原著論文　診療と新薬 2025; 62: 593-605

診療と新薬 Web

コントロール不良の焦点発作を有する成人てんかん患者を対象とするブリーバラセタム併用療法の二重盲検，無作為化，プラセボ対照第 3 相試験：日本人部分集団データ

臼井直敬[1)]／佐野智信[2)]／笹本　洋[3)]／早川宣延[4)]／Weiwei Sun[5)]／井上有史[1)]

● 抄録

目的：コントロール不良の焦点発作を有するアジア人の成人てんかん患者を対象に実施したブリーバラセタム（BRV）併用療法の臨床試験の結果より，日本人部分集団における有効性と安全性を検討する。

方法：本試験はアジア諸国で行われた多施設共同の二重盲検プラセボ対照試験（EP0083/NCT03083665）であり，抗てんかん発作薬 1 剤または 2 剤の併用にもかかわらず焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下の患者を対象とした。被験者は 8 週間の観察期間の後，プラセボ群，BRV 50 mg/ 日群，BRV 200 mg/ 日群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で割り付けられ，12 週間の治療期間に移行した。主要評価項目は，治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数のプラセボ群に対する減少率であり，副次評価項目は治療期間の焦点発作回数の 50%レスポンダーレートなどであった。

結果：無作為化された日本人被験者 98 例のうち，安全性解析対象集団は 97 例（プラセボ群 34 例，BRV 50 mg/ 日群 31 例，BRV 200 mg/ 日群 32 例），最大の解析対象集団は 96 例（各 33 例，31 例，32 例）であった。98 例中，5 例（5.1%）が試験を中止し，プラセボ群で 2 例（有害事象，プロトコル逸脱による中止が各 1 例），BRV 50 mg/ 日群で 2 例（有害事象，その他の理由が各 1 例），BRV 200 mg/ 日群で 1 例（有害事象）であった。日本人被験者の治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数のプラセボ群に対する減少率は，BRV 50 mg/ 日群が 14.5%，BRV 200 mg/ 日群が 30.0%であり，被験者数が少ないため統計的検定は実施しなかったが，いずれの BRV 投与群でもプラセボ群に対する減少が認められた。日本人被験者の治療期間の焦点発作回数の 50%レスポンダーレートは，プラセボ群（12.1%）よりも BRV 50 mg/ 日群（32.3%）および BRV 200 mg/ 日群（37.5%）で高かった。1 件以上の治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）が発現した日本人被験者は，BRV 50 mg/ 日群で 21 例（67.7%），BRV 200 mg/ 日群で 27 例（84.4%），プラセボ群で 22 例（64.7%）であった。日本人被験者のいずれかの群で 10%以上にみられた TEAE は，傾眠［BRV 50 mg/ 日群：6 例（19.4%），BRV 200 mg/ 日群：13 例（40.6%），プラセボ群：4 例（11.8%）］，浮動性めまい［3 例（9.7%），6 例（18.8%），0 例］，頭痛［2 例（6.5%），4 例（12.5%），3 例（8.8%）］，鼻咽頭炎［4 例（12.9%），6 例（18.8%），5 例（14.7%）］であった。重篤な有害事象や投与中止に至った TEAE の発現割合はいずれの投与群でも低く，BRV の良好な忍容性が確認された。

結論：コントロール不良の焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象とした本試験において，日本人集団においても有効性ならびに安全性が示された。

キーワード：抗てんかん発作薬，焦点発作，ブリーバラセタム，併用療法，二重盲検プラセボ対照試験

1）国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
2）ユーシービージャパン株式会社 開発本部 臨床開発部
3）ユーシービージャパン株式会社 開発本部 クリニカルプロジェクトマネジメント部
4）ユーシービージャパン株式会社 開発本部 臨床薬理部
5）UCB Pharma

はじめに

てんかんは難治な神経疾患の 1 つである。世界では約 6,500 万人がてんかんに罹患していると推定されている[1]。日本てんかん学会のてんかん白書によれば，先進国でのてんかんの有病率は 0.5 ～ 0.7%であり[2]，日本での有病率についても約 0.6%と同水準の報告[3] があることから，日本人集団の約 70 ～ 80 万人がてんかんに罹患していると推定される。

てんかんの治療は，標準的な治療薬の中から適切な薬剤を選択し，単剤で治療を開始する[4]。最初の単剤療法で発作のコントロールが不十分な場合は，薬剤の種類を変更し 2 ないし 3 剤目の単剤療法が行われる。これらの治療でも発作が抑制されない場合には，併用療法が行われる。併用療法では，作用機序の異なる薬剤を組み合わせることが推奨される。てんかん患者の約 20 ～ 30%は，単剤療法または併用療法として複数の抗てんかん発作薬（Anti-seizure medication ; ASM）を使用しているにもかかわらず，コントロール不能な発作に苦しんでおり[5][6]，より高い有効性と忍容性を示す新薬が必要とされている。

ブリーバラセタム（brivaracetam ; BRV）は，レベチラセタムに続く新たなラセタム系抗てんかん発作薬である[7]。脳内においてシナプス小胞タンパク 2A（synaptic vesicle protein 2A ; SV2A）に対する選択性と親和性の高いリガンドを特定することを目的とした創薬プログラムにおいて，約 12,000 の候補化合物から選択された[8]。BRV の抗けいれん作用の主要機序は SV2A への結合と考えられており，焦点てんかんのモデル，薬剤耐性てんかんのモデル，および全般てんかんのモデル等のさまざまなてんかんの動物モデルでの検討により，てんかん発作抑制効果が示されている[8]。また，ヒトにおいて BRV は 100%に近い経口バイオアベイラビリティを示し[9]，PET トレーサー試験においても BRV の脳内への移行がレベチラセタムと比較してより速やかであることが確認されている[10]。

以上のことから，欧州および米国などで臨床試験が開始され，欧州では「成人，若年者および 2 歳以上の小児てんかん患者における，二次性全般化の有無にかかわらない部分発作の併用療法」，米国では「生後 1 カ月以上のてんかん患者の部分発作の単剤療法又は併用療法」を適応として承認されている。加えて，台湾，香港および韓国といったアジア太平洋地域でも承認され，現在，世界 50 カ国以上で承認を取得している。

本邦ではアジア諸国と共同で，ASM 1 剤または 2 剤の併用にもかかわらず焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のアジア人患者を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間試験（EP0083/ NCT03083665，以降本試験）を実施した。その結果，BRV 併用療法による焦点発作回数の有意な減少と良好な安全性プロファイルが示され，さらに，単剤療法への外挿により，BRV 経口製剤は成人に対する「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」を効能・効果として 2024 年 6 月に承認を取得した。

本試験の全体の結果は既に報告されているため[11]，本稿では日本人部分集団の結果を報告し，最後に全体集団との結果を比較考察した。

なお，てんかん発作に関連する用語は 2017 年に大幅に改定され[12]，2025 年にも改定された[13] が，BRV の臨床試験が計画された時期は改定前であり，BRV の添付文書は，1981 年のてんかん発作分類[14] に則って記載されている。本稿では，適応に関する記載を除き 2025 年の分類に用語を変換して記載する。

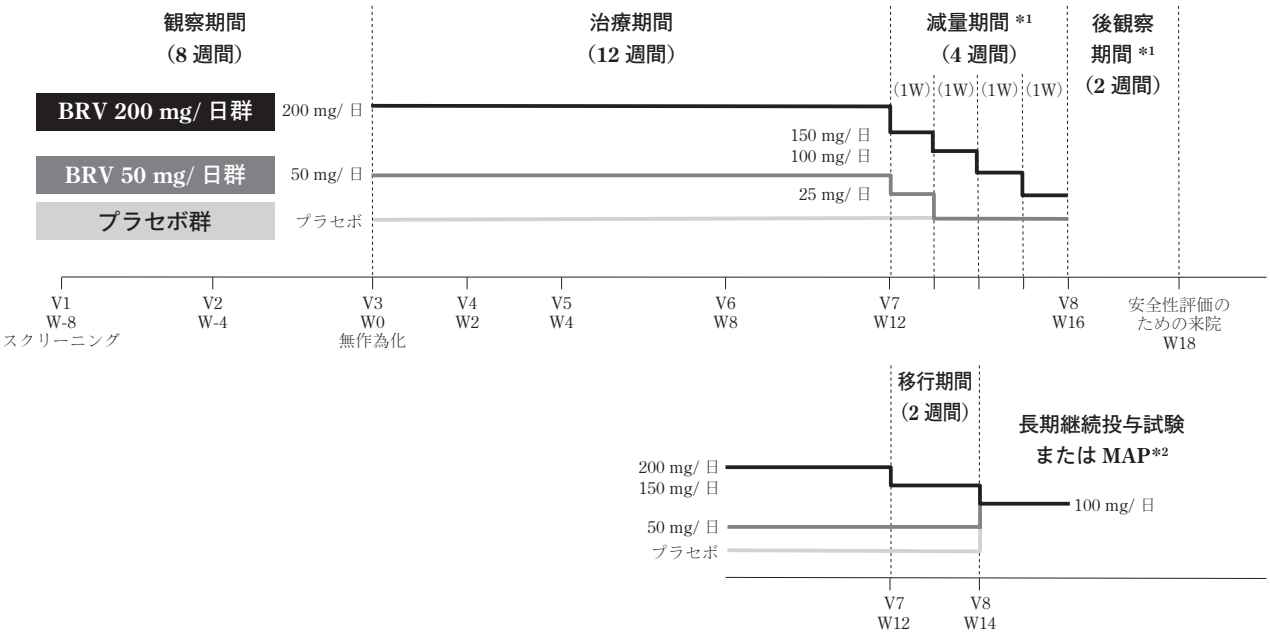
対象と方法

1）倫理基準の遵守

本試験の実施に際しては International Council for Harmonisation Good Clinical Practice（ICH-GCP），日本の GCP およびヘルシンキ宣言の倫理原則を遵守し，各施設の倫理審査委員会で実施計画書の審査を受け，試験に参加した全患者もしくは法的代理人から文書による同意を取得した。

2）対象集団

本試験の対象は，ASM 1 剤または 2 剤の併用にもかかわらず焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者とした。レベチラセタム使用歴のある被験者の無作為割り付け数が全体の 30%に達した後は，レベチラセタム未使用被験者のみが本試験に登録された。主な選択基準は，国際抗てんかん連盟



BRV：ブリーバラセタム，MAP：マネージドアクセスプログラム，W：週，V：Visit（受診）
*1：治療期間中のいずれかの時点で早期中止が認められた被験者は，4 週間の減量期間及び 2 週間の後観察期間を経た。
*2：移行期間終了時に MAP が準備できていない場合，被験者は BRV 投与のための非盲検の一時的期間に移行した。

図 1　試験デザイン

（International League Against Epilepsy；ILAE）による分類[15]に従い，明らかな焦点てんかんを有していること，観察期間中に 8 回以上の焦点発作が認められ，観察期間に 4 週間あたり 2 回以上の焦点発作が認められること，Visit（受診）1（スクリーニング時）までの 3 カ月間に 1 カ月あたり 2 回以上の焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）が認められ，ASM 1 剤または 2 剤の併用で発作コントロールが得られていない患者であった。主な除外基準は，Visit 1 の 1 年間前以内または観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者，レベチラセタムを服用中および Visit 1 の 90 日間前以内にレベチラセタムを使用した患者であった。

3）試験デザイン

本試験は多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間試験である。試験期間は 26 週間であり，観察期間（8 週間），治療期間（12 週間），減量期間（4 週間），後観察期間（2 週間）で構成された（**図 1**）。治療期間終了時に，日本と中国は長期継続投与試験（EP0085/NCT03250377），他の国々は管理アクセスプログラム（managed access program，MAP）への参加が適格であった被験者は，移行期間（2 週間）に移行した。移行期間終了時に MAP への移行ができない被験者は非盲検の一時的期間へ移行し，MAP への移行準備が整った後，MAP へ移行した。長期継続投与試験または MAP に参加しない被験者は，減量期間とその後の後観察期間に移行した。

観察期間終了後，被験者はプラセボ群，BRV 50 mg/ 日群または BRV 200 mg/ 日群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。

4）被験薬の投与量・投与方法

被験薬は，BRV 25 mg および 50 mg のフィルムコート錠とした。投与量は，BRV 50 mg/ 日または 200 mg/ 日とし，段階的な増量なく開始され，初日から割り当てられた投与量が投与された。また，減量期間の最終週を除き，治療期間では治験薬を 1 日 2 回，1 回あたりの用量が同量となるように投与した。ただし，減量期間の最終週には，治験薬を朝 1 回のみ投与した。

なお，投与量は，海外で承認されている BRV の最小および最大の 1 日投与量に基づいて選択した。

5）評価項目

主要評価項目は，治療期間の 28 日あたりの焦点

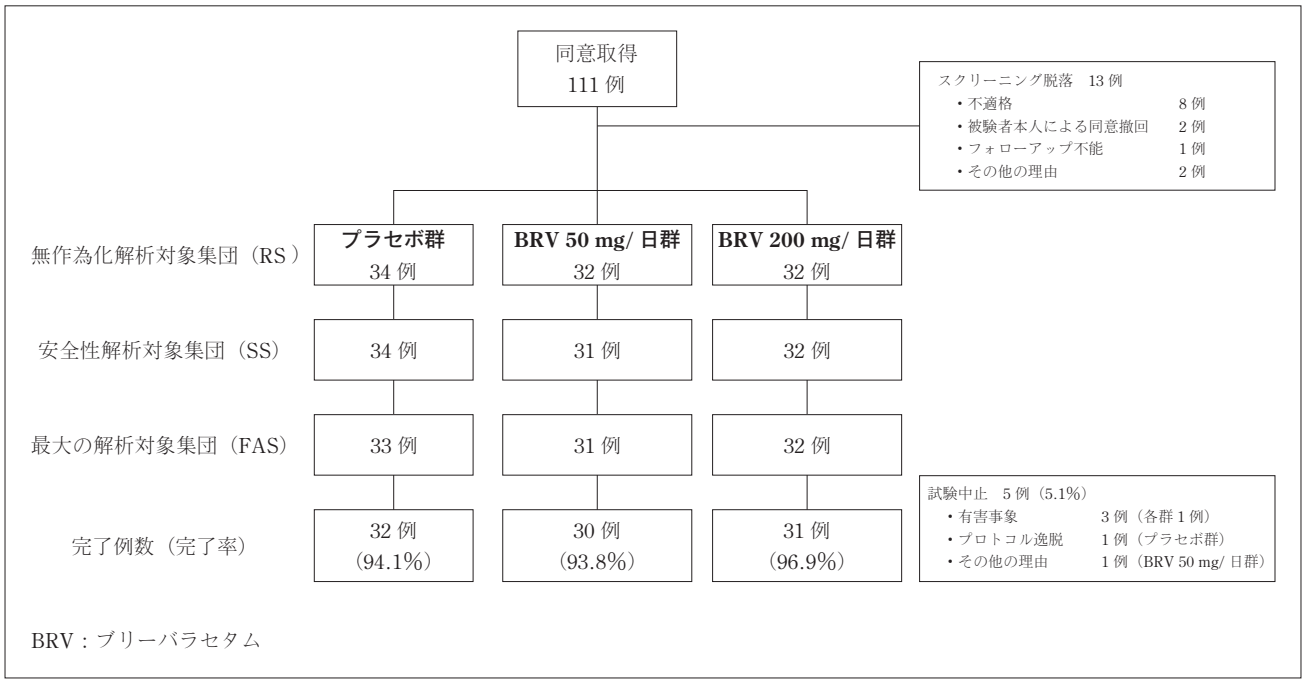


図 2 日本人の被験者構成

発作回数のプラセボ群に対する減少率とした。主な副次評価項目は，治療期間の焦点発作回数の 50% レスポンダーレート（28 日あたりの焦点発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合），治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率，治療期間の発作消失被験者の割合（焦点発作，すべてのてんかん発作）とした。

安全性の評価は，治験薬投与後に発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event；TEAE），治験薬の投与中止に至った TEAE，重篤な有害事象，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，バイタルサイン，体重，身体所見，神経学的検査，心理状態および精神状態の評価などとした。

薬物動態の評価は，BRV の血漿中濃度とした。

6）統計解析

解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 無作為化解析対象集団（Randomized Set；RS）：無作為化されたすべての被験者
- 安全性解析対象集団（Safety Set；SS）：無作為化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（Full Analysis Set；FAS）：無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，治療期間に，観察期間後の患者日誌の発作データを 1 つ以上有するすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS；Pharmacokinetic Per-Protocol Set）：BRV の投与を 1 回以上受け，投与情報および評価可能な BRV の血漿中濃度・測定時間を 1 つ以上有するすべての被験者

試験結果の概要は要約統計量で示した。人口統計学的特性は SS，ベースラインの疾患特性については FAS を対象として投与群別に要約した。本試験での有効性は，主に FAS を対象に主要評価項目および副次評価項目を解析したが，日本人被験者は被験者数が少なく，また試験計画において日本人集団における検出力は考慮されていなかったため，統計的検定は実施しなかった。主要評価項目の BRV 投与群のプラセボ群に対する減少率は，対数変換した治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数を，共分散分析モデルを用いて対数変換スケールで比較した。副次評価項目の治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率は，要約変数を比較した。安全性は SS を対象とした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities）version 18.1 でコード化し，TEAE を器官別大分類および基本語別に要約した。本稿で要約した安全性データは，非盲検の一時的期

表 1　日本での参加施設

施 設 名	治験責任医師	施 設 名	治験責任医師
北海道大学病院	白 石 秀 明	京都大学医学部附属病院	下 竹 昭 寛
田中脳神経外科クリニック	田 中 滋 也	東京医科歯科大学病院 *	前 原 健 寿
東北大学病院	中 里 信 和	順天堂大学医学部附属順天堂医院	菅 野 秀 宣
静岡てんかん・神経医療センター	臼 井 直 敬	久留米大学医学部附属病院	本 岡 大 道
愛知医科大学病院	兼 本 浩 祐	安原こどもクリニック	安 原 昭 博
西新潟中央病院	福 多 真 史	小出内科神経科	小 出 泰 道
大阪大学医学部附属病院	貴 島 晴 彦	さくらいクリニック	櫻 井 健 世
山形病院	宇留野勝久	脳神経疾患研究所附属南東北医療クリニック	金子知香子
広島大学病院	飯 田 幸 治	オアシス脳神経クリニック	小 池　右
聖隷浜松病院	藤 本 礼 尚	名古屋医療センター	岡 田　久
熊本再春医療センター	池田ちづる	市立吹田市民病院	中 野 美 佐
ブレイン・コンシェルジュ おちあい脳クリニック	落 合　卓	筑波大学附属病院	石 川 栄 一
むさしの国分寺クリニック	大 沼 悌 一	聖マリアンナ医科大学病院	太 組 一 朗
TMG あさか医療センター	中 本 英 俊	長崎川棚医療センター	戸 田 啓 介
奈良医療センター	澤 井 康 子	湘南鎌倉総合病院	川 田 純 也
森川クリニック	森 川 建 基	新宿神経クリニック	渡 辺 雅 子
田中神経クリニック	田 中 正 樹	千葉大学医学部附属病院	岩 立 康 男
市立伊丹病院	二 宮 宏 智	宇多野病院	木下真幸子
湊病院	脇 田 雄 介	東京女子医科大学附属足立医療センター	久保田有一
国立精神・神経医療研究センター	岩 崎 真 樹	てんかんと発達の横浜みのる神経クリニック	寺 田 清 人

注）登録施設番号順に記載した。
*：現 東京科学大学病院

間以外のすべての期間（治療期間，減量期間，後観察期間，移行期間）を対象とした。薬物動態は，PK-PPS を対象として，PK 評価用の血液検体の採取前に投与された実際の投与量別に，投与後の規定の評価時間間隔ごとに血漿中 BRV 濃度（測定値）の要約統計量を算出した。

結　　果

1）患者の内訳（図 2）

本試験は 2017 年 8 月から 2022 年 6 月にかけて，日本，中国，フィリピン，タイ，台湾，シンガポール，マレーシアの 94 施設で実施された。日本からは 40 施設が参加し（**表 1**），日本人被験者 111 例がスクリーニングを受け，13 例（11.7%）がスクリーニング脱落した。無作為化された 98 例中，5 例（5.1%）が試験を中止し，93 例（94.9%）が試験を完了した。各解析対象集団の例数は，RS が 98 例，SS が 97 例，FAS が 96 例であった。

無作為化された日本人被験者 98 例のうち，プラセボ群に 34 例，BRV 50 mg/ 日群に 32 例，BRV 200 mg/ 日群に 32 例が割り付けられた。各群における完了例は，プラセボ群が 32 例（94.1%），BRV 50 mg/ 日群が 30 例（93.8%），BRV 200 mg/ 日群が 31 例（96.9%）であった。試験中止は，プラセボ群で 2 例（有害事象，プロトコル逸脱による中止が各 1 例），BRV 50 mg/ 日群で 2 例（有害事象，その他の理由が各 1 例），BRV 200 mg/ 日群で 1 例（有害事象）であった。

2）患者背景

日本人被験者のベースラインにおける患者背景（SS）を**表 2-A** に示す。平均年齢は 35.5 歳であり，ほとんどの被験者（88 例，90.7%）が 19 歳以上 65 歳未満で，年齢分布は投与群間で同様であった。男性（39 例，40.2%）が女性（58 例，59.8%）よりも少なかった。体重の平均値は 60.8 kg，身長の平均値は 162.7 cm，BMI の平均値は 22.9 kg/m^2 であり，投与群間でおおむね同程度であった。また，酵素誘導作用を持つ ASM の併用状況は，全体で有りが 52.6%，無しが 47.4%であった。BRV 200 mg/ 日群は有りが 62.5%であり，BRV 50 mg/ 日群の 41.9%，プラセボ群の 52.9%と比較して数字的に割合が高かった。

てんかんの疾患特性（FAS）を**表 2-B** に示す。てんかん重積状態の既往歴を有する日本人被験者は認められなかった。無作為化時点でのてんかん罹病期間の平均値（標準偏差）は 17.3（14.1）年，発症年齢の平均値（標準偏差）は 18.6（14.2）歳であり，いずれもすべての投与群で同程度であった。ま

表 2 ベースライン時における日本人被験者の患者背景およびてんかんの疾患特性等

A. 患者背景（SS）

		プラセボ群（N＝34）	BRV 50 mg/ 日群（N＝31）	BRV 200 mg/ 日群（N＝32）	全 体（N＝97）
年齢，年	平均値（SD） 最小 - 最大	35.3（12.3） 17-60	35.9（13.9） 16-68	35.4（14.4） 16-70	35.5（13.4） 16-70
年齢分類，n（%）	18 歳以下 19 歳以上 65 歳未満 65 歳以上	3（ 8.8） 31（91.2） 0	2（ 6.5） 28（90.3） 1（ 3.2）	2（ 6.3） 29（90.6） 1（ 3.1）	7（ 7.2） 88（90.7） 2（ 2.1）
性別，n（%）	男性 女性	10（29.4） 24（70.6）	12（38.7） 19（61.3）	17（53.1） 15（46.9）	39（40.2） 58（59.8）
身長，cm	平均値（SD）	161.0（ 7.6）	161.9（ 6.9）	165.3（ 8.2）	162.7（ 7.7）
体重，kg	平均値（SD）	59.3（13.5）	60.3（12.0）	62.8（14.2）	60.8（13.2）
BMI，kg/m^2	平均値（SD）	22.8（ 4.5）	22.9（ 4.0）	22.9（ 4.5）	22.9（ 4.3）
ベースライン時の酵素誘導薬の使用，n（%）	有 無	18（52.9） 16（47.1）	13（41.9） 18（58.1）	20（62.5） 12（37.5）	51（52.6） 46（47.4）

BMI：Body Mass Index，BRV：ブリーバラセタム，SS：安全性解析対象集団，SD：標準偏差

B. てんかんの疾患特性，てんかん症候群分類および主な併用抗てんかん発作薬（FAS）

		プラセボ群（N＝33）	BRV 50 mg/ 日群（N＝31）	BRV 200 mg/ 日群（N＝32）	全 体（N＝96）
罹病期間（年），平均値（SD） 発症年齢（年），平均値（SD）		15.5（12.5） 19.9（14.5）	17.7（13.2） 18.7（14.3）	18.8（16.6） 17.2（14.2）	17.3（14.1） 18.6（14.2）
焦点てんかんおよび症候群，n（%）		33（100）	31（100）	32（100）	96（100）
	特発性 症候性 潜因性	4（12.1） 24（72.7） 5（15.2）	0 26（83.9） 5（16.1）	2（ 6.3） 23（71.9） 7（21.9）	6（ 6.3） 73（76.0） 17（17.7）
全般てんかんおよび症候群，n（%）		0	0	0	0
てんかん発作型分類，n（%）	焦点発作（Ⅰ）	33（100）	31（100）	32（100）	96（100）
	意識保持（単純部分）発作（IA） 意識減損（複雑部分）発作（IB） 焦点起始両側強直間代発作（IC）	24（72.7） 31（93.9） 20（60.6）	18（58.1） 26（83.9） 13（41.9）	20（62.5） 27（84.4） 18（56.3）	62（64.6） 84（87.5） 51（53.1）
	全般発作（Ⅱ）	3（ 9.1）	1（ 3.2）	1（ 3.2）	5（ 5.2）
観察期間の 28 日あたりの焦点発作回数	中央値 （Q1，Q3）	11.0 （6.0，23.1）	16.5 （6.5，40.5）	12.1 （8.6，20.0）	13.0 （7.1，28.7）
前治療薬（ASM）の数*1，n（%）	0-1 2-4 ≥ 5	11（33.3） 13（39.4） 9（27.3）	9（29.0） 12（38.7） 10（32.3）	11（34.4） 11（34.4） 10（31.3）	31（32.3） 36（37.5） 29（30.2）
併用薬（ASM）*2，n（%）	1 剤以上併用 カルバマゼピン ラコサミド ラモトリギン ペランパネル フェニトイン*3 バルプロ酸ナトリウム クロバザム トピラマート ゾニサミド クロナゼパム フェノバルビタール ガバペンチン オクスカルバゼピン スルチアム	33（100） 14（42.4） 10（30.3） 8（24.2） 5（15.2） 1（ 3.0） 2（ 6.1） 2（ 6.1） 2（ 6.1） 1（ 3.0） 2（ 6.1） 3（ 9.1） 0 0 1（ 3.0）	31（100） 8（25.8） 13（41.9） 10（32.3） 4（12.9） 5（16.1） 4（12.9） 2（ 6.5） 3（ 9.7） 1（ 3.2） 1（ 3.2） 1（ 3.2） 2（ 6.5） 0 0	32（100） 16（50.0） 8（25.0） 12（37.5） 3（ 9.4） 6（18.8） 5（15.6） 4（12.5） 2（ 6.3） 3（ 9.4） 1（ 3.2） 0 0 1（ 3.2） 0	96（100） 38（39.6） 31（32.3） 30（31.3） 12（12.5） 12（12.5） 11（11.5） 8（ 8.3） 7（ 7.3） 5（ 5.2） 4（ 4.2） 4（ 4.2） 2（ 2.1） 1（ 1.0） 1（ 1.0）

ASM：抗てんかん発作薬，BRV：ブリーバラセタム，FAS：最大の解析対象集団，Q：四分位数，SD：標準偏差

*1：試験開始前に服用され，試験開始時には中止されていた ASM。

*2：試験開始時点で併用投与されていた ASM のみ要約した。

*3：フェニトインには，フェニトインナトリウム，フェニトインカルシウム，メフェニトイン，ゼントロナール，メテトイン，エトトイン，アルブトイン，ヒダンタール，フェランチン，ヒダントール D，アニリット，ジントナール，ホスフェニトインナトリウム，フェニトイン，ホスフェニトイン，ヒダントイン誘導体，ヒダントインが含まれる。

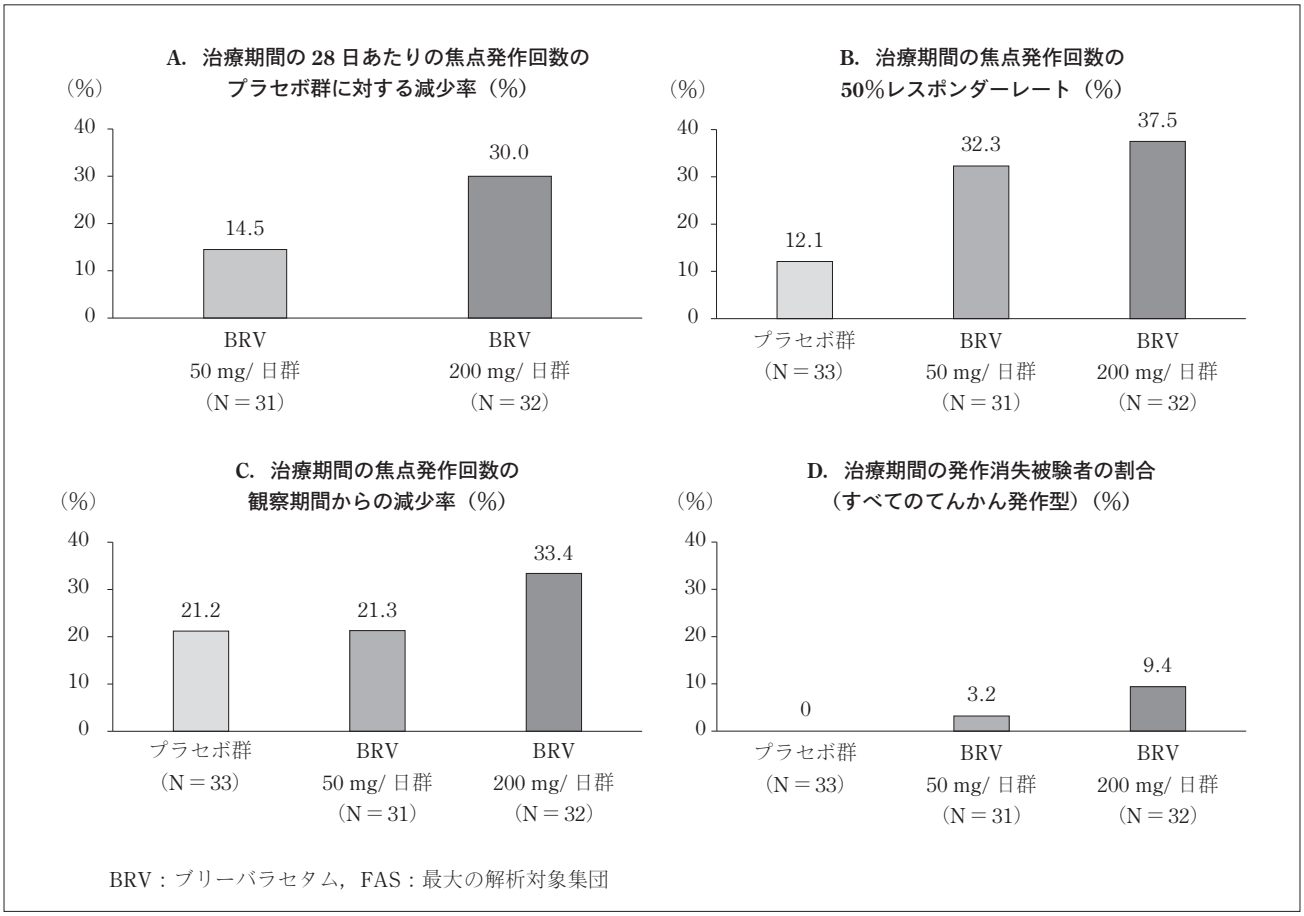


図 3　日本人被験者の有効性評価（主要評価項目および主な副次評価項目）（FAS）

た，すべての日本人被験者が焦点てんかんおよび症候群で，90 例（93.7%）が症候性あるいは不明であり，すべての投与群で同様であった。全般てんかんおよび症候群の日本人被験者はいなかった。すべての日本人被験者が焦点発作を有しており，一部の被験者には 2 つ以上の焦点発作の発作型が認められ，84 例（87.5%）が意識減損（複雑部分）発作，51 例（53.1%）が焦点起始両側強直間代発作，62 例（64.6%）が意識保持（単純部分）発作を有していた。5 例（5.2%）には全般発作も認められた。

前治療の ASM の数（試験開始前に服用され，試験開始時には中止されていた ASM）と併用されていた ASM（ともに FAS）を**表 2-B** に示す。前治療薬の数が，0 ～ 1 剤（32.3%），2 ～ 4 剤（37.5%），5 剤以上（30.2%）であった被験者の割合は同様で，投与群間でも同様であった。また，組入れ時にすべての日本人被験者が ASM を併用しており，多く併用された ASM は，カルバマゼピン（39.6%），ラコサミド（32.3%），およびラモトリギン（31.3%）であった。

3）曝露状況（SS）

日本人被験者での，各投与群の治療期間の治験薬投与日数の平均値は，BRV 50 mg/ 日群 84.7 日，BRV 200 mg/ 日群 84.2 日，プラセボ群 81.0 日であり，治療期間に近い値であった。また，治療期間に治験薬を 10 週間以上投与した日本人被験者の割合は，すべての投与群で 94%以上（BRV 50 mg/ 日群：100%，BRV 200 mg/ 日群：96.9%，プラセボ群：94.1%）であった。

4）有 効 性

⑴ 主要評価項目（FAS）

主要評価項目の結果を**図 3-A** に示す。日本人被験者の治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数のプラセボ群に対する減少率は，BRV 50 mg/ 日群が 14.5%および BRV 200 mg/ 日群が 30.0%であり，いずれの BRV 投与群でもプラセボ群と比較して減少率が高かった。なお，日本人被験者は被験者数が少ないため，統計的検定は実施しなかった。

表 3 日本人被験者における有害事象の発現状況（SS）

被験者数，n（%）		プラセボ群（N＝34）	BRV 50 mg/ 日群（N＝31）	BRV 200 mg/ 日群（N＝32）
1 件以上の TEAE 発現		22（64.7）	21（67.7）	27（84.4）
重篤な有害事象発現		1（ 2.9）	1（ 3.2）	4（12.5）
治験薬と関連ありと判断された TEAE 発現		5（14.7）	9（29.0）	19（59.4）
重症度が高度の TEAE 発現		1（ 2.9）	0	2（ 6.3）
治験薬の投与中止に至った TEAE 発現		1（ 2.9）	1（ 3.2）	1（ 3.1）
死亡（有害事象による死亡）		0	0	0
いずれかの群で 10%以上に発現した TEAE*1, *2	傾眠	4（11.8）	6（19.4）	13（40.6）
	浮動性めまい	0	3（ 9.7）	6（18.8）
	頭痛	3（ 8.8）	2（ 6.5）	4（12.5）
	鼻咽頭炎	5（14.7）	4（12.9）	6（18.8）
いずれかの群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE*1, *2	傾眠	4（11.8）	6（19.4）	12（37.5）
	浮動性めまい	0	3（ 9.7）	5（15.6）
	頭痛	0	0	2（ 6.3）
治験薬の投与中止に至った TEAE*1, *2	痙攣発作	1（ 2.9）	0	0
	易刺激性	0	0	1（ 3.1）
	発作後精神病	0	1（ 3.2）	0

BRV：ブリーバラセタム，TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象，SS：安全性解析対象集団
*1：Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を除く。
*2：TEAE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し，基本語（PT）別に要約した。

⑵ 副次評価項目（FAS）

① 治療期間の焦点発作回数の 50%レスポンダーレート（**図 3-B**）

日本人被験者の治療期間の焦点発作回数の 50%レスポンダーレートは，プラセボ群（12.1%）よりも BRV 50 mg/ 日群（32.3%）および BRV 200 mg/ 日群（37.5%）で高かった。

② 治療期間の焦点発作回数の観察期間からの減少率（**図 3-C**）

日本人被験者の治療期間の焦点発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は，BRV 50 mg/ 日群が 21.3%，BRV 200 mg/ 日群が 33.4%，およびプラセボ群が 21.2%であった。また，観察期間からの減少率の BRV 群とプラセボ群の差の中央値は，BRV 50 mg/ 日群が 3.3%，BRV 200 mg/ 日群が 15.6%であった。

③ 治療期間の発作消失被験者の割合（すべてのてんかん発作型）（**図 3-D**）

治療期間に発作が認められなかった日本人被験者の割合は，BRV 50 mg/ 日群が 3.2%（1 例），BRV 200 mg/ 日群が 9.4%（3 例），プラセボ群が 0%であった。

5）安 全 性（SS）

⑴ TEAE の概要

TEAE の概要を**表 3** に示す。

試験期間中，1 件以上の TEAE が発現した日本人被験者は，BRV 50 mg/ 日群が 21 例（67.7%），BRV 200 mg/ 日群が 27 例（84.4%），プラセボ群が 22 例（64.7%）であった。このうち，治験薬と関連ありと判断された TEAE は，BRV 50 mg/ 日群で 9 例（29.0%），BRV 200 mg/ 日群で 19 例（59.4%），プラセボ群で 5 例（14.7%）に認められた。重症度が高度の TEAE は，BRV 50 mg/ 日群で認められず，BRV 200 mg/ 日群で 2 例（6.3%），プラセボ群で 1 例（2.9%）であった。

⑵ 主な TEAE

主な TEAE の発現状況を**表 3** に示す。

日本人被験者のいずれかの群で 10%以上にみられた TEAE は，傾眠［BRV 50 mg/ 日群：6 例（19.4%），BRV 200 mg/ 日群：13 例（40.6%），プラセボ群：4 例（11.8%）］，浮動性めまい［それぞれ 3 例（9.7%），6 例（18.8%），0 例］，頭痛［2 例（6.5

表 4　日本人被検者におけるの血漿中ブリーバラセタム濃度（PK-PPS）

	各評価時点における血漿中 BRV 濃度，μg/mL											
	BRV 50 mg/ 日群 幾何平均値（幾何変動係数%）						BRV 200 mg/ 日群 幾何平均値（幾何変動係数%）					
	n	＞0-4 時間	n	＞4-8 時間	n	＞8 時間	n	＞0-4 時間	n	＞4-8 時間	n	＞8 時間
Visit 4 （Week 2）	23	0.92 （37.3）	7	0.70 （36.7）	1	0.38 （NV）	16	3.18 （58.4）	13	2.51 （50.0）	3	1.24 （81.3）
Visit 5 （Week 4）	26	0.91 （44.5）	5	0.57 （19.3）	0	NV （NV）	17	3.43 （46.8）	14	2.28 （37.5）	1	3.36 （NV）
Visit 6 （Week 8）	25	0.93 （31.8）	5	0.76 （56.4）	1	0.25 （NV）	18	3.21 （84.7）	12	2.58 （47.4）	2	0.87 （32.3）
Visit 7 （Week 12）	20	0.96 （34.2）	9	0.68 （39.0）	2	0.02 （1.76×10^5）	16	2.25 （917.3）	13	2.43 （36.3）	2	1.12 （8.9）

BRV：ブリーバラセタム，NV：値なし，PK-PPS＝治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
注）定量下限である 0.002 μg/mL を下回る血漿中 BRV 濃度は，定量下限 /2 である 0.001 μg/mL に変換した。
注）移行期間（Visit 8）に入った被験者は，1 日の総投与量が 150 mg/ 日になる可能性がある。

%），4 例（12.5%），3 例（8.8%）］，鼻咽頭炎［4 例（12.9 %），6 例（18.8 %），5 例（14.7 %）］であった。このうち，治験薬と関連ありと判断された主な TEAE は，傾眠［BRV 50 mg/ 日群：6 例（19.4 %），BRV 200 mg/ 日群：12 例（37.5%），プラセボ群：4 例（11.8%）］，浮動性めまい［それぞれ 3 例（9.7%），5 例（15.6%），0 例］，頭痛［0 例，2 例（6.3%），0 例］であった。

⑶ 重篤な有害事象，投与中止に至った TEAE，死亡（**表 3**）

日本人被験者での重篤な有害事象の発現は BRV 50 mg/ 日群で 1 例（3.2%，発作後精神病），BRV 200 mg/ 日群で 4 例（12.5%，大腸ポリープ，発熱，尿路結石およびパートナーの自然流産）およびプラセボ群で 1 例（2.9%，コロナウイルス感染）に認められた。また，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現は各群 1 例に認められ，BRV 50 mg/ 日群で発作後精神病，BRV 200 mg/ 日群で易刺激性，プラセボ群で痙攣発作であった。なお，試験期間中，日本人被験者の死亡は認められなかった。

⑷ その他の安全性評価項目

血液学的検査値，血液性化学的検査値，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図について，ベースラインからの変化に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。また，身体所見および神経学的検査および心理状態および精神状態について，治療期間にいずれかの投与群で認められた異常所見のほとんどはベースラインにも認められた。

6）薬物動態（PK-PPS）

Week 2 から 12 の日本人被験者の血漿中 BRV 濃度を**表 4** に示す。血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は，治療期間を通じて一定であった。

考　　察

本試験の目的は，ASM 1 剤または 2 剤の併用にもかかわらず焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のアジア人のてんかん患者における BRV の有効性，安全性を評価することであった。本論文で報告対象とした日本人被験者は，98 例が無作為化され，97 例が安全性評価，96 例が主要評価項目の解析に含まれた。日本人集団の完了率は 94.9%であり，すべての投与群で高い完了率が示され（プラセボ群：94.1%，BRV 50 mg/ 日群：93.8 %，BRV 200 mg/ 日群：96.9%），全体集団の完了率（94.7%）[11] と同程度であった。

ベースラインにおける患者背景およびてんかんの疾患特性に関して，全体集団[11] と同様に，日本人集団においても投与群間で均衡が取れていた。また，日本人集団と全体集団[11] との比較でも，患者背景およびてんかんの疾患特性は概ね同様であった。しかし，過去に使用した ASM の数について，日本人集団では 0 ～ 1 剤が 32.3 %，2 ～ 4 剤が 37.5%，5 剤以上が 30.2%であったのに対し，全体

集団では，0 ～ 1 剤が 52.0%，2 ～ 4 剤が 32.1%，5 剤以上が 15.9%であり[11]，日本人集団では全体集団に比べて，多剤が使われている症例が多かった。このことから，全体集団と比較すると，日本人集団には，薬剤抵抗性のてんかん患者が多く含まれた可能性が考えられた。

主要評価項目である治療期間の 28 日あたりの焦点発作回数のプラセボ群に対する減少率は，日本人集団では，BRV 50 mg/ 日群で 14.5%，BRV 200 mg/ 日群で 30.0%であった。日本人被験者の例数が少ないため，統計的検定は実施しなかったものの，臨床的に意味のある有効性が観察された。なお，全体集団の結果[11]は，BRV 50 mg/ 日群で 24.5%，BRV 200 mg/ 日群で 33.4%であり，BRV 200 mg/ 日群では概ね一致しており，BRV 50 mg/ 日群では数字的に日本人集団でやや低い結果となった。これは日本人集団には，薬剤抵抗性のてんかん患者が多く含まれたためと考えられる。さらに，BRV 100 mg/ 日および BRV 200 mg/ 日の投与群で実施された国際共同試験[16]の結果では，28 日間あたりの焦点発作回数に対するプラセボ群に対する減少率は，BRV 100 mg/ 日群で 22.8%，BRV 200 mg/ 日群で 23.2%であり，本試験の結果と大きな違いは認められなかった。

副次評価項目の結果についても，日本人集団と全体集団の結果は概ね一致していた。しかし，治療期間の焦点発作回数の 50%レスポンダーレート（日本人集団でプラセボ群：12.1%，BRV 50 mg/ 日群：32.3%，BRV 200 mg/ 日群：37.5%，全体集団[11]で各 19.0%，41.1%，49.3%）および治療期間の焦点発作回数の観察期間からの減少率（日本人集団でプラセボ群：21.2%，BRV 50 mg/ 日群：21.3%，BRV 200 mg/ 日群：33.4%，全体集団[11]で各 21.3%，38.9%，46.7%）は，全体集団と比較して，日本人集団でやや低い結果となった。その一因として，観察期間中の 28 日あたりの焦点発作回数（中央値）は全体集団が 8.5，日本人サブグループでは 13.0 であり，日本人集団には薬剤抵抗性の患者が多く含まれたことが考えられる。また，主要評価項目で BRV 50 mg/ 日群がプラセボ群からの 14.5%の減少率がみられたのに対し，副次評価項目の観察期間からの減少率ではプラセボ群と BRV 50 mg/ 日群でほぼ差がなかった。これは，BRV 50 mg/ 日群の症例ごとの発作回数のばらつきが大きく，サンプル数が少なかったこと，統計解析方法が異なっていることが理由と考えられる。一方，治療期間で発作が認められなかった被験者の割合は，日本人集団ではプラセボ群で 0%，BRV 50 mg/ 日群で 3.2%，BRV 200 mg/ 日群で 9.4%，全体集団[11]では各 0%，4.6%，6.8%であり，同様の結果であった。このように，全体集団と日本人集団の有効性の間に数字的な違いはみられたものの，日本人集団の BRV 50 mg/ 日群と 200 mg/ 日群の結果はプラセボ群と比較して数字的な改善がみられ，すべての結果は BRV の有効性を支持するものであった。

安全性の検討に関して，日本人集団において 1 件以上の TEAE の発現した割合は，プラセボ群（64.7%）と BRV 50 mg/ 日群（67.7%）で同様であり，重篤な有害事象の発現割合についても両群で同様であった（プラセボ群：2.9%，BRV 50 mg/ 日群：3.2%）。多くの ASM は，忍容性の懸念から有効用量に達するまでに漸増を必要とする[4]が，本試験では段階的な増量期間を設けずに治験薬の投与を開始した。このような条件下で BRV 50 mg の高い忍容性が示された意義は大きく，患者が有効用量から BRV を服用開始できるという利便性，および開始用量から治療用量への漸増期間における発作のリスク軽減の可能性が示唆された。日本人集団の 10%以上に発現した TEAE は，投与群間で類似しており，BRV 投与群で治験薬との関連ありとされた主な TEAE は，傾眠，浮動性めまい，頭痛であり，いずれもプラセボ群と比較して発現頻度が高かったものの，ほとんどが軽度から中等度であった。また，重篤な有害事象や投与中止に至った TEAE の発現割合はいずれの投与群間でも低く，日本人被験者での死亡例は報告されなかった。日本人集団におけるこれらの結果は，全体集団[11]およびこれまで実施された BRV の臨床試験で得られた安全性プロファイル[17]と一致していた。以上より，本試験の全体集団と同様に，日本人集団の結果でも BRV の忍容性が良好であることが示された。

薬物動態の評価では，血漿中の BRV 濃度は治療期間中一貫しており，全体集団[11]と同様に日本人集団でも安定した曝露が確認された。てんかんは慢性疾患であり，ASM による安定した発作抑制には血中薬物濃度の長期的維持が求められる。本試験で

示された治療期間を通じた BRV の安定した血漿中濃度は，BRV の有効性を裏付けるものと考えられる。

本試験の限界として，他の ASM の臨床試験と同様に，治療期間が最長 16 週間と短期間であることがあげられる。前述のとおり，てんかん治療は慢性疾患であることから，ASM は長期間の投与が想定される。そのため，BRV の長期的有効性および安全性を評価する目的で，日本人を含む本試験の被験者の一部を組み入れた長期継続投与試験（EP0085/NCT03250377）を実施している。また，本稿の対象は日本人部分集団である。日本人被験者の例数は限られており，本試験の試験計画において日本人集団における検出力は考慮されていなかったため，統計的検定は実施しなかった。すべての結果，特に有効性に関する結果は記述的なものであり，治療群間の有効性の比較は慎重に解釈する必要がある。今後，日本人患者における BRV の臨床的価値をさらに評価するためには，多様かつ幅広い患者集団における実臨床での調査と使用経験の集積が重要である。

発作がコントロールされていないてんかん患者の知的予後および社会的予後は好ましくないとされている[4]。発作が繰り返されることで，脳の生理学的機能に障害が生じるなど，脳に損傷を引き起こし，認知機能の低下や生活の質の低下，心理社会的な問題を生じる可能性がある[18)19)]。今回，コントロール不良の焦点発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有するてんかん患者を対象とした本試験において，日本人集団における BRV 併用療法の有効性ならび安全性が確認できたことは，日本人のてんかん患者の治療において BRV が重要な選択肢であることを示している。

利 益 相 反

著者のうち臼井直敬，井上有史は本試験に関連して開示すべき利益相反関係にある企業はない。佐野智信，笹本 洋，早川宣延はユーシービージャパン株式会社の，Weiwei Sun は UCB Pharma の社員である。本試験はユーシービージャパン株式会社により実施された。ユーシービージャパン株式会社は本論文の執筆，レビュー，および本論文の内容の承認に関与した。本論文作成および投稿に関する費用はユーシービージャパン株式会社が負担した。

謝　　辞

本試験にご協力いただいた医療機関ならびに担当医師に厚く御礼申し上げます。本論文の作成にあたりご支援をいただいたユーシービージャパン株式会社の相川知徳氏，渡邊 潤氏，株式会社アスカコーポレーションならびに齊藤由佳氏に謝意を表します。

文　　献

1）Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011; **52** Suppl 7: 2-26.
2）The Japan Epilepsy Society/Japan Epilepsy Association. White Paper on Epilepsy -Action Plan for Care and Research. 2016. https://jes-jp.org/en/WhitePaperOnEpilepsy2016.pdf (accessed 2025-4-7).
3）Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, et al. Incidence and Prevalence of Epilepsy in Japan: A Retrospective Analysis of Insurance Claims Data of 9,864,278 Insured Persons. J Epidemiol. 2024; **34**: 70-75.
4）日本神経学会監修．てんかん診療ガイドライン作成委員会編．てんかん診療ガイドライン 2018．医学書院：東京，2018.
5）Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Epilepsy Behav. 2014; **37**: 59-70.
6）Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; **342**: 314-319.
7）Klein P, Diaz A, Gasalla T, et al. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. Clin Pharmacol. 2018; **10**: 1-22.
8）Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. Br J Pharmacol. 2008; **154**: 1662-1671.
9）Stockis A, Hartstra J, Mollet M, et al. Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100 mg tablets and 100 mg intravenous bolus. Epilepsia. 2016; **57**: 1288-1293.
10）Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, et al. Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A. EJNMMI Res. 2022; **12**: 71.
11）Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia Open. 2024; **9**: 1007-1020.
12）日本てんかん学会：てんかん学用語集 第 6 版．https://jes-jp.org/pdf/eplilepsy_word20220105.pdf (accessed

2025-4-20).
13) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2025; **66**: 1804-1823.
14) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981; **22**: 489-501.
15) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989; **30**: 389-399.
16) Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia. 2015; **56**: 1890-1898.
17) Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology. 2016; **87**: 314-323.
18) Sperling MR. The consequences of uncontrolled epilepsy. CNS Spectr. 2004; **9**: 98-109.
19) Amin U, Benbadis SR. Avoiding complacency when treating uncontrolled seizures: why and how?. Expert Rev Neurother. 2020; **20**: 227-235.

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase Ⅲ Study of Adjunctive Brivaracetam in Adults with Uncontrolled Focal Seizures:

Japanese Cohort Data

Naotaka Usui [1)] ／ **Tomonobu Sano** [2)] ／ **Hiroshi Sasamoto** [3)] ／ **Yoshinobu Hayakawa** [4)] ／ **Weiwei Sun** [5)] ／ **Yushi Inoue** [1)]

1) NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.
2) Clinical Development, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.
3) Clinical Project Management, Global Clinical Science & Operations, UCB Japan Co., Ltd.
4) Clinical Pharmacology, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.
5) UCB Pharma

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam (BRV) in a Japanese subpopulation of Asian adult patients with uncontrolled focal seizures.
Methods: This was a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in Asian countries (EP0083/NCT03083665). Patients were between 16 and 80 years of age with focal seizures (including focal to bilateral tonic-clonic seizures) despite the use of one or two anti-seizure medication. After an 8-week baseline period, subjects were randomized in a 1:1:1 ratio to placebo, BRV 50 mg/day, or BRV 200 mg/day and entered a 12-week treatment period. The primary endpoint was the percentage reduction over placebo in 28-day focal-onset seizure frequency. Secondary endpoints included the 50% responder rate in focal-onset seizure frequency during the treatment period.
Results: Of the 98 randomized Japanese subjects, 97 were included in the safety set (34 in the placebo group, 31 in the BRV 50 mg/day group, and 32 in the BRV 200 mg/day group), and the full analysis set was 96 (33, 31, and 32 subjects, respectively). Of the 98 patients, 5 (5.1%) discontinued the study: 2 in the placebo group (1 each for adverse events and discontinuation due to protocol deviation), 2 in the BRV 50 mg/day group (1 each for adverse events and other reasons), and 1 in the BRV 200 mg/day group (adverse events). The percent reduction over placebo in 28-day focal-onset seizure frequency in Japanese subjects was 14.5% in the BRV 50 mg/day group and 30.0% in the BRV 200 mg/day group compared to the placebo group. Although statistical analysis was not performed due to the small number of subjects, both BRV treatment groups showed a higher reduction than the placebo group. The 50% responder rate was higher in the BRV 50 mg/day group (32.3%) and BRV 200 mg/day group (37.5%) than in the placebo group (12.1%). Japanese subjects who experienced one or more treatment-emergent adverse events (TEAEs) were 21 (67.7%) in the BRV 50 mg/day group , 27 (84.4%) in the BRV 200 mg/day group , and 22 (64.7%) in the placebo group. TEAEs that occurred in 10% or more of Japanese subjects in any group were somnolence [6 (19.4%) in the BRV 50 mg/day group, 13 (40.6%) in the BRV 200 mg/day group, and 4 (11.8%) in the placebo group], dizziness [3 (9.7%), 6 (18.8%) and 0 subjects, respectively], headache [2 (6.5%), 4 (12.7%) and 2 (6.5%) subjects, respectively], and nasopharyngitis [4 (12.9%), 6 (18.8%) and 5 (14.7%) subjects, respectively]. The incidence of serious adverse events or TEAEs leading to discontinuation was low in all treatment groups, confirming the good tolerability of BRV.
Conclusions: In this study of adults with uncontrolled focal seizures (including focal to bilateral tonic-clonic seizures), the efficacy and safety of BRV were demonstrated in the Japanese population.

Key words: adjunctive therapy, anti-seizure medication, brivaracetam, double-blind placebo-controlled study, focal seizure