	39.4 (15.9)
Median (min, max)	37.5 (23, 72)
Age group (years) [a], n (%)	
<18	0
>18 to <65	9 (90.0)
≥65	1 (10.0)
Gender, n (%)	
Male	6 (60.0)
Female	4 (40.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	66.37 (20.55)
Median (min, max)	57.65 (43.00, 107.80)
Height (cm)	
Mean (SD)	162.87 (9.18)
Median (min, max)	161.00 (151.8, 182.8)

Variable	All study participants N=10
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.63 (5.50)
Median (min, max)	22.42 (18.7, 35.8)
BMI (kg/m^2), n (%)	
<18.5	0
≥18.5 to <25	7 (70.0)
≥25 to <30	1 (10.0)
≥30 to <40	2 (20.0)
≥40	0
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	10 (100)
Racial group, n (%)	
Asian	10 (100)
Ethnic subgroup, n (%)	
Japanese	10 (100)

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

9.3.3.2 疾患特性

ベースラインのてんかん罹病期間（SS）を表 9.3-4 に、てんかん発作型分類及びてんかん症候群分類（SS）を表 9.3-5 に示した。

てんかん罹病期間の平均値は 23.7 年（範囲：1～66 年）であった。発作型分類の内訳は、単純部分発作が 8 例（80.0%）、複雑部分発作が 9 例（90.0%）及び二次性全般化発作が 9 例（90.0%）であった。

てんかん症候群分類は、すべての被験者が局在関連性てんかん及び症候群であり、9 例（90.0%）が症候性、1 例（10.0%）が潜因性であった。

表 9.3-4 ベースラインのてんかん罹病期間（SS）

Parameter	All study participants N=10
Epilepsy duration (years)	
Mean (SD)	23.7 (16.5)
Median (min, max)	21.6 (1, 66)

max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Diagnosis of primary disease was as reported at Visit 1 of EP0083/N01358. Duration was calculated as time from date of diagnosis to date of informed consent for EP0118.
Data source: Table 3.2

表 9.3-5 てんかん発作型分類及びてんかん症候群分類（SS）

Parameter	All study participants N=10 n (%)
Seizure classification	
Partial onset seizures	
Simple partial	8 (80.0)
Motor signs	5 (50.0)
Somatosensory or special sensory symptoms	2 (20.0)
Autonomic symptoms or signs	4 (40.0)
Psychic symptoms	0
Complex partial	9 (90.0)
Partial evolving to secondarily generalized	9 (90.0)
Epileptic syndrome classification	
Localization related	
No	0
Yes	10 (100)
Idiopathic	0
Symptomatic	9 (90.0)
Cryptogenic	1 (10.0)

ILAE=International League Against Epilepsy; SS=Safety Set
Note: Study participants could have had >1 response in a classification level and/or category.
Note: The ILAE seizure classification was based on the POS experienced by the study participant prior to enrollment in EP0083/N01358.
Note: Study participants could identify >1 classification of epileptic syndrome.
Note: Diagnosis of primary disease was as reported at Visit 1 of EP0083/N01358.
Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS.
Data sources: Table 3.3, Table 3.4

9.3.3.3 併用抗てんかん薬

治療期間に投与された AED（SS）を表 9.3-6 に示した。

すべての被験者が EP0085 試験の選択基準に準じて治療期間に 1 剤以上の AED を併用していた。最も多く併用された AED はカルバマゼピン（6 例、60.0%）であり、次いでクロバザム、ラコサミド及びペランパネル（各 3 例、30.0%）であった。

VNS を使用していた被験者はいなかった（EP0118 試験 CSR Table 3.5、Listing 2.9）。

表 9.3-6 治療期間に投与された AED（SS）

WHO-DD (Version Sep 2017) Preferred term	All study participants N=10 n (%)
At least 1 concomitant AED	10 (100)
Carbamazepine	6 (60.0)
Clobazam	3 (30.0)
Lacosamide	3 (30.0)
Perampanel	3 (30.0)
Lamotrigine	2 (20.0)
Phenytoin	1 (10.0)
Topiramate	1 (10.0)

AED=antiepileptic drug; SS=Safety Set; WHO-DD=World Health Organization Drug Dictionary
Note: Study participants who reported the same class more than once were counted once per class.
Note: Medications taken at any time during the Treatment Period (Days 1, 2, 3, 4, and 5) were considered as concomitant medications.
Data source: Table 5.3

9.3.4 安全性

9.3.4.1 曝露状況

BRV IV 投与の曝露状況（SS）を表 9.3-7 に示した。

治療期間に、被験者は朝夕 1 日 2 回、BRV IV 投与を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 5 日間受けた。9 例が 5 日間の治療期間のすべての BRV IV 投与を受けた。残りの 1 例は 200mg/日の用量で BRV IV 投与を 1 日受け、AE のため治験薬の投与を中止した。

本試験では、被験者は EP0085 試験からの移行時に受けていた BRV 経口投与の 1 日用量と同用量の BRV IV 投与を受けた。BRV IV 投与の用量別の内訳は、200mg/日が 5 例（50.0%）、100mg/日及び 150mg/日が各 2 例（20.0%）並びに 50mg/日が 1 例（10.0%）であった。

表 9.3-7 BRV IV 投与の曝露状況（SS）

	All study participants N=10 n (%)
Number of study participants receiving each iv dose	
50mg/day	1 (10.0)
100mg/day	2 (20.0)
150mg/day	2 (20.0)
200mg/day	5 (50.0)
Number of days of exposure	
1	1 (10.0)
2	0
3	0
4	0
5	9 (90.0)

bid=twice daily; BRV=brivaracetam; IMP=investigational medicinal product; iv=intravenous; SS=Safety Set
Note: During the Treatment Period, study participants received iv BRV at a rate of 10mg(1mL)/12 seconds bid, once in the morning and once in the evening, for 5 days.
Data source: Table 6

9.3.4.2 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。

9.3.4.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 9.3-8 に示した。

6 例（60.0%）に 11 件の TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 6 例（60.0%）に 10 件認められた。1 例（10.0%）に 3 件の SAE が発現し、試験を中止した。高度の TEAE は認められず、試験期間中に死亡は認められなかった。

表 9.3-8 TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	All study participants N=10 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (60.0) [11]
Serious TEAEs	1 (10.0) [3]
Participant discontinuations due to TEAEs	1 (10.0) [3]
Drug-related TEAEs [a]	6 (60.0) [10]
Severe TEAEs	0
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

AE=adverse event; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=the number of study participants who reported ≥1 TEAE in that category; #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
a Relationship as per the Investigator's assessment
Data source: Table 7.1

9.3.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

治療期間に発現したすべての TEAE（SS）を表 9.3-9 に示した。

2 例（20.0%）以上に認められた TEAE は頭痛及び傾眠であり、頭痛が認められた 2 例はいずれも BRV 100mg/回の IV 投与、傾眠が認められた 2 例はそれぞれ BRV 75mg/回及び BRV 100mg/回の IV 投与を受けていた。これらの他に 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

表 9.3-9 治療期間に発現したすべての TEAE（SS）

MedDRA v18.1 SOC PT	All study participants N=10 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (60.0) [11]
胃腸障害	1 (10.0) [1]
嘔吐	1 (10.0) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0) [1]
血管穿刺部位紅斑	1 (10.0) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0) [1]
筋肉痛	1 (10.0) [1]
神経系障害	3 (30.0) [5]
頭痛	2 (20.0) [2]
傾眠	2 (20.0) [2]
浮動性めまい	1 (10.0) [1]
生殖系および乳房障害	1 (10.0) [1]
月経困難症	1 (10.0) [1]
血管障害	2 (20.0) [2]
静脈炎	1 (10.0) [1]
血管炎	1 (10.0) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE during the Treatment Period within the SOC/PT; #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Data source: Table 7.2

9.3.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

BRV 75mg/回の IV 投与を受けていた 1 例に認められた月経困難症を除き、いずれの TEAE も治験薬と関連ありと判断された（EP0118 試験 CSR Table 7.4）。

9.3.4.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度［5 例（50.0%）］又は中等度［1 例（10.0%）］であった。高度の TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.3）。

9.3.4.2.5 死亡

死亡は認められなかった（表 9.3-8）。

9.3.4.2.6 重篤な有害事象

SAE の発現割合は低く、BRV 200mg/日の IV 投与を受けていた 1 例（10.0%）に 3 件（嘔吐、浮動性めまい及び頭痛）の SAE が認められた。いずれの SAE も治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止した（EP0118 試験 CSR Table 7.5、Listing 3.2）。

SAE の詳細を 9.3.8 項に示した。

9.3.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬投与開始日と同日に、入院を要する SAE（嘔吐、浮動性めまい及び頭痛）が 1 例に認められた。この 1 例は治験薬の投与を中止した。これらの事象は徐々に改善し、発現から 8 日後、被験者は完全に回復し退院した（EP0118 試験 CSR Table 7.7、Listing 3.2）。

9.3.4.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき TEAE として、自己免疫性腎炎、腎炎、アレルギー性腎炎、尿細管間質性腎炎及びぶどう膜炎症候群、並びに他に原因がない Hy's Law の基準［ALP が基準範囲上限値（ULN）の 2 倍未満で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上］に該当する血液生化学検査値の異常値の有無を確認した。

特に注目すべき TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.8）。

9.3.4.2.9 その他の安全性評価項目

9.3.4.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

すべての血液学的検査項目で、ベースライン及び試験終了時の平均値及び中央値は基準範囲内であった。BRV IV 投与開始後の血液学的検査値に、BRV に関連すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 8.1）。

BRV IV 投与開始後、評価したいずれの血液学的検査項目でも、個々の被験者の検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。試験終了時、1 例に臨床的に重要と考えられる異常値（好酸球高値）が認められた（EP0118 試験 CSR Listing 4.1）。

試験期間中に血液学的検査値の異常値に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.2）。

（2） 血液生化学検査

GGT を除くすべての血液生化学検査項目で、ベースライン及び試験終了時の平均値及び中央値は基準範囲内であった。BRV IV 投与開始後の血液生化学検査値に、BRV に関連すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。GGT の平均値は、ベースラインで 111.5U/L（男性の基準範囲：12～64U/L、女性の基準範囲：9～36U/L）、試験終了時で 130.5U/L であった（EP0118 試験 CSR Table 8.2）。

評価したいずれの血液生化学検査項目でも、個々の被験者の検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。5 例ではベースラインに GGT 高値が認められ、試験終了時にも GGT 高値が継続していた。このうち 1 例で臨床的に重要と考えられる異常値（GGT 高値、ULN 3 倍以上）が試験終了時に認められた（EP0118 試験 CSR Listing 4.2）。

試験期間中に血液生化学検査値の異常値に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.2）。

潜在的薬剤誘発性肝障害は認められなかった（EP0118 試験 CSR Listing 4.4）。

（3） 尿検査

評価したいずれの尿検査項目でも、個々の被験者の検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった（EP0118 試験 CSR Listing 4.3）。

試験期間を通じて、BRV IV 投与開始後の尿検査値に注目すべき異常値は認められなかった（EP0118 試験 CSR Listing 4.3）。

試験期間中に尿検査値の異常値に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.2）。

9.3.4.2.9.2 バイタルサイン

すべての被験者のすべてのバイタルサイン検査項目（拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数）で、ベースライン及びベースライン後の検査値の平均値及び中央値は予想された範囲内であった。全体的に、BRV IV 投与開始後のバイタルサイン検査値に、BRV に関連すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 9.1）。

試験期間を通じて、BRV IV 投与開始後のバイタルサインに注目すべき異常値は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 9.2）。

試験期間中にバイタルサインの異常値に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 7.2）。

9.3.4.2.9.3 12 誘導心電図

試験期間を通じて、いずれの用量でも ECG 検査値の平均値に注目すべき差は認められず、臨床的に重要な ECG 所見の異常は認められなかった。全体的に、ECG 検査値に、一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 10.1.1、Table 10.1.2）。

QTcB に関して、1 例にベースライン 1 からの 60msec 以上の延長が認められた。本被験者は、Day 5 の夕方の投与前 QTcB 及び Day 6 の朝の投与前 QTcB に、ベースライン 1 からの 60msec 以上の延長が認められた（それぞれ 74msec 延長及び 68msec 延長）。その他の評価時点の QTc は、いずれもベースライン 1 と同程度であった（EP0118 試験 CSR Listing 6.1）。

治療期間に、BRV IV 投与後の PR 間隔が 220msec 超又は 250msec 超となった被験者、並びに BRV IV 投与後の QRS 間隔が 120msec 超又は 140msec 超となった被験者はいなかった（EP0118 試験 CSR Listing 6.1）。

ベースライン又はスクリーニング時の ECG 所見に異常が認められた 2 例は、治療期間を通じて異常が認められた。このうち 1 例は、Day 1 の朝の投与前及び投与後の ECG 所見で洞性不整脈が認められ、中央検査機関は異常ありと判断したが、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（EP0118 試験 CSR Listing 6.2）。本被験者は別の理由で試験を中止した。他の 1 例は、スクリーニング時、Day 1 の朝の投与前及び投与後、Day 5 の夕方の投与前及び投与後、並びに試験終了時の朝の投与前に不完全右脚ブロックが認められ、中央検査機関は異常ありと判断したが、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（EP0118 試験 CSR Listing 6.2）。

試験期間中に ECG の異常に関連する TEAE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Table 10.5）。

9.3.4.2.9.4 身体所見

臨床的に重要と考えられる異常な体重減少（10%以上）が 1 例に認められた（EP0118 試験 CSR Table 9.3）。本被験者の体重はスクリーニング時で 58.1kg であり、試験終了時に 50.7kg（7.4kg 減）となった（EP0118 試験 CSR Listing 7）。試験終了時の BMI は 21.4kg/m^2 であり、日本の標準 BMI の基準範囲内であった。

9.3.4.2.9.5 神経学的検査

臨床的に重要と考えられる神経学的検査の所見の異常が認められた被験者はいなかった（EP0118 試験 CSR Listing 8）。

9.3.4.2.9.6 自殺評価

コロンビア自殺評価スケールで自殺念慮は認められなかった。

9.3.5 有効性

9.3.5.1 部分発作回数

BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後に、被験者の治療期間の日ごとの部分発作回数にベースラインと比較して明らかな変化は認められなかった（EP0118 試験 CSR Figure 1）。

BRV IV 投与後に発作状態の悪化や毎日の発作回数の増加が認められた被験者はいなかった（EP0118 試験 CSR Listing 11）。

発作に関連する AE は認められなかった（EP0118 試験 CSR Listing 3.2）。

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

9.3.6 薬物動態

9.3.6.1 血漿中 BRV 濃度

各評価時点の血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）を 1 日用量別に表 9.3-10 に示した。

1 日用量 50～150mg/日では、Day 1（BRV を経口投与の用量を維持して IV 投与を開始）の投与前 C_{trough} の幾何平均値は、Day 2（BRV IV 投与に切り替えた後）の投与前 C_{trough} の幾何平均値と同程度であった。1 日用量 200mg/日では、Day 1 の投与前 C_{trough} の幾何平均値は、Day 2 の投与前 C_{trough} と比較してわずかに高かった。BRV を 1 日用量 50～200mg/日で IV 反復投与した時の Day 2 及び 5 の C_{trough} 及び C_{5min} の幾何平均値に、一定の傾向は認められなかった。

表 9.3-10 血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）

BRV dose Time of assessment	n	n>LLOQ [a]	GeoMean (µg/mL) (GeoCV [%])	Median (µg/mL) (min, max)
BRV 50mg/day [b]				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.234
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	1.270
Day 2 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.166
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	0.999
Day 5 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.162
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	1.380
BRV 100mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.388 (21.9)	0.393 (0.33, 0.45)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	2	2.641 (23.0)	2.675 (2.25, 3.10)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.413 (74.5)	0.459 (0.26, 0.66)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	2	3.312 (32.3)	3.395 (2.65, 4.14)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.435 (89.6)	0.501 (0.25, 0.75)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	2	2.894 (56.9)	3.100 (1.99, 4.21)
BRV 150mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	2	1.098 (34.2)	1.129 (0.87, 1.39)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	2	6.741 (11.9)	6.765 (6.20, 7.33)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	2	1.119 (73.3)	1.242 (0.70, 1.78)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	2	5.729 (3.0)	5.730 (5.61, 5.85)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.972 (72.7)	1.077 (0.61, 1.54)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	2	5.730 (1.2)	5.730 (5.68, 5.78)
BRV 200mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	5	5	1.008 (55.4)	0.794 (0.62, 2.17)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	5	5	3.552 (23.7)	3.190 (2.83, 5.07)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	4	4	0.665 (43.4)	0.726 (0.42, 0.96)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	4	4	3.814 (51.7)	3.865 (2.50, 6.42)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	4	4	0.663 (40.7)	0.682 (0.46, 0.98)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	4	4	4.529 (78.3)	5.725 (1.65, 7.82)

BLQ=below the lower limit of quantification; BRV=brivaracetam; C_{5min}=plasma concentrations at 5 minutes; C_{trough}=plasma trough concentration; Geo=Geometric; CV=coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantification; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set

Note: For all dose levels presented, the Day 1 morning predose C_{trough} values were from the study participant's current daily dose of oral BRV in EP0085.

Note: Values BLQ were replaced by value of LLOQ/2 in calculations of geometric means and CVs.

Note: Geometric means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

a n>LLOQ=Number of study participants with plasma levels above LLOQ (0.002µg/mL).

b Only 1 study participant received BRV 50mg/day (n=1); therefore, geometric means and geometric CVs were not calculated for this dose level and reported as NC. The actual values rather than median values for BRV 50mg/day were reported for this participant.

Data source: Table 11.1

各評価時点の体重及び 1 日用量で標準化した血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）を 1 日用量別に表 9.3-11 に示した。

体重及び 1 日用量で標準化した場合も、標準化前と同様の傾向が認められた。また、体重及び 1 日用量で標準化した場合では、4 つの用量間で血漿中 BRV 濃度の差が減少した。

表 9.3-11　体重及び 1 日用量で標準化した血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）

BRV dose Time of assessment	n	n>LLOQ [a]	GeoMean (µg/mL)(mg/kg) (GeoCV [%])	Median (µg/mL)(mg/kg) (min, max)
BRV 50mg/day [b]				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.544
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	2.951
Day 2 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.386
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	2.322
Day 5 morning, predose (C_{trough})	1	1	NC	0.376
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	1	1	NC	3.207
BRV 100mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.542 (9.4)	0.543 (0.51, 0.58)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	2	3.690 (8.4)	3.697 (3.48, 3.92)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.577 (36.5)	0.595 (0.45, 0.74)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	2	4.628 (0.5)	4.628 (4.61, 4.65)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.608 (48.2)	0.640 (0.44, 0.84)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	2	4.044 (22.2)	4.093 (3.46, 4.72)
BRV 150mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.731 (12.3)	0.734 (0.67, 0.80)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	2	4.485 (9.2)	4.494 (4.20, 4.79)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.745 (46.9)	0.782 (0.54, 1.02)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	2	3.811 (18.2)	3.842 (3.35, 4.33)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	2	0.646 (46.3)	0.678 (0.47, 0.88)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	2	3.812 (20.0)	3.849 (3.31, 4.38)
BRV 200mg/day				
Day 1 morning, predose (C_{trough})	5	5	0.698 (69.4)	0.701 (0.34, 1.44)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	5	5	2.461 (56.7)	1.831 (1.55, 4.48)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	4	4	0.491 (84.4)	0.563 (0.24, 1.01)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	4	4	2.820 (52.9)	3.125 (1.44, 4.58)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	4	4	0.490 (80.9)	0.567 (0.27, 0.95)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	4	4	3.349 (105.0)	4.492 (0.95, 6.60)

BLQ=below the lower limit of quantification; BRV=brivaracetam; C_{5min}=plasma concentrations at 5 minutes; C_{trough}=plasma trough concentration; Geo=Geometric; CV=coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantification; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set

Note: For all dose levels presented, the Day 1 morning predose C_{trough} values were from the study participant's current daily dose of oral BRV in EP0085.

Note: Values BLQ were replaced by value of LLOQ/2 in calculations of geometric means and CVs.

Note: Geometric means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

Note: Normalized values = (plasma concentration) / (dose/injection/body weight) in units of (µg/mL)/(mg/kg).

a n>LLOQ=Number of study participants with plasma levels above LLOQ (0.002µg/mL).

b Only 1 study participant received BRV 50mg/day (n=1); therefore, geometric means and geometric CVs were not calculated for this dose level and reported as NC. The actual values rather than median values for BRV 50mg/day were reported for this participant.

Data source: Table 11.2

9.3.7　結論

EP0085 試験に参加中の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者に対し、BRV 経口投与の短期代替療法として BRV IV 併用投与した時の安全性及び忍容性を評価する非盲検の本試験では、以下の結果が得られた。

- コントロール不良の部分発作を伴うてんかんを有しAEDの併用がある被験者に、併用療法としてBRVを50～200mg/日の用量範囲で1日2回IV投与［12秒間に10mg（1mL）の速度で投与］した時の安全性は良好で、おおむね良好な忍容性が確認された。
- BRV IV投与後の全体的な安全性プロファイルは、継続中のEP0085試験（長期継続投与試験）の安全性プロファイル及び既知のBRV安全性プロファイル全般と一致していると考えられた。
- BRV経口投与からIV投与に切り替えた後の部分発作回数に明らかな変化は認められなかった。個々の被験者の発作回数及び発作の種類の傾向に、本試験組入れ前8週間と比較して違いは認められなかった。
- Day 1の投与前C_{trough}の幾何平均値は、Day 2［BRV経口投与からIV投与に切り替えた後（1日用量50～200mg/日）］の投与前C_{trough}の幾何平均値と同程度又はわずかに高かった。BRVを1日用量50～200mg/日でIV反復投与後のC_{trough}及びC_{5min}の幾何平均値に関して、治療期間に一定の傾向は認められなかった。
- 投与前のC_{trough}及びC_{5min}の幾何平均値は、体重及び1日用量で標準化した場合と標準化前とで同様の傾向であった。体重及び1日用量で標準化した場合では、4つの用量間で血漿中BRV濃度の差が減少した。

9.3.8 重篤な有害事象の詳細

9.3.8.1 その他の重篤な有害事象

9.3.8.1.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019022305（2021 年 6 月 17 日付）

割り付けられた投与群：BRV 200mg/日 IV 投与

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	浮動性めまい	浮動性めまい	20[redacted] / 1 day	BRV 200mg/day/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, SAE	頭痛	頭痛	20[redacted] / 1 day	BRV 200mg/day/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn
DISC, SAE	嘔吐	嘔吐	20[redacted] / 1 day	BRV 200mg/day/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose and the event onset date +1 day
Data source(s): Listing 2.10, Listing 3.2

被験者は、スクリーニング時の年齢[redacted] 歳、体重 5[redacted].4kg の日本人女性であった。被験者の BMI は 21.0kg/m^2 であった。病歴は血管腫（多発性海綿状血管腫）（19[redacted] 年～）、ガンマナイフ（19[redacted] 年 8 月）、病巣切除術（20[redacted] 年 12 月）、視野欠損（20[redacted] 年 12 月～）、病巣切除術（20[redacted] 年 6 月）、子宮摘出（20[redacted] 年）、卵巣癌（20[redacted] 年）、卵巣摘除（20[redacted] 年）、足部白癬（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年 3 月～）、上部消化管内視鏡検査（20[redacted] 年 2 月）、結腸内視鏡検査（20[redacted] 年 5 月）及び頭痛（20[redacted] 年 2 月～）であった。てんかんの初回診断は 23 年前であった。

浮動性めまい、頭痛及び嘔吐発現時の併用 AED は lacosamide 及び perampanel であった。これらの事象発現時にその他の併用薬の使用はなかった。

20[redacted] 年 5 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 5 月 20 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日 IV 投与）を受けた。

20[redacted] 年 5 月 20 日（治験薬投与開始同日）、被験者は SAE として浮動性めまい、頭痛及び嘔吐を発現した。これらの SAE の重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。

Per CIOMS# 2019022305：20[redacted] 年 5 月 19 日、被験者は本試験に参加するために来院した。20[redacted] 年 5 月 20 日、朝の治験薬投与（BRV 100mg/回）を受けた後、被験者は頭部ふらつき感、悪心及び頭痛を訴えた。症状は夕方の治験薬投与（BRV 100mg/回）前に改善した。20[redacted] 年 5 月 21 日、症状は朝の診察の間も持続しており、食事及び水分摂取が不十分であったため、被験者はぶどう糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物及び酢酸ナトリウム水和物を含む補液の投与を受けた。夜中に悪心は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 22 日、食事摂取が不十分であったため、被験者は引き続き補液の投与を受けた。20[redacted] 年 5 月 23 日、補液の投与を終了した。しかし、不十分な食事摂取と食後の悪心は持続した。頭痛については部分的に改善が認められた。20[redacted] 年 5 月 24 日、悪心及び頭部ふらつき感は持続していたが、頭痛は改善した。20[redacted] 年 5 月 27 日、頭痛、吐き気及び頭部ふらつき感の症状はなく、被験者の状態は改善した。被験者の食事摂取状況は徐々に改善した。同日、被験者は退院した。

浮動性めまい、頭痛及び嘔吐のため治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年 5 月 27 日（発現から 8 日後）、これらの事象は消失した。

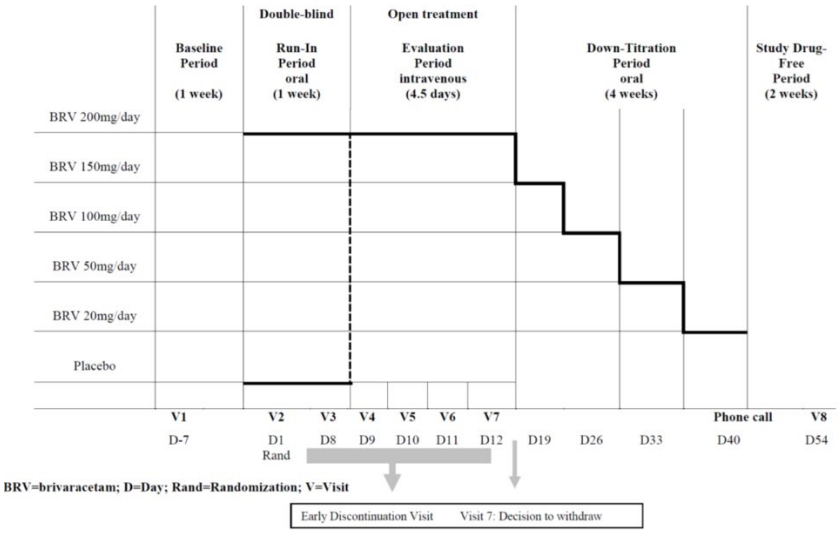
被験者は浮動性めまい、頭痛及び嘔吐のため試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 5 月 20 日夕方（BRV 100mg/回）であり、20[redacted] 年 5 月 21 日に本試験を中止し EP0085 試験に戻り、BRV 経口投与（BRV 200mg/日）の投与を再開した。試験終了来院は 20[redacted] 年 5 月 27 日であった。

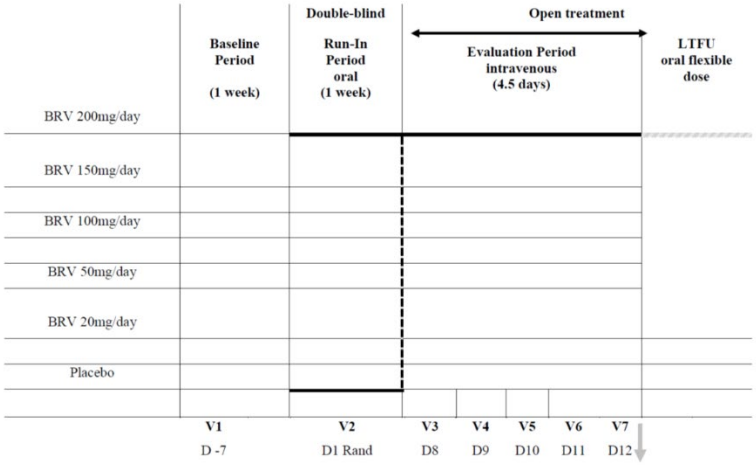
9.4　N01258 試験［局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを 1 日 2 回点滴静脈内投与又は急速静脈内投与した時の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間試験］（5.3.5.2.4：参考資料）

9.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 9.4-1 に示した。

表 9.4-1　試験方法の概略：N01258 試験

項目	内容
標題	局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを 1 日 2 回点滴静脈内投与又は急速静脈内投与した時の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する成人てんかん患者に、併用療法としてブリーバラセタム（BRV）200mg/日（100mg を 1 日 2 回）を 4.5 日間反復点滴静脈内（IV）投与又は急速 IV 投与した時の安全性及び忍容性を評価する 探索目的： ・　医療資源の利用状況に関するデータを収集する
試験デザイン	多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。 ＜減量期間に移行する場合＞  Data source: Figure 3-1

項目	内容
試験方法（続き）	＜長期継続投与試験（N01379 試験）に参加する場合＞  BRV=brivaracetam; D=Day; LTFU=long-term follow-up; Rand=Randomization; V=Visit Visit 7: Decision to enter the LTFU study—subjects enrolled in Germany were not eligible to enter the LTFU study Data source: Figure 3-2 本試験は、観察期間（1 週間）、二重盲検下での導入期間（1 週間）及び非盲検下での評価期間（4.5 日間）で構成された。 適格性が確認された被験者を、導入期間開始時（Visit 2 初回投与前）にプラセボ（PBO）錠/BRV 急速 IV 投与群、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群又は BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。 導入期間に、被験者は割付けに従って PBO 錠又は BRV 錠 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）の経口投与を 7 日間受けた。導入期間を完了し評価期間に移行した被験者は、BRV 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）の 2 分間急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与を 4.5 日間（計 9 回）受けた。 評価期間終了時（Visit 7）、被験者は BRV 錠 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）を経口投与する長期継続投与試験（N01379 試験）に参加可能であった。ただし、ドイツで組み入れられた被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）への参加を不可とした。 長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しない被験者及び評価期間終了時（Visit 7）より前に試験を中止した被験者は、減量期間に移行し、導入期間の治験薬（PBO 錠又は BRV 錠）に基づき 4 週間かけて段階的に治験薬を減量した。減量期間終了後、2 週間の後観察期間の後に、安全性評価（Visit 8）のため来院し、試験を終了した。 血漿中 BRV 濃度及び血漿中抗てんかん薬（AED）濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 · Visit 3 及び 7 の朝の投与前及び投与後［BRV 投与前 5 分、BRV 投与後 15 分に採取（15 分間点滴 IV 投与の場合は、投与終了時に投与後の検体を採取）］並びに中止来院時（該当する場合、採取時間の指定なし） 血漿中 AED 濃度測定用検体を Visit 1 及び 2 に採取した（採取時間の指定なし）。
対象	局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：125 例 · スクリーニング例数：114 例 · 無作為化例数及び安全性解析対象集団（SS）：105 例（PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群 26 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群 27 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例） · 安全性 IV 解析対象集団（SS IV）及び治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：104 例（PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群 25 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群 27 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例）

項目	内容
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 70 歳以下の成人てんかん患者（ドイツでは 18 歳未満の患者の組入れ不可、チェコでは 18 歳未満及び 65 歳超の患者の組入れ不可） 2) 国際抗てんかん連盟による分類で焦点性又は全般てんかん及び症候群に分類された患者 3) AED 1 剤又は 2 剤の併用で発作コントロールが得られていない患者［迷走神経刺激療法（VNS）は許容され、併用 AED としてカウントされた］ 4) Visit 1 前に 1 ヵ月以上、一定用量の AED 及び VNS（少なくとも 9 ヵ月前から使用していること）による治療を受けていて（フェノバルビタール及びプリミドンは Visit 1 の 3 ヵ月以上前から投与）、導入期間及び評価期間中も一定用量のまま継続する予定の患者。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤は、適応症に関わらず週 1 回超で投与された場合に併用 AED としてカウントされた 主な除外基準： 1) Visit 1 の 1 年間前以内又は観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 導入期間及び減量期間 10mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 評価期間 BRV 静注用製剤（10mg/mL）（バッチ番号 BX1005675、BX1005676）；1 バイアル中に BRV 静注用製剤 10mg/mL を 5mL 充填 対照薬： PBO 導入期間及び減量期間 10mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号 [redacted]） 投与量及び投与方法： 導入期間に、被験者は割付けに従って PBO 錠又は BRV 錠 100mg を朝夕 1 日 2 回、7 日間経口投与した。 導入期間を完了し評価期間に移行した被験者は割付けに従って、BRV 静注用製剤 100mg（5mL バイアル×2）を朝夕 1 日 2 回、4.5 日間（計 9 回）急速 IV 投与又は点滴 IV 投与した。急速 IV 投与については注射液を希釈せず 2 分間かけて実施し、点滴 IV 投与については注射液を生理食塩水で希釈して 15 分間かけて実施した。なお、BRV の 1 日用量は、規制当局の推奨に沿って治験実施計画書改訂第 3 版（被験者組入れ前に改訂）で 100mg/日から 200mg/日に増量された。 評価期間を完了し長期継続投与試験（N01379 試験）に参加する被験者は、BRV 錠 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）の経口投与を開始した。 長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しない被験者及び評価期間終了時（Visit 7）より前に試験を中止した被験者は、減量期間に移行した。減量期間では、導入期間に試験を中止した被験者は、導入期間に割り付けられた治験薬（PBO 錠又は BRV 錠）を経口投与した（すなわち、PBO の投与を受けていた被験者は PBO 錠を、BRV の投与を受けていた被験者は BRV 錠を経口投与）。また、評価期間又は評価期間終了時（Visit 7）以降に試験を中止した被験者は、BRV 錠を経口投与した。減量期間では、4 週間かけて 1 週間ごとに 1 段階ずつ治験薬を減量した。 ・ 1 週目：150mg/日（75mg を 1 日 2 回） ・ 2 週目：100mg/日（50mg を 1 日 2 回） ・ 3 週目：50mg/日（25mg を 1 日 2 回） ・ 4 週目：20mg/日（10mg を 1 日 2 回）

項目		内容
試験期間		最長 61 日間（最長曝露期間 40 日間） · 観察期間：1 週間 · 治療期間：導入期間 1 週間、評価期間 4.5 日間 · 減量期間（該当する被験者のみ）：4 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
評価項目	安全性	· 有害事象（AE）［注射関連の AE（注射部位及び全身反応）及び発作の悪化を含む］ · 発作回数 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG）（心臓テレメトリーを含む） · バイタルサイン（立位の測定を含む）、体重及び身長 · 身体所見及び神経学的検査 · 心理状態及び精神状態の評価
	探索的	医療資源の利用状況に関するデータ · 併用薬 · 医療処置 · 入院 · 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
	薬物動態（PK）	· 血漿中 BRV 濃度及び血漿中 AED 濃度
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 SS IV：BRV 静注用製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者 PK-PPS：1 回以上の来院で、治験薬の投与時刻の記録がある 1 つ以上の測定可能な血漿中濃度データ（検体採取時刻の記録あり）を有するすべての被験者 試験結果を要約統計量で示した。連続変数については、平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数については、各カテゴリーの被験者数及び割合を示した。割合を算出する際の分母は、評価時点に 1 つ以上の評価データを有する又は要約する期間中に 1 つ以上の評価データを有する被験者集団の被験者数とした。 なお、仮説検定はしなかった。 治験薬の服薬遵守、発作回数及び AE については、投与群別、全体の合計、BRV 投与方法［IV 新規投与（PBO/BRV 投与；導入期間に PBO 錠を投与後、評価期間に BRV 静注用製剤を投与）又は IV 切替え投与（BRV/BRV 投与；導入期間に BRV 錠を投与後、評価期間に BRV 静注用製剤を投与）］別及び BRV IV 投与方法［BRV 急速 IV 投与（導入期間に PBO 錠又は BRV 錠を投与後、評価期間に BRV 急速 IV 投与）又は BRV 点滴 IV 投与（導入期間に PBO 錠又は BRV 錠を投与後、評価期間に BRV 点滴 IV 投与）］別に要約した。 治験薬の曝露状況及び血漿中 BRV 濃度については、投与群別に要約した。 その他の結果については、ほとんどの場合、投与群別及び全体の合計で要約した。 観察期間の発作回数は患者日誌の発作日数から算出し、28 日あたりの発作回数に調整した。臨床検査のベースラインは、Visit 2 又は Visit 2 前の直近（規定又は規定外の評価時点）の測定値とした。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各臨床検査パラメータについて個別にベースラインを決定した。バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数）、体重及び ECG パラメータについて Visit 3 の朝の治験薬投与前をベースラインとした。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： SS を対象に投与群別に安全性を解析した。また、SS IV を対象に BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別に安全性を解析した。 曝露状況を、導入期間はカテゴリー（1～7 日未満又は 7 日以上）別に、評価期間は BRV 静注用製剤の投与回数別に要約した。また、試験を通じた曝露状況を投与群別に要約した。 治験薬初回投与後に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、すべての TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、高度の TEAE、重篤な有害事象（SAE）を器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約し、死亡も要約した。 臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 等の連続データについては、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。 発作については、部分発作（Type I）を有する被験者及び全般発作（Type II）を有する被験者で別々に要約した。部分発作を有する被験者の発作回数は、期間別に要約統計量を算出し、測定値及び観察期間からの変化量を示した。全般発作を有する被験者の発作日数は、観察期間から評価期間までの 28 日あたりの発作日数の変化量及び変化率を要約統計量で示した。 PK： PK-PPS を対象に血漿中 BRV 濃度を解析した。 被験者数、定量下限を超える血漿中 BRV 濃度を有する被験者数、平均値及び SD、幾何変動係数、幾何平均値及び SD、中央値、最小値及び最大値を要約統計量で算出した。 血漿中 AED 濃度の要約統計量は算出せず、被験者のデータを一覧にした。
治験責任医師	17 名
治験実施医療機関	17 医療機関（米国、ポーランド、ドイツ、チェコ）
公表文献	なし
治験実施期間	2011 年 8 月～2012 年 7 月

9.4.2 被験者の構成

9.4.2.1 被験者の内訳

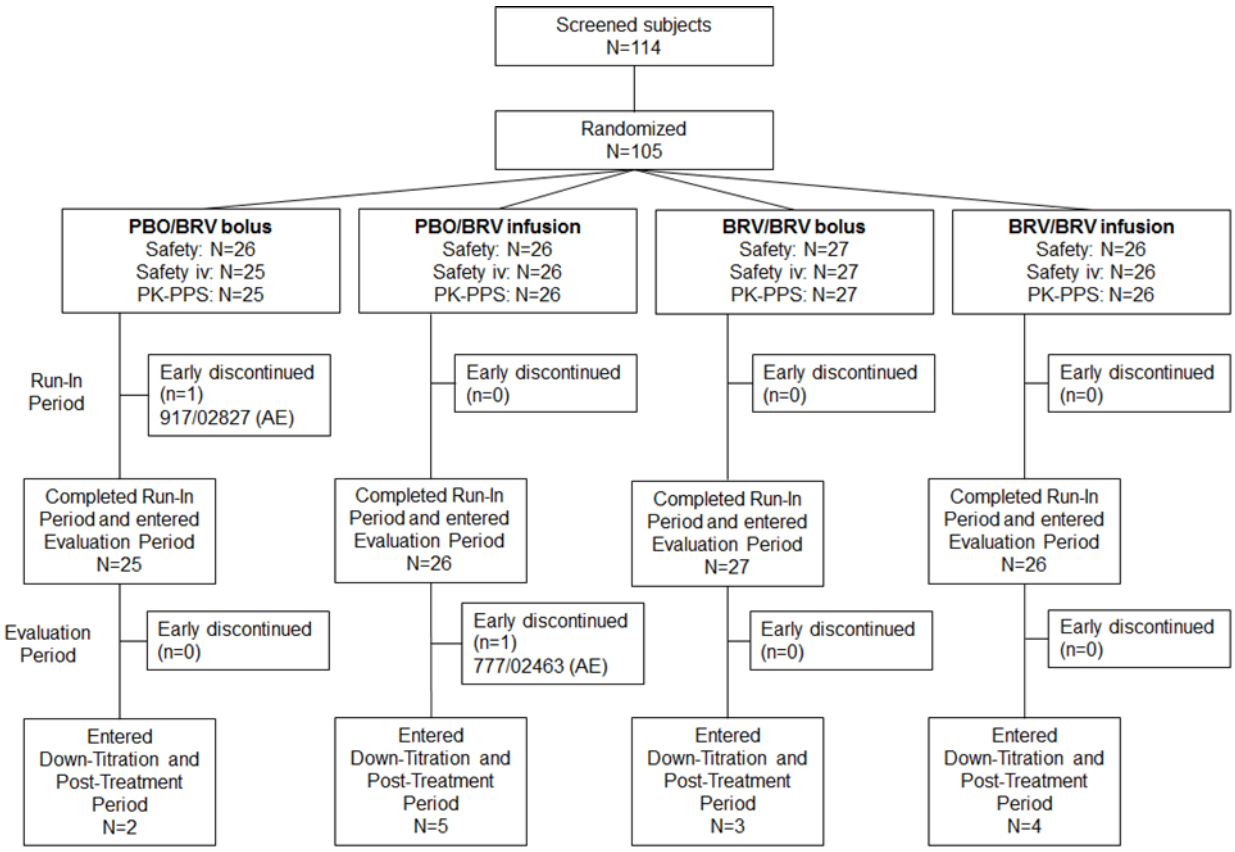
被験者の内訳を図 9.4-1 に示した。

114 例がスクリーニングされ、このうち 105 例が 4 つの投与群に無作為化された。投与群別の被験者の内訳は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群が 26 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 26 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群が 27 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 26 例であった。

無作為化された 105 例のうち 103 例が試験（導入期間及び評価期間）を完了し、2 例が試験を中止した。この 2 例は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例が導入期間の PBO 錠投与中に AE（発疹）のため試験を中止し、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例が評価期間の BRV 点滴 IV 投与中に AE（不安）のため試験を中止した（N01258 試験 CSR Listing 7.4）。

評価期間を完了した 103 例のうち、14 例（PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群 2 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群 5 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群 3 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群 4 例）が減量期間に移行し、後観察期間を実施した。減量期間に移行した 14 例のうち 7 例はドイツで組み入れられた被験者で、ドイツ中央倫理委員会の判断で長期継続投与試験（N01379 試験）への組入れが不可とされた（N01258 試験 CSR Listing 1.3）。減量期間に移行しなかった残りの被験者は長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した。

図 9.4-1 被験者の内訳



AE=adverse event; BRV=brivaracetam; iv=intravenous; PBO=placebo; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set
Note: Subjects who did not enter the Down-Titration and Post-Treatment Periods planned to enter the long-term follow-up study (N01379).
Data sources: Table 1.1, Table 1.2, Listing 7.4

105 例（PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群 26 例、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群 27 例、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群 26 例）が SS に含まれた。SS IV 及び PK-PPS は、導入期間の PBO 錠投与中に AE のため試験を中止した PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例を除いた 104 例が含まれた（N01258 試験 CSR Table 1.2、Listing 3.1、Listing 7.2）。

9.4.3 被験者背景

9.4.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 9.4-2 に示した。

全体の年齢の平均値は 41.6 歳（範囲：19～69 歳）であり、65 歳以上は 2 例のみであった。多くの被験者が女性（53.3%）及び白人（77.1%）であった。体重の平均値は 80.5kg、身長の平均値は 170.4cm、BMI の平均値は 27.7kg/m^2 であった。ほとんどの被験者（84.8%）は治験責任医師の判断で評価期間に入院して治験薬の投与を受けた。これはチェコで組み入れられたすべての被験者が、評価期間に入院する必要があったことに関係している（N01258 試験 CSR Section 3.2.4.1）。

年齢、年齢カテゴリー、人種、体重、身長、BMI 及び BMI カテゴリーに関して、投与群間で意味のある違いは認められなかった。性別の割合に投与群間で違いが認められ、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群では男性の割合が高く、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群及び BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群では女性の割合が高かった。入院状況にも投与群間で違いが認められ、外来で治験薬の投与を受けた被験者の割合の範囲は 3.7%～26.9%であった。

表 9.4-2 人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Descriptive statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All subjects N=105
Age (years)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	40.6 (12.2)	39.5 (14.4)	42.0 (9.2)	44.4 (12.6)	41.6 (12.2)
	Min, Max	21, 59	20, 69	28, 60	19, 65	19, 69
Age category (years)						
<18	n (%)	0	0	0	0	0
18 to <65	n (%)	26 (100)	25 (96.2)	27 (100)	25 (96.2)	103 (98.1)
≥65	n (%)	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	2 (1.9)
Gender						
Male	n (%)	14 (53.8)	16 (61.5)	10 (37.0)	9 (34.6)	49 (46.7)
Female	n (%)	12 (46.2)	10 (38.5)	17 (63.0)	17 (65.4)	56 (53.3)
Overall racial group						
White	n (%)	21 (80.8)	19 (73.1)	19 (70.4)	22 (84.6)	81 (77.1)
Black	n (%)	5 (19.2)	7 (26.9)	3 (11.1)	3 (11.5)	18 (17.1)
Asian	n (%)	0	0	2 (7.4)	0	2 (1.9)
Other	n (%)	0	0	3 (11.1)	1 (3.8)	4 (3.8)
Weight (kg)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	79.0 (15.9)	82.0 (20.3)	78.5 (17.6)	82.6 (28.3)	80.5 (20.8)
	Min, Max	46, 111	50, 125	52, 115	50, 184	46, 184
Height (cm)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	171.1 (8.6)	172.3 (9.6)	168.6 (9.3)	169.6 (9.1)	170.4 (9.1)
	Min, Max	156, 186	152, 193	150, 184	152, 186	150, 193
BMI (kg/m^2)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	27.1 (5.6)	27.6 (6.7)	27.7 (6.3)	28.5 (8.2)	27.7 (6.7)
	Min, Max	18, 40	18, 46	19, 46	19, 57	18, 57

Characteristic	Descriptive statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All subjects N=105
BMI category (kg/m^2)						
<18.5	n (%)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
18.5 to <25	n (%)	11 (42.3)	8 (30.8)	11 (40.7)	9 (34.6)	39 (37.1)
25 to <30	n (%)	7 (26.9)	11 (42.3)	9 (33.3)	8 (30.8)	35 (33.3)
≥30	n (%)	7 (26.9)	6 (23.1)	7 (25.9)	9 (34.6)	29 (27.6)
Hospitalization status						
Inpatient	n (%)	22 (84.6)	22 (84.6)	26 (96.3)	19 (73.1)	89 (84.8)
Outpatient	n (%)	3 (11.5)	4 (15.4)	1 (3.7)	7 (26.9)	15 (14.3)
Not applicable	n (%)	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Data source: Table 3

9.4.3.2 疾患特性

ベースラインのてんかんの疾患特性（SS）を表 9.4-3 に示した。

てんかん罹病歴は投与群間でおおむね同様であった。無作為化時点での全体のてんかん罹病期間の平均値は 21.95 年であり、発症年齢の平均値は 20.19 歳であった。

てんかん症候群分類は投与群間で同様であった。ほとんどの被験者（89.5%）が局在関連性てんかん及び症候群を有しており、全般てんかん及び症候群が 19.0%、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 2.9%であった。最も多かったてんかん症候群分類は、局在関連性てんかん及び症候群の症候性（49.5%）であった。

発作プロファイルは投与群間で同様であった。多くの被験者（79.0%）がスクリーニング前 4 週間以内に 1 回以上の発作を発現しており、発現割合は投与群間で同程度であった（N01258 試験 CSR Table 5.1）。スクリーニング前 4 週間以内に部分発作を発現した被験者の割合は 75.2%であった。最も多く発現した部分発作は、複雑部分発作（66.7%）であり、次いで二次性全般化発作（64.8%）であった。全般発作を発現した被験者の割合は 5.7%であった。分類不能のてんかん発作を発現した被験者はいなかった。

表 9.4-3 ベースラインのてんかんの疾患特性（SS）

Characteristic	Descriptive statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All subjects N=105
History of epilepsy						
Epilepsy duration (years) [a]	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	20.25 (15.35)	21.84 (18.31)	22.67 (12.64)	23.01 (15.06)	21.95 (15.26)
	Min, Max	0.9, 55.8	0.9, 61.4	0.4, 47.3	0.7, 50.3	0.4, 61.4
Age at time of first seizure (years)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	20.87 (11.38)	18.11 (14.03)	19.91 (14.97)	21.88 (13.19)	20.19 (13.35)
	Min, Max	1.4, 51.9	0.0, 52.7	1.0, 59.4	1.9, 48.6	0.0, 59.4
Classification of epileptic syndrome [b]						
Localization-related	n (%)	24 (92.3)	25 (96.2)	25 (92.6)	20 (76.9)	94 (89.5)
Idiopathic	n (%)	5 (19.2)	7 (26.9)	6 (22.2)	4 (15.4)	22 (21.0)
Symptomatic	n (%)	15 (57.7)	12 (46.2)	12 (44.4)	13 (50.0)	52 (49.5)
Cryptogenic	n (%)	4 (15.4)	6 (23.1)	7 (25.9)	3 (11.5)	20 (19.0)
Generalized	n (%)	4 (15.4)	8 (30.8)	3 (11.1)	5 (19.2)	20 (19.0)
Undetermined	n (%)	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	3 (2.9)
With both generalized and focal seizures	n (%)	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	3 (2.9)

Characteristic	Descriptive statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All subjects N=105
Epileptic seizure profile [c] (type)						
Partial onset seizures (I)	n (%)	19 (73.1)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	79 (75.2)
Simple partial (IA)	n (%)	9 (34.6)	7 (26.9)	7 (25.9)	13 (50.0)	36 (34.3)
Complex partial (IB)	n (%)	18 (69.2)	16 (61.5)	19 (70.4)	17 (65.4)	70 (66.7)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	16 (61.5)	17 (65.4)	18 (66.7)	17 (65.4)	68 (64.8)
Generalized seizures (II)	n (%)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (7.7)	6 (5.7)
Absence (IIA1)	n (%)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	5 (4.8)
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	2 (7.7)	0	1 (3.7)	1 (3.8)	4 (3.8)
Not reported	n (%)	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.0)
Unclassifiable (III)	n (%)	0	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; PBO=placebo; SD=standard deviation
a Relative to date of first diagnosis.
b Subjects were counted in each type/subtype of seizure ever experienced. Subjects could have had more than 1 seizure type during the Baseline Period.
c Seizures experienced in the 4 weeks prior to the Screening Visit were summarized.
Data sources: Table 5.1, Table 5.2, Table 5.3

9.4.3.3 併用抗てんかん薬

組入れ時に全体で 5%以上の被験者に併用された AED（SS）を表 9.4-4 に示した。

すべての被験者が AED を 1 剤以上併用していた。最も多く併用された AED はレベチラセタム（36.2%）であり、次いでカルバマゼピン（33.3%）、ラモトリギン（26.7%）及びラコサミド（21.0%）であった。組入れ時に併用していた AED の割合は投与群間で同程度であった。

半数を超える被験者（54.3%）が組入れ時に AED を 2 剤併用していた。AED を 1 剤併用していた被験者の割合は 27.6%、3 剤以上併用していた被験者の割合は 18.1%であった。組入れ時に 3 例（2.9%）が VNS を使用しており、このうち 2 例は AED を 2 剤、1 例は AED を 3 剤以上併用していた（N01258 試験 CSR Table 6.5）。

表 9.4-4 組入れ時に全体で 5%以上の被験者に併用された AED（SS）

WHO-DRL (Jun 2012) preferred drug name	PBO/BRV bolus N=26 n (%)	PBO/BRV infusion N=26 n (%)	BRV/BRV bolus N=27 n (%)	BRV/BRV infusion N=26 n (%)	All subjects N=105 n (%)
At least 1 concomitant AED medication	26 (100)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	105 (100)
Levetiracetam	10 (38.5)	8 (30.8)	12 (44.4)	8 (30.8)	38 (36.2)
Carbamazepine	7 (26.9)	7 (26.9)	12 (44.4)	9 (34.6)	35 (33.3)
Lamotrigine	6 (23.1)	10 (38.5)	7 (25.9)	5 (19.2)	28 (26.7)
Lacosamide	10 (38.5)	2 (7.7)	5 (18.5)	5 (19.2)	22 (21.0)
Valproic acid	3 (11.5)	7 (26.9)	5 (18.5)	4 (15.4)	19 (18.1)
Phenytoin	4 (15.4)	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	16 (15.2)
Oxcarbazepine	1 (3.8)	5 (19.2)	2 (7.4)	4 (15.4)	12 (11.4)
Topiramate	4 (15.4)	5 (19.2)	1 (3.7)	2 (7.7)	12 (11.4)
Phenobarbital	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	2 (7.7)	9 (8.6)
Clonazepam	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.7)	3 (11.5)	8 (7.6)
Zonisamide	4 (15.4)	2 (7.7)	2 (7.4)	0	8 (7.6)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; PBO=placebo; WHO-DRL=World Health Organization Drug Reference List
Note: Only AEDs ongoing at the time of study entry were summarized.
Note: Preferred drug names relating to the same medication were collapsed for this summary.
Data source: Table 6.6.1

9.4.4 安全性

9.4.4.1 曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 9.4-5 に示した。

導入期間の治験薬の曝露期間は、ほとんどの被験者（88.6%）で 7 日以上であった。これは導入期間を 7 日間で設定したためである。治験薬の総曝露期間の平均値は 15.5 日（範囲：10～42 日）であった。評価期間終了後、多くの被験者が長期継続投与試験（N01379 試験）に参加した（N01258 試験 CSR Listing 1.4）。

2 例を除き、すべての被験者が評価期間に規定された 9 回の BRV 静注用製剤の投与を受けた。PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例は、導入期間に AE（発疹）のため試験を中止し、BRV 静注用製剤の投与を受けなかった。PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例は、6 回の BRV 静注用製剤の投与を受けたが、AE（不安）のため試験を中止した（N01258 試験 CSR Listing 1.2、Listing 5.4、Listing 7.2）。

表 9.4-5 治験薬の曝露状況（SS）

	Descriptive statistic	PBO/BRV bolus N=26	PBO/BRV infusion N=26	BRV/BRV bolus N=27	BRV/BRV infusion N=26	All subjects N=105
Run-In Period exposure duration (days)						
1 to <7 days	n (%)	3 (11.5)	4 (15.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	12 (11.4)
≥7 days	n (%)	23 (88.5)	22 (84.6)	25 (92.6)	23 (88.5)	93 (88.6)
Number of infusions received during Evaluation Period						
1 infusion	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
2 infusions	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
3 infusions	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
4 infusions	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
5 infusions	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
6 infusions	n (%)	25 (96.2)	26 (100)	27 (100)	26 (100)	104 (99.0)
7 infusions	n (%)	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
8 infusions	n (%)	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
9 infusions	n (%)	25 (96.2)	25 (96.2)	27 (100)	26 (100)	103 (98.1)
Overall study exposure duration (days)	n	26	26	27	26	105
	Mean (SD)	14.2 (7.4)	17.3 (10.9)	15.3 (8.9)	15.3 (9.2)	15.5 (9.1)
	Min, Max	10, 39	10, 40	11, 42	10, 42	10, 42

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; SD=standard deviation
Data source: Table 7.1

9.4.4.2 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。

9.4.4.2.1 有害事象発現例数の概要

投与群別の解析

観察期間後の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 9.4-6 に示した。

観察期間後の TEAE の発現割合は 76.2%（80/105 例）であり、投与群別の発現割合の範囲は 73.1%～77.8%といずれの投与群でも同程度であった。BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に高度の TEAE（回転性めまい及び悪心）が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合

は 63.8%（67/105 例）であり、投与群別の発現割合の範囲は 57.7%～69.2%といずれの投与群でも同程度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 1.9%（2/105 例）と低く、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の各 1 例［3.8%（1/26 例）］に認められた。PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例は導入期間の PBO 錠投与中に試験を中止し、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例は評価期間の BRV 点滴 IV 投与中に試験を中止した。SAE 及び死亡は認められなかった。

導入期間の TEAE の発現割合は 29.5%であった。投与群別の TEAE の発現割合は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群がそれぞれ 23.1%、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群が 37.0%、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 34.6%であり、PBO 錠を投与した被験者よりも BRV 錠を投与した被験者で高かった（N01258 試験 CSR Table 9.3.3）。

評価期間の TEAE の発現割合は 67.6%であった。投与群別の TEAE の発現割合は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群がそれぞれ 69.2%、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群が 70.4%、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 61.5%であった（N01258 試験 CSR Table 9.3.4）。

表 9.4-6　観察期間後の TEAE 発現例数の概要（SS）

	PBO/BRV bolus N=26 n (%)	PBO/BRV infusion N=26 n (%)	BRV/BRV bolus N=27 n (%)	BRV/BRV infusion N=26 n (%)	All subjects N=105 n (%)
Any TEAE	20 (76.9)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	80 (76.2)
Discontinuation due to TEAE	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
Drug-related TEAE	16 (61.5)	18 (69.2)	18 (66.7)	15 (57.7)	67 (63.8)
Severe TEAE	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.0)
Treatment-emergent SAE	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods for the specified category of TEAE.
Note: Percentages are relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 9.2.1

投与方法別の解析

評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別の TEAE 発現例数の概要（SS IV）を表 9.4-7 に示した。

評価期間の TEAE の発現割合は、BRV IV 新規投与被験者で 70.6%（36/51 例）及び BRV IV 切替え投与被験者で 66.0%（35/53 例）と同程度であった。また、BRV 急速 IV 投与被験者で 71.2%（37/52 例）及び BRV 点滴 IV 投与被験者で 65.4%（34/52 例）と同程度であった。

高度の TEAE が認められた 1 例は、導入期間に BRV 錠、評価期間に BRV 急速 IV 投与に割り付けられた被験者であった。

評価期間に治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、BRV IV 新規投与被験者で 58.8%（30/51 例）及び BRV IV 切替え投与被験者で 50.9%（27/53 例）、BRV 急速 IV 投与被験者で 57.7%（30/52 例）及び BRV 点滴 IV 投与被験者で 51.9%（27/52 例）であり、BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法に関わらず同程度であった。

評価期間に治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法に関わらず低く、同程度であった。BRV IV 新規投与被験者では 1 例（2.0%）が発疹のため治験薬

の投与を中止し（BRV IV 切替え投与被験者は 0 例）、BRV 点滴 IV 投与被験者では 1 例（1.9%）が不安のため治験薬の投与を中止した（BRV 急速 IV 投与被験者は 0 例）。

表 9.4-7 評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別の TEAE 発現例数の概要（SS IV）

	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
Any TEAE	36 (70.6)	35 (66.0)	37 (71.2)	34 (65.4)
Discontinuation due to TEAE	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)
Drug-related TEAE	30 (58.8)	27 (50.9)	30 (57.7)	27 (51.9)
Severe TEAE	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Treatment-emergent SAE	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; iv=intravenous; PBO=placebo; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE during the Evaluation Period for the specified category of TEAE.
Note: Percentages are relative to the number of subjects in the Safety iv Population.
Data source: Table 9.2.2

9.4.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

投与群別の解析

観察期間後に全体で 2%以上の被験者に発現した TEAE（SS）を表 9.4-8 に示した。

観察期間後に最もよくみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」（50.5%）であった。投与群別の発現割合は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群で 61.5%、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群で 42.3%、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群で 48.1%、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群で 50.0%であった（N01258 試験 CSR Table 9.3.1）。

観察期間後に最もよくみられた TEAE は傾眠（29.5%）であり、次いで浮動性めまい（14.3%）であった。投与群別の発現割合の範囲は、傾眠が 25.9%～34.6%、浮動性めまいが 11.1%～15.4%であり、いずれの投与群も同程度であった。その他によくみられた TEAE は頭痛（6.7%）、疲労（5.7%）、回転性めまい及び注入部位疼痛（各 4.8%）であった。

観察期間後の結果と同様に、導入期間に最もよくみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」（16.2%）であった。また、最もよくみられた TEAE は傾眠（9.5%）であり、次いで浮動性めまい（6.7%）であった。投与群別の SOC「神経系障害」の発現割合は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群及び PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群がそれぞれ 11.5%、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群が 18.5%、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群が 23.1%であり、PBO 錠を投与した被験者よりも BRV 錠を投与した被験者で高かった。しかし、傾眠及び浮動性めまいの発現割合は、PBO 錠を投与した被験者と BRV 錠を投与した被験者で同様の傾向は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 9.3.3）。

観察期間後の結果と同様に、評価期間に最もよくみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」（41.9%）であった。また、最もよくみられた TEAE は傾眠（21.9%）であり、次いで浮動性めまい（7.6%）であった（N01258 試験 CSR Table 9.3.4）。

本試験に組み入れられた被験者のうち、14 例が減量期間に移行した。減量期間及び後観察期間に、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に腹痛及び細菌性膣炎（いずれも治験薬最終投与 19 日後）並びに外陰膣そう痒症（治験薬最終投与 21 日後）が認められた（N01258 試験 CSR Table 1.2、Table 9.3.5、Listing 7.2）。

表 9.4-8 観察期間後に全体で 2%以上の被験者に発現した TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO/BRV bolus N=26 n (%)	PBO/BRV infusion N=26 n (%)	BRV/BRV bolus N=27 n (%)	BRV/BRV infusion N=26 n (%)	All subjects N=105 n (%)
At least 1 TEAE	20 (76.9)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	80 (76.2)
心臓障害					
起立性頻脈症候群	2 (7.7)	0	1 (3.7)	0	3 (2.9)
耳および迷路障害					
回転性めまい	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	1 (3.8)	5 (4.8)
胃腸障害					
下痢	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	3 (2.9)
消化不良	1 (3.8)	0	2 (7.4)	0	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.1)	0	6 (5.7)
注入部位疼痛	0	3 (11.5)	2 (7.4)	0	5 (4.8)
注射部位血管外漏出	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	3 (2.9)
神経系障害					
傾眠	8 (30.8)	7 (26.9)	7 (25.9)	9 (34.6)	31 (29.5)
浮動性めまい	4 (15.4)	4 (15.4)	3 (11.1)	4 (15.4)	15 (14.3)
頭痛	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.4)	2 (7.7)	7 (6.7)
味覚異常	2 (7.7)	0	2 (7.4)	0	4 (3.8)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0	4 (3.8)
血管障害					
高血圧	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	0	3 (2.9)
起立性低血圧	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	0	3 (2.9)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE for the combined Treatment and Down-Titration/Post-Treatment Periods. Percentages are relative to the number of subjects in the Safety Population.
Data source: Table 9.3.1

投与方法別の解析

評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のいずれかで 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS IV）を表 9.4-9 に示した。

評価期間に最もよくみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」であり、BRV IV 新規投与被験者で 43.1%及び BRV IV 切替え投与被験者で 41.5%であった。また、BRV 急速 IV 投与被験者で 48.1%及び BRV 点滴 IV 投与被験者で 36.5%であった（N01258 試験 CSR Table 9.3.2）。

評価期間に最もよくみられた TEAE は傾眠であり、次いで浮動性めまい及び頭痛であった。傾眠の発現割合は、BRV 投与方法間（BRV IV 新規投与被験者で 21.6%、BRV IV 切替え投与被験者で 22.6%）及び BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 19.2%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 25.0%）で同程度であった。浮動性めまいの発現割合は、BRV IV 切替え投与被験者（3.8%）よりも BRV IV 新規投与被験者（11.8%）で高く、BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 9.6%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 5.8%）では同程度であった。頭痛の発現割合は、BRV 投与方法間（BRV IV 新規投与被験者で 5.9%、BRV IV 切替え投与被験者で 7.5%）及び BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 7.7%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 5.8%）で同程度であった。

表 9.4-9 評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のいずれかで 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS IV）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
At least 1 TEAE	36 (70.6)	35 (66.0)	37 (71.2)	34 (65.4)
心臓障害				
起立性頻脈症候群	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (3.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)
注入部位疼痛	3 (5.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	3 (5.8)
神経系障害				
傾眠	11 (21.6)	12 (22.6)	10 (19.2)	13 (25.0)
浮動性めまい	6 (11.8)	2 (3.8)	5 (9.6)	3 (5.8)
頭痛	3 (5.9)	4 (7.5)	4 (7.7)	3 (5.8)
味覚異常	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	3 (5.9)	0	2 (3.8)	1 (1.9)

BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting a TEAE during the Evaluation Period. Percentages are relative to the number of subjects in the Safety iv Population.
Data source: Table 9.3.2

9.4.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

投与群別の解析

観察期間後に全体で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 9.4-10 に示した。

観察期間後の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 63.8%であり、投与群別の発現割合の範囲は 57.7%～69.2%といずれの投与群でも同程度であった。

観察期間後に最もよくみられた SOC 別の治験薬と関連ありと判断された TEAE は「神経系障害」（47.6%）であった。投与群別の発現割合は、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群で 57.7%、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群で 38.5%、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群で 48.1%、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群で 46.2%であった（N01258 試験 CSR Table 9.5.3）。

観察期間後に最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は傾眠（28.6%）であり、次いで浮動性めまい（12.4%）であった。投与群別の発現割合の範囲は、傾眠が 25.9%～34.6%、浮動性めまいが 11.1%～15.4%であり、いずれの投与群も同程度であった。

表 9.4-10 観察期間後に全体で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	PBO/BRV bolus N=26 n (%)	PBO/BRV infusion N=26 n (%)	BRV/BRV bolus N=27 n (%)	BRV/BRV infusion N=26 n (%)	All subjects N=105 n (%)
At least 1 drug-related TEAE	16 (61.5)	18 (69.2)	18 (66.7)	15 (57.7)	67 (63.8)
耳および迷路障害					
回転性めまい	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	4 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.1)	0	6 (5.7)
注入部位疼痛	0	1 (3.8)	2 (7.4)	0	3 (2.9)
神経系障害					
傾眠	7 (26.9)	7 (26.9)	7 (25.9)	9 (34.6)	30 (28.6)
浮動性めまい	4 (15.4)	3 (11.5)	3 (11.1)	3 (11.5)	13 (12.4)
味覚異常	2 (7.7)	0	2 (7.4)	0	4 (3.8)
頭痛	2 (7.7)	0	0	1 (3.8)	3 (2.9)
血管障害					
起立性低血圧	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	0	3 (2.9)

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting a drug-related TEAE for the combined Treatment and Down-Titration/Post-Treatment Periods. Percentages are relative to the number of subjects in the Safety Population.

Note: A TEAE was considered to be related to study drug if either the relationship to study drug was specified as related by the Investigator or the relationship to study drug was not specified.

Data source: Table 9.5.3

投与方法別の解析

評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のいずれかで 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS IV）を表 9.4-11 に示した。

評価期間の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合及び事象は、BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法で同様であった。

評価期間に最もよくみられた SOC 別の治験薬と関連ありと判断された TEAE は「神経系障害」であり、BRV IV 新規投与被験者で 41.2%及び BRV IV 切替え投与被験者で 37.7%であった。また、BRV 急速 IV 投与被験者で 44.2%及び BRV 点滴 IV 投与被験者で 34.6%であった（N01258 試験 CSR Table 9.5.4）。

傾眠及び浮動性めまいは、ほとんどが治験薬と関連ありと判断された（N01258 試験 CSR Listing 7.2）。傾眠の発現割合は、BRV 投与方法間（BRV IV 新規投与被験者で 21.6%、BRV IV 切替え投与被験者で 22.6%）及び BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 19.2%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 25.0%）で同程度であった。浮動性めまいの発現割合は、BRV IV 切替え投与被験者（3.8%）よりも BRV IV 新規投与被験者（11.8%）で高く、BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 9.6%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 5.8%）では同程度であった。

表 9.4-11 評価期間の BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別のいずれかで 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS IV）

MedDRA (Version 15.0) Primary SOC Preferred term	Initiation PBO/BRV N=51 n (%)	Conversion BRV/BRV N=53 n (%)	BRV bolus N=52 n (%)	BRV infusion N=52 n (%)
At least 1 drug-related TEAE	30 (58.8)	27 (50.9)	30 (57.7)	27 (51.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (3.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	1 (1.9)
神経系障害				
浮動性めまい	6 (11.8)	2 (3.8)	5 (9.6)	3 (5.8)
味覚異常	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0
傾眠	11 (21.6)	12 (22.6)	10 (19.2)	13 (25.0)

BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting a drug-related TEAE during the Evaluation Period. Percentages are relative to the number of subjects in the Safety iv Population.

Note: A TEAE was considered to be related to study drug if either the relationship to study drug was specified as related by the Investigator or the relationship to study drug was not specified.

Data source: Table 9.5.4

9.4.4.2.4 重症度別の有害事象

投与群別の解析

観察期間後に認められた TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、発現割合は軽度が 63.8%、中等度が 11.4%であった。中等度の TEAE の発現割合は、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群（26.9%）が他の 3 つの投与群（範囲：3.7%～7.7%）よりも高かった（N01258 試験 CSR Table 9.5.1）。

BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例（1.0%）に高度の TEAE（回転性めまい及び悪心）が認められた。回転性めまい及び悪心は治験薬初回投与 12 日後に発現し、持続期間は 1 日であった。いずれも治験薬と関連ありと判断された。TEAE のため治験薬の投与は変更されなかった（N01258 試験 CSR Table 9.5.1、Listing 7.2）。

投与方法別の解析

評価期間に認められた TEAE の重症度は、多くが軽度であった。BRV 投与方法別及び BRV IV 投与方法別の軽度の TEAE の発現割合は、BRV IV 新規投与被験者で 66.7%、BRV IV 切替え投与被験者で 56.6%、BRV 急速 IV 投与被験者で 67.3%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 55.8%であった。中等度の TEAE の発現割合は、BRV IV 新規投与被験者（3.9%）よりも BRV IV 切替え投与被験者（7.5%）で高く、BRV 急速 IV 投与被験者（1.9%）よりも BRV 点滴 IV 投与被験者（9.6%）で高かった（N01258 試験 CSR Table 9.5.2）。BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に高度の TEAE が認められた（N01258 試験 CSR Table 9.5.1）。

9.4.4.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01258 試験 CSR Listing 7.3）。

9.4.4.2.6 重篤な有害事象

治験薬投与後の SAE は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 9.6.1、Table 9.6.2）。

治験薬投与開始前に 1 例に 3 件の SAE（意識消失、身体的暴行、及び眼の貫通性外傷）が発現した（N01258 試験 CSR Listing 7.3）。

9.4.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与群別の解析

観察期間後に治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（1.9%）に認められた（N01258 試験 CSR Table 9.7.1）。

PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に軽度の傾眠及び中等度の発疹が認められた。いずれの事象も導入期間の治験薬初回投与 7 日後（PBO 錠投与中）に発現し、持続期間は 11 日であった。これらの事象の発現時に併用していた AED は、ラコサミド及び eslicarbazepine acetate であった。いずれも治験薬と関連ありと判断され、発疹のため試験を中止した。本被験者は BRV 急速 IV 投与を受ける前に治験薬の投与を中止したため、SS IV には含まれなかった（N01258 試験 CSR Listing 1.3、Listing 4.4.2、Listing 7.4）。

PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例に中等度の不安が認められた。本事象は評価期間の治験薬初回投与 11 日後（BRV 点滴 IV 投与中）に発現し、持続期間は 44 日であった。治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止した（N01258 試験 CSR Listing 7.4）。

投与方法別の解析

評価期間に治験薬の投与中止に至った TEAE は、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例のみに認められた。本被験者は、SS IV の解析で、BRV IV 新規投与被験者、BRV 点滴 IV 投与被験者に含まれた（N01258 試験 CSR Table 9.7.2）。

9.4.4.2.8 注射関連の有害事象（注射部位及び全身反応）

投与群別の解析

観察期間後の注射関連の TEAE の発現割合は 10.5%と低かった。最もよくみられた注射関連の TEAE は注入部位疼痛（3.8%）であり、次いで注射部位紅斑、注射部位血管外漏出及び注射部位疼痛（各 1.9%）であった。この他に 2 例以上に発現した注射関連の TEAE は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 9.8.1）。

投与方法別の解析

評価期間の注射関連の TEAE の発現割合は、BRV 投与方法間（BRV IV 新規投与被験者で 7.8%、BRV IV 切替え投与被験者で 13.2%）及び BRV IV 投与方法間（BRV 急速 IV 投与被験者で 9.6%、BRV 点滴 IV 投与被験者で 11.5%）で同程度であった（N01258 試験 CSR Table 9.8.2）。

9.4.4.2.9 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき AE は注射関連の TEAE を含む医学的レビューに基づき特定した。特に注目すべき AE は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 9.9.1）。BRV 静注用製剤（急速 IV 投与又は点滴 IV 投与）に関する注目すべき AE として「心臓障害」、「神経系障害」、「精神障害」及び「皮膚および皮下組織障害」について検討した。

9.4.4.2.9.1 心臓障害

観察期間後に心臓障害の TEAE が 7 例（6.7%）に認められた。いずれの事象も評価期間に発現した。評価期間に認められた心臓障害の TEAE の発現割合は、BRV 点滴 IV 投与被験者（3.8%）よりも BRV 急速 IV 投与被験者（9.6%）で高かった。重症度はすべて軽度であり、ほとんどが一過性で治験薬の投与を変更しなかった。7 例のうち、4 例（起立性頻脈症候群 2 例、頻脈 1 例、心室性期外収縮 1 例）が治験薬と関連ありと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2、Table 9.3.4、Table 9.5.2、Table 9.5.4、Listing 7.2）。

ベースライン後に認められた ECG 異常は、一過性で臨床的に重要ではないと判断された（N01258 試験 CSR Table 14.2.2）。

9.4.4.2.9.2 神経系障害

評価期間に認められた神経系障害の TEAE の発現割合は、いずれの事象も BRV 急速 IV 投与被験者と BRV 点滴 IV 投与被験者で同程度であった。重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と関連ありと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.2、Table 9.5.2、Table 9.5.4）。

9.4.4.2.9.3 精神障害

観察期間後に精神障害の TEAE が 7 例（6.7%）に認められた。2 例は導入期間に、5 例は評価期間に発現した。評価期間に認められた精神障害の TEAE の発現割合は、BRV 点滴 IV 投与被験者（7.7%）よりも BRV 急速 IV 投与被験者（1.9%）で低かった。重症度は軽度又は中等度であり、1 例を除き治験薬と関連ありと判断された。ほとんどが一過性で治験薬の投与を変更しなかった（N01258 試験 CSR Table 9.3.1～Table 9.3.4、Table 9.5.2、Table 9.5.4、Listing 7.2）。

9.4.4.2.9.4 皮膚および皮下組織障害

観察期間後に皮膚および皮下組織障害の TEAE が 8 例（7.6%）に認められた。3 例は導入期間に、5 例は評価期間に発現した。評価期間に認められた皮膚および皮下組織障害の TEAE の発現割合は、BRV 点滴 IV 投与被験者（1.9%）よりも BRV 急速 IV 投与被験者（7.7%）で高かった。重症度はすべて軽度であった。転帰は回復、軽快又は未回復であり、いずれの事象も治験薬の投与を変更しなかった。1 例を除き治験薬と関連なしと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.1～Table 9.3.4、Table 9.5.2、Table 9.5.4、Listing 7.2）。

9.4.4.2.10 その他の安全性評価項目

9.4.4.2.10.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査項目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点までの平均変化量に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 10.1）。

すべての血液学的検査項目で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が治療期間の最終評価時点に基準範囲外（高値又は低値）に変動した被験者数は、いずれの投与群でもおおむね少なく、ベースラインに基準範囲外であった検査値がベースライン後に基準範囲内に変動した被験者数と同程度であった。臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 10.2）。

治療期間に認められた臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合は、ヘマトクリット低値［全体で 15.2%（16 例）］を除き、全体的に低く（いずれの検査項目も 3.0%未満）、投与群間で同程度であった。臨床的に重要と考えられるヘマトクリット低値の発現割合は投与群間で同程度であった（N01258 試験 CSR Table 10.3.1）。

血液学的検査値の異常値に関連する TEAE として、BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群の 1 例に貧血が認められた。重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.1、Listing 7.2）。

治療期間終了後に、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値（ヘマトクリット低値）が認められた（N01258 試験 CSR Table 10.3.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査項目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点までの平均変化量に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 11.1）。

すべての血液生化学検査項目で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が治療期間の最終評価時点に基準範囲外（高値又は低値）に変動した被験者数は、いずれの投与群でもおおむね少なく、ベースラインに基準範囲外であった検査値がベースライン後に基準範囲内に変動した被験者数と同程度であった。臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 11.2）。

治療期間に認められた臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値の発現割合は、全体的に低く（いずれの検査項目も 1.0%以下）、投与群間で同程度であった。臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値は、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群でクレアチニン高値及び血糖低値が各 1 例に認められた（N01258 試験 CSR Table 11.3.1）。

血液生化学検査値の異常値に関連する TEAE として、BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に血中クレアチニン増加が認められた。重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。本事象は発現から 5 日後に消失した（N01258 試験 CSR Table 9.3.1、Listing 7.2）。

治療期間終了後に、臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値が認められた被験者はいなかった（N01258 試験 CSR Table 11.3.2）。

9.4.4.2.10.2 バイタルサイン

バイタルサイン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点までの平均変化量に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 12.1）。

治療期間に認められた臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値の発現割合は、全体的に低く（いずれの検査項目も 5.0%未満）、投与群間で同程度であった。試験期間を通じて、臨床的に重要と考えられる体重の異常値が認められた被験者はいなかった（N01258 試験 CSR Table 12.2.2）。

少数の被験者（発現割合 10%未満）に起立性低血圧（20mmHg 以上の収縮期血圧低下、10mmHg 以上の拡張期血圧低下、又は両方）が認められた。最も多くみられた起立性低血圧は、起立後 3 分で発現した 10mmHg 以上の拡張期血圧低下であり、10 例（9.5%）に認められた。起立性低血圧の発現割合に、投与群間で一貫した傾向は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 13.2.1）。

バイタルサインの異常値に関連する TEAE として、評価期間に PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群、PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群及び BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の各 1 例に起立性低血圧が発現した。いずれも重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.4、Listing 7.2）。

9.4.4.2.10.3 12 誘導心電図

ECG 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点までの平均変化量に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（N01258 試験 CSR Table 14.1）。

ベースラインに正常であった ECG 所見がベースライン後に異常に変動した被験者の割合は、Visit 3 の朝（評価期間の BRV 静注用製剤初回投与後）及び Visit 7 の朝（評価期間の BRV 静注用製剤最終投与後）の各評価時点でおおむね低く（ほとんどが 5%未満）、ベースラインに異常であった ECG 所見がベースライン後の各評価時点で正常に変動した被験者数より少なかった。これらの変動はおおむね一過性であり、BRV 静注用製剤投与後 12 時間にわたり明らかな傾向は認められなかった。いずれの評価時点でも臨床的に重要と考えられる ECG 所見が認められた被験者はいなかった（N01258 試験 CSR Table 14.3.1）。

ECG の異常に関連する TEAE として、評価期間に PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 2 例及び BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例に起立性頻脈症候群が発現した。いずれも重症度は軽度であり、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群の 1 例は治験薬と関連なしと判断され、残り 2 例は治験薬と関連ありと判断された（N01258 試験 CSR Table 9.3.4、Listing 7.2）。

9.4.4.2.10.4 自殺評価

試験期間を通じて、自殺行為又は自殺企図は認められなかった（N01258 試験 CSR Listing 9.13.4）。

9.4.4.2.10.5 発作の評価

本試験は安全性を評価する試験のため、被験者は観察期間のてんかん発作について条件を満たす必要はなく、観察期間は 7 日間と短かった。このため、投与群別の観察期間の部分発作回数の平

均値の範囲は 5.3～21.2 回（28 日あたりに調整した部分発作回数）、全般発作日数の平均値の範囲は 0.0～26.7 日（28 日あたりに調整した全般発作日数）と、かなりばらつきがみられた（N01258 試験 CSR Table 8.1.1、Table 8.2.1）。

投与群別の解析

評価期間の部分発作回数の観察期間からの変化量（平均値）は全体で−5.1 回であり、観察期間からの減少が認められた。投与群別の変化量（平均値）の範囲は−4.0～−6.2 回で同程度であった（N01258 試験 CSR Table 8.1.2）。

評価期間の全般発作日数の観察期間からの変化量（平均値）は全体で−5.3 日であり、観察期間からの減少が認められた（N01258 試験 CSR Table 8.2.2）。

投与方法別の解析

評価期間の部分発作回数の観察期間からの変化量（平均値）は BRV 投与方法（BRV IV 新規投与被験者で−5.1 回、BRV IV 切替え投与被験者で−5.0 回）及び BRV IV 投与方法（BRV 急速 IV 投与被験者で−6.0 回、BRV 点滴 IV 投与被験者で−4.1 回）に関わらず、いずれも観察期間からの減少が認められた（N01258 試験 CSR Table 8.1.4）。

評価期間の全般発作日数の観察期間からの変化量（平均値）は、BRV IV 新規投与被験者で−12.9 日、BRV IV 切替え投与被験者で−1.1 日、BRV 急速 IV 投与被験者で−13.8 日、BRV 点滴 IV 投与被験者で 1.1 日であった（N01258 試験 CSR Table 8.2.4）。

なお、部分発作回数及び全般発作日数共に被験者間の変動が大きいため、観察期間からの変化量及び変化率について投与群別、又は BRV 投与方法及び BRV IV 投与方法を比較することは困難である。

9.4.5 探索的項目

25 例が 1 回以上医療処置を同時に受けたが、ほとんどが AE に関連していた。最も多く行われた医療処置は、静注用製剤の投与部位の変更であった（N01258 試験 CSR Listing 6.4）。

14 例が治験実施医療機関に追加で受診した。受診した治験実施医療機関や理由は様々で、特に傾向は認められなかった（N01258 試験 CSR Listing 6.5）。

3 例が救急救命室を受診した。このうち 2 例は 2 日間入院した（N01258 試験 CSR Listing 6.6）。

9.4.6 薬物動態

各評価時点の血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）を投与群別に表 9.4-12 に示した。

評価期間開始時（Visit 3）の治験薬投与 15 分後の血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、BRV IV 新規投与被験者よりも、BRV IV 切替え投与被験者で 83%～88%高かった。すなわち、PBO 錠/BRV 急速 IV 投与群に対する BRV 錠/BRV 急速 IV 投与群の幾何平均値の比は 1.83（4.05/2.21）であり、

PBO 錠/BRV 点滴 IV 投与群に対する BRV 錠/BRV 点滴 IV 投与群の幾何平均値の比は 1.88（3.87/2.06）であった。この差は定常状態で予測される蓄積係数と一致していた。

評価期間終了時（Visit 7）の治験薬投与後の血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、BRV IV 投与方法（急速 IV 投与又は点滴 IV 投与）に関わらず、投与群間で同程度であった。

表 9.4-12　血漿中 BRV 濃度（PK-PPS）

Treatment group Visit Time point	n	n>LOQ	Geometric mean (μg/mL)	Geometric CV (%)
PBO/BRV bolus (N=25)				
Visit 3 (Day 8/iv)				
5min predose	24	0	NC	NC
15min postdose	25	24	<2.21	116.05
Visit 7 (Day 12/iv)				
5min predose	25	25	1.00	54.59
15min postdose	25	25	3.42	47.97
PBO/BRV infusion (N=26)				
Visit 3 (Day 8/iv)				
5min predose	26	2	NC	NC
15min postdose	26	25	<2.06	102.26
Visit 7 (Day 12/iv)				
5min predose	25	25	0.82	54.96
15min postdose	25	25	3.30	38.00
EDV	1	1	0.39	NC
BRV/BRV bolus (N=27)				
Visit 3 (Day 8/iv)				
5min predose	26	26	1.20	60.55
15min postdose	27	27	4.05	31.37
Visit 7 (Day 12/iv)				
5min predose	27	27	0.91	49.76
15min postdose	27	27	3.32	25.70
BRV/BRV infusion (N=26)				
Visit 3 (Day 8/iv)				
5min predose	26	26	1.13	70.51
15min postdose	26	26	3.87	119.95
Visit 7 (Day 12/iv)				
5min predose	26	26	0.72	61.23
15min postdose	26	26	2.88	36.88

BLQ=below limit of quantification; BRV=brivaracetam; CV=coefficient of variation; EDV=Early Discontinuation Visit; iv=intravenous; LOQ=limit of quantification; NC=not computed; PBO=placebo; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set

Note: In the computation of descriptive statistics, all BLQ values were replaced by the numerical value of the quantification limit (0.05μg/mL), and the mean was presented as "<.xxx". If the number of BLQ and missing exceeded N/3, no descriptive statistics were calculated.

Data source: Table 7.2

9.4.7　結論

- BRV 投与方法（IV 新規投与又は IV 切替え投与）に関わらず、BRV 静注用製剤の投与（急速 IV 投与又は点滴 IV 投与）で治験薬の投与中止に至った TEAE や高度の TEAE を発現した被験者は少なく、治験薬投与後の SAE や死亡も認められなかったことから、BRV 静注用製剤の投与の安全かつ良好な忍容性が確認された。
- TEAE のプロファイルは、BRV 投与方法（IV 新規投与又は IV 切替え投与）及び BRV IV 投与方法（急速 IV 投与又は点滴 IV 投与）で同様であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 所見について、臨床的に重要又は想定外の変化は認められなかった。

・ 治験実施医療機関に追加で受診が必要になった被験者、救急救命室の受診又は入院が必要となった被験者は、ほとんどいなかった。被験者の約 4 分の 1 が医療処置を同時に受けたが、ほとんどが AE に関連していた。最も多く行われた医療処置は、静注用製剤の投与部位の変更であった。

9.5　EP0085 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験（第 2 回中間報告）］（5.3.5.2.5：評価資料）

9.5.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 9.5-1 に示した。

表 9.5-1　試験方法の概略：EP0085 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： · 部分発作を有する部分てんかん患者にブリーバラセタム（BRV）を投与した時の長期の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： · BRV の有効性の経時的な持続を評価する
試験デザイン	多施設、非盲検、長期継続投与
試験方法	本試験は、本邦及び中国で継続中の多施設、非盲検、非対照、用量調整可能な長期継続投与試験である。部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の被験者を対象とし、法律上の成人ではない被験者は、法的に許容され、かつ倫理的に受容される場合のみ参加した。 本試験には、EP0083 試験から移行した日本人及び中国人被験者（本試験の登録前に EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者）、N01379 試験から移行した日本人被験者、並びに選択基準及び除外基準を満たして本試験に直接登録された日本人被験者が含まれた。 直接登録された日本人被験者及び EP0083 試験から移行した日本人及び中国人被験者は、Visit 1（組入れ時）に BRV の投与を 100mg/日（50mg を 1 日 2 回）で開始し、忍容性に問題なければ同用量を最低 2 週間継続した。N01379 試験から移行した日本人被験者は、Visit 1 に BRV の投与を最高用量 200mg/日で開始し、次回の来院を Visit 4 とした（Visit 2 及び 3 は実施されなかった）。 個々の被験者の発作コントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を 50～200mg/日の範囲で調整可能としたが、減量幅は 50mg/日を超えないこととした。BRV を朝夕に均等投与し、減量期間の最終週は 25mg を朝のみ投与した。 本中間報告書には、試験を継続中のすべての被験者が BRV の投与を 48 週間以上受けた（Visit 7 に達した）後の臨床データカットオフ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づく情報を記載した。
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：約 217 例（日本人被験者の計画例数を約 127 例とした。EP0083 試験を完了する日本人被験者数を無作為化例のうち少なくとも 90%の約 90 例、及び N01379 試験から移行する日本人被験者数を 7 例と推定し、本試験に直接登録する日本人被験者数を 30 例として計画例数を設定した。同様に、EP0083 試験を完了する中国人被験者数を無作為化例のうち少なくとも 90%の約 90 例と推定した） · スクリーニング例数：211 例（直接登録被験者 38 例を含む） · 安全性解析対象集団（SS）：207 例 · 最大の解析対象集団（FAS）：207 例 データカットオフ日時点で 157 例（75.8%）が試験を継続中であった。

項目	内容
主な選択基準／除外基準	先行試験から移行した日本人被験者 主な選択基準： 1) EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者、又は N01379 試験を本邦で継続中の被験者 2) BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断した被験者 直接登録された日本人被験者 主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟による分類（1989 年）に従い、明らかに部分てんかん／てんかん症候群を有する患者 3) 過去 10 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する脳波（EEG）が認められた患者 4) BRV の投与前 8 週間に 1～7 回の部分発作が認められた患者 5) 併用可能な抗てんかん薬（AED）1 剤以上の併用で発作コントロールが得られていない患者 主な除外基準： 1) 熱性けいれんのみを経験した患者 2) スクリーニング来院前の 30 日以内にてんかん重積状態の既往がある、又はスクリーニング中にてんかん重積状態を呈した患者 先行試験から移行した中国人被験者 主な選択基準： 1) EP0083 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者 2) BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断した被験者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 25mg 経口フィルムコート錠、50mg 経口フィルムコート錠 バッチ番号 [redacted] 投与量及び投与方法： 直接登録された日本人被験者及び EP0083 試験から移行した被験者は、組入れ時に BRV 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］で BRV の投与を開始し、忍容性に問題なければ同用量を最低 2 週間継続した。 N01379 試験から移行した日本人被験者は、本試験への組入れ時の BRV の最高用量を 200mg/日とした。 個々の被験者の発作コントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を 50～200mg/日の範囲で調整可能としたが、減量幅は 50mg/日を超えないこととした。 BRV を朝夕に均等投与し、減量期間の最終週は朝のみ投与した。 すべての被験者が、登録来院日の夕方に初回の BRV を投与した。被験者は、治験責任医師からの指示に従い錠剤を服用した。 減量期間中、BRV の用量を 1 週間ごとに最大 50mg/日ずつ減量した。2 週間の後観察期間を実施する前の減量期間の最終週は、BRV 25mg/日（朝のみ投与）を 1 週間投与した。被験者は 2 週間の後観察期間の後、試験終了来院を実施した。
試験期間	・ スクリーニング期間（直接登録された日本人被験者のみ）：登録来院前最長 3 週間（Visit 0） ・ 評価期間：Visit 1～試験終了来院又は中止来院まで（EP0083 試験から移行した被験者及び N01379 試験から移行した被験者は直接評価期間に組み入れられた） ・ 減量期間：最長 4 週間 　・ BRV の投与を中止する場合は、中止来院後に減量期間を実施した 　・ 減量期間中、BRV の用量を 1 週間ごとに最大 50mg/日ずつ減量した。2 週間の後観察期間を実施する前の減量期間の最終週は、BRV 25mg/日（朝のみ投与）を 1 週間投与した ・ 後観察期間：2 週間（減量期間を完了後、又はやむを得ない事情で減量期間を完了していない被験者は最終来院前に 2 週間の後観察期間を実施した）

項目		内容
試験期間（続き）		本試験は、BRV の製造販売承認日まで、又は治験依頼者が試験の中止を決定するまでのいずれか早い日まで継続する。本試験に参加した国で製造販売承認申請が行われない場合又は承認が得られなかった場合、被験者は試験に参加後 2 年間は試験を継続することが可能である。 本邦では、BRV が部分発作の適応で承認された日から約 6 ヵ月後まで、製造販売後臨床試験として本試験を継続する。
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） その他の評価項目 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 体重 · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · 神経学的検査
	有効性	本邦及び中国で先行試験から移行した被験者の有効性評価項目： · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のコア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間からの減少率 · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のレスポンダーレート［部分発作回数がコア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間から 50%以上減少した被験者の割合］ 直接登録された日本人被験者の有効性評価項目： · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の BRV 投与前 8 週間からの減少率 · 評価期間の 28 日あたりの部分発作回数のレスポンダーレート（部分発作回数が BRV 投与前 8 週間から 50%以上減少した被験者の割合） 全被験者の有効性評価項目： · 評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（部分発作が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失） · 評価期間のすべての発作の発作消失被験者の割合［すべての発作型（部分発作、全般発作、分類不能のてんかん発作）が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上継続して消失］ · 評価期間の発作消失被験者の割合（部分発作、すべての発作型）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 登録解析対象集団（ES）／スクリーニング解析対象集団：EP0083 試験若しくは N01379 試験から移行し、又は本邦で本試験に直接登録された被験者で、本試験の同意説明文書に署名したすべての被験者 SS：ES のうち、本試験で BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：ES のうち、BRV を 1 回以上投与され、評価期間に患者日誌の発作データを 1 つ以上有するすべての被験者 解析のため、被験者が最初に組み入れられた試験を「コア試験」とした。先行試験から移行した被験者のコア試験は N01358 試験（N01379 試験から移行した被験者）、又は EP0083 試験（EP0083 試験から移行した被験者）であった。直接登録被験者のコア試験は本試験であった。試験結果の概要を要約統計量で示した。カテゴリカル変数については、各カテゴリの該当例数及び割合を示した。解析の目的に適した被験者数を分母として割合を算出した。連続変数については、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む要約統計量を算出した。すべて要約統計量で示し、仮説検定は計画されなかった。被験者データの一覧を作成し、統計解析用の元データ及び主要な導出変数を示した。 本中間報告には、臨床データカットオフ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以前に得られたデータのみを含めた。データカットオフ日以前に発現した有害事象（AE）及び投与開始した併用薬のみを本中間解析に含め、データカットオフ日より後に発現した AE 及び投与開始した併用薬の記録については除外した。データカットオフ日以前に試験を中止又は完了した被験者に関するすべての試験データを本中間解析に含めた。データカットオフ日に試験を継続中であった被験者に関しては、データカットオフ日以前の直近の来院日に基づくデータ（例えば、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、BRV の曝露状況、発作データ）を本中間解析に含めた。

項目	内容
統計解析方法（続き）	特記しない限り、BRV の初回投与とは、本試験での BRV の初回投与を指し、先行試験での BRV の初回投与ではない。特記しない限り、BRV の既知の最終投与とは、すべての試験期間を通しての BRV の最終投与を指し、すなわち評価期間及び減量期間を通しての BRV の最終投与である。 他に特定しない限り、安全性及び有効性のすべての評価項目について、ベースラインをコア試験のベースラインとした。 先行試験から移行した被験者では、特定のデータに関して特記しない限り、安全性及び有効性のすべての評価項目について、コア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）での治験薬の初回投与直前に得られた欠測ではない値をベースライン値とした。観察期間の発作回数は、コア試験（EP0083 試験又は N01358 試験）の観察期間の値とした。 直接登録被験者では、特記しない限り、本試験での BRV の初回投与直前に得られた欠測ではない値をベースライン値とした。発作回数については、BRV の初回投与前 8 週間に得られた発作回数を観察期間の値とした。直接登録被験者の観察期間の発作回数は、被験者自身による記録（患者日誌等）及び本試験のスクリーニング来院から登録来院までの患者日誌データとした。 本試験は非対照試験であり、全被験者が被験者ごとに最適に用量調整された BRV の投与を受けた。被験者は、試験デザインに従って治験薬を投与された。 N01379 試験から移行した被験者（N01379 試験グループ）、EP0083 試験から移行した被験者［EP0083 試験グループ（全被験者）］、及び直接登録被験者（直接登録グループ）に分けて解析した。EP0083 試験から移行した被験者については、EP0083 試験で無作為化された投与群別（EP0083 試験プラセボ群グループ、EP0083 試験 BRV 群全体グループ）に解析した。 本試験では、欠測データの取り扱いに特定の方法を適用しなかった。安全性及び有効性の変数は利用可能なデータで解析した。発作回数の算出では、欠測データのある日を除いた。 SS を対象に、すべての被験者特性を要約した。特記しない限り、コア試験で収集されたデータに基づき、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を要約した。 安全性： SS を対象にすべての安全性を解析した。 TEAE、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン、体重、12 誘導 ECG、身体所見及び神経学的検査で安全性を評価した。AE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し、試験前の AE 又は TEAE のいずれかに分類した。試験前の AE を、本試験での BRV 初回投与日より前に発現した AE と定義した。TEAE を、本試験での BRV 初回投与日以降に発現した AE と定義した。発現日が一部不明の AE については、発現した年と月のみが特定され、BRV 初回投与日と同じ年と月であった場合、又は発現した年のみが特定され、BRV 初回投与日と同じ年であった場合は TEAE として分類した。試験前の AE については要約せず、被験者データの一覧を示した。特記しない限り、評価期間、減量期間及び後観察期間を通した全体の TEAE を要約した。TEAE について、すべての TEAE、高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬と関連ありと判断された SAE を要約した。 有効性： FAS を対象に、すべての有効性の結果を要約統計量のみで示した。評価期間のすべての有効性について、BRV 初回投与以降の評価期間の発作記録に基づき解析した。
治験責任医師	59 名
治験実施医療機関	59 医療機関（日本、中国）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 8 月～継続中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

9.5.2 被験者の構成

9.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（SS）を表 9.5-2 に示した。

直接登録被験者 38 例を含む 211 例がスクリーニングされ、207 例が試験に組み入れられた。4 例がスクリーニング脱落し、いずれも直接登録被験者であった。スクリーニング脱落の主な理由は不適格であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 1.1.1.1、Table 1.1.3.1）。データカットオフ日時点で、157 例（75.8%）が試験を継続中であった。試験を中止した被験者は 50 例（24.2%）であり、主な中止理由は効果不十分［18 例（8.7%）］、同意撤回［12 例（5.8%）］、及びその他の理由［12 例（5.8%）］であった。

日本人被験者は、直接登録被験者 38 例を含む 136 例がスクリーニングされ、132 例が試験に組み入れられた。4 例がスクリーニング脱落し、いずれも直接登録被験者であった。スクリーニング脱落の主な理由は不適格であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 1.1.1.2、Table 1.1.3.2）。データカットオフ日時点で、96 例（72.7%）が試験を継続中であった。試験を中止した被験者は 36 例（27.3%）であり、主な中止理由は効果不十分［11 例（8.3%）］、同意撤回［10 例（7.6%）］、及びその他の理由［8 例（6.1%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 1.1.4.2）。

表 9.5-2 被験者の内訳（SS）

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Ongoing participants	44 (81.5)	83 (74.1)	127 (76.5)	4 (57.1)	26 (76.5)	157 (75.8)
Completed study [a]	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	10 (18.5)	29 (25.9)	39 (23.5)	3 (42.9)	8 (23.5)	50 (24.2)
Adverse event	0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	3 (8.8)	7 (3.4)
Lack of efficacy	4 (7.4)	12 (10.7)	16 (9.6)	1 (14.3)	1 (2.9)	18 (8.7)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	0	3 (8.8)	12 (5.8)
Other	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	1 (2.9)	12 (5.8)
Started Evaluation Period [b]	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Reached 6 months of Evaluation Period	52 (96.3)	101 (90.2)	153 (92.2)	7 (100)	29 (85.3)	189 (91.3)
Reached 12 Months of Evaluation Period	40 (74.1)	72 (64.3)	112 (67.5)	6 (85.7)	19 (55.9)	137 (66.2)
Reached 18 Months of Evaluation Period	27 (50.0)	48 (42.9)	75 (45.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	85 (41.1)
Reached 24 Months of Evaluation Period	20 (37.0)	38 (33.9)	58 (34.9)	5 (71.4)	0	63 (30.4)
Reached 30 Months of Evaluation Period	19 (35.2)	32 (28.6)	51 (30.7)	5 (71.4)	0	56 (27.1)
Reached 36 Months of Evaluation Period	16 (29.6)	24 (21.4)	40 (24.1)	4 (57.1)	0	44 (21.3)
Reached 42 Months of Evaluation Period	11 (20.4)	14 (12.5)	25 (15.1)	4 (57.1)	0	29 (14.0)
Reached 48 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	11 (9.8)	17 (10.2)	4 (57.1)	0	21 (10.1)
Reached 54 Months of Evaluation Period	6 (11.1)	8 (7.1)	14 (8.4)	4 (57.1)	0	18 (8.7)
Reached 60 Months of Evaluation Period	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	4 (57.1)	0	10 (4.8)
Reached 66 Months of Evaluation Period	0	0	0	4 (57.1)	0	4 (1.9)

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Started Down-Titration Period [c]	9 (16.7)	22 (19.6)	31 (18.7)	3 (42.9)	7 (20.6)	41 (19.8)
Started 2-week Study Drug-Free Period [d]	8 (14.8)	25 (22.3)	33 (19.9)	3 (42.9)	8 (23.5)	44 (21.3)

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

解析対象集団の内訳（スクリーニング解析対象集団）を表 9.5-3 に示した。

SS 及び FAS にそれぞれ 207 例（98.1%）が含まれた。

日本人被験者は、SS 及び FAS にそれぞれ 132 例（97.1%）が含まれた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 1.1.3.2）。

表 9.5-3 解析対象集団の内訳（スクリーニング解析対象集団）

	EP0083 Placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=38 n (%)	All particip. N=211 n (%)
SS	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (89.5)	207 (98.1)
FAS	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (89.5)	207 (98.1)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; SS=Safety Set
Data source: Table 1.1.3.1

9.5.3 被験者背景

9.5.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 9.5-4 に示した。

本試験組入れ時の全体の平均年齢は 36.7 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの被験者（198 例、95.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。全体の性別の割合（男性 48.3%、女性 51.7%）は同程度であり、グループ間でおおむね同様であった。全体の体重の平均値は 61.30kg、身長の平均値は 163.23cm、BMI の平均値は 22.926kg/m^2 であり、グループ間でおおむね同程度であった。

本試験組入れ時の日本人被験者の平均年齢は 37.9 歳（範囲：16～91 歳）であり、ほとんどの日本人被験者（125 例、94.7%）が 17 歳以上 65 歳未満であった。日本人被験者は、男性（58 例、43.9%）が女性（74 例、56.1%）よりも少なかった。日本人被験者の体重の平均値は 60.96kg、身長の平均値は 162.78cm、BMI の平均値は 22.940kg/m^2 であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 3.1.2）。

表 9.5-4 人口統計学的特性（SS）

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Age (years)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	34.5 (11.6)	35.8 (13.5)	35.4 (12.9)	40.7 (10.9)	42.2 (18.6)	36.7 (14.1)
	Median	34.5	33.0	33.0	42.0	41.5	34.0
	Min, max	17, 60	16, 78	16, 78	24, 57	17, 91	16, 91
Age category (years)							
<17	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
17 to <65		54 (100)	107 (95.5)	161 (97.0)	7 (100)	30 (88.2)	198 (95.7)
≥65		0	4 (3.6)	4 (2.4)	0	4 (11.8)	8 (3.9)
Gender							
Male	n (%)	22 (40.7)	59 (52.7)	81 (48.8)	4 (57.1)	15 (44.1)	100 (48.3)
Female		32 (59.3)	53 (47.3)	85 (51.2)	3 (42.9)	19 (55.9)	107 (51.7)
Racial Group							
Asian	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Ethnicity subgroup							
Japan	n (%)	32 (59.3)	58 (51.8)	90 (54.2)	7 (100)	34 (100)	131 (63.3)
China		22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	0	0	75 (36.2)
Other		0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Weight (kg)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	60.55 (14.30)	61.41 (13.14)	61.13 (13.49)	69.71 (24.15)	60.41 (11.19)	61.30 (13.61)
	Median	56.50	58.95	58.00	59.00	60.00	58.50
	Min, max	40.1, 108.5	40.0, 100.0	40.0, 108.5	53.0, 121.0	41.5, 91.3	40.0, 121.0
Height (cm)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	162.20 (7.23)	164.14 (7.60)	163.51 (7.52)	167.89 (4.30)	160.88 (8.92)	163.23 (7.76)
	Median	162.10	163.00	162.95	165.90	160.90	162.90
	Min, max	145.0, 181.8	150.0, 185.0	145.0, 185.0	162.5, 173.5	141.7, 174.0	141.7, 185.0
BMI (kg/m^2)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	22.885 (4.457)	22.696 (4.094)	22.757 (4.203)	24.486 (7.293)	23.427 (4.526)	22.926 (4.373)
	Median	21.804	21.378	21.657	21.541	22.572	21.719
	Min, max	15.84, 37.99	15.63, 35.57	15.63, 37.99	19.62, 40.20	16.90, 35.21	15.63, 40.20
BMI category (kg/m^2)							
<18.5	n (%)	4 (7.4)	15 (13.4)	19 (11.4)	0	3 (8.8)	22 (10.6)
18.5 to <25		38 (70.4)	67 (59.8)	105 (63.3)	5 (71.4)	22 (64.7)	132 (63.8)
25 to <30		7 (13.0)	24 (21.4)	31 (18.7)	1 (14.3)	5 (14.7)	37 (17.9)
30 to <40		5 (9.3)	6 (5.4)	11 (6.6)	0	4 (11.8)	15 (7.2)
≥40		0	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.5)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Data source: Table 3.1.1

9.5.3.2 疾患特性

てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（SS）を表 9.5-5 に示した。

全体で、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.16 年（0.2～64.6 年）で、発症年齢の平均値（範囲）は 19.50 歳（0.0～89.0 歳）であり、いずれもすべてのグループで同程度であった。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者は認められなかった。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められた。全体で 84.1%が複雑部分発作、53.1%が二次性全般化発作、50.2%が単純部分発作を有していた。単純部分発作を有していた被験者のうち約半数（104 例中 54 例）が運動徴候を呈していた。6 例（2.9%）に全般発作が認められ、内訳は強直発作［3 例（1.4%）］又は強直間代発作［4 例（1.9%）］であり、2 例（1.0%）に分類不能のてんかん発作が認められた。各発作型を有する被験者の割合にはグループ間でばらつき

が認められたが、一部のグループでは被験者数が少ないため、グループ間の差の解釈には注意が必要である。

日本人被験者で、てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値（範囲）は 17.12 年（0.2～64.6 年）であり、発症年齢の平均値（範囲）は 20.75 歳（0.0～89.0 歳）であった。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 3.3.3.2）。本試験の選択基準に従い、すべての日本人被験者が部分発作を有していた。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められ、86.4%が複雑部分発作、56.8%が単純部分発作、51.5%が二次性全般化発作を有していた。単純部分発作を有していた被験者のうち約半数（75 例中 39 例）が運動徴候を呈していた。4 例（3.0%）に全般発作が認められ、内訳は強直発作［3 例（2.3%）］又は強直間代発作［2 例（1.5%）］であり、2 例（1.5%）に分類不能のてんかん発作が認められた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 3.3.1.2）。

表 9.5-5　てんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類（SS）

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
History of status epilepticus	n (%)	0	0	0	0	0	0
Epilepsy duration (years) [a]	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	16.46 (12.29)	17.76 (13.61)	17.34 (13.17)	16.09 (13.15)	16.52 (13.14)	17.16 (13.10)
	Median	13.57	15.71	15.59	13.50	11.31	14.73
	Min, max	0.2, 50.6	0.2, 64.6	0.2, 64.6	2.8, 37.6	0.4, 46.2	0.2, 64.6
Age at time of first diagnosis (years)	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	18.08 (12.96)	18.04 (13.99)	18.06 (13.62)	21.32 (17.43)	26.13 (20.32)	19.50 (15.26)
	Median	16.46	14.41	15.33	19.78	19.21	15.92
	Min, max	0.1, 60.1	0.0, 59.8	0.0, 60.1	1.6, 51.1	3.5, 89.0	0.0, 89.0
Percent of life with epilepsy [b]	n	54	111	165	7	34	206
	Mean (SD)	48.23 (29.96)	50.41 (31.20)	49.70 (30.73)	46.21 (34.62)	40.99 (26.95)	48.14 (30.30)
	Median	46.27	52.03	49.94	57.43	42.12	49.43
	min, max	0.5, 99.8	0.4, 100	0.4, 100	5.1, 96.0	1.7, 88.6	0.4, 100
Localization related	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Idiopathic		3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	2 (5.9)	7 (3.4)
Symptomatic		44 (81.5)	97 (86.6)	141 (84.9)	7 (100)	25 (73.5)	173 (83.6)
Cryptogenic		7 (13.0)	13 (11.6)	20 (12.0)	0	7 (20.6)	27 (13.0)
Generalized	n (%)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Idiopathic		0	0	0	0	0	0
Symptomatic		0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
Cryptogenic or symptomatic		0	0	0	0	0	0
Undetermined	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
With both generalized and focal seizures		0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
Without unequivocal generalized or focal features		0	0	0	0	0	0

Characteristic	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Epileptic seizure profile (type) [c]							
Partial-onset seizures (I)	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
Simple partial (IA)		35 (64.8)	54 (48.2)	89 (53.6)	3 (42.9)	12 (35.3)	104 (50.2)
Motor symptoms (IA1)		20 (37.0)	27 (24.1)	47 (28.3)	3 (42.9)	4 (11.8)	54 (26.1)
Somatosensory or special sensory symptoms (IA2)		13 (24.1)	24 (21.4)	37 (22.3)	1 (14.3)	6 (17.6)	44 (21.3)
Autonomic symptoms (IA3)		8 (14.8)	10 (8.9)	18 (10.8)	1 (14.3)	2 (5.9)	21 (10.1)
Psychic symptoms (IA4)		3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	2 (5.9)	13 (6.3)
Complex partial (IB)	n (%)	47 (87.0)	92 (82.1)	139 (83.7)	5 (71.4)	30 (88.2)	174 (84.1)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	30 (55.6)	60 (53.6)	90 (54.2)	4 (57.1)	16 (47.1)	110 (53.1)
Generalized seizures (II)	n (%)	2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	0	0	6 (2.9)
Absence (IIA)		0	0	0	0	0	0
Myoclonic (IIB)		0	0	0	0	0	0
Clonic (IIC)		0	0	0	0	0	0
Tonic (IID)		1 (1.9)	2 (1.8)	3 (1.8)	0	0	3 (1.4)
Tonic-clonic (IIE)		1 (1.9)	3 (2.7)	4 (2.4)	0	0	4 (1.9)
Atonic (IIF)		0	0	0	0	0	0
Unclassifiable (III)	n (%)	1 (1.9)	0	1 (0.6)	1 (14.3)	0	2 (1.0)

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Seizures, seizures syndromes, and history of seizures experienced at any time prior to core study entry were summarized. Core study was defined as the study where a study participant was first enrolled.
a From the date of first diagnosis of epilepsy to the date of informed consent of the core study.
b Percent of life with epilepsy was calculated as 100 times epilepsy duration relative to the first diagnosis and divided by the participant's age at informed consent of the core study.
c Participants may have been counted in >1 category.
Data source: Table 3.3.1.1, Table 3.3.2.1, Table 3.3.3.1

9.5.3.3 併用抗てんかん薬

組入れ時に全体で 2%以上の被験者に投与された AED（SS）を表 9.5-6 に示した。

本試験の選択基準に従い、組入れ時にすべての被験者が AED を併用していた。全体で多く併用された AED は、カルバマゼピン［69 例（33.3%）］、ラモトリギン及びバルプロ酸［各 58 例（28.0%）］であった。一部を除き、AED を併用していた被験者の割合は、すべてのグループでおおむね同程度であった。N01379 試験グループでは、カルバマゼピンを併用していた被験者の割合が高かったが（85.7%）、N01379 試験から移行した被験者数が少なかったためと考えられた。また、直接登録グループでは、他のグループと比較して、ラコサミド（55.9%）、ペランパネル（47.1%）、及びレベチラセタム（LEV）（35.3%）を併用していた被験者の割合が高かった。直接登録被験者のみ、組入れ時に LEV の併用が可能であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 3.5.3.2 項）。

日本人被験者で組入れ時に多く併用された AED は、カルバマゼピン［50 例（37.9%）］、ラコサミド［48 例（36.4%）］、及びラモトリギン［40 例（30.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 3.5.3.2）。

表 9.5-6 組入れ時に全体で 2%以上の被験者に投与された AED（SS）

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

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EV=Entry Visit; particip.=participants; SS=Safety Set; WHODD=World Health Organization Drug Dictionary

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

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

Data source: Table 3.5.3.1

9.5.4 安全性

9.5.4.1 曝露状況

BRV の曝露状況（SS）を表 9.5-7 に示した。

全体の BRV の投与日数の平均値は 667.8 日であり、総曝露期間は 378.5 人年であった。コア試験と本試験の試験デザインが異なることから予想されたとおり、BRV の投与日数の平均値は直接登録グループで最も低く（367.1 日）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループ（670.9 日）、EP0083 試験プラセボ群グループ（754.1 日）であり、N01379 試験グループで最も高かった（1413.4 日）。ほぼすべての被験者が BRV の投与を 3 ヵ月以上（96.1%）及び 6 ヵ月以上（93.7%）受けた。BRV の投与を 12 ヵ月以上受けた被験者は半数以上（66.7%）であり、18 ヵ月以上受けた被験者は約半数（41.1%）であった。

全体の BRV の 1 日投与量の平均値は 148.93mg であり、最頻投与量の平均値は 158.45mg/日であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［106 例（51.2%）］であり、次いで 100mg/日［60 例（29.0%）］、150mg/日［36 例（17.4%）］、50mg/日［3 例（1.4%）］、及び 20mg/日［2 例（1.0%）］であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日であり、同数の被験者に投与された。先行試験から移行したグループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日で、次に 100mg/日であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 4.3.1）。

日本人被験者の BRV の投与日数の平均値は 831.2 日であり、総曝露期間は 300.4 人年であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 4.1.2）。ほぼすべての被験者が BRV の投与を 3 ヵ月以上（96.2%）及び 6 ヵ月以上（94.7%）受けた。多くの被験者が BRV の投与を 12 ヵ月以上（76.5%）

受け、18 ヵ月以上受けた被験者は過半数（59.1%）であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 4.2.2）。

日本人被験者の BRV の 1 日投与量の平均値は 147.55mg であり、最頻投与量の平均値は 156.82mg/日であった。最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日［69 例（52.3%）］であり、次いで 100mg/日［40 例（30.3%）］、150mg/日［18 例（13.6%）］、50mg/日［3 例（2.3%）］、及び 20mg/日［2 例（1.5%）］であった。最頻投与量が 5mg/日の被験者はいなかった。直接登録グループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日及び 100mg/日であり、同数の被験者に投与された。先行試験から移行したグループで最も多かった BRV の最頻投与量は 200mg/日で、次に 100mg/日（EP0083 試験 BRV 群全体グループでは、その次に 150mg/日）であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 4.3.2）。

表 9.5-7 BRV の曝露状況（SS）

	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
BRV duration (days)	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	754.1 (500.2)	670.9 (471.9)	698.0 (481.3)	1413.4 (784.4)	367.1 (161.0)	667.8 (492.1)
	Min, max	194, 1940	29, 1850	29, 1940	232, 2021	5, 603	5, 2021
Total BRV duration	Participant-years	111.5	205.7	317.2	27.1	34.2	378.5
Number of participants exposed to BRV by duration of exposure							
≥3 months	n (%)	54 (100)	108 (96.4)	162 (97.6)	7 (100)	30 (88.2)	199 (96.1)
≥6 months		54 (100)	104 (92.9)	158 (95.2)	7 (100)	29 (85.3)	194 (93.7)
≥12 months		40 (74.1)	73 (65.2)	113 (68.1)	6 (85.7)	19 (55.9)	138 (66.7)
≥18 months		27 (50.0)	48 (42.9)	75 (45.2)	6 (85.7)	4 (11.8)	85 (41.1)
≥24 months		20 (37.0)	38 (33.9)	58 (34.9)	5 (71.4)	NA	63 (30.4)
≥36 months		16 (29.6)	24 (21.4)	40 (24.1)	4 (57.1)	NA	44 (21.3)
≥48 months		6 (11.1)	11 (9.8)	17 (10.2)	4 (57.1)	NA	21 (10.1)
≥60 months		2 (3.7)	4 (3.6)	6 (3.6)	4 (57.1)	NA	10 (4.8)

BRV=brivaracetam; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; particip.=participants; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Total BRV duration in participant-years was defined as the total BRV exposure in days divided by 365.25.
Note: Percentages for BRV overall were based on the SS.
Data source: Table 4.1.1, Table 4.2.1

9.5.4.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験担当医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

すべての TEAE の発現例数については M2.7.4.7 項に示した。

9.5.4.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 9.5-8 に示した。

全体の TEAE の発現割合は 88.9%であった。SAE の発現割合は 14.0%であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.9%、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 8.2%であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 29.0%であり、そのうち SAE が 5 例（2.4%）に

認められた。重症度が高度の TEAE の発現割合は 3.9%であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

日本人被験者の TEAE の発現割合は 92.4%であった。SAE の発現割合は 17.4%であった。BRV の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%、BRV の用量変更が必要な TEAE の発現割合は 7.6%であった。BRV と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%であり、そのうち SAE が 3 例（2.3%）に認められた。重症度が高度の TEAE の発現割合は 5.3%であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.1.2）。

表 9.5-8　TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAEs	42 (77.8) [417]	104 (92.9) [627]	146 (88.0) [1044]	6 (85.7) [53]	32 (94.1) [128]	184 (88.9) [1225]
Serious TEAEs	3 (5.6) [6]	18 (16.1) [28]	21 (12.7) [34]	4 (57.1) [4]	4 (11.8) [6]	29 (14.0) [44]
BRV-related serious TEAEs	1 (1.9) [3]	4 (3.6) [4]	5 (3.0) [7]	0	0	5 (2.4) [7]
Discontinuations due to TEAEs	0	5 (4.5) [6]	5 (3.0) [6]	0	3 (8.8) [7]	8 (3.9) [13]
Permanent withdrawal of BRV due to TEAEs	0	5 (4.5) [6]	5 (3.0) [6]	0	3 (8.8) [7]	8 (3.9) [13]
TEAEs requiring dose change	4 (7.4) [10]	11 (9.8) [13]	15 (9.0) [23]	1 (14.3) [1]	1 (2.9) [3]	17 (8.2) [27]
BRV-related TEAEs	20 (37.0) [46]	29 (25.9) [45]	49 (29.5) [91]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [20]	60 (29.0) [112]
Severe TEAEs	1 (1.9) [1]	5 (4.5) [5]	6 (3.6) [6]	0	2 (5.9) [4]	8 (3.9) [10]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE in that category.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: “All deaths” was based on all participants screened (for direct enrollers) and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 6.1.1

9.5.4.2.2　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 9.5-9 に示した。

全体で多くみられた TEAE は、コロナウイルス感染［42 例（20.3%）］、鼻咽頭炎［38 例（18.4%）］、発熱［33 例（15.9%）］、浮動性めまい［31 例（15.0%）］及び傾眠［27 例（13.0%）］であった。本試験が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック中に実施されたことを考慮すると、最も多くみられた TEAE がコロナウイルス感染であったことは想定内であった。各地域の公衆衛生政策の違いが、コロナウイルス感染の地域別の発現割合に影響を及ぼした可能性がある。

日本人被験者で多くみられた TEAE は、鼻咽頭炎［34 例（25.8%）］、発熱［29 例（22.0%）］、コロナウイルス感染及び傾眠［各 26 例（19.7%）］、浮動性めまい及び頭痛［各 22 例（16.7%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.2.3.2）。

表 9.5-9 全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any TEAE above 5% threshold	38 (70.4) [190]	79 (70.5) [271]	117 (70.5) [461]	5 (71.4) [23]	22 (64.7) [46]	144 (69.6) [530]
胃腸障害						
悪心	3 (5.6) [5]	11 (9.8) [13]	14 (8.4) [18]	0	1 (2.9) [1]	15 (7.2) [19]
下痢	3 (5.6) [4]	9 (8.0) [12]	12 (7.2) [16]	0	1 (2.9) [1]	13 (6.3) [17]
嘔吐	3 (5.6) [6]	6 (5.4) [6]	9 (5.4) [12]	0	2 (5.9) [4]	11 (5.3) [16]
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	9 (16.7) [14]	19 (17.0) [39]	28 (16.9) [53]	1 (14.3) [2]	4 (11.8) [5]	33 (15.9) [60]
感染症および寄生虫症						
コロナウイルス感染	11 (20.4) [11]	25 (22.3) [25]	36 (21.7) [36]	0	6 (17.6) [6]	42 (20.3) [42]
鼻咽頭炎	15 (27.8) [79]	17 (15.2) [52]	32 (19.3) [131]	3 (42.9) [6]	3 (8.8) [5]	38 (18.4) [142]
上気道感染	4 (7.4) [7]	21 (18.8) [30]	25 (15.1) [37]	0	1 (2.9) [1]	26 (12.6) [38]
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	5 (9.3) [6]	8 (7.1) [13]	13 (7.8) [19]	2 (28.6) [8]	2 (5.9) [2]	17 (8.2) [29]
神経系障害						
浮動性めまい	11 (20.4) [13]	14 (12.5) [18]	25 (15.1) [31]	3 (42.9) [4]	3 (8.8) [3]	31 (15.0) [38]
傾眠	13 (24.1) [15]	7 (6.3) [12]	20 (12.0) [27]	2 (28.6) [2]	5 (14.7) [7]	27 (13.0) [36]
頭痛	9 (16.7) [14]	14 (12.5) [19]	23 (13.9) [33]	0	1 (2.9) [3]	24 (11.6) [36]
精神障害						
不眠症	4 (7.4) [5]	6 (5.4) [6]	10 (6.0) [11]	1 (14.3) [1]	2 (5.9) [2]	13 (6.3) [14]
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	5 (9.3) [6]	9 (8.0) [10]	14 (8.4) [16]	0	2 (5.9) [2]	16 (7.7) [18]
口腔咽頭痛	2 (3.7) [5]	10 (8.9) [16]	12 (7.2) [21]	0	4 (11.8) [4]	16 (7.7) [25]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only TEAEs occurring above the reporting threshold of 5% of participants in the "All participants" group are included in this summary.
Data source: Table 6.2.3.1

9.5.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 9.5-10 に示した。

全体で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 29.0%（60 例）であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［19 例（9.2%）］、浮動性めまい［10 例（4.8%）］、及び易刺激性［5 例（2.4%）］であった。

日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 30.3%（40 例）であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、傾眠［19 例（14.4%）］、浮動性めまい［6 例（4.5%）］、及び易刺激性［5 例（3.8%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.2.6.2）。

表 9.5-10 いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any BRV-related TEAE	20 (37.0) [46]	29 (25.9) [45]	49 (29.5) [91]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [20]	60 (29.0) [112]
胃腸障害	4 (7.4) [5]	3 (2.7) [4]	7 (4.2) [9]	0	3 (8.8) [3]	10 (4.8) [12]
悪心	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
口内炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
嘔吐	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
下痢	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6) [3]	4 (3.6) [5]	7 (4.2) [8]	0	1 (2.9) [1]	8 (3.9) [9]
歩行障害	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [2]	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
臨床検査	3 (5.6) [4]	1 (0.9) [1]	4 (2.4) [5]	0	2 (5.9) [2]	6 (2.9) [7]
肝機能検査異常	2 (3.7) [3]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.9) [2]	2 (1.0) [2]
代謝および栄養障害	3 (5.6) [4]	2 (1.8) [2]	5 (3.0) [6]	0	1 (2.9) [1]	6 (2.9) [7]
食欲減退	3 (5.6) [4]	0	3 (1.8) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [5]
神経系障害	11 (20.4) [20]	15 (13.4) [19]	26 (15.7) [39]	0	6 (17.6) [8]	32 (15.5) [47]
傾眠	10 (18.5) [12]	4 (3.6) [5]	14 (8.4) [17]	0	5 (14.7) [7]	19 (9.2) [24]
浮動性めまい	5 (9.3) [5]	4 (3.6) [6]	9 (5.4) [11]	0	1 (2.9) [1]	10 (4.8) [12]
痙攣発作	1 (1.9) [1]	3 (2.7) [3]	4 (2.4) [4]	0	0	4 (1.9) [4]
頭痛	2 (3.7) [2]	1 (0.9) [1]	3 (1.8) [3]	0	0	3 (1.4) [3]
精神障害	2 (3.7) [4]	3 (2.7) [4]	5 (3.0) [8]	0	4 (11.8) [4]	9 (4.3) [12]
易刺激性	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	4 (11.8) [4]	5 (2.4) [5]
腎および尿路障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
腎機能障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.0) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of "related" or those with missing responses.
Note: n=number of participants reporting ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: If a participant reported the same event with different relationship assessments, the participant was counted under both related and not related.
Data source: Table 6.2.6.1

9.5.4.2.4 重症度別の有害事象

全体の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度［117 例（56.5%）］又は中等度［59 例（28.5%）］であった。高度の TEAE は 8 例（3.9%）に 10 件認められ、内訳はコロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎、腰椎骨折、脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、自殺企図、及び身体疾患による精神障害が各 1 例（0.5%）であった。コロナウイルス感染、てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎は同一被験者に認められ、その他の高度の TEAE はそれぞれ別の被験者に認められた。高度の TEAE はいずれも重篤であった。治験薬と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師の判断で試験が中止された。高度の自殺企図については、治験責任医師が治験薬との関連を否定した。本被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため治験薬の投与及び試験を中止した。その他に、治験薬の投与中止又は試験中止に至

った高度の TEAE は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.2.5.1、Listing 1.2、Listing 5.2～5.4）。

日本人被験者の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度［72 例（54.5%）］又は中等度［43 例（32.6%）］であった。高度の TEAE は 7 例（5.3%）に 9 件認められ、内訳はコロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎、腰椎骨折、脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病、及び自殺企図が各 1 例（0.8%）であった。コロナウイルス感染、てんかん重積状態及び誤嚥性肺炎は同一被験者に認められ、その他の高度の TEAE はそれぞれ別の被験者に認められた。高度の TEAE はいずれも重篤であった。治験薬と関連ありと判断された高度の TEAE は脳梗塞のみであり、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師の判断で試験が中止された。上述のとおり、高度の自殺企図については、治験責任医師が治験薬との関連を否定した。本被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため治験薬の投与及び試験を中止した。その他に、治験薬の投与中止又は試験中止に至った高度の TEAE は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.1.2、Table 6.2.5.2、Listing 1.2、Listing 2.1、Listing 5.2～5.4）。

9.5.4.2.5 死亡

死亡は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.4.4.1、Table 6.4.4.2）。

9.5.4.2.6 重篤な有害事象

すべての SAE（SS）を表 9.5-11 に示した。SAE の詳細を 9.5.7 項に示した。

全体で、SAE の発現割合は 14.0%（29 例）であった。SAE の発現割合は、N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループで 16.1%、直接登録グループで 11.8%、EP0083 試験プラセボ群グループで 5.6%であった。多くみられた SAE は、脳手術［3 例（1.4%）］、てんかん及び自殺企図［各 2 例（1.0%）］であり、その他に 2 例以上に認められた SAE はなかった。治験薬と関連ありと判断された SAE は 5 例（2.4%）に 7 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例（同一被験者）に各 1 件、脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、及び偶発的過量投与が各 1 例に各 1 件であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.4.3.1、Listing 5.3）。

日本人被験者で、SAE の発現割合は 17.4%（23 例）であった。SAE の発現割合は、N01379 試験グループで最も高く（57.1%）、次いで EP0083 試験 BRV 群全体グループで 20.3%、直接登録グループで 11.8%、EP0083 試験プラセボ群グループで 9.4%であった。多くみられた SAE は、脳手術［3 例（2.3%）］及び自殺企図［2 例（1.5%）］であり、その他に 2 例以上に認められた SAE はなかった。治験薬と関連ありと判断された SAE は 3 例（2.3%）に 5 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例（同一被験者）に各 1 件、脳梗塞及び胆嚢ポリープが各 1 例に各 1 件であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.4.1.2、Table 6.4.3.2、Listing 2.1、Listing 5.3）。

ほとんどの SAE の重症度が中等度であり、治験薬の投与中断及び投与中止、又は試験中止には至らず、転帰は消失又は軽快であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Listing 5.3）。

表 9.5-11 すべての SAE（SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
Any serious TEAE	3 (5.6) [6]	18 (16.1) [28]	21 (12.7) [34]	4 (57.1) [4]	4 (11.8) [6]	29 (14.0) [44]
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
眼障害	0	2 (1.8) [4]	2 (1.2) [4]	0	0	2 (1.0) [4]
白内障	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.9) [3]	1 (0.6) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
胃腸障害	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
嘔吐	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	3 (2.7) [3]	3 (1.8) [3]	0	1 (2.9) [1]	4 (1.9) [4]
コロナウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
細菌性胃腸炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
毛巣嚢胞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
上気道感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (3.6) [5]	4 (2.4) [5]	0	2 (5.9) [2]	6 (2.9) [7]
偶発的過量投与	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳振盪	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
挫傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
体内異物	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
肩甲骨骨折	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
骨嚢腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液嚢腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺腺癌	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	2 (3.7) [4]	6 (5.4) [7]	8 (4.8) [11]	0	1 (2.9) [1]	9 (4.3) [12]
てんかん	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [2]	2 (1.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
運動失調	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脳梗塞	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
浮動性めまい	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭痛	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
パーキンソニズム	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痙攣発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
群発発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
精神障害	0	3 (2.7) [4]	3 (1.8) [4]	0	0	3 (1.4) [4]
自殺企図	0	2 (1.8) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
身体疾患による精神障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
自殺念慮	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

MedDRA 18.1 SOC PT	EP0083 placebo N=54 n (%) [#]	EP0083 BRV all N=112 n (%) [#]	EP0083 total N=166 n (%) [#]	N01379 N=7 n (%) [#]	Direct enrollers N=34 n (%) [#]	All participants N=207 n (%) [#]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	1 (1.9) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.2) [2]	3 (42.9) [3]	0	5 (2.4) [5]
脳手術	1 (1.9) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (28.6) [2]	0	3 (1.4) [3]
頭蓋形成	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
迷走神経刺激装置埋込み	0	1 (0.9) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of participants reporting ≥1 serious TEAE within SOC/PT.
Note: #=number of individual occurrences of the serious TEAE.
Data source: Table 6.4.1.1

9.5.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

全体で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった［3.9%（8 例）］。多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、痙攣発作、傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.0%）］であり、その他に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.3.1.1）。

日本人被験者で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（6 例）であった。多くみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は傾眠及び易刺激性［各 2 例（1.5%）］であり、その他に 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.3.1.2）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は消失又は軽快であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Listing 5.4）。

1 例に報告された SAE のてんかんは、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至り、転帰は消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.3.1.1、Listing 5.4）。

9.5.4.2.8　その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき TEAE として、自己免疫性腎炎、腎炎、アレルギー性腎炎、尿細管間質性腎炎及びぶどう膜炎症候群、並びに他に原因がない Hy's Law の基準［ALP が基準範囲上限値（ULN）の 2 倍未満で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上］に該当する血液生化学検査値の異常値の有無を確認した。

特に注目すべき TEAE は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.5.1.1）。

9.5.4.2.9 その他の安全性評価項目

9.5.4.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.1.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、白血球数［25 例（12.1%）］、好中球数［24 例（11.6%）］及び赤血球数［11 例（5.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.2.1.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値を伴う、器官別大分類（SOC）の「血液およびリンパ系障害」に該当する TEAE が 6 例に 7 件認められ、内訳は白血球減少症が 3 例、血小板減少症が 2 例、貧血及び鉄欠乏性貧血が各 1 例であった。このうち血小板減少症 1 件及び貧血 1 件は治験薬と関連ありと判断され、その他の TEAE はいずれも治験薬との関連が否定された。いずれの TEAE も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らず、ほとんどの TEAE の転帰は消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 7.3.1.1、Listing 5.2、Listing 6.1）。

日本人被験者では、血液学的検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、白血球数［22 例（16.7%）］、好中球数［20 例（15.2%）］、好酸球／白血球分画［9 例（6.8%）］、赤血球数［8 例（6.1%）］、及びヘモグロビン［7 例（5.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.1.2、Table 7.2.1.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。薬物性肝障害の可能性は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.2.1、Table 7.4）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、クレアチニンクリアランス［24 例（11.6%）］、トリグリセリド［19 例（9.2%）］、及びナトリウム［11 例（5.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.2.2.1）。

臨床的に重要と考えられるクレアチニンクリアランス低値を伴う、SOC の「腎および尿路障害」に該当する TEAE の腎機能障害が 1 例に認められた。院内臨床検査の結果、クレアチニン値は 1.41mg/dL であり、基準値よりも高値であった（基準範囲：0.65～1.07mg/dL、社内資料）。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2、Listing 6.2）。

臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値を伴う、SOC の「臨床検査」に該当する TEAE の肝機能検査異常が 2 例に各 1 件以上認められた。2 例中 1 例では臨床的に重要と考えられる ALT 高値（123U/L 超）、他の 1 例では臨床的に重要と考えられる GGT 高値（255U/L 超）を伴っていた。肝機能検査異常の TEAE はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬

と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。ALT 高値を伴う肝機能検査異常の転帰は軽快であり、GGT 高値を伴う肝機能検査異常の転帰は未消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2）。

臨床的に重要と考えられる GGT 高値（255U/L 超）を伴う、SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する TEAE の限局性結節性過形成が 1 例に認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は未消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2）。

臨床的に重要と考えられるトリグリセリド高値（2.825mmol/L 超）を伴う、SOC の「代謝および栄養障害」に該当する TEAE の高脂血症が 2 例に認められた。いずれの事象も非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。このうち 1 例は重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は未消失であった。他の 1 例は重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2）。

臨床的に重要と考えられるトリグリセリド高値（2.825mmol/L 超）を伴う、SOC の「臨床検査」に該当する TEAE の血中トリグリセリド増加が 1 例に認められた。本事象の重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2）。

臨床的に重要と考えられるグルコース高値（9.9mmol/L 超）を伴う、SOC の「代謝および栄養障害」に該当する SAE のコントロール不良の糖尿病が 1 例に認められた。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らず、入院／入院期間の延長に至り、転帰は軽快であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.3.2.1、Listing 5.2、Listing 5.3）。

日本人被験者では、血液生化学検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、クレアチニンクリアランス［18 例（13.6%）］、トリグリセリド［12 例（9.1%）］、及びナトリウム［8 例（6.1%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.2.2、Table 7.2.2.2）。

（3） 尿検査

尿検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.3.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目はヘモグロビン［33 例（16.5%）］及び白血球エステラーゼ［11 例（5.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.2.3.1）。

日本人被験者では、尿検査値のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられる尿検査値の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目はヘモグロビン［24 例（19.2%）］及び白血球エステラーゼ［8 例（6.1%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 7.1.3.2、Table 7.2.3.2）。

9.5.4.2.9.2 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.1.1.1）。

全体的に、臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧及び脈拍数）の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、体重［51 例（24.6%）］及び拡張期血圧［11 例（5.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.1.2.1）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値を伴う TEAE が 4 例に認められ、内訳は高血圧及び体重減少が各 2 例であった。臨床的に重要と考えられる異常値（ベースラインからの変化量が 10%以上）を伴う TEAE の体重減少 2 件はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は未消失であった。なお、その他に SOC の「臨床検査」に該当する TEAE の体重減少が 2 例に認められたが、バイタルサインの測定で臨床的に重要と考えられる体重減少は認められなかった。臨床的に重要と考えられる異常値を伴わない体重減少はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰はそれぞれ消失及び軽快であった。高血圧はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。2 件中 1 件の高血圧は治験薬と関連ありと判断され、転帰が未消失であり、他の 1 件は治験薬と関連なしと判断され、転帰が消失であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 6.2.1.1、Table 8.1.3、Listing 5.2）。

日本人被験者では、バイタルサインのベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧及び脈拍数）の異常値の発現割合は低かった。試験期間中のいずれかの評価時点で、臨床的に重要と考えられる異常値が 5%超の被験者に認められた項目は、体重［38 例（28.8%）］及び拡張期血圧［11 例（8.3%）］であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.1.1.2、Table 8.1.2.2）。

9.5.4.2.9.3 12 誘導心電図

ECG のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.2.1.1）。

ECG 所見がベースラインに正常で、試験期間中に異常が認められた被験者数は少なかった。臨床的に重要と判断された ECG 所見が認められた被験者は以下の 3 例であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.2.3.1、Table 8.2.4、Listing 5.2）。

- 左胸部誘導の低電位及び不整脈を伴う洞性徐脈の ECG 異常所見がみられた 1 例に、徐脈性不整脈の TEAE が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は消失であった。
- 洞性不整脈の ECG 異常所見がみられた 1 例では、TEAE としても洞性不整脈が報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未消失であった。
- 洞性徐脈の ECG 異常所見がみられた 1 例では、TEAE としても洞性徐脈が報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は消失であった。

日本人被験者では、ECG のベースラインからの変化に、グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。ECG 所見がベースラインに正常で、試験期間中に異常が認められた被験者数は少なく、いずれの変化も臨床的に重要と判断されなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 8.2.1.2、Table 8.2.3.2）。

9.5.4.2.9.4 身体所見及び神経学的検査

評価期間に、臨床的に重要と判断された身体所見の異常が認められた被験者はいなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Listing 6.7）。

臨床的に重要と判断された神経学的検査の異常所見（筋力、急速交互運動、振戦）を伴う、SOC の「神経系障害」に該当する TEAE（振戦が 2 件、不全片麻痺が 1 件）が 1 例（同一被験者）に認められた。臨床的に重要と判断された神経学的検査の異常所見（ロンベルグ徴候）を伴う、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する TEAE（歩行障害）が 1 例に認められた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Listing 5.2、Listing 6.8）。

9.5.4.2.9.5 自殺評価

全体で、自傷念慮、自殺念慮、又は自殺企図の TEAE が 9 例に認められ、このうち 6 例はいずれかの評価時点でコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮又は自殺行為に関して肯定的に回答した。これらの TEAE のうち、自傷念慮の 1 件は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らず（減量された）、転帰は消失であった。自殺念慮の TEAE は 7 例に各 1 件以上認められ、SAE と判断された 1 件も含めて、いずれも重症度は軽度であった。自殺企図の TEAE は 3 例に認められ、そのうち 2 例が SAE で、1 例が高度の TEAE であった。自殺念慮及び自殺企図の TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断され、転帰が未消失であった自殺念慮 1 件を除き、転帰はいずれも消失であった。その後、自殺企図の TEAE が認められた 2 例が試験を中止し、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱及びその他の理由（治験依頼者の判断）が各 1 例であった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Listing 1.2、Listing 5.2、Listing 6.9）。

9.5.5 有効性

本中間報告では、試験を継続中のすべての被験者が BRV の投与を少なくとも 48 週間受けた後の有効性の結果を示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

観察期間の部分発作回数は、直接登録被験者と先行試験から移行した被験者では異なる。直接登録被験者では、本試験と並行して被験者登録をした先行試験（EP0083 試験）との適格性基準の重複を避けて本試験の目的である安全性データを収集した。そのため、直接登録被験者の観察期間の部分発作回数は少なく、BRV の有効性評価には有益でないと考えられるが、比較及び透明性を目的としてすべてのグループの有効性データを示した。

N01379 試験から移行した被験者は 7 例であり、有効性の結果の解釈には注意が必要である。また、直接登録被験者も、6 ヵ月以降は評価可能な被験者数が減少するため、有効性の結果の解釈に注意が必要である。

9.5.5.1 28 日あたりの部分発作回数

観察期間及び評価期間、並びに 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数（FAS）を表 9.5-12 に示した。

全体で、先行試験から移行したグループでは、評価期間及び 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間と比較して減少した。直接登録グループでは、評価期間及び 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間からおおむね維持された。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値（2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

日本人被験者でも全体と同様の結果が認められた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.1.1.2）。

表 9.5-12 観察期間及び評価期間、並びに 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数（FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Baseline Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.09 (198.83)	34.67 (165.91)	28.61 (26.82)	2.06 (0.94)	29.11 (149.04)
	Median	9.67	9.98	9.98	25.00	2.00	7.59
	Min, max	4.0, 341.0	3.8, 2107.0	3.8, 2107.0	4.3, 82.5	0.5, 3.5	0.5, 2107.0
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	14.40 (39.07)	13.81 (21.08)	14.00 (28.10)	25.88 (51.74)	6.42 (22.45)	13.16 (28.37)
	Median	4.40	5.25	4.70	5.51	2.21	4.11
	Min, max	0, 271.0	0, 122.2	0, 271.0	0, 142.3	0, 132.7	0, 271.0
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	15.05 (39.02)	15.07 (23.03)	15.06 (29.29)	24.31 (50.15)	7.16 (25.31)	14.19 (29.66)
	Median	5.29	4.98	4.98	6.22	1.87	4.36
	Min, max	0, 257.6	0, 120.4	0, 257.6	0, 137.5	0, 140.6	0, 257.6
Months 4 to 6	n	52	101	153	7	29	189
	Mean (SD)	16.33 (42.69)	11.57 (17.11)	13.19 (28.45)	24.44 (54.14)	2.53 (2.55)	11.97 (27.74)
	Median	4.98	4.04	4.04	3.11	1.87	3.73
	Min, max	0, 286.5	0, 84.3	0, 286.5	0, 146.8	0, 8.7	0, 286.5
Months 7 to 9	n	50	99	149	6	27	182
	Mean (SD)	16.91 (46.53)	11.83 (18.15)	13.53 (30.67)	4.67 (6.12)	2.93 (2.98)	11.67 (28.06)
	Median	4.51	4.04	4.04	2.80	2.49	3.42
	Min, max	0, 315.8	0, 86.2	0, 315.8	0, 16.2	0, 12.8	0, 315.8
Months 10 to 12	n	39	72	111	6	19	136
	Mean (SD)	17.10 (49.81)	14.29 (22.44)	15.27 (34.40)	7.60 (8.48)	2.72 (2.76)	13.18 (31.44)
	Median	4.04	5.29	4.67	4.67	2.49	4.04
	Min, max	0, 304.6	0, 121.3	0, 304.6	0, 19.2	0, 9.6	0, 304.6
Months 13 to 15	n	29	57	86	6	9	101
	Mean (SD)	20.56 (55.22)	14.10 (18.25)	16.28 (35.12)	7.57 (8.47)	2.97 (2.61)	14.57 (32.71)
	Median	3.11	6.22	5.13	4.67	2.80	4.04
	Min, max	0, 285.0	0, 70.6	0, 285.0	0, 19.9	0, 7.8	0, 285.0
Months 16 to 18	n	27	48	75	6	4	85
	Mean (SD)	23.47 (69.00)	16.22 (23.01)	18.83 (44.96)	6.58 (7.16)	2.57 (2.51)	17.20 (42.48)
	Median	3.42	5.29	4.67	4.51	2.49	4.67
	Min, max	0, 352.5	0, 94.3	0, 352.5	0, 16.5	0, 5.3	0, 352.5

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.1.1.1

9.5.5.2 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）を表 9.5-13 に示した。

全体で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、EP0083 試験プラセボ群グループが 58.2%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 39.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 48.4%、及び N01379 試験グループが 67.0%であった。観察期間からの減少率は、いずれのグループでも 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。直接登録グループでは、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は−21.2%（すなわち 21.2%の増加）であった。直接登録グループでは、部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）にばらつきが認められ、観察期間の部分発作回数の中央値が低かったことから結果の解釈に注意が必要である。

日本人被験者で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、EP0083 試験プラセボ群グループが 43.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 27.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 30.7%、及び N01379 試験グループが 67.0%であった。観察期間からの減少率は、いずれのグループでも 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。直接登録グループでは、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は−21.2%（すなわち 21.2%の増加）であり、16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたってばらつきが認められた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.2.2）。

表 9.5-13 評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	47.2 (38.4)	30.8 (74.4)	36.1 (65.2)	46.6 (61.1)	−162.0 (643.6)	3.9 (274.5)
	Median	58.2	39.7	48.4	67.0	−21.2	42.4
	Min, max	−82, 100	−497, 100	−497, 100	−72, 100	−3691, 100	−3691, 100
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	46.1 (49.0)	23.0 (99.0)	30.8 (85.9)	50.7 (58.3)	−173.4 (725.3)	0.4 (299.0)
	Median	58.1	38.3	45.0	66.1	−16.7	42.6
	Min, max	−165, 100	−661, 100	−661, 100	−67, 100	−3918, 100	−3918, 100
Months 4 to 6	n	52	101	153	7	29	189
	Mean (SD)	39.3 (53.3)	42.9 (49.4)	41.7 (50.6)	54.4 (63.4)	−42.9 (157.7)	29.2 (82.8)
	Median	51.6	45.4	46.7	83.7	12.9	44.7
	Min, max	−154, 100	−133, 100	−154, 100	−78, 100	−584, 100	−584, 100

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Months 7 to 9	n	50	99	149	6	27	182
	Mean (SD)	42.3 (45.9)	43.2 (49.8)	42.9 (48.4)	77.0 (26.0)	−81.6 (198.1)	25.5 (98.1)
	Median	57.6	52.7	54.4	85.3	−24.4	51.9
	Min, max	−102, 100	−117, 100	−117, 100	35, 100	−709, 100	−709, 100
Months 10 to 12	n	39	72	111	6	19	136
	Mean (SD)	49.8 (40.2)	40.6 (70.2)	43.8 (61.3)	63.4 (34.7)	−55.8 (158.1)	30.8 (87.6)
	Median	60.0	49.2	56.1	64.5	−24.4	50.4
	Min, max	−55, 100	−394, 100	−394, 100	20, 100	−522, 100	−522, 100
Months 13 to 15	n	29	57	86	6	9	101
	Mean (SD)	46.4 (42.7)	44.8 (49.7)	45.3 (47.2)	61.6 (38.5)	−126.9 (217.6)	31.0 (90.8)
	Median	52.9	49.1	50.3	64.6	−86.7	49.1
	Min, max	−50, 100	−136, 100	−136, 100	5, 100	−522, 100	−522, 100
Months 16 to 18	n	27	48	75	6	4	85
	Mean (SD)	48.4 (39.0)	43.1 (55.1)	45.0 (49.7)	69.9 (26.4)	−230.6 (492.1)	33.8 (120.0)
	Median	53.3	57.4	55.6	67.0	−32.2	55.6
	Min, max	−71, 100	−156, 100	−156, 100	42, 100	−958, 100	−958, 100

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.2.1

9.5.5.3 部分発作回数の 50%レスポンダーレート

評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を表 9.5-14 に示した。

全体で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、EP0083 試験プラセボ群グループが 59.3%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 43.8%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 48.8%、N01379 試験グループが 57.1%、及び直接登録グループが 32.4%であった。16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、N01379 試験グループでは被験者数が少ないことから 50%レスポンダーレートにばらつきが認められたが、その他のいずれのグループでも 50%レスポンダーレートはおおむね維持された。

日本人被験者で、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、EP0083 試験プラセボ群グループが 43.8%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 32.2%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 36.3%、N01379 試験グループが 57.1%、及び直接登録グループが 32.4%であった。16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、N01379 試験グループでは被験者数が少ないことから 50%レスポンダーレートにばらつきが認められたが、その他のいずれのグループでも 50%レスポンダーレートはおおむね維持された（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.3.2）。

表 9.5-14 評価期間及び 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）

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

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: A 50% responder (n) was defined as a participant with a ≥50% reduction in seizure frequency from the Baseline Period over the post-Baseline period.
Note: Partial seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Note: Percentages were based on the number of participants who performed the seizure assessment at each time point.
Data source: Table 5.3.1

9.5.5.4 部分発作の発作消失被験者の割合

評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.5-15 に示した。

全体で、評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 7.7%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 12.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 11.1%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 13.8%であり、12 ヵ月以上継続した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、15.3%、10.8%、33.3%及び 5.3%であった。部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループで部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

日本人被験者で、評価期間に部分発作の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 3.2%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 14.5%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.5%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 13.8%であった。部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%及び直接登録グループが 5.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループで部分発作の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.3%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.3%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループで部分発作の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.4.2）。

表 9.5-15 評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Number of participants exposed to BRV for ≥6 months	52	101	153	7	29	189
Participants with continuous POS freedom for ≥6 months	4 (7.7)	13 (12.9)	17 (11.1)	2 (28.6)	4 (13.8)	23 (12.2)
Number of participants exposed to BRV for ≥12 months	39	72	111	6	19	136
Participants with continuous POS freedom for ≥12 months	1 (2.6)	11 (15.3)	12 (10.8)	2 (33.3)	1 (5.3)	15 (11.0)
Number of participants exposed to BRV for ≥18 months	27	48	75	6	4	85
Participants with continuous POS freedom for ≥18 months	0	8 (16.7)	8 (10.7)	2 (33.3)	0	10 (11.8)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; POS=partial onset seizure
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: The percentages were based on the number of participants exposed to BRV for at least the specific time interval.
Data source: Table 5.4.1

9.5.5.5 28 日あたりの発作回数（すべての発作型）

観察期間及び評価期間、並びに 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの発作回数（FAS）を表 9.5-16 に示した。

全体で、先行試験から移行したグループでは、評価期間及び 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりのすべての発作回数の中央値が観察期間と比較して減少した。直接登録グループでは、評価期間及び 16～18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりのすべての発作回数の中央値が観察期間からおおむね維持された。直接登録グループの観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値（2.00 回）が低かったことから、予想された結果であった。

日本人被験者でも全体と同様の結果が認められた（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.1.2.2）。

表 9.5-16 観察期間及び評価期間、並びに 18 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの発作回数（FAS）

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
Baseline Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	25.49 (52.61)	39.11 (198.83)	34.68 (165.90)	28.61 (26.82)	2.07 (0.91)	29.12 (149.04)
	Median	9.67	10.16	10.00	25.00	2.00	7.59
	Min, max	4.0, 341.0	3.8, 2107.0	3.8, 2107.0	4.3, 82.5	0.5, 3.5	0.5, 2107.0
Evaluation Period	n	54	112	166	7	34	207
	Mean (SD)	14.40 (39.07)	13.82 (21.07)	14.01 (28.09)	25.88 (51.74)	6.42 (22.44)	13.17 (28.36)
	Median	4.40	5.25	4.70	5.51	2.21	4.11

Efficacy time interval	Statistic	EP0083 placebo N=54	EP0083 BRV all N=112	EP0083 total N=166	N01379 N=7	Direct enrollers N=34	All particip. N=207
	Min, max	0, 271.0	0, 122.2	0, 271.0	0, 142.3	0, 132.7	0, 271.0
Months 1 to 3	n	54	106	160	7	30	197
	Mean (SD)	15.05 (39.02)	15.08 (23.03)	15.07 (29.29)	24.31 (50.15)	7.19 (25.30)	14.20 (29.65)
	Median	5.29	4.98	4.98	6.22	2.02	4.36
	Min, max	0, 257.6	0, 120.4	0, 257.6	0, 137.5	0, 140.6	0, 257.6
Months 4 to 6	n	52	101	153	7	29	189
	Mean (SD)	16.33 (42.69)	11.58 (17.11)	13.19 (28.44)	24.44 (54.14)	2.53 (2.55)	11.97 (27.74)
	Median	4.98	4.04	4.04	3.11	1.87	3.73
	Min, max	0, 286.5	0, 84.3	0, 286.5	0, 146.8	0, 8.7	0, 286.5
Months 7 to 9	n	50	99	149	6	27	182
	Mean (SD)	16.91 (46.53)	11.86 (18.14)	13.55 (30.66)	4.67 (6.12)	2.93 (2.98)	11.68 (28.05)
	Median	4.51	4.04	4.04	2.80	2.49	3.42
	Min, max	0, 315.8	0, 86.2	0, 315.8	0, 16.2	0, 12.8	0, 315.8
Months 10 to 12	n	39	72	111	6	19	136
	Mean (SD)	17.10 (49.81)	14.32 (22.42)	15.29 (34.40)	7.60 (8.48)	2.72 (2.76)	13.20 (31.43)
	Median	4.04	5.29	4.67	4.67	2.49	4.04
	Min, max	0, 304.6	0, 121.3	0, 304.6	0, 19.2	0, 9.6	0, 304.6
Months 13 to 15	n	29	57	86	6	9	101
	Mean (SD)	20.56 (55.22)	14.12 (18.23)	16.29 (35.11)	7.57 (8.47)	2.97 (2.61)	14.59 (32.70)
	Median	3.11	6.22	5.13	4.67	2.80	4.04
	Min, max	0, 285.0	0, 70.6	0, 285.0	0, 19.9	0, 7.8	0, 285
Months 16 to 18	n	27	48	75	6	4	85
	Mean (SD)	23.47 (69.00)	16.23 (23.00)	18.84 (44.96)	6.58 (7.16)	2.57 (2.51)	17.21 (42.48)
	Median	3.42	5.29	4.67	4.51	2.49	4.67
	Min, max	0, 352.5	0, 94.3	0, 352.5	0, 16.5	0, 5.3	0, 352.5

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; particip.=participants; SD=standard deviation
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: Seizure frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: For rollovers, the Baseline Period was obtained from the core studies of EP0083 and N01358 directly. For direct enrollers, the Baseline Period was defined as seizure counts collected from 8 weeks prior to the first BRV administration in EP0085.
Note: Evaluation Period values for seizure frequency were calculated from the seizure diary data collected during the Evaluation Period on/after the first BRV administration.
Data source: Table 5.1.2.1

9.5.5.6 発作消失被験者の割合（すべての発作型）

評価期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.5-17 に示した。

全体で、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 7.7%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 12.9%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 11.1%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが 10.3%であり、12 ヵ月以上継続した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、15.3%、10.8%、33.3%及び 5.3%であった。すべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.7%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループですべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。

日本人被験者で、評価期間にすべての発作型の発作消失期間を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 3.2%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 14.5%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.5%、N01379 試験グループが 28.6%、及び直接登録グループが

10.3%であった。すべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.0%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.7%、N01379 試験グループが 33.3%、直接登録グループが 5.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループですべての発作型の発作消失期間を 12 ヵ月以上継続した被験者はいなかった。すべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 16.3%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 10.3%、N01379 試験グループが 33.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループ及び直接登録グループですべての発作型の発作消失期間を 18 ヵ月以上継続した被験者はいなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.5.2）。

表 9.5-17 評価期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Number of participants exposed to BRV for ≥6 months	52	101	153	7	29	189
Participants with continuous all-type seizure freedom for ≥6 months	4 (7.7)	13 (12.9)	17 (11.1)	2 (28.6)	3 (10.3)	22 (11.6)
Number of participants exposed to BRV for ≥12 months	39	72	111	6	19	136
Participants with continuous all-type seizure freedom for ≥12 months	1 (2.6)	11 (15.3)	12 (10.8)	2 (33.3)	1 (5.3)	15 (11.0)
Number of participants exposed to BRV for ≥18 months	27	48	75	6	4	85
Participants with continuous all-type seizure freedom for ≥18 months	0	8 (16.7)	8 (10.7)	2 (33.3)	0	10 (11.8)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants
Note: For analysis purposes, a month is defined as 30 days and time intervals based on monthly durations are defined as a multiple of 30 days (eg, 12 months is defined as 360 days). For additional information about monthly time intervals see Section 6.1.4.
Note: The percentages were based on the number of participants exposed to BRV for at least the specific time interval.
Data source: Table 5.5.1

9.5.5.7 評価期間全体の発作消失被験者の割合

評価期間全体の発作消失被験者の割合（FAS）を表 9.5-18 に示した。

全体で、評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ群グループが 1.9%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 7.1%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 5.4%、N01379 試験グループが 14.3%、及び直接登録グループが 5.9%であった。すべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。

日本人被験者で、評価期間全体の部分発作の発作消失被験者の割合は、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 6.8%、EP0083 試験グループ（全被験者）が 4.4%、N01379 試験グループが 14.3%、及び直接登録グループが 5.9%であった。すべての発作型の発作消失被験者の割合も同じ結果であった。EP0083 試験プラセボ群グループで部分発作及びすべての発作型の発作消失を評価期間中継続した被験者はいなかった（EP0085 試験第 2 回中間報告書 Table 5.6.2）。

表 9.5-18 評価期間全体の発作消失被験者の割合（FAS）

	EP0083 placebo N=54 n (%)	EP0083 BRV all N=112 n (%)	EP0083 total N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	Direct enrollers N=34 n (%)	All particip. N=207 n (%)
Participants with POS freedom during the Evaluation Period	1 (1.9)	8 (7.1)	9 (5.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	12 (5.8)
Participants with all-type seizure freedom during the Evaluation Period	1 (1.9)	8 (7.1)	9 (5.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	12 (5.8)

BRV=brivaracetam; FAS=Full Analysis Set; particip.=participants; POS=partial onset seizure
Note: For the ongoing participants, the seizure-freedom was assessed until the last visit date on the seizure count form on or prior to the data cutoff.
Data source: Table 5.6.1

9.5.6 結論

- 部分発作を有する成人てんかん患者を対象に、BRV 50～200mg/日を併用療法として投与した時の良好な忍容性が確認された。AE による中止の割合は低かった。
- 全体で多くみられた基本語別の TEAE は、コロナウイルス感染、鼻咽頭炎及び発熱であった。
- 試験期間中の AE に予想外の傾向は認められず、安全性プロファイルは既に確認されている全体的な BRV の安全性プロファイルと一致していた。
- 部分発作及びすべての発作型の発作回数及び発作消失に関する有効性の結果から、BRV の有効性は、本試験での BRV の初回投与から 12 ヵ月以上持続することが示された。
- 日本人被験者では、BRV の安全性及び有効性の結果において、全体と同様の傾向が認められた。

9.5.7　重篤な有害事象の詳細

9.5.7.1　EP0083 試験プラセボ群グループ

9.5.7.1.1　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019022305（2023 年 3 月 8 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [b]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug [c]
SAE	浮動性めまい [a]	浮動性めまい	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	頭痛 [a]	頭痛	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	嘔吐 [a]	嘔吐	[redacted] 20[redacted]/ 470 days	BRV 100mg iv/ 8 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a Narrative also exists for Study Participant 109-09303 in EP0118, as she received BRV intravenously in EP0118 during participation in EP0085 (oral BRV) per protocol. The events occurred after receiving the first dose in EP0118 but resolved in EP0085.
b The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
c The action taken with study drug is with respect to BRV oral dose in EP0085
Data source(s): EP0118 Listing 2.10, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢[redacted] 歳、体重 5[redacted].75kg のアジア人女性であった。BMI は 21.75kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年 9 月～）、血管腫（19[redacted] 年～）、ガンマナイフ（19[redacted] 年 8 月）、病巣切除術（20[redacted] 年 12 月及び 20[redacted] 年 6 月）、視野欠損（20[redacted] 年 12 月～）、卵巣癌（20[redacted] 年）、子宮摘出（20[redacted] 年）、卵巣摘除（20[redacted] 年）、足部白癬（20[redacted] 年～）、及び頭痛（20[redacted] 年 3 月～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted].9 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の発現時の併用薬は、loxoprofen（年月日不明～20[redacted] 年 1 月 31 日）、lacosamide（20[redacted] 年 6 月 16 日～）、及び perampanel（20[redacted] 年 6 月 28 日～）であった。

20[redacted] 年 9 月 4 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted] 年 10 月 30 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、2018 年 2 月 5 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted] 年 1 月 22 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 2 月 5 日、被験者は BRV 50mg/日（経口）の初回投与を受けた。

その後、20[redacted] 年 5 月 8 日から 翌 年 5 月 19 日まで本試験で BRV 200mg/日（経口）の投与を受けた。

翌 年 5 月 19 日、被験者は EP0118 試験に参加するために来院した。同日、被験者は EP0118 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人患者を対象に、BRV の経口投与の代わりとして BRV を静脈内（IV）投与した時の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲

検試験］に組み入れられた。翌 年 5 月 20 日、BRV 注射用 100mg 1 日 2 回の IV 投与が開始された。

翌 年 5 月 20 日［本試験の BRV（経口）投与開始 470 日目、EP0118 試験の BRV 100mg（朝分）の IV 投与後］、SAE である浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐が発現した。

被験者は、SAE である浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐のため EP0118 試験を中止した。EP0118 試験での治験薬の最終投与は 翌 年 5 月 20 日であった。

翌 年 5 月 20 日、朝の BRV 100mg IV 投与後、被験者に頭部ふらつき感、悪心、及び頭痛が発現した。夜の BRV 100mg IV 投与前にこれらの症状は改善した。翌 年 5 月 21 日、朝の診察中にこれらの症状の持続がみられ、食事摂取及び水分摂取が不十分であったため、glucose、sodium chloride、potassium chloride、calcium chloride hydrate、及び sodium acetate hydrate による輸液が行われた。その日の夜間に悪心は認められなかった。同日（翌 年 5 月 21 日）、被験者は EP0085 試験に戻り、BRV 200mg/日の服用を再開した。翌 年 5 月 22 日、食事摂取が不十分であったため輸液療法を継続した。翌 年 5 月 23 日、輸液療法を終了したが食事摂取量は安定せず、食後の悪心は持続し、頭痛の改善は部分的であった。翌 年 5 月 24 日、悪心及び頭部ふらつき感は持続していたが、頭痛は改善した。翌 年 5 月 27 日、頭痛、嘔気、及び頭部ふらつき感の症状はなくなり、被験者の状態は改善した。食事摂取量も徐々に改善した。同日、被験者は退院した。

本試験では、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 5 月27 日（発現から 8 日目）、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐はいずれも消失し、被験者は退院した。

被験者は、本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の重症度をいずれも中等度、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐の因果関係をいずれも治験薬と関連ありと判断した。本試験では、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐に対し治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.5.7.1.2　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2019040869（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted] / 210 days	N/A/ 6 days	Severe/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first study drug dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 8[redacted].1kg のアジア人男性であった。BMI は 32.9kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 7 月～）及び血中コレステロール増加（20[redacted] 年 4

月～）であった。初めて発作が認められたのは2[redacted]歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳手術実施時の併用薬は、lamotrigine（20[redacted]年 9 月～年月日不明）及び carbamazepine（20[redacted]年 4 月 11 日～年月日不明）であった。

20[redacted]年 9 月 21 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted]年 11 月 16 日に初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted]年 2 月 22 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted]年 2 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted]年 2 月 22 日、被験者は BRV 50mg/日の初回投与を受けた。

20[redacted]年 9 月 19 日（BRV の投与開始 210 日目）、被験者は SAE に該当する脳手術を受けた。本事象の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、未服薬期間は 16 日間であった。

20[redacted]年 9 月 18 日、被験者はてんかん手術を受けるため入院した。20[redacted]年 9 月 19 日、電極留置術が施行された。20[redacted]年 9 月 24 日、焦点切除術が施行された。

脳手術は治験薬の最終投与後に実施されたため、本事象による治験薬の措置は該当なしであった。20[redacted]年 9 月 24 日（発現から 6 日目）、脳手術は完了した。20[redacted]年 10 月 4 日、被験者は退院した。

効果不十分のため、被験者は本試験を中止した。治験薬の最終投与日は 20[redacted]年 9 月 3 日、最終連絡日は 20[redacted]年 9 月 24 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置は該当なしであり、脳手術は完了した。

9.5.7.1.3 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted]年[redacted]月

CIOMS#：2020038849（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	てんかん	てんかん発作	[redacted] 20[redacted]/ 98 days	BRV 100mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	運動失調	運動失調	[redacted] 20[redacted]/ 100 days	BRV 100mg/day/ 70 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢4[redacted]歳、体重5[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 18.13kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted]年～年月日不明）、発疹（19[redacted]年 10 月～19[redacted]年 12 月）、乳癌（20[redacted]年 10 月～）、左乳房切除（20[redacted]年 10 月）、及び皮膚嚢腫（20[redacted]年 2 月～）で

あった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].8 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

てんかん及び運動失調の発現時の併用薬は、zolpidem（20[redacted] 年 11 月 12 日～20[redacted] 年 11 月）であった。運動失調の発現時、上記以外の併用薬として carbohydrates with potassium and sodium（20[redacted] 年 9 月 27 日～20[redacted] 年 10 月 2 日）及び phenytoin（20[redacted] 年 9 月 27 日～年月日不明）があった。

19[redacted] 年 2 月 24 日、てんかんに対して Aleviatin（phenytoin）300mg/日（併用被疑薬）による治療が開始された。20[redacted] 年 8 月 31 日、Hydantol（phenytoin）25mg/日による治療が開始された。20[redacted] 年 8 月 30 日、血中 phenytoin 濃度は 21.29μg/mL であった。20[redacted] 年 1 月 20 日、血中 phenytoin 濃度は 30.42μg/mL であった。

20[redacted] 年 1 月 20 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 16 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 22 日にプラセボの最終投与を受けた。

20[redacted] 年 6 月 8 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 22 日、被験者は BRV 50mg/日の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者に持続性のめまい感及び頭痛が発現した。20[redacted] 年 9 月 24 日、被験者は実施医療機関に来院した。血中 phenytoin 濃度は 58.55μg/mL であった。治験薬の投与は継続されたが、Aleviatin（phenytoin）及び Hydantol（phenytoin）の投与は中断された。20[redacted] 年 9 月 25 日、血中 phenytoin 濃度は 49.56μg/mL であった。

20[redacted] 年 9 月 27 日（BRV の投与開始 98 日目）、被験者に SAE であるてんかんが発現した。てんかんの発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 97 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 27 日（12 時 10 分頃）、被験者に痙攣発作が発現した。被験者は立ったまま、1～2 分間にわたって口及び頚部の振戦を呈した。その後家族が見たところ、被験者は普段よりもぼんやりしていた。今回が経口薬の投与中止後に発現した最初の発作であり、発作による転倒は認められなかった。被験者は救急科を受診した。血中 phenytoin 濃度は 22.33μg/mL であった。carbohydrates NOS with potassium and sodium chloride が投与された。被験者の意識は徐々に改善し、phenytoin の投与が再開された。同日（18 時 55 分）、被験者は治験薬 100mg（1 錠）及び phenytoin 100mg（2 錠）を服用した。19 時 15 分頃、被験者に全身痙攣が発現した。痙攣は自然に治まり、経過観察が行われた。20[redacted] 年 9 月 28 日、被験者は治験薬（100mg）及び phenytoin 100mg（1 錠）を服用し、意識は清明であった。

てんかんに対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 29 日（発現から 3 日目）、てんかんは消失した。

20[redacted] 年 9 月 29 日（BRV の投与開始 100 日目）、被験者に SAE である運動失調が発現した。運動失調の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 99 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 29 日、血中 phenytoin 濃度は 25.34μg/mL に低下した。痙攣発作後症状は消失していたが、浮動性めまいを伴う運動失調症状が出現している可能性があった。同日、入院期間の延長が必要であると判断された。20[redacted] 年 9 月 30 日、リハビリテーションが開始された。20[redacted] 年 10 月 2 日、ベッド上での上肢の動きからは運動失調症状の明らかな改善が認められた。20[redacted] 年 10 月 2 日以降、浮動性めまいは発現しなかった。

20[redacted] 年 10 月 8 日、手すりにつかまりながらの歩行訓練（中程度）が開始された。下肢の脱力が強く、膝折れが著明（実際に歩行可能なレベルからは程遠いと思われた）であったが、てんかんのコントロールは良好であった。将来的に血中 phenytoin 濃度が上昇する可能性を考慮し、Aleviatin（phenytoin）100mg 錠を朝 1 錠及び夜 1 錠、並びに Hydantol（phenytoin）25mg 錠を夜 3 錠投与された。治験薬投与は、その後の痙攣発作の発現状況に応じて調整した。血中 phenytoin 濃度の推移及び運動失調症状に関する評価が実施された。20[redacted] 年 10 月 9 日の核磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、20[redacted] 年 2 月の MRI と比較して変化は認められなかった。20[redacted] 年 10 月 12 日、血中 phenytoin 濃度は 23.28μg/mL（ほぼ基準範囲内）であった。リハビリテーションを継続しながら経過観察が行われた。20[redacted] 年 10 月 15 日、ある程度の改善は認められたものの、運動失調症状の転帰は不変であった。下肢の運動失調は症状の変化が大きく客観的に評価するのは困難であった。20[redacted] 年 10 月 16 日、リハビリテーションの継続が必要と判断され、リハビリテーション病院への転院が検討された。20[redacted] 年 10 月 19 日、日常生活動作を行うにあたり、両手及び両下肢の動きに問題はなかった。血中 phenytoin 濃度は 28.53μg/mL であった。

20[redacted] 年 10 月 20 日、phenytoin の用量を Aleviatin（phenytoin）100mg（朝 1 錠、夜 1 錠）及び Hydantol（phenytoin）25mg（朝 1 錠、夜 1 錠）に変更した。20[redacted] 年 10 月 22 日、他覚的所見では依然として運動失調症状が認められた。歩行訓練では改善がみられたが、日常生活動作には困難を伴うものと考えられた。家族への説明後、医療ソーシャルワーカーに転院の調整を依頼した。20[redacted] 年 10 月 30 日、手の運動に問題はみられなかった。不安や恐怖等の心理的要因によって、立位時に下肢のふらつきが生じるおそれがあった。血中 phenytoin 濃度は比較的高い値で調整していたが、転院を検討していたため、将来的に血中濃度が上昇する可能性を考慮し、低めの濃度で調整した。20[redacted] 年 11 月 5 日、phenytoin の用量を Aleviatin（phenytoin）100mg（朝 1 錠、夜 1 錠）及び Hydantol（phenytoin）25mg（夜 1 錠）に変更した。20[redacted] 年 11 月 9 日、血中 phenytoin 濃度はほぼ基準範囲内であった。リハビリテーション継続下で退院が検討された。20[redacted] 年 11 月 13 日、継続的なリハビリテーションで被験者の歩行能力は独歩可能なレベルにまで改善した。20[redacted] 年 11 月 14 日、被験者は実施医療機関を退院した。20[redacted] 年 12 月 7 日、被験者は治験治療を受けるために予定どおり来院した（Visit 5）。神経学的所見では、上肢の運動失調症状及び眼振は認められなかった。治験責任医師によると、浮動性めまいを伴う運動失調症状は phenytoin の副作用であり、投薬調整及びリハビリテーションによって症状は改善したとのことであった。

運動失調に対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 7 日（発現から 70 日目）、運動失調は消失した。

被験者は同意を撤回し、本試験を中止した。治験薬の最終投与日は 翌 年 4 月 28 日、最終来院日は 翌 年 5 月 12 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、てんかん及び運動失調の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、てんかん及び運動失調は消失した。

9.5.7.2 EP0083 試験 BRV 群全体グループ

9.5.7.2.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022067094（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	痙攣発作	痙攣発作の悪化	[redacted] 20[redacted]/ 1050 days	BRV 200mg/day/ 30 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 1[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 19.79kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 5 月～）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 12 月～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted] 年 12 月～）、自閉症（20[redacted] 年 12 月～）、気管支炎（20[redacted] 年 12 月～）、精神障害者（20[redacted] 年 12 月～）、季節性アレルギー（枯草熱）（20[redacted] 年 12 月～）、口内炎（20[redacted] 年 4 月～）、及び便秘（20[redacted] 年 7 月～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].2 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

痙攣発作（痙攣発作の悪化）の発現時の併用薬は、oxcarbazepine（20[redacted] 年 1 月 19 日～）、mometasone（20[redacted] 年 3 月 7 日～年月日不明）、bromhexine（20[redacted] 年 8 月 23 日～年月日不明）、pranlukast（20[redacted] 年 3 月 1 日～年月日不明）、olopatadine（20[redacted] 年 3 月 11 日～年月日不明）、ofloxacin（20[redacted] 年 6 月 18 日～年月日不明）、dexamethasone（20[redacted] 年 7 月 29 日～20[redacted] 年 11 月 27 日）、tulobuterol（20[redacted] 年 1 月 20 日～20[redacted] 年 11 月 27 日）、risperidone（20[redacted] 年 3 月 4 日～20[redacted] 年 12 月 1 日）、nadifloxacin（20[redacted] 年 4 月 7 日～20[redacted] 年 11 月 27 日）、及び sodium valproate（20[redacted] 年 12 月 24 日～）であった。

20[redacted] 年 11 月 6 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 1 月 7 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 4 月 14 日であった。

20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 14 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌々年 11 月 21 日（BRV の投与開始 1050 日目）、被験者に SAE に該当する痙攣発作［痙攣発作の悪化（群発発作）］が発現した。痙攣発作の発現時、被験者は本試験で BRV　200mg/日を 615 日間服用していた。

翌々年 11 月 22 日、被験者は入院した。直近の来院時、治験薬及び併用 AED の用量変更はなかった。翌々年 12 月 20 日、被験者は退院した。

痙攣発作（痙攣発作の悪化）に対する治験薬の用量変更はなかった。翌々年 12 月 20 日（発現から 30 日目）、痙攣発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、痙攣発作（痙攣発作の悪化）の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、痙攣発作は消失した。

9.5.7.2.2　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#： 2020027769（脳挫傷）（2023 年 2 月 15 日付）

2021024267（骨嚢腫）（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳挫傷	外傷性脳挫傷	[redacted] 20[redacted]/ 178 days	BRV 75mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Interrupted
SAE	骨嚢腫	単純性骨嚢腫	[redacted] 20[redacted]/ 435 days	BRV 150mg/day/ 72 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 5[redacted] 歳、体重 4[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 20.16kg/m^2 であった。病歴は、バセドウ病（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、てんかん（19[redacted] 年～年月日不明）、便秘（19[redacted] 年～）、肋骨骨折（右第 11 肋骨骨折）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、脊椎圧迫骨折（胸椎圧迫骨折）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、熱傷（20[redacted] 年～年月日不明）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～）、頭蓋内動脈瘤（20[redacted] 年～）、肺炎（20[redacted] 年 7 月）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、変形性関節症（20[redacted] 年～）、骨粗鬆症（20[redacted] 年～）、脊椎圧迫骨折（腰椎圧迫骨折）（20[redacted] 年～20[redacted] 年 4 月）、虫垂炎（20[redacted] 年 8 月～20[redacted] 年 12 月）、熱傷（20[redacted] 年 11 月～）、並びにデブリードマン及び植皮（20[redacted] 年 11 月）であった。最初の発作が認められたのは 1[redacted].9 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）であった。

脳挫傷及び骨嚢腫の発現時の併用薬は、levothyroxine（20[redacted] 年～年月日不明）、pitavastatin（20[redacted] 年～年月日不明）、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester（20[redacted] 年 8 月 27 日～20[redacted] 年 11 月 30 日）、及び lansoprazole（20[redacted] 年 12 月 11 日～20[redacted] 年 9 月 6 日）であった。脳挫傷の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年 3 月 20 日～20[redacted] 年 7 月 9 日）及び teriparatide（20[redacted] 年 9 月 28 日～20[redacted] 年 9 月 18 日）であった。骨嚢腫の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年 7 月 11 日～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 11 日～年月日不明）、及び risedronate（20[redacted] 年 9 月 25 日～20[redacted] 年 3 月 25 日）であった。

20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に組み入れられ、20[redacted] 年 1 月 14 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 4 月 21 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 4 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 21 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 7 月 9 日（BRV の投与開始 178 日目）、被験者に SAE である脳挫傷が発現した。脳挫傷の発現日、被験者は BRV 75mg/日の投与を受けていた。20[redacted] 年 5 月 28 日から 20[redacted] 年 7 月 8 日までは、BRV 150 mg/日が投与されていた。

20[redacted] 年 7 月 9 日、被験者はウォーキング中に転倒し、転倒後の記憶はなかった。その日の夜、被験者はてんかん発作のため転倒し、救急科を受診した。右後頭部の腫脹、右眼瞼の皮下出血、並びに右肘頭部の軽度の発赤及び腫脹が認められた。意識レベルの低下はなかった。頭部コンピュータ断層撮影（CT）で左側頭葉に約 15mm の淡い高吸収域が認められ、挫傷による出血と考えられた。頭部の MRI 検査及び磁気共鳴血管造影検査では、左側頭葉の血腫の増大（前後径 38mm×左右径 35mm）、及び圧迫による左側脳室の軽度の変形が認められ、挫傷による血腫と考えられた。同日、血腫の増大が認められたため被験者は救急病棟に入院し、止血療法及び血圧コントロールのための nicardipine 投与が開始された。famotidine、metoclopramide、carbazochrome、tranexamic acid、ascorbic acid、neurobion（vitamin B1、B6、及び B12）、及び glyceol も投与された。20[redacted] 年 7 月 10 日、頭部 CT の再検査で血腫の明らかな増大は認められず、被験者は一般病棟に移された。血腫周囲の浮腫がやや悪化していたため、concentrated glycerin with fructose による治療が開始された。20[redacted] 年 7 月 10 日、治験薬は投与されなかった。20[redacted] 年 7 月 10 日から 20[redacted] 年 7 月 11 日まで、てんかんに対して緊急的に levetiracetam が投与された。20[redacted] 年 7 月 11 日、治験薬以外の AED 及びその他の薬剤の投与が開始された。20[redacted] 年 7 月 13 日、治験薬の投与が再開された。同日、感覚性失語に対する言語機能の改善等のリハビリテーション療法が実施された。20[redacted] 年 7 月 15 日、CT で血腫周囲の浮腫の悪化が認められた。concentrated glycerin with fructose による治療が継続された。20[redacted] 年 7 月 22 日及び 20[redacted] 年 7 月 29 日、CT で血腫周囲の浮腫の改善が確認され、concentrated glycerin with fructose による治療は終了した。20[redacted] 年 7 月 30 日、感覚性失語の症状は改善し、被験者は退院した。治験責任医師によると、外傷性脳挫傷の原因はてんかん発作又は偶発的転倒であるとのことであった。

脳挫傷のため治験薬の投与は中断された。

本報告時、脳挫傷は軽快していた。

翌 年 3 月 23 日（BRV の投与開始 435 日目）、被験者に SAE である骨嚢腫が発現した。骨嚢腫の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 174 日間服用していた。

翌 年 3 月 23 日、副鼻腔炎と評価された疾患に対して CT 検査が実施され、左下顎の正中部に低吸収域が認められた。被験者はかかりつけの医療機関に移され、そこで過去の画像の再評価が行われた。4年前に実施されたコーンビーム CT 検査では嚢胞性病変は認められなかったが、骨梁の不整が認められた。翌 年 4 月 1 日、被験者はかかりつけの医療機関の口腔外科を受診し、単純性骨嚢胞と診断された。翌 年 5 月 19 日、被験者は入院し、骨嚢胞切除術が実施された。翌年5 月 26 日、被験者は退院した。翌 年 6 月 2 日、抜糸が行われ、病理報告書によると悪性所見は認められなかった。

骨嚢胞に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 2 日（発現から 72 日目）、骨嚢胞は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、脳挫傷及び骨嚢胞の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。脳挫傷によって治験薬の投与は中断されたが、骨嚢胞に対する治験薬の用量変更措置はなかった。脳挫傷は軽快し、骨嚢胞は消失した。

9.5.7.2.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022058572（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	迷走神経刺激装置埋込み	迷走神経刺激装置埋込み	[redacted] 20[redacted]/ 1127 days	BRV 200mg/day/ 3 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	群発発作	群発発作	[redacted] 20[redacted]/ 1140 days	BRV 200mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 5[redacted].8kg のアジア人男性であった。BMI は 21.3kg/m^2 であった。病歴は、アトピー性皮膚炎（19[redacted] 年 9 月～）、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年 7 月～）、部分発作（20[redacted] 年～）、尿路結石（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、血中アルカリホスファターゼ増加（20[redacted] 年 8 月～）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（20[redacted] 年 8 月～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、及び蕁麻疹（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].3 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）（悪心、嘔吐、下肢のびくつき、右側への頚部の回転、及び眼のちらつき）、複雑部分発作（IB 型）（意識障害）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

迷走神経刺激装置埋込み及び群発発作発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 5 月 28 日～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 8 月 22 日～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 4 月 8 日～年月日不明）、lacosamide（20[redacted] 年 4 月 26 日～年月日不明）、clobazam（20[redacted] 年 2 月 21 日～年月日不明）、及びその他の感冒薬（Anetton Almedy 鼻炎錠）（20[redacted] 年 3 月 8 日～年月日不明）であった。迷走神経刺激装置埋込み時に投与されていた上記以外の併用薬には、gentamicin（20[redacted] 年 9 月 26 日～20[redacted] 年 10 月 8 日）があった。

20[redacted] 年 7 月 3 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 9 月 4 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 12 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 11 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者は BRV 50 mg の初回投与を受けた。

被験者に複雑部分発作及び単純部分発作が何度も発現し、perampanel、carbamazepine、lacosamide、clobazam、及び diazepam 等の様々な AED が投与された。3 年 後 5 月初旬頃から複雑部分発作の発現頻度が増加し、体幹の前屈を伴う発作も発現した。また、交差点に立っている時に突然動かなくなることがあった。3 年 後 6 月 20 日、MRI 検査では病変は何も認められなかった。 gadoxetate が投与された。clobazam によって悪心を伴う発作の頻度は低下したが、体幹の前屈を伴う発作は持続していた。3 年 後 8 月 12 日に体幹の前屈を伴う発作が発現し、被験者は左手指に熱

傷を負った。被験者の発作は多焦点性であったため外科手術の適応ではなく、薬物療法による発作コントロールも困難であったことから、治験責任医師は迷走神経刺激療法（VNS）装置埋込み術に関して被験者に説明した。

3 年 後 9 月 25 日、前額部からの大量出血が認められた。CT 検査で頭蓋内血腫は認められず、前額部の縫合が行われた。裂傷に対して gentamycin が投与された。発作は早朝及び夜間に起こりやすかったことから、carbamazepin（700mg/日）の投与方法が朝 200mg-昼 300mg-夜 200mg-就寝前0mg から朝 200mg-昼 0mg-夜 300mg-就寝前 200mg に変更された。3 年 後 10 月 1 日、被験者は入院前に麻酔科外来を受診した。早朝に激しい発作が認められていたため、被験者は自己判断で carbamazepine の投与方法を朝 200mg-昼 0mg-夜 100mg-就寝前 400mg（700mg）に変更した。

3 年 後 10 月 4 日（BRV の投与開始 1127 日目）、被験者は SAE に該当する迷走神経刺激装置埋込みを受けるため入院した。VNS 装置埋込み術の実施時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 195日間服用していた。抜糸も行われ、gentamycin の継続が指示された。3 年 後 10 月 5 日、VNS 装置埋込み術が実施された。cefazolin、ephedrine、lidocaine、rocuronium、dexamethasone、及びsugammadex が投与された。VNS 装置の設定は以下のとおりであった：ノーマルモード出力電流0mA、マグネットモード出力電流 0mA、オート刺激出力電流 0mA、心拍検出感度 3、オート刺激閾値 40%。術後のバイタルサインは、脈拍数 90～100bpm、血圧 110～120/60～70mmHg であった。 X 線検査で特に問題は認められなかった。3 年 後 10 月 6 日、創傷治癒に問題はなく、同日被験者は退院した。

迷走神経刺激装置埋込みに対する治験薬の用量変更はなかった。3 年 後 10 月 6 日（発現から 3 日目）、迷走神経刺激装置埋込みは完了した。

3 年 後 10 月 17 日（BRV の投与開始 1140 日目）、被験者に SAE に該当する群発発作が発現した。群発発作の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 208 日間服用していた。

VNS 装置埋込み術を実施後、3 年 後 10 月 17 日に被験者は実施医療機関に来院した。診察前、体幹の前屈を伴う群発発作が認められた。治験責任医師は被験者を帰宅させるのは危険すぎると判断し、状態が安定するまで入院させる方針とした。Ringer-Lactate が投与された。VNS が開始され、1 週間おきに刺激強度を上げる予定とした。外来で治験薬、lacosamide、carbamazepine、及び clobazam の夜分の投与が行われた。群発発作に対する治療として lacosamide（100mg、点滴静注）も投与された。3 年 後 10 月 18 日から、carbamazepine（700mg/日）の投与が朝 200mg-昼 300mg-夜 200mg で再開された。3 年 後 10 月 18 日以降の臨床経過で発作や不快感は認められなかった。3 年 後 10 月 21 日、無意識のうちに発作が発現している可能性を確認するために 12 時間の EEG モニタリング検査が実施されたが、発作は認められなかった。発作間欠期に右側頭部の徐波パターン及び全般性の多棘徐波複合パターンが確認された。3 年 後 10 月 23 日、発作が落ち着いたため、被験者は退院した。

群発発作に対する治験薬の用量変更はなかった。3 年 後 10 月 23 日（発現から 7 日目）、群発発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、迷走神経刺激装置埋込み及び群発発作の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、迷走神経刺激装置埋込みは完了し、群発発作は消失した。

9.5.7.2.4 被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022045890（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	コントロール不良の糖尿病	コントロール不良の高血糖	[redacted] 20[redacted]/ 481 days	BRV 100mg/day/ 66 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	毛巣嚢胞	毛巣嚢胞	[redacted] 20[redacted]/ 733 days	BRV 100mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): CIOMS# 2022045890, EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 1[redacted] 歳、体重 8[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 25.78kg/m^2 であった。病歴は、1 型糖尿病（20[redacted] 年 1 月～）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 12 月～）、てんかん（20[redacted] 年 5 月～）、左前頭骨腫瘍切除（20[redacted] 年 12 月）、頭痛（20[redacted] 年 10 月～）、皮脂欠乏症（年月日不明～）、及び便秘（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].5 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）であった。

コントロール不良の糖尿病及び毛巣嚢胞の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 10 月 21 日～）、loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 26 日～）、insulin degludec（20[redacted] 年 11 月 15 日～）、insulin aspart（20[redacted] 年 1 月 15 日～20[redacted] 年 4 月 4 日）、lacosamide（20[redacted] 年 10 月 1 日～）、dexchlorpheniramine（20[redacted] 年 1 月 9 日～20[redacted] 年）、olopatadine（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、betamethasone with gentamicin（20[redacted] 年 4 月 15 日～20[redacted] 年）、macrogol 3350（年月日不明～20[redacted] 年）、magnesium oxide（年月日不明～20[redacted] 年）、montelukast（年月日不明～20[redacted] 年）、及び heparinoid（年月日不明～）であった。毛巣嚢胞の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、diphenhydramine（20[redacted] 年 1 月 23 日～20[redacted] 年）及び rebamipide（20[redacted] 年 1 月 31 日～2023 年）であった。

20[redacted] 年 1 月 6 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 4 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 5 月 27 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 9 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

被験者は 翌 年 2 月に転職した後、翌 年 6 月から抑うつ状態にあった。この間に高血糖が認められ、入眠困難の症状がみられた。

翌 年 6 月 19 日、非重篤な AE として適応障害が発現した。精神科医が適応障害と診断した。適応障害に対する治療薬として yokukansan が投与された。本報告時点で適応障害は軽快とされた。因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

翌年6月27日（BRVの投与開始481日目）、被験者にSAEに該当するコントロール不良の糖尿病が発現した。コントロール不良の糖尿病の発現時、被験者は本試験でBRV 100mg/日を383日間服用していた。

翌年6月27日、被験者は血糖コントロール不良となり、入院した。入院中、治験薬及びその他の併用AEDの用量変更はなかった。臨床検査結果を下表に示す。

翌年7月19日、非重篤なAEとして毛巣嚢胞が発現した。毛巣嚢胞に対する治療薬としてcefditoren、guaiazulene、cephalexin及びpovidone-iodine（翌々年1月13日～年月日不明）が投与された。被験者は圧式ドレナージを受け、症状は改善した。因果関係は治験薬と関連なしと判断された。翌年8月3日、被験者は退院した。

翌年8月17日、被験者は低血糖及び血糖コントロール不良のため再入院した。常用していた糖尿病治療薬を継続しつつ、血糖値に応じてinsulinも投与した。入院中、食事摂取量に応じてinsulinの単位調整が行われたが、治験薬及びその他の併用AEDの用量変更はなかった。治験責任医師によると、血糖コントロール不良は環境要因及び合併症による症状であった。

コントロール不良の糖尿病に対する治験薬の用量変更はなかった。翌年8月31日（発現から66日目）、コントロール不良の糖尿病は消失し、同日に被験者は退院した。

翌々年3月6日（BRVの投与開始733日目）、非重篤なAEであった毛巣嚢胞がSAEとなった。毛巣嚢胞の発現時、被験者は本試験でBRV 100mg/日を635日間服用していた。

同日（翌々年3月6日）、被験者は入院した。翌々年3月7日、被験者は毛巣嚢胞の切除術を受け、治療薬としてgentamicin、cefazolin及びcefalexinが投与された。

毛巣嚢胞に対する治験薬の用量変更はなかった。翌々年3月12日（発現から7日目）、毛巣嚢胞は消失し、被験者は退院した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、コントロール不良の糖尿病の重症度を高度、毛巣嚢胞の重症度を中等度、いずれも治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Unit	Normal range
19 Jul 2022	Day 418	100	AST	91	IU/L	13-33
			ALT	10	IU/L	NAV
			GGT	39	IU/L	10-47
			LDH	116	IU/L	119-229
			Total bilirubin	0.63	mg/dL	0.22-1.20
			Glucose	261	mg/dL	69-104
			Glycosylated hemoglobin	7.8	%	4.6-6.2
			C-reactive protein	3.76	mg/dL	0-0.3
			Eosinophils	5.5	%	1-5
			Lymphocytes	11.7	%	25-50
			Urine glucose	2+ (high)	NAV	NAV
			Proteins	7	g/dL	6.7-8.1
			Albumin	4.4	g/dL	3.9-4.9
			Creatinine phosphokinase	71	IU/L	62-287
			Amylase	44	IU/L	37-124
			Blood urea nitrogen	9.1	mg/dL	8-22
			Creatinine	0.74	mg/dL	NAV

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Unit	Normal range
			eGFR	114	mL/min/1.73m^2	NAV
			Sodium	135	mEq/L	NAV
			Potassium	4.2	mEq/L	3.3-4.8
			Chlorides	99	mEq/L	98-108
			Triglycerides	117	mg/dL	41-149
			Total cholesterol	155	mg/dL	146-219
			Carbamazepine	7.1	mg/mL	NAV
			White blood cells	76.3	x10^2/µL	35-90
			Red blood cells	464	x10^4/µL	420-570
			Hemoglobin	15.1	g/dL	13.5-16
			Hematocrit	41.6	%	39-51
			Mean corpuscular volume	89.7	fL	83-102
			Mean cell hemoglobin	32.5	pg	28-35
			Mean cell hemoglobin concentration	36.3	g/dL	31–35
			Platelets	26.3	x10^4/µL	13-36
			RDW-SD	41.6	ft	41-52
			RDW-CV	12.7	%	12-15
			PDW	11.2	fL	10-15
			Mean platelet volume	10.2	fL	9-13
			Platelet-large cell ratio	26	%	13-40
			Procalcitonin	0.27	NAV	NAV
			Neutrophils	74.7	%	NAV
			Eosinophils	5.5 (high)	%	NAV
			Basophils	0.9	%	NAV
			Monocytes	7.2	%	NAV
			Neutrophil count	57.0	x10^2/µL	NAV
			Eosinophil count	4.2	x10^2/µL	NAV
			Basophil count	0.7	x10^2/µL	NAV
			Monocytes count	5.5	x10^2/µL	NAV
			Lymphocytes count	8.9	x10^2/µL	NAV
			Urine color	Light yellow	N/A	N/A
			Urine-specific gravity	1.005	NAV	NAV
			Urine PH	7	NAV	NAV
			Urine-urobilinogen (qualitative)	Normal	N/A	N/A
			Lacosamide	3.1	µg/mL	NAV

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BRV=brivaracetam; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GGT=gamma-glutamyltransferase; LDH=lactate dehydrogenase; N/A=not applicable; NAV=not available; PDW=platelet distribution width; RDW-CV=red cell distribution width-cell variations; RDW-SD=red cell distribution width-standard deviation
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2022045890, Listing 1.2, Listing 3.1

9.5.7.2.5 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020047113［眼瞼下垂（1 回目及び 2 回目の事象：眼瞼下垂手術）］（2023 年 7 月 27 日付）

2022032924［眼瞼下垂（3 回目の事象：右眼の挙筋前転術）］（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	眼瞼下垂	眼瞼下垂手術	[redacted] 20[redacted]/ 252 days	BRV 150mg/day/ 9 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	眼瞼下垂	眼瞼下垂手術	[redacted] 20[redacted]/ 448 days	BRV 200mg/day/ 8 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	眼瞼下垂	右眼の挙筋前転術（眼筋手術）（眼瞼下垂）	[redacted] 20[redacted]/ 819 days	BRV 200mg/day/ 8 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 7[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 26.76kg/m^2 であった。病歴は、便秘（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、肝斑（2011 年～）、口内炎（20[redacted] 年～）、眼精疲労（20[redacted] 年 9 月～）、眼乾燥（20[redacted] 年 9 月～）、子宮頚部癌（20[redacted] 年）、子宮頚部円錐切除（20[redacted] 年）、てんかん（20[redacted] 年 6 月～）、自己免疫性甲状腺炎（橋本病）（20[redacted] 年～）、脳梗塞（20[redacted] 年 12 月）、副鼻腔炎（20[redacted] 年 3 月～20[redacted] 年 4 月）、副鼻腔炎手術（20[redacted] 年 4 月）、眼瞼下垂（年月日不明～）、及び変形性脊椎症（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 4[redacted].8 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA3 型：自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目及び 2 回目の事象）］及び右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）の発現時の併用薬は、lacosamide（20[redacted] 年 11 月 22 日～）、diazepam（20[redacted] 年 10 月～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 2 日～年月日不明）、及び magnesium oxide（20[redacted] 年 3 月 25 日～年月日不明）であった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、ascorbic acid（20[redacted] 年 5 月 18 日～20[redacted] 年 4 月 4 日）であった。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］の発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、hyaluronate（20[redacted] 年 10 月 5 日～）、Tsumura Saireito extract granules（20[redacted] 年 11 月 9 日～20[redacted] 年 6 月 12 日）、Ohsugi Bofutsushosan extract granules（20[redacted] 年 1 月 5 日～20[redacted] 年 11 月 3 日）、及び mucopolysaccharide（20[redacted] 年 6 月 3 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 11 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、20[redacted] 年 6 月 19 日に治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 6 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 19 日、被験者は BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月 28 日、被験者の状態は眼科で眼瞼下垂と再評価され、被験者は実施医療機関の形成外科で手術を受けることを希望した。

20[redacted] 年 11 月 17 日（BRV の投与開始 252 日目）、被験者に SAE である眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 97 日間服用していた。

20[redacted] 年 11 月 17 日、被験者は入院し、眼瞼挙筋前転術を受けた。手術中の合併症は認められなかった。20[redacted] 年 11 月 18 日、経過が良好であったため被験者は退院した。術後経過は順調であった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］の治療薬として cefazolin、Solita-T1、Tsumura Saireito extract granules、rebamipide、及び loxoprofen が投与された。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 11 月 25 日（発現から 9 日目）、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目の事象）］は消失した。

翌 年 6 月 1 日（BRV の投与開始 448 日目）、被験者に SAE である眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 181 日間服用していた。

翌 年 6 月 1 日、被験者は眼瞼挙筋前転術を受けるために再入院し、左眼の再手術が実施された。術中合併症は認められなかった。眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］の治療薬として cefazolin、Solita-T1、loxoprofen、及び Tsumura Saireito extract granules が投与された。翌 年 6 月 2 日、病状の改善が認められ、被験者は退院した。術後経過は順調であった。

眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月8 日（発現から 8 日目）、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（2 回目の事象）］は消失した。

翌 年 8 月 23 日、眼瞼下垂手術及びドレーン抜去処置が実施された。

翌々 年 6 月 7 日（BRV の投与開始 819 日目）、被験者に SAE である眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］が発現した。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 11 日間服用していた。

翌々 年 6 月 7 日、被験者は右眼の眼瞼下垂手術（右眼の挙筋前転術）を受けるため、実施医療機関の形成外科に入院した。手術は無事に終了した。同日、ドレーン抜去が行われた。眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］に対する治療薬として loxoprofen、cefazolin、及び Solita-T1 が投与された。翌々 年 6 月 8 日、経過が良好であったため被験者は退院した。術後経過は順調であった。治験責任医師によると、眼瞼下垂手術は加齢によるものとのことであった。

眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］に対する治験薬の用量変更はなかった。翌々年 6 月 14 日（発現から 8 日目）、眼瞼下垂［右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、眼瞼下垂［眼瞼下垂手術（1 回目及び 2 回目の事象）及び右眼の挙筋前転術（3 回目の事象）］の重症度を軽度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.5.7.2.6 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020053422（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	全身性強直性間代性発作	全身性強直性間代性発作	[redacted] 20[redacted]/ 490 days	BRV 50mg/day/ 9 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 5[redacted] 歳、体重 6[redacted].8kg のアジア人女性であった。BMI は 26.15kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）、左側頭葉焦点切除（20[redacted] 年 3 月）、腹式子宮全摘（20[redacted] 年 2 月）、カテーテル焼灼術（20[redacted] 年 8 月）、便秘（年月日不明～）、湿疹（年月日不明～）、頭痛（年月日不明～）、高血圧（年月日不明～）、不眠症（年月日不明～）、及び口内炎（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].6 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA4 型：精神症状を呈する単純部分発作、週に 1 回）、及び複雑部分発作（IB 型）（局所認知障害性発作、週に 1 回）であった。

全身性強直性間代性発作の発現時の併用薬は、diazepam（20[redacted] 年 1 月 8 日～年月日不明）、olopatadine（20[redacted] 年～年月日不明）、rilmazafone（20[redacted] 年 8 月 25 日～年月日不明）、magnesium oxide（20[redacted] 年 3 月 22 日～年月日不明）、carbamazepine（20[redacted] 年 12 月 20 日～）、valproate（20[redacted] 年 1 月 31 日～年月日不明）、ketoprofen（20[redacted] 年 9 月 11 日～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 9 月 11 日～年月日不明）、rebamipide（20[redacted] 年 9 月 11 日～年月日不明）、Shakuyakukanzoto（20[redacted] 年 10 月 18 日～年月日不明）、及び trichlormethiazide（20[redacted] 年 12 月 1 日～20[redacted] 年 12 月 16 日）であった。

20[redacted] 年 6 月 20 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 8 月 15 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 11 月 21 日であった。

20[redacted] 年 11 月 7 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 11 月 21 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌 年 12 月 16 日（BRV の投与開始 490 日目）、SAE として全身性強直性間代性発作が発現した。同日、被験者は BRV 50mg/日（朝分）を服用していた。翌 年 11 月 23 日から 12 月 15 日まで、被験者は BRV 100mg/日を服用していた。

翌 年 12 月 16 日、被験者は全身性強直性間代性発作を発現し、入院した。血中ナトリウム値は 114mEq/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者は levetiracetam、fosphenytoin 及び diazepam の IV 投与による治療を受けた。同日、doxazosin 及び carvedilol も投与された。翌 年 12 月 17 日（午後）、被験者の発作の軽減後、carbamazepine 及び valproate の投与が再開された。同日、被験者は BRV 50mg を服用し、翌 年 12 月 18 日から BRV 100mg/日の服用を継続した。翌 年 12 月24 日、臨床検査及び画像データ（全血球数、包括的代謝パネル及び MRI/CT 検査）から発作を誘発する明確な追加所見はなかった。被験者は発作型の変化、発作頻度の増加を経験せず、治験薬投与後に新しい又は異なる前駆症状を伴うことはなかった。治験薬投与後に他の気掛かりな症状又は新しい種類の発作は発生しなかった。被験者は AED の服用を遵守し、過去に発作が悪化した経験はなかった。3 ヵ月前に valproic acid を減量した。発作の要因（精神的ストレス）を最近経験し、

この事象に対する治療として、valproic acid が増量された。同日（翌 年 12 月 24 日）、発作がなく経過良好のため、被験者は退院した。

全身性強直性間代性発作による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 12 月 24 日（発現から 9 日目）、全身性強直性間代性発作は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は全身性強直性間代性発作の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。全身性強直性間代性発作に対し治験薬の用量変更措置はなく、全身性強直性間代性発作は消失した。

9.5.7.2.7 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2021031288（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
DISC, SAE	脳梗塞	脳梗塞	[redacted] 20[redacted] / 778 days	BRV 150mg/day/ Ongoing	Severe/ Related	Resolving/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted].8kg のアジア人女性であった。BMI は 19.5kg/m^2 であった。病歴は、便秘（20[redacted] 年 10 月～）、高コレステロール血症（20[redacted] 年 1 月～）、不眠症（20[redacted] 年 9 月～）、不安障害（20[redacted] 年 1 月～）、てんかん（20[redacted] 年 1 月～）、２ａ型高脂血症（20[redacted] 年 1 月～）、及び神経症（年月日不明）であった。家族歴は、高コレステロール血症及び脳梗塞（母方の祖父）、並びに心筋梗塞（父親）であった。初めて発作が認められたのは 4[redacted].5 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び複雑部分発作（IB 型）であった。

脳梗塞の発現時の併用薬は、atorvastatin（20[redacted] 年 1 月 22 日～）、zolpidem（20[redacted] 年 9 月 7 日～）、clonazepam（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、escitalopram（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、ketoprofen（20[redacted] 年 3 月 14 日～年月日不明）、Enterococcus faecalis（20[redacted] 年 3 月 31 日～年月日不明）、choreito（tsumura choreito herbal preparation）（20[redacted] 年 7 月 6 日～）、levofloxacin（20[redacted] 年 8 月 1 日～）、betamethasone with gentamicin（20[redacted] 年 8 月 1 日～）、magnesium oxide（20[redacted] 年 10 月 14 日～）、及び paracetamol（20[redacted] 年 11 月 20 日～）であった。

20[redacted] 年 3 月 1 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 4 月 26 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 8 月 2 日であった。

20[redacted] 年 7 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 月 2 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌 年 9 月 18 日、非重篤な AE として軽度の浮動性めまいが発現した。浮動性めまいに対する治療薬として midodrine 及び amezinium が投与された。翌 々 年 5 月 20 日に浮動性めまいは消失した。因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

翌 々 年 6 月 11 日（BRV の投与開始 778 日目）、SAE として脳梗塞が発現した。脳梗塞の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 18 日間服用していた。

翌 々 年 6 月 11 日、被験者は右脚の感覚を失い一時的に歩行困難になった。症状は数分間で改善した。翌 々 年 6 月 14 日、頭部 MRI 検査の結果、亜急性脳梗塞と診断された。脳卒中予防としてclopidogrel が投与された。翌 々 年 6 月 25 日、治験責任医師は診断結果を確認し、被験者の安全を考慮して減量なしに治験薬の投与を中止した。

脳梗塞のため治験薬の投与を中止した。本報告時点で脳梗塞は軽快とされた。

被験者は、脳梗塞のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 々 年 6 月 25 日、最終来院日は 翌 々 年 7 月 9 日であった。

最終的評価：治験責任医師は脳梗塞の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。脳梗塞に対し治験薬を投与中止する措置がとられ、脳梗塞は軽快とされた。

9.5.7.2.8 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2020027050（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	[redacted] 20[redacted] / 115 days	BRV 100mg/day/ 276 days	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted].2kg のアジア人男性であった。BMI は 21.07kg/m^2 であった。病歴は、喘息（20[redacted] 年 10 月～）、アトピー性皮膚炎（20[redacted] 年 10 月～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、及びてんかん（20[redacted] 年 1 月～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].8 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）であった。

胆嚢ポリープの発現時の併用薬は、fexofenadine（20[redacted] 年 10 月 5 日～年月日不明）、montelukast（20[redacted] 年 10 月 5 日～年月日不明）、procaterol（20[redacted] 年～年月日不明）、seretide（20[redacted] 年～年月日不明）、及び carbamazepine（20[redacted] 年 2 月 9 日～20[redacted] 年 1 月 30 日）であった。

20[redacted] 年 3 月 15 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 5 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 8 月 19 日であった。

20[redacted] 年 8 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 月 19 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月（日付不明）、腹部超音波検査にて胆嚢ポリープが認められ、被験者は病院を紹介された。

20[redacted] 年 9 月 4 日（BRV の投与開始 115 日目）、SAE として胆嚢ポリープが発現した。胆嚢ポリープの発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 16 日間服用していた。同日（20[redacted] 年 9 月 4 日）、紹介先の病院で腹部超音波検査にて胆嚢ポリープ（大きさ 8mm）が認められ、被験者は経過観察となった。

翌 年 2 月 28 日、てんかんに対する治療薬として carbamazepine が投与された。翌 年 3 月 9 日、腹部超音波検査にて胆嚢ポリープの 8mm から 11mm への増大が認められた。翌 年 3 月 27日、てんかんに対する治療薬として perampanel の投与が開始された。翌 年 6 月 4 日、被験者は胆嚢ポリープ切除のために入院し、翌 年 6 月 5 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。治験薬、 perampanel、及び carbamazepine の夕方の投与は中断された。Solulact 及び Lactate Ringer's solution の補液は術前に投与され、Lactec（combination of calcium, potassium chloride, sodium chloride, and sodium [2S]-2-hydroxypropanoate）は術後に投与された。被験者は levobupivacaine、cefazolin、diclofenac、及び acetaminophen も投与された。翌 年 6 月 6 日、治験薬、perampanel、及び carbamazepine の経口投与が再開された。翌 年 6 月 7 日、ketoprofen、magnesium oxide、*Sennoside*、及び celecoxib の投与が開始された。翌 年 6 月 8 日、celecoxib の投与を終了し、acetaminophen の投与が必要に応じて再開された。被験者は退院した。治験責任医師は、被験者が EP0083 試験に組み入れられる前に腹部超音波検査を実施しなかったこと、及び本試験の組入れ中に胃腸症状がなかったことを確認した。

胆嚢ポリープによる治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 5 日（発現から 276 日目）、胆嚢ポリープは消失した。翌 年 10 月 1 日、胆嚢切除に対する治療薬として ursodeoxycholic acid 及び berizym が投与された。

被験者は治験実施医療機関から遠く離れた[redacted]への引っ越しのため、本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 々 年 12 月 10 日、最終来院日は 翌 々 年 12 月 24 日であった。

最終的評価：治験責任医師は胆嚢ポリープの重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。胆嚢ポリープに対し治験薬の用量変更措置はなく、胆嚢ポリープは消失した。

9.5.7.2.9 被験者番号[redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022042513（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Other, SAE	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 861 days	BRV 4550mg/day/ 52 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 5[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 19.46kg/m^2 であった。病歴は、巣状分節性糸球体硬化症（20[redacted] 年）、中毒性脳症（cyclosporine 脳症）（20[redacted] 年）、てんかん（20[redacted] 年～）、及び軽度精神遅滞（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted] 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

自殺企図の発現時の併用薬は、valproate（20[redacted] 年～年月日不明）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 9 日～）、lacosamide（20[redacted] 年 12 月 19 日～）、及び clobazam（20[redacted] 年 9 月 11 日～20[redacted] 年 7 月 29 日）であった。

20[redacted] 年 1 月 17 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 3 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 6 月 19 日であった。

20[redacted] 年 6 月 5 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 6 月 19 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌々年 7 月 21 日（BRV の投与開始 861 日目）、SAE として自殺企図が発現した。自殺企図の発現日、被験者は BRV 4550mg/日を服用していた。20[redacted] 年 7 月 18 日から 7 月 20 日まで、被験者は BRV 200mg/日を服用していた。C-SSRS 評価を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Module	Question	Response
28 Jul 2022/ End of study/Early discontinuation	Day 783	175	Intensity of ideation	Controllability	Unable to control thoughts
				Deterrents	Deterrents definitely did not stop you
				Duration	More than 8 hours/persistent or continuous
				Frequency	Daily or almost daily
				Most severe ideation	5
				Reasons	Mostly to end or stop the pain (you couldn't go on living with the pain or how you were feeling)
			Suicidal behavior	Most lethal attempt damage	Minor physical damage
				Number of actual attempts	1

BRV=brivaracetam
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.9

翌々年 7 月 15 日、てんかん発作が同じ頻度で持続したため、被験者は予定された来院（Visit 12）を行い、clobazam の投与量が 10mg/日から 20mg/日に増量された。翌々年 7 月 21 日、被験者は

治験薬の過剰摂取で自殺を企図し、生命を脅かす恐れがあり入院した。同日（翌々年7月21日）、院内で活性炭を使用した胃洗浄が実施された。過量投与に対する治療としてRinger lactate solutionが投与され、またmagnesium citrateが処方され、翌々年7月22日に退院した。治験薬は翌々年7月22日に投与されず、翌々年7月23日に200mg/日を投与再開された。翌々年7月28日、被験者は治験実施医療機関を受診し、職場での人間関係が理由で自殺を図ったことを伝えた。C-SSRS評価で自殺念慮は依然継続しており、被験者は投与中止基準に合致したため、治験責任医師は治験薬を漸減することを決め、治験中止時検査が実施された。治験責任医師は、被験者がBRV約89錠を服用し、過剰投与に至ったことを確認した。被験者は、人間関係に問題がある場合は相談するよう指導された。

翌々年7月29日、被験者はlacosamide、perampanel、及びclobazamの大量投与で再び自殺を試みた。同日、治験薬の漸減が終了した。被験者は入院し、薬剤の過量投与であると診断された。入院中、lacosamide及びperampanelのみが投与された。活性炭、magnesium citrate、及びsodium picosulfateが投与された。翌々年8月1日、被験者は退院し、lacosamide、perampanel、及びclobazamを入院前と同量で服用継続するよう指導された。退院後、治験薬投与は再開しなかった。 翌々年8月4日、被験者は治験実施医療機関を受診し、翌々年7月29日に家計等を理由に自暴自棄になり、併用薬であるてんかん薬の過量投与で自殺を試みたことを治験責任医師に伝えた。治験責任医師が残りの薬を数えたところ、不足している錠剤があった［朝服用の11日分（lacosamide 200mg及びclobazam 10mg）並びに就寝前服用の2日分（perampane 8mg）］。しかし、被験者とルームメイトから得られた情報が異なっており、実際の服用量は不明のままであった。残りの治験薬は被験者から回収された。

治験責任医師によると、被験者には過去の不安、うつ病、又はその他の精神障害の病歴はなく、過去の自殺企図又は自殺念慮はなかった。被験者には自殺の家族歴、衝動的な性格、攻撃的な性格、過去の自傷行為又は危険行為、主要な身体的疾患や障害、アルコール乱用、違法薬物の使用等のリスク因子はなかった。被験者は自殺の致死的方法に容易にアクセス可能であった。被験者は、治験薬には自殺傾向リスクの危険があるため、治験薬の投与再開時、うつ病又は自殺念慮を発現した場合は医療従事者に伝えるよう指導された。自殺企図はC-SSRS評価に基づき記録された。被験者は、経済的な問題や職場の人間関係等の環境要因について懸念を抱いていた。被験者は自分の気持ちに抵抗し、今後自殺企図を発現した場合には、病院のスタッフや家族と話すように指導された。持続的な自殺企図の可能性があるため、その後の臨床経過の観察が継続され、被験者は追跡調査のためにすぐに数度、治験実施医療機関を受診するように依頼された。翌々年9月10日、被験者は治験実施医療機関を受診し、C-SSRS評価に基づき、もはや自殺念慮や自殺行為がないことを治験責任医師が確認した。

自殺企図による治験薬の用量変更はなかった。翌々年9月10日（発現から52日目）、自殺企図は消失した。

被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は翌々年7月29日、最終来院日は翌々年9月10日であった。

最終的評価：治験責任医師は自殺企図の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。自殺企図に対し治験薬の用量変更措置はなく、自殺企図は消失した。

9.5.7.2.10　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2021048163（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	白内障	右眼の白内障	[redacted] 20[redacted]/ 425 days	BRV 100mg/day/ 66 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 6[redacted] 歳、体重 6[redacted].1kg のアジア人男性であった。BMI は 23.8kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）、閉塞隅角緑内障（20[redacted] 年 10 月～）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年 2 月～）、及び陰部そう痒症（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].1 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

白内障の発現時の併用薬は、mecobalamin（20[redacted] 年 7 月～年月日不明）、tamsulosin（20[redacted] 年 2 月 6 日～年月日不明）、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 16 日～）、lamotrigine（20[redacted] 年 1 月 25 日～）、cernitin GBX（pollen extract）（20[redacted] 年 5 月 16 日～年月日不明）、clobetasol（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、salicylic acid（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、white soft paraffin（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、calcipotriol with betamethasone（20[redacted] 年 1 月 5 日～）、hyaluronate（20[redacted] 年 1 月 21 日～年月日不明）、及び esflurbiprofen with mentha oil（20[redacted] 年 3 月 12 日～）であった。

20[redacted] 年 2 月 27 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 4 月 24 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 7 月 31 日であった。

20[redacted] 年 7 月 17 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 31 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

翌 年 6 月 22 日（BRV の投与開始 425 日目）、SAE として白内障が発現した。白内障の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 56 日間服用していた。

翌 年 7 月 27 日、被験者は眼科医を受診し、両眼の白内障と診断された。被験者は右眼のみの手術を希望した。翌 年 8 月 26 日、被験者は入院した。被験者は老人性白内障に対して右眼の眼内レンズ移植を受けた。右眼の白内障手術に対して moxifloxacin、betamethasone、bromfenac、及び fluorometholone が投与された。同日、被験者は退院した。治験責任医師によると、本事象は眼レンズの加齢に伴う変化に起因した。術後の経過は順調であった。

白内障による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 8 月 26 日（発現から 66 日目）、白内障は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は白内障の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。白内障に対し治験薬の用量変更措置はなく、白内障は消失した。

9.5.7.2.11 被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2021038628（自殺念慮及び自殺企図）（2023 年 2 月 15 日付）、2021060313（細菌性胃腸炎）（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE, Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted]/ 199 days	BRV 150mg/day/ 148 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE, Other	自殺企図	自殺企図	[redacted] 20[redacted]/ 225 days	BRV 150mg/day/ 40 days	Mild/ Not Related	Resolved/ Dose not changed
SAE	細菌性胃腸炎	細菌性小腸炎	[redacted] 20[redacted]/ 323 days	BRV 150mg/day/ 7 days	Severe/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 4[redacted].9kg のアジア人女性であった。BMI は 17.6kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年 11 月～）、くも膜嚢胞（20[redacted] 年～）、及び頭痛（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].3 歳の時であった。被験者には不安、うつ病、又はその他の精神障害の病歴はなかった。被験者には自殺の家族歴、トラウマ／ストレスの多い社会環境、衝動的な性格、攻撃的な性格、過去の自傷行為若しくは危険行為、主要な身体的疾患や障害、アルコール乱用、違法薬物の使用、又は自殺の致死的方法に容易なアクセス等のリスク因子はなかった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

自殺念慮、自殺企図、及び細菌性胃腸炎の発現時の併用薬は、folic acid（20[redacted] 年 9 月 9 日～）、lacosamide（20[redacted] 年 11 月 2 日～）、lamotrigine（20[redacted] 年 11 月 2 日～）、difenidol（20[redacted] 年 2 月 1 日～）、及び loxoprofen（20[redacted] 年 2 月 19 日～）であった。

20[redacted] 年 11 月 30 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 1 月 25 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 4 月 30 日であった。

20[redacted] 年 4 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 4 月 30 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月 11 日（BRV の投与開始 199 日目）、SAE として自殺念慮が発現した。自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 6 日間服用していた。

20[redacted] 年 8 月 11 日、C-SSRS は攻撃的な自殺念慮（自殺方法の発想があるが、実際の計画や実行する意思がない）を示した。被験者は精神科を紹介された（治験実施計画書に基づく）。被験者と家族の衝突頻度の増加及び環境要因が本事象の原因として考えられた。

20[redacted] 年 9 月 6 日（BRV の投与開始 225 日目）、被験者は自殺企図を試みた（C-SSRS 評価に基づき確認した）。自殺企図の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 32 日間服用していた。本報告時点で、家族との衝突の持続及び環境要因が本事象の原因として考えられた。治験薬による自殺傾向のリスクに関する警告はなかった。治験責任医師によると、家族との衝突以外に自殺念慮を引き起こした他の要因はなかった。C-SSRS 評価を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Question	Response
15 Oct 2021/ Visit 5 (Week 24)	Day 179	150	Controllability	Easily able to control thoughts
			Deterrents	Deterrents definitely stopped you from attempting suicide
			Duration	Fleeting-few seconds or minutes
			Frequency	Less than once a week
			Most severe ideation	1
			Reasons	Completely to get attention, revenge or a reaction from others

BRV=brivaracetam
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.9

20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は精神科的療法（治療薬なし）を受けた。その他の治療はなかった。被験者は現在の自殺念慮の強迫観念を否定し、症状は入院を必要とせず、うつ病ではないと診断された。本報告時点で、家族との衝突は持続していた。BRV による治療は投与中断よりも有益であると治験責任医師が判断したため、BRV の投与は継続した。

20[redacted] 年 12 月 13 日（BRV の投与開始 323 日目）、SAE として細菌性胃腸炎が発現した。細菌性胃腸炎の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 130 日間服用していた。

20[redacted] 年 12 月 13 日、被験者は発熱及び水様便のため入院し、腸管浮腫による細菌性胃腸炎と診断された（腹部超音波検査で確認された）。下痢及び軽度の血便が認められたが、便検体が採取できなかったため便培養検査は実施されなかった。治療薬として levofloxacin、Veen-D、Vitamedin、補液（Solita-T3）及び acetaminophen が投与された。20[redacted] 年 12 月 17 日、levofloxacin 及び補液が中止された。20[redacted] 年 12 月 19 日、被験者は退院した。治験責任医師によると、治験薬による下痢が報告されていたが、薬理作用の観点から治験薬が細菌性胃腸炎を引き起こしたとは考えにくかった。そのため、治験薬は細菌性胃腸炎との関連なしと判断された。

翌 年 1 月 5 日、C-SSRS 評価は自殺念慮を示さなかった。環境変化のため、被験者は心理的に安定したと考えられた。

自殺念慮、自殺企図、及び細菌性胃腸炎による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 10 月 15 日（発現から 40 日目）、自殺企図は消失した。20[redacted] 年 12 月 19 日（発現から 7 日目）、細菌性胃腸炎は消失した。翌 年 1 月 5 日（発現から 148 日目）、自殺念慮は消失した。

翌 年 3 月 9 日、被験者は自殺念慮（被験者の自殺リスクが非常に高いため）及び治験依頼者の要望のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 3 月 30 日、最終来院日は 翌 年 4 月 18 日であった。

最終的評価：治験責任医師は自殺念慮及び自殺企図の重症度をいずれも軽度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。細菌性胃腸炎の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。自殺念慮、自殺企図及び細菌性胃腸炎に対し治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.5.7.2.12　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted]月

CIOMS#：2022070568（2023 年 7 月 27 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	上気道感染	上気道感染	[redacted] 20[redacted]/ 318 days	BRV 100mg/day/ 5 days	Moderate/ Not Related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 6[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 20.76kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）及び肝破裂の修復（20[redacted] 年 4 月）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].2 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

上気道感染の発現時の併用薬は、phenytoin（2013 年～）及び valproate（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 1 月 29 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 5 月 12 日であった。

20[redacted] 年 4 月 26 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 12 日に BRV 100mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 12 月 12 日（BRV の投与開始 318 日目）、SAE として上気道感染が発現した。上気道感染の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を服用していた。以前に、被験者は 20[redacted] 年 12 月 7 日に BRV 100mg/日を服用し、20[redacted] 年 7 月 8 日から 12 月 6 日まで、BRV 200mg/日を服用していた。被験者は 20[redacted] 年 12 月 8 日から 12 月 11 日まで、BRV を服用していなかった（COVID-19 による制限のため）。

20[redacted] 年 12 月 12 日、医療機関から患者宅へ治験薬を配送するプロセスが予定され、被験者は地域の医療機関で検査された。電話での面談中、被験者は 20[redacted] 年 12 月 12 日に中等度の上気道感染のため入院したことを治験責任医師に伝えた。同日、臨床検査の結果は、白血球数 10.98x10^9/L（基準範囲：4～10x10^9/L）、リンパ球数 0.48x10^9/L（基準範囲：0.80～4x10^9/L）、及び好中球数 9.97x10^9/L（基準範囲：2～7x10^9/L）であった。入院中に COVID-19 核酸検査は実施されなかった。

てんかんに対して phenobarbital、上気道感染に対して ascorbic acid、ceftriaxone、及び methylprednisolone が投与された。退院についての詳細は不明であった。

上気道感染による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 16 日（発現から 5 日目）、上気道感染は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は上気道感染の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。上気道感染に対し治験薬の用量変更措置はなく、上気道感染は消失した。

9.5.7.2.13　被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022056693（脳振盪、挫傷）（2023 年 7 月 27 日付）

2023022104（てんかん発作、症候性てんかん）（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳振盪	脳振盪	[redacted] 20[redacted]/ 212 days	BRV 200mg/day/ 3 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	挫傷	全身の複数の軟部組織の挫傷	[redacted] 20[redacted]/ 212 days	BRV 200mg/day/ 3 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	てんかん	てんかん発作	[redacted] 20[redacted]/ 428 days	BRV 100mg/day/ 1 day	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
Other	自殺念慮	自殺意図	[redacted] 20[redacted]/ 428 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Mild/ Not related	Not resolved/ Dose not changed
DISC, SAE	てんかん	症候性てんかん	[redacted] 20[redacted]/ 450 days	N/A/ 9 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Withdrawn

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; DISC=discontinuation due to adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 6[redacted].5kg のアジア人男性であった。BMI は 25.91kg/m^2 であった。病歴は、星細胞腫（左側頭葉／海馬の星細胞腫の術後）（20[redacted] 年 5 月～）、左側頭葉及び海馬の占拠性病変の全身麻酔下での切除（20[redacted] 年 5 月）、てんかん（20[redacted] 年～）、及び頭痛（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].2 歳の時であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳振盪及び挫傷の発現時の併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 19 日～20[redacted] 年 10 月 3 日）であった。てんかん発作、自殺念慮、及び症候性てんかんの発現時の併用薬は、clonazepam（20[redacted] 年 10 月 9 日～）、及び carbamazepine（20[redacted] 年 10 月 9 日～）であった。症候性てんかんの発現時に投与されていた上記以外の併用薬は、ceftriaxone（20[redacted] 年 5 月 4 日～20[redacted] 年 5 月 20 日）であった。

20[redacted] 年 12 月 23 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。被験者は BRV 50mg/日群に割り付けられ、20[redacted] 年 2 月 17 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は EP0083 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 5 月 27 日であった。

20[redacted] 年 5 月 12 日、被験者は本試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 27 日に BRV 50mg の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 9 月 16 日（BRV の投与開始 212 日目）、SAE として脳振盪及び挫傷が発現した。脳振盪及び挫傷の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 28 日間服用していた。

20[redacted] 年 9 月 16 日、被験者は何者かに殴打され、浮動性めまい、疼痛及び体の複数部位の痛みが半日続いたため脳神経外科を受診した。身体検査の結果、体温が 36.9℃、血圧が 124/65mmHg、呼吸数が 20 回/分、脈拍数が 66 回/分、Glasgow Coma Scale スコアが 15 ポイント（開眼スコアが 4 ポイント、言語スコアが 5 ポイント、運動スコアが 6 ポイント）、呼吸はスムーズ、急性疾患であり、皮膚又は表層粘膜は蒼白ではなかった。被験者は入院時に、複数の軟部組織の挫傷を伴う脳振盪及び術後てんかんと診断された。治療薬として、cerebroprotein hydrolysate with troxerutin 及び Panax Ginseng root が投与された。リンパ節の腫脹、眼球結膜の充血、結膜の蒼白、両側外耳道の出血、弛緩歯、開口制限、両側甲状腺腫大、ラ音、異常な心雑音、腹部筋緊張、脊椎及び四肢の変形、又は不随意運動はなかった。被験者は左側にてんかん手術の切開痕があり（頭蓋の部分的喪失）、頭蓋は変形がなく正常と考えられた。その他のすべての身体検査の結果、眼球運動は正常、対称的な両眼分離、両眼の瞳孔サイズが同等及び約 3mm の等円、対光反射に敏感、対称的な前頭のしわ及びほうれい線、鼻腔、口腔、正常な嚥下反射、頚部の柔らかさ、気管偏位がないこと、正常動作、クリアな両側呼吸音、腹部の柔らかさ、腹壁の圧痛、正常な腸音、背下部の挫傷、圧痛、四肢の複数の挫傷、並びに両側の四肢の正常な筋強度及び筋緊張を認めた。胸部、腹部全体並びに頭蓋及び脳の CT 検査（スパイラル、単純撮影）にて、胸部、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、両腎及び骨盤腔の異常を伴わない左側頭葉の脳軟化及び左頭蓋骨の術後変化を認めた。退院時診断では脳振盪、全身の複数の軟部組織の挫傷、術後てんかんが含まれた。

脳振盪及び挫傷による治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 9 月 18 日（発現から 3 日目）、脳振盪及び挫傷は消失した。

翌 年 4 月 18 日、被験者は EEG 検査の術前評価のため入院した（結果の報告なし）。翌 年 4 月 19 日、朝の BRV 100mg 服用後、EEG 検査のため、午後の BRV の服用を中止した。同日、尿検査で細菌 825/μL の存在が認められ、尿中顆粒球エステラーゼ及び尿中ウロビリノーゲンは陽性であった。

翌 年 4 月 20 日（BRV の投与開始 428 日目）、非重篤な AE として自殺念慮、SAE としてでんかん発作が発現した。同日、複数の発作発現後、被験者は午後に 1 回 BRV 100mg の服用を再開したため、てんかん発作及び自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg を 2 日間服用していた。被験者の C-SSRS 評価及び臨床検査結果を本叙述の最後に示す。

翌 年 4 月 20 日、複雑部分発作（生命を脅かすもの）を 6 回発現し、最初の 5 回は 5 分未満であった。2 分後に意識を取り戻し、嘔吐を伴う疲労（非重篤な AE）を訴えた。同日（翌 年 4 月20 日）、嘔吐は消失し、治験薬と関連なしと判断された。再度、意識消失を伴うてんかんの発作を発現し、右への凝視、瞳孔径 5mm、光反射消失、手足硬直、及び上肢の振戦が 1 回発現した。5分後、痙攣発作は徐々に止まり、意識がぼんやりして、易刺激性、嘔吐、及び頭痛が認められた。てんかんに対して carbamazepine、clonazepam、及び midazolam が投与され、治験薬の BRV 100mg の投与も再開し 1 回投与した。嘔吐に対して glucose 及び sodium chloride が投与され、元の抗てん

かんレジメンが再開された。その後、被験者は質問に正確に回答し、頭痛、悪寒、及び悪心を訴えた。頭痛に対して loxoprofen が投与された。

自殺念慮及びてんかん発作による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 4 月 20 日（発現と同日）、てんかん発作は消失した。本報告時点で自殺念慮は未消失であった。

翌 年 4 月 23 日、術前評価を更に継続するために、治験薬の投与が中止され、被験者は神経内科から神経外科に移された。てんかんネットワークの幅が広いため、EEG-画像関係はいまだに不明瞭であった。翌 年 5 月 4 日、病変を更に特定するため、被験者は深層電極植込みによるてんかんの侵襲的モニタリング及び通常の EEG モニタリングを受けた。

翌 年 5 月 12 日（BRV の投与開始 450 日目）、SAE として症候性てんかんが発現した。症候性てんかんの発現時、被験者は BRV を 20 日間服用していなかった。

翌 年 5 月 12 日、再度、症候性てんかんが発現した。同日、被験者は、AED の薬物不耐性のためてんかんの海馬扁桃体及び側頭葉島状神経膠腫と共に側頭葉の顕微鏡下切除術を受けた。術中出血（400mL）があり新鮮凍結血漿を投与されたが、不快感の徴候はなく、バイタルサインは安定し、手術の合併症は認められなかった。被験者は術中の血圧が不安定であったため、気管内挿管を受け、集中治療室に移されて人工呼吸器を付けられた。嘔吐に対して metoclopramide、palonosetron、及び tropisetron、止血として aminocaproic acid、抗炎症治療として dexamethasone、術後痛に対して celecoxib、胃保護として esomeprazole、omeprazole、及び pantoprazole、感染に対して ceftriaxone、術中高血圧に対して nicardipine、血圧管理として norepinephrine、湿性咳嗽に対して beclomethasone、喘息及び咳嗽に対して levosalbutamol、脱水に対して human albumin 及び manitol、電解質失調の是正として desmopressin acetate、利尿薬として furosemide、創傷消毒として benzalkonium が投与された。また、cisatracurium、cetylpyridinium、valproate、amino acid、calcium、potassium、及び vitamin C supplementation も投与された。翌 年 5 月 13 日、被験者は脱水、炎症、てんかんの更なる対症療法及び栄養補給のため、集中治療室から神経外科病棟に移された。valproic acid が投与された。手術後、てんかんの悪化及び神経膠腫の再発は認められなかった。

翌 年 5 月 17 日、左側頭葉組織の病理検査で、腫瘍細胞の核／細胞質比がわずかに増加しており、異型は明らかではなく、有糸分裂像はなく、微小血管新生及び腫瘍壊死は認められず、外形は神経膠腫と一致した。翌 年 5 月 20 日、被験者はバイタルサインが安定し、良好な状態で退院した。頭皮の切開部位に明確な血腫、出血、及び体液浸潤の徴候は認められず、切開部位は乾燥して清潔で最適な術後の回復であった。

症候性てんかんのため治験薬の投与を中止した。翌 年 5 月 20 日（発現から 9 日目）、症候性てんかんは消失した。

翌 年 5 月 24 日、免疫組織化学報告書で、病変は低悪性度（側頭葉）神経膠腫又は膠神経腫瘍に一致し、小児型びまん性低悪性度神経膠腫の傾向があることが認められ（特定不能）、更なる診断には遺伝子検査（第 2 世代シーケンシング）が提案された。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は脳振盪、挫傷、及び自殺念慮の重症度をいずれも軽度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。脳振盪、挫傷、及び自殺念慮に対し治験薬の用量変更措置はなく、脳震盪及び挫傷は消失したが、自殺念慮は未消失であった。

治験責任医師はてんかん発作及び症候性てんかんの重症度をいずれも中等度、因果関係をいずれも治験薬と関連なしと判断した。てんかん発作に対し治験薬の用量変更措置はなく、症候性てんかんに対し治験薬の投与を中止した。いずれの事象も消失した。

被験者の臨床検査及び C-SSRS の結果を下表に示す。

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Normal range
19 Apr 2023	Day 342	100	Albumin globulin ratio	17mmol/L	8-16
			Eosinophil count	0.04x10^9/L	0.05-0.50
			Red blood cell count	36.40fL	37-54
			Specific gravity urine	1.032*	1.003-1.030
24 Apr 2023	Day 347	N/A	Blood fibrinogen	3.51g/L	1.80-3.50
06 May 2023	Day 359	N/A	Albumin globulin ratio	17mmol/L	8-16
			Blood urea	2.7mmol/L	2.9-6.0
			C-reactive protein	10.46mg/L	0-10.00
			Hematocrit	0.410*	0.420-0.490
			Protein total	59g/L	64-87
12 May 2023	Day 365	N/A	Activated partial thromboplastin time	23.3 seconds	28-43
			Albumin globulin ratio	20.49mmol/L	8-16
			Aspartate aminotransferase	39IU/L	1-37
			Blood bilirubin	7.5µmol/L	0-3.0
			Blood creatine phosphokinase MB	8.8ng/mL	0.10-4.94
			Blood glucose	7.4mmol/L	2.9-6.0
			Blood potassium	3.49mmol/L	3.50-5.30
			Blood urea	2.5mmol/L	2.9-6.0
			C-reactive protein	12.57mg/L	0-10.00
			Carbon dioxide	16mmol/L	20-30
			Eosinophil count	0.01x10^9/L	0.05-0.50
			Hematocrit	0.353*	0.420-0.490
			Hemoglobin	119g/L	130-175
			Lymphocyte count	5.35x10^9/L	1.00-3.30
			Mean platelet volume	7.80fL	9-13
			Myoglobin blood	1550ng/L	25-75
			Neutrophil count	14.24*	1.80-6.40
			Platelet count	360x10^9/L	100-300
			Platelet-large cell ratio	12.80%	13-43
			Procalcitonin	0.282%	0.110-0.280
			Protein total	63g/L	64-87
			Red blood cell count	35.10fL	37-54
			Red blood cell count	3.99x10^{12}/L	4.00-5.50
			Troponin	0.018ng/L	0-0.014
			White blood cell count	20.72x10^9/L	4-10
			Blood bilirubin	7.5µmol/L	0-3.0
13 May 2023	Day 366	N/A	Albumin globulin ratio	18.79mmol/L	8-16
			Aspartate aminotransferase	39IU/L	1-37
			Blood creatinine	47µmol/L	53-115
			Blood creatinine phosphokinase MB	20.60ng/mL	0.10-4.94
			Blood glucose	8.0mmol/L	2.9-6.0
			Blood lactate dehydrogenase	274IU/L	114-240
			Blood osmolarity	296.1mOsmol/L	275-295
			Blood urea	2.1mmol/L	2.9-6.0
			C-reactive protein	53.77mg/L	0-10
			Carbon dioxide	19mmol/L	20-30
			Fibrin D-dimer	3.63mg/L FEU	0-0.55
			Hematocrit	0.324*	0.420-0.490
			Hemoglobin	110g/L	130-175

Date	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Test	Result	Normal range
			Interleukin level	34.59pg/mL	0-5.30
			Mean platelet volume	8.10fL	9-13
			Myoglobin blood	281ng/L	25-75
			Neutrophil count	0.925*	1.80-6.40
			Platelet large cell ratio	12.20%	13-43
			Procalcitonin	0.71%	0.110-0.280
			Prothrombin level	14.3*	11-14
			Red blood cell count	34.40fL	37-54
			Red blood cell count	$3.67x10^{12}$/L	4-5.50
			White blood cell count	$15.66x10^{9}$/L	4-10
14 May 2023	Day 367	N/A	Aspartate aminotransferase	40IU/L	1-37
			Blood bilirubin	6.3µmol/L	0-3.0
			Blood creatine	42µmol/L	53-115
			C-reactive protein	89.84mg/L	0-10
			Hematocrit	0.308	0.420-0.490
			Hemoglobin	103g/L	130-175
			Lymphocyte count	$0.150x10^{9}$/L	1.00-3.30
			Mean platelet volume	8.3fL	9-13
			Neutrophil count	0.784	1.80-6.40
			Protein total	61g/L	64-87
			Red blood cell count	$3.46x10^{12}$/L	4-5.50
			Red blood cell count	34.80fL	37-54
			White blood cell count	$10.19x10^{9}$/L	4-10
15 May 2023	Day 368	N/A	Activated partial thromboplastin time	23.9 seconds	28-43
			Blood fibrinogen	3.93g/L	1.8-3.5
			C-reactive protein	45.24mg/L	0-10
			Fibrin D-dimer	1.22mg/L FEU	0-0.55
			Hematocrit	0.311*	0.420-0.490
			Hemoglobin	104g/L	130-175
			Mean platelet volume	8.2fL	9-13
			Neutrophil count	7.46*	1.80-6.40
			Red blood cell count	$3.49x10^{12}$/L	4-5.50
			Red blood cell distribution width	34.9fL	37-54
			White blood cell count	$10.19x10^{9}$/L	4-10
			Hematocrit	0.311	0.420-0.490
			Hemoglobin	114g/L	130-175
			Lymphocyte count	$4.8x10^{9}$/L	1-3.30
			Mean platelet volume	8.10fL	9-13
			Neutrophil count	6.44*	1.80-6.40
			Protein total	62.6g/L	64-87
			Red blood cell count	$3.83x10^{12}$/L	4-5.5
			Red blood cell count	34.50fL	37-54
			White blood cell count	$11.31x10^{9}$/L	4-10

N/A=not applicable
a The study day is calculated from the date of informed consent.
* Units not reported.
Data source(s): CIOMS# 2023022104, Listing 1.2

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Question	Response
25 Apr 2023/ Visit 7, Week 48	Day 348	N/A	Controllability	Easily able to control thoughts
			Duration	Fleeting-few seconds or minutes
			Frequency	Less than once a week
			Most severe ideation	1
			Reasons	Mostly to end or stop the pain (you couldn't go on living with the pain or how you were feeling)

N/A=not applicable
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 6.9

9.5.7.2.14　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022025454（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset[a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
Other	自殺念慮	自殺念慮	[redacted] 20[redacted] 308 days	BRV 150mg/day/ 6 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	身体疾患による精神障害	てんかんによる精神障害	[redacted] 20[redacted] 323 days	BRV 100mg/day/ 21 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Other=other adverse event; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 19.27kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（20[redacted] 年～）、四肢静脈血栓症（20[redacted] 年～）、貧血（20[redacted] 年 4 月～20[redacted] 年 10 月）、腺筋症（20[redacted] 年 7 月）、子宮全摘（20[redacted] 年 7 月）、及び灰白髄炎（年月日不明）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].3 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

自殺念慮及び身体疾患による精神障害の発現時に服用していた併用薬は、lacosamide（20[redacted] 年 2 月 20 日～）、topiramate（20[redacted] 年 2 月 20 日～）、及び alprazolam（20[redacted] 年 4 月 12 日～）であった。身体疾患による精神障害の発現時に服用していた上記以外の併用薬は、trihexyphenidyl（20[redacted] 年 4 月 14 日～28 日）、olanzapine（20[redacted] 年 4 月 14 日～）、及び risperidone（20[redacted] 年 4 月 14 日～）であった。

20[redacted] 年 4 月 15 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 2 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

翌 年 2 月 3 日、非重篤な AE として抑うつ気分（気分の落ち込み）及び睡眠障害が発現した。翌 年 6 月 8 日、いずれの事象も消失し、治験薬と関連なしと判断された。翌 年 2 月 4 日、閉経との関連を考慮し、BRV の用量を BRV 200mg/日から BRV 150mg/日に調節した。

翌 年 3 月 18 日、目に生気がなく、妄想症、パニック発作、気分動揺及び精神状態不良を発現し、親類の死のため悪夢を見る傾向があった。

翌 年 4 月 13 日（BRV の投与開始 308 日目）、非重篤な AE として自殺念慮が発現した。自殺念慮の発現時、被験者は本試験で BRV 150mg/日を 35 日間服用していた。

翌 年 4 月 13 日、被験者は、自殺企図を口にしたが、行動に移すことはなかった。治験責任医師によると、自殺念慮は親類の死に関連があり、おそらく治験薬とは関連がないだろうと考えられた。翌 年 4 月 14 日、被験者は精神科診療所を受診し、向精神薬を処方された。翌 年 4 月 17日以降、自殺念慮を口にすることはなかったが、激越、不眠が残り、幻視や幻聴が発現した。

自殺念慮による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 4 月 18 日（発現から 6 日目）、自殺念慮は消失した。同日、BRV の用量を BRV 150mg/日から BRV 100mg/日に減量した。以前に被験者がBRV 150mg/日を服用したのは 翌 年 3 月 10 日～4 月 17 日であった。

翌 年 4 月 28 日（BRV の投与開始 323 日目）、SAE として身体疾患による精神障害が発現した。身体疾患による精神障害の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 11 日間服用していた。

翌 年 4 月 28 日、被験者はてんかんによる精神障害のため入院した。EEG は正常で、前外側胸部検査で心臓及び肺に異常は認められなかった。翌 年 4 月 29 日、ECG で洞性頻脈が認められ、頸動脈超音波ではスムーズな血流がみられ、血管内壁にプラーク及び狭窄は認められなかった。カラードップラー心エコーで正常な左心室収縮機能で、軽度の僧帽弁逆流及び三尖弁逆流が認められた。翌 年 5 月 5 日、頭蓋部の単純拡散テンソル画像検査で両側の放射冠に数個の微小な虚血性焦点が認められた。被験者は、てんかんによる精神障害に対して risperidone、sertraline、clonazepam、

zolpidem、chlorpromazine 及び promethazine、てんかんに対して compound sodium valproate and valproic acid、予防薬として calcium carbonate 及び vitamin、睡眠障害に対してalprazolam、気分の落ち込み及び自殺念慮に対して olanzapine、risperidone 及び trihexyphenidyl、気分の落ち込みに対して diphenhydramine、並びに自殺念慮に対して benzhexol が投与された。翌 年 5 月 11 日、被験者は退院した。

身体疾患による精神障害による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 5 月 18 日（発現から 21 日目）、身体疾患による精神障害は消失した。被験者の情動不安定は持続していたが、以前と比較して改善していた。

翌 年 5 月 27 日、被験者は本試験の終了／早期中止来院のため、治験実施医療機関に来院した。治験責任医師が、被験者が試験手順及び投薬に従っていない（情動不安定及び遵守状況の不良）と判断したため、被験者は試験を中止した。治験薬の最終投与は 翌 年 6 月 12 日、最終来院日は 翌 年 7 月 8 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、自殺念慮の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断し、身体疾患による精神障害の重症度を高度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。いずれの事象に対しても治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.5.7.2.15　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022060919（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	パーキンソニズム	パーキンソン症候群の悪化	[redacted] 20[redacted] / 293 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Moderate/ Related	Not resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): CIOMS# 2022060919, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 7[redacted] 歳、体重 7[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 26.64kg/m^2 であった。病歴は、虫垂切除（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年～）、低侵襲前立腺手術（20[redacted] 年）、パーキンソニズム（20[redacted] 年 7 月～）、うつ病（20[redacted] 年 11 月～）、不安（20[redacted] 年 4 月～）、及び糖尿病（20[redacted] 年 11 月～）であった。初めて発作が認められたのは 5[redacted].6 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA3 型（自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）］であった。

パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）の発現時に服用していた併用薬は、lamotrigine（20[redacted] 年～）、oxcarbazepine（20[redacted] 年～）、indapamide（20[redacted] 年～）、telmisartan（20[redacted] 年～）、sertraline（20[redacted] 年 11 月 17 日～年月日不明）、及び buspirone（20[redacted] 年 4 月 6 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 12 月 29 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 8 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 8 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 17 日（BRV の投与開始 293 日目）、SAE としてパーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）が発現し、重症度は中等度であった。パーキンソニズムの発現時、BRV 100mg/日を服用していた。

20[redacted] 年 10 月 17 日、不安定歩行及び複数回の転倒のため被験者は入院した。入院時の診断は、急性脳血管疾患、グレード 3 の高血圧（高リスク）、てんかん、無症候性心筋虚血、及び大脳萎縮であった。検査で、パーキンソン症候群の悪化（中等度）に伴う症状と診断された。身体検査で、四肢の正常な筋肉量及び高い筋緊張による運動緩慢が認められた。左上肢、左下肢及び右下肢の筋力はグレード 4 で、右上肢の筋力はグレード 5 であった。両側の腱反射は++で、運動失調の動作の検査で協調はなく、感覚系の検査で異常は認められなかった。両側の手掌-下顎反射、両下肢の病理学的徴候及び髄膜刺激は陰性であった。頭部 CT 検査で多数のラクナ脳梗塞、白質脱髄、及び右前頭洞内壁の粘膜下嚢胞が認められた。15 誘導 ECG で洞調律及び ST-T 変化が認められた。胸部 CT 検査で両肺に多数の線維片、両側背側胸膜に限局性肥大、並びに大動脈及び冠動脈に多数の石灰化プラークが認められた。肝臓に多数の低密度の陰影が認められ、更なる検査を要すると考えられた。同日（20[redacted] 年 10 月 17 日）、被験者に amantadine、benserazide with levodopa、finasteride、pramipexole、escitalopram、tandospirone、oxcarbazepine、lamotrigine、telmisartan、indapamide、emedastine、及び dopamazine が投与された。循環改善に対して acanthopanax、心保護に対して Xiang Dan、栄養学的な神経学的処置に対して niacinamide が投与された。被験者及び家族は、状態が安定しておらず、退院後に悪化する可能性があるにも関わらず、退院を主張した。20[redacted] 年 11 月 2 日、被験者は感染症の流行のため退院し、綿密に管理された。退院時の診断は、パーキンソン症候群、脳動脈アテローム硬化症、てんかん、大脳萎縮、低カリウム血症、甲状腺結節、脂肪肝、単純腎嚢胞、大脳動脈血栓症による脳梗塞、グレード 3 の高血圧（非常に高リスク）、無症候性心筋虚血、低ナトリウム血症、高脂血症、総頸動脈プラーク、及び肝嚢胞であった。退院後、治療薬の投与は継続された。被験者は独立して歩行できなかった。他の疾患に重要な変化は認められなかった。

パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）による治験薬の用量変更はなかった。本報告時点では、パーキンソニズムは未消失であった。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、パーキンソニズム（パーキンソン症候群の悪化）の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の用量変更措置はなく、本事象は未消失であった。

9.5.7.2.16　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022034085（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	偶発的過量投与	複数の薬剤の偶発的過量投与	[redacted] 20[redacted]/ 103 days	BRV 100mg/day/ 3 days	Moderate/ Related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 15.63kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年～）、睡眠障害（20[redacted] 年 1 月～）、不安障害（20[redacted] 年 5 月～）、低色素性貧血（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年 1 月）、低カリウム血症（20[redacted] 年 12 月～20[redacted] 年 1 月）、低ナトリウム血症（20[redacted] 年 12 月～）、痙攣発作（29 年間）（年月日不明～）、及びチック（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted].8 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

偶発的過量投与の発現時に服用していた併用薬は、oxcarbazepine（20[redacted] 年 7 月 12 日～）、estazolam（20[redacted] 年 10 月～）、及び lamotrigine（20[redacted] 年 12 月 11 日～）であった。

20[redacted] 年 1 月 4 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 1 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 25 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 6 月 11 日（BRV の投与開始 103 日目）、SAE として偶発的過量投与が発現した。偶発的過量投与が発現した日に被験者は BRV 100mg/日を投与された。以前に被験者が BRV 50mg/日を投与されたのは 20[redacted] 年 6 月 10 日（1 日間）であった。

20[redacted] 年 6 月 11 日の朝、治験薬を含む AED（lamotrigine、oxazepine 及び BRV）を服用後、被験者は食事をとり、子どもたちを学校に連れて行った。帰宅後、被験者は薬を服用したかどうかを忘れた。服用し損なうことを心配して、被験者は BRV を含む AED を再度服用した。同日、30 分後に頭痛、浮動性めまい、悪心及び不快感が発現し、被験者は BRV を含む AED を誤って 2 回服用したことに気付いた。被験者は大量の水を服用したが、症状は軽減することなく継続し、その後、被験者は嘔吐した。電話による医師の診察後、被験者は関連のあるすべての検査及び血液ルーチン検査のため入院した。入院時、身体検査で体温 37℃、脈拍数 81bpm、呼吸数 20 回/分、血圧

115/73mmHg で、両肺の荒い呼吸音（乾性及び湿性ラ音並びに異常な呼吸リズムはなかった）が認められ、腹部は柔らかかった。肝臓及び脾臓は触知されず、腸音は正常だった。意識ははっきりしており、流暢な言葉で要領を得た応答をした。精神検査で幻覚及び妄想は認められなかった。両側の瞳孔は大きく、丸く、径は 3mm で、光反射に敏感であった。両側の鼻唇溝は左右対称で同様の深さであり、口角はゆがんでいないことを示していた。舌は中央にあり、筋肉量、筋張力及び筋力は正常であった。四肢の腱反射は左右対称であった（++）。運動協調性検査で協調性はなかった。感覚系は、両側の Babbitt 徴候が誘発されなかったこと及び髄膜刺激の陰性所見から正常であった。被験者の状態は複数の薬剤の偶発的過量投与と診断された。入院後、被験者は、10 秒間続く、発作的なしびれ感、口をもぐもぐする動作及び手探りをする動作に特徴がある痙攣発作を発現した。症状は軽減したがその後、被験者は気分が落ち込んだ。

20[redacted] 年 6 月 12 日、午前 8 時頃に別の痙攣発作（以前と同じ）が発現した。被験者は他の AED の投与開始後に phenobarbital sodium の筋肉内注射を受け、症状は徐々に改善した。体温は 38°C まで上がり、両肺の呼吸音は荒く、肺感染を示した。同日、CT で両側の限局性の胸膜肥厚が認められた。血液培養で細菌生育は認められなかった。aminobarbitone 注射、筋肉内冷却処置及び cefotaxime sodium（感染症治療は、発熱が肺感染が原因である可能性を考慮して実施した）を組み合わせて治療し、もっと水を飲むように指導された。臨床検査の結果は、白血球数 $2.9x10^9$/L（基準範囲：3.69～$9.16x10^9$/L）、リンパ球数 $0.6x10^9$/L（基準範囲：0.8～$4.4x10^9$/L）、好酸球数 0（基準範囲：0.02～$0.5x10^9$/L）、赤血球数 $3.47x10^{12}$/L（基準範囲：3.68～$5.13x10^{12}$/L）、ヘモグロビン 87g/L（基準範囲：113～151g/L）、ヘマトクリット 27.7%（基準範囲：33.5%～45%）、平均赤血球容積 79.8fL（基準範囲：82.6～99.1fL）、平均赤血球ヘモグロビン 25.1pg（基準範囲：26.9～33.3pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 314g/L（基準範囲：322～362g/L）、カリウム 2.66mmol/L（基準範囲：3.5～5.3mmol/L）、ナトリウム 122mmol/L（基準範囲：135～145mmol/L）、クロール 91mmol/L（基準範囲：96～108mmol/L）、総カルシウム 1.88mmol/L（基準範囲：2～2.75mmol/L）、プロカルシトニン 0.124（基準範囲：0.140～0.282）（単位の報告なし）、カリウム 3.45mmol/L（基準範囲の報告なし）、ナトリウム 130mmol/L（基準範囲の報告なし）、総カルシウム 1.95mmol/L（基準範囲の報告なし）であった。肝機能、腎機能、血中グルコース、及び心筋酵素は正常であった。頭部 CT で左前頭頭頂接合部の頭蓋内側板下の脂肪病変が認められた。トルコ鞍病変（単純 MRI 検査、下垂体強調検査が推奨された）及び洞病変（更に詳しい検査として洞 CT が推奨された）も認められた。

白血球増殖促進治療に対して human granulocyte stimulating factor 注射、inosine、Di yu sheng bai（*Sanguisorba officinalis* root）及び vitamin B4（adenine）、電解質障害に対して sodium 及び potassium 補給、貧血に対して folic acid 及び Jian pi sheng xue 錠［漢方薬の組み合わせ（*Astragalus mongholicus* root、*Atractylodes macrocephala*、*Rhizoma*、chicken's gizzard-membrane、*Codonopsis* spp. root、*Dioscorea oppositifolia rhizome*、ferrous sulfate、*Fossilia ossis mastodi*、*Glycyrrhiza* spp. root with *rhizome*、*Liriope* spp. root tuber、oyster shell、*Poria cocos sclerotium*、*Schisandra sphenanthera* fruit、tortoise carapace and plastron 及び *Ziziphus jujuba* fruit）］並びに胃保護に対して pantoprazole sodium が投与された。また、神経及び循環改善に対して、脳細胞保護、脳細胞代謝及び脱水の改善、排泄促進及び水分補給並びに他の症状の支持治療のため、酸素投与、感染症治療、及び AED を含む栄養治療をした。20[redacted] 年 6 月 12 日、午後 6 時に頭痛、悪心及び嘔吐の症状が軽減し、被験者は退院した。被験者は他の AED の経口投与を継続し、治験薬を中断して、医師の指導に従って薬剤を服用するように勧められた。

20[redacted] 年 6 月 13 日の朝、被験者に、他の訴えはなく、症状（頭痛、悪心及び嘔吐）が消失したか尋ねるために連絡をした。症状はいずれの後遺症もなく改善した。同日、被験者は *Sanguisorba officinalis* root、adenine、folic acid 及び Jian pi sheng xue の服用をやめた。被験者は電解質障害及び白血球減少の症状が改善するまで 1 週間待ち、その後、診察（血液ルーチン及び電解質値）のために来院するように指導された。被験者の家族は、被験者の医薬品管理及び誤使用の再発防止を指導され、被験者は不快感があった場合に医師に連絡をとることを提案された。他の推奨事項は、毎日服用する医薬品管理のための区切られた薬ケースの使用、並びに服用し損なうこと及び過剰に薬を服用することを防ぐために毎晩薬を服用し翌日の薬を準備することであった。

偶発的過量投与のため治験薬の投与が中断された。20[redacted] 年 6 月 11 日、BRV 100mg/日が投与され、20[redacted] 年 6 月 12 日、治験薬が中断された。20[redacted] 年 6 月 13 日（発現から 3 日目）、偶発的過量投与は消失し、同日に治験薬を再開した。

20[redacted] 年 6 月 23 日、被験者は予定した外来診察のため来院し、血液ルーチン、尿ルーチン、電解質及び ECG の再検査をした。臨床検査の結果は、白血球数 $3.20x10^9$/L 及びヘモグロビン 10.5g/dL であり、ECG の結果で、洞調律及び四肢誘導（神経伝達速度）での低電位が認められた。しかし、体重は 40kg 未満であった。

20[redacted] 年 7 月 1 日、被験者は早期中止来院を実施し、退院以降、浮動性めまい、悪心及び嘔吐の発現はないことを被験者に確認した。臨床検査の結果は、白血球数 $3.07x10^9$/L、赤血球数 $3.78x10^{12}$/L 及びヘモグロビン 9.9g/dL であり、すべて低値で基準範囲に戻っていなかった。2022 年 7 月 6 日の夕方、被験者は、低ヘモグロビンのため *Sanguisorba officinalis* root capsule、adenine phosphate tablets、folic acid、及び iron supplements tablets による治療を勧められた。

被験者は、過少体重及び治験薬に対して不耐性であったことから、本試験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 7 月 19 日、最終来院日は 20[redacted] 年 8 月 5 日であった。

20[redacted] 年 8 月 5 日、臨床検査の結果、白血球数、ヘモグロビン及び赤血球数は基準範囲内であることが認められた。20[redacted] 年 9 月 6 日、*Sanguisorba officinalis* root、adenine phosphate、folic acid 及び iron supplements の投与を中止した。

最終的評価：治験責任医師は、偶発的過量投与の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連ありと判断した。偶発的過量投与のため治験薬の投与は中断され、本事象は消失した。

9.5.7.2.17 被験者番号[redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2023023775（2023 年 7 月 27 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	体内異物	体内異物摂取	[redacted] 20[redacted] / 1214 days	BRV 100mg/day/ 29 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 4[redacted].3kg のアジア人女性であった。BMI は 16.82kg/m^2 であった。病歴は、脳炎（非ヘルペス性辺縁系）（20[redacted] 年～年月日不明）、両側頭硬膜下電極留置（20[redacted] 年 11 月）、右前側頭葉切除（20[redacted] 年 12 月）、てんかん（20[redacted] 年～）、神経皮膚炎（20[redacted] 年～）、顔面損傷（右顔面）（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年）、顔面骨骨折（左眼窩底破裂）（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年）、外陰新生物（20[redacted] 年～）、腱断裂（右示指伸筋腱開放性断裂）（20[redacted] 年 1 月～20[redacted] 年）、頭頂部円形脱毛症の皮膚生検（20[redacted] 年 5 月）、外陰部新生物の外科手術（20[redacted] 年 8 月）、円形脱毛症（20[redacted] 年～）、便秘（年月日不明～）、胃炎（年月日不明～）、及び乾燥症（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].2 歳であった。これまでに確認された発作型は、単純部分発作（IA 型）（IA1 型：運動徴候を呈する単純部分発作、IA2 型：体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

体内異物摂取の発現時に服用していた併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 1 月～年月日不明）、valproate（20[redacted] 年 1 月～年月日不明）、betamethasone（20[redacted] 年 8 月 31 日～年月日不明）、heparinoid（20[redacted] 年 8 月 31 日～年月日不明）、fludroxycortide（20[redacted] 年 8 月 31 日～年月日不明）、colbetasol（20[redacted] 年 10 月 18 日～年月日不明）、salicylic acid（20[redacted] 年 2 月 7 日～年月日不明）、zinc oxide（20[redacted] 年 2 月 7 日～年月日不明）、diphenhydramine（20[redacted] 年 3 月 6 日～年月日不明）、loxoprofen（20[redacted] 年 9 月 4 日～年月日不明）、clonazepam（20[redacted] 年 10 月 16 日～年月日不明）、ketoprofen（20[redacted] 年 11 月 6 日～年月日不明）、gloriamin（20[redacted] 年 12 月 4 日～年月日不明）、mucopolysaccharide（20[redacted] 年 12 月 4 日～年月日不明）、magnesium oxide（20[redacted] 年 7 月 8 日～年月日不明）、flurbiprofen（20[redacted] 年 8 月 5 日～年月日不明）、fexofenadine（20[redacted] 年 9 月 30 日～年月日不明）、sulfadiazine（20[redacted] 年 1 月 20 日～年月日不明）、及び betamethasone（20[redacted] 年 4 月 7 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 10 月 18 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 1 月 8 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 4 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 17 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

3 年 後 5 月 5 日（BRV の投与開始 1214 日目）、体内異物摂取が発現した。体内異物摂取の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 105 日間服用していた。

3 年 後 5 月 5 日、被験者は偶発的に塩素系漂白剤（体内異物）を摂取し、その後、嘔吐した。被験者は救急科を受診し、モニタリングのため入院した。リスク因子は、側頭葉てんかんによる認知機能の低下であった。3 年 後 5 月 6 日、食道胃十二指腸内視鏡検査で軽度の薬剤性食道炎及び胃炎が認められたが、被験者は食物の経口摂取が可能であった。治療薬として、omeprazole、Ringer's lactate、及び lansoprazole が投与された。3 年 後 5 月 11 日、被験者は退院した。3 年 後 6 月 2 日、上部消化管内視鏡検査で、問題となる病理学的所見は認められなかった。精神科医は、被験者に自殺念慮はないと評価し、体内異物摂取は心理学的に自殺念慮と関連なしと判断された。

体内異物摂取による治験薬の用量変更はなかった。3 年 後 6 月 2 日（発現から 29 日目）、体内異物摂取は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、体内異物摂取の重症度を軽度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は消失した。

9.5.7.2.18　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2023020729（2023 年 7 月 27 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	肺腺癌	右上葉肺腺癌	[redacted] 20[redacted] / 379 days	BRV 0mg/day/ 7 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0083 and the event onset date +1 day
Data source(s): P0083 Listing 5.1, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 6[redacted] 歳、体重 5[redacted].5kg のアジア人女性であった。BMI は 20.37kg/m^2 であった。病歴は、睡眠障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、不安（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、不眠症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、心的外傷後ストレス障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年～）、及び記憶障害（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは 5[redacted].8 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

肺腺癌の発現時に服用していた併用薬は、nifedipine（20[redacted] 年～20[redacted] 年 3 月 21 日）、lamotrigine（20[redacted] 年 9 月～20[redacted] 年 3 月 21 日）、rosuvastatin（20[redacted] 年 9 月 2 日～20[redacted] 年 3 月 21 日）、及び topiramate（20[redacted] 年 11 月 18 日～20[redacted] 年 3 月 21 日）であった。

20[redacted] 年 1 月 11 日、被験者は EP0083 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 8 日、被験者は BRV 200mg/日群に割り付けられ、治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 6 月 16 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、EP0083 試験を完了した。

20[redacted] 年 3 月 23 日～20[redacted] 年 6 月 9 日、非重篤な AE として咳嗽が発現した。20[redacted] 年 4 月 2 日、非重篤な AE として右上葉肺腺癌が発現した（これ以上の情報は報告なし）。

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 16 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 14 日、被験者は咳嗽の検査のため、呼吸器科を受診し、肺腫瘤が認められた。

20[redacted] 年 12 月 14 日、非重篤な AE としてコロナウイルス感染が発現した。コロナウイルス感染に対する治療薬として ibuprofen が投与された。翌 年 2 月 17 日、コロナウイルス感染は消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

翌 年 2 月 10 日、非重篤な AE として上気道感染が発現した。上気道感染に対する治療薬として生薬、伝統薬、及び calcium sulfate dehydrate with *Dryopteris crassirhizoma* が投与された。翌 年 2 月 21 日、上気道感染は消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

翌 年 3 月 21 日（BRV の投与開始 379 日目）、SAE として肺腺癌が発現した。翌 年 2 月 23日から 翌 年 3 月 20 日まで、被験者は BRV 200mg/日を服用していた。肺腺癌の発現日に被験者は治験薬を服用していなかった。

翌 年 3 月 21 日、被験者は肺腺癌のため入院し、治験薬の投与を中断した。翌 年 3 月 22 日、被験者は胸腔鏡下で肺門・縦郭のリンパ節郭清を伴う右下葉切除術及び右上葉楔状切除術を受

けた。抗生物質として cefuroxime、術後の鎮静のため diazepam、凝固時間異常に対して enoxaparin 及び heparin、予防のため ilaprazole、喘鳴に対して budesonide 及び terbutaline、鎮痛薬として tramadol、便秘に対して glycerol、高血圧に対して nifedipine、高脂血症に対して rosuvastatin、及び制吐薬として metoclopramide が投与された。また、肺の酸素供給を改善するために fatty amino grape 1440 及び中流量酸素の併用療法、治療薬として insulin human、ipratropium、multivitamins、amino acid injection（18aa）、alanyl glutamine、long-chain fat emulsion injection、chlorhexidine、human albumin、isoprenaline、及び calcium gluconate が投与された。外科的経過は順調で、発作は認められなかった。翌 年 3 月 25 日、BRV 200 mg/日の用量で治験薬の投与を再開した。右上葉肺腺癌の部分切除は完了し、経過観察の検査で他の部位に癌の徴候は認められなかった。翌 年 3 月 27日、創傷は順調に治癒し、被験者は退院した。

肺腺癌のため治験薬の投与を中断した。翌 年 3 月 27 日（発現から 7 日目）、肺腺癌は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、肺腺癌の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。肺腺癌のために治験薬の投与は中断され、本事象は消失した。

9.5.7.3 N01379 試験グループ

9.5.7.3.1 被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2017043399（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	頭蓋形成	頭蓋形成	[redacted] 20[redacted] / 1301 days	BRV 0mg/day/ 29 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Interrupted

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 6[redacted] kg のアジア人男性であった。BMI は 23.03kg/m^2 であった。病歴は、熱性痙攣（19[redacted] 年 4 月～19[redacted] 年）、てんかん（19[redacted] 年 4 月～）、トリコフィトン感染症（19[redacted] 年 4 月～）、肝酵素増加（20[redacted] 年 5 月～）、眼振（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 10 月）、湿疹（20[redacted] 年 7 月～）、傾眠（20[redacted] 年 7 月～）、易刺激性（20[redacted] 年 6 月～）、両側の側頭葉の頭蓋内電極の抜去（20[redacted] 年 7 月）、両側の側頭葉の頭蓋内電極の留置（20[redacted] 年 7 月）、齲歯（20[redacted] 年 7 月～）、左側頭葉ロベクトミー（20[redacted] 年 8 月）、頭痛（20[redacted] 年 8 月～）、及び精神的機能障害［高次脳機能障害（精神的機能障害）］（20[redacted] 年 8 月～）であった。初めて発作が認められたのは[redacted].6 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA3 型（自律神経症状あるいは徴候を呈する単純部分発作）、IA4 型（神経症状を呈する単純部分発作）］、複雑部分発作（IB 型）、及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

頭蓋形成の発現時に服用していた併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 11 月 2 日～年月日不明）及び topiramate（20[redacted] 年 1 月 23 日～20[redacted] 年 10 月 2 日）であった。

20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 4 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は本試験に組み入れられた。20[redacted] 年 10 月 3 日、被験者は本試験の治験薬初回投与（BRV 200mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 19 日、被験者は手術のために報告された医療機関に入院した。N01379 試験参加中に被験者は手術部位感染のため、骨弁の除去を受けた。

20[redacted] 年 10 月 25 日（BRV の投与開始 1301 日目）、被験者は SAE として頭蓋形成を実施した。それ以前に、被験者は 20[redacted] 年 10 月 3 日～24 日に BRV 200mg/日を投与されていた。頭蓋形成と同日、被験者は治験薬を投与されなかった。20[redacted] 年 10 月 26 日、被験者は治験薬（BRV 200mg/日）の投与を再開した。

20[redacted] 年 10 月 25 日、頭蓋形成は骨弁除去の術後治療のために実施した。被験者に atropine、carbazochrome、cefazolin、Ringer-lactate、loxoprofen、rocuronium、suxamethonium、sevoflurane、thiopental、heparin、及び carbohydrates with potassium chloride and sodium が投与された。手術と治験薬の間に関連はなかったため、頭蓋形成は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 11 月 22 日、被験者は退院した。

頭蓋形成のため治験薬の投与を中断した。20[redacted] 年 11 月 22 日（発現から 29 日目）、頭蓋形成は完了した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、頭蓋形成の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象のため治験薬の投与は中断され、本事象は消失した。

9.5.7.3.2 被験者番号[redacted]

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

CIOMS#：2019025607（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted] / 1912 days	N/A/ 27 days	Mild/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 12[redacted]kg のアジア人女性であった。BMI は 40.2kg/m^2 であった。病歴は、喘息（19[redacted] 年～19[redacted] 年 10 月）、てんかん（19[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、鼻閉（20[redacted] 年～）、及び不眠症（20[redacted] 年 1 月～）であった。初めて発作が認めら

れたのは[redacted].1 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA1 型（運動徴候を呈する単純部分発作）］及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

脳手術の発現時に服用していた併用薬は、bufferin A（20[redacted] 年～年月日不明）、topiramate（20[redacted] 年 6 月 20 日～）、perampanel（20[redacted] 年 9 月 19 日～）、loxoprofen（20[redacted] 年 1 月 6 日～年月日不明）、及び lacosamide（20[redacted] 年 4 月 26 日～）であった。

20[redacted] 年 5 月（日付不明）、MRI で、病変がないこと及びてんかんの原因が不明確なままであることが認められた。

20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

BRV の投与開始時、痙攣発作の頻度は減少していた。しかし、終了時に痙攣発作は 1 日 1 回又は 2 日に 1 回で続いていた。本試験組入れ後にも痙攣発作の頻度は同程度か増加しているかのどちらかであった。

翌々年 2 月 5 日、被験者は Visit 9 のため来院し、医療計画を話し合うために治験責任医師の診察を受けて、VNS を希望した。翌々年 2 月 12 日、脳の 3 テスラ MRI 検査で右前頭葉に病変の疑いが認められ、このため、VNS の代わりに脳切開が推奨された。翌々年 2 月 25 日、陽電子放出断層撮影-CT 検査で、脳 MRI で過去に認められた同じ病変で代謝の減少が認められた。翌々年 3 月 6 日、被験者は規定外来院をして、被験者の希望で病変部位の切除を計画した。翌々年 4 月 13 日、治験薬の用量を BRV 175mg/日から BRV 150mg/日に減量した。翌々年 4 月 19 日、治験薬の用量をBRV 150mg/日から BRV 175mg/日に増量した。翌々年 4 月 20 日、治験薬の用量を BRV 175mg/日から BRV 100mg/日に減量した。翌々年 4 月 26 日、治験薬の用量を BRV 100mg/日から BRV 75mg/日に減量した。翌々年 4 月 27 日、治験薬の用量を BRV 75mg/日から BRV 50mg/日に減量した。翌々年 5 月 3 日、治験薬の用量を BRV 50mg/日から BRV 25mg/日に更に減量した。脳外科手術は本試験の併用禁止療法として記載されているため、本試験を中止すると判断された。

被験者は、てんかん手術の予定のため本試験を中止した。翌々年 5 月 10 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。

翌々年 6 月 11 日（BRV の投与開始 1912 日目）、被験者は脳手術（SAE）のため、入院した。脳手術の発現時には、被験者は治験薬を服用しておらず、32 日間投与されていなかった。

同日（翌々年 6 月 11 日）、脳血管造影術を実施し、狭窄はないことが認められた。和田テストで脳の左半球の言語野であることが認められた。翌々年 6 月 13 日、被験者は全身麻酔下で脳刺激装置を留置し、本手術はいずれの合併症もなく完了した。翌々年 6 月 27 日、顕微鏡的焦点切除術（留置された脳刺激装置）が全身麻酔下で実施された。翌々年 7 月 7 日、手術後に痙攣発作は認められず、臨床経過が好ましかったことから被験者は退院した。治験責任医師によると、手術は治験治療完了後に実施することを計画されたため、てんかん手術は治験薬と関連なしと判断された。

脳手術が発現したのは治験薬最終投与後であったため、脳手術による治験薬の処置は該当なしと報告された。翌々年 7 月 7 日（発現から 27 日目）、脳手術は完了した。最終連絡は 翌々年 7 月7 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の処置は該当なしとされ、本事象は消失した。

9.5.7.3.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年 1 月 16 日

CIOMS#：2020027081（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	脳手術	てんかん手術	[redacted] 20[redacted]/ 2261 days	N/A/ 25 days	Moderate/ Not related	Resolved/ N/A

事象名：MedDRA 18.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 5[redacted]kg のアジア人男性であった。BMI は 20.6kg/m^2 であった。病歴は、胃腸炎（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（花粉症）（20[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年 5 月～年月日不明）、不眠症（20[redacted] 年 6 月～）、鼻咽頭炎（20[redacted] 年 12 月～）、及び大脳萎縮（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 3[redacted].3 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）であった。

脳手術の発現時に服用していた併用薬は、eszopiclone（20[redacted] 年 11 月 12 日～年月日不明）、fluorometholone（20[redacted] 年 12 月 24 日～年月日不明）、及び ibuprofen（20[redacted] 年 12 月 25 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 4 月 30 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 30 日、被験者は治験薬の初回投与を受けた。20[redacted] 年 9 月 15 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 15 日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

治験薬の投与開始以降、被験者の痙攣発作の頻度が増加した。翌々年 12 月 27 日、頭部 MRI 検査で更に詳しい検査を実施した。右海馬硬化症の疑いがあったため、その治療を完了したが、海綿状血管腫が左前側頭葉で認められた。3 年後 4 月 9 日、被験者は入院し、ビデオ EEG モニタリングで、脳の両側で痙攣発作の原因が認められた。3 年後 4 月 14 日、被験者は退院した。

3 年後 7 月 7 日（N01379 試験の BRV の投与開始 2261 日目）、被験者は入院して脳手術（SAE）を受けた。脳手術の実施時に被験者は BRV を 32 日間服用していなかった。

3 年後 7 月 9 日、被験者は焦点切除を受け、合併症は認められなかった。3 年後 7 月 7 日～10 日、被験者は頭部 CT 検査を毎日受けた（結果の報告なし）。3 年後 7 月 10 日、胸部 X 線検査を実施した（結果の報告なし）。3 年後 7 月 15 日、夜に痙攣発作の前兆が認められたが、経過が良く退院に至った。3 年後 7 月 16 日、術後痙攣発作は認められなかった。治験責任医師によると、痙攣発作増悪の前駆症状及びエピソードは認められなかった。被験者はいずれの新たな種類の痙攣

発作も発症しておらず、前駆症状や症状悪化も認められなかった。また、痙攣発作型の変化も認められなかった。

脳手術の事象が発現したのは治験薬最終投与後であったため、脳手術による治験薬の処置は該当なしと報告された。3 年 後 7 月 31 日（発現から 25 日目）、脳手術は完了した。

被験者は、脳手術のため本試験を中止した。治験薬の最終投与は 3 年 後 6 月 5 日、最終来院日は 3 年 後 8 月 21 日であった。

最終的評価：治験責任医師は、脳手術の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置は該当なしとされ、本事象は消失した。

9.5.7.3.4　被験者番号 [redacted]

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

CIOMS#：2022005460（2023 年 2 月 15 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	滑液嚢腫	ガングリオン	[redacted] 20[redacted] / 2783 days	BRV 200mg/day/ 152 days	Mild/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in N01379 and the event onset date +1 day
Data source(s): N01379 Listing 8.1.2, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 3[redacted] 歳、体重 5[redacted] kg のアジア人男性であった。BMI は 21.54kg/m^2 であった。病歴は、皮膚嚢腫（頭頂部の皮膚アテローム）（20[redacted] 年～20[redacted] 年 12 月）、脳症（インフルエンザ脳症）（20[redacted] 年 3 月）、てんかん（20[redacted] 年 3 月～）、脳症（頭頂部の皮膚アテロームの除去手術）（20[redacted] 年 12 月）、皮膚嚢腫（右頭頂部、耳介後部の後頭葉皮膚アテローム）（20[redacted] 年 10 月～20[redacted] 年 11 月）、皮膚嚢腫（右頭頂部、耳介後部の後頭葉皮膚アテロームの除去手術）（20[redacted] 年 10 月）、傾眠（20[redacted] 年 9 月～）、及び本態性振戦（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 2[redacted].7 歳であった。これまでに確認された発作型は単純部分発作（IA 型）［IA1 型（運動徴候を呈する単純部分発作）、IA2 型（体性感覚又は特殊感覚症状を呈する単純部分発作）、及び IA4 型（精神症状を呈する単純部分発作）］であった。

滑液嚢腫の発現時に服用していた併用薬は、carbamazepine（20[redacted] 年 9 月 12 日～）及び valproate（20[redacted] 年 9 月 12 日～）であった。

20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は N01379 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は治験薬の初回投与（BRV 75mg/日）を受けた。20[redacted] 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の最終投与を受け、N01379 試験を完了した。

20[redacted] 年 9 月 14 日、被験者は本試験に組み入れられ、本試験の治験薬初回投与（BRV 100mg）を受けた。

4 年 後 10 月 29 日（BRV の投与開始 2783 日目）、被験者は SAE として滑液嚢腫を発現した。滑液嚢腫の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 1506 日間服用していた。

4 年 後 10 月 29 日、被験者は右手関節痛のため、地元の病院を受診した。被験者には右手関節痛の治療薬として rebamipide、loxoprofen 及び diclofenac が投与された。4 年 後 11 月 25 日、被験者は持続的な症状のため、地元の病院に再来院し、整形外科に紹介された。4 年 後 11 月 30 日、被験者は病院の整形外科を受診した。MRI 検査を実施した（結果の報告なし）。4 年 後 12 月 7 日、被験者は病院の整形外科に再来院し、圧痛部の治療を受けた。5 年 後 1 月 4 日、症状が再発し、腫瘤が舟状骨の前側に認められた。状態はガングリオンと診断され、被験者の希望で切除が計画された。5 年 後 1 月 26 日、被験者は整形外科に入院した。5 年 後 1 月 27 日、切除を実施した。 5 年 後 1 月 28 日、重要な変化は認められず、被験者は退院した。5 年 後 1 月 31 日、被験者は予定された来院（Visit 22）のため、病院の外来部門を受診した。治験責任医師はカルテを確認した時、被験者が入院していたことに気付いた。5 年 後 3 月 7 日、切開排膿を実施した。5 年 後 3 月29 日、被験者は報告された病院の整形外科を受診した。術後の臨床経過は望ましく、診察は完了した。治験責任医師は、ガングリオンは偶発的な事象であるため、ガングリオンは治験薬による治療と関連なしと判断した。

滑液嚢腫による治験薬の用量変更はなかった。5 年 後 3 月 29 日（発現から 152 日目）、滑液嚢腫は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、滑液嚢腫の重症度を軽度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は消失した。

9.5.7.4 直接登録グループ

9.5.7.4.1 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022053708（2023 年 7 月 27 日付）

Adverse event category	MedDRA preferred term	Verbatim term	Date of event onset/ Days to onset [a]	Dose at onset/ Duration of event	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
SAE	洞結節機能不全	洞不全症候群	[redacted] 20[redacted] / 135 days	BRV 100mg/day/ Ongoing	Moderate/ Not related	Resolving/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 9[redacted] 歳、体重 6[redacted].6kg のアジア人男性であった。BMI は 31.2kg/m^2 であった。病歴は、全膝関節形成（20[redacted] 年 8 月）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年～）、便秘（20[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、緊張性膀胱（20[redacted] 年～）、パーキンソン病（20[redacted] 年～）、進行性核上性麻痺（20[redacted] 年 9 月～）、ループレコーダー植込み術（20[redacted] 年 6 月）、眼乾燥（20[redacted] 年～）、及び薬物過敏症（cephalosporin）（年月日不明）で

あった。初めて発作が認められたのは 8[redacted] 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

洞結節機能不全の発現時に服用していた併用薬は、tamsulosin（20[redacted] 年～）、magnesium oxide（20[redacted] 年～）、levodopa with benserazide（20[redacted] 年 10 月 21 日～年月日不明）、amlodipine（20[redacted] 年 9 月 27 日～年月日不明）、solifenacin（20[redacted] 年 9 月 27 日～）、levetiracetam（20[redacted] 年 5 月 12 日～年月日不明）、lansoprazole（20[redacted] 年 3 月 12 日～年月日不明）、lacosamide（20[redacted] 年 7 月 8 日～年月日不明）、sodium chloride and potassium chloride with hydroxypropyl methyl cellulose（20[redacted] 年～年月日不明）、betamethasone（20[redacted] 年 7 月 1 日～年月日不明）、及び white soft paraffin（20[redacted] 年 7 月 1 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 3 月 4 日、被験者は本試験に直接組み入れられた。20[redacted] 年 3 月 23 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg/日）を受けた。

20[redacted] 年 7 月 23 日、非重篤な AE として軽度の胸痛及び倦怠感が発現した。同日、救急車を要請した。診察時までに症状は改善していた。被験者は経過観察を受けることになり帰宅した。胸痛及び倦怠感が発現日と同日に消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 8 月 4 日、（BRV の投与開始 135 日目）、SAE として洞結節機能不全が発現した。洞結節機能不全の発現時、被験者は本試験で BRV 100mg/日を 41 日間服用していた。

被験者のバイタルサイン及び ECG の結果を下表に示す。

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
04 Mar 2022/ Visit 0	Day 0	N/A	153/68	55
23 Mar 2022/ Visit 1	Day 19	50	142/71	61
20 Apr 2022/ Visit 2	Day 47	100	120/60	56
18 May 2022/ Visit 3	Day 75	100	141/69	58
15 Jun 2022/ Visit 4	Day 103	100	126/67	57
07 Sep 2022/ Visit 5	Day 187	100	133/67	59
30 Nov 2022/ Visit 6	Day 271	75	130/60	58
22 Feb 2023/ Visit 7	Day 355	50	131/76	63
17 May 2023/ Visit 8	Day 439	50	128/62	59

BRV=brivaracetam; N/A=not applicable
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.4

Date/ Visit	Study Day[a]	BRV dose (mg/day)	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PQ/PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	Findings
04 Mar 2022/ Baseline	Day 0	N/A	58	NAV	268	92	460	450	NAV	Normal
18 May 2022/ Visit 3	Day 75	100	61	NAV	227	90	457	459	NAV	Normal
07 Sep 2022/ Visit 5	Day 187	100	60	NAV	278	92	447	445	NAV	Abnormal, NCS first degree AV block
22 Feb 2023/ Visit 7	Day 355	50	63	NAV	354	90	445	455	NAV	Normal

AV=atrioventricular; BRV=brivaracetam, N/A=not applicable; NAV=not available; NCS=not clinically significant; QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.2, Listing 3.1, Listing 6.5, Listing 6.6

20[redacted] 年 8 月 4 日、被験者は病院の循環器科を受診し、植込み型ループレコーダーのデータ抽出に基づき、洞不全症候群と診断された。同日、ECG を実施した（結果の報告なし）。20[redacted] 年 8 月 15 日、胸部 X 線検査を実施した（結果の報告なし）。

20[redacted] 年 9 月 4 日、非重篤な AE として軽度の転倒が発現した。20[redacted] 年 9 月 5 日、転倒は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 9 月 7 日、非重篤な AE として軽度の腎機能障害が発現した。本報告時点では、腎機能障害は未消失であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 9 月 8 日、被験者はペースメーカー植込み術のため入院した。20[redacted] 年 9 月 9 日、心臓ペースメーカーが挿入された。挿入は完了し、手順に問題はなかった。術後感染の予防のため、cefazolin が投与された。20[redacted] 年 9 月 10 日、ECG 及び胸部 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。20[redacted] 年 9 月 10 日、非重篤な AE として軽度の不眠症が発現した。治療薬として suvorexant が投与された。不眠症は発現日と同日に消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者は退院した。20[redacted] 年 9 月 27 日及び 29 日、ECG が実施された（結果の報告なし）。治験責任医師によると、加齢に関連した要因が洞不全症候群の原因であった。

洞結節機能不全による治験薬の用量変更はなかった。本報告時点で、洞結節機能不全は軽快であった。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、洞結節機能不全の重症度を中等度、因果関係を治験薬と関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は軽快した。

9.5.7.4.2　被験者番号 [redacted]

生年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月

CIOMS#：2023020649（2023 年 7 月 27 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	肩甲骨骨折	肩甲骨関節窩骨折	[redacted] 20[redacted] 411 days	BRV 200mg/day/ 61 days	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 2[redacted] 歳、体重 4[redacted].4kg のアジア人女性であった。BMI は 18.77kg/m^2 であった。病歴は、無菌性髄膜炎（20[redacted] 年～）、てんかん（20[redacted] 年 10 月～）、大脳形成異常（右大脳皮質形成異常）（20[redacted] 年 3 月～）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年 3 月～）、頭痛（20[redacted] 年 12 月～）、不安（20[redacted] 年～）、脳梁前部離断（20[redacted] 年 7 月）、迷走神経刺激装置埋込み術（20[redacted] 年 3 月）、ざ瘡（20[redacted] 年 2 月～）、及び不眠症（20[redacted] 年～）であった。初めて発作が認められたのは [redacted].6 歳であった。これまでに確認された発作型は二次性全般化発作（IC 型）であった。

肩甲骨骨折の発現時に服用していた併用薬は、paracetamol（20[redacted] 年 12 月～）、adapalene with benzoyl peroxide（20[redacted] 年～年月日不明）、risperidone（20[redacted] 年 4 月 30 日～年月日不明）、lacosamide（20[redacted] 年 7 月 20 日～）、perampanel（20[redacted] 年 7 月 15 日～）、levetiracetam（20[redacted] 年 2 月 7 日～）、ketoconazole（20[redacted] 年 8 月 4 日～年月日不明）、nadifloxacin（20[redacted] 年 8 月 4 日～年月日不明）、及び pyridoxal（20[redacted] 年 3 月 4 日～）であった。

20[redacted] 年 2 月 15 日、被験者は本試験に直接組み入れられた。20[redacted] 年 2 月 22 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

翌 年 1 月 24 日、被験者は受診した。睡眠中に二次性全般化発作が認められ、1 ヵ月間に約 3 回発現していた。

翌 年 4 月 8 日（BRV の投与開始 411 日目）、SAE として肩甲骨骨折が発現した。肩甲骨骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 241 日間服用していた。

翌 年 4 月 8 日、発作が発現し、自宅の階段の 8 段目から転倒（非重篤な AE）して全身を打撲した。被験者は病院に搬送された。頭部 CT 検査で異常は認められず、帰宅した。転倒は発現日と同日に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌 年 4 月 15 日、被験者は左肩の高度の疼痛のため地元の整形外科病院を受診した。翌 年 4 月 8 日から発作は発現していなかった。翌 年 4 月 18 日、肩関節の X 線検査及び胸部 CT 検査で左肩甲骨関節窩骨折が認められた。翌 年 4 月 20 日、翌日に予定された左肩甲骨関節窩骨折及び左肩鎖関節脱臼整復の手術の準備のため入院した。翌 年 4 月 21 日早朝、被験者が睡眠中に二次性全般化発作（1 分間持続）が発現した。被験者は左肩甲骨関節窩骨折に対する侵襲的手術を受けた（左肩鎖関節脱臼の固定の代わりに保存療法が選択された）。手術中及び術後に考慮すべき所見

は認められなかった。治療薬として loxoprofen、metoclopramide、cefazolin、tranexamic acid、epinephrine、celecoxib、diclofenac、rocuronium、fentanyl、midazolam、及び mucopolysaccharide が投与された。翌 年 4 月 23 日、術後の臨床経過が良好であったため被験者は退院し、外来で経過観察を受けるよう指導された。翌 年 5 月 23 日、被験者は整形外科を受診した。治験責任医師によると、術後の経過は良好であったが、術後の疼痛がまだあった。翌 年 6 月 7 日、左肩の X 線検査で骨片の転位は認められず、経過は順調であった。治験責任医師は、肩甲骨関節窩骨折は転倒と関連があり、治験薬と関連なしと判断した。

肩甲骨骨折による治験薬の用量変更はなかった。翌 年 6 月 7 日（発現から 61 日目）、肩甲骨骨折は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、肩甲骨骨折の重症度を中等度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。肩甲骨骨折に対する治験薬の用量変更措置はなく、肩甲骨骨折は消失した。

9.5.7.4.3 被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2022073058（2023 年 7 月 27 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] / 250 days	BRV 200mg/day/ 2 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	コロナウイルス感染	COVID-19	[redacted] 20[redacted] / 251 days	BRV 200mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed
SAE	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	[redacted] 20[redacted] / 251 days	BRV 200mg/day/ 11 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 4[redacted] 歳、体重 7[redacted].7kg のアジア人女性であった。BMI は 35.21kg/m^2 であった。病歴は、てんかん（19[redacted] 年 6 月～）、ヘルペス性髄膜脳炎（19[redacted] 年 6 月～）、精神遅滞（19[redacted] 年 6 月～）、便秘（20[redacted] 年～）、骨粗鬆症（20[redacted] 年～）、膀胱炎（20[redacted] 年～）、緊張性膀胱（20[redacted] 年～）、光線過敏性反応（20[redacted] 年 1 月～）、頭痛（20[redacted] 年～）、眼乾燥（20[redacted] 年 11 月～）、網膜症（20[redacted] 年 11 月～）、不眠症（20[redacted] 年～）、変形性関節症（20[redacted] 年～）、カルニチン欠損症（20[redacted] 年 9 月～）、及び薬物過敏症（zonisamide 及び mirabegron へのアレルギー）（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 1[redacted] 歳であった。これまでに確認された発作型は複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

てんかん重積状態、コロナウイルス感染及び誤嚥性肺炎の発現時に服用していた併用薬は、alfacalcidol（20[redacted] 年 10 月～）、brotizolam（20[redacted] 年～）、diquafosol（20[redacted] 年 11 月 29 日～20[redacted] 年 4

月 11 日）、kallidinogenase（20[redacted] 年 11 月 29 日～）、felbinac（20[redacted] 年～）、valproate（20[redacted] 年 4 月 21 日～）、clonazepam（20[redacted] 年 6 月～）、lacosamide（20[redacted] 年 6 月～）、perampanel（20[redacted] 年 6 月～）、phenobarbital（20[redacted] 年 6 月～）、diazepam（20[redacted] 年 7 月 27 日～）、lamotrigine（20[redacted] 年 7 月 27 日～）、magnesium oxide（20[redacted] 年 12 月 10 日～）、levetiracetam（20[redacted] 年 1 月 7 日～）、及び levocarnitine（20[redacted] 年 12 月 10 日～年月日不明）であった。

20[redacted] 年 4 月 15 日、被験者は本試験に直接組み入れられた。20[redacted] 年 4 月 21 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

20[redacted] 年 12 月 26 日（BRV の投与開始 250 日目）、SAE としてんかん重積状態が発現した。てんかん重積状態の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 80 日間服用していた。

20[redacted] 年 12 月 26 日、被験者の家族は COVID-19 の検査を受け陽性であった。被験者には、その日の夕方から翌朝（20[redacted] 年 12 月 27 日）にかけて、全身性強直性間代性発作 3 回及び発熱が認められた。COVID-19 を伴うてんかん重積状態の疑いがあり、被験者は受診した。

20[redacted] 年 12 月 27 日（BRV の投与開始 251 日目）、SAE としてコロナウイルス感染及び誤嚥性肺炎が発現した。コロナウイルス感染及び誤嚥性肺炎の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 81 日間服用していた。

20[redacted] 年 12 月 27 日、被験者はてんかん重積状態及び COVID-19 肺炎のため、入院した。CT 検査で誤嚥性肺炎を示す影が認められた。酸素飽和度が 80%まで減少したため、経鼻高流量酸素療法をした。発作後の誤嚥の恐れがあったため、細菌性肺炎の可能性に対し sulbactam with ampicillin が投与された。また、てんかん重積状態に対して diazepam、levetiracetam、phenobarbital、valproate 及び lorazepam、COVID-19 に対して remdesivir、発熱に対して paracetamol、及び誤嚥性肺炎に対して methylprednisolone、並びに carbohydrates、potassium chloride 及び sodium の併用療法が投与された。COVID-19 の予防接種に関する詳細の報告はなかった。

てんかん重積状態に対する治験薬の用量変更はなかった。20[redacted] 年 12 月 27 日（発現から 2 日目）、てんかん重積状態は消失した。

20[redacted] 年 12 月 28 日、喀痰培養をし、被験者の状態は誤嚥性肺炎と診断された。同日、remdesivir が減量され、治療薬として magnesium sulphate、sodium phosphate、並びに thiamine with pyridoxine 及び cyanocobalamin の併用療法が投与された。20[redacted] 年 12 月 31 日、methylprednisolone が減量された。翌 年 1 月 2 日、remdesivir、methylprednisolone 及び他の点滴静注の投与を中止した。経口 AED の服用を再開した。翌 年 1 月 6 日、隔離期間が終了したため、被験者は退院した。

コロナウイルス感染及び誤嚥性肺炎に対する治験薬の用量変更はなかった。翌 年 1 月 6 日（発現から 11 日目）、コロナウイルス感染及び誤嚥性肺炎は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、てんかん重積状態、コロナウイルス感染、及び誤嚥性肺炎の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。治験薬の用量変更措置はなく、いずれの事象も消失した。

9.5.7.4.4　被験者番号 [redacted]

生年月日：19[redacted] 年[redacted] 月

CIOMS#：2023018747（2023 年 7 月 27 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	腰椎骨折	腰椎骨折	[redacted] 20[redacted]/ 501 days	BRV 200mg/day/ 89 days	Severe/ Not related	Resolved/ Dose not changed

事象名：MedDRA 18.1
BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event
a The number of days between the first BRV dose in EP0085 and the event onset date +1 day
Data source(s): CIOMS# 2023018747, EP0085 Listing 3.1, EP0085 Listing 5.2

被験者は、本試験への組入れ時点で年齢 7[redacted] 歳、体重 4[redacted].8kg のアジア人男性であった。BMI は 18.17kg/m^2 であった。病歴は、糖尿病（20[redacted] 年 7 月～）、悪性肺新生物（20[redacted] 年 7 月～20[redacted] 年 7 月）、肺切除（20[redacted] 年 7 月）、認知障害（20[redacted] 年 7 月～）、認知症（20[redacted] 年 7 月～）、虚血性脳卒中（20[redacted] 年 7 月～）、てんかん（部分発作）（20[redacted] 年 7 月～）、良性前立腺肥大症（年月日不明～）、及び高血圧（年月日不明～）であった。初めて発作が認められたのは 7[redacted].7 歳であった。これまでに確認された発作型は、複雑部分発作（IB 型）及び二次性全般化発作（IC 型）であった。

腰椎骨折の発現時に服用していた併用薬は、sitagliptin（20[redacted] 年 7 月～）、levetiracetam（20[redacted] 年 2 月 20 日～）、clopidogrel（年月日不明～）、及び tamsulosin（年月日不明～）であった。

20[redacted] 年 11 月 10 日、被験者は本試験に直接組み入れられた。20[redacted] 年 11 月 24 日、本試験の治験薬初回投与（BRV 50mg）を受けた。

翌々年 4 月 8 日、被験者は自宅の浴室で尻もちをついた。

翌々年 4 月 8 日（BRV の投与開始 501 日目）、SAE として腰椎骨折が発現した。腰椎骨折の発現時、被験者は本試験で BRV 200mg/日を 416 日間服用していた。

翌々年 4 月 10 日、疼痛が悪化した。翌々年 4 月 11 日、被験者は動くのが困難となったため、救急車を呼んだ。同日、被験者は入院した。胸部 MRI 検査で T12 の圧迫骨折が認められた。腰椎骨折の治療薬として、acetaminophen、loxoprofen、及び rebamipide が投与された。翌々年 4 月 14 日、被験者は退院した。翌々年 4 月 19 日、治験責任医師は骨折の治癒状態を診察し、不安定歩行が認められた。翌々年 7 月 5 日、歩行の安定性に改善が認められ、疼痛は治まった。

腰椎骨折による治験薬の用量変更はなかった。翌々年 7 月 5 日（発現から 89 日目）、腰椎骨折は消失した。

被験者は本試験を継続した。

最終的評価：治験責任医師は、腰椎骨折の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象による治験薬の用量変更措置はなく、本事象は消失した。

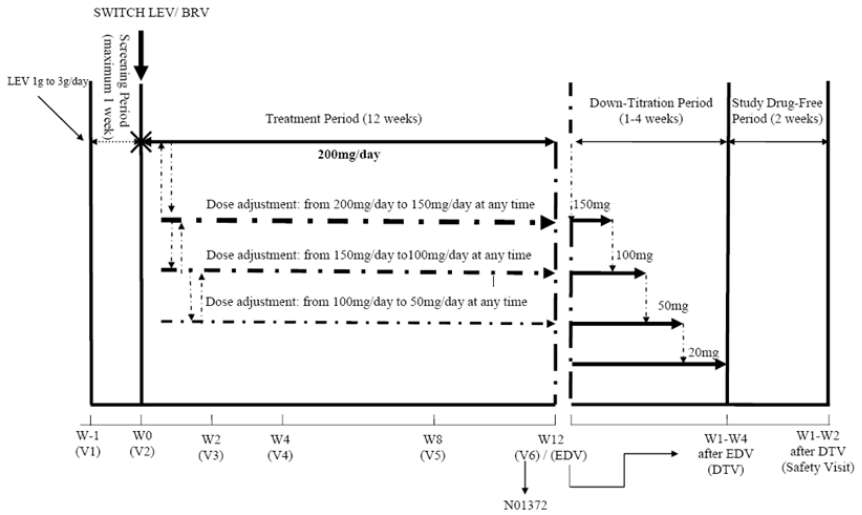
10. その他の臨床試験報告書

10.1 N01395 試験［非精神病性行動症状の副作用が原因でレベチラセタムからブリーバラセタムに切り替えたてんかん患者を対象に非精神病性行動症状の副作用の軽減を評価する多施設、非盲検、単群試験］（5.3.5.4.1：参考資料）

10.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 10.1-1 に示した。

表 10.1-1　試験方法の概略：N01395 試験

項目	内容
標題	非精神病性行動症状の副作用が原因でレベチラセタムからブリーバラセタムに切り替えたてんかん患者を対象に非精神病性行動症状の副作用の軽減を評価する多施設、非盲検、単群試験
開発の相	第 IIIb 相
目的	主要目的： ・ 非精神病性行動症状の副作用（NBSE）が原因でレベチラセタム（LEV）1～3g/日の投与を中止し、ブリーバラセタム（BRV）200mg/日に切り替えたてんかん患者の NBSE の軽減を評価する 副次目的： ・ NBSE が原因で LEV の投与を中止し、BRV 200mg/日に切り替えたてんかん患者の NBSE の重症度の軽減を評価する ・ ベースラインと比較して、BRV の有効性を評価する ・ LEV から BRV に切り替えた成人てんかん患者を対象に、併用療法として BRV 200mg/日を投与した時の安全性及び忍容性を評価する 探索目的： ・ 健康に関連する生活の質（HRQoL）に対する BRV の影響を評価する ・ 患者報告による健康状態のデータを収集する
試験デザイン	多施設、非盲検、単群
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  BRV=brivaracetam; DTV=Down-Titration Visit; EDV=Early Discontinuation Visit; LEV=levetiracetam; V=Visit; W=Week Data source: Figure 3-1 本試験の試験期間は、最長 19 週間（BRV 投与は最長 16 週間）であり、スクリーニング期間（最長 1 週間）、治療期間（12 週間）、減量期間（最長 4 週間）及び後観察期間［2 週間（+最長 7 日間）］から構成された。可能な場合、スクリーニング期間（Visit 1～2）の LEV の投与量は一定とした。

項目	内容
試験方法（続き）	スクリーニング期間終了後、適格性の基準を満たした被験者は 12 週間の治療期間（Visit 2～6）へ移行し、LEV から BRV 200mg/日に切り替えた。治療期間終了後（Visit 6）、被験者は長期継続投与試験（N01372 試験）に参加可能であった。長期継続投与試験（N01372 試験）への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行した。 LEV から BRV に切り替える前をベースラインとし、ベースラインの安全性及び有効性のデータをレトロスペクティブ及びプロスペクティブに収集した。発作回数のベースラインデータは Visit 2 前の 4 週間の発作回数とした。NBSE のベースラインデータは承認用量（1～3g/日）の範囲内で LEV を初回投与した日（Visit 1 の最長 16 週間前）からスクリーニング期間終了時（Visit 2）までの期間で収集した。QOLIE-31-P のベースラインデータは Visit 1 の評価とした。臨床検査値、バイタルサイン［収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び脈拍数］、並びに体重及び心電図（ECG）のベースラインデータは Visit 2 前又は Visit 2 当日の直近の評価（規定された評価及び規定されていない評価を含む）とした。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の評価では、個々のパラメータごとにベースラインを決定した。
対象	NBSE が原因で LEV から BRV に切り替えた 16 歳以上のてんかん患者
被験者数	· 計画例数：32 例 · 登録計画例数：30 例 · スクリーニング例数：32 例 · 登録例数：29 例 · 最大の解析対象集団（FAS）：29 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：24 例 · 安全性解析対象集団（SS）：29 例 · 有効性解析対象集団（EAS）：29 例
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) 国際抗てんかん連盟による分類でてんかんに分類された年齢が 16 歳以上の男性及び女性 2) Visit 1 前に最長 16 週間、LEV を推奨用量（1～3g/日）で投与されていた患者 3) LEV の投与後に NBSE が認められ、治験責任医師の判断で LEV の中止を決定した患者 4) LEV を含む抗てんかん薬（AED）2～3 剤を投与されていた患者［迷走神経刺激療法（VNS）は少なくとも Visit 1 の 9 ヵ月前から使用していることとし、併用 AED としてカウントされた］ 5) 少なくとも Visit 1 の 4 週間前から一定用量の AED（LEV 以外）及び VNS による最適治療を受けており（フェノバルビタール、フェニトイン及びプリミドンは少なくとも Visit 1 の 12 週間前から投与）、スクリーニング期間及び治療期間中も一定用量のまま継続する予定の患者 主な除外基準： 1) 発作が反復して速く起こるため（群発性又は突発性発作）、日常的に正確なカウントができない患者 2) Visit 1 の 1 年間前以内又はスクリーニング期間中にてんかん重積状態を呈した患者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） BRV 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 治療期間中、被験者に BRV 200mg/日を 1 日 2 回（朝夕）、1 回あたりの用量が 2 等分となるように経口投与した。初回の BRV は LEV の最終投与から約 12 時間以上経過した Visit 2 の夕方に投与した。BRV の投与量を、有効性及び忍容性の観点から 50～200mg/日の範囲内で、50mg/日単位で減量又は増量することを可とした。50mg/日で忍容性が認められない場合、試験を中止した。 減量期間に、治療期間中の投与量に応じて、150mg/日、100mg/日、50mg/日、20mg/日に減量した。

項目		内容
試験期間		最長 19 週間 · スクリーニング期間：最長 1 週間 · 治療期間：12 週間 · 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 週間（+最長 7 日間）
評価項目	安全性	主要評価項目： · 試験開始から治療期間終了時までに臨床的に意味のある NBSE の軽減（治験責任医師の総合的判断による）を達成した被験者の割合 副次評価項目： · ベースラインから治療期間終了時までの LEV 投与中止に関連する NBSE の最大重症度の変化（治験責任医師の総合的判断による） · 医師による非精神病性行動症状の副作用の全般的評価（I-GEBSE） · 治療期間終了時に NBSE が完全消失（治験責任医師の総合的判断による）した被験者の割合 · 治療期間に NBSE が発現しなかった被験者の割合 · 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） · 有害事象（AE）による中止 · 重篤な有害事象（SAE） その他の評価項目： · 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査） · バイタルサイン（SBP、DBP 及び脈拍数） · 12 誘導 ECG · 身体所見及び神経学的検査
	有効性	· 焦点性てんかんを有する被験者の治療期間の部分発作回数 · 特発性全般てんかんを有する被験者の治療期間の全般発作日数 · 治療期間の発作消失（すべての発作型） · ベースラインから治療期間の最終評価時までの QOLIE-31-P のスコアの変化 · 治療期間終了時の患者による全般的評価尺度（P-GES） · 治療期間終了時の医師による全般的評価尺度（I-GES）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 FAS：BRV を 1 回以上投与され、ベースライン後の行動症状の副作用評価を 1 時点以上有するすべての被験者 PPS：FAS のうち、データベースロック前に実施したデータレビュー会議で決定された主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者 SS：BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 EAS：BRV を 1 回以上投与され、ベースライン後に患者日誌のデータを 1 日以上有するすべての被験者 安全性： 安全性評価項目は、主要評価項目及び副次評価項目のいずれも統計学的仮説検定をしなかった。 FAS を対象に、ベースラインから治療期間の最終評価時までに臨床的に意味のある NBSE の軽減を達成した被験者数及び割合を示した。 PPS を対象に、ベースラインから治療期間の最終評価時までに臨床的に意味のある NBSE の軽減を達成した被験者について補助的な解析を実施した。効果不十分又は AE による中止を治療無効例に分類し、探索的に解析した。 SS を対象に、その他のすべての安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 15.0 でコード化した。BRV 初回投与後に発現又は悪化した AE を TEAE と定義し、すべての TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、高度の TEAE、SAE、死亡を要約した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重について、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を要約した。定性的尿検査では、評価時点ごとにそれぞれのカテゴリーに該当する被験者数及び割合を要約した。ECG では、異常なし、異常はあるが臨床的に重要ではない、及び臨床的に重要な異常が認められた被験者数と割合を要約した。神経学的検査の異常所見を一覧にした。

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： EAS を対象に有効性を解析した。 治療期間の部分発作（Type IA+IB+IC）回数及び全般発作（Type II）日数をそれぞれ 28 日あたりの発作回数及び日数に標準化し、要約統計量を示した。部分発作回数及び全般発作日数の変化を Visit 2 前の 4 週間と比較して評価した。
治験責任医師	12 名
治験実施医療機関	12 医療機関（北米、フランス、ドイツ、スペイン、英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2012 年 7 月～2013 年 11 月

10.1.2 被験者の構成

10.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 10.1-2 に示した。

32 例がスクリーニングされ、3 例がスクリーニング脱落（スクリーニング不適格が 2 例、同意撤回が 1 例）した（N01395 試験 CSR Table 1.1）。29 例が組み入れられ、BRV の投与を受けた。このうち 26 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。中止理由は AE が 2 例及び効果不十分が 1 例であった。

表 10.1-2 被験者の内訳

Disposition	BRV N=29 n (%)
Started study	29 (100)
Completed study	26 (89.7)
Discontinued	3 (10.3)
Primary reason for discontinuation	
Adverse event	2 (6.9)
Nonpsychotic behavioral side effect not reported as AE	0
Lack of efficacy	1 (3.4)
Protocol violation	0
Lost to follow up	0
Consent withdrawn	0
Other	0

BRV=brivaracetam
Note: Percentages were based on the number of enrolled subjects.
Data source: Table 1.2

10.1.3 被験者背景

10.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 10.1-3 に示した。

すべての被験者の年齢は 17 歳以上 65 歳未満であった。最低年齢は 19 歳であった。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 35.8 歳（11.8 歳）であった。男性が 15 例（51.7%）、女性が 14 例（48.3%）で、同程度の割合であった。ほとんどの被験者が白人［24 例（82.8%）］であった。また、3 例（10.3%）がヒスパニック又はラテン系であった。

表 10.1-3 人口統計学的特性（SS）

Variable	Statistic	BRV N=29
Age (years)	Mean (SD)	35.8 (11.8)
	Min, Max	19, 55
	Median	35.0
<17	n (%)	0
≥17 to <65	n (%)	29 (100)
≥65	n (%)	0
Gender		
Male	n (%)	15 (51.7)
Female	n (%)	14 (48.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	82.32 (23.05)
	Min, Max	47.0, 150.7
	Median	80.10

Variable	Statistic	BRV N=29
Height (cm)	Mean (SD)	172.57 (10.58)
	Min, Max	153.6, 195.6
	Median	173.00
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.58 (7.07)
	Min, Max	15.7, 48.3
	Median	27.80
Overall Racial Group		
White	n (%)	24 (82.8)
Black	n (%)	0
Asian	n (%)	0
Other	n (%)	1 (3.4)
Missing	n (%)	4 (13.8)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	3 (10.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	22 (75.9)
Missing [a]	n (%)	4 (13.8)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
a Per the French National Data Protection Commission, racial group and ethnicity were not collected for these 4 subjects enrolled in France.
Data source: Table 3.1

10.1.3.2 疾患特性

試験開始前のてんかん発作型分類（EAS）を表 10.1-4 に示した。

ほとんどの被験者［22 例（75.9%）］が部分発作を有していた。全般発作を有していた被験者は 9 例（31.0%）であった。部分発作又は全般発作を有していた被験者のうち、部分発作及び全般発作の両方を有していた被験者は 2 例であった（N01395 試験 CSR Listing 4.6.1）。部分発作を有していた被験者の多くは、二次性全般化発作［16 例（55.2%）］及び複雑部分発作［15 例（51.7%）］を有していた。分類不能のてんかん発作を有していた 1 例（3.4%）に部分発作及び全般発作が認められた。

表 10.1-4 試験開始前のてんかん発作型分類（EAS）

Characteristic	Statistic	BRV N=29
Partial seizures (I)	n (%)	22 (75.9)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	10 (34.5)
Complex partial seizures (IB)	n (%)	15 (51.7)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	16 (55.2)
Generalized seizures (II)	n (%)	9 (31.0)
Absence (IIA1)	n (%)	4 (13.8)
Atypical absence (IIA2)	n (%)	1 (3.4)
Myoclonic (IIB)	n (%)	5 (17.2)
Clonic (IIC)	n (%)	1 (3.4)
Tonic (IID)	n (%)	0
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	8 (27.6)
Atonic (IIF)	n (%)	1 (3.4)
Unclassifiable (III) [a]	n (%)	1 (3.4)

BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set
Note: Seizures experienced at any time prior to study entry were summarized.
Note: Subjects may have experienced both partial and generalized seizures; therefore, they were counted in each seizure profile they reported to have experienced.
Note: Subject may have multiple seizure types within the same epileptic seizure profile.
a Subject [redacted] was reported having both Type I and II seizure profiles.
Data source: Table 5.1

てんかん症候群分類（EAS）を表 10.1-5 に示した。

16 例（55.2%）が局在関連性てんかん及び症候群であった。1 例（3.4%）が焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群で、二次性全般化発作に進展する複雑部分発作を有していた。

表 10.1-5 てんかん症候群分類（EAS）

Characteristic	Statistic	BRV N=29
Classification of Epileptic Syndrome		
Localization related	n (%)	16 (55.2)
Idiopathic	n (%)	7 (24.1)
Symptomatic	n (%)	4 (13.8)
Cryptogenic	n (%)	5 (17.2)
Generalized	n (%)	8 (27.6)
Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized	n (%)	1 (3.4)
With both generalized and focal seizures	n (%)	1 (3.4)
Without unequivocal generalized or focal features	n (%)	0
Special syndromes	n (%)	4 (13.8)
Situation-related epilepsies	n (%)	4 (13.8)
None of the epileptic syndromes listed [a]	n (%)	4 (13.8)

BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set
a All 4 subjects were classified as “localization related” epileptic seizure profile: 2 symptomatic, and 2 cryptogenic.
Data source: Table 5.2

てんかん罹病歴（EAS）を表 10.1-6 に示した。

3 例（10.3%）にてんかん重積状態の既往歴があった。てんかん罹病期間の平均値（SD）は 16.2 年（12.7 年）で、発症年齢の平均値（SD）は 20.0 年（11.4 年）であった。また、生涯でてんかんを罹患していた割合の平均値（SD）は 42.82%（27.99%）であった。

表 10.1-6 てんかん罹病歴（EAS）

Characteristic	Statistic	BRV N=29
History of status epilepticus	n (%)	3 (10.3)
History of withdrawal seizures	n (%)	0
Epilepsy duration [a] (years)	Mean (SD)	16.2 (12.7)
	Min, Max	1, 41
	Median	15.4
	Q1, Q3	4.5, 24.1
Age at first seizure (years)	Mean (SD)	20.0 (11.4)
	Min, Max	2, 47
	Median	17.9
	Q1, Q3	12.2, 24.5
Percent of life with epilepsy [a]	Mean (SD)	42.82 (27.99)
	Min, Max	3.1, 90.4
	Median	36.22
	Q1, Q3	18.49, 67.57

BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation
Note: Subjects can experience multiple seizure types within the same epileptic seizure profile.
a Relative to date of first diagnosis
Data source: Table 5.3

ベースラインのてんかん発作型分類（EAS）を表 10.1-7 に、部分発作回数（EAS）を表 10.1-8 に示した。

部分発作を有していた 16 例では、複雑部分発作が 10 例（34.5%）、単純部分発作が 9 例（31.0%）及び二次性全般化発作が 7 例（24.1%）であった。全般発作を有していた 7 例では、欠神発作が 3 例（10.3%）、ミオクロニー発作が 5 例（17.2%）及び強直間代発作が 4 例（13.8%）であった。部分発作又は全般発作を有していた被験者のうち、部分発作及び全般発作の両方を有していた被験者は 1 例であった（N01395 試験 CSR Listing 4.6.4）。

ベースラインの部分発作回数（28 日あたりで標準化）の中央値は、単純部分発作が 5.0 回、複雑部分発作が 3.5 回及び二次性全般化発作が 2.0 回であり、いずれの発作型でも同程度であった。

表 10.1-7 ベースラインのてんかん発作型分類（EAS）

Variable	Statistic	BRV N=29
Partial seizures (I)	n (%)	16 (55.2)
Simple partial seizures (IA)	n (%)	9 (31.0)
Complex partial seizures (IB)	n (%)	10 (34.5)
Partial evolving to secondary generalized (IC)	n (%)	7 (24.1)
Generalized seizures (II)	n (%)	7 (24.1)
Absence (IIA)	n (%)	3 (10.3)
Myoclonic (IIB)	n (%)	5 (17.2)
Clonic (IIC)	n (%)	0
Tonic (IID)	n (%)	0
Tonic-clonic (IIE)	n (%)	4 (13.8)
Atonic (IIF)	n (%)	0

BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set; V=Visit
Note: Baseline Period was defined as the 4 weeks preceding V2.
Note: Subjects may have experienced more than 1 type of seizure during the Baseline Period; subjects were counted in each category of seizures they reported to have experienced during the Baseline Period.
Data source: Table 5.4

表 10.1-8 ベースラインの部分発作回数（EAS）

Variable	Statistic	BRV N=29
Type I seizures	n	16
	Mean (SD)	29.7 (73.0)
	Min, Max	1, 284
	Median	4.5
	Q1, Q3	2.0, 11.0
Type IA seizure	n	9
	Mean (SD)	34.4 (92.1)
	Min, Max	1, 280
	Median	5.0
	Q1, Q3	1.0, 6.0
Type IB seizure	n	10
	Mean (SD)	14.1 (34.4)
	Min, Max	1, 112
	Median	3.5
	Q1, Q3	2.0, 4.0
Type IC seizure	n	7
	Mean (SD)	3.4 (3.0)
	Min, Max	1, 9
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.0, 6.0

BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; POS=partial-onset seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; V=Visit
Note: POS frequency was standardized to a 28-day duration.
Note: Subjects who experienced at least 1 seizure of the indicated type during the Baseline Period were included in the summary for that seizure type.
Note: Baseline Period was defined as the 4 weeks preceding V2.
Data source: Table 5.5

10.1.3.3 抗てんかん薬及び迷走神経刺激療法

10.1.3.3.1 試験開始前

すべての被験者［29 例（100%）］が試験開始前に LEV を投与していた。カルバマゼピン、ラコサミド及びラモトリギンを各 3 例（10.3%）、フェニトイン、トピラマート及びバルプロ酸を各 2 例（6.9%）、並びにクロバザム、クロナゼパム、eslicarbazepine acetate、ガバペンチン及びゾニサミドを各 1 例（3.4%）が投与していた（N01395 試験 CSR Table 6.3）。

10.1.3.3.2 試験開始時及び試験期間

試験開始時の VNS 使用状況及び併用 AED 数（EAS）を表 10.1-9 に示した。

試験開始時に 2 例（6.9%）が VNS を使用しており、このうち 1 例が AED を 2 剤、他の 1 例が AED を 3 剤併用していた。27 例（93.1%）は VNS を使用しておらず、27 例のうち 18 例（66.7%）が AED を 2 剤併用していた。

表 10.1-9 試験開始時の VNS 使用状況及び併用 AED 数（EAS）

VNS and AED use	BRV N=29 n (%)
Active VNS	2 (6.9)
No VNS or VNS not active	27 (93.1)
No VNS	27 (93.1)
All subjects	
1 AED	1 (3.4)
2 AEDs	19 (65.5)
3 AEDs	7 (24.1)
>3 AEDs	2 (6.9)
Subjects with active VNS [a]	
1 AED	0
2 AEDs	1 (50.0)
3 AEDs	1 (50.0)
>3 AEDs	0
No VNS or VNS not active [b]	
1 AED	1 (3.7)
2 AEDs	18 (66.7)
3 AEDs	6 (22.2)
>3 AEDs	2 (7.4)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set; VNS=vagal nerve stimulation
Note: Active VNS was counted as an AED for all summaries of number of AEDs.
Note: Valproate included valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin included phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital included phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that could have been grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate were considered the same AED at the group level. Combination AEDs were not considered for grouping.
a Percentages were relative to the number of subjects with active VNS.
b Percentages were relative to the number of subjects with no VNS or VNS not active.
Data source: Table 6.4

試験開始時に投与された AED（EAS）を表 10.1-10 に示した。

LEV 以外で、試験開始時に最も多く投与された AED はラモトリギン［10 例（34.5%）］であり、他の AED はいずれも 4 例以下であった。

表 10.1-10 試験開始時に投与された AED（EAS）

WHO-DRL (Version Q2/2012) Preferred drug name	BRV N=29 n (%)
Any Antiepileptic Drug Medications	29 (100)
Levetiracetam	29 (100)
Lamotrigine	10 (34.5)
Topiramate	4 (13.8)
Carbamazepine	3 (10.3)
Lacosamide	3 (10.3)
Oxcarbazepine	3 (10.3)
Valproate	3 (10.3)
Clobazam	2 (6.9)
Lorazepam	2 (6.9)
Alprazolam	1 (3.4)
Clonazepam	1 (3.4)
Gabapentin	1 (3.4)
Phenytoin	1 (3.4)
Temazepam	1 (3.4)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EAS=Efficacy Analysis Set; WHO-DRL=World Health Organization Drug Reference List
Note: Percentages were based on the number of subjects in the EAS.
Note: Only antiepileptic drugs ongoing at the time of study entry were summarized.
Note: Valproate included valproate sodium, valproate semisodium, valproate bismuth, valproate magnesium, valpromide, ergenyl chrono, valproic acid; Phenytoin included phenytoin sodium, phenytoin calcium, mephenytoin, zentronal, metetoin, ethotoin, albutoin, hydantal, phelantin, hydantol D, anirrit, dintoinale, fosphenytoin sodium, phenytoin, fosphenytoin, hydantoin derivatives, hydantoin; Phenobarbital included phenobarbital sodium, methylphenobarbital, metharbital, alepsal, phenobarbital, kaneuron, epanal. Benzodiazepine AEDs that could have been grouped by Bromazepam, Alprazolam, Cloxazolam, Diazepam group, Chlordiazepoxide, Clonazepam, Clobazam, Lorazepam, Clotiazepam, Temazepam, and Clorazepate were considered the same AED at the group level. Combination AEDs were not considered for grouping.
Data source: Table 6.5

試験期間に 27 例（93.1%）が BRV と AED を併用した。最も多く併用された AED はラモトリギン［11 例（37.9%）］であった（N01395 試験 CSR Table 6.6）。

10.1.4 安全性

10.1.4.1 曝露状況

BRV の曝露状況（SS）を表 10.1-11 に示した。

投与期間全体（治療期間+減量期間）の BRV の曝露期間の平均値（SD）は 82.6 日（14.6 日）で、治療期間の BRV の曝露期間の平均値（SD）は 80.7 日（18.2 日）であった。ほとんどの被験者［26 例（89.7%）］の BRV の曝露期間は 11 週間超であった。

治療期間中に、7 例（24.1%）が計 12 回 BRV の用量を変更した。変更理由は、NBSE に関連しない AE が 3 例（13.8%）、NBSE が 1 例（3.4%）及びその他の理由が 3 例（24.1%）であった（N01395 試験 CSR Table 7.2）。

表 10.1-11 BRV の曝露状況（SS）

Period	Statistic	BRV N=29
BRV duration (days)		
Overall	Mean (SD)	82.6 (14.6)
	Min, Max	15, 98
	Median	85.0
Treatment	Mean (SD)	80.7 (18.2)
	Min, Max	15, 98
	Median	85.0

Period	Statistic	BRV N=29
Treatment Period category		
≤1 week	n (%)	0
>1 week and ≤2 weeks	n (%)	0
>2 weeks and ≤3 weeks	n (%)	1 (3.4)
>3 weeks and ≤4 weeks	n (%)	0
>4 weeks and ≤5 weeks	n (%)	0
>5 weeks and ≤6 weeks	n (%)	0
>6 weeks and ≤7 weeks	n (%)	0
>7 weeks and ≤8 weeks	n (%)	0
>8 weeks and ≤9 weeks	n (%)	1 (3.4)
>9 weeks and ≤10 weeks	n (%)	0
>10 weeks and ≤11 weeks	n (%)	1 (3.4)
>11 weeks	n (%)	26 (89.7)

BRV=brivaracetam; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Overall study drug duration = (date of last dose – date of first dose)+1.
Note: The Overall Period included the Treatment and Down-Titration Periods.
Note: A subject's study drug duration for the Treatment Period = (date of last dose during the Treatment Period – date of first dose)+1.
Data source: Table 7.1

10.1.4.2 主要評価項目

LEV から BRV に切り替えたほとんどの被験者［FAS：27/29 例（93.1%）］で、LEV の投与中止に至った NBSE（主要な NBSE）の臨床的に意味のある軽減（治験責任医師の総合的判断による）が認められた（N01395 試験 CSR Table 9.1）。

補助的な解析の結果［PPS：23/24 例（95.8%）］及び感度分析（効果不十分又は AE のために中止した被験者は臨床的に意味のある軽減はないものとした）の結果［FAS：25/29 例（86.2%）］からも臨床的に意味のある主要な NBSE の軽減（治験責任医師の総合的判断による）が示された（N01395 試験 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.2）。

10.1.4.3 副次評価項目

副次評価項目の解析でも、LEV から BRV に切り替えた後に NBSE の改善が示された。

10.1.4.3.1 ベースラインから治療期間終了時までの非精神病性行動症状の副作用の最大重症度の変化

ベースラインから治療期間終了時までの主要な NBSE の最大重症度の変化（FAS）を表 10.1-12 に示した。

治療期間終了時、BRV に切り替えた被験者の半数以上［19 例（65.5%）］で NBSE が消失した。ベースラインから重症度が悪化した被験者は認められず、重症度に変化がなかった 2 例（軽度 1 例、中等度 1 例）を除いて、いずれの被験者も重症度が改善した。

表 10.1-12 ベースラインから治療期間終了時までの主要な NBSE の最大重症度の変化（FAS）

Baseline Value	Statistic	End of Treatment Period				Total
		Mild	Moderate	Severe	Resolved	N=29
Mild	n (%)	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	2 (6.9)
Moderate	n (%)	3 (10.3)	1 (3.4)	0	10 (34.5)	14 (48.3)
Severe	n (%)	2 (6.9)	3 (10.3)	0	8 (27.6)	13 (44.8)
Total	n (%)	6 (20.7)	4 (13.8)	0	19 (65.5)	29 (100)

FAS=Full Analysis Set; LEV=levetiracetam
Note: Percentages were based on the number of subjects in the FAS.
Data source: Table 9.2

10.1.4.3.2 医師による非精神病性行動症状の副作用の全般的評価

多くの被験者で、I-GEBSE に顕著な又は中程度の改善が認められた［FAS：20 例（69.0%）］（N01395 試験 CSR Table 9.3）。1 例（3.4%）でわずかな悪化が Visit 6 に認められたが、本被験者は試験を完了した。他の 1 例（3.4%）で顕著な悪化が Visit 3 に認められ、本被験者は中等度のミオクローヌス性てんかんのため試験を中止した（N01395 試験 CSR Listing 7.4、Listing 8.2）。

10.1.4.3.3 治療期間終了時に非精神病性行動症状の副作用が完全消失（治験責任医師の総合的判断による）した被験者の割合

治療期間終了時、多くの被験者［FAS：18 例（62.1%）］で、すべての主要な NBSE が完全に消失した。このうち 3 例（10.3%）では治療期間を通じて NBSE は発現しなかった。主要な NBSE の半数以上が完全に消失した［FAS：LEV の中止に至った NBSE 55 件のうち 33 件（60.0%）］（N01395 試験 CSR Table 9.4、Table 9.5、Table 9.8）。

10.1.4.3.4 非精神病性行動症状の副作用の発現

治療期間中、多くの被験者［FAS：22 例（75.9%）］で、NBSE の合計件数が減少した。部分発作を有する 16 例（55.2%）及び全般発作を有する 8 例（27.6%）で、NBSE の合計件数が減少した（N01395 試験 CSR Table 9.9）。ベースラインの発作型による注目すべき違いは認められなかった。

主要な NBSE が継続する被験者数及びその件数は、試験の進行と共に減少した。主要な NBSE が消失するまでの日数［（NBSE の最終発現日−BRV の初回投与日）+1］の中央値は 15 日で、平均値（SD）は 22.9 日（20.5 日）であった（N01395 試験 CSR Table 9.13）。

10.1.4.4 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。

10.1.4.4.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 10.1-13 に示した。

23 例（79.3%）に 67 件の TEAE が認められた。SAE が 1 例（3.4%）に 2 件、治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（6.9%）に 3 件、高度の TEAE が 3 例（10.3%）に 10 件発現した。試験期間中に死亡は認められなかった。TEAE を発現した被験者の割合は、これまでの BRV の試験と同程度であった。

表 10.1-13　TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	BRV N=29 n (%) [#]
Any TEAEs	23 (79.3) [67]
Serious TEAEs	1 (3.4) [2]
Permanent discontinuation of study drug due to TEAEs	2 (6.9) [3]
Drug-related TEAEs [a]	10 (34.5) [13]
Severe TEAEs	3 (10.3) [10]
All deaths	0 [0]

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; SS=Safety Set; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: n=number of subjects who reported at least 1 AE in that category for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the AE in that category for the combined Treatment, Down-Titration, and Post-Treatment Periods.
a Drug-related AEs were AEs for which the relationship to study drug was specified as related or AEs for which relationship was not specified by the Investigator.
Data source: Table 10.1

10.1.4.4.2　比較的よくみられる有害事象

5%超の被験者に発現した TEAE（SS）を表 10.1-14 に示した。

よくみられた TEAE は頭痛［5 例（17.2%）に 7 件］、疲労［3 例（10.3%）に 3 件］及び背部痛［3 例（10.3%）に 4 件］であった。その他の TEAE はいずれも 2 例以下であった。

1 件を除いていずれの TEAE も治療期間に認められ、複雑部分発作の 1 件は減量期間に認められた（N01395 試験 CSR Table 10.2.1、Table 10.2.2）。

表 10.1-14　5%超の被験者に発現した TEAE（SS）

MedDRA (V15.0) System organ class Preferred term	BRV N=29 n (%) [#]
Any such event	13 (44.8) [24]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.2) [8]
疲労	3 (10.3) [3]
感染症および寄生虫症	5 (17.2) [7]
鼻咽頭炎	2 (6.9) [2]
筋骨格系および結合組織障害	5 (17.2) [6]
背部痛	3 (10.3) [4]
神経系障害	11 (37.9) [14]
頭痛	5 (17.2) [7]
浮動性めまい	2 (6.9) [2]
振戦	2 (6.9) [2]

MedDRA (V15.0) System organ class Preferred term	BRV N=29 n (%) [#]
精神障害	8 (27.6) [10]
うつ病	2 (6.9) [2]
不眠症	2 (6.9) [2]

BRV=brivaracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE within system organ class/preferred term.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: Table 10.2, Table 10.2.4

10.1.4.4.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE は 10 例（34.5%）に 13 件認められた。よくみられた治験薬と関連ありと判断された器官別大分類別の TEAE は「神経系障害」［4 例（13.8%）に 4 件］であり、その内訳は、浮動性めまい、頭痛、ミオクローヌス性てんかん及び振戦［各 1 例（3.4%）に 1 件］であった（N01395 試験 CSR Table 10.4）。

10.1.4.4.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、多くが中等度［12 例（41.4%）］であり、軽度の TEAE は 8 例（27.6%）に認められた。高度の TEAE は 3 例（10.3%）に認められ、背部痛、細菌検査、尿中結晶陽性、疲労、頭痛、リンパ球数減少、好中球数増加、歯膿瘍及び白血球数増加であった（N01395 試験 CSR Table 10.3）。

10.1.4.4.5 死亡

死亡は認められなかった（N01395 試験 CSR Listing 8.4）。

10.1.4.4.6 重篤な有害事象

1 例に 2 件（自殺念慮及び自殺企図）の SAE が認められ、治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。本被験者は、コロンビア自殺評価スケールで自殺念慮の報告があった（N01395 試験 CSR Listing 8.3、Listing 10.7.2、Listing 10.7.3）。

10.1.4.4.7 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 が 2 例（6.9%）に 3 件認められた。1 例は Day 7 にミオクローヌス性てんかんを発現した。重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止した。持続期間は 9 日で消失した。他の 1 例は Day 19 に SAE（自殺念慮及び自殺企図）を発現し、治験薬の投与を中止した（N01395 試験 CSR Listing 8.5）。

10.1.4.4.8 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（シナプス小胞タンパク 2 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。

特に注目すべき TEAE が 16 例（55.2%）に認められた。よくみられた特に注目すべき TEAE は、疲労［3 例（10.3%）］、うつ病、浮動性めまい、不眠症及び振戦［各 2 例（6.9%）］であった（N01395 試験 CSR Table 10.8）。

10.1.4.4.9 その他の安全性評価項目

10.1.4.4.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ベースラインの血液学的検査値、及びベースラインから治療期間の最終検査値までの変化量（平均値）に、臨床的に意味のある結果は認められなかった（N01395 試験 CSR Table 11.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値は、リンパ球数高値が 1 例（3.4%）に認められた（N01395 試験 CSR Table 11.3）。

（2） 血液生化学検査

ベースラインの血液生化学検査値、及びベースラインから治療期間の最終検査値までの変化量（平均値）に、臨床的に意味のある結果は認められなかった（N01395 試験 CSR Table 12.1）。

臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値は、認められなかった（N01395 試験 CSR Table 12.3）。

（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。異常を認めた被験者は少なく、+3 超の被験者はいなかった（N01395 試験 CSR Table 13.1）。

臨床的に重要と考えられる尿検査の異常値は、潜血が 1 例（3.4%）に認められた（N01395 試験 CSR Table 13.3）。

10.1.4.4.9.2 バイタルサイン

ベースラインのバイタルサイン、又はベースラインから治療期間の最終検査値までの変化量（平均値）に、臨床的に意味のある結果は認められなかった（N01395 試験 CSR Table 14.1）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値は、体重高値が 2 例（6.9%）に認められた。いずれの被験者もベースラインから 7%以上体重が変化した（N01395 試験 CSR Table 14.2.1、Table 14.2.2）。

10.1.4.4.9.3 12 誘導心電図

試験期間を通じて、臨床的に重要な ECG 所見の異常は認められなかった（N01395 試験 CSR Table 15.1）。

10.1.4.4.9.4 神経学的検査

臨床的に重要な神経学的検査の異常が 1 例に認められた。本被験者は Visit 6（Day 90）に軽度の歩行障害を発現し、試験終了時に未回復であった（N01395 試験 CSR Listing 8.2、Listing 10.4）。

10.1.5 有効性

10.1.5.1 治療期間の部分発作回数

BRV の投与による発作コントロールは維持され、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数はベースラインから 3.5 回（平均値）減少した（N01395 試験 CSR Table 8.1）。

10.1.5.2 治療期間の発作消失（すべての発作型）

ベースラインに発作が認められなかった 7 例のうち、5 例は治療期間を通じて発作が認められなかった。また、ベースラインに発作が認められた被験者のうち、2 例は治療期間に発作が認められなかった（N01395 試験 CSR Listing 7.1、Listing 7.2）。

10.1.5.3 てんかん患者用 QOL 質問票

QOLIE-31-P の合計スコア、サブスケールスコア、及び健康状態スコアの平均値は、ベースラインから Visit 6 及び最終評価時まで増加し、LEV から BRV への切替えが HRQoL の改善に関連していることがすべてのスコアで一貫して示された。

「発作の心配」及び「社会生活」の 2 項目を除くすべての QOLIE-31-P の合計スコア及びサブスケールスコアは、それぞれが 100 ポイントスケールで 10 ポイント以上の平均値の増加を示し、ベースラインからの平均変化量（SD）は「薬物の影響」の Visit 6 が 27.6（25.5）、最終評価時が 24.6（27.1）で最大の増加を示した（N01395 試験 CSR Table 8.4.1）。

QOLIE-31-P の「苦痛」及び優先順位付けに関する項目の改善傾向も、合計スコア及びサブスケールスコアの平均値と一貫していた。

10.1.5.4 患者による全般的評価尺度及び医師による全般的評価尺度

P-GES は、Visit 6 で 26 例のうち 20 例（76.9%）、最終評価時で 28 例のうち 20 例（71.4%）に改善が認められた（N01395 試験 CSR Table 8.5）。

I-GES は、Visit 6 で 26 例のうち 24 例（92.3%）、最終評価時で 28 例のうち 24 例（85.7%）に改善が認められた（N01395 試験 CSR Table 8.6）。

10.1.6 結論

NBSE が原因で LEV から BRV に切り替えたてんかん患者（29 例）のほとんどで、NBSE の臨床的に意味のある軽減が認められ、NBSE 軽減に対する BRV の明らかな効果が本試験で示された。更に、発作回数はベースラインから維持され、BRV の安全性及び良好な忍容性が確認された。したがって、本試験の結果から、BRV は NBSE が原因で LEV の投与を中止しなければならないてんかん患者に対して、医師が考慮する重要な治療オプションとなる可能性がある。

本試験の結果は、NBSE が原因で LEV の投与を中止したてんかん患者が、即時に BRV へ切り替えることでベネフィットを得る可能性を示唆している。ただし、本試験は被験者数が少ないこと、過去の発作データが十分ではないこと、非盲検であることから解釈に注意が必要である。

10.2　N01276 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験］（5.3.5.4.2：参考資料）

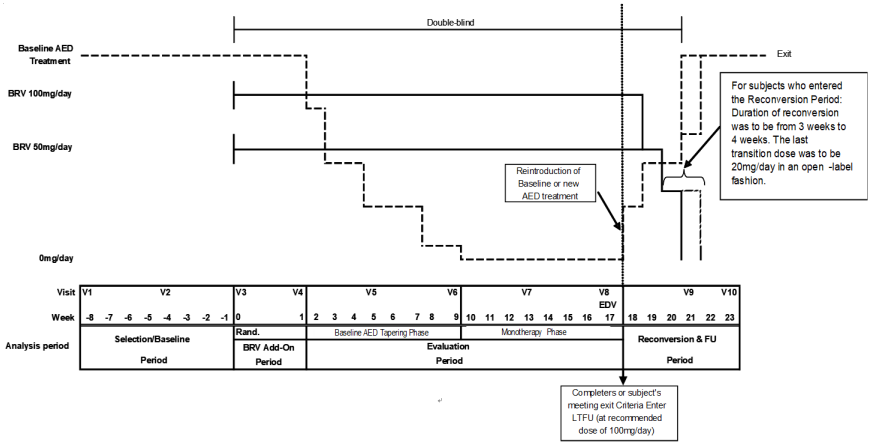
10.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 10.2-1 に示した。

表 10.2-1　試験方法の概略：N01276 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： · 部分発作を有するてんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）50 及び 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］の単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性をヒストリカルシュードプラセボ対照群（以下、ヒストリカルコントロール）と比較して評価する 主要目的は、Alternative Monotherapy Design in the Treatment of Epilepsy に関する White paper（French ら、2005）に基づき設定された。 治験実施計画の主要目的には BRV 100mg/日投与時の有効性の評価も含まれている。本試験は BRV 50mg/日投与時の有効性のみをヒストリカルコントロールと比較する試験デザインであったが、ヒストリカルコントロールに用いた試験のデザインが 2 つの投与群を含んでいたため、試験デザインの一貫性と盲検化の目的で BRV 100mg/日群を設定した。 副次目的： · 部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 単剤療法に切り替えた時の BRV の安全性及び忍容性を評価する 探索的目的： · 直接的な医療資源の利用状況及び間接的な費用パラメータを評価する · 様々な患者報告アウトカム（PRO）［QOLIE-31-P、不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）、EuroQol による 5 項目法（EQ-5D）、患者による全般的評価尺度（P-GES）］に及ぼす BRV の影響を評価する · 医師による全般的評価尺度（I-GES）に及ぼす BRV の影響を評価する · 患者報告による健康状態のデータを収集する · BRV 単剤療法の母集団薬物動態を評価する · シナプス小胞タンパク 2 及びてんかん関連遺伝子のプログラム単位での遺伝子型併合解析のため血液検体を採取する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。



AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; FU=Follow-Up; LTFU=Long Term Follow-Up; Rand.=Randomization; V=visit
Data source: Figure 3:1

本試験は、観察期間 8 週間、治療期間 17 週間［BRV 併用期間 1 週間、抗てんかん薬（AED）減量期間 8 週間、BRV 単剤療法期間 8 週間］、再切替え期間 3～4 週間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］、及び後観察期間 2 週間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］から構成された。

被験者は、観察期間に使用中の AED の用法・用量を維持し、発作状況を患者日誌に記録した。観察期間終了時にすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触しなかった被験者は、BRV 併用期間に移行した。被験者を地域、レベチラセタム（LEV）の使用状況、並びにカルバマゼピン（CBZ）又はオクスカルバゼピン（OXC）の使用状況を層別因子とし、BRV 50mg/日群又は BRV 100mg/日群に 3：1 の比で無作為に割り付けた［中央割付け（ランダム置換ブロック法）］。
被験者は、BRV 併用期間終了時から使用中の AED の減量を開始し、AED 減量期間に 8 週間かけて AED を減量及び中止した。被験者は、AED 減量期間後、BRV 単剤療法期間に移行した。ヒストリカルコントロールに用いた試験と同一の中止基準に該当した被験者は、長期継続投与試験（N01315 試験）への参加、又は BRV から他の AED に切り替える再切替え期間及び後観察期間への移行を可能とした。BRV 単剤療法期間を完了した被験者も長期継続投与試験（N01315 試験）への参加、又は再切替え期間及び後観察期間への移行が可能であった。

治験実施計画書に規定した 4 つの中止基準を以下に示す。

1) 観察期間の 28 日あたりの部分発作（運動発作及び非運動発作）回数と比較して、28 日あたりの部分発作回数が 2 倍以上に増加した場合
2) 2 日間連続して発現した部分発作（運動発作及び非運動発作）の最大回数が観察期間と比較して 2 倍以上に増加した場合［ただし、観察期間に 2 日間連続して発現した部分発作の最大回数が 1 回の場合は、3 倍以上（すなわち 3 回以上）に増加した場合に中止基準に該当することとした］
3) 強直間代発作が発現した場合（無作為化前 6 ヵ月間に強直間代発作の発現が認められなかった被験者）
4) てんかん重積状態エピソード、発作の持続時間の延長、発作回数の悪化、又は治験責任医師が治療を要すると判断した新たな発作型の発現が認められた場合。特に、発作の悪化のためベンゾジアゼピン系薬剤の使用が必要になった場合

血漿中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。
· Visit 4、8、10 及び中止時
血漿中 AED 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。
· Visit 1、3、4 及び 10［Visit 10 は長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］

項目		内容
対象		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者
被験者数		・ 計画例数：無作為化例数として 178 例（BRV 50mg/日群 134 例、BRV 100mg/日群 44 例） ・ スクリーニング例数：164 例 ・ 無作為化例数：88 例（BRV 50mg/日群 68 例、BRV 100mg/日群 20 例） ・ Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：88 例（BRV 50mg/日群 68 例、BRV 100mg/日群 20 例） ・ 有効性解析対象集団（EFF）：87 例（BRV 50mg/日群 67 例、BRV 100mg/日群 20 例） ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：56 例（BRV 50mg/日群 41 例、BRV 100mg/日群 15 例）
主な選択基準		主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 75 歳以下の患者。法的及び倫理的に許容される場合のみ 18 歳未満の患者を組入れ可とした（ドイツでは 18 歳以上の患者のみ組入れ可） 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類に従い、明らかな部分発作を有する患者、又は焦点性てんかん若しくはてんかん症候群を有する患者 3) コントロール不良の部分発作（ILAE 分類：Type I）［単純又は複雑部分発作（二次性全般化発作を含む）に分類される発作］の既往を有する患者 4) 8 週間の観察期間に部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められ、観察期間の 4 週間あたりの発作回数が 2 回以上（40 回以下）の患者 5) 観察期間（Visit 1）前に 4 週間以上、AED 1 又は 2 剤の併用を一定用量で受けていて、AED 減量期間開始まで一定用量のまま継続する予定の患者。なお、2 剤目の AED の用量は、観察期間（Visit 1）前の 4 週間以上、米国で承認された最低推奨維持用量の 50%以下であること
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；フィルムコート錠 BRV 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；フィルムコート錠 対照薬 プラセボ 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；フィルムコート錠 プラセボ 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；フィルムコート錠 投与量及び投与方法： 治療期間に、割付けに従い朝夕に治験薬を各 2 錠投与した。
試験期間		最長 31 週間（BRV 曝露期間は最長 21 週間） ・ 観察期間：8 週間 ・ 治療期間：17 週間［BRV 併用期間 1 週間、評価期間 16 週間（AED 減量期間 8 週間、BRV 単剤療法期間 8 週間）］ ・ 再切替え期間（該当する被験者のみ）：3～4 週間 ・ 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ AED 減量期間開始後 112 日時点の累積中止率 その他の評価項目： ・ 発作回数、発作消失日数、中止基準に初めて該当するまでの時間 ・ PRO（QOLIE-31-P、HADS スコア、EQ-5D） ・ P-GES、I-GES ・ 直接的な費用パラメータ（併用薬、医療処置、治験実施計画書に規定されていないヘルスケアコンサルテーション、入院） ・ 間接的な費用パラメータ（被験者又は／及び介護者の学校欠席日数又は労働損失日数、介護日数） ・ 社会的データ
	薬物動態（PK）	・ BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 ・ 併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度

項目		内容
評価項目（続き）	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見、神経学的検査 · バイタルサイン（立位の測定を含む） · 体重
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 登録解析対象集団（ES）：同意文書に署名し、スクリーニングを受けたすべての被験者 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 EFF：ITT 解析対象集団のうち、AED 減量期間に移行し、観察期間に使用中の AED の減量を開始したすべての被験者 PPS：EFF のうち、盲検解除前に実施したデータレビュー会議で、有効性に関する治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認されたすべての被験者 有効性： EFF を対象に中止基準に関連する有効性評価項目を解析し、ITT 解析対象集団を対象にその他の有効性評価項目を解析した。主要評価項目は PPS でも解析した。 AED 減量期間開始後 112 日（Day 112）時点の累積中止率を主要評価項目とし、評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に 4 つの中止基準のうち 1 つ以上に該当した被験者を、中止基準に該当した被験者と定義した。 中止基準に該当した最も早い日付を中止日とした。中止基準に該当しなかった被験者は、Day 112 又は評価期間の BRV 最終投与日のいずれか早い方の時点で打ち切りとした。中止基準以外の理由で評価期間に試験を中止した被験者は、評価期間の BRV 最終投与日で打ち切りとした。電子データ収集システムで発作回数のデータ入力にエラーが生じる可能性があり、中止基準 1 又は 2 に基づき治験責任医師が誤って中止したが、実際にはこれらの中止基準に該当していなかった被験者は、他の中止基準に該当していないことを治験責任医師が確認すれば、解析で打ち切りとみなした。 Kaplan-Meier 法（Allison、1995）で累積中止率を推定した。主要な比較は、BRV 50mg/日群とヒストリカルコントロールの比較であり、ヒストリカルコントロールの累積中止率は Alternative Monotherapy Design in the Treatment of Epilepsy に関する White paper（French ら、2009）の中止率の推定値に基づいた。具体的には、AED 減量期間開始後 16 週時点又は 112 日時点での被験者の累積中止率を、ヒストリカルコントロールの累積中止率の 80%予測区間の下限値（被験者数を 50 例と仮定して算出）と比較した。ヒストリカルコントロールの累積中止率の予測区間の下限値は 0.722 と算出された（French ら、2009）。 主要評価項目について以下の仮説を検証した。S(t)は、AED 減量期間開始後 112 日時点で試験を継続中の被験者の累積率（生存関数又は累積生存率）を示す。 · 帰無仮説：H_0: 1−S(t)=0.722 · 対立仮説：H_A: 1−S(t) <0.722 信頼区間（CI）で仮説を評価した。AED 減量期間開始後 112 日時点の中止率（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）の両側 95% CI の上限値が BRV 50mg/日群で 0.722 未満の場合は、帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択した。これは、第 1 種の過誤を 0.025 とする片側検定に似ている。主要評価項目の統計的推測は BRV 50mg/日群を対象に実施した。 主要評価項目の感度分析を、中止及び治験実施計画書からの逸脱が主要評価項目に及ぼす影響を評価するために実施した。 PK： ITT 解析対象集団を対象に PK を解析した。 血漿中 BRV 濃度の要約統計量を評価時点及び用量別に示した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 治験薬初回投与以降に発現又は重症度が悪化した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE を MedDRA ver. 13.0 でコード化した。なお、治験薬の安全性プロファイルを適切に説明するために、すべての基本語を MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）とは異なる SOC（UCB SOC）及び UCB グループ化用語に分類した。TEAE について、すべての TEAE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、重症度別の TEAE を要約した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に重要と考えられる異常値、並びに ECG 及び身体所見の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	56 名
治験実施医療機関	スクリーニング 56 医療機関、無作為化 41 医療機関（オーストラリア、欧州、北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2008 年 8 月～2010 年 2 月

10.2.2 試験の中止

本試験では、計画例数の約半分の被験者が組み入れられた後、本試験及び本試験と同一の試験デザインである N01306 試験のモニタリング中に、規定の中止基準又はその他の理由のいずれかのため試験を中止する被験者数が想定よりも多いことが示唆された。そのため、UCB は両試験の治験実施計画書を改訂して中間解析を可能とし、中間解析後まで被験者の組入れを一時中断した。中間解析の主な目的は、想定を超える中止率の理由を把握すること、及び BRV 50mg/日群の主要な有効性評価に対して無益性を評価することであった。中間解析には、本試験及び N01306 試験のそれぞれのデータに加え、両試験の併合データも含めた。盲検を解除したデータによるレビューのため、独立データモニタリング委員会（IDMC）に中間解析データのレビューを依頼した。IDMC は、規定の中止基準のうち少なくとも 1 つに該当するとしたが、盲検性を保つため、該当した無益性の基準を特定しなかった。データレビューで安全性に関わる懸念は認められなかったことを IDMC は確認した。UCB の治験チームは中間解析中も盲検性を維持し、IDMC の盲検解除下でのディスカッションの要約及び結果に対しても両試験のデータベースロック後まで盲検性を維持した。

IDMC による中間解析及び勧告の結果、UCB は両試験共に無益性が示唆され、最終解析での成功確率が低いと予想されることから、本試験及び N01306 試験を中止することを決定した。本試験の中止時点で、当初の計画例数 178 例のうち 88 例が無作為化された。

10.2.3 被験者の構成

10.2.3.1 被験者の内訳

BRV 単剤療法期間終了までの被験者の内訳（ES 及び ITT 解析対象集団）を表 10.2-2 に示した。

164 例がスクリーニングされた。このうち 76 例（46.3%）がスクリーニング脱落（選択／除外基準不適合が 53 例、AE に関連しない同意撤回が 8 例、追跡不能が 1 例、その他の理由が 13 例、不明が 1 例）となり、88 例（53.7%）が無作為化され（BRV 50mg/日群 68 例、BRV 100mg/日群 20 例）、ITT 解析対象集団に含まれた（N01276 試験 CSR Table 1.1.1、Listing 1.3.1）。評価期間に移行した 87 例が EFF に含まれた（N01276 試験 CSR Table 1.1.2）。

表 10.2-2 BRV 単剤療法期間終了までの被験者の内訳（ES 及び ITT 解析対象集団）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day	BRV 100mg/day	Total
Screened	N			164
Screen failures	n (%)			76 (46.3)
Randomized	n (%)			88 (53.7)
ITT Set	N	68	20	88
Completed through the Monotherapy Phase	n (%)	23 (33.8)	8 (40.0)	31 (35.2)
Discontinued before end of the Evaluation Period	n (%)	45 (66.2)	12 (60.0)	57 (64.8)
Adverse event	n (%)	7 (10.3)	0	7 (8.0)
Lack of efficacy [a]	n (%)	23 (33.8)	11 (55.0)	34 (38.6)
Lost to follow-up	n (%)	0	0	0
Withdrawal of consent	n (%)	6 (8.8)	0	6 (6.8)
Other	n (%)	9 (13.2)	1 (5.0)	10 (11.4)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; TEAEs=treatment-emergent adverse events

Note: Subjects withdrawn due to meeting an exit criterion are included in the count of early discontinuations with a reason of "adverse event" or "lack of efficacy" as reported by the Investigator.

Note: Percentages that appear in the "Screened" section of the table are based on the number of subjects screened. Percentages that appear in the "ITT Set" section of the table are based on the number of subjects in each group in the ITT Set.

a Five subjects (3 in the BRV 50mg/day group; 2 in the BRV 100mg/day group) with TEAEs leading to discontinuation of study drug had a primary reason for discontinuation from the Evaluation Period of "lack of efficacy" because these subjects met predefined exit criteria that were also reported as TEAEs.

Data sources: Table 1.1.1, Table 1.2.1, Listing 1.5.1, Listing 6.2.1, Listing 9.2.1

BRV 併用期間及び評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）を表 10.2-3 に示した。

ITT 解析対象集団の 88 例中 87 例（98.9%）が BRV 併用期間を、56 例（63.6%）が AED 減量期間を、31 例（35.2%）が BRV 単剤療法期間を完了した。評価期間終了前の主な中止理由は、効果不十分［AED 減量期間が 13 例（14.8%）、BRV 単剤療法期間が 16 例（18.2%）］であった。

表 10.2-3 BRV 併用期間及び評価期間の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day N=68 n (%)	BRV 100mg/day N=20 n (%)	Total N=88 n (%)
BRV Add-On Period			
Subjects entering the period	68 (100)	20 (100)	88 (100)
Subjects completing the period	67 (98.5)	20 (100)	87 (98.9)
Subjects discontinued during the period	1 (1.5) [a]	0	1 (1.1)
Evaluation Period			
Baseline AED Tapering Phase			
Subjects entering the phase	67 (98.5)	20 (100)	87 (98.9)
Subjects completing the phase	41 (60.3)	15 (75.0)	56 (63.6)
Subjects discontinued during the phase	26 (38.2)	5 (25.0)	31 (35.2)
Adverse event	4 (5.9)	0	4 (4.5)
Lack of efficacy [b]	9 (13.2)	4 (20.0)	13 (14.8)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	5 (7.4)	0	5 (5.7)
Other	8 (11.8)	1 (5.0)	9 (10.2)
Monotherapy Phase			
Subjects entering the phase [c]	37 (54.4)	13 (65.0)	50 (56.8)
Subjects completing the phase	23 (33.8)	8 (40.0)	31 (35.2)
Subjects discontinued during the phase	14 (20.6)	5 (25.0)	19 (21.6)
Adverse event	1 (1.5)	0	1 (1.1)
Lack of efficacy [d]	11 (16.2)	5 (25.0)	16 (18.2)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	1 (1.5)	0	1 (1.1)
Other	1 (1.5)	0	1 (1.1)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects withdrawn due to meeting an exit criterion are included in the count of early discontinuations with a reason of "adverse event" or "lack of efficacy" as reported by the Investigator.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the ITT Set.
a This subject ([redacted]) discontinued study drug due to an adverse event as described in Section 10.5.
b Three subjects (2 in the BRV 50mg/day group; 1 in the BRV 100mg/day group) with TEAEs leading to discontinuation from study drug had a primary reason for discontinuation from the Evaluation Period of "lack of efficacy" because these subjects met predefined exit criteria during this phase that were also reported as TEAEs.
c Six subjects (4 in the BRV 50mg/day group; 2 in the BRV 100mg/day group) discontinued immediately after completing the Baseline AED Tapering Phase and did not begin the Monotherapy Phase. Therefore, these discontinuations are not captured in this by-phase analysis of discontinuations.
d Two subjects (1 in the BRV 50mg/day group; 1 in the BRV 100mg/day group) with TEAEs leading to discontinuation of study drug had a primary reason for discontinuation from the Evaluation Period of "lack of efficacy" because these subjects met predefined exit criteria during this phase that were also reported as TEAEs.
Data sources: Table 1.2.1, Listing 1.5.1

10.2.4 被験者背景

10.2.4.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 10.2-4 に示した。

全体の年齢の平均値は 39.0 歳であった。年齢の範囲は 17～69 歳であり、ほとんどの被験者［85 例（96.6%）］が 65 歳未満であった（N01276 試験 CSR Table 2.1.1）。女性［41 例（46.6%）］よりも男性［47 例（53.4%）］が多かった。ほとんどの被験者が白人［78 例（88.6%）］であり、ヒス

パニック又はラテン系以外［81 例（92.0%）］であった。ベースラインの身長の平均値は 171.1cm、体重の平均値は 84.4kg、BMI の平均値は 28.89kg/m^2 であった。

地域（北米、及び欧州／オーストラリア）別の人口統計学的特性は、おおむね同様であった。本試験に組み入れられた黒人 6 例のうち 5 例は、北米で組み入れられた（N01276 試験 CSR Table 2.1.3）。

表 10.2-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=68	BRV 100mg/day N=20	Total N=88
Age (years)	Mean (SD)	37.7 (11.7)	43.6 (13.2)	39.0 (12.2)
Gender				
Male	n (%)	35 (51.5)	12 (60.0)	47 (53.4)
Female	n (%)	33 (48.5)	8 (40.0)	41 (46.6)
Race				
White	n (%)	60 (88.2)	18 (90.0)	78 (88.6)
Black or African American	n (%)	5 (7.4)	1 (5.0)	6 (6.8)
Asian	n (%)	2 (2.9)	0	2 (2.3)
Other/mixed race [a]	n (%)	1 (1.5)	1 (5.0)	2 (2.3)
Ethnicity group				
Not Hispanic or Latino	n (%)	62 (91.2)	19 (95.0)	81 (92.0)
Hispanic or Latino	n (%)	6 (8.8)	1 (5.0)	7 (8.0)
Height (cm)	Mean (SD)	170.9 (10.4)	171.4 (12.1)	171.1 (10.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	83.5 (22.6)	87.5 (22.3)	84.4 (22.5)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.61 (7.63)	29.85 (7.58)	28.89 (7.59)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; SD=standard deviation
Note: Data from all subjects in each treatment group were included in the calculation of the mean for each parameter for each treatment group.
a "Other/mixed race" does not include Native American or other Pacific Islander OR American Indian or Alaska Native, races to which no subjects reported belonging.
Data source: Table 2.1.1

ヒストリカルコントロールに用いた試験の人口統計学的特性（ヒストリカルコントロール）を表 10.2-5 に示した。

ヒストリカルコントロールに用いた試験間の人口統計学的特性は、おおむね同様であった。データが利用可能な試験の年齢の平均値の範囲は 35～38 歳、体重の平均値の範囲は 69～76kg であり、女性が 44%～75%を占めており、ほとんどの被験者（69%～87%）が白人であった。ヒストリカルコントロールに用いた試験の人口統計学的特性は、本試験で無作為化された被験者の人口統計学的特性とおおむね同様であった。本試験が国際共同試験であったのに対して、ヒストリカルコントロールに用いた試験はすべての被験者が北米で組み入れられた。

表 10.2-5 人口統計学的特性（ヒストリカルコントロール）

Characteristics	Descriptive statistics	Study 1 [a] N=94	Study 2 [b] N=80	Study 3 [c] N=24	Study 4 [d] N=32	Study 5 [e] N=45	Study 6 [f] N=46	Study 7 [g] N=44 [h]	Study 8 [i] N=55
Age (years)	Mean (range)	35 (14 to 63)	36 (14 to 71)	35 (NA)	NA	35 (18 to 53)	36 (11 to 66)	38 (18 to 62)	35 (17 to 67)
Gender	Male, n (%)	52 (55)	32 (40)	NA (38)	NA	24 (53)	19 (41)	11 (25)	20 (36)
	Female, n (%)	42 (44)	48 (60)	NA (63)	NA	21 (47)	27 (59)	33 (75)	35 (64)
Weight	Mean (range)	74kg (49 to 117)	70kg (43 to 121)	69kg	NA	NA	76kg (44 to 125)	165lb (105 to 355)	159lb (90 to 265)
Race									
White	n (%)	NA	55 (69)	NA (83)	NA	39 (87)	NA	NA	47
Black	n (%)	NA	11 (14)	NA (4)	NA	NA	NA	NA	5
Other	n (%)	NA	14 (17)	NA (13)	NA	6 (13)	NA	NA	3

NA=not available
a Beydoun et al, 1997
b Gilliam et al, 1998
c Sachdeo et al, 1997
d Previously unpublished data presented in French et al, 2010
e Sachdeo et al, 2001
f Beydoun et al, 2000
g Sachdeo et al, 1992
h The number of subjects presented is the total number of subjects enrolled in the study. No demographic data specific to the low dose monotherapy arm of the study were provided.
i Faught et al, 1993
Data source: Table 7:8

10.2.4.2 疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 10.2-6 に示した。

全体のてんかん罹病期間の平均値は 18.7 年であった。発作の病因が特定された被験者は 44 例（50.0%）であった。多くみられた病因は、頭部外傷［9 例（10.2%）］、特発性要因［7 例（8.0%）］、先天性奇形及び出生時仮死［各 5 例（5.7%）］であった（N01276 試験 CSR Table 2.2.1）。

てんかん症候群分類が不明の被験者は 9 例（10.2%）であった。最も多くみられたてんかん症候群分類は、局在関連性てんかん及び症候群の症候性［確定診断が 31 例（35.2%）、疑いが 15 例（17.0%）］であった。その他の局在関連性てんかん及び症候群は、特発性及び潜因性であった。

てんかん焦点部位が特定された被験者は 67 例（76.1%）であった。多くみられた焦点部位は側頭葉［57 例（85.1%）］及び前頭葉［19 例（28.4%）］であった（N01276 試験 CSR Table 2.3.1）。

単純部分発作の既往歴を有する被験者は 44 例（50.0%）であり、運動徴候を呈するものが 23 例（26.1%）、体性感覚または特殊感覚症状を呈するものが 14 例（15.9%）、自律神経症状あるいは徴候を呈するもの及び精神症状を呈するものが各 6 例（6.8%）であった。複雑部分発作の既往歴を有する被験者は 78 例（88.6%）、二次性全般化発作の既往歴を有する被験者は 50 例（56.8%）であった。全般発作の既往歴を有する被験者は 7 例（8.0%）であり、強直間代発作の既往歴が 5 例（5.7%）、欠神発作、強直発作及び脱力発作の既往歴が各 1 例（1.1%）であった。これらの全般発作の既往歴を有する被験者には部分発作の既往歴も認められた。分類不能のてんかん発作の既往歴を有する被験者は 1 例（1.1%）であった（N01276 試験 CSR Table 2.4.1）。

カウントできないほど頻発する発作の既往歴を有する被験者は 5 例（5.7%）であった。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者は 5 例（5.7%）であった。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 5.50 回であった。

表 10.2-6 てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=68	BRV 100mg/day N=20	Total N=88
Time since first epileptic seizure [a], years	Mean (SD)	16.7 (10.46)	25.4 (16.08)	18.7 (12.42)
Etiology of seizures				
Known	n (%)	32 (47.1)	12 (60.0)	44 (50.0)
Not known	n (%)	36 (52.9)	8 (40.0)	44 (50.0)
Classification of epileptic syndromes [b]				
Unknown	n (%)	6 (8.8)	3 (15.0)	9 (10.2)
Localization related				
Idiopathic				
Confirmed	n (%)	3 (4.4)	2 (10.0)	5 (5.7)
Suspected	n (%)	9 (13.2)	1 (5.0)	10 (11.4)
Symptomatic				
Confirmed	n (%)	22 (32.4)	9 (45.0)	31 (35.2)
Suspected	n (%)	12 (17.6)	3 (15.0)	15 (17.0)
Cryptogenic				
Confirmed	n (%)	11 (16.2)	1 (5.0)	12 (13.6)
Suspected	n (%)	6 (8.8)	1 (5.0)	7 (8.0)
Generalized	n (%)	0	0	0
Focus localization known	n (%)	51 (75.0)	16 (80.0)	67 (76.1)

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=68	BRV 100mg/day N=20	Total N=88
Seizure classification history by ILAE Code				
Simple partial (IA)	n (%)	35 (51.5)	9 (45.0)	44 (50.0)
Complex partial (IB)	n (%)	63 (92.6)	15 (75.0)	78 (88.6)
Partial, secondarily generalized (IC)	n (%)	39 (57.4)	11 (55.0)	50 (56.8)
Generalized (II) [b]	n (%)	6 (8.8)	1 (5.0)	7 (8.0)
Unclassified (III)	n (%)	1 (1.5)	0	1 (1.1)
History of status epilepticus	n (%)	3 (4.4)	2 (10.0)	5 (5.7)
History of seizures too frequent to be individually counted	n (%)	5 (7.4)	0	5 (5.7)
Baseline average 28-day partial seizure frequency	Median	5.50	6.00	5.50

BRV=brivaracetam; ILAE=International League Against Epilepsy; ITT=Intent-to-Treat; SD=standard deviation
Note: Data from all subjects in each treatment group were included in the calculation of the mean for each parameter for each treatment group. Seizure types are in accordance with ILAE International Classification of Epileptic Seizures (1981).
a Excludes febrile seizures; calculated as the Visit 1 date minus the date of the first epileptic seizure plus 1 day.
b This classification was provided by the Investigator based on the subject's report. All randomized subjects met Inclusion Criterion 6, as having well-characterized partial onset seizures.
Data sources: Table 2.1.1, Table 2.2.1, Table 2.3.1, Table 2.4.1

ヒストリカルコントロールに用いた試験のてんかんの疾患特性（ヒストリカルコントロール）を表 10.2-7 に示した。

ヒストリカルコントロールに用いた試験でデータが利用可能な試験は 4 試験であった。4 試験の複雑部分発作の既往歴を有する被験者の割合は 83%～95%であり、本試験で複雑部分発作の既往歴を有する被験者の割合［88.6%（78 例）］と同程度であった。

表 10.2-7　てんかんの疾患特性（ヒストリカルコントロール）

Characteristics	Descriptive statistics	Study 1 [a] N=94	Study 2 [b] N=80	Study 3 [c] N=24	Study 4 [d] N=32	Study 5 [e] N=45	Study 6 [f] N=46	Study 7 [g] N=44 [h]	Study 8 [i] N=55
Complex partial seizure	%	95	89	83	NA	87	NA	NA	NA
Epilepsy duration (years)	Median (range) or Mean, as indicated	median: 21 (<1 to 45)	NA	mean: 21	NA	NA	NA	NA	NA

NA=not available
a Beydoun et al, 1997
b Gilliam et al, 1998
c Sachdeo et al, 1997
d Previously unpublished data presented in French et al, 2010.
e Sachdeo et al, 2001
f Beydoun et al, 2000
g Sachdeo et al, 1992
h The number of subjects presented is the total number of subjects enrolled in the study.
i Faught et al, 1993
Data source: Table 7:11

10.2.4.3 併用抗てんかん薬

観察期間に AED を 1 剤併用していた被験者は 57 例（64.8%）、2 剤併用していた被験者は 29 例（33.0%）、3 剤（治験実施計画書に規定された許容数を超える）併用していた被験者は 2 例（2.3%）であった。AED を 3 剤併用していた 2 例は、同一の実施医療機関で登録された被験者であり、当該実施医療機関はコンプライアンス上の問題で登録を停止した。観察期間に 5%以上の被験者に併用された AED は CBZ［27 例（30.7%）］、LEV［26 例（29.5%）］、ラモトリギン［15 例（17.0%）］、OXC［10 例（11.4%）］、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム及びゾニサミド［各 7 例（8.0%）］並びにプレガバリン［5 例（5.7%）］であった（N01276 試験 CSR Table 4.2.1）。

ヒストリカルコントロールに用いた試験のデータが利用可能な 5 試験では、ベースラインに CBZ を併用していた被験者の割合は 46%～64%であった。

10.2.5 有効性

本試験は中止されたため、組み入れた被験者数が少なく、本試験のデータとヒストリカルコントロールのデータを統計学的に比較することは困難である。Kaplan-Meier 法に基づき Day 112 時点の中止率の 95% CI を算出するための被験者数が少なく、これらの結果の解釈には注意が必要である。

10.2.5.1 主要評価項目

BRV 50mg/日群の Day 112 時点の累積中止率（EFF）を表 10.2-8 に示した。

EFF での BRV 50mg/日群（67 例）では、26 例（38.8%）が 1 つ以上の中止基準に該当した。いずれかの中止基準に該当する事象が最初に発現するまでの平均期間［標準偏差（SD）］は 42.3 日（21.6 日）であった（N01276 試験 CSR Table 6.9.1）。中止基準 1 に該当した被験者が最も多く［11 例（16.4%）］、次いで中止基準 4［9 例（13.4%）］、中止基準 2［7 例（10.4%）］及び中止基準 3［6 例（9.0%）］であった。Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.487（95% CI：0.347～0.626）であった。両側 95% CI の上限値は 0.626 であり、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して低かった。

PPS での BRV 50mg/日群（41 例）では、16 例（39.0%）が 1 つ以上の中止基準に該当し、その割合は EFF と同程度であった。中止基準 1 に該当した被験者は 6 例（14.6%）であり、中止基準 2～4 に該当した被験者は各 5 例（12.2%）であった。Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.477（95% CI：0.304～0.650）であった。両側 95% CI の上限値は 0.650 であり、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して低かった（N01276 試験 CSR Table 6.1.2）。

EFF での BRV 100mg/日群（20 例）では、11 例（55.0%）が評価期間に 1 つ以上の中止基準に該当した。中止基準 1 に該当した被験者は 7 例（35.0%）、中止基準 2 及び 4 に該当した被験者は各 3 例（15.0%）、中止基準 3 に該当した被験者は 1 例（5.0%）であった（N01276 試験 CSR Table 6.2.1）。

表 10.2-8 Day 112 時点の累積中止率（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=67
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	26 (38.8)
Exit Criterion 1	n (%)	11 (16.4)
Exit Criterion 2	n (%)	7 (10.4)
Exit Criterion 3	n (%)	6 (9.0)
Exit Criterion 4	n (%)	9 (13.4)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	20 (29.9)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.487
	95% CI	(0.347, 0.626)
Historical-control exit rate	Rate	0.722

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period. Exit criteria are defined in Section 3.1.3.3.
Data source: Table 6.1.1

10.2.5.1.1 主要評価項目の感度分析

10.2.5.1.1.1 主要な感度分析

中止基準以外の理由で試験を中止した被験者がヒストリカルコントロールの約 10%に認められた。このため、本試験の Day 112 までの打切り率を 10%とし、10%を超える打切り例を中止基準に該当するとみなして感度分析を実施した。

打切り率を 10%とした BRV 50mg/日群の感度分析の結果（EFF）を表 10.2-9 に示した。

評価期間での打切り例のうち、早い順に 10%までの被験者を打切り例として扱った解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.652（95% CI：0.532～0.772）であった。評価期間での打切り例のうち、10%までの被験者を無作為に選択して打切り例として扱った解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.627（95% CI：0.507～0.748）であった。いずれの解析でも、Kaplan-Meier 法に基づく両側 95% CI の上限値は、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して高かった。

表 10.2-9 打切り率を 10%とした感度分析（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=67
Historical-control exit rate	Rate	0.722
Maximum of 10% of subjects (first 10%) censored before Day 112		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	40 (59.7)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	6 (9.0)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.652
	95% CI	(0.532, 0.772)
Maximum of 10% of subjects (randomly selected) censored before Day 112		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	40 (59.7)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	6 (9.0)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.627
	95% CI	(0.507, 0.748)

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period.
Data sources: Table 6.6.1, Table 6.7.1

10.2.5.1.1.2 その他の感度分析

BRV 50mg/日群のその他の感度分析の結果（EFF）を表 10.2-10 に示した。

評価期間に AE 又は効果不十分のため試験を中止した被験者を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.529（95% CI：0.392～0.666）であった。両側 95% CI の上限値は 0.666 であり、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して低かった。

評価期間に試験を中止したすべての被験者を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.657（95% CI：0.540～0.773）であった。

Day 112 までのすべての打切り例（中止又は治験実施計画書からの逸脱）を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.687（95% CI：0.575～0.798）であった。

評価期間に試験を中止したすべての被験者を中止基準に該当するとみなした解析、及び Day 112 までのすべての打切り例を中止基準に該当するとみなした解析の両側 95% CI の上限値（それぞれ 0.773 及び 0.798）は、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較していずれも高かった。

表 10.2-10 その他の感度分析（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=67
Historical-control exit rate	Rate	0.722
Dropouts during Evaluation Period due to AE or lack of efficacy as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	29 (43.3)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	17 (25.4)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.529
	95% CI	(0.392, 0.666)
Any dropouts during Evaluation Period as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	43 (64.2)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	3 (4.5)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.657
	95% CI	(0.540, 0.773)
All censored before Day 112 as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	46 (68.7)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	0
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.687
	95% CI	(0.575, 0.798)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period.
Data sources: Table 6.3.1, Table 6.4.1, Table 6.5.1

10.2.6 薬物動態

血漿中 BRV 濃度（ITT 解析対象集団）を評価時点別に表 10.2-11 に示した。

BRV の用量（mg/日）は血漿検体の採取日に被験者が投与された用量である。各来院で血漿検体を少なくとも 15 分間隔で 2 回採取し、各来院の 2 回目の血漿検体から得られたデータを「Repeat」とした。

被験者数が少ないため、平均血漿中 BRV 濃度に関連するデータについて、意味のある解釈をするには限界がある。

表 10.2-11 血漿中 BRV 濃度（ITT 解析対象集団）

Time of assessment	Dose of BRV [a] (mg/day)	n	Arithmetic		Geometric	
			Mean (µg/L)	SD (µg/L)	Mean (µg/L)	CV (%)
Visit 4	50	54	533.6	259.2	472.8	48.6
	100	19	1184.2	644.2	980.6	54.4
Repeat Visit 4	50	55	559.2	293.1	491.8	52.4
	100	20	1175.3	624.5	969.0	53.1
Visit 8/EDV	50	29	906.7	543.2	750.2	59.9
	100	2	1305.5	1033.1	1082.0	79.1
Repeat Visit 8/EDV	50	27	934.8	533.0	798.2	57.0
	100	2	1258.0	943.3	1066.6	75.0

BRV=brivaracetam; CV=coefficient of variation; EDV=Early Discontinuation Visit; ITT=Intent-to-Treat; SD=standard deviation
Note: The "n" indicated is both the number of subjects sampled and the number of subjects with BRV plasma concentration above the lower limit of quantification (10µg/L).
a The dose is the actual BRV total daily dose on the date of sampling.
Data source: Table 7.1.1

10.2.7 安全性

10.2.7.1 曝露状況

無作為化されたすべての被験者が BRV の投与を 1 回以上受けた。BRV 50mg/日群の 1 例が、3 日間の BRV 投与後に TEAE（睡眠障害）のため BRV の投与を中止した。その他の被験者は、いずれも BRV の投与を 8 日間以上受けた。曝露期間の平均値（SD）は、BRV 50mg/日群で 93.0 日（44.0 日）、BRV 100mg/日群で 86.4 日（36.8 日）であった。曝露量の平均値（SD）は、BRV 50mg/日群で 49.7mg/日（4.1mg/日）、BRV 100mg/日群で 98.5mg/日（1.1mg/日）であった（N01276 試験 CSR Table 8.1.1、Listing 8.1.1、Listing 9.2.1）。

10.2.7.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly Probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly Probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

10.2.7.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を期間［治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）、評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）、並びに再切替え期間及び後観察期間］別に表 10.2-12 に示した。

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の TEAE は全体で 63 例（71.6%）に認められた。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡は認められなかった（N01276 試験 CSR Table 9.2.1）。

表 10.2-12 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day n (%)	BRV 100mg/day n (%)	Total n (%)
Treatment Period	N=68	N=20	N=88
All TEAEs	52 (76.5)	11 (55.0)	63 (71.6)
Drug-related TEAEs	35 (51.5)	7 (35.0)	42 (47.7)
Severe TEAEs	4 (5.9)	1 (5.0)	5 (5.7)
Serious TEAEs	5 (7.4)	0	5 (5.7)
Discontinuations due to TEAEs	9 (13.2)	2 (10.0)	11 (12.5)
Evaluation Period			
Baseline AED Tapering Phase	N=67	N=20	N=87
All TEAEs	37 (55.2)	9 (45.0)	46 (52.9)
Drug-related TEAEs	20 (29.9)	4 (20.0)	24 (27.6)
Severe TEAEs	2 (3.0)	1 (5.0)	3 (3.4)
Serious TEAEs	3 (4.5)	0	3 (3.4)
Discontinuations due to TEAEs	6 (9.0)	2 (10.0)	8 (9.2)
Monotherapy Phase	N=37	N=13	N=50
All TEAEs	19 (51.4)	6 (46.2)	25 (50.0)
Drug-related TEAEs	7 (18.9)	2 (15.4)	9 (18.0)
Severe TEAEs	2 (5.4)	0	2 (4.0)
Serious TEAEs	2 (5.4)	0	2 (4.0)
Discontinuations due to TEAEs	2 (5.4)	1 (7.7)	3 (6.0)
Reconversion and Follow-Up Period	N=48	N=19	N=67
All TEAEs	4 (8.3)	1 (5.3)	5 (7.5)
Drug-related, severe, or serious TEAEs; or discontinuations due to TEAEs	0	0	0

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: Percentages are based on the number of subjects entering each period.
Data source: Table 9.2.1

10.2.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.2-13 に示した。

治療期間に全体で最もよくみられた TEAE は頭痛及び不安［各 8 例（9.1%）］であり、次いで疲労、食欲減退、痙攣及びうつ病［各 7 例（8.0%）］、悪心、鼻咽頭炎及び不眠症［各 5 例（5.7%）］であった。全体で 10%以上の被験者に発現した TEAE はなかった。

表 10.2-13 治療期間に全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=68 n (%)	BRV 100mg/day N=20 n (%)	Total N=88 n (%)
Any System Organ Class	52 (76.5)	11 (55.0)	63 (71.6)
胃腸障害			
悪心	3 (4.4)	2 (10.0)	5 (5.7)
全身障害および投与局所様態			
疲労	5 (7.4)	2 (10.0)	7 (8.0)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	4 (5.9)	1 (5.0)	5 (5.7)
代謝および栄養障害			
食欲減退	6 (8.8)	1 (5.0)	7 (8.0)
神経系障害			
頭痛	8 (11.8)	0	8 (9.1)
痙攣	3 (4.4)	4 (20.0)	7 (8.0)

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=68 n (%)	BRV 100mg/day N=20 n (%)	Total N=88 n (%)
精神障害			
不安	7 (10.3)	1 (5.0)	8 (9.1)
うつ病	7 (10.3)	0	7 (8.0)
不眠症	5 (7.4)	0	5 (5.7)

事象名：MedDRA ver. 13.0
BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Data source: Table 9.2.2

10.2.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.2-14 に示した。

治療期間に治験薬と関連ありと判断された TEAE は全体で 42 例（47.7%）に認められた。全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、疲労［7 例（8.0%）］、痙攣［6 例（6.8%）］、食欲減退及び不安［各 5 例（5.7%）］であった。治験薬と関連ありと判断されたうつ病及び不眠症は各 4 例（4.5%）、傾眠及び大発作痙攣は各 3 例（3.4%）、歩行障害、頭痛、過眠症、浮動性めまい及び睡眠障害は各 2 例（2.3%）に発現した。その他の治験薬と関連ありと判断された TEAE は、いずれも 1 例に発現した（N01276 試験 CSR Table 9.3.2）。

表 10.2-14 治療期間に全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=68 n (%)	BRV 100mg/day N=20 n (%)	Total N=88 n (%)
Any System Organ Class	35 (51.5)	7 (35.0)	42 (47.7)
全身障害および投与局所様態			
疲労	5 (7.4)	2 (10.0)	7 (8.0)
代謝および栄養障害			
食欲減退	4 (5.9)	1 (5.0)	5 (5.7)
神経系障害			
痙攣	3 (4.4)	3 (15.0)	6 (6.8)
精神障害			
不安	4 (5.9)	1 (5.0)	5 (5.7)

事象名：MedDRA ver. 13.0
BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: “Highly probable,” “probable,” “possible,” and missing responses are considered study drug related.
Data source: Table 9.3.2

10.2.7.2.4 重症度別の有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。軽度の TEAE は 27 例（30.7%）、中等度の TEAE は 31 例（35.2%）、高度の TEAE は 5 例（5.7%）に認められた（N01276 試験 CSR Table 9.3.1）。

10.2.7.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01276 試験 CSR Table 9.2.1）。

10.2.7.2.6 重篤な有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の SAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 10.2-15 に示した。

治療期間に SAE が 5 例（5.7%）（AED 減量期間で 3 例、BRV 単剤療法期間で 2 例）に認められた（N01276 試験 CSR Table 9.4.2）。いずれの事象も消失した。4 例が治験薬と関連ありと判断され、1 例（肺炎）は治験薬と関連なしと判断された。

表 10.2-15 治療期間の SAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject	Gender/ age (yrs)/race/ weight (kg)	EC met during TxP [a]	Period/ Phase of AE onset	BRV dose at AE onset (mg/day)	Days on dose at onset	MedDRA Preferred Term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Study drug action taken/outcome
[redacted]	F/4[redacted]/W/6[redacted]	3, 4	Mo	50	101	大発作痙攣	2	Moderate	Possible	NC/R
[redacted]	M/4[redacted]/W/10[redacted]	No	Mo	50	78	肺炎	17	Severe	Unlikely	NC/R
[redacted]	M/3[redacted]/W/9[redacted]	No	BAT	50	30	浮動性めまい	103	Moderate	Possible	I, WD/R
			BAT	50	30	錯感覚	103	Moderate	Possible	I, WD/R
			BAT	50	30	不安	103	Moderate	Possible	I,WD/R
[redacted]	M/1[redacted]/W/16[redacted]	2, 4	BAT	50	48	てんかん重積状態	1	Severe	Possible	WD/R
[redacted]	M/3[redacted]/W/5[redacted]	3	BAT	50	27	大発作痙攣	2	Moderate	Possible	NC/R
			BAT	50	27	意識消失	2	Moderate	Possible	NC/R

事象名：MedDRA ver. 13.0

AE=adverse event; BAT=Baseline AED Tapering Phase; BRV=brivaracetam; EC=exit criteria; F=female; I=interrupted; ITT=Intent-to-Treat; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mo=Monotherapy Phase; NC=not changed; R=resolved; SAEs=serious adverse events; TxP=Treatment Period; W=white; WD=withdrawn

a If a subject met exit criteria during the Treatment Period, the exit criterion number is indicated. A “No” indicates that the subject did not meet any exit criteria during the Treatment Period. A list of exit criteria is provided in Section 4.1.2.

Data sources: Listing 6.2.1, Listing 9.4.1

10.2.7.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 10.2-16 に示した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った TEAE が 11 例（12.5%）に認められた（N01276 試験 CSR Table 9.5.1）。いずれの事象も消失した。11 例とは別の 1 例（BRV 50mg/日群）が AE のため評価期間に治験薬の投与を中止したが、治験薬の処置が「投与中止」の TEAE は認められず、事前に規定された中止基準に該当した事象が TEAE とされた（N01276 試験 CSR Listing 9.1.1）。

11 例のうち 8 例は、てんかんに関連する TEAE（痙攣 5 例、大発作痙攣 2 例、てんかん重積状態 1 例）であり、中止基準に該当した。BRV 50mg/日群の 2 例に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE［浮動性めまい、錯感覚及び不安（いずれも同一被験者）、並びにてんかん重積状態］は SAE であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は多くが AED 減量期間に認められたが、1 例は BRV 併用期間に、2 例は BRV 単剤療法期間に、1 例は AED 減量期間及び BRV 単剤療法期間の両方に認められた。

表 10.2-16 治療期間の治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject	Gender/age (yrs)/race/ weight (kg)	EC met during TxP [a]	Period/ Phase at AE onset	BRV dose at AE onset (mg/day)	Days on dose at onset	MedDRA Preferred Term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Study drug action taken/ outcome	SAE
[redacted]	F/4[redacted]/W/7[redacted]	No	BAT	50	16	不安	8	Mild	Probable	WD/R	No
			BAT	50	16	うつ病	8	Moderate	Probable	WD/R	No
[redacted]	M/5[redacted]/W/8[redacted]	No	BAO	25	1	睡眠障害	4	Mild	Probable	WD/R	No
[redacted]	M/3[redacted]/W/9[redacted]	No	BAT	50	30	浮動性めまい	103	Moderate	Possible	I,WD/R	Yes
			BAT	50	30	錯感覚	103	Moderate	Possible	I,WD/R	Yes
			BAT	50	30	不安	103	Moderate	Possible	I,WD/R	Yes
			BAT	25	1	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	Mild	Possible	WD/R	No
[redacted]	M/1[redacted]/W/16[redacted]	2, 4	BAT	50	48	てんかん重積状態	1	Severe	Possible	WD/R	Yes
[redacted]	F/2[redacted]/B/14[redacted]	3, 4	BAT	50	59	痙攣	366	Moderate	Possible	WD/R	No
[redacted]	M/3[redacted]/W/9[redacted]	2, 3	Mo	50	1	大発作痙攣	1	Severe	Possible	WD/R	No
[redacted]	M/4[redacted]/W/8[redacted]	4	Mo	Unk	14	大発作痙攣	1	Moderate	None	WD/R	No
[redacted]	M/2[redacted]/W/7[redacted]	3, 4	BAT	50	13	痙攣	1	Moderate	Possible	WD/R	No
[redacted]	F/2[redacted]/W/6[redacted]	4	BAT	50	1	痙攣	60	Moderate	Possible	WD/R	No
[redacted]	M/2[redacted]/W/6[redacted]	1, 2, 3, 4	BAT	100	8	痙攣	112	Mild	Probable	WD/R	No
			Mo	100	81	痙攣	1	Moderate	Possible	WD/R	No
[redacted]	F/3[redacted]W/13[redacted]	4	BAT	100	59	痙攣	1	Moderate	Possible	WD/R	No

事象名：MedDRA ver. 13.0

AE=adverse event; AED=antiepileptic drug; B=black or African American; BAO=BRV Add-On Period; BAT=Baseline AED Tapering Phase; BRV=brivaracetam; EC=exit criteria; F=female; GGT=gamma-glutamyltransferase; I=interrupted; ITT=Intent-to-Treat; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mo=Monotherapy Phase; R=resolved; SAE=serious adverse event; TEAEs=treatment-emergent adverse events; TxP=Treatment Period; Unk=unknown; W=white; WD=withdrawn

Note: An additional subject ([redacted]; BRV 50mg/day group) had a primary reason for discontinuation from the Evaluation Period of "adverse event," but none of the TEAEs reported for this subject had "study medication withdrawn" as the action taken. This subject met a predefined exit criterion and the event leading to exit was reported as a TEAE.

a If a subject met exit criteria during the Treatment Period, the exit criterion number is indicated. A "No" indicates that the subject did not meet any exit criteria during the Treatment Period. A list of exit criteria is provided in Section 4.1.2.

Data sources: Listing 1.5.1, Listing 6.2.1, Listing 9.2.1

10.2.7.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき TEAE として、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「眼障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」の有無を確認した。

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に発現した特に注目すべき TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.2-17 に示した。

治療期間に特に注目すべき TEAE は全体で 45 例（51.1%）に認められた。UCB SOC の「心臓障害」、「眼障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」は認められなかった（N01276 試験 CSR Listing 9.3.1）。

表 10.2-17 治療期間に発現した特に注目すべき TEAE（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day N=68 n (%)	BRV 100mg/day N=20 n (%)	Total N=88 n (%)
Any SOC	35 (51.5)	10 (50.0)	45 (51.1)
UCB SOC			
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	1 (1.5)	1 (5.0)	2 (2.3)
神経系障害	24 (35.3)	7 (35.0)	31 (35.2)
精神障害	20 (29.4)	2 (10.0)	22 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (7.4)	1 (5.0)	6 (6.8)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: The criteria used to define TEAEs of special interest are provided in Section 6.8.2.
Data source: Table 9.6.1

10.2.7.2.9 その他の安全性評価項目

10.2.7.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ベースラインから治療期間の最終来院までの血液学的検査値の平均変化量は、いずれの検査項目でもおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01276 試験 CSR Table 10.1.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値が 3 例に認められたが、いずれも TEAE ではなかった（N01276 試験 CSR Table 10.3.2、Listing 9.1.1）。

（2） 血液生化学検査

ベースラインから治療期間の最終来院までの血液生化学検査値の平均変化量は、いずれの検査項目でもおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01276 試験 CSR Table 10.2.1）。

臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値が 14 例に認められた。最も多くみられた臨床的に重要と考えられる異常値はトリグリセリド高値（7 例）であり、次いで AST 高値及び CL_{cr} 低値（各 2 例）であった。血糖高値及び血糖低値が各 1 例に認められ、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も各 1 例に認められた（N01276 試験 CSR Table 10.4.1、Table 10.4.2）。

BRV 併用期間に臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値に関連する TEAE が BRV 100mg/日群の 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）に認められた。重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。本事象は消失し、治験薬の用量は変更しなかった（N01276 試験 CSR Listing 9.1.1）。

（3） 尿検査

いずれの評価時点でも、多くの被験者の尿検査は正常であった（N01276 試験 CSR Listing 10.4.1）。

BRV 単剤療法期間に BRV 100mg/日群の 1 例で TEAE（尿中白血球陽性）が認められた。重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。転帰は継続中であった。本被験者はベースラインで AE（尿中白血球陽性及び尿中赤血球陽性）が認められ、BRV 併用期間に TEAE（尿路感染）が認められた（N01276 試験 CSR Listing 9.1.1）。

10.2.7.2.9.2 バイタルサイン

ベースラインから治療期間の最終来院までのバイタルサイン［立位及び臥位又は座位血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数］及び体重の平均変化量は、いずれもおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01276 試験 CSR Table 11.1.1）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値が 3 例（収縮期血圧低値 2 例、脈拍数高値 1 例）に認められたが、いずれも TEAE ではなかった。臨床的に重要と考えられる体重の異常値が 9 例に認められた。このうち 3 例は臨床的に重要と考えられる体重高値の基準に該当し、6 例は臨床的に重要と考えられる体重低値の基準に該当した（N01276 試験 CSR Table 11.2.1、Listing 9.1.1）。

BRV 50mg/日群の 2 例で臨床的に重要と考えられる体重の異常値に関連する TEAE（体重増加、体重減少）が認められた。1 例（体重増加）の重症度は軽度であり、1 例（体重減少）の重症度は中等度であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、消失した（N01276 試験 CSR Listing 9.1.1）。

10.2.7.2.9.3 12 誘導心電図

ECG の異常は、ベースラインで 24 例（28.6%）、治療期間の最終来院で 28 例（32.2%）に認められた。いずれも臨床的に重要な異常ではなく、TEAE ではなかった（N01276 試験 CSR Table 12.1.1、Listing 9.1.1）。

ベースラインの ECG は、多くの被験者で正常であった。また、多くの被験者の ECG はベースラインから Visit 4 及び治療期間の最終来院まで正常であった。ベースラインから治療期間の最終来院までに正常から異常にシフトした被験者は 9 例（10.8%）であったが、いずれも臨床的に重要な変化ではなく、TEAE ではなかった（N01276 試験 CSR Table 12.2.1、Listing 9.1.1、Listing 12.1.1）。

10.2.7.2.9.4 身体所見

身体所見は、多くの被験者で正常であった（N01276 試験 CSR Listing 13.1.1）。

10.2.8 結論

本試験の中止及び打切りによる交絡のため、コントロール不良の部分発作を有する被験者でのBRV 単剤療法への切替えについて、有効性に関する結論は出せなかった。

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

部分発作を有する 17 歳以上 69 歳以下の被験者に対する BRV 50mg/日及び 100mg/日の良好な忍容性が確認され、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。

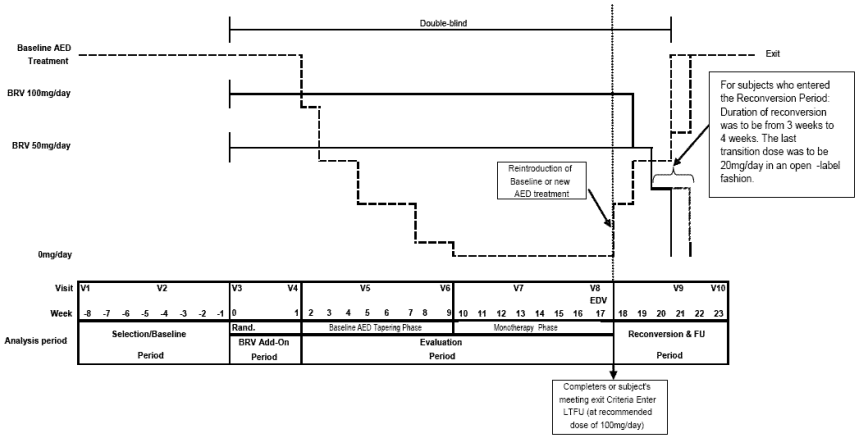
10.3　N01306 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験］（5.3.5.4.3：参考資料）

10.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 10.3-1 に示した。

表 10.3-1　試験方法の概略：N01306 試験

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： · 部分発作を有するてんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）50 及び 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］の単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性をヒストリカルシュードプラセボ対照群（以下、ヒストリカルコントロール）と比較して評価する 主要目的は、Alternative Monotherapy Design in the Treatment of Epilepsy に関する White paper（French ら、2005）に基づき設定された。 治験実施計画書の主要目的には BRV 100mg/日投与時の有効性の評価も含まれている。本試験は BRV 50mg/日投与時の有効性のみをヒストリカルコントロールと比較する試験デザインであったが、ヒストリカルコントロールに用いた試験のデザインが 2 つの投与群を含んでいたため、試験デザインの一貫性と盲検化の目的で BRV 100mg/日群を設定した。 副次目的： · 部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 単剤療法に切り替えた時の BRV の安全性及び忍容性を評価する 探索目的： · 直接的な医療資源の利用状況及び間接的な費用パラメータを評価する · 様々な患者報告アウトカム（PRO）［QOLIE-31-P、不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）、EuroQol による 5 項目法（EQ-5D）、患者による全般的評価尺度（P-GES）］に及ぼす BRV の影響を評価する · 医師による全般的評価尺度（I-GES）に及ぼす BRV の影響を評価する · 患者報告による健康状態のデータを収集する · BRV 単剤療法の母集団薬物動態を評価する · シナプス小胞タンパク 2 及びてんかん関連遺伝子のプログラム単位での遺伝子型併合解析のため血液検体を採取する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; EDV=Early Discontinuation Visit; FU=Follow-Up; LTFU=long-term follow-up; Rand.=Randomization; V=Visit Data source: Figure 3:1 本試験は、観察期間 8 週間、治療期間 17 週間［BRV 併用期間 1 週間、抗てんかん薬（AED）減量期間 8 週間、BRV 単剤療法期間 8 週間］、再切替え期間 3～4 週間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］、及び後観察期間 2 週間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］から構成された。 被験者は、観察期間に使用中の AED の用法・用量を維持し、発作状況を患者日誌に記録した。観察期間終了時にすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触しなかった被験者は、BRV 併用期間に移行した。被験者を地域（米国、米国以外）、レベチラセタム（LEV）の使用状況、並びにカルバマゼピン（CBZ）又はオクスカルバゼピン（OXC）の使用状況を層別因子とし、BRV 50mg/日群又は BRV 100mg/日群に 3：1 の比で無作為に割り付けた［中央割付け（ランダム置換ブロック法）］。 被験者は、BRV 併用期間終了時から使用中の AED の減量を開始し、AED 減量期間に 8 週間かけて AED を減量及び中止した。被験者は、AED 減量期間後、BRV 単剤療法期間に移行した。ヒストリカルコントロールに用いた試験と同一の中止基準に該当した被験者は、長期継続投与試験（N01315 試験）への参加、又は BRV から他の AED に切り替える再切替え期間及び後観察期間への移行を可能とした。BRV 単剤療法期間を完了した被験者も長期継続投与試験（N01315 試験）への参加、又は再切替え期間及び後観察期間への移行が可能であった。 治験実施計画書に規定した 4 つの中止基準を以下に示す。 1) 観察期間の 28 日あたりの部分発作（運動発作及び非運動発作）回数と比較して、28 日あたりの部分発作回数が 2 倍以上に増加した場合 2) 2 日間連続して発現した部分発作（運動発作及び非運動発作）の最大回数が観察期間と比較して 2 倍以上に増加した場合［ただし、観察期間に 2 日間連続して発現した部分発作の最大回数が 1 回の場合は、3 倍以上（すなわち 3 回以上）に増加した場合に中止基準に該当することとした］ 3) 強直間代発作が発現した場合（無作為化前 6 ヵ月間に強直間代発作の発現が認められなかった被験者） 4) てんかん重積状態エピソード、発作の持続時間の延長、発作回数の悪化、又は治験責任医師が治療を要すると判断した新たな発作型の発現が認められた場合。特に、発作の悪化のためベンゾジアゼピン系薬剤の使用が必要になった場合

項目		内容
試験方法（続き）		血漿中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 · Visit 4、8、10 及び中止時 血漿中 AED 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 · Visit 1、3、4 及び 10［Visit 10 は長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者のみ］
対象		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者
被験者数		· 計画例数：無作為化例数として 178 例（BRV 50mg/日群 134 例、BRV 100mg/日群 44 例） · スクリーニング例数：106 例 · 無作為化例数：62 例（BRV 50mg/日群 47 例、BRV 100mg/日群 15 例） · Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：62 例（BRV 50mg/日群 47 例、BRV 100mg/日群 15 例） · 有効性解析対象集団（EFF）：60 例（BRV 50mg/日群 45 例、BRV 100mg/日群 15 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：38 例（BRV 50mg/日群 27 例、BRV 100mg/日群 11 例）
主な選択基準		主な選択基準： 1) 年齢が 16 歳以上 75 歳以下の患者。法的及び倫理的に許容される場合のみ 18 歳未満の患者を組入れ可とした（ドイツでは 18 歳以上の患者のみ組入れ可） 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類に従い、明らかな部分発作を有する患者、又は焦点性てんかん若しくはてんかん症候群を有する患者 3) コントロール不良の部分発作（ILAE 分類：Type I）［単純又は複雑部分発作（二次性全般化発作を含む）に分類される発作］の既往を有する患者 4) 8 週間の観察期間に部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められ、観察期間の 4 週間あたりの発作回数が 2 回以上（40 回以下）の患者 5) 観察期間（Visit 1）前に 4 週間以上、AED 1 又は 2 剤の併用を一定用量で受けていて、AED 減量期間開始まで一定用量のまま継続する予定の患者。なお、2 剤目の AED の用量は、観察期間（Visit 1）前の 4 週間以上、米国で承認された最低推奨維持用量の 50%以下であること
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；ウォレットカード包装 BRV 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]、[redacted]）；ウォレットカード包装 対照薬： プラセボ 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；ウォレットカード包装 プラセボ 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）；ウォレットカード包装 投与量及び投与方法： 治療期間に、割付けに従い朝夕に治験薬を各 2 錠投与した。
試験期間		最長 31 週間（BRV 曝露期間は最長 21 週間） · 観察期間：8 週間 · 治療期間：17 週間［BRV 併用期間 1 週間、評価期間 16 週間（AED 減量期間 8 週間、BRV 単剤療法期間 8 週間）］ · 再切替え期間（該当する被験者のみ）：3～4 週間 · 後観察期間（該当する被験者のみ）：2 週間
評価項目	有効性	主要評価項目： · AED 減量期間開始後 112 日時点の累積中止率 その他の評価項目： · 発作回数、発作消失日数、中止基準に初めて該当するまでの時間 · PRO（QOLIE-31-P、HADS スコア、EQ-5D） · P-GES、I-GES · 直接的な費用パラメータ（併用薬、医療処置、治験実施計画書に規定されていないヘルスケアコンサルテーション、入院） · 間接的な費用パラメータ（被験者又は／及び介護者の学校欠席日数又は労働損失日数、介護日数） · 社会的データ

項目		内容
評価項目（続き）	薬物動態（PK）	· BRV（親化合物のみ）の血漿中濃度 · 併用 AED（親化合物及び／又は関連する代謝物）の血漿中濃度
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見、神経学的検査 · バイタルサイン（立位の測定を含む） · 体重
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 登録解析対象集団（ES）：同意文書に署名し、スクリーニングを受けたすべての被験者 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 EFF：ITT 解析対象集団のうち、AED 減量期間に移行し、観察期間に使用中の AED の減量を開始したすべての被験者 PPS：EFF のうち、盲検解除前に実施したデータレビュー会議で、有効性に関する治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認されたすべての被験者 有効性： EFF を対象に中止基準に関連する有効性評価項目を解析し、ITT 解析対象集団を対象にその他の有効性評価項目を解析した。主要評価項目は PPS でも解析した。 AED 減量期間開始後 112 日（Day 112）時点の累積中止率を主要評価項目とし、評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に 4 つの中止基準のうち 1 つ以上に該当した被験者を、中止基準に該当した被験者と定義した。 中止基準に該当した最も早い日付を中止日とした。中止基準に該当しなかった被験者は、Day 112 又は評価期間の BRV 最終投与日のいずれか早い方の時点で打ち切りとした。中止基準以外の理由で評価期間に試験を中止した被験者は、評価期間の BRV 最終投与日で打ち切りとした。電子データ収集システムで発作回数のデータ入力にエラーが生じる可能性があり、中止基準 1 又は 2 に基づき治験責任医師が誤って中止したが、実際にはこれらの中止基準に該当していなかった被験者は、他の中止基準に該当していないことを治験責任医師が確認すれば、解析で打ち切りとみなした。 Kaplan-Meier 法（Allison、1995）で累積中止率を推定した。主要な比較は、BRV 50mg/日群とヒストリカルコントロールの比較であり、ヒストリカルコントロールの累積中止率は Alternative Monotherapy Design in the Treatment of Epilepsy に関する White paper（French ら、2009）の中止率の推定値に基づいた。具体的には、AED 減量期間開始後 16 週時点又は 112 日時点での被験者の累積中止率を、ヒストリカルコントロールの累積中止率の 80%予測区間の下限値（被験者数を 50 例と仮定して算出）と比較した。ヒストリカルコントロールの累積中止率の予測区間の下限値は 0.722 と算出された（French ら、2009）。 主要評価項目について以下の仮説を検証した。S(t)は、AED 減量期間開始後 112 日時点で試験を継続中の被験者の累積率（生存関数又は累積生存率）を示す。 · 帰無仮説：H_0: 1−S(t)=0.722 · 対立仮説：H_A: 1−S(t) <0.722 信頼区間（CI）で仮説を評価した。AED 減量期間開始後 112 日時点の中止率（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）の両側 95% CI の上限値が BRV 50mg/日群で 0.722 未満の場合は、帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択した。これは、第 1 種の過誤を 0.025 とする片側検定に似ている。主要評価項目の統計的推測は BRV 50mg/日群を対象に実施した。 主要評価項目の感度分析を、中止及び治験実施計画書からの逸脱が主要評価項目に及ぼす影響を評価するために実施した。 PK： ITT 解析対象集団を対象に PK を解析した。 血漿中 BRV 濃度の要約統計量を評価時点及び用量別に示した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 治験薬初回投与以降に発現又は重症度が悪化した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE を MedDRA ver. 13.0 でコード化した。なお、治験薬の安全性プロファイルを適切に説明するために、すべての基本語を MedDRA で定義された器官別大分類（SOC）とは異なる SOC（UCB SOC）及び UCB グループ化用語に分類した。TEAE について、すべての TEAE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、重症度別の TEAE を要約した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に重要と考えられる異常値、並びに ECG 及び身体所見の臨床的に重要な異常を要約した。
治験責任医師	37 名
治験実施医療機関	スクリーニング 37 医療機関、無作為化 29 医療機関（北米、欧州）
公表文献	なし
治験実施期間	2008 年 8 月～2010 年 3 月

10.3.2 試験の中止

本試験では、計画例数の約 3 分の 1 の被験者が組み入れられた後、本試験及び本試験と同一の試験デザインである N01276 試験のモニタリング中に、規定の中止基準又はその他の理由のいずれかのため試験を中止する被験者数が想定よりも多いことが示唆された。そのため、UCB は両試験の治験実施計画書を改訂して中間解析を可能とし、中間解析後まで被験者の組入れを一時中断した。中間解析の主な目的は、想定を超える中止率の理由を把握すること、及び BRV 50mg/日群の主要な有効性評価に対して無益性を評価することであった。中間解析には、本試験及び N01276 試験のそれぞれのデータに加え、両試験の併合データも含めた。盲検を解除したデータによるレビューのため、独立データモニタリング委員会（IDMC）に中間解析データのレビューを依頼した。IDMC は、規定の中止基準のうち少なくとも 1 つに該当するとしたが、盲検性を保つため、該当した無益性の基準を特定しなかった。データレビューで安全性に関わる懸念は認められなかったことを IDMC は確認した。UCB の治験チームは中間解析中も盲検性を維持し、IDMC の盲検解除下のディスカッションの要約及び結果に対しても両試験のデータベースロック後まで盲検性を維持した。

IDMC による中間解析及び勧告の結果、UCB は両試験共に無益性が示唆され、最終解析での成功確率が低いと予想されることから、本試験及び N01276 試験を中止することを決定した。本試験の中止時点で、当初の計画例数 178 例のうち 62 例が無作為化された。

10.3.3 被験者の構成

10.3.3.1 被験者の内訳

BRV 単剤療法期間終了までの被験者の内訳（ES 及び ITT 解析対象集団）を表 10.3-2 に示した。

106 例がスクリーニングされた。このうち 44 例（41.5%）がスクリーニング脱落（選択／除外基準不適合が 28 例、AE に関連しない同意撤回が 2 例、AE が 1 例、追跡不能が 1 例、その他の理由が 11 例、不明が 1 例）となり、62 例（58.5%）が無作為化され（BRV 50mg/日群 47 例、BRV 100mg/日群 15 例）、ITT 解析対象集団に含まれた（N01306 試験 CSR Table 1.1.1、Listing 1.3.1）。評価期間に移行した 60 例が EFF に含まれた（N01306 試験 CSR Table 1.1.2）。

表 10.3-2 BRV 単剤療法期間終了までの被験者の内訳（ES 及び ITT 解析対象集団）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day	BRV 100mg/day	Total
Screened	N			106
Screen failures	n (%)	NA	NA	44 (41.5)
Randomized	n (%)	NA	NA	62 (58.5)
ITT Set	N	47	15	62
Completed through the Monotherapy Phase	n (%)	14 (29.8)	7 (46.7)	21 (33.9)
Discontinued prior to end of Evaluation Period	n (%)	33 (70.2)	8 (53.3)	41(66.1)
Adverse event	n (%)	10 (21.3)	2 (13.3)	12 (19.4)
Lack of efficacy [a]	n (%)	17 (36.2)	5 (33.3)	22 (35.5)
Lost to follow-up	n (%)	2 (4.3)	0	2 (3.2)
Withdrawal of consent	n (%)	1 (2.1)	0	1 (1.6)
Other reason	n (%)	5 (10.6)	1 (6.7)	6 (9.7)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; NA=not applicable; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects withdrawn due to meeting an exit criterion are included in the count of early discontinuations with a reason of "adverse event" or "lack of efficacy" as reported by the Investigator.
Note: Percentages that appear in the "Screened" section of the table are based on the number of subjects screened. Percentages that appear in the "ITT Set" section of the table are based on the number of subjects in each group in the ITT Set.
a. Two subjects in the BRV 50mg/day group with TEAEs leading to discontinuation of study drug (Subject [redacted] and Subject [redacted]) had a primary reason for discontinuation from the study of "lack of efficacy," because these subjects met predefined exit criteria which were also reported as TEAEs.
Data sources: Table 1.1.1, Table 1.2.1, Listing 1.5.1, Listing 6.2.1, Listing 9.2.1

BRV 併用期間及び評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）を表 10.3-3 に示した。

ITT 解析対象集団の 62 例中 60 例（96.8%）が BRV 併用期間を、36 例（58.1%）が AED 減量期間を、21 例（33.9%）が BRV 単剤療法期間を完了した。評価期間終了前の主な中止理由は、AED 減量期間では効果不十分［16 例（25.8%）］、BRV 単剤療法期間では AE［6 例（9.7%）］であった。

表 10.3-3 BRV 併用期間及び評価期間の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
BRV Add-On Period			
Subjects entering the period	47 (100)	15 (100)	62 (100)
Subjects completing the period	45 (95.7)	15 (100)	60 (96.8)
Subjects discontinued during the period	2 (4.3)	0	2 (3.2)
Adverse event	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	0	0	0
Other reason	2 (4.3)	0	2 (3.2)
Evaluation Period			
Baseline AED Tapering Phase			
Subjects entering the phase	45 (95.7)	15 (100)	60 (96.8)
Subjects completing the phase	26 (55.3)	10 (66.7)	36 (58.1)
Subjects discontinued during the phase	19 (40.4)	5 (33.3)	24 (38.7)
Adverse event	4 (8.9)	1 (6.7)	5 (8.1)
Lack of efficacy [a]	12 (25.5)	4 (26.7)	16 (25.8)
Lost to follow-up	2 (4.3)	0	2 (3.2)
Withdrawal of consent	1 (2.1)	0	1 (1.6)
Other reason	1 (2.1)	0	1 (1.6)

	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
Monotherapy Phase			
Subjects entering the phase [b]	24 (51.1)	10 (66.7)	34 (54.8)
Subjects completing the phase	14 (29.8)	7 (46.7)	21 (33.9)
Subjects discontinued during the phase	10 (21.3)	3 (20.0)	13 (21.0)
Adverse event	5 (10.6)	1 (6.7)	6 (9.7)
Lack of efficacy	3 (6.4)	1 (6.7)	4 (6.5)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	0	0	0
Other reason	2 (4.3)	1 (6.7)	3 (4.8)

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects withdrawn due to meeting an exit criterion are included in the count of early discontinuations with a reason of "adverse event" or "lack of efficacy" as reported by the Investigator.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the ITT Set.
a. Two subjects in the BRV 50mg/day group with TEAEs leading to discontinuation from the study drug had a primary reason for discontinuation from the Evaluation Period of "lack of efficacy" because these subjects met predefined exit criteria during this phase that were also reported as TEAEs.
b. Two subjects in the BRV 50mg/day group discontinued immediately after completing the Baseline AED Tapering Phase and did not begin the Monotherapy Phase. Therefore, these discontinuations are not captured in this by-phase analysis of discontinuation.
Data sources: Table 1.2.1, Listing 1.5.1

10.3.4 被験者背景

10.3.4.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 10.3-4 に示した。

全体の年齢の平均値は 40.3 歳であった。年齢の範囲は 18～73 歳であり、ほとんどの被験者［59 例（95.2%）］が 65 歳未満であった（N01306 試験 CSR Table 2.1.1）。男性［24 例（38.7%）］よりも女性［38 例（61.3%）］が多かった。ほとんどの被験者が白人［57 例（91.9%）］であり、ヒスパニック又はラテン系以外［51 例（82.3%）］であった。ベースラインの身長の平均値は 169.7cm、体重の平均値は 77.0kg、BMI の平均値は 26.56kg/m^2 であった。

地域（北米及び欧州）別の人口統計学的特性は、一部の項目を除いておおむね同様であった（N01306 試験 CSR Table 2.1.3）。

表 10.3-4 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=47	BRV 100mg/day N=15	Total N=62
Age (years)	Mean (SD)	39.0 (13.8)	44.3 (15.9)	40.3 (14.4)
Gender				
Male	n (%)	20 (42.6)	4 (26.7)	24 (38.7)
Female	n (%)	27 (57.4)	11 (73.3)	38 (61.3)
Race				
White	n (%)	44 (93.6)	13 (86.7)	57 (91.9)
Black or African American	n (%)	2 (4.3)	2 (13.3)	4 (6.5)
Other/mixed race [a]	n (%)	1 (2.1)	0	1 (1.6)
Ethnicity Group				
Hispanic or Latino	n (%)	9 (19.1)	2 (13.3)	11 (17.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	38 (80.9)	13 (86.7)	51 (82.3)
Height (cm)	Mean (SD)	169.3 (11.3)	170.7 (10.3)	169.7 (11.0)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.6 (26.1)	78.3 (19.0)	77.0 (24.4)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.38 (6.43)	27.11 (7.53)	26.56 (6.65)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; SD=standard deviation
Note: Data from all subjects in each treatment group were included in the calculations of the means for each parameter.
a. "Other/mixed race" does not include Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander or American Indian or Alaska Native, races to which no subjects reported belonging.
Data source: Table 2.1.1

ヒストリカルコントロールに用いた試験の人口統計学的特性（ヒストリカルコントロール）を表 10.3-5 に示した。

ヒストリカルコントロールに用いた試験間の人口統計学的特性は、おおむね同様であった。データが利用可能な試験の年齢の平均値の範囲は 35～38 歳、体重の平均値の範囲は 69～76kg であり、女性が 44%～75%を占めており、ほとんどの被験者（69%～87%）が白人であった。ヒストリカルコントロールに用いた試験の人口統計学的特性は、本試験で無作為化された被験者の人口統計学的特性とおおむね同様であった。本試験が国際共同試験であったのに対して、ヒストリカルコントロールに用いた試験はすべての被験者が北米で組み入れられた。

表 10.3-5 人口統計学的特性（ヒストリカルコントロール）

Characteristics	Descriptive statistics	Study 1 [a] N=94	Study 2 [b] N=80	Study 3 [c] N=24	Study 4 [d] N=32	Study 5 [e] N=45	Study 6 [f] N=46	Study 7 [g] N=44 [h]	Study 8 [i] N=55
Age (years)	Mean (range)	35 (14 – 63)	36 (14 – 71)	35 (NA)	NA	35 (18 – 53)	36 (11 – 66)	38 (18 – 62)	35 (17 – 67)
Gender	Male, n (%)	52 (55)	32 (40)	NA (38)	NA	24 (53)	19 (41)	11 (25)	20 (36)
	Female, n (%)	42 (44)	48 (60)	NA (63)	NA	21 (47)	27 (59)	33 (75)	35 (64)
Weight	Mean (range)	74kg (49 – 117)	70kg (43 – 121)	69kg	NA	NA	76kg (44 – 125)	165lb (105 – 355)	159lb (90 – 265)
Race									
White	n (%)	NA	55 (69)	NA (83)	NA	39 (87)	NA	NA	47
Black	n (%)	NA	11 (14)	NA (4)	NA	NA	NA	NA	5
Other	n (%)	NA	14 (17)	NA (13)	NA	6 (13)	NA	NA	3

NA=not available
a. Beydoun et al, 1997
b. Gilliam et al, 1998
c. Sachdeo et al, 1997
d. Previously unpublished data presented in French et al, 2010
e. Sachdeo et al, 2001
f. Beydoun et al, 2000
g. Sachdeo et al, 1992
h. The number of subjects presented is the total number of subjects enrolled in the study. No demographic data specific to the low-dose monotherapy arm of the study were provided.
i. Faught et al, 1993
Data source: Table 7:8

10.3.4.2　疾患特性

てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 10.3-6 に示した。

全体のてんかん罹病期間の平均値は 16.7 年であった。発作の病因が特定された被験者は 35 例（56.5%）であった。多くみられた病因は、頭蓋外傷［6 例（9.7%）］、先天性奇形［5 例（8.1%）］、特発性要因［4 例（6.5%）］、及び脳腫瘍［3 例（4.8%）］であった（N01306 試験 CSR Table 2.2.1）。

てんかん症候群分類が不明の被験者は 7 例（11.3%）であった。最も多くみられたてんかん症候群分類は、局在関連性てんかん及び症候群の症候性［確定診断が 25 例（40.3%）、疑いが 5 例（8.1%）］であった。その他の局在関連性てんかん及び症候群は、特発性及び潜因性であった。全般てんかん及び症候群（特発性、潜因性又は症候性）の被験者はいなかった（N01306 試験 CSR Table 2.2.1）。

てんかん焦点部位が特定された被験者は 45 例（72.6%）であった。多くみられた焦点部位は側頭葉［36 例（80.0%）］及び前頭葉［13 例（28.9%）］であった（N01306 試験 CSR Table 2.3.1）。

単純部分発作の既往歴を有する被験者は 33 例（53.2%）であり、運動徴候を呈するものが 17 例（27.4%）、体性感覚または特殊感覚症状を呈するものが 14 例（22.6%）、自律神経症状あるいは徴候を呈するもの及び精神症状を呈するものが各 4 例（6.5%）であった。複雑部分発作の既往歴を有する被験者は 56 例（90.3%）、二次性全般化発作の既往歴を有する被験者は 42 例（67.7%）であった。全般発作の既往歴を有する被験者は 6 例（9.7%）であり、強直間代発作の既往歴が 6 例（9.7%）、欠神発作、間代発作、強直発作及び脱力発作の既往歴が各 1 例（1.6%）であった。これらの全般発作の既往歴を有する被験者には部分発作の既往歴も認められた。分類不能のてんかん発作の既往歴を有する被験者はいなかった（N01306 試験 CSR Table 2.4.1）。

カウントできないほど頻発する発作の既往歴を有する被験者はいなかった。てんかん重積状態の既往歴を有する被験者は 1 例（1.6%）であった。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 6.5 回であった。

表 10.3-6　てんかんの疾患特性（ITT 解析対象集団）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=47	BRV 100mg/day N=15	Total N=62
Time since first epileptic seizure [a] (years)	Mean (SD)	16.9 (15.48)	16.1 (14.33)	16.7 (15.09)
Etiology of seizures				
Known	n (%)	26 (55.3)	9 (60.0)	35 (56.5)
Not known	n (%)	21 (44.7)	6 (40.0)	27 (43.5)
Classification of epileptic syndromes [b]				
Unknown	n (%)	7 (14.9)	0	7 (11.3)
Localization related				
Idiopathic				
Confirmed	n (%)	2 (4.3)	2 (13.3)	4 (6.5)
Suspected	n (%)	6 (12.8)	1 (6.7)	7 (11.3)
Symptomatic				
Confirmed	n (%)	18 (38.3)	7 (46.7)	25 (40.3)
Suspected	n (%)	4 (8.5)	1 (6.7)	5 (8.1)
Cryptogenic				
Confirmed	n (%)	8 (17.0)	2 (13.3)	10 (16.1)
Suspected	n (%)	2 (4.3)	2 (13.3)	4 (6.5)
Generalized	n (%)	0	0	0
Focus localization known	n (%)	32 (68.1)	13 (86.7)	45 (72.6)

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=47	BRV 100mg/day N=15	Total N=62
Seizure classification history by ILAE code				
Simple partial (IA)	n (%)	26 (55.3)	7 (46.7)	33 (53.2)
Complex partial (IB)	n (%)	42 (89.4)	14 (93.3)	56 (90.3)
Partial, secondarily generalized (IC)	n (%)	34 (72.3)	8 (53.3)	42 (67.7)
Generalized (II) [b]	n (%)	6 (12.8)	0	6 (9.7)
Unclassified (III)	n (%)	0	0	0
History of status epilepticus	n (%)	1 (2.1)	0	1 (1.6)
History of seizures too frequent to be individually counted	n (%)	0	0	0
Baseline average 28-day partial seizure frequency	Median (range)	6.5 (2.0 – 34.2)	6.00 (2.5 – 14.5)	6.5 (2.0 – 34.2)

BRV=brivaracetam; ILAE=International League Against Epilepsy; ITT=Intent-to-Treat; POS=partial onset seizures; SD=standard deviation
Note: Data from all subjects in each treatment group were included in the calculations of the means for each parameter for each treatment group. Seizure types are in accordance with ILAE International Classification of Epileptic Seizures (1981).
Note: Subjects can have more than 1 response in a classification level and/or category.
a. Excludes febrile seizures; calculated as the Visit 1 date minus the date of the first epileptic seizure plus 1 day
b. This classification was provided by the Investigator based on the subject's report. All randomized subjects met Inclusion Criterion 6, as having well characterized POS.
Data sources: Table 2.1.1, Table 2.2.1, Table 2.3.1, Table 2.4.1

ヒストリカルコントロールに用いた試験のてんかんの疾患特性（ヒストリカルコントロール）を表 10.3-7 に示した。

ヒストリカルコントロールに用いた試験でデータが利用可能な試験は 4 試験であった。4 試験の複雑部分発作の既往歴を有する被験者の割合は 83%～95%であり、本試験で複雑部分発作の既往歴を有する被験者の割合［90.3%（56 例）］と同程度であった。

表 10.3-7　てんかんの疾患特性（ヒストリカルコントロール）

Characteristics	Descriptive statistics	Study 1 [a] N=94	Study 2 [b] N=80	Study 3 [c] N=24	Study 4 [d] N=32	Study 5 [e] N=45	Study 6 [f] N=46	Study 7 [g] N=44 [h]	Study 8 [i] N=55
Complex partial seizure	%	95	89	83	NA	87	NA	NA	NA
Epilepsy duration (years)	Median (range) or mean, as indicated	Median: 21 (<1 – 45)	NA	Mean: 21	NA	NA	NA	NA	NA

NA=not available
a. Beydoun et al, 1997
b. Gilliam et al, 1998
c. Sachdeo et al, 1997
d. Previously unpublished data presented in French et al, 2010
e. Sachdeo et al, 2001
f. Beydoun et al, 2000
g. Sachdeo et al, 1992
h. The number of subjects presented is the total number of subjects enrolled in the study.
i. Faught et al, 1993
Data source: Table 7:11

10.3.4.3 併用抗てんかん薬

観察期間に AED を 1 剤併用していた被験者は 49 例（79.0%）、2 剤併用していた被験者は 13 例（21.0%）であった。観察期間に 5%以上の被験者に併用された AED は LEV［17 例（27.4%）］、OXC［14 例（22.6%）］、ラモトリギン［13 例（21.0%）］、CBZ［9 例（14.5%）］、フェニトイン及びバルプロ酸ナトリウム［各 5 例（8.1%）］であった（N01306 試験 CSR Table 4.2.1）。

ヒストリカルコントロールに用いた試験のデータが利用可能であった 5 試験では、ベースラインに CBZ を併用していた被験者の割合は 46%～64%であった。

10.3.5 有効性

本試験は中止されたため、組み入れた被験者数が少なく、本試験のデータとヒストリカルコントロールのデータを統計学的に比較することは困難である。Kaplan-Meier 法に基づき Day 112 時点の中止率の 95% CI を算出するための被験者数が少なく、これらの結果の解釈には注意が必要である。

10.3.5.1 主要評価項目

BRV 50mg/日群の Day 112 時点の累積中止率（EFF）を表 10.3-8 に示した。

EFF での BRV 50mg/日群（45 例）では、18 例（40.0%）が 1 つ以上の中止基準に該当した。中止基準 4 に該当した被験者が最も多かった［10 例（22.2%）］。いずれかの中止基準に該当する事象が最初に発現するまでの平均期間［標準偏差（SD）］は 33.1 日（21.8 日）であった（N01306 試験 CSR Table 6.9.1）。中止基準 1 又は 2 に該当した被験者数は同程度であり、それぞれ 7 例（15.6%）及び 6 例（13.3%）であった。中止基準 3 に該当した被験者は 3 例（6.7%）であった。Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.474（95% CI：0.310～0.638）であった。両側 95% CI の上限値は 0.638 であり、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して低かった。

PPS での BRV 50mg/日群（27 例）では、15 例（55.6%）が 1 つ以上の中止基準に該当し、その割合は EFF と比較して高かった。中止基準 1、2、3 及び 4 に該当した被験者はそれぞれ 6 例（22.2%）、4 例（14.8%）、3 例（11.1%）及び 7 例（25.9%）であった。Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.610（95% CI：0.413～0.807）であった。両側 95% CI の上限値は 0.807 であり、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して高かった（N01306 試験 CSR Table 6.1.2）。

EFF での BRV 100mg/日群（15 例）では、6 例（40.0%）が評価期間に 1 つ以上の中止基準に該当した。中止基準 1 に該当した被験者は 2 例（13.3%）、中止基準 2 及び 3 に該当した被験者は各 1 例（6.7%）、中止基準 4 に該当した被験者は 3 例（20.0%）であった（N01306 試験 CSR Table 6.2.1）。

表 10.3-8 Day 112 時点の累積中止率（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=45
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	18 (40.0)
Exit Criterion 1	n (%)	7 (15.6)
Exit Criterion 2	n (%)	6 (13.3)
Exit Criterion 3	n (%)	3 (6.7)
Exit Criterion 4	n (%)	10 (22.2)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	15 (33.3)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.474
	95% CI	(0.310, 0.638)
Historical-control exit rate	Rate	0.722

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a. Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period. Exit criteria are defined in Section 3.1.3.3.
Data source: Table 6.1.1

10.3.5.1.1 主要評価項目の感度分析

10.3.5.1.1.1 主要な感度分析

中止基準以外の理由で試験を中止した被験者がヒストリカルコントロールの約 10%に認められた。このため、本試験の Day 112 までの打切り率を 10%とし、10%を超える打切り例を中止基準に該当するとみなして感度分析を実施した。

打切り率を 10%とした BRV 50mg/日群の感度分析の結果（EFF）を表 10.3-9 に示した。

評価期間での打切り例のうち、早い順に 10%までの被験者を打切り例として扱った解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.704（95% CI：0.563～0.844）であった。評価期間での打切り例のうち、10%までの被験者を無作為に選択して打切り例として扱った解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.684（95% CI：0.541～0.826）であった。いずれの解析でも、Kaplan-Meier 法に基づく両側 95% CI の上限値は、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して高かった。

表 10.3-9 打切り率を 10%とした感度分析（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=45
Historical-control exit rate	Rate	0.722
Maximum of 10% of subjects (first 10%) censored before Day 112		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	29 (64.4)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	4 (8.9)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.704
	95% CI	(0.563, 0.844)
Maximum of 10% of subjects (randomly selected) censored before Day 112		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	29 (64.4)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	4 (8.9)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.684
	95% CI	(0.541, 0.826)

BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a. Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period.
Data sources: Table 6.6.1, Table 6.7.1

10.3.5.1.1.2 その他の感度分析

BRV 50mg/日群のその他の感度分析の結果（EFF）を表 10.3-10 に示した。

評価期間に AE 又は効果不十分のため試験を中止した被験者を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.616（95% CI：0.463～0.770）であった。

評価期間に試験を中止したすべての被験者を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.697（95% CI：0.561～0.833）であった。

Day 112 までのすべての打切り例（中止又は治験実施計画書からの逸脱）を中止基準に該当するとみなした解析では、Kaplan-Meier 法に基づく Day 112 時点の中止率は 0.733（95% CI：0.604～0.863）であった。

いずれの解析でも、両側 95% CI の上限値（それぞれ 0.770、0.833 及び 0.863）は、ヒストリカルコントロールの中止率（0.722）と比較して高かった。

表 10.3-10 その他の感度分析（BRV 50mg/日群）（EFF）

	Descriptive statistics	BRV 50mg/day N=45
Historical-control exit rate	Rate	0.722
Dropouts during Evaluation Period due to AE or lack of efficacy as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	25 (55.6)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	8 (17.8)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.616
	95% CI	(0.463, 0.770)
Any dropouts during Evaluation Period as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	31 (68.9)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	2 (4.4)
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.697
	95% CI	(0.561, 0.833)
All censored before Day 112 as exit		
Subjects meeting at least 1 exit criterion [a]	n (%)	33 (73.3)
Number of subjects censored before Day 112	n (%)	0
Kaplan-Meier predicted exit rate at 112 days	Rate	0.733
	95% CI	(0.604, 0.863)

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; EFF=Efficacy
a. Subjects could be counted under more than 1 exit criterion if they met more than 1 criterion during the Evaluation Period.
Data sources: Table 6.3.1, Table 6.4.1, Table 6.5.1

10.3.6 薬物動態

血漿中 BRV 濃度（ITT 解析対象集団）を評価時点別に表 10.3-11 に示した。

BRV の用量（mg/日）は血漿検体の採取日に被験者が投与された用量である。各来院で血漿検体を少なくとも 15 分間隔で 2 回採取し、各来院の 2 回目の血漿検体から得られたデータを「Repeat」とした。

被験者数が少ないため、平均血漿中 BRV 濃度に関連するデータについて、意味のある解釈をするには限界がある。

表 10.3-11 血漿中 BRV 濃度（ITT 解析対象集団）

Time of assessment	Dose of BRV (mg/day) [a]	n/n >LoQ	Arithmetic		Geometric	
			Mean (µg/L)	SD (µg/L)	Mean (µg/L)	CV (%)
Visit 4	50	40/38	669.0	360.7	514.9	53.9
	100	13/13	1553.3	568.4	1460.5	36.6
Repeat Visit 4	50	34/33	629.2	309.9	519.2	49.3
	100	13/13	1515.4	582.1	1420.5	38.4
Visit 8/EDV	0	4/3	437.7	456.4	183.3	104.3
	25	25/24	701.3	321.7	565.6	45.9
	50	11/11	1202.0	647.3	1022.0	53.8
	100	3/3	2114.0	431.7	2085.7	20.4
Repeat Visit 8/EDV	0	4/3	419.7	427.2	179.3	101.8
	25	25/24	678.4	320.8	543.3	47.3
	50	11/11	1080.4	591.3	929.6	54.7
	100	2/2	2126.5	177.5	2122.8	8.3
	150 [b]	1/1	1436.0	NA	1436.0	NA

BRV=brivaracetam; CV=coefficient of variation; EDV=Early Discontinuation Visit; ITT=Intent-to-Treat; LoQ=limit of quantification; NA=not applicable; SD=standard deviation

Note: n indicates the number of subjects sampled and n>LoQ indicates the number of subjects with BRV plasma concentrations above the lower LoQ (10µg/L).

a. The dose is the actual BRV total daily dose on the date of sampling.

b. Subject [redacted] was randomized to BRV 100mg/day. However, per Listing 7.1.1, the subject was taking BRV 150mg/day on the date of sampling (Visit 8).

Data sources: Table 7.1.1, Listing 7.1.1

10.3.7 安全性

10.3.7.1 曝露状況

無作為されたすべての被験者が BRV の投与を 1 回以上、かつ 21 日間以上受けた。曝露期間の平均値（SD）は、BRV 50mg/日群で 79.9 日（37.9 日）、BRV 100mg/日群で 98.7 日（46.0 日）であった。曝露量の平均値（SD）は、BRV 50mg/日群で 48.8mg/日（1.3mg/日）、BRV 100mg/日群で 99.0mg/日（1.0mg/日）であった（N01306 試験 CSR Table 8.1.1、Listing 8.1.1）。

10.3.7.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly Probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly Probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

10.3.7.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を期間［治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）、評価期間（AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）、並びに再切替え期間及び後観察期間］別に表 10.3-12 に示した。

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の TEAE は全体で 46 例（74.2%）に認められた。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、治療期間に死亡は認められなかった（N01306 試験 CSR Table 9.2.1）。

表 10.3-12　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day n (%)	BRV 100mg/day n (%)	Total n (%)
Treatment Period	N=47	N=15	N=62
All TEAEs	36 (76.6)	10 (66.7)	46 (74.2)
Drug-related TEAEs	21 (44.7)	7 (46.7)	28 (45.2)
Severe TEAEs	5 (10.6)	1 (6.7)	6 (9.7)
Serious TEAEs	3 (6.4)	1 (6.7)	4 (6.5)
Discontinuations due to TEAEs	9 (19.1)	2 (13.3)	11 (17.7)
Evaluation Period			
Baseline AED Tapering Phase	N=45	N=15	N=60
All TEAEs	24 (53.3)	7 (46.7)	31 (51.7)
Drug-related TEAEs	12 (26.7)	4 (26.7)	16 (26.7)
Severe TEAEs	3 (6.7)	0	3 (5.0)
Serious TEAEs	2 (4.4)	0	2 (3.3)
Discontinuations due to TEAEs	6 (13.3)	0	6 (10.0)
Monotherapy Phase	N=24	N=10	N=34
All TEAEs	8 (33.3)	4 (40.0)	12 (35.3)
Drug-related TEAEs	4 (16.7)	3 (30.0)	7 (20.6)
Severe TEAEs	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (5.9)
Serious TEAEs	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (5.9)
Discontinuations due to TEAEs	2 (8.3)	1 (10.0)	3 (8.8)
Reconversion and Follow-Up Period	N=32	N=9	N=41
All TEAEs	2 (6.3)	2 (22.2)	4 (9.8)
Drug-related TEAEs	1 (3.1)	0	1 (2.4)
Severe TEAEs	0	1 (11.1)	1 (2.4)
Serious TEAEs; or discontinuations due to TEAEs	0	0	0

AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: Percentages are based on the number of subjects entering each period.
Data source: Table 9.2.1

10.3.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.3-13 に示した。

治療期間に全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE は浮動性めまい［8 例（12.9%）］、痙攣［7 例（11.3%）］、疲労［6 例（9.7%）］、頭痛、易刺激性及びうつ病［各 5 例（8.1%）］、無力症、不眠症及び不安［各 4 例（6.5%）］であった。全体で 15%以上の被験者に発現した TEAE はなかった。

表 10.3-13　治療期間に全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
Any System Organ Class	36 (76.6)	10 (66.7)	46 (74.2)
全身障害および投与局所様態			
疲労	4 (8.5)	2 (13.3)	6 (9.7)
無力症	4 (8.5)	0	4 (6.5)
神経系障害			
頭痛	4 (8.5)	1 (6.7)	5 (8.1)
浮動性めまい	6 (12.8)	2 (13.3)	8 (12.9)
痙攣	5 (10.6)	2 (13.3)	7 (11.3)

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
精神障害			
不安	4 (8.5)	0	4 (6.5)
易刺激性	5 (10.6)	0	5 (8.1)
うつ病	3 (6.4)	2 (13.3)	5 (8.1)
不眠症	4 (8.5)	0	4 (6.5)

事象名：MedDRA ver. 13.0
BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Data source: Table 9.2.2

10.3.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.3-14 に示した。

治療期間に治験薬と関連ありと判断された TEAE は全体で 28 例（45.2%）に認められた。全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、浮動性めまい［7 例（11.3%）］、疲労及び痙攣［各 5 例（8.1%）］であった。

治験薬と関連ありと判断された食欲減退、大発作痙攣、不安及び易刺激性は各 3 例（4.8%）、無力症、頭痛、うつ病及び不眠症は各 2 例（3.2%）に発現した。その他の治験薬と関連ありと判断された TEAE は、いずれも 1 例に発現した（N01306 試験 CSR Table 9.3.2）。

表 10.3-14 治療期間に全体で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

UCB SOC MedDRA Preferred Term	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
Any System Organ Class	21 (44.7)	7 (46.7)	28 (45.2)
全身障害および投与局所様態			
疲労	3 (6.4)	2 (13.3)	5 (8.1)
神経系障害			
浮動性めまい	5 (10.6)	2 (13.3)	7 (11.3)
痙攣	3 (6.4)	2 (13.3)	5 (8.1)

事象名：MedDRA ver. 13.0
BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: “highly probable,” “probable,” “possible,” and missing responses were considered study drug related.
Data source: Table 9.3.2

10.3.7.2.4 重症度別の有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。軽度の TEAE は 17 例（27.4%）、中等度の TEAE は 23 例（37.1%）、高度の TEAE は 6 例（9.7%）に認められた（N01306 試験 CSR Table 9.3.1）。

10.3.7.2.5 死亡

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に死亡は認められなかった（N01306 試験 CSR Table 9.2.1）。

なお、スクリーニング脱落の 1 例（51 歳、男性）が、てんかんにおける原因不明の突然死のため死亡した（N01306 試験 CSR Listing 9.1.1）。

10.3.7.2.6 重篤な有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）の SAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 10.3-15 に示した。

治療期間に SAE が 4 例（6.5%）（BRV 併用期間及び AED 減量期間の両方で 1 例、AED 減量期間で 1 例、BRV 単剤療法期間で 2 例）に認められた（N01306 試験 CSR Table 9.4.2）。いずれの事象も消失した。2 例（2 件）が治験薬と関連ありと判断され、中止基準に該当した。その他の SAE は治験薬と関連なしと判断された。

表 10.3-15　治療期間の SAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject	Gender/ age (yrs)/race/ weight (kg)	EC met during TP [a]	Period/ phase at AE onset	BRV dose at AE onset (mg/day)	Days on dose at onset	MedDRA Preferred Term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Study drug action taken/outcome
[redacted]	F/6[redacted]/W/5[redacted]	2, 4	BAT	Unknown	21	てんかん重積状態	2	Severe	Possible	NC/R
[redacted]	F/5[redacted]/W/5[redacted]	1, 4	BAO	50	18	てんかん	1	Moderate	None	NC/R
			BAT	50	25	てんかん	2	Moderate	Unlikely	NC/R
			BAT	50	41	てんかん	2	Moderate	Unlikely	NC/R
			BAT	50	50	てんかん	1	Moderate	Unlikely	NC/R
[redacted]	M/1[redacted]/W/7[redacted]	No	Mo	25	1	企図的過量投与	1	Severe	None	WD/R
			Mo	25	1	自殺企図	1	Severe	None	WD/R
[redacted]	F/2[redacted]/W/5[redacted]	4	Mo	Unknown	13	痙攣	1	Severe	Highly probable	WD/R
			Mo	Unknown	13	急性腎不全	6	Mild	Unlikely	NC/R

事象名：MedDRA ver. 13.0

AE=adverse event; BAO=BRV Add-On Period; BAT=Baseline AED Tapering Phase; BRV=brivaracetam; EC=exit criterion; F=female; ITT=Intent-to-Treat; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mo=Monotherapy Phase; NC=no change; R=resolved; SAEs=serious adverse events; TP=Treatment Period; W=white; WD=withdrawn; yrs=years

a. If a subject met exit criteria during the Treatment Period, the exit criterion number is indicated. A “No” indicates that the subject did not meet any exit criteria during the Treatment Period. A list of exit criteria is provided in Section 4.1.2.

Data sources: Listing 6.2.1, Listing 9.4.1

10.3.7.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）を表 10.3-16 に示した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った TEAE が 11 例（17.7%）に認められた（N01306 試験 CSR Table 9.5.1）。いずれの事象も消失した。

11 例のうち 4 例は、てんかんに関連する TEAE（痙攣 3 例、発作後状態 1 例）であり、中止基準に該当した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は多くが AED 減量期間に認められたが、2 例は BRV 併用期間に、3 例は BRV 単剤療法期間に認められた。

表 10.3-16 治療期間の治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧（ITT 解析対象集団）

Subject	Gender/age (yrs)/race/ weight (kg)	EC met during TP [a]	Period/ phase at AE onset	BRV dose at AE onset (mg/day)	Days on dose at onset	MedDRA Preferred Term	AE duration (days)	Intensity	Relationship to study drug	Study drug action taken/ outcome	SAE
[redacted]	F/4[redacted]/W/8[redacted]	No	Mo	50	93	筋力低下	13	Moderate	Highly probable	WD/R	No
[redacted]	M/2[redacted]/W/6[redacted]	No	BAT	25	1	易刺激性	2	Moderate	Probable	WD/R	No
			BAT	25	1	浮動性めまい	2	Moderate	Probable	WD/R	No
			BAT	25	1	頭痛	2	Moderate	Probable	WD/R	No
[redacted]	M/3[redacted]/W/7[redacted]	4	BAT	50	25	発作後状態	1	Moderate	Highly probable	WD/R	No
[redacted]	F/4[redacted]/W/6[redacted]	No	BAT	Unknown	15	不安	22	Moderate	Probable	WD/R	No
[redacted]	M/7[redacted]/W/6[redacted]	2, 4	BAT	25	1	痙攣	1	Moderate	Highly probable	WD/R	No
[redacted]	F/5[redacted]/W/5[redacted]	No	BAO	50	2	悪夢	35	Moderate	Highly probable	WD/R	No
[redacted]	M/2[redacted]/W/5[redacted]	4	BAT	50	37	痙攣	195	Severe	Probable	WD/R	No
[redacted]	M/1[redacted]/W/7[redacted]	No	Mo	25	1	企図的過量投与	1	Severe	None	WD/R	Yes
			Mo	25	1	自殺企図	1	Severe	None	WD/R	Yes
[redacted]	F/2[redacted]/W/10[redacted]	No	BAT	50	54	易刺激性	22	Severe	Highly probable	WD/R	No
			BAT	50	54	攻撃性	22	Severe	Highly probable	WD/R	No
			BAT	50	54	うつ病	22	Severe	Highly probable	WD/R	No
[redacted]	F/2[redacted]/W/5[redacted]	4	Mo	Unknown	13	痙攣	1	Severe	Highly probable	WD/R	Yes
[redacted]	F/5[redacted]/W/7[redacted]	No	BAO	100	1	浮動性めまい	24	Mild	Possible	WD/R	No

事象名：MedDRA ver. 13.0

AE=adverse event; BAO=BRV Add-On Period; BAT=Baseline AED Tapering Phase; BRV=brivaracetam; EC=exit criterion; F=female; ITT=Intent-to-Treat; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mo=Monotherapy Phase; R=resolved; SAE=serious adverse event; TEAEs=treatment-emergent adverse events; TP=Treatment Period; W=white; WD=withdrawn; yrs=years

a. If a subject met exit criteria during the Treatment Period, the exit criterion number is indicated. A “No” indicates that the subject did not meet any exit criteria during the Treatment Period. A list of exit criteria is provided in Section 4.1.2.

Data sources: Listing 1.5.1, Listing 6.2.1, Listing 9.2.1

10.3.7.2.8 その他の注目すべき有害事象

特に注目すべき TEAE として、UCB SOC の「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「眼障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」の有無を確認した。

治療期間（BRV 併用期間+AED 減量期間+BRV 単剤療法期間）に発現した特に注目すべき TEAE（ITT 解析対象集団）を表 10.3-17 に示した。

治療期間に特に注目すべき TEAE は全体で 31 例（50.0%）に認められた。UCB SOC の「心臓障害」、「眼障害」、「肝胆道系障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」は認められなかった（N01306 試験 CSR Listing 9.3.1）。

表 10.3-17 治療期間に発現した特に注目すべき TEAE（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg/day N=47 n (%)	BRV 100mg/day N=15 n (%)	Total N=62 n (%)
Any SOC	27 (57.4)	4 (26.7)	31 (50.0)
UCB SOC			
血液およびリンパ系障害	2 (4.3)	0	2 (3.2)
神経系障害	18 (38.3)	4 (26.7)	22 (35.5)
精神障害	13 (27.7)	2 (13.3)	15 (24.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.5)	0	4 (6.5)
血管障害	1 (2.1)	0	1 (1.6)

BRV=brivaracetam; ITT=Intent-to-Treat; SOC=System Organ Class; TEAEs=treatment-emergent adverse events
Note: The criteria used to define TEAEs of special interest are provided in Section 6.8.2.
Data source: Table 9.6.1

10.3.7.2.9 その他の安全性評価項目

10.3.7.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ベースラインから治療期間の最終来院までの血液学的検査値の平均変化量は、いずれの検査項目でもおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01306 試験 CSR Table 10.1.1）。

臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の異常値が 3 例に認められたが、いずれも TEAE ではなかった（N01306 試験 CSR Table 10.3.2、Listing 9.1.1）。

治療期間に血液学的検査に関連する TEAE が BRV 50mg/日群の 2 例（T リンパ球数減少及び好中球数減少が各 1 件）に認められ、特に注目すべき TEAE とされた。いずれの事象も臨床的に重要と考えられる異常値の基準には該当しなかった（N01306 試験 CSR Table 9.6.1、Table 10.3.1、Table 10.3.2）。

（2） 血液生化学検査

ベースラインから治療期間の最終来院までの血液生化学検査値の平均変化量は、いずれの検査項目でもおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01306 試験 CSR Table 10.2.1）。

臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の異常値が 10 例に認められたが、いずれも TEAE ではなかった（N01306 試験 CSR Table 10.4.2、Listing 9.1.1）。

AED 減量期間に血液生化学検査に関連する TEAE が BRV 50mg/日群の 1 例（血中トリグリセリド増加）に認められたが、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基準には該当しなかった（N01306 試験 CSR Table 10.4.1、Table 10.4.2、Listing 9.1.1）。

（3） 尿検査

いずれの評価時点でも、多くの被験者の尿検査は正常であった（N01306 試験 CSR Listing 10.4.1）。

BRV 併用期間に BRV 50mg/日群及び BRV 100mg/日群の各 1 例で TEAE（尿中白血球陽性）が認められた。いずれも重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も無処置で消失した（N01306 試験 CSR Listing 9.1.1）。

10.3.7.2.9.2 バイタルサイン

ベースラインから治療期間の最終来院までのバイタルサイン［起立時及び臥位又は座位血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数］及び体重の平均変化量は、いずれも小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった（N01306 試験 CSR Table 11.1.1）。

臨床的に重要と考えられる体重の異常値が 5 例に認められたが、いずれも TEAE ではなかった。また、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの異常値が 3 例に認められたが、いずれも TEAE ではなかった（N01306 試験 CSR Table 11.2.1、Listing 9.1.1）。

BRV 併用期間に BRV 50mg/日群の 1 例（低血圧）及び BRV 100mg/日群の 1 例（起立性低血圧）で TEAE が認められた。いずれの事象も無処置で消失し、SAE ではなかった（N01306 試験 CSR Listing 9.1.1）。

10.3.7.2.9.3 12 誘導心電図

ECG の異常は、ベースラインで 14 例（23.0%）、治療期間の最終来院で 13 例（21.3%）に認められた。治療期間に認められた ECG の異常は、いずれも臨床的に重要な異常ではなく、TEAE ではなかった（N01306 試験 CSR Table 12.1.1、Listing 9.1.1）。

ほとんどの被験者の ECG はベースラインから Visit 4 及び治療期間の最終来院まで正常であった。ベースラインから治療期間の最終来院までに正常から異常にシフトした被験者は 5 例（8.3%）であったが、いずれも臨床的に重要な変化ではなく、TEAE ではなかった（N01306 試験 CSR Table 12.2.1、Listing 9.1.1、Listing 12.1.1）。

BRV 単剤療法期間に BRV 100mg/日群の 1 例に TEAE（心電図ＳＴ部分下降）が認められたが、臨床的に重要な ECG の異常ではなかった。重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された（N01306 試験 CSR Listing 9.1.1、Listing 12.1.1）。また、再切替え期間及び後観察期間に BRV 50mg/日群の 1 例に臨床的に重要な ECG の異常（QT 間隔延長）が認められ、治験薬投与終了後 14 日に TEAE（心電図ＱＴ延長）が認められた。重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。本被験者は BRV 併用期間に治験実施計画書からの逸脱のため試験を中止した（N01306 試験 CSR Listing 1.6.1、Listing 9.1.1、Listing 12.1.1）。

10.3.7.2.9.4 身体所見

身体所見は、多くの被験者で正常であった（N01306 試験 CSR Listing 13.1.1）。

10.3.8 結論

本試験の中止及び打切りによる交絡のため、コントロール不良の部分発作を有する被験者での BRV 単剤療法への切替えについて、有効性に関する結論は出せなかった。

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

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