2025年9月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤
処方箋医薬品注）
ブリーバラセタム錠

ブリィビアクト®錠25mg
ブリィビアクト®錠50mg

BRIVIACT® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ブリィビアクト錠25 mg　：1錠中ブリーバラセタム25 mg含有 ブリィビアクト錠50 mg　：1錠中ブリーバラセタム50 mg含有
一般名	和名：ブリーバラセタム（JAN） 洋名：Brivaracetam（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年6月24日
	薬価基準収載年月日：2024年8月15日
	販売開始年月日：2024年8月30日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ユーシービージャパン株式会社　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） 医療関係者向けホームページ https://hcp.ucbcares.jp/

本IFは2025年9月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、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で確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ブリィビアクト錠
(01)14987700000338

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6. RMPの概要……3

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名……4
2. 一般名……4
3. 構造式又は示性式……4
4. 分子式及び分子量……4
5. 化学名(命名法)又は本質……4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……6
2. 有効成分の各種条件下における安定性……7
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……7

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形……8
2. 製剤の組成……9
3. 添付溶解液の組成及び容量……9
4. 力価……9
5. 混入する可能性のある夾雑物……9
6. 製剤の各種条件下における安定性……10
7. 調製法及び溶解後の安定性……10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……10
9. 溶出性……10
10. 容器・包装……10
11. 別途提供される資材類……11
12. その他……11

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……12
2. 効能又は効果に関連する注意……12
3. 用法及び用量……12
4. 用法及び用量に関連する注意……13
5. 臨床成績……13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……60
2. 薬理作用……60

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……76
2. 薬物速度論的パラメータ……87
3. 母集団(ポピュレーション)解析……88
4. 吸収……89
5. 分布……89
6. 代謝……91
7. 排泄……93
8. トランスポーターに関する情報……94
9. 透析等による除去率……94
10. 特定の背景を有する患者……95
11. その他……99

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……100
2. 禁忌内容とその理由……100
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……100
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……100
5. 重要な基本的注意とその理由……100
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……101
7. 相互作用……102
8. 副作用……104
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……108
10. 過量投与……108
11. 適用上の注意……108
12. その他の注意……109

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……110
2. 毒性試験……113

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……119
2. 有効期間……119
3. 包装状態での貯法……119
4. 取扱い上の注意……119
5. 患者向け資材……119
6. 同一成分・同効薬……119
7. 国際誕生年月日……119
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日……119
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……119
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容……119
11. 再審査期間……120
12. 投薬期間制限に関する情報……120
13. 各種コード……120
14. 保険給付上の注意……120

Ⅺ. 文献

1. 引用文献……121
2. その他の参考文献……124

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……125
2. 海外における臨床支援情報……127

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……131
2. その他の関連資料……133

略　語　表

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADT	Afterdischarge threshold	後発射閾値
AE	Adverse event	有害事象
A_e	Excreted amount / Amount of urinary excretion	排泄量、尿中排泄量、未変化体尿中排泄率（A_e）
$A_{e(0-48)}$	Amount of drug excreted in urine from time 0 up to 48 hours	投与後 48 時間までの尿（便）中排泄量
$A_{e(0-72)}$	Amount of drug excreted in urine from time 0 up to 72 hours	投与後 72 時間までの尿（便）中排泄量
AED	anti-epileptic drug	抗てんかん薬
$A_{e\tau}$	Amount of drug excreted in urine over a dosing interval	投与間隔における尿中排泄量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALP	Alprazolam	アルプラゾラム
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate hydrobromide	α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸臭化水素酸塩
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration-time curve, from 0 to time t	時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	Area under the curve over a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the curve at first dose	初回投与時の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_τ	Area under the curve at last dose	最終回投与時の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BRV	Brivaracetam / ucb 34714	ブリーバラセタム
CA1	cortical area 1	皮質領域 1
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CDP	chlordiazepoxide	クロルジアゼポキシド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance / Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{fm}/F	Apparent formation clearance of a metabolite	代謝物のみかけの生成クリアランス
CL_{NR}	Non renal clearance	腎外クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent total body clearance at steady-state	定常状態のみかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration / Maximum plasma concentration	最高濃度、最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPN	chronic progressive nephropathy	慢性進行性腎症
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{ss}	steady state concentration	定常状態での濃度

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
dB	decibel	デシベル
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DMCM	methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate	6,7-ジメトキシ-4-エチル-β-カルボリン-3-カルボン酸メチル
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	Concentration at half the maximum response	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
ED_{50}	dose resulting in 50% of the effect	50%有効用量
EEG	electroencephalogram	脳波
F	oral bioavailability	経口バイオアベイラビリティ
F	female	雌
F_0	parental generation	親世代
F_1	first generation	第一世代
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	Fraction excreted in urine	尿中排泄率
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ－アミノ酪酸
GAERS	genetic absence epilepsy rats from Strasbourg	ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット
GFZ	Gemfibrozil	ゲムフィブロジル
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
GST	generalized seizure triggering threshold	全般発作誘発閾値
hCav1.2	human voltage-gated calcium channel Ca (v) 1.2	ヒト電位依存性カルシウムチャネル Ca (v) 1.2
HEK293	human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
hNav1.5	human voltage-gated sodium channel type V	ヒト電位依存性ナトリウムチャネル V 型
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康に関連する生活の質
Hz	Hertz	ヘルツ
IC_{50}	concentration causing 50% inhibition	50%阻害濃度
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
i.p.	intraperitoneal	腹腔内
IPS	Intermittent photic stimulation	間欠的光刺激
i.v. / IV	intravenous	静脈内
kHz	kilo Hertz	キロヘルツ
LDPE	Low Density Polyethylene	低密度ポリエチレン
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LSM	Least squares mean	最小二乗平均値
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
MDZ	Midazolam	ミダゾラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOX	Moxifloxacin	モキシフロキサシン
MRD	maximum rate of depolarization	最大脱分極速度

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MRI	Magnetic resonance imaging / nuclear magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MRP1, MRP2	multidrug resistant proteins 1 or 2	多剤耐性関連蛋白質 1 又は 2
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect-level	無影響量
NONMEM	Nonlinear mixed effects modeling	非線形混合効果モデル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OH-MDZ	Hydroxymidazolam	ヒドロキシミダゾラム
PBO	Placebo	プラセボ
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PGS	Primary generalized seizures	全般発作
p-HPPH	5-(4-hydroxyphenyl)-5- phenylhydantoin	5-（4-ヒドロキシフェニル）-5-フェニルヒダントイン
PHT	Phenytoin	フェニトイン
pIC_{50}	log of the concentration causing 50% inhibition	50%阻害濃度の対数
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
p.o.	oral / per os	経口
Population PK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
POS	partial-onset seizures	部分発作
PPR	Photoparoxysmal EEG response	光突発脳波反応
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	P-R interval	P-R 間隔、心電図上の P 波と R 波の間の時間
PT	Preferred Term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔、心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcSS	Study-specific corrected QT interval	試験固有の補正係数で調整した心電図上の QT 間隔
RFP	Rifampicin	リファンピシン
RH	Relative Humidity	相対湿度
RR	R-R interval	R-R 間隔、心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
S9	exogenous metabolic activation from Aroclor 1254-induced rat liver	Aroclor1254 で誘導したラット肝臓から得られた外因性代謝活性化系
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
SD	standard deviation	標準偏差
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Standard photosensitivity range	標準光感受性範囲

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SV2A	Synaptic Vesicle Protein 2A	シナプス小胞蛋白質 2A
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximal concentration	最高濃度到達時間、最高血漿中濃度到達時間
TPM	Topiramate	トピラマート
ucb 34714	Brivaracetam	ブリーバラセタムの未変化体
ucb-100406-1	hydroxy metabolite	ブリーバラセタムの ω-1 水酸化体
ucb 42145	carboxylic acid metabolite	ブリーバラセタムのカルボン酸体
ucb-107092-1	ω-1 hydroxylated acid	ブリーバラセタムの ω-1 ヒドロキシ酸体
VPA	Valproate	バルプロ酸
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
ΔQTcSS	Time-matched change from baseline of QTcSS	QTcSS の時間を一致させたベースラインとの差
λ_z	First order terminal elimination rate constant	終末相の一次消失速度定数

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブリーバラセタム（以下、BRV）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ある。2 ピロリドン誘導体である BRV 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る。BRV 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た。また、動物及びヒトにおいて BRV は 100%に近い経口バイオアベイラビリティを示した。

以上のことから、欧州及び米国等で臨床試験が開始され、2016 年に欧州等で、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」として［経口剤 50 ヵ国、静注用製剤 47 ヵ国（2025 年 9 月現在）］、また、米国では 2017 年 9 月に、「16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法」としても、外挿に基づいて承認を取得した。

本邦において、BRV は海外と同様に、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、第Ⅲ相臨床試験（EP0083 試験）及びその継続投与試験（EP0085 試験）において BRV の海外臨床試験と同様の有効性及び安全性の結果が確認された。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 BRV 経口製剤の代替療法」を適応とした静注用製剤も開発し、本適応取得のために計画した臨床試験（EP0117 及び EP0118 試験）を完了した。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、錠剤及び静注用製剤について、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 日に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

① BRV は LEV と同様に神経終末のシナプス小胞膜に存在する輸送体様の膜蛋白質 SV2A に結合して、てんかん発作抑制作用を発揮する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

② 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、非毒性量で発作抑制作用を示した。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

③ 十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する患者に対し、BRV は抗てんかん薬の使用歴や併用抗てんかん薬の剤数にかかわらず、部分発作のコントロールに有効である。（「V. 5. (4) 1) ①（EP0083 試験）」の項参照）

④ BRV は単剤療法及び併用療法において同じ用法・用量で使用できる。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験及び (4) 検証的試験」の項参照）

⑤ 主要な試験において、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象が少なく、性別、年齢、人種等で安全性プロファイルに違いはなかった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

⑥ BRV の薬物動態プロファイルは用量比例性によって特徴付けられるため、治療用量のモニタリングは不要である。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

⑦ AED 及び他の薬剤が血漿中 BRV 濃度に及ぼす影響は、CBZ、PHT 及び強力な CYP 誘導剤である RFP を除いて確認されず、BRV が AED 及び他の薬剤の血漿中濃度に及ぼす影響は、CBZ 代謝物及び PHT が上昇したことを除いて確認されなかった。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

⑧ 重大な副作用として攻撃性（0.3%）があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・攻撃性	・自殺行動、自殺念慮 ・好中球減少症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査〔攻撃性〕[成人:錠剤、静注] ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

通常のリスク最小化活動の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、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で確認してください。

1. 販売名

(1) 和名

ブリィビアクト®錠 25 mg、ブリィビアクト®錠 50 mg

(2) 洋名

BRIVIACT® Tablets

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブリーバラセタム（JAN）

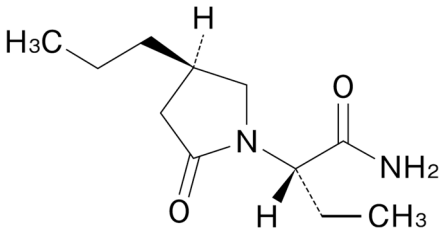
(2) 洋名（命名法）

Brivaracetam（JAN, INN）

(3) ステム（stem）

アミド型向知性薬、ピラセタム誘導体：-racetam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{11}H_{20}N_2O_2$

分子量：212.29

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-2-[(4*R*)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide（IUPAC）

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

社内コード：ucb 34714

CAS 登録番号：357336-20-0

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から淡灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

pH1.2～pH7.4 で高い溶解性がある。水、メタノール、エタノール（99.5）及び氷酢酸に極めて溶けやすく、DMSO、アセトニトリル及びアセトンに溶けやすく、トルエンにやや溶けやすく、ヘキサンに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：75.7~76.9°C

(5) 酸塩基解離定数

イオン化可能な官能基を有しないため pKa は認められない。

(6) 分配係数

log D=1.04（pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液）

(7) その他の主な示性値

比旋光度：$[\alpha]_D^{25}$：-58.7±0.6°

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果※
長期保存試験		25°±2℃ 60%±5% RH	60ヵ月	二重(透明及び黒色)の LDPE 袋及びファイバードラム	規格内
加速試験		40±2℃ 75%±5% RH	6ヵ月		規格内
苛酷試験	温度・湿度	70℃ 75% RH	6週	開放容器	2 週間後に外観変化(水分量の増加)を認めた。 主な分解生成物:類縁物質 A(酸不純物)、類縁物質 B(ジオキソ酸化化合物)
	酸／塩基	pH1／pH11	3週／6週	密閉容器	酸及び塩基性の両条件下で、含量の継続的減少を認めた。 塩基性条件では、類縁物質 C(ブリーバラセタムの立体異性体)へのラセミ化も認められた。 主な分解生成物:類縁物質 A(酸不純物)
	酸化	過酸化水素 0.05%、0.10%	6週		2 週間以後に種々の分解物を認めた。 主な分解生成物:類縁物質 B(ジオキソ酸化化合物)
光安定性試験		120 万 lux・h 以上及び 200 W・h/m^2 以上		開放容器	規格内
				透明 PE 袋	
				透明 PE 袋/ 黒色 PE 袋	

RH:相対湿度、LDPE:低密度ポリエチレン
測定項目:性状、水分、光学純度、含量、類縁物質
※規格外の試験結果が得られたものについては表中に記載した。

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

規　　格:標準物質のスペクトルに一致する

定　量　法:液体クロマトグラフィー

検出器:紫外吸光光度計

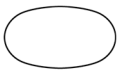
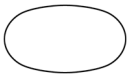
カラム:液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコート錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブリィビアクト錠 25 mg			ブリィビアクト錠 50 mg		
色／剤形	灰色／フィルムコート錠			黄色／フィルムコート錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
長径、短径	約 8.9 mm、約 5.0 mm			約 11.7 mm、約 6.6 mm		
厚さ	約 3.4 mm			約 4.0 mm		
重量	約 142 mg			約 281 mg		

(3) 識別コード

ブリィビアクト錠 25 mg：u25

ブリィビアクト錠 50 mg：u50

(4) 製剤の物性

粒子径分布：ブリーバラセタムは生物薬剤学分類システム（BCS）クラスⅠの原薬で、その粒子径分布は溶出性（30 分以内に 85%以上が溶出）及び崩壊性（15 分以内に錠剤が崩壊）に影響を及ぼさない。

結 晶 多 形：2 種の結晶形が存在するが、溶出性に影響を及ぼさない。

崩　壊　性：ブリーバラセタムは生理学的範囲の pH（1.2～6.8）において溶解度が高く、製剤は速やかな溶出性を示す。

溶　出　性：「IV. 製剤に関する項目 9. 溶出性」参照。

(5) その他

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ブリィビアクト錠 25 mg	ブリィビアクト錠 50 mg
成分・分量 (1 錠中)	ブリーバラセタム 25 mg	ブリーバラセタム 50 mg
添加剤	乳糖水和物、無水乳糖、β-シクロデキストリン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	乳糖水和物、無水乳糖、β-シクロデキストリン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

25 mg 錠/50 mg 錠

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30℃ 75% RH （暗所）	36ヵ月	PTP 包装[*1]、ボトル包装[*2]	規格内
加速試験	40℃ 75% RH （暗所）	6ヵ月	PTP 包装[*1]、ボトル包装[*2]	規格内
苛酷試験 （温度サイクル）	20℃（3 日間）＋40℃ / 75% RH（4 日間）を 3 サイクル （暗所）	21 日	ボトル包装[*2]	規格内
苛酷試験（光）[*4]	25℃ 60% RH	120 万 lux・h 以上及び 200 W・h/m^2 以上	無包装[*3]	規格内

RH：相対湿度
測定項目：
長期保存及び加速：性状、確認試験、純度試験、水分、崩壊性、定量法
苛酷（温度サイクル）：性状、純度試験、水分、溶出性、定量法
苛酷（光）：純度試験、水分、定量法
*1：ポリクロロトリフルオロエチレンをラミネートしたポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔
*2：高密度ポリエチレン製ボトル＋ポリプロピレン製キャップ
*3：開放容器
*4：本試験は 75 mg 錠で行った。75 mg 錠の内核錠は 25 mg 錠及び 50 mg 錠の比例処方である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

試験液：水、pH 1.2、4.5、6.4、6.8、7.4 の溶液

回転数：50 回転/分

結果：良好な溶出性

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ブリィビアクト錠 25 mg：［PTP］100 錠（10 錠×10）、［プラスチックボトル］100 錠（バラ）

ブリィビアクト錠 50 mg：［PTP］100 錠（10 錠×10）、［プラスチックボトル］100 錠（バラ）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

ボトル：高密度ポリエチレン（容器）／ポリプロピレン（キャップ）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

（解説）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するブリーバラセタム（BRV）の有効性及び安全性を検討するため、成人の被験者を対象に海外で第Ⅲ相試験3試験（N01252試験、N01253試験、及びN01358試験［日本人被験者7例を含む］）が実施された。その後、本邦及び他のアジア諸国において十分な発作コントロールが得られていない16歳以上のてんかん患者を対象にEP0083試験を実施した。これらの試験成績から、安全性に問題なく、治療期間の28日あたりの部分発作回数の改善等の治療効果が認められたことから設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日50 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日200 mgを超えない範囲で適宜増減できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象とした用量設定試験2試験（N01114試験及びN01193試験）において、BRV5～150 mg/日（1日2回投与）の経口投与の有効性と安全性が評価され、いずれも良好な有効性及び安全性が認められた（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）。用量反応探索試験の結果からBRV5～100 mg/日の検証的試験（N01252、N01253）を実施した。その結果から、より高い用量範囲（BRV100、200 mg/日）の検証的試験（N01358）を追加で実施した。検証的3試験によりBRVの安全性と有効性が検討され、US及びEUで50 mg/日～200 mg/日の用量範囲で承認された。そこで、十分な発作コントロールが得られていない16歳以上のてんかん患者を対象に本邦及び他のアジア諸国において実施したEP0083試験では、US及びEUで承認された最小用量及び最大用量であるBRV50 mg/日及び200 mg/日をそれぞれ評価した。その結果、両用量ともに、治療期間の発作回数に統計学的に有意、かつ臨床的に意義ある減少が認められた。また、副次有効性解析の結果でも、BRV50 mg/日及び200 mg/日の用量での有効性が裏付けられた。BRVを50 mg/日又は200 mg/日の用量で投与したときの忍容性は良好であり、EP0083試験での安全性プロファイルはBRVで確立された全体的な安全性プロファイルと一致していた。以上より、BRV50 mg/日及び200 mg/日は、十分な発作コントロールが得られていない日本人成人てんかん患者に対する推奨用量として適切であると考えられた。

Ⅴ. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(経口)

■評価資料

試験番号 (実施国)	相	主な試験目的	試験デザイン	対象(症例数)	投与方法・投与期間
EP0117[1)] (日本)	I	BRVを急速IV、点滴IV、経口投与した時の PK 評価、安全性、忍容性	無作為化、単施設、非盲検、クロスオーバー、BA	健康被験者 (24例)	BRV100 mg/回、単回急速又は点滴 IV 投与(注射剤) BRV100 mg/回、単回経口投与(錠剤)
N01287[2)] (フランス)	I	BRV 経口製剤、絶食下投与時の相対的 BA、BE を比較 高脂肪食後、BRV 錠投与時の吸収速度、吸収量を絶食下投与時と比較	単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー、相対的BA、BE	健康被験者 (25 例)	BRV50 mg/回、単回経口投与(カプセル剤、錠剤、液剤)
N01209[3)] (日本)	I	BRV 単回投与後の PK、安全性、忍容性	二重盲検、無作為化、PBO対照	日本人健康成人男性被験者 Part A:50 例 Part B:30 例	Part A:BRV2.5、10、25、50、100 mg/回、単回経口投与(錠剤) Part B:BRV5、20、100 mg/日反復経口投与 10 日間(錠剤)
N01118[4)] (フランス)	I	高齢者の PK(単回、反復投与)、安全性	多施設、非盲検、PK、安全性、忍容性	高齢健康被験者 (16 例)	BRV200、400 mg/日、反復経口投与 12 日間(カプセル剤)
N01109[5)] (ポーランド)	I	腎機能障害を有する被験者のPK、尿中排泄、安全性	単施設、非盲検、並行群間、PK	腎機能障害者、健康被験者(18例)	BRV200 mg/回、単回経口投与(カプセル剤)
N01111[6)] (ベルギー)	I	BRVのPKに及ぼす肝機能障害の影響を特定、安全性	非盲検、並行群間、非無作為化、単施設、PK	肝機能障害者、健康被験者(26例)	BRV100 mg/回、単回経口投与(カプセル剤)
N01081[7)] (英国)	I	DDI:CBZとのPK相互作用	単施設、非盲検	健康被験者 (14例)	BRV400 mg/日、反復経口投与 35 日間(カプセル剤)
N01133[8)] (英国)	I	DDI:てんかん患者におけるCBZとのPK相互作用	単施設、非盲検	てんかん患者 (9例)	BRV100、200、400 mg/日、反復経口投与 28 日間(カプセル剤)
N01135[9)] (英国、ポーランド)	I	DDI:CBZのPKへのBRVの影響BRV+CBZ+VPA 併用投与時の安全性、BRVのVPAトラフ濃度への影響なしの確認	多施設、非盲検	てんかん患者 (9例)	BRV100、200、400 mg/日、反復経口投与 28 日間(カプセル剤)
N01171[10)] (フランス)	I	DDI:定常状態BRVがラモトリギンPKに及ぼす影響	単施設、非盲検	健康被験者 (14例)	BRV400 mg/日、反復経口投与 12 日間(カプセル剤)
N01082[11)] (英国)	I	DDI:BRVがPHT単回投与のPKに及ぼす影響	単施設、非盲検	健康被験者 (20例)	BRV400 mg/日、反復経口投与 12 日間(カプセル剤)
N01172[12)] (米国)	I	DDI:BRVがPHTのPKに及ぼす影響	多施設、非盲検	てんかん患者 (19例)	BRV100、200、300、400 mg/日、反復経口投与 45 日間(カプセル剤)
N01170[13)] (ベルギー)	I	DDI:定常状態BRVがトピラマート単回投与のPKに及ぼす影響	単施設、非盲検	健康被験者 (14 例)	BRV400 mg/日、反復経口投与 12 日間(カプセル剤)
N01259[14)] (ベルギー)	I	DDI:ゲムフィブロジル又はリファンピシンがBRVのPKに及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー	健康被験者 (52 例)	BRV150 mg/回、単回経口投与×2(錠剤)
N01261[15)] (ベルギー)	I	DDI:3用量のBRV反復投与のCYP3A4活性に対する影響	単施設、非盲検、無作為化	健康被験者 (42 例)	BRV5、50、150 mg/日、反復経口投与 7 日間(錠剤)

試験番号（実施国）	相	主な試験目的	試験デザイン	対象（症例数）	投与方法・投与期間
N01080[16]（英国）	I	DDI：BRVがOCのPK、卵胞活性、黄体活性に及ぼす影響他	無作為化、単施設、非盲検、クロスオーバー	健康被験者（24 例）	BRV400 mg/日、反復経口投与 21 日間（カプセル剤）
N01282[17]（フランス）	I	DDI：BRVとOCのPKにおける相互作用他	二重盲検、PBO 対照、無作為化、クロスオーバー	健康被験者（28 例）	BRV100 mg/日、反復経口投与 28 日間（カプセル剤）
EP0041[18]（オランダ）	I	DDI：BRVとエタノール併用時のPK他	単施設、二重盲検、PBO 対照、無作為化、クロスオーバー	健康被験者（18 例）	BRV200 mg/回、単回経口投与×2（錠剤）
N01233[19]（フランス）	I	心室再分極に及ぼす影響、BRVのPKが心電図パラメータに及ぼす影響	無作為化、PBO 及びモキシフロキサシン対照	健康被験者（184 例）	BRV150、800 mg/日、反復経口投与 7 日間（カプセル剤）
N01295[20]（カナダ）	I	BRVの乱用の可能性をアルプラゾラム、PBOと比較、LEVと比較、PK、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、PBO、規定外、規定の対照を用いたトリプルダミー試験	健康被験者（44 例）	BRV50、200、1000 mg/回、単回経口投与×7（錠剤）
EP0083[21,22]（日本、アジア諸国）	III	有効性、安全性、忍容性の評価	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、治療的検証試験	てんかん患者[*1]（448 例、日本人 97 例を含む[*2]）	PBO、BRV50、200 mg/日、反復経口投与、最長 16 週間（錠剤）［試験期間：最長 26 週間］
N01358[23]（日本を含む海外）	III	有効性、安全性、忍容性の評価	無作為化、二重盲検、PBO 対照、多施設、治療的検証試験	てんかん患者[*3]（768 例、日本人 7 例を含む）	PBO、BRV100、200 mg/日、反復経口投与、最長 16 週間（錠剤）［試験期間：最長 26 週間］
EP0085[24]（日本、中国）	III	長期の安全性、忍容性、有効性の経時的な持続の評価	多施設、長期継続投与、非対照、用量調整可能な試験（コア試験：EP0083 試験）	てんかん患者[*4]（207 例、日本人 132 例を含む[*2]）	BRV50～200 mg/日（可変用量）、反復経口投与、承認日から約 6ヵ月後まで継続投与（錠剤）
N01379[25,26]（日本を含む海外）	III	長期の安全性、忍容性、有効性の経時的な持続の評価	非盲検、長期継続投与、多施設、非対照、単群（コア試験：N01258 試験、N01358 試験）	てんかん患者（767 例、日本人 7 例を含む）	最大 BRV200 mg/日（可変用量）、反復経口投与、長期継続投与（錠剤）
EP0118[27]（日本）	III	代替IV併用投与時の安全性、忍容性、経口から切り替え後の発作回数、血漿中濃度の評価	多施設、非盲検	てんかん患者[*4]（10 例）	BRV50～200 mg/日（EP0085 試験での経口 1 日用量）、反復 IV 投与、5 日間（注射剤）

BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、BRV：ブリーバラセタム、CBZ：カルバマゼピン、CYP：シトクロム P450、IV：静脈内、LEV：レベチラセタム、OC：経口避妊薬、PBO：プラセボ、PHT：フェニトイン、PK：薬物動態、VPA：バルプロ酸、DDI：薬物相互作用

*1：AED 1 剤又は 2 剤の併用にもかかわらず部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者に併用療法として BRV を投与

*2：日本の医療機関で登録された非日本人症例 1 例を含む

*3：AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者

*4：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

■参考資料

試験番号（実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	対象（症例数）	投与方法・投与期間
N01185[28]（英国）	I	消化管部位送達 BRV の局所吸収特性、PK、安全性	非盲検、無作為化、クロスオーバー	健康被験者（8例）	BRV200 mg/回、単回経口投与×4（カプセル剤）
N01075[29]（英国）	I	BA に及ぼす食事の影響	無作為化、単施設、非盲検、クロスオーバー	健康被験者（8 例）	BRV150 mg/回、単回経口投与×2（カプセル剤）
N01256A[30]（ベルギー）	I	錠剤と静注用製剤点滴 IV、急速 IV 投与の BA の比較、安全性及び忍容性の評価	無作為化、単施設、非盲検、クロスオーバー	健康被験者（24 例）	BRV10 mg/回、単回 IV 又は単回経口投与×3（注射剤、錠剤）
EP0007[31]（オランダ）	I	市販用と臨床開発用錠剤の BE 比較、急速 IV 投与時と経口投与時の BA 比較	無作為化、単施設、非盲検、クロスオーバー、BE/BA	健康被験者（25 例）	BRV100 mg/回、単回急速 IV 投与×5（注射剤） 10、50、75、100 mg/回、単回経口投与×5（錠剤）

Ⅴ. 治療に関する項目

試験番号（実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	対象（症例数）	投与方法・投与期間
N01066[32]（英国）	I	単回用量漸増投与した時の安全性及び忍容性、PK/中枢PD	無作為化、単施設、二重盲検、PBO対照、3パネル交互、3期用量漸増	健康被験者（27例）	BRV10、20、40、80、150、300、600、1000、1400 mg/回、単回経口投与×2（カプセル剤）
N01067[33]（英国）	I	反復漸増投与時の安全性、忍容性、PK/PDの評価	無作為化、単施設、二重盲検、PBO対照、並行群間	健康被験者（36例）	BRV200、400、800 mg/日、反復経口投与14日間（カプセル剤）
N01068[34]（ベルギー）	I	排泄バランス、PK、代謝	非盲検、単施設	健康被験者（6例）	^{14}C-BRV150 mg/回、単回経口投与（カプセル剤）
N01256B[30]（ベルギー）	I	静注用製剤点滴IV、急速IV投与の安全性、忍容性、PK、用量比例性	単施設、非無作為化、非盲検、用量漸増	健康被験者（24例）	BRV25、50、100、150 mg/回、単回IV投与×2（注射剤）
N01069[35]（ドイツ、フランス）	IIa	光突発脳波反応を抑制するBRVの最低用量の特定、血中BRV濃度と光感受性の変化、抑制効果発現までの時間と持続時間、併用AEDとBRVとのPK相互作用、BRVの気分に及ぼす影響	PBO対照、単盲検、多施設	てんかん患者（19例）	BRV10、20、40、80 mg/回、単回経口投与（カプセル剤）
N01114[36]（海外）	II	有効性、用量－臨床反応関係の評価及び臨床適用する用量範囲の検討、忍容性等	多施設、二重盲検、無作為化、PBO対照、3群、並行群間、用量設定	てんかん患者*1（157例）	PBO、BRV50、150 mg/日（固定用量）又は BRV25、100 mg/日（追加許可用量）、反復経口投与、最長12週間（カプセル剤）
N01193[37]（海外）	II	有効性、用量範囲の検討、忍容性、安全性、PK	多施設、二重盲検、無作為化、PBO対照、4群、並行群間、用量設定	てんかん患者*1（210例）	PBO、BRV5、20、50 mg/日（固定用量）、反復経口投与7週間（錠剤）
N01252[38]（海外）	III	有効性、用量－臨床反応関係、安全性及び忍容性、HRQoL	二重盲検、並行群間、PBO対照、無作為化	てんかん患者*1（399例）	BRV20、50、100 mg/日（固定用量）又はBRV20、50 mg/日（追加許可用量）、反復経口投与、最長14週間（錠剤）
N01253[39]（海外）	III	有効性、用量－臨床反応関係、安全性及び忍容性、HRQoL	無作為化、二重盲検、PBO対照、並行群間	てんかん患者*1（400例）	BRV5、20、50 mg/日（固定用量）又はBRV5、20 mg/日（追加許可用量）、反復経口投与、最長13週間（錠剤）
N01254[40]（海外）	III	安全性、忍容性、有効性、HRQoL	無作為化、二重盲検、並行群間、PBO対照、可変用量	てんかん患者*2（480例）	BRV20、50、100、150 mg/日（可変用量）、反復経口投与、最長19週間（錠剤）
N01276[41]（海外）	III	BRV単剤療法に切り替えた時のBRVの有効性及び安全性の評価	二重盲検、無作為化、多施設、並行群間、ヒストリカルコントロール、治療的検証	てんかん患者（88例）	BRV50、100 mg/日（固定用量）、反復経口投与、最長21週間（錠剤）
N01306[42]（海外）	III	BRV単剤療法に切り替えた時のBRVの有効性及び安全性の評価	二重盲検、無作為化、多施設、並行群間、ヒストリカルコントロール、治療的検証	てんかん患者（62例）	BRV50、100 mg/日（固定用量）、反復経口投与、最長21週間（錠剤）
N01395[43]（海外）	IIIb	非精神病性行動症状の副作用の軽減効果、有効性、安全性、忍容性	非盲検、多施設	てんかん患者*3（29例）	BRV50～200 mg/日（目標用量：200 mg/日減量・増量可）反復経口投与、最長16週間（錠剤）

AED：抗てんかん薬、BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、BRV：ブリーバラセタム、HRQoL：健康に関連する生活の質、IV：静脈内、PBO：プラセボ、PD：薬力学、PK：薬物動態

*1：AED 1剤又は2剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者

*2：AED 1～3剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者

*3：LEVからBRVに切り替えた成人てんかん患者

(2) 臨床薬理試験

①忍容性に関する検討

(i) 日本人健康成人男性被験者を対象としたブリーバラセタム(BRV)の単回経口投与試験 [3)]

日本人健康成人男性被験者 50 例を対象に、BRV2.5、10、25、50 及び 100 mg を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価した。認められた副作用は傾眠 2 件及び無力症 1 件(いずれも軽度)の 3 件で、死亡例や重篤例は発現しなかった。また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった(N01209 試験パート A)。

(ii) 日本人健康成人男性被験者を対象とした BRV の反復経口投与試験 [3)]

日本人健康成人男性被験者 30 例を対象に、BRV5、20 及び 100 mg/日を、1 日 2 回に分けて 10 日間反復経口投与した時の安全性及び忍容性を評価した。BRV 投与群で認められた副作用は下痢 4 件、発疹、頭痛及び浮動性めまいが各 1 件(いずれも軽度)の 7 件で、発疹の 1 例が試験中止に至った他、死亡例や重篤例は発現しなかった。また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった(N01209 試験パート B)。

(iii) 日本人健康男性被験者を対象とした BRV の静注又は経口投与試験 [1)]

日本人健康男性被験者 24 例に、BRV 静注用製剤 100 mg を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与、及び BRV 錠剤 100 mg を経口投与した時の安全性及び忍容性を評価した。試験中に認められた副作用[例数(%)]は、BRV 急速(2 分)静注群では傾眠 13(54.2)、浮動性めまい 9(37.5)、味覚異常及び悪心が各 2(8.3)、BRV 点滴(15 分)静注群では傾眠 11(45.8)、浮動性めまい 10(41.7)、味覚異常及び悪心が各 1(4.2)、並びに BRV 経口投与群では傾眠及び浮動性めまいが各 11(45.8)及び悪心 1(4.2)であった。また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。BRV100 mg を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与及び経口投与した時の安全性プロファイルは、いずれの投与方法でも同様で、良好な忍容性が確認された(EP0117 試験)。

(iv) 健康男性被験者を対象とした BRV の単回用量漸増試験(外国人データ) [32)]

健康男性被験者 27 例に BRV を 10 mg から 1400 mg まで用量漸増して単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価し、最大耐量(MTD)を特定した。認められた有害事象 56 件のうち副作用は 49 件であった。発現した副作用は、浮動性めまい(回転性めまいを除く)が 14 件で最も多く、次いで傾眠が 12 件、神経症候 NOS、多幸気分、疲労及び霧視が各 3 件発現した。副作用はプラセボ及び低用量の BRV(10、20 及び 40 mg)投与と比較して、高用量(80～1400 mg)の BRV 投与で多く認められ、BRV80 mg 以上の用量では、副作用の発現件数は用量依存的に増加した。重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、1 例のみに高度の副作用(傾眠)が、BRV1400 mg 投与 6 分後に発現したが、医療的処置なしに 11 時間後に消失した。また、死亡例、重篤例及び試験中止例はなく、また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。BRV1400 mg 投与で医学的に忍容できない高度の副作用(傾眠)が 1 件認められたため、BRV 単回経口投与の MTD を 1000 mg に設定した(N01066 試験)。

注意:本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

②QT/QTc 評価試験

(i) 心室再分極に及ぼす影響(外国人データ)[19)]

健康成人男女 184 例を、PBO 群 53 例、陽性対照モキシフロキサシン(MOX)群 52 例、BRV75 mg 群 39 例、及び BRV400 mg 群 40 例の 4 群に無作為に割り付け、PBO 群、BRV75 mg 群及び BRV400 mg 群は二重盲検下に薬剤を投与して、BRV が心室再分極に対して一定の大きさ以上の薬理作用を有するかを QT 間隔/QTc 延長を指標に評価した。その結果、QTcSS の平均値は、BRV75 mg 群、BRV400 mg 群及び PBO 群で治験薬投与後にベースラインから短縮した。これら 3 つの投与群の QTcSS－時間プロファイルは同様であった。ΔQTcSS の平均値は陽性対照の MOX 群で治験薬投与後に延長し、投与 4 時間後に最大値(約 6 msec)を示した。本試験の結果から、BRV を治療用量及び治療用量を超える用量で反復投与した時、心室再分極に対する影響は認められないことが示された。

BRV150 mg 及び 800 mg(1 日投与量)を健康被験者に反復経口投与した時に、予期しない安全性上の懸念は認められなかった(N01233 試験)。

③薬力学試験

(i) 中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する被験者を対象とした BRV 乱用の可能性評価試験 [20)]

BRV の乱用可能性を評価するため、被験者に、BRV50 mg、200 mg 及び 1000 mg、レベチラセタム(LEV)4000 mg(陰性対照)、アルプラゾラム(ALP)1.5 mg 及び 3 mg(陽性対照)並びにプラセボを、無作為化二重盲検トリプルダミー対照デザインで単回経口投与した。検討の結果、BRV は、主観的指標の鎮静、多幸、刺激、めまい及び陰性作用は ALP よりも小さかったが、治療量を超える用量を投与した時に一部の指標(バランス及び陽性作用)では、BRV と ALP に明らかな差は認められなかった。BRV 及び LEV はいずれも、バランス、陽性、陰性、鎮静及びその他の主観的作用がプラセボよりも大きく、全体的に、主観的作用は BRV と LEV でほぼ一致していた。これらの結果から、乱用可能性は否定できないものの、BRV と ALP の間で主観的作用のプロファイルに違いが認められ、BRV の主観的作用は、文献及び市販後データから乱用性が認められていない抗てんかん薬である LEV とより類似していることが示された(N01295 試験)。

(ii) 光突発脳波反応に対する効果の評価試験 [35)]

光感受性てんかん患者 19 例に BRV10、20、40 及び 80 mg を単回経口投与し、間欠的光刺激(IPS)による光突発脳波反応(PPR)を最大限に減少又は抑制する、BRV 単回経口投与時の最低用量を、標準光感受性範囲(SPR)で評価し、特定した。いずれの投与量においても BRV の PPR 減少又は完全消失の効果が認められ、BRV80 mg 投与時に最も高い効果が認められた。いずれの BRV の投与量を投与した時でも安全性及び良好な忍容性が確認された(N01069 試験)。

(iii) 心理学検査

N01066 試験 [32)]、N01067 試験 [33)]、N01069 試験 [35)]、N01080 試験 [16)]及び N01118 試験 [4)]において、探索的な心理学検査が実施された。全体として、これらの心理学検査では BRV 投与後の鎮静作用の用量依存的な増加及び注意力の低下が示唆されたが、他の神経学的評価に対する臨床的に重要な作用はないと考えられた。

注意:本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

(3) 用量反応探索試験

①部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象とした用量設定試験(N01114 試験:外国人データ)[36)]

目的	抗てんかん薬(AED)1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者にブリーバラセタム(BRV)50 及び 150 mg/日を 1 日 2 回投与(均等投与)したときの発作回数減少に対する BRV の有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 群、並行群間、用量設定試験
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 65 歳以下の難治性てんかん患者(ITT 集団:157 例[BRV50 mg/日群 53 例、BRV150 mg/日群 52 例、PBO 群 52 例]、PPS 集団:140 例[BRV50 mg/日群 43 例、BRV150 mg/日群 48 例、PBO 群 49 例])
主な登録基準	1) 難治性の部分発作を有する 16 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 4 週間あたり 4 回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 3) 抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤の併用を一定用量で受けている患者
試験方法	本試験は、観察期間 4 週間、治療期間 10 週間(増量期間 3 週間、維持期間 7 週間)、減量期間又は移行期間 2 週間、及び後観察期間 2 週間から構成された。 4 週間の観察期間終了後、適格性が確認された被験者を、レベチラセタム及びカルバマゼピンの使用状況を層別因子として、BRV50 mg/日群、BRV150 mg/日群又は PBO 群に 1:1:1 の比で無作為化した。 BRV として 50 mg/日若しくは 150 mg/日、又は PBO を 1 日 2 回投与(均等投与)した。増量期間、維持期間及び移行期間:約 12 時間間隔で朝夕に各 4 カプセルを投与した。減量期間:1 週目には約 12 時間間隔で朝夕に各 3 カプセルを投与し、2 週目には同様に各 2 カプセルを投与した。投与期間:12 週間、試験期間:最長 18 週間
主要評価項目	維持期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数
副次評価項目	維持期間の 1 週間あたりのすべての発作回数(Type I、II 及び III のすべての発作型)、維持期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数及びすべての発作回数(Type I、II 及び III のすべての発作型)の観察期間からの減少量及び減少率、維持期間の部分発作(Type I)回数の 50%レスポンダーレート(1 週間あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合)等、PK、安全性他
解析方法	2 つの層別変数と観察期間の部分発作回数で調整した 1 週間あたりの部分発作回数について、維持期間に BRV 投与群と PBO 群との間で差がないという帰無仮説を統計学的に検証した。これらの帰無仮説のうち、少なくとも 1 つが 5%の有意水準(両側)のもと、BRV 優位で棄却された場合、有効性が肯定されるとした。統計学的仮説検定では多重性の調整をしなかった。 経時測定データのための線形混合効果モデルで、対数変換した主要な有効性評価項目を群間比較した。モデルには、投与群－期間の交互作用及び層別変数[レベチラセタムの使用状況(使用なし、前治療、併用療法)及びカルバマゼピンの使用状況(使用あり、使用なし)]を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数(対数変換値)を共変量として含めた。維持期間の BRV 投与群と PBO 群との間の最小二乗平均値の差を、PBO 群に対する減少率とし、その両側 95%信頼区間と共に示した。 有効性のその他の評価項目に用いた統計解析方法は、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 法(観察期間からの減少量及び減少率)、Logistic 回帰分析(レスポンダーレート)、Cochran-Mantel-Haenszel 検定(カテゴリー化した減少率)、Fisher の正確検定(発作消失被験者の割合)、Cox 比例ハザードモデル／Kaplan-Meier 曲線(1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間)であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

【患者背景】

全体で、男性が 70 例及び女性が 87 例であり、年齢の平均値(SD)は 37.5 歳(11.5 歳)、範囲は 16.5～65.6 歳であった。PBO 群の 1 例を除き、すべての被験者が白人であった。

プラセボ(PBO)群 52 例、BRV50 mg 投与(BRV50)群 53 例、及び BRV150 mg 投与(BRV150)群 52 例であった。人口統計学的特性に投与群間で問題となるような差は認められなかった。

【有効性の結果】

維持期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数(主要評価項目)の PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群が 14.7%、BRV150 mg/日群が 13.6%であった。いずれも統計学的に有意ではなかった。治療期間(増量期間+維持期間)の 1 週間あたりの部分発作回数は、維持期間のみと比較して、BRV 投与群でわずかに減少した。治療期間(増量期間+維持期間)の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群が 17.7%、BRV150 mg/日群が 16.3%であり、いずれも統計学的に有意であった(それぞれ p=0.026 及び p=0.043、共分散分析※)。

(※:モデルに投与群及び層別変数[レベチラセタムの使用状況(使用なし、前治療、併用療法)及びカルバマゼピンの使用状況(使用あり、使用なし)]を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数(対数変換値)を共変量として含めた)

【安全性の結果】

■副作用発現状況

副作用の発現は少なく、投与群間で医学的に重要な差は認められなかった。死亡はなく、重篤な有害事象(SAE)は 9 例に 9 件認められ、内訳は、BRV50 mg/日群が 1 例、BRV150 mg/日群が 3 例、及び PBO 群が 5 例であった。BRV 投与群で認められた SAE について、治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例に認められ、内訳は、BRV50 mg/日群が 2 例、BRV150 mg/日群が 2 例、及び PBO 群が 1 例であった。他の抗てんかん薬でよくみられる TEAE(主に傾眠及び浮動性めまい)の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。注目すべき精神学的な TEAE は認められなかった。

■結論

主要評価項目である維持期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群が 14.7%、BRV150 mg/日群が 13.6%であった。いずれの減少率にも統計学的な有意差は認められなかった。主要評価項目に統計学的な有意差は認められなかったが、複数の副次評価項目で、BRV50 mg/日群では PBO 群と比較して明確に差別化された有効性が認められた。BRV150 mg/日群に追加のベネフィットは認められなかった。

BRV を 50～150 mg の用量範囲で 1 日 2 回投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

注意:本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

②部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象とした用量設定試験(N01193 試験:外国人データ)[37)]

目的	抗てんかん薬(AED)1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者にブリーバラセタム(BRV)5、20 及び 50 mg/日を 1 日 2 回投与(均等投与)したときの発作回数減少に対する BRV の有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群、並行群間、用量設定試験
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 65 歳以下の難治性てんかん患者(ITT 集団:208 例[BRV5 mg/日群 50 例、BRV20 mg/日群 52 例、BRV50 mg/日群 52 例、PBO 群 54 例]、PPS 集団:196 例[BRV5 mg/日群 48 例、BRV20 mg/日群 49 例、BRV50 mg/日群 50 例、PBO 群 49 例])
主な登録基準	1) 難治性の部分発作を有する 16 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 4 週間あたり 4 回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 3) 抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤の併用を一定用量で受けている患者
試験方法	本試験は、観察期間 4 週間、治療期間 7 週間、及び後観察期間 2 週間から構成された。 4 週間の観察期間終了後、適格性が確認された被験者を、レベチラセタム及びカルバマゼピンの使用状況を層別因子として、BRV5 mg/日群、BRV20 mg/日群、BRV50 mg/日群又は PBO 群に 1:1:1:1 の比で無作為化した。治療期間に、無作為割付けされた治験薬を一定用量で 7 週間投与した。
主要評価項目	治療期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数
副次評価項目	治療期間の 1 週間あたりのすべての発作回数(Type I、II 及び III のすべての発作型)、治療期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数及びすべての発作回数(Type I、II 及び III のすべての発作型)の観察期間からの減少量及び減少率、治療期間の部分発作(Type I)回数の 50%レスポンダーレート(1 週間あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者の割合)、治療期間の 1 週間あたりの部分発作(Type I)回数減少率のカテゴリー別被験者数等、PK、安全性他
解析方法	2 つの層別変数と観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数で調整した治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数について、BRV 投与群と PBO 群との間で差がないという帰無仮説を統計学的に検証した。これらの帰無仮説のうち、少なくとも 1 つが 5%の有意水準(両側)のもと、BRV 優位で棄却された場合、有効性が肯定されるとした。本試験は探索的な第Ⅱ相試験のため、第 1 種の過誤に対して多重性の調整をしなかった。 共分散分析(ANCOVA)モデルで、対数変換した主要な有効性評価項目を群間比較した。モデルには、投与群及び層別変数[レベチラセタムの使用状況(使用なし、前治療、併用療法)及びカルバマゼピンの使用状況(使用あり、使用なし)]を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数(対数変換値)を共変量として含めた。PBO 群に対する発作回数減少率(最小二乗平均値の差の逆変換値)を、BRV 投与群別に両側 95%信頼区間(CI)と共に示した。有効性のその他の評価項目に用いた統計解析方法は、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 法(観察期間からの減少量及び減少率)、Logistic 回帰分析(レスポンダーレート)、Cochran-Mantel-Haenszel 検定(カテゴリー化した減少率)、Fisher の正確検定(発作消失被験者の割合)、Cox 比例ハザードモデル／Kaplan-Meier 曲線(1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間)であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

【患者背景】

プラセボ(PBO)群 54 例、BRV5 mg 群 50 例、BRV20 mg 群 52 例、及び BRV50 mg 群 52 例、総計 208 例であった。全体の年齢の平均値(SD)は 33.15 歳(12.20 歳)であり、投与群間でわずかな差が認められた。全体で、男性が 110 例(52.9%)及び女性が 98 例(47.1%)であった。体重、身長、及び BMI のベースライン特性に投与群間で問題となるような差は認められなかった。すべての被験者が観察期間に抗てんかん薬を 1 剤以上投与された。観察期間に投与された抗てんかん薬に、投与群間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

【有効性の結果】

■観察期間及び治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数(主要評価項目)

治療期間の 1 週間あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV5 mg/日群が 9.8%(95% CI:−7.2%～24.0%)、BRV20 mg/日群が 14.9%(95% CI:−0.8%～28.2%)、及び BRV50 mg/日群が 22.1%(95% CI:7.6%～34.3%)であり、用量反応性が示唆された。PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群では統計学的に有意であったが(p=0.004、ANCOVA※)、BRV20 mg/日群では統計学的に有意ではなかった(p=0.062、ANCOVA※)(※:投与群及び層別変数[レベチラセタムの使用状況(使用なし、前治療、併用療法)及びカルバマゼピンの使用状況(使用あり、使用なし)]を含め、観察期間の 1 週間あたりの部分発作回数(対数変換値)を共変量として含めた)。

【安全性の結果】

■副作用発現状況

副作用の発現は少なく、投与群間で医学的に重要な差は認められなかった。いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した副作用は、疲労、食欲不振、傾眠、易刺激性、及びそう痒症であった。死亡はなく、SAE は 2 件認められ、BRV20 mg/日群の 1 例で治験薬初回投与 5 日後に神経毒性が発現し、治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE が 7 例に認められた。その内訳は、BRV5 mg/日群が 3 例、BRV20 mg/日群が 1 例、BRV50 mg/日群が 1 例、及び PBO 群が 2 例であった。特に注目すべき TEAE(血液およびリンパ系障害、心臓障害、眼障害、胃腸障害、肝胆道系障害、感染症および寄生虫症、神経系障害、精神障害、皮膚および皮下組織障害、血管障害)を評価した結果、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

■結論

有効性の様々な結果から、PBO 群と比較して BRV 投与群に優位な傾向が一貫して認められた。有効性の主要解析及びそれを裏付ける複数の副次解析で、BRV50 mg/日群に統計学的な有意差が認められた。部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者に、BRV5 mg/日、20 mg/日及び 50 mg/日を 1 日 2 回(均等投与)併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

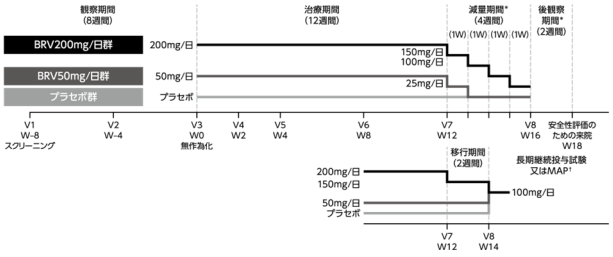
注意:本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

①部分発作を有する成人てんかん患者（アジア人）を対象とした BRV 併用療法の第Ⅲ相試験（EP0083 試験）[21,22]

目的	抗てんかん薬（AED）1 剤又は 2 剤の併用にもかかわらず部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者に併用療法としてブリーバラセタム（BRV）を投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較して評価する。
試験デザイン	多施設*、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間 *94 医療機関（日本、中国、フィリピン、タイ、台湾、シンガポール、マレーシア）
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 80 歳以下のてんかん患者 （SS 集団：448 例［BRV50 mg/日群 151 例、BRV200 mg/日群 148 例、PBO 群 149 例］、FAS 集団：446 例［BRV50 mg/日群 151 例、BRV200 mg/日群 148 例、PBO 群 147 例］、PPS 集団：426 例［BRV50 mg/日群 145 例、BRV200 mg/日群 139 例、PBO 群 142 例］、PK-PPS 集団：296 例［BRV50 mg/日群 150 例、BRV200 mg/日群 146 例、PBO 群 0 例］）
主な登録基準	1) Visit 1 で 16 歳以上 80 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類に従い、明らかな部分てんかんを有する患者 3) 過去 5 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) 過去 2 年間に脳の核磁気共鳴画像（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）を実施した患者 5) 8 週間の観察期間中に 8 回以上の部分発作が認められ、観察期間に 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者 6) Visit 1 までの 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり 2 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 7) 抗てんかん薬 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
試験方法	被験者を BRV50 mg/日群、BRV200 mg/日群又は PBO 群に 1:1:1 の比で無作為化して［中央割付け（ランダム置換ブロック法）］、層別因子を組み合わせた各層で投与群間のバランスを確保した。8 週間の Prospective ベースライン期間を終了後、12 週間の治療期間を実施した。減量期間の最終週を除き、治療期間に治験薬を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が 2 等分となるように投与した。減量期間の最終週には、治験薬を朝 1 回のみ投与した。被験者は、各来院時に新たに処方された治験薬の服用をその日の夕方から開始した。 BRV 曝露期間：最長 16 週間、試験期間：26 週間 MAP=マネージドアクセスプログラム、W=週、V=visit * 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。 † 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 投与のために Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）に移行した。
主要評価項目	治療期間の 28 日あたりの部分発作回数
副次評価項目	治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率・減少率のカテゴリー別被験者割合・すべての発作回数、治療期間の発作消失被験者の割合・部分発作の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間



Ⅴ. 治療に関する項目

解析方法	有効性:主に FAS を対象に主要評価項目及び副次評価項目を解析した。結果の頑健性を確認するため、PPS も対象として主要評価項目を解析した。主要評価項目は、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数を BRV 投与群と PBO 群でそれぞれ比較したときの PBO 群に対する減少率であった。主要解析は、対数変換した治療期間の 28 日あたりの部分発作回数(Log[x+1])をアウトカムとし、投与群、国、eCRF データに基づく実際の層別因子[LEV 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共分散分析(ANCOVA)で解析した。投与群の統計学的な比較は、前述した ANCOVA モデルを用いて対数変換スケールで BRV 投与群と PBO 群を比較した。Hochberg 法の多重比較手順で統計学的な有意差を評価し、多重性を調整した場合及び調整しなかった場合の p 値を算出した。BRV 投与群と PBO 群の比較では、Hochberg の手順を適応し、最初に大きい方の p 値を持つ BRV 投与群を有意水準 0.05 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。有意水準 0.05 で大きい方の p 値が統計学的に有意でなかった場合は、Hochberg の手順を適応し、小さい方の p 値を有意水準 0.025 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、小さい方の p 値を持つ BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。小さい方の p 値が有意水準 0.025 で統計学的に有意でなかった場合は、BRV のいずれの投与群も PBO 群との間に統計学的な有意差はなく、有効性が肯定されないとした。BRV 投与群と PBO 群を比較するための両側 95%信頼区間(CI)も前述した ANCOVA モデルで算出した。得られた CI を計算式{%Reduction/PBO=100×(1−exp [Least squares Mean (BRV)−Least squares Mean (PBO)]}で逆対数変換し、PBO 群に対する減少率の CI を算出した。CI は多重性の調整をせず、名目上の両側有意水準 0.05 に対応して算出した。特記しない限り、副次解析及び補助的解析については、多重性の調整をせず、名目上の両側有意水準 0.05 で統計学的検定を行った。 PK: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間隔(血液検体の採取前の直近の治験薬投与日時に基づき、投与後 0 時間超 4 時間以内、4 時間超 8 時間以内、8 時間超)ごとに血漿中 BRV 濃度(測定値)の要約統計量を算出した。 安全性:SS を対象に安全性を解析した。有害事象(AE)、臨床検査値(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査)、バイタルサイン、体重、ECG、身体所見、神経学的検査、並びに心理状態及び精神状態を評価した。AE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し、TEAE を SOC 及び PT 別に要約した。Open-Label Temporary Period(非盲検の一時的期間)の安全性データについては別途要約した。特記しない限り、Open-Label Temporary Period(非盲検の一時的期間)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)の安全性データを合わせて要約した。

【患者背景】

■全体集団

全体集団（SS：448 例）の平均年齢は 34.5 歳（範囲：16～80 歳）であり、ほとんどの被験者（430 例、96.0%）が 17 歳以上 65 歳未満で、年齢分布は投与群間で同様であった。全体で、男性が 207 例（46.2%）及び女性が 241 例（53.8%）であり、性別の割合は同程度であった。448 例全例がアジア人であり、ほとんどの被験者（445 例、99.3%）がヒスパニック又はラテン系以外であった。罹病期間の平均値は 16.57 年（範囲：0.2～64.6 年）、発症年齢の平均値は 18.36 歳（範囲：0.0～79.0 歳）であった。全体集団の全例が局在関連性てんかん及び症候群で、308 例（69.1%）が症候性で、全例が部分発作を有し、373 例（83.6%）が複雑部分発作、227 例（50.9%）が単純部分発作であった。全例が抗てんかん薬を併用しており、バルプロ酸塩（39.7%）、カルバマゼピン（30.5%）、及びラモトリギン（22.4%）の順に多く併用されていた。

全体集団（FAS：446 例）のてんかんの疾患特性及びてんかん症候群分類を下表に示した。

てんかんの疾患特性、てんかん症候群分類及び主な併用抗てんかん薬[*1]（全体集団：FAS）（1/2）

	表示	PBO N=147	BRV 50 mg/日 N=151	BRV 200 mg/日 N=148	BRV合計 N=299	全症例合計 N=446
疾患特性						
罹患期間（年）	n	147	150	148	298	445
	平均値 (SD)	17.23 (11.81)	17.05 (12.20)	15.42 (12.55)	16.24 (12.38)	16.57 (12.19)
発症年齢（歳）	n	147	150	148	298	445
	平均値 (SD)	17.65 (13.87)	17.18 (11.78)	20.27 (13.71)	18.71 (12.85)	18.36 (13.19)
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
特発性	n (%)	20 (13.6)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	49 (11.0)
症候性	n (%)	98 (66.7)	105 (69.5)	105 (70.9)	210 (70.2)	308 (69.1)
潜因性	n (%)	29 (19.7)	30 (19.9)	30 (20.3)	60 (20.1)	89 (20.0)
全般てんかん及び症候群	n (%)	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)	11 (2.5)
てんかん発作型分類						
部分発作（I）	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
単純部分発作（IA）	n (%)	82 (55.8)	72 (47.7)	73 (49.3)	145 (48.5)	227 (50.9)
運動徴候（IA1）	n (%)	54 (36.7)	43 (28.5)	47 (31.8)	90 (30.1)	144 (32.3)
体性感覚/特殊感覚症状（IA2）	n (%)	25 (17.0)	25 (16.6)	23 (15.5)	48 (16.1)	73 (16.4)
自律神経症状・徴候（IA3）	n (%)	16 (10.9)	13 (8.6)	19 (12.8)	32 (10.7)	48 (10.8)
精神症状（高次脳機能障害）（IA4）	n (%)	11 (7.5)	15 (9.9)	7 (4.7)	22 (7.4)	33 (7.4)
複雑部分発作（IB）	n (%)	129 (87.8)	125 (82.8)	119 (80.4)	244 (81.6)	373 (83.6)
二次性全般化発作（IC）	n (%)	88 (59.9)	91 (60.3)	81 (54.7)	172 (57.5)	260 (58.3)
全般発作（Ⅱ）	n (%)	10 (6.8)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	20 (4.5)

てんかんの疾患特性、てんかん症候群分類及び主な併用抗てんかん薬[*1]（全体集団：FAS）（2/2）

	表示	PBO N=147	BRV 50 mg/日 N=151	BRV 200 mg/日 N=148	BRV合計 N=299	全症例合計 N=446
過去のAED使用数[*2]						
0	n (%)	39 (26.5)	44 (29.1)	48 (32.4)	92 (30.8)	131 (29.4)
1	n (%)	36 (24.5)	33 (21.9)	32 (21.6)	65 (21.7)	101 (22.6)
2	n (%)	18 (12.2)	24 (15.9)	21 (14.2)	45 (15.1)	63 (14.1)
3	n (%)	16 (10.9)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	45 (10.1)
4	n (%)	14 (9.5)	11 (7.3)	10 (6.8)	21 (7.0)	35 (7.8)
≧5	n (%)	24 (16.3)	23 (15.2)	24 (16.2)	47 (15.7)	71 (15.9)
LEV使用歴	n (%)	40 (27.2)	42 (27.8)	35 (23.6)	77 (25.8)	117 (26.2)
併用薬（AED）						
各群例数	n	147	151	148	299	446
1剤以上併用	n (%)	147 (100)	151 (100)	148 (100)	299 (100)	446 (100)
バルプロ酸塩	n (%)	44 (29.9)	68 (45.0)	65 (43.9)	133 (44.5)	177 (39.7)
カルバマゼピン	n (%)	50 (34.0)	46 (30.5)	40 (27.0)	86 (28.8)	136 (30.5)
ラモトリギン	n (%)	32 (21.8)	32 (21.2)	36 (24.3)	68 (22.7)	100 (22.4)
フェニトイン	n (%)	19 (12.9)	25 (16.6)	27 (18.2)	52 (17.4)	71 (15.9)
トピラマート	n (%)	15 (10.2)	16 (10.6)	16 (10.8)	32 (10.7)	47 (10.5)
フェノバルビタール	n (%)	18 (12.2)	16 (10.6)	8 (5.4)	24 (8.0)	42 (9.4)
ラコサミド	n (%)	12 (8.2)	16 (10.6)	13 (8.8)	29 (9.7)	41 (9.2)
オクスカルバゼピン	n (%)	10 (6.8)	10 (6.6)	18 (12.2)	28 (9.4)	38 (8.5)
ペランパネル	n (%)	12 (8.2)	6 (4.0)	7 (4.7)	13 (4.3)	25 (5.6)
クロナゼパム	n (%)	6 (4.1)	6 (4.0)	5 (3.4)	11 (3.7)	17 (3.8)
ゾニサミド	n (%)	5 (3.4)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)	15 (3.4)
クロバザム	n (%)	2 (1.4)	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)	10 (2.2)

*1：試験開始時点で併用投与されていたAEDのみ要約した。
*2：過去のAED使用数は、試験開始前のいずれかの時点で投与され、試験開始前に中止されたAEDであり、eCRFの「以前のAEDの履歴」で報告されたAED。
注：バルプロ酸塩（バルプロ酸セミNa、バルプロ酸ビスマス、バルプロミド等を含む）；フェニトイン（メフェニトイン、メテトイン、エトトイン、アルブトイン、ホスフェニトイン、ヒダントイン誘導体等を含む）；フェノバルビタール（メチルフェノバルビタール、メタルビタール等を含む）；ベンゾジアゼピン系（ブロマゼパム、アルプラゾラム、クロキサゾラム、ジアゼパム系、クロラゼプ酸等を含む）

■日本人集団

日本人集団（SS：97 例）の平均年齢は 35.5 歳（範囲：16～70 歳）であり、男性が 39 例（40.2%）及び女性が 58 例（59.8%）であった。罹病期間の平均値は 17.31 年（範囲：0.2～64.6 年）、発症年齢の平均値は 18.64 歳（範囲：0.0～60.1 歳）であった。日本人集団の全例が局在関連性てんかん及び症候群で、73 例（76.0%）が症候性で、全例が部分発作を有し、84 例（87.5%）が複雑部分発作、51 例（53.1%）が二次性全般化発作、62 例（64.6%）が単純部分発作であった。全例が抗てんかん薬を併用しており、カルバマゼピン（39.6%）、ラコサミド（32.3%）、及びラモトリギン（31.3%）の順に多く併用されていた。

日本人集団（FAS：96 例）のてんかんの疾患特性、てんかん症候群分類及び併用薬について、下表に示した。

てんかんの疾患特性、てんかん症候群分類及び主な併用抗てんかん薬[*1]（日本人集団：FAS）

	表示	PBO N=33	BRV 50 mg/日 N=31	BRV 200 mg/日 N=32	BRV合計 N=63	全症例合計 N=96
疾患特性						
罹患期間（年）	n	33	31	32	63	96
	平均値 (SD)	15.50 (12.45)	17.72 (13.19)	18.79 (16.56)	18.26 (14.89)	17.31 (14.09)
発症年齢（歳）	n	33	31	32	63	96
	平均値 (SD)	19.90 (14.51)	18.74 (14.30)	17.24 (14.23)	17.98 (14.17)	18.64 (14.24)
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	33 (100)	31 (100)	32 (100)	63 (100)	96 (100)
特発性	n (%)	4 (12.1)	0 (0)	2 (6.3)	2 (3.2)	6 (6.3)
症候性	n (%)	24 (72.7)	26 (83.9)	23 (71.9)	49 (77.8)	73 (76.0)
潜因性	n (%)	5 (15.2)	5 (16.1)	7 (21.9)	12 (19.0)	17 (17.7)
全般てんかん及び症候群	n (%)	0	0	0	0	0
てんかん発作型分類						
部分発作（I）	n (%)	33 (100)	31 (100)	32 (100)	63 (100)	96 (100)
単純部分発作（IA）	n (%)	24 (72.7)	18 (58.1)	20 (62.5)	38 (60.3)	62 (64.6)
運動徴候（IA1）	n (%)	14 (42.4)	9 (29.0)	10 (31.3)	19 (30.2)	33 (34.4)
体性感覚/特殊感覚症状（IA2）	n (%)	11 (33.3)	9 (29.0)	8 (25.0)	17 (27.0)	28 (29.2)
自律神経症状・徴候（IA3）	n (%)	5 (15.2)	4 (12.9)	4 (12.5)	8 (12.7)	13 (13.5)
精神症状（高次脳機能障害）（IA4）	n (%)	3 (9.1)	4 (12.9)	1 (3.1)	5 (7.9)	8 (8.3)
複雑部分発作（IB）	n (%)	31 (93.9)	26 (83.9)	27 (84.4)	53 (84.1)	84 (87.5)
二次性全般化発作（IC）	n (%)	20 (60.6)	13 (41.9)	18 (56.3)	31 (49.2)	51 (53.1)
全般発作（II）	n (%)	3 (9.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (3.2)	5 (5.2)
併用薬（AED）						
各群例数	n	33	31	32	63	96
1剤以上併用	n (%)	33 (100)	31 (100)	32 (100)	63 (100)	96 (100)
カルバマゼピン	n (%)	14 (42.4)	8 (25.8)	16 (50.0)	24 (38.1)	38 (39.6)
ラコサミド	n (%)	10 (30.3)	13 (41.9)	8 (25.0)	21 (33.3)	31 (32.3)
ラモトリギン	n (%)	8 (24.2)	10 (32.3)	12 (37.5)	22 (34.9)	30 (31.3)
ペランパネル	n (%)	5 (15.2)	4 (12.9)	3 (9.4)	7 (11.1)	12 (12.5)
フェニトイン[*2]	n (%)	1 (3.0)	5 (16.1)	6 (18.8)	11 (17.5)	12 (12.5)
バルプロ酸塩[*3]	n (%)	2 (6.1)	4 (12.9)	5 (15.6)	9 (14.3)	11 (11.5)
クロバザム	n (%)	2 (6.1)	2 (6.5)	4 (12.5)	6 (9.5)	8 (8.3)
トピラマート	n (%)	2 (6.1)	3 (9.7)	2 (6.3)	5 (7.9)	7 (7.3)
ゾニサミド	n (%)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (9.4)	4 (6.3)	5 (5.2)
クロナゼパム	n (%)	2 (6.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (3.2)	4 (4.2)
フェノバルビタール	n (%)	3 (9.1)	1 (3.2)	0	1 (1.6)	4 (4.2)
ガバペンチン	n (%)	0	2 (6.5)	0	2 (3.2)	2 (2.1)
オクスカルバゼピン	n (%)	0	0	1 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.0)
スルチアム	n (%)	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)

*1：試験開始時点で併用投与されていたAEDのみ要約した。
*2：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。
*3：バルプロ酸ナトリウム（日本国内で承認されているのはバルプロ酸ナトリウムのみである）

Ⅴ. 治療に関する項目

【有効性の結果】

＜主要評価項目＞

a) 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率

■全体集団（FAS）

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群が 24.5%及び BRV200 mg/日群が 33.4%であり、いずれの BRV 投与群でも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められ、多重性の調整の有無にかかわらず p 値が同一であった（それぞれ p=0.0005 及び p<0.0001、ANCOVA※）。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を表に示した（※：投与群、国、eCRF データに基づく実際の層別因子［LEV 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）。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（全体集団：FAS）

	PBO 群 N=147	BRV50 mg/日群 N=151	BRV200 mg/日群 N=148
解析対象例数	147	151	148
逆対数変換した最小二乗平均値	8.9	6.5	5.6
PBO 群に対する減少率（%）	—	24.5	33.4
95% CI［LL, UL］	—	[11.7, 35.5]	[21.9, 43.1]
p 値	—	0.0005 [a]	<0.0001 [a]
p 値（ノンパラメトリック解析）	—	0.0007 [b]	<0.0001 [b]

a Hochberg 多重比較手順に基づいて、第 1 種の過誤確率を制御した上で統計的に有意
b 名目上の両側有意水準 0.05 で統計的に有意

■日本人集団（FAS）

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV50 mg/日群が 14.5%及び BRV200 mg/日群が 30.0%であり、全体と同様にいずれの BRV 投与群でも PBO 群と比較して減少率が高かった。日本人被験者は被験者数が少ないため、統計解析は実施しなかった。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（日本人集団：FAS）

	PBO 群 N=33	BRV50 mg/日群 N=31	BRV200 mg/日群 N=32
解析対象例数	33	31	32
逆対数変換した最小二乗平均値	15.8	13.4	10.8
PBO 群に対する減少率（%）	—	14.5	30.0

b) 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（LEV の使用状況別）（FAS）

LEV 使用歴の有無による治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、LEV 使用歴なしで BRV50 mg/日群が 26.8%及び BRV200 mg/日群が 35.0%であり、LEV 使用歴ありで BRV50 mg/日群が 20.5%及び BRV200 mg/日群が 29.5%であった。投与群間の統計解析は実施しなかった。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（LEV の使用状況別：FAS）

	PBO 群	BRV50 mg/日群	BRV200 mg/日群
LEV使用歴なし			
解析対象例数	107	109	113
逆対数変換した最小二乗平均値	7.6	5.3	4.6
PBO 群に対する減少率（%）	—	26.8	35.0
LEV使用歴あり			
解析対象例数	40	42	35
逆対数変換した最小二乗平均値	11.3	8.7	7.6
PBO群に対する減少率（%）	—	20.5	29.5

c) 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（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別）（FAS）

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）別の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、2 剤以下で BRV50 mg/日群が 29.0%及び BRV200 mg/日群が 39.3%であり、3 剤以上で BRV50 mg/日群が 13.4%及び BRV200 mg/日群が 17.1%であった。投与群間の統計解析は実施しなかった。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（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別：FAS）

	PBO 群	BRV50 mg/日群	BRV200 mg/日群
過去に使用し試験参加前に中止しているAEDの剤数が2剤以下			
解析対象例数	93	101	101
逆対数変換した最小二乗平均値	7.2	4.8	4.0
PBO 群に対する減少率（%）	—	29.0	39.3
過去に使用し試験参加前に中止しているAEDの剤数が3剤以上			
解析対象例数	54	50	47
逆対数変換した最小二乗平均値	11.0	9.4	9.0
PBO群に対する減少率（%）	—	13.4	17.1

＜副次評価項目＞

a) 治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間から 50%減少した被験者の割合）

■全体集団（FAS）

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（19.0%）よりも BRV50 mg/日群（41.1%）及び BRV200 mg/日群（49.3%）で高かった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV50 mg/日群が 3.079、BRV200 mg/日群が 4.217 であった。BRV50 mg/日群及び BRV200 mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（各 p<0.0001、Logistic 回帰分析）。

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（全体集団：FAS）

	PBO 群 N=147	BRV50 mg/日群 N=151	BRV200 mg/日群 N=148
解析対象例数	147	151	148
レスポンダー、n（%）	28 (19.0)	62 (41.1)	73 (49.3)
レスポンダーの 95% CI［LL, UL］	[13.0, 26.3]	[33.1, 49.3]	[41.0, 57.7]
オッズ比（BRV vs PBO）	—	3.079	4.217
95% CI［LL, UL］	—	[1.796, 5.278]	[2.459, 7.231]
p 値	—	<0.0001*	<0.0001*

* Hochberg 多重比較手順に基づいて、第 1 種の過誤確率を制御した上で統計的に有意

■日本人集団（FAS）

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（12.1%）よりも BRV50 mg/日群（32.3%）及び BRV200 mg/日群（37.5%）で高かった。

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（日本人集団：FAS）

	PBO 群 N=33	BRV50 mg/日群 N=31	BRV200 mg/日群 N=32
解析対象例数	33	31	32
レスポンダー、n（%）	4 (12.1)	10 (32.3)	12 (37.5)
レスポンダーの 95% CI［LL, UL］	[3.4, 28.2]	[16.7, 51.4]	[21.1, 56.3]
オッズ比（BRV vs PBO）	—	—	—

注：日本人集団では、データポイントの準完全分離の可能性が示され、最尤推定値が存在しない可能性があるため、オッズ比は示していない。

b) 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

■全体集団（FAS）

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、PBO 群（21.3%）よりも BRV50 mg/日群（38.9%）及び BRV200 mg/日群（46.7%）で高かった。BRV50 mg/日群及び BRV200 mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0011 及び p<0.0001、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（全体集団：FAS）

	PBO 群 N=147	BRV50 mg/日群 N=151	BRV200 mg/日群 N=148
解析対象例数	147	151	148
平均値（SD）	18.7 (37.1)	28.1 (61.0)	29.9 (107.9)
中央値（最小値, 最大値）	21.3 (−123, 87)	38.9 (−233, 100)	46.7 (−1097, 100)
差の中央値 vs PBO	—	16.0	24.4
95% CI［LL, UL］	—	[6.2, 25.3]	[14.8, 33.5]
p 値	—	0.0011*	<0.0001*

* 名目上の両側有意水準0.05で統計的に有意。治療群の比較はWilcoxon-Mann-Whitney検定による。各BRV治療群とPBO群との間の効果差は、Hodges Lehmannノンパラメトリック効果推定値及び両側95% CIを示した。

■日本人集団（FAS）

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（中央値）は、BRV50 mg/日群が 21.3%、BRV200 mg/日群が 33.4%、及び PBO 群が 21.2%であった。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（FAS）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（日本人集団：FAS）

	PBO 群 N=33	BRV50 mg/日群 N=31	BRV200 mg/日群 N=32
解析対象例数	33	31	32
平均値（SD）	12.9 (41.8)	5.0 (78.6)	24.8 (53.7)
中央値（最小値, 最大値）	21.2 (−123, 75)	21.3 (−209, 100)	33.4 (−116, 100)
差の中央値 vs PBO	—	3.3	15.6
95% CI［LL, UL］	—	[−19.0, 27.0]	[−7.0, 35.8]

c) 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）

■全体集団（FAS）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV50 mg/日群が 4.6%（7 例）、BRV200 mg/日群が 6.8%（10 例）、及び PBO 群が 0%であった。BRV50 mg/日群及び BRV200 mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.0146 及び p=0.0017、Fisher の正確検定）。

治療期間の発作消失被験者の割合（FAS）を下表に示した。

治療期間の発作消失被験者の割合（全体集団：FAS）

	PBO 群 N=147	BRV50 mg/日群 N=151	BRV200 mg/日群 N=148
すべてのてんかん発作			
治療期間を終了した参加者、n（%）	139 (94.6)	147 (97.4)	140 (94.6)
治療期間中に日誌の欠落がなかった参加者、n（%）	146 (99.3)	151 (100)	147 (99.3)
治療期間中にてんかん発作がなかった参加者、n（%）	0	8 (5.3)	11 (7.4)
発作がなく、日誌の欠落もなかったが中止した参加者、n（%）[a]	0	1 (0.7)	1 (0.7)
発作のない参加者、n（%）[b]	0	7 (4.6)	10 (6.8)
発作のあった参加者、n（%）	147 (100)	144 (95.4)	138 (93.2)
p 値	—	0.0146*	0.0017*

* 名目上の両側有意水準0.05で統計的に有意。治療群の比較は、「発作のない参加者」と「発作のあった参加者」を比較するFisherの正確検定に基づく。

a 12週間の治療期間中

b 試験参加者の治療期間中に日誌の欠落がなく、発作の報告がなく、治療期間を完了した場合に「発作なし」と定義した。

■日本人集団（FAS）

治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV50 mg/日群が 3.2%（1 例）、BRV200 mg/日群が 9.4%（3 例）、及び PBO 群が 0%であった。

治療期間の発作消失被験者の割合（FAS）を下表に示した。

治療期間の発作消失被験者の割合（日本人集団：FAS）

	PBO 群 N=33	BRV50 mg/日群 N=31	BRV200 mg/日群 N=32
すべてのてんかん発作			
治療期間を終了した参加者、n（%）	32 (97.0)	30 (96.8)	31 (96.9)
治療期間中に日誌の欠落がなかった参加者、n（%）	33 (100)	31 (100)	32 (100)
治療期間中にてんかん発作がなかった参加者、n（%）	0	1 (3.2)	3 (9.4)
発作がなく、日誌の欠落もなかったが中止した参加者、n（%）[a]	0	0	0
発作のない参加者、n（%）[b]	0	1 (3.2)	3 (9.4)
発作のあった参加者、n（%）	33 (100)	30 (96.8)	29 (90.6)

a 12週間の治療期間中

b 試験参加者の治療期間中に日誌の欠落がなく、発作の報告がなく、治療期間を完了した場合に「発作なし」と定義した。

【安全性の結果】

Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を除く全期間を通じて、BRV 群全体（299 例）及び PBO 群（149 例）の TEAE の発現割合はそれぞれ 58.5%（175 例）及び 58.4%（87 例）であった。そのうち治験薬と関連ありと判断された TEAE（副作用）の発現状況について以下に示した。

■全体集団（SS）

PBO 群で多くみられた副作用は、傾眠（7.4%）、浮動性めまい（3.4%）、及び痙攣発作（2.0%）であった。BRV50 mg/日群及び BRV200 mg/日群で多くみられた副作用は、傾眠（それぞれ 9.3%及び 18.2%）、浮動性めまい（それぞれ 8.6%及び 10.8%）であった。傾眠及び浮動性めまいの発現割合は、BRV50 mg/日群及び PBO 群と比較して BRV200 mg/日群で高かった。

全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した副作用（SS）を下表に示す。

全期間に 2%以上の被験者に発現した副作用（全体集団：SS）

MedDRA 18.1 SOC PT	PBO 群 N=149 n (%) [#]	BRV50 mg/日群 N=151 n (%) [#]	BRV200 mg/日群 N=148 n (%) [#]	BRV 群全体 N=299 n (%) [#]
IMP に関連する副作用	30 (20.1) [51]	40 (26.5) [62]	59 (39.9) [99]	99 (33.1) [161]
神経系障害	20 (13.4) [23]	29 (19.2) [33]	46 (31.1) [61]	75 (25.1) [94]
傾眠	11 (7.4) [12]	14 (9.3) [14]	27 (18.2) [28]	41 (13.7) [42]
浮動性めまい	5 (3.4) [5]	13 (8.6) [13]	16 (10.8) [16]	29 (9.7) [29]
頭痛	2 (1.3) [2]	2 (1.3) [2]	3 (2.0) [4]	5 (1.7) [6]
協調運動異常	0	0	3 (2.0) [3]	3 (1.0) [3]
痙攣発作	3 (2.0) [3]	0	3 (2.0) [4]	3 (1.0) [4]
臨床検査	4 (2.7) [8]	5 (3.3) [5]	5 (3.4) [8]	10 (3.3) [13]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7) [1]	0	3 (2.0) [3]	3 (1.0) [3]
胃腸障害	3 (2.0) [6]	2 (1.3) [2]	4 (2.7) [6]	6 (2.0) [8]
悪心	2 (1.3) [2]	1 (0.7) [1]	3 (2.0) [4]	4 (1.3) [5]

注: [#] は、IMP と関連ありの TEAE の個々の発現件数。
注: Open-Label Temporary Period（非盲検の一時的期間）を除く。

Ⅴ. 治療に関する項目

■日本人集団(SS)

BRV50 mg/日群及び BRV200 mg/日群で多くみられた副作用は、傾眠(それぞれ 19.4%及び 37.5%)及び浮動性めまい(それぞれ 9.7%及び 15.6%)であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度で、高度の副作用は発現しなかった。

全期間に 2 例以上の被験者に発現した副作用(SS)を下表に示した。

全期間に 2 例以上の被験者に発現した副作用(日本人集団:SS)

MedDRA 18.1 SOC/PT	PBO 群 N=34;n (%) [#]	BRV50 mg/日群 N=31;n (%) [#]	BRV200 mg/日群 N=32;n (%) [#]	BRV 群全体 N=63;n (%) [#]
副作用(全体)	5 (14.7) [7]	9 (29.0) [21]	19 (59.4) [25]	28 (44.4) [46]
神経系障害	5 (14.7) [5]	7 (22.6) [10]	17 (53.1) [22]	24 (38.1) [32]
傾眠	4 (11.8) [4]	6 (19.4) [6]	12 (37.5) [12]	18 (28.6) [18]
浮動性めまい	0	3 (9.7) [3]	5 (15.6) [5]	8 (12.7) [8]
頭痛	0	0	2 (6.3) [3]	2 (3.2) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.2) [4]	1 (3.1) [1]	2 (3.2) [5]
疲労	0	1 (3.2) [3]	1 (3.1) [1]	2 (3.2) [4]
臨床検査*1	0	2 (6.5) [2]	0	2 (3.2) [2]
胃腸障害*2	0	1 (3.2) [1]	1 (3.1) [1]	2 (3.2) [2]

注: [#] は、IMP と関連ありの TEAE の個々の発現件数。
*1:BRV50 mg/日群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び尿中蛋白陽性各 1 例、*2:BRV50 mg/日群で胃腸障害 1 例及び BRV200 mg/日群で悪心 1 例が発現。
注: Open-Label Temporary Period(非盲検の一時的期間)を除く。

■死亡、重篤な副作用

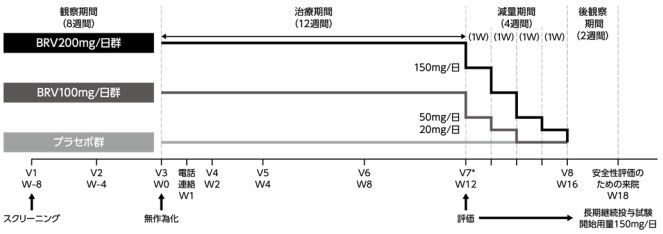
すべての投与群で治験薬に関連した死亡例は認められず、重篤な副作用は発現しなかった。

■その他の注目すべき有害事象及びその他の安全性評価項目

注目すべき TEAE*は発現せず、治験薬と関連のある異常として、BRV200 mg/日群の 1 例にみられた腎機能障害(非重篤・軽度)のみで、その他、治験薬に関連した安全性評価項目における問題所見は認められなかった。

＊:注目すべき TEAE: 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]

②部分発作を有する成人てんかん患者（日本人を含む外国人）を対象とした BRV 併用療法の第Ⅲ相試験（N01358 試験）[23)]

目的	抗てんかん薬（AED）1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）100 mg/日又は 200 mg/日を併用療法として投与した時の有効性をプラセボ（PBO）投与と比較する。
試験デザイン	多施設*、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、反復投与 *208 医療機関（27 ヵ国及び米国領プエルトリコ）
対象	部分発作を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者（ITT 集団：760 例［PBO 群 259 例、BRV100 mg/日群 252 例、BRV200 mg/日群 249 例］、SS 集団：764 例［PBO 群 261 例、BRV100 mg/日群 253 例、BRV200 mg/日群 250 例］、PPS 集団：714 例［PBO 群 245 例、BRV100 mg/日群 232 例、BRV200 mg/日群 237 例］）
主な登録基準	1) 16 歳以上 80 歳以下の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による分類で焦点性てんかん又はてんかん症候群に分類された患者 3) 過去 5 年間に焦点性てんかんに一致する脳波（EEG）が認められた患者 4) 過去 2 年間に脳の核磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影（CT）を実施した患者 5) 8 週間の観察期間に 8 回以上の部分発作（Type I）（焦点性てんかん発作を含む）が認められ、観察期間に 4 週間あたり 2 回以上の部分発作が認められた患者 6) Visit 1（観察期間の開始時点）までの 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり 2 回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者 7) 抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤の併用で発作コントロールが得られていない患者（迷走神経刺激療法も併用可能とし、併用 抗てんかん薬としてカウントされた）
試験方法	被験者を国、レベチラセタム（LEV）の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）及び試験参加前に中止したが過去に使用した抗てんかん薬の剤数（2 剤以下、2 剤超）を層別因子とし、BRV100 mg/日群、BRV200 mg/日群又は PBO 群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。増量期間は設定しなかった。12 週間の治療期間中、被験者に BRV100 mg/日、200 mg/日又は PBO のいずれかを朝夕 2 回、1 回あたりの用量が 2 等分となるように経口投与した。試験を中止した被験者及び治療期間終了時（Visit 7）に長期継続投与試験（N01379 試験）への参加を選択しなかった被験者は、4 週間の減量期間に移行した。治療期間に BRV100 mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 50 mg/日、2 週目に 20 mg/日に減量し、3～4 週目は PBO 投与に切り替えた。BRV200 mg/日を投与された被験者は減量期間の 1 週目に 150 mg/日、2 週目に 100 mg/日、3 週目に 50 mg/日、4 週目に 20 mg/日に減量した。長期継続投与試験（N01379 試験）へ参加した被験者は BRV150 mg/日の投与を開始した。投与期間：16 週間、試験期間：最長 26 週間  W=週、V=visit * 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 週間の減量期間に移行し、その後、2 週間の後観察期間に移行した。
主要評価項目	治療期間の 28 日あたりの部分発作（Type I）回数 米国での主要評価項目の評価は、共分散分析（ANCOVA）に基づく治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO に対する減少率であった。欧州連合（EU）での主要評価項目の評価は、治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率に基づく 50%レスポンダーレートであった。

副次評価項目	・治療期間の部分発作(Type I)回数の観察期間からの減少率 ・治療期間の部分発作(Type I)回数減少率のカテゴリー別被験者割合 ・治療期間の発作消失被験者の割合(すべての発作型) ・治療期間のすべての発作回数(Type I、II 及び III のすべての発作型) ・治療期間の部分発作(Type I)の 1、5 及び 10 回目の発作発現までの時間
解析方法	有効性: 主に ITT を対象に、すべての有効性を解析した。 全体の第 1 種の過誤確率を Hochberg の手順に基づき制御して、BRV 投与群(BRV100 mg/日群及び BRV200 mg/日群)と PBO 群の比較の統計学的検定を実施した。Hochberg の手順では、BRV 投与群と PBO 群の検定の順序を事前に規定する必要はない。BRV 投与群と PBO 群の比較は、Hochberg の手順を適応し、最初に大きい方の p 値を持つ BRV 投与群を有意水準 0.05 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。有意水準 0.05 で大きい方の p 値が統計学的に有意でなかった場合は、Hochberg の手順を適応し、小さい方の p 値を有意水準 0.025 で検定した。この段階で統計学的に有意であった場合は、有効性が肯定され、小さい方の p 値を持つ BRV 投与群と PBO 群との間に統計学的な有意差があるとした。小さい方の p 値が有意水準 0.025 で統計学的に有意でなかった場合は、BRV のいずれの投与群も PBO 群との間に統計学的な有意差はなく、有効性が肯定されないとした。 すべての補助的及び副次的解析は、名目上の両側有意水準 0.05 で解析した。 各投与群に割り付けられた被験者数が少なかったため、投与群別の日本人被験者データは要約しなかった。 安全性: SS を対象に安全性を解析した。 有害事象を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、TEAE を SOC 及び PT 別に要約した。副作用、重症度別の TEAE、死亡、重篤な TEAE 及び特に注目すべき TEAE について要約した。

【患者背景】

■人口統計学的特性(SS)

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

日本人集団(SS):適格症例 7 例が BRV100 mg/日群(2 例)、BRV200 mg/日群(1 例)、PBO 群(4 例)に無作為に割り付けられ、7 例が SS、ITT 解析対象集団及び PPS に含まれた。年齢の範囲は 21～53 歳であり、男性が 4 例、女性が 3 例であった。体重の範囲は 53.0～121.0 kg、身長の範囲は 163～174 cm、BMI の範囲は 19.6～40.2 kg/m^2 であった。

■疾患特性(ITT)

全体集団(ITT):てんかんの疾患特性を表に示した。てんかん罹病歴はすべての投与群で同様であった。すべての被験者が部分発作を有しており、てんかんの疾患特性はすべての投与群でおおむね同様であった。全体集団のてんかんの疾患特性及び全体で 5%以上の被験者に投与された併用抗てんかん薬(ITT 解析対象集団)を下表に示した。

てんかんの疾患特性及び併用抗てんかん薬(全体集団:ITT)

全体集団(ITT)	表示	PBO 群 N=259	BRV 100 mg/日群 N=252	BRV 200 mg/日群 N=249	全症例 N=760
疾患特性					
	n	259	252	249	760
罹患期間(年)	平均値 (SD)	22.7 (13.3)	22.2 (13.3)	23.4 (14.6)	22.8 (13.7)
発症年齢(歳)	平均値 (SD)	17.5 (13.4)	17.4 (13.9)	16.8 (13.5)	17.3 (13.6)
てんかん重積状態の既往歴	n (%)	12 (4.6)	7 (2.8)	20 (8.0)	39 (5.1)
離脱発作の既往歴	n (%)	15 (5.8)	10 (4.0)	18 (7.2)	43 (5.7)
てんかん発作型分類					
部分発作(I)	n (%)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
単純部分発作(IA)	n (%)	131 (50.6)	112 (44.4)	112 (45.0)	355 (46.7)
複雑部分発作(IB)	n (%)	213 (82.2)	216 (85.7)	220 (88.4)	649 (85.4)
二次性全般化発作(IC)	n (%)	146 (56.4)	145 (57.5)	152 (61.0)	443 (58.3)
全般発作(II)	n (%)	12 (4.6)	19 (7.5)	14 (5.6)	45 (5.9)
てんかん症候群分類					
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
特発性	n (%)	29 (11.2)	48 (19.0)	37 (14.9)	114 (15.0)
症候性	n (%)	130 (50.2)	116 (46.0)	132 (53.0)	378 (49.7)
潜因性	n (%)	100 (38.6)	88 (34.9)	80 (32.1)	268 (35.3)
全般てんかん及び症候群	n (%)	6 (2.3)	11 (4.4)	2 (0.8)	19 (2.5)
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	n (%)	4 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	8 (1.1)
併用薬(AED)					
1 剤以上併用	n (%)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	760 (100)
カルバマゼピン	n (%)	96 (37.1)	94 (37.3)	93 (37.3)	283 (37.2)
ラモトリギン	n (%)	67 (25.9)	69 (27.4)	61 (24.5)	197 (25.9)
バルプロ酸塩	n (%)	60 (23.2)	58 (23.0)	48 (19.3)	166 (21.8)
オクスカルバゼピン	n (%)	32 (12.4)	38 (15.1)	50 (20.1)	120 (15.8)
トピラマート	n (%)	48 (18.5)	38 (15.1)	28 (11.2)	114 (15.0)
ラコサミド	n (%)	36 (13.9)	34 (13.5)	38 (15.3)	108 (14.2)
フェニトイン	n (%)	23 (8.9)	22 (8.7)	20 (8.0)	65 (8.6)
ゾニサミド	n (%)	16 (6.2)	14 (5.6)	19 (7.6)	49 (6.4)
フェノバルビタール	n (%)	10 (3.9)	17 (6.7)	12 (4.8)	39 (5.1)
クロバザム	n (%)	13 (5.0)	11 (4.4)	14 (5.6)	38 (5.0)

注:試験開始時点で併用投与されているAEDのみを要約した。

日本人集団(ITT):てんかん罹病期間の範囲は 2.8～37.6 年であり、発症年齢の範囲は 1.6～51.1 歳であった。生涯の 5.1%～96.0%をてんかんに罹患していた。てんかん重積状態の既往歴を有する日本人被験者はいなかった。すべての日本人被験者が部分発作を有しており、5 例が複雑部分発作、4 例が単純部分発作、4 例が二次性全般化発作を有していた。日本人被験者で最も多く併用された抗てんかん薬は、カルバマゼピン(7 例中 6 例)で、次いでトピラマート、バルプロ酸及びラモトリギン(7 例中各 2 例)であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

【有効性の結果】

＜主要評価項目の評価（米国）＞

a) 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（ITT 解析対象集団）

全体集団（ITT）：治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV100 mg/日群及び BRV200 mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（各 p<0.001、ANCOVA※）。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV100 mg/日群（22.8%）と BRV200 mg/日群（23.2%）で同程度であり、用量反応性は認められなかった。治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（ITT 解析対象集団）を下表に示した。

（※：投与群、併合した国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）と試験参加前に中止したが過去に使用した抗てんかん薬の剤数（2 剤以下、2 剤超）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の部分発作回数の対数変換値を連続共変量とした ANCOVA で解析）

治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率（全体集団：ITT）

全体集団（ITT）	PBO 群 N=259	BRV100 mg/日群 N=252	BRV200 mg/日群 N=249
解析対象例数	259	252	249
逆対数変換した最小二乗平均値	9.2	6.9	6.8
PBO 群に対する減少率（%）	—	22.8	23.2
95% CI［LL, UL］	—	[13.3, 31.2]	[13.8, 31.6]
p 値	—	<0.001*	<0.001*

* Hochberg 多重比較手順に基づいて、第 1 種の過誤確率を制御した上で統計的に有意

＜主要評価項目の評価（欧州連合）＞

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

全体集団（ITT）：治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群（21.6%）よりも BRV100 mg/日群（38.9%）及び BRV200 mg/日群（37.8%）で高かった。PBO 群に対するオッズ比は、BRV100 mg/日群が 2.39、BRV200 mg/日群が 2.19 であり、いずれも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められたが（各 p<0.001、Logistic 回帰分析）、用量反応性は認められなかった。治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（ITT 解析対象集団）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の 50%レスポンダーレート（全体集団：ITT）

全体集団（ITT）	PBO 群 N=259	BRV100 mg/日群 N=252	BRV200 mg/日群 N=249
解析対象例数	259	252	249
レスポンダー、n（%）	56 (21.6)	98 (38.9)	94 (37.8)
非レスポンダー、n（%）	203 (78.4)	154 (61.1)	155 (62.2)
オッズ比（BRV vs PBO）	—	2.39	2.19
95% CI［LL, UL］	—	[1.6, 3.6]	[1.5, 3.3]
p 値	—	<0.001*	<0.001*

* Hochberg 多重比較手順に基づいて、第 1 種の過誤確率を制御した上で統計的に有意

日本人集団（ITT）：治療期間の部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した被験者は 7 例中 2 例であり、いずれも BRV100 mg/日群であった。

＜副次評価項目＞

a) 治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率

全体集団（ITT）: 治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率の中央値は、PBO 群（17.6%）よりもBRV100 mg/日群（37.2%）及びBRV200 mg/日群（35.6%）で高かった。BRV100 mg/日群及びBRV200 mg/日群共にPBO群との間に統計学的な有意差が認められたが（各 p<0.001、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）、用量反応性は認められなかった。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（ITT 解析対象集団）を下表に示した。

治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率（全体集団：ITT）

		PBO 群 N=259	BRV100 mg/日群 N=252	BRV200 mg/日群 N=249
要約統計量	n	259	252	249
	中央値	17.6	37.2	35.6
	Q1, Q3	−8.3, 46.0	0.1, 69.4	4.8, 66.2
治療比較 vs PBO				
差の中央値 vs PBO	—	—	15.8	18.1
95% CI［LL, UL］	—	—	[7.6, 24.2]	[10.4, 26.4]
p 値	—	—	<0.001*	<0.001*

* 名目上の両側有意水準 0.05 で統計的に有意

日本人集団（ITT）: 治療期間の部分発作回数の観察期間からの減少率は、BRV100 mg/日群（2例）で 55.5%及び 75.2%、BRV200 mg/日群（1 例）で 38.7%、PBO 群（4 例）で−38.8%～20.6%（範囲）であった。

b) 治療期間の発作消失被験者の割合（すべての発作型）

全体集団（ITT）: 治療期間に発作が認められなかった被験者の割合は、BRV100 mg/日群で 5.2%（13 例）、BRV200 mg/日群で 4.0%（10 例）、PBO 群で 0.8%（2 例）であった。BRV100 mg/日群及び BRV200 mg/日群共に PBO 群との間に統計学的な有意差が認められたが（それぞれ p=0.003 及び p=0.019、Fisher の正確検定）、用量反応性は認められなかった。

日本人集団（ITT）: 治療期間に発作が認められなかった被験者はいなかった。

c) 観察期間及び治療期間のすべての発作回数（ITT 解析対象集団）

全体集団（ITT）: 観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値は BRV100 mg/日群で 9.5 回、BRV200 mg/日群で 9.3 回であり、治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の中央値はBRV100 mg/日群で6.3回、BRV200 mg/日群で5.8回であった。BRV100 mg/日群及びBRV200 mg/日では、治療期間のすべての発作回数が観察期間から減少した。治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数の PBO 群に対する減少率は、BRV100 mg/日群で 22.6%、BRV200 mg/日群で 22.8%であり、いずれも PBO 群との間に統計学的な有意差が認められた（各 p<0.001、ANCOVA※）。観察期間及び治療期間のすべての発作回数（ITT 解析対象集団）を次表に示した。

（※：投与群、併合した国、LEV の使用状況（使用歴なし、使用歴あり）と試験参加前に中止したが過去に使用した抗てんかん薬の剤数（2 剤以下、2 剤超）の組み合わせ（4 カテゴリー）を固定効果、観察期間の発作回数の対数変換値を連続共変量とした ANCOVA で解析）

観察期間及び治療期間のすべての発作回数（全体集団：ITT）

		PBO 群 N=259	BRV100 mg/日群 N=252	BRV200 mg/日群 N=249
観察期間	n	259	252	249
	中央値	10.0	9.5	9.3
	Q1, Q3	5.2, 28.0	5.6, 24.3	5.5, 18.8
治療期間	n	259	252	249
	中央値	8.7	6.3	5.8
	Q1, Q3	4.3, 23.6	2.7, 17.8	2.3, 14.2

日本人集団（ITT）：観察期間の 28 日あたりのすべての発作回数は、BRV100 mg/日群（2 例）で 17.5 及び 28.5 回、BRV200 mg/日群（1 例）で 25.0 回、PBO 群（4 例）で 4.3～82.5 回（範囲）であり、治療期間の 28 日あたりのすべての発作回数は、BRV100 mg/日群（2 例）で 4.3 及び 12.7 回、BRV200 mg/日群（1 例）で 15.3 回、PBO 群（4 例）で 4.8～114.5 回（範囲）であった。

【安全性の結果】

■副作用発現状況

全体集団（SS）：副作用の発現割合は BRV100 mg/日群で 38.3%（97 例）、BRV200 mg/日群で 44.0%（110 例）、PBO 群で 22.2%（58 例）であり、BRV100 mg/日群よりも BRV200 mg/日群で高かった。主な副作用は、傾眠（BRV100 mg/日群 17.4%、BRV200 mg/日群 15.6%、PBO 群 7.3%）、浮動性めまい（それぞれ 8.3%、13.2%及び 2.7%）、疲労（それぞれ 5.9%、10.4%及び 1.9%）であった。全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した副作用（SS）を下表に示した。

全期間にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した副作用（全体集団：SS）

MedDRA 15.0 SOC PT	PBO 群 N=261 n (%)	BRV100 mg/日群 N=253 n (%)	BRV200 mg/日群 N=250 n (%)	BRV 群全体 N=503 n (%)
1 件以上の副作用	58 (22.2)	97 (38.3)	110 (44.0)	207 (41.2)
神経系障害				
傾眠	19 (7.3)	44 (17.4)	39 (15.6)	83 (16.5)
浮動性めまい	7 (2.7)	21 (8.3)	33 (13.2)	54 (10.7)
頭痛	6 (2.3)	5 (2.0)	10 (4.0)	15 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	5 (1.9)	15 (5.9)	26 (10.4)	41 (8.2)
易刺激性	1 (0.4)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)
胃腸障害				
悪心	4 (1.5)	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
精神障害				
不安	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
耳および迷路障害				
回転性めまい	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)

日本人集団（SS）：発現した副作用は、PBO 群の 1 例に発現した傾眠のみであった。

■**TEAE の重症度、死亡及び重篤な副作用**

重症度:TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE の発現割合は、BRV100 mg/日群で 6.3%（16 例）、BRV200 mg/日群で 6.0%（15 例）、PBO 群で 4.2%（11 例）であった。

死亡及び重篤な副作用:治験薬と関連性のある死亡は認められなかった。重篤な副作用は BRV100 mg/日群に精神病性障害、激越、てんかん重積状態、てんかん精神病及び転換性障害が、BRV200 mg/日群に転倒、上腕骨骨折及び頭蓋脳損傷が、PBO 群に発作後状態及び大発作痙攣がそれぞれ発現した。

■**その他の注目すべき有害事象及びその他の安全性評価項目**

神経系障害の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連ありと判断され、SAE は BRV100 mg/日群の 1 例（0.4%）、BRV200 mg/日群の 2 例（0.8%）、及び PBO 群の 3 例（1.1%）に認められた。精神障害の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された。精神障害の TEAE のうち、SAE は BRV100 mg/日群の 5 例（2.0%）、BRV200 mg/日群の 1 例（0.4%）に認められ、PBO 群では認められなかった。また、皮膚および皮下組織障害の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であり、18 例21 件中 8 例9 件は治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された。その他の安全性評価項目には治験薬と関連のある異常は認められなかった。

2） 安全性試験

①部分発作を有する成人てんかん患者（アジア人）を対象とした BRV 併用療法の第Ⅲ相長期継続投与試験（EP0085 試験）[24)]

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（EP0083 試験の継続試験）
試験デザイン	多施設*、非盲検、長期継続投与 *59 医療機関（日本、中国）
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 （SS 集団：207 例、FAS 集団：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）
主な登録基準	・先行試験から移行した日本人被験者： 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 1) 16 歳以上の男性及び女性 2) 国際抗てんかん連盟による分類（1989 年）に従い、明らかに部分てんかん／てんかん症候群を有する患者 3) 過去 10 年間に部分てんかんの臨床診断に一致する脳波が認められた患者 4) BRV の投与前 8 週間に 1～7 回の部分発作が認められた患者 5) 併用可能な抗てんかん薬（AED）1 剤以上の併用で発作コントロールが得られていない患者
試験方法	直接登録被験者及び EP0083 試験から移行した被験者は、100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）で開始し、2 週間以上継続、N01379 試験から移行した被験者は、200 mg/日で開始した。個々の被験者の発作抑制及び忍容性に基づき、BRV の用量を 50～200 mg/日の範囲で調整可能とした（減量幅は 50 mg/日以下）。本インタビューフォームは、試験を継続中のすべての被験者が BRV の投与を 48 週間以上継続した後の第 2 回データカットオフ日（2023 年 6 月 1 日）に基づく情報を記載した。
主要評価項目	治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
有効性評価項目	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］ 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） 等
解析方法	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、各カテゴリー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。本インタビューフォームには、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（第 2 回データカットオフ日：2023 年 6

解析方法 （続き）	月 1 日）に基づく情報を記載した。特記しない限り、BRV の初回投与とは、本試験での BRV の初回投与を指し、先行試験での BRV の初回投与ではない。また、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。 安全性：SS を対象にすべての安全性を解析した。 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。

【患者背景】

全体集団（SS）：本試験組入れ時の全体（207 例）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 61.30 kg、身長の平均値は 163.23 cm、BMI の平均値は 22.926 kg/m^2 であり、グループ間でおおむね同程度であった。人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（全体集団：SS）を下表に示した。

人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（全体集団：SS）（1/2）

	表示	EP0083 PBO 群より N=54	EP0083 BRV 群全体 N=112	EP0083 合計 N=166	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=207
年齢（歳）	n	54	112	166	7	34	207
	平均値 (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)
	最小値, 最大値	17, 60	16, 78	16, 78	24, 57	17, 91	16, 91
患者特性							
男性	n (%)	22 (40.7)	59 (52.7)	81 (48.8)	4 (57.1)	15 (44.1)	100 (48.3)
女性	n (%)	32 (59.3)	53 (47.3)	85 (51.2)	3 (42.9)	19 (55.9)	107 (51.7)
日本人	n (%)	32 (59.3)	58 (51.8)	90 (54.2)	7 (100)	34 (100)	131 (63.3)
中国人	n (%)	22 (40.7)	53 (47.3)	75 (45.2)	0	0	75 (36.2)
その他	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
疾患特性							
	n	54	111	165	7	34	206
罹患期間（年）	平均値 (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)
発症年齢（歳）	平均値 (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)
てんかん症候群分類							
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
特発性	n (%)	3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	2 (5.9)	7 (3.4)
症候性	n (%)	44 (81.5)	97 (86.6)	141 (84.9)	7 (100)	25 (73.5)	173 (83.6)
潜因性	n (%)	7 (13.0)	13 (11.6)	20 (12.0)	0	7 (20.6)	27 (13.0)
全般てんかん及び症候群	n (%)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.5)
てんかん発作型分類 [a]							
部分発作（I）	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
単純部分発作（IA）	n (%)	35 (64.8)	54 (48.2)	89 (53.6)	3 (42.9)	12 (35.3)	104 (50.2)
運動徴候（IA1）	n (%)	20 (37.0)	27 (24.1)	47 (28.3)	3 (42.9)	4 (11.8)	54 (26.1)
体性感覚/特殊感覚症状（IA2）	n (%)	13 (24.1)	24 (21.4)	37 (22.3)	1 (14.3)	6 (17.6)	44 (21.3)

Ⅴ. 治療に関する項目

人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（全体集団：SS）（2/2）

	表示	EP0083 PBO 群より N=54	EP0083 BRV 群全体 N=112	EP0083 合計 N=166	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=207
自律神経症状・徴候（IA3）	n (%)	8 (14.8)	10 (8.9)	18 (10.8)	1 (14.3)	2 (5.9)	21 (10.1)
精神症状（IA4）	n (%)	3 (5.6)	6 (5.4)	9 (5.4)	2 (28.6)	2 (5.9)	13 (6.3)
複雑部分発作（IB）	n (%)	47 (87.0)	92 (82.1)	139 (83.7)	5 (71.4)	30 (88.2)	174 (84.1)
二次性全般化発作（IC）	n (%)	30 (55.6)	60 (53.6)	90 (54.2)	4 (57.1)	16 (47.1)	110 (53.1)
併用薬（AED）[b]							
併用薬使用	n (%)	54 (100)	112 (100)	166 (100)	7 (100)	34 (100)	207 (100)
カルバマゼピン	n (%)	19 (35.2)	36 (32.1)	55 (33.1)	6 (85.7)	8 (23.5)	69 (33.3)
ラモトリギン	n (%)	14 (25.9)	33 (29.5)	47 (28.3)	2 (28.6)	9 (26.5)	58 (28.0)
バルプロ酸塩	n (%)	12 (22.2)	33 (29.5)	45 (27.1)	2 (28.6)	11 (32.4)	58 (28.0)
ラコサミド	n (%)	11 (20.4)	22 (19.6)	33 (19.9)	0	19 (55.9)	52 (25.1)
ペランパネル	n (%)	9 (16.7)	9 (8.0)	18 (10.8)	0	16 (47.1)	34 (16.4)
トピラマート	n (%)	4 (7.4)	18 (16.1)	22 (13.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	29 (14.0)
オクスカルバゼピン	n (%)	7 (13.0)	20 (17.9)	27 (16.3)	0	0	27 (13.0)
フェニトイン	n (%)	2 (3.7)	12 (10.7)	14 (8.4)	0	3 (8.8)	17 (8.2)
レベチラセタム	n (%)	0	0	0	0	12 (35.3)	12 (5.8)
クロバザム	n (%)	2 (3.7)	6 (5.4)	8 (4.8)	0	3 (8.8)	11 (5.3)
ゾニサミド	n (%)	2 (3.7)	5 (4.5)	7 (4.2)	0	4 (11.8)	11 (5.3)
クロナゼパム	n (%)	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.2)	0	3 (8.8)	10 (4.8)
フェノバルビタール	n (%)	3 (5.6)	2 (1.8)	5 (3.0)	0	4 (11.8)	9 (4.3)

a 被験者は 1 つ以上のカテゴリーにカウントされている可能性がある。
b 先行試験から移行した被験者の場合は前回の二重盲検試験の組入れ時に、直接登録者の場合は登録来院時に、投与中であった AED とした。

日本人集団（SS）：SS 及び FAS にそれぞれ 132 例（97.1%）が含まれ、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。
人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（日本人集団：SS）を下表に示した。

人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（日本人集団：SS）（1/2）

	表示	EP0083 PBO 群より N=32	EP0083 BRV 群全体 N=59	EP0083 合計 N=91	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=132
年齢（歳）	n	32	59	91	7	34	132
	平均値 (SD)	35.8 (12.1)	36.2 (14.1)	36.1 (13.4)	40.7 (10.9)	42.2 (18.6)	37.9 (14.9)
	最小値, 最大値	17, 60	16, 71	16, 71	24, 57	17, 91	16, 91
患者特性							
男性	n (%)	10 (31.3)	29 (49.2)	39 (42.9)	4 (57.1)	15 (44.1)	58 (43.9)
女性	n (%)	22 (68.8)	30 (50.8)	52 (57.1)	3 (42.9)	19 (55.9)	74 (56.1)
疾患特性							
	n	32	59	91	7	34	132
罹患期間（年）	平均値 (SD)	15.49 (12.65)	18.48 (14.64)	17.43 (13.97)	16.09 (13.15)	16.52 (13.14)	17.12 (13.63)
発症年齢（歳）	平均値 (SD)	20.40 (14.46)	17.78 (14.15)	18.70 (14.24)	21.32 (17.43)	26.13 (20.32)	20.75 (16.36)

人口統計学的特性、疾患特性及び併用薬（日本人集団：SS）（2/2）

	表示	EP0083 PBO 群より N=32	EP0083 BRV 群全体 N=59	EP0083 合計 N=91	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=132
てんかん症候群分類							
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	32 (100)	59 (100)	91 (100)	7 (100)	34 (100)	132 (100)
特発性	n (%)	3 (9.4)	1 (1.7)	4 (4.4)	0	2 (5.9)	6 (4.5)
症候性	n (%)	24 (75.0)	48 (81.4)	72 (79.1)	7 (100)	25 (73.5)	104 (78.8)
潜因性	n (%)	5 (15.6)	10 (16.9)	15 (16.5)	0	7 (20.6)	22 (16.7)
全般てんかん及び症候群	n (%)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
てんかん発作型分類 [a]							
部分発作(I)	n (%)	32 (100)	59 (100)	91 (100)	7 (100)	34 (100)	132 (100)
単純部分発作(IA)	n (%)	23 (71.9)	37 (62.7)	60 (65.9)	3 (42.9)	12 (35.3)	75 (56.8)
運動徴候(IA1)	n (%)	13 (40.6)	19 (32.2)	32 (35.2)	3 (42.9)	4 (11.8)	39 (29.5)
体性感覚/特殊感覚症状(IA2)	n (%)	10 (31.3)	16 (27.1)	26 (28.6)	1 (14.3)	6 (17.6)	33 (25.0)
自律神経症状・徴候(IA3)	n (%)	4 (12.5)	8 (13.6)	12 (13.2)	1 (14.3)	2 (5.9)	15 (11.4)
精神症状(IA4)	n (%)	3 (9.4)	5 (8.5)	8 (8.8)	2 (28.6)	2 (5.9)	12 (9.1)
複雑部分発作(IB)	n (%)	30 (93.8)	49 (83.1)	79 (86.8)	5 (71.4)	30 (88.2)	114 (86.4)
二次性全般化発作(IC)	n (%)	19 (59.4)	29 (49.2)	48 (52.7)	4 (57.1)	16 (47.1)	68 (51.5)
併用薬（AED）[b]							
併用薬使用	n (%)	32 (100)	59 (100)	91 (100)	7 (100)	34 (100)	132 (100)
カルバマゼピン	n (%)	13 (40.6)	23 (39.0)	36 (39.6)	6 (85.7)	8 (23.5)	50 (37.9)
ラコサミド	n (%)	10 (31.3)	19 (32.2)	29 (31.9)	0	19 (55.9)	48 (36.4)
ラモトリギン	n (%)	8 (25.0)	21 (35.6)	29 (31.9)	2 (28.6)	9 (26.5)	40 (30.3)
ペランパネル	n (%)	5 (15.6)	7 (11.9)	12 (13.2)	0	16 (47.1)	28 (21.2)
バルプロ酸塩	n (%)	2 (6.3)	8 (13.6)	10 (11.0)	2 (28.6)	11 (32.4)	23 (17.4)
フェニトイン	n (%)	1 (3.1)	11 (18.6)	12 (13.2)	0	3 (8.8)	15 (11.4)
トピラマート	n (%)	2 (6.3)	4 (6.8)	6 (6.6)	2 (28.6)	5 (14.7)	13 (9.8)
レベチラセタム	n (%)	0	0	0	0	12 (35.3)	12 (9.1)
クロバザム	n (%)	2 (6.3)	6 (10.2)	8 (8.8)	0	3 (8.8)	11 (8.3)
ゾニサミド	n (%)	1 (3.1)	4 (6.8)	5 (5.5)	0	4 (11.8)	9 (6.8)
フェノバルビタール	n (%)	3 (9.4)	1 (1.7)	4 (4.4)	0	4 (11.8)	8 (6.1)
クロナゼパム	n (%)	2 (6.3)	2 (3.4)	4 (4.4)	0	3 (8.8)	7 (5.3)
アセタゾラミド	n (%)	0	0	0	0	3 (8.8)	3 (2.3)
ガバペンチン	n (%)	0	2 (3.4)	2 (2.2)	0	0	2 (1.5)
オクスカルバゼピン	n (%)	0	1 (1.7)	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)
プリミドン	n (%)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
スルチアム	n (%)	1 (3.1)	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)

a 被験者は1つ以上のカテゴリーにカウントされている可能性がある。
b 先行試験から移行した被験者の場合は前回の二重盲検試験の組入れ時に、直接登録者の場合は登録来院時に、投与中であったAEDとした。

Ⅴ. 治療に関する項目

【安全性の結果】（第 2 回中間報告：データカットオフ日：2023 年 6 月 1 日）

全体集団（SS）：主要評価項目の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合は 88.9%（184/207 例）であった。副作用の発現割合は 29.0%（60 例）であった。多くみられた副作用は、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。いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した副作用（SS）を下表に示す。

いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した副作用（全体集団：SS）

MedDRA 18.1 SOC　PT 発現症例数（%）［件数］	EP0083 PBO 群より N=54	EP0083 BRV 群全体 N=112	EP0083 合計 N=166	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=207
副作用	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]

日本人集団(SS):副作用の発現割合は30.3%(40例)であった。多くみられた副作用は、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。いずれかのグループで2%以上の被験者に発現した副作用(SS)を下表に示す。

いずれかのグループで2%以上の被験者に発現した副作用(日本人集団:SS)

MedDRA 18.1 SOC PT 発現症例数(%)[件数]	EP0083 PBO群より N=32	EP0083 BRV群全体 N=59	EP0083 合計 N=91	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=132
副作用	13 (40.6) [36]	16 (27.1) [27]	29 (31.9) [63]	1 (14.3) [1]	10 (29.4) [20]	40 (30.3) [84]
内分泌障害	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
高プロラクチン血症	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
胃腸障害	4 (12.5) [5]	3 (5.1) [4]	7 (7.7) [9]	0	3 (8.8) [3]	10 (7.6) [12]
悪心	2 (6.3) [3]	1 (1.7) [1]	3 (3.3) [4]	0	0	3 (2.3) [4]
嘔吐	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.5) [2]
下痢	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.8) [1]
口内炎	0	1 (1.7) [1]	1 (1.1) [1]	0	1 (2.9) [1]	2 (1.5) [2]
便秘	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3) [2]	3 (5.1) [4]	5 (5.5) [6]	0	1 (2.9) [1]	6 (4.5) [7]
歩行障害	2 (6.3) [2]	1 (1.7) [2]	3 (3.3) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (3.0) [5]
臨床検査	0	1 (1.7) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (5.9) [2]	3 (2.3) [3]
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 (1.5) [2]
代謝および栄養障害	3 (9.4) [4]	0	3 (3.3) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (3.0) [5]
食欲減退	3 (9.4) [4]	0	3 (3.3) [4]	0	1 (2.9) [1]	4 (3.0) [5]
神経系障害	10 (31.3) [19]	8 (13.6) [9]	18 (19.8) [28]	0	6 (17.6) [8]	24 (18.2) [36]
傾眠	10 (31.3) [12]	4 (6.8) [5]	14 (15.4) [17]	0	5 (14.7) [7]	19 (14.4) [24]
浮動性めまい	4 (12.5) [4]	1 (1.7) [1]	5 (5.5) [5]	0	1 (2.9) [1]	6 (4.5) [6]
頭痛	2 (6.3) [2]	1 (1.7) [1]	3 (3.3) [3]	0	0	3 (2.3) [3]
痙攣発作	1 (3.1) [1]	1 (1.7) [1]	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.5) [2]
精神障害	2 (6.3) [4]	2 (3.4) [3]	4 (4.4) [7]	0	4 (11.8) [4]	8 (6.1) [11]
不眠症	1 (3.1) [2]	0	1 (1.1) [2]	0	0	1 (0.8) [2]
易刺激性	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	4 (11.8) [4]	5 (3.8) [5]
情動障害	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.8) [1]
腎機能障害	0	0	0	0	1 (2.9) [1]	1 (0.8) [1]
生殖系および乳房障害	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
月経不順	1 (3.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.8) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7) [1]	1 (1.1) [1]	1 (14.3) [1]	0	2 (1.5) [2]
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (14.3) [1]	0	1 (0.8) [1]

Ⅴ. 治療に関する項目

■重症、死亡及び重篤な副作用

全体集団(SS):高度の副作用は脳梗塞のみであり、治験薬の投与及び試験が中止された。死亡例はなく、重篤な副作用は 5 例(2.4%)に 7 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例(同一被験者)、脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、及び偶発的過量投与が各 1 例であった。

日本人集団(SS):重篤な副作用は 3 例(2.3%)に 5 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまい及び頭痛が 1 例(同一被験者)、脳梗塞及び胆嚢ポリープが各 1 例であった。ほとんどの SAE の重症度が中等度であり、転帰は消失又は軽快であった。

■その他の注目すべき有害事象※及びその他の安全性評価項目

注目すべき有害事象は発現せず、治験薬に関連する異常として、血液学的検査値異常 2 例(非重篤、軽度又は中等度の血小板減少症 1 例及び貧血 1 例)、腎機能障害(非重篤、軽度)1 例、臨床検査値異常 2 例(非重篤、軽度又は中等度の ALT 高値[123 U/L 超]1 例及び GGT 高値[255 U/L 超]1 例)、非重篤、中等度の TG 高値(2.825 mmol/L 超)1 例、高血圧(非重篤、軽度/中等度)1 例、徐脈性不整脈(非重篤、軽度)1 例、洞性不整脈(非重篤、軽度)1 例、及び自傷念慮(非重篤、軽度)1 例が認められた。

※その他の注目すべき有害事象: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。

【有効性の結果】(第 2 回中間報告:データカットオフ日:2023 年 6 月 1 日)

本インタビューフォームでは、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(Visit 7 に達した)後に得られた有効性の結果を示した。

a) 28 日あたりの部分発作回数

全体で、先行試験から移行したグループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間と比較して減少した。直接登録グループでは、評価期間及び 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたって、28 日あたりの部分発作回数の中央値が観察期間からおおむね維持された。日本人被験者でも全体と同様の結果が認められた。

観察期間及び評価期間、並びに 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数(FAS)を次表に示す。

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

有効期間		EP0083 PBO 群より N=54	EP0083 BRV 群全体 N=112	EP0083 合計 N=166	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=207	日本人 N=132
観察期間	n	54	112	166	7	34	207	132
	平均値 (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)	36.69 (185.71)
	中央値	9.67	9.98	9.98	25.00	2.00	7.59	9.50
	最小値, 最大値	4.0, 341.0	3.8, 2107.0	3.8, 2107.0	4.3, 82.5	0.5, 3.5	0.5, 2107.0	0.5, 2107.0
評価期間	n	54	112	166	7	34	207	132
	平均値 (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)	17.29 (34.24)
	中央値	4.40	5.25	4.70	5.51	2.21	4.11	4.82
	最小値, 最大値	0, 271.0	0, 122.2	0, 271.0	0, 142.3	0, 132.7	0, 271.0	0, 271.0
1～3ヵ月	n	54	106	160	7	30	197	127
	平均値 (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)	18.87 (35.76)
	中央値	5.29	4.98	4.98	6.22	1.87	4.36	5.29
	最小値, 最大値	0, 257.6	0, 120.4	0, 257.6	0, 137.5	0, 140.6	0, 257.6	0, 257.6
4～6ヵ月	n	52	101	153	7	29	189	122
	平均値 (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)	15.76 (33.69)
	中央値	4.98	4.04	4.04	3.11	1.87	3.73	4.04
	最小値, 最大値	0, 286.5	0, 84.3	0, 286.5	0, 146.8	0, 8.7	0, 286.5	0, 286.5
7～9ヵ月	n	50	99	149	6	27	182	116
	平均値 (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)	15.78 (34.28)
	中央値	4.51	4.04	4.04	2.80	2.49	3.42	4.36
	最小値, 最大値	0, 315.8	0, 86.2	0, 315.8	0, 16.2	0, 12.8	0, 315.8	0, 315.8
10～12ヵ月	n	39	72	111	6	19	136	100
	平均値 (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)	16.24 (36.03)
	中央値	4.04	5.29	4.67	4.67	2.49	4.04	4.67
	最小値, 最大値	0, 304.6	0, 121.3	0, 304.6	0, 19.2	0, 9.6	0, 304.6	0, 304.6

先行試験から移行した被験者の場合、観察期間はEP0083及びN01358のコア試験から直接取得した。直接登録者の場合、観察期間はEP0085のBRV初回投与の8週間前から収集した発作回数と定義した。

b) 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率

全体集団(FAS):観察期間からの減少率は、いずれのグループでも 10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。直接登録グループでは、評価期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率(中央値)は−21.2%(すなわち 21.2%の増加)であった。

日本人集団(FAS):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。

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率(FAS)を下表に示す。

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間からの減少率(FAS)

有効期間		EP0083 PBO 群より N=54	EP0083 BRV 群全体 N=112	EP0083 合計 N=166	N01379 N=7	直接登録 N=34	全症例 N=207	日本人 N=132
評価期間	n	54	112	166	7	34	207	132
	平均値 (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)	−20.6 (339.5)
	中央値	58.2	39.7	48.4	67.0	−21.2	42.4	26.5
	最小値, 最大値	−82, 100	−497, 100	−497, 100	−72, 100	−3691, 100	−3691, 100	−3691, 100
1～3 ヵ月	n	54	106	160	7	30	197	127
	平均値 (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)	−25.1 (368.7)
	中央値	58.1	38.3	45.0	66.1	−16.7	42.6	29.9
	最小値, 最大値	−165, 100	−661, 100	−661, 100	−67, 100	−3918, 100	−3918, 100	−3918, 100
4～6 ヵ月	n	52	101	153	7	29	189	122
	平均値 (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)	15.7 (94.6)
	中央値	51.6	45.4	46.7	83.7	12.9	44.7	32.9
	最小値, 最大値	−154, 100	−133, 100	−154, 100	−78, 100	−584, 100	−584, 100	−584, 100
7～9 ヵ月	n	50	99	149	6	27	182	116
	平均値 (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)	8.6 (114.7)
	中央値	57.6	52.7	54.4	85.3	−24.4	51.9	31.8
	最小値, 最大値	−102, 100	−117, 100	−117, 100	35, 100	−709, 100	−709, 100	−709, 100
10～12 ヵ月	n	39	72	111	6	19	136	100
	平均値 (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)	23.3 (88.0)
	中央値	60.0	49.2	56.1	64.5	−24.4	50.4	42.9
	最小値, 最大値	−55, 100	−394, 100	−394, 100	20, 100	−522, 100	−522, 100	−522, 100

先行試験から移行した被験者の場合、観察期間はEP0083及びN01358のコア試験から直接取得した。直接登録者の場合、観察期間はEP0085のBRV初回投与の8週間前から収集した発作回数と定義した。

c) 部分発作回数の 50%レスポンダーレート

全体集団(FAS):いずれのグループでも、50%レスポンダーレートは、10～12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された。

日本人集団(FAS):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。

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート(FAS)を下表に示す。

評価期間及び 12 ヵ月後までの 3 ヵ月間隔別の部分発作回数の 50%レスポンダーレート(FAS)

有効期間	EP0083 PBO 群より n/N (%)	EP0083 BRV 群全体 n/N (%)	EP0083 合計 n/N (%)	N01379 n/N (%)	直接登録 n/N (%)	全症例 n/N (%)	日本人 n/N (%)
全症例 (N=207)							N=132
評価期間	32/54 (59.3)	49/112 (43.8)	81/166 (48.8)	4/7 (57.1)	11/34 (32.4)	96/207 (46.4)	48/132 (36.4)
1～3 ヵ月	31/54 (57.4)	45/106 (42.5)	76/160 (47.5)	4/7 (57.1)	8/30 (26.7)	88/197 (44.7)	47/127 (37.0)
4～6 ヵ月	27/52 (51.9)	47/101 (46.5)	74/153 (48.4)	5/7 (71.4)	9/29 (31.0)	88/189 (46.6)	46/122 (37.7)
7～9 ヵ月	29/50 (58.0)	51/99 (51.5)	80/149 (53.7)	5/6 (83.3)	7/27 (25.9)	92/182 (50.5)	48/116 (41.4)
10～12 ヵ月	24/39 (61.5)	36/72 (50.0)	60/111 (54.1)	3/6 (50.0)	5/19 (26.3)	68/136 (50.0)	44/100 (44.0)

d) 部分発作の発作消失被験者の割合

全体集団(FAS):評価期間に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 試験プラセボ群グループが 2.6%、EP0083 試験 BRV 群全体グループが 15.3%、EP0083 試験グループ(全被験者)が 10.8%、N01379 試験グループが 33.3%、直接登録グループが 5.3%であった。

日本人集団(FAS):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%、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で 5.3%であり、EP0083 試験プラセボ群グループでは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。

評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合(FAS)を下表に示す。

評価期間の部分発作の発作消失被験者の割合(FAS)

	EP0083 PBO 群より N=54 n (%)	EP0083 BRV 群全体 N=112 n (%)	EP0083 合計 N=166 n (%)	N01379 N=7 n (%)	直接登録 N=34 n (%)	全症例 N=207 n (%)	日本人 N=132 n (%)
BRV6 ヵ月以上投与例	52	101	153	7	29	189	122
6 ヵ月以上発作なしの症例	4 (7.7)	13 (12.9)	17 (11.1)	2 (28.6)	4 (13.8)	23 (12.2)	15 (12.3)
BRV12 ヵ月以上投与例	39	72	111	6	19	136	100
12 ヵ月以上発作なしの症例	1 (2.6)	11 (15.3)	12 (10.8)	2 (33.3)	1 (5.3)	15 (11.0)	11 (11.0)

Ⅴ. 治療に関する項目

②部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした BRV 併用療法の第Ⅲ相長期継続投与試験（N01379 試験：日本人 7 例を含む外国人データ）[25,26]

目的	てんかん患者を対象にブリーバラセタム（BRV）の用量を個別化して（最大用量 200 mg/日）投与したときの BRV の長期の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設*、非盲検、長期継続投与 *184 医療機関（オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国）
対象	16 歳以上のてんかん患者（SS：766 例、部分発作有効性解析対象集団：749 例、全般発作有効性解析対象集団：12 例）
主な登録基準	1) 16 歳以上の男性及び女性 2) N01358 試験の治療期間又は N01258 試験の評価期間を完了した患者 3) BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断した患者
試験方法	N01358 試験の治療期間又は N01258 試験の評価期間を完了した被験者が、本試験に組み入れられた。N01358 試験からの被験者は BRV150 mg/日（1 日 2 回経口投与、均等投与）、N01258 試験からの被験者は BRV200 mg/日（1 日 2 回経口投与、均等投与）で 2 週間以上継続投与し、てんかんコントロール及び忍容性に基づいて BRV の用量を調整（200 mg/日以下）した。減量期間では 1 週間あたり最大 50 mg/日で BRV を減量した。後観察期間前の最後の 1 週間は 20 mg/日に減量した。 試験期間は、評価期間（Visit 1 から試験終了来院又は中止来院まで）、減量期間（該当被験者のみ：最長 4 週間）、後観察期間（該当被験者のみ：2～4 週間）とした。
主要評価項目	治験薬投与後に発現した有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象
副次評価項目	部分発作を有する被験者の有効性評価項目： ・28 日あたりの部分発作（Type I）回数 ・28 日あたりの部分発作（Type I）回数の観察期間（先行試験）からの減少率 ・部分発作（Type I）回数のレスポンダーレート［発作回数が観察期間（先行試験）から 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義］ ・発作消失被験者の割合
解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 有効性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、評価期間の患者日誌のデータを 1 つ以上有するすべての被験者 POS 有効性解析対象集団：有効性解析対象集団のうち、N01358 試験及び N01258 試験での診断又は既往歴から部分発作の有効性評価の対象と判断された被験者 PGS 有効性解析対象集団：有効性解析対象集団のうち、N01258 試験での診断又は既往歴から全般発作の有効性評価の対象と判断された被験者 試験結果を要約統計量で示した。連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数については、被験者数及び割合を示した。有効性の評価項目では、第 1 四分位数及び第 3 四分位数も示した。 安全性：SS を対象に安全性を解析した。安全性の主要評価項目又は副次評価項目で、統計学的な仮説検定はしなかった。AE を MedDRA ver. 15.0 でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。 有効性：発作回数のすべての結果は POS 有効性解析対象集団を、発作日数のすべての結果は PGS 有効性解析対象集団を対象に要約した。

【患者背景】

全体集団(SS)のうち 749 例が POS 有効性解析対象集団、12 例が PGS 有効性解析対象集団に含まれた。日本人被験者は 7 例が SS 及び POS 有効性解析対象集団に含まれた。

■人口統計学的特性(SS)

全体集団(SS):年齢の平均値(範囲)は 40.0 歳(16～80 歳)であった。男性が 370 例(48.3%)、女性が 396 例(51.7%)で、同程度の割合であった。ほとんどが白人[561 例(73.2%)]であった。

日本人集団(SS):年齢の範囲は 21～54 歳であり、男性が 4 例、女性が 3 例であった。

全体集団(SS)766 例の人口統計学的特性を下表に示した。

人口統計学的特性(全体集団:SS)

試験開始時			BRV 全体 (N=766)	
			POS (N=749)	PGS (N=12)
全症例における年齢、性別、人種の分布		n	766	
年齢(歳)		平均値 (SD)	40.0 (12.9)	
性別	男性	n (%)	370 (48.3)	
	女性	n (%)	396 (51.7)	
人種	白人	n (%)	561 (73.2)	
	黒人	n (%)	37 (4.8)	
	アジア人	n (%)	85 (11.1)	
	その他	n (%)	77 (10.1)	
	不明	n (%)	6 (0.8)	

POS:POS有効性解析対象集団、PGS:PGS有効性解析対象集団

■疾患特性

全体集団(POS):全体のてんかん罹病期間の平均値(範囲)は 22.7 年(0.3～68.6 年)であり、発症年齢の平均値(範囲)は 17.5 歳(0～71.7 歳)であった。全体で生涯の 56.7%(平均値)をてんかんに罹患していた。先行試験への組入れ前に、POS 有効性解析対象集団のすべての被験者[749 例(100%)]が部分発作を有しており、先行試験の観察期間に 713 例(95.2%)が部分発作を発現していた。多く併用された抗てんかん薬は、カルバマゼピン(37.7%)、ラモトリギン(26.6%)、ラコサミド(21.1%)、オクスカルバゼピン(17.2%)、トピラマート(16.6%)及びバルプロ酸(11.9%)であった。

日本人集団(POS):先行試験の無作為化時点での日本人被験者のてんかん罹病期間の範囲は 2.8～37.6 年であり、発症年齢の範囲は 1.6～51.1 歳であった。生涯の 5.1%～96.0%をてんかんに罹患していた。全般発作を有していた日本人被験者はいなかった。先行試験の観察期間に、すべての日本人被験者(7 例)が部分発作を発現していた。最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン(7 例)であり、次いでラコサミド(7 例中 3 例)、ラモトリギン、ペランパネル、トピラマート及びバルプロ酸(7 例中各 2 例)であった。

POS 及び PGS 有効性解析対象集団のてんかんの疾患特性を次表に示した。

Ⅴ. 治療に関する項目

てんかんの疾患特性（POS 及び PGS 有効性解析対象集団）

		POS N=749	PGS N=12
疾患特性			
罹患期間（年）[a]	平均値 (SD)	22.7 (13.9)	13.8 (12.5)
発症年齢（歳）	平均値 (SD)	17.5 (13.6)	22.9 (16.9)
生涯におけるてんかん罹患期間の割合（%）	平均値 (SD)	56.7 (28.2)	38.8 (32.0)
てんかん発作型分類[b]			
部分発作（I）	n (%)	749 (100)	7 (58.3)
単純部分発作（IA）	n (%)	195 (26.0)	4 (33.3)
運動徴候（IA1）	n (%)	160 (21.4)	0
体性感覚/特殊感覚症状（IA2）	n (%)	103 (13.8)	0
自律神経症状・徴候（IA3）	n (%)	50 (6.7)	0
精神症状（IA4）	n (%)	51 (6.8)	0
複雑部分発作（IB）	n (%)	339 (45.3)	4 (33.3)
二次性全般化発作（IC）	n (%)	455 (60.7)	2 (16.7)
全般発作（II）	n (%)	40 (5.3)	11 (91.7)
欠神発作（IIA）	n (%)	5 (0.7)	7 (58.3)
ミオクロニー発作（IIB）	n (%)	1 (0.1)	3 (25.0)
間代発作（IIC）	n (%)	2 (0.3)	1 (8.3)
強直発作（IID）	n (%)	2 (0.3)	1 (8.3)
強直間代発作（IIE）	n (%)	34 (4.5)	8 (66.7)
脱力発作（IIF）	n (%)	1 (0.1)	1 (8.3)
先行試験のベースライン時のてんかん症候群分類			
局在関連性てんかん及び症候群	n (%)	746 (99.6)	6 (50.0)
特発性	n (%)	120 (16.0)	1 (8.3)
症候性	n (%)	368 (49.1)	5 (41.7)
潜因性	n (%)	258 (34.4)	0
全般てんかん及び症候群	n (%)	24 (3.2)	8 (66.7)
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	n (%)	8 (1.1)	1 (8.3)

a 最初に発作を起こした日からの期間
b 前回の二重盲検試験に参加する前に経験したてんかん発作をまとめた。

【安全性の結果】

全体集団（SS）: 副作用の発現割合は、33.6%（257 例）であった。5%以上の被験者に発現した副作用は、傾眠［49 例（6.4%）］及び浮動性めまい［41 例（5.4%）］であった。重篤な副作用は 18 例に 19 件発現し、内訳は痙攣が 3 件、急性精神病、自殺企図、自殺念慮及び頭痛が各 2 件、うつ病、てんかん、てんかん重積状態、各種物質毒性、急性膵炎、攻撃性、発疹及び膵炎が各 1 件であった。後観察期間中に 5 例が死亡したが、そのうちの 1 例に発現した単純部分発作及び傾眠は、治験薬と関連ありと判定された。

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

臨床的に重要と考えられる臨床検査値の異常として、ヘマトクリット低値が 8.3%（63 例）、好酸球高値が 4.6%（35 例）、好酸球数高値が 4.1%（31 例）、ヘモグロビン低値が 3.0%（23 例）、GGT 高値が 6.4%（49 例）、カリウム高値が 4.1%（31 例）、トリグリセリド高値が 3.8%（25 例）、尿素高値が 3.8%（17 例）に認められ、体重異常値の発現割合は 50.4%（386 例）であり、体重高値が 188 例（24.5%）及び体重低値が 218 例（28.5%）に認められた。また、臨床的に重要な ECG の異常は、洞性徐脈（50 bpm 未満、5 例）、第一度房室ブロック（4 例）、洞性頻脈（100 bpm 超、3 例）、心房細動、左室肥大、ペースメーカー、洞性不整脈及び T 波反転（各 2 例）に認められた。

日本人集団（SS）: 副作用は 3 例に 4 件（傾眠 3 件、浮動性めまい 1 件）認められた。死亡例は認められず、中止に至った TEAE 及び重篤な副作用は認められなかった。

特に注目すべき TEAE として、傾眠（5 例）、浮動性めまい（3 例）、部分発作、眼振、腎結石症及び裂傷（各 1 例）が認められ、臨床的に重要なヘマトクリット低値が 1 例、ヘモグロビン低値が 1 例、及び白血球数低値が 1 例、尿中白血球エステラーゼの異常値が 1 例、体重高値が 2 例及び体重低値が 1 例に認められた。

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

【有効性の結果】

(i) 28 日あたりの部分発作回数

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

日本人集団（POS）: 28 日あたりの部分発作回数（範囲）は、観察期間（先行試験）で 4.3～82.5 回、全治療期間で 0～110.0 回であった。

(ii) 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率

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

日本人集団（POS）: 全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（先行試験）からの減少率（範囲）は、−33.4%～100%であった。

(iii) 部分発作（Type I）回数のレスポンダーレート

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

日本人集団（POS）: 全治療期間の部分発作回数が 50%以上減少した被験者は 7 例中 4 例であった。

(iv) 発作消失被験者の割合（すべての発作型）

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

が増加した)。

日本人集団(POS):すべての発作型の発作消失期間を少なくとも 6 ヵ月継続した被験者は、全治療期間で 7 例中 2 例であった。

(5) 患者・病態別試験

①健康高齢者を対象とした臨床試験(N01118 試験:外国人データ)[4)]

目的	健康高齢被験者に ucb 34714[ブリーバラセタム(BRV)]200 mg を単回投与後、1 日 2 回 10 日間投与した時の薬物動態(PK)を評価する。
試験デザイン	多施設、非盲検
対象	健康高齢被験者 16 例
主な登録基準	1) 65 歳以上の健康な男性及び閉経後の女性(人種を問わない) 2) BMI が 19～28 kg/m^2 の者
試験方法	本試験では、Day 1 に BRV200 mg が単回経口投与され、その後 Day 3～11 に BRV200 mg が 1 日 2 回投与された。最終投与日(Day 12)に BRV200 mg が単回経口投与された。Day 16～22 の間に試験終了来院を設定した。 投与期間:12 日間、試験期間:22 日間。
評価項目	PK:BRV 及びその代謝物の PK パラメータ 安全性:有害事象、臨床検査値、ECG、バイタルサイン他
解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団:試験に組み入れられ、BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS:ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差(SD)、中央値、最小値及び最大値で示した。PK パラメータでは、幾何平均値及び変動係数(CV)も算出した。 PK:PPS を対象に PK を解析した。 Day 6～12 の血漿中トラフ濃度を図示し、BRV の最終投与までに血漿中 BRV 濃度が定常状態に達したことを確認した。PK パラメータを算出し、すべての PK パラメータを要約統計量で示した。 安全性:ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。治験薬の初回投与以降に発現した AE を、治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)と定義した。AE を MedDRA ver. 6.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。重症度別の AE、治験薬と関連ありと判断された AE、治験薬の投与中止に至った AE 及び重篤な有害事象(SAE)についても要約した。 安全性及び忍容性のデータを要約統計量で示した。

【安全性の結果】(PK の結果は「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

健康高齢被験者 16 例(男性 8 例、女性 8 例)が登録され、BRV の投与を受けた。すべての被験者が白人で、年齢は 65～75 歳が 10 例、75 歳超が 6 例であった。

副作用は 14 例(87.5%)に認められ、重症度はいずれも軽度であった。死亡及び重篤な副作用は認められなかった。また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、健康高齢被験者に BRV を投与した時の安全性及び忍容性は、若年者と同様であることが示された。PK 及び安全性の観点から、健康高齢男性及び女性被験者に対して BRV の用量調整は必要ないと考えられた。

②腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（N01109 試験：外国人データ）[5)]

目的	腎機能障害を有する被験者の BRV 及び代謝物の血漿中薬物動態（PK）及び尿中排泄を健康被験者と比較し、評価する。本試験で得られる情報から、腎機能障害を有する患者での BRV の推奨用法・用量を検討する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、並行群間
対象	健康成人及び腎機能障害を有する被験者 18 例（A 群及び D 群：各 9 例）
主な登録基準	1) 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) BMI が 19.0～31.0 kg/m^2 の者
試験方法	スクリーニング期間に測定した CL_{cr} に従って以下の 4 群に被験者を層別化した。 ・A 群：健康被験者（CL_{cr} が 80 mL/min/1.73m^2 超） ・B 群：軽度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 50 mL/min/1.73m^2 以上、80 mL/min/1.73m^2 未満） ・C 群：中等度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30 mL/min/1.73m^2 以上、50 mL/min/1.73m^2 未満） ・D 群：重度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30 mL/min/1.73m^2 未満であり、透析を必要としない） BRV 投与日（Day 1）の朝に BRV カプセル剤（200 mg）を投与された。すべての試験手順を完了した被験者は、BRV 投与の 2 日後（Day 3）に退院し、BRV 投与の 3 日後（Day 4）に外来で試験終了来院を実施した。
評価項目	PK：BRV 及びその代謝物の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、A_e、f_e 及び CL_R（代謝物については CL/F 及び V_z/F を算出しなかった） 安全性：有害事象（AE）、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図（ECG）
解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK パラメータは幾何平均値及び変動係数も算出した。 PK：PPS を対象に PK を解析した。PK パラメータを要約統計量及び図で示した。PK パラメータと腎機能障害の重症度との関係を、散布図を作成して探索した。AUC 及び C_{max} については、データを対数変換した上で分散分析を実施し、重度腎機能障害を有する被験者（D 群）と健康被験者（A 群）の幾何最小二乗平均値（LSM）の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形モデルで推定した最小二乗平均値の群間差（D 群、A 群）及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、腎機能障害の重症度（群）を固定効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（D 群/A 群）の 90% CI を算出した。AUC 及び C_{max} の 90% CI がそれぞれ 80%～125%及び 70%～143%の範囲内であった場合、A 群と D 群の PK に違いはないと結論付けた。PK に違いが認められた場合、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者を組み入れた後、CL/F、CL_R、AUC 及び C_{max} について探索的な線形回帰分析を実施することとした。傾き及びその 95% CI を算出し、PK パラメータの予測値及び 95% CI を腎機能障害の重症度別に算出することとした。 安全性：ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 すべての AE を、AE の発現日時及び BRV の投与日時に基づき、治験薬投与前に発現した AE 又は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に分類した。TEAE を MedDRA ver. 6.0 でコード化した。すべての AE を、器官別大分類（SOC）、基本語及び腎機能障害の重症度別に要約した。

【安全性の結果】（PK の結果は「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

18 例全例が白人であった。健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者のいずれの被験者群も、男性 2 例、女性 7 例であった。全体の年齢の中央値（範囲）は 47.68 歳（25.9～61.8 歳）であった。

副作用は全体の 12 例（66.7%）で発現した。最もよくみられた副作用は傾眠［8 例（44.4%）］であり、次いで浮動性めまい［6 例（33.3%）］であった。傾眠はいずれの被験者群でも 4 例（44.4%）にみられ、浮動性めまいは健康被験者［2 例（22.2%）］と比較して重度腎機能障害を有する被験者［4 例（44.4%）］で多くみられた。死亡及び重篤な副作用は認められなかった。また、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

③肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（N01111 試験：外国人データ）[6)]

目的	BRV の薬物動態（PK）に及ぼす肝機能障害の影響を評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、並行群間、単回投与
対象	健康成人及び肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）26 例
主な登録基準	1) 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性、2) BMI が 17.0～32.0 kg/m^2 の者、3) CL_{cr} が 80 mL/min 超（健康被験者、Child-Pugh 分類 A 及び B の被験者）又は 70 mL/min 超（Child-Pugh 分類 C の被験者）の者
試験方法	Child-Pugh 分類に従って、以下の 4 群に被験者を層別化した。D 群には、肝機能障害を有する被験者と年齢、体重及び性別がマッチする健康被験者を組み入れた。［A 群：軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 5～6）、B 群：中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 7～9）、C 群：重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 10～15）、D 群：健康被験者］ 被験者は BRV 投与前日（Day −1）に治験実施医療機関に入院し、Day 1 の朝に BRV100 mg（経口カプセル剤）を単回投与した。Day 5 に被験者は退院した。
評価項目	PK：肝機能検査値（アンチピリン、D-ソルビトール）、BRV 及び代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度、PK パラメータ 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、免疫学的検査）、12 誘導心電図（ECG）、身体所見、バイタルサイン
解析方法	解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示し、PK データは幾何平均値及び（幾何）変動係数（CV）も算出した。 PK：PPS を対象に PK を解析した。 BRV 及びその代謝物、アンチピリン並びに D-ソルビトールの PK パラメータを要約統計量で示した。各 Child-Pugh 分類の被験者群と健康被験者群の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値（LSM）の比の 90%信頼区間（CI）を算出した。C_{max} 及び AUC について、自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、分散分析モデルで推定した LSM の群間差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、肝機能障害の重症度（群）を固定効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比の 90% CI を算出した。C_{max} 及び AUC の幾何 LSM の比の 90% CI が基準範囲（80.0%～125.0%）の範囲内であった場合に、BRV の PK に対する肝機能障害の影響はないと結論付けた。 安全性：ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。治験薬投与後に発現した AE を TEAE と定義。AE を MedDRA ver. 8.0 でコード化し、SOC 及び PT 別に集計した。

【安全性の結果】（PK の結果は「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

総計 26 例（健康被験者群 6 例､A 群 6 例､B 群 7 例及び C 群 7 例）が登録され、人口統計学的特性はいずれの被験者群でも同様であった。A 群の 1 例（アジア/太平洋諸島人）を除き、すべての被験者が白人であった。

■安全性の結果: 各群で認められた副作用を下表に示す。

すべての副作用（ITT）

SOC（器官別大分類） Preferred Term（PT）	健康被験者 (N=6) n (%)	A 群 (N=6) n (%)	B 群 (N=7) n (%)	C 群(N=7) n (%)
耳および迷路障害	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)
回転性めまい	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0
悪心	0	1 (16.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	0	0	0
酩酊感	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	0
浮動性めまい	1 (16.7)	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0
傾眠	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (57.1)	0
血管障害	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)
低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
起立性低血圧	3 (50.0)	0	1 (14.3)	2 (28.6)

死亡及び重篤な副作用は認められず、その他の安全性評価項目において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。PK を解析した結果、BRV の曝露量は、肝機能障害を有する被験者で約 50%～60%増加した。したがって、肝機能障害を有する患者集団では開始用量を選択する際に注意することが強く推奨される。用量調整は、安全性及び有効性の反応次第で、個別に判断すべきである。本試験では、BRV の安全性及び良好な忍容性が確認された。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

・製造販売後データベース調査〔攻撃性〕[成人:錠剤, 静注](実施予定)

本剤を処方された部分(焦点)発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者[成人](本剤投与コホート)において攻撃性関連事象の発現リスクを単剤療法及び併用療法で比較する。

【実施計画案】

データベース:リアルワールドデータ株式会社

調査デザイン:ネスティッドケース・コントロール

対象集団:部分(焦点)発作てんかん患者[成人](二次性全般化発作を含む)

症例群:本剤(錠剤及び静注)投与コホートより攻撃性が観察された症例

対照群:症例群に対し患者背景等をマッチさせ症例群以外のコホートから抽出した症例

曝露:単剤療法を基準とする併用療法

想定患者数:検討中

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 [44)]

ラコサミド、レベチラセタム、ペランパネル水和物、ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、フェニトインナトリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

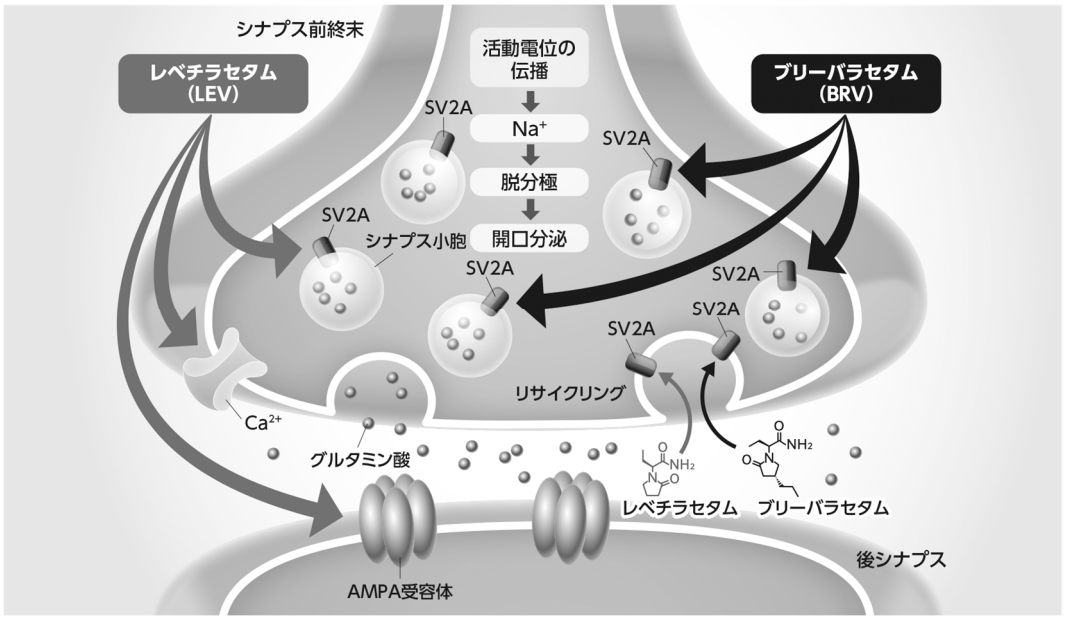
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [45,46)]

BRV は、脳内の神経終末の SV2A に対する親和性を示し、選択的に結合する。また、BRV は、化学物質誘発けいれん発作、部分発作、全般発作、ミオクローヌス、及びてんかん重積状態の各動物モデルでの発作抑制作用が認められている。

これらの結果、及び LEV により既に臨床的に検証済みの主要な脳内の SV2A を介した作用機序をふまえると、SV2A への結合が BRV のてんかんに対する発作抑制作用に寄与しているものと考えられる。

ブリーバラセタムの作用機序（イメージ図）[47,48)]



菊池健二郎, 他. 診療と新薬. 2025; 62: 369-381 より改変
Klein P, et al. Adv Ther. 2024; 41: 2682-2699 より改変

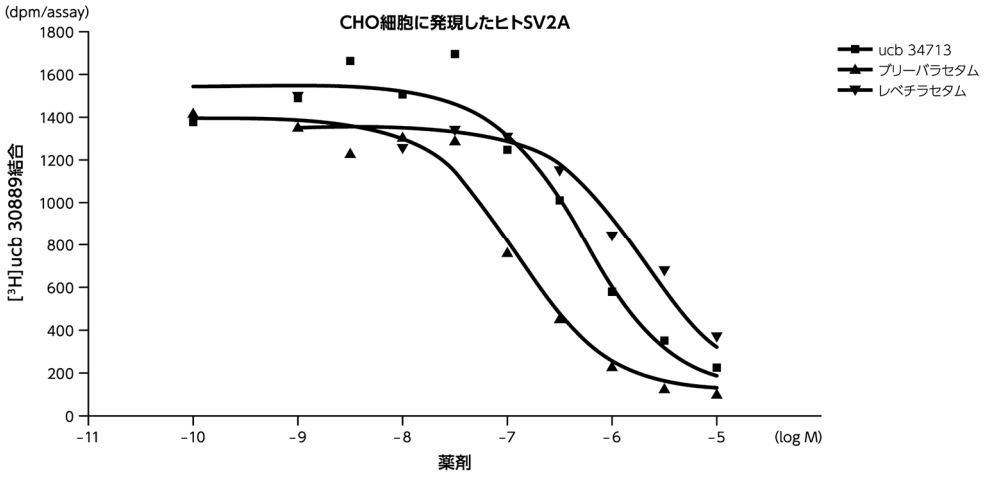
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

①結合試験（*in vitro*）[49)]

(i) ラット脳の SV2A 及び遺伝子組換え蛋白質発現 CHO 細胞に対する *in vitro* 親和性

BRV は SV2A に親和性を示し、ラット及びヒトの SV2A に対する pIC_{50} 値はそれぞれ 7.1 及び 7.0 であった。CHO 細胞の試験結果を下図に示した。

CHO 細胞に発現したヒト SV2A に対する ucb 34713、ブリーバラセタム及びレベチラセタムの親和性



試験方法:ヒト SV2A を、胎児 cDNA ライブラリーからクローニングした後、CHO 細胞で安定的に発現させた。雄 SD ラットの大脳皮質からラット脳膜を採取した。放射性標識した ucb 30889（特異的 SV2A リガンド）及び BRV の濃度系列と共に、膜蛋白質を 120 分間インキュベートする 2 つの独立した結合実験を実施した。インキュベーション終了後、膜に結合した放射性リガンドを急速ろ過法により回収した。フィルターを乾燥させ、液体シンチレーションにより放射能を測定した。ucb 30889 の結合を競合曲線で表し、pIC_{50} 値を算出した。

(ii) 様々な受容体、取り込み系及びイオンチャネルに特異的な放射性リガンドの結合に及ぼす影響

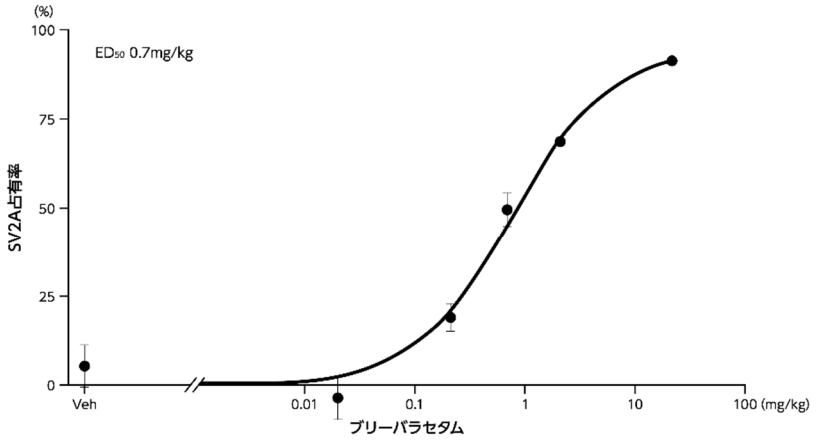
50 種類の受容体、取り込み系及びイオンチャネルに特異的な放射性リガンドを置換する能力について、BRV を濃度 10 μmol/L で 2 回試験した。実験は膜画分又は細胞培養液を用いて行い、置換の測定はシンチレーションカウンティングで行った。

BRV は、50 種類の様々な受容体、取り込み系及びイオンチャネルに特異的な放射性リガンドのいずれに対しても、50%超の結合阻害を示さなかった。

(iii) マウスへの全身投与後の中枢 SV2A への *in vivo* 結合

BRV は、全身投与後、用量依存的に中枢 SV2A 結合部位を占有することが示された。これは、放射性標識した ucb 30889（特異的 SV2A 放射性リガンド）の結合の置換により確認された。用量 3.3 μmol/kg（0.7 mg/kg）で、中枢 SV2A 結合部位の占有率が 50%となった。BRV による SV2A 占有率の結果を下図に示した。

マウスへの腹腔内投与から 60 分後のブリーバラセタムによる *in vivo* SV2A 占有率



データは、用量あたり6例の異なる動物から得られた平均値±標準誤差、及び算出された近似曲線として示した。Veh＝溶媒

試験方法：雄 NMRI マウス（6 例/群）に BRV0.1～100 μmol/kg を屠殺 60 分前に腹腔内投与した。57 分後、放射性標識した ucb 30889 をマウスの尾静脈に注射した。3 分後、マウスを屠殺し、脳を速やかに取り出し、重量を測定し、ホモジナイズした。ホモジネートをろ過し、ろ過物を洗浄した。残留放射能を液体シンチレーションにより計数した。

②Na^+チャネルに対する影響（*in vitro*）[50)]

(i) 培養ラット皮質神経細胞の Na^+電流に対する影響

BRV は、培養したラット皮質神経細胞の速い Na^+電流に対し、濃度依存的な阻害作用を示し、IC_{50} 値は 7 μmol/L であった。さらに BRV（30 μmol/L）は、Na^+電流の定常状態活性化の電位依存性を正方向にシフトさせ（-37.00 mV から-33.60 mV）、減衰時定数の電位定数を 37.67 mV から 17.98 mV に低下させ、その速い不活性化の速度を増した。

試験方法：Wistar ラットの 14 日目の胚から取り出し、解離細胞培養で 15～24 日間培養した新皮質神経細胞を用いて、実験（1～15 神経細胞/群）を実施した。ホールセルパッチクランプ法により膜電流を細胞体から記録した。BRV を目標最終濃度となるように生理食塩水に溶解し、濃度 0.15～1000 μmol/L の溶液を調製した。パッチ細胞から 0.2 cm 未満の距離に設置された小さな管を用いた重力灌流システムにより、様々な濃度で試験した。

(ii) 神経芽腫細胞株に発現する Na^+電流に対する影響

BRV は、定常状態の不活性化曲線を電位値が過分極となる方向に有意にシフトさせ（-3 mV から-7 mV）、Na^+チャネルが不活性化状態から活性化されたときに Na^+電流を抑制し（19%～30%）、弱いながらも有意に Na^+電流を頻度依存性に遮断した。一方、BRV は静止状態の Na^+チャネルに影響を与えず、活性化及び遅い不活性化の電位依存性も変化させなかった。

試験方法：培養した N1E-115 マウス神経芽腫細胞を用いて実験（5～8 細胞/群）を行った。ホールセルパッチクランプ法により膜電流を記録した。濃度 1～100 μmol/L の BRV を灌流させた。

(iii) ピロカルピン投与によりてんかんを誘発したマウスの嗅内皮質神経細胞における Na^+電流及び持続的連続発火に対する影響

BRV は、被験神経細胞で誘発された Na^+電流及び持続的連続発火に影響を及ぼさなかった。

試験方法：雄 NMRI マウス（5～8 神経細胞/群）に生理食塩水又はピロカルピン（300 mg/kg）を腹腔内投与した。最初の 1 時間以内に、ピロカルピン投与群の 45%がてんかん重積状態を発現したが、これは、ジアゼパム（10 mg/kg、腹腔内）投与により 3 時間後に終息した。4 週後、これらのマウスの 90%～95%で自然に発作が再発した。その時点でマウスを麻酔下で断頭し、迅速に脳を摘出した。嗅内皮質及び海馬を含む水平腹側スライスを調製し、ホールセルパッチクランプ法により膜電流を記録した。スライスに濃度 300 μmol/L の BRV を灌流したところ、嗅内皮質神経細胞から Na^+電流及び持続的連続発火が得られた。

(iv) ラット胚初代皮質神経細胞の Na^+電流及び持続的連続発火に対する影響

対照群に対して標準化した BRV による Na^+電流の抑制率は 22%にとどまり、持続的連続発火は抑制されなかった。一方、カルバマゼピンは Na^+電流を 47%抑制し、持続的連続発火を 75%減少させた。

試験方法：Wistar ラットの 17～18 日齢胚（6～9 神経細胞/群）から単離し、カバーグラス上で増殖した初代培養神経皮質細胞を用いて実験を実施した。ホールセルパッチクランプ法により膜電流を記録した。300 μmol/L の BRV 及び 100 μmol/L のカルバマゼピンを灌流し、神経皮質細胞の速い電位依存性 Na^+電流及び持続的連続発火に対するこれら 2 種類の化合物の影響を比較した。

(v) 成熟マウスの CA1 錐体神経細胞の Na^+電流及び持続的連続発火に対する影響

BRV は、Na^+電流及び持続的連続発火に影響しなかった。一方、カルバマゼピンは、Na^+電流を 33%抑制し、持続的連続発火を 93%減少させた。

試験方法：Na^+電流及び持続的連続発火についての試験のため、それぞれ 4 週齢又は 8～10 週齢の雄 C57 ブラックマウスから海馬スライス（各群 4～8 の CA1 領域神経細胞）を調製した。本試験では、それぞれホールセルパッチクランプ記録及び細胞内微小電極法による細胞内記録を用いて実験を行った。100 μmol/L 及び 300 μmol/L の BRV 及び 100 μmol/L のカルバマゼピンを灌流し、CA1 海馬神経細胞の速い電位依存性 Na^+電流及び持続的連続発火に対するこれら 2 種類の化合物の影響を比較した。

(vi) ラット海馬スライスの CA1 錐体神経細胞における持続性 Na^+電流に対する影響

BRV は、持続性 Na^+電流に影響しなかった。

試験方法: 雄（生後 8～20 日）SD ラット（6 神経細胞/群）を使用した。脳を取り出した後、150 μm 厚のスライスを調製し、顕微鏡チャンバーに入れるまで酸素供給を続けた。膜電流は、ホールセルパッチクランプ法により記録した。BRV を濃度 2 及び 20 μmol/L で灌流し、60 分間の灌流中、10 分ごとに繰り返し記録した。

③Ca^{2+}チャネルに対する影響（*in vitro*）[51)]

(i) ラット CA1 海馬神経細胞及び後根神経節神経細胞の高電位及び低電位依存性 Ca^{2+}電流に対する影響

BRV は、高電位及び低電位依存性 Ca^{2+}電流を修飾しなかった。

試験方法: 雄（生後 14 日又は 1～2 ヵ月）Wistar ラット（1～8 神経細胞/群）を使用した。高電位依存性 Ca^{2+}電流を測定する実験は、14 日齢のラットの海馬 CA1 領域から摘出した神経細胞を用いて行った。低電位依存性 Ca^{2+}電流を測定する実験は、1～2 ヵ月齢のラットの後根神経節から摘出した神経細胞を用いて行った。膜電流は、ホールセルパッチクランプ法により記録した。BRV を濃度 0.1～2000 μmol/L で灌流した。

④K^+チャネルに対する影響（*in vitro*）[52)]

(i) 培養マウス海馬神経細胞の電位依存性 K^+電流に対する影響

BRV は、K^+電流に影響しなかった。

試験方法: 出生後（生後 0～1 日）の雄 C57B16J マウス（3～7 神経細胞/群）を使用した。実験は、10～21 日間培養した海馬神経細胞で実施した。膜電流は、ホールセルパッチクランプ法で、A 型及び遅延整流性 K^+電流を記録した。BRV は、濃度 1～100 μmol/L で灌流した。

⑤リガンド依存性の興奮性及び抑制性電流に対する影響（*in vitro*）[53)]

(i) 培養マウス海馬神経細胞の興奮性アミノ酸誘発電流に対する影響

BRV は濃度 100 μmol/L 以上で、NMDA により誘発された電流のピーク及びプラトーを両方有意に低下させ、濃度 300 μmol/L で最大の 34%の抑制効果を示した。一方、カイニン酸及び AMPA により誘発した電流に対しては、BRV の濃度 100 及び 300 μmol/L で影響を及ぼさなかった。

試験方法: 雄マウスから得られた海馬神経細胞を培養して実験を実施した（2～38 神経細胞/群）。膜電流は、ホールセルパッチクランプ法で記録した。電流は、NMDA（50 μmol/L）、カイニン酸（100 μmol/L）及び AMPA（3 μmol/L）のいずれかを適用して誘発した。BRV を濃度 1～300 μmol/L で急速微小灌流法により適用した。

(ii) 培養マウス海馬神経細胞の抑制性アミノ酸誘発電流に対する影響

BRV の濃度 100 μmol/L 及び 300 μmol/L までの試験では、それぞれ GABA 及びグリシンにより誘発した電流を修飾しなかった。一方、BRV は、亜鉛及び DMCM により誘発された GABA 電流の抑制を、試験したすべての濃度（1～100 μmol/L）で有意に回復させ、亜鉛及び DMCM により誘発されたグリシン電流の抑制を、それぞれ濃度 3 及び 10 μmol/L 以上で回復させた。

試験方法: 雄マウスから得られた海馬神経細胞を培養して実験を実施した（2～20 神経細胞/群）。膜電流は、ホールセルパッチクランプ法で記録した。電流は、GABA（20 μmol/L）又はグリシン（100 μmol/L）のいずれかを適用して誘発した。これらの電流を、亜鉛（15 及び 500 μmol/L）及び DMCM（15 μmol/L）を適用して抑制した。BRV を濃度 1～300 μmol/L で急速微小灌流法により適用した。

⑥*In vitro* でのてんかん様活性に対する影響 [54)]

(i) ラット海馬スライスのてんかん様活動に対する影響

BRV は、1 回目に誘発された集合スパイク及び 2 回目に再度誘発された集合スパイクの振幅、並びに誘発された集合スパイクの数をいずれも有意に減少させた。BRV（3.2 μmol/L）は、自然に発生する群発放電の数も有意に減らした。

試験方法: 雄 SD ラットから得た海馬スライス（10 スライス/群）の CA3 領域のフィールド電位を細胞外記録した。高濃度の K^+（7.5 mmol/L）と低濃度の Ca^{2+}（0.5 mmol/L）を含む液を灌流する 20 分前に、BRV を濃度 0.1～10 μmol/L でスライスの浴液に添加した。誘発されたフィールド電位を、10 分ごとに 80 分間記録した。自然に発生した活性は、各 10 分間の途中で 2 分間ずつ記録した。

⑦ヒドロキシ酸代謝物 ucb-107092-1 の *in vitro* プロファイル [55)]

ucb-107092-1 の結合性を選択的なリガンドとの競合試験で評価した結果、BRV とは対照的に、ucb-107092-1 は試験した最大濃度の 10 μmol/L まで、ラット大脳皮質の SV2A に結合しなかった。このことは、CHO 細胞で発現したヒト SV2A 蛋白質でも確認された。また、ucb-107092-1 は、今回試験した受容体、取り込み系、イオンチャネル、酵素等、68 の標的のいずれとも有意な相互作用を示さなかった（10 μmol/L で 40%超の阻害は認められなかった）。

試験方法: 遺伝子導入細胞株（ヒト又はラットの遺伝子組換え標的）、ラット又はモルモットの組織膜試料（脳、皮質）、ラット又はブタの肝臓試料のいずれかで発現する一連の受容体、取り込み系、イオンチャネル及び酵素等、68 の異なる結合部位に対する ucb-107092-1 の結合性を選択的なリガンドとの競合試験で評価した。各実験で、標的蛋白質又は酵素を発現した膜を、10 μmol/L の ucb-107092-1 を含む 1% DMSO 溶液（又はラット SV2A 蛋白質に対しては 0.1 nmol/L から 10 μmol/L までの濃度系列）、あるいは参照物質と共に、4ºC、22ºC、25ºC 又は 37ºC で 5～180 分間インキュベートした。結果は、ucb-107092-1 存在下での対照物質の特異的結合の阻害率（%）で表した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①薬物スクリーニング用の急性発作モデル [56)]

(i) マウスでの最大電撃けいれん発作に対する効果

BRV の最大電撃けいれん発作に対する ED_{50} 値は、113 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に、角膜電極により最大電撃けいれん強度(50 mA、50 Hz、0.2 秒)で電気刺激を与え、後肢の強直性伸展発作を誘発した。電気刺激の 30 分前に BRV6.8～212 mg/kg を腹腔内投与した。刺激後、マウスを 10 秒間観察し、後肢の強直性伸展発作の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(ii) マウスでの最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれん発作に対する効果

BRV のペンチレンテトラゾールにより誘発した間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、30 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)にペンチレンテトラゾール(83 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を皮下投与し、間代性けいれんを誘発した。ペンチレンテトラゾールを投与する 30 分前に BRV0.68～382 mg/kg を腹腔内投与した。ペンチレンテトラゾール投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

②化学物質誘発けいれん発作モデル [57)]

(i) マウスの 6,7-ジメトキシ-4-エチル-β-カルボリン-3-カルボン酸メチル(DMCM)誘発けいれん発作に対する効果

BRV の DMCM 誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、30 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に DMCM(15 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を腹腔内投与し、間代性けいれんを誘発した。DMCM 投与の 30 分前に、BRV2.1～212 mg/kg を腹腔内投与した。DMCM 投与後、30 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(ii) マウスの 3-メルカプトプロピオン酸誘発けいれん発作に対する効果

BRV の 3-メルカプトプロピオン酸誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、254 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に 3-メルカプトプロピオン酸(31.5 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を腹腔内投与し、間代性けいれんを誘発した。3-メルカプトプロピオン酸投与の 30 分前に、BRV21～382 mg/kg を腹腔内投与した。3-メルカプトプロピオン酸投与後、30 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(iii) マウスのピクロトキシン誘発けいれん発作に対する効果

BRV は 382 mg/kg までの用量で、ピクロトキシン誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値に達しなかった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)にピクロトキシン(4.3 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を皮下投与し、間代性けいれんを誘発した。ピクロトキシン投与の 30 分前に、BRV21～382 mg/kg を腹腔内投与した。ピクロトキシン投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(iv) マウスのビククリン誘発けいれん発作に対する効果

BRV は 382 mg/kg までの用量で、ビククリン誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値に達しなかった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)にビククリン(3 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を皮下投与し、間代性けいれんを誘発した。ビククリン投与の 30 分前に、BRV21～382 mg/kg を腹腔内投与した。ビククリン投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(v) マウスのピロカルピン誘発けいれん発作に対する効果

BRV は 382 mg/kg までの用量で、ピロカルピン誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値に達しなかった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)にピロカルピン(373 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を腹腔内投与し、間代性けいれんを誘発した。ピロカルピン投与の 30 分前に、BRV6.8～382 mg/kg 及びメチルスコポラミン 1 mg/kg をそれぞれ腹腔内投与した。ピロカルピン投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(vi) マウスのカフェイン誘発けいれん発作に対する効果

BRV は 382 mg/kg までの用量で、カフェイン誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値に達しなかった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)にカフェイン(283 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を腹腔内投与し、間代性けいれんを誘発した。カフェイン投与の 30 分前に、BRV21～382 mg/kg を腹腔内投与した。カフェイン投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(vii) マウスの 4-アミノピリジン誘発けいれん発作に対する効果

BRV は 382 mg/kg までの用量で、4-アミノピリジン誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値に達しなかった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に 4-アミノピリジン(10.2 mg/kg:生理食塩水投与群の 97%で間代性けいれんを誘発した最大用量[CD_{97} 値]に等しい)を皮下投与し、間代性けいれんを誘発した。4-アミノピリジン投与の 30 分前に、BRV21～382 mg/kg を腹腔内投与した。4-アミノピリジン投与後、60 分間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(viii) マウスの NMDA 誘発けいれん発作に対する効果

BRV の NMDA 誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、76 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に、生理食塩水投与群の 100%で 60 秒以内に間代性けいれんを誘発した濃度の NMDA を側脳室に微量注入(1 nmol/min)することにより、間代性けいれんを誘発した。NMDA 注入の 30 分前に、BRV6.8～212 mg/kg を腹腔内投与した。NMDA の注入開始後、150 秒間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(ix) マウスのカイニン酸誘発けいれん発作に対する効果

BRV のカイニン酸誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、89 mg/kg であった。

試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に、生理食塩水投与群の 100%で 60 秒以内に間代性けいれんを誘発した濃度のカイニン酸を側脳室に微量注入(3 nmol/min)することにより、間代性けいれんを誘発した。カイニン酸注入の 30 分前に、BRV6.8～382 mg/kg を腹腔内投与した。カイニン酸の注入開始後、150 秒間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(x) マウスの AMPA 誘発けいれん発作に対する効果

BRV の AMPA 誘発間代性けいれんに対する ED_{50} 値は、42 mg/kg であった。

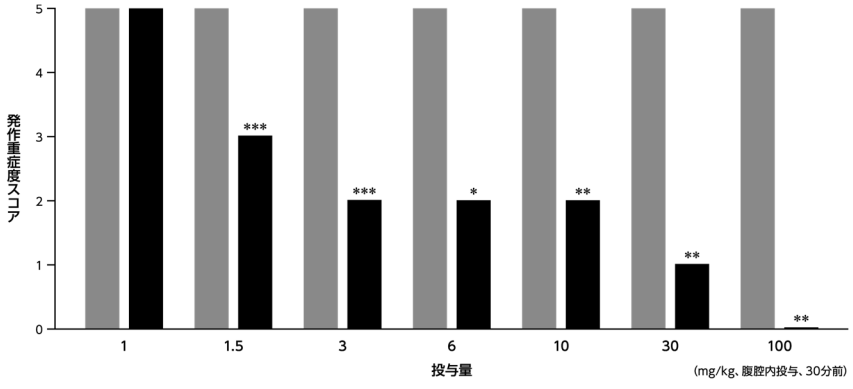
試験方法: 雄 NMRI マウス(10 例/群)に、生理食塩水投与群の 100%で 60 秒以内に間代性けいれんを誘発した濃度の AMPA を側脳室に微量注入(3 nmol/min)することにより、間代性けいれんを誘発した。AMPA 注入の 30 分前に、BRV6.8～382 mg/kg を腹腔内投与した。AMPA の注入開始後、150 秒間マウスを観察し、四肢すべての間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

③部分発作モデル [58)]

(i) マウスの完成 6 Hz キンドリング発作に対する効果

BRV の二次性全般化運動発作に対する ED_{50} 値は、3.5 mg/kg であった。部分発作（Racine スケールでグレード 1 及び 2）に対する ED_{50} 値は、52 mg/kg であった。

低頻度長期電気刺激により得られたキンドリング完成マウスにおける発作重症度スコアに対するブリーバラセタム（腹腔内投与、30 分前）の影響



値は中央値（各群9～10例、ただし1.5及び3mg/kg群ではそれぞれ19例）。
個々の対照記録と薬剤投与後記録との発作スコアの差の有意性は、繰り返しのペアについてのWilcoxonの片側符号順位検定により算出した（有意水準：＊p<0.05、＊＊p<0.01、＊＊＊p<0.001）。

試験方法: 雄 NMRI マウス（9～19 例/群）において、角膜電極から 1 日 2 回、週 5 日、3 週間連続、電流強度 44 mA、6 Hz での 0.2 ミリ秒の単極性パルス、3 秒間の電気ショックによりキンドリングを誘発した。マウスは、10 回以上連続して二次性運動発作（Racine スケールでグレード 3～5）を示し、毎週 2 日、1 日 2 回の刺激でキンドリング状態が維持されたとき、キンドリング完成と見なされた。BRV を試験する前に、キンドリング完成マウスを午前中に刺激し、30 秒間の運動発作の発現をスコア化した。午後にも、生理食塩水又は BRV1～100 mg/kg を事前に腹腔内投与した後、30 分後に午前と同じ手順を再度実施した。部分発作及び二次性全般化運動発作の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(ii) マウスの完成角膜キンドリング発作に対する効果

BRV の二次性全般化運動発作に対する ED_{50} 値は、1.2 mg/kg であった。部分発作（Racine スケールでグレード 1 及び 2）に対しても、用量 6.8 mg/kg で有意な抑制作用が認められた（$p<0.05$、Fisher 検定）。

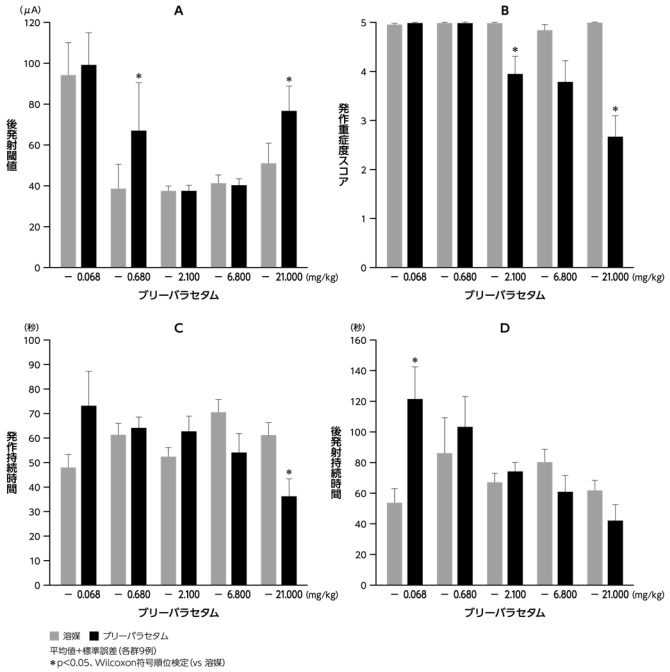
試験方法: 雄 NMRI マウス（9～10 例/群）において、角膜電極から 1 日 2 回、12 日間、電流強度 3 mA、3 秒間、50 Hz の一定パルス周波数の電気ショックによりキンドリングを誘発した。2 日間刺激なしで過ごした後、再び 1 日 2 回の刺激を行い、4 回連続して二次性全般化発作（Racine スケールでグレード 3 以上）が出現した場合を、キンドリング完成と定義した。BRV を試験する前に、キンドリング完成マウスに午前中、生理食塩水を前投与し、それから刺激して 1 分間の運動発作の発現をスコア化した。午後、生理食塩水又は BRV0.21～6.8 mg/kg を事前に腹腔内投与し、30 分後に午前と同じ手順を再度実施した。部分及び全般運動発作の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(iii) 完成扁桃核キンドリングラットの後発射閾値及び発作閾値に対する効果

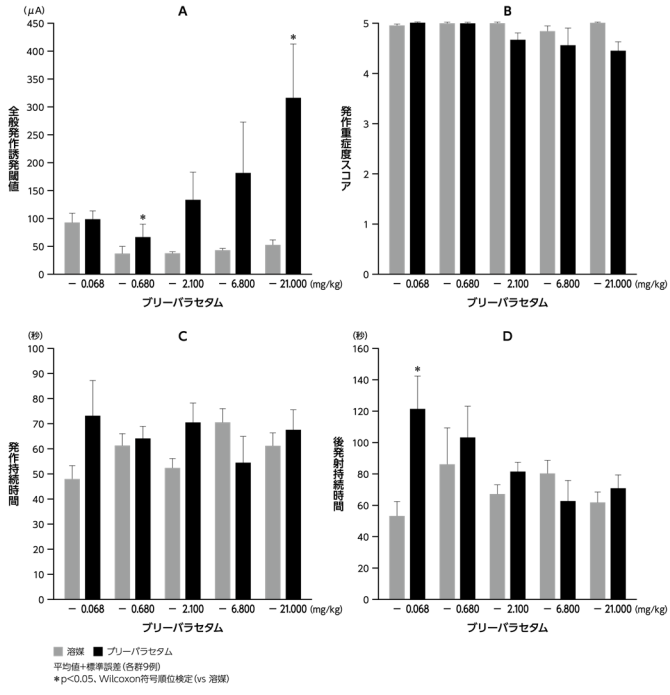
BRV は、用量 0.68 mg/kg 及び 21 mg/kg で後発射閾値電流をそれぞれ 73%及び 51%有意に増加させたが、用量 2.1 mg/kg 及び 6.8 mg/kg では効果が認められなかった。また BRV は、用

量依存的に全般発作の閾値電流を著しく増加させ、試験した最高用量（21 mg/kg）では 623%の増加をもたらした（上図 ADT、下図 GST）。

完成扁桃核キンドリングラットにおいて後発射閾値（ADT）電流で記録された発作パラメータに対するブリーバラセタム（腹腔内投与、60 分前）の影響



完成扁桃核キンドリングラットにおいて全般発作誘発閾値（GST）電流で記録された発作パラメータに対するブリーバラセタム（腹腔内投与、60 分前）の影響



レベチラセタム(腹腔内投与、60 分前)投与は、それぞれの対照値と比較して用量 1.25 mg/kg では 40%、用量 50 mg/kg では 16%、後発射閾値電流を有意に増加させた(Wilcoxon の対応のある符号順位検定、$p<0.05$)。用量 12.5 mg/kg 及び 25 mg/kg では、後発射閾値への影響は認められなかった。レベチラセタムは、試験したすべての用量で全般発作誘発閾値電流を増加させ、用量 50 mg/kg で最も顕著な影響を示した(対照値の 501%)。

試験方法:雌 Wistar ラット(9 例/群)において、右扁桃核基底外側部に双極電極を埋め込んだ 2 週後に、1 日 1 回(週 5 日)、500 μA、1 ミリ秒の単相性矩形波パルス、50 Hz、1 秒間の刺激によるキンドリングを開始した。発作の重症度は、Racine スケールにより、部分発作(グレード 1 及び 2)又は二次性全般化発作(グレード 3～5)としてスコア化した。ラットに 10 回以上連続でグレード 5 の二次性全般化運動発作が発現した場合をキンドリング完成と定義した。後発射閾値及び二次性全般化運動発作閾値は、キンドリング完成ラットを用いて、電流強度を 20%ずつ連続して増加させて決定し、5 秒以上持続する後発射及び二次性全般化運動発作をもたらす電流の最小値とした。キンドリング完成ラットには刺激前にまず生理食塩水を投与し、閾値に満たない弱い電流で刺激を開始した後、後発射及び運動発作を記録した。その 2 日後、BRV0.068～21 mg/kg の腹腔内投与の 60 分後に、2 日前と同じ手順を再度実施した。レベチラセタムを比較薬として使用した。

(iv) ラットの閾上刺激により誘発した完成扁桃核キンドリング発作に対する効果

BRV の腹腔内投与及び経口投与の二次性全般化運動発作に対する ED_{50} 値は、それぞれ 44 mg/kg 及び 45 mg/kg であった。また BRV は、最高用量 212 mg/kg の腹腔内投与を受けたすべてのラットで、部分運動発作の重症度スコアを有意に 1 まで減少させ(Wilcoxon の対応のある符号順位検定、$p<0.05$)、用量 212 mg/kg 以上の腹腔内投与及び経口投与で、後発射の持続時間を有意に減少させた(Wilcoxon の対応のある符号順位検定、$p<0.05$)。レベチラセタムと比較して、BRV は著しく高い効力を示した(レベチラセタムの腹腔内投与及び経口投与での ED_{50} 値は、それぞれ 571 mg/kg 及び 1009 mg/kg)。

完成扁桃核キンドリングラットの二次性全般化運動発作に対するブリーバラセタム及びレベチラセタムの効果

化合物	投与経路	ED_{50} 値 (mg/kg)
BRV	腹腔内	44 (24-84)
	経口	45 (30-73)
レベチラセタム	腹腔内	571 (288-1315)
	経口	1009 (392-3028)

両化合物は試験の 60 分前に投与された。カッコ内の値は 95%信頼区間である。

試験方法:雄 Sprague-Dawley(SD)ラット(8 例/群)において、右扁桃核基底外側部に双極電極を埋め込んだ 2 週後に、1 日 1 回(週 5 日)、500 μA、1 ミリ秒の単相性矩形波パルス、50 Hz、1 秒間の刺激によるキンドリングを開始した。発作の重症度は、Racine スケールにより、部分発作(グレード 1 及び 2)及び二次性全般化発作(グレード 3～5)としてスコア化した。後発射の持続時間は、刺激前に記録された振幅の 2 倍以上の振幅及び 1 Hz 超の周波数を示す脳波活動が出現している時間と定義した。ラットに 10 回以上連続でグレード 4 又は 5 の二次性全般化運動発作が発現した場合をキンドリング完成と定義した。キンドリング完成ラットでは、まず生理食塩水を投与し、それから閾値上電流により刺激した後、後発射及び運動発作を記録した。その 2 日後、生理食塩水又は BRV6.8～382 mg/kg の腹腔内投与又は経口投与の 60 分後に、2 日前と同じ手順を再度実施した。部分運動発作及び全般運動発作の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。レベチラセタムを比較薬として使用した。

(v) マウスの 6 Hz 電気刺激により誘発した発作に対する効果

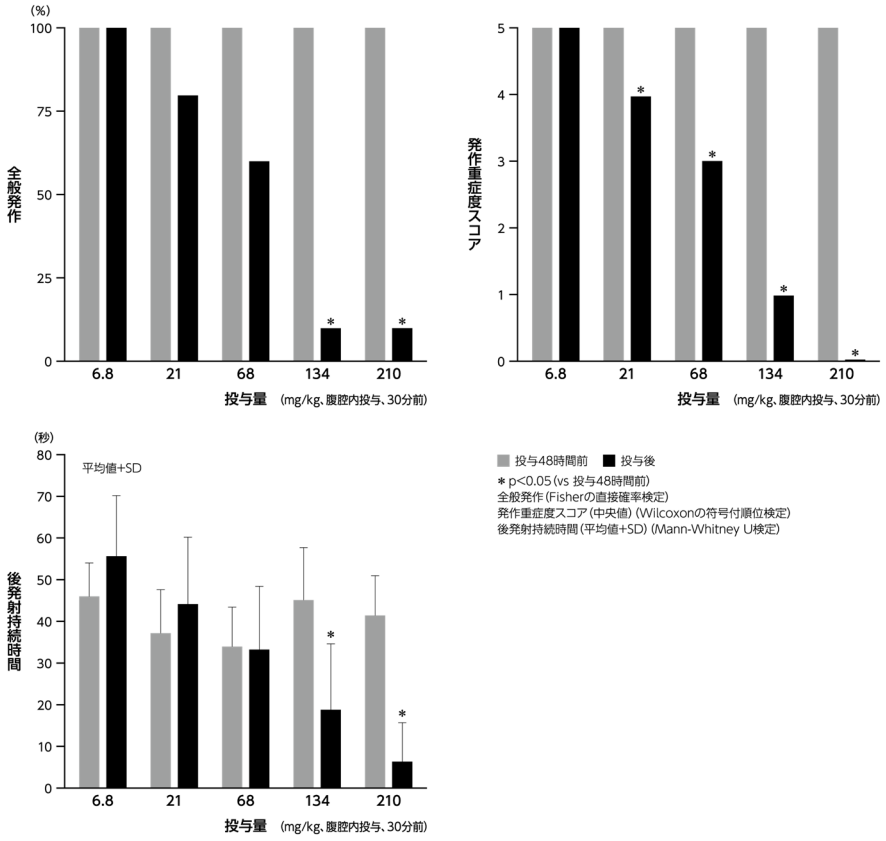
BRV の 6 Hz 部分発作に対する ED_{50} 値は、4.4 mg/kg であった。

試験方法:雄 NMRI マウス(10 例/群)に、角膜電極から電流強度 44 mA、0.2 ミリ秒単極性パルス、6 Hz、持続時間 3 秒間の電気ショックを与え、発作を誘発した。これにより、常同行動、挙尾、失神姿勢のほか、時には軽度のミオクローヌスもみられる等、様々な行動が誘発された。電気刺激の 30 分前、BRV0.21～67.9 mg/kg を腹腔内投与した。刺激後、7 秒間マウスを観察し、無動の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

(vi) フェニトイン抵抗性扁桃核キンドリングマウスの発作に対する効果

BRV の二次性全般化運動発作に対する抑制作用の ED_{50} 値は、68 mg/kg であった。また、発作の重症度及び後発射の持続時間の用量依存的かつ有意な減少も認められ、試験した最高用量(210 mg/kg)で最大の効果が示され、発作重症度スコアを 0 に、後発射の持続時間を 85%減少させた。

ブリーバラセタム(腹腔内投与、30 分前)が、キンドリング完成マウスにおいて閾値上刺激で記録された発作パラメータに及ぼす影響



フェニトインは、二次性全般化運動発作の発現を抑制できず、発作の重症度をグレード 5 から 4 に、後発射の持続時間を 20%減少させた。レベチラセタム（腹腔内投与、60 分前）は、全般発作に対し中程度の有効性を示した。試験した最高用量（540 mg/kg）では、60%の動物でのみ発作が抑制された。発作重症度スコアの中央値に対する影響も限定的であった。最低用量（17 mg/kg）では後発射持続時間が有意に延長した（Mann-Whitney U 検定、$p<0.05$）が、より高用量では本パラメータへの有意な影響はなかった（Mann-Whitney U 検定）。

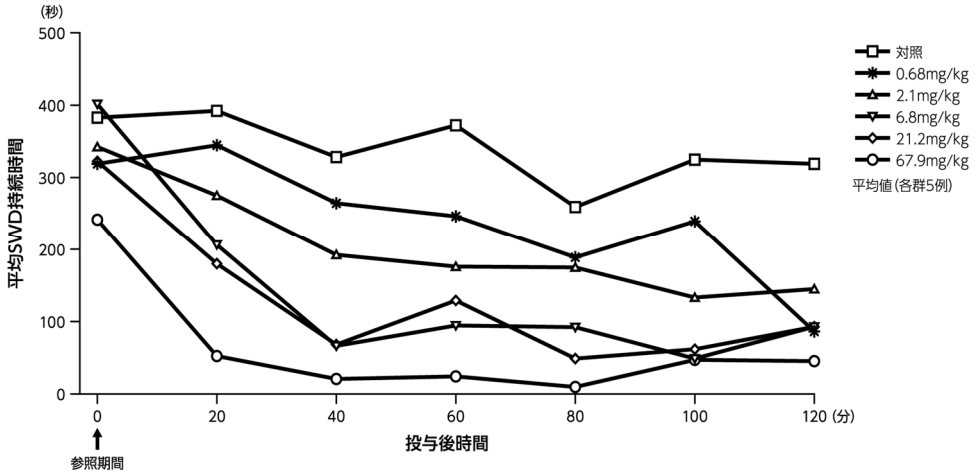
試験方法: 雄 C57B16 Jico マウス（9～10 例/群）において、右扁桃核に双極電極を埋め込んだ 10 日後に、1 日 1 回（週 5 日）、250 μA の閾上刺激、単相性矩形波パルス、50 Hz、1 秒間でのキンドリングを開始した。発作の重症度は、Racine スケールにより、部分発作（グレード 1 及び 2）及び二次性全般化発作（グレード 3～5）としてスコア化した。後発射の持続時間は、刺激前に記録された振幅の 2 倍以上の振幅及び 1 Hz 超の周波数を示す脳波活動が出現している時間と定義した。マウスに 5 回以上連続でグレード 5 の二次性全般化運動発作が発現した場合をキンドリング完成と定義した。キンドリング完成マウスには、生理食塩水を投与した後刺激し、後発射と運動発作の記録を実施した。その 2 日後、BRV6.8～210 mg/kg の腹腔内投与の 30 分後に、2 日前と同じ手順を再度実施した。二次性全般化運動発作の発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。フェニトインとレベチラセタムを比較薬として使用した。

④全般発作モデル [59)]

(i) ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）の自発性棘徐波発射（SWD）に対する効果

BRV は、用量依存的に SWD を抑制し、その効果は最初の 20 分間で既に認められ、120 分間の全記録時間を通じて持続した。統計的に有意な抑制は、用量 6.8 mg/kg 以上で認められ（Friedman の ANOVA 及び Dunn の多重比較検定、$p<0.05$）、試験した最高用量（68 mg/kg）ではほぼ完全な抑制が認められた。BRV の自発性 SWD の総持続時間に対する抑制作用の ED_{50} 値は、2.6 mg/kg であった。

ブリーバラセタム（腹腔内投与）によるストラスブール遺伝性欠神てんかんラットの自発性 SWD に対する効果



一方、レベチラセタムの腹腔内投与では、用量 5.4 mg/kg 以上で SWD が有意に抑制された（Friedman の ANOVA 検定、$p<0.05$）が、試験した最高用量（170 mg/kg）までの用量ではこれらの SWD が完全には抑制されなかった。

試験方法: 雄 Wistar GAERS ラット（5 例/群）に、4 つの白金皮質電極（左右前頭皮質及び後頭皮質）並びに 1 つの白金参照電極（前前頭蓋）を埋め込んだ。電極を埋め込んでから 2 週後、20 分間の馴化時間中に皮質脳波を記録し、その後、生理食塩水及び BRV0.68～67.9 mg/kg を腹腔内投与し、脳波を 20 分間ずつ連続して合計 120 分間記録した。20 分間ごとの自発性 SWD の累積持続時間を測定・検証し、それに基づき SWD の総持続時間の抑制作用の ED_{50} 値を算出した。レベチラセタムを比較薬として使用した。

(ii) マウスの聴原性発作に対する効果

BRV のマウスでの聴原性発作の間代性けいれんに対する抑制作用の ED_{50} 値は、2.4 mg/kg であった。

試験方法: 雄の聴原性発作マウス（10 例/群）を使用した。木製の防音室に入れたマウスに、90 dB、周波数 10～20 kHz の音刺激を 30 秒間与えたところ、暴走及び間代性・強直性けいれんが誘発された。音刺激の 30 分前に、BRV0.21～212 mg/kg を腹腔内投与した。音刺激を与えている間、マウスを 30 秒間観察し、間代性けいれんの発現を記録し、それに基づき抑制作用の ED_{50} 値を算出した。

⑤てんかん重積状態モデル [60)]

(i) ラットの自己持続性てんかん重積状態の発作に対する効果

BRV の単剤投与では、自己持続性てんかん重積状態の持続時間が 50%～98%短縮されたのに対し、様々な用量の BRV と固定用量のジアゼパムとを併用した場合の持続時間短縮効果は 71%～92%であった。この相互作用は、最高用量の BRV（10 mg/kg）とジアゼパム（1 mg/kg）とを併用した場合に最も顕著（92%）であり、これらを単独で投与した場合の自己持続性てんかん重積状態の持続時間の短縮は、それぞれ 26%及び 48%であった。

試験方法: 覚醒した雄 Wistar ラット（3～8 例/群）において、貫通路の角束に埋め込んだ双極電極を介して、毎分 10 秒間の 20 Hz の刺激と 2 Hz の連続刺激を 30 分間与え、自己持続性てんかん重積状態を誘発した。脳波活動は、同側歯状回に設置した双極記録電極を用いて、貫通路刺激中及び刺激後 24 時間にわたりモニターした。投与を開始する前に、貫通路刺激後に脳波を 10 分間慎重にモニターし、自己持続性てんかん重積状態が発現することを確認した。投与開始後の総発作持続時間、発作回数、棘波の頻度、及び自己持続性てんかん重積状態の持続時間を算出し、最後の発作事象が出現したときを自己持続性てんかん重積状態の終了と定義した。行動発作の重症度は、Racine スケールを用いて評価した。BRV の単剤療法（10～300 mg/kg）及び固定量のジアゼパム（1 mg/kg）との併用療法（0.3～10 mg/kg）を、いずれも貫通路刺激終了の 10 分後に静脈内投与により実施した。

⑥ミオクローヌスモデル [61)]

(i) ラットの低酸素後発作及びミオクローヌスに対する効果

BRV0.3 mg/kg 以上の投与により、試験開始の 30 分後以降のミオクローヌス及び発作のスコアが有意に減少した（Student t 検定、$p<0.01$）。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

試験方法:雄 SD ラット(4 例/群)において、心臓の主要血管すべての閉塞及び胸部圧迫により機械的心停止を行い、9 分 30 秒後に蘇生を開始することにより、低酸素脳症を誘発した。その後、ラットは聴覚刺激に反応してミオクローヌス性けいれん及び発作活動を示すようになった。心停止術の 24 時間後、BRV0.03～30 mg/kg を腹腔内投与した。聴覚刺激は、0、30、60、90、120、150 分時点に、メトロノームのクリック音 45 回、音強度 96 dB、持続時間 40 ミリ秒、周波数 0.75 Hz により行った。不随意の筋肉けいれん及び発作活動の強度を評価した。

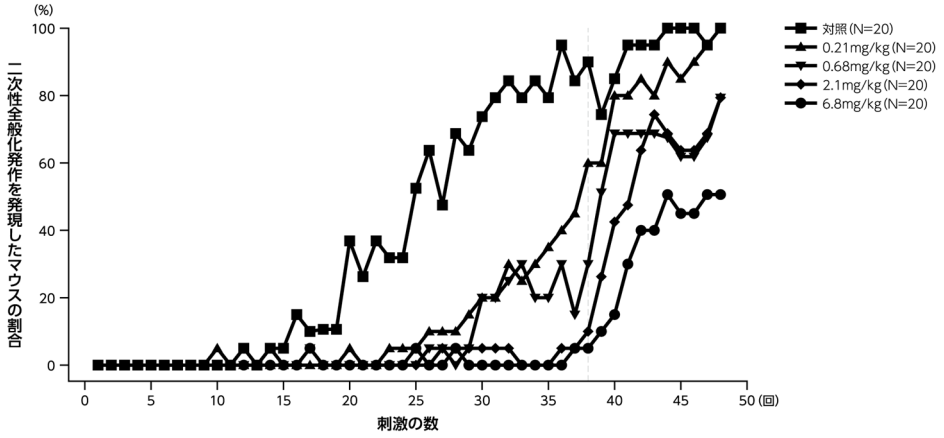
⑦抗てんかん原性作用 [62]

(i) マウスの角膜キンドリングの形成に対する効果

BRV は角膜キンドリングの形成を著しく遅らせた。長期生理食塩水投与群で、1 日 2 回の刺激を 19 日間受けた後に二次性全般化運動発作を発現したマウスの割合は 89%であったのに対し、長期 BRV 投与群では、その割合は用量が 0.21 から 6.8 mg/kg にかけて増えるにつれ、60%から 5%に減少した。

BRV 投与により、2 日間のウォッシュアウト期間後の、1 日 2 回、5 日間の再刺激によるキンドリング誘発効果も抑制された。以前に生理食塩水を投与されたマウスで二次性全般化運動発作を発現した割合は、実験終了時には 100%であったのに対し、以前に最高用量の BRV(6.8 mg/kg)を投与された群では、この割合が 50%にとどまった。

ブリーバラセタム(腹腔内投与、30 分前)の長期投与がマウスにおける角膜キンドリング形成に及ぼす影響



試験方法:雄 NMRI マウス(20 例/群)に、1 日 2 回、角膜電極から電流強度 3 mA、3 秒間、50 Hz の一定パルス周波数での電気ショックによりキンドリングを誘発した。4 時間以上の間隔をおいた各刺激の後 1 分間、運動発作の発現についてマウスを観察した。Racine スケールをやや修正したスコアによりこれらを分類した。各刺激の 30 分前に、生理食塩水、BRV0.21～6.8 mg/kg を腹腔内投与した。1 日 2 回の長期間の角膜刺激及び投与は、19 日で終了した。その後、2 日間のウォッシュアウト期間を経て、1 日 2 回の角膜刺激をさらに 5 日間継続したが、BRV は投与しなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

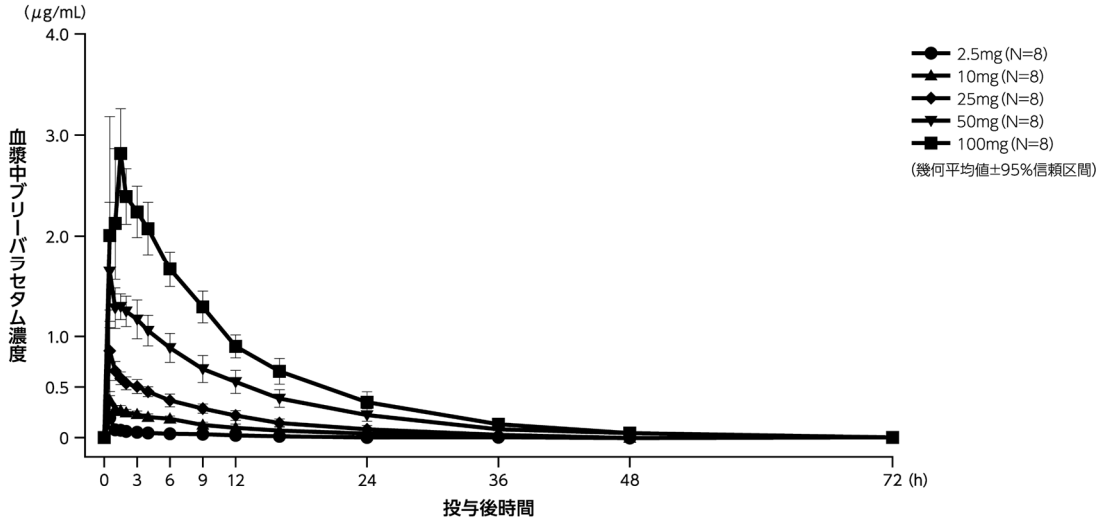
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回経口投与(N01209 試験)[3)]

日本人健康成人男性被験者(各群 8 例)にブリーバラセタム(BRV)2.5、10、25、50 及び 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの BRV の血漿中濃度推移及び PK パラメータを下記に示した。すべての用量で BRV 血漿中濃度は投与後ほぼ 0.5～1.5 時間に最高値を示し、消失半減期($t_{1/2}$)は投与量にかかわらず 8～9 時間であった。C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加した。

血漿中 BRV 濃度－時間推移(幾何平均値±95% CI)(N01209 試験パート A、PPS)



BRV の PK パラメータ[単回経口投与(パート A)、PPS]

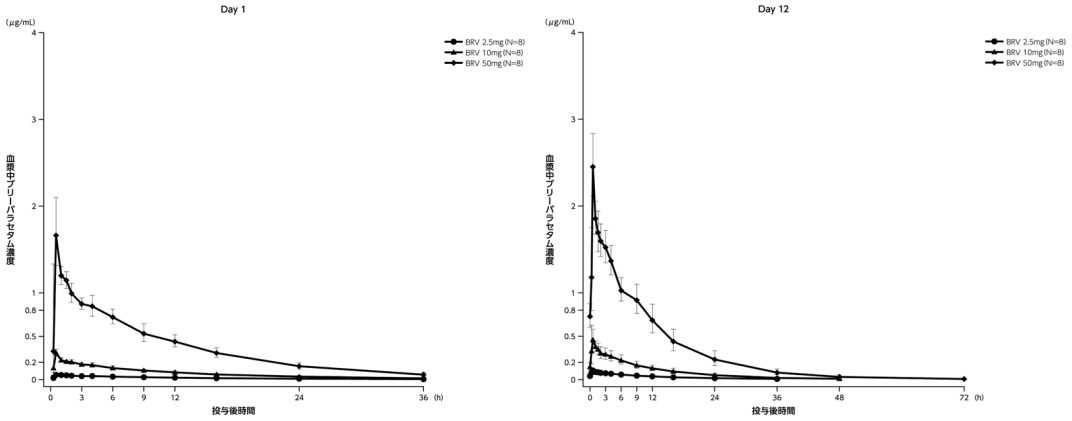
BRV 投与群	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a)] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
2.5 mg (N=8)	0.087 (17.8)	0.50 (0.25, 0.50)	0.827 (19.0)	0.865 (18.9)	9.34 (15.5)	2.89 (18.9)	38.9 (9.71)
10 mg (N=8)	0.373 (18.0)	0.50 (0.50, 1.00)	3.506 (12.4)	3.606 (13.5)	9.24 (11.9)	2.77 (13.5)	37.0 (6.24)
25 mg (N=8)	0.900 (18.8)	0.50 (0.50, 1.50)	7.456 (18.9)	7.649 (20.5)	8.49 (22.4)	3.27 (20.5)	40.0 (7.87)
50 mg (N=8)	1.921 (20.2)	0.50 (0.50, 2.00)	17.804 (17.2)	18.358 (18.2)	9.34 (12.9)	2.72 (18.2)	36.7 (12.0)
100 mg (N=8)	3.083 (17.3)	1.5 (0.50, 1.50)	32.037 (14.0)	32.203 (14.1)	8.84 (19.2)	3.11 (14.1)	39.6 (13.8)

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、$AUC_{(0-t)}$:時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{inf}: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、V_z/F:みかけの分布容積

②反復経口投与(N01209 試験)[3)]

日本人健康成人男性被験者(各群 8 例)に BRV5、20 及び 100 mg/日を単回(1～2 日目)及び 10 日間(3～12 日)反復経口投与したときの、Day 1 日目及び Day 12 日目の BRV の血漿中濃度推移及び PK パラメータを下記に示す。血漿中濃度は共に投与後約 0.5 時間に C_{max} に達した後、減少し、$t_{1/2}$ は約 9 時間であった。また、血漿中濃度は投与 2 日目には定常状態に達すると推測された。C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加した。

血漿中 BRV 濃度－時間推移(幾何平均値±95% CI)[反復経口投与(パート B)、PPS]



BRV の PK パラメータ[反復経口投与(パート B)、PPS]

BRV 投与群		C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (L)
2.5 mg (N=8)	Day 1	0.0637 (20.9)	0.50 (0.50, 1.50)	0.673 (14.3)	9.36 (17.0)	0.964 (13.4)	50.1 (20.4)
	Day 12	0.113 (14.5)	0.50 (0.25, 1.50)	0.702 (12.8)[b)]	9.42 (8.51)	0.925 (10.0)[c)]	28.5 (10.9)
10 mg (N=8)	Day 1	0.329 (23.3)	0.50 (0.25, 0.50)	2.830 (26.0)	9.34 (21.2)	0.989 (25.1)	47.6 (8.53)
	Day 12	0.508 (35.7)	0.50 (0.25, 1.0)	2.785 (26.2)[b)]	8.73 (17.2)	1.00 (26.2)[c)]	28.1 (18.5)
50 mg (N=8)	Day 1	1.842 (30.7)	0.50 (0.25, 1.0)	14.362 (16.6)	8.39 (14.9)	0.959 (14.1)	42.1 (11.4)
	Day 12	2.477 (16.5)	0.50 (0.50, 1.50)	14.239 (16.1)[b)]	8.59 (16.4)	0.968 (11.7)[c)]	27.7 (14.2)

幾何平均値(幾何 CV [%])、a) 中央値(最小値、最大値)、b) AUC_{τ}、c) CL_{ss}/F
AUC_{τ}:最終回投与時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL_{ss}/F:定常状態のみかけの全身クリアランス

③BRV の PK に及ぼす CYP2C19 遺伝子多型の影響(N01209 試験)[3)]

■Part A:単回投与における成績

日本人健康成人男性被験者 50 例を対象に BRV を 2.5、10、25、50、100 mg/回、単回経口投与した。対象となった 50 例のうち 43 例で CYP2C19 遺伝子型が特定され、そのうち 36 例に BRV が投与された。36 例で特定された遺伝子型は、ホモ接合高代謝能者(EM)が 10 例(27.8%)、ヘテロ接合 EM が 17 例(47.2%)及び低代謝能者(PM)が 9 例(25.0%)であった。

日本人被験者に BRV を単回投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響を下表に示した。

日本人被験者に BRV を単回投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響（N01209 試験パート A、PPS）

PK パラメータ	ホモ接合高代謝能者（EM）[a] N=10	ヘテロ接合 EM[a] N=17	低代謝能者（PM）[a] N=9	幾何最小二乗平均値の比 [b]		
				ヘテロ EM vs ホモ EM	PM vs ホモ EM	PM vs ヘテロ EM
BRV						
C_{max} ($\mu g \cdot mL^{-1}/mg \cdot kg^{-1}$)	2.17 (1.89;2.49)	2.08 (1.87;2.32)	2.31 (1.99;2.67)	0.959 (0.830;1.11)	1.06 (0.899;1.26)	1.11 (0.953;1.29)
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu g \cdot h/mL^{-1}/mg \cdot kg^{-1}$)	16.6 (15.6;17.7)	20.0 (19.1;21.0)	23.1 (21.6;24.7)	1.21 (1.13;1.29)	1.39 (1.29;1.50)	1.15 (1.07;1.23)
$t_{1/2}$ (h)	7.42 (6.98;7.89)	9.24 (8.82;9.69)	10.8 (10.1;11.5)	1.25 (1.17;1.33)	1.45 (1.35;1.56)	1.17 (1.09;1.25)
CL/F (mL/min/kg)	0.989 (0.926;1.06)	0.808 (0.768;0.850)	0.696 (0.649;0.746)	0.817 (0.763;0.875)	0.704 (0.650;0.762)	0.861 (0.802;0.925)
カルボン酸体（代謝物）						
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu g \cdot h/mL^{-1}/mg \cdot kg^{-1}$)	0.754 (0.487;1.17)	0.905 (0.647;1.27)	1.07 (0.687;1.70)	1.20 (0.759;1.90)	1.43 (0.841;2.42)	1.19 (0.739;1.91)
ω-1 水酸化体（代謝物）						
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu g \cdot h/mL^{-1}/mg \cdot kg^{-1}$)	2.55 (1.64;3.95)	0.968 (0.691;1.36)	0.191 (0.113;0.322)	0.380 (0.240;0.602)	0.0748 (0.0424;0.132)	0.197 (0.117;0.331)
ω-1 ヒドロキシ酸体（代謝物）						
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu g \cdot h/mL^{-1}/mg \cdot kg^{-1}$)	0.293 (0.196;0.439)	0.203 (0.148;0.279)	0.310 (0201;0.477)	0.693 (0.453;1.06)	1.06 (0.648;1.72)	1.52 (0.978;2.38)

a) 幾何最小二乗平均値（95% CI）、b) 幾何最小二乗平均値の比の点推定値（90% CI）（ANOVA）

BRV の C_{max} は、ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM で同程度であった。BRV の CL/F は、ホモ接合 EM（0.99 mL/min/kg）と比較してヘテロ接合 EM［0.81 mL/min/kg（−18%）］及び PM［0.70 mL/min/kg（−30%）］で低かった。ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM の体重補正なしの CL/F の幾何平均値は、3.50、2.96 及び 2.51 L/h であった。BRV の $AUC_{(0-t)}$は、ホモ接合 EM（16.6 μg·h/mL）と比較してヘテロ接合 EM で 20.0 μg·h/mL、PM で 23.1 μg·h/mL とやや大きかったが、ω-1 水酸化体の $AUC_{(0-t)}$はホモ接合 EM（2.55 μg·h/mL）と比較してヘテロ接合 EM（0.968 μg·h/mL）及び PM（0.191 μg·h/mL）で小さく、10 分の 1 以下の値であった。カルボン酸体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の $AUC_{(0-t)}$には、3 つの遺伝子型で一貫した変化は認められなかった。以上のことから、CYP2C19 は BRV の水酸化による ω-1 水酸化体の生成に関わる分子種であり、CYP2C19 による経路は加水分解に比べて副次的な経路であることが示された。

■Part B：反復投与における成績

日本人健康成人男性被験者 30 例を対象に BRV を 5、20、100 mg/日、反復経口投与 10 日間、1 日 2 回反復経口投与した。

対象となった 30 例のうち 26 例で CYP2C19 遺伝子型が特定され、そのうち 21 例に BRV が投与された。21 例で特定された遺伝子型は、ホモ接合高代謝能者（EM）が 8 例（38.1%）、ヘテロ接合

EM が 10 例（47.6%）及び低代謝能者（PM）が 3 例（14.3%）であった。
Day 10 の血漿中 BRV 濃度－時間曲線から、曝露量はホモ接合 EM と比較してヘテロ接合 EM でやや大きいことが示された。完全な PK データが得られた PM 被験者は 2 例のみであったが、PM の BRV 曝露量はホモ接合 EM 及びヘテロ接合 EM と比較して大きいことが示唆された。
用量で標準化した（1 mg/kg）BRV の C_{max} は、ホモ接合 EM で 2.56 μg·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［3.05 μg·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（+19%）］ではホモ接合 EM に比べて高かった。用量で標準化した BRV の AUC_{τ} は、ホモ接合 EM で 14.7 μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［18.6 μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（+27%）］ではホモ接合 EM に比べて大きかった。定常状態の BRV の CL_{ss}/F は、ホモ接合 EM で 1.14 mL/min/kg であり、ヘテロ接合 EM［0.90 mL/min/kg（−21%）］ではホモ接合 EM に比べて低かった。BRV の累積 f_e は、ホモ接合 EM で投与量の 10.4%であり、ヘテロ接合 EM［投与量の 13.8%（+33%）］ではホモ接合 EM に比べて大きかった。用量で標準化した ω-1 水酸化体の AUC_{τ} は、ホモ接合 EM で 2.90 μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［1.90 μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（−35%）］ではホモ接合 EM に比べて小さく、累積 f_e もホモ接合 EM（投与量の 39.6%）に比べてヘテロ接合 EM（投与量の 27.5%）で小さかった。日本人被験者に BRV を反復投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響を下表に示した。

日本人被験者に BRV を反復投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響（N01209 試験パート B、PPS）(1/2)

PK パラメータ	ホモ接合 EM (N=8)	ヘテロ接合 EM (N=10)	PM [N=3 (Day 1)、N=2 (Day 12)]
BRV			
Day 1			
C_{max} [μg/mL/(mg/kg)]	1.747 [18.9]	2.17 [30.9]	1.69-2.23
AUC_{inf} [μg·h/mL/(mg/kg)]	14.4 [12.1]	18.2 [10.2]	19.2-24.7
$t_{1/2}$ (h)	7.93 [15.9]	9.00 [12.3]	10.5-12.3
CL/F (mL/min/kg)	1.16 [12.1]	0.918 [10.2]	0.675-0.870
CL/F (L/h)	4.26 [5.95]	3.28 [16.2]	2.39-3.31
F_e (%)	6.05 [18.1]	7.96 [18.5]	7.73-13.2
Day 12			
C_{max} [μg/mL/(mg/kg)]	2.56 [16.3]	3.05 [16.3]	3.98-5.58
AUC_{τ} [μg·h/mL/(mg/kg)]	14.7 [13.7]	18.6 [9.06]	19.5-21.4
$t_{1/2}$ (h)	7.90 [13.1]	9.16 [8.95]	10.9-11.0
CL/F (mL/min/kg)	1.14 [13.7]	0.895 [9.06]	0.780-0.855
CL_{ss}/F (L/h)	4.18 [7.25]	3.20 [16.3]	2.76-3.25
F_e (%)	10.4 [18.6]	13.8 [22.1]	19.6-19.7

日本人被験者に BRV を反復投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響（N01209 試験パート B、PPS）(2/2)

PK パラメータ	ホモ接合 EM (N=8)	ヘテロ接合 EM (N=10)	PM [N=3 (Day 1)、N=2 (Day 12)]
3 代謝物			
AUC [μg·h/mL/(mg/kg)]			
Day 1			
カルボン酸体	0.522, 1.076[b)]	1.170 [19.6][d)]	1.130, 1.349, 1.366
ω-1 水酸化体	2.933 [24.5][a)]	1.912 [25.0][d)]	NC
ω-1 ヒドロキシ酸体	0.302, 0.447[b)]	0.298, 0.470[b)]	NC
AUC_τ [μg·h/mL/(mg/kg)]			
Day 12			
カルボン酸体	0.855 [22.7][c)]	1.118 [10.5]	1.108, 1.226
ω-1 水酸化体	2.903 [22.0]	1.900 [24.6]	0.289, 0.386
ω-1 ヒドロキシ酸体	0.285, 0.362[b)]	0.371 [19.1]	0.361, 0.368
f_e (%)			
Day 1			
カルボン酸体	26.1 [8.06]	28.9 [15.1]	34.5, 36.7, 36.9
ω-1 水酸化体	18.8 [15.8]	12.0 [26.8]	1.70, 2.23, 2.91
ω-1 ヒドロキシ酸体	12.1 [12.7]	13.8 [14.1]	14.0, 14.6, 16.9
Day 12			
カルボン酸体	44.7 [13.3]	58.1 [14.1]	77.7, 86.4
ω-1 水酸化体	39.6 [12.9]	27.5 [25.4]	5.05, 6.16
ω-1 ヒドロキシ酸体	29.1 [15.7]	30.4 [14.0]	33.9, 35.5

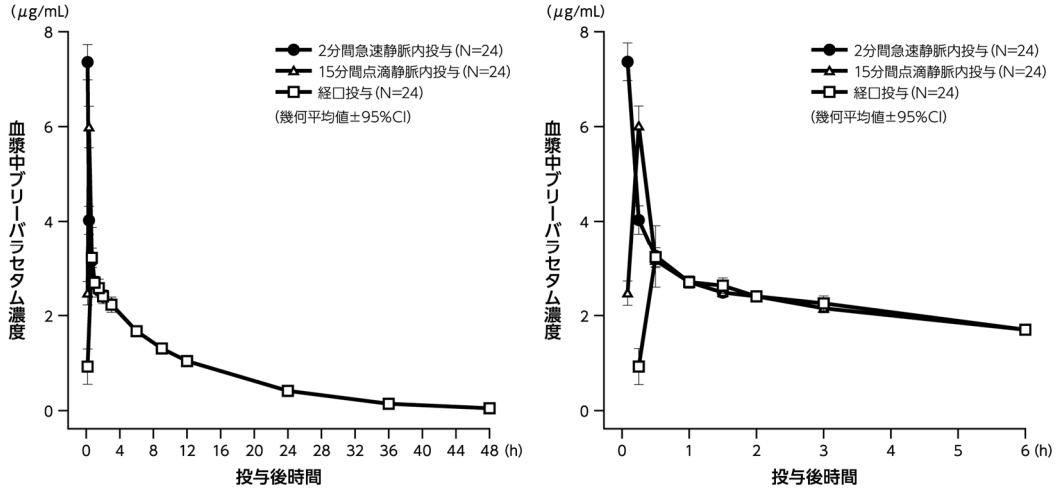
幾何平均値（幾何CV [%]）、C_{max}及びAUCは投与量及び体重により標準化した値、BRVの反復投与時のPMは少数例のため最小値及び最大値、3代謝物については個別症例の数値　a) N=7、b) 最小値, 最大値、c) N=6、d) N=8

④静脈内投与と経口投与の比較(EP0117 試験)[1)]

日本人健康成人被験者(24 例)に BRV100 mg を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与又は経口投与したとき、BRV の血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、急速 IV 投与及び点滴 IV 投与時の C_{max} は約 1.9 及び 1.6 倍高く、AUC 及び $t_{1/2}$ は類似していた。BRV 経口投与時の生物学的利用率は約 100%であった。

血漿中濃度推移及び PK パラメータを下記に示す。

BRV 投与後 0～48 時間(左)及び 0～6 時間(右)の血漿中 BRV 濃度－時間推移[幾何平均値(95% CI)](PK-PPS)



日本人に BRV100 mg を単回急速又は点滴 IV 投与した時の PK パラメータ(PK-PPS)

投与群 (例数)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL or CL/F (L/h)	V_z or V_z/F (L)
100 mg IV (急速 2 分間) (N=24)	7.3 (12.8)	0.0830 (0.0830, 0.0830)	37.3 (13.4)	8.927 (10.4)	2.718 (13.3)	35.01 (10.4)
100 mg IV (点滴 15 分間) (N=24)	6.0 (17.3)	0.2500 (0.250, 0.250)	36.3 (15.8)	8.919 (9.6)	2.720 (15.4)	34.99 (11.6)
100 mg 経口 (N=24)	3.8 (27.3)	0.5000 (0.250, 3.00)	36.3 (12.4)	9.044 (10.6)	2.752 (12.4)	35.91 (9.2)

幾何平均値(幾何 CV [%])、a) 中央値(最小値, 最大値)
CL:全身クリアランス、V_z:終末相分布容積

(3) 中毒域

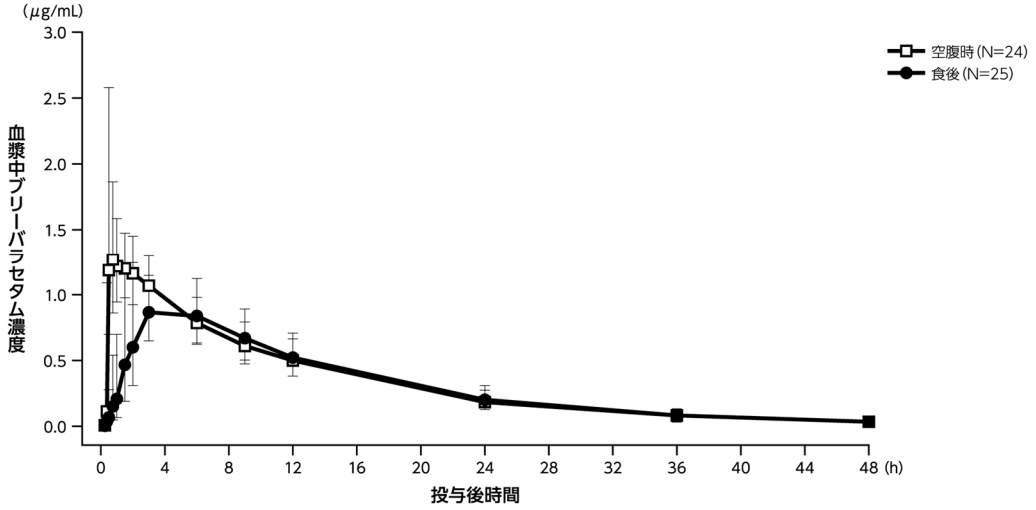
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

①食事の影響（外国人データ）

(i) 健康成人 25 例に BRV50 mg を空腹時又は高脂肪食の食後に単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は空腹時 0.5 h、食後投与時 3.0 h で約 2.5 時間延長し、C_{max}（幾何平均値）は空腹時 1.68 μg/mL、食後投与時 1.03 μg/mL で約 37%低下したが、AUC（幾何平均値）は空腹時 16.7 μg・h/mL、食後投与時 15.6 μg・h/mL で同等であった（N01287 試験；外国人データ）[2]。

食後投与及び絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度（μg/mL）－時間推移（幾何平均値）（PPS）



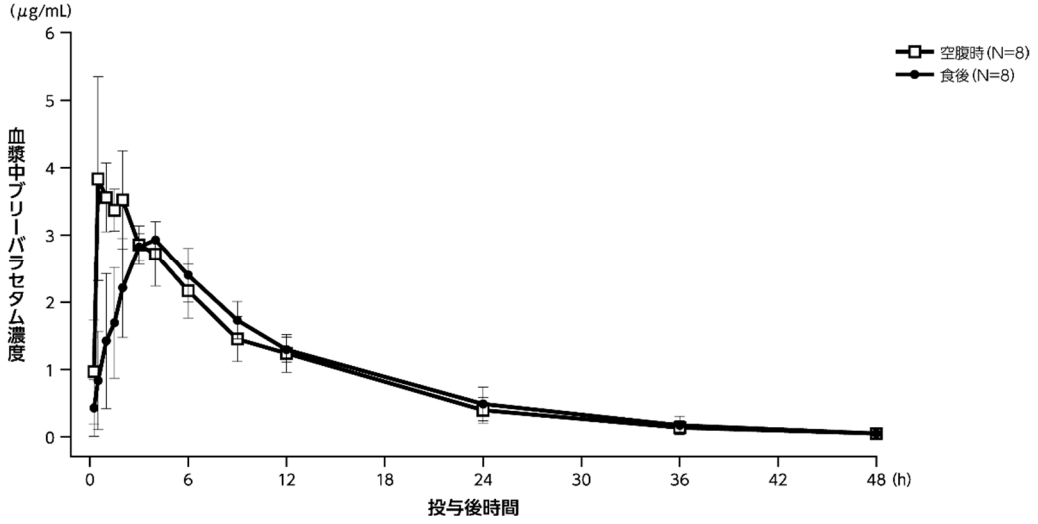
BRV 錠剤 50 mg の食後投与又は絶食下投与時の PK パラメータ（PPS）

投与群（例数）	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a)]	$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
空腹時 (N=24)	1.68 (25.5)	0.5 (0.25, 3.0)	16.2 (25.3)	16.7 (26.3)	9.06 (16.2)	2.99 (26.3)
食後 (N=25)	1.03 (29.6)	3.0 (0.5, 9.0)	15.0 (29.4)	15.6 (30.1)	9.10 (16.6)	3.21 (30.1)

幾何平均値（幾何 CV[%]）、a) 中央値（最小値, 最大値）

(ii) 健康成人 8 例に BRV150 mg（カプセル剤）を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は空腹時 0.508 h、食後投与時 3.500 h で約 3 時間延長し、C_{max}（平均値）は空腹時 4.41 μg/mL、食後投与時 3.16 μg/mL で 28%低下したが、AUC（平均値）は空腹時 41.7 μg・h/mL、食後投与時 41.4 μg・h/mL で同等であった（N01075 試験；外国人データ）[29]。

BRV150 mg の絶食下及び食後単回経口投与時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（平均値±SD）（PPS）



BRV150 mg の絶食下及び食後単回経口投与時の主要な PK パラメータ（PPS）

投与群 （例数）	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a)]	$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時 （N=8）	4.41 (0.64)	0.508 (0.5, 2.0)	40.4 (8.2)	41.7 (8.6)	7.61 (1.62)
食後 （N=8）	3.16 (0.15)	3.500 (1.0, 6.0)	40.2 (8.5)	41.4 (9.2)	7.98 (1.81)

平均値（SD）、a) 中央値（最小値, 最大値）

②併用薬の影響（薬物相互作用）

■抗てんかん薬

(i) カルバマゼピン（CBZ）

・ 健康成人 14 例を対象に BRV400 mg/日と CBZ600 mg/日を単回又は反復併用投与した時、治療用量を超える BRV（400 mg/日）の併用により、CBZ 未変化体の曝露量に変化は認められなかったが、CBZ 代謝物（10,11-エポキシド）の曝露量は 2.6 倍に増加した。CBZ600 mg/日併用投与により、BRV の代謝クリアランスが増加し、結果として BRV の曝露量が 29%減少し、代謝物（ω-1 水酸化体）の生成が増加した。CBZ を併用投与した時の BRV の曝露量の減少は、被験者間のばらつきと比較すると中程度であり、CBZ の併用投与に伴う BRV の用量調整は不要と考えられた [7]。

・ 成人男性てんかん患者 9 例を対象に BRV（100、200、400 mg/日）を CBZ（600 mg/日以上）と併用して 1 日 2 回、4 週間投与した時の定常状態の BRV が、CBZ 及びその代謝物である CBZ-10,11-エポキシド及び CBZ-diol の定常状態での血漿中濃度（C_{ss}）に及ぼす影響を評価した。CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響：BRV 及びその 3 つの代謝物の血漿中トラフ濃度は BRV の投与量に比例して上昇した。BRV の血漿中トラフ濃度は、BRV100 mg を

1 日 2 回投与した時に 1.19 μg/mL、BRV200 mg を 1 日 2 回投与した時に 2.27 μg/mL であった。BRV が CBZ に及ぼす影響では、CBZ の血漿中トラフ濃度に、BRV 投与開始前からの変化は認められなかった。CBZ の代謝物（10,11-エポキシド）の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は BRV の投与量に依存して上昇し、BRV 投与開始前（1.4 μg/mL）から BRV50 mg 1 日 2 回投与終了後に 2.2 μg/mL、BRV100 mg1 日 2 回投与終了後に 2.7 μg/mL、BRV200 mg 1 日 2 回投与終了後に 3.0 μg/mL へと上昇した [8]。

・ CBZ 及びバルプロ酸（VPA）の投与を受けている成人てんかん患者 9 例を対象に BRV（100、200、400 mg/日）を CBZ（600 mg/日以上）と併用して 1 日 2 回、4 週間投与した時、BRV50、100 及び 200 mg 1 日 2 回投与終了後と BRV 投与開始前の CBZ の血漿中トラフ濃度に統計学的な有意差は認められなかった。CBZ 代謝物（10,11-エポキシド）の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は BRV の投与量に依存して上昇し、BRV100 mg 1 日 2 回投与終了後に 3.53 μg/mL であった。検討した BRV のいずれの用量でも、BRV の投与開始前と投与後で VPA の血漿中トラフ濃度に有意差は認められなかった [9]。

(ii) フェニトイン（PHT）

・ 安定した用量で PHT 単剤療法を受けている成人てんかん患者 19 例を対象に BRV（400 mg/日）を 45 日間投与した時、BRV の反復投与後、PHT の C_{max} 及び AUC_{τ} はいずれも約 20%上昇及び増加した。部分発作に対する併用療法全体を通したより大きなサンプルサイズ並びにベースライン及び治療期間中の複数の測定を組み合わせた評価の結果、PHT を基礎治療として使用中の被験者に対し 200 mg/日までの用量で BRV を追加投与又は投与中止する時、PHT の用量調節は不要と結論付けることが可能であった [12]。

・ 健康男性被験者 20 例を対象に定常状態にある BRV400 mg/日投与のもとで PHT600 mg を単回投与した時、BRV は PHT の代謝を阻害せず、PHT の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$がそれぞれやや低下及び減少し（それぞれ−15%及び−13%）、PHT の代謝産物である遊離型及び抱合型(S)-及び(R)-5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin（p-HPPH）の CL_{fm}/F が BRV 併用投与時にそれぞれ 21%及び 16%増加したことから、BRV は PHT の代謝を阻害せず、わずかに誘導することが示唆された [11]。

(iii) ラモトリギン（LTG）

健康男性被験者 14 例を対象に定常状態にある BRV（200 mg 1 日 2 回反復投与）のもとで LTG（25 mg）を単回投与した時、臨床的に重要な相互作用の可能性は認められなかった [10]。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

(iv) トピラマート（TPM）

健康被験者 14 例を対象に定常状態にある BRV400 mg/日のもとで TPM200 mg を単回投与した時、TPM 単独投与時と BRV 併用投与時の TPM の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び t_{max} に、統計学的な有意差は認められなかった。治療用量を超える BRV400 mg/日（定常状態）と TPM200 mg を併用投与した時、臨床的に重要な相互作用の可能性は認められなかった [13]。

(v) 母集団薬物動態解析

BRV（50～200 mg/日）と他の抗てんかん薬との相互作用の可能性については、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検討した [63,67]。以下に相互作用が血漿中濃度に及ぼす影響を要約した [63~67]。

相互作用が血漿中濃度に及ぼす影響

抗てんかん薬	BRV 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 BRV 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	データなし b)	なし c)
クロナゼパム	データなし b)	なし c)
ラコサミド	データなし b)	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	データなし b)	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	データなし b)	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

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

■リファンピシン

健康成人男性被験者 26 例を対象に、定常状態にあるリファンピシン（600 mg/日 ×8 日 ;CYP2C8 誘導剤）が BRV（150 mg/日 ;CYP2C8 基質）単回投与時の BRV の PK に及ぼす影響を検討した。強力な誘導剤であるリファンピシンとの併用により、BRV の AUC 及び $t_{1/2}$ が 45%減少及び短縮、尿中排泄が 36%減少し、血漿中 BRV のクリアランスは 1.8 倍に増加した。BRV のクリアランスが増加した主な要因は、BRV の代謝経路のうち水酸化が顕著に増強されたことであった。リファンピシンにより BRV の代謝物（カルボン酸体）の C_{max} が 24%低下、AUC が 53%減少、$A_{e(0-72)}$が 57%減少した。ω-1 水酸化体の C_{max} は 3 倍上昇、AUC は 2 倍増加、$A_{e(0-72)}$が 2 倍増加した。ω-1 ヒドロキシ酸体への影響は比較的小さく、C_{max} の 2.5%低下、AUC の 10%減少、及び $A_{e(0-72)}$の 17%減少が認められた [14]。

■アルコール

健康男性被験者 18 例を対象に BRV（200 mg 単回投与）とエタノール（10%エタノール溶液を呼気中エタノール濃度 0.6 g/L の定常レベルで 5 時間 IV 投与）の薬物相互作用を、A.エタノール IV+BRV 群、B.エタノール PBO IV+BRV 群及び C.エタノール IV+BRV PBO 群の 3 群で比較したところ、BRV をエタノールと併用投与した時、検討したほとんどの PD 評価項目で相加的効果が認められたが、BRV とエタノールとの間で重要な PK 相互作用は認められなかった [18]。

■経口避妊薬

- 健康女性被験者 23 例を対象に BRV（400 mg/日）及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg/日＋レボノルゲストレル 150 μg/日）を反復投与した時、エストロゲン成分及びプロゲスチン成分への曝露の減少が示されたが、試験期間中に排卵は起こらず、BRV400 mg/日の併用投与は、経口避妊薬の避妊効果を損なわなかった [16]。
- 健康女性被験者 24 例を対象に BRV（100 mg/日）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg＋レボノルゲストレル 150 μg）を併用投与した時、経口避妊薬に対する BRV の PK 相互作用は認められず、また、BRV に対する経口避妊薬の PK 相互作用も認められなかった [17]。

■ミダゾラム

健康男性被験者 42 例を対象に BRV（5、50、及び 150 mg/日 ×7 日）を反復投与した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を、MDZ（7.5 mg、単回投与）をプローブ基質に用いて評価した。MDZ は高感度の CYP3A 基質であり、BRV により CYP3A が誘導された場合、血漿中 MDZ 濃度が低下し、血漿中 OH-MDZ 濃度の上昇が考えられたが、本試験では、BRV による CYP3A4 活性の明らかな誘導又は阻害作用は認められなかった [15]。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

■ゲムフィブロジル

健康成人男性被験者 26 例を対象に、定常状態にあるゲムフィブロジル（1200 mg/日×6 日+600 mg/日×1 日；CYP2C9 直接阻害剤、CYP2C8 の時間依存阻害剤）が BRV（150 mg/日；CYP2C8 基質）単回投与時の BRV の PK に及ぼす影響を検討した。ゲムフィブロジルは BRV 及びその代謝物（ω-1 水酸化体、カルボン酸体）の血漿中濃度及び尿中排泄に明らかな影響を及ぼさなかったが、ω-1 ヒドロキシ酸体の血漿中濃度及び尿中排泄に中程度（約 40%）の低下及び減少が認められた。ゲムフィブロジルは BRV の PK 及び水酸化による ω-1 水酸化体の生成に影響を及ぼさなかった[14]。

■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、BRV 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た[68]。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
「通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル[69]

(2) 吸収速度定数

k_a（h^{-1}）推定値（95% CI）：1.75（1.14; 2.67）[70]（母集団薬物動態解析による推定値）

(3) 消失速度定数

日本人健康男性被験者（各群 8 例）に BRV2.5、10、25、50 及び 100 mg を単回経口投与した時の BRV の消失速度定数 k_e（h^{-1}）はそれぞれ、0.0750、0.0755、0.0835、0.0748 及び 0.0797 であった（N01209 試験パート A）[3]。

(4) クリアランス

日本人健康男性被験者（各群 8 例）に BRV2.5、10、25、50 及び 100 mg を単回経口投与した時の BRV のみかけの全身クリアランス CL/F（L/h）の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ、2.89（18.9）、2.77（13.5）、3.27（20.5）、2.72（18.2）及び 3.11（14.1）であった（N01209 試験パート A）[3]。

母集団薬物動態解析による CL（L/h/70 kg）の推定値（95% CI）：3.29（3.13; 3.46）[70]

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

日本人健康男性被験者（各群 8 例）に BRV2.5、10、25、50 及び 100 mg を単回経口投与した時の BRV の分布容積 V_z/F（L）の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ、38.9（9.71）、37.0（6.24）、40.0（7.87）、36.7（12.0）及び 39.6（13.8）であった [3]。

母集団薬物動態解析による V（L/70 kg）の推定値（95% CI）：47.4（43.4; 51.8）[70]

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析 [70,71]

(1) 解析方法

CL0532 解析では既存の 1 次吸収過程、1 分布コンパートメント及び 1 次消失過程から構成される BRV の Population PK 及び PK/PD モデル（CL0257 解析：N01252 試験、N01253 試験、N01358 試験の 3 試験に、N01276 試験及び N01306 試験の 2 試験のデータを統合）に、EP0083 試験のデータをさらに統合し、非線形混合効果モデリング（NONMEM）を適用して母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した。PK 解析の対象とした被験者は 1549 例（前回以前の解析対象 1252 例、及び今回統合した EP0083 試験対象 297 例［日本人 63 例を含む］）であった。クリアランス及び分布容積に対する体重、クリアランスに対する抗てんかん薬及び民族（日本人、非日本人）の影響について推定した。PK/PD 解析の対象とした被験者は 1977 例（前回以前の解析対象 1549 例、及び今回統合した EP0083 試験対象 428 例［日本人 92 例を含む］）であった。共変量解析を更新することによって BRV の治療効果に対する抗てんかん薬併用投与の影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の間の潜在的な差を評価し、単剤療法として使用した時の BRV の曝露-反応関係を評価するためシミュレーションを実施した。

(2) パラメータ変動要因

- BRV のクリアランス：最も大きな影響を及ぼす要因は、酵素誘導作用を有する薬剤（CBZ、PHT 及び PB 又はプリミドン）の併用であり、クリアランスの増加率はそれぞれ 40.3%、35.0%及び 23.6%であった。
- 定常状態の血漿中 BRV 濃度（C_{ss}）に及ぼす影響：体重 70 kg の日本人被験者での C_{ss} は、70 kg の非日本人被験者と比較して 16.6%上昇することが示された。
- 全体集団では、検討した用量範囲（BRV200 mg/日まで）を通じて、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬併用により推定される血漿中 BRV 濃度の低下は、発作回数の減少に大きな影響を及ぼさないと予想された。
- 抗てんかん薬+BRV 併用時と BRV 単剤投与時の C_{ss} への影響の比較：単剤療法では酵素誘導作用を有する抗てんかん薬併用による CL への影響がないため、シミュレーションで算出された

体重 70 kg の成人被験者での BRV 単剤療法時の C_{ss} の中央値は、日本人及び非日本人被験者共に、併用療法時と比較して 19.9%上昇することが示された。

・ BRV の単剤療法は、日本人及び非日本人被験者共に、検討した抗てんかん薬併用時と比較して同程度の有効性を有していると予想されたことから、用量調節は不要と考えられた。

4. 吸収

①バイオアベイラビリティ

・ EP0117 試験では、日本人被験者を対象に BRV の静注用製剤（2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与）を対照として BRV 錠の絶対的 BA が同程度であった。EP0117 試験での t_{max}（中央値の範囲：0.08～0.50 時間）は、非日本人被験者を対象とした BRV の t_{max} と同程度であった [72)]。

・ N01256A 試験と EP0007 試験での BA の比較では、BRV の AUC の平均値は経口投与時と IV 投与時で同程度であり、BRV 錠の絶対的 BA がほぼ 100%であることが示された（外国人データ）[72,73)]。

・ N01185 試験では、BRV200 mg を即放性経口カプセル又は Enterion カプセルで投与し、3 つの異なる消化管部位（近位小腸、遠位小腸、上行結腸）に送達した時の BRV の局所吸収プロファイルを即放性経口カプセルと比較した。その結果、BRV は消化管全体で速やかかつ完全に吸収されることが示され、吸収前代謝又は能動的（排出）輸送はなかった（外国人データ）[73)]。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

聴原性発作マウスを用いた薬物動態/薬力学試験 [74)]

BRV が標的脳組織に速やかに分布することが示された。脳内濃度は、経口投与後 15 分でピークに達し、薬理作用と並行していた。投与 1 時間後に測定した脳/血漿中濃度比は、用量を問わず一定であり、1 に近い値（0.6～0.8）を示した。

試験方法：雄の聴原性発作マウスに 0.21～6.79 mg/kg を単回経口投与し、薬理作用の標的組織（すなわち脳への BRV の分布を検討した。投与後の異なる時点で血漿及び脳試料を採取した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ラットにおける試験 [74)]

ラットでは、BRV が迅速に胎盤を通過することが示された。

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った。

試験方法：雌雄及び妊娠 Han Wistar ラットに[^{14}C]-BRV5 mg/kg を単回経口投与し、その組織分布を検討した。妊娠ラットには、妊娠 16 日目に投与した。投与後の異なる時点（すなわち、投与 1 時間後から 336 時間後）に組織、血液及び血漿試料を採取した。

(3) 乳汁への移行性

授乳中の雌ラットにおける試験 [75)]

放射能は乳汁中に分泌され、急速に血漿中濃度と同等の濃度に達した。乳汁中の放射能濃度は、投与 1 時間後に最も高く、その後低下して投与 24 時間後にはほとんど測定できなかった。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）。

試験方法: 分娩 11 日後の授乳中の雌ラットに[^{14}C]-BRV5 mg/kg で単回経口投与後、乳汁中への総放射能の分泌量を検討した。乳汁及び母体血漿の試料を採取し、総放射能について分析した。

(4) 髄液への移行性

＜参考:脳組織への分布＞

マウス及びラットにおける試験 [74)]

脳対血漿中濃度比が非常に早く平衡に達し、投与経路、性別、採取時点を問わず、ほぼ 1 であった。「VII. 5. (5) ■脳組織への分布」の項参照

(5) その他の組織への移行性

■脳組織への分布 [74)]

・ マウスの試験

被験物質は速やかに脳に分布し、0.5 時間後に最高濃度に達した。血漿中濃度－時間曲線及び脳中濃度－時間曲線は重なり合っており、これら 2 つのコンパートメント間での移行に制限がないことが示された。BRV 投与後の脳/血漿中濃度比は、投与後 0.25 時間で約 1.0 に達し、脳への移行が迅速で、能動輸送されないことが示唆された。

試験方法: 雄 NMRI マウスに 0.82 mg/kg を単回経口投与した後、脳への BRV の分布を検討した。投与後の異なる時点で、血漿及び脳試料を採取した。

・ マウス及びラットの試験

いずれの動物種でも、標的組織である脳中のほとんどすべての放射能（92%以上）が、BRV のものであった。総放射能の血液/血漿中濃度比は、0.81～0.98 の範囲であった。脳/血漿中濃度比は一貫して約 0.5 であり、これはおそらく脳で代謝物量が比較的少なかったことを反映している。

試験方法: CD-1 Swiss マウス及び Han Wistar ラットに[^{14}C]-BRV5 及び 100 mg/kg を経口投与後、BRV の分布を測定し、雌雄両方を検討した。投与 1 時間後及び 6 時間後に特定組織で BRV 及びその代謝物を radio-HPLC-MS(/MS)で測定した。

■*In vitro* 分布試験 [74)]

試験をした濃度及び動物種を問わず、BRV（0.5～1 から 100 μg/mL）は血球と血漿との間で均一に分布し（比率は約 1）、血漿蛋白結合率は 12～27%（ヒトでは 21%）と低かった。

試験方法: マウス、ハムスター、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの試料を用いて、[^{14}C]-BRV の血液分配及びその血漿蛋白結合を *in vitro* で評価した。[^{14}C]-BRV を血液に添加して最終濃度を 1 及び 100 μg/mL とした（それぞれ 4.7 及び 470 μmol/L）。室温で 1 時間インキュベートした後、血漿及び血球への分布を測定した。BRV 濃度範囲 0.5～100 μg/mL にわたり、血漿蛋白結合を温度 37ºC での平衡透析法により測定した。

■有色ラットを用いた分布試験 [74)]

[^{14}C]-BRV は速やかに全身に分布した。最高濃度は、一般的に薬物の吸収（消化管）、生体内変換（肝臓）及び排泄（腎臓）に関与する器官で認められたが、包皮腺でも確認された。組織からの放射能の消失は、概して血漿からの消失と並行し、濃度は遅くとも 24 時間でバックグラウンド値に戻った。データから、BRV 及びその代謝物のいずれもメラニンに結合しないことが示された。

試験方法: 有色ラット（雄 1 例）に[^{14}C]-BRV5 mg/kg を空腹時に強制経口単回投与後 2、6、12、24 及び 168 時間の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により測定した。

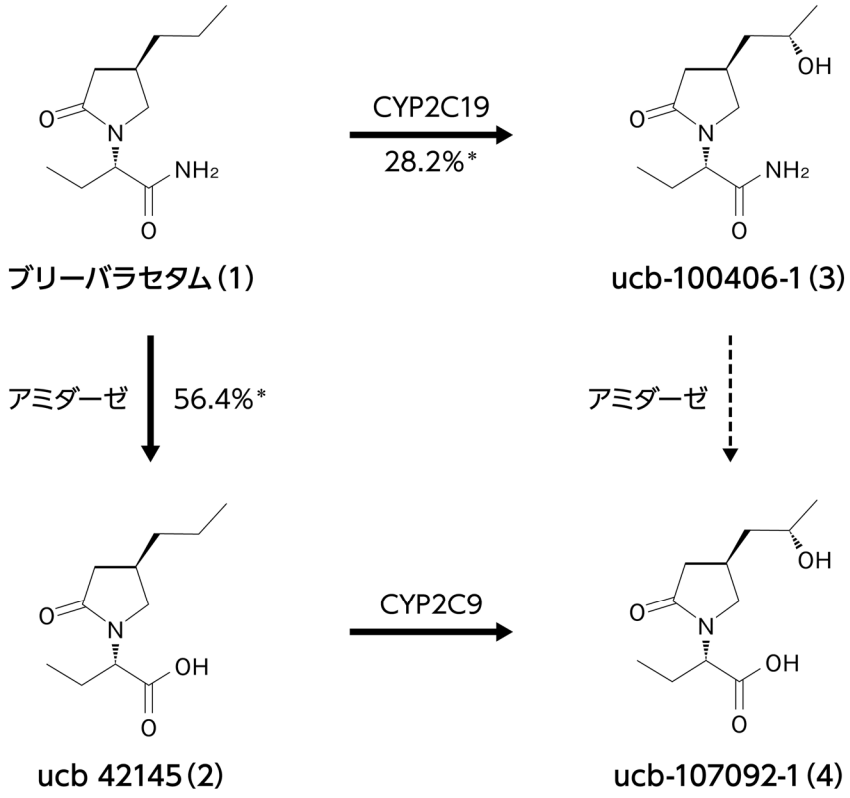
(6) 血漿蛋白結合率

- 健康成人男性被験者 6 例を対象に[^{14}C]-BRV150 mg を単回経口投与した *ex vivo* 試験では、総放射能の血漿中蛋白結合の平均値（SD）は 17.5%（1.4%）であり、投与 1 時間後に 18.7%（1.7%）、投与 12 時間後に 17.6%（2.0%）、投与 24 時間後に 16.2%（3.5%）と経時的にわずかに減少した（N01068 試験：外国人データ）[34)]。
- 1～100 μg/mL の濃度範囲を超える BRV のヒト血漿中蛋白への結合率（*in vitro*）は低く 20.7%であり、この結果は、*ex vivo* の放射標識マスバランス試験（N01068 試験「V. 5. (1) 臨床データパッケージ（経口）」の項参照）で評価した血漿中蛋白結合率と一致していた [69,77)]。
- ヒトを含む動物の検体を用い、[^{14}C]-BRV の血漿蛋白結合を *in vitro* で評価したところ、BRV の血漿蛋白結合率は低く、試験した濃度範囲で一定であった（マウス 12%、ラット 20%、ウサギ 21%、イヌ 12%、サル 12%、ヒト 21%）[76)]。（試験方法は「VII. 5. (5) ■*In vitro* 分布試験」の項参照）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

BRV 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る。二次的な代謝経路は CYP2C19 が触媒する ω-1 水酸化である。この 2 つの代謝経路を経て ω-1 ヒドロキシ酸体が産生される。これら 3 つの代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体）は薬理学的に非活性である [78)]。ヒトでの主要な代謝経路を下記に示す。



*血漿中BRVのクリアランスの内訳
CYP=チトクロムP450、ucb 42145=カルボン酸代謝物、ucb-100406-1=水酸化代謝物、ucb-107092-1=ヒドロキシ酸代謝物

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

BRV の ω-1 水酸化反応を CYP2C19 が触媒し、BRV からアミダーゼの関与により生成したカルボン酸体代謝物に対する ω-1 水酸化反応を CYP2C9 が触媒する[78]。

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

●CYP に対する影響

- 濃度 200 μmol/L で試験したところ、BRV はヒトの CYP2C19 を中等度阻害(46%阻害)し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 には意義のある影響を与えなかった(代謝物 ucb 42145 及び ucb-100406-1 にも意義のある阻害作用を認めなかった)。
- BRV650 μmol/L[100 mg の 1 日 2 回投与後の非結合体としての最高濃度(C_{max})の 50 倍]は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しないことが示された。
- 培養ヒト肝細胞では、500 μmol/L の BRV の存在下で、最大 3 倍の CYP3A4 活性の誘導がみられた(リファンピシンの 17%の作用)。
- BRV 濃度に関わりなく、CYP1A1 への影響を認めなかった。
- 最高 100 μmol/L までの濃度で、BRV は CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4 に臨床的に意義のある影響を示さなかった。

●その他の試験結果

・ BRV は *in vitro* でヒトミクロソームのエポキシドヒドロラーゼを阻害し、その IC_{50} は使用した試験系により異なることが示された（8 μmol/L［肝細胞中］～約 100 μmol/L［ミクロソーム中］）。

・ ヒト肝ミクロソーム（HLM）において、フェルバメート、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、ゾニサミド及びフェノバルビタールは、CYP を介した BRV の水酸化を有意に阻害しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

・ マスバランス試験（N01068 試験）で[^{14}C]-BRV を単回経口投与した時、血漿中の BRV 未変化体の放射能量は血漿中放射能量全体の約 90%であり、BRV は初回通過効果をあまり受けないことが示唆された（外国人データ）[73]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

3 つの代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体及びω-1 ヒドロキシ酸体）は薬理学的に非活性である[78]。投与後 24 時間までの血漿中の BRV 未変化体は、血漿中放射能の 83%～99%を占めた。ω-1 水酸化体及びカルボン酸体も検出されたが、血漿中放射能に占める割合は、それぞれ最大 7%及び 5%であった[34]。

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「VII. 7. 排泄」の項参照

7. 排泄

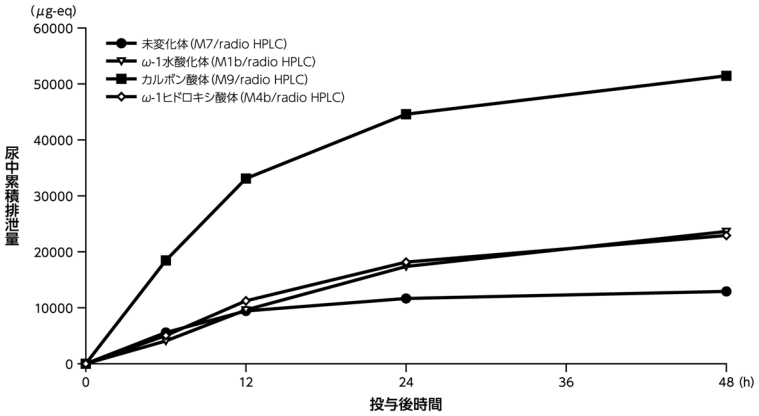
・ **ヒトにおける排泄経路**

BRV 及びその代謝物は腎臓を介して尿中に排泄される。

放射標識マスバランス試験（N01068 試験）では、[^{14}C]-BRV 投与後 72 時間に総放射能の 95%超が尿中に排泄された。このうち BRV 未変化体由来の放射能量は投与された放射能量の 9%未満であり、34%はカルボン酸体、16%は ω-1 水酸化体、15%は ω-1 ヒドロキシ酸体由来であった。糞中及び呼気中への排泄は投与された放射能量の 1%未満であった。排泄物回収期間（0～144 時間）終了時までに回収された累積放射能量は、96.8%が尿中、0.7%が糞中であり、投与された放射能量の 97.5%が回収された（外国人データ）[34,79]。

BRV 未変化体（M7）の投与後 48 時間の累積排泄量の平均値は 13 mg（投与された放射能量の 8.7%）であり、大半（9.5 mg）は投与後 12 時間以内に排泄された。未変化体の腎クリアランスの平均値は 4.46 mL/min/1.73m^2 であり、全身クリアランス（51.6 mL/min/1.73m^2）の 5%～15%を占めた。尿中未変化体及び代謝物の累積排泄量－時間推移を次図に示した。

BRV 未変化体(M7)及び BRV の 3 つの主要代謝物(M1b、M9 及び M4b)の尿中累積排泄量－時間推移(平均値)(PPS)



・ 乳汁中排泄

授乳中の雌ラットにおける試験[75]において BRV は乳汁中に分泌され、急速に血漿中濃度と同等の濃度に達した。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

8. トランスポーターに関する情報

・ BRV(200 μmol/L)とその代謝物 ucb 42145(10 μmol/L)、ucb-100406-1(10 μmol/L)、ucb-107092-1(2 μmol/L)は、有機アニオントランスポーター1、3、P1B1 及び P1B3(OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3)、有機カチオントランスポーター1 及び 2(OCT1、OCT2)、乳がん耐性蛋白質(BCRP)、P 糖蛋白質(P-gp)、胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP)に対し、ほとんど阻害作用を示さなかった[80]。

・ BRV(650～1000 μmol/L)は、MDR1、BCRP、BSEP、多剤耐性関連蛋白質(MRP)2、多剤・毒性化合物排出トランスポーター(MATE)2-K、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 トランスポーターに対して阻害作用を示さず、650 μmol/L で MATE-1(28%)及び OCT1(30%)に対し中程度の阻害を示すのみであった。中程度の用量依存的な OAT3 及び OCT2 阻害が認められた(IC_{50} はそれぞれ 541 及び 740 μmol/L)[81]。

・ *In vitro* トランスポーターアッセイでは、BRV(1～100 μmol/L)が P-gp あるいは MRP1 又は MRP2 の基質でないことが示された[82]。

・ PBPK モデリングでは、OCT2 への影響には臨床的に意義がないことが示された(メトホルミンの予測 AUC の増加率は 20%未満)[83]。

・ また、Caco-2 細胞で得られたデータ、分布試験及び排泄データにより、BRV は BCRP、OATP1B1/3、OAT1/3 又は OCT2 の基質として作用しないことが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

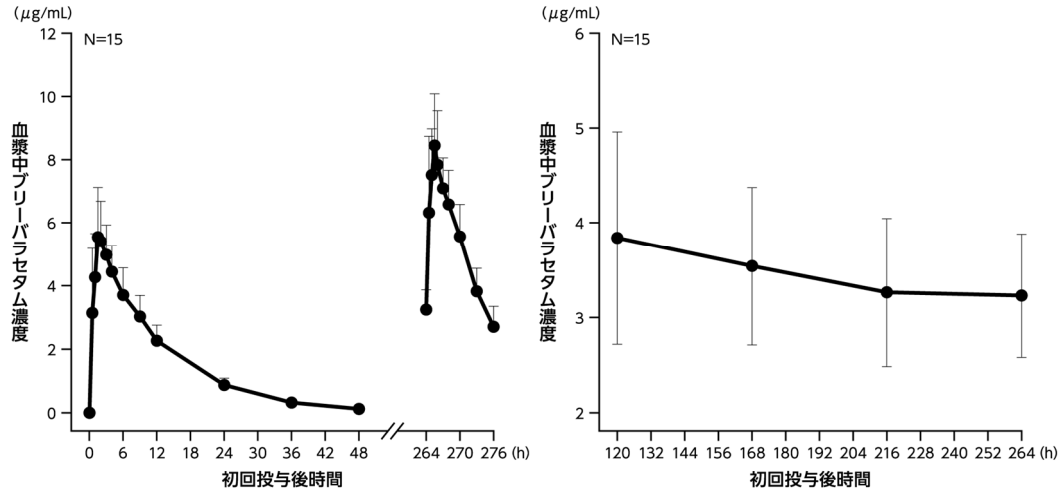
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

①高齢者における薬物動態(N01118 試験;外国人データ)[4)]

健康高齢被験者〔ITT 集団 16 例:男女各 8 例、年齢(平均値[SD])70.6[5.4];PPS 集団 15 例〕を対象に BRV(200 mg 経口カプセル剤)を単回投与後及び 1 日 2 回 10 日間反復投与した時の BRV の薬物動態を検討した。BRV の血漿中濃度ー時間推移(全体)を下図(左:Day 1、12 単回投与後、右:Day 6～12 反復投与のトラフ濃度の推移)に、PK パラメータ(年齢毎及び全体)を下表(単回投与及び反復投与)に示す。単回及び反復経口投与後共に、BRV は速やかに吸収され、血漿中 BRV 濃度は投与後 1.5 時間(t_{max} の中央値、t_{max} の範囲:0.5～3.0 時間)で C_{max} に達し、単指数関数的に低下した。BRV200 mg を 1 日 2 回反復投与後の血漿中 BRV 濃度は、投与後 1.5 時間(t_{max} の中央値、t_{max} の範囲:0.5～4.0 時間)で C_{max} に達した。

Day 1 及び 12 の血漿中 BRV 濃度ー時間推移(全体)(算術平均値+SD)及び Day 6～12 の BRV の血漿中トラフ濃度ー時間推移(全体)(算術平均値±SD)(PPS)



Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータ(PPS)

投与群(例数)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$A_{e(0\text{-}48)}$ (mg)	CL/F (mL/min/kg)	CL_R (mL/min/kg)
Day 1							
65～75 歳 (N=10)[b)]	5.967 (22.0)	1.500 (0.50, 3.00)	69.87 (18.9)	7.881 (13.1)	17.97 (19.3)	0.7015 (10.7)	0.0630 (17.7)
>75 歳 (N=5)	5.870 (31.5)	2.000 (0.50, 3.00)	79.51 (15.7)	9.260 (16.3)	17.58 (46.9)	0.5908 (19.0)	0.0519 (50.1)
全体 (N=15)[b)]	5.935 (24.4)	1.500 (0.50, 3.00)	72.94 (18.2)	8.316 (16.1)	17.83 (30.6)	0.6624 (15.0)	0.0588 (30.1)
Day 12							
65～75 歳 (N=10)[b)]	8.526 (21.5)	1.500 (0.52, 3.00)	61.25 (17.4)[c)]	—	26.00 (14.3)[d)]	0.8002 (10.6)[e)]	0.1040 (13.7)
>75 歳 (N=5)	9.220 (17.8)	1.500 (0.50, 4.00)	68.56 (7.1)[c)]	—	25.41 (33.2)[d)]	0.6851 (22.6)[e)]	0.0870 (46.2)
全体 (N=15)[b)]	8.751 (19.9)	1.500 (0.50, 4.00)	63.59 (15.0)[c)]	—	25.80 (21.3)[d)]	0.7598 (15.6)[e)]	0.0980 (26.2)

幾何平均値(幾何CV [%])、a) 中央値(最小値, 最大値)、b) 尿分析値欠測の1例を除外、c) AUC_τ (μg·h/mL)、d) $A_{e\tau}$ (mg)、e) CL_{ss}/F (mL/min/kg)
$A_{e(0\text{-}48)}$:投与後 48 時間までの尿(便)中排泄量、$A_{e\tau}$:投与間隔における尿中排泄量、CL_R:腎クリアランス

■高齢被験者での年齢の影響

本試験の対象被験者は 65～79 歳の高齢者であり、被験者の CL_{cr} は 53～98 mL/min/1.73m^2 であった。血漿中 BRV 濃度の半減期は、65～75 歳及び 75 歳超の年齢グループでそれぞれ 7.9 及び 9.3 時間であった。健康高齢男性被験者での定常状態の血漿中 BRV のクリアランス（0.74 mL/min/kg）は、健康若年男性 [33]でのクリアランス（0.83 mL/min/kg）と比較して約 11%低かった。健康高齢女性被験者での定常状態の血漿中 BRV のクリアランス（0.78 mL/min/kg）と健康若年女性 [16]でのクリアランス（0.77 mL/min/kg）の差は約 1.3%と小さかった。健康若年被験者及び高齢被験者に 1 日 2 回反復投与した時の年齢別の PK パラメータを下表に示した。

健康若年被験者及び高齢被験者に 1 日 2 回反復投与した時の年齢別の PK パラメータ

PK パラメータ（単位）	投与量（mg）（1 日 2 回）	N	健康高齢者 男性（65-79 歳）	N	健康若年者 男性（18-55 歳）[33]
C_{max} (μg/mL)	200	7	7.75 (18.8)	9	7.65 (26.2)
AUC_τ (μg·h/mL)	200	7	57.3 (15.2)	9	55.4 (18.3)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	200	7	0.74 (20.8)	9	0.83 (19.4)
			女性（65-79 歳）		女性（20-40 歳）[16]
C_{max} (μg/mL)	200	8	9.73 (15.5)	23	9.23 (13.3)
AUC_τ (μg·h/mL)	200	8	69.7 (9.1)	23	69.5 (17.3)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	200	8	0.78 (11.0)	23	0.77 (16.2)

幾何平均値（幾何 CV [%]）、33）N01067 試験、16）N01080 試験

今回の検討で年齢による影響は認められなかった。Population PK 解析（CL0028 解析）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす年齢の影響は小さく（20%未満）、本試験の結果が裏付けられた [84]。以上より、年齢による用量調節は不要と考えられた。

②腎機能障害を有する被験者における薬物動態（N01109 試験；外国人データ）[5, 85]

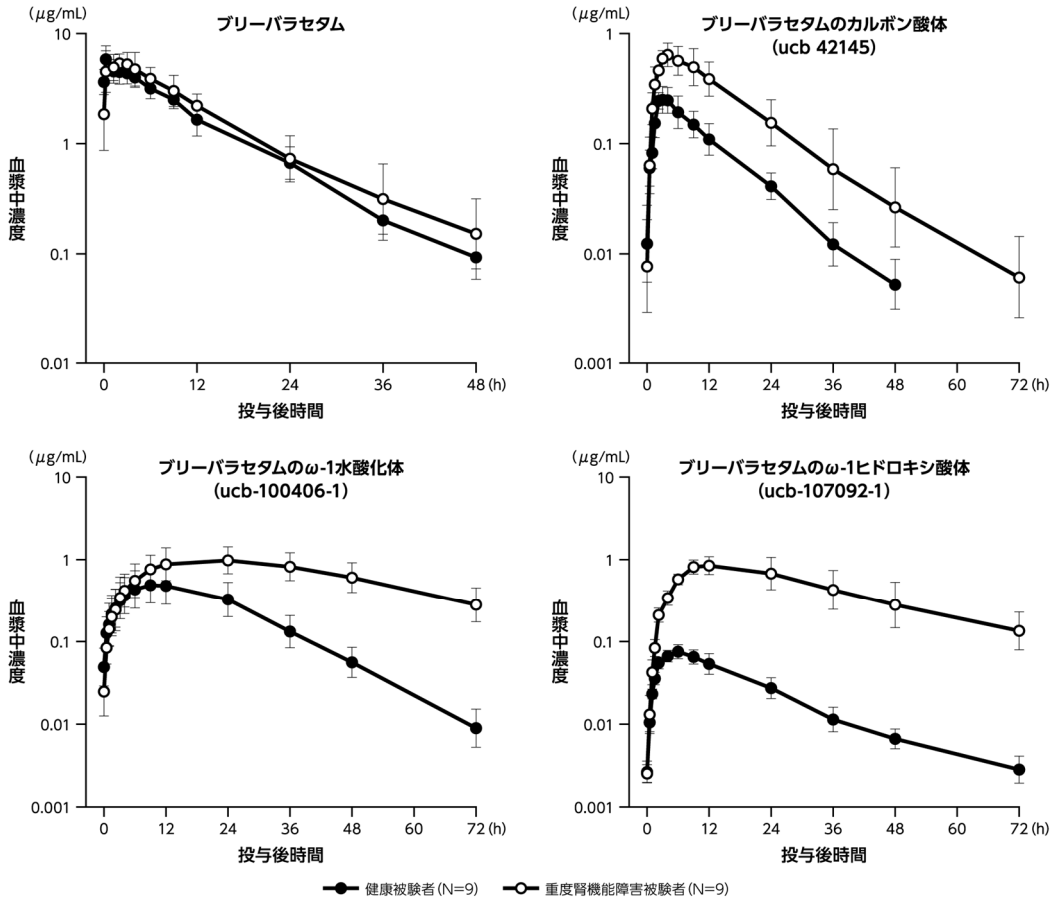
健康被験者及び腎機能障害を有する被験者 18 例に BRV200 mg 単回経口投与し、BRV とその代謝物の PK 及び尿中排泄に及ぼす腎機能障害の影響を健康被験者と比較した。

A 群：健康被験者（CL_{cr}：80 mL/min/1.73m^2 超）
B 群：軽度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr}：50 mL/min/1.73m^2 以上、80 mL/min/1.73m^2 未満）
C 群：中等度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr}：30 mL/min/1.73m^2 以上、50 mL/min/1.73m^2 未満）
D 群：重度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr}：30 mL/min/1.73m^2 未満で、透析を必要としない）
※D 群において PK の変動により BRV の用法・用量の調整が必要となる結論にはならなかったため、B 及び C 群の被験者の組み入れは行わなかった。

健康被験者（A 群 9 例）及び重度腎機能障害を有する被験者（D 群 9 例）の BRV 及びその主要代謝物の血漿中濃度－時間推移を次図に、PK パラメータを次表に示す。重度腎機能障害を有する被験者では CL_R が 63%減少した。しかし、尿中に排泄された BRV の未変化体は 10%未満であり、BRV の蛋白質結合能は低いことから、腎機能障害が BRV のクリアランス及び $t_{1/2}$ に与える影響はわずかであった（CL/F が 18%減少、$t_{1/2}$ が 17%延長）。BRV の曝露量（AUC）は、重度腎機能

障害を有する被験者でわずかに増加した(21%増加)。3 つの代謝物の曝露量は重度腎機能障害を有する被験者で数倍に増加した。

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物の血漿中濃度ー時間推移(幾何平均値±SD)(PPS)



ucb 42145:BRV のカルボン酸体、ucb-100406-1:BRV の ω-1 水酸化体、ucb-107092-1:ω-1 ヒドロキシ酸体

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の PK パラメータ(BRV)及び PK パラメータの比(PPS)

投与群 (例数)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [b)] (h)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/1.73m^2)	CL_R (mL/min/1.73m^2)
健康被験者 (N=9)(A 群)	6.42 (5.21–7.90)	0.50 (0.5, 1.5)	61.8 (52.7–72.5)	63.1 (54.0–73.7)	8.35 (6.86–10.17)	51.8 (43.7–61.3)	4.48 (3.32–6.06)
重度腎機能障害者 (N=9)(D 群)	6.40 (5.31–7.71)	1.50 (0.5, 4.0)	75.2 (57.5–98.3)	76.5 (58.5–100.1)	9.78 (7.94–12.03)	42.3 (34.4–51.9)	1.66 (1.21–2.27)
比 [a)] (90% CI)	99.72% (84.78–117.29)	—	—	121.25% (101.19–145.29)	—	81.60% (69.84–95.33)	—

Exp(Mean±SD)、a) 重度腎機能障害者(D 群)の健常者(A 群)に対する比(幾何平均値及び 90% CI)(単位:%)、b) 中央値(最小値, 最大値)

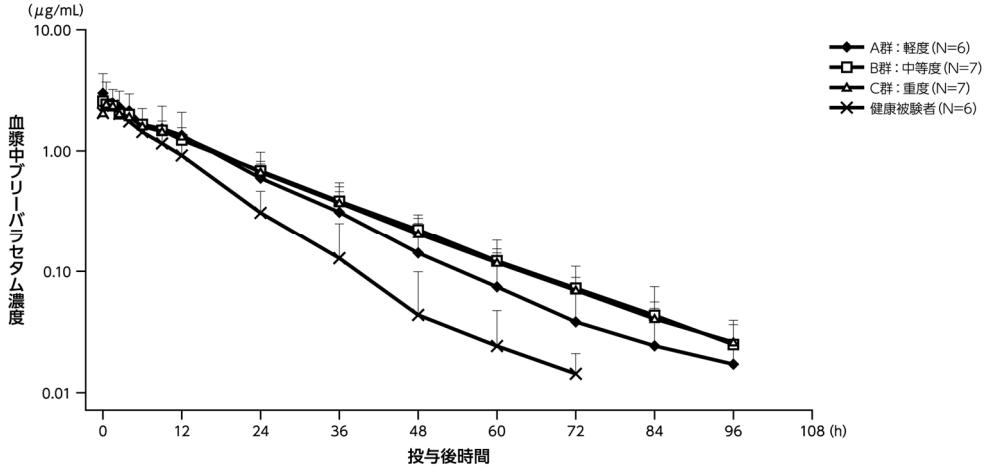
③肝機能障害を有する被験者における薬物動態(N01111 試験;外国人データ)[6,86]

健康被験者及び肝機能障害(Child-Pugh 分類 A、B 及び C)を有する被験者 26 例に BRV100 mg を単回経口投与し、BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響を、肝機能の重症度別に A 群:軽度、B 群:中等度、C 群:重度、D 群:健康被験者の 4 群に層別※して検討した。

※Child-Pugh 分類に従って、以下の 4 群に被験者を層別化した。
A 群:軽度肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh スコアが 5～6)
B 群:中等度肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh スコアが 7～9)
C 群:重度肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh スコアが 10～15)
D 群:健康被験者

健康被験者及び肝機能障害を有する被験者の BRV の血漿中濃度－時間推移を下図に、PK パラメータを下表に示した。BRV の PK は、肝機能障害により変動する可能性が認められた。BRV の CL/F は、健康被験者と比較して、肝機能障害を有する A 群(軽度)で 24%、B 群(中等度)で 32%及び C 群(重度)で 35%減少した。これは主に CL_{NR} の減少に起因し、CL_R に顕著な変化は認められなかった。BRV の代謝クリアランスの減少により BRV の曝露量に同程度の増加(約 50%～60%)が認められたが、肝機能障害の重症度との関係は認められなかった。肝機能障害は BRV の C_{max} 及び t_{max} に影響を及ぼさなかった。

健康被験者及び肝機能障害を有する被験者に BRV100 mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移[幾何平均値(SD)](PPS)



BRV の PK パラメータ(PPS)

投与群 (例数)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg)	CL_R (mL/min/kg)	CL_{NR} (mL/min/kg)
健康被験者 (N=6)	2.86 (39.3)	1.00 (0.50, 1.50)	29.7 (25.2)	9.79 (30.0)	0.711 (26.4)	0.0531 (51.5)	0.651 (29.2)
A 群:軽度 (N=6)	3.21 (17.4)	0.50 (0.50, 2.00)	44.6 (41.1)	14.2 (24.5)	0.537 (26.2)	0.0442 (53.0)	0.489 (27.1)
B 群:中等度 (N=7)	2.86 (14.3)	0.50 (0.50, 1.00)	46.7 (17.4)	16.4 (10.4)	0.481 (14.5)	0.0309 (74.7)	0.444 (13.4)
C 群:重度 (N=7)	2.62 (26.6)	0.53 (0.50, 1.50)	47.1 (16.2)	17.4 (10.8)	0.464 (13.7)	0.0390 (42.7)	0.423 (12.8)

幾何平均値(幾何 CV [%])、a) 中央値(最小値, 最大値)、CL_{NR}:腎外クリアランス

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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)

アレルギー反応等があらわれる可能性があるため、CCDS の記載を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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)

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、CCDS 及び同種同効薬の添付文書の記載を参考に設定した。

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、CCDS 及び同種同効薬の添付文書の記載を参考に設定した。(「VIII. 8. (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の神経系障害の項参照)

8.3、8.4 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、自殺企図に至る可能性があることから、CCDS 及び同種同効薬の添付文書の記載を参考に設定した。(「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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、CCDS の記載に基づき設定した。肝機能障害を有する被験者における薬物動態については「VII. 10. ③肝機能障害を有する被験者における薬物動態」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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 240 mg/kg(本剤の臨床最高用量 200 mg/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、CCDS の記載に基づき設定した。血液-胎盤関門通過性については「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」を、生殖発生毒性については「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

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、CCDS の記載に基づき設定した。乳汁への移行性については「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」を、生殖発生毒性については「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(7) 小児等

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)

小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 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]

(解説)

CCDS に基づき、ブリーバラセタムの主な代謝について記載した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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)

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

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(2) その他の副作用

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

(解説)

CCDS に基づき、重大な副作用及びその他副作用を記載した。副作用の頻度については、部分発作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)に基づいて記載した。また、CCDS に基づき、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た。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数	1189
副作用発現症例数(発現率%)	503 (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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
てんかん重積状態	1 (<0.1)
失神	1 (<0.1)
精神障害	**120 (10.1)**
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)
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 試験及び EP0085 試験の本剤を 50～200 mg/日の範囲で投与された症例を併合した(N01258 試験から N01379 試験に組み入れられた症例を除く)。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 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 1400 mg 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、CCDS に基づき設定した。

本剤の尿中排泄は 10%未満であり、尿中未変化体排泄率は透析性に影響する要因と考えられることから、血液透析により本剤の除去が顕著に促進されることは期待できないと考え設定した。ただし、血液透析患者を対象とした本剤を用いた臨床試験は実施しておらず、血液透析による本剤の除去に関するデータはない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界内の統一した対応に基づき設定した(1996 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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)

2008 年 1 月 31 日(米国時間)、米国食品医薬品局(FDA)より、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験において、自殺関連行為(自殺既遂、自殺企図、自殺準備)及び自殺念慮に係る報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為などのリスクが統計的に有意に増加することを示す結果が得られたことを受け、抗てんかん薬による自殺関連行為などについて注意喚起する文書が公表されたことを受け、厚生労働省からの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)をもとに設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [87)]

安全性薬理試験として中枢神経系、循環器系、呼吸器系、及び消化器系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。また、ブリーバラセタム(BRV)の代謝物の 1 つ(ucb-107092-1)及び不純物の 1 つ(ucb 34713)の安全性薬理試験では、ほとんど又は全く活性が示されなかった。

試験項目	動物種/系統 (雌雄 例数/群)	投与量 mg/kg (投与経路)	結果
①中枢神経系に及ぼす影響			
・ロータロッド試験	マウス[*1]/NMRI (雄 10)	6.8～382.1 (i.p.単回)	・ED_{50}[*3]:55 mg/kg ・382.1 群:1/10 例が死亡 ・安全域[*4]:46
	ラット[*1]/SD (雄 8)	21.2～382.1 (i.p.単回)	・ED_{50}[*3]:163 mg/kg ・382.1 群:1/8 例が死亡 ・安全域[*4]:3.7
	ラット GAERS[*2] (雄 8)		・ED_{50}[*3]:177 mg/kg ・212.3 群:1/8 例が死亡 ・382.1 群:3/8 例が死亡 ・安全域[*4]:26
・自発歩行運動	ラット/SD (雄 8～12)	2.1、6.8、21、68、118、212 (i.p.単回)	・118、212 群:自発歩行運動の統計的に有意な減少。
・神経行動学的(Irwin)試験	ラット/Wistar Han (雌雄 6)	0、100、300、600、1000、1500[*5] (p.o.単回)	・100、300 群:軽度・低頻度の中枢神経系抑制の徴候。 ・600 群:中程度の中枢神経系抑制の徴候。 ・1000 以上:より顕著な中枢神経系抑制の徴候。
・認知機能 (ラット海馬スライス; *in vitro*)	ラット/SD (雄 10 スライス/群)	3～30 μmol/L	・フィールド興奮性シナプス後電位の傾きのテタヌス刺激後増強に影響せず。
・認知機能(Morris 水迷路試験)	ラット/SD (雄 12)	2.1～21 (i.p.単回)	・脱出プラットフォーム到達時間、移動距離、目標領域に対する選好性、学習曲線の傾きに影響なし。
②循環器系に及ぼす影響			
・心室プルキンエ線維(*in vitro*)	イヌ/ビーグル (雌 プルキンエ線維 4 本)	0、2、20、200 μg/mL	・活動電位パラメータに有意な影響を及ぼさず。
・hERG K チャネル、Na チャネル (*in vitro*)	それぞれのチャネルを安定的に発現するヒト胎児腎(HEK293)細胞	0、10、100 μmol/L	・hERG カリウム電流、hNav1.5 電流を阻害せず。
・L 型 Ca チャネル(hCav1.2) (*in vitro*)	ヒト Ca チャネル発現チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	0、10、100 μmol/L	・hCav1.2 電流を有意に阻害せず。

試験項目	動物種/系統 （雌雄 例数/群）	投与量 mg/kg （投与経路）	結果
・全身血行動態及び呼吸機能	麻酔イヌ/ビーグル n=4	0、5、50、150 （i.v.点滴）	・5 群：循環器系及び呼吸器系への影響なし。 ・50、150 群：心拍数の減少、呼吸数及び分時換気量の一過性増加。 ・150 群：QT の延長、QTc 間隔の延長、急速で一過性の動脈圧の低下、吸気時間及び呼気時間の減少。
・動脈圧、心拍数、心電図	覚醒イヌ/ビーグル （雌雄 4）	0、5、50、150 （p.o.単回）	・5（雄）、50（雄）、150（雄）、5（雌）群：循環器パラメータに対する影響なし。 ・50（雌）、150（雌）群：収縮期圧、拡張期圧及び平均動脈圧の低下傾向、心拍数増加、RR 間隔短縮。
③呼吸器系に及ぼす影響			
・呼吸機能	ラット/Wistar Han （雄 8）	0、30、100、300、600 （p.o.単回）	・100、300、600 群：わずかな呼吸刺激作用。
④消化器系に及ぼす影響			
・消化管通過	ラット/Wistar Han （雄 8）	0、100、300、600 （p.o.単回）	・100 群：消化管通過及び胃排出能に影響なし。 ・300、600 群：消化管通過及び胃排出能の低下。

*1：キンドリング完成動物、*2：ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット、*3：動物の 50%にロータロッド試験の成績低下を誘発する有効量、*4：発作抑制作用用量と運動関連有害事象（ロータロッド試験の成績低下）を誘発する用量との安全域（LD_{50}/ED_{50}）、*5：600 は雌のみ、1000 以上は雄のみに投与

(3) その他の薬理試験

BRV の副次的薬理は、鎮痛作用のほか、振戦、躁病及び片頭痛に対する効果、並びに認知機能への影響を明らかにするため、様々な *in vitro* 及び *in vivo* モデルで評価された。

①鎮痛作用 [88)]

・ラットのテールフリックモデル及びホットプレートモデルにおける急性疼痛に対する効果

雄 SD ラット（8 例/群）を用いた試験において、BRV（21～212 mg/kg 腹腔内投与）は、テールフリック試験では尾の反射までの潜時をわずかではあるが有意に増加させる効果を示したが（68 及び 212 mg/kg）、ホットプレート試験では無効であった。

・ラットのホルマリンモデルにおける連続的炎症性疼痛に対する効果

雄 SD ラット（10 例/群）を用いた試験において、BRV（7～118 mg/kg 腹腔内投与）は、初期及び後期段階のいずれでも、引っ込め行動を伴うエピソードの回数を変化させなかった。

・神経障害性疼痛の糖尿病ラットモデルにおける機械的痛覚過敏に対する効果

ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット（雄 SD ラット、6～8 例/群）において、BRV（2.1～68 mg/kg 腹腔内投与）は、用量依存的に機械的痛覚過敏を回復させ、その効果は、21 及び 68 mg/kg で、注射の 15～90 分後の間に有意であった。

・神経障害性疼痛のラット単神経障害モデルにおける機械的痛覚過敏に対する効果

ラット単神経障害モデル（雄 SD ラット、8～9 例/群）において、BRV（0.7～21 mg/kg 腹腔内投与）は、試験した最高用量（21 mg/kg）で、投与の 15～60 分後の間、機械的痛覚過敏を有意に抑制した。

・神経障害性疼痛のラット脊髄神経結紮モデルにおける機械的異痛症及び熱的痛覚過敏に対する効果

ラット脊髄神経結紮モデル（雄 SD ラット、10 例/群）において、BRV（7～68 mg/kg 腹腔内投与）は、21 及び 68 mg/kg で、機械的異痛症を有意に回復させたが、熱的痛覚過敏に対しては効果を示さなかった。

②本態性振戦 [89)]

・ラットのハルマリン誘発性振戦に対する効果

ハルマリン誘発性振戦ラット（雄 SD ラット、9～20 例/群）において、BRV（21～119 mg/kg 腹腔内投与）は、誘発及び自発振戦の両方を用量依存的に抑制し、その効果は用量 38 mg/kg 以上で有意であった。

③片頭痛 [90)]

・*In vitro* ラット新皮質スライスモデルでの拡延性抑制に対する効果

雄 SD ラット（8 スライス/群）の新皮質スライスに対し、BRV（濃度 3.2～32 μmol/L）を灌流液に添加したところ、10 及び 32 μmol/L では、いくつかの拡延性抑制エピソードの振幅及び持続時間がやや抑制され、その効果は 10 μmol/L で複数試験のいくつかで有意であった。

④躁病 [91)]

・ラットにおけるデキサンフェタミン及びクロルジアゼポキシドの混合物により誘発された Y 字型迷路での過活動に対する効果

過活動モデルラット（雄 SD ラット、10 例/群）に対し、BRV（2.1～21 mg/kg 腹腔内投与）は、デキサンフェタミン及びクロルジアゼポキシドにより誘発された過活動を用量依存的に抑制し、試験した最高用量（21 mg/kg）では有意な効果を示した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット)[92)]

BRV の単回経口投与での最大非致死量は雄で 2000 mg/kg、雌で 1000 mg/kg であった。無影響量(NOEL)は 500 mg/kg であった。

動物種/系統 (性別、各群例数)	投与方法	投与量(mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)
ラット/Han Wister (雌雄、各 3)	p.o.	0、500、1000、2000	雄:2000 雌:1000	500

- 2000 mg/kg群雌:一般状態不良のため(活動性及び筋緊張の低下、不安定な歩行及び反射の喪失)、Day 1にすべて屠殺された。病理組織学的検査では、胃粘膜下の好酸球性炎症が認められた。
- 2000 mg/kg群雄:Day 1に筋緊張低下及び不安定な歩行、Day 2に摂餌量のわずかな減少がみられた。
- 1000 mg/kg群:一般状態の変化が投与日にほとんどみられず、Day 2には完全に回復した。

(2) 反復投与毒性試験

①ラットにおける成績 [93)]

BRV を投与されたラットでは、主に肝臓及び腎臓の所見が認められた。肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大及びリポフスチン色素が適応性変化と判断された。腎臓では、雄のみでの腎尿細管におけるヒアリン滴の存在及びその超微細構造的特性が、雄ラットの腎臓に特有の α-2μ-グロブリン腎症の仮説と整合しており、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられた。

系統 (性別/各群例数)	投与期間/投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
Wistar (雌雄、各 10)	4 週/p.o.(強制投与)	0、100、300、1000、1500	雌雄:300
Han Wistar (雌雄、各 10)	13 週/p.o.(強制投与)	0、50、100、200、400	雄:100 雌:50
Wistar (雌雄、各 20)	26 週/p.o.(混餌+強制)	0、150(100+50)、230(100+130)、 450(100+350)	雄:＜150 雌:450
Wistar (雌雄、各 10)	4 週/i.v.(持続点滴)	0、200、600、1000	雄:＜200 雌:600

- **4週経口投与:1500 mg/kg/日群:**雄3例で重度の一般状態(異常呼吸、円背、立毛、不安定な歩行)の変化、雄の乳腺(雌性化)、前立腺と精嚢の分泌量の減少、子宮(びまん性萎縮)、唾液腺(線条導管の脱顆粒)、腸間膜リンパ節(胚中心形成のわずかな亢進)及び腎臓(腎近位尿細管の空胞化)を認めた。**1000 mg/kg/日以上:**血漿クレアチニン濃度(雌)及びグルコース濃度(雄)の低値、トリグリセリド又はコレステロール濃度高値(雌)、肝臓重量の増加(雌雄)、ALT及びASTの増加を伴う肝臓の変化(雄)、軽微な胆管過形成、胆管内腔の色素沈着を伴う胆管周囲の炎症等(雄)、甲状腺重量増加(雌)、甲状腺のコロイド枯渇及びコロイド鉱質沈着を伴うびまん性甲状腺濾胞肥大(雄)、腎臓重量増加(雄)、胚中心の過形成を伴う脾臓重量の増加(雄)、胸腺の萎縮(雌雄)、胸腺重量の低下(雄)、精嚢重量の増加(雄)を認めた。**全群雌雄:**尿pH低下、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺重量増加(雄)、近位尿細管にヒアリン滴(雄)を認めた。
- **13週経口投与:**試験期間中、死亡はなく、投与に関連する一般状態の変化もみられなかった。すべての用量群で肝臓の変化が起こり、用量非依存性の肝臓重量の増加(9%～18%、雌雄両方)又は小葉中心性肝細胞肥大等がみられた(200 mg/kg/日以上の用量群の雄及び50 mg/kg/日以上の用量群の雌)。
- **26週経口投与:**投与に関連した死亡、あるいは体重、摂餌量、血液学的/血液凝固パラメータ、尿検査又は眼科所見への影響はなかった。全用量群の雄で、ヒアリン滴腎症の用量依存的発現がみられ、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられた。雌では、450 mg/kg/日で有害所見は認められなかった。
- **4週持続静注:**投与に関連する死亡はなかった。1000 mg/kg/日群の雌で摂餌量の減少がみられた。600 及び1000 mg/kg/日群の雄では、血漿クレアチニン濃度の増加がみられたが、回復期間中に回復した。全用量群で、肝臓、腎臓及び甲状腺の用量依存的な重量増加がみられ、1000 mg/kg/日群で最大であった。全用量群の雄及び600 mg/kg/日以上の雌で、小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞の肥大がみられた。全用量群の雄で、慢性進行性腎症(CPN)又は好塩基性尿細管がみられ、大多数の雄ラットの腎にヒアリン滴が認められた。

②イヌにおける成績 [94)]

系統 (性別/各群例数)	投与期間／投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ビーグル (雌雄、各 3)	4 週／p.o.(強制投与)	0、6、15、37.5、94	15
ビーグル (雌雄、各 4)	13 週／p.o.(強制投与)	0、6、15、37.5	37.5
ビーグル (雌雄、各 4)	26 週／p.o.(強制投与)	0、15、37.5、75	15

- **4週経口投与:**投与に関連する死亡はなかった。高用量群で一過性の一般状態の変化(半眼、協調運動障害、雌で嗜眠及び不安定な歩行)が認められた。毒性の標的臓器は肝臓であり、37.5 mg/kg/日以上の用量群では肝臓重量の増加、94 mg/kg/日群では肝臓と胆嚢に有害作用(毛細胆管内の胆汁及びポルフィリン色素の沈着、肝細胞の単細胞壊死、クッパー細胞のリポフスチン色素、胆嚢内腔での鉱質沈着による結石等、及びALP、ALT、AST活性の上昇)がみられた。15 mg/kg/日群以上の用量群では、CYP濃度の増加、CYP2B及びCYP3Aの誘導、軽度のCYP2Eの誘導もみられた。15 mg/kg/日群はCYP1A活性が増加したが、94 mg/kg/日群ではCYP1A及びCYP4A酵素活性の抑制が認められた。6 mg/kg/日群では、雌雄ともに、測定したいずれのパラメータにも顕著な変化はみられなかった。
- **13週経口投与:**投与に関連する有害な変化はなかった。37.5 mg/kg/日群では、雌雄で肝臓重量増加及び甲状腺重量の減少、雌1例で脾臓重量の増加がみられた。37.5 mg/kg/日群では、CYP含量、CYP3A活性(雄)及びCYP2E活性がわずかに上昇した。6 mg/kg/日以上の雄及び15 mg/kg/日以上の雌で、用量依存的なCYP2B11及びCYP2C21活性の上昇がみられた。いずれの影響も4 週間の回復期間後に回復した。
- **26週経口投与:**死亡はなく、投与に関連する一般状態の変化、又は体重、摂餌量、心電図、眼底検査、血液検査、尿検査への影響はなかった。37.5及び75 mg/kg/日群で、肝臓及び胆管に用量依存的な有害作用(肝細胞、クッパー細胞及び毛細胆管の褐色の色素沈着、小葉中心の線維症、及びオーバル細胞/胆管の過形成)が認められた。75 mg/kg/日群の全例で肝臓の小葉中心領域に肝単細胞壊死及び炎症がみられ、雌雄各1例では胆嚢の内腔に結石がみられた。37.5及び75 mg/kg/日群では、用量依存的な臨床化学検査異常(ALT、SDH、ALP、5'-ヌクレオチダーゼ、GGTの増加等)が認められ、これらの用量は肝胆管機能に悪影響を及ぼすことが示唆された。

③サルにおける成績 [95)]

系統 (性別/各群例数)	投与期間／投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
カニクイザル (雌雄、各 3)	4 週／p.o.(強制投与)	0、300、600、900	900
カニクイザル (雌雄、各 4)	39 週／p.o.(強制投与)	0、300、600、900	900

- **4 及び 39 週経口投与:**いずれの用量群でも毒性学的に意味ある所見や有害所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス、ラット）[96)]

試験項目	動物種	投与方法	投与量	結果
復帰突然変異試験（細菌）	ネズミチフス菌 大腸菌	*in vitro*	0、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 μg/プレート	陰性
突然変異試験	マウスリンパ腫 （L5178Y 細胞株）	*in vitro*	4 h 曝露：0～4800 μg/mL 24 h 曝露：0～3100 μg/mL	細胞毒性濃度（S9 mix -）において弱陽性
染色体異常試験	培養 CHO 細胞	*in vitro*	6 h 曝露(S9 mix -)： 3700～4100 μg/mL 22 h 曝露(S9 mix -)： 625～3000 μg/mL 6 h 曝露(S9 mix +)： 2440～3500 μg/mL	3000、3500（S9 mix +）、4100（S9 mix -） *：低レベルの構造異常（再現性なく決定的ではない）
小核誘導試験（骨髄赤血球）	ラット/Wistar （雌雄/各 5）	p.o. 2 日間	雄：0、500、1000、2000 mg/kg/日 雌：0、2000 mg/kg/日	陰性
lacZ 変異誘発（肝及び骨髄）	Muta™マウス （雄/各 7）	p.o. 28 日間	0、675、1350 mg/kg/日	陰性

S9 mix -：S9 mix非存在下、S9 mix +：S9 mix存在下、CHO細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞、Muta™：CD2-lacZ80/HazfBR系統、*数字はμg/mL群を表す。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）[97)]

動物種/系統 （性別、各群例数）	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日） （混餌＋強制経口）	無毒性量 （mg/kg/日）
マウス／CD-1 （雌雄、各 60）	p.o.	104 週間	0、400（300+100）、550（300+250）、700（300+400）	雄：400（300+100） 雌：700（300+400）
ラット／Han Wistar （雌雄、各 50）	p.o.	104 週間	0、150（100+50）、230（100+130）、450（100+350）、700（100+600）	雄：＜150（100+50） 雌：700（100+600）

- **マウス：**雄では、700群（p<0.01）、550群（p<0.05）で肝細胞腺腫の発現率上昇、700群（p<0.01）で肝細胞癌の発現率上昇がみられた。雄にのみ認められた肝腫瘍発現率の増加は、誘発の非遺伝毒性機序に整合し、BRVによる肝臓の肥大性変化及び肝薬物代謝酵素の誘導に起因すると考えられた。その他の非腫瘍性変化は適応反応と考えられ、毒性学的重要性は低いと考えられた。
- **ラット：**最高700 mg/kg/日までのBRVをラットに最長104週間経口投与しても、いずれの組織の腫瘍の種類、発現率、形態又は発現時期にも影響しなかった。全用量群の雄の腎臓にヒアリン滴腎症が発現したことから、雄でのNOAELは150 mg/kg/日未満であった。雌では有害な所見が認められなかったため、雌のNOAELは700 mg/kg/日とした。

(5) 生殖発生毒性試験 [98)]

①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種/系統 （性別、各群例数）	投与方法 投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Han Wistar （雌雄、各25）	経口投与（1日2回） 雄：交配開始の28日前～交配の2週後 雌：交配開始の14日前～妊娠6日目	0、100、200、400	雌雄：400 [a)]

a) 雄においては、日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の14倍。雌においては、日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の21倍。AUCは未測定。

- **所見：**交配、受胎率、着床数及び生胚数、着床前及び着床後の胚損失数に影響は認められなかった。雄200 mg/kg/日以上群で肝臓重量のわずかな増加が認められた。

②胚・胎児発生に関する試験

動物種/系統 （性別、各群例数）	投与期間／投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Han Wistar （妊娠雌、各 24）	経口投与（1 日 2 回） 妊娠 6～17 日	0、150、300、600	母動物一般毒性：300 a) 胚・胎児発生：600 b)
ウサギ／NZW （妊娠雌、各 20）	経口投与／1 日 2 回 妊娠 6～19 日	0、30、60、120、240	母動物一般毒性：求められず 胚・胎児発生：120 c)

a) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の25倍及びAUC（66 μg・h/mL）の17倍。

b) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の50倍及びAUC（66 μg・h/mL）の27倍。

c) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の9.6倍及びAUC（66 μg・h/mL）の3倍。

- **ラット**

  母体：600 mg/kg/日群で流涎及び半眼がみられ、摂餌量のわずかな減少がみられたのみで、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数、着床前及び着床後の胚損失数、及び胎児、胎盤又は妊娠子宮の平均重量に対し、母動物への投与による影響は認められなかった。

  胚・胎児：特定の重大又は軽微な胎児異常や変異に、投与に関連した発現率の増加は認められなかった。

- **ウサギ**

  母体：妊娠状況、平均着床数や着床前の胚損失数、平均胎盤重量や妊娠子宮重量、又は胎児の雌雄比に対する、投与に関連した影響はみられなかった。240 mg/kg/日群で、着床後の胚損失の増加に加え、雌1例あたりの生存胎児数の減少が認められた。

  胚・胎児：240 mg/kg/日群（本剤の臨床最高用量200 mg/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。

③出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種/系統 （性別、各群例数）	投与方法 投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Han Wistar （交配雌、各 25）	経口投与（1 日 2 回） 妊娠 6 日～授乳開始 20 日	0、150、300、600	F_0母動物への影響、F_0及びF_1の生殖毒性、並びにF_1の機能/神経行動発達：600 a) F_1 新生児期/出生後の発生：300 b)

a) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の20倍及びAUC（66 μg・h/mL）の15倍。

b) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の15倍及びAUC（66 μg・h/mL）の5.7倍。

- **母動物（F_0）：**300 mg/kg/日以上群で肝臓重量の増加（最大12%）がみられた。
- **出生児：**600 mg/kg/日群の児（F_1）の平均体重は、離乳後期間中、概ね対照群よりも低かった。それ以外の指標、及びその他の用量群における発達に影響はみられなかった。

④幼若動物の評価

動物種/系統 （性別、各群例数）	投与期間／投与経路	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Han Wistar （雌雄、各 4/腹[*1]）	9 週（生後 4 - 70 日）／p.o.（強制）	0、150、300、600	児の成長及び発達[*2]：300[a)] F_1 生殖毒性：600
イヌ／ビーグル （雌雄、≧15）	9ヵ月（生後 4 - 276 日）／p.o.（強制）	0、15、30、100	30 [b)]

*1：各群は35腹の同腹児を使用、*2：CNSの発達を含む。

a) 雄においては、日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の12倍及びAUC（66 μg･h/mL）の3.8倍。雌においては、それぞれ17倍及び7.5倍。

b) 日本人てんかん患者に最高臨床用量（100 mg、1日2回）を投与したときのC_{max}（3.71 μg/mL）の3.3倍及びAUC（66 μg･h/mL）の1.2倍。

- **ラット：**600 mg/kg/日群：雌雄で生後11 - 21日の間に死亡が発生し、雄で生後10 - 60日、雌で生後12 - 14日において低体重であった。生後78日目に雌雄で驚愕反応の増大を認めるも、習慣性への影響なし。絶対脳重量の減少、脳の長さ及び幅の短縮、肝重量の増加、前立腺重量の減少がみられた。150及び300 mg/kg/日群：いずれの行動検査、神経病理学的検査に顕著な悪影響はみられなかった。
- **イヌ：**100 mg/kg群雌で胸腺重量の低下、胸腺萎縮が認められた。その他、投与に関連した死亡及び一般状態の変化はなかった。幼若イヌの成長に対し、BRVによる顕著な影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 [99)]

静脈内投与による臨床試験のサポートをするため、BRV の溶血性を評価する試験及び BRV の静注液を誤って投与した場合の影響を評価する試験を実施した。濃度 10 mg/mL の BRV は、ウサギに静脈内、筋肉内、動脈内、静脈周囲の各経路で投与した際、良好な局所忍容性を示し、溶血性を示さなかった。

動物種・検体	試験方法、投与期間	投与量（mg/mL）	結果
ヒト全血	全血に被験薬添加、37℃ 1 時間[*1] （*in vitro*）	10～50	10、20 mg/mL では溶血性を認められなかったが、30～50 mg/mL では軽度から重度の溶血が認められた。
ウサギ／NZW （各群 6 例）	静脈内（耳静脈）、動脈内（耳動脈）、静脈周囲（耳介外側静脈近辺）及び筋肉内（後肢）（単回）	3、5[*2] mg/動物	局所反応を認めず

*1：健康ボランティアの全血を被験薬とともに、上記の条件でインキュベーション後、血漿中のカリウム濃度を測定して溶血指数を求めた。*2：10 mg/mL の溶液 0.3 又は 0.5 mL

(7) その他の特殊毒性

BRV の抗原性及び免疫毒性試験は実施されていない。

①光毒性 [100)]

BRV は、290～700 nm の UV-B、UV-A 及び可視光線を吸収しないため、光感作性を持たないと考えられる。さらに、ラットに[^{14}C]-BRVを単回経口投与したところ、有色及び非有色の目及び皮膚での放射能レベルに、全血で測定されたレベルとの有意差はなかった(2 倍以内の差)。投与後の様々な時点で試料を採取したところ、目及び皮膚では放射能測定値が全血と並行して減少し、蓄積の証拠は示されなかった。したがって、光毒性に関するそれ以上の試験は実施していない。

②薬物乱用及び依存性試験 [101)]

雄の SD ラットを用いて、薬物乱用及び依存性を検討する 3 試験を実施した。

(i) コカインを自己投与するよう条件付けられたラット(40 例)において、BRV(0.32～10 mg/kg/回)投与による正の強化効果は認められず、意欲的な自己投与が開始又は維持されることはなかった。

(ii) ラット(16 例×2 群)に BRV(230 及び 450 mg/kg/日)を 30 日間経口投与し、長期投与中の突然の中止に伴う典型的離脱症候群を誘発する可能性を評価したところ、依存症候群の時間的動態と一致する徴候を引き起こさず、有意な依存傾向[典型的な離脱症候群を引き起こすクロルジアゼポキシド(CDP)と一致又は類似した依存性]を示さなかった。

(iii) 薬物弁別試験:BRV による内受容効果又は自覚効果と CDP による訓練刺激への般化の可能性について、ラット(24 例)を用いて、オペラント箱(レバーを押すと飼料が与えられる)で検討した。CDP と生理食塩水との弁別を訓練した後、BRV(0、1、10、32、100、180 及び 320 mg/kg)を単回腹腔内投与した結果、320 mg/kg 群の 3/8 例でのみ、内受容又は自覚効果を認めた。CDP 刺激への完全な般化は認められず、320 mg/kg で部分般化が認められたのみであった。BRV は乱用性が知られている抗けいれん薬及び抗不安薬である CDP による訓練刺激を完全には置換せず、これらの薬物の自覚効果が異なることが示された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤:ブリィビアクト錠 25 mg、錠 50 mg　処方箋医薬品[注)]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:ブリーバラセタム

2. 有効期間

36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:有り、くすりのしおり:有り(日本語、英語)

6. 同一成分・同効薬

ブリィビアクト 静注 25 mg

7. 国際誕生年月日

2016 年 1 月 14 日(欧州)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ブリィビアクト錠 25 mg	2024年6月24日	30600AMX00151000	2024年8月15日	2024年8月30日
ブリィビアクト錠 50 mg	2024年6月24日	30600AMX00152000	2024年8月15日	2024年8月30日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2034年6月23日まで(10年)

延長された理由:小児に対する用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で治験を実施する必要があると認められたため

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	レセプト電算処理システム用コード
ブリィビアクト錠25 mg	1295474010101(PTP:100錠) 1295474010201 (プラスチックボトル:100錠)	1139017F1026	1139017F1026	622954701
ブリィビアクト錠50 mg	1295481010101(PTP:100錠) 1295481010201 (プラスチックボトル:100錠)	1139017F2022	1139017F2022	622954801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

番号　　書 誌 事 項

1) 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）
2) 社内資料：外国人健康被験者における経口液剤と経口固形製剤（カプセル剤及び錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性並びに錠剤の薬物動態に対する食事の影響（N01287 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.4）
3) 社内資料：日本人健康被験者における単回経口投与（パート A）及び反復経口投与（パート B）時の薬物動態（N01209 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.1、2.7.2.2.2.1）
4) 社内資料：健康高齢被験者を対象とした薬物動態及び忍容性（N01118 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.4.1、2.7.2.2.4.1）
5) 社内資料：腎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（N01109 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.4.2）
6) 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）
7) 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）
8) 社内資料：成人てんかん患者における CBZ との薬物動態相互作用（N01133 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.2）
9) 社内資料：CBZ 及び VPA 投与中の成人てんかん患者における CBZ との薬物動態相互作用（N01135 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.3、2.7.2.2.5.1.1.3）
10) 社内資料：健康被験者における LTG との薬物動態相互作用（N01171 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.4、2.7.2.2.5.1.2）
11) 社内資料：健康被験者における PHT との薬物動態相互作用（N01082 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.5、2.7.2.2.5.1.3.1）
12) 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）
13) 社内資料：健康被験者における TPM との薬物動態相互作用（N01170 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.7、2.7.2.2.5.1.4）
14) 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）
15) 社内資料：健康被験者における MDZ との薬物動態相互作用（N01261 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.9、2.7.2.2.5.1.6）
16) 社内資料：健康被験者における経口避妊薬との薬物動態相互作用（N01080 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.10、2.7.2.2.5.1.7.1）
17) 社内資料：健康被験者における経口避妊薬との薬物動態相互作用（N01282 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.11、2.7.2.2.5.1.7.2）
18) 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）
19) 社内資料：健康被験者におけるブリーバラセタムの心室再分極に及ぼす影響（N01233 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.6.1）
20) 社内資料：中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する被験者を対象とした乱用可能性の評価（N01295 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.6.2）
21) 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）

XI. 文献

番号　書誌事項

22) Inoue Y, et al. Epilepsia Open. 2024; 9: 1007-1020（PMID：38576178）（COI：本試験は UCB Pharma の支援により行われた。著者には UCB Pharma のコンサルタントを請け負った者及び社員が含まれた。）
23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（N01358 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.4）
24) 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）
25) 社内資料：国際共同長期継続投与試験（N01379 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.9.2）
26) Toledo M, et al. Epilepsy Behav. 2021; 118: 107897（PMID：33780735）（COI：本試験は UCB Pharma の支援により行われた。著者には、UCB Pharma から謝礼等を受領した者及び社員が含まれた。）
27) 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）
28) 社内資料：健康被験者における消化管部位に送達した BRV の局所吸収特性、PK、安全性（N01185 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.1）
29) 社内資料：外国人健康被験者における単回経口投与時の食事の影響（N01075 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.2）
30) 社内資料：N01256A/B 試験（N01256 パート I / II 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.2）
31) 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）
32) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした単回経口投与時の薬物動態及び薬力学（N01066 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.2）
33) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした反復経口投与時の薬物動態及び薬力学（N01067 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.3）
34) 社内資料：健康成人男性被験者 6 例を対象に ^{14}C-ucb 34714 150 mg 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）
35) 社内資料：光感受性てんかん患者にブリーバラセタムを単回経口投与した時の薬力学（N01069 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.7.1）
36) 社内資料：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する難治性てんかん患者を対象とした用量設定試験（N01114 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.1）
37) 社内資料：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する難治性てんかん患者を対象とした用量設定試験（N01193 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.2）
38) 社内資料：部分発作を有するてんかん患者を対象とした有効性及び安全性（N01252 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.5）
39) 社内資料：部分発作を有するてんかん患者を対象とした有効性及び安全性（N01253 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.6）
40) 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有効性及び安全性（N01254 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.8.7）
41) 社内資料：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する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有効性及び安全性（N01276 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.10.2）
42) 社内資料：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する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有効性及び安全性（N01306 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.10.3）
43) 社内資料：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における非精神病性行動症状の副作用の軽減効果（N01395 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.10.1）
44) 社内資料：同種同効品一覧表（2024 年 6 月 24 日承認、CTD1.7）
45) 社内資料：薬剤クラス及び科学的背景（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.1.3）

XI. 文献

番号　　書 誌 事 項

46) 社内資料：薬理学的特性（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.2.2）
47) 菊池健二郎, 他. 診療と新薬. 2025; 62: 369-381（COI：本論文の発表は UCB Pharma の支援により行われた。著者には UCB Pharma の社員又は講師報酬を受領した者が含まれた。）
48) Klein P, et al. Adv Ther. 2024; 41: 2682-2699（PMID：38811492）（COI：本論文の発表は UCB Pharma の支援により行われた。著者には UCB Pharma の社員又はコンサルタント等を請け負った者が含まれた。）
49) 社内資料：結合試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
50) 社内資料：Na^+チャネルに対する影響（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
51) 社内資料：Ca^{2+}チャネルに対する影響（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
52) 社内資料：K^+チャネルに対する影響（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
53) 社内資料：リガンド依存性の興奮性及び抑制性電流に対する影響（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
54) 社内資料：*In vitro* でのてんかん様活性に対する影響（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
55) 社内資料：ヒドロキシ酸代謝物 ucb-107092-1 の *in vitro* プロファイル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2.7）
56) 社内資料：薬物スクリーニング用の急性発作モデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
57) 社内資料：化学物質誘発けいれん発作モデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
58) 社内資料：部分発作モデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
59) 社内資料：全般発作モデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
60) 社内資料：てんかん重積状態モデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
61) 社内資料：ミオクローヌスモデル（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
62) 社内資料：抗てんかん原性作用（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1.7）
63) 社内資料：臨床薬理試験成績（CL0178 解析）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.8.2）
64) 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）
65) 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）
66) 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）
67) 社内資料：臨床薬理試験成績（CL0028 解析）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.8.1）
68) 社内資料：臨床薬理試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、quantitative-prediction-2015）
69) 社内資料：分布（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.3）
70) 社内資料：CL0532 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための母集団薬物動態モデリング及び薬物動態-薬力学モデリング（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.8.5）
71) 社内資料：人種（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.6.2）
72) 社内資料：吸収（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.5.3.1.1）
73) 社内資料：吸収（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.2）
74) 社内資料：分布（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.1.3）
75) 社内資料：排泄（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.1.5）
76) 社内資料：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球分配（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
77) 社内資料：血漿中蛋白結合（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
78) 社内資料：代謝（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.4、2.5.3.1.3）
79) 社内資料：排泄（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.5）
80) 社内資料：*In vitro* 阻害剤としての評価-1（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.7.9）
81) 社内資料：*In vitro* 阻害剤としての評価-2（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.7.13）
82) 社内資料：*In vitro* 基質としての評価（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.7.10）
83) 社内資料：PBPK による評価（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.4.7.15）

番号　書誌事項
84) 社内資料:CL0028 解析一部分発作を有する成人被験者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験における BRV の母集団薬物動態モデリング(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.8.1)
85) 社内資料:N01109 試験(腎機能障害を有する被験者)(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.4.2)
86) 社内資料:N01111 試験(肝機能障害を有する被験者)(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.4.3)
87) 社内資料:安全性薬理試験(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.4)
88) 社内資料:疼痛(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.3.1)
89) 社内資料:本態性振戦(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.3.2)
90) 社内資料:片頭痛(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.3.3)
91) 社内資料:躁病(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.3.4)
92) 社内資料:ラットを用いた単回投与毒性試験(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.4.4.1、2.6.6.2)
93) 社内資料:ラット(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.3.1)
94) 社内資料:イヌ(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.3.2)
95) 社内資料:サル(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.3.3)
96) 社内資料:遺伝毒性(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.4)
97) 社内資料:がん原性試験(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.5)
98) 社内資料:生殖発生毒性(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.6)
99) 社内資料:局所刺激性(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.7)
100) 社内資料:光毒性(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.8.3)
101) 社内資料:薬物乱用及び依存性試験(2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.8.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤(錠剤)は欧州で 2016 年 1 月、米国で 2016 年 2 月に承認を取得して以来、50 ヵ国で承認されている。注射剤は 47 ヵ国で承認されている(2025 年 9 月現在)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)

【用法及び用量】

通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。

米国における添付文書の概要

<table>
<tr><td>販売名</td><td>BRIVIACT</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>UCB, Inc.</td></tr>
<tr><td>剤形・規格</td><td>フィルムコート錠:10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg
経口液剤:10 mg/mL
注射剤:50 mg/5 mL</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2016 年 2 月</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>生後 1 ヵ月以上のてんかん患者の部分発作</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>単剤療法又は併用療法(下表参照)
体重が 50 kg 未満の小児患者では、推奨する用法・用量は体重に基づく。治療開始時に、徐々に用量を増量する必要はない。用量は臨床効果及び忍容性に基づき調整すること。
<table>
<tr><th>年齢及び体重</th><th>初回用量</th><th>最小及び最大維持用量</th></tr>
<tr><td>成人(16 歳以上)</td><td>1 日 2 回 50 mg
(1 日 100 mg)</td><td>1 日 2 回 25～100 mg
(1 日 50～200 mg)</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上の小児</td><td>1 日 2 回 25～50 mg
(1 日 50～100 mg)</td><td>1 日 2 回 25～100 mg
(1 日 50～200 mg)</td></tr>
<tr><td>20～50 kg 未満の小児</td><td>1 日 2 回 0.5～1 mg/kg
(1 日 1～2 mg/kg)</td><td>1 日 2 回 0.5～2 mg/kg
(1 日 1～4 mg/kg)</td></tr>
<tr><td>11～20 kg 未満の小児</td><td>1 日 2 回 0.5～1.25 mg/kg
(1 日 1～2.5 mg/kg)</td><td>1 日 2 回 0.5～2.5 mg/kg
(1 日 1～5 mg/kg)</td></tr>
<tr><td>11 kg 未満の小児</td><td>1 日 2 回 0.75～1.5 mg/kg
(1 日 1.5～3 mg/kg)</td><td>1 日 2 回 0.75～3 mg/kg
(1 日 1.5～6 mg/kg)</td></tr>
</table>
<u>注射剤</u>
経口投与が一時的にできない場合は、注射剤を使用してもよい。
注射剤は、錠剤及び経口液剤と同じ用量及び同じ回数で静脈内に投与する。
臨床試験での注射剤の経験は、最多で 4 日連続投与である。
BRIVIACT は、静脈内又は経口のいずれかで投与を開始できる。
注射剤は、2～15 分かけて静脈内投与すること。</td></tr>
</table>

(2023 年 9 月時点)

EU における添付文書の概要

<table>
<tr><td>販売名</td><td>BRIVIACT</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>UCB Pharma S.A.</td></tr>
<tr><td>剤形・規格</td><td>フィルムコート錠：10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg
経口液剤：10 mg/mL
注射剤：50 mg/5 mL</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2016 年 1 月</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>成人、若年者及び 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治療の併用療法</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>体重と用量に従い、最も適切な製剤及び含量を処方すること（下表参照）。
約 12 時間間隔で、1 日用量を均等に 2 回に分けて投与すること。
<table>
<tr><th></th><th>推奨開始用量</th><th>推奨維持用量</th><th>治療用量範囲*</th></tr>
<tr><td>体重 50 kg 以上の若年者・小児及び成人</td><td>1 日 50 mg
（又は 1 日 100 mg）**</td><td>1 日 100 mg</td><td>1 日 50～200 mg</td></tr>
<tr><td>体重 20～50 kg 未満の若年者及び小児</td><td>1 日 1 mg/kg
（最高 1 日 2 mg/kg）**</td><td>1 日 2 mg/kg</td><td>1 日 1～4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>体重 10～20 kg 未満の小児</td><td>1 日 1 mg/kg
（最高 1 日 2.5 mg/kg）**</td><td>1 日 2.5 mg/kg</td><td>1 日 1～5 mg/kg</td></tr>
</table>
*個々の患者の反応に基づき、この有効用量範囲内で用量を調整してもよい。
**発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づく。

成人
推奨開始用量は、必要な発作の減少と副作用の可能性を比べた医師の評価に基づき、1 日 50 mg 又は 100 mg のいずれかとする。個々の患者の反応と忍容性に基づき、用量を 1 日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 50 kg 以上の若年者及び小児
推奨開始用量は 1 日 50 mg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、1 日 100 mg で開始してもよい。推奨維持用量は 1 日 100 mg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1 日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 20～50 kg 未満の若年層及び小児
推奨開始用量は 1 日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高 1 日 2 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は 1 日 2 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1 日 1～4 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 10～20 kg 未満の小児
推奨開始用量は 1 日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高 1 日 2.5 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は 1 日 2.5 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1 日 1～5 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

<u>注射剤</u>
静注用注射剤は、経口投与が一時的にできない患者での代替となる投与法である。1 日 2 回の静脈内投与を、4 日を超えて投与した経験はない。
静脈内投与又は経口投与のいずれでも投与を開始できる。経口投与から静脈</td></tr>
</table>

用法及び用量 （続き）	内投与へ、又はその逆に変更する場合は、1 日の総投与量及び投与回数を維持すること。 投与方法 静脈内ボーラス投与：ブリーバラセタムは希釈せずに静脈内にボーラス投与できる。 点滴静注：ブリーバラセタムを適合する希釈剤で希釈し、15 分かけて静脈内に注入投与できる。本剤を他の医薬品と混合してはならない。 ブリーバラセタムのボーラス注射又は点滴静注は、てんかん重積状態などの急性症状での治験が実施されていないため、このような症状には推奨されない。

（2023 年 9 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、EU 添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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 240 mg/kg（本剤の臨床最高用量 200 mg/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。

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。

FDA（米国の添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as BRIVIACT, during pregnancy. Encourage patients who are taking BRIVIACT during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling the toll free number 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary

Available data from the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry, a prospective cohort study, case reports, and a case series are insufficient to identify a risk of major birth defects, miscarriage or other maternal or fetal outcomes associated with BRIVIACT use during pregnancy. In animal studies, brivaracetam produced evidence of developmental toxicity (increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights in rabbits; decreased growth, delayed sexual maturation, and long-term neurobehavioral changes in rat offspring) at maternal plasma exposures greater than clinical exposures *[see Data]*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of brivaracetam (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis did not produce any significant maternal or embryofetal toxicity. The highest dose tested was associated with maternal plasma exposures (AUC) approximately 30 times exposures in humans at the maximum recommended dose (MRD) of 200 mg/day.

Oral administration of brivaracetam (0, 30, 60, 120, or 240 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality and decreased fetal body weights at the highest dose tested, which was also maternally toxic. The highest no-effect dose (120 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposures approximately 4 times human exposures at the MRD.

When brivaracetam (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, decreased growth, delayed sexual maturation (female), and long-term neurobehavioral changes were observed in the offspring at the highest dose. The highest no-effect dose (300 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposures approximately 7 times human exposures at the MRD.

Brivaracetam was shown to readily cross the placenta in pregnant rats after a single oral (5 mg/kg) dose of ^{14}C-brivaracetam. From 1 hour post dose, radioactivity levels in fetuses, amniotic fluid, and placenta were similar to those measured in maternal blood.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature indicate that brivaracetam is present in human milk. There is insufficient information on the effects of brivaracetam on the breastfed infant or on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BRIVIACT and any potential adverse effects on the breastfed infant from BRIVIACT or from the underlying maternal condition.

（2023 年 9 月時点）

Ⅻ. 参考資料

EU の添付文書の記載

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Women of childbearing potential
Physicians should discuss family planning and contraception with women of childbearing potential taking brivaracetam (see Pregnancy).
If a woman decides to become pregnant, the use of brivaracetam should be carefully re-evaluated.

Pregnancy
Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all anti-epileptic drugs, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the underlying condition is responsible has not been elucidated. Discontinuation of anti-epileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.
Risk related to brivaracetam
There is a limited amount of data from the use of brivaracetam in pregnant women. There is no data on placental transfer in humans, but brivaracetam was shown to readily cross the placenta in rats (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Animal studies did not detect any teratogenic potential of brivaracetam (see section 5.3).
In clinical studies, brivaracetam was used as adjunctive therapy and when it was used with carbamazepine, it induced a dose-related increase in the concentration of the active metabolite, carbamazepine-epoxide (see section 4.5). There is insufficient data to determine the clinical significance of this effect in pregnancy.
As a precautionary measure, brivaracetam should not be used during pregnancy unless clinically necessary i.e. (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).

Breast-feeding
Brivaracetam is excreted in human breast milk. A decision should be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue brivaracetam, taking into account the benefit of the medicinal product to the mother. In case of co-administration of brivaracetam and carbamazepine, the amount of carbamazepine-epoxide excreted in breast milk could increase. There is insufficient data to determine the clinical significance.

Fertility
No human data on the effect of brivaracetam on fertility are available. In rats, there was no effect on fertility with brivaracetam (see section 5.3).

（2023 年 9 月時点）

オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy（2023 年 9 月時点）	**B3**: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び EU の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

米国の添付文書の記載（2023 年 5 月）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of BRIVIACT have been established in pediatric patients 1 month to less than 16 years of age. Use of BRIVIACT in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of BRIVIACT in adults with partial-onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in pediatric patients 2 months to less than 16 years of age *[see Dosage and Administration (2.1), Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 month have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

The potential adverse effects of brivaracetam on postnatal growth and development were investigated in juvenile rats and dogs. Oral administration (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) to rats during the neonatal and juvenile periods of development (approximately equivalent to neonatal through adolescent development in humans) resulted in increased mortality, decreased body weight gain, delayed male sexual maturation, and adverse neurobehavioral effects at the highest dose tested and decreased brain size and weight at all doses. Therefore, a no-effect dose was not established; the lowest dose tested in juvenile rats was associated with plasma exposures (AUC) approximately 2 times those in children and adolescents at the recommended maintenance dose. In dogs, oral administration (0, 15, 30, or 100 mg/kg/day) throughout the neonatal and juvenile periods of development induced liver changes similar to those observed in adult animals at the highest dose but produced no adverse effects on growth, bone density or strength, neurological testing, or neuropathology evaluation. The overall no-effect dose (30 mg/kg/day) and the no-effect dose for adverse effects on developmental parameters (100 mg/kg/day) were associated with plasma exposures approximately equal to and 4 times, respectively, those in children and adolescents at the recommended maintenance dose.

EU の添付文書の記載（2020 年 10 月 9 日）

Paediatric patients less than 2 years of age

The efficacy of brivaracetam in paediatric patients aged less than 2 years has not yet been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

■ブリーバラセタム錠の粉砕後安定性試験

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠及び 50 mg 錠)を用い、メノウ乳鉢を使用して 40 錠を粉砕し、下記条件で保存し安定性試験を実施した。

0、15、30、60、90 日に外観及び含量を測定し、変化なし(含量低下が 3%未満の場合)、規格内の変化(含量低下が 3%以上で、規格値内の場合)、変化あり(規格値外の場合)の 3 段階で評価した。その結果、いずれの保存期間においても「変化なし」と判定された。

保存条件	保存形態	保存期間	保存数量	
			25 mg 錠	50 mg 錠
25±2℃/ 75±5%RH	暗所・開放容器	0 日	40 錠分	40 錠分
		15 日	40 錠分	40 錠分
		30 日	40 錠分	40 錠分
		60 日	40 錠分	40 錠分
		90 日	40 錠分	40 錠分

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠)

保存期間	外観	含量
0 日	白色の粉末	
15 日	白色の粉末	変化なし
30 日	白色の粉末	変化なし
60 日	白色の粉末	変化なし
90 日	白色の粉末	変化なし

ブリーバラセタムフィルムコート錠(50 mg 錠)

保存期間	外観	含量
0 日	白色の粉末	
15 日	白色の粉末	変化なし
30 日	白色の粉末	変化なし
60 日	白色の粉末	変化なし
90 日	白色の粉末	変化なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

■ブリーバラセタム錠の簡易懸濁試験

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠及び 50 mg 錠)を用いて下記試験を実施した。

- **崩壊懸濁試験**:シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。
- **通過性試験**:崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8 Fr)の注入端より、約 2～3 mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30 cm の高さにセットした。注入後に 5

mL の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとした。

・ **溶液の安定性**:簡易懸濁法を実施して経管投与可能と考えられた場合につき、溶液の安定性を確認した。本品 1 個を室温で水 15 mL に崩壊し 20 分間放置したもの(比較対照液)と、別に約 55℃の水 15 mL に入れ、恒温状態で 20 分間放置したもの(試験液)について、定量を行った。水に崩壊した液は 6 時間室温放置後についても定量を行った。

ブリーバラセタムフィルムコート錠の簡易懸濁試験結果一覧

試験項目		25 mg 錠	50 mg 錠
崩壊懸濁試験	5 分後	崩壊した	崩壊しなかった
	10 分後	―	崩壊した
	判 定	○	○
通過性試験	崩壊後	チューブ内に残存物は見られなかった	チューブ内に残存物は見られなかった
	判 定	**適**	**適**
溶液の安定性(含量)	55℃、20 分間放置	100.1%	98.1%
	室温、20 分間放置	99.6%	99.7%
	室温、6 時間放置	99.9%	99.4%

●判定基準

(1)崩壊懸濁試験

○:完全崩壊又はディスペンサーに吸い取り可能な状態

△:時間をかければ完全崩壊しそうな状況、又はフィルム残留等により
チューブを閉塞する危険性がある崩壊状況

×:投与困難な崩壊状況

(2)通過性試験

適:10 分以内に崩壊、懸濁し、8 Fr. チューブを通過する

不適:簡易懸濁法では経管投与に適さない

(3)溶液の安定性

参考値とする

XIII. 備考

2. その他の関連資料

■ブリーバラセタム錠の無包装安定性試験

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠及び 50 mg 錠)を用い、下記条件で保存し安定性試験を実施した。

各保存期間に外観、含量、崩壊性、硬度(縦・横)、分解生成物及び水分を測定し、以下の評価基準に従った。

- **外観**:変化なし(外観上の変化を、ほとんど認めない場合)、規格内の変化(わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合)、変化あり(形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合)
- **含量**:変化なし(含量低下が 3%未満の場合)、規格内の変化(含量低下が 3%以上で、規格値内の場合)、変化あり(規格値外の場合)
- **崩壊性**:変化なし(日局崩壊試験を行うとき適合する。ただし、試験液に 0.1 mol/L 塩酸を用い、試験時間は 8 分間とする。)、変化あり(規格値外の場合)
- **硬度(縦・横)**:変化なし(硬度変化が 30%未満の場合)、規格内の変化(硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0 kg 重以上の場合)、変化あり(硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0 kg 重未満の場合)
- **分解生成物**:変化なし(2-(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)-酪酸 0.20%以下、その他の分解生成物 0.20%以下、その他の分解生成物の合計 0.50%以下、全ての分解生成物の合計 0.70%以下の場合)、変化あり(規格値外の場合)
- **水分**:変化なし(4.5%以下の場合)、変化あり(規格値外の場合)

	保存条件	保存形態	保存期間	保存数量	
				25 mg 錠	50 mg 錠
温度	40±2℃	遮光・気密容器(瓶)	0ヵ月		
			1ヵ月	80 錠分	80 錠分
			3ヵ月	80 錠分	80 錠分
湿度	30±2℃/75±5%RH	遮光・開放	0ヵ月	120 錠分	120 錠分
			1ヵ月	120 錠分	120 錠分
			3ヵ月	120 錠分	120 錠分
			6ヵ月	120 錠分	120 錠分
光(曝光)	1000 lux/h(D65 ランプ)25±2℃/60±5%RH	シャーレ+ラップ	0 lux・h		
			60 万 lux・h	100 錠分	100 錠分
			120 万 lux・h	100 錠分	100 錠分
光(遮光)	1000 lux/h(D65 ランプ)25±2℃/60±5%RH	シャーレ+ラップ+アルミ箔	0 lux・h		
			60 万 lux・h	100 錠分	100 錠分
			120 万 lux・h	100 錠分	100 錠分

ブリーバラセタムフィルムコート錠（25 mg 錠）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量	崩壊性	硬度	分解生成物	水分
温度	40±2℃	遮光・気密容器（瓶）	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
			3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
湿度	30±2℃/75±5%RH	遮光・開放	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり（規格内）	変化なし	変化なし
			3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり（規格内）	変化なし	変化なし
			6ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光	1000 lux/h（D65 ランプ）25±2℃/60±5%RH	シャーレ＋ラップ	60 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			120 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり（規格外）	
		シャーレ＋ラップ＋アルミ箔	60 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			120 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

ブリーバラセタムフィルムコート錠（50 mg 錠）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量	崩壊性	硬度	分解生成物	水分
温度	40±2℃	遮光・気密容器（瓶）	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
			3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
湿度	30±2℃/75±5%RH	遮光・開放	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり（規格内）	変化なし	変化なし
			3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり（規格内）	変化なし	変化なし
			6ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光	1000 lux/h（D65 ランプ）25±2℃/60±5%RH	シャーレ＋ラップ	60 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			120 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		シャーレ＋ラップ＋アルミ箔	60 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			120 万 lux・h	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

XIII. 備考

■ブリーバラセタム錠の分包安定性試験

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠及び 50 mg 錠)を用い、下記条件で保存し安定性試験を実施した。

各保存期間に外観、含量、崩壊性、硬度(縦・横)及び水分を測定し、以下の評価基準に従った。

- **外観**:変化なし(外観上の変化を、ほとんど認めない場合)、規格内の変化(わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合)、変化あり(形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合)
- **含量**:変化なし(含量低下が 3%未満の場合)、規格内の変化(含量低下が 3%以上で、規格値内の場合)、変化あり(規格値外の場合)
- **崩壊性**:変化なし(日局崩壊試験を行うとき適合する。ただし、試験液に 0.1 mol/L 塩酸を用い、試験時間は 8 分間とする。)、変化あり(規格値外の場合)
- **硬度(縦・横)**:変化なし(硬度変化が 30%未満の場合)、規格内の変化(硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0 kg 重以上の場合)、変化あり(硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0 kg 重未満の場合)
- **水分**:変化なし(4.5%以下の場合)、変化あり(規格値外の場合)

保存条件	保存形態	保存期間	保存数量	
			25 mg 錠	50 mg 錠
25±2℃/ 75±5%RH	セロポリ	0ヵ月	50 包分	90 包分
		1ヵ月	50 包分	90 包分
		3ヵ月	50 包分	90 包分
	グラシン	0ヵ月	50 包分	90 包分
		1ヵ月	50 包分	90 包分
		3ヵ月	50 包分	90 包分

ブリーバラセタムフィルムコート錠(25 mg 錠)

保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量	崩壊性	硬度	水分
25±2℃/ 75±5%RH	セロポリ	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	グラシン	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

ブリーバラセタムフィルムコート錠(50 mg 錠)

保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量	崩壊性	硬度	水分
25±2℃/ 75±5%RH	セロポリ	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	グラシン	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

2025 年 9 月改訂
JP-BR-2500326