



2024年6月作成（第1版）

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871139 |

抗てんかん剤
処方箋医薬品^注
ブリーバラセタム錠

| | | |
|------|-------------------|-------------------|
| | ブリービアクト錠 25mg | ブリービアクト錠 50mg |
| 承認番号 | 30600.AMX00151000 | 30600.AMX00152000 |
| 販売開始 | - | - |

ブリービアクト[®]錠25mg

ブリービアクト[®]錠50mg

BRIVIACT[®] Tablets

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | |
|----------------|---|--|
| 販売名 | ブリービアクト錠25mg | ブリービアクト錠50mg |
| 成分・分量 (1錠中) | ブリーバラセタム25mg | ブリーバラセタム50mg |
| 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 |

3.2 製剤の性状

| | | | | | | |
|-------|---------------|--------------|----------------|---|---|----|
| 販売名 | ブリービアクト錠25mg | ブリービアクト錠50mg | | | | |
| 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8.9mm、約5.0mm | | 約11.7mm、約6.6mm | | | |
| 厚さ | 約3.4mm | | 約4.0mm | | | |
| 重量 | 約142mg | | 約281mg | | | |
| 識別コード | u25 | | u50 | | | |

4. 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）

6. 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50mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日200mgを超えない範囲で適宜増減できる。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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]
- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A、B及びC）

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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

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

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。

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。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------------------|---|---|
| CYP2C19誘導薬 リファンピシン等 [16.7.2 参照] | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | CYP2C19を誘導することにより本剤の代謝が促進される可能性がある。 |
| カルバマゼピン [16.7.1 参照] | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。また、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 | カルバマゼピンが代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進される可能性がある。また、本剤がエポキシドヒドロラーゼを阻害することにより、カルバマゼピン-エポキシドの代謝が阻害される可能性がある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------|--|--|
| 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。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 攻撃性 (0.3%)

攻撃性等の精神症状があらわれることがある。[8.3、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

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。

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]

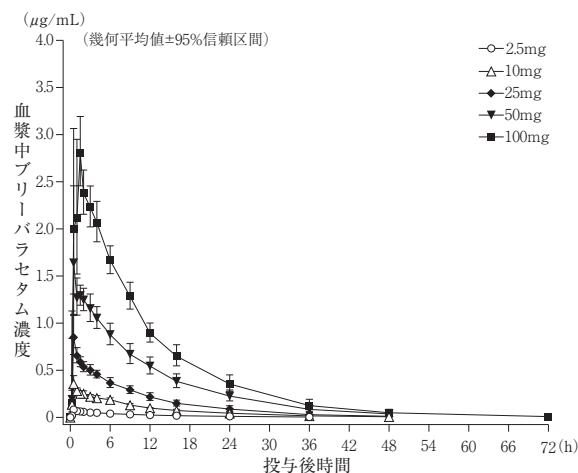
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にブリーバラセタム2.5^{注)}、10^{注)}、25、50、100mg(各投与量8例)を空腹時に単回経口投与したときのブリーバラセタムの血漿中濃度推移及び薬

物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (h) | AUC _{inf} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|----------|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| 2.5 | 0.0870 [17.8] | 0.5 (0.25-0.5) | 0.865 [18.9] | 9.34 [15.5] |
| 10 | 0.373 [18.0] | 0.5 (0.5-1) | 3.61 [13.5] | 9.24 [11.9] |
| 25 | 0.900 [18.8] | 0.5 (0.5-1.5) | 7.65 [20.5] | 8.49 [22.4] |
| 50 | 1.92 [20.2] | 0.5 (0.5-2) | 18.4 [18.2] | 9.34 [12.9] |
| 100 | 3.08 [17.3] | 1.5 (0.5-1.5) | 32.2 [14.1] | 8.84 [19.2] |

各投与量8例、幾何平均値 [幾何CV (%)]

C_{max}: 最高血中濃度 t_{max}: 最高血中濃度到達時間、中央値(最小値-最大値) AUC_{inf}: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期

16.1.2 反復投与

健康成人にブリーバラセタムとして1回2.5^{注)}、10^{注)}又は50mg(各投与量8例)を単回投与後、1日2回10日間反復投与したとき、単回投与時(初回投与時)と反復投与最終回投与時のブリーバラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (h) | AUC (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|----------|--------------------------|----------------------|---------------|----------------------|
| 5 mg/日 | | | | |
| 初回投与時 | 0.0637 [20.9] | 0.5 (0.5-1.5) | 0.673 [14.3] | 9.36 [17.0] |
| 最終回投与時 | 0.113 [14.5] | 0.5 (0.25-1.5) | 0.702 [12.8] | 9.42 [8.51] |
| 20mg/日 | | | | |
| 初回投与時 | 0.329 [23.3] | 0.5 (0.25-0.5) | 2.83 [26.0] | 9.34 [21.2] |
| 最終回投与時 | 0.508 [35.7] | 0.5 (0.25-1) | 2.79 [26.2] | 8.73 [17.2] |
| 100mg/日 | | | | |
| 初回投与時 | 1.84 [30.7] | 0.5 (0.25-1) | 14.4 [16.6] | 8.39 [14.9] |
| 最終回投与時 | 2.48 [16.5] | 0.5 (0.5-1.5) | 14.2 [16.1] | 8.59 [16.4] |

各投与量8例、幾何平均値 [幾何CV (%)]

C_{max}: 最高血中濃度 t_{max}: 最高血中濃度到達時間、中央値(最小値-最大値) AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期

16.1.3 CYP2C19遺伝子型別の薬物動態パラメータ

健康成人にブリーバラセタム2.5^{注)}、10^{注)}、25、50又は100mgを単回経口投与及び2.5、10又は50mg/回を1日2回反復経口投与したときのCYP2C19遺伝子型(ホモ接合EM、ヘテロ接合EM及びPM)別の薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{2),3)}。

単回投与時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | ホモ接合EM (N=10) | ヘテロ接合EM (N=17) | PM (N=9) |
|--|---------------|----------------|-------------|
| C _{max} [$\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$] | 2.17 [23.3] | 2.08 [21.2] | 2.31 [20.9] |
| AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/(\text{mg/kg})$] | 16.9 [13.1] | 20.6 [8.61] | 24.0 [9.52] |
| t _{1/2} (h) | 7.42 [14.7] | 9.24 [6.79] | 10.8 [6.18] |
| CL/F (L/h) | 3.50 [16.2] | 2.96 [11.1] | 2.51 [9.93] |

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

C_{max}: 最高血中濃度 AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期 CL/F: 見かけの全身クリアランス

反復投与時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | ホモ接合EM (N=8) | ヘテロ接合EM (N=10) | PM [N=3 (Day1) N=2 (Day12)] |
|---|--------------|----------------|-----------------------------|
| Day1 | | | |
| C _{max} [$\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$] | 1.747 [18.9] | 2.17 [30.9] | 1.69-2.23 |
| AUC _{inf} [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/(\text{mg/kg})$] | 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 (L/h) | 4.26 [5.95] | 3.28 [16.2] | 2.39-3.31 |
| Day12 | | | |
| C _{max} [$\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$] | 2.56 [16.3] | 3.05 [16.3] | 3.98-5.58 |
| AUC _t [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/(\text{mg/kg})$] | 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 _{ss} /F (L/h) | 4.18 [7.25] | 3.20 [16.3] | 2.76-3.25 |

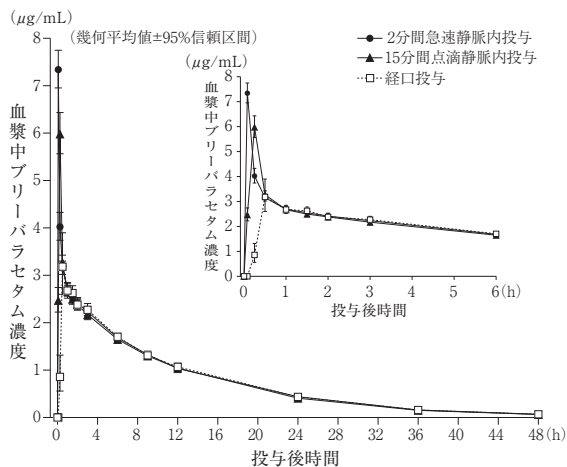
幾何平均値 [幾何CV (%)]、C_{max}及びAUCは投与量及び体重により標準化した値、反復投与時のPMは少数のため最小値及び最大値

C_{max}: 最高血中濃度 AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf} (Day1)、AUC_t (Day12)

t_{1/2}: 消失半減期 CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_{ss}/F: 定常状態における見かけの全身クリアランス

16.1.4 静脈内投与と経口投与の比較

健康成人24例にブリーバラセタム100mgを2分間急速静脈内投与、15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、ブリーバラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ブリーバラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった⁴⁾。



単回投与時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 2分間急速静脈内投与 (N=24) | 15分間点滴静脈内投与 (N=24) | 経口投与 (N=24) |
|--|------------------------|----------------------|---------------------|
| C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 7.339 [12.8] | 5.982 [17.3] | 3.829 [27.3] |
| AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | 36.384 [12.7] | 35.447 [15.2] | 35.385 [11.7] |
| t _{max} (h) | 0.0830 (0.0830-0.0830) | 0.2500 (0.250-0.250) | 0.5000 (0.250-3.00) |
| t _{1/2} (h) | 8.927 [10.4] | 8.919 [9.6] | 9.044 [10.6] |
| CL/F (L/h) | 2.718 [13.3] | 2.720 [15.4] | 2.752 [12.4] |

幾何平均値 [幾何CV (%)]

C_{max}: 最高血中濃度 AUC_{0-t}: 最終定量時点までの血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{max}: 最高血中濃度到達時間、中央値 (最小値-最大値) t_{1/2}: 消失半減期 CL/F: 見かけの全身クリアランス

薬物動態パラメータ比

| 薬物動態パラメータ | 2分間急速静脈内投与/経口投与 | 15分間点滴静脈内投与/経口投与 |
|--|------------------|------------------|
| C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 1.92 (1.77-2.08) | 1.56 (1.44-1.70) |
| AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | 1.03 (1.01-1.05) | 1.00 (0.98-1.02) |

幾何平均比 (90%信頼区間)

C_{max}: 最高血中濃度 AUC_{0-t}: 最終定量時点までの血中薬物濃度-時間曲線下面積

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人25例にブリーバラセタム50mgを空腹時又は高脂肪食の食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約2.5時間延長し、C_{max}は37%低下したが、AUCは同等であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果、47.4L/70kgと推定された⁶⁾。

健康成人24例にブリーバラセタム100mgを単回急速及び持続静脈内投与したとき、分布容積の平均値は35L (0.56L/kg) であった^{4),7)}。

*in vitro*及び*ex vivo*試験の結果、ブリーバラセタムの血漿蛋白結合率は、20.7%及び17.5%であった^{8),9)} (外国人データ)。

16.4 代謝

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カルボン酸代謝物が生成し、副次的にCYP2C19により水酸化代謝物が生成する。また、カルボン酸代謝物の代謝にはCYP2C9が関与する。[10. 参照]

16.5 排泄

ブリーバラセタムは主に代謝により消失する。健康成人を対象にブリーバラセタム¹⁴C標識体150mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までに投与放射能の92.2%が尿中に排泄され、投与放射能の8.7%が未変化体として尿中に排泄された。また、投与72時間後までに投与放射能の1%未満が糞中に排泄された (外国人データ)。[13.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する成人被験者に、ブリーバラセタム200mg (各群9例)を単回経口投与したとき、ブリーバラセタムのAUCは腎機能正常者と比較して21%上昇し、カルボン酸、ヒドロキシ及びヒドロキシ酸代謝物のAUCはそれぞれ3倍、4倍及び21倍に上昇した。これらの非活性代謝物の腎クリアランスは約1/10に低下した¹⁰⁾ (外国人データ)。

| 薬物動態 パラメータ | 腎機能の程度 | |
|---|-------------------|-------------------|
| | 正常 (N=9) | 重度 (N=9) |
| CL _{CR} (mL/min/1.73m ²) | ≥80 | <30 |
| 投与量 | 200mg | 200mg |
| ブリーバラセタム | | |
| C _{max} (μg/mL) | 6.42 (5.21-7.90) | 6.40 (5.31-7.71) |
| t _{max} (h) | 0.50 (0.5-1.5) | 1.50 (0.5-4.0) |
| AUC ₀₋₄ (μg·h/mL) | 61.8 (52.7-72.5) | 75.2 (57.5-98.3) |
| t _{1/2} (h) | 8.35 (6.86-10.17) | 9.78 (7.94-12.03) |
| CL/F (mL/min/1.73m ²) | 51.8 (43.7-61.3) | 42.3 (34.4-51.9) |
| CL _R (mL/min/1.73m ²) | 4.48 (3.32-6.06) | 1.66 (1.21-2.27) |

幾何平均値 [Exp (Mean±SD)]

CL_{CR}: クレアチニンクリアランス C_{max}: 最高血中濃度 t_{max}: 最高血中濃度到達時間、中央値 (最小値-最大値) AUC₀₋₄: 最終定時点までの血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期 CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_R: 腎クリアランス

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害 (Child-Pugh分類A、B及びC) を有する患者を対象にブリーバラセタム100mg (各群6~7例) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、ブリーバラセタムのAUCは肝機能障害のない被験者と比較して、それぞれ50、57及び59%増加した¹¹⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

| 薬物動態 パラメータ | 健康成人 (N=6) | 肝機能低下者 | | |
|--------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | Child-Pugh 分類A (N=6) | Child-Pugh 分類B (N=7) | Child-Pugh 分類C (N=7) |
| C _{max} (μg/mL) | 2.86 [39.3] | 3.21 [17.4] | 2.86 [14.3] | 2.62 [26.6] |
| t _{max} (h) | 1.00 (0.47-1.5) | 0.50 (0.50-2.00) | 0.50 (0.50-1.00) | 0.53 (0.50-1.50) |
| AUC (μg·h/mL) | 29.7 [25.2] | 44.6 [41.1] | 46.7 [17.4] | 47.1 [16.2] |
| t _{1/2} (h) | 9.79 [30.0] | 14.2 [24.5] | 16.4 [10.4] | 17.4 [10.8] |
| CL/F (mL/min/kg) | 0.711 [26.4] | 0.537 [26.2] | 0.481 [14.5] | 0.464 [13.7] |

幾何平均値 [幾何CV (%)]

C_{max}: 最高血中濃度 t_{max}: 最高血中濃度到達時間、中央値 (最小値-最大値) AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期 CL/F: 見かけの全身クリアランス

16.6.3 高齢者

高齢 (65~79歳; クレアチニンクリアランス53~98mL/min/1.73m²) にブリーバラセタム400mg/日^{注)}を1日2回10日間反復投与したときでは、65~75歳 (10例) 及び75歳以上 (6例) のt_{1/2}はそれぞれ7.9時間及び9.3時間であった。ブリーバラセタムの定常状態の見かけの全身クリアランス (CL/F) は若年健康成人男性 (0.83mL/min/kg) よりわずかに低かった (0.76mL/min/kg)¹²⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

(1) カルバマゼピン

健康成人14例にブリーバラセタム (200mg/回、1日2回) を単回又は反復経口投与、カルバマゼピン (100~300mg/回、1日2回) を反復経口投与したとき、併用したカルバマゼピンの曝露量に変化は認められなかったが、カルバマゼピン-10,11-エポキシドの曝露量は2.6倍に増加した。カルバマゼピン300mgを投与したとき、併用したブリーバラセタムの代謝クリアランスが増加し、ブリーバラセタムの曝露量が29%減少してヒドロキシ代謝物の生成が17%増加した¹³⁾ (外国人データ)。[10.、10.2 参照]

(2) フェニトイン

安定した用量でフェニトイン単剤療法 (200~700mg/回、1日1回又は1日2回) を受けている成人てんかん患者19例にブリーバラセタム (50~200mg/回、1日2回) を反復経口投与したとき、

血漿中フェニトイン濃度が約20%と有意に上昇することが示された¹⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(3) ラモトリギン

健康成人男性14例にブリーバラセタム (200mg/回、1日2回) を反復経口投与、ラモトリギン25mgを単回経口投与したとき、臨床的に重要な相互作用の可能性は認められなかった¹⁵⁾ (外国人データ)。

(4) 母集団薬物動態解析

外国人及び日本人のてんかん患者から得られた血漿中ブリーバラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランスに対して、体重及び併用抗てんかん薬が統計学的に有意な因子として推定された。CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタール又はプリミドンの併用により、ブリーバラセタムの見かけの全身クリアランスは、それぞれ40.3、35.0及び23.6%増加した⁶⁾。

ブリーバラセタム (50~200mg/日) と他の抗てんかん薬との相互作用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III相試験の母集団曝露反応解析において検討した^{16), 17)} (外国人データ)。以下に相互作用が血漿中濃度に及ぼす影響を要約した¹³⁾⁻¹⁷⁾。[10.2 参照]

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

a) 臨床薬物相互作用試験による結果

b) 母集団薬物動態解析による結果

c) 併合解析による結果

-: データなし

16.7.2 リファンピシン

健康成人26例にリファンピシン (600mg/回、1日1回) の定常状態下においてブリーバラセタムを150mg単回経口投与したとき、ブリーバラセタムのAUCは45%低下した¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 アルコール

健康成人男性18例にブリーバラセタムを200mg単回経口及びエタノール定速静注 (呼気中エタノール濃度が0.6g/Lの定常レベルで5時間投与) したとき、ブリーバラセタムは、アルコールの精神運動機能、注意力及び記憶力に対する影響を増加した¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 経口避妊薬

健康成人女性24例にブリーバラセタム (100mg/日) 及びエチニルエストラジオール (0.03mg) とレボノルゲストレル (0.15mg) を含む経口避妊薬を反復経口投与したとき、ブリーバラセタム及び経口避妊薬の薬物動態への影響はなかった²⁰⁾ (外国人データ)。健康成人女性28例にブリーバラセタム400mg/日^{注)} (1日推奨最大用量の2倍量) とエチニルエストラ

ジオール(0.03mg)及びレボノルゲストレル(0.15mg)を含む経口避妊薬を反復経口投与したとき、排卵抑制への影響はなかったがエストロゲン及びプロゲステロンのAUCがそれぞれ27%及び23%減少した(内因性マーカーであるエストラジオール、プロゲステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及び性ホルモン結合グロブリンに変化は認められなかった)²¹⁾(外国人データ)。

低用量の経口避妊薬を用いた試験は実施していない。

16.7.5 ミダゾラム

健康成人42例にブリーバラセタム(5mg/日^{注)}、50mg/日又は150mg/日、1日2回)の定常状態下においてミダゾラムを7.5mg単回経口投与したとき、ブリーバラセタムはCYP3A4活性に対し有意な誘導及び阻害効果を示さなかった²²⁾(外国人データ)。

16.7.6 ゲムフィブロジル

健康成人男性26例にブリーバラセタム150mgを単回経口投与、ゲムフィブロジル(600mg/回、1日2回)を反復経口投与したとき、ブリーバラセタム、ヒドロキシ代謝物及びカルボン酸代謝物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。ヒドロキシ酸代謝物の血漿中濃度及び尿中排泄に約40%の低下及び減少が認められた¹⁸⁾(外国人データ)。

16.7.7 オメプラゾール

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、オメプラゾール(CYP2C19の基質)単独投与時と比較して、ブリーバラセタム併用投与時にオメプラゾールの曝露量が上昇する可能性が示された²³⁾。[10.参照]

注)承認された用量は1日50~200mg(分2)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(併用療法)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上のアジア人てんかん患者449例(日本人患者98例を含む)を対象として、ブリーバラセタム50mg/日、200mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬1~2剤との併用)した。なお、ブリーバラセタムと同様の作用機序を有するレベチラセタムにブリーバラセタムを併用しても有効性の増強が期待されないことを踏まえ、本試験ではレベチラセタムとの併用は禁止された。その結果、主要評価項目である治療期間の28日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とブリーバラセタム50mg/日群及びブリーバラセタム200mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた²⁴⁾。

| | 例数 ^{a)} | 28日あたりの部分発作回数 ^{b)} | | プラセボ群に対する減少率 ^{c) d)} [95%信頼区間] (p値) |
|----------|------------------|-----------------------------|------|--|
| | | 観察期間 | 治療期間 | |
| プラセボ群 | 147 | 9.82 | 7.17 | |
| 50mg/日群 | 151 | 8.98 | 5.93 | 24.5 [11.7, 35.5] (p=0.0005) |
| 200mg/日群 | 148 | 7.82 | 4.19 | 33.4 [21.9, 43.1] (p<0.0001) |

a) 観察期間及び治療期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数変換した28日あたりの部分発作回数の最小二乗平均値に基づく減少率

d) 対数変換した治療期間の28日あたりの部分発作回数を応答変数、投与群、国、及びレベチラセタムの使用歴と過去に使用した抗てんかん薬の剤数の組み合わせを因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

副作用発現頻度は、ブリーバラセタム50mg/日群で26.5%(40/151例)、200mg/日群で39.9%(59/148例)であった。主な副作用は、50mg/日群で傾眠9.3%(14/151例)及び浮動性めまい8.6%(13/151例)、200mg/日群で傾眠18.2%(27/148例)及び浮動性めまい10.8%(16/148例)であった。

17.1.2 国際共同長期継続投与試験

国際共同第Ⅲ相試験(併用療法)を完了した患者等

207例(日本人患者132例を含む)を対象として、ブリーバラセタム50~200mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき(中間報告、最長2021日投与)、観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は42.4%であった²⁵⁾。

副作用発現頻度は、28.0%(58/207例)であった。主な副作用は、傾眠9.2%(19/207例)、浮動性めまい4.3%(9/207例)及び易刺激性2.4%(5/207例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブリーバラセタムは、脳内のシナプス小胞蛋白質2A(SV2A)に高い親和性を示し、選択的に結合する。ブリーバラセタムとSV2Aの結合が発作抑制作用に寄与しているものと考えられている²⁶⁾。

18.2 てんかん発作に対する作用

ブリーバラセタムは、部分発作及び全般発作を含む様々なてんかん動物モデル(マウスの最大電撃けいれん発作、マウスのベンチレンテトラゾール誘発けいれん発作、マウスの化学物質誘発けいれん発作、マウスの完成6Hzキンドリング発作、マウスの完成角膜キンドリング発作、ラットの完成扁桃核キンドリング発作、ストラズプール遺伝性欠てんかんラット、マウスの聴原性発作等)において、発作抑制作用を示した²⁷⁾。

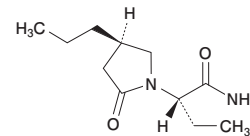
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ブリーバラセタム(JAN)

Brivaracetam(JAN)

化学名:(2S)-2-[(4R)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide

構造式:



分子式: C₁₁H₂₀N₂O₂

分子量: 212.29

融点: 75.7~76.9℃

性状: 白色から淡灰白色の結晶性の粉末である。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。

分配係数: log D=1.04 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

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。

21. 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。

22. 包装

〈ブリービアクト錠25mg〉

PTP: 100錠(10錠×10)

プラスチックボトル: 100錠(バラ)

〈ブリービアクト錠50mg〉

PTP: 100錠(10錠×10)

プラスチックボトル: 100錠(バラ)

23. 主要文献

- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01209試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01209a試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01209b試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 EP0117試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01287試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 CL0532解析
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01067試験
- 社内資料: 血漿蛋白結合 PSM0937報告書
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01068試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01109試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01111試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01118試験
- 社内資料: 臨床薬理試験成績 N01081試験

- 14) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01172試験
- 15) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01171試験
- 16) 社内資料：臨床薬理試験成績 CL0178試験
- 17) 社内資料：臨床薬理試験成績 CL0028試験
- 18) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01259試験
- 19) 社内資料：臨床薬理試験成績 EP0041試験
- 20) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01282試験
- 21) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01080試験
- 22) 社内資料：臨床薬理試験成績 N01261試験
- 23) 社内資料：臨床薬理試験成績 quantitative-prediction-2015
- 24) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 EP0083試験
- 25) 社内資料：国際共同長期継続投与試験 EP0085試験
- 26) 社内資料：結合試験
- 27) 社内資料：In vivo薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8 丁目17番 1 号
TEL：0120-093-189
受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号