2025年4月改訂（第3版）

市販直後調査
2025年4月～2025年10月

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

● 抗てんかん剤

処方箋医薬品注）

ブリィビアクト®静注25mg

ブリーバラセタム静注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

BRIVIACT® for I.V. injection

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元　ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

はじめに

ブリィビアクト®（一般名：ブリーバラセタム）は、ベルギーのUCB Pharma S.A.において、レベチラセタム結合部位として同定された脳内のシナプス小胞蛋白質2A（SV2A）への選択的かつ高親和性の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て開発された抗てんかん薬です。

2ピロリドン誘導体であるブリーバラセタムとSV2Aの結合が発作抑制作用に寄与しているものと考えられています[1)]。ブリーバラセタムは最大電撃けいれん発作及びペンチレンテトラゾール誘発けいれん発作などの抗てんかん薬用スクリーニングモデルにおいて発作抑制効果を示し、各種てんかんモデル動物（部分てんかん、薬剤耐性てんかん、全般てんかん及び重積状態）においても、非毒性量で発作抑制作用を示しました[2)]。また、動物及びヒトにおいてブリーバラセタムは100%に近い経口バイオアベイラビリティを示しました[3)]。

以上のことから、欧州及び米国などで臨床試験が開始され、2016年に欧州などで「成人のてんかん部分発作に対する併用療法」として承認を取得しました。また、米国では2017年9月に、「部分発作を有する16歳以上のてんかん患者に対する単剤療法」としても、併用療法のデータの外挿に基づき承認を取得しました。2024年6月現在、ブリーバラセタムの錠剤は51ヵ国、静注剤は47ヵ国で承認されています。

本邦では、海外と同様に、ブリーバラセタムは成人てんかん患者における「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」に対する適応を取得することを目標として、2008年2月より、ユーシービージャパン株式会社が本邦での開発を開始し、部分発作を有するアジア人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EP0083試験）[4)]及びその長期継続投与試験（EP0085試験）[5)]において、ブリーバラセタム併用療法の有効性及び安全性が確認されました。また、「一時的に経口投与ができないてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療に対するブリーバラセタム経口製剤の代替療法」を適応とした静注剤も開発し、本適応取得のために計画した臨床試験［国内第Ⅰ相試験（EP0117試験）[6)]、国内第Ⅲ相試験（EP0118試験）[7)]］を完了しました。さらに「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」の適応についても、併用療法から単剤療法への外挿が認められました。

以上の結果に基づき、ブリーバラセタムの錠剤及び静注剤は、併用療法と単剤療法の適応を併せて「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行い、2024年6月24日に承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を電子添文の項目ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目　次

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) …… 1

4. 効能又は効果 …… 2

6. 用法及び用量 …… 4

7. 用法及び用量に関連する注意 …… 5

8. 重要な基本的注意 …… 6

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
9.3 肝機能障害患者 …… 7
9.5 妊婦 …… 7
9.6 授乳婦 …… 8
9.7 小児等 …… 8

10. 相互作用 …… 9
10.2 併用注意(併用に注意すること) …… 9

11. 副作用 …… 11
11.1 重大な副作用 …… 11
11.2 その他の副作用 …… 11
項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 …… 12

13. 過量投与 …… 16

14. 適用上の注意 …… 17

15. その他の注意 …… 18
15.1 臨床使用に基づく情報 …… 18

引用文献 …… 19

注)本剤で電子添文に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

アレルギー反応などがあらわれる可能性があるため、企業中核データシート(CCDS : Company Core Data Sheet)の記載を参考に設定しました。

ブリーバラセタムは2ピロリドン誘導体であることから、本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分のみならず、ピロリドン誘導体に対しても過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

4. 効能又は効果

4. 効能又は効果

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するブリーバラセタム経口製剤の代替療法

てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)

【解説】

経口剤の代替療法としてのブリーバラセタム注射剤の使用は、ブリーバラセタム臨床開発プログラムに含めた4つの臨床試験［健康成人を対象とした3試験(N01256A試験[8]、N01256B試験[8]、EP0007試験[9])及び16歳以上のてんかん患者を対象とした1試験(N01258試験)[10]］によって支持されました。また、臨床薬理試験(N01256A試験[8]、EP0007試験[9])でブリーバラセタムの経口剤と注射剤の生物学的同等性が確認されました。さらに、日本人健康成人を対象とした薬理試験(EP0117試験)[6]及び16歳以上の日本人てんかん患者を対象に経口剤から注射剤へ切り替えた国内第Ⅲ相試験(EP0118試験)[7]では、ブリーバラセタム注射剤のバイオアベイラビリティ及び安全性が確認されました。

以上のことから、注射剤は「一時的に経口投与ができない患者における、経口製剤の代替療法」として、経口剤に準じるものであり、経口剤の代替療法であるとの投与条件を明記した上、効能又は効果の記載は、経口剤と同一としました。

【部分発作を有する16歳以上のてんかん患者を対象とした経口剤の臨床試験(併用療法)】

本邦では、抗てんかん薬1剤又は2剤の併用で十分な発作抑制効果が得られない部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する16歳以上のアジア人てんかん患者448例(日本人患者97例を含む)を対象に、ブリーバラセタム経口剤50mg/日、200mg/日又はプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬1剤又は2剤との併用)したときのブリーバラセタムの有効性及び安全性を検討する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間治療検証的試験を実施しました(国際共同第Ⅲ相試験：EP0083試験)[4]。

その結果、主要評価項目である治療期間の28日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率(全体集団：FAS)は、ブリーバラセタム50mg/日群24.5%、200mg/日群33.4%であり、ブリーバラセタム両用量群いずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められました(それぞれp=0.0005及びp<0.0001、ANCOVA※、多重性の調整あり)。

※ 投与群、国、eCRFデータに基づく実際の層別因子［レベチラセタムの使用状況(使用歴なし、使用歴あり)、過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の剤数(2剤以下、3剤以上)］の組み合わせ(4カテゴリー)を固定効果、観察期間の28日あたりの部分発作回数の対数変換値を連続共変量としたANCOVAで解析。

副作用の発現割合は、ブリーバラセタム50mg/日群で26.5%(40/151例)、200mg/日群で39.9%(59/148例)であり、ブリーバラセタム群の主な副作用は、50mg/日群で傾眠9.3%(14/151例)及び浮動性めまい8.6%(13/151例)、200mg/日群で傾眠18.2%(27/148例)及び浮動性めまい10.8%(16/148例)でした。

【16歳以上のてんかん患者を対象とした注射剤の臨床試験(併用療法)】

本邦では、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例を対象とし、ブリーバラセタム50～200mg/日の経口投与の代替療法として5日間の静脈内投与に切り替えたときの有効性、安全性及び忍容性を検討する多施設、非盲検、第Ⅲ相試験を実施しました(EP0118試験)[7]。

その結果、ブリーバラセタムを経口投与から静脈内投与に切り替えた後に、発作状態の悪化や毎日の発作回数の増加が認められた患者はおらず、1日あたりの発作回数の分布及び発作型は、登録前の8週間(先行試験の経口投与時)と比べて同程度でした。

主要評価項目の被験者が治療期間に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)は、60.0%(6/10例)に10件認められました。

副作用の発現割合は60.0%(6/10例)であり、主な副作用は頭痛、傾眠が各20.0%(2/10例)、投与部位の副作用は血管穿刺部位紅斑10.0%(1/10例)でした。重篤な副作用はブリーバラセタム200mg/日の静脈内投与を受けていた1例(10.0%)に3件(嘔吐、浮動性めまい及び頭痛)が認められ、投与を中止しました。死亡例の報告はありませんでした。

局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する16歳以上の外国人てんかん患者105例を対象とした多施設、非盲検、無作為化、4群、並行群間、海外第Ⅲ相試験(N01258試験)[10]では、プラセボ又はブリーバラセタム経口剤から注射剤200mg/日に切り替え(新規投与又は切り替え投与)、4.5日間、急速静脈内投与(2分間)又は点滴静脈内投与(15分間)したときの安全性及び忍容性を評価しました。その結果、ブリーバラセタム注射剤群全体の副作用の発現割合は63.8%(67/105例)であり、主な副作用は傾眠28.6%(30/105例)、浮動性めまい12.4%(13/105例)でした。

SOC (器官別大分類) PT(基本語)	PBO錠/ BRV急速IV 投与群 (N=26)	PBO錠/ BRV点滴IV 投与群 (N=26)	BRV錠/ BRV急速IV 投与群 (N=27)	BRV錠/ BRV点滴IV 投与群 (N=26)	全体 (N=105)
発現した副作用	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)

n (%)、MedDRA version 15.0
PBO : プラセボ、BRV : ブリーバラセタム、IV : 静脈内

ブリーバラセタム投与方法(新規投与又は切り替え投与)及び静脈内投与速度(急速静脈内投与又は点滴静脈内投与)別に有効性を検討した結果、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、ブリーバラセタム注射剤新規投与患者で−5.1回、経口剤からの切り替え投与患者で−5.0回、急速静脈内投与患者で−6.0回、点滴静脈内投与患者で−4.1回でした。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、ブリーバラセタム注射剤新規投与患者で−12.9日、経口剤からの切り替え投与患者で−1.1日、急速静脈内投与患者で−13.8日、点滴静脈内投与患者で1.1日でした。

6. 用法及び用量

6. 用法及び用量

ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日50mgを1日2回に分け、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量は200mgとする。

【解説】

用法及び用量の記載方法としては、「ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合」、「ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合」が想定されており、それぞれの場合に応じた記載としました。

本剤の想定される投与期間は、多くの場合は、短期間であると考えられますが、場合によっては増量されるケースも想定され、経口剤の用法及び用量に準じ、1日最高投与量についても明記しました。

国内第Ⅲ相試験（EP0118 試験）[7] 及び海外第Ⅲ相試験（N01258 試験）[10] では、一時的な代替療法としてブリーバラセタム注射剤を静脈内投与したときの安全性及び忍容性が確認され、新規投与又は切り替え投与に関わらず、同用量のブリーバラセタムを経口投与したときと同程度の発作コントロールが維持できることが示唆されました。また、国内第Ⅰ相試験（EP0117 試験）[6] では、ブリーバラセタム静脈内投与から開始した日本人健康成人男性での薬物動態プロファイルは、静脈内投与時と経口投与時で同程度であることが確認されました。これらの結果は、経口投与が一時的に実施困難となったときの注射剤への切り替え投与及び経口剤に先立つ注射剤の静脈内投与を支持するものであり、投与経路を切り替える際は用量調整の必要はなく、経口投与時と同用量で使用することが可能であると考えられました。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。

7.2 経口投与が可能になった場合は速やかにブリーバラセタム経口製剤に切り替えること。

7.3 本剤は、希釈して投与することができる。[14.1.1 参照]

【解説】

7.1 注射剤として設定した投与方法であれば、経口投与と相互に代替ができることから、静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量については、静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数で切り替えることが適切であると明記しました。

7.2 本剤は「一時的に経口投与ができない場合に投与すること」を想定した製剤です。そのため、経口投与が可能になった場合は速やかにブリーバラセタム経口剤に切り替えることが適切であると考え、設定しました。

7.3 本剤は希釈して投与することが可能であり、その旨記載しました。薬剤調製時の注意については、「14.1」の項(17頁)をご参照ください。

8. 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 傾眠、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 攻撃性、激越、精神病性障害、易刺激性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.1、15.1 参照]

8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.1、15.1 参照]

【解説】

企業中核データシート(CCDS : Company Core Data Sheet)及び同種同効薬の添付文書の記載を参考に設定しました。

8.1 一般的に抗てんかん薬を急激に減量又は中止すると、発作の悪化が起こることが安全性上の懸念として認識されていることから、本剤を減量又は中止する際には、徐々に減量するなど慎重に行ってください。

8.2 自動車運転及び機械操作に対し影響を及ぼす可能性があることから、本剤投与中には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意してください。

8.3、8.4 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討では、抗てんかん薬を服用している患者で自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが統計的に有意に増加することを示す結果が報告されています。詳細は「15.1 臨床使用に基づく情報」の項(18頁)をご参照ください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A、B及びC）

本剤の血中濃度が上昇することがある。［16.6.2 参照］

【解説】

肝機能障害のある患者に対する安全性は確立されておらず、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）の記載に基づき設定しました。

肝機能障害（Child-Pugh分類A、B及びC）を有する被験者を対象に、ブリーバラセタム100mg（各群6～7例）を単回経口投与したとき、肝機能障害のない被験者と比較して、ブリーバラセタムのAUCはそれぞれ50%、57%及び59%増加しました（N01111試験[11]：外国人データ）（経口剤における試験成績）。

薬物動態パラメータ	健康被験者（N=6）	肝機能障害		
		Child-Pugh分類A（N=6）	Child-Pugh分類B（N=7）	Child-Pugh分類C（N=7）
C_{max}（μg/mL）	2.86［39.3］	3.21［17.4］	2.86［14.3］	2.62［26.6］
t_{max}[a)]（h）	1.00（0.50, 1.50）	0.50（0.50, 2.00）	0.50（0.50, 1.00）	0.53（0.50, 1.50）
AUC（μg･h/mL）	29.7［25.2］	44.6［41.1］	46.7［17.4］	47.1［16.2］
$t_{1/2}$（h）	9.79［30.0］	14.2［24.5］	16.4［10.4］	17.4［10.8］
CL/F（mL/min/kg）	0.711［26.4］	0.537［26.2］	0.481［14.5］	0.464［13.7］

幾何平均値［幾何CV(%)］、a）中央値（最小値，最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：みかけの全身クリアランス

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の240mg/kg（本剤の臨床最高用量200mg/日投与時の曝露量と比較して約6.7倍の曝露量）において、胚損失の増加、胎児体重の減少（対照群に対し6%）、矮小胎児の増加及び前肢あるいは後肢の骨端又は指骨の骨形成の不全又は欠損が認められた。

【解説】

妊婦に対する安全性は確立されておらず、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）の記載に基づき設定しました。

血液-胎盤関門通過性については、動物実験において、雌雄及び妊娠Han Wistarラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム5mg/kgを単回経口投与したところ、投与1時間後以降、胎児、羊水及び胎盤の放射能濃度は、母動物の血中放射能濃度と同等であり、ブリーバラセタムが迅速に胎盤を通過することが示されました。

生殖発生毒性については、ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の240mg/kg（本剤の臨床最高用量200mg/日投与時の曝露量と比較して約6.7倍の曝露量）において、胚損失の増加、胎児体重の減少（対照群に対し6%）、矮小胎児の増加及び前肢あるいは後肢の骨端又は指骨の骨形成の不全又は欠損が認められました。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中に移行するとの報告がある。

【解説】

授乳婦に対する安全性は確立されておらず、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）の記載に基づき設定しました。

動物実験において、授乳中の雌ラットに［^{14}C］-ブリーバラセタム5mg/kgを単回経口投与したところ、放射能は乳汁中に分泌され、平均乳汁/血漿中濃度比は、投与1～6時間後には1に近く、投与24時間後には1.4まで増加しました（信頼性の高い測定の可能な下限値未満のデータから算出された結果を含む）[12)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していない旨、明記しました。

なお、本邦及びその他のアジア諸国において、部分発作を有するアジア人てんかん患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験（EP0083試験）[4)]では16歳以上の患者が組み入れられました。

10. 相互作用

10. 相互作用

ブリーバラセタムは主にアミダーゼにより加水分解され、一部CYP2C19により代謝される。また、エポキシドヒドロラーゼ及びCYP2C19を阻害する。[16.4、16.7.1、16.7.7 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19誘導薬 リファンピシン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	CYP2C19を誘導することにより本剤の代謝が促進される可能性がある。
カルバマゼピン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。また、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	カルバマゼピンが代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進される可能性がある。また、本剤がエポキシドヒドロラーゼを阻害することにより、カルバマゼピン-エポキシドの代謝が阻害される可能性がある。
フェニトイン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。また、フェニトインの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	フェニトインが代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進される可能性がある。また、本剤はフェニトインの代謝酵素を阻害する可能性がある。
アルコール（飲酒） [16.7.3 参照]	精神運動機能及び認知機能（注意及び記憶）の低下が増強するおそれがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

【解説】

企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づき、ブリーバラセタムの主な代謝について記載しました。

ブリーバラセタムの主要な代謝経路は、アセトアミド基のカルボン酸へのCYPに依存しない加水分解であり、この経路はアミダーゼによって触媒されます。二次的な代謝経路は、CYP2C19が触媒するω-1水酸化です[13)]。

10.2 薬物相互作用試験に基づき、リファンピシン等のCYP2C19誘導薬、カルバマゼピン、フェニトイン、アルコール（飲酒）との薬物相互作用に関する留意事項を記載しました。

【薬物相互作用（経口剤における試験成績）】

＜抗てんかん薬＞

・カルバマゼピン

健康成人14例にブリーバラセタム（200mg/回、1日2回）を単回又は反復経口投与、カルバマゼピン（100～300mg/回、1日2回）を反復経口投与したとき、併用したカルバマゼピンの曝露量に変化は認められませんでしたが、カルバマゼピン-10,11-エポキシドの曝露量は2.6倍に増加しました。カルバマゼピン300mgを投与したとき、併用したブリーバラセタムの代謝クリアランスが増加し、ブリーバラセタムの曝露量が29%減少してヒドロキシ代謝物の生成が17%増加しました（外国人データ）[14)]。

・フェニトイン

安定した用量でフェニトイン単剤療法（200～700mg/回、1日1回又は1日2回）を受けている成人てんかん患者19例にブリーバラセタム（50～200mg/回、1日2回）を反復経口投与したとき、血漿中フェニトイン濃度が約20%と有意に上昇することが示されました（外国人データ）[15)]。

・母集団薬物動態解析

第Ⅱ及びⅢ相試験から得られた血漿中薬物濃度の併合解析と、部分発作の治療におけるadd-on投与を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験の母集団曝露反応解析において、ブリーバラセタム(50～200mg/日)と他の抗てんかん薬との相互作用について検討しました[16,17]。下表に、薬物相互作用が血漿中濃度に及ぼす影響を要約しました[16-20]。

抗てんかん薬	ブリーバラセタムの血漿中濃度に対する抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の血漿中濃度に対するブリーバラセタムの影響
カルバマゼピン	29%減少[a)]	なし[a)] カルバマゼピン－エポキシドの増加(2.6倍)あり
クロバザム	－	なし[c)]
クロナゼパム	－	なし[c)]
ラコサミド	－	なし[c)]
ラモトリギン	なし[a)]	なし[a)]
レベチラセタム	なし[b)]	なし[c)]
オクスカルバゼピン	なし[b)]	なし(モノハイドロキシ誘導体、MHD)[c)]
フェノバルビタール	19%減少[b)]	なし[c)]
フェニトイン	21%減少[b)]	約20%増加[a)]
プレガバリン	－	なし[c)]
トピラマート	なし[b)]	なし[c)]
バルプロ酸	なし[b)]	なし[c)]
ゾニサミド	－	なし[c)]

a)臨床薬物相互作用試験による結果
b)母集団薬物動態解析による結果
c)併合解析による結果
－ データなし

＜リファンピシン＞

健康成人26例にリファンピシン(600mg/回、1日1回)の定常状態下においてブリーバラセタムを150mg単回経口投与したとき、ブリーバラセタムのAUCは45%低下しました(外国人データ)[21)]。

＜アルコール＞

健康成人男性18例にブリーバラセタムを200mg単回経口及びエタノール定速静注(呼気中エタノール濃度が0.6g/Lの定常レベルで5時間投与)したとき、ブリーバラセタムは、アルコールの精神運動機能、注意力及び記憶力に対する影響を増加しました(外国人データ)[22)]。

＜オメプラゾール＞

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、オメプラゾール(CYP2C19の基質)単独投与時と比較して、ブリーバラセタム併用投与時にオメプラゾールの曝露量が上昇する可能性が示されました[23)]。

注)ブリーバラセタム経口剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリーバラセタムとして1日50mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日200mgを超えない範囲で適宜増減できる。」である。

11. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 攻撃性(0.3%)

攻撃性等の精神症状があらわれることがある。[8.3、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠(14.9%)、浮動性めまい(10.9%)	易刺激性、不安、不眠症	うつ病、激越、精神病性障害	
血液			好中球減少症	
消化器		悪心、食欲減退	便秘、嘔吐	
呼吸器			上気道感染、咳嗽	
感覚器		回転性めまい		
その他	疲労			インフルエンザ、1型過敏症、注射部位疼痛

【解説】

企業中核データシート(CCDS : Company Core Data Sheet)に基づき重大な副作用及びその他の副作用を記載しました。副作用の頻度については、部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験併合データ(日本人136例を含む計1189例)で発現した副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)に基づいて記載しました。外国における臨床試験及び外国の市販後の自発報告における副作用を頻度不明として記載しました。また、製剤共通の情報に加え、注射剤特有の事象として、「注射部位疼痛」を追加しました。なお、注射部位疼痛の頻度は、16歳以上の日本人てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(EP0118試験)[7)]では発現が認められなかったことから、「頻度不明」としました。

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」をご参照ください(12～15頁)。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1)注射剤(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剤の代替療法として注射剤へ切り替えた国内第Ⅲ相試験(EP0118試験)[7]における副作用は、安全性評価対象症例10例中6例(60.0%)に認められました(承認時)(静脈内投与)。

	承認時
安全性評価対象例数	10
副作用発現症例数	6
副作用発現率(%)	60.0

副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	1 (10.0)
嘔吐	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)
血管穿刺部位紅斑	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)
筋肉痛	1 (10.0)
神経系障害	3 (30.0)
頭痛	2 (20.0)
傾眠	2 (20.0)
浮動性めまい	1 (10.0)
血管障害	2 (20.0)
静脈炎	1 (10.0)
血管炎	1 (10.0)

MedDRA version 18.1

(2)経口剤(第Ⅲ相試験安全性併合解析※)

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(日本人を含む)を対象とした第Ⅲ相試験安全性併合解析※におけるブリーバラセタム経口剤の併用療法の副作用は、安全性評価対象症例1189例中503例(42.3%)に認められました(承認時)(経口投与)。

	承認時
安全性評価対象例数	1189
副作用発現症例数	503
副作用発現率(%)	42.3

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	16 (1.3)
好中球減少症	5 (0.4)
貧血	4 (0.3)
血小板減少症	4 (0.3)
好酸球増加症	3 (0.3)
白血球減少症	3 (0.3)
リンパ球減少症	1 (<0.1)
心臓障害	16 (1.3)
第一度房室ブロック	3 (0.3)
洞性不整脈	3 (0.3)
洞性徐脈	2 (0.2)
頻脈	2 (0.2)
不整脈	1 (<0.1)
徐脈性不整脈	1 (<0.1)
徐脈	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	1 (<0.1)
動悸	1 (<0.1)
洞性頻脈	1 (<0.1)
発作性頻脈	1 (<0.1)
耳および迷路障害	18 (1.5)
回転性めまい	16 (1.3)
耳痛	1 (<0.1)
聴覚過敏	1 (<0.1)
耳鳴	1 (<0.1)
内分泌障害	1 (<0.1)
高プロラクチン血症	1 (<0.1)
眼障害	17 (1.4)
霧視	11 (0.9)
複視	5 (0.4)
視力低下	1 (<0.1)
胃腸障害	78 (6.6)
悪心	28 (2.4)
便秘	11 (0.9)
口内乾燥	10 (0.8)
嘔吐	7 (0.6)
上腹部痛	5 (0.4)
下痢	5 (0.4)
腹部不快感	3 (0.3)
消化不良	2 (0.2)
胃炎	2 (0.2)
口の錯感覚	2 (0.2)
口内炎	2 (0.2)
腹痛	1 (<0.1)
呼気臭	1 (<0.1)
放屁	1 (<0.1)
胃腸障害	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)
膵炎	1 (<0.1)
急性膵炎	1 (<0.1)
流涎過多	1 (<0.1)
舌障害	1 (<0.1)
歯痛	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (7.7)
疲労	79 (6.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
歩行障害	8 (0.7)
酩酊感	5 (0.4)
倦怠感	5 (0.4)
評価不能の事象	2 (0.2)
胸部不快感	1 (<0.1)
不快感	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	1 (<0.1)
異物感	1 (<0.1)
肝胆道系障害	2 (0.2)
胆嚢ポリープ	1 (<0.1)
肝障害	1 (<0.1)
免疫系障害	1 (<0.1)
薬物過敏症	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	8 (0.7)
鼻咽頭炎	3 (0.3)
膀胱炎	1 (<0.1)
胃腸炎	1 (<0.1)
肺炎	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	1 (<0.1)
上気道感染	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	16 (1.3)
転倒	5 (0.4)
挫傷	3 (0.3)
頭部損傷	3 (0.3)
偶発的過量投与	1 (<0.1)
背部損傷	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	1 (<0.1)
規定量以上の投与	1 (<0.1)
顔面骨骨折	1 (<0.1)
上腕骨骨折	1 (<0.1)
靭帯捻挫	1 (<0.1)
処置によるめまい	1 (<0.1)
橈骨骨折	1 (<0.1)
皮膚擦過傷	1 (<0.1)
上肢骨折	1 (<0.1)
臨床検査	53 (4.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (1.3)
体重増加	11 (0.9)
体重減少	10 (0.8)
肝機能検査異常	5 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)
血中尿酸減少	2 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス増加	2 (0.2)
尿中結晶陽性	2 (0.2)
血小板数減少	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1)
血中クロール減少	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	1 (<0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (<0.1)
心電図QT延長	1 (<0.1)
心電図QT短縮	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
肝酵素上昇	1 (<0.1)
好中球数減少	1 (<0.1)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	30 (2.5)
食欲減退	15 (1.3)
低ナトリウム血症	4 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.2)
高脂血症	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.2)
食欲亢進	2 (0.2)
脱水	1 (<0.1)
高クロール血症	1 (<0.1)
高ナトリウム血症	1 (<0.1)
高尿酸血症	1 (<0.1)
低カリウム血症	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (1.1)
背部痛	2 (0.2)
筋痙縮	2 (0.2)
筋力低下	2 (0.2)
筋肉痛	2 (0.2)
関節痛	1 (<0.1)
骨痛	1 (<0.1)
筋肉疲労	1 (<0.1)
筋骨格痛	1 (<0.1)
四肢痛	1 (<0.1)
腱炎	1 (<0.1)
神経系障害	337 (28.3)
傾眠	177 (14.9)
浮動性めまい	130 (10.9)
頭痛	33 (2.8)
痙攣発作	22 (1.9)
記憶障害	11 (0.9)
振戦	9 (0.8)
運動失調	6 (0.5)
平衡障害	6 (0.5)
協調運動異常	5 (0.4)
嗜眠	5 (0.4)
注意力障害	4 (0.3)
過眠症	4 (0.3)
片頭痛	4 (0.3)
眼振	4 (0.3)
錯感覚	4 (0.3)
失語症	3 (0.3)
発作症状の変化	3 (0.3)
認知障害	3 (0.3)
構語障害	3 (0.3)
頭部不快感	3 (0.3)
単純部分発作	3 (0.3)
異常感覚	2 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.2)
健忘	1 (<0.1)
自閉症	1 (<0.1)
運動緩慢	1 (<0.1)
脳梗塞	1 (<0.1)
てんかん	1 (<0.1)
知覚過敏	1 (<0.1)
企図振戦	1 (<0.1)
精神的機能障害	1 (<0.1)
ナルコレプシー	1 (<0.1)
パーキンソニズム	1 (<0.1)
嗅覚錯誤	1 (<0.1)
精神運動亢進	1 (<0.1)
精神運動機能障害	1 (<0.1)
群発発作	1 (<0.1)
会話障害	1 (<0.1)
てんかん重積状態	1 (<0.1)
失神	1 (<0.1)
精神障害	120 (10.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
易刺激性	35 (2.9)
不安	20 (1.7)
不眠症	16 (1.3)
うつ病	11 (0.9)
激越	5 (0.4)
怒り	5 (0.4)
攻撃性	4 (0.3)
気分変化	4 (0.3)
気分動揺	4 (0.3)
自殺念慮	4 (0.3)
感情不安定	3 (0.3)
悪夢	3 (0.3)
異常な夢	2 (0.2)
無感情	2 (0.2)
精神緩慢	2 (0.2)
情動障害	2 (0.2)
リビドー減退	2 (0.2)
落ち着きのなさ	2 (0.2)
自傷念慮	2 (0.2)
睡眠障害	2 (0.2)
自殺企図	2 (0.2)
涙ぐむ	2 (0.2)
急性精神病	1 (<0.1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (<0.1)
注意欠陥多動性障害	1 (<0.1)
白日夢	1 (<0.1)
抑うつ気分	1 (<0.1)
社会的行為障害	1 (<0.1)
睡眠異常	1 (<0.1)
多幸気分	1 (<0.1)
衝動行為	1 (<0.1)
不相応な情動	1 (<0.1)
身体疾患による精神障害	1 (<0.1)
精神状態変化	1 (<0.1)
人格変化	1 (<0.1)
心因性発作	1 (<0.1)
精神運動制止遅滞	1 (<0.1)
精神病性障害	1 (<0.1)
自傷行動	1 (<0.1)
腎および尿路障害	6 (0.5)
腎機能障害	4 (0.3)
夜間頻尿	1 (<0.1)
頻尿	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	11 (0.9)
勃起不全	3 (0.3)
月経困難症	2 (0.2)
乳房痛	1 (<0.1)
性器発疹	1 (<0.1)
月経障害	1 (<0.1)
不規則月経	1 (<0.1)
不正子宮出血	1 (<0.1)
性機能不全	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.8)
咳嗽	3 (0.3)
副鼻腔うっ血	2 (0.2)
呼吸困難	1 (<0.1)
喀血	1 (<0.1)
鼻閉	1 (<0.1)
口腔咽頭不快感	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	1 (<0.1)
気道うっ血	1 (<0.1)
鼻漏	1 (<0.1)
いびき	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	24 (2)
脱毛症	10 (0.8)
発疹	8 (0.7)
そう痒症	4 (0.3)
ざ瘡	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数（%）
湿疹	1（<0.1）
丘疹	1（<0.1）
紅斑性皮疹	1（<0.1）
小水疱性皮疹	1（<0.1）
皮膚変色	1（<0.1）
血管障害	4（0.3）
高血圧	3（0.3）
起立性低血圧	1（<0.1）

MedDRA version 18.1

※ 承認時までのN01358試験、N01379試験、EP0083試験、EP0085試験のブリーバラセタムを50～200mg/日の範囲で投与された症例（N01258試験からN01379試験に組み入れられた症例を除く）を併合した安全性併合解析。

13. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国の市販後に、ブリーバラセタムを1回1400mg服用したときに傾眠及び浮動性めまいが発現したことが報告されている。

13.2 処置

本剤過量投与に対する特異的な処置薬はない。また、本剤の尿中排泄は10%未満であるため、血液透析は有効ではない。[16.5 参照]

【解説】

本剤を使用する際の注意喚起として、企業中核データシート(CCDS : Company Core Data Sheet)に基づき設定しました。

13.1 外国の市販後報告では、ブリーバラセタムを1回1400mg服用した症例に、傾眠及び浮動性めまいが認められました。

13.2 本剤過量投与に対する特異的な処置薬はなく、過量投与時には一般的な処置をご検討ください。本剤(未変化体)の尿中排泄は10%未満であるため[24,25]、血液透析は有効ではありません。血液透析による本剤除去の可能性を検討したデータはありません。

14. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。[7.3 参照]

14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

【解説】

本剤を使用する際の注意喚起として、企業中核データシート(CCDS : Company Core Data Sheet)に基づき設定しました。

15. その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。［8.3、8.4 参照］

【解説】

米国食品医薬品局（FDA）は、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験における解析を行い、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮のリスクが増加することを示す結果が得られたことから、抗てんかん薬による自殺関連行為などを注意喚起する文書を2008年1月31日及び2008年12月16日に公表しました。これを受けて、厚生労働省から発出された抗てんかん薬に対する使用上の注意の改訂指示（2009年7月3日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づき設定しました。

引用文献

1) 社内資料：結合試験（2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
2) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1）
3) 社内資料：吸収（2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.2）
4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（EP0083試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.8.3）
5) 社内資料：国際共同長期継続投与試験（EP0085試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.9.1、2.7.6.9.5）
6) 社内資料：日本人健康被験者における経口剤及び注射剤の比較バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性（EP0117試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.2.1）
7) 社内資料：経口投与の代替療法として静脈内投与を検討する国内第Ⅲ相試験（EP0118試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.9.3、2.7.3.2.1.5.1）
8) 社内資料：N01256A/B試験（N01256パートI/Ⅱ試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.1.2.2）
9) 社内資料：健康被験者における市販用と臨床開発用錠剤との生物学的同等性並びに経口錠と静注用製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性（EP0007試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.2.3）
10) 社内資料：局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象とした静脈内投与の安全性及び忍容性（N01258試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.9.4）
11) 社内資料：肝機能障害を有する被験者におけるブリーバラセタムの薬物動態（N01111試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.4.3）
12) 社内資料：排泄（2024年6月24日承認、CTD2.6.4.1.5）
13) 社内資料：代謝（2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.4、2.5.3.1.3）
14) 社内資料：健康被験者におけるCBZとの薬物動態相互作用（N01081試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.1、2.7.2.2.5.1.1.1）
15) 社内資料：成人てんかん患者におけるPHTとの薬物動態相互作用（N01172試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.6、2.7.2.2.5.1.3.2、2.5.3.3.1.3）
16) 社内資料：臨床薬理試験成績　CL0178試験（2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.8.2）
17) 社内資料：臨床薬理試験成績　CL0028試験（2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.8.1）
18) 社内資料：臨床薬理試験成績　N01081試験（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.1）
19) 社内資料：臨床薬理試験成績　N01172試験（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.6）
20) 社内資料：臨床薬理試験成績　N01171試験（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.4）
21) 社内資料：健康被験者におけるGFZ及びRFPとの薬物動態相互作用（N01259試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.8、2.7.2.2.5.1.5）
22) 社内資料：健康被験者におけるエタノールとの薬物動態相互作用（EP0041試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5.12、2.7.2.2.5.2）
23) 社内資料：臨床薬理試験成績（2024年6月24日承認、quantitative-prediction-2015）
24) 社内資料：健康成人男性被験者6例を対象に^{14}C-ucb34714 150mgを単回経口投与した時の薬物動態、代謝及び排泄のバランスを検討する単施設、非盲検試験（N01068試験）（2024年6月24日承認、CTD2.7.6.3.4）
25) 社内資料：排泄（2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.5）

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）又は弊社医療関係者向けホームページ（https://hcp.ucbcares.jp/）にてご確認ください。

〈文献請求先及びお問い合わせ先〉

ユーシービーケアーズ コンタクトセンター
Tel: 0120-093-189
受付時間：9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2025年4月改訂
JP-BR-EP-IV-250001