目次

1. 生物薬剤学的試験及び関連する分析法の概要 4
1.1 背景及び概観 4
1.1.1 処方開発過程 4
1.1.2 BRV の製剤処方 5
1.2 in vitro 試験及び in vivo 試験での剤形別の性能特性 11
1.2.1 経口固形製剤の in vitro 溶出試験 11
1.2.2 in vivo のバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 11
1.3 生体試料分析法の開発 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する in vitro 試験 13
2.1.1 in vitro 溶出試験 13
2.1.1.1 結果の考察 16
2.1.2 in vitro 透過性試験 19
2.2 in vivo バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 19
2.2.1 EP0117 試験（バイオアベイラビリティ）［EP0117 CSR］ 20
2.2.2 N01256A 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［N01256A CSR］ 24
2.2.3 EP0007 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［EP0007 CSR］ 27
2.2.4 N01287 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［N01287 CSR］ 31
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 33
3.1 in vitro 溶出試験 33
3.2 バイオアベイラビリティ試験 34
3.3 生物学的同等性試験 36
3.3.1 経口固形製剤と静注用製剤の生物学的同等性 36
3.3.2 経口固形製剤と経口液剤の生物学的同等性 36
3.4 in vitro/in vivo の相関関係 36
3.5 臨床開発プログラムで使用した BRV のカプセル剤及び錠剤に対する in vivo 生物学的同等性試験のバイオウェーバー申請 37
3.5.1 高い溶解性を裏付けるデータ 38
3.5.2 高い透過性を裏付けるデータ 38
3.5.3 速やかで類似した溶出性を裏付けるデータ 38
3.5.4 追加情報 39
3.5.5 結論 39
3.6 食事の影響 39
4. 付録 40
4.1 生体試料分析法の要約 40
4.2 生物薬剤学試験の要約 45

表

表 1-1 処方 F1 の BRV カプセル剤の定性的及び定量的組成 6
表 1-2 処方 F2 の BRV カプセル剤の定性的及び定量的組成 6
表 1-3 処方 F3 の BRV フィルムコート錠Aの定性的及び定量的組成 6

表 1-4　処方 F4 の BRV フィルムコート錠Aの定性的及び定量的組成 7
表 1-5　BRV のフィルムコート錠B（市販予定錠剤 [a]）の定性的及び定量的組成 7
表 1-6　BRV 10mg/mL 静注用製剤の定性的及び定量的組成 8
表 1-7　臨床試験及びマルチメディア溶出試験で用いた BRV の固形製剤処方 9
表 1-8　BA 試験及び BE 試験で使用した製剤及びバッチ番号 11
表 1-9　BA 試験及び BE 試験で用いた生体試料分析法 13
表 2-1　マルチメディア溶出試験で評価した製剤 15
表 2-2　マルチメディア溶出試験で評価した BRV の製剤 16
表 2-3　緩衝液に対する溶出プロファイルの同等性 18
表 2-4　BRV を IV 投与及び経口投与した時の主要及び副次 PK パラメータの比較（EP0117 試験、PK-PPS） 23
表 2-5　BRV の主要及び副次 PK パラメータの ANOVA の結果（EP0117 試験、PK-PPS） 23
表 2-6　BRV の経口投与（処方 F4 の錠剤）に対する IV 投与（静注用製剤）の BE 評価（N01256A 試験、PPS） 26
表 2-7　BRV の市販予定錠剤（10、75 及び 100mg）及び静注用製剤と BRV の臨床開発用錠剤（処方 F4）の BE 評価（EP0007 試験、PK-PPS） 30
表 2-8　BRV の 4 つの製剤の BA/BE 評価（N01287 試験、PPS） 31
表 2-9　BRV 50mg 錠剤を食後投与及び絶食下投与した時の食事の影響（N01287 試験、PPS） 32
表 3-1　BA 比較試験での被験者内変動 35
表 3-2　BA 比較試験での被験者間変動 35
表 4-1　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 Val ucb 34714 plasma v3.1）（RRLE07K0101） 40
表 4-2　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 Val ucb 34714 plasma v3.0）（RRLE07C0119） 41
表 4-3　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 TA0668）（RRLE01A3101） 41
表 4-4　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 ucb 34714 plasma saliva v1.1）（RRLE04G2901） 42
表 4-5　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 TA0667）（RRLE01D2301） 43
表 4-6　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 ucb-34714-[redacted]-125243-B） 43
表 4-7　分析法及び部分的バリデーション性能の要約（UCB 試験番号 NCD3475rep v1.0）（UCB20618-20618X-B） 44
表 4-8　生物薬剤学試験の要約 45

図

図 2-1　BRV の錠剤及び静注用製剤を投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0117 試験、PK-PPS） 21
図 2-2　BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0117 試験、PK-PPS） 22
図 2-3　血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（N01256A 試験、PPS） 25
図 2-4　BRV の錠剤及び静注用製剤を投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0007 試験、PK-PPS） 28
図 2-5　BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0007 試験、PK-PPS） 29

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)norm}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration, dose normalized	投与量で標準化した最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, dose normalized	投与量で標準化した血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BRV（ucb 34714）	Brivaracetam	ブリーバラセタム
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	Maximum plasma concentration, dose normalized	投与量で標準化した最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
ESI/MS	Electrospray ionization mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IV	Intravenous	静脈内
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
P_{app}	Mean apparent permeability	みかけの平均透過性
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
pKa	Acidity constant	酸解離定数
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RSD	Relative standard deviation	相対標準偏差
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

1. 生物薬剤学的試験及び関連する分析法の概要

1.1 背景及び概観

ブリーバラセタム（BRV、ucb 34714）［(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］は、2-ピロリドン誘導体である。BRV は、てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法を目的に開発された。本邦では、BRV の市販予定製剤として、2 製剤（即放性のフィルムコート錠Ｂ 25 及び 50mg、並びに静注用製剤 10mg/mL）を申請する。

BRV の臨床開発プログラムの早期用量探索試験及び主要試験で、BRV の複数の製剤処方が開発された。日本人被験者を含む臨床試験のうち、N01209 試験、EP0117 試験、EP0083 試験及び EP0085 試験では錠剤、EP0117 試験及び EP0118 試験では静注用製剤を評価した。処方開発過程を 1.1.1 項に要約し、各処方について錠剤の M3.2.P.2 項及び静注用製剤の M3.2.P.2 項にそれぞれ詳述した。臨床開発プログラムで用いた様々な製剤処方と市販予定錠剤の処方との橋渡しをする目的で実施された、複数の in vitro 溶出試験、並びに in vivo のバイオアベイラビリティ（BA）試験及び生物学的同等性（BE）試験の 4 試験で剤形別の性能を評価した（1.2 項及び 2 項）。N01287 試験及び EP0117 試験の結果を評価資料として本概要に記載し、その他の試験結果についてはいずれも参考資料として示した。更に、本概要では、臨床開発プログラムで用いた BRV のカプセル剤と錠剤の処方に対するバイオウェーバーの要件を裏付けるデータも要約した。当該データでは、複数の in vitro マルチメディア溶出試験でカプセル剤と錠剤の処方の同等性が示されたため、in vivo の BE 試験は行われていない（3.5 項）。

生体試料分析法の開発について 1.3 項に要約した。BRV 及びその代謝物を定量するための生体試料分析法を、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品委員会（CHMP）の生体試料分析法のバリデーションに関するガイドラインに基づき検証し、適切な正確性と頑健性を確認した。検量線範囲、感度、特異度及び品質管理面（すなわち真度及び精度）に関する分析法バリデーションの性能特性を付録 4.1 に要約した。

1.1.1 処方開発過程

BRV の臨床開発プログラム全体で、目的に合った処方が開発された。なお、処方 F1、F2、F3 及び F4 は開発された順序を示しており、各処方の詳細については M3.2.P.2.2 項に示した。

臨床試験で用いた処方は以下のとおりであった。

- 処方 F1 カプセル剤（表 1-1）：BRV 原薬 10、20、40、80、100、150 及び 200mg（賦形剤なし）に ^{14}C-BRV を 2.775MBq（75μCi）添加したカプセル剤［N01068 試験（M2.7.2.2.2.4 項）］
- 処方 F2 カプセル剤（表 1-2）：BRV／賦形剤混合 25、50 及び 200mg カプセル剤並びに Enterion™ カプセル剤［N01185 試験（M2.7.2.2.2.5 項）］
- 処方 F3 フィルムコート錠A（表 1-3）：BRV 2.5mg（[redacted]mg）及び BRV 10mg（[redacted]mg）
  処方 F3 錠剤は相似ではなく、すなわち比例処方ではない。BRV 2.5mg 錠は[redacted]で製造され、10mg 錠は[redacted]で製造された。
- 処方 F4 フィルムコート錠A（表 1-4）：BRV 10mg（内核重量 54mg）、BRV 25mg（内核重量 135mg）、BRV 50mg（内核重量 270mg）
  処方 F4 には BRV 100mg（内核重量 540mg）のフィルムコート錠A（表 1-7）も含まれ

るが、臨床試験では使用されず、市販予定錠剤と同じ内核重量であるためマルチメディア溶出試験に用いられた。処方 F4 錠剤は相似であり、すなわち比例処方である。すべての処方 F4 錠剤が乾式造粒法で製造された。BRV を初めて静脈内（IV）投与する際に低用量の 10mg がより適切とされた N01256A 試験を除き、複数の BE 試験で処方 F4 の BRV 50mg 錠剤が対照製剤として使用された。

- フィルムコート錠B（市販予定錠剤）（表 1-5）：BRV 10mg（白色、内核重量 108mg）、BRV 25mg（灰色、内核重量 135mg）、BRV 50mg（黄色、内核重量 270mg）、BRV 75mg（紫色、内核重量 405mg）、BRV 100mg（緑灰色、内核重量 540mg）
  25、50、75 及び 100mg 錠剤は相似であり、すなわち比例処方であるが、10mg 錠剤は定量的組成が異なる（表 1-5）。本邦での市販予定錠剤は 25 及び 50mg である。すべてのフィルムコート錠Bが乾式造粒法で製造される。本処方は市販化を目的としたものである（なお、25 及び 50mg 市販予定錠剤の内核の定量的組成は処方 F4 錠剤と同じである）。
- 即時調製 BRV 経口液剤：本処方は市販化を目的としたものではないが、本概要に記載した N01287 試験（2.2.4 項）で対照薬として使用されたことから承認申請資料に網羅するために記載する。
- 静注用製剤（10mg/mL）（表 1-6）：本邦以外の国では 1 バイアル中 BRV 50mg
  N01256A 試験では 20mM 緩衝酢酸溶液を添加した早期処方が用いられた。その後の臨床試験では、12mM 緩衝酢酸溶液を添加した処方が用いられた。本邦で市販予定の静注用製剤は、濃度（10mg/mL）とバイアルサイズが本邦以外の国々と同じであるものの、容量は 2 分の 1（1 バイアル中 25mg）である。

1.1.2　BRV の製剤処方

臨床試験で用いた BRV 製剤の定性的及び定量的組成を表 1-1～表 1-6 に示した。臨床試験で用いた BRV の複数の固形製剤に関連する情報を表 1-7 に示した。また、in vitro 同等性試験（多種類の溶出液による溶出試験：マルチメディア溶出試験）の要約も含め、詳細を付録 4.2 に示した。

表 1-1 処方 F1 の BRV カプセル剤の定性的及び定量的組成

[redacted] no. 1 capsule		Strength (label claim)											
		10mg		20mg		40mg		80mg		150mg		200mg	
Ingredient	Function	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
BRV	Active ingredient	10	100	20	100	40	100	80	100	150	100	200	100

BRV=Brivaracetam; no.=number; % w/w=percentage weight/weight

表 1-2 処方 F2 の BRV カプセル剤の定性的及び定量的組成

[redacted] no. 0 capsule		Strength (label claim)					
		25mg		50mg		200mg	
Ingredient	Function	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
BRV	Active ingredient	25.00	[redacted]	50.00	[redacted]	200.00	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BRV=Brivaracetam; no.=number; % w/w=percentage weight/weight

表 1-3 処方 F3 の BRV フィルムコート錠Aの定性的及び定量的組成

Ingredient	Function	Strength (label claim)			
		2.5mg		10mg	
CORE		Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
BRV	Active ingredient	2.50	[redacted]	10.00	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ingredient	Function	Strength (label claim)			
		2.5mg		10mg	
CORE		Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
[redacted]					

BRV=Brivaracetam; % w/w=percentage weight/weight; q.s.=quantum satis (as much as is needed)
a Water is removed during processing.

表 1-4　処方 F4 の BRV フィルムコート錠Aの定性的及び定量的組成

Ingredient	Function	Strength (label claim)					
		10mg		25mg		50mg	
CORE		Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
BRV	Active ingredient	10.00	[redacted]	25.00	[redacted]	50.00	[redacted]
[redacted]							
TOTAL		[redacted]	100%	[redacted]	100%	[redacted]	100%
FILM COATING							
[redacted]							

BRV=Brivaracetam; % w/w=percentage weight/weight; q.s.=quantum satis (as much as is needed)
a Water is removed during processing.

表 1-5　BRV のフィルムコート錠B（市販予定錠剤 [a]）の定性的及び定量的組成

Ingredient	Function	Strength (label claim)									
		10mg		25mg		50mg		75mg		100mg	
CORE		Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
BRV	Active ingredient	10.00	[redacted]	25.00	[redacted]	50.00	[redacted]	75.00	[redacted]	100.00	[redacted]
[redacted]											

Ingredient	Function	Strength (label claim)									
		10mg		25mg		50mg		75mg		100mg	
CORE		Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w	Quantity per unit (mg)	% w/w
[redacted]											
TOTAL			100%		100%		100%		100%		100%
FILM COATING											
[redacted]											

BRV=Brivaracetam; % w/w=percentage weight/weight; q.s.=quantum satis (as much as is needed)
a Commercial tablets in Japan are colored/debossed film coated tablets in 25 and 50mg strengths.
b Water is removed during processing.

表 1-6 BRV 10mg/mL 静注用製剤の定性的及び定量的組成

Ingredient	Function	20mM acetate buffer formulation		12mM acetate buffer formulation (commercial formulation)	
		Quantity per unit (mg/5mL vial)	% w/v	Quantity per unit (mg/5mL vial)	% w/v
BRV	Active Ingredient	50.0 [a, b]		50.0 [a, b]	
[redacted]					
TOTAL			100%		100%

BRV=Brivaracetam; % w/v=percentage weight/volume; q.s.=quantum satis (as much as is needed)
a The BRV drug substance weight is adjusted to 100% of anhydrous drug substance potency.
b In Japan, commercial solution for injection is the same strength (10mg/mL) and same vial size as in countries outside of Japan; however, one-half of the volume is provided (ie, 25mg/vial).

表 1-7 臨床試験及びマルチメディア溶出試験で用いた BRV の固形製剤処方

	Formulation F1 (Homothetic)	Formulation F2 (Non homothetic)	Formulation F3 (Non homothetic)	Formulation F4 (Homothetic)	Colored debossed tablets [a] (Homothetic except 10mg)
Drug Product	Capsules [redacted] no. 1	IR Capsules [redacted] no. 0	IR [redacted] tablet	IR [redacted] tablet	IR [redacted] tablet
Strength (mg)	10 - 20 - 80 - 150 - 200	25 - 50 - 200	2.5 - 10	10 - 25 - 50 - 100 [b]	10 - 25 - 50 - 75 -100
Clinical Study	Phase 1 FIM (N01066); Food interaction (N01075); ^{14}C (N01068); MTD (N01067); Renal impairment (N01109); Elderly (N01118); Drug interaction studies with PHT (N01082), CBZ (N01081), OC (N01080); Pain (N01079) Phase 2 POC PPR (N01069)	Phase 1 BE study vs F4 (N01287); Hepatic impairment (N01111); Drug interaction studies with CBZ (N01133), CBZ and valproate (N01135), PHT (N01082, N01172), TOP (N01170), LTG (N01171); Pharmacoscintigraphic investigation of the regional absorption in the GI tract (N01185); Thorough QT (N01233); Abuse liability (N01295) Phase 2 POS dose ranging: high doses (placebo, 50 and 150mg) (N01114); NPP dose ranging (placebo, 200 and 400mg) (N01162); Essential tremor (N01129)	Phase 1 Japanese participants (N01209); Drug interaction with MDZ (N01261) Phase 2 POS dose ranging: low doses (placebo, 5, 20, 50mg) (N01193) Phase 3 POS studies (N01253); Unverricht-Lundborg disease (N01236)	Phase 1 BA/BE studies (N01256A, N01287, EP0007); Japanese participants (N01209); Drug interaction with GFZ and RFP (N01259), OC (N01282), MDZ (N01261), Ethanol (EP0041); Neurocognitive effects (N01297) Phase 2 POS studies (N01394) Phase 3 POS studies (N01358, N01252, N01253, N01254, N01258, N01395, and EP0083 as well as the LTFU N01125 [started with F2], N01199, N01266, N01379, N01372, and ongoing studies EP0156 and EP0085); POS conversion to monotherapy (N01276, N01306, N01315); Unverricht-Lundborg disease (N01187, N01236)	Phase 1 BE study vs F4 (EP0007), BA study Japanese participants (EP0117)

	Formulation F1 (Homothetic)	Formulation F2 (Non homothetic)	Formulation F3 (Non homothetic)	Formulation F4 (Homothetic)	[redacted] tablets [a] (Homothetic except 10mg)
In vitro Equivalence (Multimedia dissolution) Module 3 Section 3.2.P.2.2 Subsection 1.3.3	Dissolution results: Release >85% in 15 minutes in all media. No BE studies required for F1 capsules.	Dissolution results: Release >85% in 15 minutes in all media except 50mg capsule in phosphate buffer pH 7.4 and 25mg and 50mg capsules in purified water Use of F2 values to calculate similarity is not valid as RSD criteria are not met for these formulation and media combinations BE studies performed as described above.	Dissolution results: Release >85% in 15 minutes in all media. No BE studies required for F3 tablets.	Dissolution results: Release >85% in 15 minutes in all media except 100mg tablet in phosphate buffer pH 7.4 Use of F2 values to calculate similarity is not valid as RSD criteria are not met for these formulation and media combinations. BE studies performed as described above.	Dissolution results: 10mg tablet Release >85% in 15 minutes in all media. (Other strengths have same quantitative core formulation as F4 tablets). BE studies performed as described above. Dissolution studies were conducted based on the Japanese BE guideline to confirm the BE of commercial vs F4 formulations and strengths. At all dissolution conditions, test and reference drugs fulfilled the BE criteria.

BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; BRV=Brivaracetam; CBZ=carbamazepine; FIM=first in man; GFZ=gemfibrozil; GI=gastrointestinal; IR=immediate release; LTFU=long-term follow-up; LTG=lamotrigine; MDZ=midazolam; MTD=maximum tolerated dose; NPP=neuropathic pain; OC=oral contraceptive; PHT=phenytoin; POC=proof of concept; POS=partial-onset seizures; PPR=photoparoxysmal electroencephalogram response; RFP=rifampicin; RSD=Relative standard deviation; TOP=topiramate

a Commercial tablets in Japan are colored/debossed film coated tablets in 25 and 50mg strengths.

b F4 tablet 100mg was not used in clinical studies, however, it has the same core as commercial tablets and hence was included in multimedia dissolution studies

1.2 in vitro 試験及び in vivo 試験での剤形別の性能特性

1.2.1 経口固形製剤の in vitro 溶出試験

開発プログラムにおいて、BRV の経口固形製剤（原薬を充填したカプセル剤、粉末混合物を充填したカプセル剤、ほとんどの臨床試験で使用された錠剤、市販予定錠剤）の溶出性を明らかにし、剤形間で類似した溶出プロファイルを示すため、in vitro 溶出試験を定期的に実施した。更に、溶出試験により、同じ剤形の異なるバッチ間での一貫性を示した。

溶出試験の条件及び結果については付録 4.2 に示した。

1.2.2 in vivo のバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

BRV の各製剤の薬物動態（PK）を比較するため臨床薬理試験 4 試験を実施した。

- EP0117 試験では、BRV の錠剤（50mg×2）と 100mg 静注用製剤（10mg/mL）の 2 分間急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与の PK を比較した（2.2.1 項）。
- N01256A 試験では、BRV 10mg の錠剤（処方 F4）と静注用製剤の PK を比較した（2.2.2 項）。なお、静注用製剤は本試験より後の試験では市販用を目的とした 12mM 緩衝液が用いられたが、本試験では 20mM 緩衝液が使用された。静注用製剤は緩衝液濃度以外の組成は同一であった。
- EP0007 試験では、BRV の 50mg 錠剤（処方 F4、対照製剤）、10、75 及び 100mg 市販予定錠剤、並びに 100mg 市販予定静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与の PK を比較した（2.2.3 項）。本試験では、N01256A 試験で評価した BRV の用量（10mg）での BE を確認するため、検討する市販予定静注用製剤の用量を 100mg に設定した。静注用製剤の BA は 100%であることから、BE の評価に対して緩衝液の違いによる影響はない。
- N01287 試験では、BRV の 25 及び 50mg カプセル剤（処方 F2）、50mg 錠剤（処方 F4、対照製剤）、並びに即時調製の経口液剤（BRV 50mg 粉末を水で溶解）の PK を比較した（2.2.4 項）。

BA 試験及び BE 試験で検討したすべての製剤の概要を表 1-8 に示した。

表 1-8　BA 試験及び BE 試験で使用した製剤及びバッチ番号

Study	Test	Batch number of test product	Reference in the study	Batch number of reference product
EP0117	10mg/mL commercial solution for injection (2-min iv bolus or 15-min iv infusion)	[redacted]	50mg tablet F4	[redacted]
N01256A	10mg solution for injection (12-second iv bolus)	[redacted]	10mg tablet F4	[redacted]
	10mg solution for injection (15-min iv infusion)			
EP0007	10mg commercial tablet	[redacted]	50mg tablet F4	[redacted]
	75mg commercial tablet			
	100mg commercial tablet			
	100mg commercial solution for injection (2-min iv bolus)			
	100mg commercial solution for injection (2-min iv bolus)		100mg commercial tablet	[redacted]
N01287	25mg capsule F2	[redacted]		[redacted] drug substance
	50mg capsule F2			

Study	Test	Batch number of test product	Reference in the study	Batch number of reference product
	50mg tablet F4	[redacted]	50mg extemporaneous oral solution	
	25mg capsule F2	[redacted]	50mg tablet F4	[redacted]
	50mg capsule F2			

BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; iv=Intravenous; min=minute

BRV の BA 及び PK に対する食事の影響について、BRV の原薬（賦形剤なし）を充填した経口カプセル剤を、高脂肪食の朝食摂取後又は絶食下に投与した食事の影響評価試験（N01075 試験）で評価した（M2.7.2.2.5.3.1 項）。上表に示した BA 試験及び BE 試験のうちの 1 試験（N01287 試験）でも、BRV 50mg 錠剤（処方 F4）を食後投与及び絶食下投与した時の BA 及び PK を評価した（2.2.4 項）。

1.3 生体試料分析法の開発

臨床試験で BRV 及びその代謝物（BRV のカルボン酸体、ω-1 水酸化体、ω-1 ヒドロキシ酸体）を定量するため、特異的かつ高感度の液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で定量法を開発し、バリデートした（バリデーション報告書：RRLE07C0119 及び RRLE07K0101）。BRV のみを定量するための分析法の最終更新中（バリデーション報告書：[redacted]-125243-B）、マトリックス効果を低減し、分析法の精度と真度を改善するため、重水素標識の内部標準を組み込んだ。この LC-MS/MS 分析法の更新を裏付けるため、詳細な血漿中短期安定性データを追加し（バリデーション報告書：UCB731EL-177313-A）、部分的にバリデーションを実施した（バリデーション報告書：UCB20618-20618X-B）。

ヒト血漿中の BRV 及びその代謝物を定量するため、内部標準を含む溶液に試料を混ぜ、固相抽出カートリッジに抽出した。抽出物を蒸発及び再調製した。標的物質及び内部標準を、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（バリデーション報告書：[redacted]-125243-B）又は超高パフォーマンス液体クロマトグラフィー（バリデーション報告書：RRLE07C0119 及び RRLE07K0101）により分離し、TA0668 試験を除き、ポジティブ多重反応モニタリングモードを用いたエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析により検出した。TA0668 試験では、ポジティブ単一イオンレコーディングモードを用いたエレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI/MS）により検出した（バリデーション報告書：RRLE01A3101）。血漿中生体試料分析法（バリデーション報告書：RRLE04G2901）を、ヒト唾液中の BRV の定量にも使用した。定量前にヒト唾液試料をヒトブランク血漿で 10 倍に希釈した。

ヒト尿中の BRV 及びその代謝物の定量のため、尿試料をヒト血漿で 10 倍に希釈し、前述した血漿中生体試料分析法を適用した（バリデーション報告書：RRLE07C0119 及び RRLE07K0101）（表 1-9）。

TA0667 試験（バリデーション報告書：RRLE01D2301）では、内部標準を含む溶液でヒト尿試料を希釈し、この混合物を液体クロマトグラフィーのカラムに注入して BRV と内部標準を分離した。ESI/MS を用いたエレクトロスプレータンデム質量分析により標的物質を検出した。

BA 試験及び BE 試験で濃度測定に用いた生体試料分析法を表 1-9 に示した。各生体試料分析法バリデーション報告書の詳細、例えば精度及び真度に関して生体試料分析法の品質管理面については、付録 4.1（生体試料分析法の要約）に示した。

表 1-9　BA 試験及び BE 試験で用いた生体試料分析法

Study number	Matrix	Validation report	Analyte	LLOQ	Type of assay
N01075 [a]	Plasma	RRLE01A3101	BRV	50.0ng/mL	HPLC-MS
	Urine	RRLE01D2301	BRV	250ng/mL	HPLC-MS
N01256	Plasma	RRLE07K0101 (and RRLE07C0119)	BRV ucb 42145 ucb-100406-1 ucb-107092-1	2.00ng/mL 1.99ng eq/mL 1.86ng eq/mL 1.85ng eq/mL	UPLC-MS/MS
	Urine	RRLE07K0101 (and RRLE07C0119)	BRV ucb 42145 ucb-100406-1 ucb-107092-1	20.0ng/mL 19.9ng eq/mL 18.6ng eq/mL 18.5ng eq/mL	UPLC-MS/MS
N01287	Plasma	RRLE07K0101 (and RRLE07C0119)	BRV	2.00ng/mL	UPLC-MS/MS
EP0007	Plasma	[redacted]-125243-B	BRV	2.00ng/mL	HPLC-MS/MS
N01209	Plasma	RRLE07K0101	BRV ucb 42145 ucb-100406-1 ucb-107092-1	2.00ng/mL 1.99ng eq/mL 1.86ng eq/mL 1.85ng eq/mL	UPLC-MS/MS
	Urine	RRLE07K0101	BRV ucb 42145 ucb-100406-1 ucb-107092-1	20.0ng/mL 19.9ng eq/mL 18.6ng eq/mL 18.5ng eq/mL	UPLC-MS/MS
EP0117	Plasma	[redacted]-125243-B	BRV	2.00ng/mL	HPLC-MS/MS
EP0118	Plasma	[redacted]-125243-B UCB731EL-177313-A	BRV	2.00ng/mL	HPLC-MS/MS
EP0083	Plasma	[redacted]-125243-B UCB731EL-177313-A UCB20618-20618X-B	BRV	2.00ng/mL	HPLC-MS/MS

BRV=Brivaracetam; eq=equivalent; ESI=electrospray ionization; HPLC=High-performance liquid chromatography; LLOQ=lower limit of quantification; MS=mass spectrometry; UPLC=ultra-performance liquid chromatography
a The narrative description for N01075 is included in Module 2.7.2 Section 2.5.3.1.

2.　個々の試験結果の要約

2.1　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する in vitro 試験

2.1.1　in vitro 溶出試験

臨床開発プログラムの早期に使用したカプセル剤、その後のほとんどの臨床試験で使用した錠剤、及び申請する市販予定錠剤の溶出特性を、マルチメディア溶出試験で比較した。各製剤、検討した含量、及びバッチ番号を表 2-1 に示した。

米国薬局方及び欧州薬局方に基づき、すべての固形製剤の製剤処方及び含量について次の溶媒［酢酸塩緩衝液（pH 4.5）、リン酸塩緩衝液（pH 6.4）、リン酸塩緩衝液（pH 6.8）、塩酸 0.1N（pH 1.2）］で評価した。更に、処方 F1～F4 のすべての含量について、リン酸塩緩衝液（pH 7.4）及び精製水を溶媒とした溶出試験も実施した。

各溶媒について、M3.2.P.8.1 項（フィルムコート錠剤）に示した HPLC 分析法により、BRV の製剤処方ごとに 12 ユニットで溶出試験を実施した（表 2-1 及び表 2-2）。分析法の質、特異性、検量線範囲及び真度を証明するため、各溶媒について BRV の製剤処方ごとに試験を実施した。

更に、異なる製剤処方間［フィルムコート錠A（処方 F4）とフィルムコート錠B（市販予定錠剤）］及び異なる用量間（各製剤の 25mg と 50mg）の BE を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン改正版（薬生薬審発 0319 第 1 号、2020 年 3 月 19 日付）」とその別紙「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（別紙 3）及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（別紙 2）に従い、溶出試験［FR/G18046B

（M5.3.1.2.5）及び FR/G18046C（M5.3.1.2.6）］で評価した。溶出試験第 1 液（pH 1.2）及び第 2 液（pH 6.8）、並びにマッキルベイン緩衝液（pH 4.0）で溶出試験を実施した。

表 2-1　マルチメディア溶出試験で評価した製剤

Formulation	F1	F2	F3	F4 [a]	Commercial tablet
Drug product	Capsules (BRV only)	Capsules (BRV + excipients)	[redacted] tablets	[redacted] tablets	[redacted] tablets
Strength (mg)	10	25-50-200 (Non homothetic)	2.5-10 (Non homothetic)	10-25-50-100 (Homothetic)	10-25-50-75-100 (Homothetic except 10mg)
Batch number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BRV=Brivaracetam; no.=number
a The F4 formulation was used in clinical trials.

マルチメディア溶出試験で評価した各 BRV 製剤のバッチサイズ、製造場所及び製造日を表 2-2 に示した。

表 2-2　マルチメディア溶出試験で評価した BRV の製剤

Formulation	Strength	Batch no.	Batch size (Tablets)	Date of manufacture	Manufacturing site
F1 Capsule	10mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
F2 Capsule	25mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	50mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	200mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
F3 Tablet	2.5mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	10mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
F4 Tablet	10mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	25mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	50mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	100mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
Commercial Tablet	10mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	25mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	50mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	75mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine
	100mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	UCB Braine

BRV=Brivaracetam; no.=number
a Batch size is presented to the nearest thousand tablets in line with the theoretical yield.

CHMP ガイドライン「CPMP/EWP/QWP/1401/98 補遺 II」、FDA ガイダンス「Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System」（2000 年 8 月）、及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン改正」（2020 年 3 月）の要件に従い、異なる製剤処方間で溶出プロファイルを比較した。

2.1.1.1　結果の考察

酢酸塩緩衝液（pH 4.5）では、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。

リン酸塩緩衝液（pH 6.4）では、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。

リン酸塩緩衝液（pH 6.8）では、処方 F4 の 100mg 錠剤を除き、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。処方 F4 の 100mg 錠剤については、15 分後の溶出が 85%未満（80%）であった。30 分後の溶出は 85%超（95%）であったが、85%未満であった平均値のうち相対標準偏差（RSD）が 10%未満であった平均値がなかったため、f_2 関数の値を評価するために必須とされる基準に満たなかった。

したがって、処方 F4 の 100mg 錠剤には f_2 関数を用いた溶出プロファイルの比較が当てはまらず、同等性を示すために BE 試験が必要であった。しかし、処方 F4 の 100mg 錠剤の開発が中止され、臨床開発プログラムで使用されなかったため、試験は実施されなかった。その後、75 及び

100mg を含有する市販予定錠剤が開発された。これらの錠剤の対照製剤（処方 F4 の 50mg 錠剤）に対する BE は、EP0007 試験で確認された。

リン酸塩緩衝液（pH 7.4）は CHMP 及び FDA のガイダンスで推奨された溶媒ではないため、市販予定錠剤を除いた固形製剤で検討した。処方 F4 の 100mg 錠剤及び処方 F2 の 50mg カプセル剤を除き、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。処方 F4 の 100mg 錠剤及び処方 F2 の 50mg カプセル剤については、15 分後の溶出が 85%未満（それぞれ 81%及び 77%）であった。30 分後の溶出は 85%超（それぞれ 96%及び 94%）であったが、85%未満であった平均値のうち RSD が 10%未満であった平均値がなかったため、f_2 関数の値を評価するために必須とされる基準に満たなかった。したがって、これらの製剤処方には f_2 関数を用いた溶出プロファイルの比較が当てはまらず、同等性を示すために BE 試験が必要であった。

精製水は CHMP 及び FDA のガイダンスで推奨された溶媒ではないため、市販予定錠剤を除いた固形製剤で検討した。処方 F4 の 100mg 錠剤、並びに処方 F2 の 25 及び 50mg カプセル剤を除き、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。処方 F4 の 100mg 錠剤、並びに処方 F2 の 25 及び 50mg カプセル剤については、15 分後の溶出が 85%未満（それぞれ 82%、59%及び 81%）であった。処方 F4 の 100mg 錠剤及び処方 F2 の 50mg カプセル剤については、30 分後の溶出が 85%超（それぞれ 95%及び 94%）であったが、85%未満のほとんどの平均値で RSD が 10%超であったため、f_2 関数の値を評価するために必須とされる基準に満たなかった。したがって、これらの製剤処方には f_2 関数を用いた溶出プロファイルの比較が当てはまらず、同等性を示すために BE 試験が必要であった。処方 F2 の 25mg カプセル剤については、30 分後の溶出が 85%未満（78%）であったため、同等性を示すために BE 試験が必要であった。

25 及び 50mg カプセル剤の対照製剤（処方 F4 の 50mg 錠剤）に対する BE は、N01287 試験で確認された。前述のとおり、処方 F4 の 100mg 錠剤の開発は中止されたため、BE 試験は行われなかった。

塩酸 0.1N では、検討したすべての製剤処方で 15 分以内に 85%超の溶出が認められ、f_2 関数による判定なしで溶出プロファイルは同様と判断された。

様々な溶媒を用いた in vitro 溶出試験の結果を表 2-3 に示した。

表 2-3 緩衝液に対する溶出プロファイルの同等性

	F1	F2			F3		F4				Commercial				
	10mg	25mg	50mg	200mg	2.5mg	10mg	10mg	25mg	50mg	100mg	10mg	25mg	50mg	75mg	100mg
Acetate buffer pH 4.5	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Phosphate buffer pH 6.4 [a]	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Phosphate buffer pH 6.8	E	E	E	E	E	E	E	E	E	NA	E	E	E	E	E
Phosphate buffer pH 7.4	E	E	NA	E	E	E	E	E	E	NA	— [b]	— [b]	— [b]	— [b]	— [b]
Water	E	NA	NA	E	E	E	E	E	E	NA	— [b]	— [b]	— [b]	— [b]	— [b]
Hydrochloric acid 0.1N	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E

CHMP=Committee for Medicinal Products for Human Use; E=equivalent >85% dissolved in 15 minutes; FDA=Food and Drug Administration; NA=f2 criteria not met. Comparison of profiles not applicable; QC=quality control; ——=not tested

a QC testing medium

b Media not required in CHMP guidance CPMP/EWP/QWP/1401/98 Appendix II, FDA 'Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System' (August 2000).

更に、2.1.1 項に示した本邦のガイドラインに従い、処方 F4 及びフィルムコート錠Bの各 3 バッチを対象に、対照製剤を選定するための予備的試験をそれぞれ実施した。フィルムコーティングによる影響についても、対照製剤（フィルムコート錠剤）と内核錠剤で検討した。フィルムコーティングによる影響は認められなかったため、いずれもフィルムコートの対照製剤と試験製剤で、 B 水準で溶出試験を実施した。すべての溶出条件で、対照製剤と試験製剤は B 水準で必要とされる溶出プロファイルの BE 基準を満たし、溶出プロファイルが互いに同等であると判断された。

2.1.2　in vitro 透過性試験

ヒト Caco-2 細胞単層で、BRV は受動拡散による高い透過性を示した（NCD1663）。

BRV の in vitro 腸透過性を、Caco-2 単層で以下のとおり評価した。

- 頂端から基底外側コンパートメント及び基底外側から頂端コンパートメントへの両方における BRV の in vitro 透過率
- 典型的な P-糖蛋白質（P-gp）阻害剤であるキニジン存在下で培養した場合の BRV の in vitro 透過率
- ウシ血清アルブミン（BSA）の有無別に、Caco-2 細胞単層での頂端から基底外側コンパートメントへの BRV の in vitro 透過率

アンチピリン及びマンニトールを、それぞれ高透過性及び低透過性の対照薬として用いた。ポリエチレングリコール 4000 を透過性なしのマーカーとし、ジゴキシンを担体輸送のためのマーカーとして用いた。尿素を、BSA 存在下で減少する傍細胞輸送のマーカーとした。

BRV の吸収透過性［みかけの平均透過性（P_{app}）：15×10^{-6}cm/秒］に、濃度関数として変動は認められず、高透過性マーカーのアンチピリン（P_{app}：16.7×10^{-6}cm/秒）とほぼ同程度であった。BRV の漏出透過性（P_{app}：14.2×10^{-6}cm/秒）は吸収輸送と同程度であり、能動輸送はないことが示された。

キニジン存在下で BRV の輸送に変動が認められなかったことから、BRV は P-gp 基質ではないことが確認された。

BSA 存在下で BRV の輸送に変動が認められなかったことから、BRV は傍細胞経路よりも主に細胞間経路で透過することが示された。傍細胞輸送マーカーの尿素、マンニトール及びルシファーイエローの透過は、BSA 存在下で減少した。

ヒトでの吸収率が既知である対照薬と輸送特性を比較した結果、BCS に従って BRV は高透過性に分類されると考えられる。

2.2　in vivo バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

主要な PK パラメータの平均値を含む、すべての BA 試験及び BE 試験の要約を付録 4.2 に示した。これらの試験について、以下の各項で説明する。

2.2.1 EP0117 試験（バイオアベイラビリティ）［EP0117 CSR］

目的：主要目的は、日本人健康男性被験者に BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与、並びに BRV 100mg（50mg 錠剤×2）を経口投与した時の PK を評価することであった。また、BRV を 3 つの方法で投与した時の安全性及び忍容性も評価した。

試験デザイン：EP0117 試験（M2.7.6 項）は、日本人健康男性被験者 24 例を対象とした、第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験であった。被験者は、クロスオーバーデザインに従い、3 つの投与期に、それぞれ 7 日間の wash-out 期間を設定して、以下の BRV のいずれかを絶食下で単回投与された。

投与 A：BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与

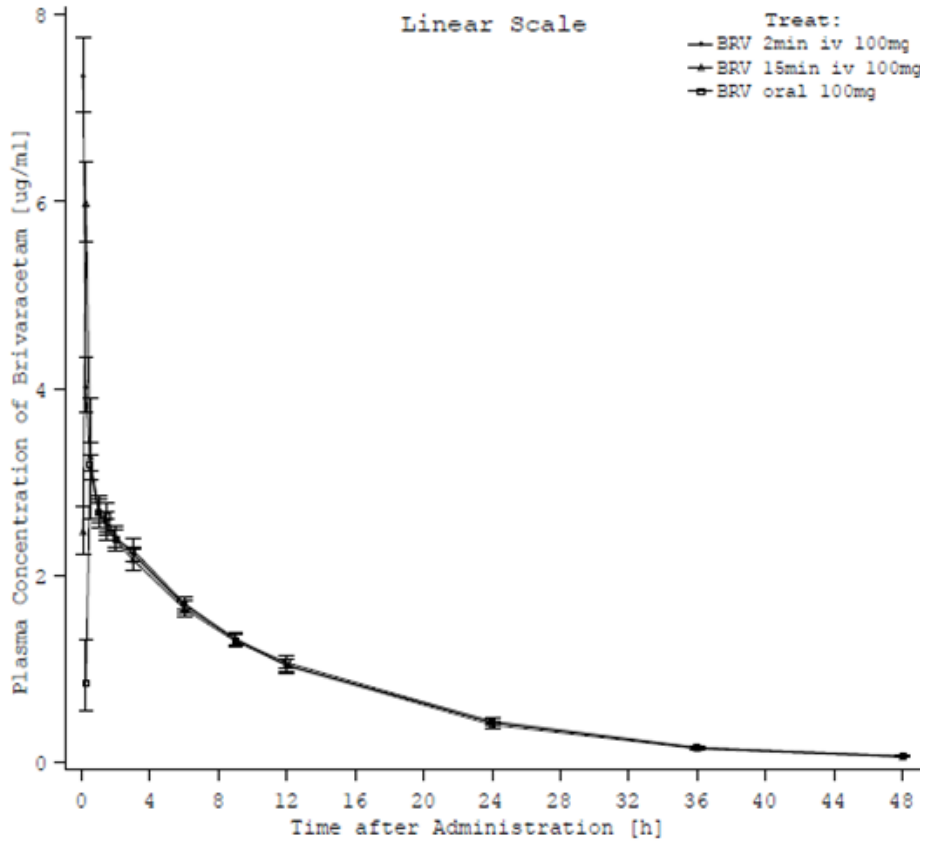
投与 B：BRV 100mg 静注用製剤を 15 分間点滴 IV 投与

投与 C：BRV 50mg 錠剤×2 を経口投与

被験者は、ベースラインの血液検体採取後、投与の 10 時間以上前から一晩絶食し、Day 1、8 及び 15 の朝に BRV（投与 A、B 又は C）の単回投与を受けた。各投与期の BRV 投与後 48 時間まで、血漿中 BRV 濃度測定用の血液検体を追加で採取した。

結果：血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を用量及び投与経路別に図 2-1 に示した。

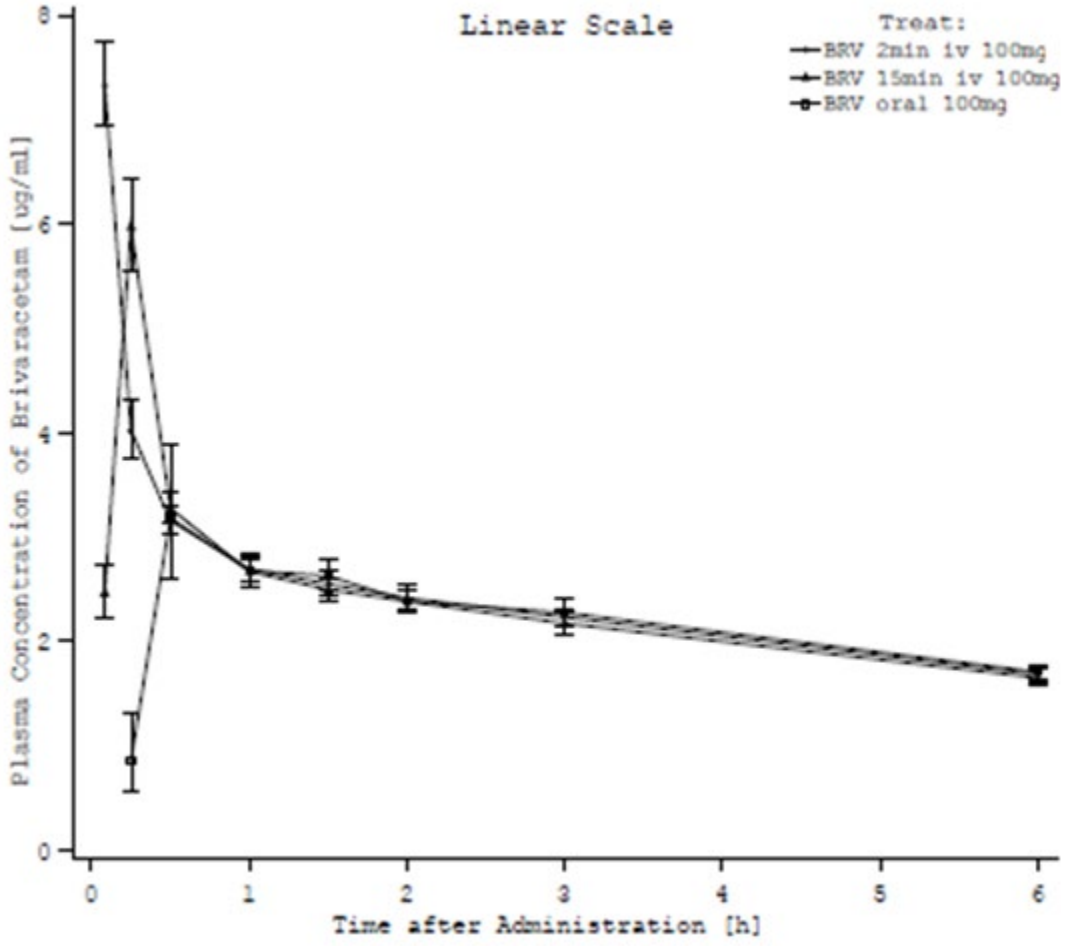
図 2-1　BRV の錠剤及び静注用製剤を投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0117 試験、PK-PPS）



BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; h=hour; iv=Intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; min=minutes; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: Geometric mean and 95% CI were only displayed if at least 2/3 of the data were above LLOQ at the respective timepoint.
Data source: EP0117 CSR Figure 1.2.1.J

BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を用量及び投与経路別に図 2-2 に示した。

図 2-2　BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0117 試験、PK-PPS）



BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; h=hour; iv=Intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; min=minutes; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: Geometric mean and 95% CI were only displayed if at least 2/3 of the data were above LLOQ at the respective timepoint.
Data source: EP0117 CSR Figure 1.2.2.J

BRV の主要及び副次 PK パラメータの幾何最小二乗平均値（PK-PPS）を表 2-4 に、ANOVA の結果（PK-PPS）を表 2-5 に示した。

表 2-4　BRV を IV 投与及び経口投与した時の主要及び副次 PK パラメータの比較（EP0117 試験、PK-PPS）

Parameter (unit)	BRV treatment	n	Geometric LS Mean	95% CI (lower, upper)
C_{max} (μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	7.3395	(6.766, 7.962)
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	5.9825	(5.515, 6.490)
	Oral administration 100mg (C)	24	3.8288	(3.529, 4.153)
$AUC_{(0-t)}$ (h·μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	36.3843	(34.5065, 38.3644)
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	35.4469	(33.6174, 37.3759)
	Oral administration 100mg (C)	24	35.3847	(33.5584, 37.3103)
AUC (h·μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	37.3051	(35.2968, 39.4277)
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	36.3259	(34.3703, 38.3927)
	Oral administration 100mg (C)	24	36.3344	(34.3784, 38.4018)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; iv=Intravenous; LS=Least squares; PK=Pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Data source: EP0117 CSR Table 6.3.J

表 2-5　BRV の主要及び副次 PK パラメータの ANOVA の結果（EP0117 試験、PK-PPS）

Parameter (unit)	BRV treatment	Ratio	Estimate	90% CI (lower, upper)	ANOVA-CV * (%)
C_{max} (μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	A/C	1.92	(1.77, 2.08)	17.0
	15-minute iv infusion 100mg (B)	B/C	1.56	(1.44, 1.70)	
	Oral administration 100mg (C)	A/B	1.23	(1.13, 1.33)	
$AUC_{(0-t)}$ (h·μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	A/C	1.0283	(1.0087, 1.0482)	4.0
	15-minute iv infusion 100mg (B)	B/C	1.0018	(0.98271, 1.0212)	
	Oral administration 100mg (C)	A/B	1.0264	(1.0069, 1.0463)	
AUC (h·μg/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	A/C	1.0267	(1.0076, 1.0462)	3.9
	15-minute iv infusion 100mg (B)	B/C	0.99976	(0.98111, 1.0188)	
	Oral administration 100mg (C)	A/B	1.0270	(1.0078, 1.0465)	

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; PK=Pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: if the actual dose differed from the planned dose by more than 10%, the dose-adjusted (to planned doses, BRV 100mg) C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ and AUC were to be calculated and the analysis was to have been repeated on the dose-adjusted PK variables (plasma concentrations and PK parameters).
Data source: EP0117 CSR Table 6.3.J

BRV 100mg 錠剤投与に対する、BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）の点推定値の比は 0.99976～1.0283 であり、BA は同程度であった。$AUC_{(0-t)}$及び AUC の点推定値の比の 90% CI は、BE の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲内であった。

C_{max} は、BRV 100mg 錠剤（3.8288μg/mL）よりも BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与（7.3395μg/mL）及び 15 分間点滴 IV 投与（5.9825μg/mL）で上昇した。また、t_{max} は BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与（5 分）で最も速く、次いで BRV 100mg の 15 分間点滴 IV 投与（15 分）及び錠剤（30 分）であった。

結論：

BRV の静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与した時の曝露量は、錠剤を投与した時と同程度であった。錠剤に対する IV 投与の $AUC_{(0-t)}$及び AUC の点推定値の比及び対応する 90% CI は BE の許容範囲内であったが、C_{max} は BE の基準に合致しなかった。BRV 100mg を 2 分

間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与した時の C_{max} は、錠剤投与時のそれぞれ 1.92 倍及び 1.56 倍であった（EP0117 CSR Table 6.2）。

2.2.2　N01256A 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［N01256A CSR］

目的：主要目的は、BRV 10mg 錠剤（処方 F4）を単回投与した時と、BRV 10mg 静注用製剤（20mM 緩衝液）を 15 分間点滴 IV 投与及び 12 秒間急速 IV 投与した時の BA を比較することであった。

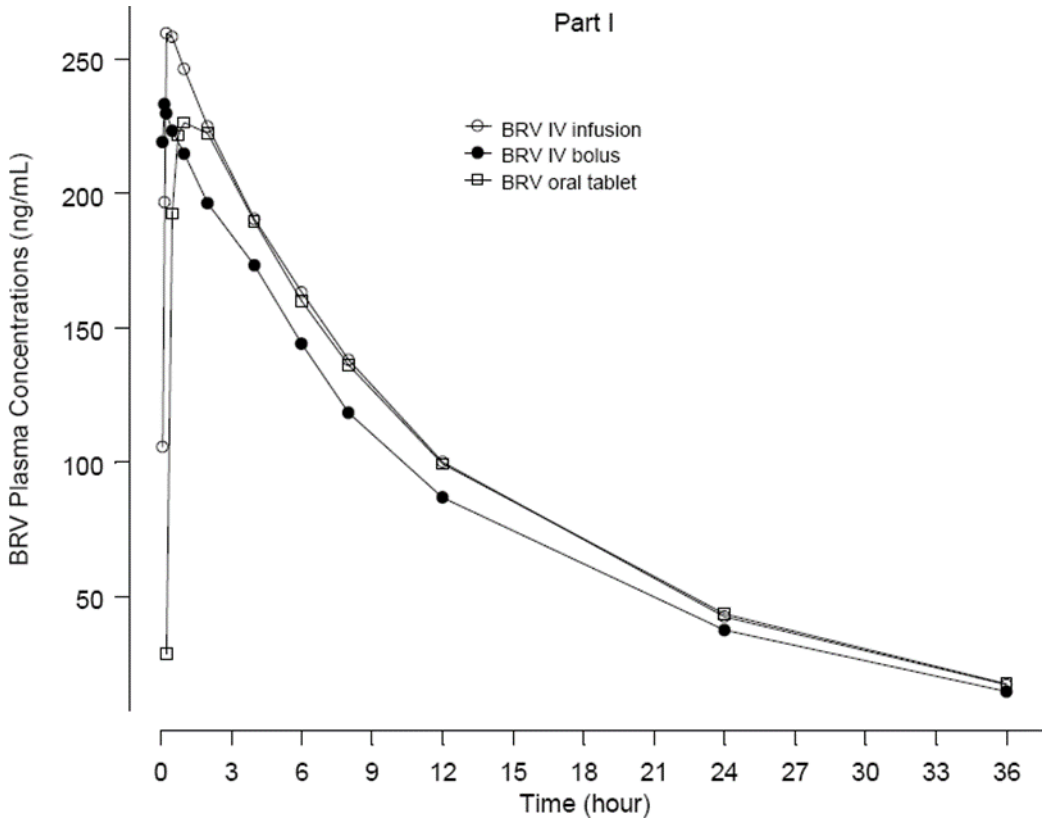
試験デザイン：N01256A 試験（M2.7.6 項）は、健康被験者 24 例（女性 12 例、男性 12 例）を対象に、3 種類の処方で BRV を投与した時の BA 及び BE を評価する、第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験であった。すべての被験者が、1 週間以上の wash-out 期間を設定して無作為化された投与順序に従い以下の 3 種類の方法で BRV を単回投与された。

- BRV 10mg 錠剤（処方 F4）を単回経口投与
- BRV 10mg 静注用製剤を 15 分間単回点滴 IV 投与
- BRV 10mg 静注用製剤を 12 秒間単回急速 IV 投与

血漿中 BRV 濃度測定用の血液検体を、投与後 36 時間まで採取した。

結果：BRV を異なる方法で単回投与した時の投与前及び投与後 36 時間までの各評価時点に測定した血漿中 BRV 濃度－時間推移［治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）］を図 2-3 に示した。

図 2-3　血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（N01256A 試験、PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; iv=Intravenous; PPS=Per Protocol Set
Data source: N01256A CSR Figure 14.2.1:1

t_{max} の中央値は、急速 IV 投与で 0.16 時間、点滴 IV 投与で 0.5 時間、及び経口投与で 0.63 時間であり、投与方法に合致していた。IV 投与後は、約 3 分の 2 の被験者で、実際の投与終了後に血漿中 BRV 濃度が最高値に達した。同様の結果は、ラコサミド（Cawello et al, 2012）及び同族化合物で BRV の先駆体であるレベチラセタム（Ramael et al, 2006a、Ramael et al, 2006b）を IV 投与した時に既に報告されている。

IV 投与終了時からの個々の変動は、N01256B 試験で BRV 25、50、100 及び 150mg を急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与した時、並びに EP0007 試験で BRV 100mg を急速 IV 投与した時［t_{max} の中央値：0.08 時間（範囲：0.08～1.5 時間）］にも同様に認められた。

PK パラメータを、各被験者の血漿中 BRV 濃度－時間推移プロファイルから算出した。BRV の静注用製剤と対照製剤（処方 F4 の BRV 錠剤）の BE を、C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の分散分析（ANOVA）により算出した 90%信頼区間（CI）で検討した。

経口投与（処方 F4 の錠剤）に対する点滴 IV 投与及び急速 IV 投与の BE を評価した ANOVA の結果を表 2-6 に示した。

表 2-6 BRV の経口投与（処方 F4 の錠剤）に対する IV 投与（静注用製剤）の BE 評価（N01256A 試験、PPS）

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Residual CV [a] (%)	Test vs Reference [b]	
				Point estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	10mg solution for injection (iv infusion)	10mg tablet F4	17.1	1.080	(0.995; 1.172)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)			8.7	1.030	(0.988; 1.075)
AUC (µg·h/mL)			8.7	1.026	(0.984; 1.070)
C_{max} (µg/mL)	10mg solution for injection (iv bolus)	10mg tablet F4	17.1	0.943	(0.869; 1.024)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)			8.7	0.906	(0.868; 0.944)
AUC (µg·h/mL)			8.7	0.899	(0.862; 0.937)

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; LSMean=least squares mean; PPS=Per Protocol Set

a CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability

b Ratio of LSMeans (%) and 90% CI derived from ANOVA

Data source: N01256A CSR Table 14.2.3:5

BRV の静注用製剤を 15 分間点滴 IV 投与又は 12 秒間急速 IV 投与した時と処方 F4 の錠剤を経口投与した時で、検討した PK パラメータに重要な差は認められなかった。対照製剤に対する試験製剤の主要な PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の比の 90% CI は、あらかじめ定義した BE の範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれた。

結論：BRV 10mg（50mg/5mL）静注用製剤の 15 分間単回点滴 IV 投与又は 12 秒間単回急速 IV 投与と BRV 10mg 錠剤（処方 F4）の単回経口投与の BE が確認された。

2.2.3　EP0007 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［EP0007 CSR］

目的：主要目的は、BRV 10、75 及び 100mg 市販予定錠剤と BRV 50mg 錠剤（臨床開発用処方 F4、対照製剤）を絶食下で投与した時の BE を評価すること、並びに BRV 100mg 市販予定静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与した時と BRV 100mg 市販予定錠剤及び BRV 50mg 錠剤（臨床開発用処方 F4）を絶食下で投与した時の BA を評価することであった。

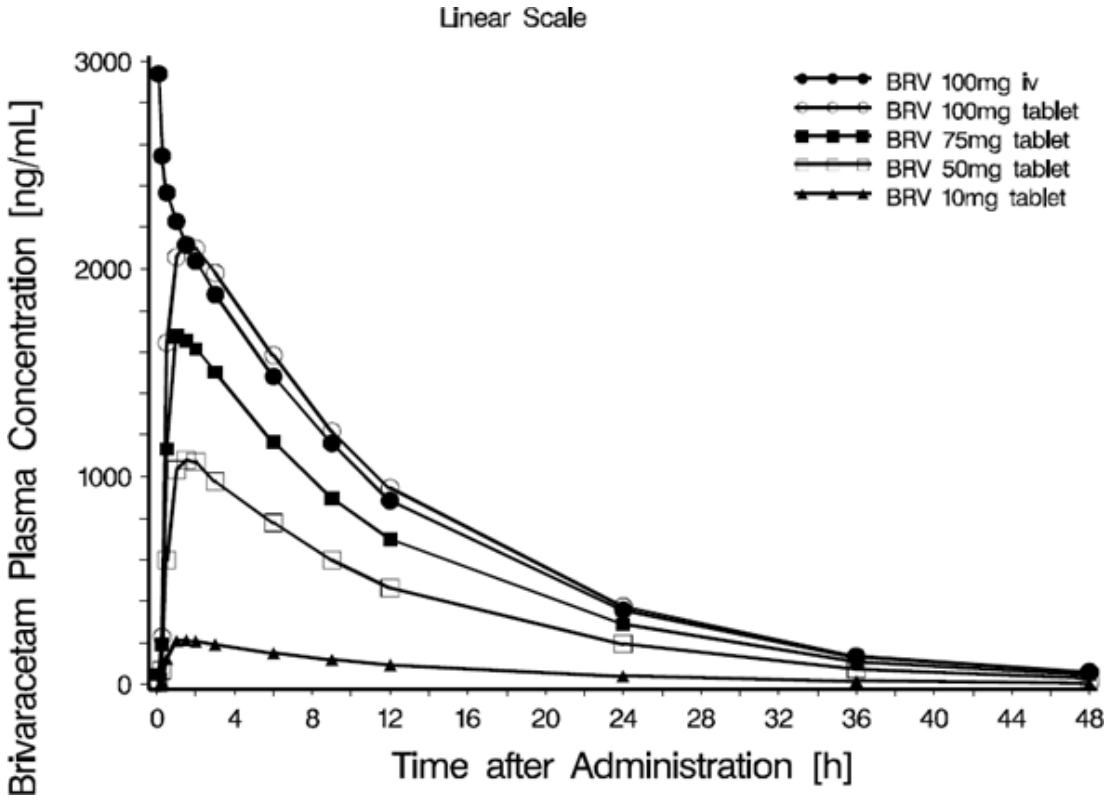
試験デザイン：EP0007 試験（M2.7.6 項）は、第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー、BA/BE 試験であった。健康被験者 25 例は、5 つの投与期間に、それぞれ 7 日間以上の wash-out 期間を設定して、無作為化された投与順序に従い以下の BRV を単回投与された。

- BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与
- BRV 100mg 錠剤（市販予定製剤）を経口投与
- BRV 75mg 錠剤（市販予定製剤）を経口投与
- BRV 50mg 錠剤（臨床開発用処方 F4）を経口投与
- BRV 10mg 錠剤（市販予定製剤）を経口投与

血漿中 BRV 濃度測定用の血液検体を、投与後 48 時間まで採取した。

結果：血漿中 BRV 濃度－時間推移［治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）］を用量別及び投与方法別に図 2-4 に示した。

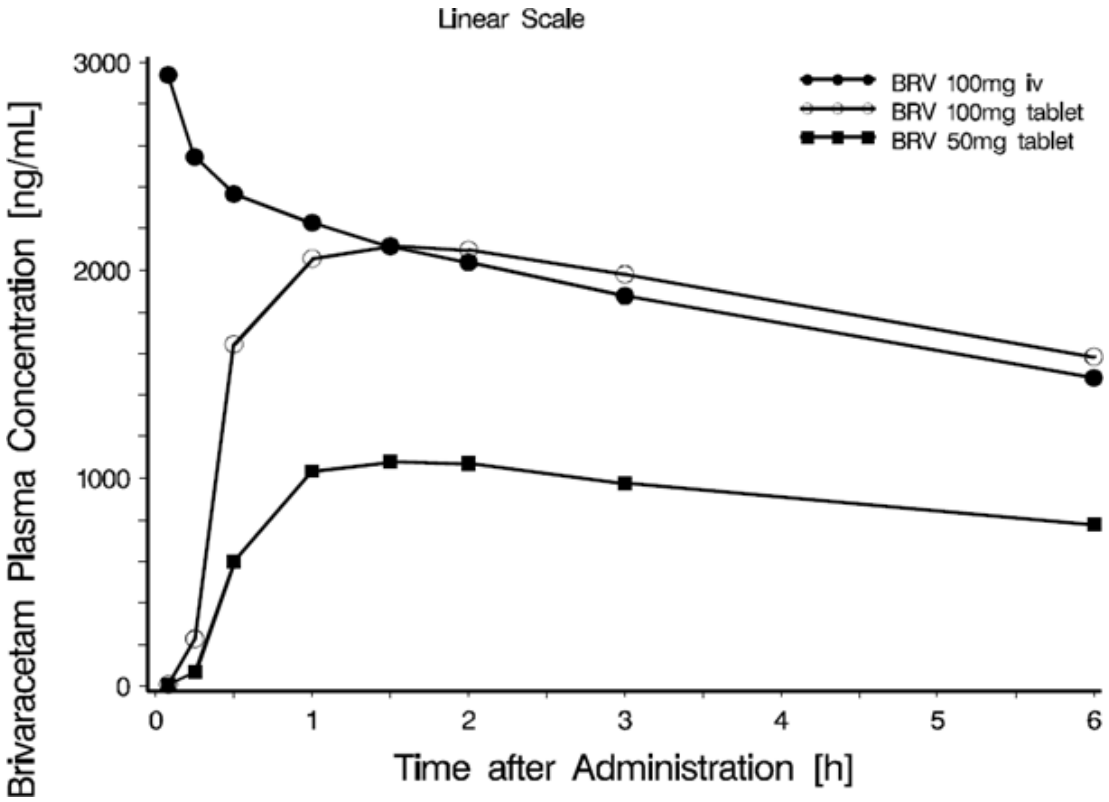
図 2-4　BRV の錠剤及び静注用製剤を投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0007 試験、PK-PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; h=hours; iv=Intravenous; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Data source: EP0007 CSR Figure 1.1

BRV 50mg 錠剤（処方 F4）及び 100mg 市販予定錠剤を経口投与した時、並びに BRV 100mg 静注用製剤を急速 IV 投与した時の投与後 6 時間までの血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を図 2-5 に示した。

図 2-5　BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値、実数スケール）（EP0007 試験、PK-PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; h=hours; iv=Intravenous; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Data source: EP0007 CSR Figure 1.2

予想されたとおり、投与後最初の評価時点の血漿中 BRV 濃度の平均値は、投与経路に基づき BRV 100mg 静注用製剤の IV 投与後で最も高かった。投与後 1.5 時間の血漿中 BRV 濃度は、BRV 100mg 市販予定錠剤と BRV 100mg 静注用製剤で同程度であり、BRV 50mg 錠剤（処方 F4）ではその半分程度であった。

投与量で標準化し、逆変換した PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC）の ANOVA の結果（PK-PPS）を表 2-7 に示した。

表 2-7　BRV の市販予定錠剤（10、75 及び 100mg）及び静注用製剤と BRV の臨床開発用錠剤（処方 F4）の BE 評価（EP0007 試験、PK-PPS）

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Residual CV (%) [a]	Test/Reference [b]	
				Point estimate	90% CI [b]
$C_{max,norm}$ (μg/mL)	10mg comm. tablet	50mg tablet F4	16.7	0.969	0.897, 1.048
	75mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.047	0.969, 1.132
	100mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.056	0.976, 1.143
	100mg solution for injection	100mg comm. tablet		1.214	1.122, 1.314
		50mg tablet F4		1.283	1.187, 1.386
$AUC_{(0\text{-}t)norm}$ (μg·h/mL)	10mg comm. tablet	50mg tablet F4	4.4	0.990	0.970, 1.011
	75mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.011	0.991, 1.033
	100mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.022	1.001, 1.044
	100mg solution for injection	100mg comm. tablet		0.970	0.950, 0.991
		50mg tablet F4		0.991	0.971, 1.012
AUC_{norm} (μg·h/mL)	10mg comm. tablet	50mg tablet F4	4.6	0.994	0.973, 1.015
	75mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.009	0.988, 1.031
	100mg comm. tablet	50mg tablet F4		1.017	0.995, 1.039
	100mg solution for injection	100mg comm. tablet		0.971	0.950, 0.993
		50mg tablet F4		0.988	0.967, 1.009

ANOVA=Analysis of variance; AUC_{norm}=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, dose normalized; $AUC_{(0\text{-}t)norm}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration, dose normalized; BE=Bioequivalence; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; $C_{max,norm}$=Maximum plasma concentration, dose normalized; comm.=commercial; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; norm=normalized by dose; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set

Note: The model includes the log-transformed pharmacokinetic parameters as dependent variables and sequence, treatment, and period as fixed effects and study participant nested within sequence as a random effect.

a CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability

b Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric least squares mean ratio (%) derived from ANOVA

Data source: EP0007 CSR Table 5.4.1

対照製剤［BRV 50mg 臨床開発用錠剤（処方 F4）］に対する市販予定製剤（BRV 10、75 及び 100mg 錠剤）の BE を、$C_{max,norm}$、AUC_{norm} 及び $AUC_{(0\text{-}t)norm}$ に基づき評価した。対照製剤に対する BRV 10、75 及び 100mg 錠剤の点推定値の比は同程度（範囲：0.969～1.056）であり、対応する 90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に含まれ、BRV 50mg 錠剤（処方 F4）に対する BE が示された。

BRV 50mg 錠剤（処方 F4）及び BRV 100mg 市販予定錠剤に対する BRV 100mg 急速 IV 投与の BE も評価した。AUC に基づく曝露量は同程度であり、点推定値の比は 0.970～0.991 で、対応する 90% CI は BE の許容範囲である 0.80～1.25 に含まれた（90% CI の範囲：0.950～1.012）。しかし、$C_{max,norm}$ の点推定値の比はやや高く（1.214～1.283）、90% CI の上限値が BE の許容範囲を上回った［市販予定錠剤に対する静注用製剤の点推定値の比は 1.314、臨床開発用錠剤（処方 F4）に対する静注用製剤の点推定値の比は 1.386］。C_{max} の差は小さく、臨床的に重要ではないと判断され、投与後 1 時間の血漿中 BRV 濃度－時間曲線は基本的に重なっていた（図 2-5）。

結論：BRV 10、75 及び 100mg を含有する市販予定錠剤は、対照製剤の BRV 50mg 臨床開発用錠剤（処方 F4）と生物学的に同等であった。

BRV 100mg 急速 IV 投与時の BA は、BRV 50 及び 100mg 錠剤投与時と同程度であった。BRV 100mg 急速 IV 投与時の曝露量（AUC_{norm}）は、BRV 50mg 錠剤（処方 F4）及び BRV 100mg 市販予定錠剤の経口投与時と同程度であったが、$C_{max,norm}$ は経口投与時と比較して約 20%上昇した。

2.2.4　N01287 試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性）［N01287 CSR］

目的：主要目的は、BRV の経口製剤［25mg×2 及び 50mg カプセル剤（処方 F2）、50mg 錠剤（処方 F4）］を絶食下で投与した時の相対的 BA を、対照製剤［即時調製の BRV 経口液剤（BRV 粉末を水で溶解）］と比較し評価すること、BRV 25mg×2 及び 50mg カプセル剤（処方 F2）と対照製剤［BRV 50mg 錠剤（処方 F4）］の BE を評価すること、並びに BRV 50mg 錠剤を高脂肪食後に投与した時の吸収速度及び吸収量を絶食下での投与時と比較し評価することであった。

試験デザイン：N01287 試験（M2.7.6 項）は、健康被験者 25 例（男性及び女性）を対象に、相対的 BA/BE を評価する、第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験であった。被験者は、クロスオーバーデザインに従い、5 つの投与期に、それぞれ 7 日間以上の wash-out 期間を設定して、以下の BRV を単回投与された。

- BRV 50mg 即時調製経口液剤を絶食下で単回投与（BA 評価の対照投与）
- BRV 25mg×2 カプセル剤（処方 F2）を絶食下で単回投与
- BRV 50mg カプセル剤（処方 F2）を絶食下で単回投与
- BRV 50mg 錠剤（処方 F4）を絶食下で単回投与（BE 評価の対照投与）
- BRV 50mg 錠剤（処方 F4）を食後に単回投与

食後投与の場合、被験者は高脂肪かつ高カロリーの朝食（蛋白質約 150 カロリー、炭水化物 250 カロリー、脂質 500～600 カロリーを含む）摂取から 30 分後に治験薬を投与された。

血漿中 BRV 濃度測定用の血液検体を、投与後 48 時間まで採取した。

結果：血漿中 BRV 濃度－時間プロファイル及び評価したすべての PK パラメータが、絶食下で投与した BRV の 4 つの製剤［50mg 即時調製経口液剤、50mg カプセル剤（処方 F2）、25mg×2 カプセル剤（処方 F2）、50mg 錠剤（処方 F4）］すべてで同程度であった。

カプセル剤（25mg×2 及び 50mg）と即時調製経口液剤（50mg）、錠剤（50mg）と即時調製経口液剤（50mg）、及びカプセル剤（25mg×2 及び 50mg）と錠剤（50mg）の対比較により BE を評価した。C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の ANOVA の結果（PPS）を表 2-8 に示した。

表 2-8　BRV の 4 つの製剤の BA/BE 評価（N01287 試験、PPS）

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Res. CV [a] (%)	Test vs Reference [b]	
				Point estimate	90% CI
C_{max} (μg/mL)	2×25mg capsule F2	50mg extemp. oral solution	18.4	1.010	(0.925, 1.103)
	50mg capsule F2	50mg extemp. oral solution		0.966	(0.884, 1.055)
	50mg tablet F4	50mg extemp. oral solution		1.034	(0.946, 1.130)
	2×25mg capsule F2	50mg tablet F4		0.977	(0.896, 1.065)
	50mg capsule F2	50mg tablet F4		0.934	(0.857, 1.019)
t_{max} (h)	2×25mg capsule F2	50mg extemp. oral solution	NA	0.44	(0.25, 0.88)
	50mg capsule F2	50mg extemp. oral solution		0.38	(0.25, 0.50)
	50mg tablet F4	50mg extemp. oral solution		0.25	(0.14, 0.38)
	2×25mg capsule F2	50mg tablet F4		0.13	(−0.14, 0.48)
	50mg capsule F2	50mg tablet F4		0.15	(−0.13, 0.36)

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Res. CV [a] (%)	Test vs Reference [b]	
				Point estimate	90% CI
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	2×25mg capsule F2	50mg extemp. oral solution	11.9	1.001	(0.945, 1.060)
	50mg capsule F2	50mg extemp. oral solution		1.015	(0.958, 1.075)
	50mg tablet F4	50mg extemp. oral solution		1.008	(0.951, 1.068)
	2×25mg capsule F2	50mg tablet F4		0.993	(0.939, 1.051)
	50mg capsule F2	50mg tablet F4		1.007	(0.951, 1.065)
AUC (µg·h/mL)	2×25mg capsule F2	50mg extemp. oral solution	11.9	1.002	(0.946, 1.061)
	50mg capsule F2	50mg extemp. oral solution		1.013	(0.957, 1.073)
	50mg tablet F4	50mg extemp. oral solution		1.007	(0.950, 1.067)
	2×25mg capsule F2	50mg tablet F4		0.995	(0.940, 1.053)
	50mg capsule F2	50mg tablet F4		1.006	(0.951, 1.065)

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; extemp.=extemporaneous; iv=Intravenous; LSMean=least squares mean; NA=not applicable; PPS=Per Protocol Set; Res.=residual; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability
b Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric CI) of the difference test-reference (h).
Data sources: N01287 CSR Table 14.2.1:3, N01287 CSR Table 14.2.1:4, N01287 CSR Table 14.2.1:5, N01287 CSR Table 14.2.1:6, N01287 CSR Table 14.2.1:7

すべての対比較で、BRV の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の点推定値の比は 1 に近く、対応する 90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれた。

BRV の即時調製経口液剤と錠剤（処方 F4）を比較した時の t_{max} の差の点推定値（中央値）は 0.25 時間（15 分）であり、錠剤よりも経口液剤で t_{max} がやや短縮した。BRV の即時調製経口液剤とカプセル剤（処方 F2）を比較した時の t_{max} の差の点推定値（中央値）は、カプセル剤よりも経口液剤でやや延長した［25mg カプセル剤（処方 F2）で 0.44 時間、50mg カプセル剤（処方 F2）で 0.38 時間］。

BRV 50mg 錠剤を高脂肪食後に投与した時の吸収速度及び吸収量を絶食下での投与時と比較した統計解析結果を表 2-9 に示した。

表 2-9　BRV 50mg 錠剤を食後投与及び絶食下投与した時の食事の影響（N01287 試験、PPS）

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Residual CV [a] (%)	Test vs Reference [b]	
				Point estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	50mg tablet F4, fed	50mg tablet F4, fasted	18.4	0.626	(0.574, 0.682)
t_{max} (h)			NA	3.00	(2.13, 3.88)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)			11.9	0.940	(0.889, 0.995)
AUC (µg·h/mL)			11.9	0.945	(0.893, 1.000)

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; LSMean=least squares mean; NA=not applicable; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability
b Ratio of LSMeans (%) and 90% CI derived from ANOVA, for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric CI) of the difference test-reference (h)
Data source: N01287 CSR Table 14.2.1:8

標準的な高脂肪の朝食を摂取後に BRV 50mg 錠剤を投与した時の C_{max} は約 37%低下し、t_{max} の中央値は 3 時間延長した。C_{max} の点推定値の比の 90% CI は 0.574～0.682 であり、BE の範囲である 0.80～1.25 から完全に外れ、t_{max} の差の 90% CI は 2.13～3.88 時間で 0 を含まなかった。

食後投与と絶食下投与で BRV の吸収量に重要な差は認められなかった。$AUC_{(0-t)}$及び AUC の幾何平均値の比は 1 に近く、対応する 90% CI はいずれも BE の範囲内であった。

結論：すべての製剤間で相対的 BA は 100%に近く、処方 F2 のカプセル剤（25mg×2 及び 50mg）及び処方 F4 の錠剤（50mg）と即時調製経口液剤、並びに処方 F2 のカプセル剤（25mg×2 及び 50mg）と処方 F4 の錠剤（50mg）の BE が確認された。

高脂肪食の影響で BRV の C_{max} は約 37%低下し、吸収速度が低下したものの、BRV 50mg 錠剤の吸収量への影響は認められなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 in vitro 溶出試験

臨床開発プログラムで使用したすべての経口固形製剤と比較して市販予定錠剤の溶出速度が速いこと、及び錠剤の各製剤間で溶出プロファイルが類似していることを示すため、in vitro マルチメディア溶出試験（1.2.1 項）を実施した。マルチメディア溶出試験で同等性が示された製剤を表 2-3 に要約し、結果を付録 4.2 に示した。

ガイドライン［FDA の「Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System（2000 年）」及び CHMP の「CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1（2010 年）」］によると、試験製剤及び対照製剤共に、推奨されるすべての溶媒で 15 分以内に 85%以上溶出した場合、試験製剤と対照製剤の溶出プロファイルの f_2 関数による比較は不要である。

マルチメディア溶出試験では、処方 F2 の 25 及び 50mg カプセル剤、並びに処方 F4 の 100mg 錠剤を除き、BRV の臨床開発プログラムで使用したすべての製剤及び市販予定錠剤が溶出基準を満たし、15 分以内に 85%超溶出される BRV と同等であることが示された。

一部の臨床開発用製剤が溶出基準を満たさなかったことから、in vivo の BE 試験（N01287 試験、2.2.4 項）が実施され、処方 F2 の 25 及び 50mg カプセル剤と対照製剤（処方 F4 の 50mg 錠剤及び即時調製経口液剤）の BE が示された。

処方 F4 の 100mg 錠剤は臨床試験で使用されなかったため、BE 試験は実施されなかった。in vivo の EP0007 試験では、フィルムコート錠Bの 10、75 及び 100mg 市販予定錠剤と対照製剤（処方 F4 の 50mg 錠剤）の BE が示された。

開発プログラム中に市販予定錠剤について得られた溶出データに基づき、BRV の市販予定錠剤の設計では、溶出試験ではなく、BRV の錠剤を対象とした崩壊試験を適用する予定である。申請した製剤設計の妥当性については、M3.2.P.5.6 項（フィルムコート錠剤）に示した。

2.1 項に記載したガイドラインに従い、市販予定製剤、処方 F4 製剤、並びに 25 及び 50mg 含有製剤についてマルチメディア溶出試験を実施した。すべての溶出条件で、試験製剤及び対照製剤共に、B 水準で必要とされる溶出プロファイルの BE 基準を満たし、生物学的に同等であると判断された。

3.2　バイオアベイラビリティ試験

N01256A 試験及び EP0007 試験では、BRV を経口投与及び IV 投与した時の $AUC_{(0-t)}$及び AUC の平均値が同程度であったことから、臨床開発プログラムで使用された処方 F4 の BRV 10 及び 50mg 錠剤の絶対的 BA が高値（ほぼ 100%）であることが示された。N01256A 試験では、BRV 10mg 静注用製剤（20mM）の 15 分間点滴 IV 投与及び 12 秒間急速 IV 投与と処方 F4 の BRV 10mg 錠剤（対照製剤）を比較した。その結果、対照製剤（処方 F4 錠剤）に対する BRV 静注用製剤の点滴 IV 投与及び急速 IV 投与の $AUC_{(0-t)}$の点推定値の比はそれぞれ 1.030 及び 0.906 であり、処方 F4 錠剤の絶対的 BA がほぼ 100%であることが示された（2.2.2 項）。EP0007 試験では、BRV 100mg 市販予定錠剤及び処方 F4 の 50mg 錠剤と BRV 100mg 市販予定静注用製剤（12mM）の 2 分間急速 IV 投与を比較した結果、高用量の BRV 錠剤で高い絶対的 BA が確認された。処方 F4 の 50mg 錠剤（対照）に対する BRV 静注用製剤の $AUC_{(0-t)}$の点推定値の比は 0.991 であり、100mg 市販予定錠剤（対照）に対する BRV 静注用製剤の $AUC_{(0-t)}$の点推定値の比は 0.970 であった（2.2.3 項）。

EP0007 試験では、BRV 10、75 及び 100mg 市販予定錠剤と処方 F4 の 50mg 錠剤（対照）の相対的 BA が 100%近いことも示された。BA 及び BE 試験の目的のため、急速 IV 投与は標準速度（50mg/分）で投与され、すなわち N01256A 試験では 12 秒間に 10mg（1mL）、EP0007 試験では 120 秒間に 100mg（10mL）が投与された。BRV は、臨床状況に応じて、急速 IV 投与又は 15 分間点滴 IV 投与により投与可能と結論付けられた。

N01287 試験では、BRV の即時調製経口液剤（対照）と比較して、処方 F2 の BRV カプセル剤（25mg×2 及び 50mg）及び処方 F4 の BRV 50mg 錠剤（対照）の相対的 BA が 100%近いことが示された（2.2.4 項）。

EP0117 試験では、BRV 100mg 静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与と比較した時の BRV 100mg 錠剤の絶対的 BA を評価した（2.2.1 項）。曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）の点推定値の比（範囲）が 0.99976～1.0283 であったことから、BRV 100mg 錠剤投与の BA は、BRV 100mg 静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与と同程度であった。

要約すると、N01256A 試験、N01287 試験、EP0007 試験及び EP0117 試験での BRV の各製剤のすべての対比較で、BRV の PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）の点推定値の比は 1 に近く、90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれたことから、対照製剤に対する試験製剤の高い相対的 BA が示された。

BA 比較試験で認められた BRV の PK パラメータの変動は全体的に小さかった。被験者内変動は ANOVA の残差［残差に基づく変動係数（CV）%］を指標とし、被験者間変動については PK パラメータの平均値の誤差から推定した（幾何平均 CV%）。BRV のすべての投与方法で認められた被験者内変動及び被験者間変動をそれぞれ表 3-1 及び表 3-2 に示した。

表 3-1　BA 比較試験での被験者内変動

Study	Test	Reference	ANOVA residual CV (%)		
			C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	AUC
EP0117	100mg solution for injection (2-minute bolus)	2×50mg tablet F4	17.0	4.0	3.9
	10mg solution for injection (15-minute infusion)	2×50mg tablet F4			
N01256A	10mg solution for injection (15-minute infusion)	10mg tablet F4	17.1	8.7	8.7
	10mg solution for injection (12-second bolus)	10mg tablet F4	17.1	8.7	8.7
EP0007	10mg commercial tablet	50mg tablet F4	16.7	4.4	4.6
	75mg commercial tablet	50mg tablet F4			
	100mg commercial tablet	50mg tablet F4			
	100mg solution for injection (2-minute bolus)	100mg commercial tablet			
	100mg solution for injection (2-minute bolus)	50mg tablet F4			
N01287	2×25mg capsule F2	50mg extemporaneous oral solution	18.4	11.9	11.9
	50mg capsule F2	50mg extemporaneous oral solution			
	50mg tablet F4	50mg extemporaneous oral solution			
	2×25mg capsule F2	50mg tablet F4			
	50mg capsule F2	50mg tablet F4			
	50mg tablet F4, fed	50mg tablet F4, fasted			

ANOVA=Analysis of variance; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation
Data sources: N01256A CSR Table 14.2.3:5; EP0007 CSR Table 5.4.1; N01287 CSR Table 14.2.1:3, N01287 CSR Table 14.2.1:4, N01287 CSR Table 14.2.1:5, N01287 CSR Table 14.2.1:6, N01287 CSR Table 14.2.1:7, N01287 CSR Table 14.2.1:8; EP0117 CSR Table 6.3.J

ANOVA の残差に基づく CV（%）を指標とした被験者内変動は低く、投与方法のすべての比較で 20%を下回った（C_{max} が 16.7%～18.4%、AUC が 3.9%～11.9%）。

表 3-2　BA 比較試験での被験者間変動

Study	Treatment	Geometric mean CV (%)		
		C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	AUC
EP0117	100mg solution for injection (15-min infusion)	17.3	15.2	15.8
	100mg solution for injection (2-min bolus)	12.8	12.7	13.4
	2×50mg tablets F4	27.3	11.7	12.4
N01256A	10mg solution for injection (15-min infusion)	22.1	29.6	31.8
	10mg solution for injection (12-second bolus)	34.9	30.0	31.1
	10mg tablet F4	26.7	27.8	29.8
EP0007	10mg commercial tablet	21.4	24.4	25.6
	50mg tablet F4	27.8	24.9	25.7
	75mg commercial tablet	23.9	24.0	24.9
	100mg commercial tablet	22.4	24.1	25.0
	100mg solution for injection (2-min bolus)	35.3	23.9	24.8
N01287	50mg extemporaneous oral solution	18.0	24.5	25.5
	2×25mg capsules F2	21.1	23.9	25.0
	50mg capsule F2	22.5	27.7	28.7
	50mg tablet F4, fasted	25.5	25.3	26.3
	50mg tablet F4, fed	29.6	29.4	30.1

BA=Bioavailability; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; min=minute
Data sources: N01256A CSR Table 14.2.3:1; EP0007 CSR Table 5.3; N01287 CSR Table 14.2.1:2; EP0117 CSR Table 6.2

PK パラメータの幾何平均 CV（%）から推定した被験者間変動は、BRV のすべての投与方法で C_{max} が 12.8%～35.3%、AUC が 12.4%～31.8%であった。

被験者内変動及び被験者間変動はいずれも、BA 比較試験の 4 試験で一貫していた。

3.3 生物学的同等性試験

3.3.1 経口固形製剤と静注用製剤の生物学的同等性

臨床薬理試験の N01256A 試験、EP0007 試験及び EP0117 試験で、BRV の経口固形製剤［処方F2のカプセル剤（賦形剤あり）、処方 F4 の臨床開発用フィルムコート錠A］と静注用製剤のBE を評価した。N01256A 試験では、BRV 10mg 静注用製剤（50mg/分で急速 IV 投与）と処方 F4の BRV 10mg 錠剤（対照）、BRV 10mg 静注用製剤（15 分間点滴 IV 投与）と処方 F4 の BRV 10mg 錠剤（対照）の BE が確認された（2.2.2 項）。EP0007 試験では、BRV 静注用製剤（50mg/分で急速 IV 投与）と対照の錠剤（処方 F4 の 50mg 錠剤、100mg 市販予定錠剤）を 100mg 投与した時、AUC_{norm} については BE の基準に合致したが、C_{max} は錠剤と比較して静注用製剤で約 20%上昇した（2.2.3 項）。EP0007 試験と同様に、EP0117 試験でも BRV 100mg 静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与と BRV 100mg 錠剤投与を比較した結果、$AUC_{(0-t)}$及び AUC については BE の基準に合致したが、C_{max} は錠剤投与よりも静注用製剤の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与でそれぞれ 1.92 倍及び 1.56 倍上昇した。EP0007 試験及び EP0117 試験共に、BRV の IV 投与後に C_{max} が上昇したが、安全性上の懸念は認められなかった。

3.3.2 経口固形製剤と経口液剤の生物学的同等性

CHMP からの助言（[redacted]）に従い、BRV の即放性製剤については、BCS に基づくバイオウェーバーのための proof-of-concept として、[redacted]に加え、[redacted]を BE 評価に含めた。

N01287 試験では、検討したすべての製剤［処方 F2 のカプセル剤（25mg×2 及び 50mg を絶食下投与）、処方 F4 の 50mg 錠剤（絶食下投与及び食後投与）］と即時調製経口液剤の BE が示された（2.2.4 項）。固形製剤と即時調製経口液剤の BE から、in vitro 溶出試験の真度が確認された。

EP0007 試験では、BRV 10、75 及び 100mg を含有する市販予定錠剤と処方 F4 の 50mg 錠剤（対照）の BE が示された（2.2.3 項）。BRV 25 及び 50mg を含有する市販予定錠剤については評価しなかった。これらは処方 F4 の錠剤と同じ定量的組成であることから、臨床試験に含める必要はないと判断した。

3.4 in vitro/in vivo の相関関係

3.1 項に記載したとおり、BRV の臨床開発プログラムで使用したすべての製剤及びすべての用量の市販予定錠剤が、FDA 及び CHMP ガイドラインで溶出試験に必要とされるすべての溶媒［緩衝酢酸溶液（pH 4.5）、リン酸緩衝液（pH 6.8）、塩酸 0.1N］及び品質管理溶媒［リン酸緩衝液（pH 6.4）］で in vitro の溶出基準に合致した。追加の溶媒［リン酸緩衝液（pH 7.4）及び精製水］についても検討した。これらの追加の溶媒では、処方 F2 のカプセル剤（25 及び 50mg）及び処方 F4 の 100mg 錠剤が in vitro の溶出基準を満たさなかった。

その後、処方 F2 のカプセル剤（25 及び 50mg）と処方 F4 の 50mg 臨床開発用錠剤（対照）の BE が N01287 試験で示された（2.2.4 項）。処方 F4 の 100mg 錠剤については、開発が中止されたため、BE 試験が実施されなかった。その後、処方 F4 錠剤と同じ組成（フィルムコーティングが異なる）で、BRV 75 及び 100mg を含有する市販予定錠剤が開発され、EP0007 試験で処方 F4 の 50mg 錠剤（対照）との BE が示された。EP0007 試験では、10mg 市販予定錠剤（10mg 臨床開発用錠剤の内核重量が 54mg であるのに対し、内核重量が 108mg）と処方 F4 の 50mg 錠剤（対照）と

の BE も示され、10mg 市販予定錠剤は FDA 及び CHMP ガイドラインで必要とされるすべての溶媒を用いた溶出試験で必要な基準に合致した。

本邦のガイドライン(1)に従い、溶出試験により処方 F4 製剤と市販予定製剤及び用量（25 及び 50mg）の BE も示された。フィルムコーティングの影響についても対照製剤（フィルムコート）と内核錠剤で検討した。フィルムコーティングの影響が認められなかったことから、いずれもフィルムコートの試験製剤及び対照製剤を用いて、B 水準で溶出試験を実施した。溶出試験第 1 液（pH 1.2）及び第 2 液（pH 6.8）、並びにマッキルベイン緩衝液（pH 4.0）で溶出試験を実施した。すべての溶出条件で、試験製剤及び対照製剤共に B 水準で必要とされる溶出プロファイルの BE 基準を満たし、溶出プロファイルが同等であると判断された。

3.5 臨床開発プログラムで使用した BRV のカプセル剤及び錠剤に対する in vivo 生物学的同等性試験のバイオウェーバー申請

ガイダンス［FDA（2000 年）、欧州医薬品審査庁（2010 年）］によると、即放性経口固形製剤は in vivo の BE 試験が免除される可能性がある。BCS では、即放性経口固形製剤からの薬物の吸収速度及び吸収量に影響を及ぼす 3 つの主要な要素（薬物の溶解性、腸透過性及び溶出性）により原薬が分類されている。[redacted] 年[redacted] 月に、FDA は BRV を BCS クラス 1 に分類されると判断した。

マルチメディア溶出試験（1.2.1 項）で同等性が示され、in vivo の BE 試験が実施されていない臨床開発プログラムで使用した BRV のカプセル剤及び錠剤に対し、in vivo の BE 試験のバイオウェーバーを申請する。

バイオウェーバーの申請については、実施された in vivo の BE 試験（3.2 項）で、検討したすべての臨床開発用製剤と即時調製経口液剤の相対的 BA が類似し、100%に近いことから裏付けられる。

申請する市販予定錠剤は、主要な臨床試験で使用した錠剤とやや異なる。いずれの製剤も即放性フィルムコート錠剤であり、大きさ、形及び色が異なる。臨床開発プログラムで使用した錠剤は 25 及び 50mg 錠剤共に、大きさ及び組成が同一（ただし、フィルムコーティングが異なる）であり、市販予定錠剤として製造された 75 及び 100mg 錠剤も同様であった。75 及び 100mg 錠剤は、25 及び 50mg 錠剤と大きさ及び質量が異なり、組成的に比例する。10mg 市販予定錠剤は、高用量の錠剤と量的に異なる製剤である。

臨床開発プログラムで使用した BRV 錠剤（処方 F4）の絶対的 BA は、ほぼ 100%であった（3.2 項）。BE 試験である EP0007 試験では、BRV 10、75 及び 100mg 市販予定錠剤と処方 F4 の錠剤（対照）の BE が示された。BE 試験である N01287 試験では、マルチメディア溶出試験で同等性が示されなかった、処方 F2 の BRV 25 及び 50mg カプセル剤の BE が示された。

本邦のガイドラインに従い、処方 F4 の錠剤及び市販予定錠剤、並びに 25 及び 50mg の用量の BE が溶出試験で確認された。

(1)「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン改正版（薬生薬審発0319第1号、2020年3月19日付）」、別紙2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」

3.5.1　高い溶解性を裏付けるデータ

BRV の溶解性クラスを、最高用量を溶出するために必要な溶媒（pH 1.2～7.4）の容積を算出することにより判断した。臨床開発プログラムで使用した、投与 1 回あたりの最高用量（処方 F1 又は F2 のカプセル剤 200mg×2）が 250mL 未満の水性溶媒（pH の範囲：1.2～7.4）で溶解することから、BRV の高い溶解性が示された（表 2-3 参照）。

BRV 原薬の多形体スクリーニングから 2 つの固相が示されており（M3.2.S.3.1 項）、固相 1 は相対的な極性溶媒で得られることがある非溶媒和物であり、固相 2 は無極又は低極の様々な有機化合物から形成されることがある等構造の溶媒和物の一種である。多くの多様な結晶化状態にも関わらず、固相 1 に対する真の多形相は特定されていない。固相 1 は、BRV 原薬の合成中に生成される唯一の形態であるが、錠剤の安定性試験の結果、固相 2 が形成される可能性が示されている（M3.2.P.2.2 項）。いずれの固相も、溶解性が高い活性物質の基準に適合している。BRV の固相 2 を 100%用いて製造した錠剤の溶出プロファイルは、固相 1 を 100%用いて製造した錠剤と同様であることが示された（15 分以内に 85%超が溶出）。フィルムコート錠剤の固相 2 については、M3.2.P.2.2 項に詳述した。

分子構造面では、BRV には pH 2～12 の間にイオン化される部分がないことから、この pH 範囲で pKa は測定されていない（すなわち、BRV の pKa は 2 未満）。

測定されている pH 7.4 での分配係数（log D、オクタノール／水）は 1.00 である。BRV の非イオン化特性のため、この pH では BRV の log P は 1.04 であると言える。

BRV 原薬の溶解性クラスを判断するために実施した試験とその結果については、M3.2.S.1.3 項に詳述した。

3.5.2　高い透過性を裏付けるデータ

BRV の透過性は高く、マスバランス試験（N01068 試験、M2.7.2.2.2.4 項）で単回経口投与後に尿中に回収された放射性物質の量から、吸収量は 96.8%と示された。消化管内の局所吸収を調べる薬剤シンチグラフィー検査の結果、小腸の近位端及び遠位端、並びに上行結腸での薬物吸収は良好であった（N01185 試験、M2.7.2.2.2.5 項）。更に、BRV は消化管全体で速やかかつ完全に吸収される。絶食下で投与した時の t_{max} の中央値は 0.5 時間である。単回投与及び反復投与後の BRV の C_{max} は、予想される治療用量範囲に渡って用量比例的である［N01066 試験（M2.7.2.2.2.2 項）、N01067 試験（M2.7.2.2.2.3 項）］。

BRV の in vitro の高い透過性は、Caco-2 細胞単層で、高透過性マーカーであるアンチピリンと同程度であることも確認されている（NCD1663、2.1.2 項）。また、P-gp のような活性輸送体との相互作用がないことから、BRV の吸収が受動的であることが示された（NCD1663、NCD2207 及び NCD2061、M2.6.4 項）。再構成した胃腸液での BRV の安定性試験では、消化管からの薬物消失が消化によるものではなく、腸管膜浸透から生じることが示され、BRV の高い透過性が更に裏付けられた（M3.2.S.3.1 項付録 1）。

3.5.3　速やかで類似した溶出性を裏付けるデータ

BCS に基づくバイオウェーバーの申請を裏付けるため、即放性製剤は速やかに溶出する必要がある。即放性製剤は、900mL 以下の推奨される溶媒（pH 1.0、pH 4.5 及び pH 6.8）で 15 分以内に原薬が 85%超溶出する場合に、速やかな溶出と判断される。

臨床開発用の固形製剤（処方 F1～F4）及び市販予定錠剤（試験製剤）の溶出特性を、処方 F4 の 50mg 錠剤（対照製剤）と比較するため、in vitro の溶出試験を実施した。

処方 F4 の 100mg 錠剤、並びに処方 F2 の 25 及び 50mg カプセル剤を除き、すべての製剤が上述の基準に合致した（3.4 項参照）。

3.5.4　追加情報

薬剤に含まれる賦形剤は適切に設計されており、活性物質の PK に対する影響はないと考えられる。また、BRV は治療用量範囲に渡って用量に比例した PK を示す。

[redacted] 年[redacted] 月に、FDA は BRV を BCS クラス 1 に分類されると判断した。

3.5.5　結論

BCS によると、BRV 原薬は高溶解性、高透過性で速やかに溶出するクラス 1 の薬剤と言える。BRV の 2 つの固相の溶解性が同程度であるため、市販予定製剤の BA に及ぼす影響はないと考えられる。臨床開発用の経口固形製剤及び市販予定錠剤のうち 3 製剤を除くすべての製剤で、同程度の速やかな溶出性が認められたことに基づき、これらの製剤については in vivo の BE 試験は不要であると考えられた。しかし、上述のとおり、処方 F2 のカプセル剤、フィルムコート錠Bの 10、 75 及び 100mg 市販予定錠剤、市販予定静注用製剤、及び市販予定経口液剤については、処方 F4の錠剤を対照製剤とした BE 試験を実施した。本邦のガイドラインに従い、処方 F4 の錠剤を対照製剤として、市販予定錠剤の BE 試験も実施した。

3.6　食事の影響

BRV の BA 及び PK に対する食事の影響を、食事の影響評価試験（N01075 試験、M2.7.2.2.5.3.1 項）及び N01287 試験（2.2.4 項）で評価した。食事の影響評価試験の N01075 試験では、BRV の活性物質（粉末）をカプセルに充填して投与し、錠剤処方ではなく、原薬と食事の影響を評価した。

N01287 試験では、BRV 50mg 錠剤で食事の影響を評価した。

N01287 試験で BRV 50mg 錠剤で食事の影響を評価した結果、高脂肪食摂取により BRV の C_{max} が約 37%低下し、t_{max} が 3 時間に延長したことから、BRV 50mg 錠剤を投与した時の吸収速度は低下したものの吸収量（AUC）への影響はなかった。N01075 試験でも同様の結果が認められ、食事により BRV の C_{max} が約 28%低下し、t_{max} の中央値が 3.5 時間に延長した（絶食下では 0.5 時間）が、BRV の吸収量に食後投与及び絶食下投与による差は認められなかった（AUC の比が 0.9）。したがって、検討した製剤に関わらず、BRV の AUC に対する食事の影響はないことから、平均血漿中 BRV 濃度にも影響はなかった。高脂肪食摂取による C_{max} の低下及び t_{max} の延長により示された吸収速度の低下は、臨床的な影響を及ぼさないと考えられた。BRV は食事の有無に関係なく投与可能であると結論付けられた。

BRV は BCS クラス 1 の薬物であり、pH に関わらず吸収され、薬物自体はイオン化せず、消化管全体で完全に吸収される（N01185 試験、M2.7.2.2.2.5 項）。また、IV 投与と経口投与の BE が認められたとおり、BRV に明らかな初回通過効果はない。75 及び 100mg 錠剤は 50mg 錠剤（対照）と相似であり、in vitro 溶出試験の結果も同様であったことから、最高用量の 100mg 錠剤で食事の

影響を評価する BE 試験を実施しても新たな所見は得られないと判断した。BRV 100mg 錠剤の投与時にも、AUC には食事による影響がなく、C_{max} 及び t_{max} に同様の影響が認められると考えられる。

4. 付録

本概要に記載した BRV の生体試料分析法及び生物薬剤学試験の要約を以下の各項に示した。

4.1 生体試料分析法の要約

薬物動態試験の概要文（M2.6.4.2 項）及び薬物動態試験の概要表（M2.6.5.2 項）を以下の各表に要約した。

表 4-1　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 Val ucb 34714 plasma v3.1）（RRLE07K0101）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714 ucb-17092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	[redacted]
Required sample volume	50µL
Analytical technique/method of detection	Solid-phase extraction/UPLC-MS/MS

	ucb 34714	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
Regression type	Linear	Linear	Linear	Linear
Weighing factor	1/x2	1/x2	1/x2	1/x2
Coefficient of determination	r2 >0.99	r2 >0.99	r2 >0.99	r2 >0.98
Quantification range (ng/mL)	2.00 – 2000	2.00 – 2000	2.00 – 500.0	2.00 – 500.0
Within-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤11.2	≤10.2	≤9.2	≤9.5
Within-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	≤|10.0|	≤|11.6|	≤|7.6|	≤|9.4|
Between-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤12.0	≤11.0	≤7.9	≤9.4
Between-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	≤|8.2|	≤|6.6|	≤|5.8|	≤|7.6|
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	17.1 LLOQ ≤12.1 other	15.4 LLOQ ≤12.7	≤10.8	17.1 LLOQ ≤10.8
Between-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	≤|12.4|	≤|12.9|	≤|8.0|	≤|11.7|
Dilution factor	1000, 2000-fold	1000, 2000, 4000, 8000-fold	1000, 2000-fold	1000, 2000-fold
Validated matrices	Mouse and dog Li-hep. plasma Rat and human urine (dil. 10-fold with human citrated plasma) Human citrated plasma	Mouse and dog Li-hep. plasma Rat and human urine (dil. 10-fold with human citrated plasma) Human citrated plasma	Mouse and dog Li-hep. plasma Rat and human urine (dil. 10-fold with human citrated plasma) Human citrated plasma	Mouse, rat, and dog Li-hep. Plasma Rat and human urine (dil. 10-fold with human citrated plasma) Human citrated plasma
Stability in matrix at RT	24 hours in dog Li-hep. plasma	24 hours in dog Li-hep. plasma	24 hours in dog Li-hep. plasma	24 hours in mouse, rat, and dog Li-hep. plasma

dil.=diluted; Li-hep=lithium heparin; LLOQ=Lower limit of quantitation; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature; UPLC-MS/MS=Ultra-performance Liquid chromatography - tandem mass spectrometry

表 4-2　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 Val ucb 34714 plasma v3.0）（RRLE07C0119）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714 ucb-107092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	[redacted]
Required sample volume	50µL
Analytical technique/method of detection	Solid-phase extraction/UPLC-MS/MS

	ucb 34714	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
Regression type	Linear	Linear	Linear	Linear
Weighing factor	1/x2	1/x2	1/x2	1/x2
Coefficient of correlation (n=3)	r >0.99	r >0.99	r >0.99	r >0.99
Quantification range (ng/mL)	2.00 – 2000	2.00 – 2000	2.00 – 500	2.00 – 500
Within-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤11.2	≤10.2	≤9.2	≤9.5
Within-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	≤|10.0|	≤|11.6|	≤|7.6|	≤|9.4|
Between-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤12.0	≤11.0	≤7.9	≤9.4
Between-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	≤|8.2|	≤|6.6|	≤|5.8|	≤|7.6|
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	17.1 LLOQ ≤12.1 other	15.4 LLOQ ≤12.7 other	≤10.8	17.1 LLOQ ≤10.8 other
Between-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	≤|12.4|	≤|12.9|	≤|8.0|	≤|11.7|
Dilution factor	NA	NA	NA	NA
Validated matrices	Mouse, rat, and human Li-hep. plasma Human citrated plasma	Mouse, rat, and human Li-hep. plasma Human citrated plasma	Mouse, rat, and human Li-hep. plasma Human citrated plasma	Mouse, rat, and human Li-hep. plasma Human citrated plasma
Stab. of reconstructed extracts at 15°C	179 hours	179 hours	179 hours	179 hours
Stability in matrix at RT	24 hours in rat and mouse Li-hep plasma	24 hours in rat and mouse Li-hep plasma	24 hours in rat and mouse Li-hep plasma	NA [a]

Li-hep=lithium heparin; LLOQ=Lower limit of quantitation; NA=Not applicable; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature; UPLC-MS/MS=Ultra-performance Liquid chromatography - tandem mass spectrometry

a Stability of ucb 42145 after storage for 24 h at room temperature in mouse Li-heparinated plasma was not determined due to the presence of a matrix effect. Stability of ucb 42145 after storage for 24 h at room temperature in rat Li-heparinated plasma was not determined because the run at 24 hours failed for this metabolite.

表 4-3　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 TA0668）（RRLE01A3101）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714
IS	[redacted]
Required sample volume	50µL
Analytical technique/method of detection	Solid-phase extraction/LC-MS/MS

	ucb 34714
Regression type	Linear
Weighing factor	None
Coefficient of correlation	r >0.99
Quantification range (ng/mL)	50.0 – 2000
Within-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤5.0
Within-run accuracy on calibration measurements-Inaccuracy (%)	≤|4.4|
Between-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤5.0

	ucb 34714
Between-run accuracy on calibration measurements-Inaccuracy (%)	≤|2.2|
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	≤5.1
Between-run accuracy on QC samples - Inaccuracy (%)	≤|4.4|
Dilution factor	10, 100, 1000-fold
Validated matrices	Human, dog, monkey, minipig, rabbit, rat, and mouse plasma and serum Heparinized-, citrated-, or EDTA-human plasma
Stability of plasma extracts at RT	72 hours
Stability in matrix at RT	24 hours in plasma 2 hours in Li-heparinized rat whole blood
Stability in matrix at −20°C	91 days in plasma
Matrices and No. of freeze/thaw cycles for which stability exists	3 cycles
Stability of stock solutions at −20°C and +4°C	31 days
Stability of IS working solution at −20°C and +4°C	31 days

EDTA=ethylene diamine tetra acetic acid; Li-hep=lithium heparin; LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature

表 4-4 分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 ucb 34714 plasma saliva v1.1）（RRLE04G2901）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714
IS	[redacted]
Required sample volume	50µL
Analytical technique/ method of detection	Solid-phase extraction/LC-MS/MS

	ucb 34714
Regression type	Linear
Weighing factor	None
Coefficient of correlation	r >0.99
Quantification range (ng/mL)	50.0 – 2000
Within-run precision on calibration measurements-RSD (%)	NA [a]
Within-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	NA [a]
Between-run precision on calibration measurements-RSD (%)	NA [a]
Between-run accuracy on calibration measurements-Relative error (%)	NA [a]
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	NA [a]
Between-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	NA [a]
Dilution factor	NA
Validated matrices	Human citrated plasma Human heparinized plasma containing co-medications [b] Dog heparinized plasma Human saliva (dilution 10-fold with human plasma)
Stab. of reconstructed extracts at 20°C	136 hours
Stability in matrix at RT	5 days in human citrated plasma
Stability in matrix at −20°C	360 days in human citrated plasma 201 days in human saliva

LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; NA=Not applicable; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature

a Precision and accuracy of the assay were established in the previous validation report, UCB study number TA0668 (RRLE01A3101).

b Specificity of heparinized human plasmas containing either carbamazepine, or valproate Na, or lamotrigine, or levetiracetam, or gabapentin and their metabolites was tested. The specificity against ucb 34714 determination was evaluated from plasma samples issued from clinical study. For plasma samples obtained after carbamazepine treatment, the specificity against IS determination was also tested.

表 4-5　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 TA0667）（RRLE01D2301）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714
IS	[redacted]
Required sample volume	20µL
Analytical technique/method of detection	Dilution/LC-MS/MS

	ucb 34714
Regression type	Linear
Weighing factor	None
Coefficient of correlation	r >0.99
Quantification range (µg/mL)	0.25 – 50.0
Within-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤5
Within-run accuracy on calibration measurements-Inaccuracy (%)	≤|6|
Between-run precision on calibration measurements-RSD (%)	≤3
Between-run accuracy on calibration measurements-Inaccuracy (%)	≤|7|
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	≤5
Between-run accuracy on QC samples - Inaccuracy (%)	≤|5.4|
Dilution factor	100-, 200-, 400-fold
Validated matrices	Human, dog, monkey, minipig, rabbit, rat, and mouse urine
Stab. of reconstructed extracts at RT	96 hours
Stability in matrix at RT	24 hours
Stability in matrix at −20°C	31 days
Matrices and No. of freeze/thaw cycles for which stability exists	3 cycles
Stability of stock solutions	31 days at −20°C
Stability of IS working solution	31 days at 4°C

LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature.

表 4-6　分析法及び分析性能の要約（UCB 試験番号 ucb-34714-[redacted]-125243-B）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714
IS	ucb 34714,d6 (ucb-1013864-000)
Required sample volume	50µL
Analytical technique/method of detection	Solid-phase extraction/LC-MS/MS

	ucb 34714
Regression type	Linear
Weighing factor	1/x
Coefficient of determination	r2 >0.98
Quantification range (ng/mL)	2.00 – 2000
Within-run precision on QC samples - RSD (%)	≤8.9
Within-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	≤|10.7|
Between-run precision on QC samples - RSD (%)	≤8.1
Between-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	≤|4.3|
Dilution factor	10-, 100-fold
Validated matrices	Human Li-hep plasma
Hemolyzed plasma samples - Relative error (%)	2 out of 3 ≤|20%| at 2.00ng/mL
Stab. of reconstructed extracts at 15°C	117 hours
Stability in matrix at RT	24 hours in human Li-hep plasma 2 hours in whole blood
Stability in matrix at 0°C	2 hours in whole blood

	ucb 34714
Stability in matrix at −20°C	77 days in human Li-hep plasma 505 days at −20°C for concentrations within the calibration range in Li-hep plasma 372 days at −20°C for concentrations up to 20000ng/mL in Li-hep plasma
Stability in matrix at −70°C	186 days at −70°C for concentrations within the calibration range in Li-hep plasma 188 days at −70°C for concentrations up to 20000ng/mL in Li-hep plasma
Matrices and No. of freeze/thaw cycles for which stability exists	5 cycles in human Li-hep plasma
Stability of stock solutions at 1.00mg/mL in H_2O	27 hours at RT 6 days at −20°C 347 days at −20°C

LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; Li hep=lithium heparin; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation; RT=room temperature

Additional plasma stability in NCD2941rep (v1.0), UCB731EL-177313-A	
Stability in matrix at RT	71 hours in Li-hep plasma at room temperature at 6.00 and 1600ng/mL 73 hours in Li-hep plasma at room temperature at 20000ng/mL
Stability in matrix at 40°C	71 hours in Li-hep plasma at +40°C at 6.00 and 1600ng/mL 73 hours in Li-hep plasma at +40°C at 20000ng/mL

LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; Li hep=lithium heparin; RT=room temperature

表 4-7 分析法及び部分的バリデーション性能の要約（UCB 試験番号 NCD3475rep v1.0）（UCB20618-20618X-B）

Assay parameter	Description
Analyte	ucb 34714
IS	ucb 34714,d6 (ucb-1013864-000)
Required sample volume	50µL
Analytical technique/method of detection	Solid-phase extraction/LC-MS/MS

	ucb 34714
Regression type	Linear
Weighing factor	1/x
Coefficient of determination	r2 >0.98
Quantification range (ng/mL)	2.00 – 2000
Within-run precision on QC samples - RSD (%)	≤7.3
Within-run accuracy on QC samples - Relative error (%)	≤|7.1|
Validated matrices	Human Li-hep plasma
Hemolyzed plasma samples - Relative error (%)	2 out of 3 ≤|20%| at 2.00ng/mL
Lipemic plasma samples - Relative error (%)	2 out of 3 ≤|20%| at 2.00ng/mL

LC-MS/MS=Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; Li-hep=lithium heparin; QC=quality control; RSD=Relative standard deviation

4.2 生物薬剤学試験の要約

表 4-8 生物薬剤学試験の要約

Study no. (Country)/ CSR location in eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	Number of participants (M/F)/ Study participant type/ Age: mean (range)	Treatments (Test product/dose/ route of administration)	PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV %)				
				C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
EP0117 (Japan)/ 5.3.1.2.1/ Evaluation	Phase 1, single-center, randomized, open-label, 3-way crossover BA study to assess the relative BA of BRV iv solutions given as a 2-minute bolus and as 15-minute infusions vs commercial tablet after single dose	24 M Healthy volunteer 30.7 years (21 – 45)	BRV/ 2×50mg sd/commercial tablet	3.829 (27.3)	0.5 (0.25 – 3)	35.4 (11.7)	36.3 (12.4)	9.04 (10.6)
			BRV/ 100mg sd iv solution for injection/infusion (2-minute bolus)	7.339 (12.8)	0.083 (0.083 – 0.083)	36.4 (12.7)	37.3 (13.4)	8.93 (10.4)
			BRV/ 100mg sd iv solution for injection/infusion (15-minute infusion)	5.982 (17.3)	0.25 (0.25 – 0.25)	35.4 (15.2)	36.3 (15.8)	8.92 (9.6)
N01256A [b] (Belgium)/ 5.3.1.2.2/ Reference	Phase 1, randomized, single-center, open-label, 3-way crossover, dose availability study to compare the single-dose BA of tablet vs iv infusion (duration 15 minutes) and vs iv bolus	12 M/12 F Healthy volunteer 33.8 years (20.7 – 51.1)	BRV/ 10mg sd/ iv solution for injection (15-minute infusion)	0.300 (22.1)	0.5 (0.1 – 2)	3.24 (29.6)	3.49 (31.8)	9.34 (14.3)
			BRV/ 10mg sd/ iv solution for injection (12-second bolus)	0.262 (34.9)	0.16 (0.1 – 1)	2.85 (30.0)	3.06 (31.1)	9.30 (13.0)
			BRV/ 10mg sd/F4 tablet	0.278 (26.7)	0.63 (0.25 – 2)	3.15 (27.8)	3.40 (29.8)	9.57 (12.9)

Study no. (Country)/ CSR location in eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	Number of participants (M/F)/ Study participant type/ Age: mean (range)	Treatments (Test product/dose/ route of administration)	PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV %)				
				C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
EP0007 (Netherlands)/ 5.3.1.2.3/ Reference	Phase 1, randomized, single-center, open-label, 5-way crossover, single-dose, BE/BA study to assess the BE under fasted conditions of BRV 10mg, 75mg, and 100mg commercial tablet vs BRV 50mg F4 tablet of clinical development formulation (reference), and to assess the BA under fasted conditions of BRV 100mg 2-minute iv bolus injection vs BRV 100mg F4 tablet	13 M/12 F Healthy volunteer 36.0 years (20 – 54)	BRV/ 10mg sd/ commercial tablet	0.24 (21.4)	1 (0.5 – 2)	3.02 (24.4)	3.12 (25.6)	9.64 (14.8)
			BRV/ 50mg sd/F4 tablet	1.24 (27.8)	1 (0.25 – 2)	15.2 (24.9)	15.7 (25.7)	9.34 (12.8)
			BRV/ 75mg sd/ commercial tablet	1.94 (23.9)	1 (0.25 – 3)	23.1 (24.0)	23.8 (24.9)	9.20 (13.0)
			BRV/ 100mg sd/ commercial tablet	2.57 (22.4)	1 (0.5 – 3)	30.7 (24.1)	31.5 (25.0)	8.92 (13.8)
			BRV/ 100mg sd/ iv solution for injection (2-minute bolus)	3.17 (35.3)	0.1 (0.1 – 1.5)	30.2 (23.9)	31.0 (24.8)	9.11 (13.9)
N01287 (France)/ 5.3.1.2.4/ Evaluation	Phase 1, single-center, open-label, randomized, 5-way crossover relative BA and BE study to assess the BA under fasted state of BRV oral capsules and tablets vs BRV oral solution, and the BE between BRV capsules vs BRV tablets, and absorption of BRV 50mg tablets taken under fed vs fasted states	15 M/10 F Healthy volunteer 32.0 years (21.3 – 52.7)	BRV/ 50mg sd/ extemporaneous oral solution	1.62 (18.0)	0.5 (0.25 – 1.5)	16.1 (24.5)	16.6 (25.5)	9.23 (15.8)
			BRV/ 2×25mg sd/F2 capsules	1.62 (21.1)	0.5 (0.5 – 2)	15.9 (23.9)	16.4 (25.0)	9.22 (16.3)
			BRV/ 50mg sd/F2 capsule	1.55 (22.5)	0.75 (0.25 – 3)	16.1 (27.7)	16.6 (28.7)	8.94 (17.0)
			BRV/ 50mg sd/ F4 tablet, fasted	1.68 (25.5)	0.5 (0.25 – 3)	16.2 (25.3)	16.7 (26.3)	9.06 (16.2)
			BRV/ 50mg sd/ F4 tablet, fed	1.03 (29.6)	3 (0.5 – 9)	15.0 (29.4)	15.6 (30.1)	9.10 (16.6)

BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; iv=Intravenous; M=male; no.=number; PK=Pharmacokinetic; sd=single dose

a Median (range) for t_{max}

b N01256 also included a monocenter, nonrandomized, open-label, dose escalation safety and PK study of iv BRV (N01256B). The narrative for N01256B is included in Module 2.7.2 Section 2.

目次

1. 臨床薬理試験の概要 10
1.1 背景及び概観 10
1.1.1 薬物動態試験 12
1.1.2 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 13
2.1.1 腸透過性（M2.6.4.3.1.1 項） 13
2.1.2 血漿中蛋白結合（M2.6.4.4.1.1 項） 13
2.1.3 血液細胞試験 13
2.1.4 BRV の in vitro の代謝（M2.6.4.5.1 項） 13
2.1.5 BRV の他の薬物に対する in vitro 相互作用（M2.6.4.7 項） 14
2.1.6 他の薬物の BRV に対する in vitro 相互作用（M2.6.4.7 項） 14
2.2 健康被験者における BRV の薬物動態 15
2.2.1 N01209 試験（日本人被験者）［N01209 パート A CSR 及び N01209 パート B CSR］ 15
2.2.2 N01066 試験（単回漸増投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）［N01066 CSR］ 21
2.2.3 N01067 試験（反復漸増投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）［N01067 CSR］ 24
2.2.4 N01068 試験（放射標識マスバランス試験）［N01068 CSR］ 27
2.2.5 N01185 試験（消化管の局所吸収プロファイル）［N01185 CSR］ 30
2.2.6 N01256A 試験（単回投与時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験）［N01256A CSR］ 32
2.2.7 N01256B 試験（単回漸増静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）［N01256B CSR］ 32
2.2.8 N01287 試験及び EP0007 試験（単回投与時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験）［N01287 CSR、EP0007 CSR］ 38
2.3 部分発作を有する患者における BRV の薬物動態 39
2.3.1 EP0118 試験（部分発作を有する日本人患者における BRV の経口投与から静脈内投与への切替え）［EP0118 CSR］ 39
2.3.2 EP0083 試験（部分発作を有するアジア人患者に併用療法として BRV を経口投与）［EP0083 CSR］ 41
2.4 特別な集団における内因性要因を検討した薬物動態試験 43
2.4.1 N01118 試験（高齢被験者）［N01118 CSR］ 43
2.4.2 N01109 試験（腎機能障害を有する被験者）［N01109 CSR］ 44
2.4.3 N01111 試験（肝機能障害を有する被験者）［N01111 CSR］ 46
2.5 外因性要因を検討した薬物動態試験 49
2.5.1 薬物相互作用試験 49
2.5.1.1 CBZ との相互作用 49
2.5.1.2 LTG との相互作用［N01171 CSR］ 55
2.5.1.3 PHT との相互作用 56
2.5.1.4 トピラマートとの相互作用［N01170 CSR］ 59
2.5.1.5 GFZ 及び RFP との相互作用［N01259 CSR］ 60
2.5.1.6 MDZ との相互作用［N01261 CSR］ 64
2.5.1.7 経口避妊薬との相互作用 64

2.5.2 エタノールとの相互作用［EP0041 CSR］ 72
2.5.3 食事の影響 74
2.5.3.1 N01075 試験［N01075 CSR］ 74
2.5.3.2 N01287 試験（食事の影響評価群）［N01287 CSR］ 75
2.6 BRV の薬力学 76
2.6.1 N01233 試験（Thorough QT/QTc 試験）［N01233 CSR］ 76
2.6.2 N01069 試験（光突発脳波反応）［N01069 CSR］ 80
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 81
3.1 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 81
3.2 吸収 83
3.3 分布 84
3.4 代謝 85
3.5 排泄 88
3.6 BRV の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 90
3.6.1 年齢、性別及び体重 90
3.6.1.1 年齢 90
3.6.1.2 性別 91
3.6.1.3 体重 92
3.6.2 人種 92
3.6.3 腎機能障害 94
3.6.4 肝機能障害 97
3.7 BRV の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 98
3.7.1 薬物相互作用 98
3.7.1.1 BRV と併用抗てんかん薬との相互作用 98
3.7.1.2 他の薬剤との相互作用 108
3.7.2 エタノールとの相互作用 114
3.7.3 食物との相互作用 114
3.8 母集団薬物動態モデリング及び母集団薬物動態／薬力学モデリング 114
3.8.1 CL0028 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III 相試験における BRV の母集団薬物動態モデリング［CL0028 報告書］ 115
3.8.2 CL0178 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした併用抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価するメタアナリシス［CL0178 報告書］ 119
3.8.3 CL0027 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III 相試験における併用療法としての BRV の母集団薬物動態-薬力学モデリング［CL0027 報告書］ 121
3.8.4 CL0257 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための母集団薬物動態モデリング及び薬物動態-薬力学モデリング［CL0257 報告書］ 124
3.8.5 CL0532 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための母集団薬物動態モデリング及び薬物動態-薬力学モデリング［CL0532 報告書］ 128
3.9 BRV の薬力学 137
3.9.1 心室再分極に及ぼす BRV の作用［N01233 CSR］ 137
3.9.2 光突発脳波反応に及ぼす BRV の作用［N01069 CSR］ 137
3.9.3 心理学検査に及ぼす BRV の作用 137
4. 特別な試験 138
4.1 N01295 試験（乱用傾向性評価試験）［N01295 CSR］ 138

5. 付録 139
5.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の要約 140
5.2 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約 144
5.3 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約 145
5.4 健康被験者における薬力学試験の要約 150
5.5 患者における薬力学試験の要約 151
5.6 部分発作を有する患者の血漿中薬物濃度データの要約 152

表

表 1-1 BRV の推奨用量 10
表 2-1 BRV 2.5～100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01209 試験パート A、PPS） 16
表 2-2 日本人被験者に BRV を単回投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響（N01209 試験パート A、PPS） 19
表 2-3 BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01209 試験パート B、PPS） 20
表 2-4 単回経口投与後の BRV の主要な PK パラメータ［平均値（CV%）］（N01066 試験、PPS） 23
表 2-5 BRV の C_{max} 及び AUC の用量比例性（N01066 試験、ITT 解析対象集団） 23
表 2-6 単回経口投与及び反復経口投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01067 試験、PPS） 25
表 2-7 BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01185 試験、PPS） 31
表 2-8 BRV を点滴 IV 投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01256B 試験、PPS） 36
表 2-9 BRV を急速 IV 投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01256B 試験、PPS） 36
表 2-10 血漿中 BRV 濃度（EP0118 試験、PK-PPS） 40
表 2-11 各評価時点の血漿中 BRV 濃度（EP0083 試験、PK-PPS） 42
表 2-12 健康被験者及び肝機能障害を有する被験者に BRV 100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01111 試験、PPS） 47
表 2-13 健康被験者で CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01081 試験、PPS） 50
表 2-14 健康被験者で BRV が CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドに及ぼす影響（N01081 試験、PPS） 51
表 2-15 BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響（N01133 試験、PPS） 52
表 2-16 BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響（N01135 試験、PPS） 54
表 2-17 健康被験者で BRV が LTG に及ぼす影響［N01171 試験、薬物動態解析対象集団（PKS）］ 56
表 2-18 健康被験者で BRV が PHT に及ぼす影響（N01082 試験、PPS） 57
表 2-19 p-HPPH の排泄に関する解析結果（N01082 試験、PPS） 58
表 2-20 健康被験者で BRV が TPM に及ぼす影響（N01170 試験、PKS） 60
表 2-21 健康被験者で GFZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01259 試験、PPS） 61

表 2-22 健康被験者で RFP が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01259 試験、PPS） 63
表 2-23 健康被験者で BRV が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）に及ぼす影響（N01080 試験、PPS） 67
表 2-24 健康被験者で BRV が血清中ホルモン濃度に及ぼす影響（N01080 試験、PPS） 67
表 2-25 健康被験者で BRV が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）に及ぼす影響（N01282 試験、PPS） 71
表 2-26 Day 1～21 に点状出血又は出血が 1 日以上認められた被験者数と割合（N01282 試験、ITT 解析対象集団） 71
表 2-27 BRV の PK パラメータの解析結果（EP0041 試験、PK-PPS） 74
表 2-28 BRV 50mg 錠剤を食後又は絶食下に投与した時の食事の影響評価（N01287 試験、PPS） 76
表 3-1 BRV（経口カプセル）単回投与及び反復投与時の BRV の PK パラメータ （N01066 試験、N01067 試験、PPS） 82
表 3-2 BRV（経口カプセル）単回投与及び反復投与時の BRV の PK パラメータ （N01209 試験パート A/B、PPS） 83
表 3-3 BRV 単回投与時及び反復投与時のみかけの分布容積（IV 投与及び経口投与、PPS） 84
表 3-4 BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の要約（IV 投与及び経口投与、PPS） 86
表 3-5 単回投与時の血漿中 BRV 濃度の終末相の半減期（h） （IV 投与及び経口投与、PPS） 89
表 3-6 BRV 反復投与時の PK パラメータ（年齢別、PPS） 91
表 3-7 BRV 単回投与時の PK パラメータの試験内比較（53 歳以下、性別）（N01287 試験、ITT 解析対象集団） 91
表 3-8 BRV 単回投与時の PK パラメータの試験内比較（65～79 歳、性別）（N01118 試験、ITT 解析対象集団） 92
表 3-9 日本人又は白人／黒人に BRV 50mg 錠を単回経口投与した時の PK パラメータの試験間比較 93
表 3-10 日本人及び白人に BRV 100mg を単回 IV 投与した時の PK パラメータの試験間比較（PK-PPS） 93
表 3-11 BRV 100mg 単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響（N01111 試験、PPS） 97
表 3-12 CBZ 併用／非併用下で BRV 100 又は 200mg を 1 日 2 回反復投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値 99
表 3-13 健康被験者での BRV の PK に及ぼす CBZ の影響 99
表 3-14 健康被験者での CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV の影響 100
表 3-15 CBZ 単独療法又は CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者における CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV 50、100 又は 200mg 1 日 2 回投与の影響 101
表 3-16 定常状態の血漿中 CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシド濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別） 102
表 3-17 健康被験者での LTG の PK に及ぼす BRV の影響 103
表 3-18 定常状態の血漿中 LTG 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別） 104
表 3-19 健康被験者及びてんかんを有する被験者での PHT の PK に及ぼす BRV の影響 105
表 3-20 定常状態の血漿中 PHT 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別） 106
表 3-21 健康被験者での TPM の曝露量に及ぼす BRV の影響 107

表 3-22 定常状態の血漿中 TPM 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別）.....107
表 3-23 健康被験者での BRV の PK に及ぼす GFZ の影響.....108
表 3-24 健康被験者での MDZ 及びその代謝物である OH-MDZ の PK に及ぼす BRV 75mg 1 日 2 回投与の影響.....109
表 3-25 健康女性被験者での経口避妊薬の PK に及ぼす BRV の影響.....110
表 3-26 健康被験者での BRV の PK に及ぼす RFP の影響.....114
表 3-27 NONMEM で推定されたパラメータ（CL0028 解析、Run20）.....116
表 3-28 最終モデルの NONMEM で推定された PK パラメータ（CL0532 解析、Run124）.....129
表 3-29 最終 PK/PD モデルの NONMEM 推定パラメータ（CL0532 解析、RunP143b）.....132
表 5-1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験の要約.....140
表 5-2 内因性要因を検討した PK 試験の要約.....144
表 5-3 外因性要因を検討した PK 試験の要約.....145
表 5-4 健康被験者における PD 試験の要約.....150
表 5-5 患者における PD 試験の要約.....151
表 5-6 部分発作を有する患者の血漿中薬物濃度データの要約.....152

図

図 2-1 血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01209 試験パート A、PPS）.....17
図 2-2 BRV 単回経口投与後 0～48 時間の血漿中 BRV 濃度（平均値）－時間推移（N01066 試験、PPS）.....22
図 2-3 ヒトでの BRV の代謝経路（投与後 48 時間の投与量に占める尿中排泄量の平均割合）（N01068 試験）.....29
図 2-4 BRV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01185 試験、PPS）.....31
図 2-5 BRV を点滴 IV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）.....34
図 2-6 BRV を急速 IV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）.....35
図 2-7 BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）.....37
図 2-8 BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の累積尿中排泄率（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）.....38
図 2-9 健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者に BRV 200mg を単回経口投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移（N01109 試験、PPS）.....45
図 2-10 健康被験者及び肝機能障害を有する被験者に BRV 100mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01111 試験、PPS）.....47
図 2-11 経口避妊薬を単独投与又は BRV（200mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01080 試験、PPS）.....66
図 2-12 経口避妊薬を単独投与及び BRV（200mg 1 日 2 回 20 日間）と併用投与した時の エストラジオール、プロゲステロン、LH 及び FSH の血清中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01080 試験、PPS）.....68

図 2-13 経口避妊薬を PBO 又は BRV（50mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01282 試験、PPS）.....70
図 2-14 適応追跡特性（EP0041 試験、PD-PPS）.....73
図 2-15 BRV 75mg 群（○）及び BRV 400mg 群（□）の ΔQTc_{SS} と BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の関係（N01233 試験、ITT 解析対象集団）.....79
図 2-16 モキシフロキサシン 400mg 群の ΔQTc_{SS} と血漿中モキシフロキサシン濃度の関係（N01233 試験、ITT 解析対象集団）.....80
図 3-1 BRV のヒトでの主要な代謝経路.....88
図 3-2 重度腎機能障害を有する被験者、高齢被験者及び健康被験者での BRV 及びその代謝物の AUC とベースライン時の CL_{cr} の関係（N01109 試験、PPS）.....96
図 3-3 エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの AUC_{τ} の比（N01080 試験及び N01282 試験）.....112
図 3-4 BRV の C_{ss} の変化倍率に及ぼす共変量効果のフォレストプロット （CL0028 解析、Run08）.....117
図 3-5 部分発作を有する被験者に CBZ、PHT 及び PB との併用で BRV 50mg 1 日 2 回投与した時の体重の関数としての定常状態の血漿中濃度の推定値（CL0028 解析、Run20）.....118
図 3-6 定常状態での血漿中 AED 濃度の BRV 併用時の非併用時に対する変化倍率の フォレストプロット（CL0178 解析、BRV 5～200mg/日併合）.....120
図 3-7 血漿中 BRV 濃度と血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の関連 （CL0178 解析、評価可能集団）.....121
図 3-8 混合分布モデルで分割した集団別の母集団曝露-反応関係のシミュレーション結果（CL0027 解析）.....123
図 3-9 BRV の C_{ss} に及ぼす共変量効果（CL0257 解析）.....125
図 3-10 併用療法及び単剤療法で BRV 100mg/日を投与した時の C_{ss} のシミュレーション結果（CL0257 解析）.....126
図 3-11 併用療法及び単剤療法における BRV の用量-反応曲線（CL0257 解析）.....127
図 3-12 BRV のクリアランス及びその 95% CI に及ぼす共変量の単独及び複合的効果の フォレストプロット（CL0532 解析、Run124）.....130
図 3-13 BRV 50 及び 200mg 投与時の BRV の C_{ss} のシミュレーション結果（CL0532 解析）.....131
図 3-14 発作頻度のベースラインからの変化率のシミュレーション結果 （CL0532 解析、RunP143b）.....133
図 3-15 全体集団での BRV の併用療法に対する単剤療法の効果のシミュレーション結果（CL0532 解析、RunP143b）.....135
図 3-16 日本人集団での BRV の併用療法に対する単剤療法の効果のシミュレーション結果（CL0532 解析）.....136

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AE	Adverse event	有害事象
A_e	Excreted amount	排泄量
$A_{e(0-72)}$	Amount of drug excreted in urine from time 0 up to 72 hours	投与後 72 時間までの尿（便）中排泄量
AED	Antiepileptic drug	抗てんかん薬
ALP	Alprazolam	アルプラゾラム
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ARCI	Addiction Research Centre Inventory	－
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, dose normalized	投与量で標準化した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the curve over a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BRV	Brivaracetam	ブリーバラセタム
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{5min}	Plasma concentrations at 5 minutes	投与 5 分後の血漿中濃度
C_{av}	Average concentration over a dosing interval	投与間隔における平均血中濃度
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{fm}/F	Apparent formation clearance of a metabolite	代謝物のみかけの生成クリアランス
CL_{NR}	Non renal clearance	腎外クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent total body clearance at steady-state	定常状態のみかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	Maximum plasma concentration, dose normalized	投与量で標準化した最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C_{ss}	Drug concentration at steady state (AUC_{τ}/dosing interval)	定常状態の薬物濃度（AUC_{τ}/投与間隔）
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450

略語（略称）	内容	
EC_{50}	Concentration at half the maximum response	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
EM	Extensive metabolizer	高代謝能者
E_{max}	The maximum effect	最大効果
f_e	Fraction of drug excreted in urine	尿中排泄率
$f_{e(0-72)}$	Fraction of drug excreted in urine from time 0 up to 72 hours	投与後 72 時間までの尿（便）中排泄率
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fu	Fraction unbound	非結合型分率
GFZ	Gemfibrozil	ゲムフィブロジル
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration of test substance which shows 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
IPS	Intermittent photic stimulation	間欠的光刺激
IV	Intravenous	静脈内
Ki	－	阻害定数
LCM	Lacosamide	ラコサミド
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry	液体クロマトグラフィーー質量分析
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LSD	Lysergic Acid Diethylamide	－
LSM	Least squares mean	最小二乗平均値
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
MAP	Managed Access Program	マネージドアクセスプログラム
MBG	Morphine Benzedrine group	－
MDZ	Midazolam	ミダゾラム
MHD	10-hydroxyoxcarbazepine	－
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NONMEM	Nonlinear mixed effects modeling	非線形混合効果モデル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
OH-MDZ	Hydroxymidazolam	ヒドロキシミダゾラム
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
P_{app}	Mean apparent permeability	みかけの平均透過性
PB	Phenobarbital	フェノバルビタール
PBO	Placebo	プラセボ
PCAG	Pentobarbital and Chlorpromazine group	－
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
Pharmaco-EEG	Pharmaco-electroencephalogram	薬物脳波
p-HPPH	5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin	－

略語（略称）	内容	
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PM	Poor metabolizer	低代謝能者
Population PK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPR	Photoparoxysmal EEG response	光突発脳波反応
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	－	心電図上の P 波と R 波の間の時間
QRS	－	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	－	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTc_{SS}	Study-specific corrected QT interval	試験固有の補正係数で調整した心電図上の QT 間隔
R_{acc}	Accumulation index at steady state	定常状態での蓄積係数
RFP	Rifampicin	リファンピシン
RR	－	心電図上の R 波と R 波の間の時間
SD	Standard deviation	標準偏差
SPR	Standard photosensitivity range	標準光感受性範囲
SV2	Synaptic vesicle 2	シナプス小胞タンパク 2
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPM	Topiramate	トピラマート
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
V/F（V_z/F）	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VPA	Valproate	バルプロ酸
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
ZNS	Zonisamide	ゾニサミド
Δmax	Largest time-matched QTc_{SS} and QTcF change from baseline	QTc_{SS} 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの最大の差
ΔQTc_{SS}	Time-matched change from baseline of QTc_{SS}	QTc_{SS} の時間を一致させたベースラインとの差
$\Delta\Delta QTc_{SS}$	Time-matched difference of ΔQTc_{SS} between treatments and placebo	ΔQTc_{SS} のブリーバラセタム又はモキシフロキサシンと対照（プラセボ）との間の差
Δt_{max}	Time-matched change from baseline QTc_{SS} at t_{max}	t_{max} における QTc_{SS} 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの差
λ_z	First order terminal elimination rate constant	終末相の一次消失速度定数

1. 臨床薬理試験の概要

1.1 背景及び概観

ブリーバラセタム（BRV）［(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］は、2-ピロリドン誘導体である。BRV は、てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法を目的に開発された。BRV は脳内のシナプス小胞タンパク 2A（SV2A）に対し選択的に高い親和性を示す。SV2A への結合が、痙攣を抑制する BRV の主な作用機序である。

BRV は 2016 年に欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局で、部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者の併用療法として初めて承認された。2017 年には米国で部分発作を有する 16 歳以上の成人てんかん患者の併用療法のデータの外挿に基づき単剤療法として承認された。

現在、BRV は 51 ヵ国で承認されている。BRV の具体的な効能・効果、承認された製剤及び用量は国によって異なる。海外の規制当局での BRV の承認状況の詳細は M2.5.1.5 項に記載した。

本邦では、BRV の市販予定製剤として、2 製剤［即放性のフィルムコート錠 B　25 及び 50mg、並びに静注用製剤 10mg/mL（1 バイアルあたり 25mg）］を申請する。本承認申請資料中に示したデータは、成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法として BRV の錠剤及び静注用製剤の使用の妥当性を裏付けている。本邦以外では BRV の経口液剤が使用可能であることから、経口液剤を用いた臨床試験の結果も本承認申請資料に示した。

本承認申請で申請する BRV の推奨用量を表 1-1 に示した。

表 1-1　BRV の推奨用量

	Adolescents and adults
Therapeutic dose [a]	50 to 200mg/day
Recommended dose	50mg/day

a Based on individual patient response, the dose may be adjusted between the effective dose range.
Note: All doses should be administered in 2 equally divided doses daily.

国際抗てんかん連盟の分類・用語委員会により近年改訂された発作分類（Berg et al, 2010）で、「部分発作」は現在「焦点起始発作」に置き換えられた。これらの用語は同義であり、一側脳半球だけのネットワーク内に起始する発作と定義されている。BRV の開発プログラムでは「部分発作」の用語を用いており、本承認申請において本承認申請資料及びその他の資料を通し「部分発作」と表記した。

in vitro 試験の結果から、BRV は高透過性で、能動輸送されず、ヒト血漿中蛋白結合率が低く、血液細胞と血漿中に等しく分布されることが示された（2.1.1 項、2.1.2 項及び 2.1.3 項）。BRV の物理化学的特性と低い分布容積を合わせた特徴から、血液脳関門による制限がなく、速やかで広範な脳透過の可能性が示唆された。in vivo の聴原性発作モデルマウスでは、経口投与 15 分後に脳中濃度が最高値に達し、同時に薬理活性がみられ、脳中濃度と血漿中濃度の比は 1 に近い値であった（M2.6.4.4.2.1 項）。in vitro での生体内変換の主な経路には、アミド基の加水分解によるカルボン酸代謝物（カルボン酸体、ucb 42145）、ω-1 水酸化による水酸化代謝物（ω-1 水酸化体、ucb-100406-1）、及び 2 つの経路によるヒドロキシ酸代謝物（ω-1 ヒドロキシ酸体、ucb-107092-1）がある（2.1.4 項）。これらの代謝物に薬理学的活性はない。in vitro の薬物相互作用試験の結果、BRV と他の薬物の主な薬物動態（PK）に相互作用はなく、BRV に対して他の薬物による PK の重要な相互作用も認められなかった（2.1.5 項及び 2.1.6 項）。

BRV の開発プログラムには以下の臨床薬理試験が含まれる。

- 単回及び反復漸増投与試験：N01209 試験［2.2.1 項、シトクロム P450（CYP）2C19 遺伝子型分析の追加調査を含む日本人被験者対象試験（3.6.2 項）］、N01066 試験（2.2.2 項）、N01067 試験（2.2.3 項）、N01256B 試験（2.2.7 項）
- 放射標識マスバランス試験：N01068 試験（2.2.4 項）
- 消化管部位での局所吸収を評価した試験：N01185 試験（2.2.5 項）
- バイオアベイラビリティ（BA）／生物学的同等性（BE）試験及び食事の影響評価試験：N01256A 試験（2.2.6 項）、N01287 試験（2.2.8 項）、EP0007 試験（2.2.8 項）
- 抗てんかん薬（AED）及びその他の薬物［経口避妊薬、ミダゾラム（MDZ）、ゲムフィブロジル（GFZ）、リファンピシン（RFP）］との薬物相互作用試験：N01081 試験、N01133 試験、N01135 試験、N01171 試験、N01082 試験、N01172 試験、N01170 試験、N01259 試験、N01261 試験、N01080 試験、N01082 試験（2.5.1 項）
- 特別な被験者集団を対象とした試験［高齢被験者（N01118 試験、2.4.1 項）、腎機能障害を有する被験者（N01109 試験、2.4.2 項）、肝機能障害を有する被験者（N01111 試験、2.4.3 項）］
- Thorough QT/QTc 評価試験：N01233 試験（2.6.1 項）
- 乱用可能性を評価した試験：N01295 試験（4.1 項）
- エタノールとの薬物相互作用試験：EP0041 試験（2.5.2 項）

探索的な薬力学（PD）試験を、てんかん、疼痛及び本態性振戦を対象に実施した。

BRV の異なる製剤の PK を比較する目的で、臨床薬理試験を 4 試験［N01256A 試験（錠剤と静注用製剤の比較）、N01287 試験（カプセル剤、錠剤、経口液剤）、EP0007 試験（錠剤と静注用製剤の比較）、EP0117 試験（日本人被験者を対象とした錠剤と静注用製剤の比較）］実施した。各試験の詳細については M2.7.1.2.2 項に示した。

BRV の PK に及ぼす内因性要因の影響を評価した臨床薬理試験に加え、部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブ母集団薬物動態（Population PK）モデリング（CL0028 試験、3.8.1 項）では、BRV の血漿中クリアランス（CL）に及ぼす影響について、年齢、性別、人種、及びクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）を共変量として検討した。更に、CL0532 試験（3.8.5 項、部分発作を有する成人被験者を対象とした BRV 単剤療法を裏付けるための Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング）では、日本人被験者と非日本人被験者を共変量として解析し、解析には EP0083 試験の結果も含まれた。

実臨床で BRV と併用される可能性のある AED 及びその他の薬物との潜在的な相互作用を評価するため、健康被験者又はてんかんを有する被験者を対象に一連の薬物相互作用試験（いずれも評価資料）を実施した。臨床試験の実施に加え、部分発作を有する被験者を対象に管理下で固定用量を投与した第 II/III 相試験（N01114 試験、N01193 試験、N01252 試験、N01253 試験、N01358 試験）のデータに基づくプールメタ解析（CL0178 解析、3.8.2 項）及び AED を共変量としたレトロスペクティブ Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で BRV と AED の薬物相互作用を評価した。

1.1.1 薬物動態試験

健康成人被験者、てんかんを有する成人被験者、及び特別な被験者集団を対象に BRV の PK を評価した。試験ごとの詳細を本概要の各項に示した。

BRV は、経口投与後、速やかかつほぼ完全に吸収される。10～600mg の用量範囲で用量比例的な PK を示す。高脂肪食の摂取後に BRV を投与した場合、吸収が遅延するが、吸収量に変動は認められない。健康成人では、静脈内（IV）投与と比較して 10mg 及び 100mg 錠剤を経口投与した時の BA はほぼ 100%であることが確認された。

BRV の血漿中蛋白結合率は低く（20%以下）、V_z/F は 0.5L/kg である。BRV は主に代謝により除去され、代謝物は尿中に排泄される。服用後 72 時間以内に、代謝物を含めて投与量の 95%以上が尿中に排泄される。糞中排泄量は投与量の 1%未満である。投与量の 10%未満が未変化体で尿中に排泄される。健康成人被験者及び部分発作を有する成人被験者では、酵素誘導 AED の非併用下で BRV 未変化体の血漿中半減期は約 9 時間である。

BRV は主にアミド基の加水分解により代謝されてカルボン酸体（尿中に排泄される投与量の 34%）が生成され、次にプロピル側鎖の水酸化により水酸化代謝物（尿中に排泄される投与量の 15.9%）が生成される。更に、カルボン酸体でプロピル側鎖が主に水酸化されることにより、ヒドロキシ酸体（尿中に排泄される投与量の 15.2%）が生成される。3 つの代謝物に薬理学的活性はない。BRV の代謝に関する詳細を 3.4 項に示した。

1.1.2 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析

CL0028 解析（3.8.1 項）では、第 II 相及び第 III 相試験で併用療法として BRV を投与した部分発作を有する成人被験者を対象に、BRV の Population PK を評価した。CL0178 解析（3.8.2 項）では、併用療法として BRV を投与した成人被験者を対象に、他の AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価するメタ解析を実施した。CL0027 解析（3.8.3 項）では、第 III 相試験で併用療法として BRV を投与した部分発作を有する成人被験者を対象に、BRV の Population PK/PD（曝露-反応関係）を評価した。これらの臨床試験及び Population PK 解析の結果をまとめると、成人患者の部分発作の治療薬として、BRV は 50～200mg/日の用量範囲で有効性が認められることが裏付けられた。

BRV の Population PK 解析及び Population PK/PD 解析の結果を、CL0257 解析（3.8.4 項）で単剤療法に外挿した。CL0257 解析では、ヒストリカルコントロールで単剤療法への切替えを評価した 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）の PK データと CL0027 解析を組み合わせた。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 単剤療法は BRV 併用療法と同様であり、用量調整は不要であると予測された。CL0532 解析（3.8.5 項）では、CL0257 解析で開発されたモデルが更新された。更新されたモデルにはアジアで行われた第 III 相試験（EP0083 試験）のデータが含まれ、本承認申請を裏付けるために日本人集団に特に焦点を当てて、成人患者に対する単剤療法としての BRV を評価する目的でシミュレーションを実施した。CL0532 解析の結果は、CL0027 解析、CL0028 解析及び CL0257 解析で得られた知見と一致した。

2. 個々の試験結果の要約

BRV の PK 及び PD を特徴付けるための臨床試験について付録 5 に要約した。すべての臨床試験から得られた有効性及び安全性データ（臨床薬理試験で得られた安全性データを含む）については M2.7.3 項及び M2.7.4 項に示した。

2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.1.1 腸透過性（M2.6.4.3.1.1 項）

ヒト Caco-2 細胞単層での BRV の吸収透過性は、検討した濃度に関わらず、みかけの透過性（P_{app}）の平均値が 15×10^{-6}cm/秒であり、高透過性マーカーであるアンチピリン（P_{app}：16.7×10^{-6}cm/秒）とほぼ同程度であった（NCD1663）。BRV の漏出透過性は、検討した濃度に関わらず、P_{app} の平均値が 14.2×10^{-6}cm/秒であり、吸収輸送と同程度であった。したがって、生物薬剤学分類システムに基づき BRV は高透過性で、極性輸送は認められないことが示された。BRV の輸送にキニジンによる影響が認められなかったことから、P 糖蛋白（P-gp）は関与しないことが確認された。

2.1.2 血漿中蛋白結合（M2.6.4.4.1.1 項）

1～100μg/mL の濃度範囲を超える BRV の in vitro のヒト血漿中蛋白結合率は低く（20.7%）、性別に関連する差は認められなかった（PSM0937）。この結果は、ex vivo の放射標識マスバランス試験（N01068 試験、2.2.4 項）で評価した血漿中蛋白結合率と一致した。

2.1.3 血液細胞試験

BRV の血液分配を評価した結果、ヒト血液／血漿濃度比は血漿中 BRV 濃度（1～100μg/mL の全範囲）又は性別に関わらず、0.83～0.90 の間で変動した（PSM0937）。

2.1.4 BRV の in vitro の代謝（M2.6.4.5.1 項）

in vitro 代謝分析の結果、BRV の低い代謝クリアランスが示された（TA0686）。生体内変換の主な経路には、アミド基の加水分解によるカルボン酸代謝物、ω-1 水酸化による水酸化代謝物、及び 2 つの経路によるヒドロキシ酸代謝物が含まれる。ミクロソーム内では主に CYP2C19 により水酸化代謝物が生成され（NCD1998）、その後、臨床データから CYP2C19 が唯一関与する分子種であることが示された。加水分解反応は肝臓及び肝臓外のアミダーゼ（酵素番号：E.C.3.5.1.4）により生じており、アセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ、及びカルボキシルエステラーゼ 1/2 の関与は認められなかった（NCD2232）。最終的に、カルボン酸代謝物の酸化によるヒドロキシ酸代謝物の生成は、主に CYP2C9 により媒介されることが確認された（NCD1674）。肝由来画分での BRV の代謝プロファイルを種間比較した結果、水酸化代謝物のうちヒト特有のものはなく、いずれの代謝物も毒性試験で使用する 1 種以上の動物種で認められた（NCD2195）。以上のことから、非臨床のすべての薬物代謝試験及び PK 試験の結果、キラル反転はないことが一貫して示された。

2.1.5 BRV の他の薬物に対する in vitro 相互作用（M2.6.4.7 項）

in vitro のデータから、BRV が他の薬物に対して重要な PK 相互作用を及ぼす可能性は低いことが示唆されている。判明している相互作用は、CYP2C19 阻害作用、エポキシド加水分解酵素阻害作用、及び CYP3A4 誘導作用のみであった。これらの作用は、ヒトに BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した時の C_{max} を超える濃度（すなわち 3.5μg/mL 超、16μM 超）で認められた。

ヒトに BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した時の C_{max} の 12 倍の濃度である 200μM（42μg/mL）まで、BRV に CYP3A4/5、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、及び CYP2D6 の明らかな阻害作用は認められなかった（TA0776、NCD1677）。濃度 200μM で分析した結果、マーカーである CYP2C19 活性の直接阻害作用が認められ、BRV は CYP2C19 活性を 46%阻害した（TA0776）。

同様に、BRV（濃度 200μM）は、CYP2C19 が媒介するフェニトイン（PHT）の水酸化（PHT の二次的水酸化経路）を 50%阻害したが、BRV のカルボン酸代謝物及び水酸化代謝物には顕著な阻害作用は認められなかった。BRV の代謝依存性の CYP 阻害作用はごくわずかであった（NCD1678）。

ヒト肝細胞で分析した結果、BRV に CYP3A4 活性の誘導作用が認められた（PSM0815）。しかし、この誘導作用は高濃度（200μM 以上）のみで認められ、陽性対照［フェノバルビタール（PB）及び RFP］で認められた作用と比較すると最小限のままであった。CYP1A1 活性は、陽性対照のオメプラゾールにより顕著に誘導されたのに対し、BRV は検討したいずれの濃度においても CYP1A1 活性を誘導しなかった。その後に行われた詳細分析の結果、BRV には検討した最高濃度（100μM）まで CYP1A1/2、CYP2B6、及び CYP3A4/5 の明らかな誘導作用はないことが確認された（NCD1710）。

BRV は in vitro でヒトミクロソームエポキシドヒドロラーゼを阻害することが確認されており、50%阻害濃度（IC_{50}）は 92μM（19μg/mL）であった（PSM1033）。カルボキシ酸代謝物及び水酸化代謝物の阻害作用はいずれもごくわずかであった。その後、カルバマゼピン（CBZ）エポキシドをマーカー基質とし（最初の分析ではスチレンオキシドを用いた）、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞の両方を分析組織として用いた分析を実施した（NCD2328）。BRV の in vitro の阻害作用は、分析組織によって変動することが確認され、IC_{50} はヒト肝ミクロソームで 108μM、ヒト肝細胞で 8.2μM であった。

有機アニオン輸送体（OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオン輸送体（OCT）1 及び 2、乳癌耐性蛋白質（BCRP）、P-gp、並びに胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対し、BRV 及びその主要な循環代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体、ω-1 ヒドロキシ酸体）による阻害作用の可能性を評価した（NCD2207）。いくらかの阻害作用が時折認められたが、阻害の程度は低く（40%未満）、全般に BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した時の C_{max} を大きく超える高濃度で認められたことから、臨床的に重要ではないと判断された。更に、ルイス肺癌 PK1 細胞及び膜小胞を用いた分析で、^{14}C-BRV（濃度 1～100μM）に P-gp 媒介輸送は認められず、ジゴキシンの P-gp 媒介輸送に対する阻害作用も認められなかった。BRV は多剤耐性蛋白質（MRP）1 又は MRP2 の基質ではなかった（NCD2061）。

2.1.6 他の薬物の BRV に対する in vitro 相互作用（M2.6.4.7 項）

ヒト肝ミクロソームでの ω-1 水酸化体の生成が、高濃度の felbamate 又は PHT によってわずかに阻害された（最大で約 30%）以外に、CBZ、バルプロ酸（VPA）、ラモトリギン（LTG）、ゾニ

サミド（ZNS）、PB、及びガバペンチンによる阻害作用は認められなかった（PSM1175）。ミクロソーム及び肝細胞を用いた他の分析で、GFZ（CYP2C9 の直接阻害薬、CYP2C8 の時間依存性阻害薬）は BRV の水酸化による ω-1 水酸化体の生成をほとんど阻害しない［阻害定数（Ki）：100μM 超］一方、カルボン酸体の水酸化による ω-1 ヒドロキシ酸体の生成を顕著に阻害すること（Ki=12μM）が示された。GFZ-O-グルクロニド（CYP2C8 阻害薬）は、いずれの反応にも影響を及ぼさなかった。これらのデータに加え、BRV の消失に関与する複数のクリアランス経路から、その他の阻害薬が BRV に対して重要な PK 相互作用を及ぼす可能性は低いことが示された。

2.2 健康被験者における BRV の薬物動態

健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験における BRV の主な PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$t_{1/2}$、CL/F、V/F）の概要を付録 5.1 項に示した。

2.2.1 N01209 試験（日本人被験者）［N01209 パート A CSR 及び N01209 パート B CSR］

目的

パート A：主要目的は日本人健康男性被験者に BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は BRV 及びその代謝物の PK を評価することであった。

パート B：主要目的は日本人健康男性被験者に BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は BRV 及びその代謝物の PK を評価すること、並びに反復投与が PK に与える影響を評価することであった。

日本人健康男性被験者を対象とした追加の遺伝子型分析の目的は、単回投与した時（パート A）及び反復投与した時（パート B）の BRV の PK に関係する遺伝子型変異を特定することであった。

試験デザイン

N01209 試験（M2.7.6 項）は、日本人健康男性被験者を対象に BRV を漸増経口投与した第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照試験であった。パート A（ステップ 1～5）では、被験者は無作為に割り付けられた BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg 又は PBO の単回経口投与をステップ 1 から開始し、安全性を評価の上、次ステップに段階的に移行した。パート B（ステップ 6～8）では、BRV 2.5、10 及び 50mg の 1 日 2 回、又は PBO を 10 日間反復経口投与した。各用量ステップに男性被験者 10 例（BRV 投与 8 例及び PBO 投与 2 例）が無作為化され、すべての用量ステップが評価された。Day 1 及び 12 の朝に治験薬を単回投与した。Day 2 をウォッシュアウト日とし、Day 3～11 に治験薬を 1 日 2 回反復投与した。BRV 及びその 3 つの主要代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体、ω-1 ヒドロキシ酸体）の PK 評価用に血漿検体及び尿検体を逐次収集した。

結果

パート A：**PK 解析**

N01209 試験パート A で BRV 2.5～100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータを表 2-1 に示した。

表 2-1　BRV 2.5～100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01209 試験パート A、PPS）

PK parameters (unit)	Geometric mean (Geometric CV [%])				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (µg/mL)	0.087 (17.8)	0.373 (18.0)	0.900 (18.8)	1.921 (20.2)	3.083 (17.3)
t_{max} (h) [a]	0.50 (0.25 – 0.50)	0.50 (0.50 – 1.00)	0.50 (0.50 – 1.50)	0.50 (0.50 – 2.00)	1.5 (0.50 – 1.50)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	0.827 (19.0)	3.506 (12.4)	7.456 (18.9)	17.804 (17.2)	32.037 (14.0)
AUC (µg·h/mL)	0.865 (18.9)	3.606 (13.5)	7.649 (20.5)	18.358 (18.2)	32.203 (14.1)
λ_z (1/h) [b]	0.0750 (0.0120)	0.0755 (0.00909)	0.0835 (0.0188)	0.0748 (0.0101)	0.0797 (0.0160)
$t_{1/2}$ (h)	9.34 (15.5)	9.24 (11.9)	8.49 (22.4)	9.34 (12.9)	8.84 (19.2)
CL/F (L/h)	2.89 (18.9)	2.77 (13.5)	3.27 (20.5)	2.72 (18.2)	3.11 (14.1)
CL/F (mL/min/kg)	0.816 (16.8)	0.807 (18.0)	0.849 (18.2)	0.784 (13.1)	0.847 (19.2)
V_z/F (L)	38.9 (9.71)	37.0 (6.24)	40.0 (7.87)	36.7 (12.0)	39.6 (13.8)
V_z/F (L/kg)	0.660 (4.98)	0.645 (11.4)	0.623 (6.15)	0.634 (4.67)	0.648 (4.56)
MRT (h)	13.1 (14.4)	12.7 (12.3)	12.1 (22.4)	13.1 (14.1)	12.2 (18.0)
A_e (mg)	0.205 (25.5)	1.07 (20.6)	1.88 (27.2)	4.27 (29.3)	10.0 (24.4)
f_e (%)	8.18 (25.5)	10.7 (20.6)	7.51 (27.2)	8.55 (29.3)	10.0 (24.4)
CL_R (L/h)	0.236 (13.8)	0.296 (17.8)	0.245 (22.8)	0.233 (25.6)	0.311 (24.4)
CL_R (mL/min/kg)	0.0668 (22.0)	0.0860 (24.0)	0.0637 (24.7)	0.0671 (25.7)	0.0849 (21.2)

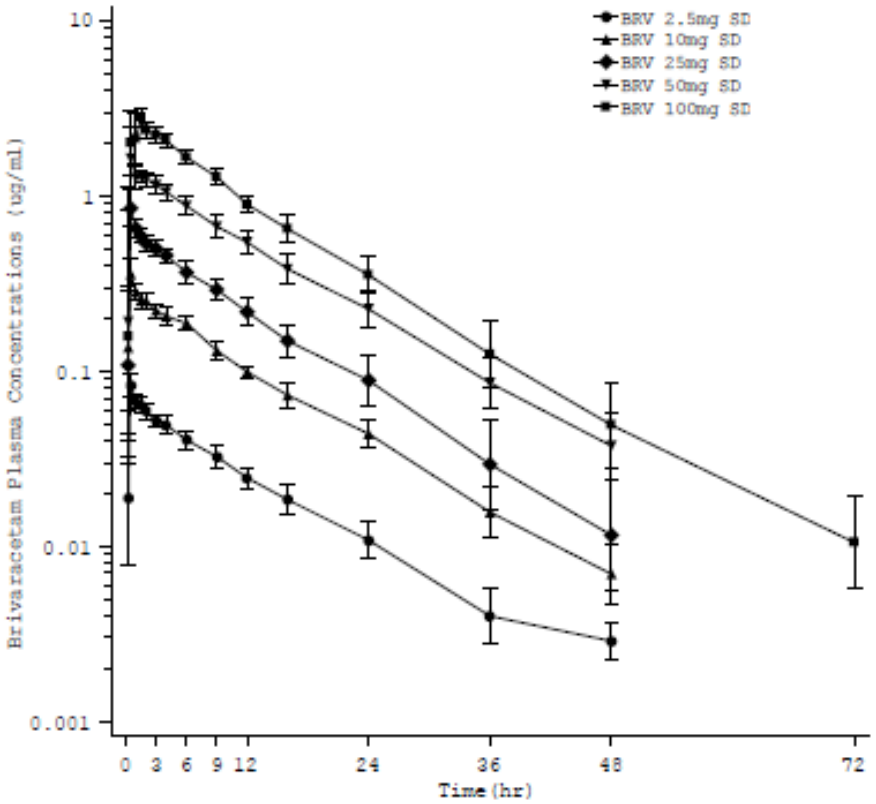
A_e=Excreted amount; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; CL_R=Renal clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; f_e=Fraction of drug excreted in urine; λ_z=First order terminal elimination rate constant; MRT=Mean residence time; N=number of participants; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; V_z/F=Apparent volume of distribution
a Median (range)
b Arithmetic mean (SD)
Data source: N01209A CSR Table 14.2.3:1

C_{max} 及び AUC は、BRV 2.5～100mg の用量範囲で投与量に比例して上昇及び増加した。その他の血漿中 PK パラメータ（CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$、CL_R、MRT、f_e）はいずれの投与量でも同程度であり、投与量との関連は認められなかった。

用量比例性の傾きの推定値は、C_{max} が 0.984［90%信頼区間（CI）：0.944～1.02］、AUC が 0.986（90% CI：0.949～1.02）であった。その他のすべての PK パラメータは、投与量に関わらず同程度であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲は 8.5～9.3 時間であった。BRV の尿中排泄は投与後 48 時間までに完了し、BRV 未変化体の累積 f_e の幾何平均値の範囲は投与量の 7.5%～10.7%であった。

血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（片対数スケール）を図 2-1 に示した。

図 2-1 血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01209 試験パート A、PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set; SD=single dose
Note: Bars represent standard deviation.
Data source: N01209A CSR Figure 14.2.1:1J

遺伝子型分析：CYP2C19 遺伝子型は 43 例で特定され、そのうち 36 例が BRV の投与を受けた。BRV の単回投与を受けた 36 例のうち、10 例（27.8%）がホモ接合高代謝能者（EM）、17 例（47.2%）がヘテロ接合 EM、及び 9 例（25.0%）が低代謝能者（PM）であった。

BRV の C_{max} は、ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM で同程度であった。BRV の CL は、ホモ接合 EM（0.99mL/分/kg）と比較してヘテロ接合 EM［0.81mL/分/kg（−18%）］及び PM［0.70mL/分/kg（−30%）］で低かった。

BRV 代謝物の PK 及び遺伝子型分析：カルボン酸体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の血漿中濃度－時間プロファイルは、BRV のいずれの投与量でも同様であり、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の平均値は用量依存的に上昇及び増加した。ω-1 水酸化体の PK パラメータはばらつきが大きく、被験者間変動は 100%を超えた。3 つの代謝物はいずれも、$t_{1/2}$、t_{max} 及び CL_R が BRV の投与量に関わらず同程度であった。血漿中濃度－時間プロファイルに基づくと、ω-1 水酸化体の f_e の平均値にもばらつきが認められた。3 つの代謝物の尿中排泄は、投与後 48 時間までにほぼ完了した。

ω-1 水酸化体の曝露量（$AUC_{(0-t)}$）及び f_e は、ホモ接合 EM と比較して PM で小さく、10 分の 1 の値であった。BRV、カルボン酸体、及びω-1 ヒドロキシ酸体の $AUC_{(0-t)}$及び f_e は、ホモ接合 EM と比較してヘテロ接合 EM 及び PM でやや大きかった。以上のことから、BRV は CYP2C19 によって水酸化されるが、これは加水分解によるカルボン酸体への生成と比較して副次的な消失経路であることが示された。

日本人被験者に BRV を単回投与した時の用量又は体重で標準化した PK パラメータに対する CYP2C19 遺伝子多型の影響を表 2-2 に示した。

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

Parameter (unit)	Homozygous EM [a] N=10	Heterozygous EM [a] N=17	PM [a] N=9	Test vs reference [b]		
				Heterozygous vs homozygous EMs	PMs vs homozygous EMs	PMs vs heterozygous EMs
BRV						
C_{max} (μg·mL^{-1}/mg·kg^{-1})	2.17 (1.89; 2.49)	2.08 (1.87; 2.32)	2.31 (1.99; 2.67)	0.959 (0.830; 1.11)	1.06 (0.899; 1.26)	1.11 (0.953; 1.29)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL^{-1}/mg·kg^{-1})	16.6 (15.6; 17.7)	20.0 (19.1; 21.0)	23.1 (21.6; 24.7)	1.21 (1.13; 1.29)	1.39 (1.29; 1.50)	1.15 (1.07; 1.23)
CL/F (mL/min/kg)	0.989 (0.926; 1.06)	0.808 (0.768; 0.850)	0.696 (0.649; 0.746)	0.817 (0.763; 0.875)	0.704 (0.650; 0.762)	0.861 (0.802; 0.925)
Carboxylic acid metabolite						
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL^{-1}/mg·kg^{-1})	0.754 (0.487; 1.17)	0.905 (0.647; 1.27)	1.07 (0.687; 1.70)	1.20 (0.759; 1.90)	1.43 (0.841; 2.42)	1.19 (0.739; 1.91)
Hydroxy metabolite						
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL^{-1}/mg·kg^{-1})	2.55 (1.64; 3.95)	0.968 (0.691; 1.36)	0.191 (0.113; 0.322)	0.380 (0.240; 0.602)	0.0748 (0.0424; 0.132)	0.197 (0.117; 0.331)
Hydroxyacid metabolite						
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL^{-1}/mg·kg^{-1})	0.293 (0.196; 0.439)	0.203 (0.148; 0.279)	0.310 (0201; 0.477)	0.693 (0.453; 1.06)	1.06 (0.648; 1.72)	1.52 (0.978; 2.38)

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0\text{-}t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; EM=Extensive metabolizer; LSM=Least squares mean; N=number; PK=Pharmacokinetic; PM=Poor metabolizer; PPS=Per Protocol Set

Note: Genotype class: homozygous EM: *1/*1, heterozygous EM: *1/*2 and *1/*3, PM: *2/*2, *2/*3, and *3/*3

a Geometric LSMean (95% CI)

b Point estimate (90% CI) for the test versus reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA

Data source: N01209A CSR Table 14.2.3:14; N01209A CSR Table 14.2.3:15; N01209A CSR Table 14.2.3:16; N01209A CSR Table 14.2.3:17

BRV の $AUC_{(0-t)}$は、ホモ接合 EM（16.6μg·h/mL）と比較してヘテロ接合 EM で 20.0μg·h/mL、PM で 23.1μg·h/mL とやや大きかったが、ω-1 水酸化体の $AUC_{(0-t)}$はホモ接合 EM（2.55μg·h/mL）と比較してヘテロ接合 EM（0.968μg·h/mL）及び PM（0.191μg·h/mL）で小さく、10 分の 1 以下の値であった。カルボン酸体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の AUC には、3 つの遺伝子型で一貫した変化は認められなかった。以上のことから、CYP2C19 は BRV の水酸化による ω-1 水酸化体の生成に関わる分子種であり、CYP2C19 による経路は加水分解に比べて副次的な経路であることが示された。

結果

パート B：**PK 解析**

N01209 試験パート B で BRV 2.5～50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータを表 2-3 に示した。

表 2-3　BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01209 試験パート B、PPS）

PK parameters (unit)	Geometric mean (Geometric CV [%])					
	BRV 2.5mg bid (N=8)		BRV 10mg bid (N=8)		BRV 50mg bid (N=8)	
	Day 1	Day 12	Day 1	Day 12[b]	Day 1	Day 12
C_{max} (μg/mL)	0.0637 (20.9)	0.113 (14.5)	0.329 (23.3)	0.508 (35.7)	1.842 (30.7)	2.477 (16.5)
C_{min} (μg/mL)	—	0.035 (20.4)	—	0.125 (29.8)	—	0. 670 (27.8)
t_{max} (h)[a]	0.50 (0.50 – 1.50)	0.50 (0.25 – 1.50)	0.50 (0.25 – 0.50)	0.50 (0.25 – 1.00)	0.50 (0.25 – 1.00)	0.50 (0.50 – 1.50)
AUC (μg·h/mL)	0.673 (14.3)	—	2.830 (26.0)	—	14.362 (16.6)	—
AUC_T (μg·h/mL)	—	0.702 (12.8)	—	2.785 (26.2)	—	14.239 (16.1)
$t_{1/2}$ (h)	9.36 (17.0)	9.42 (8.51)	9.34 (21.2)	8.73 (17.2)	8.39 (14.9)	8.59 (16.4)
CL/F (mL/min/kg)	0.964 (13.4)	—	0.989 (25.1)	—	0.959 (14.1)	—
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	—	0.925 (10.0)	—	1.00 (26.2)	—	0.968 (11.7)
V_z/F (L)	50.1 (20.4)	28.5 (10.9)	47.6 (8.53)	28.1 (18.5)	42.1 (11.4)	27.7 (14.2)
PTF (%)	—	131 (32.3)	—	163 (29.5)	—	151 (24.6)
MRT (h)	13.3 (15.2)	13.3 (14.0)	12.7 (20.1)	12.1 (14.0)	11.8 (13.2)	11.7 (18.1)
f_e (%)	6.87 (22.7)	13.4 (23.6)	7.75 (27.9)	12.5 (31.2)	7.57 (28.5)	12.3 (30.0)
CL_R (mL/min/kg)	0.0662 (25.0)	0.0750 (29.2)	0.0766 (14.1)	0.0924 (18.4)	0.0727 (18.1)	0.0886 (14.4)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; AUC_τ=Area under the curve over a dosing interval; bid=twice daily; BRV=Brivaracetam; C_{min}=Minimum plasma concentration; CL/F=Apparent total body clearance; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady-state; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; f_e=Fraction of drug excreted in urine; MRT=Mean residence time; N=number of participants; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; PTF=peak to trough fluctuation; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution
a Median (range)
b N=7
Data source: N01209B CSR Table 11:4

Day 1 及び 12 の C_{max} 及び AUC_τは、BRV 2.5～50mg の 1 日 2 回反復投与の用量範囲で、投与量に比例して上昇及び増加した。1 日 2 回反復投与の 2 日目頃までに定常状態に達した。その他のすべての血漿中 PK パラメータ［t_{max}（中央値：0.50 時間、範囲：0.25～1.50 時間）、$t_{1/2}$、CL/F］、f_e 及び CL_R は、BRV の投与量に関わらず一定であった。V_z/F はいずれの投与量でも一定であり、Day 1 に 42.1～50.1L、Day 12 に 27.7～28.5L であった。

BRV を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 10 の血漿中 BRV 濃度－時間曲線から、曝露量はホモ接合 EM と比較してヘテロ接合 EM でやや大きいことが示された。完全な PK データが得られた

PM 被験者は 2 例のみであったが、PM の BRV 曝露量はホモ接合 EM 及びヘテロ接合 EM と比較して大きいことが示唆された。

用量で標準化した（1mg/kg）BRV の C_{max} は、ホモ接合 EM で 2.56μg·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［3.05μg·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（+19%）］ではホモ接合 EM に比べて高かった。用量で標準化した BRV の AUC_{τ} は、ホモ接合 EM で 14.7μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［18.6μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（+27%）］ではホモ接合 EM に比べて大きかった。定常状態の BRV の CL_{ss}/F は、ホモ接合 EM で 1.14mL/分/kg であり、ヘテロ接合 EM［0.90mL/分/kg（−21%）］ではホモ接合 EM に比べて低かった。BRV の累積 f_e は、ホモ接合 EM で投与量の 10.4%であり、ヘテロ接合 EM［投与量の 13.8%（+33%）］ではホモ接合 EM に比べて大きかった。用量で標準化した ω-1 水酸化体の AUC_{τ} は、ホモ接合 EM で 2.90μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1} であり、ヘテロ接合 EM［1.90μg·h·mL^{-1}/mg·kg^{-1}（−35%）］ではホモ接合 EM に比べて小さく、累積 f_e もホモ接合 EM（投与量の 39.6%）に比べてヘテロ接合 EM（投与量の 27.5%）で小さかった。BRV の反復投与を受けた被験者のうち、8 例（38.1%）がホモ接合 EM、10 例（47.6%）がヘテロ接合 EM、及び 3 例（14.3%）が PM であった。

BRV 代謝物の PK 及び遺伝子型分析：カルボン酸体、ω-1 水酸化体、ω-1 ヒドロキシ酸体の C_{max} 及び AUC は、投与量に比例して上昇及び増加した。累積 f_e（投与量に対する割合）及び CL_R は、BRV の投与量に関わらずほぼ一定であった。代謝物の累積 f_e－時間プロファイルから、尿中排泄は Day 12 の BRV 最終投与後 48 時間までにほぼ完了したことが示された。

ω-1 水酸化体の累積 f_e 及び AUC は、ホモ接合 EM（36%）と比較してヘテロ接合 EM（30%）で小さかった。カルボン酸体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の PK パラメータには、遺伝子型間で明らかな差は認められなかった。

パート A 及びパート B の結論

単回及び反復経口投与した時、BRV は速やかに吸収され、検討した用量範囲で用量比例的な PK が認められた。反復投与 2 日後に定常状態に達した。単回投与後の BRV のクリアランスはホモ接合 EM（0.99mL/分/kg）に比べて、ヘテロ接合 EM［0.81mL/分/kg（−18%）］及び PM［0.70mL/分/kg（−30%）］で低かった。ω-1 水酸化体の曝露量及び f_e は、ホモ接合 EM と比較して PM では小さく、10 分の 1 の値であった。EM と PM の間でみられた差から、BRV は CYP2C19 によって水酸化されるが、CYP2C19 による経路は加水分解によりカルボン酸体が生成される経路と比較して副次的な消失経路であることが示唆された。したがって、CYP2C19 を介した BRV に対する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

2.2.2 N01066 試験（単回漸増投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）［N01066 CSR］

目的

本ヒト初回投与試験の主要目的は、健康男性被験者に BRV を 10mg から 1400mg まで用量漸増して単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価し、最大耐量（MTD）を特定する（ただし、MTD に到達した場合）ことであった。副次目的は、（1）未変化体の血漿及び尿の PK を評価すること、（2）C_{max} 及び AUC の用量比例性並びに t_{max}、λ_z、CL/F、V_z/F、f_e 及び CL_R の用量依存性を評価することであった。探索的目的は、中枢神経系への潜在的な PD 作用及びその用量関連性を評価することであった。

試験デザイン

N01066 試験（M2.7.6 項）は、BRV（賦形剤無添加カプセル剤）の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、単回経口投与、3 パネル交互投与、3 期用量漸増（10～1400mg）、ヒト初回投与試験であった。健康男性被験者 27 例を 3 つのパネルに分割（各 9 例）し、3 つの投与期に BRV（10～1400mg）を 2 回、PBO を 1 回、単回経口投与した。各被験者が BRV 投与を 2 回及び PBO 投与を 1 回受けるように無作為化した。用量ごとに 6 例が BRV、3 例が PBO の投与を受けた。

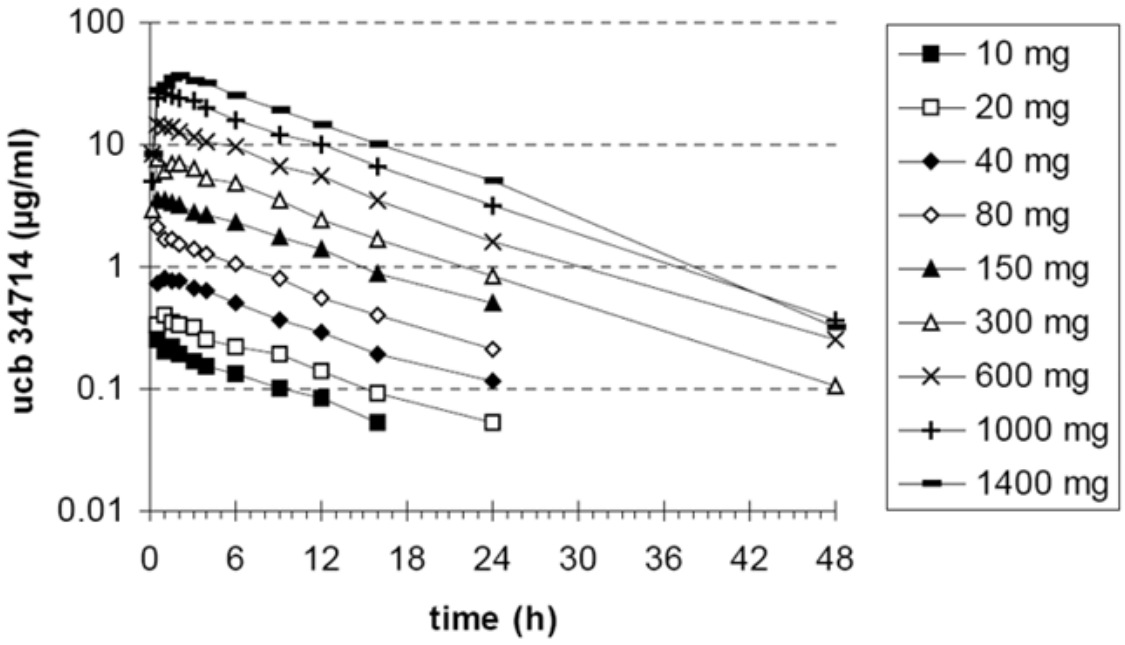
本試験では、BRV を 10、20、40、80、150、300、600、1000 及び 1400mg の用量順に投与した。

American College of Clinical Pharmacology の公表文献（Cutler and Sramek, 2000）に基づき、コホートごとに 50%以上の被験者（本試験の場合は 9 例中 5 例）に有害事象（AE）からの用量制限毒性、若しくは PD 作用の悪化が発現した用量、又はいずれかの被験者に薬物に関連した医学的に許容不可能な事象が発現した用量を忍容できない最小用量として、MTD はそれに最も近い最大用量と定義した。

結果

BRV 10～1400mg を単回投与した時の血漿中 BRV 濃度（平均値）－時間推移（片対数スケール）を図 2-2 に示した。300mg 未満の投与時には投与後 24 時間まで検体を採取し、300～1400mg の投与時には投与後 48 時間まで検体を採取した。

図 2-2　BRV 単回経口投与後 0～48 時間の血漿中 BRV 濃度（平均値）－時間推移（N01066 試験、PPS）



BRV=ucb 34714=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set
Data source: N01066 CSR Figure 11:1

健康被験者に単回経口投与した時の BRV の主要な PK パラメータを表 2-4 に示した。

表 2-4　単回経口投与後の BRV の主要な PK パラメータ［平均値（CV%）］（N01066 試験、PPS）

Parameter (unit)	BRV dose (mg)				
	10	20	40	80	150
C_{max} (µg/mL)	0.305 (38.8)	0.429 (16.7)	0.945 (24.1)	2.18 (16.9)	4.24 (19.9)
t_{max} (h) [a]	0.5 (0.5 – 2)	1 (0.5 – 3)	1.26 (0.5 – 2)	0.5 (0.5 – 1.5)	0.75 (0.5 – 3)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	1.79 (22.2)	3.65 (32.9)	8.35 (12.5)	17.3 (12.0)	37.2 (11.0)
AUC (µg·h/mL)	2.54 (14.9)	4.50 (32.9)	9.74 (16.6)	19.7 (13.0)	43.1 (14.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.06 (10.7)	8.18 (19.1)	8.05 (17.1)	7.71 (12.4)	8.04 (12.9)
CL/F (mL/min/kg)	0.88 (9.84)	1.07 (29.4)	0.95 (17.1)	0.95 (8.49)	0.82 (10.7)
V_z/F (L/kg)	0.61 (13.0)	0.73 (15.4)	0.65 (3.84)	0.63 (10.4)	0.57 (11.2)
	300	600	1000	1400	
C_{max} (µg/mL)	8.58 (15.9)	16.15 (12.5)	28.46 (16.3)	41.28 (24.1)	
t_{max} (h) [a]	1 (0.25 – 2)	0.75 (0.25 – 1.5)	1.27 (0.5 – 4)	1.75 (1 – 4)	
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	81.2 (20.0)	165 (19.8)	313 (15.8)	432 (13.5)	
AUC (µg·h/mL)	84.3 (18.0)	170 (17.6)	317 (16.4)	465 (18.8)	
$t_{1/2}$ (h)	7.43 (14.7)	7.26 (14.1)	7.41 (16.9)	7.31 (17.1)	
CL/F (mL/min/kg)	0.86 (11.3)	0.83 (12.3)	0.73 (8.88)	0.70 (21.7)	
V_z/F (L/kg)	0.54 (5.15)	0.52 (12.0)	0.46 (12.6)	0.44 (20.7)	

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation;, PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution
a Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01066 CSR Table 14.2.1:2

BRV はおおむね速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1 時間（範囲：0.25～4 時間）であった。C_{max} 到達後、血漿中濃度は単指数関数的に低下し（図 2-2 参照）、全用量の $t_{1/2}$ の平均値［標準偏差（SD）］は 7.7 時間（1.2 時間）であり、$t_{1/2}$ は用量に対して比較的一定であった。循環血中の薬物関連成分は、投与後 16 時間でも未変化体であった。BRV 150 及び 1400mg を投与された被験者の血漿検体から液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）で検出された成分は未変化体のみであった。24 時間蓄尿中の未変化体は、投与量のうちのわずかのみ（3%～7%）であった。

BRV は主にカルボン酸体に代謝され、ω-1 水酸化体に代謝される量はわずかである。これらの代謝物は尿中で検出された。

傾きの 90% CI が事前に設定した用量範囲に依存する許容範囲に完全に含まれる場合、用量比例性が認められると定義した。許容範囲については、同等性範囲 70%～143%に基づき設定し、用量範囲で補正した。傾きの 90% CI が許容範囲（0.928～1.072）に完全に含まれる場合、用量比例性が認められるとした。C_{max} 及び AUC の用量比例性を評価した結果を表 2-5 に示した。

表 2-5　BRV の C_{max} 及び AUC の用量比例性（N01066 試験、ITT 解析対象集団）

Parameter	Estimated slope	SE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	1.0693	0.0127	(1.048; 1.091)
C_{max} (µg/mL)	1.0301	0.0177	(1.000 1.060)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; ITT=Intention-To-Treat; SE=Standard error
Data source: N01066 CSR Table 11:4

解析の結果、BRV 10～1400mg の用量比例性は、C_{max} では示されたが、AUC では完全には示されなかった。AUC では BRV 10～600mg の範囲で用量比例性が認められ、600mg を超える用量では用量比例をやや超えると考えられた。

中枢神経系への潜在的な PD 作用の評価

探索的評価項目として評価した精神心理学的検査の結果をまとめると、BRV には鎮静作用［衝動性眼球運動、Addiction Research Center Inventory（ARCI）］、注意力低下（選択反応時間、Number Pairs Task）、覚醒［Bond and Lader's 視覚的アナログスケール（VAS）］、及び運動制御（タッピングテスト）が認められた。これらの作用は明確で、BRV 600mg 以上の用量に関連して認められたが、一部の検査では低用量でも確認が可能であった。最大作用が投与後 1 時間頃に認められ、一部の検査及び高用量では、投与後 8 時間まで作用が認められた。投与後 24 時間で、残存作用は認められなかった。これらの結果は、AE 記録及び PK 特性と一致していた。薬物脳波（Pharmaco-EEG）に決定的な結果は示されなかった。

結論

BRV 1400mg 投与で医学的に高度の傾眠が 1 件認められたため、BRV 単回経口投与の MTD を 1000mg に設定した。BRV 10～1400mg を単回経口投与した時の PK 解析の結果、C_{max} には用量比例性が認められた。AUC は 600mg までの範囲で用量比例性が認められ、600mg を超える用量では用量比例をやや超えると考えられた。BRV は速やかに吸収され、主に代謝によって消失し、全身クリアランスは肝血流量と比較して低かった。CL_R は小さく、尿細管での再吸収が大きいことが示唆された。未変化体として尿中に排出される BRV の割合は低かった。

2.2.3 N01067 試験（反復漸増投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）［N01067 CSR］

目的

主要目的は、連続する 3 つのパネル（各パネルで 12 例の健康男性を対象）で、BRV 100、200 及び 400mg を 2 週間、1 日 2 回反復経口投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

副次目的：

- 未変化体の血漿中 PK、並びに未変化体及び代謝物の尿中排泄量を測定する
- 代謝誘導能を評価する
- 用量比例性を評価する
- PD 効果、その経時的変化及び用量との関連性を探索的に評価する
- 唾液中の BRV 分析を通じて薬物モニタリングの可能性を評価する

試験デザイン

N01067 試験（M2.7.6 項）は、第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、反復漸増投与試験であった。3 つのパネル（各パネルで 12 例の健康男性被験者）で、BRV 100、200 及び 400mg（賦形剤を含まないカプセル剤）を 1 日 2 回、2 週間経口投与した（Day 1 と Day 14 は朝の投与のみ）。各パネルで、9 例が BRV、3 例が PBO を投与された。

結果

血漿中濃度：単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度は投与後 2 時間以内に最高値に到達し（t_{max} の中央値の範囲：0.5～4.0 時間）、その後単指数関数的に低下した。すべての被験者で投与

後 24 時間まで血漿中濃度が測定可能であった。各用量で、朝の血漿中トラフ濃度の平均値は Day 7 以降にほぼ同程度であったことから、1 週間以内に定常状態に達したことが示された。単回投与後と同様に、反復投与した時の血漿中濃度－時間プロファイルは単指数関数的な消失を示した。

唾液中濃度：反復投与した時（Day 7）の唾液中濃度は血漿中濃度と比較してやや低かったが、血漿中濃度に対する唾液中濃度の平均値の比は 12 時間の観察期間を通して一定を維持した（平均値の比：0.72～0.97）。平均値の比は用量依存的にわずかに増加し、BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回投与した時の投与後 2 時間の血漿中濃度に対する唾液中濃度の平均値の比はそれぞれ 0.77、0.85 及び 0.96 であった。唾液中濃度と血漿中濃度の間の相関係数から、高い相関関係が示された。

尿中排泄：未変化体及びその代謝物の尿中排泄が Day 1 にほとんどが完了すると仮定して、経時的な比較を実施した。単回投与した時の BRV 及びカルボン酸体の 24 時間の累積 fe は用量の増加に伴いやや増加したが（BRV が投与量の 4.62%から 6.00%、カルボン酸体が投与量の 16.5%から 24.3%に増加）、ω-1 水酸化体の排泄率は検討した用量範囲で一定であった（約 10%）。反復投与後の未変化体及び代謝物の排泄率は、Day 1 と比較して Day 7 及び 14 で高い傾向があった。この傾向は特に ω-1 水酸化体で認められた。反復投与した時の BRV の CL_R は、変動が大きかったにも関わらずやや増加した。CL_{NR} は BRV 100 及び 200mg 投与では経時的に一定であったが、400mg を 1 日 2 回投与では増加した。ω-1 水酸化体のクリアランスは用量依存的に経時的に増加したが（Day 7 のクリアランスは、Day 1 に比べて BRV 100mg 1 日 2 回投与で 15%、200mg 1 日 2 回投与で 65%、400mg 1 日 2 回投与で 93%増加）、カルボン酸体のクリアランスに変動は認められなかった。

PK 解析：単回経口投与及び反復経口投与した時の BRV の主要な PK パラメータを表 2-6 に示した。

表 2-6　単回経口投与及び反復経口投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01067 試験、PPS）

Parameter (unit)	BRV 100mg bid		
	Day 1	Day 7	Day 14
C_{max} (μg/mL)	2.23 (14.1)	3.50 (21.5)	3.54 (19.6)
t_{max} (h) [a]	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	2 (1 – 2)
AUC [b] (μg·h/mL)	27.5 (22.8)	27.7 (21.1)	28.0 (24.1)
$t_{1/2}$ (h)	7.67 (19.9)	NC	7.33 (25.7)
CL/F (mL/min/kg)	0.83 (20.5)	0.83 (21.3)	0.82 (22.6)
V_z/F (L/kg)	0.55 (8.67)	NC	0.52 (11.3)
	BRV 200mg bid		
	Day 1	Day 7	Day 14
C_{max} (μg/mL)	4.74 (10.3)	7.26 (10.5)	7.65 (26.2)
t_{max} (h) [a]	2 (0.5 – 2)	2 (0.5 – 3)	2 (0.5 – 4)
AUC [b] (μg·h/mL)	56.0 (15.2)	55.2 (14.4)	55.4 (18.3)
$t_{1/2}$ (h)	7.27 (15.8)	NC	6.82 (19.7)
CL/F (mL/min/kg)	0.82 (14.1)	0.83 (16.2)	0.83 (19.4)
V_z/F (L/kg)	0.52 (7.65)	NC	0.49 (6.07)
	BRV 400mg bid		
C_{max} (μg/mL)	8.95 (22.7)	12.4 (21.0)	13.3 (24.5)
t_{max} (h) [a]	2 (0.5 – 3)	1 (0.5 – 2)	1 (0.5 – 3)
AUC [b] (μg·h/mL)	104 (17.9)	93.1 (22.1)	90.8 (19.6)
$t_{1/2}$ (h)	7.80 (17.7)	NC	6.32 (20.5)
CL/F (mL/min/kg)	0.83 (16.3)	0.93 (18.0)	0.95 (15.4)
V_z/F (L/kg)	0.56 (8.9)	NC	0.52 (10.4)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; AUC_τ=Area under the curve over a dosing interval; bid=twice daily; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; NC=not collected; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution
a Median and range are presented for t_{max}.
b AUC on Day 1, AUC_τ on Days 7 and 14
Data source: N01067 CSR Table 14.2.1:2

単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇及び増加した。CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ は、各用量で同程度であり、それぞれ約 0.83mL/分/kg、約 0.55L/kg 及び約 7.7 時間であった。BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回、反復経口投与した時の各用量の C_{max}、C_{min} 及び AUC_τ は Day 7 と Day 14 で同程度であった。用量で標準化したパラメータ（C_{max} 及び AUC_τ）をパワーモデル及び分散分析（ANOVA）モデルで解析した結果、用量に比例した上昇及び増加は認められなかった。BRV 400mg を 1 日 2 回投与した時、AUC_τ は用量比例を Day 7 で約 16%、Day 14 で約 19%下回った。Day 14 の $t_{1/2}$（平均値）は、用量の増加に伴い短縮した。

BRV の CL/F 自己誘導能及び CYP3A 活性誘導能：各用量で Day 7 及び 14 の CL/F を Day 1 と比較し、BRV のクリアランス自己誘導能を評価した。BRV 100 及び 200mg の 1 日 2 回投与では、いずれの比較でも差は認められなかった。BRV 400mg の 1 日 2 回投与では、Day 7 及び 14 の CL/F が Day 1（単回投与）に比べて 12%～14%増加し、この結果は夕方のトラフ濃度の測定値が予測値に対して 16%～22%低かったことからも裏付けられた。したがって、1 日 2 回反復投与した時、基本的に 1 週間以内に定常状態に達したことが示唆された。CYP3A4 活性に及ぼす BRV 反復投与の影響について、Day 7 及び 14 の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を Day 1 と比較した結果、統計学的に有意な差は認められなかった。

PD 結果：ARCI-49 及び Bond & Lader's VAS による評価結果から、それぞれ鎮静効果の用量依存的な増加及び「注意力」の用量依存的な減少のみが Day 1 に認められた。これらの作用は、BRV 400mg の 1 日 2 回投与では Day 12 まで持続したが、BRV 100 及び 200mg の 1 日 2 回投与では Day 2 以降に軽度なものとなった。BRV 400mg の 1 日 2 回投与では、「満足度」の低下が Day 8 から Day 11 にかけて認められた。姿勢障害を評価する運動失調検査のうちの 1 つで、BRV に関連するわずかな異常が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。その他の神経学的検査に変化は認められなかった。

結論

BRV は経口投与によって速やかに吸収され、C_{max} は投与後 2 時間（中央値）に認められた。被験者間のばらつきは比較的小さく、最も重要な PK パラメータ（C_{max}、AUC、CL/F、$t_{1/2}$）の変動係数（CV）は 27%未満であった。V_z/F は 0.49～0.56L/kg であり、体内総水分量よりもわずかに少なかった。BRV を単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇及び増加した。

反復投与した時の Day 7 及び 14 の C_{max} 及び AUC_τ は用量比例をやや下回った。Day 7 及び 14 の CL/F を Day 1 と比較した結果、400mg の 1 日 2 回投与で BRV の代謝の自己誘導性が示された。クリアランス及びトラフ濃度の解析から、1 週間以内に定常状態に達すると考えられた。BRV の唾液中濃度と血漿中濃度は高い相関を示した。

BRV の CL_R は CL/F の 5%～10%であることから、BRV は主に代謝によって消失することが示唆された。BRV の CL_{NR} は、単回投与では各用量でほぼ同程度であり、400mg の 1 日 2 回反復投与ではわずかな増加傾向を示した。ω-1 水酸化体のクリアランス（CL_{fm}/F）が 2 倍まで増加したことから、この増加傾向は BRV の酸化的代謝を触媒する酵素の誘導に起因することが示された。しかし、この増加傾向はカルボン酸体の生成量の増加とは関係しなかった。

BRV を 400mg 1 日 2 回で 14 日間投与しても MTD に達しなかった。

2.2.4 N01068 試験（放射標識マスバランス試験）［N01068 CSR］

目的

主要目的は健康男性被験者を対象に以下を特定することであった。

- ^{14}C-BRV を単回経口投与した時の放射能 PK
- ^{14}C-BRV の排泄バランス
- 親化合物及び主要な既知の代謝物の PK

副次目的：

- BRV の代謝物を特定し、定量する

試験デザイン

N01068 試験（M2.7.6 項）は第 I 相、^{14}C-BRV の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する単施設、非盲検試験であった。健康男性被験者 6 例に、2.775MBq（75μCi）の ^{14}C-BRV を含む BRV 150mg カプセル剤（賦形剤無添加）を単回経口投与した。

結果

比放射能を直接（血漿中、尿中、呼気中）又は燃焼後（全血中、糞中）に液体シンチレーションカウンターで計測した。血漿中の BRV 未変化体を LC-MS で測定した。血漿中及び尿中の代謝物プロファイルを、ラジオ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した。

最高血漿中放射能濃度は約 3.6μg-eq/g であった。放射能の吸収は速く、最高血漿中放射能濃度到達時間はおおむね投与後 1.5 時間であった。$t_{1/2}$ は 8.8 時間であり、血漿中放射能濃度は単指数関数的に低下した。血球中の放射能は投与後 36 時間まで算出可能であり、血漿中の総放射能濃度の 52%～65%であった。

総放射能の血漿中蛋白結合の平均値（SD）は 17.5%（1.4%）であり、投与 1 時間後に 18.7%（1.7%）、投与 12 時間後に 17.6%（2.0%）、投与 24 時間後に 16.2%（3.5%）と経時的にわずかに減少した。

血漿中の BRV 未変化体の C_{max} は約 4μg/mL であり、t_{max} は 1.5 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は 7.6 時間であり、血漿中濃度は単指数関数的に低下した。BRV の CL/F（51.6mL/分/1.73m^2）は、標準的な肝血流量（1450mL/分/1.73m^2）と比較して少なく、肝除去率は低いことが示唆された。V_z/F は 0.49L/kg であった。

投与後 24 時間までの血漿中の BRV 未変化体は、血漿中放射能の 83%～99%を占めた。ω-1 水酸化体及びカルボン酸体も検出されたが、血漿中放射能に占める割合は、それぞれ最大 7%及び 5%であった。尿検体から 15 の放射活性のピークが検出された。ラジオ HPLC 及び核磁気共鳴分析で、投与された放射能量の 95%が尿中に排泄されたことが確認された。BRV 未変化体の排泄量はわずか（投与された放射能量の 8.7%）であり、大半は投与後 12 時間以内に排泄された。

未変化体の尿中排泄量が少なかったため、BRV の CL_R は全身クリアランスの 5%～15%のみであった。そのため CL_{NR}（代謝物）が全身クリアランスの主要経路であった。CL_R（4.46mL/分/1.73m^2）が糸球体ろ過量［fu×糸球体ろ過率=0.813×130=106mL/分/1.73m^2］よりもかなり少ないこ

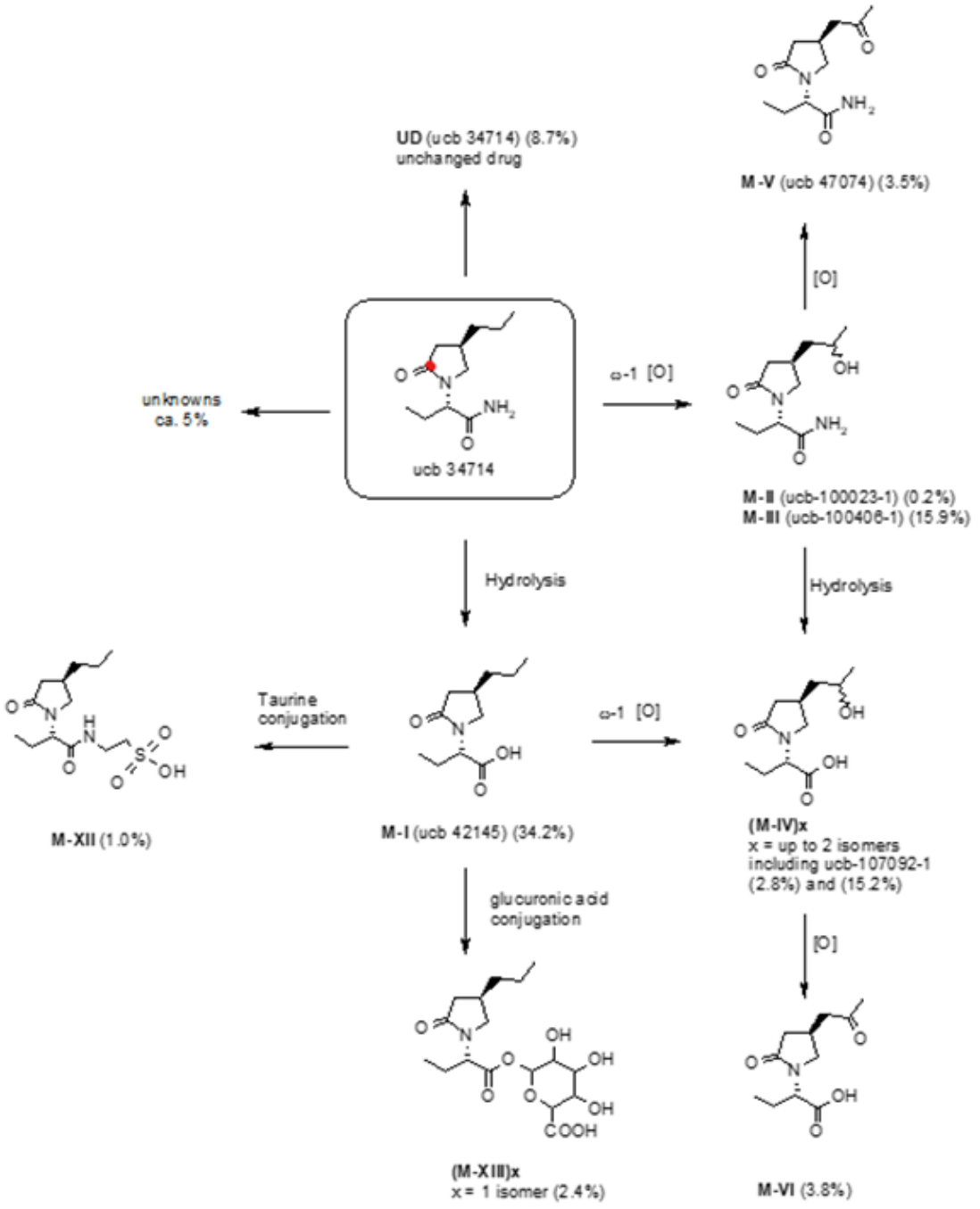
とから、BRV は尿細管での再吸収が大きいと考えられた。投与された総放射能の 97.5%が尿中及び糞中に排泄された。投与された放射能は速やかかつほぼ完全に尿中に排泄された（投与後 48 時間までに投与量の 92.2%、全体で 96.8%）。

総放射能の糞中排泄量は投与された放射能量の 1%未満であった。放射能の呼気中排泄に関して重要な結果は得られなかった。

BRV は 3 つの主要な経路（アミド基の加水分解、プロピル鎖の ω-1 炭素の水酸化、又はこの両方の組み合わせ）で代謝された。投与され尿中に排泄された放射能量の多く（投与後 48 時間で 34.2%）が BRV のアミド基加水分解由来の代謝物（カルボン酸体）として排泄された。プロピル鎖の ω-1 部位の水酸化は立体選択的で、2 つのジアステレオ異性体を形成するが、ω-1 水酸化体のみ尿中に排泄された（投与後 48 時間で投与された放射能量の 15.9%）。前述の 2 つの主要な経路に由来する二次代謝物として ω-1 ヒドロキシ酸体も確認され、投与後 48 時間で投与された放射能量の 15.2%が排泄された。

BRV の全体的な代謝経路と累積尿中排泄量を図 2-3 に示した。

図 2-3 ヒトでの BRV の代謝経路（投与後 48 時間の投与量に占める尿中排泄量の平均割合）（N01068 試験）



BRV=ucb 34714=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; ω-1 [O]=ω1-hydroxylation
Note: The 3 main metabolites of BRV are referred to in the figure as “M-I (ucb 42145)” (carboxylic acid metabolite), “M-III (ucb-100406-1)” (hydroxy metabolite), and “(M-IV)x” (with x=up to 2 isomers including the hydroxyacid metabolite ucb-107092-1).
Note: A red dot indicates the position of the radiocarbon label.
Source: N01068 CSR Figure 11:6 (modified)

結論

健康成人男性に ^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した後、BRV は消化管から速やか、かつほぼ完全に吸収された。投与後 24 時間までに、血漿中の親化合物の放射能量は血漿中放射能量の 80%超

を示した。総放射能の血漿中蛋白結合の平均値は低値（17.5%）であった。総放射能の累積排泄量は投与した放射能量の 97.5%で、尿中が 95%超、糞中が 1%未満であった。BRV は多くが代謝され、主にカルボン酸体（総投与量の 34.2%）、ω-1 水酸化体（総投与量の 15.9%）、ω-1 ヒドロキシ酸体（総投与量の 15.2%）、BRV 未変化体（総投与量の 8.7%）として尿中に排泄された。排泄バランスは短時間でほぼ完全に完了し（投与後 48 時間までに 92%超）、体内での滞留がないことが示された。尿中に排泄された総放射能量が 95%以上であることから、BRV を単回経口投与した時の BA はほぼ完全であることが示された。

2.2.5 N01185 試験（消化管の局所吸収プロファイル）［N01185 CSR］

目的

主要目的は、Enterion™カプセル薬物送達システムで 3 つの異なる消化管部位（近位小腸、遠位小腸、上行結腸）に送達した BRV 200mg の局所吸収プロファイルを、即放性経口カプセル 200mg と比較検討することであった。

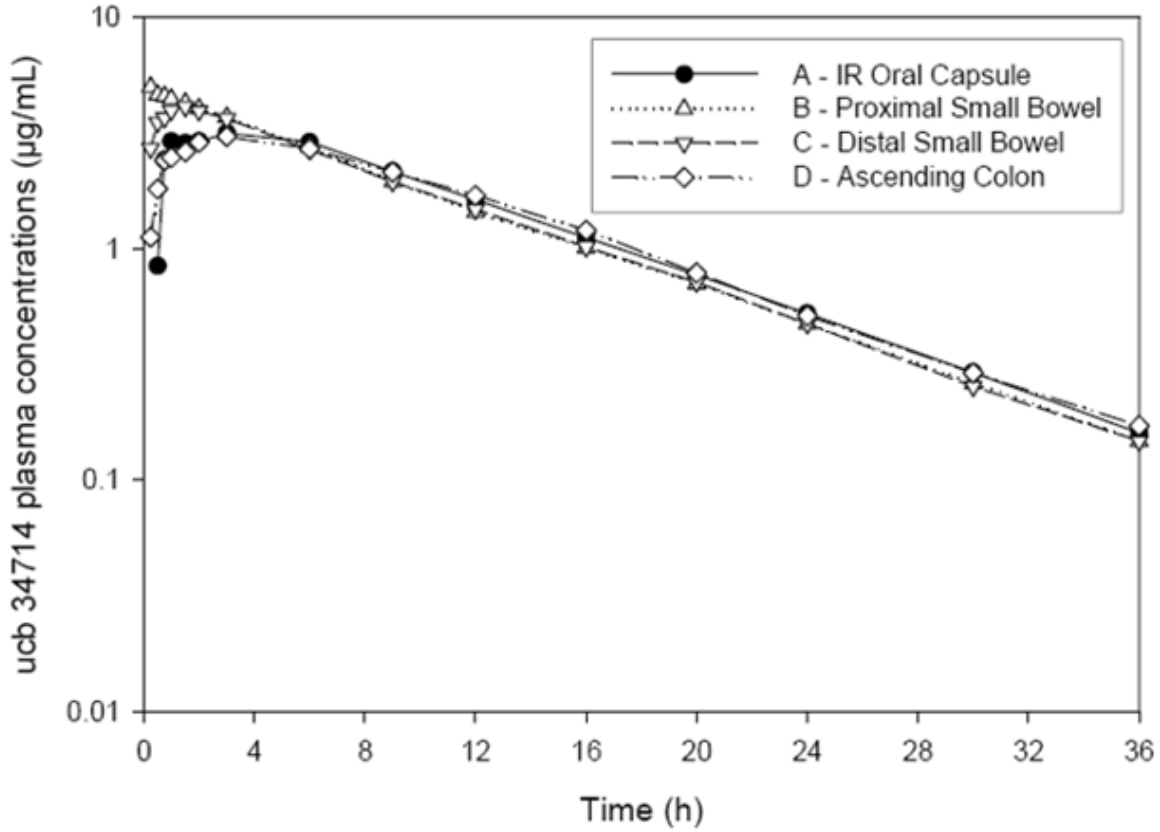
試験デザイン

N01185 試験（M2.7.6 項）は、健康男性被験者 8 例を対象に、BRV 200mg（賦形剤添加の有効成分）を即放性経口カプセル剤（賦形剤添加）として投与、又は Enterion カプセルで近位小腸、遠位小腸若しくは上行結腸に送達した、第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、4 期クロスオーバー、薬物シンチグラフィー試験であった。Enterion カプセルが作動する前に、作動する時の消化管部位をガンマシンチグラフィー画像で確認した。BRV の PK プロファイルを評価するため、血漿検体を BRV 投与前、並びに投与後又は Enterion カプセル作動後 36 時間まで採取した。

結果

即放性経口カプセルとして BRV を投与した時、並びに Enterion カプセルで BRV を近位小腸、遠位小腸及び上行結腸に送達した時の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移を図 2-4 に示した。

図 2-4 BRV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01185 試験、PPS）



BRV=ucb 34714=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; IR=immediate release; PPS=Per Protocol Set
Note: Time scale is time after intake of the IR capsule and after activation of the Enterion capsule in the proximal small bowel, in the distal small bowel, and in the ascending colon.
Data source: N01185 CSR Figure 11:1

BRV の主要な PK パラメータを表 2-7 に示した。

表 2-7 BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01185 試験、PPS）

	Treatment (N=6)			
Parameter (unit)	Immediate release capsule	Proximal small bowel	Distal small bowel	Ascending colon
C_{max} (µg/mL)	4.47 (25.5)	5.41 (16.4)	5.00 (30.6)	3.24 (18.2)
t_{max} (h) [a]	0.75 (0.5 – 6)	0.25 (0.18 – 1)	0.75 (0.25 – 2)	3 (0.75 – 6)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	47.5 (15.6)	48.3 (16.9)	47.2 (19.1)	45.5 (14.5)
AUC (µg·h/mL)	49.3 (16.2)	50.0 (17.7)	48.8 (19.7)	47.5 (15.8)
$t_{1/2}$ (h)	7.14 (12.0)	7.26 (13.0)	7.26 (11.2)	7.29 (14.1)
CL/F (L/h)	4.06 (19.6)	4.00 (23.2)	4.10 (28.9)	4.21 (20.0)
V_z/F (L)	41.8 (8.95)	41.9 (12.0)	42.9 (18.6)	44.3 (8.22)
Frel	—	1.01 (3.62)	0.99 (9.90)	0.96 (4.82)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; Frel=relative bioavailability; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution
a Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01185 CSR Table 14.2.1:5, N01185 CSR Table 14.2.1:6, N01185 CSR Table 14.2.1:7, N01185 CSR Table 14.2.1:8

C_{max} の幾何平均値は、即放性経口カプセル投与後よりも、小腸での Enterion カプセル作動後で大きく、幾何平均値の比は近位小腸での作動後が 1.21（95% CI：0.926～1.58）、遠位小腸での作動後が 1.11（95% CI：0.839～1.47）、及び上行結腸での作動後が 0.779（95% CI：0.589～1.03）であった。即放性経口カプセル投与後と遠位小腸での Enterion カプセル作動後の t_{max} の中央値が小さく、近位小腸での作動後の t_{max} の中央値は更に小さかったことから、消化管のこれらの部位での BRV の吸収が早いことが示された。上行結腸での作動後の C_{max} の幾何平均値は小さく、t_{max} の中央値は大きかった。AUC、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は、いずれの投与方法でも同程度であった。即放性経口カプセル投与後に対し、Enterion カプセル作動後の曝露量を比較した AUC の点推定値の幾何平均値の比は同程度の範囲内にあり、近位小腸での作動後が 1.01（95% CI：0.962～1.07）、遠位小腸での作動後が 0.981（95% CI：0.928～1.04）、及び上行結腸での作動後が 0.967（95% CI：0.915～1.02）であった。

Enterion カプセルはおおむね作動標的部位で作動した。Enterion カプセルの作動時間（中央値）は、近位小腸で投与後 2.0 時間（範囲：1.2～4.0 時間）、遠位小腸で投与後 4.2 時間（範囲：3.3～5.0 時間）、上行結腸で投与後 8.9 時間（範囲：5.1～9.9 時間）であった。

結論

消化管の各部位で局所吸収させた時の BRV の相対的 BA は、いずれの部位でも良好であり、即放性経口カプセル投与後の相対的 BA と同程度であった。即放性経口カプセル投与後と比較すると、小腸で局所吸収させた時の吸収速度はやや速く、上行結腸で局所吸収させた時の吸収速度はやや遅かったが、吸収の程度は同程度であった。

2.2.6 N01256A 試験（単回投与時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験）[N01256A CSR]

本 BA/BE 試験の目的及び試験デザインについては M2.7.1.2.2.2 項に示した。

N01256A 試験（M2.7.6 項）では、BRV 10mg を経口錠剤として単回経口投与した時と、BRV 静注用製剤（10mg）を 15 分間単回点滴 IV 投与及び 12 秒間単回急速 IV 投与した時の BA を比較した。BRV 静注用製剤の 15 分間単回点滴 IV 投与及び 12 秒間単回急速 IV 投与と、臨床開発プログラムで使用された BRV 錠剤（処方 F4）の単回経口投与との生物学的同等性が確認された。

2.2.7 N01256B 試験（単回漸増静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態試験）[N01256B CSR]

目的

主要目的は、BRV 静注用製剤（25、50、100 及び 150mg）を 15 分間単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、2 種類の方法で BRV 静注用製剤を単回 IV 投与した時の BRV の PK を評価し、用量比例性を探索することであった。

試験デザイン

N01256B 試験（M2.7.6 項）は、BRV を 2 種類の方法で 4 段階に用量漸増して投与した時の安全性を評価する第 I 相、単施設、非盲検試験であった。4 段階の各用量ステップの健康被験者 6 例

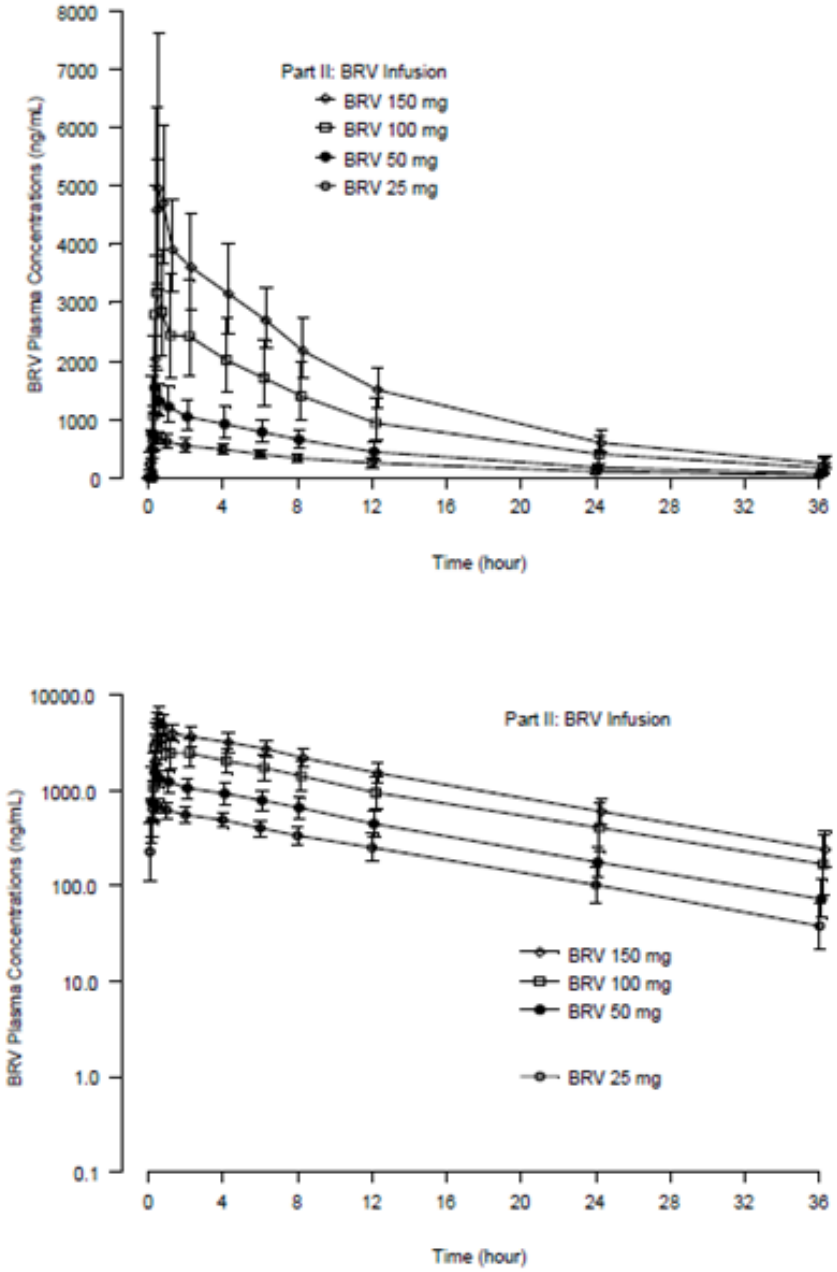
（男性女性、各 3 例）に、以下の BRV 投与のうちいずれかを投与した（3 日間以上の間隔をあけて次の用量ステップを実施した。

- BRV 25mg を 15 分間点滴 IV 投与し、その 1 週間以上後に BRV 25mg を 30 秒間急速 IV 投与
- BRV 50mg を 15 分間点滴 IV 投与し、その 1 週間以上後に BRV 50mg を 1 分間急速 IV 投与
- BRV 100mg を 15 分間点滴 IV 投与し、その 1 週間以上後に BRV 100mg を 2 分間急速 IV 投与
- BRV 150mg を 15 分間点滴 IV 投与し、その 1 週間以上後に BRV 150mg を 3 分間急速 IV 投与

結果

BRV を点滴 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移を用量別に図 2-5 に示した。

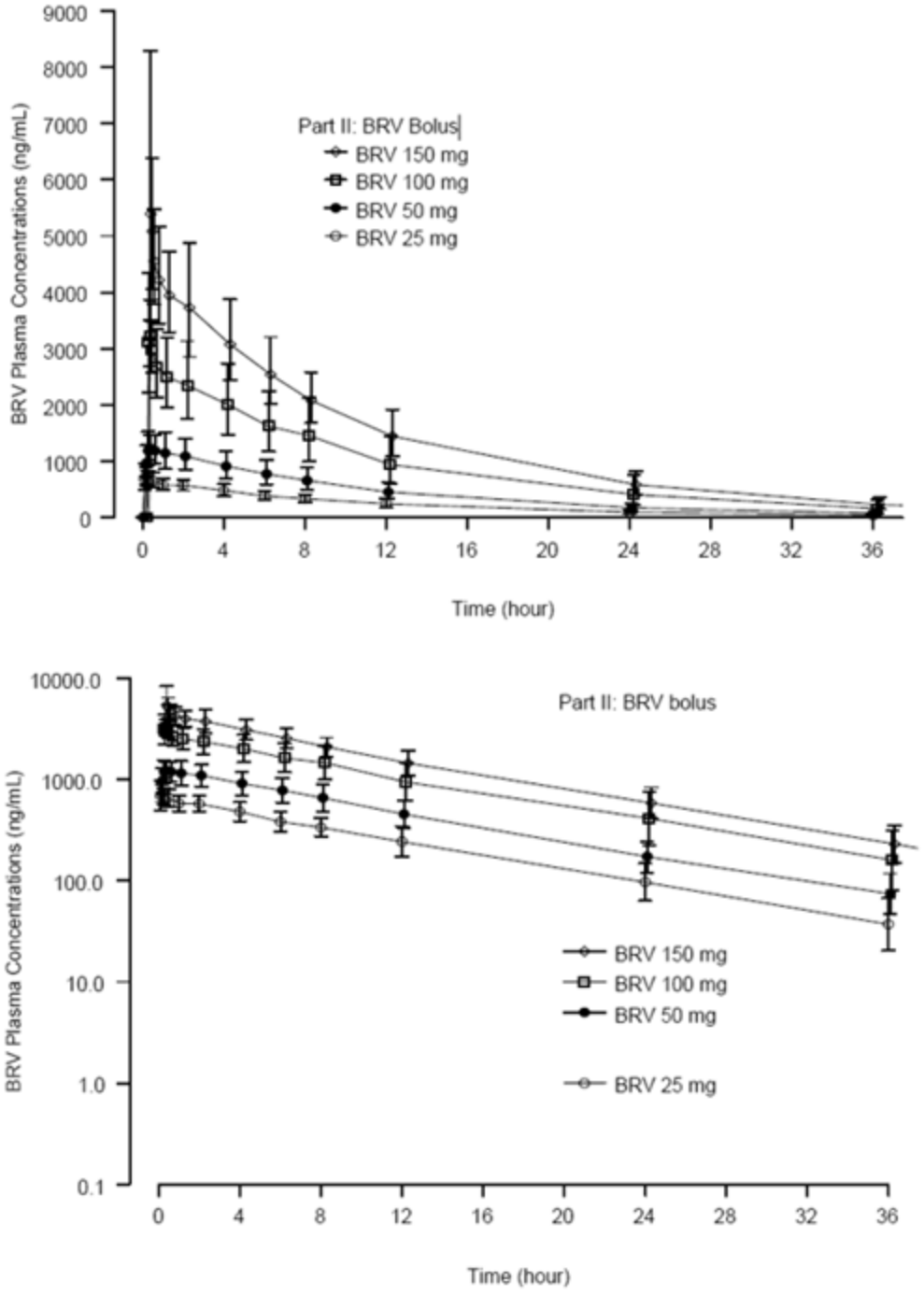
図 2-5 BRV を点滴 IV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set
Data source: N01256B CSR Figure 14.2.1:1

BRV を急速 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移を用量別に図 2-6 に示した。

図 2-6 BRV を急速 IV 投与後 0～36 時間の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set
Data source: N01256B CSR Figure 14.2.1:1

BRV 静注用製剤 25、50、100 及び 150mg を点滴 IV 投与及び急速 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度の幾何平均値に用量比例性が認められた。

BRV の主要な PK パラメータを用量別に表 2-8（点滴 IV 投与後）及び表 2-9（急速 IV 投与後）に示した。

表 2-8 BRV を点滴 IV 投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01256B 試験、PPS）

Parameter (unit)	25mg iv infusion N=6	50mg iv infusion N=6	100mg iv infusion N=6	150mg iv infusion N=6
C_{max} (µg/mL)	0.754 (5.64)	1.63 (17.2)	3.36 (48.4)	5.57 (37.9)
C_T (µg/mL)	0.626 (21.2)	1.539 (22.0)	3.171 (58.5)	4.956 (45.3)
t_{max} (h) [a]	0.5 (0.17 – 1)	0.25 (0.08 – 0.5)	0.25 (0.25 – 0.5)	0.5 (0.25 – 0.5)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	8.00 (25.1)	14.9 (27.5)	32.6 (40.5)	50.5 (24.0)
AUC (µg·h/mL)	8.53 (27.8)	15.9(29.0)	35.2 (44.1)	53.8 (25.8)
$t_{1/2}$ (h)	8.97 (14.8)	8.94 (13.0)	9.50 (19.7)	8.98 (14.0)
CL (mL/min/kg)	0.71 (16.7)	0.77 (22.4)	0.68 (27.8)	0.67 (19.0)
V_z (L/kg)	0.55 (8.53)	0.59 (13.2)	0.56 (13.1)	0.52 (11.8)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL=Total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; C_T=concentration at 15min; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z=Apparent volume of distribution
a Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01256B CSR Table 14.2.3:1

表 2-9 BRV を急速 IV 投与した時の BRV の主要な PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（N01256B 試験、PPS）

Parameter (unit)	25mg iv bolus N=6	50mg iv bolus N=6	100mg iv bolus N=6	150mg iv bolus N=6
C_{max} (µg/mL)	0.793 (26.2)	1.30 (20.9)	3.62 (15.8)	5.91 (34.7)
C_T (µg/mL)	0.685 (34.7)	0.972 (28.4)	3.11 (34.4)	5.39 (45.1)
t_{max} (h) [a]	0.16 (0.08 – 0.5)	0.38 (0.08 – 1)	0.13 (0.08 – 0.25)	0.08 (0.07 – 0.25)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	7.89 (26.7)	14.9 (29.8)	32.7 (39.8)	52.6 (27.1)
AUC (µg·h/mL)	8.41 (29.5)	15.8 (31.2)	35.0 (42.7)	52.8 (27.2)
$t_{1/2}$ (h)	9.03 (15.4)	8.83 (12.0)	9.02 (14.3)	9.08 (9.97)
CL (mL/min/kg)	0.70 (15.2)	0.77 (21.8)	0.69 (26.2)	0.67 (19.2)
V_z (L/kg)	0.54 (10.7)	0.59 (11.3)	0.54 (12.8)	0.52 (13.5)

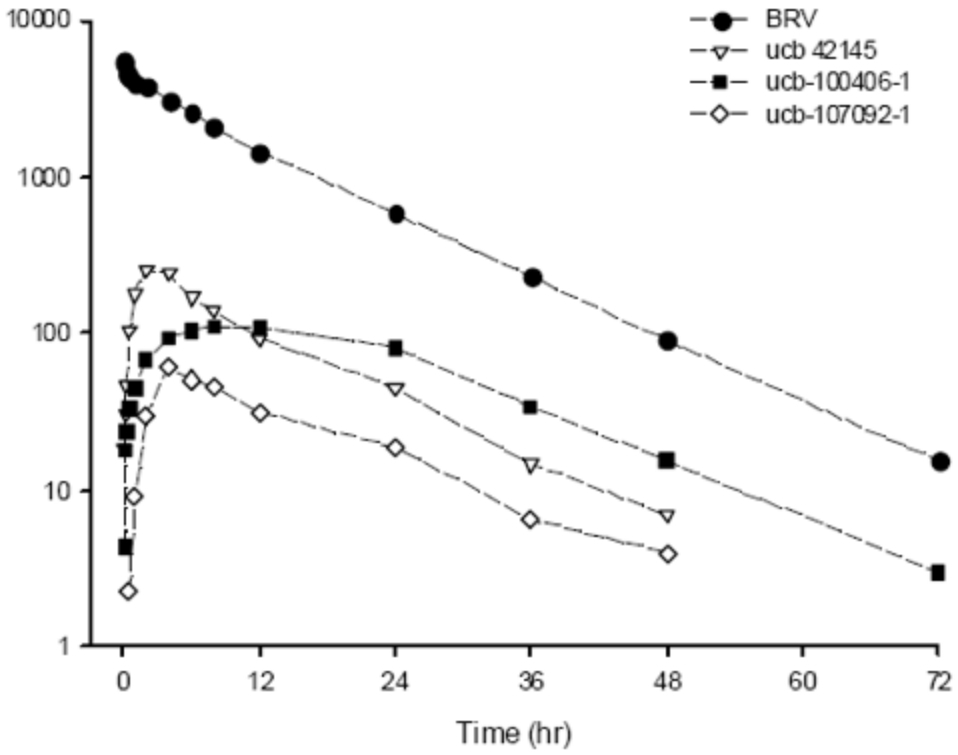
AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL=Total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; C_T=concentration at 15min; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z=Apparent volume of distribution
a Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01256B CSR Table 14.2.3:1

AUC で示す曝露量は、点滴 IV 投与と急速 IV 投与の対応する同用量で同程度であった。$t_{1/2}$、CL 及び V_z は、点滴 IV 投与と急速 IV 投与のすべての用量で同程度であった。

点滴 IV 投与及び急速 IV 投与の $AUC_{(0-t)}$及び AUC、並びに点滴 IV 投与の C_{max} に用量比例性が認められた。急速 IV 投与の C_{max} には用量比例性は認められなかった。また、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与の CL 及び $t_{1/2}$ に用量非依存性が認められた。

BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移を図 2-7 に示した。

図 2-7　BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）



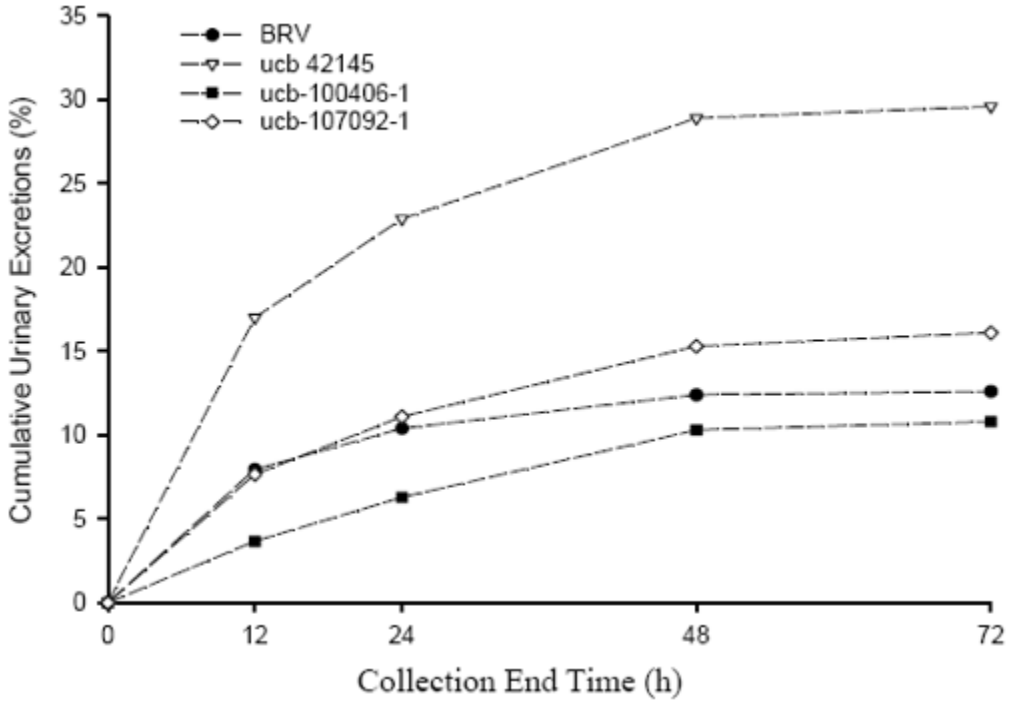
BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; iv=Intravenous; PPS=Per Protocol Set; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb 42145=carboxylic acid metabolite; ucb-107092-1=hydroxyacid metabolite
Data source: N01256B CSR Figure 11:3

3 つの主要代謝物の血漿中濃度の幾何平均値は、いずれも血漿中 BRV 濃度よりも低かった。

血漿中カルボン酸体濃度は C_{max} に到達後、血漿中 BRV 濃度と並行して低下し、血漿中 ω-1 水酸化体濃度は他の 2 つの代謝物よりも遅れて C_{max} に達した。血漿中カルボン酸体濃度が血漿中 BRV 濃度とみかけ上並行して低下したことは、BRV の消失が律速となっている結果と考えられた。

BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の累積尿中排泄率（幾何平均値）－時間推移を図 2-8 に示した。

図 2-8 BRV 150mg を急速 IV 投与した時の BRV 及びその代謝物の累積尿中排泄率（幾何平均値）－時間推移（N01256B 試験、PPS）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; iv=Intravenous; PPS=Per Protocol Set; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb 42145=carboxylic acid metabolite; ucb-107092-1=hydroxyacid metabolite
Data source: N01256B CSR Figure 11:4

尿中排泄は 48 時間以内にほぼ完了した。投与後 0～72 時間の累積尿中排泄率は、BRV が 12.6%、ω-1 水酸化体が 10.8%、カルボン酸体が 29.6%、及び ω-1 ヒドロキシ酸体が 16.1%であった。

結論

健康被験者を対象に、BRV 25～150mg を単回点滴 IV 投与又は単回急速 IV 投与した時の BRV の PK パラメータは同程度であった。検討した用量範囲（BRV 25～150mg）で曝露量（AUC 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）に用量比例性が認められた。

BRV 及びその 3 つの主要な代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体、ω-1 ヒドロキシ酸体）の血漿中及び尿中 PK プロファイルは全体的に、他の試験［マスバランス試験（N01068 試験）、GFZ 及び RFP との薬物相互作用試験（N01259 試験）、肝機能障害を有する被験者対象試験（N01111）］で認められた結果と一貫していたことから、全身循環に達する前の初回通過効果を受けないことが示された。

2.2.8 N01287 試験及び EP0007 試験（単回投与時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験）［N01287 CSR、EP0007 CSR］

BA/BE 試験の目的、試験デザイン及び結果については M2.7.1.2.2 項に示した。

N01287 試験（M2.7.6 項）では、BRV の経口製剤［25mg×2 及び 50mg カプセル剤（賦形剤添加）、50mg 錠剤］を絶食下で投与した時の BRV 経口液剤（対照製剤）に対する相対的 BA が示された。N01287 試験では、BRV の経口カプセル剤（25mg×2 及び 50mg）と 50mg 経口錠剤（対照製剤）の BE も認められた。BRV の各製剤間の相対的 BA はほぼ 100%であり、4 つの製剤の BE が確認された。

EP0007 試験（M2.7.6 項）では、BRV 10、75 及び 100mg 市販予定経口錠剤と BRV 50mg 経口錠剤（臨床開発用製剤、対照製剤）を絶食下で投与した時の BE が認められた。EP0007 試験では、BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与した時と BRV 50 及び 100mg 経口錠剤を絶食下で投与した時の BA も比較した。BRV 100mg 静注用製剤の急速 IV 投与と BRV 100mg 市販予定錠剤及び BRV 50mg 臨床開発用錠剤（処方 F4）を比較した結果、AUC は BE の基準範囲内であったが、$C_{max,norm}$ は BE の基準に当てはまらなかった。$C_{max,norm}$ の 90% CI は BE の基準範囲である 0.80～1.25 に含まれなかった［市販予定錠剤に対する静注用製剤の比の 90%CI 上限は 1.314、臨床開発用錠剤（処方 F4）に対する静注用製剤の比の 90%CI 上限は 1.386］。C_{max} の差は小さく、臨床的に重要ではないと判断され、投与後 1 時間の血漿中 BRV 濃度－時間曲線は基本的に重なっていた。

2.3 部分発作を有する患者における BRV の薬物動態

2.3.1 EP0118 試験（部分発作を有する日本人患者における BRV の経口投与から静脈内投与への切替え）［EP0118 CSR］

目的

主要目的は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者に、BRV 経口併用投与の代替療法として BRV を 50～200mg/日の用量で IV 併用投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の部分発作回数を評価することであった。その他の目的は、BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の血漿中 BRV 濃度を評価することであった。

試験デザイン

EP0118 試験（M2.7.6 項）は、EP0085 試験（継続中の非盲検長期継続投与試験）に参加中の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者 10 例を組み入れた、第 III 相、多施設、非盲検試験であった。本試験は、スクリーニング期間（1 日）、治療期間（5 日）及び試験終了期間（1 日）から構成された。被験者は、Day −1（スクリーニング期間）から Day 6（試験終了期間）まで入院した。

結果

血漿中 BRV 濃度を表 2-10 に示した。

表 2-10 血漿中 BRV 濃度（EP0118 試験、PK-PPS）

BRV dose Time of assessment	n[a]	GeoMean(μg/mL) (GeoCV [%])	Median (μg/mL) (min, max)
BRV 50mg/day[b]			
Day 1 morning, predose (C_{trough})	1	NC	0.234
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	1	NC	1.270
Day 2 morning, predose (C_{trough})	1	NC	0.166
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	1	NC	0.999
Day 5 morning, predose (C_{trough})	1	NC	0.162
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	1	NC	1.380
BRV 100mg/day			
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	0.388 (21.9)	0.393 (0.33, 0.45)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	2.641 (23.0)	2.675 (2.25, 3.10)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	0.413 (74.5)	0.459 (0.26, 0.66)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	3.312 (32.3)	3.395 (2.65, 4.14)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	0.435 (89.6)	0.501 (0.25, 0.75)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	2.894 (56.9)	3.100 (1.99, 4.21)
BRV 150mg/day			
Day 1 morning, predose (C_{trough})	2	1.098 (34.2)	1.129 (0.87, 1.39)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	2	6.741 (11.9)	6.765 (6.20, 7.33)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	2	1.119 (73.3)	1.242 (0.70, 1.78)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	2	5.729 (3.0)	5.730 (5.61, 5.85)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	2	0.972 (72.7)	1.077 (0.61, 1.54)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	2	5.730 (1.2)	5.730 (5.68, 5.78)
BRV 200mg/day			
Day 1 morning, predose (C_{trough})	5	1.008 (55.4)	0.794 (0.62, 2.17)
Day 1 morning, postdose (C_{5min})	5	3.552 (23.7)	3.190 (2.83, 5.07)
Day 2 morning, predose (C_{trough})	4	0.665 (43.4)	0.726 (0.42, 0.96)
Day 2 morning, postdose (C_{5min})	4	3.814 (51.7)	3.865 (2.50, 6.42)
Day 5 morning, predose (C_{trough})	4	0.663 (40.7)	0.682 (0.46, 0.98)
Day 5 morning, postdose (C_{5min})	4	4.529 (78.3)	5.725 (1.65, 7.82)

BLQ=below the lower limit of quantification; BRV=Brivaracetam; C_{5min}=Plasma concentrations at 5 minutes; C_{trough}=Trough concentration; CV=Coefficient of variation; geo=geometric; LLOQ=lower limit of quantification; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set

Note: For all dose levels presented, the Day 1 morning predose C_{trough} values were from the study participant's current daily dose of oral BRV in EP0085.

Note: Values BLQ were replaced by value of LLOQ/2 in calculations of geometric means and CVs.

Note: Geometric means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

a All study participants (n) had plasma levels above the LLOQ (0.002μg/mL).

b Only 1 study participant received BRV 50mg/day (n=1); therefore, GeoMeans and GeoCVs were not calculated for this dose level and were reported as NC. The actual values rather than median values for BRV 50mg/day were reported for this participant.

Data source: EP0118 CSR Table 10-1

BRV 50mg/日 IV 投与、100mg/日 IV 投与及び 150mg/日 IV 投与を受けた被験者数は少なかったため（各 2 例以下）、低用量群に関しては意味のある結論は得られなかった（表 2-10）。BRV 200mg/日 IV 投与では、重篤な有害事象のため Day 1 に試験を中止した 1 例の Day 1 の C_{trough} が最高値であったため、Day 1 の投与前 C_{trough} の幾何平均値（n=5）は、Day 2 の投与前 C_{trough} の幾何平均値（n=4）と比較してやや高かった。Day 1、2 及び 5 の C_{trough} の幾何平均値から、BRV を 200mg/日の用量で経口投与から IV 投与に切り替えた後も血漿中 BRV 濃度が維持されることが示された。

体重及び 1 日用量で標準化した場合も、投与前 C_{trough} 及び投与後 C_{5min} の幾何平均値に、標準化前と同様の傾向が認められた。また、体重及び 1 日用量で標準化した場合では、4 つの用量間で血漿中 BRV 濃度の差が減少した（EP0118 CSR Table 10-2）。

結論

Day 1 の投与前 C_{trough} の幾何平均値は、Day 2（BRV 50～200mg/日の経口投与から IV 投与に切り替えた後）の投与前 C_{trough} の幾何平均値と比較して同程度又はやや高かった。BRV 50～200mg/日を反復 IV 投与した時の C_{trough} 及び C_{5min} の幾何平均値に、治療期間中一定の傾向は認められなかった。

投与前 C_{trough} 及び投与後 C_{5min} の幾何平均値には、体重及び 1 日用量で標準化した場合と標準化前とで同様の傾向が認められた。体重及び 1 日用量で標準化した場合では、4 つの用量間で血漿中 BRV 濃度の差が減少した。

2.3.2 EP0083 試験（部分発作を有するアジア人患者に併用療法として BRV を経口投与）［EP0083 CSR］

目的

主要目的は、AED を 1 剤又は 2 剤併用にも関わらず部分発作が十分にコントロールされない成人及び若年てんかん患者に併用療法として BRV を投与した時の有効性を PBO と比較して評価することであった。副次目的は、16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者に BRV を投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン

EP0083 試験（M2.7.6 項）は、BRV の 2 用量（50 及び 200mg/日）を評価する第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、検証的試験であった。被験者は 8 週間のプロスペクティブな観察期間を終了後、12 週間の治療期間を実施した。治療期間終了時に長期継続投与試験又はマネージドアクセスプログラム（MAP）に参加する被験者は移行期間に移行し、長期継続投与試験又は MAP に参加しない被験者は減量期間とその後の後観察期間に移行した。

結果

全体での血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）の経時的推移（中央値）では、予測どおり血漿中 BRV 濃度が用量依存的に上昇した。各評価時点で曝露量が一貫しており、経時的に安定した PK が認められた（EP0083 CSR Figure 9-1）。

日本人被験者での血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）の経時的推移（中央値）は全体とおおむね同様であり、一貫した PK が認められた（EP0083 CSR Figure 9-2）。

全体及び日本人被験者の各評価時点の血漿中 BRV 濃度を用量別に表 2-11 に示した。

表 2-11 各評価時点の血漿中 BRV 濃度（EP0083 試験、PK-PPS）

	Observed plasma concentration (μg/mL)											
	BRV 50mg/day						BRV 200mg/day					
	GeoMean (geoCV%)						GeoMean (geoCV%)					
Visit (Week)	n	>0 to 4h	n	>4 to 8h	n	>8h	n	>0 to 4h	n	>4 to 8h	n	>8h
Overall												
Visit 4 (Week 2)	120	0.68556 (95.6)	18	0.66523 (38.6)	8	0.18427 (979.4)	99	3.4340 (42.5)	27	2.0615 (334.4)	15	1.2144 (100.1)
Visit 5 (Week 4)	118	0.75902 (88.8)	18	0.64781 (39.2)	7	0.39652 (54.7)	101	3.0038 (120.2)	31	2.8516 (43.2)	7	1.1054 (74.4)
Visit 6 (Week 8)	115	0.76942 (87.3)	19	0.76172 (34.0)	7	0.27840 (10.9)	102	2.9983 (127.7)	24	2.7030 (54.9)	9	1.5590 (67.7)
Visit 7 (Week 12)	98	0.77400 (89.5)	28	0.65274 (39.4)	10	0.18229 (579.5)	97	3.2508 (121.1)	29	1.6017 (838.9)	9	1.5001 (45.4)
Japan												
Visit 4 (Week 2)	23	0.91520 (37.3)	7	0.69714 (36.7)	1	0.38400 (NV)	16	3.1784 (58.4)	13	2.5058 (50.0)	3	1.2367 (81.3)
Visit 5 (Week 4)	26	0.90939 (44.5)	5	0.57223 (19.3)	0	NV (NV)	17	3.4330 (46.8)	14	2.2835 (37.5)	1	3.3600 (NV)
Visit 6 (Week 8)	25	0.93228 (31.8)	5	0.76426 (56.4)	1	0.24800 (NV)	18	3.2056 (84.7)	12	2.5755 (47.4)	2	0.87225 (32.3)
Visit 7 (Week 12)	20	0.95724 (34.2)	9	0.67682 (39.0)	2	0.015395 ($1.763x10^5$)	16	2.2473 (917.3)	13	2.4258 (36.3)	2	1.1178 (8.9)

BRV=Brivaracetam; geoCV=geometric coefficient of variation; geoMean=geometric mean; LLOQ=lower limit of quantification; NV=no value; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: For the calculation of descriptive statistics, a BRV plasma concentration below the LLOQ of 0.002μg/mL was substituted by LLOQ/2 (a value of 0.001μg/mL).
Note: For study participants who entered the Transition Period (Visit 8), the total daily dose could be 150mg/day.
Note: One study participant was excluded from the summary for Visit 4 as the participant's last dosage prior to Visit 4 BRV plasma sampling was 50mg/dose (equal to 100mg/day).
Data source: EP0083 CSR Table 8.1

全体で、各評価時点の血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は Week 2～12 においておおむね一定であり、BRV 50mg/日群と比較して BRV 200mg/日群で高かった（表 2-11）。

日本人被験者の血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、全体と同程度であり、同様の傾向が認められた（表 2-11）。なお、投与後 8 時間より後は被験者数が少ないため、データの解釈に注意が必要である。

全体及び日本人被験者共に、用量で標準化した血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、BRV 50mg/日群と BRV 200mg/日群で同程度であり、BRV の用量比例的な PK が裏付けられた（EP0083 CSR Table 8.2）。

結論

血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は治療期間を通じて一定であり、BRV 50mg/日群と比較して BRV 200mg/日群で高かった。用量で標準化した血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、BRV 50mg/日群と BRV 200mg/日群で同程度であり、BRV の用量比例的な PK が裏付けられた。

日本人被験者では全体と同様の傾向が認められた。血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は、全体と同程度であり、治療期間を通じて一定であった。用量で標準化した血漿中 BRV 濃度の幾何平均値から、用量比例的な PK が裏付けられた。

2.4　特別な集団における内因性要因を検討した薬物動態試験

内因性要因を検討した PK 試験における BRV の主要な PK パラメータの概要を付録 5.2 項に示した。

2.4.1　N01118 試験（高齢被験者）［N01118 CSR］

目的

主要目的は、65 歳以上の健康高齢被験者に BRV 200mg を単回経口投与後、1 日 2 回 10 日間経口投与した時の BRV の PK を評価することであった。

ARCI-49 及び Bond and Lader's VAS 等の精神心理学的検査を安全性評価として含めた。

試験デザイン

N01118 試験（M2.7.6 項）は、65 歳以上の健康高齢男性及び女性被験者 16 例を対象とした第 I 相、非盲検、反復投与試験であった。BRV 200mg（賦形剤無添加カプセル剤）を Day 1 及び 12 に単回経口投与、並びに Day 3～11 に 1 日 2 回（BRV 400mg/日）反復経口投与した。

N01118 試験には、年齢別及び性別に算出した CL_{cr} に基づき腎機能が正常範囲内の健康高齢被験者が組み入れられた（65 歳以上 75 歳以下の男性：55mL/分以上、65 歳以上 75 歳以下の女性：50mL/分以上、75 歳超の男性：45mL/分以上、75 歳超の女性：40mL/分以上）。

結果

PK 解析：BRV を単回及び反復経口投与後共に、BRV は速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.5 時間であった。その後、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。Day 1 から Day 12 までに C_{max} は 47%上昇したが、Day 1 の $t_{1/2}$ を基に予測した上昇率（58%）を下回った。しかし、Day 12 の AUCτ は、Day 1 の AUC と比べて減少したことから、代謝酵素が自己誘導された可能性が示唆

された。C_{trough}の幾何平均値は、Day 6 から Day 10 にわずかに低下し、Day 10 以降は一定であったことから、BRV を 1 日 2 回反復投与した場合、7 日間で定常状態に達することが示された。Day 1 から Day 12 までに CL/F の中程度（約 15%）の増加が認められた。

高齢被験者に BRV 200mg を単回投与した時の Day 1 の BRV の CL/F は 0.66mL/分/kg（65 歳以上 75 歳以下で 0.70mL/分/kg、75 歳超で 0.59mL/分/kg）であり、BRV 200mg を 1 日 2 回反復投与した時の Day 12 の BRV の CL/F は 0.76mL/分/kg（65 歳以上 75 歳以下で 0.80mL/分/kg、75 歳超で 0.69mL/分/kg）であった。高齢被験者に BRV を単回投与した時の $t_{1/2}$ は 8.3 時間（65 歳以上 75 歳以下で 7.9 時間、75 歳超で 9.3 時間）であった。A_e 及び CL_R は、Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 45%及び 67%増加した。

単回投与後の血漿中 ω-1 水酸化体濃度は徐々に上昇した。ω-1 水酸化体の Day 1 の AUC と Day 12 の AUC_τ は同程度であったが、A_e 及び CL_R は Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 63%及び 44%増加した。カルボン酸体の Day 12 の曝露量（AUC_τ）は Day 1 の AUC よりも 17%減少した。カルボン酸体の A_e は単回投与と反復投与で同程度であったが、CL_R は Day 1 よりも Day 12 に 30%増加した。ω-1 ヒドロキシ酸体の曝露量は単回投与と反復投与で同程度であった。ω-1 ヒドロキシ酸体の A_e 及び CL_R は、Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 38%及び 26%増加した。

PD 解析：Bond and Lader's VAS 及び ARCI-49 の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論

健康高齢男性及び女性被験者に BRV を単回及び反復投与した時、BRV は速やかに吸収された。被験者間のばらつきは中程度であった。Day 12 の C_{max} 及び AUCτ は、単回投与時に基づき想定した値よりもわずかに低く、代謝酵素の自己誘導が示唆された。代謝酵素の自己誘導の程度は、若年の健康男性被験者に BRV 400mg を 1 日 2 回投与した時に既に認められた結果と同程度であった。

BRV の主要な代謝物では、単回投与後の AUC、$t_{1/2}$ 及び体重で標準化した CL/F に、年齢に関連した中程度の差が認められた。

2.4.2 N01109 試験（腎機能障害を有する被験者）［N01109 CSR］

目的

主要目的は、腎機能障害を有する被験者を対象に BRV 及びその代謝物の PK 及び尿中排泄に及ぼす腎機能障害の影響を健康被験者と比較し評価することであった。

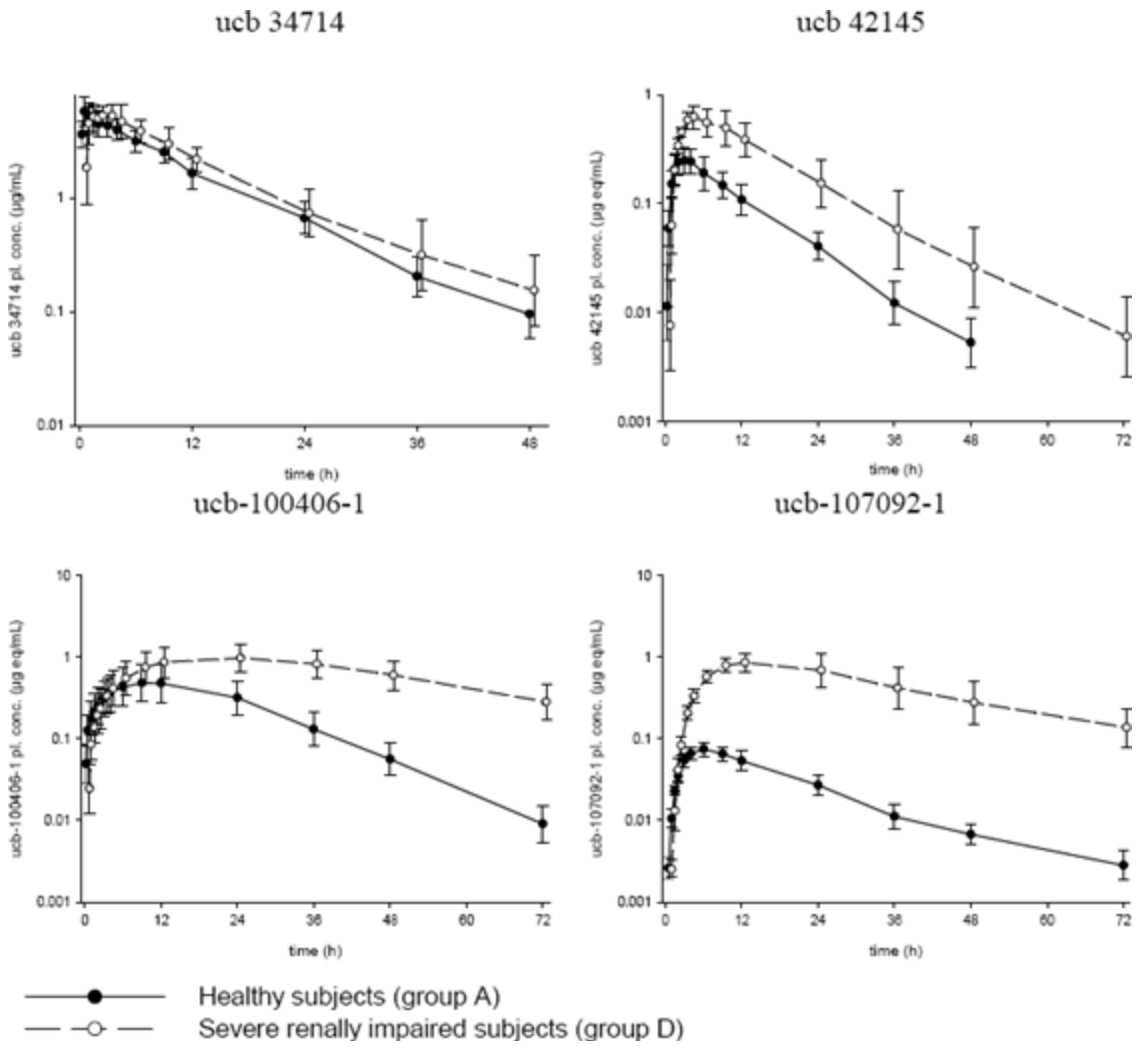
試験デザイン

N01109 試験（M2.7.6 項）は、正常腎機能の健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間、PK 試験であった。CL_{cr} に従って男性及び女性被験者を層別化した。第 1 段階で、正常腎機能の健康被験者（CL_{cr} が 80mL/分/1.73m^2 超）を 9 例、重度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30mL/分/1.73m^2 未満で、透析を必要としない）を 9 例組み入れた。第 1 段階の重度腎機能障害を有する被験者で PK の変動による BRV の用法・用量の調整が必要であると結論付けられた場合に限り、軽度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 50mL/分/1.73m^2 以上、80mL/分/1.73m^2 未満）及び中等度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30mL/分/1.73m^2 以上、50mL/分/1.73m^2 未満）を各 6 例組み入れる計画とした。被験者に BRV 200mg（賦形剤無添加カプセル剤）を単回経口投与した。投与後 72 時間まで血液検体を採取した。

結果

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移を図 2-9 に示した。

図 2-9 健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者に BRV 200mg を単回経口投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度（幾何平均値）－時間推移（N01109 試験、PPS）



BRV=ucb34714=Brivaracetam; conc.=concentration; CSR=Clinical Study Report; pl=plasma; PPS=Per Protocol Set
Note: ucb 42145=carboxylic acid metabolite; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb-107092-1=hydroxyacid metabolite
Data source: N01109 CSR Figure 11.1

BRV 200mg を単回経口投与した時の BRV の C_{max} 及び V_z/F に、腎機能障害による変化は認められなかった。重度腎機能障害を有する被験者では AUC が 21%増加し、CL/F が 18%減少した。BRV の CL_R は、健康被験者（4.48mL/分/1.73m^2）と比較して重度腎機能障害を有する被験者（1.66mL/分/1.73m^2）で 63%減少した。

BRV とは異なり、3 つの代謝物の曝露量は健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で大きく増加し、消失速度が低下した。カルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の C_{max} は、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 2.4 倍、2.0 倍及び 11.7

倍上昇し、AUC はそれぞれ 3.2 倍、4.1 倍及び 21.5 倍増加した。BRV 及びカルボン酸体の $t_{1/2}$ は、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で中程度に延長し（BRV が 8.4 時間から 9.8 時間、カルボン酸体が 8.0 時間から 10.0 時間）、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の $t_{1/2}$ はより顕著に延長した（ω-1 水酸化体が 9.4 時間から 23.8 時間、ω-1 ヒドロキシ酸体が 16.8 時間から 22.7 時間）。最終的に、腎機能障害を有する被験者では、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の t_{max} の中央値（それぞれ 24 時間及び 12 時間）が健康被験者（それぞれ 12 時間及び 6 時間）よりも延長した。

結論

重度腎機能障害を有する被験者では CL_R が 63%減少した。しかし、尿中に排泄された BRV の未変化体は 10%未満であり、BRV の蛋白質結合能は低いことから、腎機能障害が BRV のクリアランス及び $t_{1/2}$ に与える影響はわずかであった（CL/F が 18%減少、$t_{1/2}$ が 17%延長）。BRV の曝露量（AUC）は、重度腎機能障害を有する被験者でわずかに増加した（21%増加）。3 つの代謝物の曝露量は重度腎機能障害を有する被験者で数倍に増加した。

2.4.3 N01111 試験（肝機能障害を有する被験者）［N01111 CSR］

目的

主要目的は BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価することであった。

試験デザイン

N01111 試験（M2.7.6 項）は、健康被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間、PK 試験であった。肝機能障害の重症度に従って、男性及び女性被験者 26 例を層別化した。

- A 群：軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 5～6）
- B 群：中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 7～9）
- C 群：重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 10～15）
- D 群：健康被験者（肝機能障害を有する被験者と年齢、体重及び性別がマッチする健康被験者）

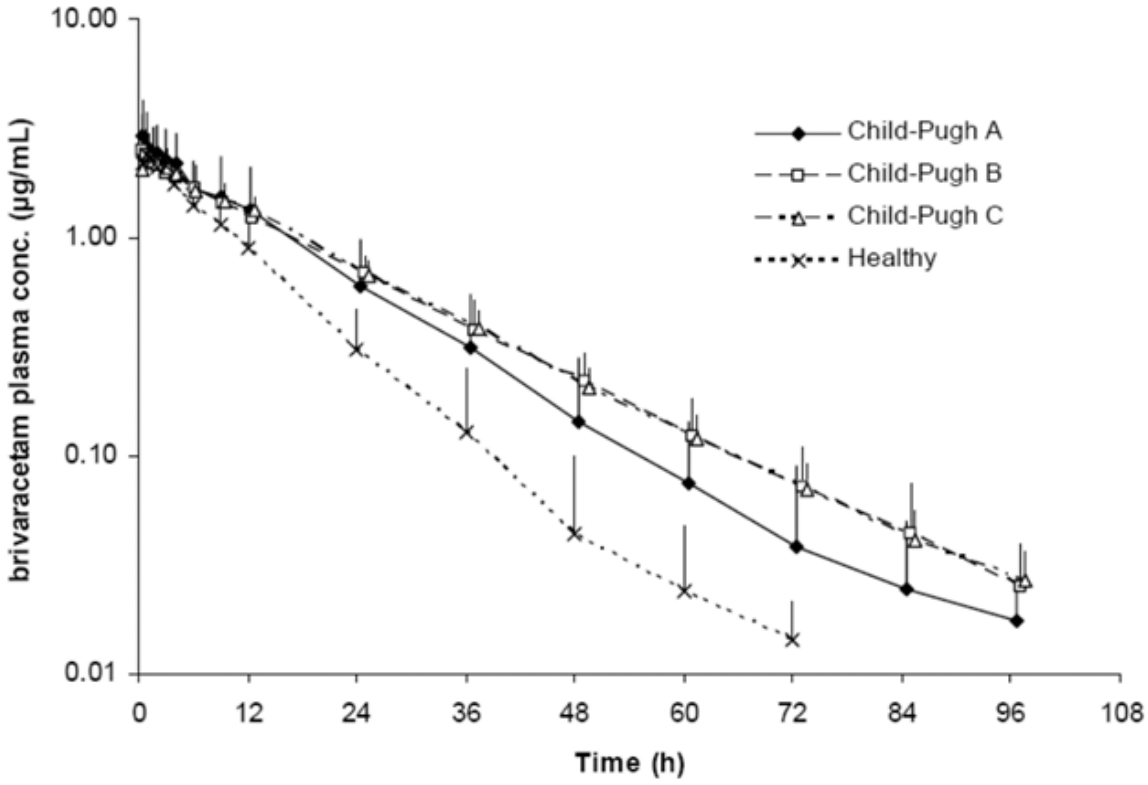
動的肝機能検査（D-ソルビトール検査、アンチピリン検査）で肝機能障害を確認し、重症度を評価した。すべての被験者に、BRV 100mg（賦形剤添加カプセル剤）を Day 1 に単回経口投与した。投与後 96 時間まで血漿検体及び尿検体を採取した。

結果

肝機能障害の確認：肝血漿流量（D-ソルビトール検査）及び肝固有酵素活性（アンチピリン検査）を測定する動的肝機能検査により、肝機能障害を有する被験者の肝機能障害の重症度を確認した。健康被験者と比較して、アンチピリン検査で評価した肝代謝機能は、A 群（軽度肝機能障害を有する被験者）で約 60%低く、B 群（中等度肝機能障害を有する被験者）及び C 群（重度肝機能障害を有する被験者）では約 80%低かった。肝血漿流量は、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ約 15%、35%及び 45%少なかった。

BRV の PK 解析：BRV 100mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移を図 2-10 に示した。

図 2-10　健康被験者及び肝機能障害を有する被験者に BRV 100mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01111 試験、PPS）



BRV=Brivaracetam; conc=concentration; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation
Note: Child-Pugh scores were 5 or 6 (Class A, mild hepatic impairment), 7 to 9 (Class B, moderate hepatic impairment) and 10 or 11 (Class C, severe hepatic impairment).
Data sources: N01111 CSR Amendment Listing 16.2.4:8, N01111 CSR Amendment Figure 11:3

BRV 100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータを表 2-12 に示した。

表 2-12　健康被験者及び肝機能障害を有する被験者に BRV 100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（N01111 試験、PPS）

	Healthy participants	Participants in Child-Pugh class		
Parameter	N=6	A, N=6	B, N=7	C, N=7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·h/mL)	29.5 (25.2)	44.2 (41.0)	46.1 (16.8)	46.4 (16.1)
AUC (µg·h/mL)	29.7 (25.2)	44.6 (41.1)	46.7 (17.4)	47.1 (16.2)
C_{max} (µg/mL)	2.86 (39.3)	3.21 (17.4)	2.86 (14.3)	2.62 (26.6)
t_{max} (h) [a]	1 (0.5 – 1.5)	0.5 (0.5 – 2)	0.5 (0.5 – 1)	0.53 (0.5 – 1.5)
$t_{1/2}$ (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)
V_z/F (L/kg)	0.603 (17.6)	0.659 (12.5)	0.682 (9.35)	0.697 (13.1)
f_e (%)	7.47 (61.0)	8.23 (45.7)	6.42 (63.8)	8.41 (35.6)
CL_R (mL/min/kg)	0.0531 (51.5)	0.0442 (53.0)	0.0309 (74.7)	0.0390 (42.7)
CL_{NR} (mL/min/kg)	0.651 (29.2)	0.489 (27.1)	0.444 (13.4)	0.423 (12.8)
CL_{NR}/CL/F (%) [b]	91.6	91.1	92.3	91.2
CL_u/F (mL/min/kg)	0.893 (30.9)	0.676 (28.5)	0.575 (18.6)	0.558 (15.8)
V_{zu}/F (L/kg)	0.757 (14.7)	0.830 (12.0)	0.815 (12.5)	0.839 (13.5)
CL_{Ru} (mL/min/kg)	0.0666 (53.0)	0.0556 (55.2)	0.0369 (75.6)	0.0468 (44.8)
CL_{NRu} (mL/min/kg)	0.817 (33.7)	0.616 (29.1)	0.532 (18.1)	0.509 (14.7)
MRT (h)	12.0 (21.6)	16.5 (18.3)	20.5 (13.1)	20.5 (9.6)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; CL_{NR}=Non renal clearance; CL_R=Renal clearance; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady-state; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; f_e=Fraction of drug excreted in urine; MRT=Mean residence time; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; u=unbound fraction; V_z/F=Apparent volume of distribution
a The t_{max} is presented as median (range)
b The calculated ratios of CL_{NR} and CL/F are presented as percentages for each treatment group.
Data source: N01111 CSR Amendment Table 11:6

BRV の AUC は、健康被験者群に比べて肝機能障害を有する A 群（軽度）、B 群（中等度）及び C 群（重度）でそれぞれ約 1.50、1.57 及び 1.59 倍であった。BRV の $t_{1/2}$ は、健康被験者群で 9.8 時間であり、A 群（軽度）、B 群（中等度）及び C 群（重度）ではそれぞれ 4.4、6.6 及び 7.6 時間延長した。BRV の V_z/F は、健康被験者群（0.60L/kg）と比較して、A 群（軽度）、B 群（中等度）及び C 群（重度）ではそれぞれ 0.66、0.68 及び 0.70L/kg にわずかに増加した。BRV の累積尿中排泄率（投与量の 6.4%～8.4%）はいずれの被験者群でも同程度であった。

健康被験者群で BRV の CL_{NR} は CL/F の 92%を占め、肝機能障害を有する A 群（軽度）で 24%、B 群（中等度）で 32%及び C 群（重度）で 35%減少した。CL_{NR} の相対的減少は CL/F の相対的減少とほぼ同程度であった。CL_R は健康被験者群に比べて肝機能障害を有する被験者群でわずかに減少がみられたが、CL_{NR} の CL/F に対する比はいずれの被験者群でも同程度であった。

BRV 代謝物の PK 解析：BRV の代謝物の PK に対する肝機能障害の影響は、代謝物間で異なった。

カルボン酸体の AUC は、健康被験者群よりも肝機能障害を有する被験者群で増加したが、C_{max}、t_{max} 及び CL_{fm}/F に明らかな変化は認められなかった。ω-1 水酸化体の AUC、C_{max} 及び CL_{fm}/F は、健康被験者群よりも肝機能障害を有する被験者群で減少及び低下したが、$t_{1/2}$ は顕著に延長した。

ω-1 ヒドロキシ酸体の AUC 及び C_{max} は、重度肝機能障害を有する被験者群でのみ減少及び低下した。CL_{fm}/F は増加したが、$t_{1/2}$ はやや延長した。

BRV の代謝物の CL_R は、健康被験者群と肝機能障害を有する被験者群で同程度であった。

結論

BRV の PK は、肝機能障害により変動する可能性が認められた。BRV の CL/F は、健康被験者と比較して、肝機能障害を有する A 群（軽度）で 24%、B 群（中等度）で 32%及び C 群（重度）で 35%減少した。これは主に CL_{NR} の減少に起因し、CL_R に顕著な変化は認められなかった。

BRV の代謝クリアランスの減少により BRV の曝露量に同程度の増加（約 50%～60%）が認められたが、肝機能障害の重症度との関係は認められなかった。肝機能障害は BRV の C_{max} 及び t_{max} に影響を及ぼさなかった。

肝機能障害により BRV の主要な代謝経路間のバランスが阻害される可能性がある。肝機能障害の重症度に応じて、カルボン酸体の生成が増加し、ω-1 水酸化体の生成が減少した。これは、関与する代謝酵素が広範囲に分布するか肝特異的であるかと一致していた。CYP2C19、CYP2C9 及びアミダーゼの作用により生成される ω-1 ヒドロキシ酸体に関しては、重症度の異なる肝機能障害を有する被験者でより複雑な変化が認められた。更に、ω-1 水酸化体の生成に関わる CYP2C19 は、肝疾患の早い段階で影響を受け、軽度肝機能障害を有する被験者でも酵素活性の減弱が認められることが報告されている（Frye et al, 2006）。

以上のことが、肝機能障害の重症度に従って BRV の PK が比例的に変動しない理由と考えられる。

2.5 外因性要因を検討した薬物動態試験

外因性要因を検討した PK 試験における BRV の主要な PK パラメータの概要を付録 5.3 項に示した。

2.5.1 薬物相互作用試験

2.5.1.1 CBZ との相互作用

2.5.1.1.1 N01081 試験［N01081 CSR］

目的

主要目的は以下のとおりであった。

- 健康男性被験者を対象に、定常状態にある CBZ が、単回投与した時の BRV の PK 及び定常状態にある BRV の PK に及ぼす影響を評価する
- 定常状態にある BRV が、定常状態にある CBZ の PK に及ぼす影響を評価する

試験デザイン

N01081 試験（M2.7.6 項）は、健康男性被験者 14 例を対象に BRV と CBZ を投与した時の両製剤への PK 相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。被験者は BRV 200mg（賦形剤無添加カプセル剤）を Day 1 及び 22 に単回経口投与、Day 24～35 に 1 日 2 回反復投与された（Day 35 は朝のみ）。Day 4～35 に CBZ を段階的用量漸増投与し、Day 4～7 に CBZ 100mg を 1 日 2 回、Day 8～14 に CBZ 200mg を 1 日 2 回、Day 15～35 に CBZ 300mg を 1 日 2 回経口投与した。血漿検体を Day 1、22 及び 35（BRV 及びその代謝物の血漿中濃度測定用）、Day 9、12、16、19、23、26、30 及び 33 の投与前（血漿中 CBZ 濃度測定用）、並びに Day 21 及び 35（投与後 12 時間までの血漿中 CBZ 濃度測定用）に採取した。

結果

CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響：CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響を表 2-13 に示した。

表 2-13 健康被験者で CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01081 試験、PPS）

Parameter (unit)	Reference [a] BRV 200mg sd Day 1	Test [a] BRV 200mg sd and CBZ 300mg bid Day 22	CV_{res} (%)	Test versus reference [b]	
				PE	90% CI
BRV					
C_{max} (µg/mL)	4.51 (4.20; 4.84)	3.92 (3.65; 4.21)	23.09	0.8696	0.7415; 1.0198
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	42.8 (41.3; 44.3)	31.7 (30.6; 32.8)	5.92	0.7405	0.7105; 0.7717
AUC (µg·h/mL)	48.3 (46.6; 50.1)	34.2 (33.0; 35.5)	7.55	0.7079	0.6716; 0.7462
CL/F (mL/min/kg)	0.92 (0.89; 0.95)	1.30 (1.25; 1.35)	7.55	1.4125	1.3400; 1.4889
Carboxylic acid metabolite					
C_{max} (µg/mL)	0.29 (0.27; 0.31)	0.21 (0.20; 0.23)	15.31	0.7264	0.6531; 0.8080
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	3.41 (3.22; 3.61)	2.10 (1.98; 2.22)	10.89	0.6164	0.5713; 0.6650
Hydroxy metabolite					
C_{max} (µg/mL)	0.25 (0.22; 0.28)	0.30 (0.27; 0.34)	34.45	1.2326	0.9753; 1.5577
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	4.55 (4.04; 5.13)	5.31 (4.71; 5.98)	32.92	1.1652	0.9312; 1.4581

ANOVA=Analysis of variance; bid=bis in die (twice daily); AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; res=residual; sd=single dose; SD=Standard deviation

a Values are LSMean (exponential [LSMean±SD computed on ln-transformed data]).

b Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (day) as fixed and participant as random effect.

Data sources: N01081 CSR Table 14.2.1:7, N01081 CSR Table 14.2.1:9, N01081 CSR Table 14.2.1:10

BRV を単回投与した時の血漿中 BRV 濃度は、BRV を単独で投与した時（Day 1）と比較して CBZ と併用で投与した時（Day 22）に低下した。BRV の CL/F は 1.4 倍に増加した。CBZ との併用で、BRV の AUC は 29%減少、C_{max} は 13%低下した。更に、BRV の $t_{1/2}$ は Day 1（CBZ 投与前）に 7.51 時間であったが、Day 22 及び 35 に短縮した（それぞれ 6.37 時間及び 6.06 時間）（N01081 CSR Table 14.2.1:5）。

BRV の CL/F は Day 35（1 日 2 回反復投与後）に 1.32mL/分/kg になり、単回投与時の Day 22 の 101.4%（90% CI：0.984～1.044）であった。BRV を CBZ と併用で反復投与した時、Day 35 に更なる影響は認められなかった。

BRV を CBZ と併用で投与した時、血漿中カルボン酸体濃度が顕著に低下した。しかし、カルボン酸体の $AUC_{(0-t)}$の低下は、少なくとも部分的には BRV 未変化体の減少に関連していた。カルボン酸体の AUC は、未変化体の曝露量の 10%未満であった。

BRV を CBZ と併用で投与した時、血漿中 ω-1 水酸化体濃度が上昇したことから、CBZ の反復投与により酸化的生体内変換の増大によって BRV の代謝クリアランスが増加することが示唆された。BRV を CBZ と併用で反復投与した時、他に BRV のクリアランスの変化は認められなかった。

BRV が CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドに及ぼす影響：CBZ を定常状態の BRV と併用して投与した時（Day 35）の CBZ の AUC は、CBZ を単独で投与した時（Day 21）と比較して約 12%低下した。健康被験者に BRV 200mg を 1 日 2 回投与した時、定常状態の CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドに及ぼす影響を表 2-14 に示した。

表 2-14 健康被験者で BRV が CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドに及ぼす影響（N01081 試験、PPS）

Parameter (unit)	Reference [a] CBZ 300mg bid Day 21	Test [a] BRV 200mg bid and CBZ 300mg bid Day 35	CV_{res} (%) [b]	Test versus reference [c]	
				PE	90% CI
CBZ					
C_{max} (µg/mL)	8.33 (8.04; 8.62)	7.44 (7.19; 7.70)	5.33	0.8933	0.8606; 0.9272
AUC_{τ} (µg·h/mL)	85.8 (82.4; 89.4)	75.2 (72.2; 78.4)	4.10	0.8768	0.8520; 0.9022
CL_{ss}/f (mL/min/kg)	0.78 (0.74; 0.81)	0.89 (0.85; 0.93)	4.10	1.1406	1.1084; 1.1737
C_{min} (µg/mL)	5.79 (5.37; 6.24)	4.56 (4.23; 4.92)	15.99	0.7874	0.7047; 0.8799
CBZE					
C_{max} (µg/mL)	1.15 (1.10; 1.19)	3.03 (2.91; 3.15)	12.99	2.6400	2.4118; 2.8898
AUC_{τ} (µg·h/mL)	12.5 (11.9; 13.1)	32.1 (30.7; 33.6)	9.08	2.5731	2.4151; 2.7413
C_{min} (µg/mL)	0.87 (0.81; 0.92)	2.10 (1.97; 2.24)	15.72	2.4273	2.1762; 2.7074

ANOVA=Analysis of variance; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady state; C_{max}=Maximum plasma concentration; C_{min}=Minimum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation
a Values are LSMean (exponential [LSMean±SD computed on ln-transformed data]).
b CV (%): ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (day) as fixed and participant as random effect.
Data sources: N01081 CSR Table 14.2.1:15, N01081 CSR Table 14.2.1:16

BRV との併用投与により CBZ の曝露量（AUC_{τ}）及び C_{max} に顕著な変化は認められなかったが、CBZ-10,11-エポキシドの AUC_{τ} 及び C_{max} は 2.6 倍に増加及び上昇した。CBZ-10,11-エポキシドの曝露量の増加は、血漿中 BRV 未変化体濃度、及び肝細胞でのエポキシド加水分解酵素の阻害作用に関する in vitro の IC_{50} から予測された結果とほぼ同程度であった（2.1.5 項）。

尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は、BRV 投与時に変化しなかったが、CBZ 投与時に 3 倍になったことから CYP3A4 の誘導が示された。

結論

治療用量を超える BRV 200mg を 1 日 2 回投与した時、併用した CBZ の曝露量に変化は認められなかったが、CBZ-10,11-エポキシドの曝露量は 2.6 倍に増加した。CBZ 300mg を 1 日 2 回投与した時、併用した BRV の代謝クリアランスが増加し、結果として BRV の曝露量が 29%減少して ω-1 水酸化体の生成が増加した。CBZ を併用投与した時の BRV の曝露量の減少は、被験者間のばらつきと比較すると中程度であり、CBZ の併用投与に伴う BRV の用量調整は不要と考えられた。

2.5.1.1.2 N01133 試験［N01133 CSR］

目的

主要目的は、CBZ 徐放錠の単剤療法を長期間受けているてんかん患者を対象に BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の BRV が、CBZ 及びその代謝物である CBZ-10,11-エポキシド及び CBZ-diol の定常状態での血漿中濃度（C_{ss}）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、BRV 及び CBZ を併用投与した時の安全性を発作の発現を含めて評価することであった。

試験デザイン

N01133 試験（M2.7.6 項）は、BRV と CBZ を反復経口投与した時の CBZ に対する BRV の相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。CBZ 徐放錠を 600mg/日以上の用量で長期間投与している成人男性被験者 9 例に、以下のとおり BRV（賦形剤添加カプセル剤）を経口投与した。

- Day 1～7：BRV 50mg を 1 日 2 回（増量期間）
- Day 8～14：BRV 100mg を 1 日 2 回（増量期間）
- Day 15～21：BRV 200mg を 1 日 2 回（維持期間）
- Day 22～28：BRV 100mg を 1 日 2 回（減量期間）

結果

CBZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響：BRV 及びその 3 つの代謝物の血漿中トラフ濃度は BRV の投与量に比例して上昇した。BRV の血漿中トラフ濃度は、BRV 100mg を 1 日 2 回投与した時に 1.19μg/mL、BRV 200mg を 1 日 2 回投与した時に 2.27μg/mL であった。

BRV が CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響：BRV が、CBZ 及びその主要代謝物である CBZ-10,11-エポキシド及び CBZ-diol に及ぼす影響を表 2-15 に示した。

表 2-15　BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響（N01133 試験、PPS）

	CBZ (μg/mL)		CBZE (μg/mL)		CBZD (μg/mL)	
Day predose	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90%CI) [a]	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90%CI) [a]	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90%CI) [a]
SC 1	9.86 (8.83; 11.0)	—	1.48 (1.13; 1.94)	—	2.59 (1.77; 3.80)	—
SC 2	9.26 (7.97; 10.8)	—	1.33 (1.01; 1.74)	—	2.41 (1.64; 3.53)	—
Day 1	8.34 (6.57; 10.6)	—	1.38 (1.02; 1.85)	—	2.65 (1.80; 3.89)	—
Day 8	8.74 (7.25; 10.5)	1.048 (0.919; 1.195)	2.16 (1.69; 2.75)	1.566 (1.357; 1.808)	2.42 (1.65; 3.55)	0.915 (0.785; 1.067)
Day 15	8.73 (6.98; 10.9)	1.046 (0.899; 1.217)	2.72 (1.94; 3.81)	1.977 (1.707; 2.290)	2.27 (1.55; 3.32)	0.857 (0.735; 0.999)
Day 22	6.92 (4.83; 9.93)	0.830 (0.675; 1.020)	3.02 (1.91; 4.79)	2.196 (1.650; 2.922)	1.94 (1.32; 2.84)	0.732 (0.628; 0.854)
Day 29	9.27 (7.78; 11.0)	1.111 (0.947; 1.303)	2.67 (1.99; 3.59)	1.943 (1.575; 2.397)	2.38 (1.62; 3.49)	0.899 (0.769; 1.052)
Discharge	9.31 (6.98; 12.4)	1.116 (0.890; 1.400)	1.22 (0.97; 1.52)	0.883 (0.781; 0.998)	2.39 (1.63; 3.50)	0.902 (0.774; 1.052)

ANOVA=Analysis of variance; bid=twice daily; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZD=Carbamazepine-diol; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; SC=Screening
a Point estimate (90% CI) for the Day x/Day 1 predose geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data sources: N01133 CSR Table 14.2.1:5, N01133 CSR Table 14.2.1:6, N01133 CSR Table 14.2.1:7

BRV が CBZ に及ぼす影響：増量期間終了時［Day 8（BRV 50mg 1 日 2 回投与後）及び Day 15（BRV 100mg 1 日 2 回投与後）］の CBZ の血漿中トラフ濃度に、BRV 投与開始前からの変化は認められなかった。CBZ の血漿中トラフ濃度は、維持期間終了時（BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後）にやや低下した（17%低下、点推定値の比：0.830）。減量期間終了後（BRV 100mg 1 日 2 回

投与終了後、Day 29）の CBZ の血漿中トラフ濃度は、Day 15 の投与前までと同程度の値に戻った。

BRV が CBZ の代謝物に及ぼす影響：CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は BRV の投与量に依存して上昇し、BRV 投与開始前（1.4μg/mL）から BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 2.2μg/mL、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 2.7μg/mL、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 3.0μg/mL へと上昇した。

CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度は、減量期間終了後（BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後）に 2.7μg/mL、試験終了時に 1.2μg/mL に低下した。増量期間終了後の幾何最小二乗平均値（LSM）の比の 90% CI は、事前に規定した許容範囲内（0.0～2.60）であった。BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後の 90% CI の上限値は、許容範囲内に含まれなかった。

CBZ-diol の血漿中トラフ濃度は、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後と BRV 投与開始前で同程度であった（点推定値の比：0.915）。BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 14%、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 27%の低下が認められ、2 つの高用量の BRV 投与で用量依存的に低下する傾向が認められた。この変化は減量期間終了後に元に戻った（点推定値の比：0.899）。CBZ-10,11-エポキシド／CBZ 比（平均値）は、BRV 投与開始前に 15%であり、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 25%、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 31%、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 44%へと増加した。CBZ-diol／CBZ-10,11-エポキシド比（平均値）は、BRV 投与開始前に 179%であり、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 119%、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 83%、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 63%へと減少した。

結論

全体として、本試験の結果から、これまでに実施された健康被験者を対象とした CBZ との薬物相互作用試験（N01081 試験）の結果が裏付けられた。CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度は BRV の投与量に依存して上昇した。CBZ の血漿中トラフ濃度は、BRV の 2 つの治療用量（BRV 50mg 1 日 2 回投与及び BRV 100mg 1 日 2 回投与）で影響を受けなかったが、治療用量を超える BRV 200mg 1 日 2 回投与ではわずかに低下（平均して 17%低下）した。これらの変化は BRV の投与量に依存、及びエポキシド加水分解酵素の可逆阻害に関連し、副次的に BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後の CBZ の生体内変化の限定的な誘導に関連した。BRV の曝露量の増加に伴い、CBZ-diol の血漿中トラフ濃度の低下傾向が認められた。血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は、BRV 投与開始前（1.4μg/mL）から 3.0μg/mL に上昇したが、他の AED を併用している成人の基準範囲内であった［神経毒の有害事象を発現する閾値は約 8μg/mL（Patsalos et al, 2008）］。CBZ-10,11-エポキシド/CBZ 比の増加は、N01081 試験での結果と同様であり、複数の AED を CBZ と併用している成人の基準範囲内であった。

BRV は広範かつ部分的に CYP に依存して代謝される。N01081 試験では、BRV に併用して CBZ を反復投与した時に BRV の曝露量が 30%減少した。本試験では、BRV の血漿中トラフ濃度は投与量に比例して上昇し、BRV 100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の血漿中トラフ濃度は、健康被験者に同用量を反復投与した時の結果と同程度であったが、BRV 200mg を 1 日 2 回、CBZ と併用投与した時の結果よりも高かった。この差は、2 つの試験で使用された製剤の違い［徐放性（本試験）と即放性（N01081 試験）］及び対象集団の違い［てんかんを有する被験者（本試験）と健康被験者（N01081 試験）］に起因するものと考えられた。

2.5.1.1.3 N01135 試験［N01135 CSR］

目的

主要目的は、CBZ 及び VPA の投与を長期間受けている成人てんかん患者対象に BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の BRV が、CBZ 及びその代謝物である CBZ-10,11-エポキシド及び CBZ-diol の定常状態での血漿中濃度に及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、BRV と CBZ 及び VPA を併用投与した時の発作の発現を含めた安全性に関する情報を収集すること、並びに BRV 投与が VPA のトラフ濃度に影響を及ぼさないことを確認することであった。

試験デザイン

N01135 試験（M2.7.6 項）は、VPA の反復経口投与を受けている被験者に BRV（賦形剤添加カプセル剤）及び CBZ を投与した時の CBZ に対する BRV の相互作用を評価する第 I 相、非盲検、漸増投与試験であった。BRV 及び CBZ の用量を含めて N01133 試験と同様の試験デザインであったが、本試験に組み入れられた被験者 9 例は VPA（500mg/日以上）も併用して経口投与された。

結果

CBZ が BRV に及ぼす影響：減量期間終了後（BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後）の BRV の血漿中トラフ濃度は、同用量を投与した増量期間終了後と同程度の値に低下した。血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値）から、BRV の血漿中トラフ濃度は、BRV 50～200mg の 1 日 2 回投与の用量範囲でおおむね比例的であることが示された（BRV 50mg 1 日 2 回投与で 0.48μg/mL、BRV 100mg 1 日 2 回投与で 0.94μg/mL、BRV 200mg 1 日 2 回投与で 1.42μg/mL）。

BRV が CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響：BRV が、CBZ 及びその主要代謝物である CBZ-10,11-エポキシド及び CBZ-diol に及ぼす影響を表 2-16 に示した。

表 2-16 BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の CBZ 及びその代謝物に及ぼす影響（N01135 試験、PPS）

	CBZ (μg/mL)		CBZE (μg/mL)		CBZD (μg/mL)	
Day predose	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90% CI) [a]	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90% CI) [a]	Geometric LSMean (95% CI)	Ratio vs Day 1 (90% CI) [a]
SC 1	7.23 (5.15; 10.2)	—	1.93 (1.26; 2.95)	—	3.07 (2.14; 4.40)	—
SC 2	7.33 (5.85; 9.18)	—	1.83 (1.38; 2.43)	—	3.10 (2.33; 4.11)	—
Day 1	7.51 (6.18; 9.12)	—	1.98 (1.46; 2.69)	—	3.11 (2.36; 4.10)	—
Day 8	7.26 (5.78; 9.10)	0.966 (0.867; 1.078)	2.72 (1.96; 3.78)	1.373 (1.214; 1.553)	3.19 (2.38; 4.29)	1.027 (0.918; 1.149)
Day 15	7.54 (5.80; 9.80)	1.004 (0.881; 1.144)	3.53 (2.52; 4.96)	1.783 (1.564; 2.032)	2.95 (2.28; 3.81)	0.949 (0.852; 1.057)
Day 22	6.99 (5.71; 8.56)	0.931 (0.843; 1.029)	4.43 (3.20; 6.15)	2.237 (1.978; 2.529)	3.08 (2.32; 4.08)	0.990 (0.888; 1.104)
Day 29	7.27 (5.67; 9.31)	0.968 (0.856; 1.093)	3.22 (2.36; 4.40)	1.627 (1.439; 1.838)	2.87 (2.09; 3.95)	0.924 (0.817; 1.046)
Discharge	7.76 (5.75; 10.5)	1.034 (0.890; 1.200)	1.94 (1.44; 2.61)	0.979 (0.872; 1.099)	2.76 (1.82; 4.18)	0.888 (0.742; 1.063)

ANOVA=Analysis of variance; bid=twice daily; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZD=Carbamazepine-diol; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; LSM=Least squares mean; PPS=Per Protocol Set; SC=Screening

a Point estimate (90% CI) for the Day x/Day 1 predose geometric LSMean ratio derived from ANOVA

Data source: N01135 CSR Table 14.2.1:5

BRV が CBZ に及ぼす影響：BRV 50、100 及び 200mg の 1 日 2 回投与終了後の CBZ の血漿中トラフ濃度に、BRV 投与開始前と比較して統計学的な差は認められなかった。

BRV が CBZ の代謝物に及ぼす影響：CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は、BRV 投与開始前に 1.98μg/mL、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 2.72μg/mL、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 3.53μg/mL、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 4.43μg/mL であり、BRV の投与量に関連して統計学的に有意に上昇した。減量期間の BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 3.22μg/mL、試験終了時に 1.94μg/mL へと低下した。幾何 LSM の比の 90% CI は、事前に規定した許容範囲内（0.00～2.60）であった。CBZ-10,11-エポキシド/CBZ 比は BRV 投与開始前に 26%であり、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 37%、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 47%、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 63%へと投与量に関連して顕著に増加した。CBZ-diol/CBZ-10,11-エポキシド比（平均値）は BRV 投与開始前に 162%であり、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 117%、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 82%、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 69%へと減少した。CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度及び CBZ-10,11-エポキシド/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度との間に統計学的に有意な正の関係が認められた。BRV の血漿中トラフ濃度が CBZ-diol の血漿中トラフ濃度に及ぼす大きな影響は認められなかった。BRV の血漿中トラフ濃度が上昇すると CBZ-diol/CBZ-10,11-エポキシド比が顕著に減少する傾向が認められ、BRV によるエポキシド加水分解酵素の阻害から予想されたとおりであった。

BRV が VPA に及ぼす影響：VPA の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は、BRV 投与開始前に 52.0μg/mL、BRV 50mg 1 日 2 回投与終了後に 51.8μg/mL、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 53.4μg/mL、BRV 200mg 1 日 2 回投与終了後に 47.8μg/mL であった。減量期間終了後には 50.2μg/mL、試験終了時に 53.0μg/mL であった。検討した BRV のいずれの用量でも、BRV の投与開始前と投与後で VPA の血漿中トラフ濃度に有意差は認められなかった。

結論

BRV 50、100 及び 200mg 1 日 2 回投与終了後と BRV 投与開始前の CBZ の血漿中トラフ濃度に統計学的な有意差は認められなかった。CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度の幾何平均値は BRV の投与量に依存して上昇し、BRV 100mg 1 日 2 回投与終了後に 3.53μg/mL であった。CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度の上昇は、BRV 及び VPA によるエポキシド加水分解酵素の阻害作用が合わさった結果であった。

検討した BRV のいずれの用量でも、BRV の投与開始前と投与後で VPA の血漿中トラフ濃度に有意差は認められなかった。

2.5.1.2 LTG との相互作用［N01171 CSR］

目的

主要目的は、定常状態の BRV が、LTG を単回投与した時の LTG の PK に及ぼす影響を評価することであった。

試験デザイン

N01171 試験（M2.7.6 項）は、定常状態にある BRV（賦形剤添加カプセル剤の 200mg を 1 日 2 回投与）と併用で LTG 25mg を単回投与した時の相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。健康男性被験者 14 例を対象に、治療用量を超える BRV（200mg 1 日 2 回投与）を Day 5～17（Day 17 は朝 1 回のみ投与）に反復経口投与、LTG 25mg を Day 1 及び 14 に単回経口投与した。

BRV の血漿中トラフ濃度測定用に血漿検体を、Day 7、10、13、14 及び 16 の朝の投与前に採取した。LTG の PK 解析用に血漿検体を、Day 1～5 及び Day 14～18 の投与前及び投与後 96 時間まで採取した。

結果

LTG が BRV に及ぼす影響：BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、これまでに実施した試験の結果と同程度であり、Day 7 が 3.26μg/mL、Day 10 が 3.13μg/mL、Day 13 が 3.15μg/mL、Day 14 が 3.12μg/mL、Day 16 が 3.08μg/mL であった。血漿中 BRV 濃度は、Day 14 の LTG 投与時に定常状態に達していた。

BRV が LTG に及ぼす影響：健康被験者で BRV が LTG に及ぼす影響を表 2-17 に示した。

表 2-17　健康被験者で BRV が LTG に及ぼす影響［N01171 試験、薬物動態解析対象集団（PKS）］

Parameter (unit)	N	Reference [a] (LTG 25mg) Day 1	Test [a] (LTG 25mg with BRV 200mg bid) Day 14	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
					PE	90% CI
C_{max} (μg/mL)	13	0.261 (0.246; 0.278)	0.288 (0.271; 0.305)	9.28	1.100	1.031; 1.174
t_{max} (h)	13	3 (0.5 – 6)	3 (1.5 – 3)	NA	−0.500	−1.750; 0.750
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	13	10.8 (9.69; 12.0)	12.6 (11.3; 14.0)	9.97	1.166	1.088; 1.250

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; LTG=Lamotrigine; N=number; PE=point estimate; PKS=Pharmacokinetic Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a Geometric LSMeans (95% CI) and median (range) for t_{max}
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA. For t_{max}, median PE (90% nonparametric CI) of the difference between test and reference (test– reference) (h).
Data sources: N01171 CSR Table 14.2.1:3, N01171 CSR Table 14.2.1:4

LTG を BRV と併用投与した時の LTG の PK パラメータは、LTG を単独投与した時と同程度であった。LTG を BRV と併用投与した時、LTG の C_{max} は 10%上昇、$AUC_{(0-t)}$は 17%増加したが、t_{max} に変化は認められなかった。

LTG の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何 LSM の比（BRV 併用投与時／LTG 単独投与時）の 90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に含まれた。本試験では $t_{1/2}$、λ_z、AUC 及び派生パラメータを正確に推定することができなかった。

結論

定常状態の BRV（200mg 1 日 2 回投与）に併用して LTG 25mg を投与した時、臨床的に重要な相互作用の可能性は認められなかった。

2.5.1.3　PHT との相互作用

2.5.1.3.1　N01082 試験［N01082 CSR］

目的

主要目的は、定常状態にある BRV が、PHT を単回投与した時の PHT の PK に及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、BRV が PHT の代謝経路に及ぼす影響を評価することであった。

試験デザイン

N01082 試験（M2.7.6 項）は、定常状態にある BRV と併用で PHT を単回投与した時の相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。健康男性被験者 20 例を対象に、治療用量を超える BRV 200mg（賦形剤無添加カプセル剤）を 1 日 2 回、11.5 日間［Day 4～15（Day 15 は朝 1 回のみ投与）］反復経口投与、並びに PHT 600mg を Day 1 及び 13 に単回経口投与した。BRV の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を Day 7、10 及び 13 に、PHT の PK 解析用の血漿検体を Day 1 及び 13 に採取した。

結果

PHT が BRV に及ぼす影響：BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は一定であり（Day 7 が 2.85μg/mL、Day 10 が 2.91μg/mL、Day 13 が 2.98μg/mL）、BRV の反復投与開始から 3 日目までに定常状態に達していることが示された。

BRV が PHT に及ぼす影響：健康被験者で BRV が PHT に及ぼす影響を表 2-18 に示した。

表 2-18　健康被験者で BRV が PHT に及ぼす影響（N01082 試験、PPS）

Parameter (unit)	N	Reference [a] (PHT), Day 1	Test [a] (PHT/BRV 200mg bid), Day 13	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
					PE	90% CI
N01082 (PHT 600mg)						
C_{max} (μg/mL)	19	8.83 (8.39; 9.30)	7.52 (7.14; 7.92)	13.75	0.8512	0.7881; 0.9193
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	19	314 (295; 334)	273 (256; 290)	12.30	0.8693	0.8114; 0.9313

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; PE=point estimate; PHT=phenytoin; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation

a Values are LSMeans (Exponential [LSMeans±SD computed on ln-transformed data])

b CV(%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability

c Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (Day) as fixed and participant as random effect

Data sources: N01082 CSR Table 14.2.2:1, N01082 CSR Table 14.2.2:2

Day 1 及び 13 の PHT の C_{max}（幾何 LSM）はそれぞれ 8.83μg/mL 及び 7.52μg/mL であり、通常の PHT の治療範囲（10～20μg/mL）（Patsalos et al, 2008）をやや下回った。BRV 併用投与時の PHT の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、単独投与時よりもやや低下及び減少した（それぞれ−15%及び−13%）。

PHT の代謝産物である遊離型及び抱合型(S)-及び(R)-5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin（p-HPPH）の累積 f_e、並びに PHT 単独投与時に対する BRV 併用投与時の比に、BRV 併用投与による影響は認められなかった。(S)-及び(R)-p-HPPH の CL_{fm}/F は BRV 併用投与時にそれぞれ 21%及び 16%増加したことから、BRV は PHT の代謝を阻害せず、わずかに誘導することが示唆された。

p-HPPH の排泄に関する解析結果を表 2-19 に示した。

表 2-19 p-HPPH の排泄に関する解析結果（N01082 試験、PPS）

Parameter	Reference [a]: PHT 600mg	Test [a]: PHT 600mg and BRV 200mg bid	CV_{res} (%) [b]	Test versus reference [c]	
				PE	90% CI
$f_{e(0-72)}$ free (S)-p-HPPH (%)	0.354 (0.313; 0.400)	0.379 (0.335; 0.428)	22.96	1.0698	0.9417; 1.2152
$f_{e(0-72)}$ free (R)-p-HPPH (%)	0.095 (0.084; 0.109)	0.100 (0.088; 0.114)	25.69	1.0485	0.9095; 1.2088
$f_{e(0-72)}$ conjugated (S)-p-HPPH (%)	44.8 (41.6; 48.3)	47.1 (43.7; 50.7)	21.32	1.0496	0.9322; 1.1818
$f_{e(0-72)}$ conjugated (R)-p-HPPH (%)	1.28 (1.12; 1.47)	1.34 (1.16; 1.54)	30.13	1.0410	0.8819; 1.2287
CL_{fm}/F (R)-p-HPPH (mL/min/kg)	0.00670 (0.00602; 0.00745)	0.00775 (0.00697; 0.00862)	24.60	1.1568	1.0093; 1.3258
CL_{fm}/F (S)-p-HPPH (mL/min/kg)	0.202 (0.182; 0.224)	0.244 (0.220; 0.270)	18.78	1.2075	1.0874; 1.3409

ANOVA=Analysis of variance; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL_{fm}/F=Apparent formation clearance of a metabolite; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; p-HPPH=5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin; PHT=Phenytoin; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation

a f_e values are LSMean (Exponential [LSMeans±SD computed on ln-transformed data])

b CV(%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability

c Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (Day) as fixed and participant as random effect

Data source: N01082 CSR Table 14.2.2:4

結論

BRV は PHT の代謝を阻害しなかった。BRV を併用投与した時にむしろ PHT の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$がやや低下及び減少し、p-HPPH の CL_{fm}/F がやや増加したことから、BRV が PHT の代謝をわずかに誘導することが示された。しかし、本試験で認められた(R)-p-HPPH に対する(S)-p-HPPH の比と、文献で報告された(R)-p-HPPH に対する(S)-p-HPPH の比の比較では、試験条件が長期的な治療を受けている患者集団に関連していたことを保証することはできない。

2.5.1.3.2 N01172 試験［N01172 CSR］

目的

主要目的は、BRV 200mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態にある BRV が、定常状態の血漿中 PHT 濃度に及ぼす影響を評価することであった。

試験デザイン

N01172 試験（M2.7.6 項）は、安定した用量で PHT 単剤療法を受けている成人男性及び女性てんかん患者 19 例を対象に BRV（賦形剤添加カプセル剤）を投与した時の PHT に対する BRV の相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。被験者は、ベースライン前に安定した用量で PHT 単剤療法を 3 ヵ月以上受けており、PHT の血漿中トラフ濃度が 7～23μg/mL の範囲内であることとした。BRV の初期用量（100mg を 1 日 2 回）を 3 日間投与後、Day 4 から治療用量を超える 200mg 1 日 2 回に増量して 21 日間投与した。その後、段階的に 50mg ずつ減量し、BRV 150mg 1 日 2 回を 7 日間、BRV 100mg 1 日 2 回を 7 日間、及び BRV 50mg 1 日 2 回を 7 日間投与した。血漿中 PHT 濃度測定用の血漿検体を Day −1 及び 24 に採取した。PHT を 1 日 1 回投与している被験者では、追加の血液検体を朝の PHT 投与から 24 時間後に採取した。BRV の血漿中トラフ濃度を Day 4、11、18、25 及び 46 に評価した。

結果

BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Day 11 に 1.92μg/mL、Day 18 に 1.72μg/mL、及び Day 25 に 1.86μg/mL であった。

PHT の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、維持期間終了時に約 20%上昇及び増加した。いずれのパラメータの残差変動も高かった（それぞれ 25.2%及び 29.0%）。PHT の C_{max} の平均値は治療域内（10～20μg/mL）で持続した。

結論

確立され安定した用量で PHT の投与を受けているてんかん患者に治療用量を超える BRV（200mg 1 日 2 回）を併用投与した時、血漿中 PHT 濃度が有意に上昇することが示された。しかし、本試験では、PHT の用量及び投与方法が被験者で異なっており（即放性又は徐放性処方の PHT を 1 日用量 200～700mg で 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与していた。一部の被験者では投与方法が不明であり、一部の被験者では朝夕に異なる用量の PHT を投与していた）、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.1.4 トピラマートとの相互作用［N01170 CSR］

目的

主要目的は、定常状態にある BRV が、トピラマート（TPM）を単回投与した時の TPM の PK に及ぼす影響を評価することであった。

試験デザイン

N01170 試験（M2.7.6 項）は、定常状態にある BRV（賦形剤添加カプセル剤の 200mg を 1 日 2 回投与）と併用で TPM 200mg を単回投与した時の相互作用を評価する第 I 相、非盲検試験であった。健康男性及び女性被験者 14 例を対象に、治療用量を超える BRV（200mg 1 日 2 回投与）を 12.5 日間［Day 5～17（Day 17 は朝 1 回のみ投与）］反復経口投与、TPM 100mg×2 を Day 1 及び 14 に単回経口投与した。BRV の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を Day 7、10、13、14 及び 16 に、TPM の PK 解析用の血漿検体を Day 1～5 及び Day 14～18 に採取した。

結果

Day 14 の TPM 200mg 投与時に血漿中 BRV 濃度が定常状態に達していることが示された。BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Day 7 が 4.42μg/mL、Day 10 が 3.96μg/mL、Day 13 が 4.13μg/mL、Day 14 が 3.56μg/mL、及び Day 16 が 3.54μg/mL であり、これまでに得られた結果よりも高く、本試験には女性被験者が組み入れられたことが理由として考えられた。

健康被験者で BRV が TPM に及ぼす影響を表 2-20 に示した。

表 2-20　健康被験者で BRV が TPM に及ぼす影響（N01170 試験、PKS）

Parameter (unit)	N	Reference [a] (TPM 200mg) Day 1	Test [a] (TPM 200mg and BRV200mg bid) Day 14	CV_{res} (%) [b]	Test/reference ratio [c]	
					PE	90% CI
C_{max} (µg/mL)	14	3.82 (3.58; 4.07)	3.74 (3.50; 3.99)	7.12	0.9786	0.9331; 1.0264
t_{max} (h)	14	3 (1.5 – 9)	3 (0.5 – 6)	—	−0.52	−3.50; 0.23
AUC (µg·h/mL)	14	143 (129; 158)	134 (121; 148)	8.59	0.9366	0.8843; 0.9919
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	14	127 (114; 140)	120 (109; 133)	9.04	0.9505	0.8948; 1.0096

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; PE=point estimate; PKS=Pharmacokinetic Set; SD=Standard deviation; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; TPM=Topiramate
a Values are geometric LSMeans (95% CI) and median (range) for t_{max}.
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate and 90% CI for test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA. For t_{max}, median PE (90% nonparametric CI) of the difference between test and reference (test–reference) (h).
Data sources: N01170 CSR Table 14.2.1:3, N01170 CSR Table 14.2.1:4

血漿中 TPM 濃度（幾何平均値）－時間推移及び TPM の PK パラメータ（平均値）は、TPM 200mg を単独投与した時と定常状態にある BRV 200mg 1 日 2 回投与と併用した時で同様であった。TPM 単独投与時と BRV 併用投与時の TPM の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び t_{max} に、統計学的な有意差は認められなかった。TPM の曝露量（AUC、$AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} の幾何 LSM の比（BRV 併用投与時／TPM 単独投与時）の 90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれた。

部分発作を有する成人被験者を対象に、TPM を共変量として評価したレトロスペクティブ Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）の結果、TPM 投与が血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす影響は示されなかった。また、部分発作を有する成人被験者を対象に BRV の単剤療法を検討した Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析、3.8.4 項）、並びにアジア人を対象に実施した第 III 相試験の結果も含めて検討した場合（CL0532 解析、3.8.5 項）にも、TPM の投与は血漿中 BRV のクリアランスに意味のある影響を及ぼさなかった。

結論

治療用量を超える BRV 200mg 1 日 2 回投与（定常状態）と併用で TPM 200mg を投与した時、臨床的に重要な相互作用の可能性は認められなかった。

2.5.1.5　GFZ 及び RFP との相互作用［N01259 CSR］

目的

主要目的は、定常状態にある GFZ（CYP2C8 及び CYP2C9 阻害剤）又は RFP（強力な CYP 誘導剤）が BRV を単回投与した時の BRV の PK に及ぼす影響を評価することであった。

試験デザイン

N01259 試験（M2.7.6 項）は、健康男性被験者 52 例（26 例×2 サブ試験）を GFZ と RFP の 2 投与群に組み入れた第 I 相、非盲検、無作為化、2 投与方法×2 期クロスオーバー、単回投与試験であった。BRV を錠剤として投与した。

2.5.1.5.1 GFZ と BRV の相互作用

GFZ のサブ試験：クロスオーバーデザインで投与し、2 つの投与方法の間に 2 週間以上の wash-out 期間を設けた。

- 投与方法 A：Day 1 に BRV 150mg を単回投与
- 投与方法 B：Day 1～6 に GFZ 600mg を 1 日 2 回投与、Day 7 に GFZ 600mg を単回投与、及び Day 4 に BRV 150mg を単回投与

BRV の PK 解析用の血漿検体を投与後 72 時間まで採取した。GFZ の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を、投与方法 B の Day 4～7 に採取した。

結果

GFZ が BRV に及ぼす影響：GFZ は BRV の PK プロファイルに顕著な影響を及ぼさなかった。しかし、BRV の代謝物（ω-1 水酸化体及びカルボン酸体）の血漿中濃度及び Ae にわずかな上昇及び増加がみられ、ω-1 水酸化体の C_{max} は 19%上昇、AUC は 18%増加、及び $Ae_{(0-72)}$は 13%増加し、カルボン酸体の C_{max} は 17%上昇、AUC は 10%増加、及び $Ae_{(0-72)}$は 11%増加した。一方、ω-1 ヒドロキシ酸体の血漿中濃度及び Ae は顕著に低下及び減少した（C_{max} は 48%低下、AUC は 35%減少、$A_{e(0-72)}$は 40%減少）。

健康被験者で GFZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響を表 2-21 に示した。

表 2-21 健康被験者で GFZ が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01259 試験、PPS）

Parameter (unit)	Reference [a] BRV 150mg		Test [a] BRV 150mg with GFZ 600mg bid		CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
	N		N			PE	90% CI
BRV							
C_{max} (µg/mL)	25	4.14 (3.77; 4.54)	26	4.16 (3.80; 4.56)	15.0	1.01	0.937; 1.08
t_{max} (h)	25	0.5 (0.25 – 2)	26	0.6 (0.25 – 2)	NA	0.00	−0.13; 0.13
AUC (µg·h/mL)	25	41.2 (38.7; 43.9)	26	39.2 (36.7; 41.7)	4.67	0.950	0.929; 0.972
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	25	41.1 (38.6; 43.8)	26	39.1 (36.7; 41.6)	4.71	0.950	0.929; 0.972
CL/F (mL/min/kg)	25	0.790 (11.8)	26	0.834 (12.8)	NC	NC	NC
Carboxylic acid metabolite							
C_{max} (µg/mL)	25	0.243 (0.223; 0.265)	26	0.285 (0.262; 0.310)	17.1	1.17	1.08; 1.27
t_{max} (h)	25	3 (1.5 – 6)	26	3 (2 – 6)	NA	0	0; 0.75
AUC (µg·h/mL)	25	3.27 (2.99; 3.58)	26	3.61 (3.30; 3.94)	9.76	1.10	1.05; 1.16
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	25	3.21 (2.93; 3.51)	26	3.55 (3.25; 3.88)	9.86	1.11	1.06; 1.16
Hydroxy metabolite							
C_{max} (µg/mL)	25	0.154 (0.127; 0.187)	26	0.183 (0.150; 0.222)	9.55	1.19	1.13; 1.24
t_{max} (h)	25	9 (6 – 12)	26	9 (1 – 12)	NA	0.00	−1.5; 0
AUC (µg·h/mL)	25	4.19 (3.52; 5.00)	26	4.94 (4.14; 5.89)	7.12	1.18	1.14; 1.22
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	25	4.13 (3.45; 4.94)	26	4.87 (4.07; 5.83)	7.39	1.18	1.14; 1.22
Hydroxyacid metabolite							
C_{max} (µg/mL)	25	0.048 (0.042; 0.055)	26	0.025 (0.022; 0.028)	23.5	0.516	0.462; 0.578
t_{max} (h)	25	6 (6 – 9)	26	6 (3 – 12)	NA	0.00	0; 0
AUC (µg·h/mL)	25	0.968 (0.872; 1.08)	26	0.634 (0.572; 0.703)	16.2	0.655	0.606; 0.707
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	25	0.908 (0.800; 1.03)	26	0.553 (0.488; 0.627)	21.2	0.609	0.551; 0.674

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; GFZ=Gemfibrozil; LSM=Least squares mean; N=number; NA=not applicable; NC=not calculated; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a Geometric LSMean (95% CI), geoCV (%) for CL/F and median (range) for t_{max}
b ANOVA residual error representing the intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median PE (90% nonparametric CI) of the difference test-reference (h).
Data sources: N01259 CSR Table 14.2.3:1, N01259 CSR Table 14.2.3:2, N01259 CSR Table 14.2.3:3, N01259 CSR Table 14.2.3:4, N01259 CSR Table 14.2.3:5, N01259 CSR Table 14.2.3:6, N01259 CSR Table 14.2.3:7, N01259 CSR Table 14.2.3:8

BRV の代謝経路については図 2-3 に示した。

結論

GFZ（CYP2C9 の直接阻害剤、CYP2C8 の時間依存阻害剤）は BRV 及びその代謝物（ω-1 水酸化体、カルボン酸体）の血漿中濃度及び尿中排泄に明らかな影響を及ぼさなかった。唯一みられた変化として、ω-1 ヒドロキシ酸体の血漿中濃度及び尿中排泄に中程度（約 40%）の低下及び減少が認められた。ヒト肝細胞及び肝ミクロソームのいずれか又は両方で、GFZ はカルボン酸体の水酸化による ω-1 ヒドロキシ酸体の生成を強力に阻害し（Ki：12μM）、ω-1 水酸化体の生成にもわずかな影響を及ぼした（Ki：100μM 超）（NCD 2050、2.1.6 項）。

GFZ-O-グルクロニド（CYP2C8 阻害薬）は、いずれの反応にも影響を及ぼさなかった。結論として、GFZ は BRV の PK 及び水酸化による ω-1 水酸化体の生成に影響を及ぼさなかった。in vitro 及び in vivo の全体的なデータから、CYP2C8 及び CYP2C9 は BRV の水酸化に関与せず、カルボン酸体の水酸化による ω-1 ヒドロキシ酸体の生成を CYP2C9 が媒介すると考えられる。

2.5.1.5.2 RFP と BRV の相互作用

RFP のサブ試験：クロスオーバーデザインで投与し、2 つの投与方法の間に 4 週間以上の wash-out 期間を設けた。

- 投与方法 C：Day 1 に BRV 150mg を単回投与
- 投与方法 D：Day 1～8 に RFP 600mg を 1 日 1 回投与、及び Day 5 に BRV 150mg を単回投与

BRV の PK 解析用の血漿検体を投与後 72 時間まで採取した。RFP の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を、投与方法 D の Day 5～8 に採取した。

結果

RFP が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響：健康被験者で RFP が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響を表 2-22 に示した。

表 2-22 健康被験者で RFP が BRV 及びその代謝物に及ぼす影響（N01259 試験、PPS）

Parameter (unit)	Reference [a]: BRV 150mg (N=26)	Test [a]: 150mg with RFP 600mg (N=26)	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
				PE	90% CI
BRV					
C_{max} (µg/mL)	4.22 (3.84; 4.64)	3.74 (3.40; 4.11)	14.1	0.887	0.830; 0.948
t_{max} (h)	0.75 (0.25 – 3)	0.6 (0.25 – 2)	NA	−0.01	−0.25; 0.13
AUC (µg·h/mL)	41.2 (38.1; 44.6)	22.8 (21.1; 24.7)	8.23	0.554	0.533; 0.576
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	41.1 (38.0; 44.5)	22.8 (21.1; 24.7)	8.31	0.555	0.533; 0.577
CL/F (mL/min/kg)	0.803 (14.5)	1.45 (19.8)	NC	NC	NC
Carboxylic acid metabolite					
C_{max} (µg/mL)	0.242 (0.219; 0.267)	0.184 (0.166; 0.203)	15.3	0.761	0.708; 0.818
t_{max} (h)	3 (2 – 6)	2 (1.5 – 3)	NA	−0.5	−1; −0.5
AUC (µg·h/mL)	3.23 (2.90; 3.59)	1.51 (1.36; 1.68)	10.7	0.468	0.445; 0.492
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	3.16 (2.84; 3.52)	1.48 (1.33; 1.65)	10.6	0.468	0.445; 0.492
Hydroxy metabolite					
C_{max} (µg/mL)	0.137 (0.112; 0.167)	0.419 (0.343; 0.512)	29.2	3.06	2.68; 3.51
t_{max} (h)	12 (0.5 – 12)	6 (6 – 9)	NA	−4.5	−4.5; −3
AUC (µg·h/mL)	3.77 (3.08; 4.61)	7.80 (6.38; 9.54)	15.7	2.07	1.92; 2.23
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	3.69 (3.01; 4.53)	7.71 (6.28; 9.46)	16.1	2.09	1.94; 2.25
Hydroxyacid metabolite					
C_{max} (µg/mL)	0.053 (0.048; 0.058)	0.052 (0.047; 0.057)	12.7	0.974	0.917; 1.03
t_{max} (h)	6 (6 – 12)	6 (3 – 6)	NA	−1.5	−1.5; 0
AUC (µg·h/mL)	1.04 (0.958; 1.12)	0.934 (0.863; 1.01)	7.60	0.902	0.868; 0.938
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	0.976 (0.899; 1.06)	0.854 (0.786; 0.927)	9.56	0.874	0.836; 0.915

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; NA=not applicable; NC=not calculated; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; RFP=Rifampicin; t_{max}=Time to maximum plasma concentration

a Geometric LSMeans (95% CI) and median (range) for t_{max}

b ANOVA residual error representing the intrasubject variability

c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median PE (90% nonparametric CI) of the difference test-reference (h).

Data sources: N01259 CSR Table 14.2.3:1, N01259 CSR Table 14.2.3:9, N01259 CSR Table 14.2.3:10, N01259 CSR Table 14.2.3:11, N01259 CSR Table 14.2.3:12

強力な誘導剤である RFP との併用により、BRV の PK プロファイルに変動がみられ、BRV の AUC 及び $t_{1/2}$ が 45%減少及び短縮、尿中排泄が 36%減少し、血漿中 BRV のクリアランスは 1.8 倍に増加した。

RFP は BRV の代謝物の PK プロファイルにも影響を及ぼした。カルボン酸体の PK パラメータは顕著に低下及び減少し、C_{max} が 24%低下、AUC が 53%減少、$A_{e(0-72)}$が 57%減少した。ω-1 水酸化体の PK パラメータは 2 倍以上に上昇及び増加し、C_{max} が 3 倍上昇、AUC が 2 倍増加、$A_{e(0-72)}$が 2 倍増加した。ω-1 ヒドロキシ酸体の PK パラメータの低下及び減少は比較的小さく、C_{max} が 2.5%低下、AUC が 10%減少、及び $A_{e(0-72)}$が 17%減少した。

BRV の代謝経路については図 2-3 に示した。

結論

RFP との併用投与により BRV の AUC 及び $t_{1/2}$ は約 45%減少及び短縮した。BRV のクリアランスが増加した主な要因は、BRV の代謝経路のうち水酸化が顕著に増強されたことであった。

2.5.1.6 MDZ との相互作用［N01261 CSR］

目的

主要目的は、3 用量の BRV を反復投与した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を、MDZ をプローブ基質として評価することであった。

試験デザイン

N01261 試験（M2.7.6 項）は、健康男性被験者 42 例を対象に定常状態で BRV が MDZ の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化試験であった。Day 8～14（Day 14 は朝のみ）に BRV 経口錠を 2.5、25 及び 75mg の用量で 1 日 2 回投与、並びに Day 1、13 及び 20 に MDZ 経口錠（7.5mg）を単回経口投与した。

BRV の血漿中トラフ濃度測定用の血液検体を Day 8、11、12、13 及び 14 の投与前に採取した。MDZ 及びその代謝物であるヒドロキシミダゾラム（OH-MDZ）の血漿中濃度測定用の血液検体を Day 1、13 及び 20 に採取した。

結果

いずれの MDZ 投与日及び BRV 投与量でも、MDZ 及び OH-MDZ の PK パラメータに中程度から高度のばらつきが認められた。このばらつきのため、Day 1、13 及び 20 の MDZ 及び OH-MDZ の PK パラメータに明らかな変化は特定されなかった。いずれの BRV 投与量でも、Day 13 及び 20 の MDZ 及び OH-MDZ の AUC は Day 1 と同程度であった。BRV 75mg 1 日 2 回（150mg/日）投与後、MDZ 及び OH-MDZ の Day 13 の曝露量（AUC）の Day 1 に対する比は、MDZ が 1.085（90% CI：0.9703～1.213）、OH-MDZ が 1.044（90% CI：0.9336～1.169）であった。同様に、Day 20 の AUC の Day 1 に対する比は、MDZ が 1.099（90% CI：0.9827～1.228）、OH-MDZ が 1.068（90% CI：0.9675～1.178）であった。

MDZ 及び OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比（Day 13/Day 1）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、3 用量の投与で定常状態にある BRV と MDZ 及び OH-MDZ との相互作用はなく、CYP3A4 活性の誘導は認められなかった。MDZ 及び OH-MDZ の C_{max} の幾何平均値の比（Day 13/Day 1）の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲に含まれなかった。

結論

MDZ は高感度の CYP3A 基質であることから、BRV により CYP3A が誘導された場合には、血漿中 MDZ 濃度が大幅に低下し、血漿中 OH-MDZ 濃度が上昇すると考えられた。本試験では、BRV 2.5、25 及び 75mg を 1 日 2 回反復投与した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を、MDZ をプローブ基質として評価した結果、BRV による CYP3A4 活性の明らかな誘導又は阻害作用は認められなかった。

2.5.1.7 経口避妊薬との相互作用

2.5.1.7.1 N01080 試験［N01080 CSR］

目的

- BRV 200mg を 1 日 2 回 20 日間投与した時の経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を 1 日 1 回 21 日間投与）の PK に及ぼす相互作用を評価する

- BRV が卵胞活性及び黄体活性［黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、17β-エストラジオール、プロゲステロン、性ホルモン結合グロブリン及び点状出血／出血に関する毎日のエピソード］に及ぼす影響を評価する
- 定常状態での BRV の血漿中 PK を評価し、経口避妊薬の曝露量の変化との関連を検討する
- 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に基づき、BRV を投与した時の CYP3A4 活性及び誘導能を評価する

追加の目的は、BRV の潜在的な神経学的作用を評価することであった。

試験デザイン

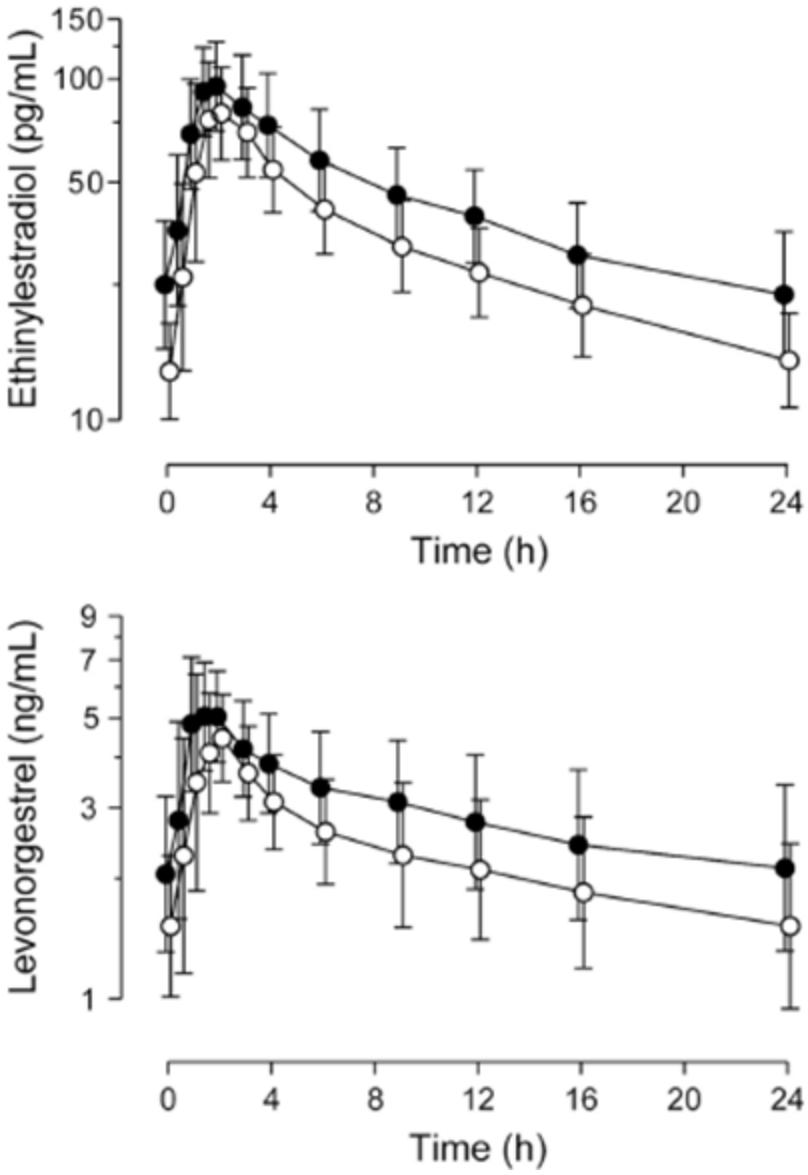
N01080 試験（M2.7.6 項）は、健康女性被験者 24 例を対象に、治療用量を超える BRV 200mg（賦形剤無添加カプセル剤）を Day 1～20 に 1 日 2 回、及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）を Day 1～21 に 1 日 1 回反復経口投与した時の薬物相互作用を評価する第 I 相、非盲検、2 期クロスオーバー試験であった。PK 解析用に、血漿中 BRV 濃度を Day 1、3、8、15 及び 20 に測定し、経口避妊薬の血漿中濃度を Day 20 に測定した。

結果

経口避妊薬が BRV に及ぼす影響：BRV の血漿中トラフ濃度の平均値は Day 8、15 及び 20 に一定であり（朝に約 3.7μg/mL、夕に約 3.4μg/mL）、投与開始後 1 週間以内に定常状態に達したことが示された。定常状態の BRV の C_{max}、AUC_{τ} 及び CL_{ss}/F（いずれも幾何平均値）は、それぞれ 9.23μg/mL、69.5μg·h/mL 及び 0.77mL/分/kg であった。

BRV が経口避妊薬に及ぼす影響：経口避妊薬を単独投与又は BRV（200mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移を図 2-11 に示した。

図 2-11 経口避妊薬を単独投与又は BRV（200mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01080 試験、PPS）



bid=bis in die (twice daily); BRV=ucb34714=Brivaracetam; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation
Note: open circles denote coadministration of the combination oral contraceptive with BRV; full circles denote administration of the combination oral contraceptive only.
Data sources: N01080 CSR Figure 14.2.1:1, N01080 CSR Figure 14.2.1:5 (redrawn in Stockis and Rolan, 2013)

血漿中エチニルエストラジオール濃度は投与後 1.5～2 時間以内にピークに達し、血漿中レボノルゲストレル濃度は投与後 1.5 時間でピークに達して、その後は BRV の併用の有無に関わらず、いずれも二相性の指数関数的に低下した。

健康被験者で BRV が経口避妊薬に及ぼす影響を表 2-23 に示した。

表 2-23　健康被験者で BRV が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）に及ぼす影響（N01080 試験、PPS）

Analyte	Parameter (unit)	N	Reference [a] Combination OC alone	Test [a] Combination OC and BRV 200mg bid	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
						PE	90% CI
EES	C_{max} (pg/mL)	23	103 (90.7; 117)	88.6 (78.2; 100)	17.5	0.8618	0.7891; 0.9412
	t_{max} (h)	23	2 (1 – 3.3)	1.5 (1 – 3.1)	NA	−0.23	−0.5; −0.25
	AUC_{τ} [d] (pg·h/mL)	23	1077 (949; 1223)	790 (696; 896)	12.5	0.7332	0.6881; 0.7811
LVN	C_{max} (ng/mL)	23	5.90 (5.23; 6.64)	5.29 (4.70; 5.96)	10.1	0.8978	0.8530; 0.9450
	t_{max} (h)	23	1.47 (1 – 2)	1.5 (0.5 – 3.1)	NA	0.25	−0.01; −0.28
	AUC_{τ} [d] (ng·h/mL)	23	71.2 (61.6; 82.3)	55.2 (47.7; 63.8)	13.9	0.7751	0.7223; 0.8316

ANOVA=Analysis of variance; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; EES=ethinylestradiol; LSM=Least squares mean; LVN=levonorgestrel; N=number; NA=not applicable; OC=oral contraceptive; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a Geometric LSMeans (95% CI) for test and reference; median (range) for t_{max}
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA, for t_{max}: median PE (90% nonparametric CI) of the difference test-reference (h)
d $AUC_{\tau}=AUC_{(0\text{-}24h)}$
Data sources: N01080 CSR Table 14.2.1:2, N01080 CSR Table 14.2.1:3, N01080 CSR Table 14.2.1:7

全体的に、BRV の併用投与で血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのクリアランスが増加した（それぞれ 37%及び 29%増加）。その結果、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC が減少し（それぞれ−27%及び−23%）、C_{max} も程度は小さいものの同様に低下した（それぞれ−14%及び−10%）。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何 LSM の比（単独投与に対する BRV 併用投与）の 90% CI が、事前に規定した BE の範囲である 0.80～1.25 に完全には含まれなかったため、いずれの PK パラメータに関しても経口避妊薬に対する BRV の PK 相互作用はないと結論付けることができなかった。

CYP3A4 活性の内因性バイオマーカーである尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は、BRV の併用投与によってわずかに増加した。

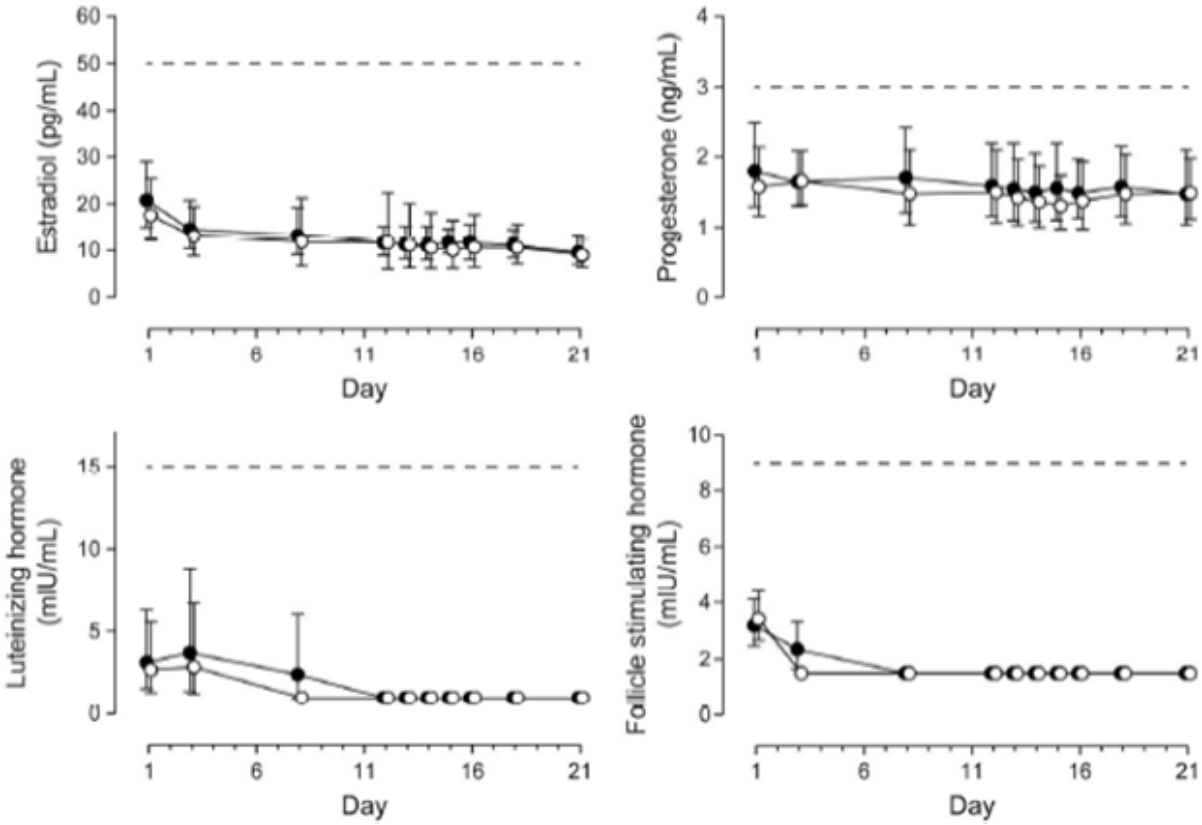
PD 結果：健康被験者で BRV が血清中ホルモン濃度に及ぼす影響を表 2-24 に、エストラジオール、プロゲステロン、LH 及び FSH の血清中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移を図 2-12 に示した。

表 2-24　健康被験者で BRV が血清中ホルモン濃度に及ぼす影響（N01080 試験、PPS）

Parameter (unit)	Reference [a] OC	Test [a] BRV 200mg bid with OC	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
				PE	90% CI
ES (pg/mL)	21.81 (16.22; 29.33)	19.64 (11.26; 34.27)	39.02	0.9090	0.7509; 1.1006
Prog (ng/mL)	2.23 (1.70; 2.94)	1.97 (1.49; 2.59)	17.30	0.8813	0.8077; 0.9616
LH (mIU/mL)	4.36 (1.82; 10.41)	3.50 (1.62; 7.56)	36.24	0.8168	0.6833; 0.9764
FSH (mIU/mL)	3.25 (2.51; 4.21)	3.43 (2.66; 4.42)	21.81	1.0536	0.9444; 1.1755
SHBG (nmol/L)	66.64 (45.73; 97.10)	64.60 (43.13; 96.75)	13.02	0.9705	0.9086; 1.0365

ANOVA=Analysis of variation; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; ES=estradiol; FSH=Follicle stimulating hormone; GeoMeans=geometric mean; LH=Luteinizing hormone; OC=Oral contraceptive; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; prog=progesterone; SD=Standard deviation; SHBG=sex hormone binding globulin
a Values are geometric means (exponential [mean±SD, computed on ln-transformed data]).
b CV(%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability.
c Point estimate (90% CI) for the expected test/reference geometric mean ratio derived from ANOVA for continuous parameters.
Data source: N01080 CSR Table 14.2.2:3

図 2-12　経口避妊薬を単独投与及び BRV（200mg 1 日 2 回 20 日間）と併用投与した時のエストラジオール、プロゲステロン、LH 及び FSH の血清中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01080 試験、PPS）



bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam, CSR=Clinical Study Report; FSH=Follicle stimulating hormone; LH=Luteinizing hormone; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation, ULN=upper limit of normal
Note: The line with dashes represents the ULN (estradiol: 50pg/mL, FSH: 9IU/mL, progesterone: 3ng/mL, LH: 15mIU/mL). Open circles denote coadministration of the combination oral contraceptive with BRV; full circles denote administration of the combination oral contraceptive only.
Data source: N01080 CSR Figure 14.2.2:1 (redrawn in Stockis and Rolan, 2013)

BRV と経口避妊薬の併用投与により内因性ホルモンの幾何平均血清中濃度の時間推移に変化は認められず、内因性ホルモンの血清中濃度（幾何平均値）は卵胞期及び黄体期の基準範囲を下回っていた。

全体的に、BRV の併用投与の有無で卵巣機能に差は認められなかった。Day 21 の性ホルモン結合グロブリン濃度は、BRV の併用投与によって変化しなかった。試験期間中、黄体活性が認められた被験者はおらず、排卵は起こらなかった。

経口避妊薬と BRV の併用投与では、避妊期の最初の 2 日間に点状出血及び出血がやや多く認められたが、中間期出血（Day 3～21）が認められた被験者は、BRV との併用投与、経口避妊薬の単独投与及び追跡調査期間で同程度であった。BRV が月経周期に影響した可能性のある異常な出血パターンが 1 例に認められた。

神経学的検査結果：経口避妊薬と BRV を併用投与した時、ARCI-49 及び Bond and Lader's VAS による評価で、Day 1 にそれぞれ鎮静の増強及び覚醒の減弱が認められた。

結論

治療用量を超える BRV（200mg 1 日 2 回）を経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）と併用投与した時、エストロゲン成分及びプロゲスチン成分への曝露の減少が示されたが、試験期間中に排卵は起こらなかった。中間期出血の発現は、BRV との併用投与、経口避妊薬の単独投与及び追跡調査期間で同程度であったが、BRV との併用投与で月経出血の延長がより高頻度に認められた。したがって、BRV 200mg を 1 日 2 回併用投与した時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）の避妊効果を損なわなかった。

2.5.1.7.2 N01282 試験［N01282 CSR］

目的

主要目的は、BRV が経口避妊薬の PK に及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、経口避妊薬の併用投与が BRV の PK に及ぼす影響を評価すること、BRV が点状出血／出血に関する毎日のエピソード（患者日誌）に及ぼす影響を評価すること、及び経口避妊薬を併用投与した時の BRV の忍容性に関する情報を収集することであった。

試験デザイン

N01282 試験（M2.7.6 項）は、BRV 錠（50mg を 1 日 2 回）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）を併用して反復経口投与した時の薬物相互作用を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、PBO 対照、2 期クロスオーバー試験であった。健康女性被験者 28 例を対象に、2 つの投与期に BRV 50mg 又は PBO のいずれかを 1 日 2 回経口投与し、投与期の間には wash-out 期間を設けた。各投与期の Day 1～21 に経口避妊薬を投与し、Day 1～28 に BRV 又は PBO を投与した。

経口避妊薬の血漿中濃度を Day 20 に測定し、血漿中 BRV 濃度を Day 20 及び 29 に測定した。

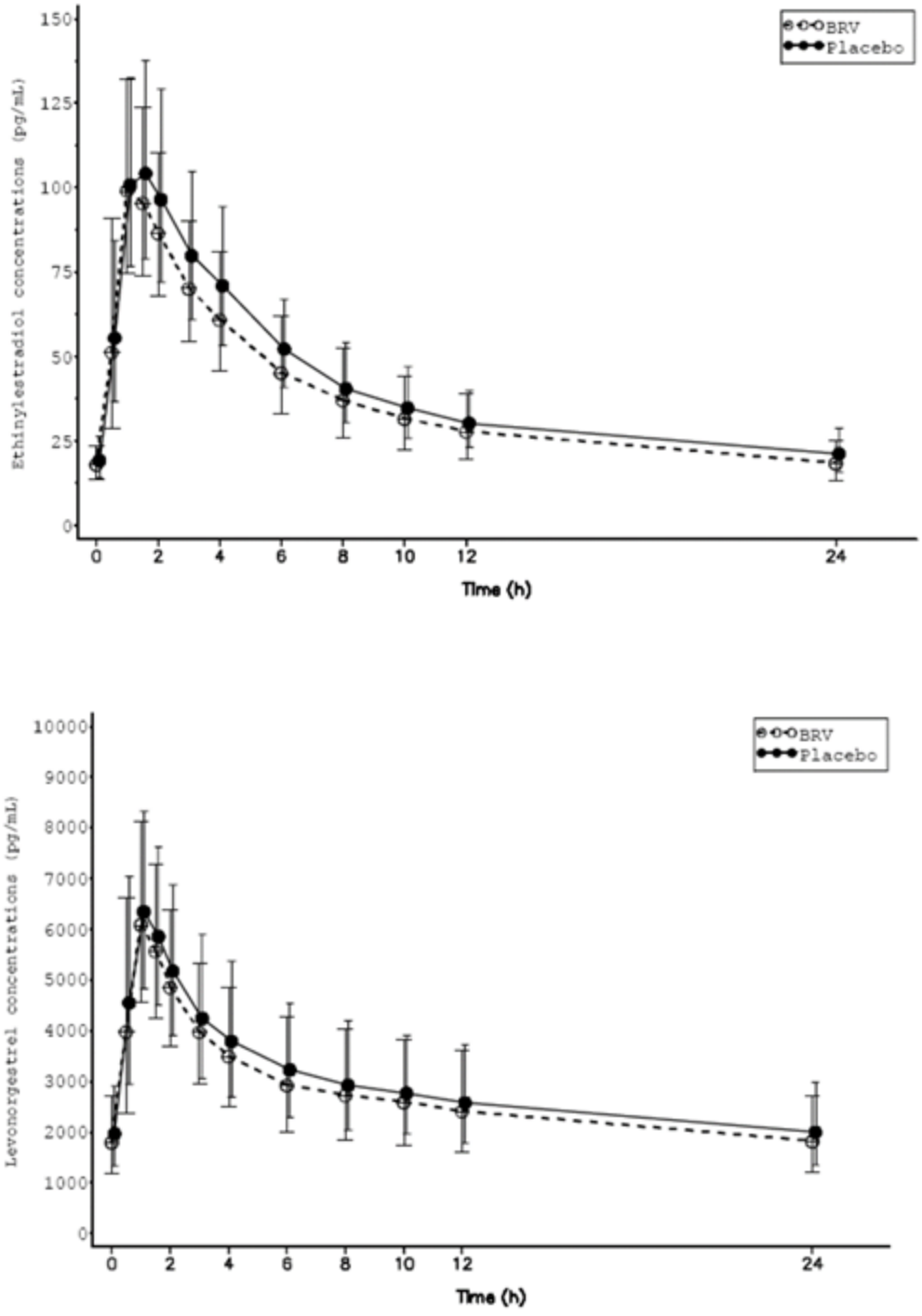
結果

経口避妊薬が BRV に及ぼす影響：BRV の血漿中トラフ濃度の幾何 LSM は Day 20（経口避妊薬併用時）に 0.988μg/mL、Day 29（経口避妊薬非併用時）に 1.062μg/mL であり、差は認められなかった［非併用時に対する併用時の点推定値の比：1.08（90% CI：0.982～1.18）］。経口避妊薬を 1 週間 wash-out 後に BRV の血漿中トラフ濃度を比較した結果、BRV に対する経口避妊薬の PK 相互作用もないと結論付けられた。

Day 20 の BRV の C_{max} は 2.55μg/mL、AUC_{τ} は 18.8μg·h/mL（いずれも幾何平均値）であった。

BRV が経口避妊薬に及ぼす影響：経口避妊薬を PBO 又は BRV（50mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移を図 2-13 に示した。

図 2-13　経口避妊薬を PBO 又は BRV（50mg 1 日 2 回）と併用投与した時の Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度［幾何平均値（SD）］－時間推移（N01282 試験、PPS）



bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set; SD=Standard deviation
Data sources: N01282 CSR Figure 14.2.1:1, N01282 CSR Figure 14.2.1:6

Day 20 のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度－時間推移は、いずれも経口避妊薬を PBO 又は BRV と併用投与した時で同様であった。

健康被験者で BRV が経口避妊薬に及ぼす影響を表 2-25 に示した。

表 2-25　健康被験者で BRV が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）に及ぼす影響（N01282 試験、PPS）

Analyte	Parameter (unit)	N	Reference [a] Combination OC and placebo	Test [a] Combination OC and BRV 50mg bid	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
						PE	90% CI
EES	C_{max} (pg/mL)	24	110 (98.4; 123)	105 (94.3; 118)	16.1	0.958	0.884; 1.04
	t_{max} (h)	24	1.5 (1 – 2)	1 (0.5 – 2)	NA	−0.29	−0.50; −0.25
	AUC_{τ} (pg·h/mL)	24	989 (889; 1100)	893 (803; 994)	9.95	0.903	0.859; 0.950
LVN	C_{max} (ng/mL)	24	6.53 (5.86; 7.29)	6.20 (5.56; 6.92)	9.06	0.949	0.907; 0.994
	t_{max} (h)	24	1 (0.5 – 2)	1 (0.5 – 3)	NA	0.00	−0.25; 0.00
	AUC_{τ} (ng·h/mL)	24	70.8 (61.8; 81.0)	65.3 (57.1; 74.7)	9.91	0.923	0.878; 0.970

ANOVA=Analysis of variance; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; EES=ethinylestradiol; LSM=Least squares mean; LVN=levonorgestrel; N=number; NA=not applicable; OC=Oral contraceptive; PE=point estimate; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a Geometric LSMeans (95% CI) for test and reference; median (range) for t_{max}
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA; for t_{max}: median PE (90% nonparametric CI) of the difference test-reference (h).
Data sources: N01282 CSR Table 14.2.2:3, N01282 CSR Table 14.2.2:4, N01282 CSR Table 14.2.2:5

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI は、いずれも BE の範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれたことから、経口避妊薬に対する BRV（50mg 1 日 2 回）の PK 相互作用はないと結論付けられた。

PD 結果：点状出血及び出血パターンを表 2-26 に示した。

表 2-26　Day 1～21 に点状出血又は出血が 1 日以上認められた被験者数と割合（N01282 試験、ITT 解析対象集団）

Day	Spotting/ bleeding	Treatment [a]				
		Cycle 1	Cycle 2 and 4		Cycle 3 and 5	
		None N=28, n (%)	BRV+OC N=25, n (%)	PBO+OC N=27, n (%)	Washout after BRV+OC N=24, n (%)	Washout after PBO+OC N=24, n (%)
D1-D21	Yes	7 (25.0)	4 (16.0)	6 (22.2)	4 (16.7)	5 (20.8)
	No	21 (75.0)	20 (80.0)	18 (66.7)	20 (83.3)	19 (79.2)
	Incomplete	0	1 (4.0)	3 (11.1)	0	0
D1-D2	Yes	6 (21.4)	4 (16.0)	5 (18.5)	3 (12.5)	4 (16.7)
	No	22 (78.6)	21 (84.0)	22 (81.5)	21 (87.5)	20 (83.3)
	Incomplete	0	0	0	0	0
D3-D13	Yes	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.7)	0	0
	No	27 (96.4)	23 (92.0)	24 (88.9)	24 (100.0)	24 (100.0)
	Incomplete	0	1 (4.0)	2 (7.4)	0	0
D14-D21	Yes	0	1 (4.0)	1 (3.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
	No	28 (100.0)	23 (92.0)	23 (85.2)	23 (95.8)	23 (95.8)
	Incomplete	0	1 (4.0)	3 (11.1)	0	0

bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; D=day; ITT=Intention-To-Treat; N=number of participants treated; n (%)=number of participants per treatment; OC=Oral contraceptive; PBO=Placebo
a Treatment: BRV+OC=BRV 50mg bid in combination with OC; PBO+OC=PBO bid in combination with OC
Data source: N01282 CSR Table 14.3.6:1

経口避妊薬を BRV 又は PBO と併用投与した時、月経出血の延長及び点状出血の増加は認められなかった。

結論

破綻出血のパターンから臨床的に重要な異常は認められなかった。特に、経口避妊薬を BRV 又は PBO と併用投与した時、出血及び点状出血のパターンに変化は認められなかった。これらの結果から、健康女性被験者に BRV 50mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の BRV は、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの PK のいずれに対しても臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。更に、経口避妊薬の併用投与による BRV の血漿中トラフ濃度への影響も認められなかった。若年の健康女性被験者では、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg）に対する BRV（50mg 1 日 2 回）の PK 相互作用は認められなかった。また、BRV に対する経口避妊薬の PK 相互作用も認められなかった。

2.5.2 エタノールとの相互作用［EP0041 CSR］

目的

主要目的は、BRV がエタノールの精神運動障害作用及び認知機能障害に与える影響を評価することであった。副次目的は、BRV とエタノールの PK 相互作用を評価することであった。

試験デザイン

EP0041 試験（M2.7.6 項）は、BRV とエタノールの薬物相互作用を検討する第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 18 例を対象に、無作為化完全バランス型 3 期クロスオーバーデザインに従い、1 週間以上の wash-out 期間を設け、以下の 3 つの投与方法で投与した。

- 投与方法 A：エタノール IV 投与+BRV 錠
- 投与方法 B：エタノール PBO IV 投与+BRV 錠
- 投与方法 C：エタノール IV 投与+BRV PBO 錠

エタノール又はエタノール PBO（5%ブドウ糖液）を 5.5 時間かけて IV 投与した（0.5 時間の負荷投与後、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）。更に、BRV 100mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態と同じ曝露量以上になるように BRV 200mg 又は BRV PBO を単回経口投与した。

PD 評価項目として、衝動性眼球運動、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性、身体の揺れ、Bond and Lader VAS、アルコール効果の VAS、視覚的言語学習検査（すみやかな単語想起、すみやかな認識、遅延した単語想起、遅延した認識）を評価した。

エタノールの呼気中濃度及び血清中濃度、並びに血漿中 BRV 濃度も経時的に評価した。PD 評価項目及び PK パラメータを混合効果モデル ANOVA で解析した。

PD 結果

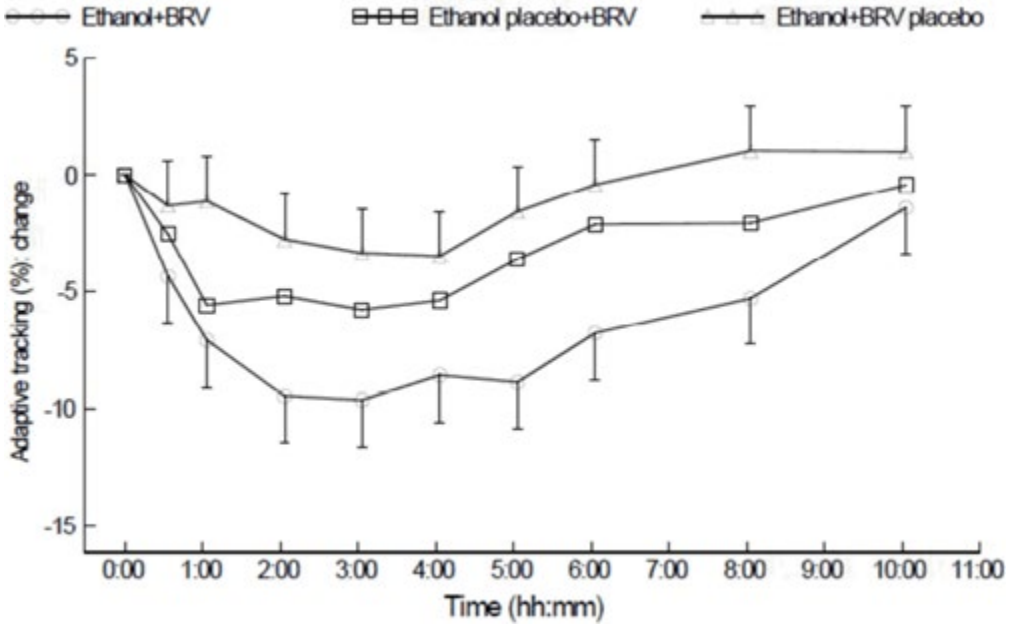
BRV 単独投与（投与方法 B：エタノール PBO+BRV 投与）では、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、及び適応追跡特性にベースラインからの減少が認められ、身体の揺れにベースラインからの増加が認められた。更に、VAS の即応力の評価でベースラインからの減少が認められた。VAS のアルコール効果、落ち着き及び気分の評価ではベースラインからの変化は認められなかった。

エタノール単独投与（投与方法 C：エタノール+BRV PBO 投与）では、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性、VAS の即応力にベースラインからの減少が認められ、身体の揺れ及び VAS のアルコール効果にベースラインからの増加が認められた。

BRV とエタノールの併用投与（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）では、BRV 単独投与（投与方法 B）及びエタノール単独投与（投与方法 C）に比べて、衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性、及び VAS の即応力にベースラインからのより大きな減少が認められ、身体の揺れ及び衝動性眼球運動の反応時間にベースラインからのより大きな増加が認められた。VAS のアルコール効果の増加も認められた。また、視覚的言語学習検査のすみやかな単語想起スコアは全体的に低い値であったが、遅延した単語想起の評価から明らかな追加の影響は認められなかった。

事後の探索的な解析として、BRV とエタノールの併用投与時の PD の結果を、BRV とエタノールの相加効果として予想される推定値（BRV 単独投与時+エタノール単独投与時−投与前）と比較した。BRV とエタノールの併用投与でみられた PD 効果は、相乗的であった適応追跡特性を除き、他のいずれの PD 評価項目でも相加的であると結論付けられた（図 2-14）。

図 2-14　適応追跡特性（EP0041 試験、PD-PPS）



BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set
Note: Graph is displayed as least squares mean change from Baseline with 95% CI error bars.
Data source: EP0041 CSR Figure 1.4.5

適応追跡特性について、BRV とエタノールの併用投与でみられた測定値（21.41%）と相加的推定値（23.42%）との差は統計学的に有意であったものの、差は小さかった。その理由として、本試験では真の PBO（両剤とも PBO）群が設定されていなかったために限定的な結果となった可能性が考えられた。

PK 結果

BRV の PK パラメータの解析結果を表 2-27 に示した。

表 2-27 BRV の PK パラメータの解析結果（EP0041 試験、PK-PPS）

Parameter (unit)	Test	Reference	Point estimate of ratio (T/R) (%)	90% CI	
				Lower (%)	Upper (%)
AUC (µg·h/mL)	54.82	53.97	1.02	0.98	1.05
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	51.51	50.63	1.02	0.99	1.05
C_{max} (µg/mL)	4.37	4.94	0.88	0.79	1.00

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; LSM=Least squares mean; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set; R=reference; T=test
Note: Data are displayed as Geometric LSMean and point estimate ratio (test/reference), with ethanol + BRV as test and BRV as reference.
Note: Data were analyzed with an ANOVA model with fixed factors treatment, sequence, period, and random factor participant within sequence.
Data source: EP0041 CSR Table 4.3.1

BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の比［（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）／（投与方法 B：エタノール PBO+BRV 投与）］及びその 90% CI が BE の許容範囲である 0.80～1.25 に完全に含まれたため、BRV に対するエタノールの相互作用はないことが示された。

BRV の C_{max} の比は 0.8843（90% CI：0.7860～0.9950）であり、BRV の C_{max} に対するエタノールの相互作用がないとは結論付けられなかった。

エタノールの総曝露量の比［（投与方法 A：エタノール+BRV 投与）／（投与方法 C：エタノール+BRV PBO 投与）］は 1.00（90% CI：0.98～1.03）であり、狭い信頼限界の範囲に 1 を含んでいたため、エタノールの曝露量に対する BRV の相互作用はないことが示された。

呼気中エタノール濃度及び血清中エタノール濃度の時間推移に、BRV の併用の有無による違いは認められなかった。BRV の併用ありと併用なしで、呼気中エタノール濃度の差は 0.01227g/L（95% CI：−0.0064～0.0309g/L）、血清中エタノール濃度の差は 0.01140g/L（95% CI：−0.0180～0.0408g/L）であった。

結論

BRV をエタノールと併用投与した時、検討したほとんどの PD 評価項目で相加的効果が認められた。BRV とエタノールとの間で重要な PK 相互作用は認められなかった。

2.5.3 食事の影響

BRV の BA 及び PK に対する食事の影響について、高脂肪食の朝食摂取後又は絶食下で BRV の経口カプセル剤（粉末の有効成分を賦形剤無添加で硬ゼラチンカプセルに充填）を投与した探索的な食事の影響評価試験（N01075 試験、2.5.3.1 項）で評価した。また、BRV の PK に対する食事の影響について、食後及び絶食下で BRV（賦形剤添加 50mg フィルムコート錠）を投与した単群の BA 及び BE 試験（N01287 試験、2.5.3.2 項）で評価した。

2.5.3.1 N01075 試験［N01075 CSR］

目的

主要目的は、標準的な高脂肪食の朝食を摂取した後に BRV 150mg（賦形剤無添加経口カプセル剤）を単回経口投与した時の BRV の BA［吸収速度（C_{max}）及び吸収量（AUC）］を、絶食下で単回経口投与した時と比較し評価することであった。副次目的は、BRV の安全性、忍容性及び PK プロファイルを更に確認することであった。

試験デザイン

N01075 試験（M2.7.6 項）は、BRV の BA に対する食事の影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、パイロット試験であった。健康男性被験者 8 例を対象に、無作為化された投与順序に従い BRV 150mg を高脂肪食の朝食摂取後及び絶食下（対照）に、単回経口投与した。

結果

BRV の C_{max} は、絶食下投与と比較して食後投与で統計学的に有意に低く、投与方法間の C_{max} の幾何平均値の比は 0.722（90% CI：0.662～0.788）であった。また、t_{max} の中央値が絶食下投与の 0.51 時間から食後投与で 3.50 時間に統計学的に有意に延長したことから、吸収速度の低下が示された。BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$に投与方法間の違いは認められず、絶食下投与に対する食後投与の幾何平均値の比は 1 に近い値［AUC が 0.992（90% CI：0.918～1.072）、$AUC_{(0-t)}$が 0.995（90% CI：0.929～1.066）］であった。

結論

高脂肪食の影響で BRV の吸収速度が低下し、C_{max} が 28%低下、t_{max}（中央値）が 0.5 時間から 3.5 時間に延長した。しかし、AUC の幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）は 1 に近く（AUC の幾何平均値の比の 90% CI：0.918～1.072）、吸収量に変化はなかった。

2.5.3.2 N01287 試験（食事の影響評価群）［N01287 CSR］

N01287 試験の詳細については M2.7.1.2.2.4 項に示した。

目的

主要目的の 1 つは、BRV 50mg 錠剤を高脂肪食後に投与した時の吸収速度及び吸収量を絶食下投与時と比較し評価することであった。

試験デザイン

N01287 試験（M2.7.6 項）は、健康な男性及び女性被験者 25 例を対象に、相対的 BA/BE を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験であった。クロスオーバーデザインに従い、5 つの投与期に、それぞれ 7 日間以上の wash-out 期間を設定して、以下の BRV を単回投与した。

- BRV 50mg 即時調製経口液剤を絶食下に単回投与（BA 評価の対照投与）
- BRV 25mg×2 カプセル剤（処方 F2）を絶食下に単回投与
- BRV 50mg カプセル剤（処方 F2）を絶食下に単回投与
- BRV 50mg 錠剤（処方 F4）を絶食下に単回投与（BE 評価の対照投与）
- BRV 50mg 錠剤（処方 F4）を食後に単回投与

食後投与の場合、被験者は高脂肪かつ高カロリーの朝食（蛋白質約 150 カロリー、炭水化物 250 カロリー、脂質 500～600 カロリーを含む）摂取から 30 分後に BRV を投与された。

血漿中 BRV 濃度測定用の血液検体を、投与後 48 時間まで採取した。

結果

食事の影響評価：BRV 50mg 錠剤を高脂肪食後又は絶食下に投与した時の吸収速度及び吸収量を評価した解析結果を表 2-28 に示した。

表 2-28 BRV 50mg 錠剤を食後又は絶食下に投与した時の食事の影響評価（N01287 試験、PPS）

Parameter (unit)	Test BRV	Reference BRV	Residual CV [a] (%)	Test vs. reference [b]	
				Point estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	50mg tablet F4, fed	50mg tablet F4, fasted	18.4	0.626	(0.574; 0.682)
t_{max} (h)			NA	3.00	(2.13; 3.88)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)			11.9	0.940	(0.889; 0.995)
AUC (µg·h/mL)			11.9	0.945	(0.893; 1.000)

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; LSM=Least squares mean; NA=not applicable; PPS=Per Protocol Set; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability
b Ratio of LSMeans (%) and 90% CI derived from ANOVA, for t_{max}: median point estimate (90% nonparametric CI) of the difference test-reference (h).
Data source: N01287 CSR Table 14.2.1:8

標準的な高脂肪の朝食を摂取後に BRV 50mg 錠剤を投与した時の C_{max} は約 37%低下し、t_{max} の中央値は 3 時間延長した。C_{max} の点推定値の比の 90% CI は 0.574～0.682 であり、BE の範囲である 0.80～1.25 から完全に外れ、t_{max} の差の 90% CI は 2.13～3.88 時間で 0 を含まなかった。

食後投与と絶食下投与で BRV の吸収量に重要な差は認められなかった。$AUC_{(0-t)}$及び AUC の点推定値の比は 1 に近く、その 90% CI はいずれも BE の範囲内であった。

結論

高脂肪食の影響で BRV の C_{max} は約 37%低下し、吸収速度に延長が認められたものの、BRV 50mg 錠剤の吸収量への影響は認められなかった。

2.6 BRV の薬力学

健康被験者対象の PD 試験及びてんかん患者対象の PD 試験における BRV の主要な PK パラメータの概要をそれぞれ付録 5.4 項及び付録 5.5 項に示した。

2.6.1 N01233 試験（Thorough QT/QTc 試験） [N01233 CSR]

目的

主要目的は、BRV が心室再分極に対して一定の大きさ以上の薬理作用を有するかを QT 間隔/QTc 延長を指標に評価することであった。副次目的は、その他の心電図（ECG）パラメータに対する BRV の薬理作用を評価すること、新たな ECG 異常（異常 T 波及び U 波、500msec 超の QTc、及び／又は QTc のベースラインからの変化量が 60msec 超）の発現割合を評価すること、並びに BRV 及びその代謝物の血漿中濃度を評価することであった。

試験デザイン

N01233 試験（M2.7.6 項）は、健康な男性及び女性被験者 184 例に BRV（賦形剤添加カプセル剤）を投与した時の心室再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、無作為化、PBO 及びモキシフロキサシン対照、並行群間、QT/QTc 試験であった。被験者を以下の 4 つの投与群に組み入れた。

- グループ 1：PBO 群
- グループ 2：モキシフロキサシン 400mg 群
- グループ 3：BRV 75mg 群（1 日 2 回投与）
- グループ 4：BRV 400mg 群（1 日 2 回投与）

心血管系の安全性について、PK 評価用血液検体採取（治験薬投与前、治験薬投与後 30 分、並びに 1、1.5、2、4、6、9 及び 12 時間）と同時点に、3 回測定したデジタル化 ECG を中央判読機関で評価した。中央判読機関では、各 ECG に対して最悪を想定又は最も保守的な方法を採用し、最長の QT 間隔を示す ECG を毎回選択するという一貫した方法で判読した。

主要 PD（ECG）評価項目は、QTc_{SS} の時間を一致させたベースラインとの差（ΔQTc_{SS}）の、実薬と PBO との間の差（$\Delta\Delta QTc_{SS}$）の最大値であった。副次的 ECG 評価項目は、以下のとおりであった。

- 治験薬投与後の各評価時点の QT 間隔、QTcB、QTcF、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の時間を一致させたベースラインとの差
- ベースラインで調整しない治験薬投与後の各評価時点の QTc_{SS}、QT 間隔及び RR 間隔
- QTc_{SS} 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの最大の差（Δmax）
- t_{max} における QTc_{SS} 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの差（Δt_{max}）
- 異常 T 波及び U 波、500msec 超の QTc、及び／又は QTc のベースラインからの変化量が 60msec 超の発現割合

結果

臨床心臓安全性薬理の結果：BRV 投与群と PBO 群の $\Delta\Delta QTc_{SS}$ の最大値の片側 95% CI の上限値は、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群でそれぞれ 4.3 及び 3.0msec であり、いずれの投与群でも 10msec を下回った。また、BRV 投与群と PBO 群の $\Delta\Delta QTc_{SS}$ の最大値は、BRV 75mg 群及び BRV 400mg 群でそれぞれ 0.2 及び−1.1msec であり、いずれの投与群でも 5msec を下回った。モキシフロキサシン群の $\Delta\Delta QTc_{SS}$ の最大値の片側 95% CI の下限値（8.6msec）は 0msec を上回り、$\Delta\Delta QTc_{SS}$ の最大値（12.4msec）は 5msec を上回った。また、$\Delta\Delta QTc_{SS}$ に対するモキシフロキサシンの影響は投与 1 時間後から確認され、投与 12 時間後まで持続した。

副次評価項目の結果からも BRV の QT/QTc 延長作用はなく、モキシフロキサシン 400mg の影響が示された。

PK 結果：血漿中 BRV 濃度－時間プロファイルの幾何平均値から、血漿中 BRV 濃度は投与後 1 時間（t_{max} の中央値）で最高値に達し、時間の経過に伴って単指数関数的に低下した。これは BRV の反復漸増投与試験（N01067 試験）の結果と同様であった。BRV 75mg 群の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 3.44μg/mL 及び 24.8μg·h/mL であり、BRV 400mg 群ではそれぞれ 17.2μg/mL 及び 123μg·h/mL であった。C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は用量比例的であった（BRV 75mg 群に対する BRV 400mg 群の幾何平均値の比がいずれも 5.0）。開発早期に実施した反復漸増投与試験

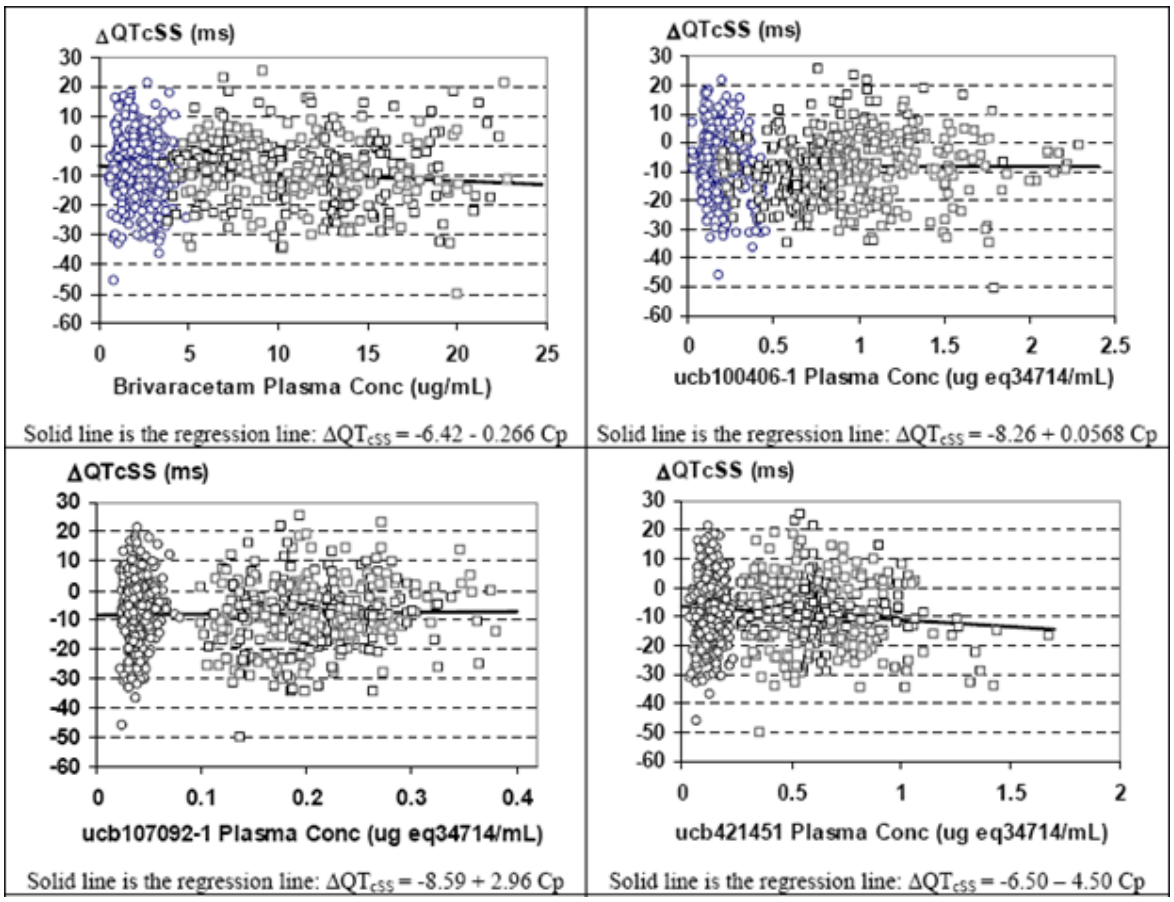
（N01067 試験）では、BRV 400mg を 1 日 2 回反復投与した時に用量比例性が認められなかった。ただし、各投与群の被験者数が本試験（BRV 75mg 群：38 例、BRV 400mg 群：37 例）と比較して N01067 試験（9 例）で少なかった。

PD/PK 関係の結果： ΔQTc$_{SS}$ と血漿中薬物濃度の関係を散布図にし、図 2-15（BRV 及びその代謝物）及び図 2-16（モキシフロキサシン）に示した。

ΔQTc$_{SS}$ と血漿中 BRV 濃度の線形回帰モデル（ΔQTc$_{SS}$=α+β Cp）から算出した切片の推定値は−6.42msec（95% CI：−8.57～−4.27）、傾きの推定値は−0.266msec/(μg/mL)（95% CI：−0.461～−0.070）であった。傾きはゼロに近い値であったが統計学的に有意であり（p=0.008）、血漿中 BRV 濃度の上昇に伴って ΔQTc$_{SS}$ が短縮する傾向がみられた。血漿中 BRV 濃度が 10μg/mL 上昇すると約 2.5msec 短縮した。ΔQTc$_{SS}$ と ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の血漿中濃度との間には統計学的に有意な関係は認められず、傾きの推定値が ω-1 水酸化体で 0.0568msec/(μg eq/mL)（95% CI：−3.23～3.34）、ω-1 ヒドロキシ酸体で 2.96msec/(μg eq/mL)（95% CI：−12.8～18.7）であり、ほぼゼロに近い値であった。一方、ΔQTc$_{SS}$ と血漿中カルボン酸体濃度との間には統計学的に有意な関係が認められ、傾きの推定値は−4.50msec/(μg eq/mL)（95% CI：−8.45～−0.55）であり、血漿中カルボン酸体濃度の上昇に伴って ΔQTc$_{SS}$ が短縮した。しかし、治療用量を超える BRV 400mg を 1 日 2 回反復投与した時の C_{max} の平均値に対する ΔQTc$_{SS}$ の予測値は−4.5msec であり、BRV 及びカルボン酸体の血漿中濃度の上昇に伴う短縮作用の程度は臨床的に重要ではなかった。

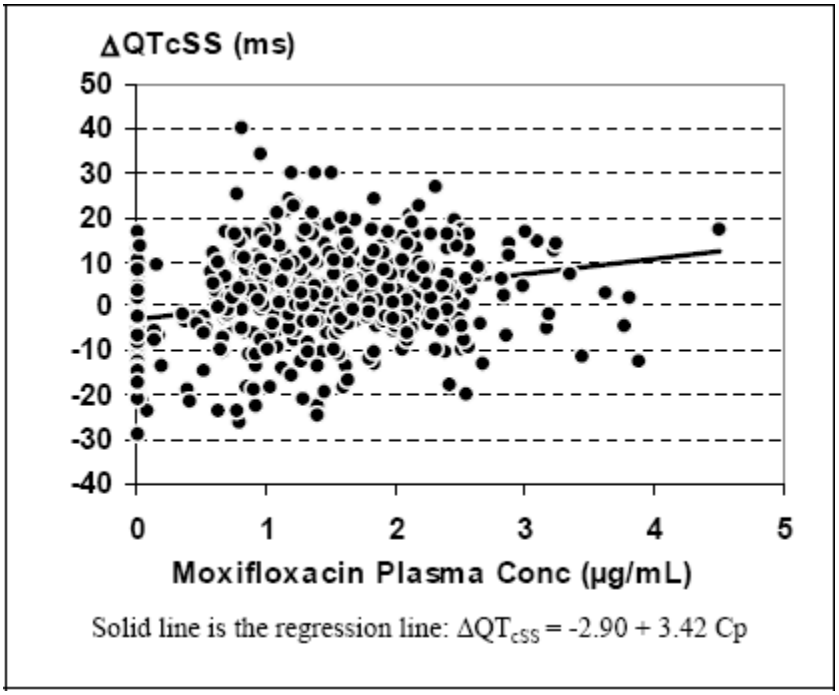
同様に、ΔQTc$_{SS}$ と血漿中モキシフロキサシン濃度の線形回帰モデルから算出した切片の推定値は−2.90msec（95% CI：−5.06～−0.730）、傾きの推定値は 3.42msec/(μg/mL)（95% CI：2.28～4.56）であった。傾きはゼロよりも大きく、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

図 2-15 BRV 75mg 群（○）及び BRV 400mg 群（□）の ΔQTc_{SS} と BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の関係（N01233 試験、ITT 解析対象集団）



bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; Cp=plasma concentration; Conc=concentration; CSR=Clinical Study Report; ITT=Intention-To-Treat; QTc_{SS}=Study-specific corrected QT interval; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb 107092 1=hydroxyacid metabolite; ucb 42145=carboxylic acid metabolite
Data source: N01233 CSR Figure 11:8

図 2-16　モキシフロキサシン 400mg 群の ΔQTcSS と血漿中モキシフロキサシン濃度の関係（N01233 試験、ITT 解析対象集団）



Conc=concentration; CSR=Clinical Study Report; ITT=Intention-To-Treat; QTc_{SS}=Study-specific corrected QT interval
Data source: N01233 CSR Figure 11:9

結論

分析感度の観点（すなわち、モキシフロキサシンでは PBO よりも有意に ΔQTc_{SS} が延長した）から本試験の妥当性が確認された。本試験の結果から、BRV を治療用量（75mg 1 日 2 回）及び治療用量を超える投与量（400mg 1 日 2 回）で反復投与した時、心室再分極に対する BRV の影響は認められないことが示された。

2.6.2　N01069 試験（光突発脳波反応）［N01069 CSR］

目的

主要目的は、光感受性てんかん患者を対象に、間欠的光刺激（IPS）による光突発脳波反応（PPR）を最大限に減少又は抑制する、BRV 単回経口投与時の最低用量を、標準光感受性範囲（SPR）で評価し、特定することであった。

副次目的は以下のとおりであった。

- 光感受性範囲の変化と血漿中 BRV 濃度との関係を評価する
- 抑制効果の発現までの時間及び持続時間と血漿中 BRV 濃度との関係を評価する
- てんかん患者に対する BRV の安全性を評価する
- 併用 AED と BRV との潜在的な PK 相互作用を探索的に評価する

- BRV の投与がてんかん患者の気分に影響を及ぼす可能性に関して、標準化された質問票（気分プロファイル検査、ARCI-49）で評価した情報を収集する

試験デザイン

N01069 試験（M2.7.6 項）は、光感受性てんかんを有する男性及び女性被験者 19 例を対象に、BRV を 20～600mg（賦形剤無添加カプセル剤）単回経口投与した時の PPR を探索的に評価する第 IIa 相、多施設、単盲検、PBO 対照試験であった。

結果

PD 結果：治験薬投与前と比較して「IPS 開始後に目を閉じる」の SPR が 0（完全消失）であった被験者が PBO 群では 18 例中 0 例であったのに対し、BRV 群では 18 例中 14 例（78%）であった。SPR の 3 段階以上の減少又は完全消失が認められた被験者は、BRV 群で 17 例（94%）及び PBO 群で 8 例（44%）であった。全体的に用量依存性は認められなかったが、反応の持続時間は BRV の低用量群と比較して BRV 80mg 群で 2 倍（59.5 時間）であった。また、SPR の最大減少量が認められるまでの時間には用量依存性が認められ、最高用量の BRV 80mg 群で最短（0.5 時間）であった（Kasteleijn-Nolst Trenité et al, 2007）。

PK 結果：血漿中 BRV 濃度は、投与後約 2.0 時間（t_{max} の中央値）でピークに達した。$t_{1/2}$ は約 8.5 時間であった。これらの結果は、健康被験者で認められた結果（t_{max}：約 2 時間、$t_{1/2}$：7～8 時間）と一貫していた。

PK/PD 関係の結果：AUEC（治験薬投与前からの SPR の時間推移）と AUC との間に線形の相関が認められた（Kasteleijn-Nolst Trenité et al, 2007）。光感受性に対する減少効果（SPR の最大減少量が認められるまでの時間及び反応の持続時間）は、BRV の他の用量群よりも 80mg 群が高かった。

結論

光感受性てんかん患者に BRV 10、20、40 及び 80mg を単回投与した結果、PPR 減少又は完全消失の効果がみられ、BRV 80mg 投与時に最も高い効果が認められた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

BRV の PK は健康被験者で広く検討されている。グローバルで実施された試験には多様な人種集団が含まれた。BRV の用量範囲は、単回投与では 10～1400mg、反復投与では 2.5～400mg 1 日 2 回（5～800mg/日）であった。この用量範囲での単回投与後及び反復投与後の主要な PK パラメータである C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を 2.2.2 項（N01066 試験）、2.2.3 項（N01067 試験）及び付録 5.1 項に示した。

単回投与後の $t_{1/2}$ が約 9 時間であったことより（3.5 項）、反復投与した時の定常状態に達するまでの期間は投与開始から 2 日目まで（$t_{1/2}$ の 5 倍の時間経過後）と推定された。定常状態での蓄積係数（R_{acc}）は $R_{acc} = 1/(1-e^{-k\times\tau})$で表され、1 日 2 回投与（$\tau$=12 時間）した時の R_{acc} は 1.66 と算出された。

N01066 試験及び N01067 試験で BRV を単回投与及び反復投与した時の C_{max} 及び AUC の概要を表 3-1 に示した。

表 3-1 BRV（経口カプセル）単回投与及び反復投与時の BRV の PK パラメータ（N01066 試験、N01067 試験、PPS）

Study no.	Dose regimen	Dose	N	Mean [a] (CV%)	
				C_{max} (µg/mL)	AUC [b] (µg·h/mL)
N01066	Single dose	10mg	6	0.31 (38.77)	1.79 (22.19)
		20mg	6	0.43 (16.67)	3.65 (32.86)
		40mg	6	0.95 (24.06)	8.35 (12.49)
		80mg	6	2.18 (16.95)	17.27 (12.01)
		150mg	6	4.24 (19.93)	37.22 (11.03)
		300mg	6	8.58 (15.88)	81.23 (20.02)
		600mg	6	16.15 (12.48)	165.0 (19.78)
		1000mg	6	28.46 (16.28)	312.7 (15.81)
		1400mg	6	41.28 (24.12)	432.2 (13.48)
N01067	Single dose	100mg	9	2.23 (14.14)	23.9 (18.05)
		200mg	9	4.74 (10.29)	49.8 (12.82)
		400mg	9	8.95 (22.67)	90.3 (14.68)
	Multiple dose	100mg bid, Day 7	9	3.50 (21.47)	27.7 (21.13)
		100mg bid, Day 14	9	3.54 (19.62)	28.0 (24.08)
		200mg bid, Day 7	9	7.26 (10.48)	55.2 (14.35)
		200mg bid, Day 14	9	7.65 (26.19)	55.4 (18.28)
		400mg bid, Day 7	9	12.4 (21.00)	93.1 (22.07)
		400mg bid, Day 14	9	13.3 (24.45)	90.8 (19.61)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; PPS=Per Protocol Set
a Arithmetic mean is presented for N01066, geometric mean for N01067.
b $AUC_{(0-t)}$ after single dose and AUC_{τ} after repeated dose administration.
Data sources: N01066 CSR Table 14.2.1:2, N01067 CSR Amendment 1 Table 14.2.1:2

BRV を単回投与した時、C_{max} は 10～1400mg の範囲で、AUC は 600mg までの範囲で用量比例性が示された（N01066 試験、2.2.2 項）。より高用量である 1000mg 及び 1400mg 投与時の AUC の測定値は、用量比からの予測値よりそれぞれ 28%及び 24%高かった。

N01067 試験で BRV を反復投与した時の C_{max} 及び AUC_{τ} について、パワーモデル及び用量で標準化した ANOVA モデルを用いた評価で用量比例性は認められなかった。400mg 1 日 2 回投与時の 7 日目及び 14 日目の AUC_{τ} は、用量比よりそれぞれ約 16%及び約 19%低かった。

N01209 試験は日本人健康成人男性被験者を対象に実施し、BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg 単回投与時（パート A）並びに BRV 2.5、10 及び 50mg 1 日 2 回 10 日間反復投与時（パート B）の BRV 及びその代謝物の PK を評価した。

N01209 試験パート A 及びパート B で BRV を単回投与及び反復投与した時の C_{max} 及び AUC の概要を表 3-2 に示した。

表 3-2　BRV（経口カプセル）単回投与及び反復投与時の BRV の PK パラメータ（N01209 試験パート A/B、PPS）

Study part/ dose regimen	Dose	N	Geometric Mean (CV%)	
			C_{max} (μg/mL)	AUC [a] (μg·h/mL)
A/ Single dose	2.5mg	8	0.087 (17.8)	0.827 (19.0)
	10mg	8	0.373 (18.0)	3.506 (12.4)
	25mg	8	0.900 (18.8)	7.456 (18.9)
	50mg	8	1.921 (20.2)	17.804 (17.2)
	100mg	8	3.083 (17.3)	32.037 (14.0)
B/ Multiple dose	2.5mg bid, Day 1	8	0.064 (20.9)	—
	2.5mg bid, Day 12	8	0.113 (14.5)	0.702 (12.8)
	10mg bid, Day 1	8	0.329 (23.3)	—
	10mg bid, Day 12	7	0.508 (35.7)	2.785 (26.2)
	50mg bid, Day 1	8	1.842 (30.7)	—
	50mg bid, Day 12	8	2.477 (16.5)	14.239 (16.1)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; PPS=Per Protocol Set
a $AUC_{(0-t)}$ after single dose and AUC_{τ} after repeated dose administration
Data sources: N01209A CSR Table 14.2.3:1, N01209B CSR Table 14.2.3:1

N01209 試験では、BRV 2.5～100mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$並びに BRV 2.5～50mg 1 日 2 回反復投与後の C_{max} 及び AUC_{τ} に用量比例性が認められた（N01209 試験、2.2.1 項）。N01209 試験パート B では、朝及び夕の血漿中トラフ濃度は、1 日 2 回反復投与開始後約 2 日で定常状態に達することが示された（N01209 パート B CSR Figure 11:2）。

BA 比較試験の結果、BRV の被験者内及び被験者間のばらつきは小さいことが示された（M2.7.1.3.2 項）。

3.2　吸収

マスバランス試験（N01068 試験）で ^{14}C-BRV を単回経口投与した時、BRV は完全かつ速やかに吸収された（2.2.4 項）。血漿中の BRV 未変化体の放射能量は血漿中放射能量全体の約 90%であり、BRV は初回通過効果をあまり受けないことが示唆された。投与後 2 日間の放射能の尿中排泄率は 90%超であり、最終的なマスバランスは、尿中排泄が 96.8%、糞中排泄が 0.7%であった。放射能の呼気中排泄はごく微量であった。BRV は生理的な pH レンジではイオン化されないため、BRV の吸収は pH に依存しない。

N01256A 試験と EP0007 試験での BA の比較では、BRV 投与後の AUC の平均値は経口投与時と IV 投与時で同程度であり、BRV 錠の絶対的 BA がほぼ 100%であることが示された（M2.7.1.3.2 項）。BRV を空腹時に投与した時、約 1 時間で C_{max} に達した（EP0007 試験で 100mg 市販錠を投与した時の t_{max} の中央値の範囲は、0.5～3 時間）。

EP0117 試験では、日本人被験者を対象に BRV の静注用製剤（2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与）を対照として BRV 錠の絶対的 BA を評価した（M2.7.1.3.2 項）。EP0117 試験での t_{max}（中央値）の範囲は 0.0830～0.5000 時間であり、非日本人被験者を対象とした試験での t_{max} と同程度であった。

N01185 試験では、BRV 200mg を即放性経口カプセル又は Enterion カプセルで投与し、3 つの異なる消化管部位（近位小腸、遠位小腸、上行結腸）に送達した時の BRV の局所吸収プロファイルを即放性経口カプセルと比較した（2.2.5 項）。その結果、BRV は消化管全体で速やかかつ完全に吸収されることが示され、吸収前代謝又は能動的（排出）輸送はなかった。

3.7.3 項に示したとおり、BRV は食事の有無に関わらず投与可能である。食事は BRV の AUC に影響を及ぼさないため、製剤に関わらず血漿中 BRV 濃度に影響を及ぼさない。

3.3 分布

BRV の PK は基本的に一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルに従う。IV 投与では短時間の分布過程が存在するが、経口投与ではこの分布過程は存在しない。血漿蛋白結合率は in vitro 試験では 20.7%（範囲：19.3%～23.4%）（PSM0937 Report Table 12:10 及び PSM0937 Report Table 12:11）、薬の吸収、分布、代謝及び排泄を評価したヒト ex vivo 試験では 17.5±1.4%であり（N01068 CSR Table 14.2.1:7）、BRV は弱い血漿蛋白結合を示した。この結果は唾液／血漿中濃度比が約 0.72～0.97 であることと一致した（N01067 試験、2.2.3 項）。

BRV 単回投与時及び反復投与時の V_z 及び V_z/F を表 3-3 に示した。

表 3-3 BRV 単回投与時及び反復投与時のみかけの分布容積（IV 投与及び経口投与、PPS）

Study Formulation; N; gender BRV dose	Geometric mean (L/kg) (Geometric CV%)
N01256B (Non-Japanese)	
iv infusion single dose; N=6; (3M/3F)	
25mg	0.55 (8.53)
50mg	0.59 (12.2)
100mg	0.56 (13.2)
150mg	0.52 (11.8)
N01067 (Non-Japanese)	
Capsule single dose; N=9; (M only)	
100mg	0.55 (8.67)
200mg	0.52 (7.65)
400mg	0.56 (8.89)
Capsule bid; N=9; (M only)	
100mg	0.52 (11.33)
200mg	0.49 (6.07)
400mg	0.52 (10.36)
N01287 (Non-Japanese)	
Tablet single dose; N=24; (14M/10F)	
50mg	0.62 (14.3)
N01209A (Japanese)	
Tablet; single dose; N=8 (M only)	
2.5mg	0.660 (4.98)
10mg	0.645 (11.4)
25mg	0.623 (6.15)
50mg	0.634 (4.67)
100mg	0.648 (4.56)
N01209B (Japanese)	
Tablet bid; (Day 1); N=8; (M only)	
2.5mg	0.781 (19.9)
10mg	0.799 (9.41)
50mg	0.696 (7.01)
Tablet bid; (Day 12); N=8; (M only)	
2.5mg	0.445 (11.2)
10mg	0.471 (17.9)
50mg	0.458 (10.5)

bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; F=female; iv=Intravenous; M=male; PPS=Per Protocol Set; Vz and Vz/F=Apparent volume of distribution
Data sources: N01256B CSR Table 14.2.3:1, N01067 CSR Amendment 1 Table 14.2.1:2, N01287 CSR Table 14.2.1:2; N01209A CSR Table 14.2.3.1; N01209B CSR Table 14.2.3:1

非日本人被験者を対象とした臨床試験（N01256B 試験、N01067 試験及び N01287 試験）では、BRV を単回投与又は反復投与した時の V_z/F は約 0.5L/kg であり、BRV が全身の体液に分布することが示された。経口投与時の絶対的 BA は高く、分布容積は経口投与時と IV 投与時で同程度であった。

N01209 試験パート A 及びパート B 並びに EP0117 試験は日本人被験者を対象に実施した。N01209 試験パート A では 5 つの異なる用量の錠剤が単回投与され、それぞれ同程度の V_z/F が認められた（範囲：0.623～0.660L/kg）。N01209 試験パート B では 3 つの異なる用量の錠剤が 1 日 2 回反復投与され、Day 1 の V_z/F は 3 用量間で同程度であり（範囲：0.696～0.799L/kg）、Day 12 も同様であった（範囲：0.455～0.471L/kg）。EP0117 試験では、V_z 又は V_z/F は 3 投与群で同程度であった（範囲：34.99～35.91L）。

日本人及び非日本人被験者で、みかけの分布容積に一貫した差は認められなかった（3.6.2 項）。

3.4 代謝

BRV の代謝に関する in vivo の情報及び BRV の代謝物の構成は、マスバランス試験（N01068 試験、2.2.4 項）、IV 投与 PK 試験（N01256 試験、2.2.7 項）、RFP 及び GFZ との相互作用試験（N01259 試験、2.5.1.5 項）並びに日本人被験者での CYP2C19 遺伝子型分析試験（N01209 試験、2.2.1 項）の結果によって示されている。また、部分発作を有する被験者での Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）及び部分発作を有する日本人被験者を含む Population PK モデリング（CL0532 解析、3.8.5 項）の結果からも追加の情報が得られている。

BRV は生体内で様々な経路で代謝を受け、代謝物は腎臓から排泄される。BRV の主要な代謝経路はアセトアミド基のカルボン酸への加水分解である。この経路はアミダーゼによって触媒される（E.C.3.5.1.4）（M2.6.4.5.1.5 項）。二次的な代謝経路は CYP2C19 が触媒する ω-1 水酸化である。この 2 つの代謝経路の組み合わせを経て ω-1 ヒドロキシ酸体が産生される。in vitro データ（M2.6.4.5.1.4 項）及び GFZ との相互作用試験（N01259 試験）の結果が示すとおり、カルボン酸体のヒドロキシ酸体への代謝も CYP2C19 によって触媒される。これら 3 つの代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体）は薬理学的に非活性である。BRV のキラル反転のエビデンスはない。ミクロソームを用いた試験では、ω-1 水酸化体への代謝は CYP2C19 によって触媒された（M2.6.4.5.1.3 項）。

3 つの代謝物は後続する試験で血漿中に同定された。臨床薬理試験（N01256B 試験及び N01259 試験）で BRV を IV 投与及び経口投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度を表 3-4 に要約する。

表 3-4 BRV 及びその代謝物の血漿中濃度の要約（IV 投与及び経口投与、PPS）

Study Treatment (N)	BRV dose	Geometric mean AUC (μg·h/mL) (geometric CV%)			
		BRV	Hydroxy metabolite	Carboxylic acid metabolite	Hydroxyacid metabolite
N01259					
oral, gemfibrozil control (N=25)	150mg	41.4 (14.8)	4.18 (44.6)	3.29 (22.5)	0.966 (21.8)
oral, rifampicin control (N=26)		41.2 (14.7)	3.77 (62.1)	3.23 (22.9)	1.04 (17.3)
Mean oral [a] (N=51)		41.30	3.98	3.26	1.00
Percent of sum4 [a]		83.4%	8.0%	6.6%	2.0%
N01256B					
iv (N=6)	150mg	52.844 (27.2)	3.481 (35.9)	3.453 (6.07)	1.060 (16.6)
Percent of sum4 [b]		86.9%	5.7%	5.7%	1.7%

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; iv=Intravenous; PPS=Per Protocol Set
a “Mean oral” represents the average of the 2 groups from N01259 (gemfibrozil control+rifampicin control).
b “Percent of sum4” is the proportion of BRV and each metabolite in plasma, relative to the sum of the mean plasma exposures of BRV and metabolites together, which was set to 100%.
Data sources: N01259 CSR Table 11:2; N01259 CSR Table 11:3; N01256B CSR Table 11:5

N01259 試験の GFZ 及び RFP 非併用対照群では、血漿中の BRV 及び 3 つの代謝物の相対割合は、それぞれ 83%、8%、7%及び 2%であった。N01256B 試験で IV 投与した時の BRV 及び 3 つの代謝物の相対割合も同程度であった。

誘導剤である CBZ 併用時の BRV、カルボン酸体及び ω-1 水酸化体の AUC は、それぞれ−29%、−38.4%及び+17%の変化が認められた（N01081 試験、表 2-13）。また、誘導剤である RFP 併用時の BRV、カルボン酸体及び ω-1 水酸化体の AUC は、それぞれ−45%、−53%及び+107%の変化が認められた（N01259 試験、表 2-22）。

N01068 試験では、カルボン酸体としての尿中放射能排泄率は投与後 48 時間で 34.2%、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体としての尿中放射能排泄率はそれぞれ 15.9%及び 15.2%であった。BRV 未変化体の尿中放射能排泄率は 8.7%に過ぎず、それ以外は CYP 依存性又は非依存性の代謝物として同定された。また、微量のタウリン抱合体及びグルクロン酸抱合体並びにその他の酸化物も同定された。

用量漸増反復投与試験（N01067 試験）で、治療用量を超える用量（BRV 400mg 1 日 2 回投与、800mg/日）を投与した時のみ、BRV のクリアランスは 14%増加し、弱いクリアランス自己誘導が認められた。

N01209 試験で日本人被験者に BRV を経口投与した時の BRV 及びその代謝物の血漿中濃度を 2.2.1 項に示した。カルボン酸体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の AUC の幾何平均値は用量に依存して増加し、被験者間のばらつきは小さかった。一方、ω-1 水酸化体の AUC はばらつきが大きく、CV は 100%を超えた。

CYP2C19 低代謝能者（PM）では、高代謝能者（EM）と比較して BRV のクリアランスは 29.6%低下（すなわち AUC は 39%増加）した。ω-1 水酸化体の AUC は約 10 分の 1 に低下し、カルボン酸体の AUC は 43%増加した（N01209 試験パート A、2.2.1 項）。この結果は、BRV の水酸化反応が CYP2C19 によって触媒される二次的な代謝経路であることを示す。

BRV のクリアランスに及ぼす水酸化反応の寄与が小さいことから、CYP2C19 阻害剤との潜在的な相互作用は小さいと考えられた。

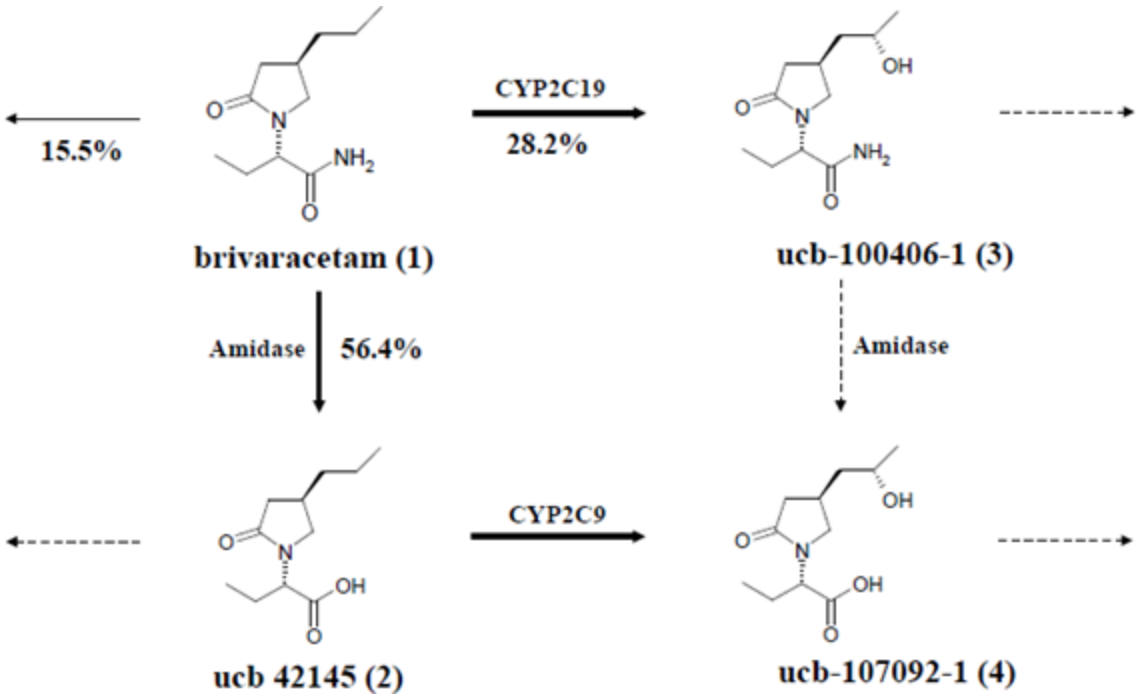
BRV の CYP3A4 活性誘導能について、ANOVA モデルで 24 時間尿中の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を評価した。Day 1 に対する Day 14 の比の点推定値は、PBO 群 0.83（90%

CI：0.62～1.11）、BRV 100mg 1 日 2 回投与群 0.87（90% CI：0.62～1.21）、BRV 200mg 1 日 2 回投与群 1.18（90% CI：0.88～1.57）及び BRV 400mg 1 日 2 回投与群 1.23（90% CI：0.90～1.69）であった（N01067 CSR Table 14.2.1:6）。被験者数が少なかったことから（各群 9 例）、変化量に統計学的な有意差は認められなかったが、治療用量を超える用量（BRV 400mg 1 日 2 回、800mg/日）投与時には、PBO 群と比較して尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比が上昇する傾向が示唆された。経口避妊薬との相互作用試験で 24 例の健康若年女性被験者に BRV 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）投与した時、尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比はベースラインと比較して軽度であるが統計学的に有意に上昇した［幾何 LSM のベースラインに対する比：1.62（95% CI：1.38～1.89）］（N01080 CSR Table 14.2.1:12）。

BRV の主要な代謝経路を、触媒する酵素及び RFP との相互作用試験（N01259 試験）のサブスタディ（NCD1697 試験）で算出された代謝物の相対割合（NCD1697-N01259rep sup）と共に図 3-1 に示した。代謝物の相対割合は GFZ との相互作用試験のサブスタディでも同程度の値が得られたが、ばらつきがより大きかった（CV%が時に 1000%を超えた）ことから、図 3-1 中には NCD1697 試験で得られたデータのみを示した。

代謝酵素の特定は、in vitro データ（2.1.4 項）、CYP2C19 の EM 及び PM での BRV 及びその代謝物の曝露量パターン（N01209 試験パート A）並びに CYP2C8/9 の阻害剤である GFZ 併用時の BRV 及びその代謝物の曝露量パターンからも裏付けられた。血漿中 BRV のクリアランスの内訳は、56.4%がアミダーゼによるカルボン酸体への加水分解、28.2%が CYP2C19 による ω-1 水酸化であり、残りの 15.5%が未変化体の排泄及び他のマイナーな排泄経路であった。ω-1 ヒドロキシ酸体の生成経路は、69.9%が CYP2C9 によるカルボン酸体の ω-1 水酸化であり、30.1%がアミダーゼによる ω-1 水酸化体の加水分解であった（NCD1697-N01259rep sup Table 1:1）。

図 3-1　BRV のヒトでの主要な代謝経路



BRV=Brivaracetam; CYP=Cytochrome P450
Note: ucb 42145=carboxylic acid metabolite; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb-107092=hydroxyacid metabolite.

CL0028 解析の Population PK モデリングでは、肝酵素誘導作用を有する AED である CBZ、PHT 及び PB の併用は、部分発作を有する被験者での血漿中 BRV のクリアランスを明らかに増加（20%超）させ、その結果、定常状態での血漿中 BRV 濃度を低下させることを示した（図 3-4）。弱い肝酵素誘導作用を有するオクスカルバゼピン（OXC）並びに AED 以外の CYP3A4 及び CYP2C19 の阻害剤の併用は、血漿中 BRV のクリアランスに影響を及ぼさなかった。これらの結果は、Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリングである CL0257 解析（図 3-9）及び CL0532 解析（図 3-12）の結果からも裏付けられた。

3.5　排泄

血漿中 BRV 濃度は、IV 投与又は経口投与された後に単一指数関数的に低下する。IV 投与又は経口投与時の血漿中 BRV 濃度の $t_{1/2}$ の概要を表 3-5 に示した。

表 3-5 単回投与時の血漿中 BRV 濃度の終末相の半減期（h）
（IV 投与及び経口投与、PPS）

Study; N; gender Formulation BRV dose	Geometric mean (Geometric CV%) [a]
N01256A; N=24; (12M/12F)	
iv 15 min infusion	
10mg	9.34 (14.3)
iv 12 second bolus	
10mg	9.30 (13.0)
EP0007; N=25; (13M/12F)	
iv 2 minute bolus	
100mg	9.11 (13.9)
Tablet	
10mg	9.64 (14.8)
50mg	9.34 (12.8)
75mg	9.20 (13.0)
100mg	8.92 (13.8)
N01209A; N=8; (M only)	
Tablet	
2.5mg	9.34 (15.5)
10mg	9.24 (11.9)
25mg	8.49 (22.4)
50mg	9.34 (12.9)
100mg	8.84 (19.2)
EP0117; N=24; (M only)	
iv 2 minute bolus	
100mg	8.927 (10.4)
iv 15 minute infusion	
100mg	8.919 (9.6)
Tablet:	
100mg	9.044 (10.6)

BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; F=female; iv=Intravenous; M=male; min=minute; PPS=Per Protocol Set; s=second
Data source: N01256A CSR Table 14.2.3:1; EP0007 CSR Table 5.3; N01209a CSR Table 14.2.3:1; EP0117 CSR Table 6.2

表 3-5 に示したとおり、臨床薬理試験で健康成人男性及び女性（年齢範囲：18～55 歳）に BRV を単回投与した時の $t_{1/2}$ は約 9 時間であった。また、代謝酵素を誘導する AED の併用がない場合の部分発作を有する成人被験者を対象とした Population PK モデリングで推定された $t_{1/2}$ は 9.4 時間であった（CL0028 Modeling Report Figure 20）。

放射標識マスバランス試験では、血漿中 BRV の CL/F は 0.77mL/分/kg、CL_R は 0.0665mL/分/kg であり、腎クリアランスは全身クリアランスの 10%未満であった（N01068 CSR Table 14.2.1:6）。したがって、CL_{NR} は CL/F の約 90%であることが示された。

BRV 及びその代謝物は腎臓を介して排泄される。放射標識マスバランス試験では、^{14}C-BRV 投与後 72 時間に総放射能の 95%超が尿中に排泄された。このうち BRV 未変化体由来の放射能量は投与された放射能量の 9%未満であり、34%はカルボン酸体、16%は ω-1 水酸化体、15%は ω-1 ヒドロキシ酸体由来であった。糞中及び呼気中への排泄は投与された放射能量の 1%未満であった。排泄物回収期間（0～144 時間）終了時までに回収された累積放射能量は、96.8%が尿中、0.7%が糞中であり、投与された放射能量の 97.5%が回収された（2.2.4 項、N01068 CSR Table 11:5）。

他の臨床薬理試験でも同様の結果が得られており、N01256B 試験で BRV 150mg を IV 投与した時の尿中排泄率（$f_{e(0-72)}$）は、29.6%がカルボン酸体、16.1%が ω-1 ヒドロキシ酸体、12.6%が BRV 未変化体、10.8%が ω-1 水酸化体であった（N01256B CSR Table 11:5、N01256B CSR Figure 11:4）。N01259 試験の GFZ 及び RFP 非併用対照群での尿中排泄率（$f_{e(0-72)}$）は、27.2%がカ

ルボン酸体、14.2%がω-1 ヒドロキシ酸体、12.9%がω-1 水酸化体、8.33%が BRV 未変化体であった（N01259 CSR Table 11:2）。

日本人被験者を対象としたいくつかの臨床薬理試験でも同様の結果が得られている。N01209 試験パート A で BRV を単回経口投与した時の BRV 未変化体の f_e の平均値は、BRV 25mg 群の 7.51%から BRV 10mg 群の 10.7%の範囲内であった。ω-1 水酸化体の f_e は BRV 50mg 群の 4.79%から BRV 25mg 群の 11.6%の範囲内であり、カルボン酸体及びω-1 ヒドロキシ酸体の f_e の平均値はいずれの用量群でも同程度であった（N01209 パート A CSR Table 14.2.2:1、Table 14.2.2:2、Table 14.2.2:3 及び Table 14.2.2:4）。累積 f_e 及び CL_R は BRV の投与量に依存しなかった。単回経口投与後に反復経口投与した N01209 試験パート B では、Day 12 の f_e は約 13%、CL_R は約 0.08mL/分/kg であった（N01209 パート B CSR Table 11:4）。BRV 及びその 3 つの代謝物の累積尿中排泄率-時間プロファイルは、尿中排泄が Day 12 の BRV 最終投与から 48 時間後までにほぼ完了することを示した（N01209 パート B CSR Figure 14.2.1:37）。ω-1 水酸化体の CL_R（約 1.2mL/分/kg）及び f_e（約 25%）は投与量に依存しなかったが、f_e はばらつきが大きかった（30%～113%）。カルボン酸体及びω-1 ヒドロキシ酸体の CL_R 及び f_e は投与量に依存せず、f_e の被験者間のばらつきは中程度（30%未満）であった（N01209 パート B CSR Table 11:6、Table 11:7 及び Table 11:8）。EP0117 試験で IV 又は経口で単回投与した時、3 投与群の CL 又は CL/F は 2.718～2.752L/h、$t_{1/2}$ は 8.919～9.044 時間であった（EP0117 CSR Table 8-1）。

3.6 BRV の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

3.6.1 年齢、性別及び体重

3.6.1.1 年齢

BRV の PK に及ぼす年齢の影響は、65 歳以上の健康高齢男性及び女性被験者を対象とした N01118 試験（2.4.1 項）で評価した。また、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）では、年齢を共変量として評価した。

高齢被験者での年齢の影響

N01118 試験の対象被験者は 65～79 歳の高齢者であり、被験者の CL_{cr} は 53～98mL/分/1.73m^2 であった（N01118 CSR Table 14.1.2:1）。血漿中 BRV 濃度の半減期は、65～75 歳及び 75 歳超の年齢グループでそれぞれ 7.9 及び 9.3 時間であった。健康高齢男性被験者での定常状態の血漿中 BRV のクリアランス（0.74mL/分/kg）は、健康若年男性でのクリアランス（0.83mL/分/kg、N01067 試験、2.2.3 項）と比較して約 11%低かった。健康高齢女性被験者での定常状態の血漿中 BRV のクリアランス（0.78mL/分/kg）と健康若年女性でのクリアランス（0.77mL/分/kg、N01080 試験、2.5.1.7.1 項）の差は約 1.3%と小さかった。

健康若年被験者及び高齢被験者に 1 日 2 回反復投与した時の年齢別の PK パラメータを表 3-6 に示した。

表 3-6 BRV 反復投与時の PK パラメータ（年齢別、PPS）

Parameter (unit)	Dose (mg)	N	GeoMean (CV%) N01118, males (65 – 79 years)	N	GeoMean (CV%) N01067, males (18 – 55 years)
C_{max} (µg/mL)	200 bid	7	7.75 (18.8)	9	7.65 (26.2)
AUC_{τ} (µg·h/mL)	200 bid	7	57.3 (15.2)	9	55.4 (18.3)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	200 bid	7	0.74 (20.8)	9	0.83 (19.4)
			N01118, females (65 – 79 years)		N01080, females (20 – 40 years)
C_{max} (µg/mL)	200 bid	8	9.73 (15.5)	23	9.23 (13.3)
AUC_{τ} (µg·h/mL)	200 bid	8	69.7 (9.1)	23	69.5 (17.3)
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	200 bid	8	0.78 (11.0)	23	0.77 (16.2)

AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; BRV=Brivaracetam; bid=bis in die (twice daily); CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady-state; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation, GeoMean=geometric mean; N=number; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set
Note: Pharmacokinetic parameters following repeated dosing were evaluated on Day 12 for N01118, on Day 14 for N01067, and on Day 20 for N01080.
Data sources: N01118 CSR Table 14.2.1:12, N01067 CSR Amendment 1 Table 14.2.1.2, N01080 CSR Table 14.2.1:10

健康高齢被験者を対象とした PK 試験で年齢による影響は認められなかった。したがって、年齢による用量調節は不要と考えられた。

Population PK 解析（CL0028 解析、3.8.1 項）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす年齢の影響は小さく（20%未満）、N01118 試験の結果が裏付けられた。

3.6.1.2 性別

BRV の PK に及ぼす性別の影響は、健康成人被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（N01287 試験、2.2.8 項）及び健康高齢被験者を対象とした試験（N01118 試験、2.4.1 項）の結果に基づき評価した。また、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）では、性別を共変量として評価した。

健康被験者に BRV を単回投与した時の性別の PK パラメータを表 3-7（23～53 歳の被験者）及び表 3-8（65～79 歳の高齢被験者）に示した。

表 3-7 BRV 単回投与時の PK パラメータの試験内比較（53 歳以下、性別）（N01287 試験、ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	Dose (mg)	N01287 Males N	Males Geometric Mean (CV%)	Females N	Females Geometric Mean (CV%)
Body weight [a] (kg)	50, tablet, fasted	15	70.0 (53.0 – 91.0)	10	56.0 (48.0 – 70.0)
C_{max} (µg/mL)		14	1.65 (25.9)	10	1.71 (26.1)
t_{max} (h) [a]		14	0.500 (0.25 – 1)	10	0.625 (0.25 – 3)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·h/mL)		14	14.4 (21.0)	10	19.3 (20.4)
$t_{1/2}$ (h)		14	8.65 (17.2)	10	9.67 (12.8)
CL/F (mL/min/kg)		14	0.83 (20.6)	10	0.75 (20.1)
V_z/F (L/kg)		14	0.62 (10.9)	10	0.63 (18.7)

$AUC_{(0\text{-}t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; ITT=Intention-To-Treat; N=number; PK=Pharmacokinetic; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution
a median (range) for t_{max} and body weight
Data sources: N01287 CSR Table 14.1.2:1, N01287 CSR Table 14.2.1:2

表 3-8 BRV 単回投与時の PK パラメータの試験内比較（65～79 歳、性別）（N01118 試験、ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	Dose (mg)	N01118			
		Males		Females	
		N	Geometric Mean (CV%)	N	Geometric Mean (CV%)
Body weight (kg) [a]	200, capsule	8	81.4 (70 – 87)	8	57.0 (52 – 79)
C_{max} (µg/mL)		7	4.90 (16.9)	8	7.02 (16.4)
t_{max} (h) [a]		7	2.0 (0.5 – 3)	8	1.5 (0.5 – 2.05)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)		7	62.8 (12.9)	8	79.7 (14.8)
$t_{1/2}$ (h)		7	9.12 (16.5)	8	7.67 (8.6)
CL/F (mL/min/kg)		7	0.652 (18.9)	8	0.672 (12.1)

$AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; ITT=Intention-To-Treat; N=number; PK=Pharmacokinetic; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
Note: Body weight was taken into account for CL/F. Other PK parameters are not normalized to the body weight.
Note: Participants were dosed 1 hour after a light breakfast.
a median (range) for t_{max} and body weight
Data sources: N01118 CSR Table 14.1.2:1, N01118 CSR Table 14.2.1:12

血漿中 BRV の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、体重の違いを反映して男性被験者と比較して女性被験者でわずかに高かったが、体重で補正した血漿中 BRV のクリアランスは男女間で同程度であった。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験（N01287 試験及び N01118 試験）で性別による影響は認められなかった。したがって、性別による用量調節は不要と考えられた。

Population PK 解析（CL0028 解析、3.8.1 項）の結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす性別の影響は小さく（20%未満）、臨床薬理試験の結果が裏付けられた。

3.6.1.3 体重

体重は血漿中 BRV のクリアランス及び分布容積に対する重要な共変量として特定されており、体重が重いほどクリアランス及び分布容積が高かった。部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）及び部分発作を有する被験者を対象とした BRV 単剤療法を裏付けるための Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析、3.8.4 項）では、体重を共変量として評価した。

固定用量レジメンで成人被験者を対象に有効性及び安全性を評価した第 II 相及び第 III 相試験（M2.7.3.3.1 項及び M2.7.4.4.1 項）では、体重は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。したがって、成人では体重による用量調節は不要と結論付けられた。

3.6.2 人種

BRV の PK に及ぼす人種の影響は、日本人健康男性被験者を対象とした PBO 対照試験（N01209 試験、2.2.1 項）で評価した。また、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）では、人種を共変量として評価した。また、EP0083 試験の結果を含む、部分発作を有する被験者を対象とした BRV 単剤療法の曝露-反応関係を予測するための Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0532 解析、3.8.5 項）では、民族（日本人、非日本人）を共変量として評価した。

健康男性被験者に BRV 50mg を単回投与した時の人種別の PK パラメータを表 3-9 に示した。なお、N01209 試験パート A と試験デザイン（投与量、投与経路、製剤及び被験者の性別）が同じであることから、適切な比較対象として N01287 試験を選択した。

表 3-9　日本人又は白人／黒人に BRV 50mg 錠を単回経口投与した時の PK パラメータの試験間比較

Parameter (unit)	Geometric mean (geometric CV%)	
	N01287 [a], N=14 Caucasian (N=13) and Black (N=1) participants	N01209A, N=8 Japanese participants
	BRV 50mg tablet (fasted)	BRV 50mg tablet
Body weight[b] (kg)	70.33 (53.0 – 91.0)	60.17 (48.0 – 74.1)
C_{max} (µg/mL)	1.65 (25.9)	1.92 (20.2)
t_{max} [b] (h)	0.5 (0.25 – 1)	0.5 (0.5 – 2)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	14.4 (21.0)	17.8 (17.2)
$t_{1/2}$ (h)	8.65 (17.2)	9.34 (12.9)
CL/F (mL/min/kg)	0.83 (20.6)	0.78 (13.1)
V_z/F (L/kg)	0.62 (10.9)	0.63 (4.67)

$AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; N=number; PK=Pharmacokinetic; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a N01287 was conducted in France and included 13 healthy male Caucasian participants and 1 healthy male Black participant. Pharmacokinetic parameters of the 1 black participant (C_{max}: 1.77µg/mL, t_{max}: 0.25h, $AUC_{(0-t)}$: 14.8µg·h/mL, CL/F: 0.77mL/min/kg, and V_z/F 0.72L/kg) were consistent with the geometric mean PK results determined for the total number of participants enrolled.
b median (range) for t_{max} and body weight.
Data sources: N01209A CSR Table 14.1.2:1, N01209A CSR Table 14.2.3:1, N01287 CSR Table 14.1.2:1, N01287 CSR Table 14.2.1:2

N01209 試験での BRV の PK プロファイルは、健康白人被験者に BRV 50mg を単回投与した時の PK プロファイルと同様であった。血漿中 BRV の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、日本人男性被験者は体重が軽いことから、非日本人男性被験者と比較してわずかに高かったが、体重で補正した血漿中 BRV のクリアランスは人種間で同程度であった。

BRV を IV 投与した時の PK パラメータに及ぼす民族の影響を評価するため、BRV 100mg を 2 分間急速 IV 投与した時の PK パラメータを日本人被験者（EP0117 試験）と白人被験者（EP0007 試験）で比較した。EP0117 試験及び EP0007 試験での PK パラメータを表 3-10 に示した。また、EP0117 試験で日本人に BRV を 15 分間点滴 IV 投与した時の PK パラメータも示したが、人種の影響は 2 分間急速 IV 投与した時の PK パラメータに基づき評価した。

表 3-10　日本人及び白人に BRV 100mg を単回 IV 投与した時の PK パラメータの試験間比較（PK-PPS）

Parameter (unit)	Geometric mean (geometric CV%)		
	EP0007, N=25 Caucasian participant	EP0117, N=24 Japanese participants	
	2-min iv bolus injection	2 min iv bolus injection	15-min infusion
Body weight [a] (kg)	76.6 (55 – 109)	65.60 (54.3 – 79.3)	65.60 (54.3 – 79.3)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	30.2 (23.9)	36.4 (12.7)	35.4 (15.2)
AUC (µg·h/mL)	31.0 (24.8)	37.3 (13.4)	36.3 (15.8)
C_{max} (µg/mL)	3.2 (35.3)	7.3 (12.8)	6.0 (17.3)
t_{max} [a] (h)	0.080 (0.08 – 1.50)	0.083 (0.083 – 0.083)	0.2500 (0.250 – 0.250)
$t_{1/2}$ (h)	9.106 (13.9)	8.927 (10.4)	8.919 (9.6)
CL (L/h)	3.221 (24.8)	2.718 (13.3)	2.720 (15.4)

AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BRV=Brivaracetam; CL=Total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation, iv=Intravenous; N=number; PK=Pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration
a median (range) for t_{max} and body weight
Data sources: EP0007 CSR Table 2.1.1; EP0117 CSR Table 6.4J; EP0117 CSR Table 6.4; EP0117 CSR Table 3.1

血漿中 BRV の $t_{1/2}$ は日本人被験者で 8.9 時間、白人被験者で 9.1 時間であった（表 3-10）。

日本人被験者での $AUC_{(0-t)}$及び AUC は白人被験者と比較して高く、CL は低い傾向が認められた。しかし、被験者ごとの PK パラメータの分布は日本人被験者と比較して白人被験者の方が広く、日本人被験者での PK パラメータの分布は、おおむね白人被験者の分布の範囲内であった。

BRV を 2 分間急速 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度の t_{max} の中央値は、日本人被験者（0.083 時間）と白人被験者（0.080 時間）で同程度であったが、日本人被験者での C_{max} の幾何平均値は、白人被験者と比較して約 2 倍高かった。日本人被験者の t_{max} は全例が IV 投与後 5 分（0.083 時間）であったが、白人被験者の t_{max} は BRV の投与時間を超えていた。白人被験者での t_{max} の分布は 0.080～1.50 時間であり、日本人被験者と比較して広い範囲に分布した。日本人被験者での C_{max} は、白人被験者と比較して高かったが、他の PK パラメータは類似しており、安全性上の問題は認められなかった。

N01209 試験では 43 例で CYP2C19 遺伝子型が特定され、そのうち 36 例に BRV が投与された（2.2.1 項参照）。BRV 投与例のうち 9 例が PM（*2/*2、*2/*3 及び*3/*3）であり、EM に対する PM の AUC の比（PM/EM）は 1.39 であった。Martis et al, 2013 はアジア人及び白人の中の PM の割合をそれぞれ 8.4%及び 3.2%と算出している。アジア人と白人の PM 割合の人種間差は 5.2%であり、アジア人での PK プロファイルに及ぼす PM の割合の影響は軽微であると考えられる。したがって、アジア人での用量調節は不要と考えられた。

部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で人種又は民族を共変量として評価した結果、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす人種又は民族（黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカンインディアン／アラスカ原住民、ヒスパニック系／ラテン系、及び混血／その他）の影響は小さい（20%未満）ことが示された。

EP0083 試験でのアジア人被験者を含む、部分発作を有する被験者での BRV の単剤療法に対する Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0532 解析、3.8.5 項）では、民族（日本人、非日本人）を共変量として評価した。PK パラメータのシミュレーションの結果、日本人被験者で CL が 14.3%低いことが原因となって、体重 70kg の日本人被験者での C_{ss} は、70kg の非日本人被験者と比較して 16.6%上昇することが示された。また、BRV を併用療法として使用した場合と単剤療法の場合を比較すると、単剤療法では酵素誘導作用を有する AED 併用による CL への影響がないために、シミュレーションで算出された体重 70kg の成人被験者での BRV 単剤療法時の C_{ss} の中央値は、日本人及び非日本人被験者共に、併用療法時と比較して 19.9%上昇することが示された。

3.6.3 腎機能障害

BRV の PK に及ぼす腎機能障害の影響は、CL_{cr} が 30mL/分/1.73m^2 未満で透析を行っていない重度腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（N01109 試験、2.4.2 項）で評価した。N01109 試験には CL_{cr} が 15～29mL/分の被験者が 3 例、15mL/分未満の被験者が 6 例組み入れられた。軽度腎

機能障害の影響については、65 歳以上の健康高齢男性及び女性被験者を対象とした試験（N01118 試験、2.4.1 項）で評価した。また、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）では、CL_{cr} を共変量として評価した。

重度腎機能障害の影響

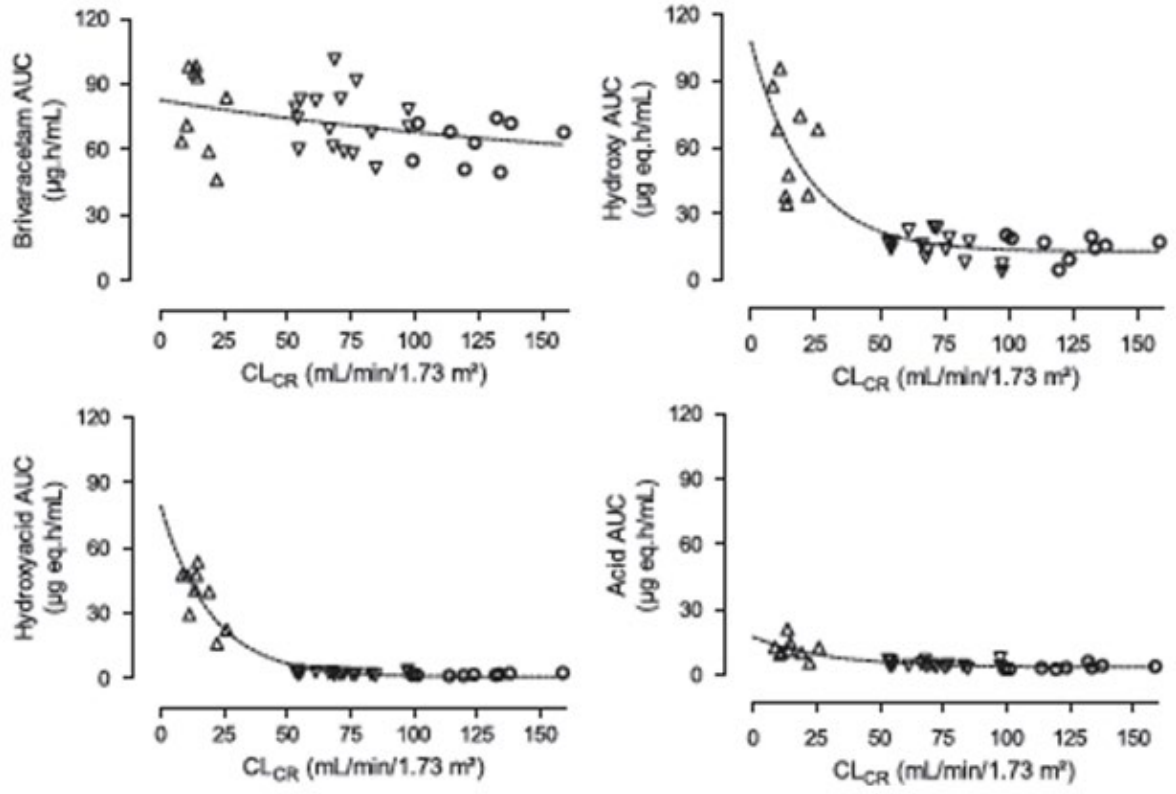
N01109 試験では腎機能障害を有する被験者における BRV の PK を検討した。透析を必要としない重度腎機能障害を有する被験者 9 例及び腎機能障害を有する被験者と人口統計学的特性を合わせた健康被験者 9 例に BRV 200mg を単回経口投与し、投与 72 時間後までの BRV 及び 3 つの薬理学的に非活性な代謝物の血漿中及び尿中濃度を測定した。健康被験者と比較した腎機能障害を有する被験者での血漿中 BRV の C_{max} は変化がなかったが（健康被験者に対する平均値の比：0.9972［90% CI：0.8478～1.1729］）、AUC はやや増加した（健康被験者に対する平均値の比：1.2125［90% CI：1.0119～1.4529］）。また、血漿中 BRV の CL/F 及び CL_R は、腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 42.3 及び 1.66mL/分/1.73m^2、健康被験者ではそれぞれ 51.8 及び 4.48mL/分/1.73m^2 であり、健康被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で減少が認められた（健康被験者に対する平均値の比：0.8160［90% CI：0.6984～0.9533］）。腎機能障害を有する被験者でのカルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の C_{max} は健康被験者と比較してそれぞれ 2.4、2.0 及び 11.7 倍、AUC はそれぞれ 3.2、4.1 及び 21.5 倍であり、曝露量は顕著に増加した。腎臓から速やかに排泄されるこれらの代謝物の CL_R は、重度腎機能障害を有する被験者では 10 分の 1 に減少した。ヒトにおける 10%の制限を超える ω-1 水酸化体については、毒性学的な担保が確保されている。ω-1 ヒドロキシ酸体の毒性は、腎機能障害を有する被験者での曝露量は毒性試験で評価した動物での曝露量より高いことが確認されたため、独立した別の試験で評価した。ω-1 ヒドロキシ酸体の安全性評価の結果から、重度腎機能障害を有する被験者での BRV の使用が裏付けられた。動物と重度腎機能障害を有する被験者の曝露量の比に基づく ω-1 水酸化体と ω-1 ヒドロキシ酸体の安全域は M2.6.6.8.4 項に示した。これらの試験結果より、軽度から重度の腎機能障害を有する患者において BRV の用量調節は不要と判断した。

高齢被験者における軽度腎機能障害の影響

N01118 試験では健康高齢被験者での BRV の PK を評価した（2.4.1 項）。加齢による腎機能低下のため、被験者の CL_{cr} の範囲は 53～98mL/分/1.73m^2 であった（N01118 CSR Table 14.1.2:1）。これら高齢被験者は軽度腎機能障害の特徴を有しており、N01118 試験での PK の結果から、N01109 試験でのすべての重症度の腎機能障害を有する患者において BRV の用量調節は不要であるとの結論が裏付けられた。

重度腎機能障害を有する被験者、高齢被験者及び健康被験者での BRV とその代謝物の曝露量とベースライン時の CL_{cr} の関連性を図 3-2 に示した。

図 3-2 重度腎機能障害を有する被験者、高齢被験者及び健康被験者での BRV 及びその代謝物の AUC とベースライン時の CL_{cr} の関係（N01109 試験、PPS）



AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; BRV=Brivaracetam; CL_{cr}=Creatinine clearance; CSR=Clinical Study Report; PPS=Per Protocol Set
Note: Participants with severe renal impairment (triangles); elderly participants from N01118 (inverted triangles), and healthy controls (open circles)
Note: acid metabolite=carboxylic acid metabolite ucb 42145; hydroxy metabolite=ucb-100406-1, hydroxyacid metabolite=ucb-107092-1
Data source: N01109 CSR Figure 11:6 (redrawn in Sargentini-Maier et al, 2012)

ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体の AUC は、CL_{cr} が 25mL/分/1.73m^2 未満の被験者で明らかに増加したが、BRV 及びカルボン酸体の AUC は、腎機能障害の重症度の悪化による影響を受けなかった。

部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）では CL_{cr} を共変量として評価し、血漿中 BRV のクリアランスに及ぼす CL_{cr} の影響は小さく（20%未満）、N01109 試験の結果が裏付けられた。

結論

重度腎機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験（N01109 試験）の結果、尿中排泄された BRV 未変化体が 10%未満であることから予想されたとおり、重度腎機能障害を有する被験者の BRV の血漿中 PK プロファイルは健康被験者と類似していることが示された。腎機能障害を有する患者での BRV の用量調節は不要である。軽度腎機能障害の特徴を有する高齢被験者での試験結果及び部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリングの結果から、N01109 試験の結果から得られた結論が裏付けられた。

軽度、中等度又は重度腎機能障害を有する患者での BRV の用量調節は不要である。透析を実施中の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、透析を実施中の終末期腎機能障害を有する患者でのデータはない。

3.6.4 肝機能障害

BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響については、Child-Pugh 分類が A、B 及び C の軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者並びに健康被験者を対象とした試験（N01111 試験、2.4.3 項）で評価した。

BRV 100mg 単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響を表 3-11 に示した。

表 3-11 BRV 100mg 単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響（N01111 試験、PPS）

Parameter (unit)	Participants [a]	N	Geometric LSMean (95% CI)	Test versus reference [b]	
				PE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	Healthy controls	6	29.7 (23.9; 36.8)	NA	NA
	Mild impairment	6	44.6 (36.0; 55.3)	1.503	1.168; 1.934
	Moderate impairment	7	46.7 (38.3; 57.0)	1.574	1.235; 2.007
	Severe impairment	7	47.1 (38.6; 57.5)	1.586	1.244; 2.022
C_{max} (µg/mL)	Healthy controls	6	2.86 (2.31; 3.54)	NA	NA
	Mild impairment	6	3.21 (2.60; 3.98)	1.123	0.8745; 1.442
	Moderate impairment	7	2.86 (2.35; 3.49)	1.001	0.7864; 1.274
	Severe impairment	7	2.62 (2.15; 3.19)	0.9156	0.7195; 1.165

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; LSM=Least squares mean; NA=not applicable; PE=point estimate; PK=Pharmacokinetic; PPS=Per Protocol Set

a Child-Pugh class A (mild hepatic impairment), Child-Pugh class B (moderate hepatic impairment), Child-Pugh class C (severe hepatic impairment); Class D=healthy controls

b Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA

Data sources: N01111 CSR Amendment Table 14.2.1:9, N01111 CSR Amendment Table 14.2.1:13

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者での血漿中 BRV の AUC は健康被験者と比較してそれぞれ 50%、57%及び 59%増加した。C_{max} に変化は認められなかった。

N01111 試験の結果から、肝機能障害が BRV の PK に影響を及ぼすことが示された。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者での血漿中 BRV のクリアランスは、それぞれ 0.54、0.48 及び 0.46mL/分/kg であり、健康被験者（0.71mL/分/kg）と比較してそれぞれ 24%、32%及び 35%減少した。CL_R に明らかな変化はなく、この変化は主に CL_{NR} の変化に起因する。BRV の代謝クリアランスの減少は、肝機能障害の重症度に関わらず同程度（約 50%～60%）の曝露量の増加につながった。肝機能障害は BRV の主要な代謝経路のバランスに影響を及ぼすと考えられた。肝機能障害の重症度に伴ってカルボン酸体生成の増加と ω-1 水酸化体生成の減少が認められ、これは酸化能力低下に対する加水分解促進による代償の結果と考えられる変化である。また、CYP2C19 の活性は、肝疾患の初期の段階で低下が認められ、肝機能障害が軽度でも CYP2C19 活性は低下すると考えられる（Frye et al, 2006）。この知見はおそらく肝機能障害の重症度と BRV の AUC 増加の程度が比例しない理由の説明となる（AUC の増加は、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者で健康被験者と比較してそれぞれ 1.50、1.57 及び 1.59 倍）。正常な肝機能を有する被験者と同じ曝露量が得られる用量は、正規化したクリアランスと同じ比率である必要があり、肝機能障害を有する患者での用量は、健康被験者での用量×（肝機能障害を有する被験者のクリアランス／健康被験者のクリアランス）で算出される。肝機能障害を有する被験者のクリアランスが健康被験

者と比較して 24%～35%低いことから、正常な肝機能を有する患者での最大 1 日用量が BRV 200mg/日ならば、約 BRV 150mg/日に相当する。

結論

以上より、肝機能障害を有する被験者では BRV の代謝経路のバランスが変化していることが示された。軽度、中等度及び重度の慢性肝疾患を有する被験者では、健康被験者と比較して BRV の曝露量がそれぞれ 50%、57%及び 59%増加した。したがって、肝機能障害を有する患者集団では開始用量を選択する際に注意することが強く推奨されるが、曝露量の増加の程度は、体系的な用量調整が必要なほどではなかった。本試験では、BRV の安全性及び良好な忍容性が確認された。

3.7 BRV の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

3.7.1 薬物相互作用

M2.6.4.1.6 項に示したとおり、広範な in vitro アッセイが実施された。PK に及ぼす薬物相互作用を以下に要約する。

BRV はヒト CYP 分子種に対して重要な阻害作用又は誘導作用を示さなかったが、エポキシド加水分解酵素の中程度の阻害作用を示した。薬物輸送体の基質又は阻害剤としての作用を示さなかった。また、in vitro で BRV の水酸化は、既存の AED によって影響を受けなかった。

BRV 200μM［BRV 100mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の C_{max}（3.5μg/mL 又は 16μM）の約 12 倍］は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6 又は CYP3A4 に重要な影響を及ぼさなかったが、ヒト CYP2C19 を中程度（46%）に阻害した。CYP 阻害作用に時間依存性はなかった。カルボン酸体及び ω-1 水酸化体は重要な阻害作用を示さなかった。

BRV 200μM では認められなかったが、BRV 500μM 存在下ではヒト肝細胞培養液中で CYP3A4 活性の最大 3 倍の誘導が認められた。CYP1A1、CYP1A2 又は CYP2B6 は誘導されなかった。BRV は、in vitro でヒトミクロソームエポキシド加水分解酵素の阻害作用を示し、その IC_{50} は試験系ごとに異なった（肝細胞中で 8μM～ミクロソーム中で約 100μM）。

BRV 及び血中に循環する BRV の 3 つの代謝物（カルボン酸体、ω-1 水酸化体及び ω-1 ヒドロキシ酸体）は、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、BCRP、P-gp 又は BSEP に対して、阻害作用がない又は軽度の阻害作用のみを示した。

in vitro トランスポーターアッセイでは、BRV は、P-gp、BCRP、MRP1 又は MRP2 の基質ではなかった。分布試験及び排泄データから BRV は BCRP、OATP1B1/3、OAT1/3 又は OCT2 の基質にならないことが示された。

ヒト肝ミクロソームでは、BRV の水酸化に対し felbamate、PHT、CBZ、VPA、LTG、ZNS 及び PB は明らかな阻害作用を示さなかった。

3.7.1.1 BRV と併用抗てんかん薬との相互作用

BRV（50～200mg/日）と他の AED との潜在的な相互作用については、成人を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験での血漿中薬物濃度の併合解析並びに部分発作の併用療法における PBO 対照第 III 相試験の母集団曝露-反応解析で評価した。

以下の項で、BRV と併用する他の AED との薬物相互作用試験の結果を検討する。個々の試験結果の要約を 2.5.1 項に示した。

3.7.1.1.1 CBZ との相互作用

CBZ との相互作用については、健康被験者（N01081 試験、2.5.1.1.1 項）、CBZ による単独療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01133 試験、2.5.1.1.2 項）並びに CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01135 試験、2.5.1.1.3 項）を対象として評価した。また、BRV の PK に及ぼす CBZ の共変量効果は、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で評価した（3.8 項）。

CBZ 併用／非併用下で BRV 100 又は 200mg を 1 日 2 回投与した時の血漿中トラフ濃度の幾何平均値を表 3-12 に示した。

表 3-12 CBZ 併用／非併用下で BRV 100 又は 200mg を 1 日 2 回反復投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値

Study number	GeoMean (CV%) (µg/mL)			
	N	BRV 100mg bid	N	BRV 200mg bid
N01067 (healthy participants, BRV only)	9	1.29 (38.0)	9	2.31 (33.6)
N01081 (healthy participants; BRV+CBZ 600mg/day)	—	—	13	1.42 (14.2)
N01133 (participants with epilepsy; BRV+CBZ (400 to 1600mg/day)	9	1.19 (22.6)	9	2.27 (46.9)
N01135 (participants with epilepsy; BRV+CBZ (500 to 1200mg/day)+VPA (900 to 2500mg/day)	8	0.94 (12.8)	9	1.42 (37.8)

bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; C_{min}=Minimum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; GeoMean=geometric mean; VPA=Valproate
Note: N01133 and N01135: Day 15 and Day 22 morning predose, N01081: Day 35 morning predose, N01067: Day 14 C_{min}
Data sources: N01133 CSR Table 14.2.1:1, N01133 CSR Listing 16.2.5:1, N01081 CSR Table 14.2.1:1, N01067 CSR Amendment 1 Table 14.2.1:2, N01135 CSR Table 14.2.1:1, N01135 CSR Listing 16.2.5:1

健康被験者での BRV の PK に及ぼす CBZ の影響（N01081 試験、2.5.1.1.1 項）を表 3-13 に示した。

表 3-13 健康被験者での BRV の PK に及ぼす CBZ の影響

Parameter (unit)	N	Reference [a]	Test [a]	CV_{res} (%) [b]	Test versus reference [c]	
					PE	90% CI
		BRV 200mg, Day 1	BRV 200mg and CBZ 300mg bid, Day 22			
AUC (µg·h/mL)	13	48.3 (46.6; 50.1)	34.2 (33.0; 35.5)	7.55	0.7079	0.6716; 0.7462
C_{max} (µg/mL)	13	4.51 (4.20; 4.84)	3.92 (3.65; 4.21)	23.09	0.8696	0.7415; 1.0198
CL/F (mL/min/kg)	13	0.92 (0.89; 0.95)	1.30 (1.25; 1.35)	7.55	1.4125	1.3400; 1.4889
		BRV 200mg and CBZ 300mg bid, Day 22	BRV 200mg bid and CBZ 300mg bid, Day 35			
AUC (µg·h/mL)	13	34.2 (33.1; 35.4)	33.7 (32.6; 35.0)	4.29	0.9866	0.9574; 1.0166
C_{max} (µg/mL)	13	3.92 (3.71; 4.14)	5.07 (4.80; 5.36)	12.76	1.2936	1.1836; 1.4138
CL/F (mL/min/kg)	13	1.30 (1.26; 1.35)	1.32 (1.27; 1.36)	4.29	1.0136	0.9837; 1.0444

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; PE=point estimate; res=residual; SD=Standard deviation
a Values are LSMean (exponential LSMean±SD, computed on ln-transformed data).
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (day) as fixed and participant as random effect
Data sources: N01081 CSR Table 14.2.1:5, N01081 CSR Table 14.2.1:7, N01081 CSR Table 14.2.1:8

CBZ 併用投与時の血漿中 BRV の AUC に減少が認められ、Day 22 の AUC は Day 1 と比較して 29%減少した。それに対応して血漿中クリアランスは 41%増加した。Day 22 と比較して Day 35 には、これらのパラメータに更なる変化は認められなかった。

健康被験者での CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV の影響を表 3-14 に示した。

表 3-14 健康被験者での CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV の影響

Parameter (unit)	N	Reference [a] CBZ 300mg bid, Day 21	Test [a] BRV 200mg bid and CBZ 300mg bid, Day 35	CV_{res} (%) [b]	Test versus reference [c] PE	90% CI
CBZ						
AUC_{τ} (µg·h/mL)	13	85.8 (82.4; 89.4)	75.2 (72.2; 78.4)	4.10	0.8768	0.8520; 0.9022
C_{max} (µg/mL)	13	8.33 (8.04; 8.62)	7.44 (7.19; 7.70)	5.33	0.8933	0.8606; 0.9272
CL_{ss}/F (mL/min/kg)	13	0.78 (0.74; 0.81)	0.89 (0.85; 0.93)	4.10	1.1406	1.1084; 1.1737
CBZE						
AUC_{τ} (µg·h/mL)	13	12.48 (11.94; 13.05)	32.12 (30.73; 33.57)	9.08	2.5731	2.4151; 2.7413
C_{max} (µg/mL)	13	1.15 (1.10; 1.19)	3.03 (2.91; 3.15)	12.99	2.6400	2.4118; 2.8898

ANOVA=Analysis of variance; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady state; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; PE=point estimate; res=residual; SD=Standard deviation
a Values are LSMean (exponential LSMean±SD, computed on ln-transformed data).
b ANOVA residual error representing intrasubject variability.
c Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (day) as fixed and participant as random effect.
Data sources: N01081 CSR Table 14.2.1:13, N01081 CSR Table 14.2.1:15, N01081 CSR Table 14.2.1:16

BRV 併用投与時の CBZ の曝露量（AUC_{τ}）は約 12%減少し、CL/F は 1.14 倍に増加した。この変化は、少なくとも部分的には、CBZ 継続投与による自己誘導が原因であると考えられた。CBZ の曝露量（AUC_{τ}）の 90% CI は BE の範囲である 0.80～1.25 に含まれ、CBZ の PK に及ぼす BRV の影響は臨床的に重要ではないことが示された。

BRV 併用投与時の CBZ-10,11-エポキシドの曝露量は、おそらくエポキシド加水分解酵素の阻害のために、明らかな増加が認められた。

in vitro 試験におけるヒト肝細胞での CBZ-10,11-エポキシド加水分解の BRV による阻害作用の IC_{50} は 8.2µM であった（NCD2328、2.1.5 項）。BRV の血漿中蛋白非結合型分率［fu=0.825（N01068 試験、2.2.4 項）］、Day 22 の血漿中 BRV の AUC_{τ}（34.2µg·h/mL）（表 3-13）、12 時間間隔投与、及び BRV の分子量（212.29g/mol）を考慮すると、定常状態での血漿中蛋白非結合型 BRV 濃度の平均値は約 11.1µM（AUC_{τ}×[(fu/MW)/dose interval]）と算出された。

これらの値を可逆的阻害の古典的な方程式（$R=1+[Iu]/IC_{50}$）に挿入すると CBZ-10,11-エポキシドの推定増加率（R）は 2.3 倍となり、これは BRV 200mg 1 日 2 回（400mg/日）投与時に認められた増加率である 2.6 倍（表 3-14）と同程度であった。単純な用量比例を用いた場合、BRV 100mg 1 日 2 回（200mg/日）投与時の CBZ-10,11-エポキシドの増加率（R）は 1.7 倍と推定された。この結果は、N01133 試験及び N01135 試験（表 3-15）並びに CL0178 メタアナリシスでの測定値（表 3-16）と同程度であった。

CBZ 単独療法又は CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者における CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV の影響を表 3-15 に示した。

表 3-15 CBZ 単独療法又は CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者における CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK に及ぼす BRV 50、100 又は 200mg 1 日 2 回投与の影響

Analyte	BRV dose (mg)	Day, predose	N	GeoMean C_{trough} (µg/mL)		Test vs reference [a]
				BRV (CV%)	CBZ and CBZE (95% CI) [b]	PE (90% CI)
N01133 (BRV+CBZ ≥600mg/day)						
CBZ	—	D1	9	—	8.34 (6.57; 10.6)	—
	50 bid (D1-7)	D8	9	0.546 (31.1)	8.74 (7.25; 10.5)	1.048 (0.919; 1.195)
	100 bid (D8-14)	D15	9	1.19 (22.6)	8.73 (6.98; 10.9)	1.046 (0.899; 1.217)
	200 bid (D15-21)	D22	9	2.27 (46.9)	6.92 (4.83; 9.93)	0.830 (0.675; 1.020)
CBZE	—	D1	9	—	1.38 (1.02; 1.85)	—
	50 bid (D1-7)	D8	9	0.546 (31.1)	2.16 (1.69; 2.75)	1.566 (1.357; 1.808)
	100 bid (D8-14)	D15	9	1.19 (22.6)	2.72 (1.94; 3.81)	1.977 (1.707; 2.290)
	200 bid (D15-21)	D22	9	2.27 (46.9)	3.02 (1.91; 4.79)	2.196 (1.650; 2.922)
N01135 (BRV+CBZ ≥600mg/day and VPA ≥500mg/day)						
CBZ	—	D1	9	—	7.51 (6.18; 9.12)	—
	50 bid (D1-7)	D8	9	0.478 (25.4)	7.26 (5.78; 9.10)	0.966 (0.867; 1.078)
	100 bid (D8-14)	D15	8	0.938 (12.8)	7.54 (5.80; 9.80)	1.004 (0.881; 1.144)
	200 bid (D15-21)	D22	9	1.42 (37.8)	6.99 (5.71; 8.56)	0.931 (0.843; 1.029)
CBZE	—	D1	9	—	1.98 (1.46; 2.69)	—
	50 bid (D1-7)	D8	9	0.478 (25.4)	2.72 (1.96; 3.78)	1.373 (1.214; 1.553)
	100 bid (D8-14)	D15	8	0.938 (12.8)	3.53 (2.52; 4.96)	1.783 (1.564; 2.032)
	200 bid (D15-21)	D22	9	1.42 (37.8)	4.43 (3.20; 6.15)	2.237 (1.978; 2.529)

ANOVA=Analysis of variance; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation, D=day; GeoMean=geometric mean; LSM=Least squares mean; N=number; PE=point estimate; VPA=Valproate
Note: Plasma samples for CBZ and CBZE concentrations were obtained prior to the dose of BRV 50mg bid.
a Point estimate (90% CI) for the Day 8, Day 15, or Day 22 vs Day 1 predose geometric mean LSMean ratio (%) derived from ANOVA
b Geometric LSMean plasma concentrations and 95% CI
Data sources: N01133 CSR Table 14.2.1:1, N01133 CSR Table 14.2.1:2, N01133 CSR Table 14.2.1:5, N01133 CSR Table 14.2.1:6, N01135 CSR Table 14.2.1:1, N01135 CSR Table 14.2.1:2, N01135 CSR Table 14.2.1:5

てんかんを有する被験者での CBZ の血漿中トラフ濃度は、BRV の 1 日用量である 50～200mg/日併用時には VPA 併用の有無に関わらず変化が認められなかったが、BRV 400mg/日併用時には約 17%低下した。

CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度は、BRV の増量と共に上昇した。VPA を併用した N01135 試験では、ベースラインでの CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度は N01133 試験より高く、BRV の増量と共に上昇した。BRV 100mg 1 日 2 回投与した時の血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度のベースラインからの上昇は 2.0 倍（N01133 試験）及び 1.8 倍（N01135 試験）であった。N01135 試験及び N01133 試験の Day 1 の CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度は、それぞれ 1.98 及び 1.38µg/mL であり、VPA はベースラインでの血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度を上昇させるが、エポキシド加水分解酵素への BRV による影響を増大させなかった。

健康被験者並びに CBZ 単独療法又は CBZ と VPA の併用療法を受けているてんかんを有する被験者を対象とした PK 試験の結果は、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の上昇（BRV 50～200mg 1 日 2 回投与によって 1.4～2.2 倍）をもたらすエポキシド加水分解酵素の用量依存的で可逆的な阻害作用と一致した。

BRV と CBZ の薬物相互作用については、てんかんを有する被験者を対象に併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響に関するメタアナリシス（CL0178 解析、3.8.2 項）でも評価した。BRV 併用又は非併用時の CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度を表 3-16 に示した。

表 3-16 定常状態の血漿中 CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシド濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別）

AED/AED metabolite (unit)	Period	PBO	BRV doses (mg/day)			
			50	100	150	200
CBZ (µg/mL)	N	208	121	127	20	83
	Baseline concentration	8.60 (38)	9.10 (31)	8.41 (34)	8.47 (31)	9.06 (26)
	Treatment concentration	9.03 (37)	8.84 (37)	8.35 (42)	7.71 (31)	8.09 (43)
	T vs B [a] (90% CI)	1.005 (0.980; 1.031)	0.978 (0.948; 1.010)	0.957 (0.924; 0.992)	0.943 (0.862; 1.032)	0.893 (0.858; 0.931)
CBZE (µg/mL)	N	205	121	126	20	83
	Baseline concentration	1.66 (53)	1.85 (53)	1.48 (50)	1.63 (60)	1.61 (47)
	Treatment concentration	1.76 (52)	2.53 (48)	2.57 (52)	2.73 (64)	3.25 (63)
	T vs B [a] (90% CI)	0.994 (0.967; 1.022)	1.374 (1.328; 1.422)	1.617 (1.555; 1.681)	1.769 (1.611; 1.942)	1.980 (1.890; 2.075)

AED=Antiepileptic drug; B=Baseline; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CBZE=Carbamazepine-epoxide; CI=Confidence interval; N=number; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizures; T=Treatment
a Geometric mean ratio between Treatment and Baseline Period and 90% CI derived from linear mixed-effect model.
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Table 6-9

CL0178 解析におけるてんかんを有する被験者では、BRV は用量（50～200mg/日）に関わらず血漿中 CBZ 濃度に明らかな影響を及ぼさなかったが、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度には用量依存性の影響が認められ、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は BRV 50、100 及び 200mg/日投与でそれぞれ 37%、62%及び 98%上昇した。BRV 50、100、150 及び 200mg/日投与時の血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度のベースラインに対する幾何 LSM の比の 90% CI はいずれも BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれず、各用量での血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の上昇は明らかであった。

部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で CBZ を共変量として評価した結果、CBZ は血漿中 BRV のクリアランスを 34.8%（95% CI：30.5%～39.2%）増加させ、血漿中 BRV 濃度を 26%低下させた。

酵素誘導剤に該当する AED 及び CBZ のいずれも曝露-反応モデルの共変量として明らかな影響を及ぼさなかった（CL0027 Modeling Report Figure 23）。

BRV の Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析）では、CBZ を共変量として BRV 単剤療法に外挿した結果、血漿中 BRV のクリアランスは 37.2%（95% CI：32.9%～41.6%）増加した（CL0257 Modeling Report Table 9）。CL0532 解析において、CL0257 解析でのモデリング&シミュレーションに EP0083 試験のデータを追加して再解析した結果、CBZ は血漿中 BRV のクリアランスを 40.3%（95% CI：34.3%～46.6%）増加させた（CL0532 Modeling Report Table 10）。

結論

健康被験者を対象とした N01081 試験では、治療用量を超える用量である BRV 400mg/日（BRV 200mg 1 日 2 回）に CBZ 600mg/日を約 1 ヵ月の短期間併用した。血漿中 BRV 濃度は、BRV と CBZ の併用期間中 29%低下した。一方、血漿中 CBZ 濃度にほとんど影響はなかったが、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は 2.6 倍に上昇した。したがって、N01081 試験では、CBZ との併用は BRV の代謝クリアランスを増加させ、同時に BRV はエポキシド加水分解酵素を阻害することが示された。

in vitro 試験では BRV がエポキシド加水分解酵素の可逆的な阻害剤であることが確認されている。その IC_{50} はヒト肝細胞で 8.2μM であり、このデータは in vivo で認められた CBZ-10,11-エポキシドの増加と一致した。

CBZ による単独療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01133 試験）又は CBZ と VPA の併用療法を長期間受けているてんかんを有する被験者（N01135 試験）に BRV 50、100、150 又は 200mg を 3 週間連続 1 日 2 回投与した。被験者は CBZ 単独療法又は CBZ と VPA の併用療法で各被験者の通常用量を投与された。健康被験者を対象とした試験と同様に、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は、BRV の用量に比例して上昇した。BRV 200mg/日（第 III 相試験での最高用量）投与時の血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は、N01133 試験及び N01135 試験でそれぞれ 2.0 倍及び 1.8 倍に上昇した。BRV に CBZ 及び VPA を併用した時、VPA もエポキシド加水分解酵素の阻害剤であるが、BRV による血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の更なる上昇は示されなかった。血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度はベースライン時には N01133 試験及び N01135 試験でそれぞれ 1.38 及び 1.98μg/mL であり、BRV 100mg 1 日 2 回併用時にはそれぞれ 2.72 及び 3.53μg/mL であった。併用療法を受ける患者での血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の基準範囲の上限は約 8μg/mL と考えられ、この基準値を超えると一部の患者でめまい等の一時的な中枢神経系の副作用がみられることが報告されている（Patsalos et al, 2008）。

結論として、BRV は広い治療域と広い安全域を有するため、CBZ 併用による BRV 濃度の 20%～40%の低下に対して用量調節は不要と考えられた。

3.7.1.1.2 LTG との相互作用

LTG との相互作用について、健康被験者（N01171 試験、2.5.1.2 項）を対象として評価した。また、BRV の PK に及ぼす LTG の共変量効果については、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション試験で評価した（3.8 項）。

BRV の血漿中トラフ濃度を 2.5.1.2 項に示した。BRV の血漿中トラフ濃度は Day 7～16 の間安定しており、LTG 25mg 投与は BRV の血漿中濃度に影響を及ぼさないことが示された。

健康被験者での LTG の PK に及ぼす BRV の影響を表 3-17 に示した。

表 3-17 健康被験者での LTG の PK に及ぼす BRV の影響

Parameter (unit)	N	Reference [a] (LTG 25mg) Day 1	Test [a] (LTG 25mg with BRV 200mg bid) Day 14	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
					PE	90% CI
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	13	10.8 (9.69; 12.0)	12.6 (11.3; 14.0)	9.97	1.166	1.088; 1.250
C_{max} (μg/mL)	13	0.261 (0.246; 0.278)	0.288 (0.271; 0.305)	9.28	1.100	1.031; 1.174

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; LTG=Lamotrigine; N=number; PE=point estimate; res=residual
a Geometric LSMeans (95% CI)
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio (%) derived from ANOVA
Data sources: N01171 CSR Table 14.2.1:3, N01171 CSR Table 14.2.1:4

LTG（25mg 単回投与）と BRV 200mg 1 日 2 回併用投与時の定常状態での血漿中 LTG の C_{max} は 10%上昇し、$AUC_{(0-t)}$は 17%増加した。各パラメータの 90% CI は BE の基準範囲である 0.80～1.25 に含まれ、BRV と LTG との間に臨床的に重要な相互作用はないことが示された。なお、LTG 単剤

療法時の 13 例中 5 例及び LTG と BRV 併用投与時の 13 例中 9 例は、AUC 算出時の外挿部分がそれぞれ 20%を超えたことから、AUC の推定値は信頼性がないと考えられた。

LTG の PK に及ぼす BRV の薬物相互作用については、てんかんを有する被験者を対象に併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響に関するメタアナリシス（CL0178 解析、3.8.2 項）でも評価した。BRV 併用又は非併用時の血漿中 LTG 濃度を表 3-18 に示した。

表 3-18　定常状態の血漿中 LTG 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別）

Parameter (unit)	PBO	BRV doses (mg/day)			
		50	100	150	200
N	132	82	80	18	53
Baseline concentration (μg/mL)	6.27 (74)	6.40 (74)	5.69 (78)	6.73 (78)	5.49 (90)
Treatment concentration (μg/mL)	6.58 (77)	6.80 (73)	6.07 (78)	7.11 (84)	6.26 (86)
Treatment vs Baseline [a] (90% CI)	1.045 (1.007; 1.084)	1.062 (1.016; 1.110)	1.046 (0.990; 1.104)	1.008 (0.899; 1.130)	1.092 (1.031; 1.157)

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; N=number; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizures
a Geometric mean ratio between Treatment and Baseline Period and 90%CI derived from linear mixed-effect model.
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Table 6-9

てんかんを有する被験者では BRV は用量（50～200mg/日）に関わらず血漿中 LTG 濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で LTG を共変量として評価しており、LTG は血漿中 BRV のクリアランスに影響を及ぼさなかった。

BRV の Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析）で LTG を共変量として BRV 単剤療法に外挿した結果、血漿中 BRV のクリアランスは 2.9%（95% CI：−0.8%～6.8%）増加した（CL0257 Modeling Report Table 9）。CL0532 解析において、CL0257 解析でのモデリング&シミュレーションに EP0083 試験のデータを追加して再解析した結果、LTG は血漿中 BRV のクリアランスを 2.7%（95% CI：−1.5%～7.2%）増加させた（CL0532 Modeling Report Table 10）。

結論

結論として、健康被験者での相互作用試験並びにてんかんを有する被験者での Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリングで PK の相互作用は認められず、BRV と LTG の併用投与時に用量調節は不要と考えられた。

3.7.1.1.3 PHT との相互作用

PHT との相互作用については、健康被験者（N01082 試験、2.5.1.3.1 項）及び PHT を長期投与されているてんかんを有する被験者（N01172 試験、2.5.1.3.2 項）を対象として評価した。また、BRV の PK に及ぼす PHT の共変量効果については、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で評価した（3.8 項）。

PHT を長期投与されているてんかんを有する被験者（N01172 試験）では、PHT が肝酵素の強い誘導剤であるため、BRV の血漿中トラフ濃度は PHT を単回投与された健康被験者（N01082 試験）と比較して、約 3 分の 1 に低下した。

健康被験者及びてんかんを有する被験者での PHT の PK に及ぼす BRV の影響を表 3-19 に示した。

表 3-19 健康被験者及びてんかんを有する被験者での PHT の PK に及ぼす BRV の影響

Parameter (unit)	Reference [a] (PHT)	Test [a] (PHT/BRV 200mg bid)	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
				PE	90% CI
N01082 (PHT 600mg, single dose)					
	Day 1, N=19	Day 13, N=19			
C_{max} (µg/mL)	8.83 (8.39; 9.30)	7.52 (7.14; 7.92)	13.75	0.8512	0.7881; 0.9193
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	314 (295; 334)	273 (256; 290)	12.30	0.8693	0.8114; 0.9314
N01172 (PHT 200 to 700mg/day) [d]					
	Day −1, N=18	Day 24, N=17			
C_{max} (µg/mL)	16.9 (14.2; 20.2)	20.3 (17.0; 24.4)	25.2	1.20	1.03; 1.40
AUC_{τ} (µg·h/mL)	252 (201; 316)	301 (240; 379)	29.0	1.20	1.01; 1.42

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; PHT=Phenytoin; res=residual

a Values are geometric LSMeans (95% CI)

b CV(%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability

c PE and 90% CI for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA

d Variability and compliance issues in N01172 rendered the observations questionable since different PHT dosages and treatment regimens were used. Participants with epilepsy received PHT once or twice daily (immediate and/or extended release formulations) with daily doses ranging from PHT 200mg to 700mg. In some participants, dosage regimen was unknown and in some others, morning and evening PHT dosages were different.

Data sources: N01172 CSR Table 14.2.2:1, N01172 CSR Table 14.2.3:1, N01082 CSR Table 14.2.2:1, N01082 CSR Table 14.2.2:2

N01082 試験では、PHT の C_{max} は約 15%低下し、$AUC_{(0-t)}$は約 13%減少した。$AUC_{(0-t)}$の 90% CI は BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれ、BRV と PHT との間に臨床的に重要な相互作用はないことが示された。しかし、C_{max} の 90% CI の下限値（0.7881）は BE の基準範囲をやや下回った。ただし、PHT の C_{max} は治療濃度範囲である 10～20µg/mL より低かった。健康被験者に PHT 600mg を単回投与した時、BRV 200mg 1 日 2 回 12 日間投与は PHT の PK に阻害作用を示さなかった。

PHT を長期投与されているてんかんを有する被験者に BRV 200mg 1 日 2 回（400mg/日）を投与した時、定常状態での血漿中 PHT 濃度は 20%上昇することが示された。しかし、PHT の用量及び投与レジメンが被験者によって異なることから、ばらつきとコンプライアンスの問題により試験結

果の解釈には注意が必要である。てんかんを有する被験者に、PHT（速放製剤又は徐放製剤）200～700mg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した。被験者の一部は投与レジメンが不明であり、朝と夕の PHT の投与量が異なる被験者もいた。

PHT の PK に及ぼす BRV の薬物相互作用については、てんかんを有する被験者を対象に併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響に関するメタアナリシス（CL0178 解析、3.8.2 項）でも評価した。BRV 併用又は非併用時の血漿中 PHT 濃度を表 3-20 に示した。

表 3-20　定常状態の血漿中 PHT 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別）

Parameter (unit)	PBO	BRV doses (mg/day)			
		50	100	150	200
N	57	34	25	0	13
Baseline concentration (µg/mL)	9.25 (96)	11.23 (79)	11.92 (90)	NC	12.81 (80)
Treatment concentration (µg/mL)	10.7 (85)	12.90 (92)	10.50 (71)	NC	14.36 (123)
Treatment vs Baseline [a] (90% CI)	1.037 (0.953; 1.128)	1.154 (1.036; 1.286)	0.810 (0.707; 0.929)	NC	1.123 (0.886; 1.424)

AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; N=number; NC=not calculated; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizures
a Geometric mean ratio between Treatment and Baseline Period and 90%CI derived from linear mixed-effect model.
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Table 6-9

てんかんを有する被験者では BRV は用量（50～200mg/日）に関わらず血漿中 PHT 濃度に明らかな影響を示さなかった。

部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で PHT を共変量として評価した結果、PHT は血漿中 BRV のクリアランスを 26.8%（95% CI：20.0%～33.9%）増加させ、血漿中 BRV 濃度を 21%低下させた。

BRV の Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析）で PHT を共変量として BRV 単剤療法に外挿した結果、血漿中 BRV のクリアランスは 31.2%（95% CI：24.4%～38.4%）増加した（CL0257 Modeling Report Table 9）。CL0532 解析において、CL0257 解析でのモデリング&シミュレーションに EP0083 試験のデータを追加して再解析した時、PHT は血漿中 BRV のクリアランスを 35.0%（95% CI：27.4%～43.1%）増加させた（CL0532 Modeling Report Table 10）。

結論

初期の臨床薬理試験（N01172 試験）では不確定な結果であったが、部分発作に対する併用療法全体を通したより大きなサンプルサイズ並びにベースライン及び治療期間中の複数の測定を組み合わせた評価の結果、PHT を基礎治療として使用中の被験者に対し 200mg/日までの用量で BRV を追加投与又は投与中止する時、PHT の用量調節は不要と結論付けることが可能であった。

3.7.1.1.4 TPM との相互作用

TPM との相互作用については、健康被験者（N01170 試験、2.5.1.4 項）を対象として評価した。また、BRV の PK に及ぼす TPM の共変量効果については、部分発作に対する併用療法試験の成人被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で評価した（3.8 項）。

BRV の血漿中トラフ濃度を 2.5.1.4 項に示した。BRV の血漿中トラフ濃度は TPM 200mg の併用投与によって低下した。この低下は臨床的に重要ではないと判断された。

健康被験者での TPM の曝露量に及ぼす BRV の影響を表 3-21 に示した。

表 3-21 健康被験者での TPM の曝露量に及ぼす BRV の影響

Parameter (unit)	N	Reference [a] (TPM 200mg), Day 1	Test [a] (TPM 200mg and BRV 200mg bid), Day 14	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
					PE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	14	143 (129; 158)	134 (121; 148)	8.59	0.9366	0.8843; 0.9919
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·h/mL)	14	127 (114; 140)	120 (109; 133)	9.04	0.9505	0.8948; 1.0096
C_{max} (µg/mL)	14	3.82 (3.58; 4.07)	3.74 (3.50; 3.99)	7.12	0.9786	0.9331; 1.0264

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; PE=point estimate; res=residual; TPM=Topiramate
a Values are geometric LSMeans (95% CI)
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate and 90% CI for the test/reference geometric LSMean ratio (%) derived from ANOVA
Data sources: N01170 CSR Table 14.2.1:3, N01170 CSR Table 14.2.1:4

TPM 200mg と BRV 200mg 1 日 2 回の併用投与は、TPM の PK に影響を及ぼさなかった。いずれの薬剤についても、C_{max} 及び曝露量に有意な差は認められなかった。両薬剤の PK パラメータの 90% CI は BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれ、BRV と TPM との間に臨床的に重要な相互作用はないことが示された。

TPM の PK に及ぼす BRV の薬物相互作用は、てんかんを有する被験者を対象に併用 AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響に関するメタアナリシス（CL0178 解析、3.8.2 項）でも評価した。BRV 併用又は非併用時の血漿中 TPM 濃度を表 3-22 に示した。

表 3-22 定常状態の血漿中 TPM 濃度に及ぼす BRV の影響（部分発作に対する併用療法時のメタアナリシス、BRV の用量別）

Parameter (unit)	PBO	BRV doses (mg/day)			
		50	100	150	200
N	87	26	38	11	27
Baseline concentration (µg/mL)	6.31 (72)	7.17 (67)	5.27 (68)	7.45 (72)	6.03 (51)
Treatment concentration (µg/mL)	6.90 (69)	6.74 (68)	5.18 (71)	8.58 (64)	5.60 (44)
Treatment vs Baseline [a] (90% CI)	1.049 (1.005; 1.095)	0.983 (0.911; 1.061)	0.958 (0.891; 1.031)	0.998 (0.866; 1.149)	0.947 (0.870; 1.031)

BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; N=number; PBO=Placebo; POS=partial-onset seizures
a Geometric mean ratio between Treatment and Baseline Period and 90% CI derived from linear mixed-effect model
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Table 6-9

てんかんを有する被験者では BRV は用量（50～200mg/日）に関わらず血漿中 TPM 濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

部分発作を有する成人被験者を対象としたレトロスペクティブな Population PK モデリング（CL0028 解析、3.8.1 項）で TPM を共変量として評価した結果、TPM は血漿中 BRV のクリアランスに影響を及ぼさなかった。

BRV の Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析）で TPM を共変量として BRV 単剤療法に外挿した結果、血漿中 BRV のクリアランスは 5.1%（95% CI：0.1%～10.4%）増加した（CL0257 Modeling Report Table 9）。CL0532 解析において、CL0257 解析でのモデリング&シミュレーションに EP0083 試験のデータを追加して再解析した時、TPM は血漿中 BRV のクリアランスを 5.2%（95% CI：−0.2%～10.8%）増加させた（CL0532 Modeling Report Table 10）。

結論

健康被験者での相互作用試験（N01170 試験）及びてんかんを有する被験者を対象とした複数のモデリング&シミュレーション解析で PK の相互作用は認められず、BRV と TPM の併用投与時に用量調節は不要と考えられた。

3.7.1.2 他の薬剤との相互作用

以下の項では、BRV と AED 以外の併用薬との薬物相互作用試験の結果を検討する。個々の試験結果の要約を 2.5 項に示した。

3.7.1.2.1 GFZ との相互作用

GFZ と BRV の相互作用については、N01259 試験（2.5.1.5 項）で評価した。代謝物の詳細を 3.4 項に示した。

健康被験者での BRV の PK に及ぼす GFZ の影響を表 3-23 に示した。

表 3-23 健康被験者での BRV の PK に及ぼす GFZ の影響

Parameter (unit)	N	Reference [a] BRV 150mg	N	Test [a] BRV 150mg with GFZ 600mg bid	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
						PE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	25	41.2 (38.7; 43.9)	26	39.2 (36.7; 41.7)	4.67	0.950	0.929; 0.972
C_{max} (µg/mL)	25	4.14 (3.77; 4.54)	26	4.16 (3.80; 4.56)	15.0	1.01	0.937; 1.08
CL/F (mL/min/kg)	25	0.790 (11.8)	26	0.834 (12.8)	NC	NC	NC

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; GFZ=Gemfibrozil; LSM=Least squares mean; N=number; NC=not calculated; PE=point estimate; res=residual
a Geometric LSMeans (95% CI), geometric CV(%) for CL/F
b ANOVA residual error representing the intrasubject variability
c PE (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data sources: N01259 CSR Table 14.2.3:1, N01259 CSR Table 14.2.3:5

BRV の代謝物に及ぼす GFZ の影響を表 2-21 に示した。

CYP2C8 及び CYP2C9 の選択的阻害剤である GFZ は BRV の PK に明らかな影響を及ぼさなかった。唯一認められた影響は、ω-1 水酸化によるカルボン酸体から ω-1 ヒドロキシ酸体への代謝（二次的代謝経路）の軽度であるが有意な減少であった。

BRV のカルボン酸体への加水分解は、肝臓及び肝臓外のアミダーゼ（E.C.3.5.1.4）によって触媒される（2.1.4 項）。BRV の水酸化は、主として CYP2C19 によって触媒されるマイナーな代謝経路であると考えられる。GFZ による CYP2C8 及び CYP2C9 の阻害は、BRV の PK に対して重要な影響を及ぼさないと考えられた。

結論として、BRV は CYP2C8 及び CYP2C9 の阻害剤と用量調節なしで併用することが可能である。

3.7.1.2.2 MDZ との相互作用

MDZ と BRV の相互作用を、N01261 試験（2.5.1.6 項）で評価した。

MDZ と BRV 2.5、25 及び 75mg 1 日 2 回併用投与時の定常状態での BRV の血漿中トラフ濃度は Day 11～14 の間で安定しており、用量比例性が認められた（N01261 CSR Table 14.2.1:3、Figure 14.2.1:7）。

健康被験者での MDZ 及びその代謝物である OH-MDZ の PK に及ぼす BRV 75mg 1 日 2 回投与の影響を表 3-24 に示した。

表 3-24 健康被験者での MDZ 及びその代謝物である OH-MDZ の PK に及ぼす BRV 75mg 1 日 2 回投与の影響

Analyte	Parameter (unit)	N	Reference [a] MDZ 7.5mg Day 1	Day	Test [a] BRV 75mg bid and MDZ 7.5mg Day 13 or Day 20	Test versus reference [b]	
						PE	90% CI
MDZ	AUC (ng·h/mL)	14	126 (99.6; 160)	13	137 (108; 174)	1.085	0.9703; 1.213
		14		20	139 (109; 176)	1.099	0.9827; 1.228
	C_{max} (ng/mL)	14	42.9 (33.5; 55.0)	13	63.9 (49.8; 81.8)	1.487	1.180; 1.874
		14		20	54.1 (42.2; 69.4)	1.260	0.9699; 1.638
MDZ-OH	AUC (ng·h/mL)	14	44.9 (36.5; 55.1)	13	46.9 (38.2; 57.6)	1.044	0.9336; 1.169
		14		20	47.9 (39.0; 58.9)	1.068	0.9675; 1.178
	C_{max} (ng/mL)	14	17.0 (12.7; 22.8)	13	21.9 (16.3; 29.3)	1.284	0.9740; 1.692
		14		20	20.9 (15.6; 28.0)	1.227	0.9082; 1.659

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; LSM=Least squares mean; MDZ=Midazolam; MDZ-OH=1-hydroxy midazolam; PE=point estimate; SD=Standard deviation
Note: Values are LSMean (exponential [LSMean±SD computed on ln-transformed data]).
a Geometric LSMean (95% CI)
b PE and 90% CI for the Day 13 or Day 20 vs Day 1 geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data sources: N01261 CSR Table 14.2.1:4, N01261 CSR Table 14.2.1:7, N01261 CSR Table 14.2.1:8

MDZ をプローブ基質として評価した結果、BRV 75mg 1 日 2 回投与は定常状態で CYP3A4 の活性に対し明らかな誘導作用を示さなかった。MDZ は高感度の CYP3A 基質であり、BRV による CYP3A の誘導作用があれば、明らかな血漿中 MDZ 濃度の低下と OH-MDZ 濃度の上昇がもたらされる。

N01261 試験では、Day 13 及び 20 の Day 1 に対する MDZ 及び OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比は 1 に近く、その 90% CI はいずれも BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれた。MDZ 及び OH-

MDZ の C_{max} は、Day 1 と比較して Day 13 及び 20 で高かった（又は理由は不明ながら Day 1 が明らかに低かった）が、これは、少なくとも部分的には、AUC と比較して C_{max} のばらつきが大きいことに起因すると考えられた。

Day 13（BRV 投与終了日）と Day 20（BRV 投与終了 1 週間後）を比較した正式な BE 評価は行っていないが、Day 13 と 20 の AUC 及び C_{max} の平均値は同程度であり（表 3-24）、BRV は MDZ の PK に影響を及ぼさないことが確認された。

N01261 試験で MDZ をプローブ基質として評価した結果、BRV は定常状態で CYP3A4 の活性に対し明らかな誘導作用又は阻害作用がないことが示された。

N01261 試験での BRV の最高用量は 150mg/日であり、BRV の 1 日最高用量より 25%少ないが、臨床的に重要な変化又は傾向が認められないことから、BRV 200mg/日でも BRV は CYP3A4 の活性に対し影響がないという結論が示唆された。更に、in vitro データからも、BRV が CYP3A4 の明らかな基質、誘導剤又は阻害剤ではないことが示された。

3.7.1.2.3 経口避妊薬との相互作用

経口避妊薬と BRV の相互作用を、N01080 試験（2.5.1.7.1 項）及び N01282 試験（2.5.1.7.2 項）で評価した。

健康女性被験者での経口避妊薬の PK に及ぼす BRV の影響を表 3-25 に示した。

表 3-25 健康女性被験者での経口避妊薬の PK に及ぼす BRV の影響

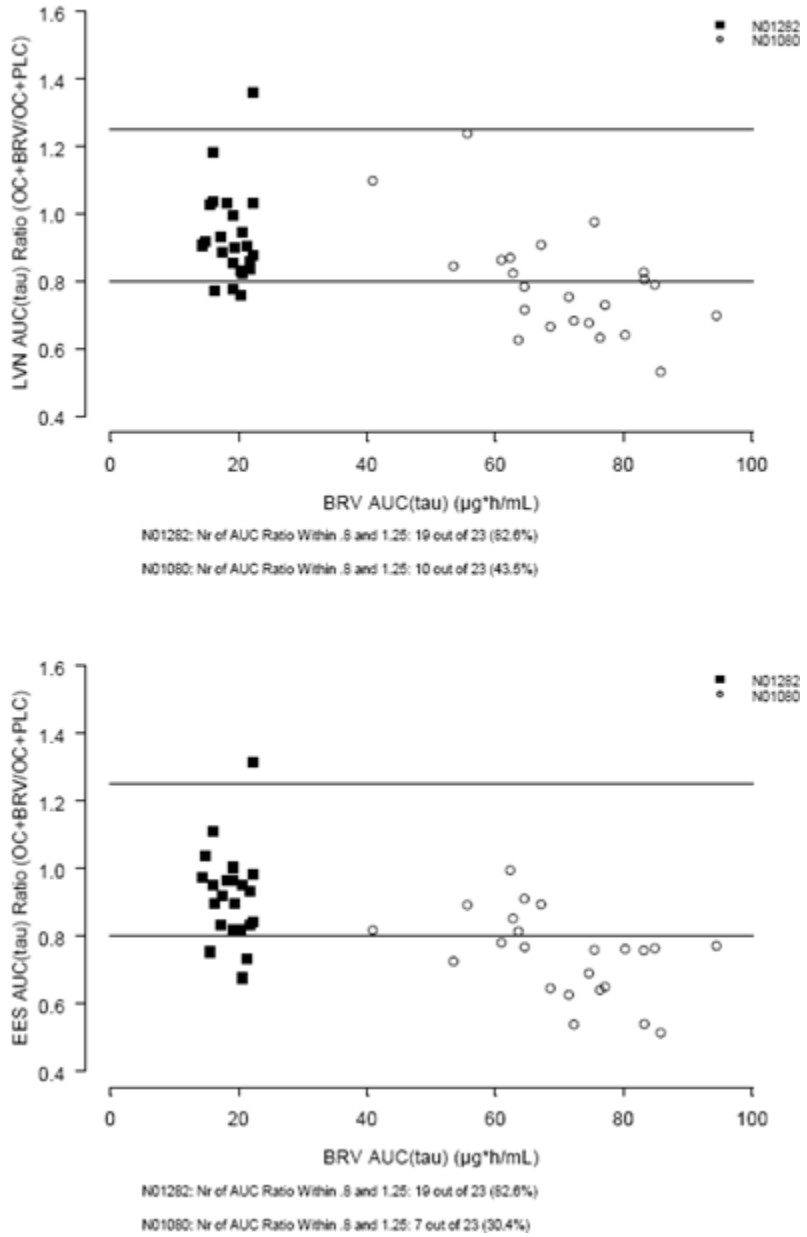
Analyte	Parameter (unit)	N	Reference [a]	Test [a]	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
						PE	90% CI
N01282 (BRV 50mg bid)			Combination OC and PBO	Combination OC and BRV 50mg bid			
EES	AUC_{τ} (pg·h/mL)	24	989 (889; 1100)	893 (803; 994)	9.95	0.903	0.859; 0.950
	C_{max} (pg/mL)	24	110 (98.4; 123)	105 (94.3; 118)	16.1	0.958	0.884; 1.04
LVN	AUC_{τ} (ng·h/mL)	24	70.8 (61.8; 81.0)	65.3 (57.1; 74.7)	9.91	0.923	0.878; 0.970
	C_{max} (ng/mL)	24	6.53 (5.86; 7.29)	6.20 (5.56; 6.92)	9.06	0.949	0.907; 0.994
N01080 (BRV 200mg bid)			Combination OC alone	Combination OC and BRV 200mg bid			
EES	$AUC_{(0-24h)}$ (pg·h/mL)	23	1077 (949; 1223)	790 (696; 896)	12.5	0.7332	0.6881; 0.7811
	C_{max} (pg/mL)	23	103 (90.7; 117)	88.6 (78.2; 100)	17.5	0.8618	0.7891; 0.9412
LVN	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)	23	71.2 (61.6; 82.3)	55.2 (47.7; 63.8)	13.9	0.7751	0.7223; 0.8316
	C_{max} (ng/mL)	23	5.90 (5.23; 6.64)	5.29 (4.70; 5.96)	10.1	0.8978	0.8530; 0.9450

ANOVA=Analysis of variance; $AUC_{(0-24)}$=area under the plasma concentration vs time curve from zero to 24 hours; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; EES=ethinylestradiol; LSM=Least square mean; LVN=levonorgestrel; N=number; OC=oral contraceptive, PBO=Placebo; PE=point estimate; res=residual
a Geometric LSMeans (95% CI) for test and reference
b ANOVA residual error representing intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data sources: N01080 CSR Table 14.2.1:1, N01080 CSR Table 14.2.1:3, N01080 CSR Table 14.2.1:5, N01080 CSR Table 14.2.1:7, N01282 CSR Table 14.2.2:1, N01282 CSR Table 14.2.2:2, N01282 CSR Table 14.2.2:4, N01282 CSR Table 14.2.2:5

N01282 試験で、BRV 50mg 1 日 2 回投与と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を含有）を併用投与した時、PK 相互作用は認められなかった（2.5.1.7.2 項）。

N01080 試験（2.5.1.7.1 項）では、BRV 200mg 1 日 2 回投与と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を含有）のエストロゲン成分及びプロゲスチン成分との間に相互作用が認められ、エチニルエストラジオールの AUC_{τ} が 27%減少し、レボノルゲストレルの AUC_{τ} が 23%減少したが、内因性のプロゲステロン、エストラジオール、FSH 及び LH によって測定される排卵の抑制には影響が認められなかった。N01080 試験及び N01282 試験でのエチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの AUC_{τ} の比を図 3-3 に示した。

図 3-3 エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの AUC_τ の比（N01080 試験及び N01282 試験）



BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; EES=ethinylestradiol; LVN=levonorgestrel; OC=oral contraceptive; PLC=Placebo
Note: Study designs of N01080 and N01282 differed and N01080 was not placebo-controlled as indicated in the axis title.
Data source: N01282 CSR Figure Additional Analysis Add 2

BRV の血漿中トラフ濃度に、Day 20（経口避妊薬併用時、1.062µg/mL）と Day 29（7 日間の経口避妊薬非併用期間後、0.988µg/mL）で差は認められなかった（N01282 試験）。Day 20 の Day 29 に対する比の点推定値は 1.08（90% CI：0.982～1.18）であり、90% CI が BE の基準範囲（0.80～1.25）に含まれたことから、経口避妊薬は血漿中 BRV 濃度に影響を及ぼさないことが示された。

出血又は点状出血パターンを N01282 CSR Table 14.3.6:1 及び N01080 CSR Table 14.3.7:1 に示した。N01282 試験では、5 回のサイクル間（ベースライン期間、BRV 併用期間、ウォッシュアウト

期間、PBO 併用期間及び追跡調査期間）で、点状出血又は出血の発現割合に差はみられなかった。N01080 試験では、破綻出血のパターンについて、PBO 併用期間及び追跡調査期間と比較して BRV 200mg 1 日 2 回投与期間（併用期間）で発現割合に明らかな増加は認められなかった。経口避妊薬と BRV の併用期間中に、一部の被験者で最初の 2 日間に破綻出血のわずかな増加が認められ、エチニルエストラジオールの濃度低下が原因と考えられた。しかし、中間期出血（Day 3～21）の発現割合は 3 つの期間で同程度であった。

BRV 50mg 1 日 2 回と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を含有）を併用した時、PK に相互作用は認められなかった。

経口避妊薬は血漿中 BRV 濃度に影響を及ぼさず、BRV は経口避妊薬の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。BRV 200mg 1 日 2 回（400mg/日、1 日最高用量の 2 倍）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を含有）を併用投与した時、エストロゲン成分及びプロゲスチン成分の AUC がそれぞれ 27%及び 23%減少したが、内因性ホルモン（プロゲステロン、エストラジオール、FSH 及び LH）の頻回モニタリングで、排卵の抑制に影響は認められなかった。

エチニルエストラジオールは主に CYP3A4 により代謝され、レボノルゲストレルの PK はより複雑であるが、CYP 誘導剤によって影響を受けやすい。健康男性被験者（N01067 試験）及び女性被験者（N01080 試験）で、弱い用量依存性のある尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は BRV の投与により上昇し、BRV は 400mg/日以上の投与量で弱い CYP3A4 の誘導活性を示すエビデンスがある。しかし、N01261 試験で MDZ を CYP3A4 の高感度のプローブ基質として評価した結果、BRV 150mg/日は健康被験者で肝酵素活性を誘導しないことが示された。経口避妊薬との相互作用を評価した 2 つの臨床試験（N01282 試験及び N01080 試験）は、エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg を含む経口避妊薬を服用中の、生殖能力のある非喫煙者で肥満のない若い女性被験者を対象に実施された。

低用量ピル（エチニルエストラジオール 20μg 及びレボノルゲストレル 100μg）との相互作用のデータはないが、PK の線形性を前提とした場合、BRV が 200mg/日以下の用量で経口避妊薬と明らかな相互作用を示さないという結論は、経口避妊薬の用量に関わらず有効であると考えられる。

したがって、BRV は 50～200mg/日の用量範囲で経口避妊薬の効果に影響を及ぼさないと考えられた。

3.7.1.2.4 RFP との相互作用

RFP と BRV の相互作用を、N01259 試験（2.5.1.5 項）で評価した。代謝物の詳細を 3.4 項に示した。

RFP の血漿中トラフ濃度は Day 5～8 の朝に測定され、大半の測定時点で定量下限値以下であった。

健康被験者での BRV の PK に及ぼす RFP の影響を表 3-26 に示した。

表 3-26　健康被験者での BRV の PK に及ぼす RFP の影響

Parameter (unit)	Reference [a] BRV 150mg (N=26)	Test [a] BRV 150mg with RFP 600mg (N=26)	CV_{res} (%) [b]	Test vs reference [c]	
				PE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	41.2 (38.1; 44.6)	22.8 (21.1; 24.7)	8.23	0.554	0.533; 0.576
C_{max} (µg/mL)	4.22 (3.84; 4.64)	3.74 (3.40; 4.11)	14.1	0.887	0.830; 0.948
CL/F (mL/min/kg)	0.803 (14.5)	1.45 (19.8)	NC	NC	NC

ANOVA=Analysis of variance; AUC=Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; LSM=Least squares mean; N=number; NC=not calculated; PE=point estimate; res=residual; RFP=Rifampicin
a Geometric LSMeans (95% CI), geometric CV(%) for CL/F
b ANOVA residual error representing the intrasubject variability
c Point estimate (90% CI) for the test/reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data sources: N01259 CSR Table 14.2.3:1, N01259 CSR Table 14.2.3:9

RFP は強い CYP 誘導剤であり、BRV のクリアランスは 1.8 倍（0.803mL/分/kg から 1.45mL/分/kg）に増加し、AUC は 45%減少した。

強い CYP 誘導剤である RFP の併用は、血漿中 BRV 濃度を 45%低下させる可能性がある。RFP 投与時には BRV の増量を検討する必要があり、RFP 投与を中止する時は BRV の減量を検討する必要がある。

3.7.2　エタノールとの相互作用

EP0041 試験（2.5.2 項）で健康被験者を対象に PK 及び PD に関する相互作用を評価した結果、エタノールと BRV は互いの PK に影響を及ぼさなかったが、BRV はエタノールの作用を増強することが示された。BRV による精神運動機能、注意及び記憶に及ぼす影響は、エタノールによる障害に対して相加的又は相乗的であった。

3.7.3　食物との相互作用

BRV の PK に及ぼす高脂肪食の影響については、BRV 原末を封入したカプセルを用いた N01075 試験及び BRV 50mg 錠を対照製剤とした BE/BA 試験である N01287 試験の食事の影響検討パートで評価した。PK パラメータの要約を付録 5.3 項に示した。食後投与時の BRV の C_{max} は、N01075 試験で 28%、N01287 試験で 37%低下した。いずれの試験でも C_{max} の比の 90% CI は許容範囲（0.80～1.25）を超えた。$AUC_{(0-t)}$は、N01075 試験で 0.995µg･h/mL、N01287 試験で 0.940µg･h/mL であり、いずれの試験でも AUC の幾何平均値の比は 1 に近く、90% CI は 0.80～1.25 の許容範囲内であったことから、吸収の程度は食事の影響を受けないことが示された。いずれの試験でも食後投与時の t_{max} の中央値は、0.5 時間から約 3 時間に延長した。

M2.7.1.3.6 項に示したように、血漿中 BRV 濃度の平均値に対する食事の影響は認められず、BRV は食事の有無に関わらず投与可能であると結論づけられた。

3.8　母集団薬物動態モデリング及び母集団薬物動態／薬力学モデリング

本項では BRV の Population PK 解析及び Population PK/PD 解析として、部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III 相試験における BRV の Population PK 解析（CL0028 解析、3.8.1 項）、部分発作を有する成人被験者を対象とした他の AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価するメタアナリシス（CL0178 解析、3.8.2 項）、部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III

相試験における併用療法としての BRV の Population PK/PD モデリング（CL0027 解析、3.8.3 項）、部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0257 解析、3.8.4 項）、CL0257 解析に EP0083 試験の結果を追加した、部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリング（CL0532 解析、3.8.5 項）の結果を示した。

3.8.1 CL0028 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III 相試験における BRV の母集団薬物動態モデリング［CL0028 報告書］

CL0028 解析は、固定用量を用いた完了済みの第 II 相試験（N01114 試験及び N01193 試験）並びに第 III 相試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）での BRV の血漿中濃度データを使用したモデル解析である。試験別及び用量別に統合した平均濃度（C_{av}）の要約統計量を表 5-6 に示した。

目的

Population PK モデリング CL0028 の目的は以下のとおりであった。

- 第 II 相試験 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）並びに第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）で得られたデータに基づき、部分発作を有する成人被験者での Population PK モデルを非線形混合効果モデル（NONMEM®）で構築する。
- BRV の PK に影響を及ぼす共変量を特定する。
- BRV の推奨用量設定のため、用量-曝露関係を示すシミュレーションを実施する。

方法

NONMEM®ソフトウェアにより、1 次吸収過程、1 分布コンパートメント及び 1 次消失過程で構成される Population PK モデルを、部分発作を有する成人被験者 1248 例のデータに適用した。体の大きさがクリアランス及び分布容積に及ぼす影響については、推定された指数によるアロメトリックなスケールを用いて組み込んだ。様々な共変量［用量、年齢、CL_{cr}、性別、人種、民族並びに CBZ、PHT、PB 又はプリミドン、VPA、LTG、レベチラセタム（LEV）、OXC、TPM、ベンゾジアゼピン系薬剤、CYP3A 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤の併用］が BRV のクリアランスに及ぼす影響を検討した。10%以下の被験者で使用された他の AED は共変量として検討しなかった。段階的共変量モデリングによる構造化された共変量検索を適用し、クリアランスに対する少なくとも −20%～+25%の変化を臨床的重要性の基準に使用して共変量の数を更に削減した。共変量効果を視覚的に表現するため、定常状態の血漿中濃度をシミュレートした。

結果

BRV を投与された 1248 例から得られた 5820 検体のデータを用いた Population PK モデルにより、sparse なデータが適切に表現された。

CL0028 解析で NONMEM により推定されたパラメータを表 3-27 に示した。

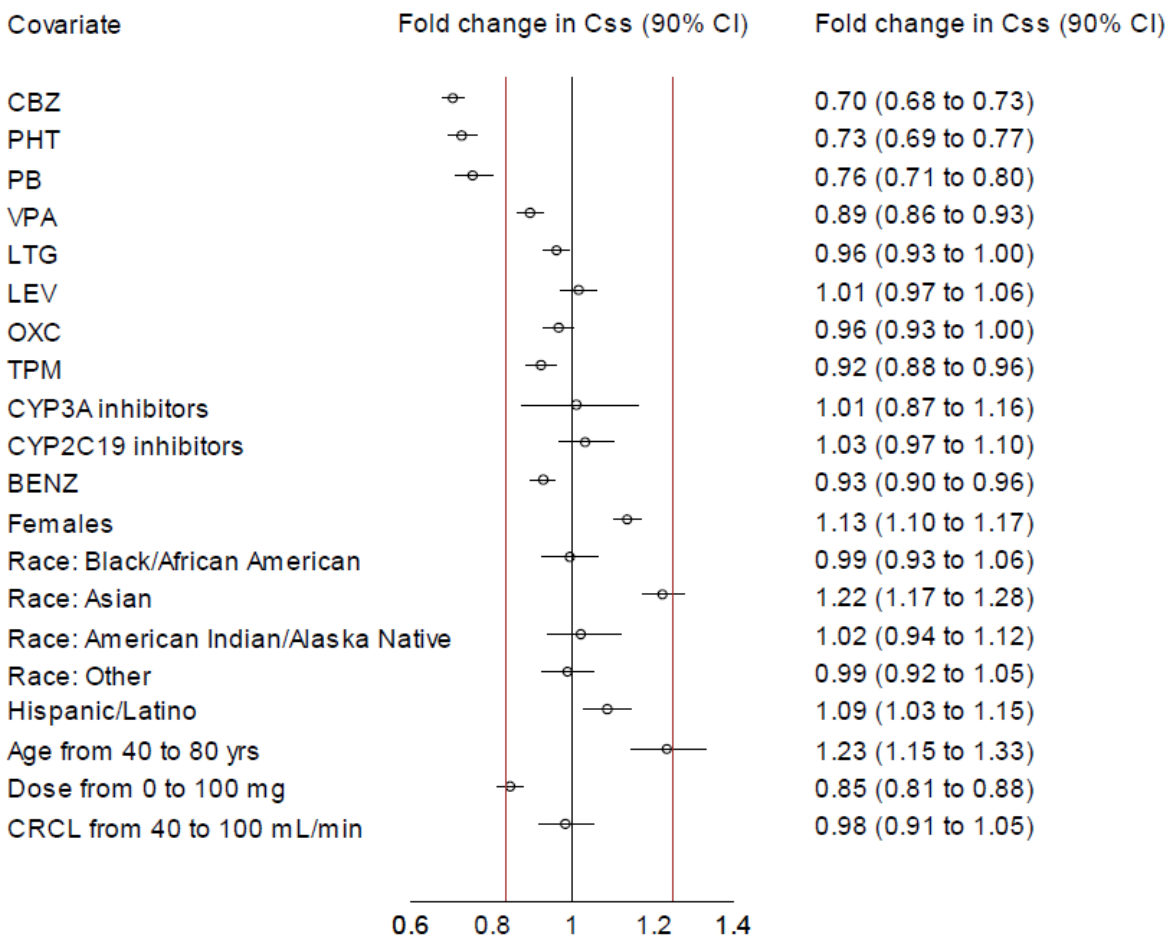
表 3-27 NONMEM で推定されたパラメータ（CL0028 解析、Run20）

Parameter	Estimate (95% CI[a])
CL (L/h)	3.58 (3.50; 3.66)
V (L)	48.1 (45.8; 50.4)
Ka (1/h)	1.42 (1.26; 1.57)
Exponent for weight on CL	0.565 (0.499; 0.631)
Exponent for weight on V	0.639 (0.483; 0.795)
Effects on CL[b]	
CBZ (%)	34.8 (30.5; 39.2)
PHT (%)	26.8 (20.0; 33.9)
PB (%)	23.9 (15.0; 33.4)
Residual error	
Residual error (CV, %)	20.7 (19.7; 21.7)

BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL=Total body clearance; CV=Coefficient of variation; Ka=absorption rate constant; NONMEM=Nonlinear mixed effects modeling; PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; V=volume of distribution
a 95% CI is estimate ±1.96*the standard error for the estimate.
b Effects are back-transformed log-estimates, changed from a factor to a percentage change.
Data source: CL0028 Modeling Report Table 13

構造化された共変量検索により、統計学的に有意な共変量として CBZ、PHT、PB、VPA、人種、性別、年齢及び用量が特定された。フルモデルに含まれた共変量別に定常状態での血漿中 BRV 濃度の変化倍率及び 90%CI を図 3-4 に示した。

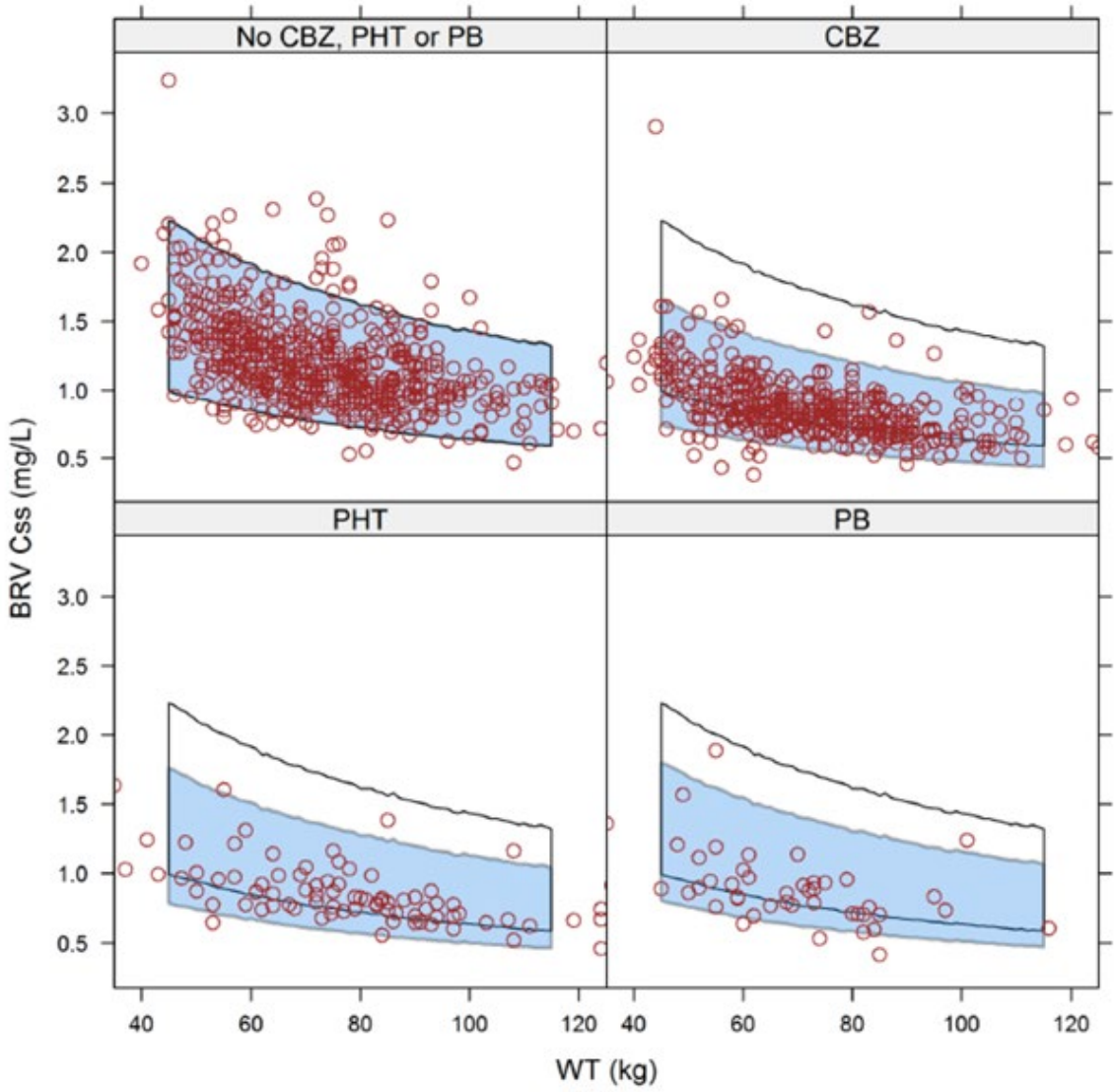
図 3-4 BRV の C_{ss} の変化倍率に及ぼす共変量効果のフォレストプロット（CL0028 解析、Run08）



BENZ=benzodiazepine; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CRCL=creatinine clearance; C_{ss}=Drug concentration at steady state (AUC_τ/dosing interval); CYP=Cytochrome P450; LEV=Levetiracetam; LTG=Lamotrigine; OXC=Oxcarbazepine; PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; TPM=Topiramate; VPA=Valproate
Note: Red lines indicate the fold change limits associated with a 20% change in plasma clearance.
Data source: CL0028 Modeling Report Figure 10

クリアランスに対する少なくとも−20%～+25%の変化を臨床的重要性の基準として適用した結果、CBZ、PHT 及び PB の併用投与のみが最終モデルでの有意な共変量であった。部分発作を有する被験者に CBZ、PHT 及び PB との併用で BRV 50mg 1 日 2 回投与した時の定常状態の血漿中濃度の推定値を、体重の関数として図 3-5 に示した。

図 3-5 部分発作を有する被験者に CBZ、PHT 及び PB との併用で BRV 50mg 1 日 2 回投与した時の体重の関数としての定常状態の血漿中濃度の推定値（CL0028 解析、Run20）



AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam, CBZ=Carbamazepine; C_{ss}=Drug concentration at steady state (AUC_τ/dosing interval); PB=Phenobarbital; PHT=Phenytoin; POS=partial-onset seizures; WT=body weight

Note: The blue area encompasses 90% of predicted C_{ss} values for study participants in either the absence of CBZ, PHT, and PB coadministration, or the presence of CBZ, or PHT, or PB coadministration. The black solid line is identical for all graphs and is added as reference encompassing 90% of predicted C_{ss} values in the absence of CBZ, or PHT, or PB coadministration. The red circles are the predicted C_{ss} values for study participants in the analysis that have only 1 of CBZ or PHT, or PB coadministered or none of these 3 AEDs.

Data source: CL0028 Modeling Report Figure 19

最終モデルでの、酵素誘導剤である CBZ、PHT 及び PB 併用による血漿中 BRV のクリアランスの増加率は、それぞれ 34.8%（95% CI：30.5%～39.2%）、26.8%（95% CI：20.0%～33.9%）及び 23.9%（95% CI：15.0%～33.4%）と推定された。これに伴う定常状態の血漿中 BRV 濃度の減少率は、それぞれ−26%、−21%及び−19%であった。

追加の共変量効果のない被験者の BRV 母集団平均クリアランスは、被験者集団の 95%をカバーする 46～115kg の体重範囲で、2.82 から 4.74mL/分に変化（クリアランスが 68%増加、すなわち定常状態の血漿中 BRV 濃度が 40%減少）すると推定された。

結論

体重は BRV のクリアランスの重要な共変量であることが確認された。また、変化の大きさは体重単独よりも小さかったが、酵素誘導剤である CBZ、PHT 及び PB の併用に伴って BRV のクリアランスが増加した。

3.8.2 CL0178 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした併用抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価するメタアナリシス［CL0178 報告書］

目的

CL0178 解析の目的は、部分発作を有する被験者を対象とした 5 つの臨床試験における他の AED の血漿中濃度に及ぼす BRV の影響を評価することであった。検討した AED は、CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシド、ラコサミド（LCM）、LEV、LTG、10-hydroxyoxcarbazepine（MHD：OXC の代謝物）、PHT、PB、プレガバリン、プリミドン（及びその代謝物である PB）、TPM、VPA 及び ZNS であった。

方法

AED の血漿中濃度データは、部分発作を有する成人被験者を対象とした BRV の 5 つの PBO 対照第 II 相又は第 III 相試験（N01114 試験、N01193 試験、N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）のデータを使用した。解析対象集団はすべての評価可能な被験者とし、評価可能な被験者は AED の測定値をベースラインに少なくとも 1 件及び治療期間に少なくとも 1 件有する被験者で、治療期間に BRV 又は PBO の一定用量を 1 週間以上かつ一定用量の AED を 2 週間以上投与された被験者と定義した。AED の PK に及ぼす影響を、BRV 又は PBO の投与群並びに BRV の用量群別（0、5、20、50、100、150 及び 200mg/日）に評価した。

併用された他の AED の PK に及ぼす BRV の潜在的な相互作用は、経時的に繰り返し測定した血漿中薬物濃度に基づいて評価した。血漿中 AED 濃度の幾何 LSM の比の 90% CI が事前に設定した閾値（0.8～1.25）の範囲内であった場合は、臨床的に重要な変化ではないと判断した。

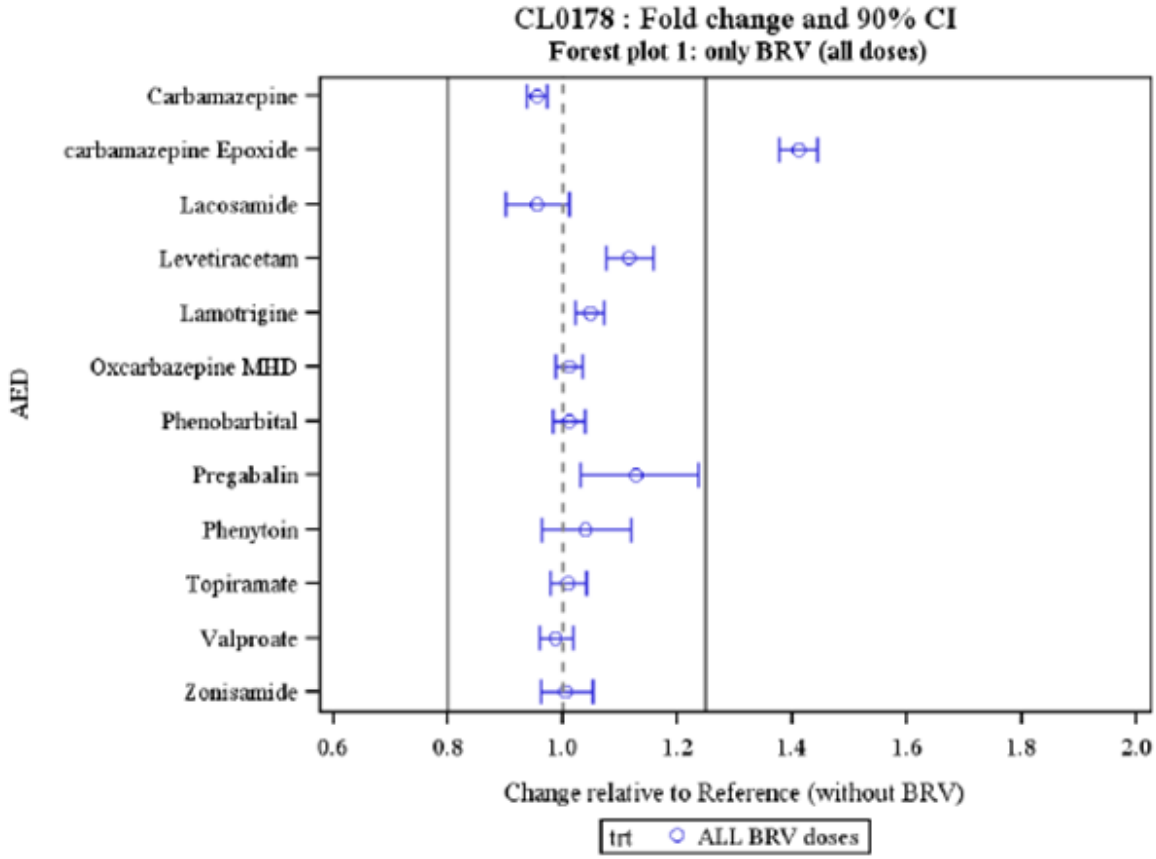
結果

評価可能集団は 1771 例であった。最も多く併用された AED は CBZ（41%）であり、次いで LTG（25%）、VPA（19%）、OXC（15%）、TPM（13%）、LEV（11%）、PHT（10%）、PB（6%）、LCM（6%）、プレガバリン（4%）、ZNS（5%）及びプリミドン（1%）であった。

定常状態の血漿中薬物濃度の幾何平均値は、ベースライン及び BRV 治療期間（全用量併合）でそれぞれ CBZ が 8.85 及び 8.66μg/mL、CBZ-10,11-エポキシドが 1.72 及び 2.45μg/mL、VPA が 66.2 及び 65.9μg/mL、LCM が 7.68 及び 7.24μg/mL、LTG が 6.00 及び 6.54μg/mL、LEV が 27.4 及び 30.1μg/mL、TPM が 6.07 及び 6.25μg/mL、MHD が 20.6 及び 21.1μg/mL、PHT が 10.3 及び 11.0μg/mL、PB が 21.0 及び 21.3μg/mL、プレガバリンが 3.80 及び 4.48μg/mL、プリミドンが 9.42 及び 10.4μg/mL、並びに ZNS が 20.2 及び 21.4μg/mL であった（CL0178 Meta-analysis Report Table 6-8）。BRV 用量群別の治療期間及びベースラインの定常状態での血漿中 AED 濃度の幾何平均値（%CV）及びその比（90% CI）を CL0178 Meta-analysis Report Table 6-9 に示した。

定常状態での血漿中 AED 濃度の BRV 併用時の非併用時に対する変化倍率（BRV 全用量併合）を図 3-6 に示した。

図 3-6 定常状態での血漿中 AED 濃度の BRV 併用時の非併用時に対する変化倍率のフォレストプロット（CL0178 解析、BRV 5～200mg/日併合）



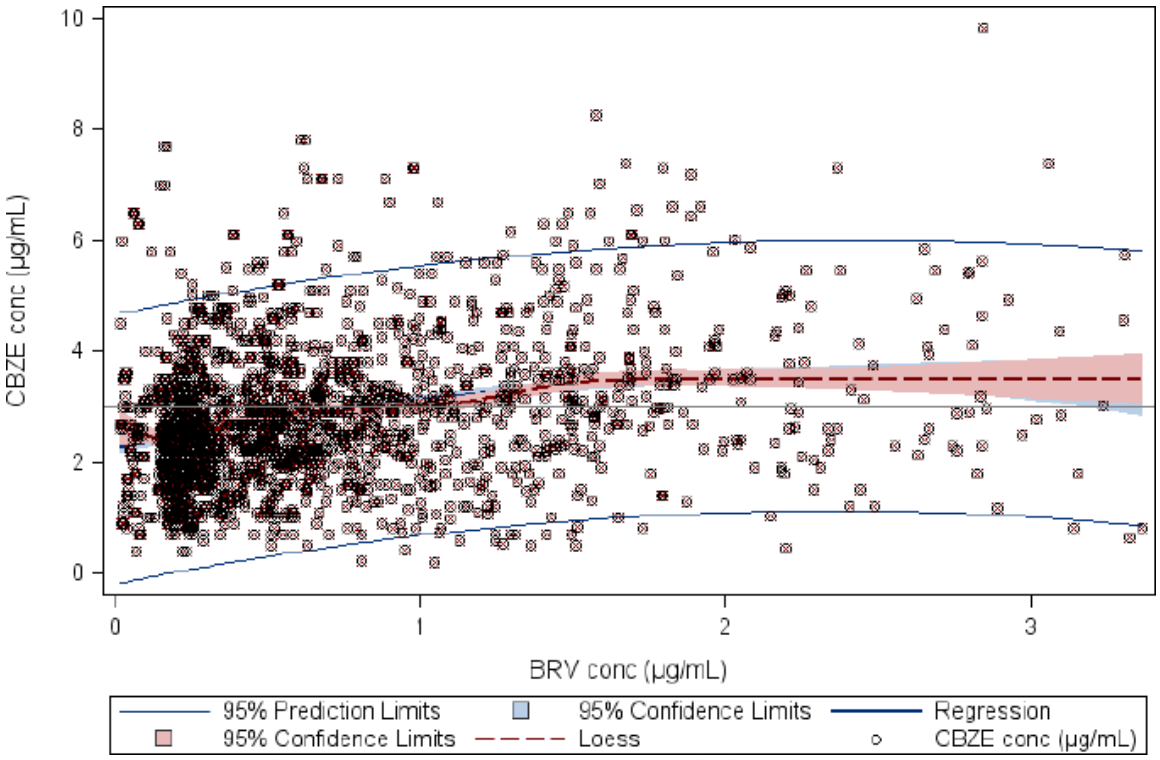
AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; MHD=10-hydroxyoxcarbazepine; trt=treatment
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Figure 6-4

治療期間及びベースラインの定常状態での血漿中 AED 濃度の、BRV 併用時（全用量併合）のベースラインに対する幾何 LSM の比の 90% CI は、CBZ、LCM、LTG、LEV、MHD、PB、PHT、プレガバリン、TPM、VPA 及び ZNS についていずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれた。一方、血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の比の 90% CI は完全に 0.8～1.25 の範囲を外れており、BRV 併用時の非併用時に対する平均増加率は 47%（90% CI：44%～51%）であった（CL0178 Meta-analysis Report Section 6.4.3）。

BRV の用量効果は CBZ-10,11-エポキシドのみで認められた。BRV 50、100、150 及び 200mg/日投与時の血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度のベースラインからの平均増加率は、それぞれ 37%、62%、77%及び 98%であった。

血漿中 BRV 濃度と血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の関連を図 3-7 に示した。

図 3-7 血漿中 BRV 濃度と血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度の関連
（CL0178 解析、評価可能集団）



BRV=Brivaracetam; CBZE=carbamazepine-epoxide; conc=concentration; Loess=local smooth regression curve
Data source: CL0178 Meta-analysis Report Figure 6-7

平均血漿中濃度の CBZ/CBZ-10,11-エポキシド比は、PBO、BRV 5、20、50、100、150 及び 200mg/日投与時でそれぞれ 0.20、0.24、0.24、0.30、0.32、0.38 及び 0.42 であった。

結論

CBZ、LCM、LTG、LEV、MHD、PB、PHT、プレガバリン、TPM、VPA 及び ZNS の血漿中薬物濃度に BRV は明らかな影響を及ぼさなかった。

平均血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度のベースラインに対する変化率は、PBO、BRV 5、20、50、100、150 及び 200mg/日投与時でそれぞれ−1%、8%、13%、37%、62%、77%及び 98%であり、BRV は用量に依存して平均血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度を上昇させた。

CBZ、LCM、LTG、LEV、OXC（MHD 濃度でモニタリング）、PB、PHT、プレガバリン、TPM、VPA 又は ZNS 投与中の患者に BRV 50～200mg/日を追加する時、BRV の用量調節は不要である。

3.8.3 CL0027 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした第 II/III 相試験における併用療法としての BRV の母集団薬物動態-薬力学モデリング［CL0027 報告書］

CL0027 解析は、部分発作を有する成人被験者を対象とした PBO 対照第 II 相試験 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）並びに第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び

N01358 試験）のデータを用いた母集団曝露-反応関係を示す。BRV の効果に及ぼす影響の共変量解析を実施し、シミュレーションにより 1 日あたりの発作回数に及ぼす BRV 濃度の影響を明らかにした。

目的

CL0027 解析の目的は以下のとおりであった。

- 部分発作を有する成人被験者を対象とした PBO 対照第 II 相試験 2 試験（N01114 試験及び N01193 試験）並びに第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）での BRV 濃度と 1 日あたりの発作回数との間の母集団曝露-反応関係を評価する。
- BRV の効果に対する共変量の影響を評価する。

方法

1 日あたりの発作回数に及ぼす BRV の効果を表現する母集団曝露-反応モデルを、以下の構成要素を組み込んで構築した。

- 1 日あたりの発作回数は、過分散係数の個体間変動を伴う負の二項分布を用いて表現した。
- 特定の日の発作回数は、前日の発作回数の影響を受けた。
- Box-Cox 変換を使用してベースラインの 1 日あたりの発作回数を変換し、ベースラインの発作率分布の表現を改善した。
- 血漿中 1 日平均濃度（C_{av}）を使用して BRV の効果を導き出し、最大効果（E_{max}）モデルを使用して C_{av} と 1 日あたりの発作回数の関係を表現した。
- 2 つの集団を持つ混合分布モデルを適用し、被験者をレスポンダー集団と PBO 様集団に分割した。

前日の発作回数に基づく 1 日あたりの発作回数シーケンスを NONMEM 法でシミュレートする方法が構築され、モデルでのシミュレーションの性質を診断することが可能になった。また、1 日あたりの発作回数に対する BRV の効果に影響を及ぼす要因を検討するため、共変量解析を実施した。

結果

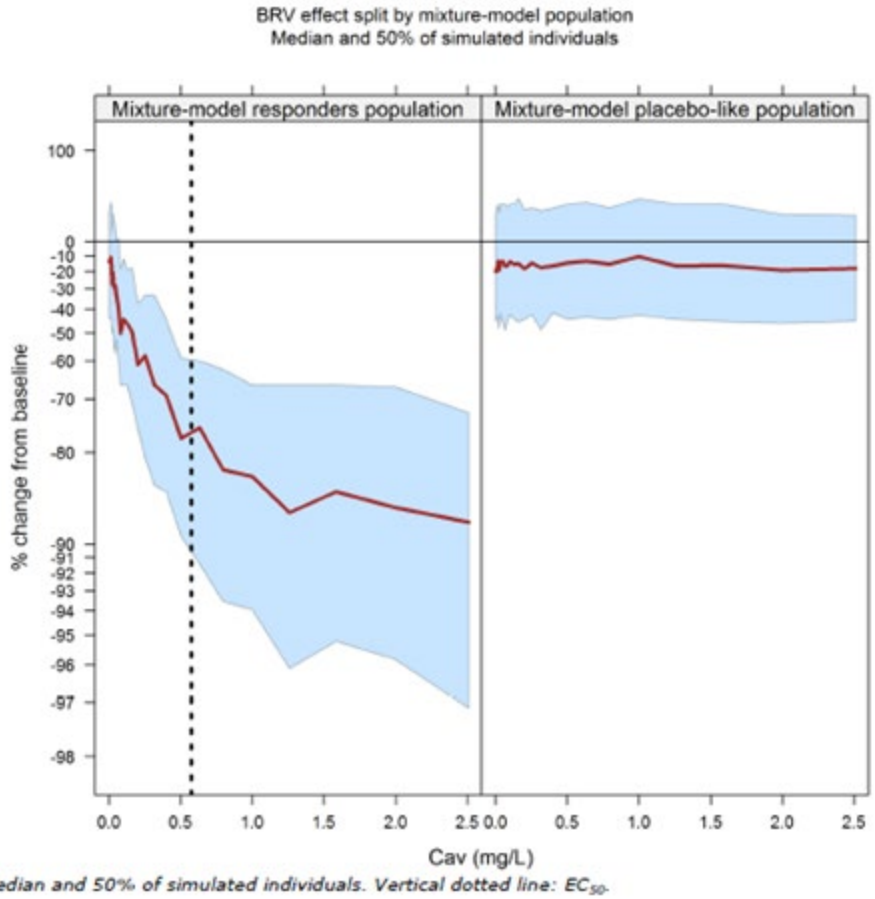
1 日あたりの発作回数のベースラインからの変化率の中央値及び変化率が 50%を超える被験者の割合に関する視覚的事後予測性能評価は、このモデルが観察された結果を完全にシミュレートできることを示しており、この母集団曝露-反応モデルによりデータを適切に表現することができた（CL0027 Report, Figure 1 参照）。

第 II 相試験は、被験者数の割にモデリングの結果に異常な影響を及ぼしていると考えられ、これは試験デザインの違い、集団の違い、時間効果又はその他の未確認の原因に起因する可能性があった。そのため、第 II 相試験の被験者（19%）を除外し、1549 例の第 III 相検証試験のデータのみでモデル構築を継続した。

共変量解析では、LEV の併用投与は混合分布モデルレスポンダー集団に含まれる被験者の割合をほぼ 0 まで減少させた。事前にこの知見が得られたことから、第 III 相 N01358 試験で LEV を投与した患者は対象から除外した。ベースラインでの発作発現頻度別の混合分布モデルレスポンダー集団に含まれる被験者の割合は、0.14 回／日（28 日間に 4 回）で 54.8%、0.32 回／日（28 日間に 9 回、ベースラインでの発作発現頻度の中央値）で 29.3%、6 回／日（28 日間に 168 回）で 0.8%であり、ベースラインでの発作発現頻度が高い被験者では、結果的に混合分布モデルレスポンダー集団に含まれる可能性が明らかに低かった。BRV の効果に重要な影響を及ぼす他の共変量は特定されなかった。

最終モデルでは混合分布モデルレスポンダー集団での 50%有効濃度（EC_{50}）は 0.57mg/L と推定された（図 3-8 参照）。この濃度は BRV 50～100mg/日投与時に得られる曝露量に相当する。

図 3-8　混合分布モデルで分割した集団別の母集団曝露-反応関係のシミュレーション結果（CL0027 解析）



BRV=Brivaracetam; C_{av}=Average concentration over a dosing interval; EC_{50}=Concentration at half the maximum response
Data source: CL0027 Modeling Report Figure 2.

結論

BRV の曝露量と 1 日あたりの発作回数に及ぼす効果の関係を数学的に説明する母集団曝露-反応モデルを構築した。BRV の治療効果に重要な影響を及ぼす要因として、LEV の併用投与及びベースラインの発作回数が特定された。他の AED の併用は、BRV の治療効果に重要な影響を及ぼさなかった。本解析の結果、ベースラインでの発作頻度の中央値である 28 日間あたり 9 回の発作を認める被験者の 29%は、BRV 投与によって大きな発作頻度の低下が期待できることが示された。最終モデルでは、混合分布モデルレスポンダー集団での EC_{50} は 0.57mg/L と推定された。この濃度は BRV 50mg/日投与時に得られる曝露量の中央値よりもやや高く、BRV 100mg/日に増量した時により高い発作回数の減少効果が得られ、BRV 200mg/日投与でプラトーに達すると考えられた。

3.8.4 CL0257 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための母集団薬物動態モデリング及び薬物動態-薬力学モデリング［CL0257 報告書］

CL0257 解析では、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 試験の PK データを CL0027 解析に統合し、BRV の Population PK モデリング及び Population PK/PD モデリングを単剤療法に外挿した（M5.3.3.5.4）。CL0257 解析は、BRV のクリアランス及び 1 日あたりの発作回数の減少効果に対する AED 併用の影響を定量化する BRV の Population PK モデル及び Population PK/PD モデルを構築するためのモデリング&シミュレーション解析であり、BRV の単剤投与時の推奨用量を明らかにすることを目的とした。

目的

CL0257 解析の目的は以下のとおりであった。

- BRV 併用療法の第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）を用いた成人での既存のモデルと BRV 単剤療法の第 III 相試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）で得られた成人でのデータを統合し、成人での BRV の Population PK モデルを NONMEM 法で構築する。
- BRV のクリアランスに及ぼす AED 併用投与の影響を評価する。
- BRV の C_{av} を用いた曝露量と 1 日あたりの発作回数の関係に及ぼすよく使用される併用 AED の影響を推定し、成人での BRV と 1 日あたりの発作回数に関する既存の Population PK/PD モデルを更新する。

方法

広く使用されている AED 12 剤の BRV のクリアランスに対する影響を推定することによって、1 次吸収過程、1 分布コンパートメント及び 1 次消失過程から構成される BRV の既存の Population PK モデル（CL0028 解析）を拡張した。この目的のため、BRV 併用療法の第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）のデータと BRV 単剤療法の第 III 相試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）で得られた成人でのデータを統合した。

次に、BRV の 1 日あたりの発作回数に対する効果を表現する既存の Population PK/PD モデル（CL0027 解析）を BRV 併用療法 3 試験のデータに適用してパラメータを再推定した。1 日あたりの発作回数は過分散係数の個体間変動を伴う負の二項分布で表現し、特定の日の発作回数は、前日

の発作回数の影響を受けることとした。BRV の効果を導き出すために血漿中 1 日平均濃度（C_{av}）を用い、E_{max} モデルによって C_{av} と 1 日あたりの発作回数の関係を表現し、2 つの集団を持つ混合分布モデルを適用し、被験者をレスポンダー集団と PBO 様集団に分割した。

前日の発作回数に基づく 1 日あたりの発作回数を NONMEM 法でシミュレートする方法が構築され、モデルでのシミュレーションの性質を診断することが可能になった。また、1 日あたりの発作回数に及ぼす BRV の効果に影響を与える要因を検討するため、共変量解析を実施した。

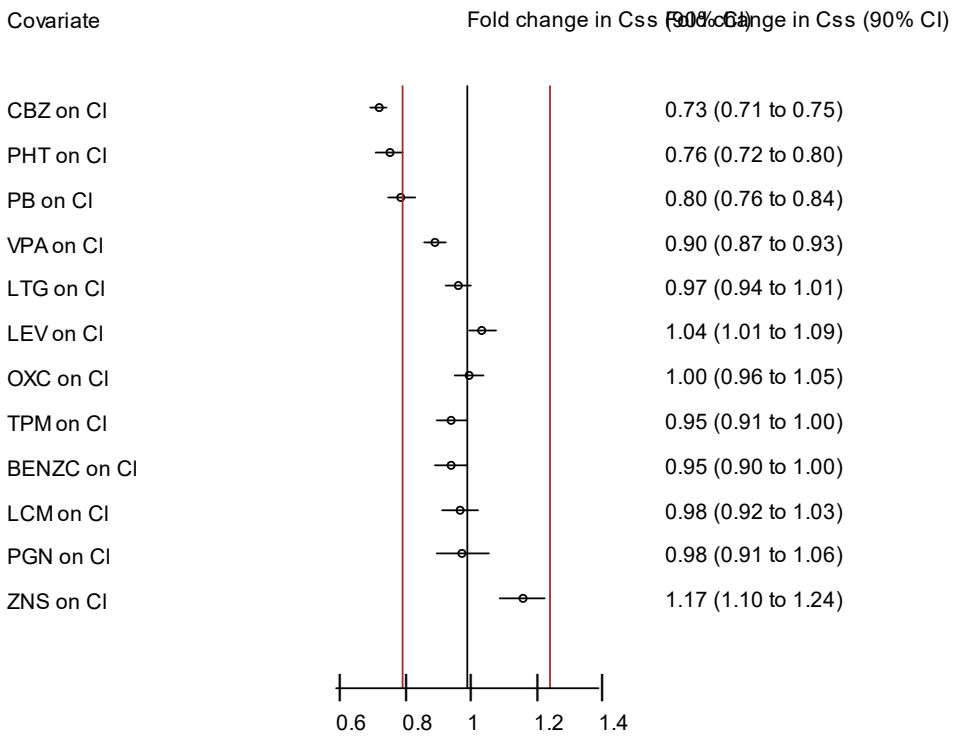
結果

この Population PK モデルは、1101 例のデータを適切に表現できた。体の大きさがクリアランスの違いを決定する主な要因で、体重に対するアロメトリックスケーリングを用いることで最も適切に表現された。

BRV のクリアランスに対する AED の最も大きな影響は、肝酵素誘導剤である CBZ、PHT 及び PB の併用と推定され、これらを併用した時の BRV のクリアランスの増加率の推定値は、CBZ、PHT 及び PB 併用でそれぞれ 37.2%（90% CI：32.9%～41.6%）、31.2%（90% CI：24.4%～38.4%）及び 25.2%（90% CI：19.0%～31.7%）であった。

基礎療法として使用した AED の定常状態での血漿中 BRV 濃度（C_{ss}）に及ぼす影響を C_{ss} の変化倍率（C_{ss} の変化率はクリアランスの逆数の変化率で算出した）で図 3-9 に示した。

図 3-9　BRV の C_{ss} に及ぼす共変量効果（CL0257 解析）



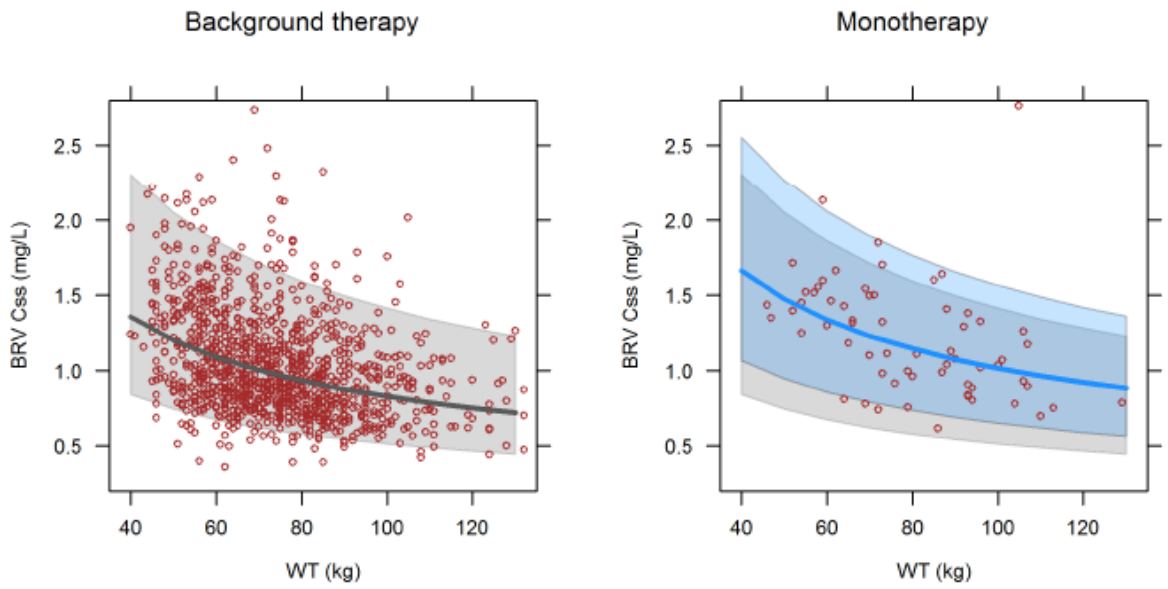
BENZC=benzodiazepines chronically prescribed for the indication 'epilepsy'; BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL=Total body clearance; C_{ss}=Drug concentration at steady state (AUC_τ/dosing interval); LCM=Lacosamide; LEV=Levetiracetam;

LTG=Lamotrigine; OXC=Oxcarbazepine; PB=Phenobarbital; PGN=pregabalin; PHT=Phenytoin; TPM=Topiramate; VPA=Valproate; ZNS=Zonisamide
Note: Red lines indicate the limits associated with 0.8- to 1.25-fold change in CL. Data were obtained from run005.
Data source: CL0257 Modeling Report Figure 1

C_{ss}の変化倍率は、CBZ が 0.73（90% CI：0.71～0.75）、PHT が 0.76（90%CI：0.72～0.80）及び PB が 0.80（90%CI：0.76～0.84）であり、他の AED と比較して大きかった。

BRV 100mg/日投与時の C_{ss}と体重の関係を併用療法から単剤療法に変更した時のシミュレーション結果と共に図 3-10 に示した。

図 3-10　併用療法及び単剤療法で BRV 100mg/日を投与した時の C_{ss}のシミュレーション結果（CL0257 解析）



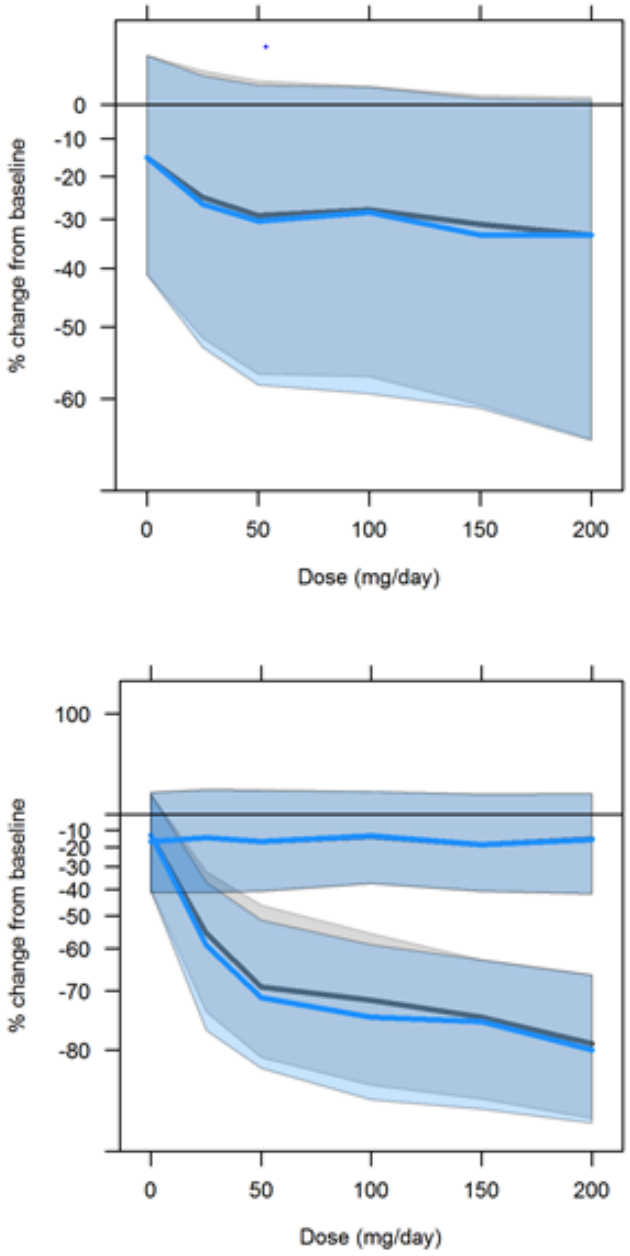
AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; C_{ss}=Drug concentration at steady state (AUC_τ/dosing interval); EBE=Empirical Bayes estimates; WT=body weight
Note: Grey shaded area: 90% of simulated participants with observed AED coadministration profile. Blue shaded area (right): 90% of participants without AED coadministration. Solid lines: median simulated value. Red circles are predicted participant C_{ss} values using the EBEs for all participants (left) and monotherapy participants (right).
Data source: CL0257 Modeling Report Figure 2

酵素誘導作用を有する AED は広く使用されている（本解析のデータセットで 50.5%）ことから、単剤療法に変更した時の C_{ss}の中央値は、体重 70kg の被験者では併用療法と比較して 22.6%高いと推定された（図 3-10）。

この Population PK/PD モデルは、優れたシミュレーション特性を有しており、様々な評価項目に対して適切に表現することが可能であった。

PK 及び PK/PD 関係に及ぼす共変量の複合的な影響を図 3-11 に示した。

図 3-11　併用療法及び単剤療法における BRV の用量-反応曲線（CL0257 解析）



BRV=Brivaracetam; PBO=Placebo
Note: Median and interquartile range of simulated individuals. The black line represents adjunctive therapy and the blue line represents monotherapy. The upper panel presents the overall population and by nonresponder and responder status results are presented in the lower panel. The monotherapy results (blue) are overlaid on the background therapy results (grey). In the bottom panel, the horizontal line and shaded area at the top of the figure show the mixture-model PBO-like population (ie, nonresponders).
Data source: CL0257 Modeling Report Figure 3

混合分布モデルレスポンダー集団（すなわちレスポンダー）では明確な用量-反応関係が認められた。この結果は、基礎療法としての AED 併用の影響がないことを示しており、用量-反応関係全体に及ぼす変化はわずかであると推定された。

結論

シミュレーションでは、BRV の PK 及び PK/PD 関係に及ぼす AED の潜在的な影響を複合的に評価することが可能であった。全体集団では、検討した用量範囲（BRV 200mg/日まで）を通じて、酵素誘導作用を有する AED を併用しないことにより推定される血漿中 BRV 濃度の上昇は、BRV の効果に対して推定される影響と共に発作回数の減少に影響を及ぼさないことが予想された。BRV の単剤療法は、検討した AED 併用時と同程度の有効性が予想され、用量調節は不要と考えられた。

3.8.5 CL0532 解析－部分発作を有する成人被験者を対象とした単剤療法への外挿のための母集団薬物動態モデリング及び薬物動態-薬力学モデリング［CL0532 報告書］

CL0532 解析は、以前に実施した CL0257 解析（3.8.4 項）を更新するためのモデリング&シミュレーション解析であり、BRV 併用療法の第 III 相試験 3 試験（N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験）及び BRV 単剤療法の第 III 相試験 2 試験（N01276 試験及び N01306 試験）、並びにアジアで実施した第 III 相試験（EP0083 試験）のデータを使用した。

目的

CL0532 解析の目的は以下のとおりであった。

- モデリング&シミュレーションの CL0257 解析での既存の成人対象 PK モデルと EP0083 試験から得られた成人データを統合して、BRV の成人対象 Population PK モデルを NONMEM 法で更新する。
- BRV のクリアランスに及ぼす AED 併用投与の影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の間の潜在的な差を評価する。
- 単剤療法として使用した時の BRV の PK を評価するためシミュレーションを実施する。
- モデリング&シミュレーションの CL0257 解析での既存の成人対象 PK/PD モデルと EP0083 試験から得られた成人データを統合し、BRV の成人対象母集団曝露-反応モデルを NONMEM 法で更新する。
- 共変量解析を更新することによって BRV の治療効果に対する AED 併用投与の影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の間の潜在的な差を評価する。
- 単剤療法として使用した時の BRV の曝露-反応関係を評価するためシミュレーションを実施する。

方法

モデリング&シミュレーションの CL0257 解析での既存の成人対象 PK モデルと EP0083 試験から得られた成人データを統合して、NONMEM アプローチで PK モデルを更新した。BRV のクリアランスに及ぼす AED 併用投与の影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の間の潜在的な差を評価した。更に、このモデルで、単剤療法での BRV の PK を評価するためシミュレーションを実施した。

次に、モデリング&シミュレーションの CL0257 解析での既存の成人対象 PK/PD モデルと EP0083 試験から得られた成人データを統合して、NONMEM アプローチで母集団曝露-反応モデルを更新した。BRV の治療効果に対する潜在的な予測因子の影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の間の潜在的な差を評価した。更に、このモデルで、単剤療法での BRV の PK/PD を評価するためシミュレーションを実施した。

結果

PK

既存の 1 次吸収過程、1 分布コンパートメント及び 1 次消失過程から構成される BRV の Population PK モデル（CL0257 解析）が EP0083 試験のデータで更新され、データが適切に表現された。PK 解析の対象となった被験者集団は 1549 例であり、そのうち 1252 例は以前の解析対象被験者、297 例は EP0083 試験の被験者であった。なお、EP0083 試験の被験者のうち 63 例は日本人被験者であった。クリアランス及び分布容積は体重に対するアロメトリックスケーリングで表され、アロメトリック指数が推定された。クリアランスに対する AED 及び民族（日本人、非日本人）の影響も推定された。

最終モデルでの PK パラメータを表 3-28 に示した。最終モデルでの PK パラメータは、CL0257 解析で得られた結果と一致した。

表 3-28　最終モデルの NONMEM で推定された PK パラメータ（CL0532 解析、Run124）

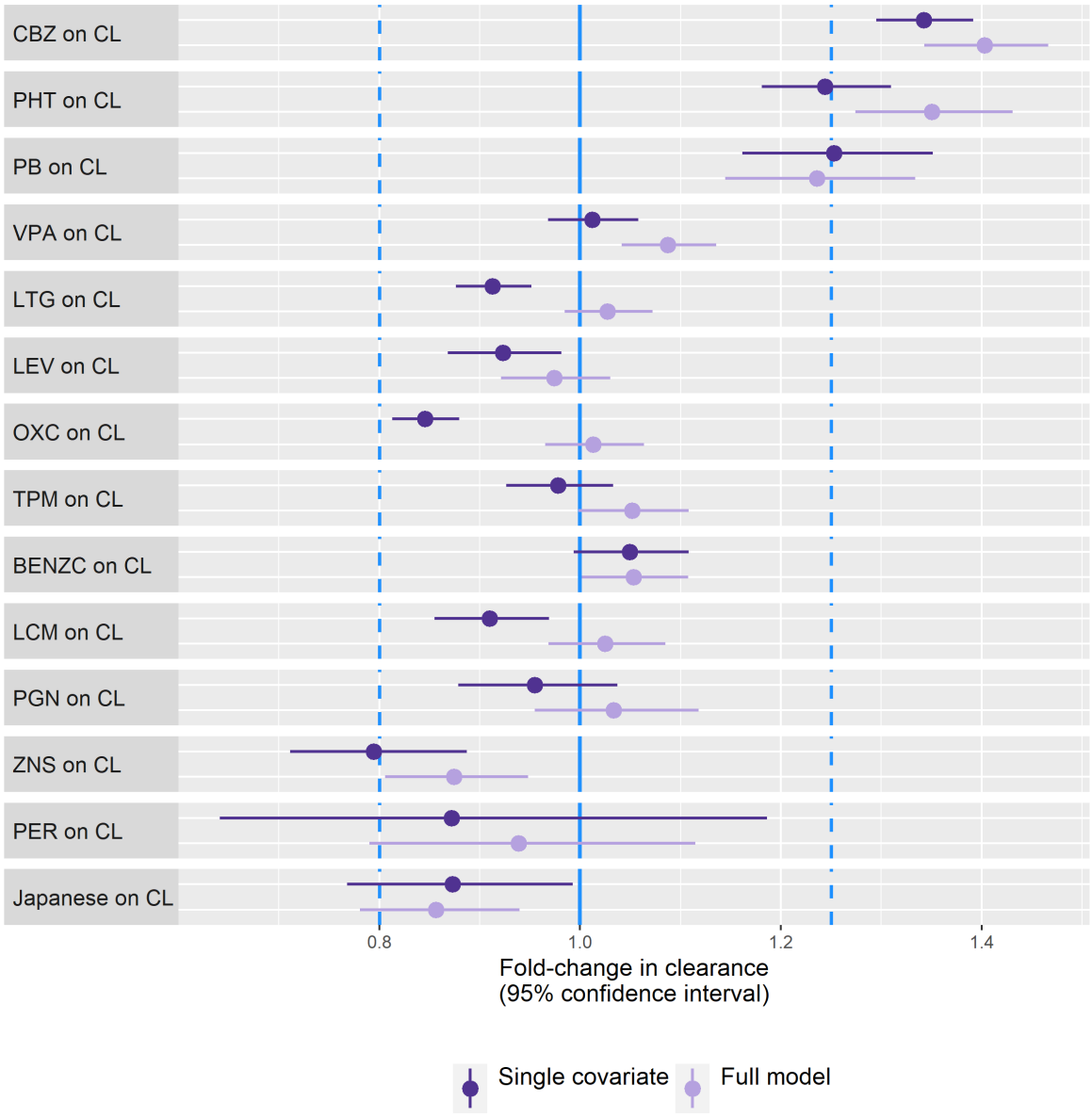
Parameter	Estimate (95% CI)
CL (L/h/70kg)	3.29 (3.13; 3.46)
V (L/70kg)	47.4 (43.4; 51.8)
Ka (1/h)	1.75 (1.14; 2.67)
Exponent for WT on CL	0.588 (0.522; 0.654)
Exponent for WT on V	0.819 (0.629; 1.01)
CBZ on CL	40.3% (34.3%; 46.6%)
PHT on CL	35.0% (27.4%; 43.1%)
PB on CL	23.6% (14.5%; 33.4%)
VPA on CL	8.8% (4.2%; 13.6%)
LTG on CL	2.7% (−1.5%; 7.2%)
LEV on CL	−2.6% (−7.9%; 3.0%)
OXC on CL	1.3% (−3.5%; 6.4%)
TPM on CL	5.2% (−0.2%; 10.8%)
BENZC on CL	5.3% (0.2%; 10.8%)
LCM on CL	2.5% (−3.2%; 8.5%)
PGN on CL	3.3% (−4.5%; 11.8%)
ZNS on CL	−12.6% (−19.4%; −5.2%)
PER on CL	−6.1% (−21.0%; 11.5%)
Japanese on CL	−14.3% (−21.9%; −6.0%)
Proportional RUV (%)	21.4 (20.4; 22.4)

BENZC=chronic benzodiazepines; CBZ=Carbamazepine; CL=Total body clearance; Ka=absorption rate constant; LCM=Lacosamide; LEV=Levetiracetam; LTG=Lamotrigine; NONMEM=Nonlinear mixed effects modeling; OXC=Oxcarbazepine; PB=Phenobarbital; PER=perampanel; PGN=Pregabalin; PHT=Phenytoin; PK=Pharmacokinetic; RUV=residual unexplained variability; TPM=Topiramate; V=volume of distribution; VPA=Valproate; WT=weight; ZNS=Zonisamide
Data source: CL0532 Modeling Report Table 10

フルモデルで、BRV のクリアランスに及ぼす各共変量の単独の影響及びすべての AED による複合的な影響並びに日本人被験者と非日本人被験者の比較を推定し、これらの影響を表現するすべて

のパラメータを、対数スケールで相加的に式に組み込んだ。推定結果のフォレストプロットを図3-12 に示した。

図 3-12 BRV のクリアランス及びその 95% CI に及ぼす共変量の単独及び複合的効果のフォレストプロット（CL0532 解析、Run124）



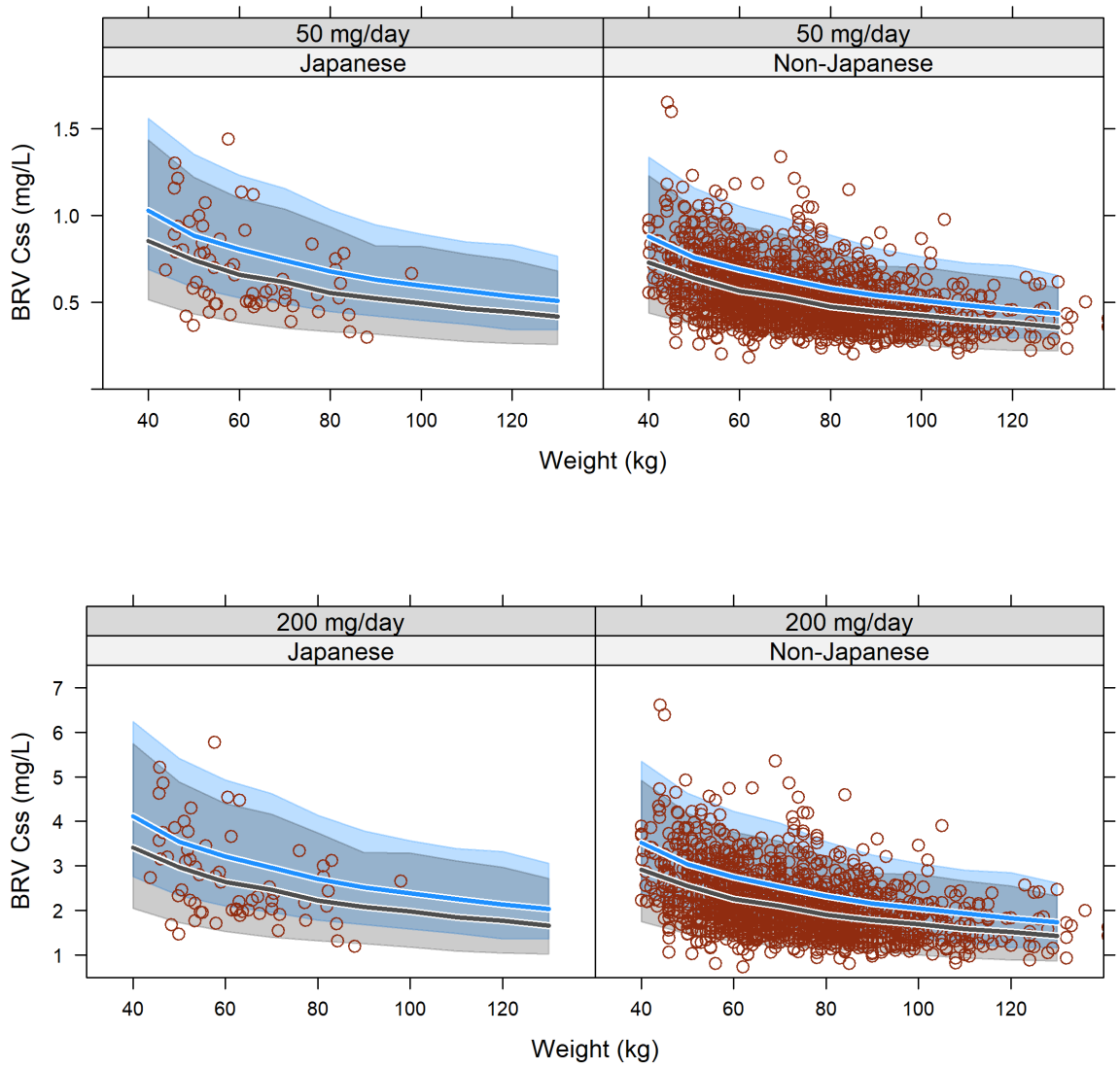
AED=Antiepileptic drug; BENZC=chronic benzodiazepines; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL=Total body clearance; LCM=Lacosamide; LEV=Levetiracetam; LTG=Lamotrigine; OXC=Oxcarbazepine; PB=Phenobarbital; PER=perampanel; PGN=Pregabalin; PHT=Phenytoin; VPA=Valproate; TPM=Topiramate; ZNS=Zonisamide
Note: For the combined covariate effects, the Japanese relative to all others, AEDs: present relative to absent.
Data source: CL0532 Modeling Report Figure 12

各共変量をモデルに個別に含めた場合と一度にすべて含めた場合を比較した場合について、効果の方向性を検証するために両方の手順を実施した。定性的な結果は、おおむね両アプローチ間で同程度であり、アプローチ間で違いがみられた場合（例えば LTG、OXC 及び LCM）でも CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。BRV のクリアランスに及ぼす最も大きな影響は、酵素誘導作用を有す

る CBZ、PHT 及び PB 又はプリミドンの併用であり、クリアランスの増加率はそれぞれ 40.3%（95% CI：34.3%～46.6%）、35.0%（95% CI：27.4%～43.1%）及び 23.6%（95% CI：14.5%～33.4%）であった（表 3-28）。

日本人及び非日本人被験者に BRV 50 及び 200mg を投与した時の BRV の C_{ss} のシミュレーション結果を図 3-13 に示した。

図 3-13　BRV 50 及び 200mg 投与時の BRV の C_{ss} のシミュレーション結果（CL0532 解析）



AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam; C_{ss}=Drug concentration at steady state (AUC_{τ}/dosing interval); EBE=Empirical Bayes estimates;
Note: Gray shaded area: 90% of simulated participants with observed AED coadministration profile. Blue shaded area: 90% of participants without AED coadministration. Solid lines: median simulated value (red: with coadministration, blue: without coadministration). Red circles are predicted participant C_{ss} values using the EBEs for Japanese participants (left) and non-Japanese participants (right).
Data source: CL0532 Modeling Report Figure 1

体重 70kg の成人被験者での PK パラメータのシミュレーション結果では、日本人被験者での C_{ss} の中央値は非日本人被験者と比較して 16.6%高く、この主な原因は潜在的な体重の差を補正した時に日本人被験者でのクリアランスが減少したことが考えられた。また、体重 70kg の成人被験者でのシミュレーションした C_{ss} の中央値は、日本人被験者及び非日本人被験者共に、BRV 単剤療法では併用療法と比較して 19.9%高かった。この主な原因は、単剤療法では酵素誘導作用を有する AED 併用によるクリアランスへの影響がないことが考えられた（図 3-13）。

PK/PD

次に、1 日あたりの発作回数に及ぼす BRV の効果への影響を評価する既存の Population PK/PD モデル（CL0257 解析）が更新され、データが適切に表現された。視覚的事後予測性能評価の結果を図 3-14 に示した。PK/PD 解析の対象となった被験者集団は 1977 例であり、そのうち 1549 例は以前の解析対象被験者、428 例は EP0083 試験の被験者であった。なお、EP0083 試験の被験者のうち 92 例は日本人被験者であった。また、解析データセットのうち、601 例は PBO を、1376 例は BRV を投与された。

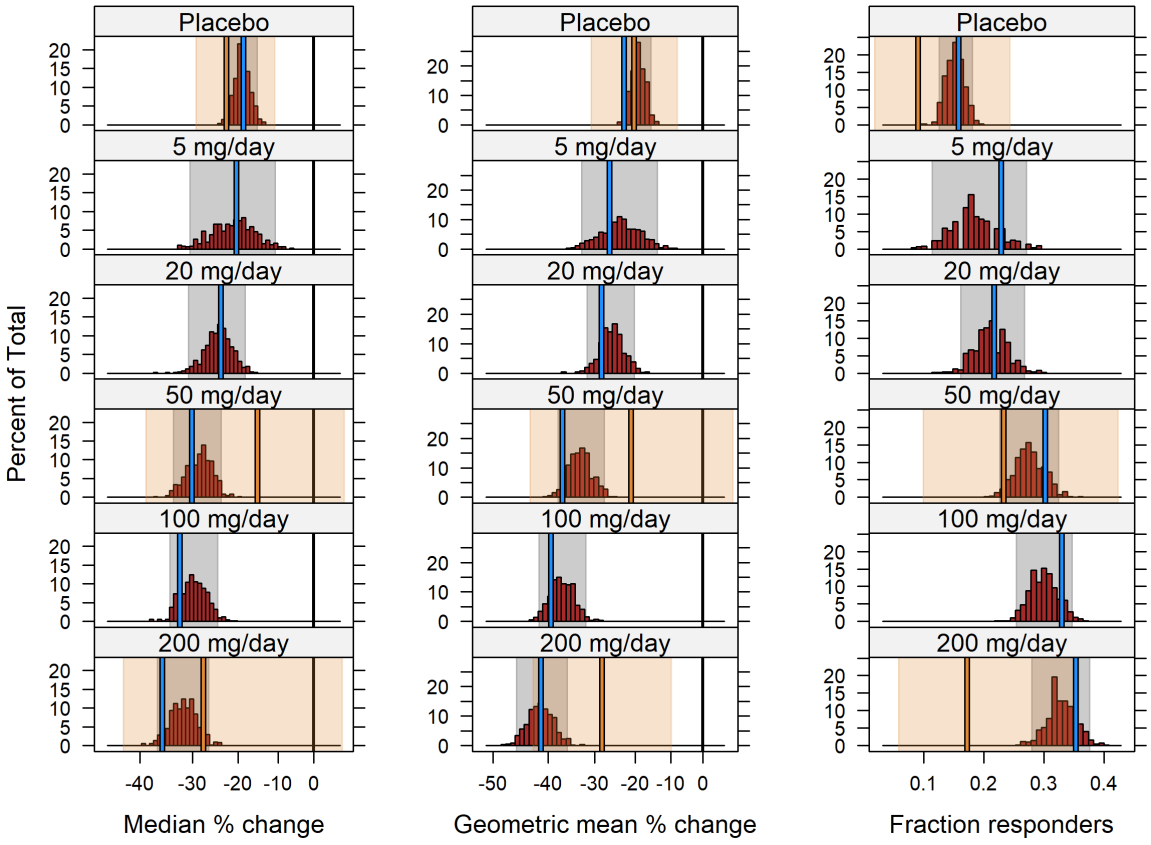
最終 PK/PD モデルパラメータを表 3-29 に示した。最終 PK/PD モデルパラメータは、CL0257 解析で得られた結果と一致した。

表 3-29　最終 PK/PD モデルの NONMEM 推定パラメータ（CL0532 解析、RunP143b）

Parameter	Estimate (95% CI)
S0 (day^{-1})	0.308 (0.292; 0.325)
ES_{50} (seizures)	2.28 (1.47; 3.09)
Smax (% increase)	124.5% (96.0%; 157.1%)
Placebo effect (% change)	−20.5% (−23.1%; −17.8%)
E_{max} (% change)	−90.0% (−93.6%; −84.3%)
EC_{50} (mg/L)	0.666 (0.442; 1.00)
OVDP	0.116 (0.0910; 0.149)
Box-Cox parameter on S0	0.609 (0.497; 0.722)
P1 (fraction)	0.250 (0.179; 0.322)
OR LEV on P1	0.0000454 (fixed)
OR LTG on P1	0.579 (0.340; 0.987)

CI=Confidence interval; ES_{50}=number of preceding-day seizures that gives rise to 50% of the maximum increase; EC_{50}=Concentration at half the maximum response; E_{max}=The maximum effect; LEV=Levetiracetam; LTG=Lamotrigine; NONMEM=Nonlinear mixed effects modeling; OR=odds-ratio; OVDP=over-dispersion parameter; P1=fraction of subjects in the mixture-model response population; PD=Pharmacodynamic; PK=Pharmacokinetic; S0=basal seizure rate; Smax=maximum increase in seizure rate as a function of preceding-day seizure frequency
Note: The back-transformed probability for ending up in the mixture-model response population for LTG is estimated to be 16.2% compared to the base probability of 25.0%.
Data source: CL0532 Modeling Report Table 20

図 3-14　発作頻度のベースラインからの変化率のシミュレーション結果
（CL0532 解析、RunP143b）



CI=Confidence interval; VPC=visual predictive checks
Note: VPC for runP143b by dose for median % change in seizure frequency from baseline (left) geometric mean % change (middle) and fraction responders with a decrease >50% from baseline (right).
Note: Histograms provide the distribution of outcomes for 500 simulated trials, grey areas: 95% of trial outcomes, blue line: observed outcome for non-Japanese, orange line and orange area: observed outcome for Japanese with 95% CI, black line: zero % change.
Data source: CL0532 Modeling Report Figure 2

日本人被験者は、非日本人被験者と比較して反応が低かったが、これは日本人成人被験者の割合が比較的低い（全成人の 4.7%）ことによるサンプリングのばらつきが原因と考えられた。少数の日本人被験者のみでベースラインの発作回数に大きなばらつきが認められたため、統計学的に有意な発作回数の減少を検出できなかった。

日本人での測定結果の CI は、図 3-14 に示した視覚的事後予測性能評価における潜在的な評価結果の範囲と重複しているため、モデルの構築とシミュレーションは、日本人の点推定値の偏差を考慮することなく進めた。

1 日あたりの発作回数に対する BRV の効果に影響を及ぼす要因を検討するために共変量解析を実施した。併用による有意な影響が推定された AED（LEV を除く。LEV は比較的以前の試験では併用されたが EP0083 では併用しなかった）は LTG のみであった。LTG 併用投与時に混合分布モデルでレスポンダー集団に含まれる確率は、非併用時の 25.0%に対して 16.2%であった。

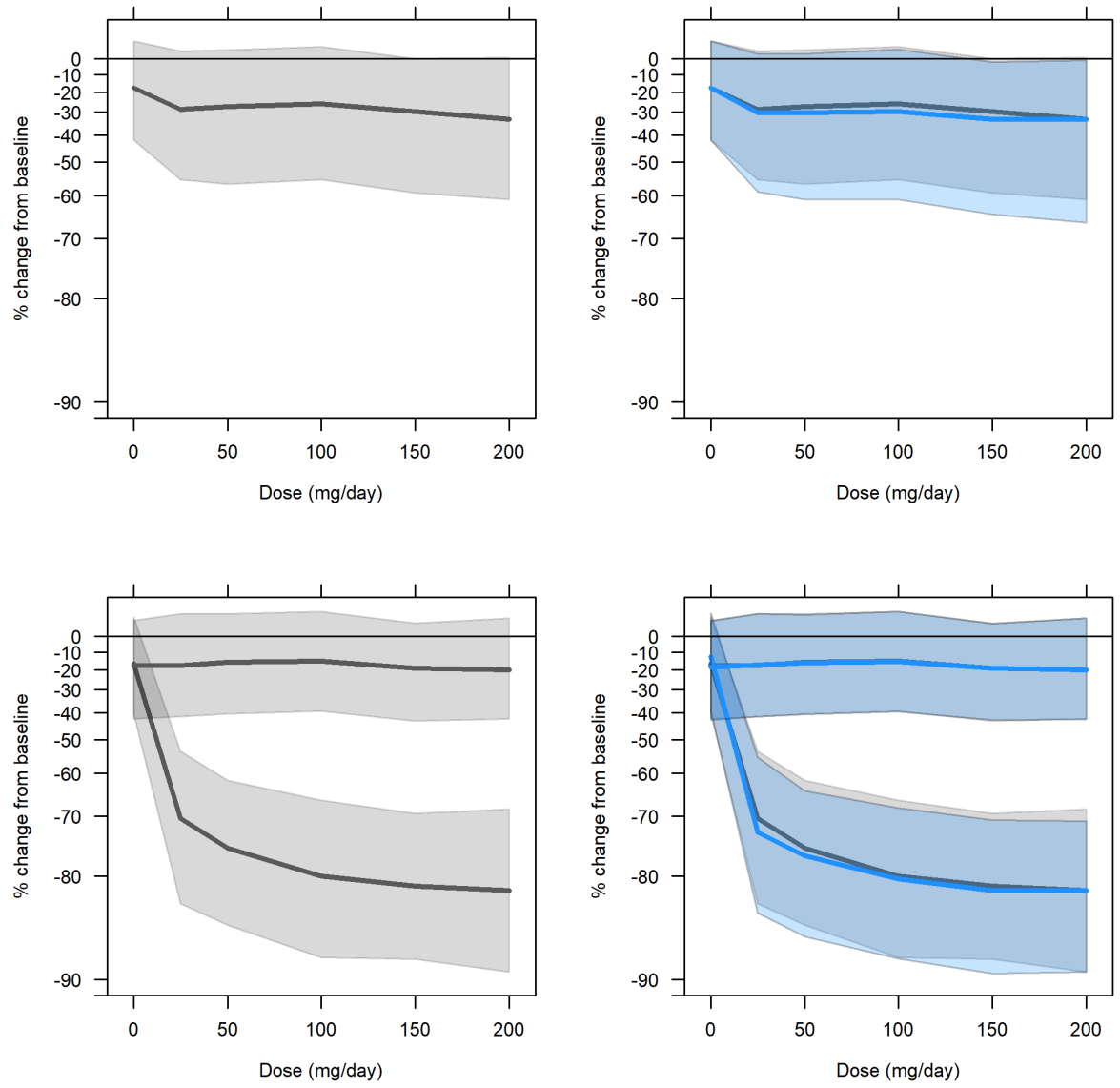
シミュレーションにより、BRV の PK 及び PK/PD 関係に及ぼす複合的影響の評価が可能となった。全体集団では、検討した用量範囲（BRV 200mg/日まで）を通じて、酵素誘導作用を有する AED 併用により推定される血漿中 BRV 濃度の低下は、発作回数の減少に大きな影響を及ぼさない

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

BRV 単剤療法の効果に関するシミュレーション

全体集団及び日本人集団での BRV 併用療法に対する単剤療法の効果のシミュレーション結果を、それぞれ図 3-15 及び図 3-16 に示した。

図 3-15 全体集団での BRV の併用療法に対する単剤療法の効果のシミュレーション結果（CL0532 解析、RunP143b）



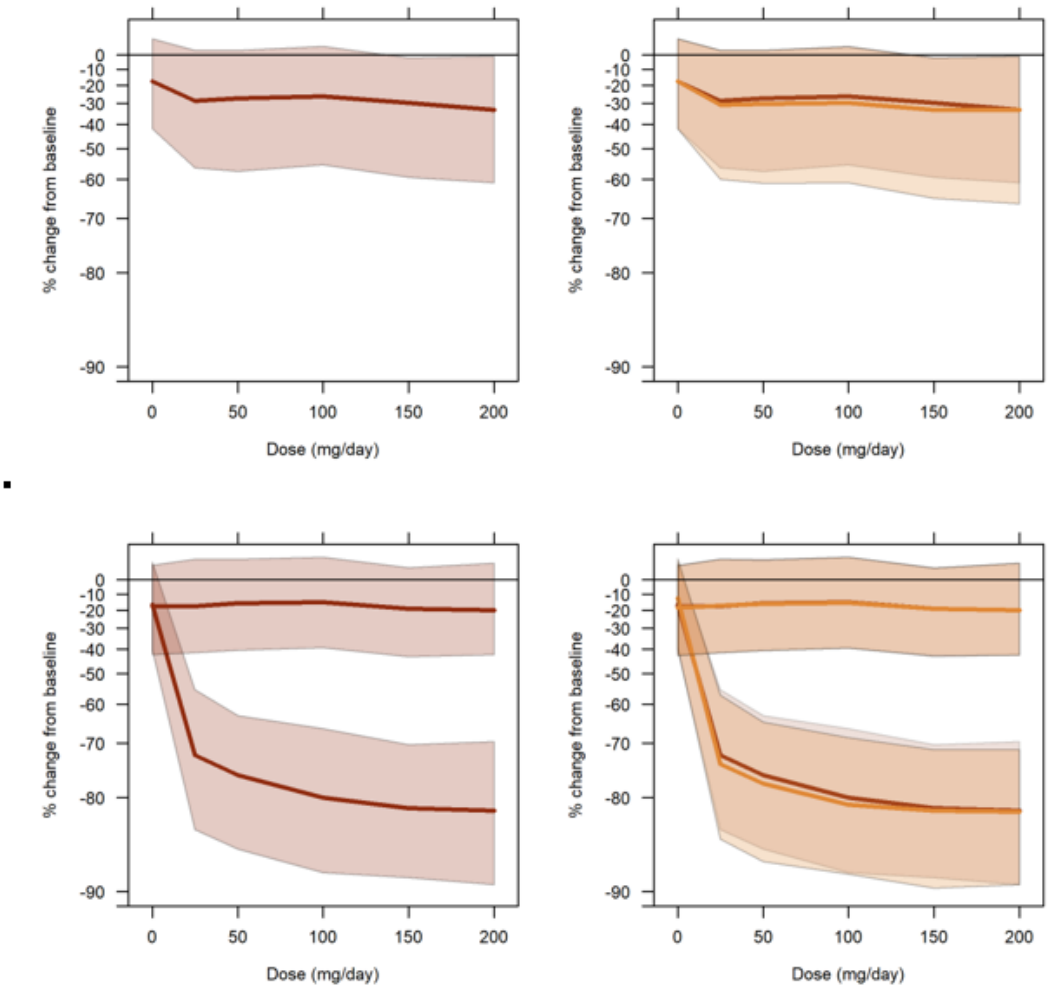
AED=Antiepileptic drug; BRV=Brivaracetam
Note: Simulated BRV effect by BRV daily dose in gray with the full background AED profile and in blue for monotherapy, for the overall response (top) and split by mixture model population (bottom).
Note: Median and 50% of simulated individuals. The right column displays monotherapy results in blue with adjunctive therapy in gray in the background.
Data source: CL0532 Modeling Report Figure 32

図 3-15 の左側の図は、BRV の最終 PK/PD モデルでシミュレーションした BRV の 1 日用量別（0、25、40、100、150 及び 200mg/日）のベースラインからの変化率の中央値及び四分位範囲を示している。左側上の図は全体集団での結果、下側の図は混合分布モデルのレスポンダー集団の結果を示している。PK モデルと PD モデルの両方について、AED 併用投与の影響をゼロに固定することにより、単剤療法条件のシミュレーションが実施可能である。単剤療法のシミュレーションの結果を図 3-15 の右側に青い線と青い領域で示している。AED 併用投与の共変量を削除する影響は

極めて微小であり、この影響を説明するため、単剤療法の結果の背後に灰色の線と灰色の領域で併用療法の結果を参照として合わせて示している。

同様に、日本人集団における併用療法に対する単剤療法の効果を、PK モデル及び PK/PD モデルで AED 併用投与の効果を除去することによってシミュレートした。図 3-16 に示したとおり、単剤療法では全体的に曝露の増加に伴って反応がわずかに増加した。

図 3-16　日本人集団での BRV の併用療法に対する単剤療法の効果のシミュレーション結果（CL0532 解析）



BRV=Brivaracetam
Note: Median and 50% of simulated individuals. The left column displays the results with Japanese exposure, and the right column displays Japanese monotherapy results in orange with Japanese adjunctive therapy in red in the background. Overall response (top) and split by mixture model population (bottom).
Data source: CL0532 Modeling Report Figure 34

結論

体重 70kg の成人被験者での PK パラメータのシミュレーション結果では、日本人被験者での C_{ss} の中央値は非日本人被験者と比較して 16.6%高く、この原因は潜在的な体重の差を補正した時に日本人被験者でのクリアランスが減少したことが考えられた。また、体重 70kg の成人被験者でのシミュレーションした C_{ss} の中央値は、日本人被験者及び非日本人被験者共に、BRV 単剤療法では併

用療法と比較して 19.9%高かった。この原因は、単剤療法では酵素誘導作用を有する AED 併用によるクリアランスへの影響がないことが考えられた。

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

3.9 BRV の薬力学

PD 試験（N01233 及び N01069）及び臨床薬理試験（N01066 試験、N01067 試験、N01069 試験、N01080 試験及び N01118 試験）では、BRV の中枢神経系に対する潜在的な PD 作用を評価するために探索的な心理学検査を実施した。また、4.1 項に示したとおり、乱用傾向性評価試験（N01295 試験）でも PD に関する項目を評価した。

3.9.1 心室再分極に及ぼす BRV の作用［N01233 CSR］

Thorough QT 試験（N01233 試験、2.6.1 項及び M2.7.4.4.2.1 項）で、BRV が心室再分極に対して一定の大きさ以上の薬理作用を有するか QTc 延長を指標に評価した。その結果、QTc の時間を一致させたベースラインからの変化量に差は認められなかった。副次評価項目でも、BRV の 1 日臨床用量（50～200mg）を包括する治療用量及び治療用量を超える用量（75mg 及び 400mg、1 日 2 回）で心室再分極に対する BRV の影響は認められないことが示された。

QTc_{SS} のベースラインからの変化量（ΔQTc_{SS}）と血漿中薬物濃度を用いた PK/PD 関連性評価の結果、ΔQTc_{SS} 減少と血漿中 BRV 濃度及び血漿中カルボン酸体濃度の間に関連性が認められた。ただし、BRV 及びカルボン酸体の血漿中濃度の上昇に伴う ΔQTc_{SS} 減少の程度は臨床的に重要ではなかった（図 2-15 及び図 2-16 参照）。

臨床薬理試験の統合解析の結果、全体として ECG 所見に対して BRV による臨床的に重要な影響は認められなかった（Pool Phase 1、安全性統合概要 Section 8.3.2）。

3.9.2 光突発脳波反応に及ぼす BRV の作用［N01069 CSR］

N1069 試験（2.6.2 項）は、光感受性てんかんを有する被験者を対象に PPR を減少又は抑制する BRV 単回経口投与時の最低用量を特定することを目的として実施された。評価したすべての投与量（BRV 10、20、40 及び 80mg）で BRV に PPR 減少又は完全消失の効果が認められ、BRV 80mg 投与時に最も高い効果が認められた（最長効果持続期間は投与 72 時間後まで）。

3.9.3 心理学検査に及ぼす BRV の作用

臨床薬理試験である N01066 試験（2.2.2 項）、N01067 試験（2.2.3 項）、N01069 試験（2.6.2 項）、N01080 試験（2.5.1.7.1 項）及び N01118 試験（2.4.1 項）では、探索的な心理学検査として選択反応時間及び Number Pairs Task（健康被験者での注意力を評価）、タッピングテスト（運動制御を評価）、衝動性眼球運動（鎮静を評価）、Pharmaco-EEG 及び ARCI-49（薬物投与時の気分、感覚、知覚及び注意の状態を評価）、Bond and Lader’s VAS（注意力、満足感及び平穏さを評価）を実施した。なお、N01067 試験では、International Cooperative Ataxia Rating Scale で小脳性運動失調が評価され、BRV が及ぼす作用がないことが確認された。

全体として、これらの心理学検査では BRV 投与後の鎮静作用の用量依存的な増加及び注意力の低下が示唆されたが、他の神経学的評価に対する臨床的に重要な作用はないと考えられた。

4. 特別な試験

4.1 N01295 試験（乱用傾向性評価試験）［N01295 CSR］

目的

本試験の主要目的は、BRV を単回経口投与した時の乱用可能性をアルプラゾラム（ALP）及び PBO と比較して評価することであり、副次目的は BRV を単回経口投与した時の乱用可能性を LEV と比較して評価すること、BRV の PK を検討すること並びに BRV の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン

N01295 試験（M2.7.6 項）は、中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する健康被験者を対象に BRV（賦形剤添加カプセル剤）の乱用可能性を規制薬物（ALP）、非規制 AED（LEV）及び PBO を対照として評価する第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、トリプルダミー対照、単回投与、クロスオーバー試験であった。中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する 44 例の男性及び女性被験者は、治療期間に BRV 50mg、200mg 及び 1000mg、LEV 4000mg（陰性対照）、ALP 1.5mg 及び 3mg（陽性対照）並びに PBO を、無作為化二重盲検トリプルダミー対照デザインで単回経口投与された（計 7 つの治療期間の各期間にいずれか 1 つの薬剤を投与）。次の治療期間の治験薬投与までの間に 7～10 日間の wash-out 期間を設けた。

主要評価項目は、Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、主観的作用 VAS（High VAS）及び ARCI の Pentobarbital and Chlorpromazine Alcohol group（PCAG）スケールであり、PD の副次評価項目は、Take Drug Again VAS、ARCI の Morphine Benzedrine group（MBG）スケール、ARCI の Lysergic Acid Diethylamide（LSD）スケール、Any Drug Effects VAS、Good Drug Effects VAS 及び Bad Drug Effects VAS であった。

結果

6 つの評価項目のすべてで ALP のいずれの用量でも PBO よりも有意に大きい平均作用が認められたことより、本試験は有効と判断された。

ALP 1.5mg よりも ALP 3mg でわずかに小さかった Drug Liking VAS を除き、用量依存性が認められた。更に、ALP のいずれの用量でも、以下の指標を含むすべての主要評価項目及び副次評価項目で、PBO と比較して有意に大きな作用を示した。

- バランス作用：Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS
- 陽性／多幸作用：High VAS、Good Drug Effects VAS、ARCI MBG
- 鎮静作用：ARCI PCAG、ARCI BG 最小効果
- その他の主観的作用：Any Drug Effects VAS、Dizziness VAS

ALP では明らかな陰性作用（Bad Drug Effects VAS 及び ARCI LSD スケール）及び若干の刺激様作用（ARCI Amphetamine 及び ARCI BG スケール）も認められ、特に ALP 3mg で顕著であった。

陽性作用の複数の評価で BRV と ALP との間に差が認められ、特に BRV のいずれの用量でも多幸感（ARCI MBG スケール）が低かった。

BRV のいずれの用量でも、すべての主要評価項目及び副次評価項目で PBO と比較して有意に大きな作用が認められた。

BRV と同様に、バランス作用、陽性／多幸作用、鎮静作用、陰性作用、軽度の刺激様作用及びその他の主観的作用の評価指標を含む主要評価項目及び副次評価項目で、LEV 4000mg の作用は PBO よりも有意に大きかった。

BRV と同様に、ほとんどの評価指標で、LEV と ALP の間に有意差は認められなかった。

ほとんどの主要評価項目及び副次評価項目で、BRV と LEV との間に有意差は認められなかった。

本試験は、個々の反応及び部分集団を評価するための検出力を有しデザインされた試験ではないものの、外れ値のデータから、BRV の乱用リスクが上昇する懸念は示されなかった。

結論

ALP の結果は、顕著な乱用可能性のある鎮静薬に一致し、本試験の妥当性及び感度が示された。検討の結果、BRV は、鎮静、多幸、刺激、めまい及び陰性作用は ALP よりも小さかったが、治療用量を超える用量を投与した時に一部の指標（バランス及び陽性作用）では、BRV と ALP に明らかな差は認められなかった。BRV 及び LEV はいずれも、バランス、陽性、陰性、鎮静及びその他の主観的作用が PBO よりも大きく、全体的に、主観的作用は BRV と LEV でほぼ一致していた。これらの結果から、乱用可能性は否定できないものの、BRV と ALP の間で主観的作用のプロファイルに違いが認められた。

5. 付録

BRV の開発プログラムに含まれる臨床薬理試験を以下に要約する。

5.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の要約

表 5-1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験の要約

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F)	HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dose regimen)	PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)					
					C_{max} [a] (µg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a, d] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F [a] (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
N01185 (United Kingdom)/ 5.3.1.1.1/ Reference	Phase 1, monocenter, randomized, open-label, 4-way crossover, pharmaco-scintigraphic, regional absorption study	8/7 (8 M)	HV (33.1y: 19.1 – 62.7)	IR capsule/ 200mg sd	4.47 (25.5)	0.75 (0.5 – 6)	47.5 (15.6)	7.14 (12.0)	4.06 (19.6) [c]	41.8 (8.95) [c]
				Enterion capsule/ 200mg sd, proximal small bowel	5.41 (16.4)	0.25 (0.18 – 1)	48.3 (16.9)	7.26 (13.0)	4.00 (23.2) [c]	41.9 (12.0) [c]
				Enterion capsule/ 200mg sd, distal small bowel	5.00 (30.6)	0.75 (0.25 – 2)	47.2 (19.1)	7.26 (11.2)	4.10 (28.9) [c]	42.9 (18.6) [c]
				Enterion capsule/ 200mg sd, ascending colon	3.24 (18.2)	3 (0.75 – 6)	45.5 (14.5)	7.29 (14.1)	4.21 (20.0) [c]	44.3 (8.22) [c]
N01209A (Japan)/5.3.3.1.1/ Evaluation	Phase 1, monocenter, randomized, double-blind, PBO-controlled rising single dose PK study in Japanese participants	50/50 (50 M)	HV (22.62y: 20.0 – 28.2)	Oral tablet/ 2.5mg sd	0.087 (17.8)	0.5 (0.25 – 0.5)	0.865 (18.9)	9.34 (15.5)	0.816 (16.8)	0.660 (4.98)
				Oral tablet/ 10mg sd	0.373 (18.0)	0.5 (0.5 – 1)	3.61 (13.5)	9.24 (11.9)	0.807 (18.0)	0.645 (11.4)
				Oral tablet/ 25mg sd	0.900 (18.8)	0.5 (0.5 – 1.5)	7.65 (20.5)	8.49 (22.4)	0.849 (18.2)	0.623 (6.15)
				Oral tablet/ 50mg sd	1.92 (20.2)	0.5 (0.5 – 2)	18.4 (18.2)	9.34 (12.9)	0.784 (13.1)	0.634 (4.67)
				Oral tablet/ 100mg sd	3.08 (17.3)	1.5 (0.5 – 1.5)	32.2 (14.1)	8.84 (19.2)	0.847 (19.2)	0.648 (4.56)

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F)	HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dose regimen)	PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)					
					C_{max} [a] (µg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a, d] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F [a] (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
N01209B (Japan)/5.3.3.1.2/ Evaluation	Phase 1, monocenter, randomized, double-blind, PBO-controlled rising repeated dose PK study in Japanese participants	30/29 (30 M)	HV (24.28y: 20.6 – 34.5)	Oral tablet/ 2.5mg bid, Day 1	0.637 (20.9)	0.5 (0.5 – 1.5)	0.673 (14.3)	9.36 (17.0)	0.964 (13.4)	0.781 (19.9)
				Oral tablet/ 2.5mg bid, Day 12	0.113 (14.5)	0.5 (0.25 – 1.5)	0.702 (12.8)	9.42 (8.51)	0.925 (10.0)	0.445 (11.2)
				Oral tablet/ 10mg bid, Day 1	0.329 (23.3)	0.5 (0.25 – 0.5)	2.83 (26.0)	9.34 (21.2)	0.989 (25.1)	0.799 (9.41)
				Oral tablet/10mg bid, Day 12	0.508 (35.7)	0.5 (0.25 – 1)	2.785 (26.2)	8.73 (17.2)	1.00 (26.2)	0.471 (17.9)
				Oral tablet/50mg bid, Day 1	1.84 (30.7)	0.5 (0.25 – 1)	14.4 (16.6)	8.39 (14.9)	0.959 (14.1)	0.696 (7.01)
				Oral tablet/50mg bid, Day 12	2.48 (16.5)	0.5 (0.5 – 1.5)	14.2 (16.1)	8.59 (16.4)	0.968 (11.7)	0.458 (10.5)
N01066 (United Kingdom)/ 5.3.3.1.3/ Reference	Phase 1, monocenter, randomized, double-blind, PBO-controlled, 3-alternating panel, 3-period rising single dose, safety, PK, and PD study	27/27 (27 M)	HV (33.4y: 22.8 – 49.5)	Oral capsule/ 10mg sd	0.305 (38.8)	0.6 (0.5 – 2)	1.79 (22.2)	8.06 (10.7)	0.88 (9.84)	0.61 (12.98)
				Oral capsule/ 20mg sd	0.429 (16.7)	1 (0.5 – 3)	3.65 (32.9)	8.18 (19.1)	1.07 (29.37)	0.73 (15.40)
				Oral capsule/ 40mg sd	0.945 (24.1)	1.3 (0.5 – 2)	8.35 (12.5)	8.05 (17.1)	0.95 (17.15)	0.65 (3.84)
				Oral capsule/ 80mg sd	2.18 (16.9)	0.5 (0.5 – 1.5)	17.3 (12.0)	7.71 (12.4)	0.95 (8.49)	0.63 (10.38)
				Oral capsule/ 150mg sd	4.24 (19.9)	0.75 (0.5 – 3)	37.2 (11.0)	8.04 (12.9)	0.82 (10.7)	0.57 (11.2)
				Oral capsule/ 300mg sd	8.58 (15.9)	1 (0.25 – 2)	81.2 (20.0)	7.43 (14.7)	0.86 (11.3)	0.54 (5.15)
				Oral capsule/ 600mg sd	16.2 (12.5)	0.75 (0.25 – 1.5)	165 (19.8)	7.26 (14.1)	0.83 (12.3)	0.52 (12.0)
				Oral capsule/ 1000mg sd	28.5 (16.3)	1.27 (0.5 – 4)	313 (15.8)	7.41 (16.9)	0.73 (8.88)	0.46 (12.6)
				Oral capsule/ 1400mg sd	41.3 (24.1)	1.75 (1 – 4)	432 (13.5)	7.31 (17.1)	0.70 (21.7)	0.44 (20.7)

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F)	HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dose regimen)	PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)					
					C_{max} [a] (µg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a, d] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F [a] (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
N01067 (United Kingdom)/ 5.3.3.1.4/ Reference	Phase 1, monocenter, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, rising multiple dose, safety, PK, and PD study	36/36 (36 M)	HV (28.4y: 18.6 – 54.8)	Oral capsule/ 100mg sd	2.23 (14.1)	2 (1 – 4)	23.9 (18.1)	7.67 (19.9)	0.83 (20.5)	0.55 (8.67)
				Oral capsule/ 200mg sd	4.74 (10.3)	2 (0.5 – 2)	49.8 (12.8)	7.27 (15.8)	0.83 (14.1)	0.52 (7.65)
				Oral capsule/ 400mg sd	8.95 (22.7)	2 (0.5 – 3)	90.3 (14.7)	7.80 (17.7)	0.83 (16.3)	0.56 (8.89)
				Oral capsule/ 100mg bid Day 7	3.50 (21.5)	2 (1 – 3)	27.7 (21.1)	ND.	3.62 (19.8)	ND.
				Oral capsule/ 100mg bid Day 14	3.54 (19.6)	2 (1 – 2)	28.0 (24.1)	7.33 (25.7)	3.57 (20.7)	0.52 (11.3)
				Oral capsule/ 200mg bid Day 7	7.26 (10.5)	2 (0.5 – 3)	55.2 (14.4)	ND.	3.62 (15.0)	ND.
				Oral capsule/ 200mg bid Day 14	7.65 (26.2)	2 (0.5 – 4)	55.4 (18.3)	6.82 (19.7)	3.61 (16.5)	0.49 (6.07)
				Oral capsule/ 400mg bid Day 7	12.4 (21.0)	1 (0.5 – 2)	93.1 (22.1)	ND.	4.30 (19.5)	ND.
				Oral capsule/ 400mg bid Day 14	12.3 (24.5)	1 (0.5 – 3)	90.8 (19.6)	6.32 (20.5)	4.41 (17.9)	0.52 (10.4)
N01068 (Belgium)/ 5.3.3.1.5/ Reference	Phase 1, monocenter, open-label, ADME and PK study of [^{14}C]-BRV	6/6 (6 M)	HV (30.9y: 18.5 – 43.8)	Oral capsule/ 150mg sd	4.04 (13.3)	1.52 (0.27 – 2)	43.4 (24.8)	7.61 (21.9)	0.77 (24.8)	0.49 (10.9)

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Evaluation or Reference data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F)	HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dose regimen)	PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)					
					C_{max} [a] (µg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a, d] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F [a] (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
N01256B (Belgium)/ 5.3.3.1.6/ Reference	Phase 1, monocenter, non-randomized, open-label, dose escalation safety and PK study of iv BRV	24/24 (12 M/ 12 F)	HV (32y: 21.0 – 51.8)	iv infusion/ 25mg sd	0.754 (5.57)	0.5 (0.2 – 1)	8.00 (24.2)	8.97 (14.8)	0.71 (15.1)	0.55 (8.75)
				iv bolus/ 25mg sd	0.793 (26.6)	0.2 (0.1 – 0.5)	7.89 (25.5)	9.03 (15.4)	0.70 (13.9)	0.54 (10.8)
				iv infusion/ 50mg sd	1.63 (18.3)	0.25 (0.1 – 0.5)	14.9 (25.6)	8.94 (13.0)	0.77 (19.0)	0.59 (12.2)
				iv bolus/ 50mg sd	1.30 (18.5)	0.4 (0.1 – 1)	14.9 (26.9)	8.83 (12.0)	0.77 (18.9)	0.59 (10.9)
				iv infusion/ 100mg sd	3.36 (47.6)	0.25 (0.25 – 0.5)	32.6 (37.1)	9.50 (19.7)	0.68 (26.0)	0.56 (13.1)
				iv bolus/ 100mg sd	3.62 (15.9)	0.1 (0.1 – 0.25)	32.7 (36.6)	9.02 (14.3)	0.69 (24.5)	0.54 (12.2)
				iv infusion/ 150mg sd	5.57 (35.4)	0.5 (0.25 – 0.5)	50.5 (21.8)	8.98 (14.0)	0.67 (18.3)	0.52 (11.9)
				iv bolus/ 150mg sd	5.91 (31.0)	0.1 (0.1 – 0.25)	52.6 (25.0)	9.08 (9.97)	0.67 (18.6)	0.52 (14.2)

ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; bid=bis in die (twice daily); $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; $C_{max, ss}$=Maximum plasma concentration at steady state; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; IR=immediate release; F=female; HV=healthy volunteers; iv=Intravenous; M=male; ND.=not determined; no.=number; P=patients; PD=Pharmacodynamic; PK=Pharmacokinetic; sd=single dose; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; $t_{max, ss}$=Time to maximum plasma concentration at steady state; V/F=Apparent volume of distribution; y=years

a $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, AUC_{τ} and CL_{ss}/F at steady state after multiple-dose administration

b Median (range) for t_{max}

c CL/F and V/F expressed as L/h and L, respectively, in N01185

d. Area under the curve (AUC) extrapolated to infinity on Day 1, AUC_{τ} on Day 12 in N01209A and N01209B.

5.2 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約

表 5-2 内因性要因を検討した PK 試験の要約

Study no. (country)/ CSR location in the eCTD/Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F)	HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration / dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)						
					C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	C_{trough} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL) [a]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (L/kg)
N01118 (France)/ 5.3.3.3.1/ Evaluation	Phase 1, multicenter, open-label, PK study in elderly participants	16/15 (8/8)	HV: 70.6y (65.1 – 78.8)	Oral capsule/ 200mg sd, Day 1	5.94 (24.4) [c]	1.5 (0.5 – 3)	NA	72.9 (18.2) [a, c]	8.32 (16.1)	0.662 (15.0) [a, c]	NC
				Oral capsule/ 200mg bid, Day 12	8.75 (19.9) [c]	1.5 (0.5 – 4)	2.63 (24.2) [d]	63.6 (15.0) [a, c]	NC	0.760 (15.6) [a, c]	NC
N01109 (Poland)/ 5.3.3.3.2/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, parallel-group PK study in participants with renal impairment	18/18 (4/14)	HV: 43.55y (25.9 – 58.1)	Oral capsule/ 200mg sd	6.42 (20.2) [c]	0.5 (0.5 – 1.5)	NA	63.1 (14.9) [c]	8.35 (20.2) [c]	3.17 (16.2) [b, c]	0.55 (22.4) [c]
			Severe RI: 44.34y (31.9 – 61.8)		6.40 (19.4) [c]	1.5 (0.5 – 4)	NA	76.5 (24.5) [c]	9.78 (19.1) [c]	2.62 (29.1) [b, c]	0.52 (14.9) [c]
N01111 (Belgium)/ 5.3.3.3.3/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, parallel-group PK study in participants with hepatic impairment	26/26 (19/7)	HV: 52.01y (40.7 – 59.9)	Oral capsule/ 100mg sd	2.86 (39.3)	1 (0.5 – 1.5)	NA	29.7 (25.2)	9.79 (30.0)	0.711 (26.4)	0.603 (17.6)
			Mild HI: 54.37y (37.7 – 66.0)		3.21 (17.4)	0.5 (0.5 – 2)	NA	44.6 (41.1)	14.2 (24.5)	0.537 (26.2)	0.659 (12.5)
			Moderate HI: 58.16y (40.8 – 71.6)		2.86 (14.3)	0.5 (0.5 – 1)	NA	46.7 (17.4)	16.4 (10.4)	0.481 (14.5)	0.682 (9.35)
			Severe HI: 51.94y (40.8 – 57.2)		2.62 (26.6)	0.5 (0.5 – 1.5)	NA	47.1 (16.2)	17.4 (10.8)	0.464 (13.7)	0.697 (13.1)

AUC=Area under the plasma concentration time curve from zero to infinity; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady state; C_{max}=Maximum plasma concentration; C_{trough}=Trough concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; HI=hepatic impairment; HV=healthy volunteers; M=male; max=maximum; NA=not applicable; NC=not calculated; no.=number; P=patients; PK=Pharmacokinetic; RI=renal impairment; sd=single dose; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; V_z/F=Apparent volume of distribution; y=years

a Area under the curve (AUC) extrapolated to infinity on Day 1, AUC_τ on Day 12; CL/F on Day 1 and CL_{SS}/F on Day 12

b For N01109 CL_{ss}/F is presented in L/kg.

c CV% calculated as CV%=100×SD/arithmetic mean

d Plasma concentrations at 12h postdose (CV%)

5.3 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約

表 5-3 外因性要因を検討した PK 試験の要約

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (age: mean, range)	Treatment (route of administration /dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)							Ratio of means (90% CI)	
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL) [b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg) [b]	V_z/F (L/kg)	C_{max}	AUC
N01081 (United Kingdom)/ 5.3.3.4.1/ Evaluation	Phase 1, monocenter, randomized, open-label, 2-way cross-over interaction study with CBZ	14/13 (14 M) HV: 28.81y (18.6 – 48.3)	Oral capsule/200mg sd, Day 1	4.51 (37.3) [c]	1.5 (0.3 – 3)	1.51 (15.2) [c, d]	42.8 (14.7)	7.51 (14.6)	0.92 (13.2)	0.60 (12.5)	NA	NA
			Oral capsule/200mg bid, Day 22	3.92 (21.4) [c]	1.1 (0.5 – 3)	1.01 (13.0) [c, d]	31.7 (11.7)	6.37 (7.5)	1.30 (12.1)	0.72 (13.3)	D22 vs D1	
											0.8696 (0.741; 1.019)	0.7079 (0.6716; 0.7462)
			Oral capsule/200mg bid, Day 35	5.07 (20.4) [c]	1 (0.5 – 3)	1.27 (13.1) [c, d]	33.7 (13.1) [b]	6.06 (8.1)	1.32 (13.1) [b]	0.69 (14.0)	D35 vs D22	
											1.2936 (1.1836; 1.4138)	0.9866 (0.9574; 1.0166)
N01133 (United Kingdom)/ 5.3.3.4.2/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, unilateral interaction study with CBZ	9/9 (9 M) P: 42.25y (20.7 – 57.2)	Oral capsule Day 1 to D7: 50mg bid	NC	NC	D8: 0.546 (31.1) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D8 to D14: 100mg bid	NC	NC	D15: 1.19 (22.6) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D15 to D21: 200mg bid	NC	NC	D22: 2.27 (46.9) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule D22 to D28: 100mg bid	NC	NC	D29: 1.27 (28.3) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (age: mean, range)	Treatment (route of administration /dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)							Ratio of means (90% CI)	
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL) [b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg) [b]	V_z/F (L/kg)	C_{max}	AUC
N01135 (United Kingdom, Poland)/ 5.3.3.4.3/ Evaluation	Phase 1, multicenter, open-label, unilateral interaction study with CBZ	9/9 (4 M/5 F) P: 45.12y (23.2 – 62.8)	Oral capsule Day 1 to D7: 50mg bid	NC	NC	D8: 0.478 (25.4) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D8 to D14: 100mg bid	NC	NC	D15: 0.938 (12.8) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D15 to D21: 200mg bid	NC	NC	D22: 1.42 (37.8) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule D22 to D28: 100mg bid	NC	NC	D29: 0.863 (39.0) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
N01171 (France)/ 5.3.3.4.4/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, unilateral interaction study with LTG	14/14 (14 M) HV: 25.64y (20.5 – 33.1)	Oral capsule/200mg bid	NC	NC	D7: 3.26 (17.1) D10: 3.13 (21.8) D13: 3.15 (15.9) D14: 3.12 (18.6) D16: 3.08 (17.2)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
N01082 (United Kingdom)/ 5.3.3.4.5/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, interaction study with PHT	20/19 (20 M) HV: 27.86y (18.9 – 55.0)	Oral capsule/200mg bid	NC	NC	D7: 2.85 (22.5) [c] D10: 2.91 (22.7) [c] D13: 2.98 (25.6) [c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC
N01172 (USA)/ 5.3.3.4.6/ Evaluation	Phase 1, multicenter, open-label, unilateral interaction study with PHT	19/19 (7 M/12 F) P: 43.03y (21.8 – 55.5)	Oral capsule; D1 to D3: 100mg bid	NC	NC	D4: 1.01 (42.8)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D4 to D24: 200mg bid	NC	NC	D11: 1.92 (74.8) D18: 1.72 (34.8) D25: 1.86 (38.9)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral capsule, D39 to D45: 50mg bid	NC	NC	D46: 0.525 (60.7)	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (age: mean, range)	Treatment (route of administration /dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)							Ratio of means (90% CI)	
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL) [b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg) [b]	V_z/F (L/kg)	C_{max}	AUC
N01170 (Belgium)/ 5.3.3.4.7/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, unilateral interaction study with TPM	14/14 (6 M/8 F) HV: 32.80y (19.6 – 45.3)	Oral capsule/200mg bid	NC	NC	D7: 4.42 (32.8) D10: 4.00 (33.3) D13: 4.13 (34.2) D14: 3.56 (33.8) D16: 3.54 (31.6)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
N01259 (Belgium)/ 5.3.3.4.8/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, randomized, 2x2 cross-over study with CYP2C8 substrates GFZ and RFP	52/51 (52 M) HV: 30.56y (18.9 – 56.1)	GFZ cohort									
			Oral tablet/BRV 150mg sd	4.15 (24.3)	0.5 (0.25 – 2)	1.22 [d] (15.6)	41.3 (14.7)	8.09 (13.4)	0.790 (11.8)	0.554 (9.76)	1.01 (0.937; 1.08)	0.950 (0.929; 0.972)
			BRV 150mg+GFZ 600mg bid	4.16 (26.2)	0.6 (0.25 – 2)	1.15 [d] (19.1)	39.1 (16.6)	7.64 (14.8)	0.834 (12.8)	0.551 (9.61)		
			RFP cohort									
			Oral tablet/BRV 150mg sd	4.22 (21.2)	0.75 (0.25 – 3)	1.19 [d] (15.3)	41.1 (14.6)	8.19 (11.4)	0.803 (14.5)	0.570 (8.48)	0.887 (0.830; 0.948)	0.554 (0.533; 0.576)
			BRV 150mg+RFP 600mg bid	3.74 (27.1)	0.6 (0.25 – 2)	0.51 [d] (36.1)	22.8 (23.4)	4.49 (23.7)	1.45 (19.8)	0.563 (11.0)		
N01261 (Belgium)/ 5.3.3.4.9/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label study with CYP3A4 substrate MDZ	42/41 (42 M) HV: 32.09y (21.5 – 44.2)	Oral tablet/2.5mg bid	NC	NC	D11: 0.033 (25.3) D12: 0.035 (26.6) D13: 0.033 (22.3) D14: 0.034 (22.6)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		HV: 30.80y (20.4 – 44.6)	Oral tablet/25mg bid	NC	NC	D11: 0.329 (28.4) D12: 0.303 (50.3) D13: 0.337 (26.7) D14: 0.341 (28.6)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		HV: 31.71y (24.3 – 39.2)	Oral tablet/75mg bid	NC	NC	D11: 0.879 (26.8) D12: 0.912 (23.1) D13: 0.955 (27.8) D14: 0.930 (37.3)	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (age: mean, range)	Treatment (route of administration /dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)							Ratio of means (90% CI)	
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL) [b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg) [b]	V_z/F (L/kg)	C_{max}	AUC
N01080 (United Kingdom)/ 5.3.3.4.10/ Evaluation	Phase 1, monocenter, randomized, open-label, 2-way cross-over interaction study with oral contraceptives	24/23 (24 F) HV: 25.32y (19.6 – 39.5)	Oral capsule/200mg bid, Day 20	9.23 (13.3)	1.5 (0.5 – 3.1)	3.25 (26.7) [c, d]	69.5 (17.3)	NC	0.77 (16.2)	NC	NA	NA
N01282 (France)/ 5.3.3.4.11/ Evaluation	Phase 1, double-blind, PBO-controlled randomized, 2-way crossover, dose-interaction study to assess the effect of oral contraceptives	28/23 (28 F) HV: 29.08y (18.7 – 39.2)	Oral tablet/50mg bid, Day 3	NC	NC	1.02 (40.1)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral tablet/50mg bid, Day 8	NC	NC	1.09 (23.3)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral tablet/50mg bid, Day 14	NC	NC	1.12 (18.5)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			Oral tablet/50mg bid, Day 18	NC	NC	1.20 (16.2)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
EP0041 (Netherlands)/ 5.3.3.4.12/ Evaluation	Phase 1, monocenter, double-blind, randomized, PBO-controlled, 3-way crossover study to investigate the drug-drug interactions of BRV and ethanol	18/17 (18 M) HV: 31.3y (21 – 47)	BRV (oral tablet/ 200mg sd)	4.91 (20.4)	2 (1 – 6)	1.57 (12.1) [d]	50.4 (9.2)	8.92 (15.1)	3.72 [g] (10.4)	NC	With/without ethanol: 0.88 (0.79; 1.00)	With/without ethanol: 1.02 (0.99; 1.05)
			Ethanol (iv/ 0.6g/L) + BRV (oral tablet/ 200mg sd)	4.31 (25.9)	2 (0.5 – 8)	1.61 (11.9) [d]	51.2 (10.9)	8.83 (13.5)	3.66 [g] (11.2)	NC		

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (age: mean, range)	Treatment (route of administration /dosage regimen)	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and geometric CV%)							Ratio of means (90% CI)	
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL) [b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg) [b]	V_z/F (L/kg)	C_{max}	AUC
N01075 (United Kingdom)/ 5.3.1.1.2/ Reference	Phase 1, monocenter, randomized, open-label, 2-way crossover study to assess the food effect on BA	8/8 (8 M) HV: 35.78y (19.5 – 54.1)	BRV (oral capsule/ 150mg sd fasted)	4.41 (14.5) [e]	0.51 (0.5 – 2)	1.24 (21.5) [d, e]	40.4 (20.4) [e]	7.61 (21.3) [e]	0.79 (23.6) [e]	0.502 (14.5) [e]	Fasted/ fed: 0.722 (0.662; 0.788)	Fasted/ fed: 0.995 (0.929; 1.066)
			BRV (oral capsule/ 150mg sd fed)	3.16 (4.7) [e]	3.5 (1 – 6)	1.31 (15.7) [d, e]	40.2 (21.2) [e]	7.98 (22.7) [e]	0.80 (27.3) [e]	0.528 (11.0) [e]		
N01287 [f] (France)/ 5.3.1.2.4/ Evaluation	Phase 1, monocenter, open-label, randomized, 5-way crossover relative BA and BE study with a food interaction arm to assess the absorption of BRV under fed vs fasted states	25/23 (15 M/10 F) HV: 32.0y (21.3 – 52.7)	BRV (oral tablets/ 50mg sd fasted)	1.68 (25.5)	0.5 (0.25 – 3)	0.493 (28.3) [d]	16.2 (25.3)	9.06 (16.2)	0.81 (20.5)	0.623 (14.3)	Fed/ fasted: 0.626 (0.574; 0.682)	Fed/ fasted: 0.940 (0.889; 0.995)
			BRV (oral tablets/ 50mg sd fed)	1.03 (29.6)	3 (0.5 – 9)	0.518 (31.7) [d]	15.0 (29.4)	9.10 (16.6)	0.84 (22.4)	0.663 (20.5)		

AUC=Area under the plasma concentration time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_τ=Area under the plasma concentration time curve over a dosing interval; BA=Bioavailability; BE=Bioequivalence; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CBZ=Carbamazepine; CI=Confidence interval; CL/F=Apparent total body clearance; CL_{ss}/F=Apparent total body clearance at steady state; C_{max}=Maximum plasma concentration; C_{trough}=Trough concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; D=day; eCTD=electronic Common Technical Document; EES=ethinylestradiol; F=female; GFZ=Gemfibrozil; HV=healthy volunteers; iv=Intravenous; LTG=Lamotrigine; LVN=levonorgestrel; M=male; md=multiple dose; MDZ=Midazolam; NA=not applicable; NC=not calculated; P=patients; PHT=Phenytoin; PK=Pharmacokinetic; RFP=Rifampicin; sd=single dose; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; TPM=Topiramate; V_z/F=Apparent volume of distribution; y=years

a Median (range) for t_{max}

b Area under the curve (AUC) extrapolated to infinity on Day 1, AUC_τ and CL_{ss}/F after repeated dose

c Geometric mean and CV% were used.

d Plasma concentrations at 12h postdose

e Relative standard error

f N01287 was a BA/BE study and included a food interaction arm. The narrative for this study is included in Module 2.7.1 Section 2.2.4. The above table includes PK data and study detail relevant to the food interaction arm of N01287.

g CL/F expressed in L/h for EP0041

5.4 健康被験者における薬力学試験の要約

表 5-4 健康被験者における PD 試験の要約

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study objective and design	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dosage regimen)	Group or Dose	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)				
					C_{max} [a] (µg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg)
N01233 (France)/5.3.4.1.1/ Evaluation	Phase 1, randomized, PBO- and moxifloxacin-controlled study of the effect of BRV on cardiac repolarization (thorough QT study)	184/182 (99 M/85 F) HV (30.8y: 19.0 – 46.0)	BRV (capsule/ repeated dose)	BRV 75mg bid	3.44 (18.8)	1 (0.5 – 2)	24.8 (24.3)	ND.	ND.
				BRV 400mg bid	17.2 (18.2)	1 (0.3 – 2)	123 (19.0)	ND.	ND.
N01295 (Canada)/5.3.4.1.2/ Evaluation	Phase 1, randomized, double-blind, triple-dummy, PBO, unscheduled and scheduled comparators-controlled, abuse potential study	44/36 (34 M/10 F) HV (35.4y: 20.5 – 55.1)	BRV (tablet/ sd)	BRV 50mg sd	1.14 (15.4)	1 (1 – 2)	11.9 (20.2)	ND.	ND.
				BRV 200mg sd	5.27 (20.7)	1 (1 – 6)	53.6 (21.2)	ND.	ND.
				BRV 1000mg sd	25.4 (15.7)	1 (1 – 3)	277 (18.7)	ND.	ND.

$AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CL/F=Apparent total body clearance; C_{max}=Maximum plasma concentration; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; HV=healthy volunteers; M=male; ND.=not determined; P=patient; PD=Pharmacodynamic; PK=Pharmacokinetic; sd=single dose; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; y=years

a $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, and AUC_{τ} at steady state after multiple-dose administration

b Median (range) for t_{max}

5.5 患者における薬力学試験の要約

表 5-5 患者における PD 試験の要約

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design and objective	No. of participants entered/ completed (M/F) HV/P (Age: mean, range)	Treatment (route of administration/ dosage regimen)	Group or dose	Mean PK parameters of BRV (geometric mean and CV%)					Ratio of means (90% CI)	
					C_{max} [a] (μg/mL)	t_{max} [a, b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/kg)	$C_{max,ss}$	AUC_{τ}
N01069 (Germany, France)/ 5.3.4.2.1/ Reference	Phase 2a, PBO-controlled, single-blind, multicenter study to explore the photoparoxysmal response in photosensitive epileptic participants	19/19 (4 M/15 F) P (25.8y: 18.3 – 56.0)	BRV (capsule/ sd)	BRV 10mg sd	0.238 (27.0)	2 (0.8 – 2.3)	1.42 (23.0)	ND.	ND.	ND.	ND.
				BRV 20mg sd	0.463 (50.5)	2.2 (0.8 – 3.9)	4.23 (53.3)	8.28 (4.26)	ND.	ND.	ND.
				BRV 40mg sd	0.979 (22.3)	1.9 (1.2 – 4.25)	13.0 (31.1)	8.50 (28.3)	ND.	ND.	ND.
				BRV 80mg sd	1.77 (8.22)	3 (0.9 – 4)	23.8 (22.3)	8.56 (11.9)	ND.	ND.	ND.

$AUC_{(0-t)}$=Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}=Area under the curve over a dosing interval; bid=bis in die (twice daily); BRV=Brivaracetam; CI=Confidence interval; C_{max}=Maximum plasma concentration; $C_{max, ss}$=Maximum plasma concentration at steady state; CSR=Clinical Study Report; CV=Coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; F=female; HV=healthy volunteers; M=male; ND.=not determined; no.=number; P=patients; PK=Pharmacokinetic; sd=single dose; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum plasma concentration; y=years

a $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, and AUC_{τ} at steady state after multiple-dose administration

b Median (range) for t_{max}

5.6 部分発作を有する患者の血漿中薬物濃度データの要約

表 5-6 部分発作を有する患者の血漿中薬物濃度データの要約

Study no. (Country)/ CSR location in the eCTD/ Reference or Evaluation data	Study design	Test product/ dose/dosage regimen	Number of participants [a]	Geometric mean (geoCV%) (μg/mL)
Partial-onset Seizures—Controlled Clinical Studies				
N01114 (Belgium, Czech Republic, Finland, France, Germany, Netherlands, Poland, Spain, United Kingdom)/5.3.5.1.1/ Reference	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter dose-ranging study	BRV 50mg/day oral dose	53	0.578 (61.1)
		BRV 150mg/day oral dose	51	1.544 (53.2)
N01193 (Brazil, India, Mexico, USA)/5.3.5.1.2/ Reference	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter dose-ranging study	BRV 5mg/day oral dose	45	0.051 (55.0)
		BRV 20mg/day oral dose	49	0.198 (59.9)
		BRV 50mg/day oral dose	51	0.598 (43.1)
EP0083 (China Mainland, Japan, Malaysia, Philippines, Singapore, Thailand, Taiwan)/5.3.5.1.8/ Evaluation	Randomized, double-blind, PBO-controlled, multicenter, parallel-group study in Asian participants with epilepsy	BRV 50mg/day oral dose	98	0.77400 (89.5)
		BRV 200mg/day oral dose	97	3.2508 (121.1)
N01358 (Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Hong Kong, Hungary, India, Italy, Japan, Latvia, Lithuania, Mexico, Poland, Republic of Korea, Russian Federation, Spain, Sweden, Taiwan, The Netherlands, United Kingdom, USA (including Puerto Rico)/5.3.5.1.4/ Evaluation	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter therapeutic confirmatory study	BRV 100mg/day oral dose	246	0.969 (65.6)
		BRV 200mg/day oral dose	243	1.807 (66.4)
N01252 (Belgium, Switzerland, Germany, Finland, France, Hungary, India, Italy, Netherlands, Poland, Spain, United Kingdom)/5.3.5.1.5/ Reference	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter therapeutic confirmatory study	BRV 20mg/day oral dose	93	0.237 (32.3)[a]
		BRV 50mg/day oral dose	93	0.536 (52.6)[a]
		BRV 100mg/day oral dose	99	1.071 (64.7)[a]
N01253 (Australia, Brazil, Canada, Mexico, USA)/5.3.5.1.6/ Reference	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter, therapeutic confirmatory study	BRV 5mg/day oral dose	1	0.152 (2.8)[a]
		BRV 20mg/day oral dose	85	0.245 (31.6)[a]
		BRV 50mg/day oral dose	100	0.514 (60.5)[a]
EP0118 (Japan)/5.3.5.2.3/ Evaluation	Multicenter, open-label study to evaluate the safety and tolerability of iv BRV as replacement for oral BRV in Japanese participants ≥16 years of age with POS with or without secondary generalization	BRV 50mg/day iv solution	10	NC
		BRV 100mg/day iv solution		2.894 (56.9)
		BRV 150mg/day iv solution		5.730 (1.2)
		BRV 200mg/day iv solution		4.529 (78.3)

BRV=Brivaracetam; CSR=Clinical Study Report; geoCV=geometric coefficient of variation; eCTD=electronic Common Technical Document; NC=not collected; no.=number; POS=partial-onset seizures; PBO=Placebo

Note: Data of samples with errors in timing of dosing or sampling were excluded.

a Data of samples with BRV concentrations <0.145μg/mL were excluded.