1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「ブリィビアクト錠 25 mg、同錠 50 mg」、「ブリィビアクト静注 25mg」の添付文書（案）を次頁より示す。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871139

	ブリィビアクト錠 25mg	ブリィビアクト錠 50mg
承認番号		
販売開始	－	－

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

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

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	ブリィビアクト錠 25mg	ブリィビアクト錠 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	ブリィビアクト錠 25mg			ブリィビアクト錠 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 8.9 mm、約 5.0 mm			約 11.7 mm、約 6.6 mm		
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
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]

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、	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ラーゼを阻害す

	副作用が増強されるおそれがある。	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。

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

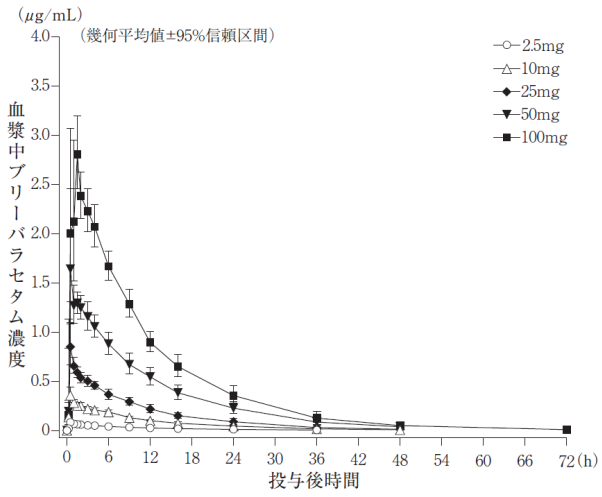
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。［8.3、8.4参照］

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［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100mg（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）
5mg/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［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2.5～100mgを単回経口投与及び 2.5～50mg/回を 1 日 2 回反復経口投与した時の 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}［μg/mL/(mg/kg)］	2.17［23.3］	2.08［21.2］	2.31［20.9］
AUC［μg・h/mL/(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

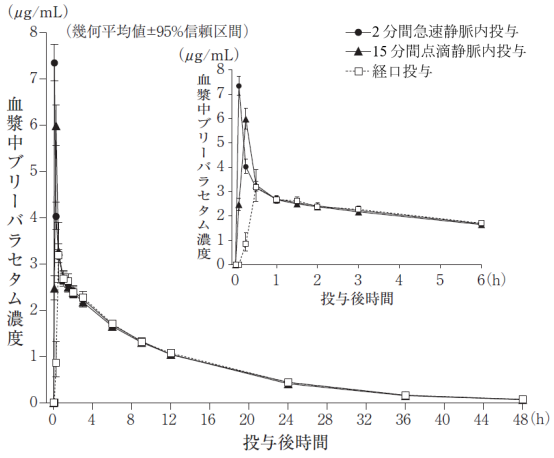
反復投与時の薬物動態パラメータ

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))
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（L/h/kg）	4.26［5.95］	3.28［16.2］	2.39-3.31
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_{ss}/F（L/h/kg）	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 は少例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}（Day 1）、AUC_{τ}（Day 12）
$t_{1/2}$：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}（μg/mL）	7.339［12.8］	5.982［17.3］	3.829［27.3］
AUC_{0-t}（μg・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［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}（μg/mL）	1.92 (1.77-2.08)	1.56 (1.44-1.70)
AUC_{0-t}（μg・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、47.4 L/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[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 ^{14}C 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。［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/1.73m²）	≥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-t}（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/1.73m²）	51.8（43.7-61.3）	42.3（34.4-51.9）
CL_R（mL/min/1.73m²）	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）　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　$t_{1/2}$：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［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 を投与した時、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]。［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]。［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]。

(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第Ⅲ相試験の母集団曝露反応解析において検討した[16]。

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チンの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本剤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

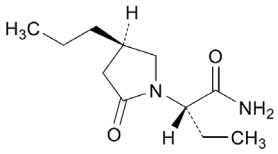
副作用発現頻度は、ブリーバラセタム50mg/日群で26.5%（40/151例）、200mg/日群で39.9%（59/148例）であった。主な副作用は、50mg/日群で傾眠9.3%（14/151例）及び浮動性めまい8.6%（13/151例）、200mg/日群で傾眠18.2%（27/148例）及び浮動性めまい10.8%（16/148例）であった。

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、マウスのペ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6 Hz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、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット、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：(2*S*)-2-[(4*R*)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide
構造式：



分子式：$C_{11}H_{20}N_2O_2$
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
〈ブリィビアクト錠25mg〉
PTP：100錠（10錠×10）
プラスチックボトル：100錠（バラ）
〈ブリィビアクト錠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

1）社内資料：臨床薬理試験成績　N01209 試験
2）社内資料：臨床薬理試験成績　N01209a 試験
3）社内資料：臨床薬理試験成績　N01209b 試験
4）社内資料：臨床薬理試験成績　EP0117 試験
5）社内資料：臨床薬理試験成績　N01287 試験
6）社内資料：臨床薬理試験成績　CL0532 解析
7）社内資料：臨床薬理試験成績　N01067 試験
8）社内資料：血漿蛋白結合　PSM0937 報告書
9）社内資料：臨床薬理試験成績　N01068 試験
10）社内資料：臨床薬理試験成績　N01109 試験
11）社内資料：臨床薬理試験成績　N01111 試験
12）社内資料：臨床薬理試験成績　N01118 試験
13）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（CTD2.6.2.2.2.1）
27）社内資料：*In vivo* 薬理試験（CTD 2.6.2.2.1）

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）

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、20XX 年 XX 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。

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

Ⓡ登録商標

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

承認番号	
販売開始	-

抗てんかん剤
処方箋医薬品注)
ブリーバラセタム静注

ブリィビアクト®静注 25mg
BRIVIACT® for I.V. injection

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	ブリィビアクト静注 25mg
成分・分量注)	1 バイアル（2.5mL）中ブリーバラセタム 25mg
添　加　剤	酢酸ナトリウム水和物 4.1mg
	氷酢酸 適量

注）本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ブリィビアクト静注 25mg
性　　状	無色澄明の液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約 1.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するブリーバラセタム経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

6. 用法及び用量
ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する。

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1　静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
7.2 経口投与が可能になった場合は速やかにブリーバラセタム経口製剤に切り替えること。
7.3 本剤は、希釈して投与することができる。［14.1.1 参照］

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］

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	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。

	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。	また、本剤がエポキシドヒド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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 攻撃性（0.3%）

攻撃性等の精神症状があらわれることがある。［8.3、8.4参照］

11.2 その他の副作用

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

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 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

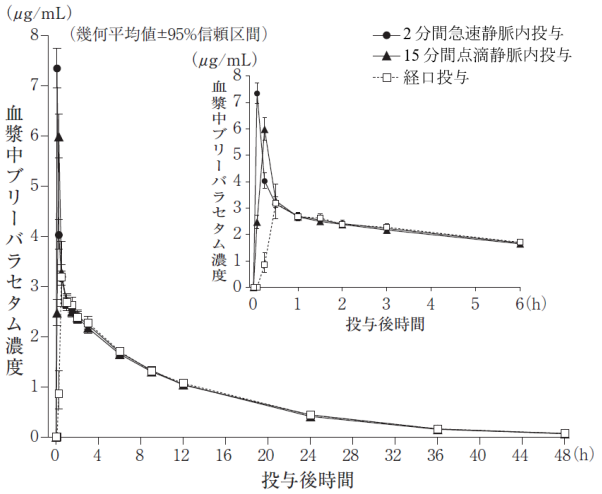
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。［8.3、8.4参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（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[1)]。



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}（μg/mL）	7.339［12.8］	5.982［17.3］	3.829 ［27.3］
AUC_{0-t}（μg・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［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}（μg/mL）	1.92 (1.77-2.08)	1.56 (1.44-1.70)
AUC_{0-t}（μg・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

16.3 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、47.4 L/70kg と推定された[2]。

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[3]。

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[4),5)] (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 ^{14}C 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。[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（経口剤における試験成績）

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[6)] (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/1.73m²)	≥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-t} (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/1.73m²)	51.8 (43.7-61.3)	42.3 (34.4-51.9)
CL_R (mL/min/1.73m²)	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） 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 $t_{1/2}$：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（経口剤における試験成績）

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[7)] (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 [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（経口剤における試験成績）

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)[8)] (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬（経口剤における試験成績）

(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 を投与した時、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[9)]。[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[10)]。[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[11)]。

(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[2)]。

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第Ⅲ相試験の母集団曝露反応解析において検討した[12)]。

以下に相互作用が血漿中濃度に及ぼす影響を要約した[9)-13)]。[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（経口剤における試験成績）
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[14]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 アルコール（経口剤における試験成績）
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[15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 経口避妊薬（経口剤における試験成績）
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[16]（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チンの 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）[17]（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（経口剤における試験成績）
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[18]（外国人データ）。

16.7.6 ゲムフィブロジル（経口剤における試験成績）
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[14]（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[19]。［10.参照］

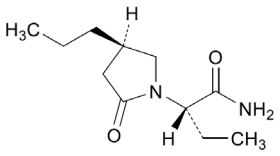
注）承認された用量は 1 日 50～200mg（分 2）である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅲ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）
部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人の成人てんかん患者 10 例を対象として、ブリーバラセタム 50～200mg/日の経口投与の代替療法として 5 日間の静脈内投与に切り替えたとき、登録前の 8 週間（先行試験の経口投与時）と比べて、1 日あたりの部分発作回数に違いはなかった[20]。
副作用発現頻度は 60.0%（6/10 例）であった。主な副作用は頭痛、傾眠が各 20.0%（2/10 例）であり、投与部位の副作用は血管穿刺部位紅斑 10.0%(1/10 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[21]。

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、マウスのペ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 6 Hz 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、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット、マウスの聴原性発作等）において、発作抑制作用を示した[22]。

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：(2*S*) -2-［(4*R*) -2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl］butanamide
構造式：



分子式：$C_{11}H_{20}N_2O_2$
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）

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

バイアル［2.5mL×6 バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理試験成績　EP0117 試験
2）社内資料：臨床薬理試験成績　CL0532 解析
3）社内資料：臨床薬理試験成績　N01067 試験
4）社内資料：血漿蛋白結合　PSM0937 報告書
5）社内資料：臨床薬理試験成績　N01068 試験
6）社内資料：臨床薬理試験成績　N01109 試験
7）社内資料：臨床薬理試験成績　N01111 試験
8）社内資料：臨床薬理試験成績　N01118 試験
9）社内資料：臨床薬理試験成績　N01081 試験
10）社内資料：臨床薬理試験成績　N01172 試験
11）社内資料：臨床薬理試験成績　N01171 試験
12）社内資料：臨床薬理試験成績　CL0178 試験
13）社内資料：臨床薬理試験成績　CL0028 試験
14）社内資料：臨床薬理試験成績　N01259 試験
15）社内資料：臨床薬理試験成績　EP0041 試験
16）社内資料：臨床薬理試験成績　N01282 試験
17）社内資料：臨床薬理試験成績　N01080 試験
18）社内資料：臨床薬理試験成績　N01261 試験
19）社内資料：臨床薬理試験成績　quantitative-prediction-2015
20）井上有史 他：新薬と臨牀 2022;71:1187-1197
21）社内資料：結合試験（CTD2.6.2.2.2.1）
22）社内資料：*In vivo* 薬理試験（CTD 2.6.2.2.1）

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

®登録商標

1.8.2　効能又は効果及び用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果及び用法及び用量（案）

4. 効能又は効果

【ブリィビアクト錠 25mg、同錠 50mg】

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

【ブリィビアクト静注 25mg】

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

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

6. 用法及び用量

【ブリィビアクト錠 25mg、同錠 50mg】

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。

【ブリィビアクト静注 25mg】

ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

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

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

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

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

1.8.2.2　効能・効果及び効能・効果（案）の設定根拠

今回の承認申請の目的は、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）経口錠剤の適応を取得すること、及び経口投与が一時的に不可能な場合に、これらの患者における BRV 経口剤の代替として BRV 静注用製剤の適応を取得することである。

部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法としての BRV の臨床開発が、本邦での開発に先行して海外で実施された。

成人の被験者を対象とした併用療法としての BRV の安全性と有効性が、完了した海外の第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験、及び N01358 試験）で検討された。N01358 試験の最終段階で、グローバルの開発プログラムに日本が参加することになり、日本人被験者 7 例が N01358 試験に登録された。日本人被験者 7 例全例が N01358 試験を完了し、その後、長期継続投与試験である N01379 試験に移行した。これらの臨床試験のデータに加え、本申請では、日本人被

験者が含まれたアジア試験の第 III 相試験 2 試験（完了した EP0083 試験及び進行中の長期継続投与試験である EP0085 試験）の安全性と有効性のデータも提示する。EP0085 試験では、本申請のために 2 回の中間解析が計画されている。最初の中間解析に基づく中間報告書の治験総括報告書（CSR）を申請時の臨床パッケージに含め、安全性の更新情報を提供するために、2 回目の中間解析に基づく CSR を申請後に提出する。最初の中間解析は、すべての被験者が BRV に 24 週以上曝露した 2022 年 12 月 14 日をカットオフ日とし、2 回目の中間解析は、すべての被験者が BRV に 48 週以上曝露した時点をカットオフ日とする予定である。

部分発作を有する成人患者に対する BRV 単剤療法に関しては、併用療法における BRV の有効性データをモデリング＆シミュレーションにより単剤療法に外挿する開発戦略を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議（合意）し、当該適応を支持する根拠とした（CL0257、M2.7.2.3.8.4 項及び CL0532、M2.7.2.3.8.5 項）。補助的な BRV の IV 代替療法については、薬理試験で錠剤と静注用製剤のバイオアベイラビリティ（BA）が確認されており、海外の開発プログラムの N01258 試験で IV 投与の安全性が評価されている。これらの臨床試験のデータに加え、本申請では日本人健康被験者を対象とした薬理試験 1 試験（EP0117 試験）の BA データ、及び日本人被験者を含む完了した臨床試験 1 試験（EP0118 試験）の安全性データを含めた。

以下に、BRV の経口錠剤及び静注用製剤に対する効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠を示す。

1.8.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者

<u>併用療法</u>

本邦において、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の併用療法での臨床用量は US 及び EU での臨床用量の範囲と同じであり、国内及び海外で実施した第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験から得られた有効性、安全性、PK 及び PD の結果に基づき決定された（M2.5.1.4 項）。

海外では、部分発作を有する成人てんかん患者に対する BRV の併用療法（経口投与、錠剤）の有効性は、治療期間を 12 週間とした第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照試験 3 試験（N01358 試験、N01252 試験及び N01253 試験）で評価した（M2.7.3.1.2.1 項）。前述した試験では、初回から BRV を 5mg/日、20mg/日、50mg/日、100mg/日又は 200mg/日の用量で投与し、これらの用量に到達するまでの漸増投与はしなかった。この 3 つの主要な有効性試験のデータを併合した結果、US 及び EU では BRV 50mg/日、100mg/日及び 200mg/日で主要評価項目の解析で有効性が認められ、50mg/日～200mg/日の用量範囲で臨床的に重要な発作回数の減少が認められた。発作回数の減少が最も多かったのは BRV 100mg/日群及び BRV 200mg/日群であった。年齢、性別、人種及び地域のカテゴリー間では有効性に重要な差は認められなかった（ISE 5.4 項）。副次有効性解析の結果でも、BRV 50mg/日、100mg/日及び 200mg/日の用量での有効性が裏付けられた。治療効果は、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者で認められ、酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無による影響も認められなかった（ISE 5.4.5 項、5.4.6 項及び 5.4.9 項）。LEV に BRV を追加することによって得られるベネフィットは示されなかった。忍容性に関して、開始用量から有効用量までの漸増は不要である。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）全体、高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE 及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合はすべての用量で低く、漸増投与はしなかったが、投与開始後 7 日間に発現割合の増加は認められなかった（ISS 6.3.1.3 項）。

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相の N01209 試験で得られた BRV の PK プロファイルは、白人健康成人男性に BRV 50mg/日を単回投与した試験の結果と一致していた（M2.7.2.2.2.1 項及び M2.7.2.3.6.2 項）。アジア人によくみられる 2 種類の CYP2C19 機能損失変異（*2 及び*3）に対する遺伝子型分析では、水酸化率の違いが明確になった。これによって、CYP2C19 が BRV の水酸化に関連する主な酵素であると結論付けられた。しかし、これに起因する BRV 濃度の上昇は穏やかであり、臨床的に重要ではないと考えられた。

部分発作を有する成人てんかん患者を対象に人種及び民族を共変量として評価したレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028）では、検討したすべての人種及び民族（黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカン先住民／アラスカ先住民、ヒスパニック／ラテン系、及び混血／その他）において、人種が血漿中 BRV のクリアランスに臨床的に重大な影響を及ぼすことはない（20%未満）ことが示された（M2.7.2.3.6.2 項）。

第 I 相及び海外第 III 相試験の結果を踏まえ、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。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 BRV 50mg/日及び 200mg/日をそれぞれ評価した。AED 1 剤又は 2 剤の併用療法で BRV を使用した結果、両用量とも部分発作回数の減少に有効であった。BRV 50mg/日群及び BRV 200mg/日群では、PBO 群と比較して、治療期間の発作回数に統計学的に有意、かつ臨床的に重要な減少が認められた。BRV 50mg/日及び BRV 200mg/日の投与後、性別、国、並びに過去に使用した AED の剤数及び試験開始時の併用 AED の剤数に関わらず、治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の改善が認められた。治療効果は、LEV の使用歴なし及び LEV の使用歴ありの被験者で認められ、酵素誘導作用を持つ AED の併用の有無による影響も認められなかった。副次有効性解析の結果でも、BRV 50mg/日及び 200mg/日の用量での有効性が裏付けられた。BRV を 50mg/日又は 200mg/日の用量で投与した時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。両 BRV 投与群で多く認められた TEAE は、傾眠、浮動性めまい、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎であった。EP0083 試験で得られた安全性データは M2.7.4 項に記載した。

結論として、BRV 50mg/日及び 200mg/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。

単剤療法

BRV の単剤療法では、BRV を AED との併用療法として使用した時と同程度の有効性が得られることが予想され、用量調整は不要と考えられた。

US では、部分発作に対する BRV の併用療法の有効性の結果を単剤療法での使用に外挿した。また、BRV の単剤療法の用量を裏付けるために、部分発作を有する成人てんかん患者での Population PK 及び PK/PD モデリングを実施した（CL0257）（M2.7.2.1.1.2 項及び M2.7.2.3.8.4 項）。CL0257 では、CL0027 と単剤療法に切り替えたヒストリカルコントロール試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）からの PK データを統合した。また、12 剤の AED を BRV と併用するシミュレーションの結果から、BRV の単剤療法は BRV の併用療法に匹敵し、用量調整は不要と予想された。

本邦での新薬承認申請では、単剤療法での BRV 用量を裏付けるため、部分発作を有する日本人成人てんかん患者での Population PK 及び PK/PD モデリングを実施した（CL0532）。CL0532 では、CL0257 で開発したモデルに EP0083 試験データを追加して更新し、特に日本人集団に焦点を

当てて、成人てんかん患者での BRV の単剤療法をシミュレーションで評価した（M2.7.2.1.1.2 項及び M2.7.2.3.8.5 項）。CL0532 の結果、日本人及び日本人以外の成人てんかん患者のいずれも、BRV の単剤療法と検討した AED との併用療法では同程度の有効性が得られると予想され、用量調整は不要と考えられた。

CL0532 のモデリング及びシミュレーションの結果から、単剤療法の PK プロファイルは併用療法と同様であると推定された。したがって、単剤療法後の安全性プロファイルも BRV の併用療法後の安全性プロファイルと同様であることが予想された。更に、BRV の単剤療法の安全性データは、N01276 試験及び N01306 試験の 2 試験で収集した（M2.7.4.1.1.1.2.2 項）。両試験共に、BRV を 50mg/日又は 100mg/日の用量で投与した時の忍容性は良好であり、予期しない安全性に関する懸念は特定されなかった。

また、本邦での LEV 及び LCM の開発経験から、部分発作を有する成人てんかん患者での BRV の併用療法の有効性結果を BRV の単剤療法の有効性評価に外挿することの更なる裏付けが得られている。本邦では、LEV 及び LCM は部分発作に対する併用療法及び単剤療法として承認されている。本邦で承認された部分発作に対する LEV 及び LCM の用法・用量は、併用療法又は単剤療法のいずれで使用する場合も同じであり、いずれの場合も有効性及び安全性に特段の違いは認められていない。また、BRV と同様のモデリング及びシミュレーション解析を LEV 及び LCM に対して実施した結果、BRV と同様の結論が得られた。LEV 及び LCM の開発経験を踏まえると、臨床試験並びにモデリング及びシミュレーション解析の結果は同様であった（詳細は、M1.13.2 項の 2018 年 12 月 13 日付の対面助言資料に示した）。前述した結果から、本邦でも併用療法の有効性結果を単剤療法に外挿することは可能であると考えた。

結論として、前述した結果から、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日本人成人てんかん患者に対する BRV の単剤療法及び併用療法の用法・用量として「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。」とすることが支持された。推奨用量での BRV 投与によってんかんコントロールが改善し、安全性プロファイルも良好であった。

1.8.2.2.2 BRV 静注用製剤による一時的な代替療法

BRV 経口投与から IV 投与に切り替える場合：

BRV IV 投与の推奨用量は経口投与時の 1 日用量及び投与回数と同一とすべきであり、1 回あたり 2～15 分かけて IV 投与する。

BRV 経口投与に先立ち IV 投与する場合：

BRV IV 投与の推奨用量は 50mg/日を 1 日 2 回（均等投与）であり、1 回あたり 2～15 分かけて IV 投与する。

どちらの場合も患者の状態に応じて BRV の用量を調整してもよい。1 日最大用量は 200mg/日とする。

1.8.2.2.3 BRV 経口製剤から BRV 静注用製剤への切り替え

BRV 静注用製剤の使用は、BRV 臨床開発プログラムに含めた 4 つの臨床試験［健康成人を対象とした 3 試験（N01256A 試験、N01256B 試験及び EP0007 試験）及びてんかん患者を対象とした 1 試験（N01258 試験、M2.7.3.2.1.5.2 項）によって裏付けられた。また、臨床薬理試験（N01256A 試験及び EP0007 試験）で BRV 経口固形製剤（フィルムコート錠）と BRV 静注用製剤の生物学的同等性を評価した（M2.7.1.2.2.2 項、M2.7.1.2.2.3 項及び M2.7.1.3.3.1 項）。

前述した試験データに加えて、本新薬承認申請では臨床薬理試験 1 試験（EP0117 試験）及び第 III 相試験 1 試験（EP0118 試験、M2.7.3.2.1.5.1 項）で得られたバイオアベイラビリティデータを含めた。

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験である EP0117 試験では、BRV 100mg（静注用製剤）を 2 分間急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与した時の曝露量が、BRV 100mg（錠剤）を経口投与した時と同程度であることが示された。錠剤に対する静注用製剤の $AUC_{(0-t)}$及び AUC の比の 90% CI は、生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%に含まれた。しかし、C_{max} は生物学的同等性の基準を満たさず、錠剤よりも静注用製剤を投与後の C_{max} の方が高かった。静注用製剤の使用に関して、安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.1.3.3.1 項）。EP0117 試験に関する詳細は M2.7.1.2.2.1 項に記載した。

EP0118 試験は日本人成人てんかん患者を対象とし、BRV の経口投与から IV 投与に切替え後は、BRV 静注用製剤（50mg/日～200mg/日）を 12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 1 日 2 回、5 日間投与した（M2.7.3.2.1.5.1 項）。発作回数のパターンは、8 週間の観察期間と 5 日間の治療期間でばらつきが認められたが、全体としては個々の被験者での発作回数のパターン及び発作型は EP0118 試験に組み入れられる 8 週間前と比較して差がなかった。EP0118 試験では発作に関連する TEAE 又は SAE は認められなかった（EP0118 CSR Listing 3.2）。BRV 静注用製剤［12 秒間に 10mg（1mL）の速度で 1 日 2 回投与］の忍容性は全般的に良好であった。全体的な安全性プロファイルは、EP0085 試験（継続中、長期継続投与試験）及び BRV 全体で確立された安全性プロファイルと一致していた（EP0118 CSR 8.11 項及び 11.2 項）。BRV 経口投与から BRV IV 投与に切り替えた時の有効性及び安全性に特段の懸念は認められなかった。

N01258 試験では、被験者間のばらつきが大きく投与群間で意味のある比較ができなかったが、投与方法（新規投与又は切替え投与で BRV 静注用製剤を急速投与又は点滴投与）に関わらず、すべての被験者で評価期間の発作回数の平均値は観察期間から減少した。投与方法に関わらず、BRV 治療の忍容性は良好であった。TEAE プロファイルは、これまでの BRV 試験での結果と一致しており、投与方法（新規投与又は切替え投与で BRV 静注用製剤を急速投与又は点滴投与）に関わらず、おおむね同様の結果であった（N01258 CSR 10.11 項及び 12.2 項）。

結論として、成人てんかん患者で BRV を経口投与から IV 投与に切り替える場合、用量調整は不要であり、同用量で継続することが可能である。

1.8.2.2.4 BRV 経口製剤に先立つ BRV 静注用製剤の投与

<u>併用療法</u>

EP0117 試験では、BRV IV 投与から開始した日本人健康成人男性での PK プロファイルが、BRV の IV 投与時と経口投与時で同様であることを確認した。部分発作を有するてんかん患者を対象と

した N01258 試験では、BRV IV 投与から開始した安全性 IV 解析対象集団で評価期間の発作回数の平均値が観察期間から減少したことを確認した（N01258 CSR Table 8.1.4）。また、N01258 試験では、導入期間に PBO 投与を受け、評価期間に移行した後に BRV 静注用製剤の投与を受けた被験者（すなわち、BRV 経口投与を受けていない被験者）での安全性上の懸念は認められなかった。したがって、併用療法として BRV を IV 投与する場合、経口投与時と同用量で使用することが可能である。

単剤療法

単剤療法としての BRV 経口投与の有効性は、BRV の併用療法の有効性データを単剤療法での使用に外挿して評価した。臨床薬理試験（N01256A 試験及び EP0007 試験）では、経口固形製剤（フィルムコート錠）と BRV 静注用製剤の生物学的同等性を評価した。また、EP0117 試験では、BRV IV 投与から開始した日本人健康成人男性での PK プロファイルが、BRV の IV 投与時と経口投与時で同様であることを確認した。したがって、成人てんかん患者に対する単剤療法として BRV を IV 投与から開始する場合、経口投与時と同用量で使用することが可能である。

1.8.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 【製剤共通】 本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	【製剤共通】 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。
7. 用法及び用量に関連する注意 【注射剤】 7.1 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。 7.2 経口投与が可能になった場合は速やかにブリーバラセタム経口製剤に切り替えること。 7.3 本剤は、希釈して投与することができる。［14.1.1 参照］	【注射剤】 7.1 項： 注射剤として設定した投与方法であれば、経口投与と相互に代替ができることから、点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量については、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数で切り替えることが適切であると明記した。 7.2 項： 本剤は「一時的に経口投与ができない場合に投与すること」を想定した製剤である。そのため、経口投与が可能になった場合は速やかにブリーバラセタム経口剤に切り替えることが適切であると考え、設定した。
8. 重要な基本的注意 【製剤共通】 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］	【製剤共通】 8.1～8.4項： CCDS 及び同種同効薬の添付文書の記載を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
【製剤共通】
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。
</td><td>
【製剤共通】

9.3.1項：
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。

9.5及び9.6項：
妊婦又は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。

9.7項：
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。
</td></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
【製剤共通】
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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP2C19誘導薬
リファンピシン
等
[16.7.2参照]</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
[16.7.1参照]</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
[16.7.1参照]</td><td>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</td><td>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</td></tr>
</table>
</td><td>
10 項：
【製剤共通】
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。

10.2 項：
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。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	る。	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

【製剤共通】

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

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

（注射剤では「その他、頻度不明」として「注射部位疼痛」を追加）

11 項：

【製剤共通】

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。

【注射剤】

「11.2 その他の副作用」では、製剤共通の情報に加え、注射剤特有の事象として、CCDS に基づき Infusion site pain（注射部位疼痛）を追加した。なお、注射部位疼痛の頻度は、日本人成人てんかん患者を対象とした臨床試験（EP0118 試験）では発現が認められなかったことから、「頻度不明」とした。

使用上の注意（案）	設定根拠
13. 過量投与 【製剤共通】 **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］	13 項： 【製剤共通】 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。
14. 適用上の注意 【錠剤】 **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。 【注射剤】 **14.1 薬剤調製時の注意** 14.1.1 本剤は希釈なしで投与できる。希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。［7.3 参照］ 14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。 14.1.3 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。	14 項： 【錠剤】 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）。 【注射剤】 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。
15. その他の注意 【製剤共通】 **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］	15.1.項： 【製剤共通】 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。

1.9　一般的名称に係る文書

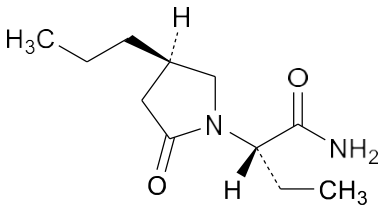
（1）　日本医薬品一般的名称（JAN）

本薬の日本医薬品一般的名称（JAN）は、令和元年 7 月 24 日付薬生薬審発 0724 第 1 号にて、下記のとおり通知された。

登録番号：30-5-B9

JAN（日本名）：ブリーバラセタム

JAN（英　名）：Brivaracetam



$C_{11}H_{20}N_2O_2$

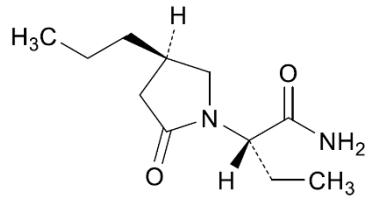
(2*S*)-2-[(4*R*)-2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル]ブタンアミド

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

（2）　国際一般名（INN）

本薬の国際一般名（INN）は、WHO Recommended International Nonproprietary Names［Recommended INN: List 55, p.39; WHO Drug Information, Vol.20, No.1, 2006］において、brivaracetam として収載されている。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>［日本名］(2S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル]ブタンアミド
［英　名］(2S)-2-[(4R)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide
（別名：ブリーバラセタム）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>【ブリィビアクト錠 25mg、同錠 50mg】
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

【ブリィビアクト静注 25mg】
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するブリーバラセタム経口製剤の代替療法
　てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>【ブリィビアクト錠 25mg、同錠 50mg】
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。

【ブリィビアクト静注 25mg】
ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
　通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する。
ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
　通常、成人にはブリーバラセタムとして 1 日 50mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量は 200mg とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：　ブリーバラセタム
製剤：　ブリィビアクト錠 25mg（1 錠中　ブリーバラセタム 25mg 含有）
　　ブリィビアクト錠 50mg（1 錠中　ブリーバラセタム 50mg 含有）
　　ブリィビアクト静注 25mg（1 バイアル中　ブリーバラセタム 25mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
成熟動物
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>最大非致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>経口</td><td>雄：2000、雌：1000</td></tr>
<tr><td>持続点滴静注</td><td>1000</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

亜急性

成熟動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週	経口	0, 100, 300, 1000, 1500	300	1000mg/kg/日群では、胆管過形成（雄）、胆管周囲の炎症、ALT 及び AST の増加等が認められた。
	13 週	経口	0, 50, 100, 200, 400	雄：100 雌： 50	200mg/kg/日以上の雄及び 100mg/kg/日以上の雌で小葉中心肝細胞にリポフスチン色素が認められた。
	4 週	持続点滴静注	0, 200, 600, 1000	雄：200 未満 雌： 600	200mg/kg/日以上の雄で、腎臓のヒアリン滴がみられ、1000mg/kg/日の雌で摂餌量がわずかに減少し、腎臓重量が増加した。
イヌ	4 週	経口	0, 6, 15, 37.5, 94	15	37.5mg/kg/日以上の用量群では肝臓重量が増加し、94 mg/kg/日群で、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が認められた。
	13 週	経口	0, 6, 15, 37.5	37.5	投与に関連する有害な変化はなかった。
	4 週	持続点滴静注	0, 30, 100, 150/300/200	30	100mg/kg/日以上の群で肝細胞及びクッパー細胞の内外における暗褐色の色素沈着、AST、ALT 及び ALP 活性の増加、肝臓重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞アポトーシスの増加等が認められた。
サル	4 週	経口	0, 300, 600, 900	900	投与に関連する所見は、すべての用量群で、散発的かつ一過性の嘔吐及び軽度の肝臓重量の増加のみであった。

幼若動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	9 週	経口	0, 150, 300, 600	300	600mg/kg/日群の雄で前立腺重量が減少したが（PND71 のみ）、対応する組織学的所見はなかった。
イヌ	4 週	経口	0, 15, 50, 100	用量設定試験のため未特定	50mg/kg/日以上の雄で骨塩量及び骨密度の低下がみられた。100mg/kg/日群の雌雄で絶対又は相対肝臓重量の増加、肝細胞肥大、胸腺萎縮等が認められた。

慢性

成熟動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	26 週	混餌+経口	0, 100+50, 100+130, 100+350	100+350	全用量群の雄にヒアリン滴腎症、雌雄に肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心肝細胞におけるリポフスチン色素の沈着がみられた。
イヌ	26 週	経口	0, 15, 37.5, 75	15	37.5 及び 75mg/kg/日群で、肝細胞、クッパー細胞及び毛細胆管の褐色の色素沈着（イヌを用いた過去の試験でみられたポルフィリン色素の外観と一致）、小葉中心の線維症、及びオーバル細胞/胆管の過形成等の有害作用が認められた。
サル	39 週	経口	0, 300, 600, 900	900	600mg/kg/日で軽度に及び 900mg/kg/日群で投与開始時（最初の週）に一般状態の変化として、散発的な嘔吐、流涎過多、活動性の低下、不器用な動き、平衡感覚の喪失等が認められた。

幼若動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	9 ヵ月	経口	0, 15, 30, 100	30	100mg/kg/日群で、甲状腺ホルモン T4 濃度の減少、血清化学検査パラメータ［ALP、ALT、AST、GGT、コレステロール、胆汁酸、アルブミン/グロブリン比（A/G 比）及びアルブミン］の変化、（ポルフィリンの可能性が高い）褐色色素の蓄積、小葉中心及び門脈周囲の線維症、炎症、胆管過形成、肝細胞肥大及び変性等がみられた。

副作用

副作用発現率：501/1189＝42.1%　　臨床検査値異常発現率：51/1189＝4.3%

副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
傾眠	177 (14.9%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (1.3%)
浮動性めまい	129 (10.8%)	体重増加	11 (0.9%)
疲労	79 (6.6%)	体重減少	10 (0.8%)
易刺激性	35 (2.9%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3%)
頭痛	33 (2.8%) 等	肝機能検査異常	3 (0.3%) 等

［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）］

会社　　ユーシービージャパン株式会社　　原体：輸入、製剤：製造販売

第3部（モジュール3） 品質に関する文書［錠剤］

3.2 データ又は報告書

3.2.S Drug Substance

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1 GENERAL INFORMATION							
3.2.S.1.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.1　Nomenclature	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.2　Structure	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.3　General Information	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 MANUFACTURE							
3.2.S.2.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.1　Manufacturer(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.2　Description of Manufacturing Process and Process Controls	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.3　Control of Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.4　Controls of Critical Steps and Intermediates	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.5　Process Validation and/or Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.6　Manufacturing Process Development	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 CHARACTERIZATION							
3.2.S.3.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.3.1　Elucidation of Structure and Other Characteristics	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.3.2　Impurities	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE							
3.2.S.4.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.1　Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Description	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Identification by IR	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Water Content	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Sulfated Ash / Residue on Ignition	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Residual Solvents by GC	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Chiral Purity Determination	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Assay and Related Substance Content	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Particle Size	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Chiral Purity Determination	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Assay and Related Substances	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Particle Size	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.4　Batch Analyses	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.5　Justification of Specification	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS							
3.2.S.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.5　Reference Standards or Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM							
3.2.S.6	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.6　Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 STABILITY							
3.2.S.7.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.1　Stability Summary and Conclusions	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.2　Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.3　Stability Data	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P　Drug Product

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT							
3.2.P.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	20[redacted]/1	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT							
3.2.P.2.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.2 Drug Product	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.4 Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.5 Microbial Attributes	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.2.6 Compatibility	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 MANUFACTURE							
3.2.P.3.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.3.1 Manufactures	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.3.2 Batch Formula	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.3.4 Controls of Key Processes and Key Intermediates	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.3.5 Process Validation/Process Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 CONTROL OF EXCIPIENT(S)							
3.2.P.4.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.1 Specifications	20[redacted]/1	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.2 Analytical Procedures	20[redacted]/1	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.4 Justification of Specifications	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.6	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.4.6 Novel Excipients	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 CONTROL OF DRUG PRODUCT							
3.2.P.5.1	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.1 Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Appearance	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Identification by IR spectroscopy	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures –Identity, Assay, related substances and uniformity of Dose Units	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Water	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Disintegration	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Infra-Red Spectroscopy	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Assay, Degradants and Content Uniformity	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures –Water content	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.4 Batch Analyses	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS							
3.2.P.6	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.6 Reference Standards or Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 CONTAINER CLOSURE SYSTEM							
3.2.P.7	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.7 Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 STABILITY							
3.2.P.8.1	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	―	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.8.3	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.P.8.3 Stability Data	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A APPENDICES							
3.2.A.1	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.A.1 Facilities and Equipment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	－	Brivaracetam Briviact® tablet 25 mg and 50 mg 3.2.P Drug product 3.2.A.3 Novel Excipients	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書［注射剤］

3.2 データ又は報告書

3.2.S Drug Substance

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1 GENERAL INFORMATION							
3.2.S.1.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.1 Nomenclature	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.2 Structure	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.1.3 General Information	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 MANUFACTURE							
3.2.S.2.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.3 Control of Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 CHARACTERIZATION							
3.2.S.3.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.3.2 Impurities	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE							
3.2.S.4.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.1 Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Description	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Identification by IR	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Water Content	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Sulfated Ash / Residue on Ignition	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Residual Solvents by GC	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Chiral Purity Determination	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Assay and Related Substance Content	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Microbial Testing	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2　Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Chiral Purity Determination	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Assay and Related Substances	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Microbiological Testing	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.4　Batch Analyses	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.5　Justification of Specification	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS							
3.2.S.5	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.5　Reference Standards or Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM							
3.2.S.6	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.6　Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 STABILITY							
3.2.S.7.1	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.1　Stability Summary and Conclusions	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.2　Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	－	Brivaracetam 3.2.S Drug substance 3.2.S.7.3　Stability Data	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P Drug Product

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT							
3.2.P.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT							
3.2.P.2.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.2 Drug Product	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.4 Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.5 Microbial Attributes	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.2.6 Compatibility	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 MANUFACTURE							
3.2.P.3.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.3.1 Manufactures	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.3.2 Batch Formula	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 CONTROL OF EXCIPIENT(S)							
3.2.P.4.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.1 Specifications	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.2 Analytical Procedures	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.4 Justification of Specifications	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.6	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.4.6 Novel Excipients	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 CONTROL OF DRUG PRODUCT							
3.2.P.5.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.1 Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Appearance	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Foreign Insoluble Matter	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Extractable Volume	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – pH	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Osmolality	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Particulate Contamination	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Sterility	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Bacterial Endotoxins	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Container Closure Integrity	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Identification by TLC	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Identification, Assay & Degradation products	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Identification, Assay & Degradation products by HPLC	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Identification of brivaracetam by TLC	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.4 Batch Analyses	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.6 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS							
3.2.P.6	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.6 Reference Standards or Materials	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 CONTAINER CLOSURE SYSTEM							
3.2.P.7	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.7 Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 STABILITY							
3.2.P.8.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	20[redacted]月[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.P.8.3 Stability Data	20[redacted]月[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A APPENDICES							
3.2.A.1	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.A.1 Facilities and Equipment	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	－	Brivaracetam – Solution for Injection – 10 mg/mL 3.2.P Drug product 3.2.A.3 Novel Excipients	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1.1	RRLE01E1509	Binding profile of brivaracetam	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	RRLE07L0605	Affinity of the two diastereoisomers ucb 34713 and ucb 34714 for synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in rat brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	CNS11024	Mouse brain synaptic vesicle 2A occupancy with brivaracetam (ucb 34714) determined in in-vivo binding studies	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	RRLE03F2702	Effects of brivaracetam (ucb 34714) on the biophysical properties of the Na^+ channel in rat cortical neurons in culture	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	CNS10032	Brivaracetam modulates native sodium currents expressed in a neuroblastoma cell line: comparison with carbamazepine	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	CNS13004	Effects of brivaracetam vs. carbamazepine on entorhinal cortex neurons from epileptic pilocarpine injected mice and from non-epileptic sham mice: sustained repetitive firing of action potentials and voltage-gated sodium current studies	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.7	CNS13005	Effects of brivaracetam vs. carbamazepine on embryonic rat primary cortical neurons in culture: sustained repetitive firing of action potentials and voltage-gated sodium current studies	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.8	CNS13006	Effects of brivaracetam vs. carbamazepine on adult mouse CA1 pyramidal neurons: sustained repetitive firing of action potentials and voltage-gated sodium current studies	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.9	RRLE04D0703	Effects of brivaracetam (ucb 34714) on the persistent Na^+ current (INaP) in CA1 pyramidal neurons from rat hippocampal slices	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.10	RRLE03G0701	Effects of brivaracetam (ucb 34714) on high- and low-voltage activated calcium channels in rat isolated CA1 hippocampaland dorsal root ganglia neurons	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.11	RRLE02G0304	Electrophysiological examination of brivaracetam (ucb 34714) on voltage-gated K^+ currents in cultured mouse hippocampal neurones	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.12	RRLE04B1602	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on excitatory amino acid-induced currents in cultured CNS neurons	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.13	RRLE04B1601	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on GABA- and glycine-induced currents in cultured CNS neurons	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.14	RRLE01D0202	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on the epileptiform activity induced in rat hippocampal slices by a high K^+, low Ca^{2+} perfusion fluid: comparison with levetiracetam	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.15	RRLE07F1207	In vitro profile of ucb-107092-1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.1.1.16	RRLE01E0701	Brivaracetam (ucb 34714). Anticonvulsant profile in mice models of seizures and epilepsy	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.17	CNS13001	Brivaracetam: Evaluation of protective effects in 6Hz fully kindled mice	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.18	RRLE01E3002	Brivaracetam (ucb 34714). Anticonvulsant effect in the threshold test in fully amygdala-kindled rats: comparison with levetiracetam	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.19	RRLE01E0702	Brivaracetam (ucb 34714). Protection against fully amygdala-kindled seizures in the rat induced by supra-threshold stimulation: comparison with levetiracetam.	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.20	RRLE08H1901	Brivaracetam - Protective effect in the 6 Hz model of partial epilepsy	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.21	CNS09004	Brivaracetam displays seizure protection superior to levetiracetam in phenytoin-resistant amygdala-kindled mice	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.22	RRLE01F0602	Brivaracetam (ucb 34714). Seizure suppression in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.23	RRLE01L0601	Brivaracetam (ucb 34714) in the acute treatment of self-sustaining status epilepticus	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.24	RRLE08B1107	The effects of the brivaracetam-diazepam combination in the acute treatment of self-sustained status epilepticus	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.25	RRLE05J1201	Effects of brivaracetam (ucb 34714) in a rat model of post-hypoxic myoclonus	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.26	RRLE01E3003	Brivaracetam (ucb 34714). Effect on the development of corneal kindling in mice: comparison with levetiracetam	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.27	RRLE01F2201	Brivaracetam (ucb 34714). Anticonvulsant effect of its main metabolites in the audiogenic seizures model in mice.	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.28	RRLE05E2306	Brivaracetam (ucb 34714). Lack of anticonvulsant effect of ucb-107092-1, a non-rodent metabolite of brivaracetam, in the audiogenic seizure model in mice	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.29	RRLE07C3019	Brivaracetam (ucb 34714). Lack of anticonvulsant activity of ucb-107092-1, a non-rodent metabolite of brivaracetam, in seizure models in mice and fully amygdala-kindled rats.	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.2.1	RRLE01C2305	Effect of ucb 34714 in the tail flick and hot plate tests in the rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.2	RRLE01C2101	Effect of ucb 34714 in the formalin test in the rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.3	RRLE01D1801	Effect of ucb 34714 on mechanical noxious stimulation in the diabetic rat model of neuropathic pain	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.2.4	RRLE01E0401	Effect of ucb 34714 on mechanical noxious stimulation in a mononeuropathic pain model in rats	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.5	CNS09025	Brivaracetam (ucb 34714) produces anti-allodynic effects in the rat spinal nerve ligation model of neuropathic pain: comparison to gabapentin and morphine	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.6	RRLE04B1605	ucb 34714 antagonizes harmaline-induced tremor in rats: comparison to leave: drugs for essential tremor and antiepileptic drugs	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.7	RRLE05D1101	Effect of ucb 34714 in a rat neocortical slice model of spreading depression in vitro	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.8	RRLE01C2603	ucb 34714 attenuates hyperactivity in a Y-shape maze induced by a mixture of dexamphetamine-chlordiazepoxide in the rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.1.3　安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.3.1	RRLE01F0603	Brivaracetam (ucb 34714). Impairment of rotarod performance in fully kindled mice and rats and in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.2	RRLE01C2304	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on spontaneous locomotor activity of rats	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.3	TA0680 RRLE01B0901	Brivaracetam (ucb 34714). Gross behavior (Irwin) test after single oral gavage administration in Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.4	TA0716 RRLE01D0203	Brivaracetam (ucb 34714). Gross behavior (Irwin) test after single oral gavage administration in male Wistar rats under fasted and non-fasted conditions	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.5	CNS09002	Effects of brivaracetam on the long-term potentiation (LTP) in CA1 area from rat hippocampal slices	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.6	CNS09003	Brivaracetam has no negative impact on rat spatial reference memory in the Morris water maze	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.7	TA0679 RRLE01D0201	Brivaracetam (ucb 34714). Cardiac action potentials in canine isolated Purkinje fibers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.8	NCD2011	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.9	NCD2071	Effect of brivaracetam (ucb 34714) on Human Cardiac Sodium Channels (hNav1.5) Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.10	NCD2072	Effect of ucb 34714 on Human Cardiac L-type Calcium Channels (hCav1.2) Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.11	TA0685 RRLE01C2602	Brivaracetam (ucb 34714). General haemodynamics and respiratory function after intravenous administration in anaesthetized Beagle dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.12	PSM0885 RRLE02D2401	Brivaracetam (ucb 34714). A safety pharmacology study of hemodynamic effects after intravenous administration in anesthetized Beagle dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.13	TA0671 RRLE01C2601	Brivaracetam (ucb 34714). Evaluation of the cardiovascular effects following single oral (gavage) dosing in conscious telemetered Beagle dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.3.14	PSM0874 RRLE02E2901	Brivaracetam (ucb 34714). A safety pharmacology study of effects on respiration after oral administration in male Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.15	TA0678 RRLE01B0902	Brivaracetam (ucb 34714). Gastrointestinal transit of a charcoal meal after single oral gavage administration in Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.16	NCD1774 RRLE07F1310	ucb-107092-1: A Safety Pharmacology Study of Neurobehavioural Effects after Intravenous Administration in Male Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.17	NCD1768 RRLE07E3034	Effect of ucb-107092-1 on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.18	NCD1765 RRLE07E3027	ucb-107092-1: Effect of ucb-107092-1 on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.19	NCD1817 RRLE07J0403	Cardiovascular Effects of ucb-107092-1 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.20	NCD1773 RRLE07F1308	ucb-107092-1: A Safety Pharmacology Study of Effects on Respiration after Intravenous Administration in Male Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.21	NCD1775 RRLE07F1312	ucb-107092-1: A Safety Pharmacology Study of Effects on Gastrointestinal Transit after Intravenous Administration in Male Sprague Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.22	NCD1767 RRLE07E3031	ucb 34713: Effect of ucb 34713 on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.23	NCD1766 RRLE07E3029	ucb 34713: Effect of ucb 34713 on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.1.1	TA0668 RRLE01A3101	Brivaracetam (ucb 34714). Validation of an analytical assay for the determination of brivaracetam (ucb 34714) in plasma samples by LC/ESI/MS	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	Val-ucb 34714-plasma-saliva-v1.1 RRLE04G2901	ucb 34714. Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714 in plasma and saliva samples by LC-ESI/MS/ MS - Version 1.1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	CP065254 RRLE06L2301	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of Brivaracetam (ucb 34714) in human plasma	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	CP065254	Report amendment 1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	ucb 34714-PRA-PRALABIN-125243-B rep val	Transfer and validation of a method for the determination of ucb 34714 (brivaracetam) in human plasma samples	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	4032041101	Method Validation Study for the Determination of the Anti-epileptic Drugs: Gabapentin (GBP), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Pregabalin (PGB), Keppra and UCB 34714 in Human Plasma by LC-MS/MS	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.7	Val-ucb 34714-plasma-v1.0 RRLE03K2701	Brivaracetam (ucb 34714). Validation of an analytical assay for the determination of ucb-100406-1 and ucb 42145 in plasma samples by LC-ESI/MS/MS using an automated sample preparation - Version 1.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.8	Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.0 RRLE04B0202	Brivaracetam (ucb 34714). Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma and urine samples by LC-ESI/MS/MS using an automated sample preparation - Version 2.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.9	Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.1 RRLE06F2701	Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma and urine samples by LC-ESI/MS/MS using an automated sample preparation - Version 2.1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.10	Val-ucb 34714-plasma-v3.0 RRLE07C0119	Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma by UPLC-ESI/MS/MS - Version 3.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.11	Val-ucb 34714-plasma-v3.1 RRLE07K0101	Validation update of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma by UPLC-ESI/MS/MS - Version 3.1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.12	Val-ucb 34714-plasma-v3.2	Validation update of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma by UPLC-ESI/MS/MS - Version 3.2	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.13	Val-ucb 34714-plasma-v4.0	Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma by UPLC-ESI/MS/MS - Version 4.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.1.14	Val-ucb 34714-plasma-v5.0	Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb-100406-1, ucb 42145 and ucb-107092-1 in plasma by LC-ESI/MS/MS - Version 5.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.15	NCD2410	Validation update of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb 100406 1, ucb 42145 and ucb 107092 1 in plasma by LC ESI/MS/MS - Version 5.1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.16	TA0667 RRLE01D2301	Study TA0667: Brivaracetam (ucb 34714). Validation of an analytical assay for the determination of brivaracetam (ucb 34714) in urine samples by LC/ESI/MS	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.17	Val-ucb 34714-urine-v1.0 RRLE03D1519	ucb 34714, ucb 100406-1 and ucb 42145: Validation of an analytical assay for the determination of ucb 34714, ucb 100406-1 and ucb 42145 in urine samples by LC-ESI/MS/MS - Version 1.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.18	Val-ucb-100406-1-microsomes-v1.0 RRLE04D2702	ucb-100406-1. Validation of an BioAnalytical Assay for the Determination of ucb-100406-1 in Human Liver Microsomes Samples by LC-MS.	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.19	Val-ucb 34713-plasma-v1.0 RRLE07K0829	Validation of an Analytical Assay for the Determination of ucb 34713 in Plasma Samples by LC-ESI/MS/MS.	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.20	AED-Eurofins Medinet-4032060701rep val RPLE07E2917	Method validation study for the determination of Gabapentin (GBP), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Pregabalin (PGB), Levetiracetam (LEV) and Brivaracetam (BRV) in human plasma by LC-MS/MS according to Analytical Method MS0137NL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.21	AED-Eurofins Medinet-4032070601rep val	Cross-Validation Study Between LC-MS/MS Analytical Method MS0096NL and LC-MS/MS Analytical Method MS0137NL for the Determination of Gabapentin (GBP), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Pregabalin (PGB), Levetiracetam (LEV) and Brivaracetam (BRV) in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.22	AM-antiepileptic-plasma-v1.4.0	Analytical assay for the determination of antiepileptic drugs in plasma samples by LC-ESI/MS/MS - version 1.4.0	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.23	CFQ12015-14C-ucb 34714-rep	Preparative details of [^{14}C]ucb34714	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2.1	NCD1663 RRLE06L1506	ucb 34714.Transport through the Caco-2 (HTB-37) model	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.2	TB0582 RRLE01B0606	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). Preliminary PK/PD study in audiogenic seizure prone mice	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	TA0748 RRLE01E1001	Brivaracetam (ucb 34714). Pharmacokinetics of brivaracetam (ucb 34714) in the Wistar rat after single oral (10 mg/kg) and intravenous (10 mg/kg) administration	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.2.4	TA0717 RRLE01A3102	ucb 34714 - Single oral toxicokinetic study in the Wistar rat under fasted and non-fasted conditions	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.5	TA0747 RRLE02B2102	Pharmacokinetics in plasma and excretion balance of total radioactivity and ucb 34714 in male and female dogs after single oral (5 mg/kg) and intravenous (5 mg/kg) administration of ^{14}C-brivaracetam (ucb 34714)	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 及び UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.6	PSM1019 RRLE03A2404	Brivaracetam (ucb 34714). Pharmacokinetics and metabolism after single oral (5 mg/kg) and intravenous (5 mg/kg) administration of ^{14}C brivaracetam (ucb 34714) to the Cynomolgus monkey and minipig	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.7	TB0620 RRLE00L2702	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). 2-week oral toxicokinetic study in the Wistar rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.3.1	PSM0937 RRLE02E1307	ucb 34714- In vitro interspecies protein binding and distribution of (^{14}C)-ucb 34714 between erythrocytes, plasma and whole blood	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.2	NCD2319	ucb L059 and brivaracetam (ucb 34714). Comparative PK in male NMRI mice after single oral dosing	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.3	TA0694 RRLE01F2501	^{14}C brivaracetam (ucb 34714). Tissue distribution of total radioactivity in the pigmented rat following single oral administration (QWBA)	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.4	PSM0839 RRLE02G2308	Brivaracetam (ucb 34714). Quantitative tissue distribution of radioactivity following a single oral (5 mg/kg) administration of ^{14}C brivaracetam (ucb 34714) to male and female rats	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.5	PSM0979 RRLE02J3002	^{14}C Brivaracetam (ucb 34714). Comparative metabolism and excretion of 14C brivaracetam (ucb 34714) in the rat, the mouse and the hamster (males and females) following single oral (5 and 100 mg/kg) administration	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.6	PSM0983 RRLE02K2105	[^{14}C]-ucb 34714: Quantitative tissue distribution of radioactivity following repeat oral (5 mg/kg bid) administration in male Wistar rats	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.7	PSM0803 RRLE01L1303	Evaluation of the retention of brivaracetam (ucb 34714) related compounds in the genital area and in sebaceous glands of the rat and mouse after single oral (5 mg/kg) administration of ^{14}C brivaracetam (ucb 34714)	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.4.1	TA0686 RRLE01G1202	^{14}C brivaracetam (ucb 34714). In vitro metabolism in rat, dog, monkey, mini-pig and human liver microsomes and in rat, dog, monkey and human hepatocytes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.2	NCD2195	ucb 34714. Inter-species and qualitative comparison of metabolites of brivaracetam formed in liver fractions	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.3	NCD1998	ucb 34714. Identification of the CYP450 enzymes involved in its hydroxylation (formation of ucb-100406-1) in vitro in human liver microsomes and cDNA expressed enzymes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.4	PSM0976 RRLE02K1802	Brivaracetam (ucb 34714). Identification of the CYP450 isoforms involved in its biotransformation in vitro in human liver microsomes and supersomes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.5	NCD1674 RRLE06M2006	ucb 34714, ucb 42145 and ucb-100406-1. Determination of kinetic parameters for the in vitro formation of ucb-107092-1. Identification of the enzymes involved in its biotransformation in vitro in human liver microsomes and cDNA expressed enzymes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.6	NCD2232	ucb 34714 : Identification of the enzymes involved in its hydrolysis (formation of ucb 42145) In Vitro in cDNA Expressed Enzymes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.7	TB0543 RRLE01C3001	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). Preliminary ADME and pharmacokinetic study in the Wistar rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.8	TA0693 RRLE01H2003	[^{14}C] brivaracetam - Balance of excretion and retention following single oral or intravenous administration in the Wistar rat	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.9	TA0693	Report Amendment 1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.10	TB0544 RRLE01B2201	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). Preliminary metabolism and pharmacokinetic study in the Beagle dog	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.11	TA0762 RRLE02E2401	14C Brivaracetam (ucb 34714). Qualitative and quantitative metabolism study following single oral (5 mg/kg) and single intravenous (5 mg/kg) administration of ^{14}C brivaracetam (ucb 34714) to the male and female dog	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.5.1	NCD1695 RRLE07B1406	ucb 34714: Pharmacokinetics of ucb 34714 and its metabolites in the Wistar rat after single bolus intravenous administration of ucb 34714, ucb 42145 or ucb-100406-1 at a dose of 20 mg/kg	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.2	PSM0894 RRLE02H1905	Brivaracetam (ucb 34714). Secretion of total radioactivity in milk of lactating rats following oral administration (5 mg/kg) of ^{14}C brivaracetam (ucb 34714)	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.6.1	TA0776 RRLE01H1703	Brivaracetam (ucb 34714). Evaluation as a potential inhibitor of human cytochrome P450 enzymes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.2	NCD1677 RRLE07A1604	ucb 34714. Evaluation as a potential inhibitor of human cytochrome P450 2C8 and 2B6	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.3	NCD1677	Report amendment 1	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.4	NCD1678 RRLE07A1606	ucb 34714, ucb 42145 and ucb 100406-1. Evaluation as potential inhibitors of phenytoin 4-hydroxylation activity in vitro	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.5	PSM0815 RRLE03B2701	Brivaracetam (ucb 34714). In vitro induction of CYP1A and CYP3A4 in human hepatocytes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.6	NCD1710 RRLE07C0517	ucb 34714. In vitro evaluation as cytochrome P450 inducer in cultured human hepatocytes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.7	NCD1902	ucb 34714: In vitro evaluation of the potential of an NCE to interfere with induction of cytochrome P450 and related gene expression by phenytoin in cultured human hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.8	PSM1033 RRLE03C1803	Brivaracetam (ucb 34714). In vitro evaluation as a potential inhibitor of human liver microsomal epoxide hydrolase	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.9	NCD2328	In vitro evaluation of ucb 34714 and ucb-100406-1 as potential inhibitors of epoxide hydrolase, using carbamazepine epoxide as probe substrate	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.10	NCD2207	Assessment of ucb 34714 and its metabolites (ucb 42145, ucb-100406-1, and ucb-107092-1) as inhibitors of human OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, BSEP- and P-gp-mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.11	NCD2061	[^{14}C] - ucb 34714 : Involvement of MDR1, MRP1 and MRP2 in the transport of 14C-ucb 34714 using LLC-PK1 cells or membrane vesicles	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.12	PSM1175 RRLE04D0504	ucb 34714. In vitro inhibition of ucb 34714 biotransformation to ucb-100406-1 by AEDs in human liver microsomes	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.13	NCD2050	ucb 34714 and ucb 42145. Evaluation of gemfibrozil as a potential inhibitor of ucb 34714 and ucb 42145 hydroxylation (formation of ucb-100406-1 and ucb-107092-1, respectively) in human liver microsomes and human hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.14	NCD2616	Brivaracetam (UCB34714): Assessment as a potential inhibitor of human MDR1, BCRP, BSEP, MRP2, MATE1 and MATE2-K Efflux Transporters and human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3 Uptake Transporters	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.15	NCD2622	ucb 34714 : In vitro evaluation as a potential inhibitor of human cytochrome P450 enzymes, in human liver microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.6.16	quantitative-prediction-2015	QUANTITATIVE PREDICTION OF THE POTENTIAL FOR BRIVARACETAM AS A PERPETRATOR TO CAUSE DRUGDRUG INTERACTIONS WITH OMEPRAZOLE AND METFORMIN IN HEALTHY VOLUNTEERS	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.17	quantitative-prediction-2017	QUANTITATIVE PREDICTION OF THE POTENTIAL FOR BRIVARACETAM TO AFFECT THE DISPOSITION OF PHE THROUGH INHIBITION OF CYP2C19	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.7.1	NCD2159	ucb 34714 and ucb-100406-1.(hydroxylated metabolite). In vitro investigations on the metabolism and N-alkylprotopophyrin formation in dog, rat and human recombinant CYPs and hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.2	NCD1965	Bridging Report to the NCD1965 Toxicokinetic Evaluation Report: ucb 34714 : Induction of lacZ- Mutations in Tissues of Treated Muta™ Mice	試験終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.3	PSM0856 RRLE02C1402	Brivaracetam (ucb 34714). Preliminary pharmacokinetic study in the marmoset after a single oral administration of brivaracetam (ucb 34714) at 3 mg/kg	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.4	NCD1327 RRLE05F2323	ucb-107092-1. Pharmacokinetics of ucb-107092-1 in the Wistar rat after single oral and intravenous administration	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.1.1	TB0549 RRLE00H0403	ucb 34713 - ucb 34714: Preliminary acute oral toxicity study in the Wistar rat	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.2.1	TS0597 RRLE00C2302	ucb 34713 and ucb 34714: Exploratory 7-day repeated oral gavage toxicity study in the Wistar rat at three dose levels	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.2	TA0618 RRLE00C2803	ucb 34713 and ucb 34714: 2-week oral gavage study in the Wistar rat	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.3	TA0661 RRLE01E1401	ucb 34714: 4 week oral (gavage) toxicity study in the Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	PSM0813 RRLE02E0301	Brivaracetam (ucb 34714). 13-week oral gavage toxicity study in the Wistar rat with a 4-week recovery period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.5	PSM0939 RRLE02E0702	Brivaracetam (ucb 34714). 14 day oral (dietary) administration palatability study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.6	PSM1005 RRLE02M0603	Brivaracetam (ucb 34714). 28 day oral (dietary and gavage) administration range-finding toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.7	PSM1029 RRLE03C1002	Brivaracetam (ucb 34714). 26 week oral (dietary and gavage) administration toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.8	NCD1541 RRLE06E0212	Brivaracetam (ucb 34714). 7 day continuous intravenous infusion dose range finding study in rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.9	NCD1540	Brivaracetam (ucb 34714). 4-week continuous intravenous infusion toxicity study in rats followed by a 2 week treatment-free period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.10	TS0614 RRLE00C2104	Brivaracetam (ucb 34714). 7-day repeated oral dose (gavage) study in the Beagle dog	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.11	TA0615 RRLE00K0301	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). Preliminary oral dose toxicity study in the Beagle dog	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.12	TA0616 RRLE00K0301	ucb 34713 and brivaracetam (ucb 34714). 2-week range-finding toxicity study in Beagle dogs	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.13	TA0660 RRLE01D1701	Brivaracetam (ucb 34714). 4-week oral gavage toxicity study in the Beagle dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.14	PSM0812 RRLE02D3002	Brivaracetam (ucb 34714). 13-week oral (gavage) toxicity study in the Beagle dog with a 4-week recovery period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.15	PSM0943 RRLE02F0302	Brivaracetam (ucb 34714). 28 day oral gavage (three times daily administration) range finding study in the dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.2.16	PSM1013 RRLE02M1808	Brivaracetam (ucb 34714). 26 week oral gavage (three times daily administration) toxicity study in the dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.17	NCD1542 RRLE06E0214	Maximum tolerated dose/dose range finding continuous intravenous infusion study in Beagle dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.18	NCD1543 RRLE06E0216	4 week continuous intravenous infusion toxicity study in dogs followed by a 2 week treatment-free period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.19	PSM1016 RRLE03A2003	Brivaracetam (ucb 34714). Determination of the single and 7-day maximum tolerated dose by oral route in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.20	PSM1038 RRLE03D0902	Brivaracetam (ucb 34714). 2 week oral (gavage) range-finding toxicity study in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.21	PSM1101 RRLE03G1402	Brivaracetam (ucb 34714). 4 week oral (gavage) toxicity in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.22	PSM1140 RRLE03M1509	Brivaracetam (ucb 34714). 39 week b.i.d. oral (gavage) toxicity study in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *in vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.3.1.1	TA0594 RRLE00D1901	ucb 34713 and ucb 34714: Testing for Mutagenic Activity with Salmonella typhimurim TA 100, TA 1537 and TA 98	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1.2	TA0594	Report Amendment 1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1.3	TA0663 RRLEOIC0602	ucb 34714. Testing for Mutagenic Activity with Salmonella typhimurim TA1535, TA 1537, TA 98 and TA 100 and Escherichia coli WP2uvrA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.4	TA0662 RRLE01B0903	ucb 34714. Mouse Lymphoma Mutation Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.5	TA0786 RRLE01G1301	ucb 34714. Chromosomal Aberrations Study in Cultured Chinese Hamster Ovary Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.3.2 *in vivo* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.3.2.1	TA0749 RRLE01F2905	Oral Micronucleus Induction Study in Bone Marrow Erythrocytes from Wistar Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2.2	NCD1965	Brivaracetam (ucb 34714): Induction of lacZ- Mutations in Tissues of Treated Muta™Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.4.1.1	NCD1304 RRLE05E0408	ucb 34714. 104 Week Oral (Dietary and Gavage) Carcinogenicity Study in CD-1 mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1.2	NCD1305 RRLE05E0410	ucb 34714. 104 Week Oral (Dietary and gavage) Carcinogenicity Study in Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.4.2.1	PSM1139 RRLE03M1506	Brivaracetam (ucb 34714). Maximum tolerated dose study in the mouse	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2.2	PSM1171 RRLE04C3008	Brivaracetam (ucb 34714). 2 week oral range finding toxicity study in CD-1 mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2.3	PSM1256 RRLE04L0913	Brivaracetam (ucb 34714). 13 Week oral (dietary and gavage) dose range finding study in CD-1 mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2.4	PSM1138 RRLE03M1504	Brivaracetam (ucb 34714). Maximum tolerated dose in the hamster	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2.5	PSM1170 RRLE04C3006	2 week oral range finding toxicity study in hamsters	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.1.1	PSM0978 RRLE02J3004	Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.2.1	TA0675 RRLE02B0501	Brivaracetam (ucb 34714), Oral (gavage) embryo-foetal toxicity dose range finding study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.2	PSM0853 RRLE02B1202	Brivaracetam (ucb 34714). Oral (gavage) embryo-foetal toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.3	TA0659 RRLE00M0601	Brivaracetam (ucb 34714). Oral (gavage) maximum tolerated dose (MTD) study in the rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.4	PSM0795 RRLE01K2203	Brivaracetam (ucb 34714). Oral (gavage) embryo-foetal toxicity dose range finding study in the rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5.2.5	PSM0860 RRLE02E2301	Brivaracetam (ucb 34714). Oral (gavage) embryo-foetal toxicity study in the rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5.3 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

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.3.1	NCD1330 RRLE05F2705	ucb 34714. Oral (gavage) pre-and post-natal development study in the Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.4.1	NCD1331 RRLE05F2707	ucb 34714. Oral (gavage) dose range-finding study in the neonatal/juvenile Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.2	NCD1550 RRLE06E1633	ucb 34714. Oral (gavage) dose range-finding study in the neonatal/juvenile Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.3	NCD1671 RRLE06M1812	ucb 34714. Nine week oral (gavage) toxicity study in juvenile Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.4	NCD1883 RRLE08C1041	A study to evaluate brain weight in juvenile and adult Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.5	NCD1696 RRLE07B1408	ucb 34714: 28-day oral (gavage) range-finding study in juvenile Beagle dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.6	NCD1863 RRLE07M1907	ucb 34714: 9-month oral (gavage) toxicity study in juvenile beagle dogs with a 2-month recovery period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.6.1	NCD1491 RPLE06C0633	ucb 34714. Evaluation of the haemolytic potential of 16 formulations in human whole blood	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.2	NCD1491	Amendment 1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.3	NCD1646 RRLE06K2302	Local tolerance test of ucb 34714 after intravenous, intra-arterial, perivenous and intramuscular administration in the rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.3.1	PSM0789 RRLE01H3001	ucb 34714. A Cytotoxicity Study of Effects on Lactate Dehydrogenase Leakage in Cultured Balb/c 3T3 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.3.2	PSM0790 RRLE01H3002	ucb 34714. A Cytotoxicity Study of Effects on ATP Levels in Cultured Balb/c 3T3 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3.3	PSM0791 RRLE01J0401	ucb 34714. A Cytotoxicity Study of Effects on Protein Synthesis in Cultured Balb/c 3T3 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3.4	PSM0811 RRLE02C0504	Brivaracetam (ucb 34714). An Assessment of morphology of the preputial, clitoral and zymbal's glands following 2 and 4 weeks oral gavage in the Wistar rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3.5	PSM1017 RRLE03A2005	Quantitative Evaluation by Elisa of Alpha-2μ-globulin Concentrations in Kidney Homogenates after Repeated Daily Gavage Administration of 1000 mg/kg/day of ucb 34714 for 2 weeks in Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3.6	PSM1088 RRLE03E1303	Quantitative Evaluation by Elisa of Alpha-2μ-globulin Concentrations in Kidney Homogenates after Repeated Daily Gavage Administration of 1000 mg/kg/day of ucb 34714 or 600 mg/kg/day of ucb 44212 for 2 weeks or a single administration of 1000 mg/kg of d-limonene in Wistar rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB	海外	社内資料	参考

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.4.1	NCD1786 RRLE07G1318	Abuse Liability of Brivaracetam and Chlordiazepoxide Administered Intavenously: Assessment of the Relative Reinforcing Efficacy in Sprague-Dawley Rats Maintained to Self-Administer Cocaine	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.4.2	NCD1785 RRLE07G1316	Dependence Liability of Brivaracetam in Sprague-Dawley Rats: Withdrawal in Rats Treated Chronically with Doses of Chlordiazepoxide and Brivaracetam for 30 Days	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.4.3	NCD1784 RRLE07G1314	Assessment of the Subjective Effects of Brivaracetam in Male Sprague-Dawley Rats: Cross Generalization Potential to a Chlordiazepoxide Training Stimulus	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.5.1	NCD1682 RRLE07A1705	ucb-107092-1: Continuous intravenous infusion acute maximum tolerated dose study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.2	NCD1781 RRLE07F2706	ucb-107092-1: 14-day continuous intravenous infusion toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.3	NCD1982 Test Facility Study No. 610156	ucb-107092-1: 13-Week Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in the Rat Followed by a 4-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.4	NCD1982	Report Amendment 1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.5	NCD1760 RRLE07E2311	ucb-107092-1:Reverse mutation in four histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium and one tryptophanrequiring strain of Escherichia coli	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.5.6	NCD1759 RRLE07E2309	ucb-107092-1: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the MicrotitreR fluctuation technique	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.7	NCD1800 RRLE07H0107	ucb-107092-1: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.8	NCD1975 CRO Study Number: WIL-549015	ucb-107092-1: Continuous Intravenous Infusion Embryo/Fetal Development Toxicity Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5.9	NCD1643 RRLE06K0911	ucb-107092-1: Continuous intravenous infusion maximum tolerated dose in the Beagle dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.6.1	NCD1754 RRLE07E1505	ucb 34713: 13 week b.i.d. oral (gavage) administration toxicity study in the Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6.2	NCD1761 RRLE07E2313	ucb 34713: Reverse mutation in four histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium and one tryptophanrequiring strain of Escherichia coli	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6.3	NCD1762 RRLE07E2315	ucb 34713: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the MicrotitreR fluctuation technique	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.7 その他の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.7.1	Brivaracetam-Opinion Paper-2014	Opinion paper on dog liver findings: Potential mechanisms and relevance for humans	サイン日付 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	NA	海外	社内資料	参考

4.3 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
4.3.1	Bachert EL, Li ZW, Zhao L, Chung SJ, and Fung HL. A modified product inhibition model describes the nonlinear pharmacokinetics of nicorandil in rats. Pharm Res. 1994;11(8):1190-1198.
4.3.2	Black GP, Collins KS, Blacquiere DP, and Forkert PG. Formation of N-alkylprotoporphyrin IX from metabolism of diallyl sulfone in lung and liver. Drug Metab Dispos. 2006;34(6):895-900.
4.3.3	Bornheim LM, Underwood MC, Caldera P, Rettie AE, Trager WF, Wrighton SA, Correia MA. Inactivation of multiple hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats by allylisopropylacetamide: mechanistic implications. Mol Pharmacol. 1987;32(1):299-308.
4.3.4	Carney EW, Zablotny CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, and Holsapple M. The effects of feed restriction during in utero and postnatal development in rats. Toxicol Sci. 2004;82:237-49.
4.3.5	Chemmanur AT and Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. Clin Liver Dis. 2004;8:807–38.
4.3.6	De Matteis F and Marks G. Cytochrome P450 and its interactions with the heme biosynthetic pathway. Can J Physiol Pharmacol. 1996;74:1-8.
4.3.7	Elder G, Hift R, and Meissner P. The acute porphyrias. Lancet 1997;349:1613–17.
4.3.8	Frater Y, Brady A, Lock EA, and De M F. Formation of N-methyl protoporphyrin in chemically-induced protoporphyria. Studies with a novel porphyrogenic agent. Arch Toxicol. 1993;67(3):179-185.
4.3.9	Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. Eur J Pharmacol 2011;64:36–44.
4.3.10	Gorchein A, Webber R, Burnett D, and Goudie JH. Effect of anticonvulsant drugs on serum 8-aminolaevulinic acid levels in non-porphyric subjects. Br J Clin Pharmacol. 1987;24:847-48.
4.3.11	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed. Elsevier/Academic Press: Ch. 9 (Liver and Pancreas), pp. 470-472, 488-489, 490-492;2007.
4.3.12	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed. Elsevier/Academic Press:, Ch 10 (Urinary Tract), pp. 600-605;2007.
4.3.13	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed. Elsevier/Academic Press Ch. 13 (Endocrine Glands), pp. 830-832;2007.
4.3.14	He K, Falick AM, Chen B, Nilsson F, and Correia MA. Identification of the heme adduct and an active site peptide modified during mechanism-based inactivation of rat liver cytochrome P450 2B1 by secobarbital. Chem Res Toxicol. 1996;9(3):614-22.
4.3.15	He K, He YA, Szklarz GD, Halpert JR, and Correia MA. Secobarbital-mediated inactivation of cytochrome P450 2B1 and its active site mutants. Partitioning between heme and protein alkylation and epoxidation. J Biol Chem. 1996;271(42):25864-72.
4.3.16	Hift RJ, Thunell S, and Brun A. Drugs in porphyria: From observation to a modern algorithm-based system for the prediction of porphyrogenicity. Pharmacol Ther. 2011;132(2):158-69.
4.3.17	Holsapple MP, Pitot C, Cohen S, Boobis A, Klaunig J, Pastoor T, Dellarco V, Dragan Y. Mode of Action in Relevance of Rodent Liver Tumors to Human Cancer Risk. Toxicol Sci. 2006;89(1):51-6.
4.3.18	Holson JF, Nemec MD, Stump DG, Kaufamn LE, Lindstrom P and Varsho BJ. Significance, Reliability and Interpretation of Developmental and Reproductive Toxicity Study Findings. In: Developmental and Reproductive Toxicology, A Practical Approach. 2nd ed. Hood RD. CRC Taylor & Francis; Ch. 9; 2006 p. 378-82.
4.3.19	Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for the Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. 2010.

4.3.20	Kenda M, Matagne A, Talaga P, Pasau P, Differding E, Lallemand B, et al. Discovery of 4-Substituted Pyrrolidone Butanamides as New Agents with Significant Antiepileptic Activity. Journal of Medicinal Chemistry 2004; 47(3): 530-549.
4.3.21	Khera KS. Common fetal aberrations and their teratologic significance: A review. Fund Appl Tox. 1981;1:13-18.
4.3.22	Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, and Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in models of seizures and epilepsy. Eur J Pharmacol. 1998; 353:191-206.
4.3.23	Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci 2004;101(26):9861-6.
4.3.24	Margineanu DG, Klitgaard H. Levetiracetam: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E,editors. Antiepileptic drugs, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 419-27.
4.3.25	Matagne A, Margineanu D-G, Kenda B, Michel P, and Klitgaard H. Anti-convulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. British Journal of Pharmacology 2008; 154: 1662-1671.
4.3.26	Mazarati A, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, and Wasterlain C. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam–diazepam combinations in experimental status epilepticus. Epilepsy Research 2004; 58(2-3): 167-174.
4.3.27	McGuire GM, Macphee GJ, Thompson GG, Moore MR, and Brodie MJ. Effects of sodium valproate on haem biosynthesis in man: implications for seizure management in the porphyric patient. Eur J Clin Invest. 1988;18(1):29-32.
4.3.28	McGuire GM, Macphee GJ, Thompson GG, Park BK, Moore MR, and Brodie MJ. The effects of chronic carbamazepine treatment of haem biosynthesis in man and rat. Eur J Clin Pharmacol. 1988b;35(3):241-47.
4.3.29	Moore M M, Honma M, Clements J, Bolcsfoldi G, Burlinson B, Cifone M, Clarke J, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Follow-up meeting of the international workshop on Genotoxicity testing - Aberdeen, Scotland, 2003 - Assay acceptance criteria,positive controls, and data evaluation. Environ Mol Mutagen. 2006;47:1-5.
4.3.30	Moore MM, Honma M, Clements J, Bolcsfoldi G, Burlinson B, Cifone M, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing, San Francisco, 2005, recommendations for 24-h treatment. Mutation Res.2007;627(1):36-40.
4.3.31	Nicolas JM, Chanteux H, Mancel V, Dubin GM, Gerin B, Staelens L, Depelchin O, Kervyn S. N-Alkylprotoporphyrin formation and hepatic porphyria in dogs after administration of a new antiepileptic drug candidate: mechanism and species specificity. Toxicological Sciences; 2014;141(2):353-364
4.3.32	Nordmann Y and Puy H. Human hereditary hepatic porphyrias. Clin Chim Acta. 2002;325:17-37.
4.3.33	Ortiz de Montellano PR, Stearns RA, and Langry KC. The allylisopropylacetamide and novonal prosthetic heme adducts. Mol Pharmacol. 1984;25(2):310-7.
4.3.34	Peters H, Cripps D, Göcmen A, Bryan G, Ertürk E, and Morris C. Turkish Epidemic Hexachlorobenzene Porphyria A 30-Year Study. Annals of the New York Academy of Sciences 1987;514:183-90.
4.3.35	Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Cosat C, Pisani F, et al Intracellular Calcium Increase in Epileptiform Activity: Modulation by Levetiracetam and Lamotrigine. Epilepsia 2004;45:719–728.
4.3.36	Puy H, Gouya L, and Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010;375:924–37.
4.3.37	Roffey SJ1, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel SG, Nedderman AN, Smith DA, Walker DK, Wood N. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. Drug Metab Dispos. 2003;31(6):731-741.
4.3.38	Ross J, Plummer S, Rode A Scheer N, Bower C, Vogel O, Henderson CJ, Wolf CR, Elcombe CR. Human Constitutive Androstane Receptor (CAR) and Pregnane X Receptor (PXR) Support the Hypertrophic but not the Hyperplastic Response to the Murine Nongenotoxic Hepatocarcinogens Phenobarbital and Chlordane In Vivo. Toxicol Sci. 2010;116(2):452–66.
4.3.39	Sadeque AJ, Fisher MB, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, and Rettie AE. Human CYP2C9 and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. J Pharmacol Exp Ther. 1997;283(2):698-703.
4.3.40	Sassa S and Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. 1 J Intern Med. 2000;247:169-78.
4.3.41	Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. Br J Haematol. 2006;135:281-92.
4.3.42	Smith AG and De Matteis MF. Drugs and the hepatic porphyrias. Drugs and the hepatic porphyrias.

4.3.43	Solinas C and Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. J Clin Neurosci. 2004;11(4):356-61.
4.3.44	Strolin Benedetti M, Whomsley R, Nicolas JM, Young C, Baltes E. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59(8-9):621–30.
4.3.45	Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:509–40.
4.3.46	Thunell S, Pomp E, and Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(5):668-79.
4.3.47	Vieira ML, Zhao P, Berglund EG, Reynolds KS, Zhang L, Lesko LJ, Huang SM. Predicting drug interaction potential with a physiologically based pharmacokinetic model: a case study of telithromycin, a time-dependent CYP3A inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):700-8. doi: 10.1038/clpt.2011.305. Epub 2012 Mar 7.
4.3.48	Wong SG and Marks GS. Formation of N-alkylprotoporphyrin IX after interaction of porphyrinogenic xenobiotics with rat liver microsomes. J Pharmacol Toxicol Methods 1999;42(3):107-13.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA） 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.1.1.1	N01185	Pharmacoscintigraphic investigation of the regional drug absorption of ucb 34714 (200 mg) delivered using the Enterion™ capsule in 3 different sites of the GI tract in comparison with the 200 mg immediate release oral capsule: open-label, randomized, four-way cross-over, single dose study, in 9 healthy adult male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.1.2	N01075	Randomized, monocenter, open label, two-way cross-over, food interaction pilot study of a single dose (150 mg) of ucb 34714 (oral capsule without excipient) in 8 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.2 比較BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.1.2.1	EP0117	A single-center, open-label, randomized, single-dose, 3-way crossover study to evaluate the pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability of brivaracetam (BRV) intravenous (iv) formulation given as a 2-minute iv bolus injection, a 15-minute iv infusion, and an orally dosed tablet in healthy male Japanese subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.1.2.2	N01256A	A randomized, monocenter, open-label, three-way cross-over, dose availability study of three different formulations of brivaracetam, followed by a non-randomized, monocenter, open-label safety assessment study of four escalating doses of brivaracetam (BRV) administered via two formulations, on healthy volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2.3	EP0007	A randomized, single-center, open-label, 5-way crossover, single-dose bioavailability/bioequivalence comparison of brivaracetam oral tablets (10mg, 50mg, 75mg, and 100mg) and brivaracetam intravenous bolus injection (100mg) in healthy volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2.4	N01287	Monocenter, open label, randomized, five-way cross-over relative bioavailability/bioequivalence study of brivaracetam solid oral formulations (capsule and tablet) using as reference brivaracetam oral solution with assessment of food effect on brivaracetam oral tablet formulation	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	社内資料	評価	有
5.3.1.2.5	FR/G18046B	Brivaracetam錠の処方変更の生物学的同等性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.2.6	FR/G18046C	Brivaracetam錠に関する含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.1.1	N01209 Part A	A double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and pharmacokinetics of single oral dose (Part A) and repeated oral doses (Part B) of brivaracetam (BRV) in Japanese healthy adult male subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.1.2	N01209 Part B	A double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and pharmacokinetics of single oral dose (Part A) and repeated oral doses (Part B) of brivaracetam (BRV) in Japanese healthy adult male subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.1.3	N01066	Randomized, monocenter, double-blind, placebo-controlled, 3-alternating panel, 3-period rising single oral dose (10 to 1400 mg), safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ucb 34714 (capsule without excipient) in 27 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	N01067	Randomized, mono-center, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2 weeks repeated oral dose, safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ucb 34714 100 mg, 200 mg and 400 mg (100 and 200 mg capsules without excipient) twice daily in 36 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.5	N01068	Open label, monocenter, excretion balance, pharmacokinetics and metabolism of [^{14}C]-labeled ucb 34714 after single 150 mg oral dose administration in 6 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.6	N01256B	A randomized, monocenter, open-label, three-way cross-over, dose availability study of three different formulations of brivaracetam, followed by a non-randomized, monocenter, open-label safety assessment study of four escalating doses of brivaracetam (BRV) administered via two formulations, on healthy volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.3.1	N01118	Multicenter, open-label, pharmacokinetic, safety and tolerability study of a single dose followed by a 10 day b.i.d. dosing regimen of ucb 34714 administered twice a day orally as 200 mg capsules in healthy elderly volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.3.2	N01109	Monocenter, open-label, parallel group, not randomized, pharmacokinetic study of a single oral administration of 200 mg capsule of ucb 34714, in subjects with normal renal function and with renal function impairment	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ポーランド	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.3.3	N01111	Open label, parallel group, not randomized, pharmacokinetics study of a single oral administration of 100 mg ucb 34714 (50 mg capsules) in healthy subjects and patients with impaired liver function (Child-Pugh classes A, B and C)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.4.1	N01081	Monocenter, open label, bilateral pharmacokinetic interaction study of ucb 34714 (200 mg oral capsules b.i.d.) and carbamazepine (100 mg oral tablets/300 mg b.i.d.) during single and multiple oral administrations in 14 healthy male subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.2	N01133	Monocenter, open label, unilateral metabolic interaction study of ucb 34714 (100, 200 and 400 mg daily) on carbamazepine (≥ 600 mg daily) during a four-week bid administration period in 9 adult male subjects suffering from epilepsy	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.3	N01135	Multicenter, open label, unilateral metabolic interaction study of ucb 34714 (100, 200 and 400 mg daily) on carbamazepine (≥ 600 mg daily) during a four-week bid administration period in 9 adult subjects suffering from epilepsy and treated with carbamazepine and valproate (≥ 500 mg daily)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国、ポーランド	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.4	N01171	Monocenter, open label, unilateral interaction study of ucb 34714 at steady-state (200 mg twice daily) on lamotrigine (25 mg single dose) in 14 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4.5	N01082	Monocenter, open label, interaction study between ucb 34714 at steady state (200 mg oral capsules, twice daily) and single dose phenytoin 600 mg (2 x 300 mg oral capsules) in 20 healthy male volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4.6	N01172	A multicenter, open-label, unilateral interaction study of ucb 34714 (400 mg daily) on stable phenytoin monotherapy during a 45 day b.i.d. administration period in 15 adult subjects suffering from epilepsy	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.7	N01170	Monocenter, open label, unilateral interaction study of brivaracetam at steady-state (200 mg twice daily) on topiramate (200 mg single dose) in 14 healthy volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4.8	N01259	Monocenter, open-label, randomized, 2x2-way cross-over study to assess the effects of gemfibrozil and rifampicin on the pharmacokinetics of brivaracetam, a CYP2C8 substrate, in healthy male subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.9	N01261	Single-centre, open-label Phase I study to assess the effects of a repeated administration of brivaracetam on CYP3A4 activity in healthy male subjects using midazolam as a probe	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4.10	N01080	Randomized, monocenter, open label, two-way crossover, multiple oral dose interaction study between ucb 34714, 200 mg (oral capsule without excipient) twice daily and oral contraceptive (ethinylestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) once daily in 24 healthy female volunteers	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4.11	N01282	Interaction study between brivaracetam 50mg twice daily and a combined oral contraceptive containing 30µg ethinylestradiol and 150µg levonorgestrel in healthy female subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	社内資料	評価	無

5.3.3.4.12	EP0041	A double-blind, randomized, placebo-controlled, three-way crossover study to investigate the drug-drug interactions of brivaracetam and ethanol in healthy male subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内資料	評価	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

POS

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.5.1	CL0028	Retrospective population pharmacokinetic analysis of brivaracetam in epileptic adult subjects in two Phase II and three Phase III studies in partial onset seizures	報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.2	CL0178	Assessment of pharmacokinetic interaction of brivaracetam with concomitant antieleptic drugs in adut subjects with partial onset seizures	報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.3	CL0027	Model-based exposure-response population analysis of brivaracetam in adult patients with partial onset seizures	報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無

Monotherapy

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.5.4	CL0257	Brivaracetam PK and PK/PD in adult subjects with partial-onset seizures: extrapolation to monotherapy	報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.5	CL0532	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of Brivaracetam (BRV) as adjunctive therapy or monotherapy in adult epileptic subjects in Japan	報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD） 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における臨床薬力学（PD） 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.4.1.1	N01233	Randomized, placebo- and moxifloxacin-controlled study of the effect of brivaracetam on cardiac repolarization in four parallel groups of healthy male and female subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.1.2	N01295	A mono-center, randomized, double-blind, triple-dummy placebo, unscheduled and scheduled comparators controlled, single-dose crossover trial to evaluate the abuse potential of brivaracetam in subjects with a history of recreational CNS depressant use	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内資料	評価	無

5.3.4.2 患者における臨床薬力学（PD） 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.4.2.1	N01069	A placebo-controlled, single blind, multi-center study to explore the photoparoxysmal response in photosensitive epileptic subjects after one single oral dose (20 to 600 mg) of ucb 34714 in capsules	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ドイツ、フランス	海外	社内資料	参考	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.1.1	N01114	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 3 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50 and 150 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 mg) for a maximum of 12 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベルギー、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ等	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.2	N01193	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment at doses of 5, 20 and 50 mg/day in b.i.d. administration (oral tablets of 2.5 or 10mg) for a maximum of 7 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ブラジル、インド、メキシコ、米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.3	EP0083	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in subjects (>=16 to 80 years of age) with partial seizures with or without secondary generalization	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本、中国、台湾、タイ、マレーシア、フィリピン、シンガポール	国内・海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.4	N01358	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>=16 to 80 years old) with partial-onset seizures	2010年12月10日～2014年5月22日	日本、米国、オーストリア、ベルギー、ブラジル等	国内・海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.5	N01252	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with partial-onset seizures	2007年9月10日～2009年2月9日	ベルギー、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー等	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.6	N01253	An international, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with partial onset seizures	2007年9月7日～2009年1月2日	米国、オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.1.7	N01254	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy	2007年10月15日～2008年12月15日	オーストリア、ベルギー、チェコ、ドイツ、香港、インド等	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.8	EP0083 Amendment	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in subjects (>=16 to 80 years of age) with partial seizures with or without secondary generalization	2017年8月22日～2022年6月30日	日本、中国、台湾、タイ、マレーシア、フィリピン、シンガポール	国内・海外	社内資料	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.2.1	EP0085	An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment in subjects >=16 years of age with partial seizures with or without secondary generalization	2017年8月5日～試験継続中	日本、中国	国内・海外	社内資料（第1回中間報告書）	評価	有
5.3.5.2.2	N01379	An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of Brivaracetam, used as adjunctive treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy	2011年5月10日～2019年4月18日	日本、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ等	国内・海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3	EP0118	A multicenter, open-label study to evaluate the safety and tolerability of intravenous brivaracetam as replacement for oral brivaracetam in japanese study participants >=16 years of age with partial seizures with or without secondary generalization	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.4	N01258	A multicenter, open-label, four-arm, randomized trial evaluating the safety and tolerability of brivaracetam intravenous infusion and bolus, administered in bid regimen as adjunctive antiepileptic treatment in subject from 16 to 70 years suffering from epilepsy	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、ポーランド、ドイツ、チェコ	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.5	EP0085	An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment in subjects >=16 years of age with partial seizures with or without secondary generalization	2017年8月5日～試験継続中	日本、中国	国内・海外	社内資料（第2回中間報告書）	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.3.1	ISE	Integrated Summary of Efficacy	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.3.2	ISS	Integrated Summary of Safety	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3.3	ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan 承認申請資料作成のための再解析	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3.4	N01337	Drug abuse liability evaluation	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
POS								
5.3.5.4.1	N01395	An open-label, multicenter, single-arm study to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in subjects with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam due to nonpsychotic behavioral side effects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、フランス、ドイツ、スペイン、英国	海外	社内資料	参考	無
Monotherapy								
5.3.5.4.2	N01276	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、スウェーデン等	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.3	N01306	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン	海外	社内資料	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.6.1	---	PSUR#1 15-Jan-2016 to 14-Jul-2016 PSUR#2 15-Jul-2016 to 14-Jan-2017 PSUR#3 15-Jan-2017 to 14-Jul-2017 PSUR#4 15-Jul-2017 to 14-Jan-2018 PSUR#5 15-Jan-2018 to 14-Jul-2018 PSUR#6 15-Jul-2018 to 14-Jan-2019 PSUR#7 15-Jan-2019 to 14-Jan-2020 PSUR#8 15-Jan-2020 to 14-Jan-2021 PSUR#9 15-Jan-2021 to 14-Jan-2022 PSUR#10 15-Jan-2022 to 14-Jan-2023	-	-	-	社内資料	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.7.1	症例一覧表： EP0083、N01358、EP0085、N01379、EP0118	-	-	-	社内資料	参考	無
5.3.7.2	有害事象一覧表： EP0083、N01358、EP0085、N01379、EP0118	-	-	-	社内資料	参考	無

5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表： EP0083、N01358、EP0085、N01379、EP0118	-	-	-	社内資料	参考	無
5.3.7.4	臨床検査値一覧表： EP0083、N01358、EP0085、N01379、EP0118	-	-	-	社内資料	参考	無

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
5.4.1	Abraira L, Salas-Puig J, Quintana M, et al. Overnight switch from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability. Epilepsy Behav Rep. 2021 Nov 14;16:100504.
5.4.2	Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, Elmoufti S, Yates S, Fakhoury T. Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. Epilepsy Res. 2020 Oct;166:106404.
5.4.3	Awaya Y, Takeda A, Kaneko N, Wada I. Social problems associated with epilepsy. Clinical Psychiatry 9 Epilepsy. 1998; 500-30.
5.4.4	Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. Epilepsia. 2000 Dec;41(12):1597-607.
5.4.5	Beaty S, Rosenthal NA, Gayle J, Dongre P, Richetti-Masterson K. Clinical and economic outcomes of intravenous brivaracetam compared with levetiracetam for the treatment of seizures in United States hospitals. Front Neurol. 2021 Nov 29;12:760855. doi: 10.3389/fneur.2021.760855. eCollection 2021.
5.4.6	Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.
5.4.7	Brandt C, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Nondonfaz X, Klein P. Retention, efficacy, tolerability, and quality of life during long-term adjunctive brivaracetam treatment by number of lifetime antiseizure medications: A post hoc analysis of phase 3 trials in adults with focal seizures. Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:108967.
5.4.8	Brandt C, Klein P, Badalamenti V, Gasalla T, Whitesides J. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In-depth pooled analysis. Epilepsy Behav. 2020 Feb;103(Pt A):106864. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106864.
5.4.9	Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. CNS Drugs. 2001;15(1):1-12; discussion 13-5.
5.4.10	Cawello W, Bonn R, and Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. Pharmacology 2012;90(1-2):40-6. doi: 10.1159/000339077.
5.4.11	Cutler NR, Sramek JJ. Investigator perspective on MTD: practical application of an MTD definition--has it accelerated development? J Clin Pharmacol. 2000 Nov;40(11):1184-7.
5.4.12	Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-30.
5.4.13	Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450 mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:235-45.
5.4.14	Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. Eur J Pharmacol. 2011;64:36-44.
5.4.15	ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.
5.4.16	Inoue Y. Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Report from Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Guidelines for drug therapy in adult patients with epilepsy. J Japan Epilepsy Society. 2005;23:249-53.
5.4.17	Japan Epilepsy Society, Epilepsy Action Plan for Care and Research. Epilepsy Medical Care 1 Epidemiology. 2016;17-19.
5.4.18	Japanese Society of Neurology, Clinical Practice Guidelines for Epilepsy; 2018.
5.4.19	Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav. 2003 Oct;4 Suppl 3:S31-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.019.
5.4.20	Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Genton P, Parain D, Masnou P, Steinhoff BJ, Jacobs T, et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. Neurology. 2007 Sep 4;69(10):1027-34.
5.4.21	Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE, Pasau PM, Differding E, Lallemand BI, et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. J Med Chem 2004;47(3):530-549.

5.4.22	Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann, Lu S. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia. 2016 Jul;57(7):1130-8. doi: 10.1111/epi.13409. Epub 2016 May 25.
5.4.23	Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in models of seizures and epilepsy. Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206.
5.4.24	Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314 9.
5.4.25	Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as Early Add-On Treatment in Patients with Focal Seizures: A Retrospective, Multicenter, Real-World Study. Neurol Ther. 2022 Dec;11(4):1789-1804.
5.4.26	Margineanu DG, Klitgaard H. Levetiracetam: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 419-27.
5.4.27	Martis S, Peter I, Hulot JS, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. Pharmacogenomics J. 2013 Aug;13(4):369-77. doi: 10.1038/tpj.2012.10. Epub 2012 Apr 10.
5.4.28	Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. British Journal of Pharmacology 2008;154(8)1662-71.
5.4.29	Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. Epilepsy Research 2004;58(2-3):167-74.
5.4.30	Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, Maguire RP, Mercier J, Nabulsi NB, et al. Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A EJNMMI Res. 2022 Nov 8;12(1):71. doi: 10.1186/s13550-022-00944-5.
5.4.31	Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial-onset seizures. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15:415-31.
5.4.32	Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7):1239-76.
5.4.33	Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011 May;10(5):446-56.
5.4.34	Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Costa C, Pisani F, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. Epilepsia 2004;45:719-728.
5.4.35	Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, Stockis A. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. Clin Ther. 2006 May;28(5):734-44. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004.
5.4.36	Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu ZS, Stockis A. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. Epilepsia. 2006 Jul;47(7):1128-35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00586.x.
5.4.37	Reed R, Rosenfeld WE, Lippmann SM, Eijkemans R, Kasteleijn-Nolst Trinite D. Rapidity of CNS Effect on photoparoxysmal response for brivaracetam vs. levetiracetam: A randomized, double-blind, crossover trial in photosensitive epilepsy patients. CNS Drugs. 2020 Oct;34(10):1075-1086. Doi: 10.1007/s40263-020-00761-1.
5.4.38	Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol. 2011;10 (11):961-8
5.4.39	Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P, Jacobs T, Stockis A. Brivaracetam disposition in renal impairment. J Clin Pharmacol. 2012;52(12):1927-33.
5.4.40	Stephen L, Brodie MJ. Adjunctive brivaracetam - A prospective audit of outcomes from an epilepsy clinic. Epilepsy Behav. 2021 Mar;116:107746.
5.4.41	Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. J Clin Pharmacol. 2013;53(12):1313-21.
5.4.42	Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2-26.

5.4.43	Ventola CL. Epilepsy management: newer agents, unmet needs, and future treatment strategies. PT. 2014;39(11):776-92.
5.4.44	Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A. Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. Xenobiotica. 2022 Feb;52(2):146-151. doi: 10.1080/00498254.2022.2054388. Epub 2022 Mar 28.
その他（1.5で引用した参考文献）	
5.4.45	Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disord. 2015;17(3):243-53
5.4.46	Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: Impact, reasons, and opportunities to improve care. Epilepsia. 2014;55(1):123-32
5.4.47	Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, Wirrell E. Understanding Death in Children With Epilepsy. Pediatric Neurology. 2017;70:7-15
5.4.48	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: Epilepsia. 1993;34(3):453-68
5.4.49	Institute of Medicine. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. 2012
5.4.50	Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet. 2001;357:216-22
5.4.51	Sander JW. New drugs for epilepsy. Current Opinion Neurology. 1998;11(2):141-8
5.4.52	Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G.et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.R	各極の要求資料

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD） 試験報告書