目次

臨床試験一覧表（表 1） 13
1. バイオアベイラビリティ試験報告書 25
1.1 N01185 試験［Enterion™カプセルを用いて消化管に送達した ucb 34714 の 3 つの異なる消化管部位での局所吸収を、即放性経口カプセル（200mg）と比較検討する、健康成人男性被験者 9 例を対象とした非盲検、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］（5.3.1.1.1：参考資料） 25
1.2 N01075 試験［外国人健康男性被験者 8 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の経口カプセル剤）の単回投与（150mg）時の食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、パイロット試験］（5.3.1.1.2：参考資料） 38
2. 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書 46
2.1 EP0117 試験［日本人健康男性被験者を対象にブリーバラセタム静注用製剤を 2 分間急速静脈内投与及び 15 分間点滴静脈内投与、並びにブリーバラセタム経口錠剤を経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.1：評価資料） 46
2.2 N01256A/B 試験（N01256 パート I/II 試験）［健康成人被験者を対象にブリーバラセタムを 3 種類の方法で単回投与した時のバイオアベイラビリティを評価する単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験（パート I）並びにブリーバラセタムを 2 種類の方法で 4 段階に用量漸増して単回投与した時の安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、非無作為化試験（パート II）］（5.3.1.2.2/5.3.3.1.6：参考資料） 60
2.3 EP0007 試験［健康被験者を対象にブリーバラセタム経口錠（10、50、75 及び 100mg）を経口投与した時及びブリーバラセタム静注用製剤（100mg）を急速静脈内投与した時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.3：参考資料） 84
2.4 N01287 試験［外国人健康被験者を対象にブリーバラセタム経口液剤と比較した時のブリーバラセタム経口固形製剤（カプセル剤及び錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性並びにブリーバラセタム経口錠剤の薬物動態に対する食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.4：評価資料） 97
3. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 116
3.1 N01209 試験パート A/B［日本人健康成人男性被験者を対象にブリーバラセタムを単回経口投与（パート A）及び反復経口投与（パート B）した時の安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.1.1/5.3.3.1.2：評価資料） 116
3.2 N01066 試験［外国人健康男性被験者 27 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加のカプセル剤）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回経口投与、3 パネル交互投与、3 期用量漸増（10～1400mg）試験］（5.3.3.1.3：参考資料） 154

3.3 N01067 試験［健康男性被験者を対象に ucb 34714 100、200 及び 400mg（添加物を含まない 100 及び 200mg カプセル剤を使用）を 2 週間、1 日 2 回反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.3.1.4：参考資料） 178
3.4 N01068 試験［健康成人男性被験者 6 例を対象に ^{14}C-ucb 34714 150mg を単回経口投与した時の薬物動態、代謝及び排泄のバランスを検討する単施設、非盲検試験］（5.3.3.1.5：参考資料） 208
4. 内因性要因を検討した薬物動態試験報告書 220
4.1 N01118 試験［健康高齢被験者を対象に ucb 34714（200mg 経口カプセル剤）を単回投与後、1 日 2 回 10 日間投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検試験］（5.3.3.3.1：評価資料） 220
4.2 N01109 試験［健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に ucb 34714 200mg カプセルを単回経口投与した時の薬物動態を評価する単施設、非盲検、非無作為化、並行群間試験］（5.3.3.3.2：評価資料） 240
4.3 N01111 試験［健康被験者及び肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）に ucb 34714 100mg（50mg 経口カプセル剤）を単回経口投与した時の薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、並行群間試験］（5.3.3.3.3：評価資料） 254
5. 外因性要因を検討した薬物動態試験報告書 266
5.1 N01081 試験［健康男性被験者 14 例を対象に ucb 34714（200mg 経口カプセル剤を 1 日 2 回）とカルバマゼピン（100mg 経口錠を使用して 300mg を 1 日 2 回）を単回又は反復経口投与した時の両製剤への薬物動態相互作用を評価する単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.1：評価資料） 266
5.2 N01133 試験［成人男性てんかん患者 9 例を対象に ucb 34714（100、200、400mg/日）をカルバマゼピン（600mg/日以上）と併用して 1 日 2 回、4 週間投与した時のカルバマゼピンに対する ucb 34714 の薬物代謝相互作用を評価する単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.2：評価資料） 286
5.3 N01135 試験［カルバマゼピン及びバルプロ酸の投与を受けている成人てんかん患者 9 例を対象に ucb 34714（100、200、400mg/日）をカルバマゼピン（600mg/日以上）と併用して 1 日 2 回、4 週間投与した時のカルバマゼピンに対する ucb 34714 の薬物代謝相互作用を評価する多施設、非盲検試験］（5.3.3.4.3：評価資料） 301
5.4 N01171 試験［健康男性被験者 14 例を対象に定常状態にある ucb 34714（200mg 1 日 2 回反復投与）のもとでラモトリギン（25mg）を単回投与した時のラモトリギンに対する ucb 34714 の薬物相互作用を評価する単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.4：評価資料） 321
5.5 N01082 試験［健康男性被験者 20 例を対象に定常状態にある ucb 34714（200mg 経口カプセル剤を 1 日 2 回）のもとでフェニトイン 600mg（300mg 経口カプセル剤を 2 カプセル）を単回投与した時の薬物相互作用を評価する単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.5：評価資料） 331

5.6 N01172 試験［安定した用量でフェニトイン単剤療法を受けている成人てんかん患者 15 例を対象に ucb 34714（400mg/日を 1 日 2 回）を 45 日間投与した時のフェニトインに対する ucb 34714 の薬物相互作用を評価する多施設、非盲検試験］（5.3.3.4.6：評価資料） 344
5.7 N01170 試験［健康被験者 14 例を対象に定常状態にあるブリーバラセタム（200mg 1 日 2 回反復投与）のもとでトピラマート（200mg）を単回投与した時のトピラマートに対するブリーバラセタムの薬物相互作用を評価する単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.7：評価資料） 356
5.8 N01259 試験［健康成人男性被験者を対象にゲムフィブロジルとリファンピシンがブリーバラセタム（CYP2C8 基質）の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 投与方法×2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.8：評価資料） 366
5.9 N01261 試験［健康男性被験者を対象にブリーバラセタムを反復投与した時の CYP3A4 活性に対するブリーバラセタムの影響を、ミダゾラムをプローブ基質に用いて評価した単施設、非盲検試験］（5.3.3.4.9：評価資料） 385
5.10 N01080 試験［健康女性被験者 24 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の 200mg 経口カプセル剤を 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 1 日 1 回）を反復投与した時の薬物相互作用を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.10：評価資料） 410
5.11 N01282 試験［健康女性被験者を対象にブリーバラセタム（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）を投与した時の薬物相互作用を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復経口投与、2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.11：評価資料） 430
5.12 EP0041 試験［健康男性被験者を対象にブリーバラセタムとエタノールの薬物相互作用を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.12：評価資料） 446
6. 健康被験者における臨床薬力学試験報告書 463
6.1 N01233 試験［健康な男性及び女性被験者にブリーバラセタムを投与した時の心室再分極に及ぼす影響を評価する無作為化、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 群、並行群間試験］（5.3.4.1.1：評価資料） 463
6.2 N01295 試験［中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する被験者を対象にブリーバラセタムの乱用可能性を評価する単施設、二重盲検、無作為化、トリプルダミー対照（プラセボ、規制薬物及び非規制薬物対照薬）、単回投与、クロスオーバー試験］（5.3.4.1.2：評価資料） 482
7. 患者における臨床薬力学試験報告書 501
7.1 N01069 試験［光感受性てんかん患者に ucb 34714 を 20～600mg（経口カプセル剤）単回経口投与した時の光突発反応を探索的に評価する多施設、単盲検、プラセボ対照試験］（5.3.4.2.1：参考資料） 501
8. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 518

8.1 N01114 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 50 及び 150mg/日を 1 日 2 回（経口カプセル剤 25mg を使用）、最長 12 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 群、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.1：参考資料） 518
8.2 N01193 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 65 歳以下の難治性てんかん患者を対象にブリーバラセタム 5、20 及び 50mg/日を 1 日 2 回（2.5 又は 10mg 経口錠剤を使用）、最長 7 週間、併用投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.2：参考資料） 539
8.3 EP0083 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.3、5.3.5.1.8：評価資料） 559
8.4 N01358 試験［部分発作を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.4：評価資料） 604
8.5 N01252 試験［部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.5：参考資料） 671
8.6 N01253 試験［部分発作を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.1.6：参考資料） 695
8.7 N01254 試験［局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量可変試験］（5.3.5.1.7：参考資料） 721
9. 非対照試験報告書 754
9.1 EP0085 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験（第 1 回中間報告）］（5.3.5.2.1：評価資料） 754
9.2 N01379 試験［16 歳以上のてんかん患者を対象にブリーバラセタム併用療法の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験］（5.3.5.2.2：評価資料） 820
9.3 EP0118 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者を対象にブリーバラセタム経口投与の代替療法としてのブリーバラセタム静脈内投与の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検試験］（5.3.5.2.3：評価資料） 1047
9.4 N01258 試験［局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する 16 歳以上 70 歳以下のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを 1 日 2 回点滴静脈内投与又は急速静脈内投与した時の安全性及び忍容性を評価する多施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間試験］（5.3.5.2.4：参考資料） 1063

9.5 EP0085 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に併用療法としてブリーバラセタムを投与した時の長期の安全性及び有効性を評価する多施設、非盲検、長期継続投与試験（第 2 回中間報告）］（5.3.5.2.5：評価資料） 1086
10. その他の臨床試験報告書 1165
10.1 N01395 試験［非精神病性行動症状の副作用が原因でレベチラセタムからブリーバラセタムに切り替えたてんかん患者を対象に非精神病性行動症状の副作用の軽減を評価する多施設、非盲検、単群試験］（5.3.5.4.1：参考資料） 1165
10.2 N01276 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験］（5.3.5.4.2：参考資料） 1182
10.3 N01306 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 75 歳以下のてんかん患者を対象にブリーバラセタム単剤療法へ切り替えた時のブリーバラセタムの有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、ヒストリカルコントロール、並行群間試験］（5.3.5.4.3：参考資料） 1207

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
A_e	Amount of urinary excretion	尿中排泄量
AE	Adverse event	有害事象
$A_{e(0-72)}$	Amount of drug excreted in urine from time 0 up to 72 hours	投与後 72 時間までの尿中排泄量
AED	Antiepileptic drug	抗てんかん薬
Ae_τ	Amount of drug excreted in urine over a dosing interval	投与間隔における尿中排泄量
AG	Amphetamine group	－
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALP	Alprazolam	アルプラゾラム
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ARCI	Addiction Research Centre Inventory	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC	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
$AUC_{(0-12)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12	投与後 12 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
$AUC_{(0-t)}/D$	$AUC_{(0-t)}$ normalized to a BRV 100mg dose based on actual dose of the iv formulation	静注用製剤の実際の投与量に基づきブリーバラセタム投与量100mg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
$AUC_{(0-t)norm}$	$AUC_{(0-t)}$ defined above, dose normalized to the BRV 50mg reference treatment	ブリーバラセタム投与量 50mg 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/D	AUC normalized to a BRV 100mg dose based on actual dose of the iv formulation	静注用製剤の実際の投与量に基づきブリーバラセタム投与量100mgで標準化した無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12	投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{extr}	Percentage of AUC_{0-inf} extrapolated from last measurable time point	最終定量時点から無限大時間までの外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の割合
AUC_{norm}	AUC defined above, dose normalized to the BRV 50mg reference treatment	ブリーバラセタム投与量 50mg で標準化した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_τ	Area under the curve over adosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUE_{0-12}	Area under the time-effect curve be analyzed for the 12 hours after administration	投与後 12 時間までの効果－時間曲線下面積

略語（略称）	内容	
AUE_{0-24}	Area under the time-effect curve be analyzed for the 24 hours after administration	投与後 24 時間までの効果－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
AUEC(0-28)	Area under the effects curve was also computed for the time interval 0 to 28 hours	投与後 28 時間までの効果－時間曲線下面積
AUEC(0-8)	Area under the effects curve was computed for the time interval 0 to 8 hours	投与後 8 時間までの効果－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BG	Benzedrine group	－
BID	Bis in die (twice daily)	1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BRV	Brivaracetam	ブリーバラセタム
BSA	Body surface area	体表面積
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
C_{5min}	Plasma concentrations at 5 minutes	投与 5 分後の血漿中濃度
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
C_{av}	Average concentration over a dosing interval	投与間隔における平均血中濃度
C_{av}	Average drug concentration on plasma during a dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔における平均血中濃度
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CBZE	Carbamazepine -10,11-epoxide	カルバマゼピン-10,11-エポキシド
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	Creatine phosphokinase MB	クレアチンホスホキナーゼ-MB
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{fm}/F	Apparent formation clearance of a metabolite	代謝物のみかけの生成クリアランス
CL_{NR}	Non-renal clearance	腎外クリアランス
CL_{NRu}	Non renal clearance for unbound fraction	非結合型薬物の腎外クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CL_{Ru}	Renal clearance for unbound fraction	非結合型薬物の腎クリアランス
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
CL_u/F	Apparent total body clearance for unbound fraction	非結合型薬物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
$C_{max,norm}$	C_{max} dose normalized to the BRV 50mg reference treatment	ブリーバラセタム投与量 50mg で標準化した最高血漿中濃度
C_{max}/D	C_{max} normalized to a BRV 100mg dose based on actual dose of the iv formulation	静注用製剤の実際の投与量に基づきブリーバラセタム投与量 100mg 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

略語（略称）	内容	
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
C_T	Plasma drug concentration at time T	T 時間の血漿中薬物濃度
CTA	Computed tomography angiography	CT 血管造影検査
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
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DE	Drug-eluting	薬剤溶出
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTPA	Diethylene triaminepentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic Case Report form	電子症例報告書
EEG	Electroencephalogram	脳波
EES	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EFF	Efficacy (set)	有効性解析対象集団
EGD	Esophagogastroduodenoscopy	食道胃十二指腸内視鏡
EM	Extensive metabolizer	高代謝能者
E_{max}	The maximum effect	（嗜好性を示す）最大効果
E_{min}	The minimum effect	（非嗜好性を示す）最小効果
EQ-5D	EuroQol-5D questionnaire	EuroQol による 5 項目法
ER	Emergency room	救急救命室
ES	Enrolled Set	登録解析対象集団
EU	Europe	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
F_e	Fraction excreted in urine	尿中排泄率
FiO2	Fraction of inspired oxygen	吸入中酸素濃度
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GFZ	Gemfibrozil	ゲムフィブロジル
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HCO_3	Bicarbonate	重炭酸塩
HDL	High density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HPF	High-power field	強拡大視野
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Heart rate	心拍数
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康に関連する生活の質
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale	－
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会

略語（略称）	内容	
I-GEBSE	Investigator Global Evaluation of nonpsychotic Behavioral Side Effects	医師による非精神病性行動症状の副作用の全般的評価
I-GES	Investigator Global Evaluation Scale	医師による全般的評価尺度
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
IPS	Intermittent photic stimulation	間欠的光刺激
ITT	Intention-To-Treat	－
IV	Intravenous	静脈内
IVRS	Interactive Voice Response System	自動音声応答システム
LAD	Left anterior descending	左前下行枝
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LF	Linearity factor	線形係数
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOQ	Limit of quantification	定量下限
LSD	Lysergic Acid Diethylamide group	－
LSM	Least squares mean	最小二乗平均値
LVF	Left ventricular ejection function	左室駆出機能
LVN	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAP	Managed Access Program	マネージドアクセスプログラム
MBG	Morphine Benzedrine group	－
MCA	Middle cerebral artery	中大脳動脈
MDZ	Midazolam	ミダゾラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOX	Moxifloxacin	モキシフロキサシン
MRI	Magnetic resonance imaging/nuclear magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NBSE	Nonpsychotic behavioral side effects	非精神病性行動症状の副作用
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
OH-MDZ	Hydroxymidazolam	ヒドロキシミダゾラム
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PBO	Placebo	プラセボ
PCAG	Pentobarbital and Chlorpromazine group	－
pCO_2	Partial carbon dioxide pressure	二酸化炭素分圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamic Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
P-GES	Patient Global Evaluation Scale	患者による全般的評価尺度
PGS	Primary generalized seizures	全般発作
Pharmaco-EEG	Pharmaco-electroencephalogram	薬物脳波
p-HPPH	5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin	－
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

略語（略称）	内容	
PKS	Pharmacokinetic Set	薬物動態解析対象集団
PM	Poor metabolizer	低代謝能者
pO_2	Partial oxygen pressure	酸素分圧
POMS	Profile of mood state	気分プロファイル検査
Population PK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
POS	Partial onset seizures	部分発作
PPR	Photoparoxysmal EEG response	光突発脳波反応
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	－	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PRO	Patient reported outcomes	患者報告アウトカム
PSV	Peak saccadic velocity	衝動性眼球運動の最大速度
PT	Preferred Term	基本語
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT/OT	Physical therapy/Occupational therapy	理学療法及び作業療法
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成
PTF	Peak trough fluctuation	血中濃度のピーク値とトラフ値の変動
QOLIE-31-P	Quality of Life in Epilepsy-31Patient weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire	てんかん患者用 QOL 質問票
QP	Qualification Phase	適格性確認期間
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
QTcL	ECG QT interval corrected for heart rate according to the Framingham’s formula	Framingham 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcSS	Study-specific corrected QT interval	試験固有の補正係数で調整した心電図上の QT 間隔
QTLC	－	線形モデルを用いて補正した QT 間隔
R	Accumulation ratio	蓄積性
RCA	Right coronary artery	右冠動脈
RFP	Rifampicin	リファンピシン
RIVA	Anterior interventricular branch	前室間枝
RR	－	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Standard photosensitivity range	標準光感受性範囲
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
ST	－	心電図上の S 波と T 波の間の部分
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

略語（略称）	内容	
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
te_{max}	Time to maximum effect	最大効果到達時間
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t_{max}	Time post-dose at which C_{max} occurs	最高血漿中ブリーバラセタム濃度到達時間、最高血漿中放射能濃度到達時間
TPM	Topiramate	トピラマート
ucb 34714	Brivaracetam	ブリーバラセタムの未変化体
ucb 42145	Hydrolyzed acidic	ブリーバラセタムのカルボン酸体
ucb-100406-1	ω-1 hydroxylated	ブリーバラセタムの ω-1 水酸化体
ucb-107092-1	ω-1 hydroxylated acid	ブリーバラセタムの ω-1 ヒドロキシ酸体
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限値
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
V_{max}	Velocity max	最高血流速度
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法
VPA	Valproate	バルプロ酸
VVLT	Visual verbal learning test	視覚的言語学習検査
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
Δ_{max}	Largest time-matched QTcSS and QTcF change from baseline	QTcSS 及び QTcF の時間を一致させたベースラインとの最大の差
ΔQTcSS	Time-matched change from baseline of QTcSS	QTcSS の時間を一致させたベースラインとの差
λ_z	First order terminal elimination rate constant	終末相の一次消失速度定数

臨床試験一覧表を表 1 に示した。

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
バイオアベイラビリティ試験報告書									
第 I 相試験 （参考資料） 英国	N01185	3 つの異なる消化管部位に送達した BRV の局所吸収プロファイルを検討 PK 及び安全性の評価	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与、薬物シンチグラフィー	健康被験者	8 （8/0）	33.1 歳 （19.0-63.0）	BRV 200mg/日 Enterion™経口カプセル剤 即放性経口カプセル剤	単回投与 4 回	5.3.1.1.1 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） 英国	N01075	BA に及ぼす食事の影響を評価	無作為化、単施設、非盲検、2 期クロスオーバー、食事の影響	健康被験者	8 （8/0）	35.78 歳 （19.5-54.1）	BRV 150mg/日 経口カプセル剤	単回投与 2 回	5.3.1.1.2 完全な報告書
比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書									
第 I 相試験 （評価資料） 日本	EP0117	BRV 静注用製剤（100mg）を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与、及び BRV 経口錠剤（100mg）を経口投与した時の PK の評価 急速 IV 投与、点滴 IV 投与及び経口投与の安全性及び忍容性の評価	健康被験者を対象とした無作為化、単施設、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与、BA 投与期 1～3：各 4 日間 投与期 1 及び投与期 2 終了後の外来観察期：各 3 日間 安全性追跡調査来院/試験中止来院：最後の BRV 投与の 7±1 日間	健康被験者	24 （24/0）	30.7 歳 （21-45）	BRV 100mg/日 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与 BRV 50mg 経口錠剤×2 錠	単回投与 3 回	5.3.1.2.1 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） ベルギー	N01256 A	BRV の錠剤と静注用製剤 15 分間点滴 IV 及び急速 IV の単回投与の BA の比較 安全性及び忍容性の評価	無作為化、単施設、非盲検、3 期クロスオーバー、用量アベイラビリティ	健康被験者	24 （12/12）	33.84 歳 （20.7-51.1）	BRV 10mg/日 単回静注用製剤及び経口錠剤	単回投与 3 回	5.3.1.2.2 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） オランダ	EP0007	BRV の市販用 10、75 及び 100mg 経口錠剤と BRV 臨床開発用 50mg 経口錠剤（対照薬）を絶食状態で投与した時の BE の評価 BRV 静注用製剤 100mg を 2 分間急速 IV 投与した時と BRV 50 及び 100mg 経口錠剤を絶食状態で投与した時の BA の評価	無作為化、単施設、非盲検、5 期クロスオーバー単回投与、BE/BA	健康被験者	25 （13/12）	36.0 歳 （20-54）	BRV 100mg/日　2 分間急速 IV 投与 10、50、75 及び 100mg/日 経口錠剤	単回投与 5 回	5.3.1.2.3 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料） フランス	N01287	BRV 経口カプセル剤及び経口錠剤を絶食下で投与した時の相対的 BA を BRV 経口液剤と比較 BRV カプセル剤及び錠剤の BE を評価 BRV 錠剤（50mg）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	単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、相対的 BA 及び BE	健康被験者	25 （15/10）	32.03 歳 （21.3-52.7）	BRV 50mg/日 経口カプセル剤、経口錠剤及び経口液剤	単回投与 5 回	5.3.1.2.4 完全な報告書
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書									
第 I 相試験 （評価資料） 日本	N01209 Part A	安全性及び忍容性の評価 BRV 単回投与後の PK の評価	日本人健康成人男性被験者を対象とした二重盲検、無作為化、PBO 対照、単回投与	健康被験者	50 （50/0）	22.62 歳 （20.0-28.2）	BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg/日 経口錠剤	単回投与 1 回	5.3.3.1.1 完全な報告書
第 I 相試験 （評価資料） 日本	N01209 Part B	安全性及び忍容性の評価 BRV 反復投与後の PK の評価	日本人健康成人男性被験者を対象とした二重盲検、無作為化、PBO 対照、反復投与	健康被験者	30 （30/0）	24.28 歳 （20.6-34.5）	BRV 5、20 及び 100mg/日 経口錠剤	10 日間	5.3.3.1.2 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） 英国	N01066	BRV を単回用量漸増投与した時の安全性及び忍容性の評価 PK の評価 中枢神経系への PD 作用の評価	無作為化、単施設、二重盲検、PBO 対照、3 パネル交互投与、3 期用量漸増、単回経口投与	健康被験者	27 （27/0）	33.43 歳 （22.8-49.5）	BRV 10、20、40、80、150、300、600、1000 及び 1400mg/日 経口カプセル剤	単回投与 2 回	5.3.3.1.3 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） 英国	N01067	BRV を反復漸増投与した時の安全性及び忍容性の評価 PK 及び PD の評価	無作為化、単施設、二重盲検、PBO 対照、並行群間、2 週間反復経口投与	健康被験者	36 (36/0)	28.38 歳 （18.6-54.8）	BRV 200、400 及び 800mg/日 経口カプセル剤	14 日間	5.3.3.1.4 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） ベルギー	N01068	BRV の排泄バランス、PK 及び代謝の評価	非盲検、単施設、排泄バランス、PK 及び代謝	健康被験者	6 （6/0）	30.9 歳 （18.5-43.8）	^{14}C-BRV 150mg/日 経口カプセル剤	単回投与 1 回	5.3.3.1.5 完全な報告書
第 I 相試験 （参考資料） ベルギー	N01256 B	BRV の静注用製剤（15 分間）点滴 IV 及び急速 IV の単回投与の安全性及び忍容性の評価 PK 及び用量関連性を評価	単施設、非無作為化、非盲検、単回投与、用量漸増	健康被験者	24 （12/12）	31.95 歳 （21.0-51.8）	BRV 25、50、100 及び 150mg/日 静注用製剤	単回投与 2 回	5.3.3.1.6 完全な報告書

試験の種類 (資料区分) 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 (男性/女性)	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
内因性要因を検討した薬物動態試験報告書									
第 I 相試験 (評価資料) フランス	N01118	PK の評価	多施設、非盲検、PK、安全性及び忍容性	健康被験者	16 (8/8)	70.6 歳 (65.1-78.8)	BRV 200 及び 400mg/日 経口カプセル剤	12 日間	5.3.3.3.1 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) ポーランド	N01109	健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として BRV 及び代謝物の PK 及び尿中排泄を評価	単施設、非盲検、並行群間、PK	健康被験者 腎機能障害を有する被験者	18 (4/14)	43.46 歳 (25.9-61.8)	BRV 200mg/日 経口カプセル剤	単回投与 1 回	5.3.3.3.2 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) ベルギー	N01111	BRV の PK に及ぼす肝機能障害の影響を特定	健康被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者を対象とした非盲検、並行群間、非無作為化、単施設、単回投与 PK	健康被験者 肝機能障害を有する被験者	26 (19/7)	54.19 歳 (37.7-71.6)	BRV 100mg/日 経口カプセル剤	単回投与 1 回	5.3.3.3.3 完全な報告書
外因性要因を検討した薬物動態試験報告書									
第 I 相試験 (評価資料) 英国	N01081	BRV が CBZ の PK に及ぼす影響を評価 CBZ が BRV の PK に及ぼす影響を評価	単施設、非盲検、薬物相互作用	健康被験者	14 (14/0)	28.81 歳 (18.6-48.3)	BRV 400mg/日 経口カプセル剤	35 日間	5.3.3.4.1 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) 英国	N01133	BRV が CBZ 及び代謝物の PK に及ぼす影響を評価 てんかん患者での BRV 及び CBZ 併用投与の安全性を評価	単施設、非盲検、薬物代謝相互作用	てんかん患者	9 (9/0)	42.25 歳 (20.7-57.2)	BRV 100、200 及び 400mg/日 経口カプセル剤	28 日間	5.3.3.4.2 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) 英国、ポーランド	N01135	BRV が CBZ 及び代謝物の PK に及ぼす影響を評価 BRV と CBZ 及び VPA を併用投与した時の安全性の評価、並びに BRV が VPA のトラフ濃度に影響を及ぼさないことの確認	多施設、非盲検、薬物代謝相互作用	てんかん患者	9 (4/5)	45.12 歳 (23.2-62.8)	BRV 100、200 及び 400mg/日 経口カプセル剤	28 日間	5.3.3.4.3 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) フランス	N01171	定常状態の BRV がラモトリギン単回投与の PK に及ぼす影響を評価	単施設、非盲検、薬物相互作用	健康被験者	14 (14/0)	25.6 歳 (20.5-33.1)	BRV 400mg/日 経口カプセル剤	12 日間	5.3.3.4.4 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) 英国	N01082	BRV が PHT 単回投与の PK に及ぼす影響を評価	単施設、非盲検、薬物相互作用	健康被験者	20 (20/0)	27.86 歳 (18.9-55.0)	BRV 400mg/日 経口カプセル剤	12 日間	5.3.3.4.5 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) 米国	N01172	BRV が PHT の PK に及ぼす影響を評価	多施設、非盲検、薬物相互作用	てんかん患者	19 (7/12)	43.03 歳 (21.8-55.5)	BRV 100、200、300 及び 400mg/日 経口カプセル剤	45 日間	5.3.3.4.6 完全な報告書

試験の種類 (資料区分) 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 (男性/女性)	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 I 相試験 (評価資料) ベルギー	N01170	定常状態の BRV がトピラマート単回投与の PK に及ぼす影響を評価	単施設、非盲検、薬物相互作用	健康被験者	14 (6/8)	32.80 歳 (19.6-45.3)	BRV 400mg/日 経口カプセル剤	12 日間	5.3.3.4.7 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) ベルギー	N01259	定常状態にあるゲムフィブロジル又はリファンピシンが BRV 単回投与の PK に及ぼす影響を評価	単施設、非盲検、無作為化、2 投与方法×2 期クロスオーバー	健康被験者	52 (52/0)	30.56 歳 (18.9-56.1)	BRV 150mg 経口錠剤	単回投与 2 回	5.3.3.4.8 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) ベルギー	N01261	3 用量の BRV を反復投与した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を評価	単施設、非盲検、無作為化、薬物相互作用	健康被験者	42 (42/0)	31.53 歳 (20.4-44.6)	BRV 5、50 及び 150mg/日 経口錠剤	7 日間	5.3.3.4.9 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) 英国	N01080	BRV が OC の PK に及ぼす相互作用を評価 BRV が卵胞活性及び黄体活性に及ぼす影響を評価 BRV の安全性、CYP3A4 活性及び誘導能並びに神経学的作用を評価	無作為化、単施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復経口投与時の薬物相互作用	健康被験者	24 (0/24)	25.32 歳 (19.6-39.5)	BRV 400mg/日 経口カプセル剤	21 日間	5.3.3.4.10 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) フランス	N01282	BRV が OC の PK に及ぼす影響を評価 BRV が点状出血/出血に関する毎日のエピソードに及ぼす影響を評価 OC が BRV の PK に及ぼす影響を評価	二重盲検、PBO 対照、無作為化、2 期クロスオーバー、反復経口投与時の相互作用	健康被験者	28 (0/28)	29.08 歳 (18.7-39.2)	BRV 100mg/日 経口錠剤	28 日間	5.3.3.4.11 完全な報告書
第 I 相試験 (評価資料) オランダ	EP0041	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 BRV とエタノールの PK の薬物相互作用の評価	単施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 期クロスオーバー	健康被験者	18 (18/0)	31.3 歳 (21-47)	BRV 200mg/日 経口錠剤	単回投与 2 回	5.3.3.4.12 完全な報告書
健康被験者における臨床薬力学試験報告書									
第 I 相試験 (評価資料) フランス	N01233	BRV が心室再分極に及ぼす影響を評価 BRV の PK が心電図パラメータに及ぼす影響を評価	無作為化、PBO 及びモキシフロキサシン対照	健康被験者	184 (99/85)	30.8 歳 (19.0-46.0)	BRV 150 及び 800mg/日 経口カプセル剤	7 日間	5.3.4.1.1 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料） カナダ	N01295	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及び PBO と比較して評価 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 BRV の PK の評価 BRV の安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、BRV の乱用可能性を評価することを目的とした PBO、規定外及び規定の対照薬を対照としたトリプルダミー試験	健康被験者	44 （34/10）	35.4 歳 （20.5-55.1）	BRV 50、200 及び 1000mg/日 経口錠剤	単回投与 7 回	5.3.4.1.2 完全な報告書
患者における臨床薬力学試験報告書									
第 IIa 相試験 （参考資料） ドイツ、フランス	N01069	間欠的光刺激による光突発脳波反応を最大限に抑制する、BRV 単回経口投与時の最低用量を評価し特定 血漿中 BRV 濃度と光感受性範囲の変化、抑制効果の発現までの時間及び持続時間、併用 AED と BRV との PK 相互作用、並びに BRV の気分に及ぼす影響を評価	PBO 対照、単盲検、多施設	てんかん患者	19 （4/15）	25.8 歳 （18.3-56.0）	BRV 10、20、40 及び 80mg/日 経口カプセル剤	単回投与 1 回	5.3.4.2.1 完全な報告書
申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
第 II 相試験 （参考資料） ベルギー、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、英国	N01114	AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者に BRV 50 及び 150mg/日を 1 日 2 回投与した時の発作回数減少に対する BRV の有効性の評価 用量－臨床反応関係の評価及び臨床適用する用量範囲の検討 同じ被験者集団での BRV の忍容性の探索的評価 発作消失日数及び発作消失被験者数のデータの収集	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 群、並行群間、用量設定 観察期間：4 週間 増量期間：3 週間 維持期間：7 週間 減量期間：2 週間 後観察期間［長期継続投与試験（N01125 試験）に参加しない被験者］又は移行期間［長期継続投与試験（N01125 試験）に参加する被験者］：2 週間	てんかん患者	157 （70/87）	37.5 歳 （16.5-65.6）	無作為化、固定用量： BRV 50 及び 150mg/日 追加許可用量（増量期間、忍容性に基づく減量、減量期間）： BRV 25 及び 100mg/日 経口カプセル剤	最長 12 週間	5.3.5.1.1 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 II 相試験 （参考資料） ブラジル、インド、メキシコ、米国	N01193	AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者に BRV 5、20 及び 50mg/日を 1 日 2 回投与した時の発作回数減少に対する BRV の有効性の評価 用量範囲の検討 忍容性、安全性及び PK の評価	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、4 群、並行群間、用量設定 観察期間：4 週間 治療期間：7 週間 後観察期間［長期継続投与試験（N01199 試験）に参加しない被験者］：2 週間	てんかん患者	210 （このうち 2 例は治験薬初回投与前に追跡不能であった） （110/98）	33.15 歳 （16.0-65.1）	無作為化、固定用量： BRV 5、20 及び 50mg/日 経口錠剤	7 週間	5.3.5.1.2 完全な報告書
第 III 相試験 （評価資料） 日本、台湾、中国、フィリピン、タイ、シンガポール、マレーシア	EP0083	AED 1 剤又は 2 剤の併用にも関わらず部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者に併用療法として BRV を投与した時の有効性を PBO と比較して評価 BRV の安全性及び忍容性を評価	多施設、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間治療検証的試験 観察期間：8 週間 治療期間：12 週間 減量期間：4 週間 *後観察期間：2 週間 *移行期間：2 週間 *EP0085 試験又はマネージドアクセスプログラムに移行する被験者のみ	てんかん患者	448 （207/241）	34.5 歳 （16-80）	フィルムコート錠 BRV 25、50mg 及びマッチさせた PBO 50mg/日、200mg/日又は PBO 経口錠剤	最長 16 週間	5.3.5.1.3 5.3.5.1.8 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （評価資料） オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、オランダ、英国、米国、米国領プエルトリコ	N01358	AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者を対象に BRV 100 及び 200mg/日を併用療法として投与した時の有効性を PBO 投与と比較し評価 BRV の安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、PBO 対照、多施設、治療的検証 観察期間：8 週間 治療期間：12 週間 減量期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間（長期継続投与試験の N01379 試験に参加しない被験者）：それぞれ最長 4 週間及び 2 週間	てんかん患者	768 （372/396）	39.5 歳 （16-80）	無作為化、固定用量： BRV 100 及び 200mg/日 減量期間中に使用された用量： BRV 20、50、100 及び 150mg/日 経口錠剤	最長 16 週間	5.3.5.1.4 完全な報告書
第 III 相試験 （参考資料） ベルギー、スイス、ドイツ、フィンランド、フランス、ハンガリー、インド、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、英国	N01252	AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 20、50mg 及び 100mg/日を投与した時の発作回数の減少を PBO 投与と比較して評価 用量－臨床反応関係の評価 二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性の評価 BRV の安全性及び忍容性の評価 身体機能及び HRQoL の様々な側面に対する BRV の有効性の評価	二重盲検、並行群間、PBO 対照、無作為化 観察期間：8 週間 治療期間：12 週間 減量期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者］：各 2 週間	てんかん患者	399 （1 例は ITT 解析対象集団から除外された） （227/171）	37.24 歳 （16.2-71.1）	無作為化、固定用量： BRV 20、50 及び 100mg/日 追加許可用量（1 段階減量）： BRV 20 及び 50mg/日 経口錠剤	最長 14 週間	5.3.5.1.5 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （参考資料） オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、米国	N01253	AED 1 剤又は 2 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 5、20 又は 50mg/日を投与した時の発作回数の減少を PBO 投与と比較し評価 用量－臨床反応関係の評価 二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性の評価 BRV の安全性及び忍容性の評価 身体機能及び健康に関連する生活の質の様々な側面に対する BRV の有効性の評価	無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間 観察期間：8 週間 治療期間：12 週間 減量期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者］：それぞれ 1 週間及び 2 週間	てんかん患者	400（4 例は ITT 解析対象集団から除外された） （195/201）	38.13 歳 （14.4-69.9）	無作為化、固定用量： BRV 5、20 及び 50mg/日 追加許可用量（1 段階減量）： BRV 5 及び 20mg/日 経口錠剤	最長 13 週間	5.3.5.1.6 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （参考資料） オーストリア、ベルギー、チェコ、ドイツ、香港、インド、イタリア、韓国、ノルウェー、南アフリカ、ロシア、シンガポール、スウェーデン、台湾、ウクライナ	N01254	AED 1～3 剤の併用で十分な発作コントロールが得られていない局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に BRV 20～150mg/日を 1 日 2 回投与した時の安全性及び忍容性を PBO 投与と比較して評価 局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に部分発作（Type I）回数の減少に対する BRV の有効性の評価 局在関連性てんかん及び症候群を有するてんかん患者を対象に身体機能及び HRQoL の様々な側面に対する BRV の有効性の評価 二次性全般化発作（Type IC）に対する BRV の有効性の評価	無作為化、二重盲検、並行群間、PBO 対照、可変用量 観察期間：4 週間 用量調整期間：8 週間 維持期間：8 週間 減量期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01125 試験又は N01199 試験）への参加を選択しなかった被験者］：それぞれ最長 3 週間及び 2 週間	てんかん患者	480 （250/230）	36.46 歳 （16.1-70.4）	可変用量： BRV 20、50、100 及び 150mg/日 50mg/日以上投与された被験者では 1 段階低い用量に減量することを可とした 経口錠剤	最長 19 週間	5.3.5.1.7 完全な報告書
非対照試験報告書									
第 III 相試験 （評価資料） 日本、中国	EP0085	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に BRV を投与した時の長期の安全性及び忍容性の評価 BRV の有効性の経時的な持続の評価	16 歳以上の被験者を対象とした多施設、長期継続投与、非対照、用量調整可能な試験 スクリーニング期間（直接登録された被験者のみ）：登録来院前最長 3 週間 評価期間：Visit 1～試験終了来院又は中止来院まで 減量期間：最長 4 週間 後観察期間：2 週間	てんかん患者	207 （100/107）	36.7 歳 （16-91）	フィルムコート錠 BRV 25 及び 50mg BRV 50～200mg/日の変動用量 経口錠剤	製造販売承認取得又は試験終了まで	5.3.5.2.1 第 1 回中間報告書 5.3.5.2.5 第 2 回中間報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （評価資料） オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、オランダ、英国、米国、米国領プエルトリコ	N01379	てんかん患者を対象に BRV の用量を個別化して（最大用量 200mg/日）投与した時の BRV の長期の安全性及び忍容性の評価 BRV の有効性の経時的な持続の評価	非盲検、長期継続投与、多施設、非対照、単群 コア試験：N01258 試験、N01358 試験 評価期間：Visit 1 から試験終了来院又は中止来院まで 減量期間（治験薬の投与を中止した場合）：最長 4 週間 後観察期間：2～4 週間	てんかん患者	627 （293/334）	40.0 歳 （16-80）	最大用量 BRV 200mg/日までの変動用量 最終減量用量（該当する場合）：BRV 20mg/日 経口錠剤	製品登録又は試験終了まで	5.3.5.2.2 完全な報告書
第 III 相試験 （評価資料） 日本	EP0118	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の評価 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の評価 BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた後の血漿中 BRV 濃度の評価	併用療法としての BRV を経口投与から IV 投与に切り替えた、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する被験者を対象とした多施設、非盲検試験 スクリーニング期間：1 日 治療期間：5 日 試験終了期間：1 日	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者	10 （6/4）	39.4 歳 （23-72）	BRV 静注用製剤 1 日 2 回、10mg/mL/12 秒の速度で、EP0085 試験で直近の 4 週間に被験者が受けていた BRV 経口投与の 1 日用量と同用量 IV	5 日間	5.3.5.2.3 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （参考資料） チェコ、ドイツ、ポーランド、米国	N01258	局在関連性又は全般てんかん及び症候群を有する成人てんかん患者に、併用療法として BRV 200mg/日（100mg を 1 日 2 回）を 4.5 日間反復点滴 IV 投与又は急速 IV 投与した時の安全性及び忍容性の評価	二重盲検下での PBO 対照の導入期間がある、多施設、非盲検、4 群、無作為化、並行群間 観察期間：1 週間 導入期間：1 週間 評価期間：4.5 日間 減量期間及び 最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01379 試験）に参加しない被験者］：それぞれ 4 週間及び 2 週間	てんかん患者	105 （49/56）	41.6 歳 （19-69）	無作為化、固定用量： BRV 200mg/日導入期間： 経口錠剤 評価期間： 静注用製剤（急速 IV 及び 15 分間点滴） 無作為化群： 導入期間/評価期間： PBO 錠/BRV 急速 IV、PBO 錠/BRV 点滴 IV、BRV 錠/BRV 急速 IV、BRV 錠/BRV 点滴 IV	最長 40 日間	5.3.5.2.4 完全な報告書
その他の臨床試験報告書									
第 IIIb 相試験 （参考資料） フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国、米国	N01395	非精神病性行動症状の副作用が原因で LEV 1～3g/日の投与中止後、BRV 200mg/日に切り替えたてんかん患者を対象に非精神病性行動症状の副作用の軽減を評価 非精神病性行動症状の副作用が原因で LEV 投与中止後、BRV 200mg/日に切り替えたてんかん患者の非精神病性行動症状の副作用の重症度の軽減を評価 ベースラインと比較した BRV の有効性の評価 LEV から BRV に切り替えた成人てんかん患者を対象に、併用療法として BRV 200mg/日を投与した時の安全性及び忍容性の評価	非盲検、多施設、治療的 観察期間：最長 17 週間 スクリーニング期間：1 週間 治療期間：12 週間 減量期間及び後観察期間［長期継続投与試験（N01372 試験）への参加を選択しなかった被験者］：それぞれ最長 4 週間及び 2 週間	てんかん患者	29 （15/14）	35.8 歳 （19-55）	目標用量：BRV 200mg/日 減量又は増量することを可とした範囲：BRV 50～200mg/日 経口錠剤	最長 16 週間	5.3.5.4.1 完全な報告書

試験の種類 （資料区分） 実施国または地域	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象患者	被験者例数 （男性/女性）	被験者の平均 年齢（範囲）	治験薬、剤形、 用法・用量、投与経路	投与期間	CTD No. 報告書の種類
第 III 相試験 （参考資料） オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、ドイツ、スウェーデン、米国	N01276	部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 50 及び 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］の単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性をヒストリカルシュード PBO 対照群と比較して評価 部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 単剤療法に切り替えた時の BRV の安全性及び忍容性の評価	二重盲検、無作為化、多施設、並行群間、ヒストリカルコントロール、治療的検証 観察期間：7～9 週間 BRV 併用期間：1 週間 評価期間 16 週間 再切替え期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者］：それぞれ3～4 週間及び 2 週間	てんかん患者	88 （47/41）	39.0 歳 （17-69）	無作為化、固定用量： BRV 50、100mg/日 経口錠剤	最長 21 週間	5.3.5.4.2 完全な報告書
第 III 相試験 （参考資料） フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、米国	N01306	部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 50 及び 100mg/日［1 日 2 回投与（均等投与）］の単剤療法に切り替えた時の BRV の有効性をヒストリカルシュード PBO 対照群と比較して評価 部分発作を有するてんかん患者を対象に BRV 単剤療法に切り替えた時の BRV の安全性及び忍容性を評価	二重盲検、無作為化、多施設、並行群間、ヒストリカルコントロール、治療的検証 観察期間：7～9 週間 BRV 併用期間：1 週間 評価期間：16 週間 再切替え期間及び最終の安全性評価来院までの後観察期間［長期継続投与試験（N01315 試験）に参加しない被験者］：それぞれ3～4 週間及び 2 週間	てんかん患者	62 （24/38）	40.3 歳 （18-73）	無作為化、固定用量： BRV 50、100mg/日 経口錠剤	最長 21 週間	5.3.5.4.3 完全な報告書

AED：抗てんかん薬、BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、BRV：ブリーバラセタム、CBZ：カルバマゼピン、CTD：コモン・テクニカル・ドキュメント、CYP：シトクロム P450、HRQoL：健康に関連する生活の質、ITT：Intention-To-Treat、IV：静脈内、LEV：レベチラセタム、OC：経口避妊薬、PBO：プラセボ、PD：薬力学、PHT：フェニトイン、PK：薬物動態、VPA：バルプロ酸

1. バイオアベイラビリティ試験報告書

1.1 N01185 試験［Enterion™カプセルを用いて消化管に送達した ucb 34714 の 3 つの異なる消化管部位での局所吸収を、即放性経口カプセル（200mg）と比較検討する、健康成人男性被験者 9 例を対象とした非盲検、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］（5.3.1.1.1：参考資料）

1.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.1-1 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：N01185 試験

項目	内容
標題	Enterion™カプセルを用いて消化管に送達した ucb 34714 の 3 つの異なる消化管部位での局所吸収を、即放性経口カプセル（200mg）と比較検討する、健康成人男性被験者 9 例を対象とした非盲検、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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · Enterion™カプセル薬物送達システムを用いて 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 ucb 34714［ブリーバラセタム（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 副次目的： · BRV の安全性に関する追加情報を収集する
試験デザイン	単施設、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
試験方法	本試験では、4 つの投与期［1 投与期あたり 2 日間（Day 1～2）］を設け、投与間の wash-out 期間を 7 日間以上とした。各被験者の試験期間は合計約 7 週間であった。 治験薬（BRV）初回投与の 1～21 日前にスクリーニングを実施した。 クロスオーバー法によって、各投与期に以下の 4 つのレジメンのいずれかで BRV 200mg を単回投与した。 · レジメン A：BRV（200mg）の即放性経口カプセルを投与 · レジメン B：BRV（200mg）を、Enterion™カプセルを用いて近位小腸に送達 · レジメン C：BRV（200mg）を、Enterion™カプセルを用いて遠位小腸に送達 · レジメン D：BRV（200mg）を、Enterion™カプセルを用いて上行結腸に送達 Enterion™カプセルに BRV 200mg を充填し、その放射性トレーサーポートに ^{111}In（1MBq）マーカーを組み込むことによって、消化管を通過する Enterion™カプセルの動きを評価した（消化管を通過している間、^{111}In マーカーは放射線トレーサーポート内に留まった）。消化管の解剖学的な確認のため、カプセルと一緒に放射性標識マーカーである ^{99m}Tc-ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）4MBq を含有する水を摂取した（^{99m}Tc-DTPA は消化管から吸収されなかった）。 Enterion™カプセルが作動する前に、作動する時の消化管部位を確認した。レジメン D では作動標的部位を常に上行結腸（すなわち、大腸に送達後の可能な限り早期）としたが、少数の被験者ではカプセルが作動する前に上行結腸を速く通過した。上行結腸と横行結腸での吸収特性が類似していることから、横行結腸での作動を容認した。 BRV 投与前、並びに BRV 投与後又は Enterion™カプセル作動後 36 時間までの血漿検体を採取し、BRV の薬物動態（PK）プロファイルを評価した。最終投与期の最後の血漿検体採取後 1 週間以内に試験終了来院を実施した。

項目		内容
		PK 解析用の血漿検体を、BRV 投与前、並びに BRV 投与後又は Enterion™カプセル作動後 15、30 及び 45 分、1、1.5、2、3、6、9、12、16、20、24、30 及び 36 時間に採取した。
対象		健康成人男性
被験者数		· 計画例数：9 例 · スクリーニング例数：28 例 · 無作為化例数：8 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：8 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：6 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 健康な成人男性
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 投与量及び投与方法： 各投与期の Day 1 の朝に、一晩絶食下で BRV を投与した。立位の状態で投与し、投与後 4 時間は立位のままとした。レジメン A では普通の水 240mL と共に、レジメン B、C 及び D では普通の水 210mL と ^{99m}Tc-DTPA 4MBq を含有する水 30mL（レジメン B、C 及び D）と共に投与した。 試験投与として、BRV 200mg（バッチ番号[redacted]）を、Enterion™カプセルを用いて、近位小腸（レジメン B）、遠位小腸（レジメン C）及び上行結腸（レジメン D）に送達させた。 対照投与として、BRV 200mg（バッチ番号[redacted]）を即放性経口カプセルとして投与（レジメン A）させた。
試験期間		約 7 週間 · スクリーニング期間：3 週間（Day −21～−1） · 投与期間：各投与期で 2 日間（Day 1～2、Day 1 に BRV を投与）、4 投与期 · wash-out 期間：BRV の投与間で 7 日間以上 · 試験終了来院：最終投与期の最後の血漿検体採取後 1 週間以内
評価項目	PK	· BRV の C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、F_{rel}
	シンチグラフィー	· 胃排出時間、小腸通過時間、回盲部到着時間、回盲部滞留時間、結腸到着時間、結腸通過時間、総移動時間、Enterion™カプセルが作動した解剖学的位置及び時間
	安全性	· 有害事象（AE） · バイタルサイン · 身体所見 · 心電図（ECG） · 臨床検査値
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、試験を完了し、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK： PPS を対象に PK を解析した。 レジメンごとに BRV の血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量を示した。 単変量モデルの分散分析（ANOVA）で、3 つの消化管部位に送達した Enterion™カプセル（試験投与）と即放性経口カプセル（対照投与）の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC を対数変換し、比較した。モデルは、投与方法及び投与期を固定効果とし、被験者を変量効果とした。試験投与／対照投与の幾何平均値の比の 95%信頼区間（CI）を算出した。 t_{max} については、各試験投与と対照投与との差の中央値に対して分布によらない 95% CI（Hodges-Lehmann 法）を算出した。 シンチグラフィー： PPS を対象にシンチグラフィーパラメータの要約統計量を算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 7.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別及び治験薬との因果関係別の AE、治験薬の投与中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 臨床検査値及びバイタルサインについて、測定値及びスクリーニング時からの変化量の要約統計量を算出した。臨床検査値のスクリーニング時から試験終了来院時の変化をシフトテーブルで示した。バイタルサインの測定値を基準範囲に基づき分類した。 ECG パラメータの異常及び身体所見の異常を一覧表に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2004 年 10 月～2005 年 1 月

1.1.2 被験者の構成

1.1.2.1 被験者の内訳

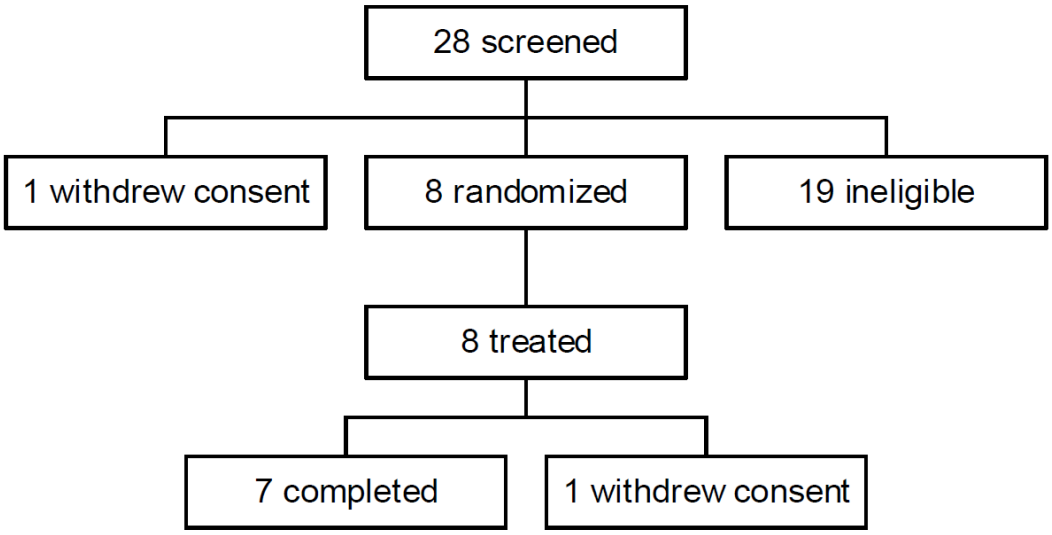
被験者の内訳を図 1.1-1 に示した。

28 例がスクリーニングされた。このうち 8 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団 8 例のうち 6 例を PPS に含めた。2 例を PPS に含めなかった理由は、1 例は投与期 2 で同意撤回したため、他の 1 例は Enterion™カプセルの作動部位が作動標的部位の上行結腸ではなく、結腸の脾彎曲であったことがレトロスペクティブに確認されたためであった。

ITT 解析対象集団で即放性経口カプセルを投与された被験者は 7 例、近位小腸送達用 Enterion™カプセルを投与された被験者は 8 例、遠位小腸送達用 Enterion™カプセルを投与された被験者は 7 例、上行結腸送達用 Enterion™カプセルを投与された被験者は 7 例であった。

図 1.1-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

1.1.3 被験者背景

1.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 1.1-2 に示した。

年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 33.1 歳（16.7 歳）、身長の平均値（SD）は 176.0cm（6.1cm）、体重の平均値（SD）は 74.6kg（7.2kg）であった。すべての被験者が男性であり、人種は 7 例が白人、1 例が東洋人であった（N01185 試験 CSR Table 14.1.2:1、Listing 16.2.4:1）。

表 1.1-2　人口統計学的特性（8 例、ITT 解析対象集団）

Parameter	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age (years)	33.1	16.7	24.7	19	63
Height (cm)	176.0	6.1	177.0	166	185
Weight (kg)	74.6	7.2	76.1	60	84
BMI (kg/m^2)	24.1	1.56	24.6	21.8	25.8
BSA (m^2)	1.9	0.1	1.9	1.7	2.0

Source: Table 14.1.2:1

1.1.4　薬物動態

1.1.4.1　血漿中 BRV 濃度

クロスオーバー法によって、4 つのレジメン（即放性経口カプセル投与、Enterion™カプセルを用いて近位小腸、遠位小腸及び上行結腸へ送達）で BRV 200mg を単回投与した。PPS6 例を対象に血漿中 BRV 濃度から PK を評価した。

血漿中 BRV 濃度の投与前値は、投与期 2 に 0.125μg/mL（レジメン B：近位小腸で作動）であった 1 例を除き、すべて定量下限未満（<0.05μg/mL）であった（N01185 試験 CSR Table 14.2.1:1～Table 14.2.1:4）。本被験者は、投与期 1 に上行結腸で Enterion™カプセルを作動させる予定であったが、上行結腸で作動させることができなかった。

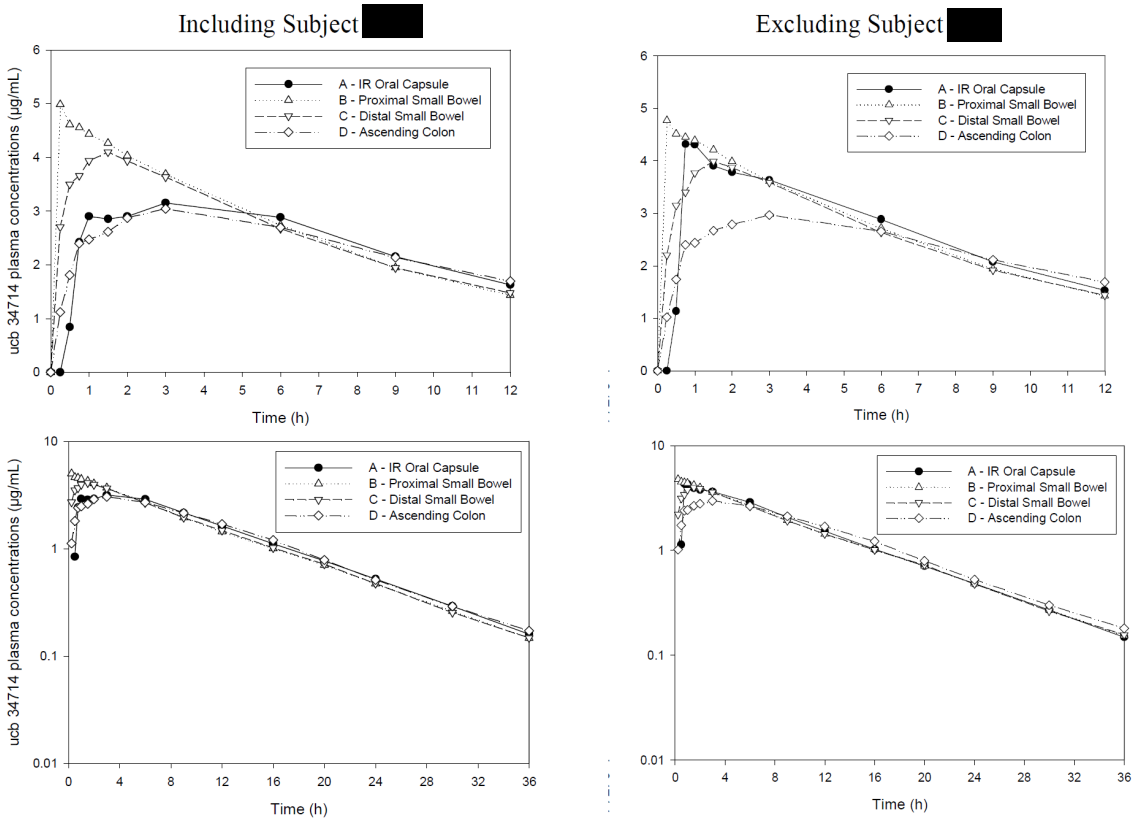
即放性経口カプセル投与では、2 例の血漿中 BRV 濃度が投与後 15 分で定量下限（LOQ）を上回り、全例が投与後 45 分から 36 時間まで LOQ を上回った。Enterion™カプセル投与では、全例の血漿中 BRV 濃度が作動後 15 分から 36 時間まで LOQ を上回った。1 例は、4 つのレジメンすべてで、投与前から投与後又は作動後 36 時間までの血漿中 BRV 濃度が他の被験者と比較して一貫して低かった（図 1.1-3、N01185 試験 CSR Table 14.2.1:1～Table 14.2.1:4）。

即放性経口カプセル投与後の血漿中 BRV 濃度、並びに近位小腸、遠位小腸及び上行結腸で Enterion™カプセル作動後の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 1.1-2 に示した。

近位小腸での作動後（レジメン B）と遠位小腸での作動後（レジメン C）の血漿中 BRV 濃度のプロファイルは同様であり、いずれも即放性経口カプセル投与後（レジメン A）に比較して吸収が速く、C_{max} が高かった。一方、上行結腸での作動後（レジメン D）の吸収相は、即放性経口カプセル投与後（レジメン A）の吸収相とおおよそ同じであった。しかし、個々の被験者のプロファイル（N01185 試験 CSR Figure 14.2.1:4）を確認したところ、即放性経口カプセル投与で半数以上の被験者に吸収遅延時間（溶出時間）が認められた。これを考慮すると、即放性経口カプセル投与後の吸収は、上行結腸での作動後の吸収よりも速かった。消失相の PK プロファイルは、近位小腸、遠位小腸及び上行結腸のそれぞれで作動した後と即放性経口カプセル投与後とで同様であり、$t_{1/2}$ は類似していた。1 例の即放性経口カプセル投与後のプロファイルは標準的ではなかった。本被験者の t_{max}（6 時間）は他の被験者と比較して大きく短縮し、C_{max} に到達するまでの血漿中 BRV 濃度は顕著に低かった。そのため、本被験者を含めた場合の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）のプロファイルは誤解を招くものであった。しかし、本被験者の全体の曝露量は他の被験者と同様であった。

図 1.1-2　即放性経口カプセルとして BRV 200mg を投与した時（レジメン A）、Enterion™ カプセルを用いて BRV 200mg を近位小腸（レジメン B）、遠位小腸（レジメン C）及び上行結腸（レジメン D）に送達した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値）（PPS）

実数スケール、片対数スケール



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.
Source: Figure 11:1

1.1.4.2　　薬物動態パラメータ

BRV の PK パラメータ［幾何平均値及び変動係数（CV）］（PPS）を表 1.1-3 に示した。

C_{max} の幾何平均値は、即放性経口カプセル投与後よりも、近位小腸での作動後及び遠位小腸での作動後で大きかった。即放性経口カプセル投与後と遠位小腸での作動後の吸収は早く（t_{max} の中央値が小さい）、近位小腸での作動後の吸収は更に早かった（t_{max} の中央値が更に小さい）。一方、上行結腸での作動後の C_{max} の幾何平均値は小さく、吸収は遅かった（t_{max} の中央値が大きい）。$AUC_{(0-t)}$及び AUC の幾何平均値はすべてのレジメンで同程度であり（約 50µg·h/mL）、F_{rel} の幾何平均値はすべてのレジメンで約 1 であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（範囲：7.14～7.29 時間）、CL/F の幾何平均値（範囲：4.00～4.21L/h）及び V_z/F の幾何平均値（範囲：41.8～44.3L）は、すべてのレジメンでほぼ同程度であった。被験者間のばらつきは低度から中程度（おおむね 25%以下）であった。

表 1.1-3　BRV の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（6 例、PPS）

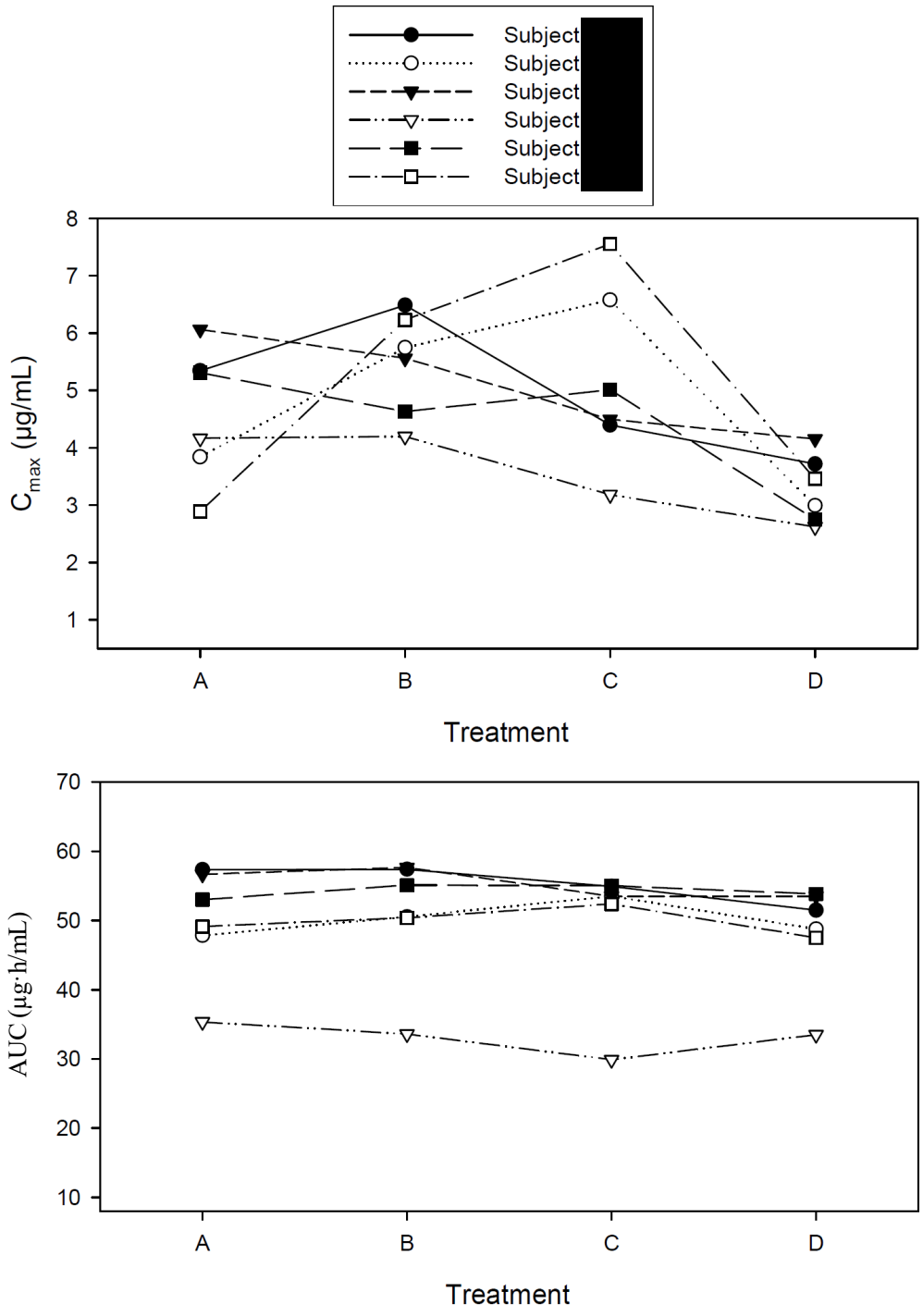
Treatment	C_{max} (µg/mL)	t_{max} [(a)] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	F_{rel}
IR capsule	4.47 (25.5)	0.75 (0.50 – 6.00 [(b)])	47.5 (15.6)	49.3 (16.2)	7.14 (12.0)	4.06 (19.6)	41.8 (8.95)	—
Proximal small bowel	5.41 (16.4)	0.25 (0.18 – 1.00)	48.3 (16.9)	50.0 (17.7)	7.26 (13.0)	4.00 (23.2)	41.9 (12.0)	1.01 (3.62)
Distal small bowel	5.00 (30.6)	0.75 (0.25 – 2.00)	47.2 (19.1)	48.8 (19.7)	7.26 (11.2)	4.10 (28.9)	42.9 (18.6)	0.99 (9.90)
Ascending colon	3.24 (18.2)	3.00 (0.75 – 6.00)	45.5 (14.5)	47.5 (15.8)	7.29 (14.1)	4.21 (20.0)	44.3 (8.22)	0.96 (4.82)

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
(a) median (min-max)
(b) Subject [redacted]
Source: Table 14.2.1:5, Table 14.2.1:6, Table 14.2.1:7 and Table 14.2.1:8

個々の被験者の C_{max} 及び AUC（PPS）を図 1.1-3 に示した。

全体的に個々の被験者の C_{max} は、即放性経口カプセル投与後（レジメン A）、近位小腸での作動後（レジメン B）及び遠位小腸での作動後（レジメン C）で同程度であった。上行結腸での作動後（レジメン D）の吸収は予想どおり遅かったため、C_{max} が低下した。しかし、吸収の程度は 4 つのレジメンで同様であった。

図 1.1-3　即放性経口カプセルとして BRV 200mg を投与した時（レジメン A）、Enterion™ カプセルを用いて BRV 200mg を近位小腸（レジメン B）、遠位小腸（レジメン C）及び上行結腸（レジメン D）に送達した時の、個々の被験者の C_{max} 及び AUC（PPS）



Source: Figure 11:2

C_{max} 及び AUC について、ANOVA で幾何最小二乗平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値とその 95% CI を算出し、試験投与と対照投与を比較した結果（PPS）を表 1.1-4 に示した。

近位小腸での作動後及び遠位小腸での作動後の C_{max} は、即放性経口カプセル投与後と同程度以上であり、上行結腸での作動後の C_{max} は、即放性経口カプセル投与後と比べて約 22%減少した。吸収の程度はいずれのレジメンでも同様であった。被験者内の変動は低度から中程度であった（CV：$AUC_{(0-t)}$及び AUC で 4%、C_{max} で 22%）（N01185 試験 CSR Table 14.2.1:9～Table 14.2.1:11）。

表 1.1-4　対照投与（即放性経口カプセル投与）に対する試験投与（Enterion™カプセルを用いて 3 つの消化管部位に送達）の相対的バイオアベイラビリティ［幾何最小二乗平均値の比（95% CI）］（6 例、PPS）

Test treatment	C_{max}	t_{max}	$AUC_{(0-t)}$	AUC
Proximal small bowel	121 (92.6; 158)	−0.50 (−5.75; 0.25)	102 (96.4; 107)	101 (96.2; 107)
Distal small bowel	111 (83.9; 147)	0.00 (−5.75; 1.25)	98.4 (93.0; 104)	98.1 (92.8; 104)
Ascending colon	77.9 (58.9; 103)	1.13 (−3.00; 5.25)	96.4 (91.1; 102)	96.7 (91.5; 102)

Estimates are the ratio Test treatment/IR capsule treatment (%) of geometric least squares means (95% CI) except tmax: median (95% non parametric CI) of the difference (h) Test-IR capsule treatment
Source: Table 14.2.1:9, Table 14.2.1:10 and Table 14.2.1:11

1.1.5　シンチグラフィー

1.1.5.1　カプセルの作動

PPS（6 例）のうち、1 例（被験者番号[redacted]）では作動標的部位とした上行結腸での Enterion™カプセルの作動に失敗したため、作動部位の情報が得られなかった。そのため、本被験者は追加で設けた投与期（5 つ目の投与期）に参加し、結腸の肝彎曲での作動に成功した。

PPS（6 例）では、以下を除き、Enterion™カプセルのすべての投与に成功し、作動標的部位での作動に成功した：作動標的部位の上行結腸ではなく結腸の肝彎曲（すなわち、上行結腸と横行結腸をつなぐ部分）での作動（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、及び作動標的部位の上行結腸ではなく横行結腸で作動（被験者番号[redacted]）。これらの結腸部位の吸収特性は類似していることから、治験実施計画書で計画したとおり、これらの作動を完了データとして用いることを容認した。

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）、結腸で投与後 8.9 時間（範囲：5.1～9.9 時間）であった（N01185 試験 CSR Table 14.2.1:12～Table 14.2.1:14）。

1.1.5.2　消化管通過

1 例（被験者番号[redacted]）で、近位小腸で作動する前からの撮影スケジュール内で、カプセルの結腸への到達を確認できなかった。そのため、小腸通過時間、結腸到達時間及び結腸通過時間を算出することができなかった。

1 例（被験者番号[redacted]）で、近位小腸で作動した後のカプセルが回収されなかったため、結腸通過時間を算出することができなかった。また、1 例（被験者番号[redacted]）で、結腸で作動した後のカプセルの回収時間が記録されなかったため、結腸通過時間を算出することができなかった。ほとんどの被験者で回盲部の到達時間及び滞留時間が計測されなかった。

消化管通過のデータ（PPS）を表 1.1-5 に示した。

1 例（被験者番号[redacted]）で、レジメン C（遠位小腸に送達）のカプセルの結腸通過時間に延長が認められた（64 時間）。この値を除外すると、レジメン C のカプセルの結腸通過時間（中央値）は 17 時間、カプセルの排出時間（中央値）は投与後 26 時間であった（N01185 試験 CSR Table 14.2.1:13）。

レジメン B（近位小腸に送達）、レジメン C（遠位小腸に送達）及びレジメン D（上行結腸に送達）のカプセルの胃排出時間（中央値）は、いずれも投与後 1.6 時間以内であった。すべてのシンチグラフィーパラメータの被験者間のばらつきは中程度から高度であった（CV の範囲：19%～91%）（N01185 試験 CSR Table 14.2.1:12～Table 14.2.1:14）。

表 1.1-5　シンチグラフィーパラメータ［時間、中央値（最小値、最大値）］（6 例、PPS）

Treatment	Gastric emptying	Small intestine transit	Colon arrival	Colon transit	Defecation
Proximal small bowel	1.3 (0.72 – 3.4)	3.7 (3.3 – 6.6) [(a)]	5.2 (4.2 – 8.0) [(a)]	NC	27 (25 – 45) [(a)]
Distal small bowel	1.6 (0.19 – 2.7)	4.3 (2.6 – 6.9)	5.2 (5.1 – 8.9)	19 (15 – 64)	26 (20 – 69)
Ascending colon	1.1 (0.20 – 3.3)	4.7 (2.8 – 8.2)	5.4 (4.6 – 8.8)	19 (4.8 – 49) [(a)]	24 (9.4 – 54) [(a)]

(a) N=5
NC: not calculated
Source: Table 14.2.1:12, Table 14.2.1:13, and Table 14.2.1:14

1.1.6　安全性

1.1.6.1　曝露状況

1 例を除き、すべての被験者が 4 つの投与期のそれぞれで BRV 200mg を単回投与された。1 例は、投与期 2 で近位小腸送達用の Enterion™カプセル投与後に、同意撤回のため試験を中止した。本被験者は投与期 1 では治験薬を投与されなかった。

1 例が投与期 1 で、他の 1 例が投与 2 期で、いずれも作動標的部位である上行結腸での Enterion™カプセルの作動に失敗したため、作動部位が欠測となった。2 例共に追加で設けた投与期（5 つ目の投与期）に参加し、結腸でのカプセル作動に成功した。

1.1.6.2　有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

1.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 1.1-6 に示した。

全体で 7 例に 29 件の TEAE が認められた（即放性経口カプセル投与時に 4 例 4 件、近位小腸への送達投与時に 7 例 9 件、遠位小腸への送達投与時に 6 例 11 件、上行結腸への送達投与時に 4 例 5 件）。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 7 例に 25 件発現した。TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった（N01185 試験 CSR Table 14.3.1:3）。2 件の TEAE［静脈炎 1 件及び手骨折 1

件（いずれも治験薬と関連なし）］を除き、すべての TEAE は試験終了来院時までに消失した（N01185 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。死亡、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 1.1-6　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	IR capsule (N=7) n (%)	Proximal small bowel (N=8) n (%)	Distal small bowel (N=7) n (%)	Ascending colon (N=7) n (%)	Overall (N=8) n (%)
Total number of AEs	4	9	11	5	29
Subjects with at least one AE	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
Subjects with AEs that lead to permanently study drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with AEs that lead to temporary study drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related AEs [(a)]	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects with serious AEs	0	0	0	0	0
Subjects with drug related serious AEs [(a)]	0	0	0	0	0
Number of deaths	0	0	0	0	0

%: denominator = N by Treatment
(a) Drug-related adverse events are described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

1.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（ITT 解析対象集団）を表 1.1-7 に示した。

全体で 2 例以上に発現した TEAE は、浮動性めまい（7 例）及び平衡障害（2 例）であった。

表 1.1-7　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IR capsule (N=7)	Proximal small bowel (N=8)	Distal small bowel (N=7)	Ascending colon (N=7)	Overall (N=8)
Subjects with at least one TEAE	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
神経系障害	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
平衡障害			2 (28.6%)		2 (25.0%)
浮動性めまい	4 (57.1%)	7 (87.5%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
体位性めまい			1 (14.3%)		1 (12.5%)
胃腸障害			1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)
腹部不快感			1 (14.3%)		1 (12.5%)
上腹部痛				1 (14.3%)	1 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症		1 (12.5%)			1 (12.5%)
手骨折		1 (12.5%)			1 (12.5%)
代謝および栄養障害			1 (14.3%)		1 (12.5%)
食欲不振			1 (14.3%)		1 (12.5%)
血管障害		1 (12.5%)			1 (12.5%)
静脈炎		1 (12.5%)			1 (12.5%)

MedDRA ver. 7.0
Source: Table 14.3.1:2

1.1.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 1.1-8 に示した。

全体で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、浮動性めまい（7 例）及び平衡障害（2 例）であった。

表 1.1-8 治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IR capsule (N=7)	Proximal small bowel (N=8)	Distal small bowel (N=7)	Ascending colon (N=7)	Overall (N=8)
Subjects with at least one Related TEAE	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
神経系障害	4 (57.1%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
平衡障害			2 (28.6%)		2 (25.0%)
浮動性めまい	4 (57.1%)	7 (87.5%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
体位性めまい			1 (14.3%)		1 (12.5%)
胃腸障害				1 (14.3%)	1 (12.5%)
上腹部痛				1 (14.3%)	1 (12.5%)

MedDRA ver. 7.0
Source: Table 14.3.1:4

1.1.6.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01185 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

1.1.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01185 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

1.1.6.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01185 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

1.1.6.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 1.1-6）。

1.1.6.2.8 その他の安全性評価項目

1.1.6.2.8.1 臨床検査値

1 例に、臨床的に重要であるものの、臨床検査値（GGT）の典型的な異常値が慢性的に認められた。GGT はスクリーニング時で既に 90U/L（基準範囲：5～52U/L）であり、試験終了来院時に上昇した（101U/L）。治験責任医師が臨床的に重要ではないと考えられる値（89U/L）になるまで GGT を再検査した（N01185 試験 CSR Listing 16.2.8:4）。

1.1.6.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（N01185 試験 CSR Listing 16.2.9:2、Listing 16.2.9:3）。

1.1.6.2.8.3 12 誘導心電図

試験終了来院時の ECG パラメータで臨床的に重要な変化は認められなかった（N01185 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

1.1.6.2.8.4 身体所見

試験終了来院時の身体所見で 2 例に異常が認められた。1 例に脂肪腫、他の 1 例にケロイド瘢痕及び紅斑が認められたが、これらの異常所見はいずれもスクリーニング時に既に認められていた（N01185 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

なお、ケロイド瘢痕及び紅斑が認められた 1 例では試験終了来院時に静脈炎も認められ、AE とされたが、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

1.1.7 結論

消化管の各部位で局所吸収させた時の BRV の相対的バイオアベイラビリティは、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バイオアベイラビリティと同程度であった。即放性経口カプセル投与後と比較すると、近位小腸で局所吸収させた時の C_{max} はやや高く、上行結腸で局所吸収させた時の C_{max} はやや低かった。しかし、吸収の程度は同様であり、BRV の改良型放出製剤を開発することが可能である。シンチグラフィーデータの解析結果から、PPS のすべての被験者で、Enterion™カプセルが作動標的部位（近位小腸、遠位小腸、上行結腸）で作動したことを確認した。即放性経口カプセル又は 3 つの消化管部位に送達する Enterion™カプセルによる BRV 200mg の健康被験者に対する単回投与は、おおむね安全であり、良好な忍容性が確認された。

1.2　N01075 試験［外国人健康男性被験者 8 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の経口カプセル剤）の単回投与（150mg）時の食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、パイロット試験］（5.3.1.1.2：参考資料）

1.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.2-1 に示した。

表 1.2-1　試験方法の概略：N01075 試験

項目	内容
標題	外国人健康男性被験者 8 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加の経口カプセル剤）の単回投与（150mg）時の食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、パイロット試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 標準的な高脂肪食の朝食を摂取した後に ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］を単回経口投与した時の BRV のバイオアベイラビリティ［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 副次目的： · BRV の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）プロファイルを更に確認する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（BRV 初回投与の 1～21 日前）、投与期 1 及び 2（各 4 日間）並びに試験終了来院（BRV 最終投与から 5～7 日後）から構成された。各投与の間に少なくとも 7 日間の wash-out 期間を設けた。 スクリーニングで適格性が確認された被験者（8 例）が、投与期 1 及び 2 に以下のいずれかの方法で BRV の投与を受けた。 · 絶食下投与：BRV 150mg を絶食下で単回経口投与 · 食後投与：BRV 150mg を高脂肪朝食後に単回経口投与 絶食下投与及び食後投与の順序（以下、投与順序）を下表に示した。8 例を 4 例ずつ、2 つの投与順序のいずれかに無作為化した。 投与順序 / 投与期 1 / 投与期 2 1 / 絶食下投与 / 食後投与 2 / 食後投与 / 絶食下投与 Source: Protocol (Section 16.1.1) BRV 投与後 48 時間までの血漿中 BRV 濃度－時間プロファイル及び尿中 BRV 濃度を各投与期に測定した。PK 解析用の血液検体を、BRV 投与開始前並びに BRV 投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時間に採取した。また、尿検体を、BRV 投与開始前並びに BRV 投与後 0～3、3～6、6～9、9～12、12～24、24～36 及び 36～48 時間の蓄尿で採取した。 安全性データを、臨床経過観察、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図（ECG）、心肺機能のモニタリング、バイタルサイン及び有害事象（AE）のモニタリングから定期的に入手した。
対象	外国人健康成人男性
被験者数	· 計画例数：8 例 · スクリーニング例数：10 例 · 無作為化例数：8 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：8 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：8 例
主な選択基準	主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 2) BMI が 19.0～27.0kg/m^2 の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 経口カプセル剤（以下、カプセル剤）（150mg）（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 絶食下投与では、一晩の絶食後に BRV カプセル剤（150mg）を水 180mL と共に単回投与した。投与後 4 時間まで、被験者への食事提供を控えた。 食後投与では、標準的な高脂肪朝食の摂取完了から 5 分以内に BRV カプセル剤（150mg）を水 180mL と共に単回投与した。
試験期間		最長 6 週間 · スクリーニング期間：最長 3 週間（BRV 初回投与の 1～21 日前） · 投与期間：1 投与期あたり 4 日間、2 投与期（計 8 日間） · wash-out 期間：各投与の間に少なくとも 7 日間 · 試験終了来院：BRV 最終投与から 5～7 日後
評価項目	PK	· 投与後 48 時間までの血漿中及び尿中 BRV プロファイルから導き出した AUC、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、V_z/f、CL/f、MRT、A_e、Cl_R、Cl_{NR}、f_e）
	安全性	· 身体所見、AE、バイタルサイン、ECG、呼吸数及び臨床検査値
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK： PPS を対象に PK を解析した。 主要な PK パラメータである C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$を絶食下投与と食後投与との間で比較し、食事が BRV の PK に与える影響を評価した。クロスオーバーの試験デザインに適応した単変量モデルの分散分析で、投与方法間の C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$を対数変換し、統計学的に比較した。モデルは、投与期、投与方法及び投与順序を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。投与方法間の幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を、BRV の初回投与日時に基づき、治験薬投与前に発現した AE 又は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に分類した。AE を MedDRA ver. 3.1 でコード化した。 TEAE の発現割合及び発現例数を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。TEAE 及び治験薬投与前に発現した AE を、SOC 及び PT で一覧に示した。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（英国）
公表文献		なし
治験実施期間		2001 年 12 月～2002 年 1 月

1.2.2 被験者の構成

1.2.2.1 被験者の内訳

10 例がスクリーニングされた。8 例が組み入れられ、8 例全例が試験を完了した。2 例がスクリーニング不適格のため試験から除外された（N01075 試験 CSR Table 14:1、Listing 16.2.1:1）。

1.2.3 被験者背景

1.2.3.1 人口統計学的特性

被験者の平均年齢［標準偏差（SD）］は 35.78 歳（16.03 歳）（範囲：19.5～54.1 歳）であった。平均身長（SD）は 182.250cm（7.960cm）、平均体重（SD）は 79.69kg（7.25kg）であり、BMI の平均値（SD）は 24.06kg/m^2（2.52kg/m^2）であった（N01075 試験 CSR Table 14:2）。8 例のうち 6 例は白人、1 例はアフリカ系アメリカ人、1 例は白人／アジア人であった（N01075 試験 CSR Table 14:3）。

絶食下投与－食後投与の投与順序に組み入れられた被験者の平均年齢（SD）は 50.16 歳（6.41 歳）（範囲：40.6～54.1 歳）であり、食後投与－絶食下投与の投与順序に組み入れられた被験者の平均年齢（SD）は 21.40 歳（2.62 歳）（範囲：19.5～25.2 歳）であった。無作為化したにも関わらず、8 例のうち年齢の高い 4 例が絶食下投与－食後投与の投与順序に組み入れられ、年齢の低い 4 例が食後投与－絶食下投与の投与順序に組み入れられた（N01075 試験 CSR Table 14:2、Listing 16.2.4:1）。

1.2.4 薬物動態

1.2.4.1 血漿中 BRV 濃度

BRV 150mg の絶食下及び食後単回経口投与時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 1.2-1 に、主要な PK パラメータ（PPS）を表 1.2-2 に示した。

BRV 150mg の絶食下及び食後単回経口投与時の血漿中 BRV 濃度は、投与 0.25、36 及び 48 時間後の検体の一部で定量下限（0.05μg/mL）未満であったが、その他のすべての検体では定量可能であった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.6:1、Listing 16.2.6:2）。

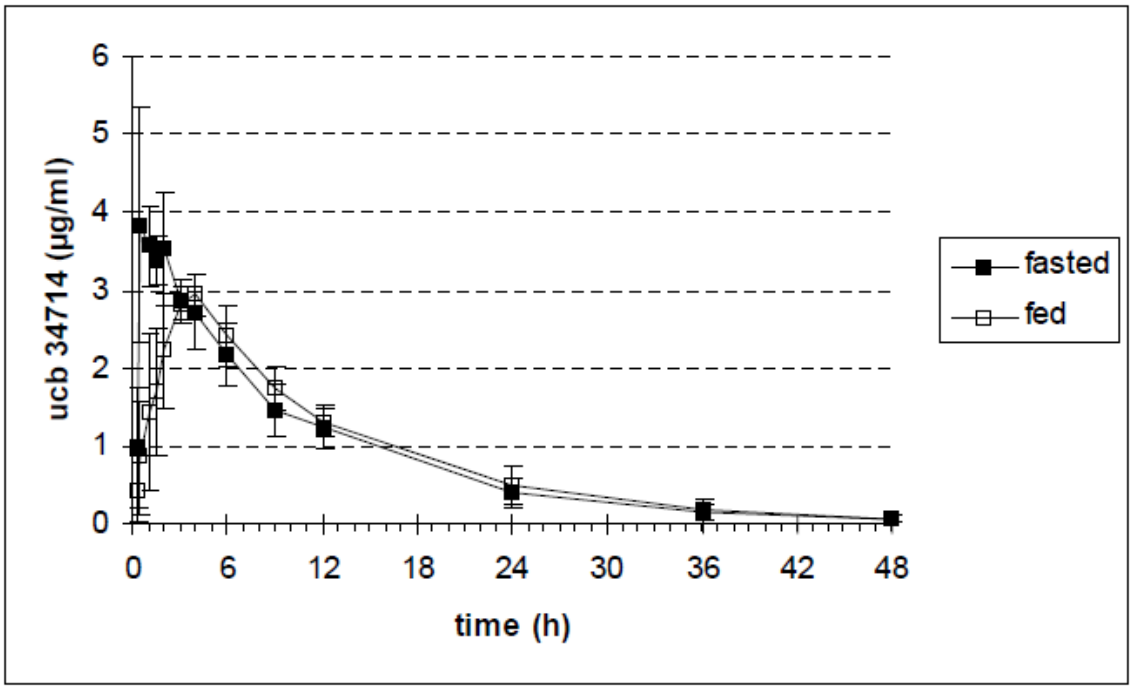
C_{max} の平均値（SD）は、絶食下投与［4.41μg/mL（0.64μg/mL）］と比較して食後投与［3.16μg/mL（0.15μg/mL）］で小さく、投与方法間の C_{max} の幾何平均値の比は 0.722（90% CI：0.662～0.788）であった（N01075 試験 CSR Table 14:8）。BRV の C_{max} は食後投与で低下し、t_{max} の中央値（範囲）は、絶食下投与の 0.51 時間（0.5～2 時間）と比較して食後投与では 3.50 時間（1～6 時間）に延長した。各被験者の絶食下投与での血漿中 BRV 濃度－時間推移は不規則的であったが、食後投与では明らかな不規則性は認められなかった（N01075 試験 CSR Figure 14.2.4:3）。血漿中 BRV 濃度は最高に達した後、単指数関数的に低下した。$t_{1/2}$ の平均値は絶食下投与（7.61 時間）及び食後投与（7.98 時間）で同程度であった（N01075 試験 CSR Table 14:6、Table 14:7）。

AUC の平均値（SD）は絶食下投与［41.7μg·h/mL（8.6μg·h/mL）］及び食後投与［41.4μg·h/mL（9.2μg·h/mL）］で同程度であった。AUC の投与方法間の幾何平均値の比は 0.992（90% CI：0.918～1.072）であり、投与方法間の違いは認められなかった。$AUC_{(0-t)}$にも投与方法間の違いは認められず、幾何平均値の比は 0.995（90% CI：0.929～1.066）であった（N01075 試験 CSR Table 14:8）。AUC 及び $AUC_{(0-t)}$に順序効果が認められ、投与順序が食後投与－絶食下投与の被験者と比較して、

絶食下投与－食後投与の被験者で AUC 及び $AUC_{(0-t)}$は高い値を示した。投与順序間の被験者の年齢差が順序効果に影響していると考えられた。絶食下投与－食後投与の被験者の平均年齢は 50.16 歳であったのに対して、食後投与－絶食下投与の被験者の平均年齢は 21.40 歳であった（1.2.3.1 項、N01075 試験 CSR Table 16:1、Figure 16.1.9:1）。

CL/f に食事の影響が認められず、平均値は絶食下投与で 0.790mL/min/kg、食後投与で 0.802mL/min/kg であった。V_z/f にも食事の影響が認められず、平均値は絶食下投与で 0.502L/kg、食後投与で 0.528L/kg であった（N01075 試験 CSR Table 14:6、Table 14:7）。

図 1.2-1　BRV 150mg の絶食下及び食後単回経口投与時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.4:1

表 1.2-2　BRV 150mg の絶食下及び食後単回経口投与時の主要な PK パラメータ（PPS）

	FASTING				FED			
	C_{max} µg/mL	t_{max} h	$AUC_{(0-t)}$ µg·h/mL	AUC µg·h/mL	C_{max} µg/mL	t_{max} h	$AUC_{(0-t)}$ µg·h/mL	AUC µg·h/mL
mean	4.41	1.00	40.4	41.7	3.16	3.38	40.2	41.4
SD	0.64	0.71	8.2	8.6	0.15	1.51	8.5	9.2
RSD (%)	14.5	70.4	20.4	20.7	4.7	44.6	21.2	22.3
median	4.58	0.508	41.1	42.2	3.10	3.500	41.2	42.0
Min	3.24	0.5	28.6	29.2	2.99	1.0	29.4	30.3
Max	5.15	2	53.0	55.4	3.38	6	56.4	59.6
n	8	8	8	8	8	8	8	8

Source: Table 14:6, Table 14:7

1.2.4.2 BRV の尿中排泄

BRV 投与開始前の尿検体から BRV は検出されなかった。BRV 150mg の絶食下又は食後単回経口投与時の尿中 BRV は、投与後 36～48 時間の蓄尿の検体の一部を除き、すべての検体で定量可能であった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.6:3、Listing 16.2.6:4）。

BRV の f_e の平均値（SD）は絶食下投与［6.8%（2.2%）］及び食後投与［6.6%（1.2%）］で同程度であった（N01075 試験 CSR Table 14:6、Table 14:7）。尿中累積排泄率－時間推移図から、投与後 48 時間で BRV がほぼ完全に尿中排泄されることが示唆された（N01075 試験 CSR 16.1.10 項 Figure 14:3）。

Cl_R の平均値は絶食下投与（0.0536mL/min/kg）及び食後投与（0.0533mL/min/kg）で同程度であった（N01075 試験 CSR Table 14:6、Table 14:7）。

1.2.5 安全性

1.2.5.1 曝露状況

すべての被験者（8 例）が BRV 150mg の絶食下及び食後単回経口投与を受けた（N01075 試験 CSR Table 14:1）。

1.2.5.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

1.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 1.2-3 に示した。

すべての被験者のうち 5 例（62.5%）に 7 件の AE が発現した。このうち 1 件は治験薬投与前に発現した AE（TEAE でない）であり、2 件は BRV 150mg 食後投与、4 件は BRV 150mg 絶食下投与で発現した TEAE であった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.7:2）。6 件の TEAE のうち、5 件は中枢神経系に関連する TEAE であった（N01075 試験 CSR Table 14:11）。BRV 150mg 食後投与で認められた 1 件を除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01075 試験 CSR Table 14:14、Table 14:15）。

TEAE の重症度はいずれも軽度であった（N01075 試験 CSR Table 14:12、Table 14:13）。重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった。

表 1.2-3 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Fasted (N=8)	Fed (N=8)	Total (N=8)
Total number of AEs	4	2	6
Subjects with at least one AE	4 (50.0%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)
Subjects with AEs that led to study drug discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	4 (50.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)
Subjects with severe AEs [(b)]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with serious AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with serious drug-related AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of deaths	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Treatment-emergent adverse event: AE with an onset date and time on or after the date and time of first study medication intake.
(a) Drug-related adverse event: adverse event described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug
(b) Severe adverse event: adverse event with a severe intensity
Source: Table 14:10

1.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（ITT 解析対象集団）を表 1.2-4 に示した。

5 例（62.5%）に 6 件の TEAE が発現した。BRV 150mg 絶食下投与では 4 例（50.0%）に 4 件の TEAE［浮動性めまい（回転性眩暈を除く）3 件、傾眠 1 件］が発現し、BRV 150mg 食後投与では 2 例（25.0%）に 2 件の TEAE（血管迷走神経性発作及び疲労、各 1 件）が発現した。すべての TEAE が医療的処置なく消失した（N01075 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

表 1.2-4 すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	Fasted (N=8) N (%)	Fed (N=8) N (%)	Total (N=8) N (%)
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events	4 (50.0%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
疲労	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
神経系障害	4 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	3 (37.5%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)
傾眠	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
血管迷走神経性発作	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)

Treatment-emergent adverse event: AE with an onset date and time on or after the date and time of first study medication intake.
Adverse events are coded with the MedDRA dictionary (Version 3.1)
Source: Table 14:11

1.2.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

BRV 150mg 食後投与に認められた 1 件（血管迷走神経性発作）を除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01075 試験 CSR Table 14:14、Table 14:15）。

1.2.5.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度はいずれも軽度であり、高度の TEAE は認められなかった（N01075 試験 CSR Table 14:12、Table 14:13）。

1.2.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（表 1.2-3）。

1.2.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（表 1.2-3）。

1.2.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 1.2-3）。

1.2.5.2.8 その他の安全性評価項目

1.2.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

いずれの血液学的検査値にも臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。ほとんどの被験者で血液学的検査値の多くが基準範囲内であり、試験を通じてこの傾向に変化は認められなかった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.8:1、Listing 16.2.8:3）。

（2） 血液生化学検査

臨床的重要性が評価されなかった基準範囲外の検査値 1 件を除き、いずれの血液生化学検査値にも臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。ほとんどの被験者で血液生化学検査値の多くが基準範囲内であり、試験を通じてこの傾向に変化は認められなかった。なお、スクリーニング時に基準範囲を超える総胆汁酸が一部の被験者で認められたが、その値は試験期間を通じて変化がなかったか、又は基準範囲内になった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.8:2、Listing 16.2.8:4）。

（3） 尿検査

いずれの尿検査値にも臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.8:5）。

1.2.5.2.8.2 バイタルサイン

いずれのバイタルサインの測定値にも臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2）。

1.2.5.2.8.3 12 誘導心電図

試験期間を通じて ECG 検査結果の平均値に明らかな変化は認められなかった。ECG の異常の多くは洞性徐脈であり、臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった（N01075 試験 CSR Table 14:29～Table 14:33、Listing 16.2.11:1、Listing 16.2.11:2）。

1.2.5.2.8.4 身体所見

スクリーニング時、1 例で両手に皮膚移植と左大腿部に移植皮膚を採取した瘢痕が認められ、他の 1 例で右腕に過去の腱修復の瘢痕が認められた。スクリーニング時から試験終了来院時まで、いずれの異常にも変化は認められなかった（N01075 試験 CSR Listing 16.2.9:1）。

1.2.6 結論

- BRV を食後投与した時の C_{max} は低下した。C_{max} の幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）は 0.722（90% CI：0.662～0.788）であり、0.80～1.25 の生物学的同等性の範囲に含まれなかった。t_{max} の中央値は、絶食下投与の 0.51 時間と比較して食後投与では 3.50 時間に延長した。
- AUC 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）はいずれも 1 に近く、0.80～1.25 の生物学的同等性の範囲内であり、絶食下投与と食後投与との間で BRV の AUC 及び $AUC_{(0-t)}$ に違いは認められなかった。
- その他の PK パラメータに食事の影響は認められなかった。
- AUC 及び $AUC_{(0-t)}$ に順序効果が認められたが、投与順序間の被験者の年齢差が影響していると考えられた。
- AE のモニタリング、臨床検査及びバイタルサインの測定結果による所見から、BRV 150mg の絶食下及び食後単回投与の良好な忍容性が示唆された。

2.　比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書

2.1　EP0117 試験［日本人健康男性被験者を対象にブリーバラセタム静注用製剤を 2 分間急速静脈内投与及び 15 分間点滴静脈内投与、並びにブリーバラセタム経口錠剤を経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.1：評価資料）

2.1.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1　試験方法の概略：EP0117 試験

項目	内容
標題	日本人健康男性被験者を対象にブリーバラセタム静注用製剤を 2 分間急速静脈内投与及び 15 分間点滴静脈内投与、並びにブリーバラセタム経口錠剤を経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　日本人健康男性被験者にブリーバラセタム（BRV）静注用製剤（100mg）を 2 分間急速静脈内（IV）投与、15 分間点滴 IV 投与、及び BRV 経口錠剤（以下、錠剤）（100mg）を経口投与した時の薬物動態（PK）を評価する 副次目的： ・　日本人健康男性被験者に BRV 静注用製剤（100mg）を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与、及び BRV 錠剤（100mg）を経口投与した時の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。

<table>
<tr><td rowspan="2">Screening Period (Maximum 20 days)</td><td colspan="4">Treatment Period (4 days)</td><td rowspan="2">Outpatient Period (3 days)/ SFU period</td><td rowspan="2">SFU Visit /Withdrawal Visit</td></tr>
<tr><td>Admission (Check-in)</td><td>IMP Administration</td><td></td><td>Discharge [a]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Study Days -21 to -2</td><td colspan="4">1st Treatment Period</td><td>1st Outpatient Period</td><td rowspan="6">Study Day 22 /7±1 days after the last IMP administration if subject discontinues IMP</td></tr>
<tr><td>Study Day -1</td><td>Study Day 1</td><td>Study Day 2</td><td>Study Day 3</td><td>Study Days 4 to 6</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="4">2nd Treatment Period</td><td>2nd Outpatient Period</td></tr>
<tr><td>Study Day 7</td><td>Study Day 8</td><td>Study Day 9</td><td>Study Day 10</td><td>Study Days 11 to 13</td></tr>
<tr><td colspan="4">3rd Treatment Period</td><td rowspan="2">SFU Period (Study Days 18 to 21)</td></tr>
<tr><td>Study Day 14</td><td>Study Day 15</td><td>Study Day 16</td><td>Study Day 17</td></tr>
</table>

IMP=investigational medicinal product; SFU=Safety Follow-Up
a In-house 48 hours after the start of treatment or longer if necessary.
Source: Figure 3-1

試験参加の文書同意が得られた被験者を対象に、BRV 初回投与の 2～21 日前（Day −21～−2）にスクリーニングを実施した。
スクリーニングで適格性が確認された被験者を、3 つの投与期（投与期 1～3）のうち最初の投与期（投与期 1）に組み入れた。投与期 1 の BRV 投与前日（Day −1）及び BRV 投与日（Day 1）の投与前にも適格性を引き続き確認した。
被験者は、各投与期の BRV 投与前日（Day −1、7 及び 14）に治験実施医療機関に入院し、各投与期の BRV 投与日（Day 1、8 及び 15）に無作為化された順序に従い、絶食状態で以下のいずれかの投与を受けた。
・　投与 A：BRV 静注用製剤（100mg）を 2 分間急速 IV 投与
・　投与 B：BRV 静注用製剤（100mg）を 15 分間点滴 IV 投与
・　投与 C：BRV 錠剤（50mg 錠 2 錠）を経口投与

項目	内容
試験方法（続き）	被験者を 4 例ずつ 6 群に分け、各群を 6 つの投与順序（ABC、BAC、BCA、CBA、CAB 及び ACB）のいずれかに無作為化した。各投与期で被験者は無作為化された順序に従い、BRV の投与を受けた。 被験者は、ベースラインの血液検体採取後、Day 1、8 及び 15 の朝に A、B 又は C のいずれかの方法で BRV の単回投与を受けた。被験者は BRV 投与の 10 時間以上前から一晩絶食し、BRV 投与後も 4 時間絶食を継続した。BRV 投与後 48 時間までの血漿中 BRV 濃度を測定するため、各投与期で血液検体を採取した。 被験者は投与期中に経過観察を受け、Day 3、10 及び 17 の朝（BRV 投与の約 48 時間後）に退院した。投与期 1 及び投与期 2 終了後に各 3 日間の外来観察期を設定した。 投与期 3 の BRV 投与の 7 日後（±1 日）に安全性追跡来院を設定した。BRV 投与を中止した被験者には、最後の BRV 投与の 7 日後（±1 日）に中止来院を設定した。 安全性及び忍容性をスクリーニングから安全性追跡来院又は中止来院まで試験期間を通じて監視した。 PK 解析用の血液検体を BRV 投与開始前、BRV 投与後 5、15 及び 30 分、並びに 1、1.5、2、3、6、9、12、24、36 及び 48 時間に採取した。
対象	日本人健康成人男性
被験者数	· 計画例数：24 例 · スクリーニング例数：62 例 · 同意取得例数：62 例［登録解析対象集団（ES）］ · 無作為化例数：24 例［無作為化解析対象集団（RS）］ · 安全性解析対象集団（SS）：24 例 · 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：24 例
主な選択／除外基準	主な選択基準： 1) スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 55 歳以下の男性 2) 標準体重である者 3) 日本人である者 4) 身体及び精神の健康状態が良好である者 5) 心電図（ECG）が正常である者。異常の場合には臨床的に問題とならない者 主な除外基準： 1) 入院若しくは薬物治療が必要な重篤な精神疾患（双極性障害、重度のうつ病又は精神病等）を有する者、又は試験参加前 5 年以内に有していた者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 静注用製剤（10mg/mL）（バッチ番号[redacted]）；1 バイアル中に BRV 注射液 10mg/mL を 5mL 充填 BRV 錠剤（50mg 錠）（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 投与量及び投与方法： BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与にはシリンジを用いた。急速 IV 投与は静注用製剤を希釈せず、BRV 50mg を含む 5mL 入りバイアルを 1 回の投与につき 2 本使用した。 BRV 100mg の 15 分間点滴 IV 投与はシリンジ、輸液ライン及びシリンジポンプを用いた。BRV 溶液を 15 分間点滴 IV 投与するため、0.9%滅菌生理食塩水で希釈して使用した。 BRV 経口投与は 50mg 錠を 1 回につき 2 錠、240mL の水と共に摂取した。
試験期間	最長 43 日間（±1 日） · スクリーニング期間：最長 20 日間（BRV 初回投与の 2～21 日前） · 投与期間：1 投与期あたり 4 日間、3 投与期（計 12 日間） · 外来観察期間：投与期 1 及び投与期 2 の後に各 3 日間（計 6 日間） · 安全性追跡来院：投与期 3 の BRV 投与から 7 日後（±1 日） · 中止来院：最後の BRV 投与から 7 日後（±1 日）

項目		内容
評価項目	PK	主要評価項目 · C_{max} · $AUC_{(0-t)}$ 副次評価項目 · AUC · AUC_{extr} · t_{max} · λ_z · $t_{1/2}$ · CL/F（錠剤）及び CL（静脈用製剤） · V_z/F（錠剤）及び V_z（静脈用製剤） · MRT 1 例以上で、BRV 静注用製剤の実際の投与量が計画投与量の 10%を超えて異なった場合には、以下の PK パラメータを算出した。 · C_{max}/D · $AUC_{(0-t)}$/D · AUC/D
	安全性	· 被験者が自発的に報告した、又は治験責任医師が観察して報告した有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数） · 12 誘導 ECG · 身体所見
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ES：試験参加の文書同意が得られたすべての被験者 RS：無作為化されたすべての登録被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PK-PPS：SS に含まれ、主要評価項目の解析に用いる PK データの信頼性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなく、いずれの投与方法でも主要な PK パラメータの信頼できる推定値を算出するのに十分な数の生体試料中薬物の定量評価を有する無作為化されたすべての被験者（各投与期で、BRV 投与前の血漿中 BRV 濃度が当該投与期の C_{max} の 5%超であった被験者を PK-PPS から除外した） 試験結果を要約統計量で示した。カテゴリカル変数は、カテゴリー別に被験者数及び割合を示した。連続変数は、測定値を有する被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。 PK： PK パラメータを個々の被験者の血漿中 BRV 濃度－時間推移（BRV の経口又は IV 単回投与後 48 時間まで）から、以下に示す指針に従い算出した。 · 実際の検体採取時間を用いる · 投与方法に関わらず、AUC 関連パラメータの算出には線形台形法を用いる · AUC の外挿部分の割合が 20%を超えた場合には、該当する個々の AUC 及び AUC に依存する PK パラメータを特定する · C_{max} を血漿中 BRV 濃度－時間推移のデータから直接算出する · t_{max} を C_{max} に到達した時間とする · λ_z を Phoenix WinNonlin のベストフィット法で、血漿中 BRV 濃度を対数変換した後に終末相で線形回帰によって推定する · $t_{1/2}$ を $\ln 2/\lambda_z$ として算出する · $t_{1/2}$ を $t_{1/2}$ の 2 倍以上の測定時間間隔で決定する。測定時間間隔が $t_{1/2}$ の 2 倍より短かった場合には、該当する個々の $t_{1/2}$ 及び $t_{1/2}$ に依存する PK パラメータを特定する · CL/F を経口投与の投与量／AUC として算出する · V_z/F を経口投与の CL/F／λ_z として算出する · CL を IV 投与の実際の投与量／AUC として算出する · V_z を IV 投与の実際の投与量の CL／λ_z として算出する · MRT をすべての投与方法に対し、モーメント曲線下面積／AUC として算出する

項目	内容
統計解析方法（続き）	1 例以上で、BRV 静注用製剤の実際の投与量が計画投与量の 10%を超えて異なった場合には、以下の PK パラメータを算出した。 · C_{max}/D · $AUC_{(0-t)}$/D · AUC/D C_{max} 到達前に定量下限未満（BLQ）であった測定値を、ラグタイムの特性を評価するためにすべて 0 に置き換えた。ただし、その前後の測定時点のデータが定量可能である場合には、欠測値として扱った。 C_{max} 到達後の測定値が BLQ であった場合には、欠測値として扱った。BRV 投与前の欠測値を 0 へ置き換え、該当する測定結果を特定した。 PK-PPS のすべての PK データを一覧に示した。 すべての PK の要約及び解析を PK-PPS を対象に実施した。個々の被験者の血漿中 BRV 濃度を、投与順序、投与方法及び被験者ごとに、計画した検体採取時間及び実際の検体採取時間並びに両方の採取時間の差と共に一覧に示した。 血漿中 BRV 濃度の要約統計量を、計画した検体採取時間ごとに被験者数（n）、幾何平均値及びその 95%信頼区間（CI）、幾何変動係数（CV）、算術平均値（SD 及び CV を含む）、中央値、最小値及び最大値を示した。 幾何 CV を以下の式で算出した： · $\text{geoCV} = 100 \times \sqrt{e^{(\ln SD)^2} - 1}$（$\ln SD$ は対数変換した SD） 要約統計量の算出には以下の規則を適用した。 · BLQ であった測定値をすべて定量下限の 2 分の 1 の値に置き換えた · 各測定時点で、測定値が BLQ 又は欠測であった被験者数が全体の 3 分の 1 を超える場合（全体が 24 例であれば 9 例以上の場合）には、最小値及び最大値を除き、当該測定時点の要約統計量を算出しなかった C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC については、自然対数変換した上で分散分析（ANOVA）を実施した。投与方法、投与期及び投与順序を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。投与方法間の幾何平均値の比及びその 90% CI を示し、各 PK パラメータの被験者内変動を幾何 CV で示した。BRV の実際の投与量が計画投与量の 10%を超えて異なった場合には、計画投与量である BRV 100mg 投与に標準化した上で PK パラメータを算出し、標準化した PK 変数（血漿中 BRV 濃度及び PK パラメータ）で解析した。 安全性： SS を対象に安全性を解析した。 投与期 1 の BRV 投与開始後から安全性追跡来院までの間に発現又は重症度が悪化した AE を、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。BRV 最終投与日が不明である場合には、BRV 初回投与以降に発現した AE をすべて TEAE とした。 投与期 1 の BRV 投与開始後から投与期 2 の BRV 投与開始前までの間に発現した TEAE を、外来観察期に発現した場合を含め、投与期 1 の投与方法で認められた TEAE とした。 投与期 2 の BRV 投与開始後から投与期 3 の BRV 投与開始までの間に発現した TEAE を、外来観察期に発現した場合を含め、投与期 2 の投与方法で認められた TEAE とした。 投与期 3 の BRV 投与開始後から安全性追跡来院までの間に発現した TEAE を、投与期 3 の投与方法で認められた TEAE とした。 TEAE を MedDRA ver. 18.1 でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に投与方法ごとに要約した。 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びそれらのベースラインからの変化量を、連続変量については投与方法及び評価時点ごとに一覧及び要約統計量で示した。いずれの投与方法でも、ベースラインの臨床検査値としてスクリーニング時の検査結果を用いた。 バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び腋窩体温）及びそれらのベースラインからの変化量を投与順序及び被験者ごとに一覧に示した。臨床的に重要な可能性があるバイタルサインの測定値を BRV 投与前及び投与後別で一覧に示した。ECG パラメータ及びそれらのベースラインからの変化量を投与方法、パラメータ及び測定時点ごとに要約統計量で示した。 スクリーニング時に認められた身体所見の異常を投与順序及び被験者ごとに一覧に示した。スクリーニング後の身体所見の異常を AE の一覧に含めて示した。

項目	内容
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 4 月～2018 年 5 月

2.1.2 被験者の構成

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（RS）を表 2.1-2 に示した。

24 例が試験を開始し、すべての被験者が投与期 1～3 を含む本試験を完了した。試験又は治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.1-2 被験者の内訳（RS）

Disposition	BRV 2 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)	All subjects N=24 n (%)
Started study	—	—	—	24 (100)
Completed study	—	—	—	24 (100)
Completed treatment	24 (100)	24 (100)	24 (100)	—
Discontinued	0	0	0	0

BRV=Brivaracetam; iv=intravenous; RS=Randomized Set
Note: Completed study was defined as the number of subjects who completed the safety follow-up visit.
Note: Completed treatment was defined as the number of subjects who completed the corresponding treatment period.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the RS (N) eligible for each treatment or overall.
Data source: Table 1.2

2.1.3 被験者背景

2.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 2.1-3 に示した。

平均年齢は 30.7 歳（範囲：21～45 歳）であった。平均体重は 65.04kg（範囲：54.3～79.3kg)、平均身長は 172.35cm（範囲：159.6～181.7cm）、平均 BMI は 21.90kg/cm^2（範囲：18.7～26.1kg/cm^2）であった。いずれの被験者もアジア人で、日本人であった。試験を中止した被験者及び解析から除外された被験者はいなかったため、ベースラインの特性はいずれの投与方法でも同じであった。

表 2.1-3 人口統計学的特性（RS）

Variable	BRV 2 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)	All subjects N=24 n (%)
Age (years)				
Mean (SD)	30.7 (7.7)	30.7 (7.7)	30.7 (7.7)	30.7 (7.7)
Median (min, max)	27.0 (21, 45)	27.0 (21, 45)	27.0 (21, 45)	27.0 (21, 45)
Age [a], n (%)				
18 to <65 years	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
65 to <85 years	0	0	0	0
≥85 years	0	0	0	0
Age [b], n (%)				
≤18 years	0	0	0	0
19 to <65 years	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
≥65 years	0	0	0	0
Gender, n (%)				
Male	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Weight (kg)				
Mean (SD)	65.04 (6.13)	65.04 (6.13)	65.04 (6.13)	65.04 (6.13)
Median (min, max)	65.60 (54.3, 79.3)	65.60 (54.3, 79.3)	65.60 (54.3, 79.3)	65.60 (54.3, 79.3)

Variable	BRV 2 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15 min iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)	All subjects N=24 n (%)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	21.90 (1.82)	21.90 (1.82)	21.90 (1.82)	21.90 (1.82)
Median (min, max)	21.95 (18.7, 26.1)	21.95 (18.7, 26.1)	21.95 (18.7, 26.1)	21.95 (18.7, 26.1)
Height (cm)				
Mean (SD)	172.35 (5.62)	172.35 (5.62)	172.35 (5.62)	172.35 (5.62)
Median (min, max)	172.00 (159.6, 181.7)	172.00 (159.6, 181.7)	172.00 (159.6, 181.7)	172.00 (159.6, 181.7)
Race, n (%)				
Asian	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Ethnic subgroup, n (%)				
Japanese	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Countries, n (%)				
Japan	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)

BMI=body mass index; BRV=brivaracetam; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; iv=intravenous; max=maximum; min=minimum; RS=randomized set; SD=standard deviation
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
Data Source: Table 3.1

2.1.4 薬物動態

2.1.4.1 血漿中 BRV 濃度

BRV 投与後 48 時間までの血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を図 2.1-1 に示した。また、BRV 投与後 6 時間までの血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を図 2.1-2 に示した。

BRV の 2 分間急速 IV 投与で、血漿中 BRV 濃度は投与開始 5 分後に最高（7339.500ng/mL）に達し、その後、投与開始 1 時間後まで急速に低下した（2693.180ng/mL）。投与開始 1 時間後以降、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。

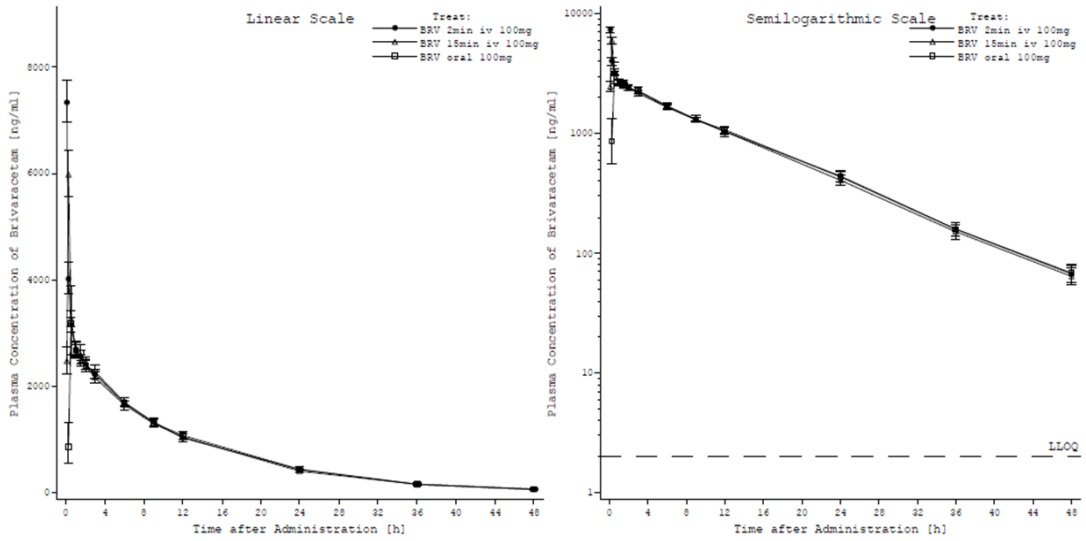
BRV の 15 分間点滴 IV 投与で、血漿中 BRV 濃度は投与開始 15 分後に最高濃度（5982.488ng/mL）に達し、その後、投与開始 1 時間後まで徐々に低下した（2667.550ng/mL）。投与開始 1 時間後以降、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。

BRV の経口投与で、血漿中 BRV 濃度は投与開始 30 分後に最高（3181.720ng/mL）に達し、その後、投与開始 1 時間後まで徐々に低下した（2676.885ng/mL）。投与開始 1 時間後以降、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。

全体的に、BRV 100mg を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与及び経口投与した時、投与開始 1 時間後以降の血漿中 BRV 濃度－時間プロファイルはいずれも同様となり、単指数関数的な低下を示した。

図 2.1-1 BRV 投与後 0～48 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（95% CI）］（PK-PPS）

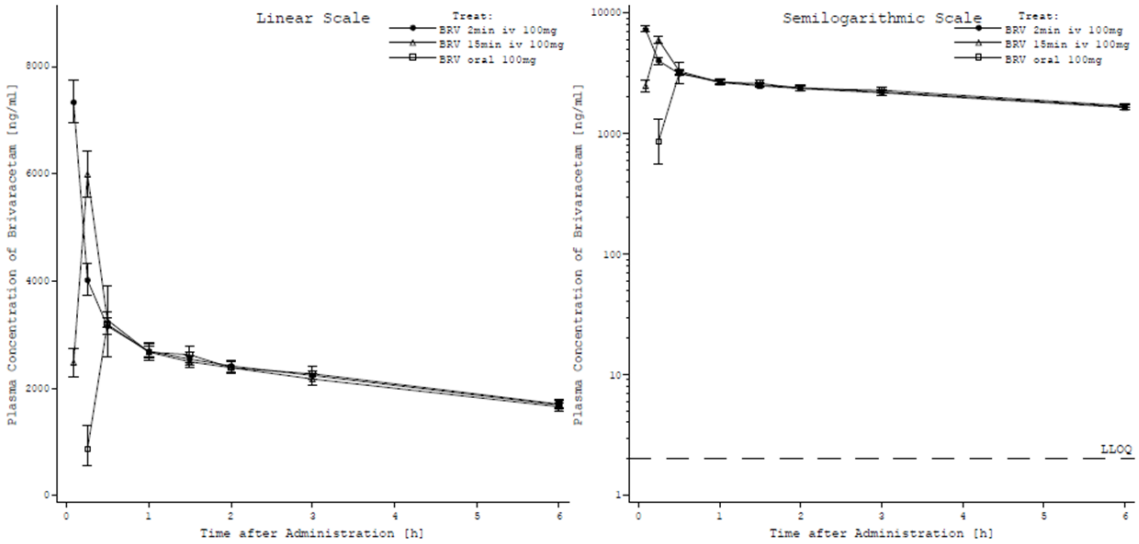
左：実数スケール、右：片対数スケール



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; h=hour; iv=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; 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: Figure 1.2.1

図 2.1-2 BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（95% CI）］（PK-PPS）

左：実数スケール、右：片対数スケール



BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; h=hour; iv=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; 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: Figure 1.2.2

2.1.4.2 薬物動態パラメータ

BRV の PK パラメータ（PK-PPS）を表 2.1-4 に示した。

λ_zは半減期の 2 倍以上の範囲にある 3 つ以上の評価時点から算出され、AUC_{extr}はいずれの投与方法及び被験者でも 20%未満であったため、すべての AUC 関連パラメータの値は適切に推定された。

AUC、$AUC_{(0-t)}$、MRT、CL 又は CL/F、V_z 又は V_z/F、λ_z、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 3 つの投与方法で同程度であり、幾何平均値の範囲は以下のとおりであった。

- AUC：36325.9～37305.1h·ng/mL
- $AUC_{(0-t)}$：35384.7～36384.3h·ng/mL
- MRT：11.98～12.54h
- CL 又は CL/F：2.718～2.752L/h
- V_z 又は V_z/F：34.99～35.91L
- λ_z：0.0767～0.0777/h
- $t_{1/2}$：8.919～9.044h

C_{max}は 2 分間急速 IV 投与で最も高く（7339.5ng/mL）、15 分間点滴 IV 投与（5982.5ng/mL）及び経口投与（3828.8ng/mL）の順に低くなり、各投与方法の薬剤の血中移行速度と理論的に一致していた。t_{max}は、2 分間急速 IV 投与で 5 分、15 分間点滴 IV 投与で 15 分、経口投与で 30 分であった。

表 2.1-4 BRV の PK パラメータ（PK-PPS）

Parameter (unit)	BRV 2-minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15-minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)
Geometric mean (geometric CV [%])			
AUC (h·ng/mL)	37305.1 (13.4)	36325.9 (15.8)	36334.4 (12.4)
$AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL)	36384.3 (12.7)	35446.9 (15.2)	35384.7 (11.7)
C_{max} (ng/mL)	7339.5 (12.8)	5982.5 (17.3)	3828.8 (27.3)
MRT (h)	12.11 (11.0)	11.98 (10.5)	12.54 (11.3)
CL or CL/F (L/h)	2.718 (13.3)	2.720 (15.4)	2.752 (12.4)
V_z or V_z/F (L)	35.01 (10.4)	34.99 (11.6)	35.91 (9.2)
λ_z (/h)	0.0776 (10.4)	0.0777 (9.9)	0.0767 (10.5)
$t_{½}$ (h)	8.927 (10.4)	8.919 (9.6)	9.044 (10.6)
Median (min, max)			
AUC_{extr} (%)	2.325 (1.32, 4.41)	2.440 (1.17, 4.12)	2.610 (1.06, 4.62)
t_{max} (h)	0.0830 (0.0830, 0.0830)	0.2500 (0.250, 0.250)	0.5000 (0.250, 3.00)

AUC=area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last measured concentration above the limit of quantification; AUC_{extr}=area under the plasma concentration-time curve extrapolated from the time of the last quantifiable concentration to infinity in percentage (%) of AUC; BRV=brivaracetam; CL=total plasma clearance for iv formulation; CL/F=apparent oral plasma clearance for tablet; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; iv=intravenous; λ_z=first order terminal elimination rate constant; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; SD=standard deviation; $t_{½}$=plasma half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F =apparent volume of distribution at the terminal elimination phase for tablet

Note: Geometric means, SDs, and CVs were only calculated if at least 2/3 of the parameters were properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).

Note: 95% CI were calculated for the geometric mean.

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.

Data source: Table 6.2

2.1.4.3 薬物動態の主要及び副次評価項目の分散分析

PK パラメータを ANOVA で解析し、その結果（PK-PPS）を表 2.1-5 に示した。

投与方法間で C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC を比較するため、投与方法ごとに各パラメータの点推定値を算出し、BRV 100mg 経口投与に対する、BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の点推定値の比を求めた。

C_{max} では、BRV 100mg 経口投与に対する、BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の点推定値の比は、それぞれ 1.92 及び 1.56 であった。

$AUC_{(0-t)}$では、BRV 100mg 経口投与に対する、BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の点推定値の比は、それぞれ 1.0283 及び 1.0018 であった。

AUC では、BRV 100mg 経口投与に対する、BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の点推定値の比は、それぞれ 1.0267 及び 0.99976 であった。

$AUC_{(0-t)}$及び AUC の点推定値の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、いずれも生物学的同等性の許容範囲内であった。

表 2.1-5 主要及び副次評価項目の PK パラメータ（ANOVA）（PK-PPS）

Parameter (unit)	BRV treatment	n	Geometric LS Mean	95% CI (lower, upper)	Ratio	Estimate	90% CI (lower, upper)	ANOVA-CV* (%)
C_{max} (ng/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	7339.5	(6765.8, 7961.8)	A/C	1.92	(1.77, 2.08)	17.0
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	5982.5	(5514.9, 6489.7)	B/C	1.56	(1.44, 1.70)	
	Oral administration 100mg (C)	24	3828.8	(3529.5, 4153.4)	A/B	1.23	(1.13, 1.33)	
$AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	36384.3	(34506.5, 38364.4)	A/C	1.0283	(1.0087, 1.0482)	4.0
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	35446.9	(33617.4, 37375.9)	B/C	1.0018	(0.98271, 1.0212)	
	Oral administration 100mg (C)	24	35384.7	(33558.4, 37310.3)	A/B	1.0264	(1.0069, 1.0463)	
AUC (h·ng/mL)	2-minute iv bolus 100mg (A)	24	37305.1	(35296.8, 39427.7)	A/C	1.0267	(1.0076, 1.0462)	3.9
	15-minute iv infusion 100mg (B)	24	36325.9	(34370.3, 38392.7)	B/C	0.99976	(0.98111, 1.0188)	
	Oral administration 100mg (C)	24	36334.4	(34378.4, 38401.8)	A/B	1.0270	(1.0078, 1.0465)	

ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last measured concentration above the limit of quantification; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; iv=intravenous; LS=least squares; 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: Table 6.3

2.1.5 安全性

2.1.5.1 曝露状況

すべての被験者が、割り付けられた治験薬の投与を計画のとおりに完了した（EP0117 試験 CSR Listing 5.1）。

2.1.5.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.1.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2.1-6 に示した。

20 例（83.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の発現は投与方法間で同程度であり、2 分間急速 IV 投与では 16 例（66.7%）、15 分間点滴 IV 投与では 15 例（62.5%）、経口投与では 17 例（70.8%）であった。重篤な有害事象（SAE）、試験中止に至った TEAE、高度の TEAE は認められず、死亡は認められなかった。1 例（4.2%）に認められた歯肉痛を除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（EP0117 試験 CSR Listing 7.2）。

表 2.1-6 TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	BRV 2 minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15 minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)	All subjects N=24 n (%)
Any TEAEs	16 (66.7)	15 (62.5)	17 (70.8)	20 (83.3)
Serious TEAEs	0	0	0	0
Subject discontinuation due to TEAEs	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	16 (66.7)	15 (62.5)	17 (70.8)	20 (83.3)
Severe TEAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; iv=intravenous; SS=safety set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=the number of subjects that reported at least 1 TEAE in that category.
Data source: Table 7.1

2.1.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（SS）を表 2.1-7 に示した。

全体で 20 例（83.3%）が SOC「神経系障害」に該当する TEAE を 1 件以上発現し、発現割合は投与方法間で同程度であった［範囲：62.5%（15 例）～70.8%（17 例）］。全体で 4 例（16.7%）が SOC「胃腸障害」に該当する TEAE を発現した。

全体で最もよくみられた TEAE は傾眠（17 例、70.8%）であり、次いで浮動性めまい（14 例、58.3%）及び悪心（3 例、12.5%）であった。

各投与方法で最もよくみられた TEAE は同様であった。傾眠が BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与で 13 例（54.2%）、15 分間点滴 IV 投与で 11 例（45.8%）及び経口投与後で 11 例（45.8%）に認められ、浮動性めまいがそれぞれ 9 例（37.5%）、10 例（41.7%）及び 11 例（45.8%）、悪心がそれぞれ 2 例（8.3%）、1 例（4.2%）及び 1 例（4.2%）に認められた。

表 2.1-7 すべての TEAE（SS）

MedDRA SOC PT	BRV 2 minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV 15 minute iv 100mg N=24 n (%)	BRV oral 100mg N=24 n (%)	All subjects N=24 n (%)
Any TEAE	16 (66.7)	15 (62.5)	17 (70.8)	20 (83.3)
胃腸障害	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (16.7)
悪心	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
歯肉痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
神経系障害	16 (66.7)	15 (62.5)	17 (70.8)	20 (83.3)
傾眠	13 (54.2)	11 (45.8)	11 (45.8)	17 (70.8)
浮動性めまい	9 (37.5)	10 (41.7)	11 (45.8)	14 (58.3)
味覚異常	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.3)

事象名：MedDRA ver. 18.1
BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=the number of subjects that reported at least 1 TEAE in that SOC/PT. Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Data source: Table 7.2

2.1.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与後に認められた歯肉痛を除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（EP0117 試験 CSR Table 7.9.1、Table 7.9.2）。

2.1.5.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度はいずれも軽度であり、高度の TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.8）。

2.1.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.5）。

2.1.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.3）。

2.1.5.2.7 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.4）。

2.1.5.2.8 その他の安全性評価項目

2.1.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

いずれの評価時点でも、血液学的検査値の平均値に投与方法間の注目すべき差は認められなかった。また、血液学的検査値及び凝固検査値にベースラインからの一貫した変化は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 8.1、Listing 8.1）。

いずれの血液学的検査値にも臨床的に重要な傾向及び異常値は認められなかった。また、血液学的検査に関連する TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.2）。

（2） 血液生化学検査

いずれの評価時点でも、血液生化学検査値の平均値に投与方法間の注目すべき差は認められなかった。また、血液生化学検査値にベースラインからの一貫した変化は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 8.2、Listing 8.2）。

いずれの血液生化学検査値にも臨床的に重要な傾向及び異常値は認められなかった。また、血液生化学検査に関連する TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.2）。

（3） 尿検査

尿検査値の異常値に関連する TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.2）。

2.1.5.2.8.2 バイタルサイン

全体的に、収縮期血圧、拡張期血圧、腋窩体温及び脈拍数の平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められず、臨床的に重要な投与方法間の差も認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 9.1）。また、バイタルサインに関連する TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.2）。

2.1.5.2.8.3 12 誘導心電図

いずれの評価時点でも、12 誘導 ECG 検査結果の平均値に投与方法間の注目すべき差は認められず、いずれの投与方法でも臨床的に重要な異常は認められなかった。また、12 誘導 ECG 検査結果にベースラインからの一貫した変化は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 10.1、Table 10.2）。

1 例に QT 間隔延長が認められたが、本事象は臨床的に重要ではないと判断された（EP0117 試験 CSR Listing 9.2.2）。

ECG 所見に関連する TEAE は認められなかった（EP0117 試験 CSR Table 7.2）。

2.1.5.2.8.4 身体所見

身体所見の異常は認められなかった（EP0117 試験 CSR Listing 9.3）。

2.1.6 結論

BRV 100mg の t_{max} は、2 分間急速 IV 投与で 5 分、15 分間点滴 IV 投与で 15 分、経口投与で 30 分であった。投与 1 時間後以降の血漿中 BRV 濃度（幾何平均値）－時間プロファイルは、いずれの投与方法でも一貫した低下を示し、$t_{1/2}$ はいずれの投与方法でも約 9 時間であった。

BRV 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、BRV 錠剤を経口投与した時の曝露量と同程度であった。$AUC_{(0-t)}$及び AUC について、BRV の経口投与に対する 2 分間急速 IV 投与及び 15 分間点滴 IV 投与の点推定値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、生物学的同等性の許容範囲内であった。

BRV 100mg を 2 分間急速 IV 投与、15 分間点滴 IV 投与及び経口投与した時の安全性プロファイルは、いずれの投与方法でも同様で、良好な忍容性が確認され、SAE、高度の TEAE、試験中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった。

2.2　N01256A/B 試験（N01256 パート I/II 試験）［健康成人被験者を対象にブリーバラセタムを 3 種類の方法で単回投与した時のバイオアベイラビリティを評価する単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験（パート I）並びにブリーバラセタムを 2 種類の方法で 4 段階に用量漸増して単回投与した時の安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、非無作為化試験（パート II）］（5.3.1.2.2/5.3.3.1.6：参考資料）

2.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1　試験方法の概略：N01256 試験

項目	内容
標題	健康成人被験者を対象にブリーバラセタムを 3 種類の方法で単回投与した時のバイオアベイラビリティを評価する単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験（パート I）並びにブリーバラセタムを 2 種類の方法で 4 段階に用量漸増して単回投与した時の安全性及び忍容性を評価する単施設、非盲検、非無作為化試験（パート II）
開発の相	第 I 相
目的	クロスオーバー（パート I） 主要目的： · ブリーバラセタム（BRV）経口錠剤（10mg）を単回経口投与した時と、BRV 静注用製剤（10mg）を 15 分間単回点滴静脈内（IV）投与及び 12 秒間単回急速 IV 投与した時のバイオアベイラビリティを比較する 副次目的： · 3 種類の方法で BRV 10mg を単回投与した時の安全性及び忍容性の追加情報を収集する 用量漸増（パート II） 主要目的： · 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 副次目的： · 2 種類の方法で BRV 静注用製剤を単回 IV 投与した時の薬物動態（PK）を評価し、用量比例性を探索する
試験デザイン	パート I 単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー パート II 単施設、非盲検、非無作為化、単回投与、用量漸増
試験方法	パート I 3 つの投与期（投与期 1～3）を設け、無作為化された順に以下の 3 種類の方法で BRV を各被験者に投与した。 · 参照：BRV 錠剤（10mg 錠）を単回経口投与 · Test 1：BRV 10mg を 15 分間単回点滴 IV 投与 · Test 2：BRV 10mg を 12 秒間単回急速 IV 投与 被験者は 10 時間以上の絶食後、各投与期の Day 1 の朝（午前 7～9 時の間）に無作為化された BRV を投与され、投与後 4 時間は絶食を継続した。BRV の投与間隔は 1 週間以上あけることとした。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を、以下のとおり採取した。 · 経口投与：BRV 投与前、BRV 投与後 15、30 及び 45 分、並びに 1、2、4、6、8、12、24 及び 36 時間 · 点滴 IV 投与及び急速 IV 投与：BRV 投与前、BRV 投与後 5、10、15 及び 30 分、並びに 1、2、4、6、8、12、24 及び 36 時間

項目	内容
試験方法（続き）	パート II 2 つの投与期（第 1 及び 2 投与期）からなる以下の用量ステップを設定した。 · BRV 25mg を 15 分間点滴 IV 投与し（第 1 投与期）、その 1 週間以上後に BRV 25mg を 30 秒間急速 IV 投与（第 2 投与期） · BRV 50mg を 15 分間点滴 IV 投与し（第 1 投与期）、その 1 週間以上後に BRV 50mg を 1 分間急速 IV 投与（第 2 投与期） · BRV 100mg を 15 分間点滴 IV 投与し（第 1 投与期）、その 1 週間以上後に BRV 100mg を 2 分間急速 IV 投与（第 2 投与期） · BRV 150mg を 15 分間点滴 IV 投与し（第 1 投与期）、その 1 週間以上後に BRV 150mg を 3 分間急速 IV 投与（第 2 投与期） 低用量のステップから、登録順に 6 例（男性女性、各 3 例）ずつ割り付けた。被験者は 10 時間以上の絶食後、各投与期の Day 1 の朝（午前 7～9 時の間）に BRV をそれぞれ点滴 IV 投与及び急速 IV 投与され、投与後 4 時間は絶食を継続した。安全性を評価の上、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。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を、以下のとおり採取した。 · BRV 150mg 急速 IV 投与以外のすべての用量ステップ：BRV 投与前、BRV 投与後 5、10、15 及び 30 分、並びに 1、2、4、6、8、12、24 及び 36 時間 · BRV 150mg 急速 IV 投与：BRV 投与前、BRV 投与後 5、10、15 及び 30 分、並びに 1、2、4、6、8、12、24、36、48 及び 72 時間 尿中 BRV 濃度測定用の検体を、以下のとおり採取した。 · BRV 150mg 急速 IV 投与：BRV 投与後 0～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間
対象	健康成人
被験者数	パート I · 計画例数：24 例 · スクリーニング例数：47 例 · 無作為化例数：24 例 · 完了例数：24 例 · intention–to-treat（ITT）解析対象集団：24 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：24 例 パート II · 計画例数：24 例 · スクリーニング例数：41 例 · 登録例数：24 例 · 完了例数：24 例 · ITT 解析対象集団：24 例 · PPS：24 例
主な選択基準	パート I 主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性 2) BMI が 18.0～29.0kg/m^2 の者 パート II 主な選択基準： パート I と同じ

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		パートI 被験薬： BRV 10mg経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg/mLバイアル（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 10mgを経口投与、15分間点滴IV投与及び12秒間急速IV投与した。経口錠は直立座位で室温の水道水240mLと共に服用し、被験者は血液検体の採取を除き、投与後1時間以上直立座位を維持した。点滴IV投与及び急速IV投与は臥位でそれぞれ別の腕（上腕）に実施し、被験者は投与後1時間以上臥位を維持した。 パートII 被験薬： BRV 10mg/mLバイアル（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 25、50、100及び150mgを15分間点滴IV投与並びに急速IV投与した。いずれも臥位でそれぞれ別の腕（上腕）に実施し、被験者は投与後約1時間臥位を維持した。
試験期間		パートI ・ スクリーニング期間：BRV投与前3週間以内（Day −21～−2） ・ 投与期間：各投与期（投与期1～3）共に3日間（Day −1～2） ・ 追跡調査／パートI試験終了来院：最終のPK検体採取後1週間以内 パートII ・ スクリーニング期間：BRV投与前3週間以内（Day −21～−2） ・ 投与期間：各投与期（第1及び第2投与期）共に3日間（Day −1～2）。ただし、BRV 150mgの急速IV投与（第2投与期）では4日間（Day −1～3） ・ 追跡調査／パートII試験終了来院：最終のPK検体採取後1週間以内
評価項目	PK	パートI ・ 血漿中BRV濃度－時間推移 ・ 血漿中PKパラメータ：C_{max}、C_T、t_{max}、AUC、AUC(0-t)、λ_z、$t_{1/2}$、CL及びV_z パートII ・ BRV（すべての用量ステップ）及びその主要代謝物［ω-1水酸化体（ucb-100406-1）、カルボン酸体（ucb 42145）及びω-1ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）（BRV 150mgの急速IV投与のみ）］の血漿中及び尿中濃度－時間推移 ・ 血漿中PKパラメータ：C_{max}、AUC(0-t)、AUC、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、A_e、f_e及びCL_R（BRV及びその主要代謝物）、C_T、CL及びV_z（BRVのみ）
	安全性	パートI ・ 有害事象（AE） ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン（心拍数、血圧） ・ 12誘導心電図（ECG） ・ 身体所見 パートII ・ AE ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン（心拍数、血圧） ・ 12誘導ECG ・ ホルターECG ・ 身体所見

項目	内容
統計解析方法	パート I 解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者（BRV 投与前の血漿中 BRV 濃度が C_{max} の 5%超であった被験者を PPS から除外した） PK： PPS を対象に PK を解析した。 BRV 10mg の単回点滴 IV 投与（Test 1）及び単回急速 IV 投与（Test 2）を単回経口投与（参照）と比較した。主要解析には、自然対数に変換した主要な PK パラメータ（AUC、AUC(0-t)及び C_{max}）の統計的推測を含めた。BRV の投与方法別に幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、幾何 LSM の比（Test 1/参照、Test 2/参照）とその 90% CI、及び分散分析（ANOVA）の残差に基づく被験者内の変動係数（CV）を算出した。 自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形混合効果モデルで推定した LSM の BRV 投与方法間の差（Test 1-参照、Test 2-参照）及び標準誤差に基づき算出した。モデルは BRV 投与方法、投与期間及び投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（Test 1/参照、Test 2/参照）の 90% CI を算出した。 主要な PK パラメータの幾何 LSM の比（Test 1/参照、Test 2/参照）の 90% CI が 80%～125%の生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合、生物学的に同等であると判断した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。BRV 初回投与以降に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE（自他覚所見、臨床検査値）の一覧を作成し、発現割合を投与方法ごとに算出した。TEAE を重症度別、BRV との因果関係別に要約し、また死亡、重篤な有害事象（SAE）、重要な AE 及び治験薬の投与中止に至った AE を要約した。バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査値について、連続変数は評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。 パート II 解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：本試験に登録され、BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者（BRV 投与前の血漿中 BRV 濃度が C_{max} の 5%超であった被験者を PPS から除外した） PK： PPS を対象に PK を解析した。 点滴 IV 投与及び急速 IV 投与での用量比例性をパワーモデルで探索的に解析した。自然対数に変換した AUC、AUC(0-t)及び C_{max} と自然対数に変換した用量の線形回帰分析を行い、投与方法別に傾き及びその 90% CI を推定した。同じモデルで CL 及び $t_{1/2}$ の用量非依存性を評価した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。BRV 初回投与以降に発現した AE を TEAE と定義した。TEAE（自他覚所見、臨床検査値）の一覧を作成し、発現割合を投与方法ごとに算出した。TEAE を重症度別、BRV との因果関係別に要約し、また死亡、SAE、重要な AE 及び治験薬の投与中止に至った AE を要約した。バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査値について、連続変数は評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。

項目	内容
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（ベルギー）
公表文献	なし
治験実施期間	パート I 2007 年 8 月～2007 年 10 月 パート II 2007 年 9 月～2007 年 11 月

2.2.2 被験者の構成

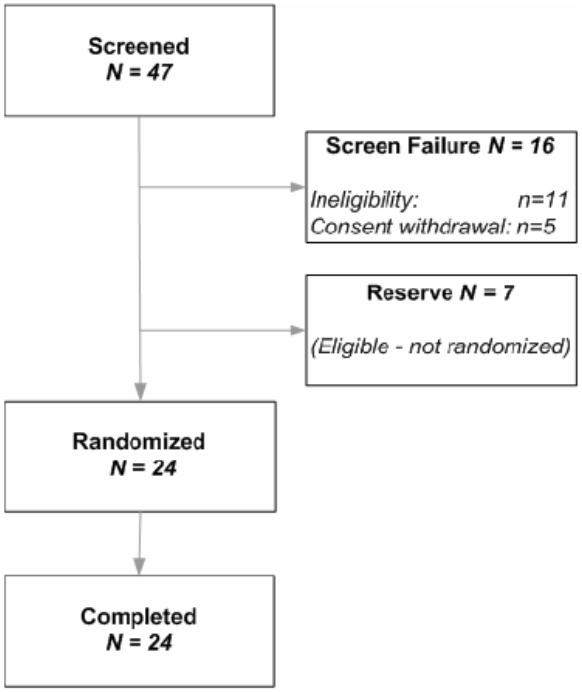
2.2.2.1 被験者の内訳

クロスオーバー（パート I）

パート I の被験者の内訳を図 2.2-1 に示した。

47 例がスクリーニングされた。23 例が BRV を割り当てられず（スクリーニング不適格が 11 例、同意撤回が 5 例、その他の理由が 7 例）、24 例（男性女性、各 12 例）が無作為化されて、3 種類の方法で BRV を投与された（N01256 試験 CSR Part I Listing 16.2.4:1）。24 例全例が試験を完了した。

図 2.2-1 被験者の内訳［クロスオーバー（パート I）］



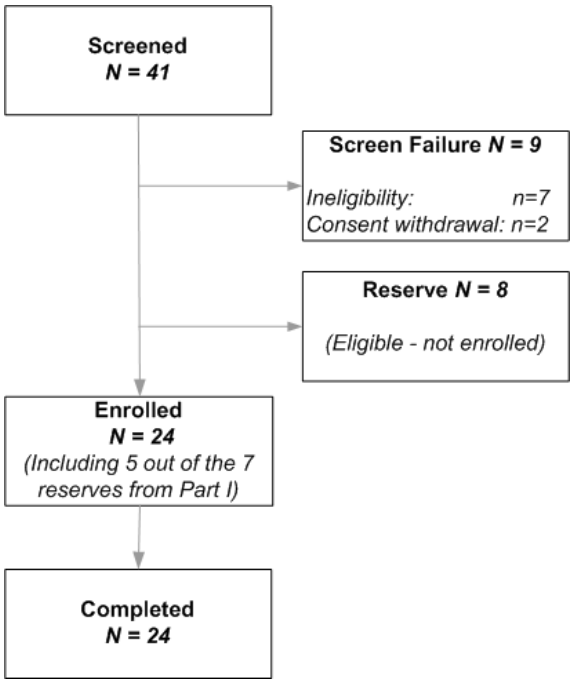
Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

用量漸増（パート II）

パート II の被験者の内訳を図 2.2-2 に示した。

41 例がスクリーニングされた。17 例が BRV を割り当てられず（スクリーニング不適格が 7 例、同意撤回が 2 例、その他の理由が 8 例）、24 例（男性女性、各 12 例）が各用量ステップ（各 6 例）に割り当てられて、BRV を点滴 IV 投与及び急速 IV 投与された（N01256 試験 CSR Part II Listing 16.2.4:1）。24 例全例が試験を完了した。

図 2.2-2　被験者の内訳［用量漸増（パート II）］



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

2.2.3　被験者背景

2.2.3.1　人口統計学的特性

クロスオーバー（パート I）

パート I の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 2.2-2 に示した。

各特性の全体の平均値［標準偏差（SD）］は、年齢 33.84 歳（9.74 歳）、身長 173.6cm（9.7cm）、体重 69.54kg（13.17kg）、BMI 22.98kg/m^2（3.19kg/m^2）及び BSA 1.828m^2（0.204m^2）であった。被験者の性別は男性 12 例及び女性 12 例で、すべての被験者が白人（100%）であった。

表 2.2-2　人口統計学的特性［クロスオーバー（パート I）、ITT 解析対象集団］

Parameter	Statistics	
Age (years)	Mean (SD) Min – Max	33.84 (9.74) 20.7 – 51.1
Gender Male/Female	n/n	12/12
Race White	n (%)	24 (100)
Height (cm)	Mean (SD) Min – Max	173.6 (9.7) 155 – 191
Weight (kg)	Mean (SD) Min – Max	69.54 (13.17) 46.2 – 96.5
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Min – Max	22.98 (3.19) 18.3 – 28.3
BSA (m^2)	Mean (SD) Min – Max	1.828 (0.204) 1.42 – 2.23

Source: Table 14.1.2:1

用量漸増（パート II）

パート II の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 2.2-3 に示した。

各特性の全体の平均値（SD）は、年齢 31.95 歳（9.65 歳）、身長 171.6cm（10.2cm）、体重 69.99kg（12.48kg）、BMI 23.65kg/m^2（2.98kg/m^2）及び BSA 1.819m^2（0.203m^2）であった。被験者の性別は男性 12 例及び女性 12 例で、人種はアジア人及び黒人が各 1 例（各 4.2%）、白人が 22 例（91.7%）であった。

表 2.2-3　人口統計学的特性［用量漸増（パート II）、ITT 解析対象集団］

Parameter	Statistics	
Age (years)	Mean (SD) Min – Max	31.95 (9.65) 21.0 – 51.8
Gender Male/Female	n/n	12/12
Race Asian Black White	 n (%) n (%) n (%)	 1 (4.2) 1 (4.2) 22 (91.7)
Height (cm)	Mean (SD) Min – Max	171.6 (10.2) 156 – 194
Weight (kg)	Mean (SD) Min – Max	69.99 (12.48) 50.5 – 90.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Min – Max	23.65 (2.98) 18.9 – 28.9
BSA (m^2)	Mean (SD) Min – Max	1.819 (0.203) 1.50 – 2.17

Source: Table 14.1.2:1

2.2.4　薬物動態

2.2.4.1　血漿中濃度

2.2.4.1.1　血漿中 BRV 濃度

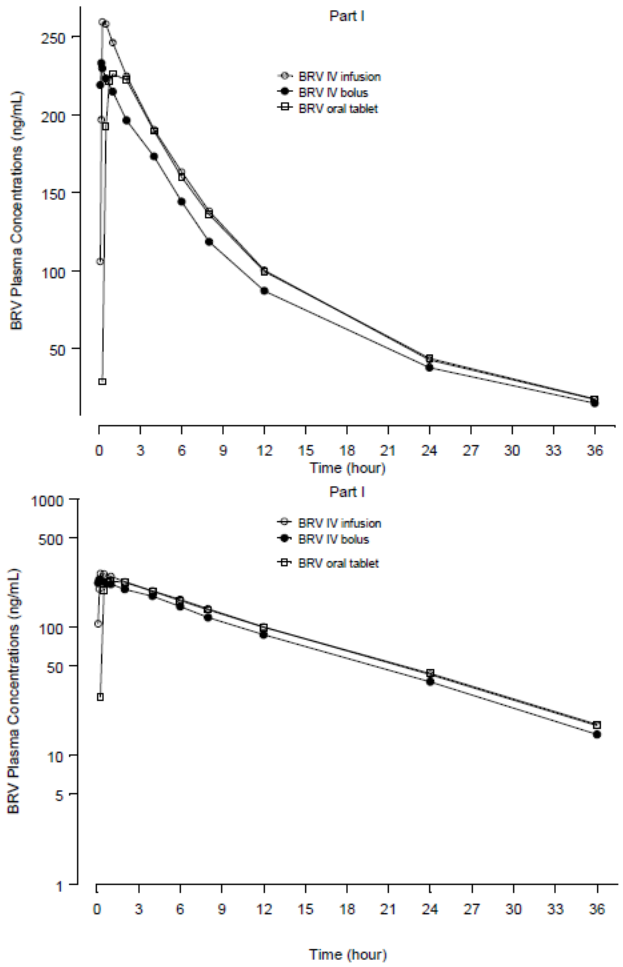
クロスオーバー（パート I）

パート I で BRV 10mg を単回経口投与、単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 2.2-3 に示した。

血漿中 BRV 濃度－時間推移は、3 種類の投与方法で同様であった。BRV 投与から最高血漿中濃度までの時間は、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与と比較して経口投与で若干延長した。点滴 IV 投与では、平均血漿中 BRV 濃度が本投与方法での予測よりわずかに低かった。BRV の消失は、いずれの投与方法でも同様であった。

図 2.2-3 血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値）［クロスオーバー（パート I）、PPS］

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 11:1

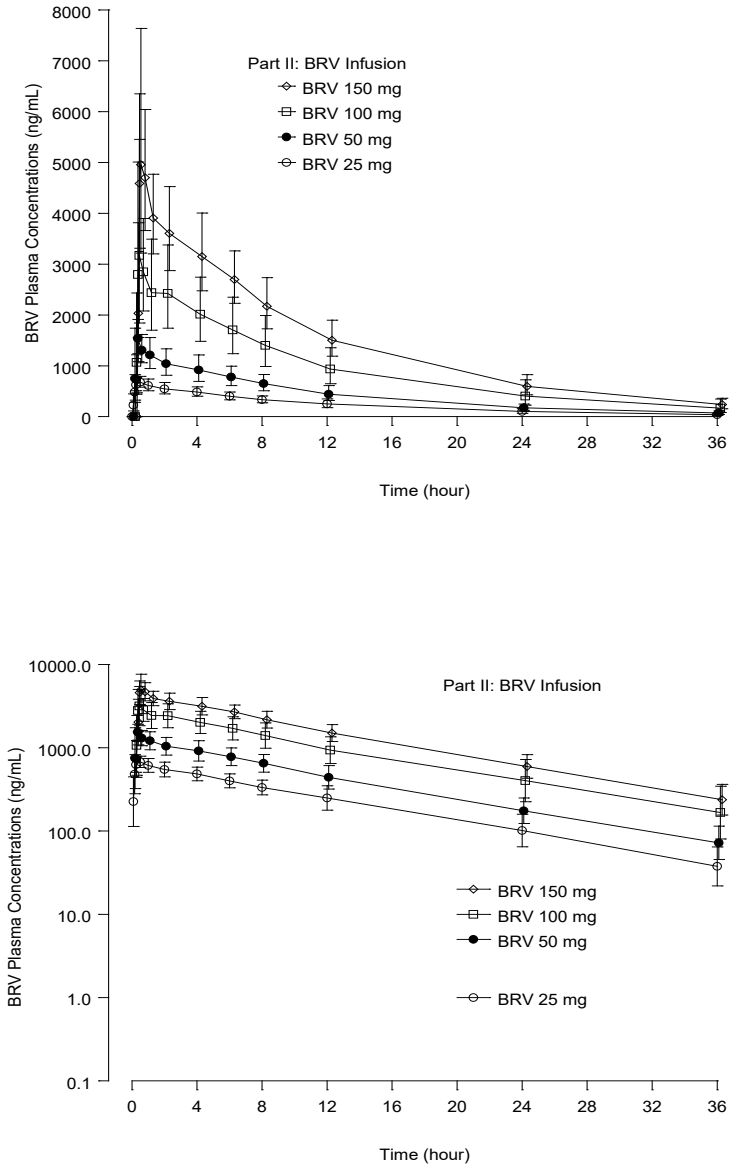
用量漸増（パート II）

パート II で BRV を単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を、それぞれ図 2.2-4 及び図 2.2-5 に示した。

BRV 25、50、100 及び 150mg を点滴 IV 投与及び急速 IV 投与した時、血漿中 BRV 濃度の幾何平均値は用量比例性が認められた。

図 2.2-4 血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）［用量漸増（パート II）、点滴 IV 投与、PPS］

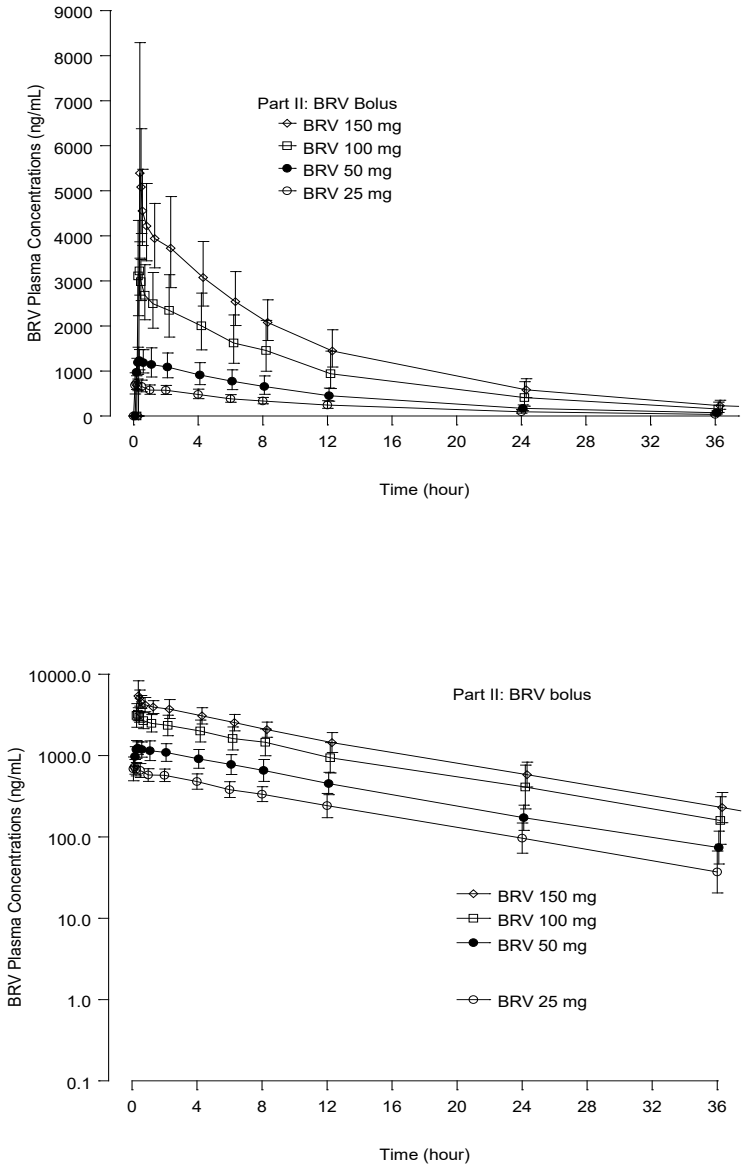
上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

図 2.2-5　血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）［用量漸増（パート II）、急速 IV 投与、PPS］

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

2.2.4.1.2　　血漿中代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1）濃度

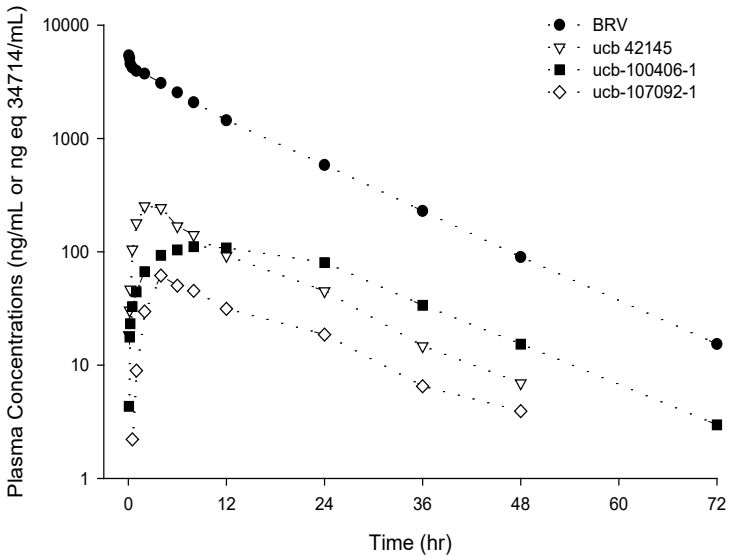
用量漸増（パート II）

パート II で BRV 150mg を単回急速 IV 投与した時の BRV 及び主要代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1）の血漿中濃度－時間推移（PPS）を図 2.2-6 に示した。

3 つの主要代謝物の血漿中濃度は、いずれも血漿中 BRV 濃度より低かった。

図 2.2-6　BRV 及び主要代謝物の血漿中濃度－時間推移（幾何平均値）
［用量漸増（パート II）、150mg 急速 IV 投与、PPS］

片対数スケール



Source: Figure 11:3

2.2.4.2　　薬物動態パラメータ

2.2.4.2.1　　BRV の薬物動態パラメータ

クロスオーバー（パート I）

パート I で BRV 10mg を単回経口投与、単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の BRV の血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 2.2-4 に示した。

主要な PK パラメータは、経口投与と点滴 IV 投与、及び経口投与と急速 IV 投与で類似していた。全体的に、主要な PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の平均値は、経口投与よりも急速 IV 投与でわずかに低かった（それぞれ−6%及び−10%）。これは、急速 IV 投与では 24 例中 10 例（41.7%）が 10mg 未満の BRV 投与であったのに対し、点滴 IV 投与ではほぼ全例が 10～11mg の BRV 投与であったことに一因がある（N01256 試験 CSR Part I Listing 16.2.5:2）。$t_{1/2}$、CL 及び V_z は 3 種類の投与方法で同程度であった。

最高血漿中濃度までの時間は投与方法を反映していた。点滴 IV 投与 24 例中 9 例が 15 分間の投与終了時に t_{max} に到達し、急速 IV 投与では 24 例中 6 例が 12 秒間の投与開始 5 分後に t_{max} に到達した。他の被験者は投与終了時よりも後に t_{max} に到達し、t_{max} への到達が最も遅かった被験者の t_{max} は、点滴 IV 投与で投与開始 2 時間後及び急速 IV 投与で投与開始 1 時間後であった。この t_{max} の延長は予測されておらず、これに関連する治験実施計画書からの逸脱はなかった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.2.3:1）。

表 2.2-4　BRV の PK パラメータ［クロスオーバー（パート I）、PPS］

Parameters	Geometric Mean (Geometric CV [%])		
	BRV 10mg Oral Tablet N=24	BRV 10mg IV Infusion N=24	BRV 10mg IV Bolus N=24
AUC(0-t) (ng·h/mL)	3145 (27.8)	3241 (29.6)	2848 (30.0)
AUC (ng·h/mL)	3400 (29.8)	3488 (31.8)	3056 (31.1)
C_{max} (ng/mL)	278 (26.7)	300 (22.1)	262 (34.9)
C_t (ng/mL) [(a)]	NC	259 (30.0)	219 (48.3)
λ_z (1/h)	0.0724 (12.9)	0.0742 (14.3)	0.0746 (13.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.57 (12.9)	9.34 (14.3)	9.30 (13.0)
CL/F or CL (L/h) [(b)]	2.94 (29.8)	2.97 (31.9)	3.22 (33.4)
V_z/F or V_z (L) [(b)]	40.6 (22.9)	40.1 (24.1)	43.2 (30.6)
	Median (range)		
t_{max} (h)	0.63 (0.25 – 2.0)	0.5 (0.08 – 2.0)	0.16 (0.08 – 0.99)

(a) t=5 min for bolus; t=15 min for infusion
(b) For IV administrations, actual doses were used.
NC=not computed
Source: Table 14.2.3:1

用量漸増（パート II）

パート II で BRV を単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の BRV の血漿中 PK パラメータ（PPS）を、それぞれ表 2.2-5 及び表 2.2-6 に示した。

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。BRV 50mg を除くすべての用量で、C_{max} は点滴 IV 投与よりも急速 IV 投与で高かった。

点滴 IV 投与では 24 例中 10 例が 15 分間の投与終了時に t_{max} に到達し、急速 IV 投与では 24 例中 9 例が投与開始 5 分後に t_{max} に到達した。他のほとんどの被験者は投与終了時よりも後に t_{max} に到達し、t_{max} への到達が最も遅かった被験者の t_{max} は、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与のいずれも投与開始 1 時間後であった。BRV 50mg の点滴 IV 投与の 1 例では、投与開始 5 分後に t_{max} に到達した（N01256 試験 CSR Part II Table 14.2.3:1）。

全体的に、BRV の血漿中 PK パラメータの被験者間のばらつきの程度は、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与のいずれも中程度から高度であった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.2.3:1）。

表 2.2-5　BRV の PK パラメータ［用量漸増（パート II）、点滴 IV 投与、PPS］

Parameter	Geometric mean (geo CV [%])			
	25mg IV infusion N=6	50mg IV infusion N=6	100mg IV infusion N=6	150mg IV infusion N=6
AUC(0-t) (ng·h/mL)	8001 (25.1)	14872 (27.5)	32622 (40.5)	50517 (24.0)
AUC (ng·h/mL)	8526 (27.8)	15865 (29.0)	35164 (44.1)	53758 (25.8)
C_{max} (ng/mL)	754 (5.64)	1627 (17.2)	3361 (48.4)	5568 (37.9)
C_T (ng/mL)	626 (21.2)	1539 (22.0)	3171 (58.5)	4956 (45.3)
λ_z (1/h)	0.0772 (14.8)	0.0776 (13.0)	0.0730 (19.7)	0.0772 (14.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.97 (14.8)	8.94 (13.0)	9.50 (19.7)	8.98 (14.0)
CL (L/h)	2.95 (27.8)	3.13 (29.1)	2.81 (44.3)	2.81 (25.7)
V_z (L)	38.2 (15.4)	40.3 (24.8)	38.5 (25.5)	36.4 (17.5)
	Median (Range)			
t_{max} (h)	0.50 (0.17 – 1.0)	0.25 (0.08 – 0.5)	0.25 (0.25 – 0.50)	0.50 (0.25 – 0.5)

C_T=concentration at 15 min, CV=coefficient of variation, geo=geometric, N=number of subjects
Source: Table 14.2.3:1

表 2.2-6　BRV の PK パラメータ［用量漸増（パート II）、急速 IV 投与、PPS］

Parameter	Geometric mean (geo CV [%])			
	25mg IV bolus N=6	50mg IV bolus N=6	100mg IV bolus N=6	150mg IV bolus N=6
AUC(0-t) (ng·h/mL)	7885 (26.7)	14852 (29.8)	32746 (39.8)	52622 (27.1)
AUC (ng·h/mL)	8413 (29.5)	15849 (31.2)	34968 (42.7)	52844 (27.2)
C_{max} (ng/mL)	793 (26.2)	1295 (20.9)	3623 (15.8)	5910 (34.7)
C_T (ng/mL)	685 (34.7)	972 (28.4)	3110 (34.4)	5391 (45.1)
λ_z (1/h)	0.0768 (15.4)	0.0785 (12.0)	0.0769 (14.3)	0.0764 (9.97)
$t_{1/2}$ (h)	9.03 (15.4)	8.83 (12.0)	9.02 (14.3)	9.08 (9.97)
CL (L/h)	2.88 (25.8)	3.14 (30.3)	2.84 (43.0)	2.78 (27.3)
V_z (L)	37.5 (12.1)	40.1 (26.4)	36.9 (27.5)	36.4 (25.0)
	Median (Range)			
t_{max} (h)	0.16 (0.08 – 0.5)	0.38 (0.08 – 1.0)	0.13 (0.08 – 0.25)	0.08 (0.07 – 0.25)

C_T=concentration at 5 min, CV=coefficient of variation, geo=geometric, N=number of subjects
Source: Table 14.2.3:1

2.2.4.2.2　代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1）の薬物動態パラメータ

用量漸増（パート II）

パート II で BRV 150mg を単回急速 IV 投与した時の BRV 及び主要代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1）の PK パラメータ（PPS）を表 2.2-7 に示した。

BRV の尿中 PK パラメータの被験者間のばらつきの程度は高度から極めて高度であり、ucb-100406-1 の複数の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）で中程度であった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.2.3:1～Table 14.2.3:4）。

表 2.2-7　BRV 及び主要代謝物の PK パラメータ［用量漸増（パート II）、150mg 急速 IV 投与、PPS］

Parameter	Geometric mean (geo CV [%])			
	BRV N=6	ucb-100406-1 N=6	ucb 42145 N=6	ucb-107092-1 N=6
AUC(0-t) (ng eq 34714[a]h/mL)	52622 (27.1)	3435 (36.1)	3366 (7.28)	994 (17.3)
AUC (ng eq 34714[a]h/mL)	52844 (27.2)	3481 (35.9)	3453 (6.07)	1060 (16.6)
C_{max} (ng eq 34714/mL)	5910 (34.7)	116 (35.4)	275 (15.1)	61.7 (20.8)
λ_z (1/h)	0.0764 (9.97)	0.0681 (9.89)	0.0728 (11.0)	0.0612 (8.45)
$t_{1/2}$ (h)	9.08 (9.97)	10.2 (9.89)	9.53 (11.0)	11.3 (8.45)
$A_{e\ (0\text{-}72h)}$ (mg)	18.5 (60.7)	15.8 (28.2)	43.6 (14.2)	23.6 (14.0)
$f_{e\ (0\text{-}72h)}$ (%)	12.6 (60.5)	10.8 (28.1)	29.6 (14.3)	16.1 (14.0)
CL_R (L/h)	0.350 (45.2)	4.55 (9.88)	12.6 (10.6)	22.3 (8.40)
CL_R (mL/min)	5.84 (45.2)	75.9 (9.88)	210 (10.6)	372 (8.40)
CL_R (mL/min/kg)	0.08 (53.3)	1.09 (16.7)	3.02 (23.8)	5.34 (21.6)
CL_R (mL/min/1.73m^2)	5.53 (49.5)	71.9 (10.6)	199 (16.7)	352 (14.2)
	Median (Range)			
t_{max} (h)	0.08 (0.07 – 0.25)	8.00 (8.00 – 12.0)	2.00 (2.00 – 4.02)	4.00 (3.97 – 4.02)

CV=coefficient of variation, geo=geometric, N=number of subjects
a 34714=parent compound [BRV]
Source: Table 14.2.3:1, Table 14.2.3:2, Table 14.2.3:3, and Table 14.2.3:4

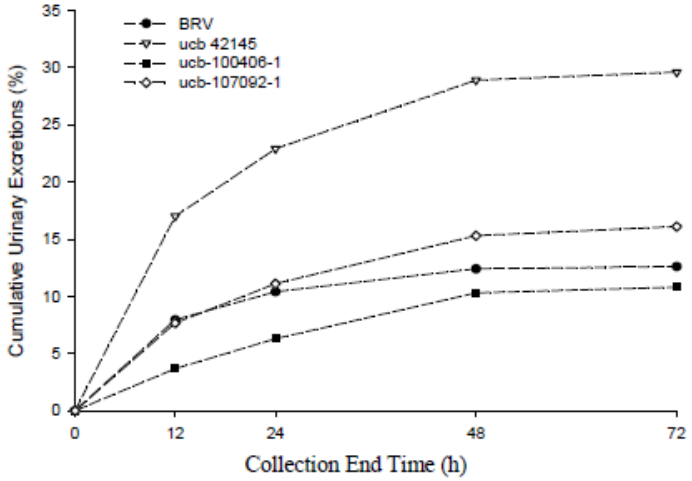
2.2.4.3 尿中薬物動態プロファイル

用量漸増（パート II）

パート II で BRV 150mg を単回急速 IV 投与した時の BRV 及び主要代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1）の尿中排泄率－時間推移（PPS）を図 2.2-7 に示した。

図 2.2-7 BRV 及び主要代謝物の尿中排泄率－時間推移（幾何平均値）［用量漸増（パート II）、150mg 急速 IV 投与、PPS］

実数スケール



Source: Figure 11:4

2.2.4.4 生物学的同等性

クロスオーバー（パート I）

パート I の主要な PK パラメータについて、単回点滴 IV 投与（Test 1）と単回経口投与（参照）を ANOVA から算出した幾何 LSM の比及びその 90% CI で比較した結果（PPS）、及び単回急速 IV 投与（Test 2）と単回経口投与（参照）を ANOVA から算出した幾何 LSM の比及びその 90% CI で比較した結果（PPS）を、それぞれ表 2.2-8 及び表 2.2-9 に示した。

主要な PK パラメータに、点滴 IV 投与（Test 1）と経口投与（参照）、及び急速 IV 投与（Test 2）と経口投与（参照）との間に重要な差は認められなかった。主要な PK パラメータの幾何 LSM の比（Test 1/参照、Test 2/参照）の 90% CI が 80%～125%の生物学的同等性の範囲に完全に含まれたため、点滴 IV 投与と経口投与、及び急速 IV 投与と経口投与は生物学的に同等であると判断した。

被験者内の変動（CV）は、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与共に AUC では小さく、C_{max} では中程度であった。

表 2.2-8　生物学的同等性の解析結果［クロスオーバー（パート I）、点滴 IV 投与、PPS］

Parameters (Units)	Test 1 [a] BRV IV Infusion	Reference [a] BRV Oral Tablet	CV [b] (%)	Test 1 versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC(0-t) (ng·h/mL)	3241 (2857; 3676)	3145 (2773; 3568)	8.67	103.0	(98.80; 107.5)
AUC (ng·h/mL)	3488 (3055; 3982)	3400 (2978; 3881)	8.66	102.6	(98.38; 107.0)
C_{max} (ng/mL)	299.9 (265.9; 338.1)	277.7 (246.3; 313.1)	17.08	108.0	(99.46; 117.2)

(a) Geometric least squares means (95% confidence interval)
(b) Intra-subject variability
(c) Ratio of least squares means (%) and 90% confidence interval derived from ANOVA
Source: Table 14.2.3:5

表 2.2-9　生物学的同等性の解析結果［クロスオーバー（パート I）、急速 IV 投与、PPS］

Parameters (Units)	Test 2 [a] BRV IV Infusion	Reference [a] BRV Oral Tablet	CV [b] (%)	Test 2 versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC(0-t) (ng·h/mL)	2848 (2511; 3231)	3145 (2773; 3568)	8.67	90.55	(86.83; 94.43)
AUC (ng·h/mL)	3056 (2676; 3489)	3400 (2978; 3881)	8.66	89.88	(86.19; 93.72)
C_{max} (ng/mL)	261.8 (232.2; 295.3)	277.7 (246.3; 313.1)	17.08	94.29	(86.85; 102.4)

(a) Geometric least squares means (95% confidence interval)
(b) Intra-subject variability
(c) Ratio of least squares means (%) and 90% confidence interval derived from ANOVA
Source: Table 14.2.3:5

2.2.4.5　用量比例性

用量漸増（パート II）

パート II で BRV を単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与した時の PK パラメータの用量比例性及び用量非依存性の解析結果（PPS）を表 2.2-10 に示した。

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。

表 2.2-10　BRV の用量比例性及び用量非依存性の解析結果［用量漸増（パート II）、PPS］

Parameter	Slope	Point Estimate for Slope	90% Confidence Interval
IV Infusion – Dose proportionality			
AUC (ng·h/mL)	Dose effect [a]	1.041	[0.885, 1.197]
AUC(0-t) (ng·h/mL)	Dose effect [a]	1.039	[0.895, 1.184]
C_{max} (ng/mL)	Dose effect [a]	1.105	[0.953, 1.257]
IV Infusion – Dose proportionality			
CL (L/h)	Dose effect [b]	−0.041	[−0.197, 0.115]
$t_{1/2}$ (h)	Dose effect [b]	0.013	[−0.064, 0.090]
IV Bolus – Dose proportionality			
AUC (ng·h/mL)	Dose effect [a]	1.035	[0.881, 1.189]
AUC(0-t) (ng·h/mL)	Dose effect [a]	1.061	[0.914, 1.207]
C_{max} (ng/mL)	Dose effect [a]	1.149	[1.014, 1.284]

Parameter	Slope	Point Estimate for Slope	90% Confidence Interval
IV Bolus – Dose proportionality			
CL (L/h)	Dose effect [b]	−0.035	[−0.189, 0.119]
$t_{1/2}$ (h)	Dose effect [b]	0.008	[−0.056, 0.071]

(a) if dose is proportional, slope should be equal to 1
(b) if no dose effect, slope should be equal to 0
Source: Table 14.2.3:5

2.2.5 安全性

2.2.5.1 曝露状況

クロスオーバー（パート I）

パート I で無作為化された 24 例全例が、BRV 10mg を単回経口投与、単回点滴 IV 投与及び単回急速 IV 投与された（N01256 試験 CSR Part I Listing 16.2.5:1）。

用量漸増（パート II）

パート II に登録された 24 例全例が、BRV 25、50、100、又は 150mg（各用量 6 例）を単回点滴 IV 投与され、その 1 週間後に、単回点滴 IV 投与と同じ用量の BRV を単回急速 IV 投与された（N01256 試験 CSR Part II Listing 16.2.5:1）。

2.2.5.2 有害事象

クロスオーバー（パート I）

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

用量漸増（パート II）

パート I と同じ。

2.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

クロスオーバー（パート I）

パート I の TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 2.2-11 に示した。

BRV 10mg 経口投与の 7 例に 9 件、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与の各 8 例に 11 件の TEAE が発現した。

表 2.2-11 TEAE 発現例数の概要［クロスオーバー（パート I）、ITT 解析対象集団］

	BRV 10mg Oral Tablet (N=24) n (%)	BRV 10mg IV Infusion (N=24) n (%)	BRV 10mg IV Bolus (N=24) n (%)
Total number of TEAEs	9	11	11
Subjects with at least 1 TEAE	7 (29.2)	8 (33.3)	8 (33.3)
Subjects with TEAEs leading to permanent study drug discontinuation	0	0	0
Subjects with drug-related TEAEs	6 (25.0)	7 (29.2)	8 (33.3)
Subjects with severe TEAEs	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0

Source: Table 14.3.1:1

用量漸増（パート II）

パート II の TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 2.2-12 に示した。

BRV 25、50、100 及び 150mg の点滴 IV 投与では、それぞれ 3 例に 3 件、5 例に 12 件、6 例に 25 件及び 6 例に 25 件の TEAE が発現し、急速 IV 投与では、それぞれ 4 例に 7 件、6 例に 28 件、6 例に 25 件及び 6 例に 29 件の TEAE が発現した。

表 2.2-12 TEAE 発現例数の概要［用量漸増（パート II）、ITT 解析対象集団］

Safety Results	25mg IV infusion N=6	25mg IV bolus N=6	50mg IV infusion N=6	50mg IV bolus N=6	100mg IV infusion N=6	100mg IV bolus N=6	150mg IV infusion N=6	150mg IV bolus N=6
Number of TEAEs	3	7	12	28	25	25	25	29
Subjects with at least 1 TEAE, n (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Subjects with TEAEs leading to permanent study drug discontinuation, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related TEAEs, n (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Subjects with severe TEAEs, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAEs, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent AE
Source: Table 14.3.1:1

2.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

クロスオーバー（パート I）

パート I で発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 2.2-13 に示した。

TEAE の発現割合は 3 種類の投与方法で同程度であった。全体で最もよくみられた TEAE は頭痛（5 例、20.8%）で、次いで疲労（4 例、16.7%）、傾眠（3 例、12.5%）であった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.1:2）。いずれの TEAE も試験終了前に消失した（N01256 試験 CSR Part I Listing 16.2.7:1）。

表 2.2-13　試験中に認められた TEAE［クロスオーバー（パート I）、ITT 解析対象集団］

	BRV 10mg Oral Tablet (N=24) n (%)	BRV 10mg IV Infusion (N=24) n (%)	BRV 10mg IV Bolus (N=24) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE, n (%)	7 (29.2)	8 (33.3)	8 (33.3)
Subjects with at least 1 TEAE by MedDRA PSOC	n (%) [n considered drug-related by the Investigator]		
神経系障害	4 (16.7) [3]	5 (20.8) [5]	5 (20.8) [5]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2) [0]	0
全身障害および投与局所様態	3 (12.5) [3]	3 (12.5) [3]	3 (12.5) [3]
SAEs, and Other Significant AEs			
Subjects with at least 1 SAE, n (%)	0	0	0
Subjects with at least 1 Other Significant AE, n (%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 9.0
An AE was considered drug-related when the relationship to study drug was assessed by the Investigator as possible, probable, or highly probable.
Source: Table 14.3.1:1, Table 14.3.1:2, Table 14.3.1:4, and Table 14.3.2:1

用量漸増（パート II）

パート II で発現した TEAE（ITT 解析対象集団）及び全体で 10%超の被験者に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を、それぞれ表 2.2-14 及び表 2.2-15 に示した。

TEAE の発現件数は用量に伴って増加した。また、点滴 IV 投与よりも急速 IV 投与でやや多かった。

全体で最もよくみられた TEAE は傾眠（21 例、87.5%）で、次いで疲労（13 例、54.2%）、浮動性めまい（8 例、33.3%）、酩酊感及び味覚異常（各 6 例、25.0%）、第二度房室ブロック（3 例、12.5%）であった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.1:2）。BRV 50mg 急速 IV 投与の第二度房室ブロック 1 件（軽度、治験薬と関連なし）を除き、すべての TEAE は試験終了前に消失した（N01256 試験 CSR Part II Listing 16.2.7:1）。

表 2.2-14　試験中に認められた TEAE［用量漸増（パート II）、ITT 解析対象集団］

Safety Results	25mg IV infusion N=6	25mg IV bolus N=6	50mg IV infusion N=6	50mg IV bolus N=6	100mg IV infusion N=6	100mg IV bolus N=6	150mg IV infusion N=6	150mg IV bolus N=6
Number of TEAEs	3	7	12	28	25	25	25	29
Subjects with at least 1 TEAE, (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Subjects with at least 1 TEAE by Primary System Organ Class	n [n considered drug-related by the Investigator]							
精神障害	0	0	1 [1]	2 [2]	0	0	0	0
神経系障害	1 [1]	3 [3]	3 [3]	6 [6]	5 [5]	6 [6]	5 [5]	6 [6]
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 [1]	1 [1]
心臓障害	0	1 [0]	1 [0]	2 [0]	0	0	0	1 [0]
胃腸障害	0	0	1 [1]	0	0	0	1 [1]	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 [0]	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 [2]	2 [2]	2 [2]	2 [2]	5 [5]	5 [5]	5 [5]	4 [4]
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	1 [0]

事象名：MedDRA ver. 9.0
TEAE=treatment-emergent AE
An AE was considered drug-related when the relationship to study drug was assessed by the Investigator as possible, probable, or highly probable.
Source: Table 14.3.1:1, Table 14.3.1:2, and Table 14.3.1:4

表 2.2-15　全体で 10%超の被験者に発現した TEAE［用量漸増（パート II）、ITT 解析対象集団］

Primary System Organ Class Preferred Term	25mg IV infusion N=6	25mg IV bolus N=6	50mg IV infusion N=6	50mg IV bolus N=6	100mg IV infusion N=6	100mg IV bolus N=6	150mg IV infusion N=6	150mg IV bolus N=6
神経系障害								
浮動性めまい、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
味覚異常、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (66.7)
傾眠、n (%)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)
心臓障害								
第二度房室ブロック、n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態								
疲労、n (%)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
酩酊感、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)

事象名：MedDRA ver. 9.0
TEAE=treatment-emergent AE
Source: Table 14.3.1:2

2.2.5.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

クロスオーバー（パート I）

パート I の TEAE のうち、2 件（軽度の筋痛及び中等度の頭痛が各 1 件）を除いたすべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.1:4、Listing 16.2.7:1）。

用量漸増（パート II）

パート II の器官別大分類の TEAE のうち、「心臓障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」を除いたすべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.1:4、Listing 16.2.7:1）。

2.2.5.2.4　重症度別の有害事象

クロスオーバー（パート I）

パート I の TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.1:3）。

用量漸増（パート II）

パート II の TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.1:3）。

2.2.5.2.5　死亡

クロスオーバー（パート I）

パート I で死亡は認められなかった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.2:1）。

用量漸増（パート II）

パート II で死亡は認められなかった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.2:1）。

2.2.5.2.6 重篤な有害事象

クロスオーバー（パート I）

パート I で SAE は認められなかった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.2:1）。

用量漸増（パート II）

パート II で SAE は認められなかった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.2:1）。

2.2.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

クロスオーバー（パート I）

パート I で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.2-11）。

用量漸増（パート II）

パート II で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.2-12）。

2.2.5.2.8 その他の安全性評価項目

2.2.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

クロスオーバー（パート I）

パート I の一部の被験者で、スクリーニング時又はパート I 試験終了来院時に、基準範囲外の血液学的検査結果が認められた。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断又は「OK（基準範囲外だが、治験実施計画書で事前に取り決めた範囲内）」とコメントした。パート I 試験終了来院時の血液学的検査に、臨床的に重要なスクリーニング時からの変化は認められなかった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4、Table 14.3.4:5、Listing 16.2.8:7）。

用量漸増（パート II）

パート II の一部の被験者で、スクリーニング時又はパート II 試験終了来院時に、基準範囲外の血液学的検査結果が認められた。パート II 試験終了来院時に 1 例（BRV 150mg 急速 IV 投与）に認められた基準範囲超の白血球数及び好中球数を除き、治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断又は「OK」とコメントした。治験責任医師は、パート II 試験終了来院時に 1 例に認められた基準範囲超の白血球数及び好中球数を臨床的に重要であると判断し、TEAE（白血球数増加、治験薬と関連なし）とした。その他のパート II 試験終了来院時の血液学的検査に、臨床

的に重要なスクリーニング時からの変化は認められなかった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4、Table 14.3.4:5、Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.8:2、Listing 16.2.8:7）。

（2） 血液生化学検査

クロスオーバー（パート I）

パート I の一部の被験者で、スクリーニング時又はパート I 試験終了来院時に、基準範囲外の血液生化学検査結果が認められた。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断又は「OK（基準範囲外だが、治験実施計画書で事前に取り決めた範囲内）」とコメントした。パート I 試験終了来院時の血液生化学検査に、臨床的に重要なスクリーニング時からの変化は認められなかった（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3、Table 14.3.4:5、Listing 16.2.8:7）。

用量漸増（パート II）

パート II の一部の被験者で、スクリーニング時又はパート II 試験終了来院時に、基準範囲外の血液生化学検査結果が認められた。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断又は「OK」とコメントした。パート II 試験終了来院時の血液生化学検査に、臨床的に重要なスクリーニング時からの変化は認められなかった（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3、Table 14.3.4:5、Listing 16.2.8:7）。

（3） 尿検査

クロスオーバー（パート I）

パート I で認められた基準範囲外の尿検査結果について、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01256 試験 CSR Part I Table 14.3.4:5）。

用量漸増（パート II）

パート II で認められた基準範囲外の尿検査結果について、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01256 試験 CSR Part II Table 14.3.4:5、Listing 16.2.8:7）。

2.2.5.2.8.2 バイタルサイン

クロスオーバー（パート I）

パート I で臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった（N01245 試験 CSR Part I Table 14.3.5:1～Table 14.3.5:3、Listing 16.2.9:1、Listing 16.2.9:2）。

用量漸増（パート II）

パート II で臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった（N01245 試験 CSR Part II Table 14.3.5:1～Table 14.3.5:3、Listing 16.2.9:1、Listing 16.2.9:2）。

2.2.5.2.8.3 12 誘導心電図及びホルター心電図

クロスオーバー（パート I）

パート I で臨床的に重要な 12 誘導 ECG の異常は認められなかった（N01245 試験 CSR Part I Listing 16.2.10:1）。

用量漸増（パート II）

パート II の 4 例にホルターECG の異常所見が認められ、いずれも TEAE（治験薬と関連なし）とされた。治験責任医師は、これらの TEAE を臨床的に重要ではないと判断した。また、その他に臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01245 試験 CSR Part II Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.10:1）。

2.2.5.2.8.4 身体所見

クロスオーバー（パート I）

パート I の 1 例で、スクリーニング時及びパート I 試験終了来院時に無痛性の後頸部リンパ節腫脹が認められた。これ以外に身体所見の異常は認められなかった（N01245 試験 CSR Part I Listing 16.2.11:1）。

用量漸増（パート II）

パート II では、スクリーニング時に認められた身体所見の異常を除き、パート II 試験終了来院時に身体所見の異常は認められなかった（N01245 試験 CSR Part II Listing 16.2.11:1）。

2.2.6 結論

クロスオーバー（パート I）

健康成人に対する BRV 10mg の 15 分間単回点滴 IV 投与及び 12 秒間単回急速 IV 投与と BRV 10mg の単回経口投与の生物学的同等性が確認された。また、3 種類の方法で BRV 10mg を単回投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

用量漸増（パート II）

健康成人に BRV 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良好な忍容性が確認された。また、点滴 IV 投与と急速 IV 投与の PK パラメータは同

程度で、点滴 IV 投与及び急速 IV 投与のいずれでも、検討した用量範囲（BRV 25～150mg）で AUC(0-t)及び AUC に用量比例性が認められた。

2.3　EP0007 試験［健康被験者を対象にブリーバラセタム経口錠（10、50、75 及び 100mg）を経口投与した時及びブリーバラセタム静注用製剤（100mg）を急速静脈内投与した時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.3：参考資料）

2.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.3-1 に示した。

表 2.3-1　試験方法の概略：EP0007 試験

項目	内容
標題	健康被験者を対象にブリーバラセタム経口錠（10、50、75 及び 100mg）を経口投与した時及びブリーバラセタム静注用製剤（100mg）を急速静脈内投与した時のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性を評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　ブリーバラセタム（BRV）の市販用 10、75 及び 100mg 経口錠と BRV 臨床開発用 50mg 経口錠（対照薬）を絶食状態で投与した時の生物学的同等性を評価する ・　BRV 静注用製剤 100mg を 2 分間急速静脈内（IV）投与した時と BRV 50 及び 100mg 経口錠を絶食状態で投与した時のバイオアベイラビリティを評価する 副次目的： ・　BRV の安全性及び忍容性の追加情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー
試験方法	5 期ラテン方格クロスオーバーデザインに従って無作為化された投与順序に従い、以下の 5 種類の剤形で被験者に BRV を投与した。 ・　BRV 100mg 静注用製剤を 2 分間急速 IV 投与 ・　BRV 100mg 経口錠を経口投与 ・　BRV 75mg 経口錠を経口投与 ・　BRV 50mg 経口錠を経口投与 ・　BRV 10mg 経口錠を経口投与 被験者は、各 BRV 投与前日（Day −1）の午後に治験実施医療機関に入院し、Day 1 の朝に BRV の投与を受けた。被験者は、BRV 投与前日（Day −1）の夕方から、投与後 4 時間まで絶食した。BRV 投与後、被験者は最長 48 時間の経過観察を受け、退院した。各投与間の wash-out 期間を 1 週間以上とした。 薬物動態（PK）解析用の血液検体を BRV 投与前、BRV 投与後 5、15 及び 30 分、並びに 1、1.5、2、3、6、9、12、24、36 及び 48 時間に採取した。
対象	健康成人
被験者数	・　計画例数：25 例 ・　スクリーニング例数：47 例［登録解析対象集団（ES）］ ・　無作為化解析対象集団（RS）：25 例 ・　安全性解析対象集団（SS）：25 例 ・　治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：25 例
主な選択基準	主な選択基準： 1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性 2)　BMI が 18～30kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 50mg/5ml バイアル静注用製剤（バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]） 100mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 75mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		対照薬： BRV 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 100mg の 2 分間急速 IV 投与では、BRV 50mg を含む 5mL 入りバイアル 2 本を用いて、10mL をシリンジで投与した。 BRV 経口投与では、経口錠を 240mL の水で服用した。試験手順の実施に必要な場合を除き、服用後 2 時間以上、横臥位にならないようにした。
試験期間		試験期間：約 59 日間（約 9 週間） · スクリーニング期間：最長 20 日間（Day −21～−2） · 投与期間（wash-out 期間を含む）：最短 32 日間［各投与 4 日間（Day −1～3）及び各 wash-out 7 日間（Day 1～7）以上］ · 試験終了期間：最長 7 日間（最後の投与期の Day 3～11）
評価項目	PK	主要評価項目 · $C_{max,norm}$ · $AUC_{(0\text{-}t)norm}$ · AUC_{norm} 副次評価項目 · $t_{1/2}$ · t_{max} · CL/F · V_z/F
	安全性	· 身体所見 · バイタルサイン（仰臥位の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数） · 心電図（ECG） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 有害事象（AE）の発現割合及び重症度
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ES：試験参加の文書同意が得られたすべての被験者 RS：無作為化されたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PK-PPS：SS のうち、主要評価項目の解析に用いる PK データの信頼性に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、主要な PK パラメータの信頼性の高い推定値を算出するのに十分な数の PK データが得られている被験者 PK： PK-PPS を対象に PK を解析した。 血漿中 BRV 濃度及び PK パラメータの要約統計量［例数（n）、幾何平均値及びその 95%信頼区間（CI）、幾何変動係数（CV）、算術平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値並びに最大値］を算出した。 対照薬である BRV 50mg 経口錠に対して用量で標準化した $C_{max,norm}$、$AUC_{(0\text{-}t)norm}$ 及び AUC_{norm} を対数スケールの分散分析（ANOVA）モデルで解析した。モデルは投与順序、投与剤形、投与期を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。 以下の投与剤形間で、幾何平均値の点推定値の比及びその 90% CI を算出した。90% CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれる場合に、生物学的に同等であると結論付けた。 · 10mg 経口投与／50mg 経口投与 · 75mg 経口投与／50mg 経口投与 · 100mg 経口投与／50mg 経口投与 · 100mg 急速 IV 投与／100mg 経口投与 · 100mg 急速 IV 投与／50mg 経口投与 $C_{max,norm}$、$AUC_{(0\text{-}t)norm}$、AUC_{norm} については、バッチ証明書に記載された含量で調整した結果も算出した。用量で標準化する前に力価調整した。 副次評価項目（$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F、V_z/F 等）の要約統計量を算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： SS を対象に安全性を解析した。 治験薬の投与後に新たに発現した又は悪化した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE を MedDRA ver. 15.0 でコード化した。TEAE、重症度別の TEAE 及び治験薬との因果関係別の TEAE の発現割合を器官別大分類及び基本語別に集計した。重篤な有害事象（SAE）、試験中止に至った AE 及び医療介入を必要とした AE の一覧表を作成した。 臨床検査値、バイタルサインについて測定値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。 ECG の測定値及びベースラインからの変化量を一覧表で示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（オランダ）
公表文献	なし
治験実施期間	2013 年 1 月～2013 年 3 月

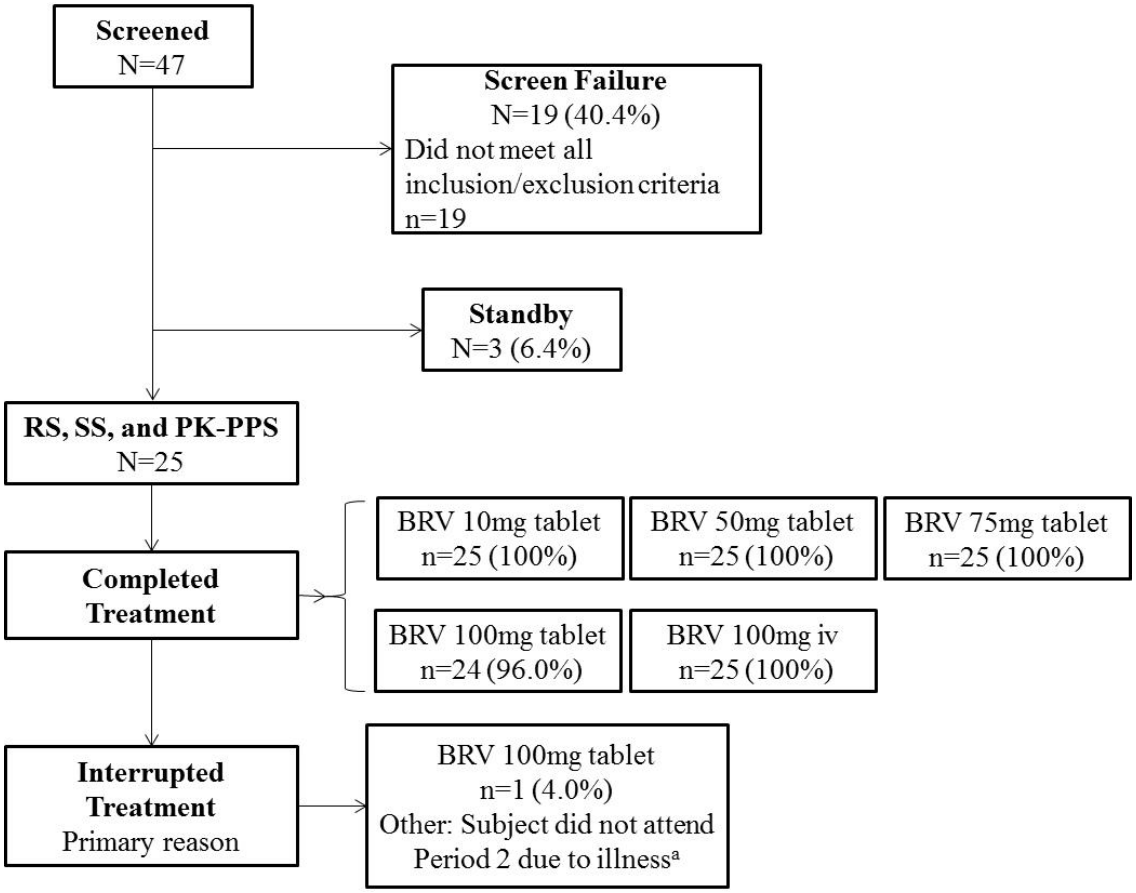
2.3.2 被験者の構成

2.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（ES）を図 2.3-1 に示した。

47 例がスクリーニングされた。22 例が無作為化されなかった（スクリーニング不適格が 19 例、予備被験者が 3 例）。25 例が無作為化され、治験薬の投与を受けて RS、SS 及び PK-PPS に含まれた。25 例中 1 例は TEAE（鼻咽頭炎）のため BRV 100mg 経口錠の投与を受けなかった。

図 2.3-1 被験者の内訳（ES）



BRV=brivaracetam; ES=Enrolled Set; PK-PPS=Pharmacokinetic-Per Protocol Set; RS=Randomized Set; SS=Safety Set
Note: Screen failure and reserved percentages were based on the number of subjects in the ES (ie, N=47), all other percentages were based on the RS (N=25).
Note: Standby subjects were those eligible for the study that were kept on reserve in the event a subject was withdrawn prior to the first treatment.
Note: Completed study was defined as a subject who finished the study as prescribed in the protocol.
a Subject [redacted] did not attend Period 2 due to nasopharyngitis but attended Periods 1, 3, 4, and 5; the subject is considered to have completed the study.
Data sources: Table 1.1 and Table 1.2

2.3.3 被験者背景

2.3.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 2.3-2 に示した。

年齢の平均値（SD）は 36.0 歳（13.1 歳）で、性別は男性 13 例及び女性 12 例であった。平均体重は 77kg、平均身長は 176cm、平均 BMI は 25kg/m^2 であった。多くの被験者は白人（76.0%）で、すべての被験者がヒスパニック又はラテン以外であった。

表 2.3-2 人口統計学的特性（SS）

Variable	All subjects N=25
Age (years)	
Mean (SD)	36.0 (13.1)
Median (min, max)	32.0 (20, 54)
Sex	
Female, n (%)	12 (48.0)
Male, n (%)	13 (52.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	76.7 (14.9)
Median (min, max)	76.6 (55, 109)
Height (cm)	
Mean (SD)	175.5 (12.9)
Median (min, max)	174.0 (152, 202)
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.8 (3.2)
Median (min, max)	25.3 (19, 30)
Race	
Asian	1 (4.0)
Black	4 (16.0)
Other/mixed	1 (4.0)
White	19 (76.0)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	25 (100)

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Data source: Table 3.1

2.3.4 薬物動態

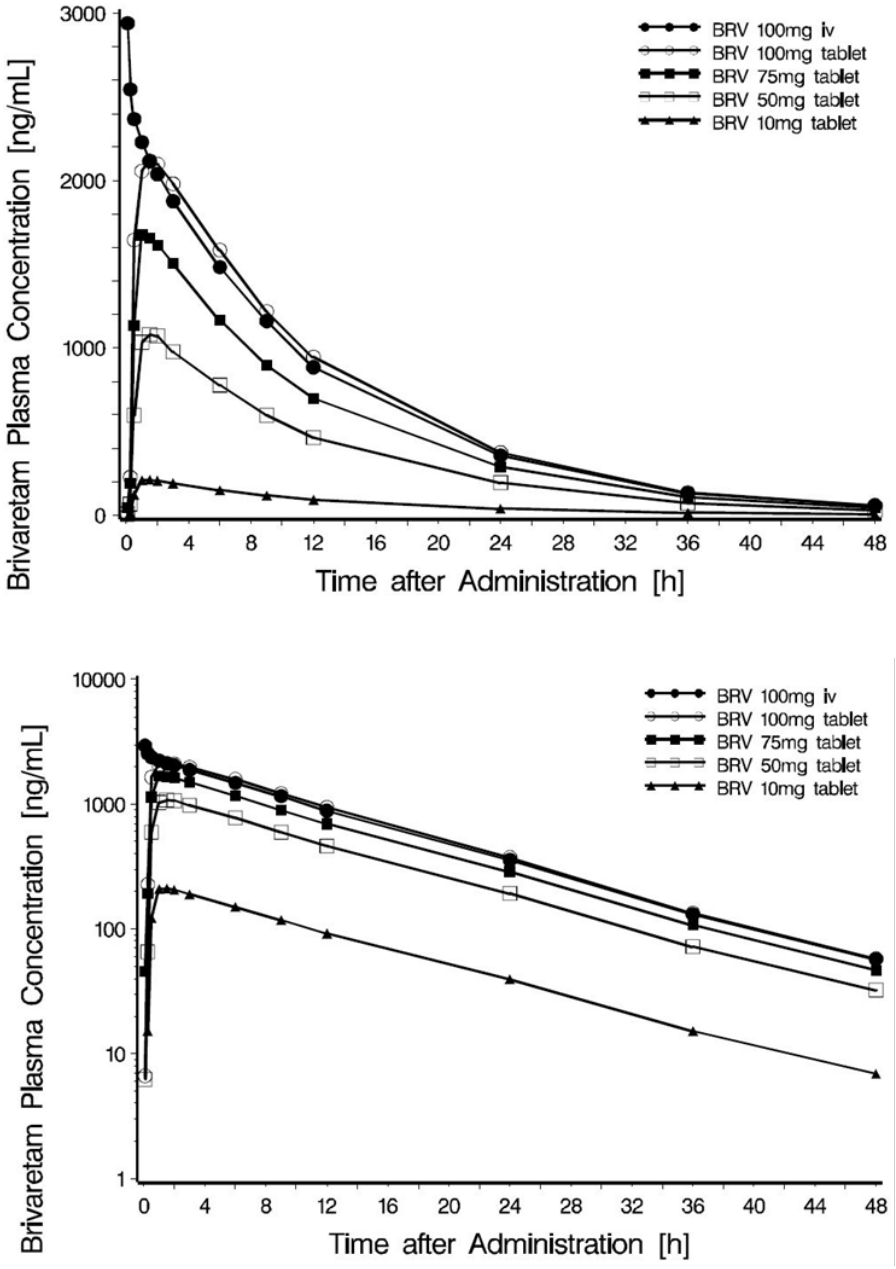
2.3.4.1 血漿中 BRV 濃度

BRV を単回投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PK-PPS）を図 2.3-2 に示した。また、BRV 50mg 錠及び 100mg 錠を経口投与した時、並びに BRV 100mg 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 2.3-3 に示した。

BRV 投与 5 分後（BRV 投与後の最初の検体採取）の血漿中 BRV 濃度は BRV 100mg 急速 IV 投与で最も高かった。BRV 投与 1.5 時間後の血漿中 BRV 濃度は、BRV 100mg 急速 IV 投与と BRV 100mg 経口投与で同程度であり、BRV 50mg 経口投与ではその 1/2 程度であった。

図 2.3-2 血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値）（PK-PPS）

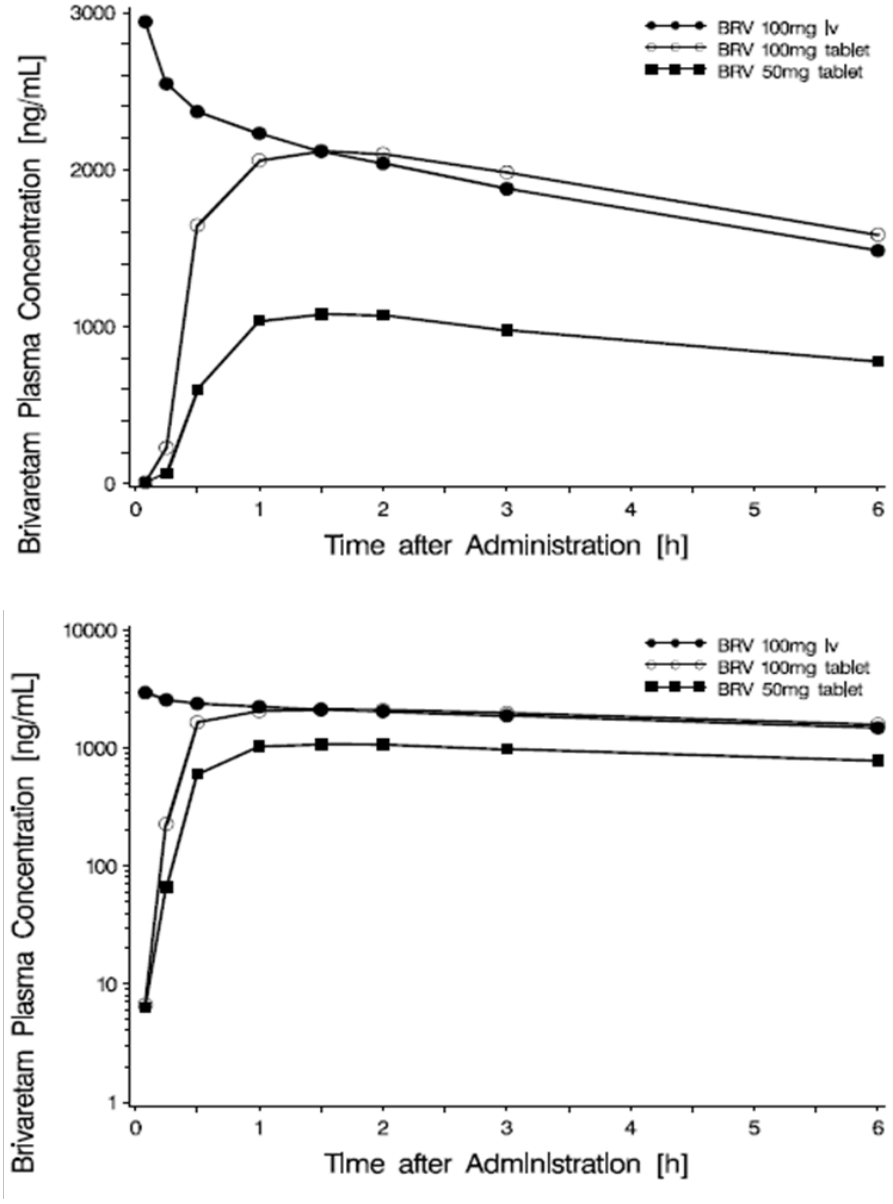
上：実数スケール、下：片対数スケール



BRV=brivaracetam; h=hours; iv=intravenous; PK-PPS=Pharmacokinetic-Per Protocol Set
Data source: Figure 1.1

図 2.3-3　BRV 投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値）（50mg 経口投与、100mg 経口投与、100mg 急速 IV 投与）（PK-PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



BRV=brivaracetam; h=hours; iv=intravenous; PK-PPS=Pharmacokinetic-Per Protocol Set
Data source: Figure 1.2

2.3.4.2　　薬物動態パラメータ

BRV の PK パラメータ（PK-PPS）を表 2.3-3 に示した。

AUC_{norm}、$AUC_{(0\text{-}t)norm}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は、いずれの剤形でも同程度であった。$C_{max,norm}$ の幾何平均値は、BRV 経口投与（BRV 10mg 錠、50mg 錠、75mg 錠及び 100mg 錠）ではいずれも同程度（1198～1294ng/mL）であったが、BRV 100mg 急速 IV 投与では、BRV 経口投与よりも高かった（1585ng/mL）。t_{max} の中央値は、BRV 経口投与ではいずれも 1.00 時間であり、BRV 100mg 急速 IV 投与では 0.08 時間であった。

表 2.3-3 BRV の PK パラメータ（PK-PPS）

	BRV				
	10mg tablet n=25	50mg tablet n=25	75mg tablet n=25	100mg tablet n=24	100mg iv n=25
Parameter (unit)	Geometric mean (geometric CV [%])				
AUC (h·ng/mL)	3123 (25.6)	15712 (25.7)	23791 (24.9)	31491 (25.0)	31042 (24.8)
AUC_{norm} (h·ng/mL)	15615 (25.6)	15712 (25.7)	15861 (24.9)	15746 (25.0)	15521 (24.8)
$AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL)	3015 (24.4)	15227 (24.9)	23099 (24.0)	30652 (24.1)	30193 (23.9)
$AUC_{(0-t)norm}$ (h·ng/mL)	15073 (24.4)	15227 (24.9)	15399 (24.0)	15326 (24.1)	15097 (23.9)
C_{max} (ng/mL)	240 (21.4)	1236 (27.8)	1941 (23.9)	2570 (22.4)	3170 (35.3)
$C_{max,norm}$ (ng/mL)	1198 (21.4)	1236 (27.8)	1294 (23.9)	1285 (22.4)	1585 (35.3)
CL/F (L/h)	3.20 (25.6)	3.18 (25.7)	3.15 (24.9)	3.18 (25.0)	3.22 (24.8)
V_z/F (L)	44.5 (18.7)	42.9 (21.8)	41.9 (20.6)	40.9 (20.0)	42.3 (20.1)
$t_{½}$ (h)	9.64 (14.8)	9.34 (12.8)	9.20 (13.0)	8.92 (13.8)	9.11 (13.9)
	Median (range)				
%AUC (%)	2.9 (1.2, 7.1)	2.7 (1.4, 7.3)	2.5 (1.3, 6.9)	2.3 (0.9, 5.5)	2.2 (1.1, 7.5)
t_{max} (h)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.25, 2.00)	1.00 (0.25, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)	0.08 (0.08, 1.50)

BRV=brivaracetam; CV=coefficient of variation; PK-PPS=Pharmacokinetic-Per Protocol Set
Note: Normalized PK parameters (AUC_{norm}, $AUC_{(0-t)norm}$, and $C_{max,norm}$) were dose normalized to the BRV 50mg reference treatment.
Data sources: Table 5.3

2.3.4.3 薬物動態パラメータの分散分析

逆変換した主要な PK パラメータの ANOVA の結果（PK-PPS）を表 2.3-4 に要約した。

BRV 50mg 経口投与に対する 10mg、75mg 及び 100mg 経口投与の AUC_{norm}、$AUC_{(0-t)norm}$、$C_{max,norm}$ の点推定値の比は同程度（0.9693～1.0564）であった。これらの点推定値の比の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内であり、BRV 50mg 経口投与に対する 10mg、75mg 及び 100mg 経口投与の生物学的同等性が示された。

BRV 50mg 及び 100mg 経口投与に対する BRV 100mg 急速 IV 投与の AUC_{norm}、$AUC_{(0-t)norm}$ の点推定値の比は 0.9701～0.9914（90% CI の範囲：0.9499～1.0123）であった。しかし、$C_{max,norm}$ の点推定値の比は、それぞれ 1.2826 及び 1.2142 と高く、これらの点推定値の比の 90% CI の範囲は 1.1867～1.3863 であり、上限値が 0.80～1.25 の範囲を上回った。

ANOVA で得られた被験者間のばらつきは、いずれの剤形でも AUC_{norm}、$AUC_{(0-t)norm}$ で小さく（各 4.6%及び 4.4%）、$C_{max,norm}$ で大きかった（16.7%）。

バッチ証明書に記載された含量で調整した場合の ANOVA の結果は、含量で調整しない場合と同様であった（EP0007 試験 CSR Table 5.4.2）。

表 2.3-4 逆変換した主要な PK パラメータ（ANOVA）（PK-PPS）

Parameter (unit)	Treatment	Statistic						
		n	LS-mean	95% CI	Ratio [(a)]	Estimate	90% CI	ANOVA-residual CV
AUC_{norm} (h·ng/mL)	BRV 10mg tablet	25	15615	14096, 17298	10/50	0.9938	0.9728, 1.0153	4.6
	BRV 50mg tablet	25	15712	14184, 17405	—	—	—	
	BRV 75mg tablet	25	15861	14318, 17570	75/50	1.0094	0.9881, 1.0313	
	BRV 100mg tablet	24	15981	14425, 17704	100/50	1.0171	0.9953, 1.0394	
	BRV 100mg iv	25	15521	14011, 17194	100iv/100	0.9712	0.9504, 0.9925	
					100iv/50	0.9878	0.9669, 1.0092	
$AUC_{(0\text{-}t)norm}$ (h·ng/mL)	BRV 10mg tablet	25	15073	13667, 16624	10/50	0.9899	0.9695, 1.0107	4.4
	BRV 50mg tablet	25	15227	13807, 16794	—	—	—	
	BRV 75mg tablet	25	15399	13963, 16984	75/50	1.0113	0.9905, 1.0326	
	BRV 100mg tablet	24	15561	14109, 17164	100/50	1.0219	1.0006, 1.0437	
	BRV 100mg iv	25	15097	13688, 16650	100iv/100	0.9701	0.9499, 0.9908	
					100iv/50	0.9914	0.9710, 1.0123	
$C_{max,norm}$ (ng/mL)	BRV 10mg tablet	25	1198	1095, 1310	10/50	0.9693	0.8969, 1.0477	16.7
	BRV 50mg tablet	25	1236	1130, 1352	—	—	—	
	BRV 75mg tablet	25	1294	1183, 1415	75/50	1.0469	0.9686, 1.1315	
	BRV 100mg tablet	24	1306	1192, 1430	100/50	1.0564	0.9764, 1.1429	
	BRV 100mg iv	25	1585	1449, 1734	100iv/100	1.2142	1.1222, 1.3136	
					100iv/50	1.2826	1.1867, 1.3863	

ANOVA-residual CV=analysis of variance-coefficient of variation of residual error; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; iv=intravenous; LS=least squares; PK-PPS=Pharmacokinetic-Per Protocol Set

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

(a) The BRV 10mg, 75mg, and 100mg tablets were used as test treatments. The BRV 50mg tablet was used as reference treatment for all BRV tablet doses. The BRV 100mg iv injection was used as a test treatment against the reference BRV 50mg and 100mg tablets.

Data source: Table 5.4.1

2.3.5 安全性

2.3.5.1 曝露状況

治験薬を投与された 25 例のうち、24 例が予定された治験薬の投与をすべて受けた。1 例が TEAE（鼻咽頭炎）のため投与期 2 に予定された 100mg 経口錠の投与を受けなかった（本被験者は 100mg 経口錠以外の剤形の投与をすべて受けた）。

2.3.5.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not Related）」の 2 段階で評価した。

2.3.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 2.3-5 に示した。

全体で 24 例（96.0%）に 134 件の TEAE が認められた。BRV 50mg、75mg、100mg 経口投与及び BRV 100mg 急速 IV 投与での TEAE の発現割合は同程度（58.3%～64.0%）であり、BRV 10mg 経口投与では 44.0%であった。半数以上の TEAE が治験薬と関連ありと判断された。SAE、試験中止に至った TEAE、重症度が高度の TEAE 及び死亡は認められなかった。

表 2.3-5 TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	BRV					Total
	10mg tablet N=25 n (%) [#]	50mg tablet N=25 n (%) [#]	75mg tablet N=25 n (%) [#]	100mg tablet N=24 n (%) [#]	100mg iv N=25 n (%) [#]	N=25 n (%) [#]
Any TEAEs	11 (44.0) [16]	16 (64.0) [25]	16 (64.0) [35]	14 (58.3) [28]	15 (60.0) [30]	24 (96.0) [134]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	5 (20.0) [5]	11 (44.0) [14]	12 (48.0) [26]	9 (37.5) [17]	11 (44.0) [21]	19 (76.0) [83]
Severe TEAEs	0	0	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0	0	0

BRV=brivaracetam; iv=intravenous; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects that reported at least 1 TEAE in that category, #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Data source: Table 6.1

2.3.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（SS）を表 2.3-6 に示した。

全体で最も多くみられた TEAE は、浮動性めまい（52.0%）であり、次いで疲労（48.0%）及び頭痛（36.0%）であった。

表 2.3-6 すべての TEAE（SS）

MedDRA SOC Preferred term	BRV					Total
	10mg tablet N=25 n (%) [#]	50mg tablet N=25 n (%) [#]	75mg tablet N=25 n (%) [#]	100mg tablet N=24 n (%) [#]	100mg iv N=25 n (%) [#]	N=25 n (%) [#]
At least 1 TEAE	11 (44.0) [16]	16 (64.0) [25]	16 (64.0) [35]	14 (58.3) [28]	15 (60.0) [30]	24 (96.0) [134]
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]
耳垢栓塞	0	0	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]
胃腸障害	1 (4.0) [2]	1 (4.0) [1]	3 (12.0) [3]	1 (4.2) [2]	0	4 (16.0) [8]
腹痛	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]	1 (4.2) [1]	0	2 (8.0) [4]
下痢	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	1 (4.0) [1]
口内乾燥	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
悪心	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.2) [1]	0	2 (8.0) [2]

MedDRA SOC Preferred term	BRV 10mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 50mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 75mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 100mg tablet N=24 n (%) [#]	BRV 100mg iv N=25 n (%) [#]	Total N=25 n (%) [#]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (28.0) [7]	6 (24.0) [6]	9 (36.0) [9]	6 (25.0) [7]	8 (32.0) [8]	20 (80.0) [37]
カテーテル留置部位血腫	0	1 (4.0) [1]	0	2 (8.3) [3]	0	3 (12.0) [4]
カテーテル留置部位炎症	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
疲労	4 (16.0) [4]	5 (20.0) [5]	7 (28.0) [7]	4 (16.7) [4]	5 (20.0) [5]	12 (48.0) [25]
ゆったり感	0	0	1 (4.0) [1]	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]
血管穿刺部位血腫	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]
血管穿刺部位反応	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	1 (4.0) [1]
感染症および寄生虫症	2 (8.0) [2]	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]	1 (4.2) [1]	0	5 (20.0) [6]
鼻咽頭炎	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]	0	1 (4.2) [1]	0	3 (12.0) [3]
口腔ヘルペス	1 (4.0) [1]	0	2 (8.0) [2]	0	0	2 (8.0) [3]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
熱傷	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [2]	2 (8.0) [3]
背部痛	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]
四肢痛	0	0	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]
神経系障害	2 (8.0) [3]	10 (40.0) [13]	9 (36.0) [17]	10 (41.7) [17]	11 (44.0) [15]	18 (72.0) [65]
浮動性めまい	0	3 (12.0) [3]	4 (16.0) [4]	4 (16.7) [4]	9 (36.0) [9]	13 (52.0) [20]
体位性めまい	0	1 (4.0) [1]	4 (16.0) [4]	3 (12.5) [3]	0	7 (28.0) [8]
味覚異常	0	0	0	0	2 (8.0) [2]	2 (8.0) [2]
頭痛	2 (8.0) [2]	4 (16.0) [5]	4 (16.0) [5]	5 (20.8) [7]	3 (12.0) [3]	9 (36.0) [22]
記憶障害	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]
錯感覚	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
失神寸前の状態	0	0	0	1 (4.2) [1]	0	1 (4.0) [1]
傾眠	1 (4.0) [1]	3 (12.0) [3]	3 (12.0) [3]	2 (8.3) [2]	1 (4.0) [1]	7 (28.0) [10]
精神障害	0	2 (8.0) [2]	2 (8.0) [2]	0	3 (12.0) [3]	6 (24.0) [7]
うつ病	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
情動障害	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]
多幸気分	0	0	1 (4.0) [1]	0	3 (12.0) [3]	4 (16.0) [4]
落ち着きのなさ	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]
生殖系および乳房障害	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	1 (4.0) [1]
月経困難症	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	1 (4.0) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.2) [1]	1 (4.0) [1]	3 (12.0) [3]
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]
咽喉乾燥	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	1 (4.0) [1]
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (4.2) [1]	0	1 (4.0) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.0) [1]	1 (4.0) [1]	0	0	2 (8.0) [2]
皮膚乾燥	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
皮膚疼痛	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]

事象名：MedDRA ver. 15.0

AE=adverse event; BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment emergent adverse event

Note: n=number of subjects that reported at least 1 TEAE within the SOC/preferred term, #=number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.

Data source: Table 6.2

2.3.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 2.3-7 に示した。

全体で 19 例（76.0%）に 83 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。発現割合は、BRV 10mg 経口錠の投与で最も低く（20.0%）、他の経口錠及び静注用製剤の投与では同程度（37.5%～48.0%）であった。

表 2.3-7 治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）

MedDRA SOC Preferred term	BRV 10mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 50mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 75mg tablet N=25 n (%) [#]	BRV 100mg tablet N=24 n (%) [#]	BRV 100mg iv N=25 n (%) [#]	Total N=25 n (%) [#]
Any Drug Related AE	5 (20.0) [5]	11 (44.0) [14]	12 (48.0) [26]	9 (37.5) [17]	11 (44.0) [21]	19 (76.0) [83]
胃腸障害	0	0	2 (8.0) [2]	1 (4.2) [1]	0	3 (12.0) [3]
口内乾燥	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
悪心	0	0	1 (4.0) [1]	1 (4.2) [1]	0	2 (8.0) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0) [3]	3 (12.0) [3]	8 (32.0) [8]	4 (16.7) [4]	6 (24.0) [6]	10 (40.0) [24]
疲労	3 (12.0) [3]	3 (12.0) [3]	7 (28.0) [7]	4 (16.7) [4]	5 (20.0) [5]	9 (36.0) [22]
ゆったり感	0	0	1 (4.0) [1]	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]
神経系障害	2 (8.0) [2]	9 (36.0) [10]	8 (32.0) [14]	8 (33.3) [12]	9 (36.0) [12]	17 (68.0) [50]
浮動性めまい	0	3 (12.0) [3]	4 (16.0) [4]	4 (16.7) [4]	8 (32.0) [8]	13 (52.0) [19]
体位性めまい	0	1 (4.0) [1]	4 (16.0) [4]	3 (12.5) [3]	0	7 (28.0) [8]
味覚異常	0	0	0	0	2 (8.0) [2]	2 (8.0) [2]
頭痛	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [3]	3 (12.0) [3]	3 (12.5) [3]	1 (4.0) [1]	7 (28.0) [11]
傾眠	1 (4.0) [1]	3 (12.0) [3]	3 (12.0) [3]	2 (8.3) [2]	1 (4.0) [1]	7 (28.0) [10]
精神障害	0	1 (4.0) [1]	2 (8.0) [2]	0	3 (12.0) [3]	5 (20.0) [6]
うつ病	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	1 (4.0) [1]
多幸気分	0	0	1 (4.0) [1]	0	3 (12.0) [3]	4 (16.0) [4]
落ち着きのなさ	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (4.0) [1]

事象名：MedDRA ver. 15.0
AE=adverse event; BRV=brivaracetam; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment emergent adverse event
Note: n=number of subjects that reported at least 1 drug related TEAE within the SOC/preferred term, #=number of individual occurrences of the drug related TEAE.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Data source: Table 6.4

2.3.5.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（EP0007 試験 CSR Table 6.3）。

2.3.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（表 2.3-5）。

2.3.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（表 2.3-5）。

2.3.5.2.7 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った AE は認められなかった（表 2.3-5）。

2.3.5.2.8 その他の安全性評価項目

2.3.5.2.8.1 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値の異常値は認められなかった（EP0007 試験 CSR Listing 8.1、Listing 8.2、Listing 8.3）。

2.3.5.2.8.2 バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められなかった（EP0007 試験 CSR Listing 9.1）。

2.3.5.2.8.3 12 誘導心電図

臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（EP0007 試験 CSR Listing 9.2.2）。

2.3.5.2.8.4 身体所見

臨床的に重要な身体所見の異常は認められなかった（EP0007 試験 CSR Listing 9.3）。

2.3.6 結論

BRV の新たな市販用経口錠（BRV 10mg 錠、75mg 錠及び 100mg 錠）と BRV 臨床開発用経口錠［BRV 50mg 錠（対照薬）］との生物学的同等性が示された。

BRV 静注用製剤 100mg を急速 IV 投与した時のバイオアベイラビリティは、BRV 50mg 錠及び 100mg 錠を経口投与した時のバイオアベイラビリティと同程度であった。

BRV 50mg 錠及び 100mg 錠の経口投与に対する BRV 静注用製剤 100mg の急速 IV 投与の AUC_{norm} の比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲内（BRV 50mg 錠に対する AUC_{norm} の比の 90% CI：0.9669～1.0092、BRV 100mg 錠に対する AUC_{norm} の比の 90% CI：0.9504～0.9925）であったが、$C_{max,norm}$ の比の 90% CI は経口投与よりも急速 IV 投与で約 20%高かった（BRV 50mg 錠に対する $C_{max,norm}$ の比の 90% CI：1.1867～1.3863、BRV 100mg 錠に対する $C_{max,norm}$ の比の 90% CI：1.1222～1.3136）。

いずれの剤形でも BRV 単回投与でおおむね良好な忍容性が確認され、重症度が高度の TEAE、SAE、試験中止に至った AE 及び死亡は認められなかった。

2.4　N01287 試験［外国人健康被験者を対象にブリーバラセタム経口液剤と比較した時のブリーバラセタム経口固形製剤（カプセル剤及び錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性並びにブリーバラセタム経口錠剤の薬物動態に対する食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.4：評価資料）

2.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.4-1 に示した。

表 2.4-1　試験方法の概略：N01287 試験

項目	内容
標題	外国人健康被験者を対象にブリーバラセタム経口液剤と比較した時のブリーバラセタム経口固形製剤（カプセル剤及び錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性並びにブリーバラセタム経口錠剤の薬物動態に対する食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · ブリーバラセタム（BRV）経口カプセル剤（以下、カプセル剤）（25mg×2 及び 50mg）及び経口錠剤（以下、錠剤）（50mg）を絶食下で投与した時の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を BRV 経口液剤と比較し評価する · BRV カプセル剤（25mg×2 及び 50mg）及び BRV 錠剤（50mg）の生物学的同等性（BE）を、BRV 錠剤（50mg）を対照として評価する · BRV 錠剤（50mg）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 副次目的： · BRV の安全性に関する追加情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、5 期クロスオーバー
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（Day −21～−2）、投与期間（4 週間）及び試験終了期間（最長 1 週間）から構成された。 試験参加の文書同意が得られた被験者を対象に、BRV 初回投与の 2～21 日前にスクリーニングを実施した。被験者は、薬物動態（PK）解析用血液検体の最終採取から 7 日以内に試験終了来院を実施した。 治験薬投与前の評価を確実に実施するため、いずれの投与期にも、被験者は BRV 投与の前日の夕方に治験実施医療機関に入院した。BRV を Day 1、8、15、22 及び 29 に単回投与し、各投与の間には 7 日間の wash-out を設けた。 被験者は、各投与期の BRV 投与日（Day 1、8、15、22 及び 29）に、以下のいずれかの投与を受けた。 · BRV 経口液剤（50mg）を絶食下に単回投与（対照投与） · BRV カプセル剤（25mg×2）を絶食下に単回投与 · BRV カプセル剤（50mg）を絶食下に単回投与 · BRV 錠剤（50mg）を絶食下に単回投与 · BRV 錠剤（50mg）を食後に単回投与 いずれの投与期でも、BRV 投与前、投与後 5、15、30 及び 45 分、並びに 1、1.5、2、3、6、9、12、24、36 及び 48 時間に血漿中 BRV 濃度測定のための血漿検体を採取した。
対象	外国人健康成人
被験者数	· 計画例数：25 例 · スクリーニング例数：33 例 · 無作為化例数：25 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：25 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：25 例
主な選択基準	主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性 2) BMI が 18.0～29.0kg/m^2 の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV カプセル剤（25mg×2）（バッチ番号[redacted]） BRV カプセル剤（50mg）（バッチ番号[redacted]） BRV 錠剤（50mg）（バッチ番号[redacted]） 対照薬： BRV 経口液剤（50mg）（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： クロスオーバーデザインに従い、5 つの各投与期の BRV 投与日（Day 1、8、15、22 及び 29）に以下のいずれかの方法で BRV を被験者に投与した。 · BRV 経口液剤（50mg）を絶食下に単回投与（対照投与） · BRV カプセル剤（25mg×2）を絶食下に単回投与 · BRV カプセル剤（50mg）を絶食下に単回投与 · BRV 錠剤（50mg）を絶食下に単回投与 · BRV 錠剤（50mg）を食後に単回投与 絶食下の投与では 10 時間以上の一晩の絶食後に BRV を単回投与した。食事の影響を評価する投与では、高脂肪食の朝食摂取開始から 30 分後に BRV 錠剤 50mg を投与した。 いずれの投与も、治験責任医師又はその代理人の監視下で実施した。服薬コンプライアンスを、BRV 投与後の被験者の手及び口腔内の確認並びに薬物検査で監視した。 被験者は直立座位で BRV を室温の水 240mL と共に服用し、その姿勢を 1 時間以上維持した。
試験期間		スクリーニング来院から試験終了来院まで最長 9 週間 · スクリーニング期間：Day −21～−2 · 投与期間：4 週間 · 試験終了期間：最長 1 週間
評価項目	PK	· BRV 経口液剤と比較した時の BRV カプセル剤及び錠剤の相対的 BA（参考 PK パラメータ：C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）
	安全性	· 有害事象（AE） · 身体所見 · バイタルサイン · 12 誘導心電図（ECG） · 臨床検査値
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者（PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が一部の期間で認められた被験者、又は一部の期間で評価可能なデータが得られなかった被験者を、部分的に PPS に含めなかった） PK： PPS を対象に PK を解析した。 相対的 BA 及び BE を、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）に基づき統計学的に解析した。各被験薬と対照薬の幾何平均値の比の 90% CI を BE の標準的な範囲（80%～125%）と比較した。食後投与と絶食下投与の幾何平均値の比の 90% CI が標準的な範囲（80%～125%）に含まれる場合に、BRV 錠剤の吸収速度及び吸収量に対して食事は影響しないと定義した。 BRV 経口液剤を対照薬として、2 つの被験薬（BRV カプセル剤及び BRV 錠剤）の相対的 BA を算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	絶食下で被験薬及び対照薬を投与した時の BA を、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC で比較した。比較には、クロスオーバーの試験デザインに適応した単変量分散分析（ANOVA）モデルを用いた。モデルは、投与順序、投与方法及び投与期を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。従属変数を自然対数に変換した。各被験薬と対照薬間の調整済み幾何平均値の比の 90% CI を算出し、90% CI を BE の標準的な範囲（80%～125%）と比較した。t_{max}については、各被験薬と対照薬の差の中央値に対して、分布によらない 90% CI を Hodges-Lehmann 法で算出した。 BRV カプセル剤及び BRV 錠剤の BE については、BRV 錠剤を対照薬として、BA と同様の方法で評価した。 BRV 錠剤の PK に対する食事の影響（食後投与と絶食下投与との比較）を、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC で評価した。前述と同じ ANOVA モデルで、食後投与と絶食下投与間の調整済み幾何平均値の比の 90% CI を算出し、90% CI を BE の標準的な範囲（80%～125%）と比較した。t_{max}については、食後投与と絶食下投与の差の中央値に対して、分布によらない 90% CI を Hodges-Lehmann 法で算出した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 BRV の投与開始後に発現した AE を、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義し、MedDRA ver. 9.0 でコード化して、器官別大分類及び基本語別に投与方法ごとに要約した。 安全性のデータを、個別のデータの一覧及び要約統計量で示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（フランス）
公表文献	なし
治験実施期間	2007 年 5 月～2007 年 6 月

2.4.2 被験者の構成

2.4.2.1 被験者の内訳

33 例がスクリーニングされた。このうち 25 例（女性 10 例、男性 15 例）が治験薬に割り付けられ、試験を開始した。23 例が 5 つの投与期（投与期 1～5）を完了し、2 例が試験を中止した。2 例のうち 1 例は投与期 4 に試験を中止し［BRV 経口液剤及び BRV 錠剤（50mg）の絶食下投与を受けなかった］、他の 1 例は投与期 5 に試験を中止した（BRV 経口液剤の投与を受けなかった）。

ITT 解析対象集団及び PPS には 25 例が含まれたが、試験を中止した 2 例を部分的に PPS に含めなかった。

投与方法ごとの被験者数を以下に示す。

- BRV 経口液剤（50mg）を絶食下に単回投与（Treatment A）：23 例（女性 10 例、男性 13 例）
- BRV カプセル剤（25mg×2）を絶食下に単回投与（Treatment B）：25 例（女性 10 例、男性 15 例）
- BRV カプセル剤（50mg）を絶食下に単回投与（Treatment C）：25 例（女性 10 例、男性 15 例）
- BRV 錠剤（50mg）を絶食下に単回投与（Treatment D）：24 例（女性 10 例、男性 14 例）
- BRV 錠剤（50mg）を食後に単回投与（Treatment E）：25 例（女性 10 例、男性 15 例）

2.4.3 被験者背景

2.4.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 2.4-2 に示した。

白人は 23 例、黒人は 2 例であり、女性は 10 例、男性は 15 例であった（N01287 試験 CSR Listing 16.2.4:1）。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 32.03 歳（9.67 歳）で範囲は 21.3～52.7 歳であった。BMI の範囲は 18.1～27.3kg/m^2 であった。

表 2.4-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Overall N=25
Age (years)	
Mean (SD)	32.03 (9.67)
Median	28.38
Min – Max	21.3 – 52.7
Weight (kg)	
Mean (SD)	64.60 (11.23)
Median	64.00
Min – Max	48.0 – 91.0
Height (cm)	
Mean (SD)	168.6 (9.3)
Median	168.0
Min – Max	154 – 183
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	22.60 (2.50)
Median	22.60
Min – Max	18.1 – 27.3

Source: Table 14.1.2:1

2.4.4 薬物動態

2.4.4.1 血漿中 BRV 濃度

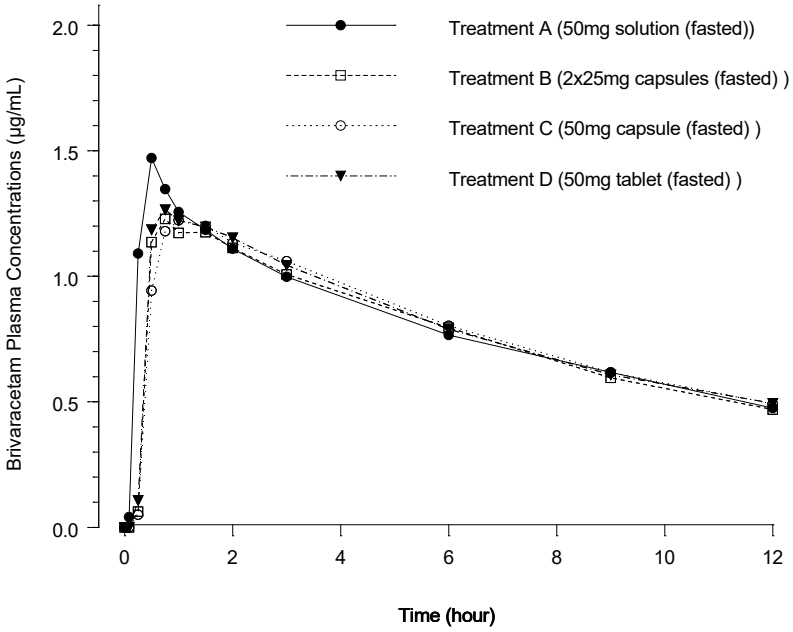
2.4.4.1.1 相対的バイオアベイラビリティ

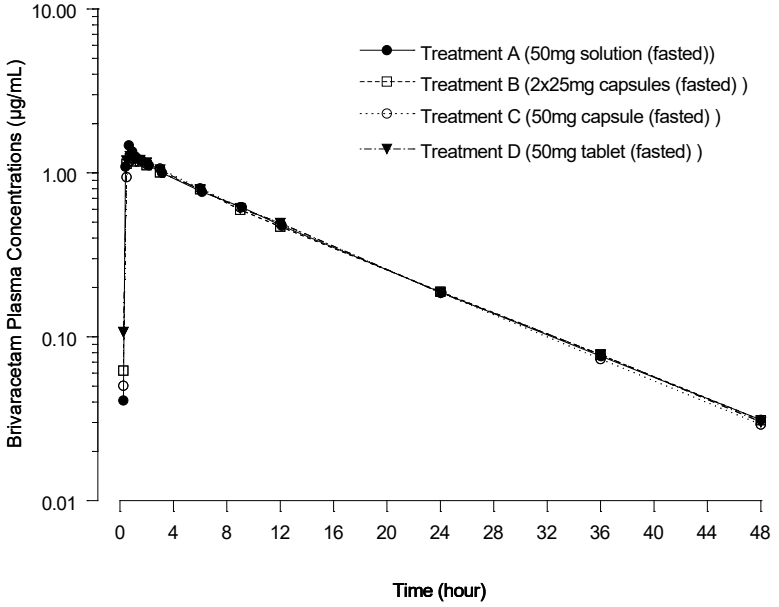
絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 2.4-1 に示した。

絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度－時間プロファイルは、いずれの剤形でも類似していた。予想されたとおり、BRV 経口液剤を投与した時（Treatment A）の吸収速度は、他の 3 つの剤形（Treatment B～D）と比較して高かった。いずれの剤形でも、平均血漿中 BRV 濃度は最高に達した後に単指数関数的に低下し、平均血漿中 BRV 濃度の推移はおおむね重なった。

図 2.4-1 絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度（μg/mL）－時間推移（幾何平均値）（PPS）

上：実数スケール（投与後 12 時間まで）、下：片対数スケール（投与後 48 時間まで）





Source: Figure 11:1, Figure 14.2.1:3

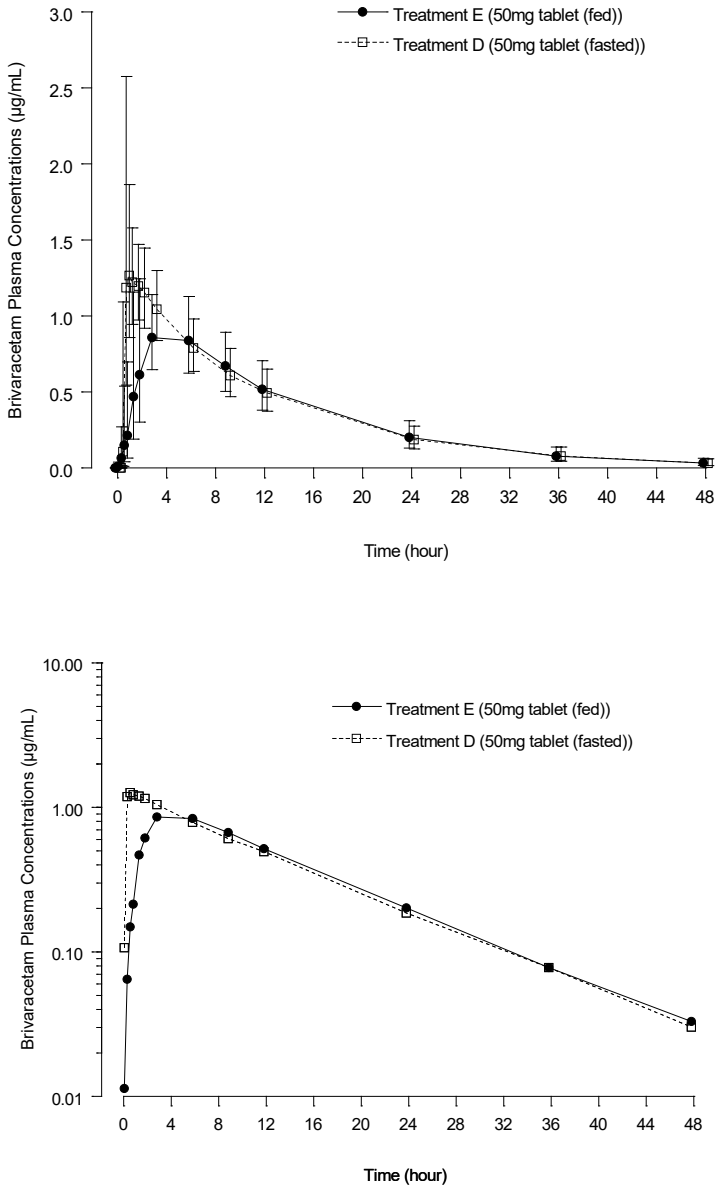
2.4.4.1.2 食事の影響

食後投与及び絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 2.4-2 に示した。

BRV 錠剤（50mg）を食後投与した時の BRV の平均最高血漿中濃度は、絶食下投与した時と比較して低く、平均最高血漿中濃度に達するまでの時間が延長した。終末相の消失曲線は、食後投与及び絶食下投与で類似していた。

図 2.4-2 食後投与及び絶食下投与時の血漿中 BRV 濃度（μg/mL）－時間推移（幾何平均値）（PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:4

2.4.4.2　薬物動態パラメータ

2.4.4.2.1　相対的バイオアベイラビリティ

BRV 50mg（経口液剤 50mg、カプセル剤 25mg×2、カプセル剤 50mg 及び錠剤 50mg）の絶食下投与時の PK パラメータ（PPS）を表 2.4-3 に示した。また、各被験者の剤形別の C_{max} 及び AUC の Ping-Pong プロット（PPS）を図 2.4-3 に示した。

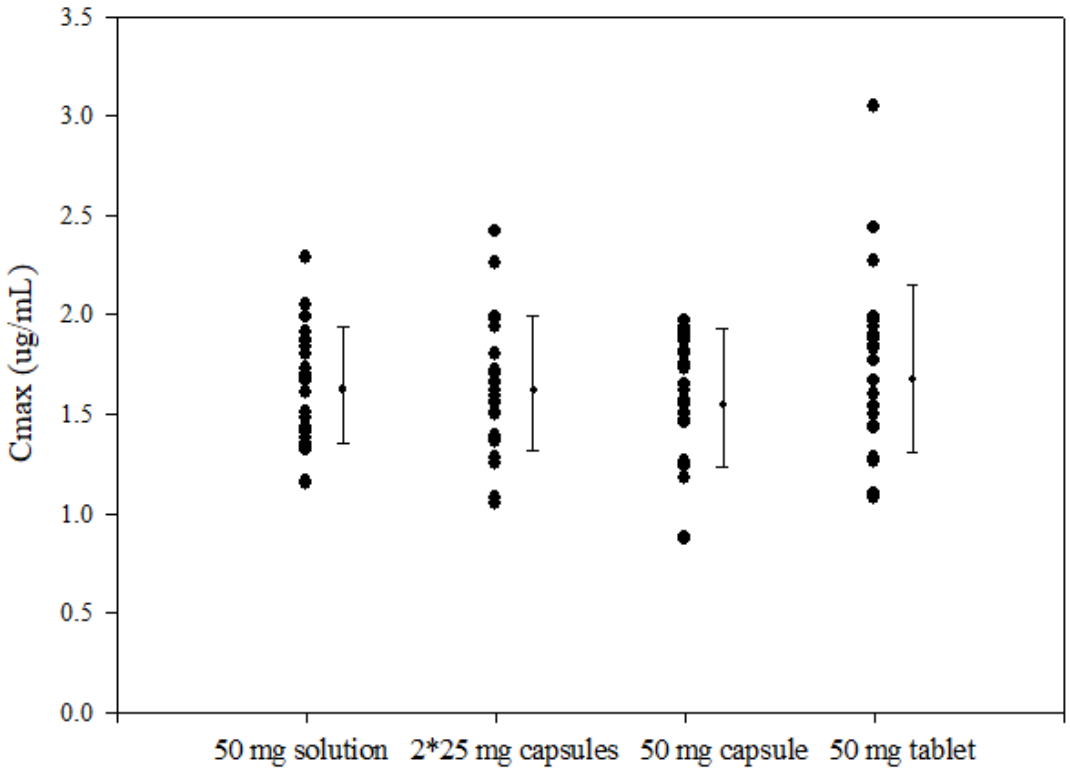
いずれの剤形でも PK パラメータの幾何平均値は同程度であり、特に曝露量は剤形間でほとんど一致していた。経口クリアランス及び分布容積も同程度であった。BRV カプセル剤 50mg 投与では、他の剤形と比較して C_{max} はわずかに低く、t_{max} はわずかに延長した。BRV 錠剤 50mg 投与では、他の剤形と比較して C_{max} の幾何変動係数（CV）がわずかに大きかった。これには、各被験者の C_{max} のプロットが示すとおり、BRV 錠剤 50mg 投与の 1 例の C_{max} が突出して高かったことが影響していると考えられる。

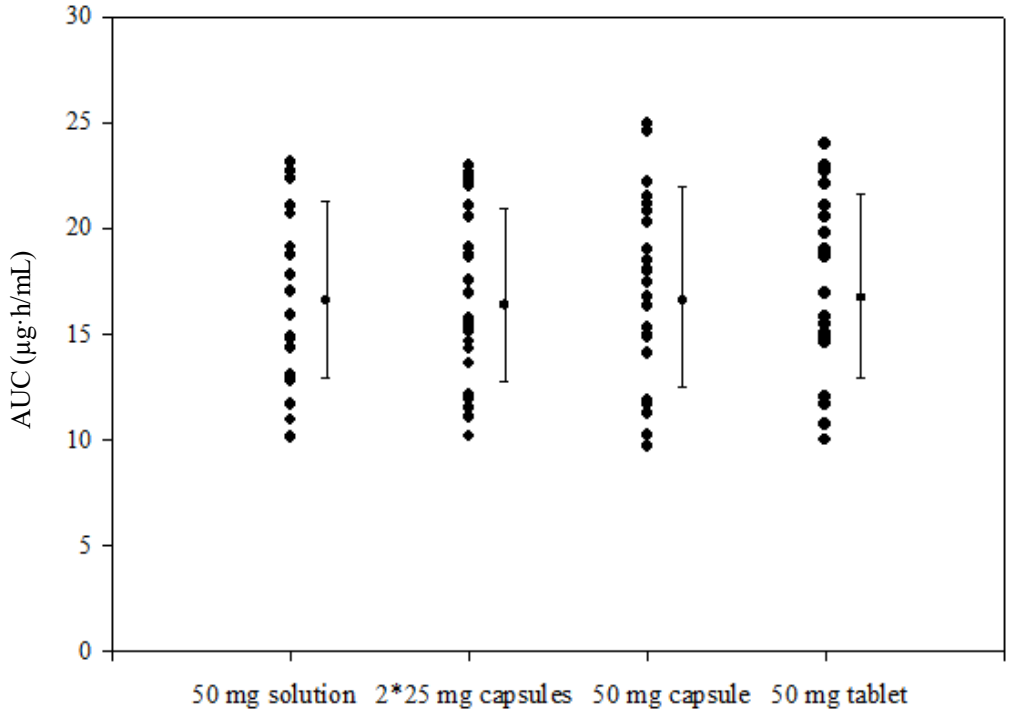
表 2.4-3　BRV 50mg（経口液剤 50mg、カプセル剤 25mg×2、カプセル剤 50mg 及び錠剤 50mg）の絶食下投与時の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（PPS）

PK parameters		GeoMean (GeoCV%)			
		BRV 50mg Solution (N=23)	BRV 2×25mg Capsules (N=25)	BRV 50mg Capsule (N=25)	BRV 50mg Tablet (N=24)
C_{max}	(µg/mL)	1.62 (18.0)	1.62 (21.1)	1.55 (22.5)	1.68 (25.5)
t_{max}	(hr) [(a)]	0.5 (0.25 – 1.5)	0.5 (0.5 – 2.0)	0.75 (0.25 – 3.0)	0.5 (0.25 – 3.0)
$AUC_{(0-t)}$	(µg·h/mL)	16.1 (24.5)	15.9 (23.9)	16.1 (27.7)	16.2 (25.3)
AUC	(µg·h/mL)	16.6 (25.5)	16.4 (25.0)	16.6 (28.7)	16.7 (26.3)
λ_z	(1/hr)	0.0751 (15.8)	0.0752 (16.3)	0.0775 (17.0)	0.0765 (16.2)
$t_{1/2}$	(hr)	9.23 (15.8)	9.22 (16.3)	8.94 (17.0)	9.06 (16.2)
CL/F	(L/hr)	3.02 (25.5)	3.05 (25.0)	3.02 (28.7)	2.99 (26.3)
V_z/F	(L)	40.2 (19.9)	40.6 (17.2)	38.9 (19.7)	39.1 (18.9)

GeoCV%: geometric coefficient of variation, N: number of subjects
(a) t_{max} (hr) values are median (min-max)
Source data: Table 14.2.1:2

図 2.4-3 各被験者の剤形別の C_{max}（上図）及び AUC（下図）の Ping-Pong プロット（幾何平均値±幾何 SD）（PPS）





Source: Figure 14.2.1:11

2.4.4.2.2 食事の影響

BRV 錠剤 50mg の食後投与又は絶食下投与時の PK パラメータ（PPS）を表 2.4-4 に示した。また、各被験者の食後投与及び絶食下投与別の C_{max} 及び AUC の Ping-Pong プロット（PPS）を図 2.4-4 に示した。

BRV 錠剤 50mg を食後投与又は絶食下投与した時の PK パラメータの幾何平均値は、C_{max} 及び t_{max} を除き、いずれも同程度であった。C_{max} の幾何平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で顕著に低く、t_{max} の中央値は、絶食下投与と比較して食後投与で顕著に延長した。しかし、曝露量は食後投与及び絶食下投与でほとんど同程度であった。全体的に、曝露量の幾何 CV は絶食下投与と比較して食後投与でわずかに大きかった。

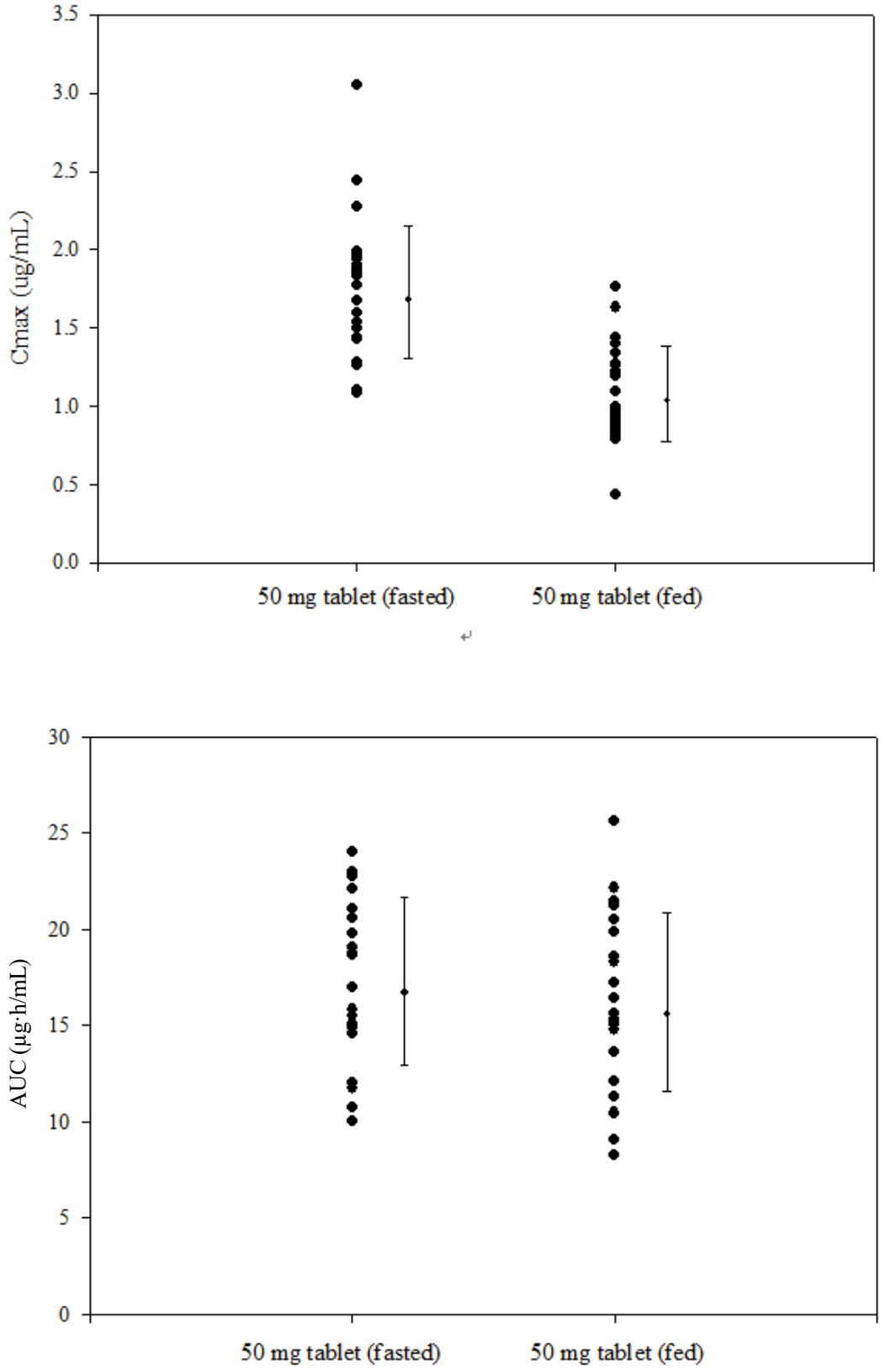
各被験者の C_{max} のプロットから、C_{max} は絶食下投与と比較して食後投与で顕著に低下する傾向が確認された。

表 2.4-4 BRV 錠剤 50mg の食後投与又は絶食下投与時の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（PPS）

PK parameters		GeoMean (GeoCV %)	
		BRV 50mg tablet fasted (N=24)	BRV 50mg tablet fed (N=25)
C_{max}	(μg/mL)	1.68 (25.5)	1.03 (29.6)
t_{max}	(hr) [(a)]	0.5 (0.25 – 3.0)	3.0 (0.5 – 9.0)
$AUC_{(0-t)}$	(μg·h/mL)	16.2 (25.3)	15.0 (29.4)
AUC	(μg·h/mL)	16.7 (26.3)	15.6 (30.1)
λ_z	(1/hr)	0.0765 (16.2)	0.0762 (16.6)
$t_{1/2}$	(hr)	9.06 (16.2)	9.10 (16.6)
CL/F	(L/hr)	2.99 (26.3)	3.21 (30.1)
V_z/F	(L)	39.1 (18.9)	42.2 (25.7)

GeoCV%: geometric coefficient of variation, N: number of subjects
(a) t_{max} (hr): values are median (min-max)
Source data: Table 14.2.1:2

図 2.4-4 各被験者の食後投与及び絶食下投与別の C_{max}（上図）及び AUC（下図）の Ping-Pong プロット（幾何平均値±幾何 SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:10

2.4.4.3 生物学的同等性

2.4.4.3.1 薬物動態パラメータ

BRV 50mg（経口液剤 50mg、カプセル剤 25mg×2、カプセル剤 50mg 及び錠剤 50mg）の絶食下投与時の主要な PK パラメータ（ANOVA）（PPS）を表 2.4-5 に示した。

C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$では、いずれの対比較も点推定値の比はおおむね 100%であり、90% CI は BE の標準的な範囲である 80%～125%に含まれた。t_{max} では、BRV 経口液剤 50mg とその他の剤形との対比較の 90% CI に 0 が含まれず、剤形間で差が認められたが、その差はいずれも 0.5 時間未満であった。

表 2.4-5 BRV 50mg（経口液剤 50mg、カプセル剤 25mg×2、カプセル剤 50mg 及び錠剤 50mg）の絶食下投与時の主要な PK パラメータ（ANOVA）（PPS）

PK Parameter	Treatment Ratio	Point Estimate for Ratio	90% Confidence Interval	ANOVA CV (%)
C_{max} (µg/mL)	2×25mg cap/50mg sol	101.0	[92.47, 110.3]	18.35
	50mg cap/50mg sol	96.57	[88.43, 105.5]	
	50mg tab/50mg sol	103.4	[94.60, 113.0]	
	2×25mg cap/50mg tab	97.68	[89.57, 106.5]	
	50mg cap/50mg tab	93.41	[85.65, 101.9]	
AUC (µg·h/mL)	2×25mg cap/50mg sol	100.2	[94.59, 106.1]	11.94
	50mg cap/50mg sol	101.3	[95.66, 107.3]	
	50mg tab/50mg sol	100.7	[95.00, 106.7]	
	2×25mg cap/50mg tab	99.52	[94.03, 105.3]	
	50mg cap/50mg tab	100.6	[95.10, 106.5]	
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	2×25mg cap/50mg sol	100.1	[94.51, 106.0]	11.88
	50mg cap/50mg sol	101.5	[95.82, 107.5]	
	50mg tab/50mg sol	100.8	[95.14, 106.8]	
	2×25mg cap/50mg tab	99.30	[93.85, 105.1]	
	50mg cap/50mg tab	100.7	[95.10, 106.5]	
t_{max} (hr)	2×25mg cap – 50mg sol	0.44	[0.25 – 0.88]	NA [(a)]
	50mg cap – 50mg sol	0.38	[0.25 – 0.50]	
	50mg tab – 50mg sol	0.25	[0.14 – 0.38]	
	2×25mg cap – 50mg tab	0.13	[−0.14 – 0.48]	
	50mg cap – 50 mg tab	0.15	[−0.13 – 0.36]	

2×25 mg cap: brivaracetam 2×25 mg oral capsules, 50 mg sol: brivaracetam 50 mg oral solution, 50 mg cap: brivaracetam 50 mg oral capsule, 50 mg tab: brivaracetam 50 mg oral tablet; CV=ANOVA residual error, representing intra-subject variability; PP=Per Protocol Population; Point estimate (90% confidence interval) for the geometric lsmean ratio (%) derived from ANOVA, for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric confidence interval) of the difference Test-Reference
(a) Not applicable
Source data: Table 14.2.1:3, Table 14.2.1:4, Table 14.2.1:5, Table 14.2.1:6, Table 14.2.1:7

2.4.4.3.2 食事の影響

BRV 錠剤 50mg の食後投与又は絶食下投与時の主要な PK パラメータ（ANOVA）（PPS）を表 2.4-6 に示した。

吸収量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）は食後投与及び絶食下投与で同程度であり、点推定値の比の 90% CI は BE の標準的な範囲である 80%～125%に含まれた。C_{max} の点推定値の比は約 62%であり、食後投与の C_{max} は、絶食下投与と比較して約 37%低下し、その 90% CI は BE の標準的な範囲を下回った。t_{max} は、食後投与では絶食下投与と比較して約 2.1～3.9 時間延長すると推定された。

表 2.4-6 BRV 錠剤 50mg の食後投与又は絶食下投与時の主要な PK パラメータ（ANOVA）（PPS）

Parameter		Treatment Ratio	Point Estimate for Ratio	90% Confidence Interval	ANOVA CV (%)
C_{max}	(µg/mL)	fed/ fasting	62.56	[57.36, 68.23]	18.35
AUC	(µg·h/mL)	fed/ fasting	94.52	[89.30, 100.0]	11.94
$AUC_{(0-t)}$	(µg·h/mL)	fed/ fasting	94.02	[88.86, 99.48]	11.88
t_{max}	(h)	fed/ fasting	3.00	[2.13, 3.88]	NA

Fed: brivaracetam 50 mg oral tablet under fed conditions; fasted: brivaracetam 50 mg oral tablet under fed conditions; CV=ANOVA residual error, representing intrasubject variability; PP=Per Protocol Population; Point estimate (90% confidence interval) for the geometric lsmean ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric confidence interval) of the difference Test-Reference; NA: not applicable
Data source: Table 14.2.1:8

2.4.5 安全性

2.4.5.1 曝露状況

組み入れられた 25 例のうち、23 例が 5 つの BRV の投与方法（経口液剤 50mg、カプセル剤 25mg×2、カプセル剤 50mg 及び錠剤 50mg の絶食下単回投与、並びに錠剤 50mg の食後単回投与）をすべて完了した。

2 例が AE の治療に併用禁止薬を使用したため尿薬物スクリーニング検査で陽性を示し、試験を中止した。このうち 1 例は、BRV 経口液剤 50mg の絶食下投与を除く、残りの 4 つの投与方法をすべて完了した。他の 1 例は、BRV 経口液剤 50mg の絶食下投与及び BRV 錠剤 50mg の絶食下投与を除く、残りの 3 つの投与方法をすべて完了した。

2.4.5.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

2.4.5.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 2.4-7 に示した。

ITT 解析対象集団（25 例）の 24 例（96.0%）に合計 88 件の TEAE が発現した。BRV 経口液剤 50mg 投与では 16 例（69.6%）に 22 件、カプセル剤 25mg×2 投与では 15 例（60.0%）に 19 件、カプセル剤 50mg 投与では 13 例（52.0%）に 18 件、錠剤 50mg 絶食下投与では 12 例（50.0%）に 14 件、錠剤 50mg 食後投与では 12 例（48.0%）に 15 件の TEAE が発現した。

表 2.4-7 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	BRV 50mg Oral Sol. N=23 n (%) [a]	BRV 2×25mg capsules N=25 n (%) [a]	BRV 50mg capsules N=25 n (%) [a]	BRV 50mg tablets fasted N=24 n (%) [a]	BRV 50mg tablets fed N=25 n (%) [a]	Overall N=25 n (%) [a]
Total number of TEAEs	22	19	18	14	15	88
Subjects with at least 1 TEAE	16 (69.6%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	12 (50.0%)	12 (48.0%)	24 (96.0%)
Subjects with TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Subjects with drug-related TEAEs [b]	12 (52.2%)	13 (52.0%)	10 (40.0%)	10 (41.7%)	10 (40.0%)	22 (88.0%)
Subjects with severe TEAEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAEs	0	0	0	0	0	0

(a) Each % is based on the number of ITT subjects in each corresponding treatment group.
(b) Drug-related adverse events are those assessed by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

2.4.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（ITT 解析対象集団）を表 2.4-8 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は、浮動性めまい及び無力症（いずれも 11 例、44.0%）であり、次いで頭痛及び傾眠（いずれも 6 例、24.0%）であった。

BRV 経口液剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた TEAE は無力症（6 例、26.1%）であり、次いで浮動性めまい（5 例、21.7%）であった。

BRV カプセル剤 25mg×2 絶食下投与で最もよくみられた TEAE は無力症（5 例、20.0%）であり、次いで浮動性めまい（4 例、16.0%）であった。

BRV カプセル剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（4 例、16.0%）であり、次いで無力症、頭痛及び傾眠（いずれも 2 例、8.0%）であった。

BRV 錠剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（4 例、16.7%）であり、次いで無力症（3 例、12.5%）であった。

BRV 錠剤 50mg 食後投与で最もよくみられた TEAE は無力症（7 例、28.0%）であり、次いで傾眠（2 例、8.0%）であった。

表 2.4-8　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	BRV 50mg Oral Sol. N=23 n (%)	BRV 2×25mg capsules N=25 n (%)	BRV 50mg capsules N=25 n (%)	BRV 50mg tablets fasted N=24 n (%)	BRV 50mg tablets fed N=25 n (%)	Overall N=25 n (%)
感染症および寄生虫症	2 (8.7)	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	4 (16.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)
鼻炎	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)
尿路感染	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)
神経系障害	7 (30.4)	8 (32.0)	7 (28.0)	7 (29.2)	3 (12.0)	18 (72.0)
浮動性めまい	5 (21.7)	4 (16.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	1 (4.0)	11 (44.0)
頭痛	0	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	0	6 (24.0)
傾眠	3 (13.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	2 (8.0)	6 (24.0)
眼障害	2 (8.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (8.0)
霧視	2 (8.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (8.0)
血管障害	1 (4.3)	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
ほてり	1 (4.3)	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
咳嗽	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	3 (12.0)	7 (28.0)
腹痛	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
便秘	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
下痢	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
口唇乾燥	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
悪心	2 (8.7)	1 (4.0)	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)
歯痛	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
嘔吐	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)	0	2 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
そう痒症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
全身障害および投与局所様態	7 (30.4)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	7 (28.0)	12 (48.0)
無力症	6 (26.1)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	7 (28.0)	11 (44.0)
静脈穿刺部位炎症	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)

事象名：MedDRA ver. 9.0
Source: Table 14.3.1:2

2.4.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 2.4-9 に示した。

全体で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、浮動性めまい及び無力症（いずれも 11 例、44.0%）であり、次いで傾眠（6 例、24.0%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛、ほてり及び霧視（いずれも 2 例、8.0%）並びに悪心及び口唇乾燥（いずれも 1 例、4.0%）であった。

BRV 経口液剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は無力症（6 例、26.1%）であり、次いで浮動性めまい（5 例、21.7%）であった。

BRV カプセル剤 25mg×2 絶食下投与で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は無力症（5 例、20.0%）であり、次いで浮動性めまい（4 例、16.0%）であった。

BRV カプセル剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は浮動性めまい（4 例、16.0%）であり、次いで無力症及び傾眠（いずれも 2 例、8.0%）であった。

BRV 錠剤 50mg 絶食下投与で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は浮動性めまい（4 例、16.7%）であり、次いで無力症（3 例、12.5%）であった。

BRV 錠剤 50mg 食後投与で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は無力症（7 例、28.0%）であり、次いで傾眠（2 例、8.0%）であった。

表 2.4-9 治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	BRV 50mg Oral Sol. N=23 n (%)	BRV 2×25mg capsules N=25 n (%)	BRV 50mg capsules N=25 n (%)	BRV 50mg tablets fasted N=24 n (%)	BRV 50mg tablets fed N=25 n (%)	Overall N=25 n (%)
神経系障害	7 (30.4)	8 (32.0)	6 (24.0)	5 (20.8)	3 (12.0)	17 (68.0)
浮動性めまい	5 (21.7)	4 (16.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	1 (4.0)	11 (44.0)
頭痛	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
傾眠	3 (13.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	2 (8.0)	6 (24.0)
眼障害	2 (8.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (8.0)
霧視	2 (8.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (8.0)
血管障害	1 (4.3)	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
ほてり	1 (4.3)	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
胃腸障害	1 (4.3)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	0	1 (4.0)
口唇乾燥	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
悪心	1 (4.3)	1 (4.0)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
全身障害および投与局所様態	6 (26.1)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	7 (28.0)	11 (44.0)
無力症	6 (26.1)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	7 (28.0)	11 (44.0)

事象名：MedDRA ver. 9.0
Drug-related AEs are TEAEs assessed as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:4

2.4.5.2.4 重症度別の有害事象

中等度の TEAE が 2 件（頭痛及び歯痛）認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。その他の TEAE の重症度は、いずれも軽度であった（N01287 試験 CSR Table 14.3.1:3、Listing 16.2.7:1）。

2.4.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

2.4.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

2.4.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.4-7）。

2.4.5.2.8 その他の安全性評価項目

2.4.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

いずれの血液学的検査値にも臨床的に重要な変化は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.4:4）。

（2） 血液生化学検査

いずれの血液生化学検査値にも臨床的に重要な変化は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.4:3）。

（3） 尿検査

Day 16 で、1 例に臨床的に重要な尿検査値の異常値が認められた（尿試験紙：潜血 3+、尿白血球エステラーゼ 2+、亜硝酸塩陽性；尿沈渣：白血球>100.000/ml、赤血球>100.000/ml、細菌尿 1.000.000.000CFU/ml）。TEAE（尿路感染）とされ、治験薬と関連なしと判断された。本事象の重症度は軽度であり、7 日以内に消失した（N01287 試験 CSR Table 14.3.4:5、Listing 16.2.8:6）。

その他のいずれの尿検査値にも臨床的に重要な変化は認められなかった（N01287 試験 CSR Listing 16.2.8:6）。

2.4.5.2.8.2 バイタルサイン

治験薬投与中又は投与後のバイタルサインの平均値の変化に明らかな傾向は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。また、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった（N01287 試験 CSR Table 14.3.5:3）。

2.4.5.2.8.3 12 誘導心電図

臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01287 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

2.4.5.2.8.4 身体所見

試験終了来院時、身体所見の異常は認められなかった（N01287 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

2.4.6 結論

4 つの BRV の剤形（経口液剤 50mg 絶食下投与、カプセル剤 25mg×2 絶食下投与、カプセル剤 50mg 絶食下投与、錠剤 50mg 絶食下投与）のいずれも、生物学的に同等であることが示された。高脂肪食の影響で、BRV 錠剤 50mg の食後投与の吸収速度は絶食下投与と比較して約 37%低下したが、吸収量への影響は認められなかった。試験期間中に認められた AE は、BRV 投与時に通常認められる AE と一致していた。BRV 投与の安全性及び良好な忍容性が確認された。

3. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

3.1 N01209 試験パート A/B［日本人健康成人男性被験者を対象にブリーバラセタムを単回経口投与（パート A）及び反復経口投与（パート B）した時の安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.1.1/5.3.3.1.2：評価資料）

3.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.1-1 に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：N01209 試験

項目	内容
標題	日本人健康成人男性被験者を対象にブリーバラセタムを単回経口投与（パート A）及び反復経口投与（パート B）した時の安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 I 相
目的	単回経口投与（パート A） 主要目的： ・ 日本人健康成人男性被験者にブリーバラセタム（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 副次目的： ・ 日本人健康成人男性被験者に BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg を単回経口投与した時の BRV 及びその代謝物の薬物動態（PK）を評価する CYP2C19 遺伝子型分析（追加調査）： ・ 日本人健康成人男性被験者に BRV を単回経口漸増投与した時の BRV の PK に関係する CYP2C19 の遺伝子型変異を特定する 反復経口投与（パート B） 主要目的： ・ 日本人健康成人男性被験者に BRV 5、20 及び 100mg/日を、1 日 2 回に分けて 10 日間反復経口投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・ 日本人健康成人男性被験者に BRV 5、20 及び 100mg/日を、1 日 2 回に分けて 10 日間反復経口投与した時の BRV 及びその代謝物の PK を評価し、反復経口投与が PK に与える影響を検討する CYP2C19 遺伝子型分析（追加調査） ・ 日本人健康成人男性被験者に BRV を反復経口投与した時の BRV の PK に関係する CYP2C19 の遺伝子型変異を特定する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回及び反復経口投与
試験方法	パート A 以下の用量ステップを設定した。 ・ ステップ 1：BRV 2.5mg 又はプラセボを単回経口投与（いずれも 2.5mg 錠を 1 錠投与） ・ ステップ 2：BRV 10mg 又はプラセボを単回経口投与（いずれも 10mg 錠を 1 錠投与） ・ ステップ 3：BRV 25mg 又はプラセボを単回経口投与（いずれも 25mg 錠を 1 錠投与） ・ ステップ 4：BRV 50mg 又はプラセボを単回経口投与（いずれも 50mg 錠を 1 錠投与） ・ ステップ 5：BRV 100mg 又はプラセボを単回経口投与（いずれも 50mg 錠を 2 錠投与） 各用量ステップ共に、8 例を BRV 投与、2 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。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。

項目	内容
試験方法（続き）	血漿中 BRV 濃度測定用の検体（計 15 又は 16 検体）を以下のとおり採取した。 · 投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、16、24、36 及び 48 時間［ステップ 5（100mg 単回経口投与）のみ、投与後 72 時間の検体も採取］ パート B 以下の用量ステップを設定した。 · ステップ 6：BRV 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回、反復経口投与（いずれも 1 回あたり 2.5mg 錠を 1 錠投与、計 20 回投与） · ステップ 7：BRV 10mg 又はプラセボを 1 日 2 回、反復経口投与（いずれも 1 回あたり 10mg 錠を 1 錠投与、計 20 回投与） · ステップ 8：BRV 50mg 又はプラセボを 1 日 2 回、反復経口投与（いずれも 1 回あたり 50mg 錠を 1 錠投与、計 20 回投与） 各用量ステップ共に、8 例を BRV 投与、2 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。ステップ 6 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。 Day 1 及び 12 の投与については、一晩絶食した後の朝に実施した。Day 3 から Day 11 の投与については、1 日 2 回（朝夕）、12 時間ごとに実施した（朝：朝食の 1 時間後、夕：夕食の 2 時間後）。Day 2 を wash-out 日とした。 追加調査 パート A 及びパート B に参加した被験者のうち、事前に追加調査への参加について文書同意が得られた被験者を対象に血液検体を採取し、BRV を単回及び反復経口投与した時の BRV の PK に関係する CYP2C19 の遺伝子型変異を特定することを目的に追加調査した。 採取された血液検体は匿名化し、被験者の特定ができないようにした上で遺伝子検査機関へ送付した。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体（計 42 検体）を以下のとおり採取した。 · Day 1：初回投与前、初回投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9 及び 12 時間 · Day 2：初回投与後 16、24 及び 36 時間 · Day 3：朝の投与前（2 回目投与）及び夕方の投与前（3 回目投与） · Day 4～6：各日の朝の投与前（4、6 及び 8 回目投与） · Day 7：朝の投与前（10 回目投与）及び夕方の投与前（11 回目投与） · Day 8～10：各日の朝の投与前（12、14 及び 16 回目投与） · Day 11：朝の投与前（18 回目投与）及び夕方の投与前（19 回目投与） · Day 12：最終投与前、最終投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9 及び 12 時間 · Day 13：最終投与後 16、24 及び 36 時間 · Day 14：最終投与後 48 時間 · Day 15：最終投与後 72 時間
対象	日本人健康成人男性
被験者数	パート A · 計画例数：50 例 · スクリーニング例数：82 例 · 無作為化例数：50 例 · 完了例数：50 例 · 最大の解析対象集団（FAS）：50 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：50 例 · CYP2C19 遺伝子型分析（追加調査）例数：43 例

項目	内容
被験者数（続き）	パートB · 計画例数：30 例 · スクリーニング例数：53 例 · 無作為化例数：30 例 · 完了例数：29 例 · FAS：30 例 · PPS：30 例 · CYP2C19 遺伝子型分析（追加調査）例数：26 例
主な選択基準	パートA 主な選択基準： 1) 日本人の健康な成人男性 2) 年齢が 20 歳以上 40 歳以下の者 3) BMI が 17.6～26.4kg/m^2 の者 パートB 主な選択基準： パートAと同じ
治験薬、投与量及び投与方法	パートA 被験薬： BRV 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： プラセボ 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 25mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 各用量ステップ（ステップ 1～5）で規定された用量の BRV 又はプラセボを単回経口投与した。 パートB 被験薬： BRV 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 対照薬： プラセボ 2.5mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 10mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 各用量ステップ（ステップ 6～8）で規定された用量の BRV 又はプラセボを 1 日 2 回、反復経口投与した。
試験期間	パートA スクリーニングから追跡調査まで最長 6 週間 · スクリーニング期間：治験薬投与前 4 週間以内 · 入院期間：最長 5 日間 · 追跡調査期間：投与後 1 週間 パートB スクリーニングから追跡調査まで最長 7 週間 · スクリーニング期間：治験薬投与前 4 週間以内 · 投与期間：12 日間 · 追跡調査期間：最終投与後 1 週間

項目		内容
評価項目	安全性	パート A · 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（血圧、脈拍数） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 パート B パート A と同じ
	PK	パート A · BRV 及びその主要代謝物［ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）、カルボン酸体（ucb 42145）及び ω-1 ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）］の血漿中及び尿中濃度 · 血漿中 PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC 及び $t_{1/2}$（BRV 及びその主要代謝物）；MRT、CL/F 及び V_z/F（BRV のみ）；CL_{fm}/F（ucb-100406-1 及び ucb 42145 のみ）；AUC 比 · 尿中 PK パラメータ：A_e、f_e 及び CL_R（BRV 及びその主要代謝物） パート B · BRV 及びその主要代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中及び尿中濃度 · BRV の PK パラメータ Day 1（単回経口投与後）： C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT、A_e、f_e 及び CL_R Day 12（反復経口投与後）： C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_τ、C_{av}、PTF、λ_z、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F、V_z/F、MRT、A_e、f_e、CL_R 及び R · BRV の主要代謝物の PK パラメータ Day 1（単回経口投与後）： C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{1/2}$、A_e、f_e、CL_R 及び CL_{fm}/F（CL_{fm}/F は ucb-100406-1 及び ucb 42145 のみ） Day 12（反復経口投与後）： C_{max}、t_{max}、AUC_τ、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{1/2}$、A_e、f_e、CL_R 及び CL_{fm}/F（CL_{fm}/F は ucb-100406-1 及び ucb 42145 のみ）
	CYP2C19 遺伝子型分析	パート A · CYP2C19 遺伝子型：CYP2C19（*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3） パート B パート A と同じ

項目	内容
統計解析方法	パート A 解析対象集団を以下のとおり定義した。 FAS：無作為化され、治験薬を割り当てられたすべての被験者が含まれる集団としたが、以下のいずれかに該当する被験者を除いた ・ 重大な医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）違反 ・ 選択基準に該当しない ・ 治験薬割り当て後に治験薬を投与されなかった ・ 治験薬割り当て後のデータが得られなかった PPS：FAS から以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団とした ・ 治験実施計画書からの重大な逸脱 ・ 治験薬投与後に嘔気を訴え、投与後 4 時間以内に嘔吐した 安全性： FAS を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。治験薬初回投与後に発現した AE を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。各用量ステップでプラセボが投与された被験者を統合して（合計 10 例）解析した。TEAE（自他覚所見、臨床検査値）の一覧を作成し、発現割合を用量ステップごとに算出した。バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査値等の連続データについては、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、要約統計量で示した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 各被験者から得られた PK パラメータの投与量別の要約統計量［被験者数、算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、変動係数（CV）］を算出した。また、t_{max} 以外の PK パラメータを、自然対数変換した後、投与量を固定効果とした線形混合モデルに基づいて調整平均値及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。BRV の PK パラメータ（AUC、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）の用量比例性を、パワーモデルで図示し、評価した。また、他の PK パラメータ（$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT、f_e 及び CL_R）の用量非依存性を、同じモデルで検討した。 CYP2C19 遺伝子型分析： FAS を対象に CYP2C19 の遺伝子型を分析した。 以下の遺伝子型の割合を示した。 ・ CYP2C19 遺伝子型（*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3） ・ CYP2C19 アレル（*1、*2、*3） ・ CYP2C19 ホモ接合高代謝能者（EM）、ヘテロ接合 EM 及び低代謝能者（PM） 投与量と体重で標準化した BRV 及びその代謝物の血漿中濃度及び累積 A_e を、遺伝子型及び測定時点／測定間隔ごとに要約した。 遺伝子型ごとに以下の PK パラメータを示した。C_{max} 及び AUC を投与量及び体重で標準化し、A_e を投与量で標準化した。 ・ BRV：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、A_e、f_e 及び CL_R ・ ucb-100406-1 及び ucb 42145：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL_{fm}/F、A_e、f_e 及び CL_R ・ ucb-107092-1：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、A、f_e 及び CL_R CYP2C19 遺伝子多型が BRV 及びその代謝物の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$t_{1/2}$ 及び f_e（%）に及ぼす影響を、分散分析を用いて遺伝子型間で比較し、検討した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	パート B 解析対象集団を以下のとおり定義した。 FAS：無作為化され、治験薬を割り当てられたすべての被験者が含まれる集団としたが、以下のいずれかに該当する被験者を除いた ・ 重大な GCP 違反 ・ 選択基準に該当しない ・ 治験薬割り当て後に治験薬を投与されなかった ・ 治験薬割り当て後のデータが得られなかった PPS：FAS から以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団とした ・ 治験実施計画書からの重大な逸脱 ・ 治験薬投与後に嘔気を訴え、投与後 4 時間以内に嘔吐した 安全性： FAS を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 9.0 でコード化した。治験薬初回投与後に発現した AE を TEAE と定義した。各用量ステップでプラセボが投与された被験者を統合して（合計 6 例）解析した。TEAE（自他覚所見、臨床検査値）の一覧を作成し、発現割合を用量ステップごとに算出した。バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査値等の連続データについては、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、要約統計量で示した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 各被験者から得られた PK パラメータの投与量別の要約統計量（被験者数、算術平均値及び幾何平均値、中央値、SD、最小値、最大値、CV）を算出した。また、t_{max} 以外の PK パラメータを、自然対数変換した後、投与量を固定効果とした線形混合モデルに基づいて調整平均値及びその 95% CI を算出した。Day 1 の AUC と Day 12 の AUC_{τ} の比を算出し、蓄積性を評価した。また、定常状態に達するまでの期間を、トラフ濃度の図を作成して検討した。 CYP2C19 遺伝子型分析： FAS を対象に CYP2C19 の遺伝子型を分析した。 以下の遺伝子型の割合を、パート B 及び試験全体（パート A 及びパート B）で示した。 ・ CYP2C19 遺伝子型（*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3） ・ CYP2C19 アレル（*1、*2、*3） ・ CYP2C19 ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM 以下の PK パラメータを遺伝子型ごとに要約した。 ・ BRV：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、A_e、f_e 及び CL_R ・ ucb-100406-1 及び ucb 42145：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL_{fm}/F、A_e、f_e 及び CL_R ・ ucb-107092-1：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、A_e、f_e 及び CL_R CYP2C19 遺伝子多型が BRV 及びその代謝物の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、AUC_{τ}、$t_{1/2}$ 及び f_e（%）並びに BRV の CL/F 及び CL_{ss}/F に及ぼす影響を、分散分析を用いて遺伝子型間で比較し、検討した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	パート A 2008 年 2 月～2008 年 5 月 パート B 2008 年 6 月～2008 年 10 月 追加調査 2009 年 1 月～2009 年 4 月

3.1.2 被験者の構成

3.1.2.1 被験者の内訳

単回経口投与（パート A）

82 例がスクリーニングされ、32 例が治験薬を割り当てられなかった（同意撤回が 12 例、スクリーニング不適格が 1 例、その他の理由が 19 例）。50 例が、各用量ステップ（各 10 例）で、BRV 投与 8 例及びプラセボ投与 2 例に無作為化され、治験薬の投与を受けた。50 例全例が試験を完了した。

無作為化された 50 例に遺伝子型分析（追加調査）の実施を依頼した。最終的に 43 例（BRV 36 例及びプラセボ 7 例）で遺伝子型が特定された。残りの 7 例（BRV 4 例及びプラセボ 3 例）は、追加調査のために来院しなかった。

反復経口投与（パート B）

53 例がスクリーニングされ、23 例が治験薬を割り当てられなかった（同意撤回が 8 例、スクリーニング不適格が 1 例、その他の理由が 14 例）。30 例が、各用量ステップ（各 10 例）で、BRV 投与 8 例及びプラセボ投与 2 例に無作為化され、治験薬の投与を受けた。ステップ 7 で治験薬の投与（BRV 10mg 反復経口投与）を受けた 1 例が TEAE（発疹）のため試験を中止した。残りの 29 例が試験を完了した。

パート A 完了後、パート B で無作為化された 30 例に遺伝子型分析（追加調査）の実施を依頼した。最終的に 26 例（BRV 21 例及びプラセボ 5 例）で遺伝子型が特定された。残りの 4 例（BRV 3 例及びプラセボ 1 例）は、追加調査のために来院しなかった。

3.1.3 被験者背景

3.1.3.1 人口統計学的特性

単回経口投与（パート A）

パート A の人口統計学的特性（FAS）を表 3.1-2 に示した。

人口統計学的特性はステップ 1～5 で類似していた。各特性の全体の平均値（SD）は、年齢 23 歳（2 歳）、体重 60.2kg（6.8kg）、身長 170cm（6cm）、BMI 20.7kg/m^2（1.7kg/m^2）及び BSA 1.70m^2（0.12m^2）であった。

表 3.1-2 人口統計学的特性［パート A（単回経口投与）、FAS］

Parameter	Step 1 (N=10)	Step 2 (N=10)	Step 3 (N=10)	Step 4 (N=10)	Step 5 (N=10)	Overall (N=50)
Age (years) [(a)]						
Mean (SD)	22.54 (0.93)	22.79 (2.21)	22.07 (1.60)	22.80 (2.74)	22.92 (2.37)	22.62 (2.01)
Median	22.51	22.28	21.44	21.69	22.71	22.26
Min – Max	20.5 – 23.9	20.5 – 28.2	20.5 – 25.7	20.2 – 28.0	20.0 – 27.6	20.0 – 28.2
Weight (kg)						
Mean (SD)	60.18 (6.43)	58.39 (7.53)	62.48 (6.14)	58.26 (5.36)	61.55 (8.24)	60.17 (6.75)
Median	59.70	57.75	61.80	58.65	62.55	59.35
Min – Max	52.2 – 70.4	48.0 – 74.1	51.2 – 70.1	50.5 – 64.5	51.2 – 72.9	48.0 – 74.1
Height (cm)						
Mean (SD)	170.48 (6.35)	171.21 (6.37)	171.83 (5.45)	168.47 (5.62)	169.96 (7.48)	170.39 (6.14)
Median	171.10	170.65	171.45	167.40	171.80	171.00
Min – Max	155.3 – 177.7	161.6 – 182.5	164.9 – 185.1	157.7 – 176.1	155.9 – 180.2	155.3 – 185.1
BMI (kg/m^2) [(b)]						
Mean (SD)	20.71 (1.94)	19.85 (1.47)	21.15 (1.82)	20.49 (1.10)	21.26 (2.04)	20.69 (1.72)
Median	21.08	19.44	20.42	20.48	20.85	20.34
Min – Max	18.1 – 23.1	18.1 – 22.5	18.8 – 24.4	19.1 – 22.6	18.9 – 24.7	18.1 – 24.7
BSA (m^2) [(c)]						
Mean (SD)	1.699 (0.107)	1.683 (0.133)	1.737 (0.101)	1.662 (0.101)	1.711 (0.140)	1.698 (0.115)
Median	1.714	1.674	1.713	1.659	1.777	1.705
Min – Max	1.53 – 1.86	1.49 – 1.95	1.55 – 1.93	1.49 – 1.78	1.49 – 1.86	1.49 – 1.95

N=number of subjects
(a) Age (years) at the first administration visit.
(b) Body Mass Index=weight (kg) / (height [m])^2.
(c) Body Surface Area = (weight [kg])$^{0.425}$× (height [cm])$^{0.725}$×71.84/10000.
Data source: Table 14.1.2:1

反復経口投与（パート B）

パート B の人口統計学的特性（FAS）を表 3.1-3 に示した。

人口統計学的特性はステップ 6～8 で類似していた。各特性の全体の平均値（SD）は、年齢 24 歳（3 歳）、体重 61.3kg（6.1kg）、身長 171cm（5cm）、BMI 20.9kg/m^2（2.0kg/m^2）及び BSA 1.72m^2（0.09m^2）であった。

表 3.1-3　人口統計学的特性［反復経口投与（パート B）、FAS］

Parameter	Step 6 (N=10)	Step 7 (N=10)	Step 8 (N=10)	Overall (N=30)
Age (years) [(a)]				
Mean (SD)	26.23 (4.34)	23.17 (1.67)	23.43 (1.80)	24.28 (3.11)
Median	25.03	22.75	23.58	24.14
Min – Max	20.6 – 34.5	21.0 – 26.1	21.3 – 26.5	20.6 – 34.5
Weight (kg)				
Mean (SD)	64.48 (7.21)	59.58 (4.87)	59.87 (5.05)	61.31 (6.05)
Median	64.15	59.05	59.65	59.75
Min – Max	54.6 – 77.2	53.4 – 69.9	51.4 – 69.1	51.4 – 77.2
Height (cm)				
Mean (SD)	172.39 (4.25)	170.72 (5.76)	170.30 (5.20)	171.14 (5.01)
Median	172.30	171.20	169.30	171.20
Min – Max	167.7 – 182.6	162.1 – 178.2	163.5 – 178.7	162.1 – 182.6
BMI (kg/m^2) [(b)]				
Mean (SD)	21.71 (2.42)	20.45 (1.50)	20.67 (1.87)	20.94 (1.98)
Median	21.50	20.15	20.51	20.47
Min – Max	19.0 – 26.3	17.6 – 22.7	18.2 – 23.8	17.6 – 26.3
BSA (m^2) [(c)]				
Mean (SD)	1.763 (0.096)	1.694 (0.087)	1.694 (0.080)	1.717 (0.091)
Median	1.730	1.692	1.695	1.696
Min – Max	1.63 – 1.90	1.58 – 1.86	1.57 – 1.87	1.57 – 1.90

N=number of subjects
(a) Age (years) at the first administration visit.
(b) Body Mass Index=weight (kg) / (height [m]) ^{2}.
(c) Body Surface Area= (weight [kg]) $^{0.425}$× (height[cm])$^{0.725}$×71.84/10000.
Data source: Table 14.1.2:1

3.1.4　安全性

3.1.4.1　曝露状況

単回経口投与（パート A）

パート A で無作為化された 50 例全例が、BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg 又はプラセボの単回経口投与を受け、試験を完了した（N01209 試験 CSR Part A Listing 16.2.5:1）。

反復経口投与（パート B）

パート B で無作為化された 30 例全例が、BRV 2.5、10 及び 50mg 又はプラセボの 1 日 2 回反復経口投与を受けた。ステップ 7 で治験薬の投与（BRV 10mg 反復経口投与）を受けた 1 例が TEAE（発疹）のため試験を中止した。残りの 29 例が試験を完了した（N01209 試験 CSR Part B Listing 16.2.5:1）。

3.1.4.2　有害事象

単回経口投与（パート A）

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

反復経口投与（パート B）

パート A と同じ。

3.1.4.2.1 有害事象発現例数の概要

単回経口投与（パート A）

パート A の TEAE 発現件数の概要（FAS）を表 3.1-4 に示した。

4 例（BRV 10mg 単回経口投与の 1 例、50mg 単回経口投与の 1 例、100mg 単回経口投与の 2 例）に 4 件の TEAE が発現した。

表 3.1-4 TEAE 発現件数の概要［単回経口投与（パート A）、FAS］

	Placebo (N=10)	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)	All BRV (N=40)
Total number of TEAEs	0	0	1	0	1	2	4

N=number of subjects
Treatment-emergent adverse events are defined in Section 16.1.9 of the report.
Data source: Table 14.3.1:1

反復経口投与（パート B）

パート B の TEAE 発現件数の概要（FAS）を表 3.1-5 に示した。

5 例（BRV 10mg 反復経口投与の 1 例、50mg 反復経口投与の 3 例、プラセボ反復経口投与の 1 例）に 7 件の TEAE が発現した。

表 3.1-5 TEAE 発現件数の概要［反復経口投与（パート B）、FAS］

	Placebo (N=6)	BRV 2.5mg bid (N=8)	BRV 10mg bid (N=8)	BRV 50mg bid (N=8)	BRV Overall (N=24)
Total Number of TEAEs	1	0	1	5	6

N=number of subjects
Treatment-emergent adverse events are defined in Section 16.1.9 of the report.
Data source: Table 14.3.1:1

3.1.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

単回経口投与（パート A）

パート A で発現したすべての TEAE（FAS）を表 3.1-6 に示した。

4 例（BRV 10mg 単回経口投与の 1 例、50mg 単回経口投与の 1 例、100mg 単回経口投与の 2 例）に 4 件の TEAE（傾眠 2 件、無力症 1 件、咽喉頭疼痛 1 件）が発現した。いずれの TEAE も試験終了前に消失した。

表 3.1-6　すべての TEAE［単回経口投与（パート A）、FAS］

Subject No.	Treat.	Genotype Class	MedDRA Preferred Term	Relationship to study drug	Pattern	Severity	Outcome
[redacted]	10mg	PM	咽喉頭疼痛	None	Continuous	Mild	Recovery
[redacted]	50mg	homozygous EM	無力症	Probable	Continuous	Mild	Recovery
[redacted]	100mg	homozygous EM	傾眠	Probable	Continuous	Mild	Recovery
[redacted]	100mg	heterozygous EM	傾眠	Probable	Continuous	Mild	Recovery

事象名：MedDRA ver. 9.0
Data source: Listing 16.2.7:1, and Listing 16.2.4:7

反復経口投与（パート B）

パート B で発現したすべての TEAE（FAS）を表 3.1-7 に示した。

5 例（BRV 10mg 反復経口投与の 1 例、50mg 反復経口投与の 3 例、プラセボ反復経口投与の 1 例）に 7 件の TEAE（下痢 4 件、浮動性めまい 1 件、頭痛 1 件、発疹 1 件）が発現した。いずれの TEAE も試験終了前に消失した。

表 3.1-7　すべての TEAE［反復経口投与（パート B）、FAS］

Subject No.	Treat.	Genotype class	MedDRA Preferred Term	Relationship to study drug	Action taken	Severity	Outcome
[redacted]	BRV 10mg bid	PM	発疹	Possible	Permanent stop	Mild	Recovery
[redacted]	BRV 50mg bid	homozygous EM	下痢	Possible	No change	Mild	Recovery
[redacted]	BRV 50mg bid	heterozygous EM	下痢	Possible	No change	Mild	Recovery
			頭痛	Possible	No change	Mild	Recovery
[redacted]	BRV 50mg bid	heterozygous EM	下痢	Possible	No change	Mild	Recovery
			浮動性めまい	Probable	No change	Mild	Recovery
[redacted]	Placebo	heterozygous EM	下痢	Possible	No change	Mild	Recovery

事象名：MedDRA ver. 9.0
Data source: Listing 16.2.7:1, and Listing 16.2.4:7

3.1.4.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

単回経口投与（パート A）

パート A の 4 件の TEAE のうち、3 件（傾眠 2 件及び無力症 1 件）が治験薬と関連ありと判断された（表 3.1-6）。

反復経口投与（パート B）

パート B の 7 件の TEAE すべてが治験薬と関連ありと判断された（表 3.1-7）。

3.1.4.2.4 重症度別の有害事象

単回経口投与（パート A）

パート A の 4 件の TEAE の重症度は、すべて軽度であった（表 3.1-6）。

反復経口投与（パート B）

パート B の 7 件の TEAE の重症度は、すべて軽度であった（表 3.1-7）。

3.1.4.2.5 死亡

単回経口投与（パート A）

パート A で死亡は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.2:1）。

反復経口投与（パート B）

パート B で死亡は認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.2:1）。

3.1.4.2.6 重篤な有害事象

単回経口投与（パート A）

パート A で重篤な有害事象（SAE）は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.2:1）。

反復経口投与（パート B）

パート B で SAE は認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.2:1）。

3.1.4.2.7 試験中止に至った有害事象

単回経口投与（パート A）

パート A で試験中止に至った TEAE は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.2:1）。

反復経口投与（パート B）

パート B の BRV 10mg 反復経口投与の 1 例が TEAE［発疹（重症度：軽度）］のため試験を中止した（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.2:1）。

3.1.4.2.8 その他の安全性評価項目

3.1.4.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

単回経口投与（パート A）

パート A の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1、3 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の血液学的検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。Day 3 及び追跡調査来院時の血液学的検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4）。

反復経口投与（パート B）

パート B の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1、5、9、13 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の血液学的検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。Day 5、9、13 及び追跡調査来院時の血液学的検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4）。

（2） 血液生化学検査

単回経口投与（パート A）

パート A の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1、3 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の血液生化学検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。Day 3 及び追跡調査来院時の血液生化学検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3）。

反復経口投与（パート B）

パート B の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1、5、9、13 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の血液生化学検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。Day 5、9、13 及び追跡調査来院時の血液生化学検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3）。

（3） 尿検査

単回経口投与（パート A）

パート A の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の尿検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。

反復経口投与（パート B）

パート B の一部の被験者で、スクリーニング時、Day 1、5、9、13 及び追跡調査来院時に、基準範囲外の尿検査結果が認められた（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.4:7）。治験責任医師は、これらの結果を臨床的に重要ではないと判断した。

3.1.4.2.8.2 バイタルサイン

単回経口投与（パート A）

パート A で臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められず、ベースラインからの臨床的に重要な変化も認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2、Table 14.3.5:3、Listing 16.2.9:1、Listing 16.2.9:2、Listing 16.2.9:3）。

反復経口投与（パート B）

パート B で臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められず、ベースラインからの臨床的に重要な変化も認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2、Table 14.3.5:3、Listing 16.2.9:1、Listing 16.2.9:2、Listing 16.2.9:3）。

3.1.4.2.8.3 12 誘導心電図

単回経口投与（パート A）

パート A で臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:2、Table 14.3.6:3、Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2、Listing 16.2.10:3）。

反復経口投与（パート B）

パート B で臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:2、Table 14.3.6:3、Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2、Listing 16.2.10:3）。

3.1.4.2.8.4 身体所見

単回経口投与（パート A）

パート A で 4 例に各 1 件、計 4 件の身体所見の異常が認められ、いずれも TEAE（傾眠 2 件、無力症 1 件、咽喉頭疼痛 1 件）であった（N01209 試験 CSR Part A Listing 16.2.11:1）。

反復経口投与（パート B）

パート B で 2 例に各 1 件、計 2 件の身体所見の異常が認められ、いずれも TEAE（発疹 1 件、浮動性めまい 1 件）であった（N01209 試験 CSR Part B Listing 16.2.11:1）。

3.1.5 薬物動態

3.1.5.1 血漿中濃度

3.1.5.1.1 血漿中 BRV 濃度

単回経口投与（パート A）

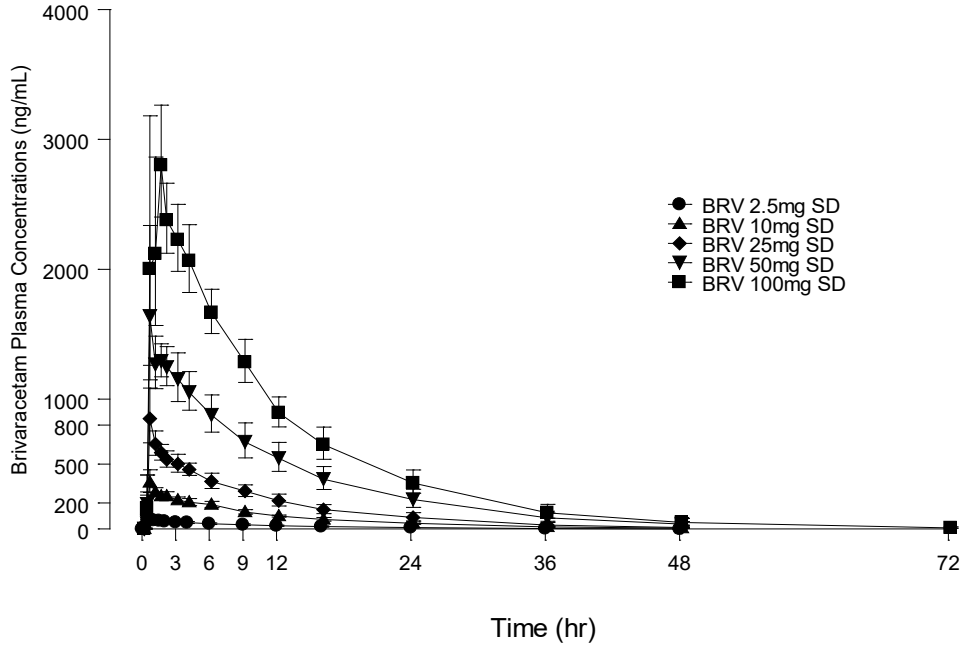
パート A で BRV を単回経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 3.1-1 に示した。

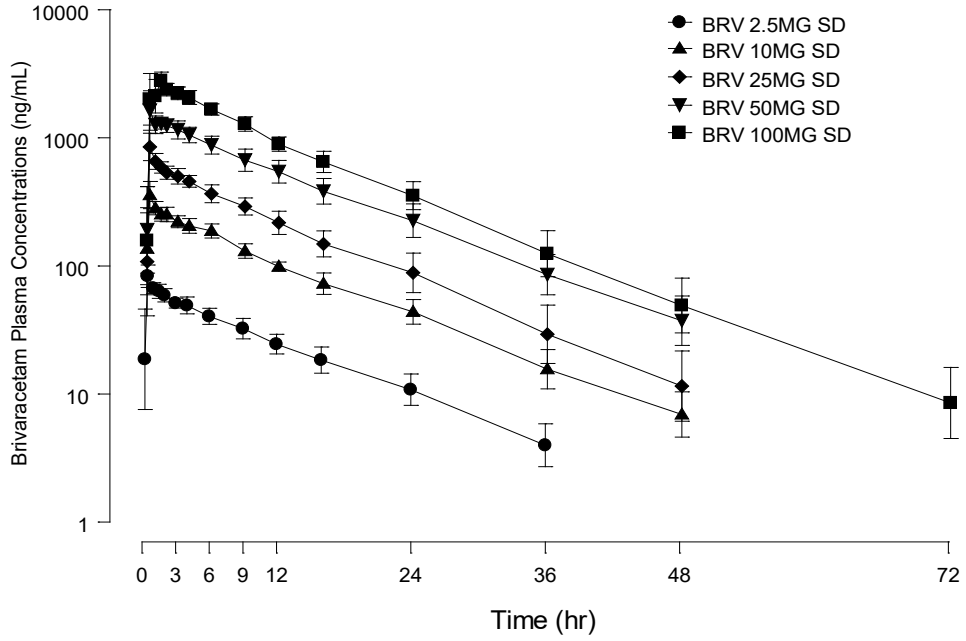
BRV を 2.5～100mg で単回経口投与した時、血漿中 BRV 濃度は投与後 15 分から 48 時間まで（BRV 2.5mg 投与では投与後 36 時間まで）、定量下限（LOQ）である 2ng/mL を上回った。

すべての投与量で、血漿中 BRV 濃度は投与後速やかに最高値に達し、その後は単指数関数的に低下した。

図 3.1-1 血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［単回経口投与（パート A）、PPS］

上：実数スケール、下：片対数スケール





Data source: Figure 14.2.1:1

反復経口投与（パート B）

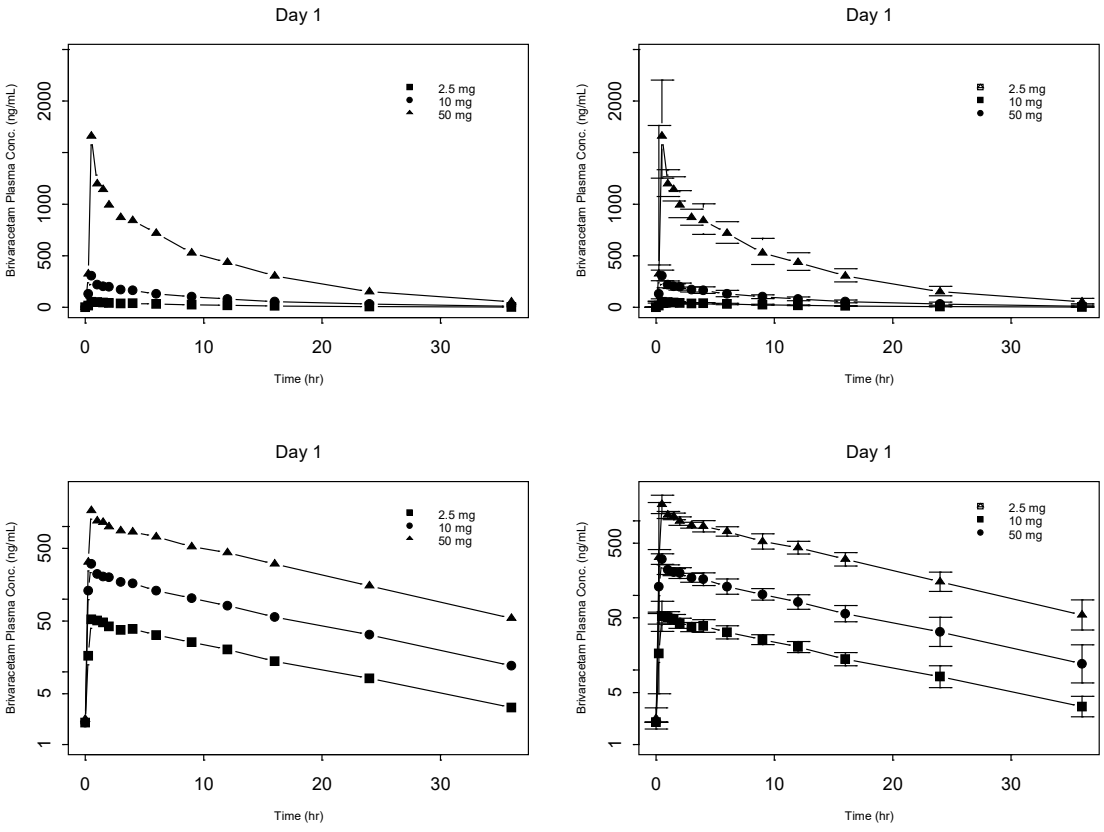
パート B で BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 1 の単回経口投与後及び Day 12 の反復経口投与後の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 3.1-2 に示した。

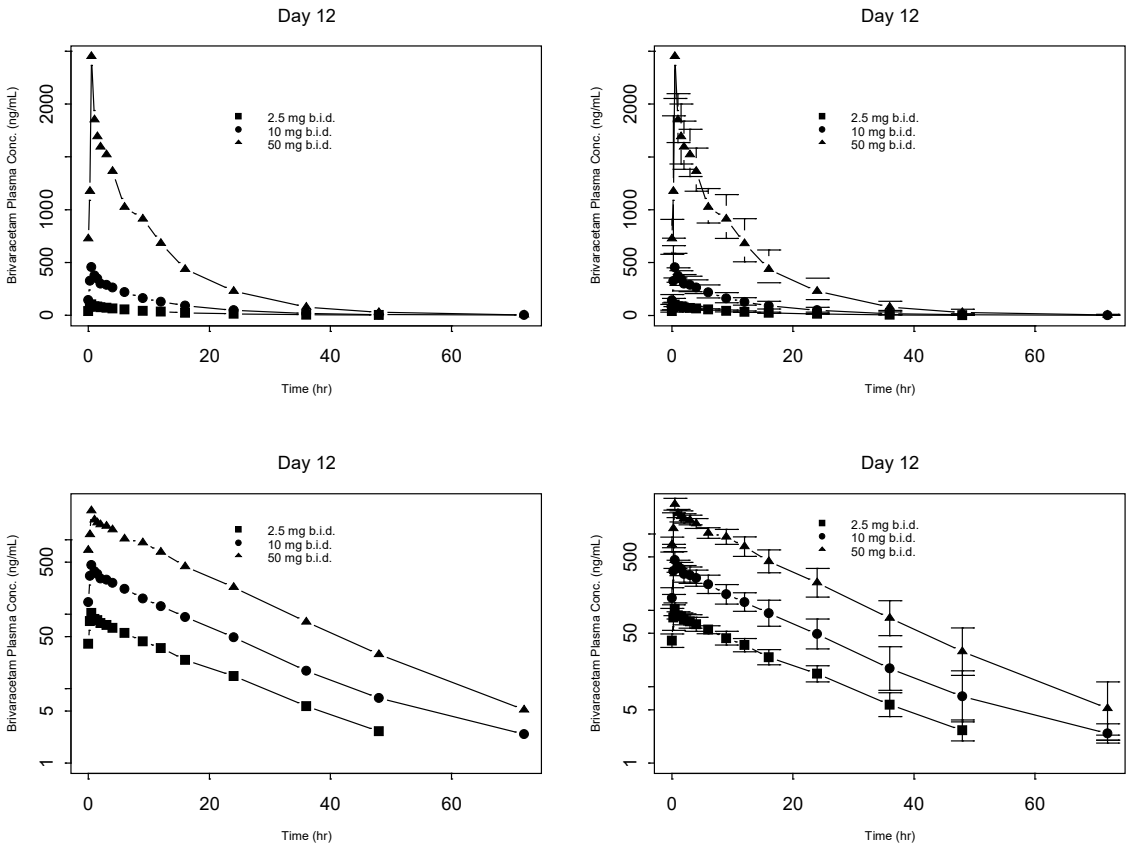
Day 12 の反復経口投与後の血漿中 BRV 濃度は、BRV 2.5mg を 1 日 2 回反復経口投与した時は投与後 36 時間まで、10mg を 1 日 2 回反復経口投与した時は投与後 48 時間まで、50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時は投与後 72 時間まで（1 例を除く）LOQ を上回った。

すべての投与量で、血漿中 BRV 濃度は投与後速やかに最高値に達し、その後は単指数関数的に低下した。

図 3.1-2　血漿中 BRV 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［反復経口投与（パート B）、PPS］

上：実数スケール（SD なし及び SD あり）、下：片対数スケール（同左）





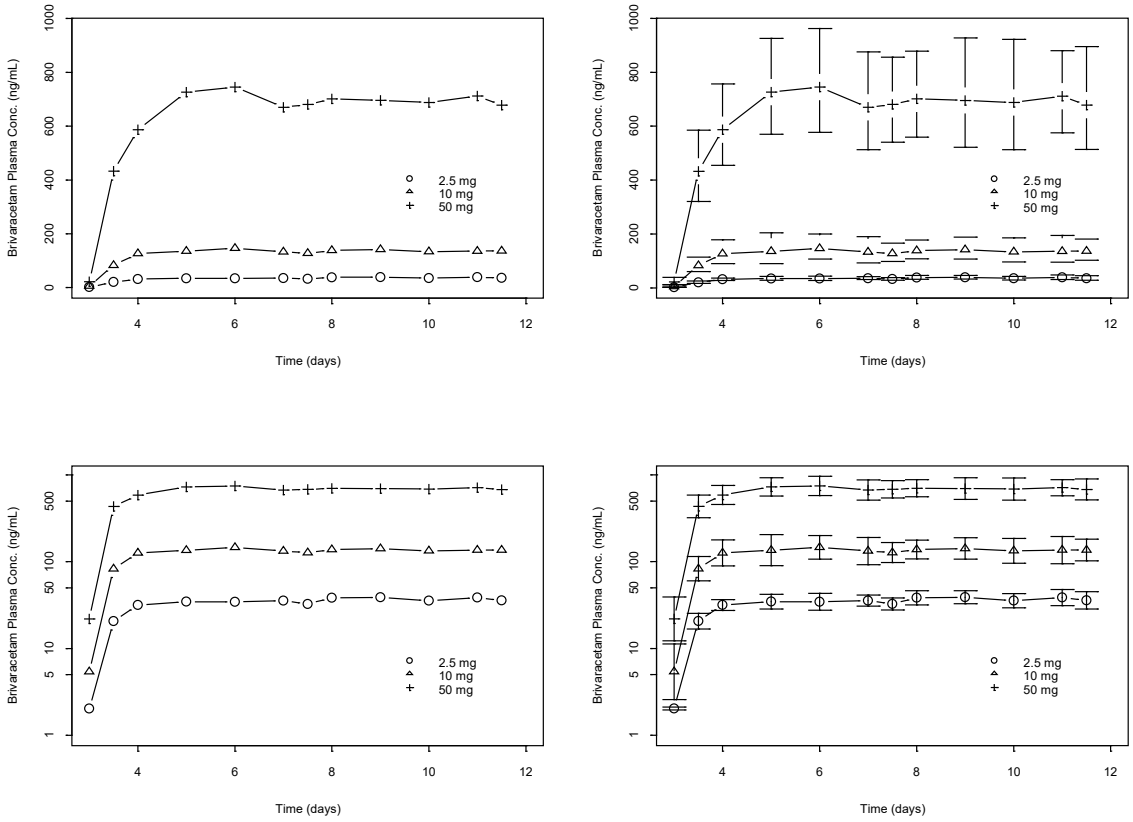
Data source: Figure 14.2.1:1

パート B で BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 3.1-3 に示した。

BRV の血漿中トラフ濃度は速やかに上昇し、Day 4（1 日 2 回投与開始後 2 日）に定常状態に達した。朝夕のトラフ濃度の間に中程度の変動（約 20%～30%）が認められた。

図 3.1-3　BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［反復経口投与（パート B）、PPS］

上：実数スケール（SD なし及び SD あり）、下：片対数スケール（同左）



Data source: Figure 14.2.1:13

3.1.5.1.2　血漿中代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）濃度

単回経口投与（パート A）

パート A の ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の血漿中濃度－時間推移（PPS）を、それぞれ図 3.1-4、図 3.1-5 及び図 3.1-6 に示した。

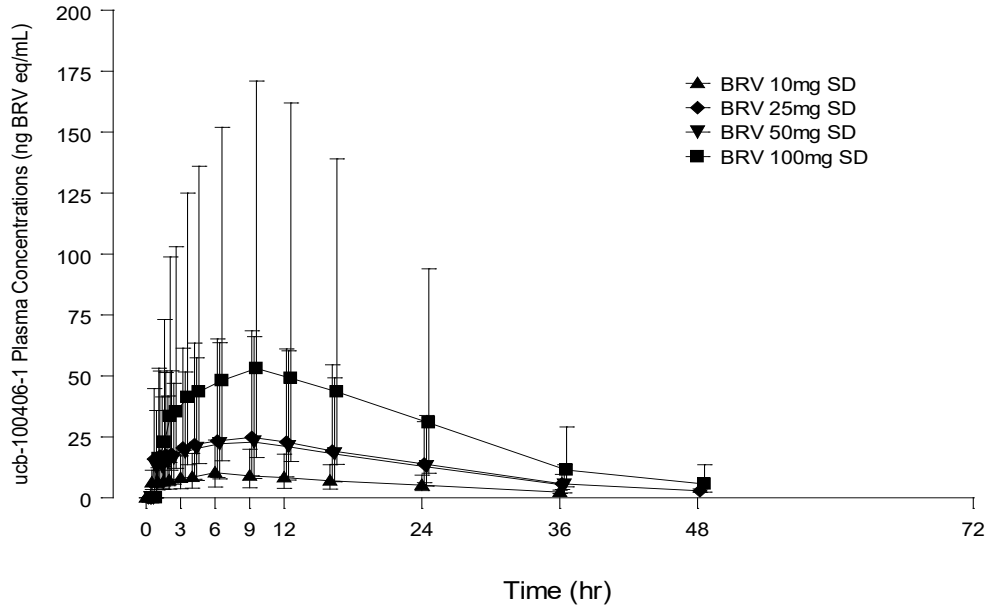
BRV 2.5mg を経口投与した時の血漿中 ucb-107092-1 濃度は、すべての被験者のすべての測定時点で LOQ を下回った（ucb 42145 及び ucb-107092-1 の LOQ は、それぞれ 1.99 及び 1.85ng/mL）。

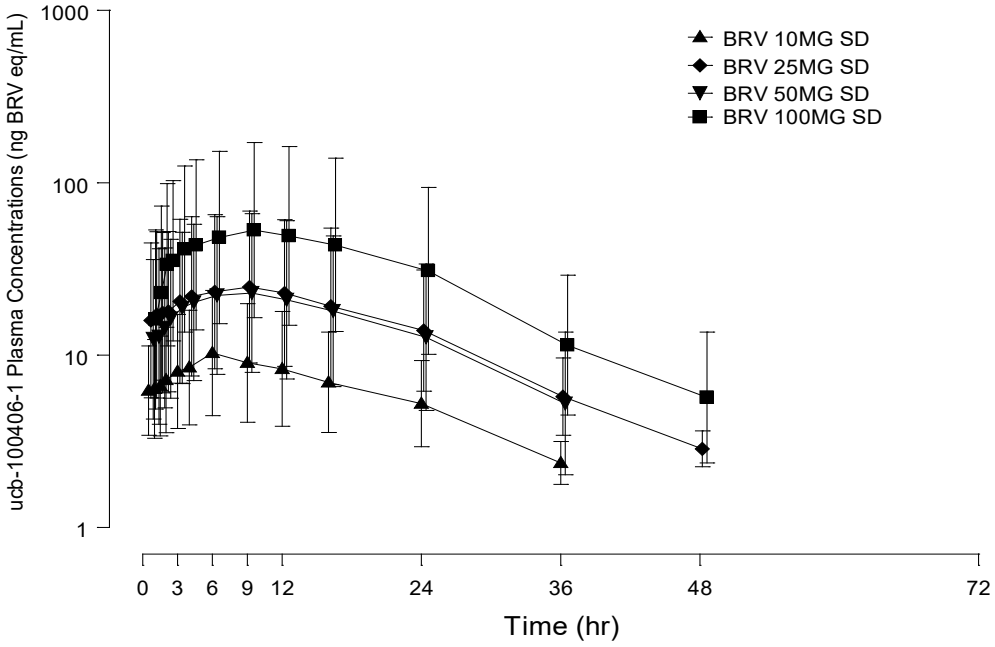
ucb 42145 及び ucb-107092-1 の血漿中濃度－時間推移は、すべての BRV 投与量で類似していた。

血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（t_{max} 及び終末相の消失曲線を含む）は、すべての BRV 投与量で類似していた。しかし、用量比例関係はなく、BRV 25mg 投与の血漿中 ucb-100406-1 濃度は BRV 50mg 投与よりも高かった。

図 3.1-4 血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［単回経口投与（パート A）、PPS］

上：実数スケール、下：片対数スケール

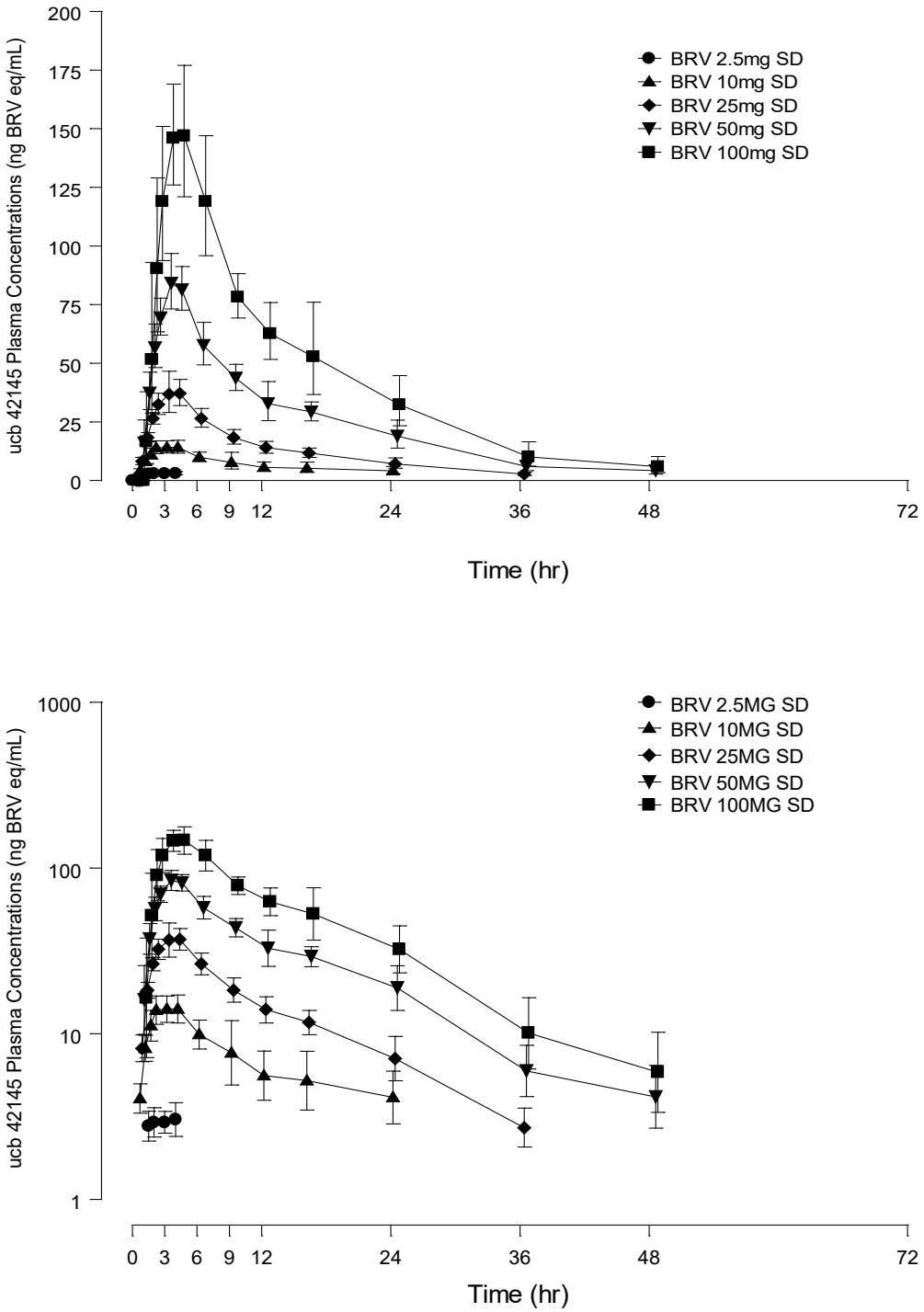




N=8/group
Data source: Figure 14.2.1:4

図 3.1-5 血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［単回経口投与（パート A）、PPS］

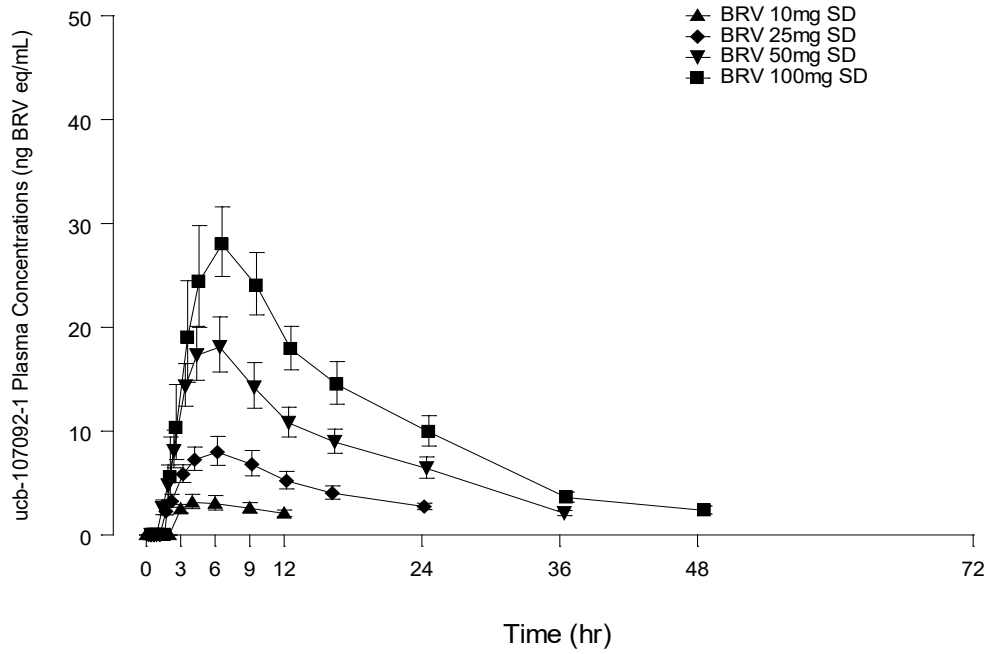
上：実数スケール、下：片対数スケール

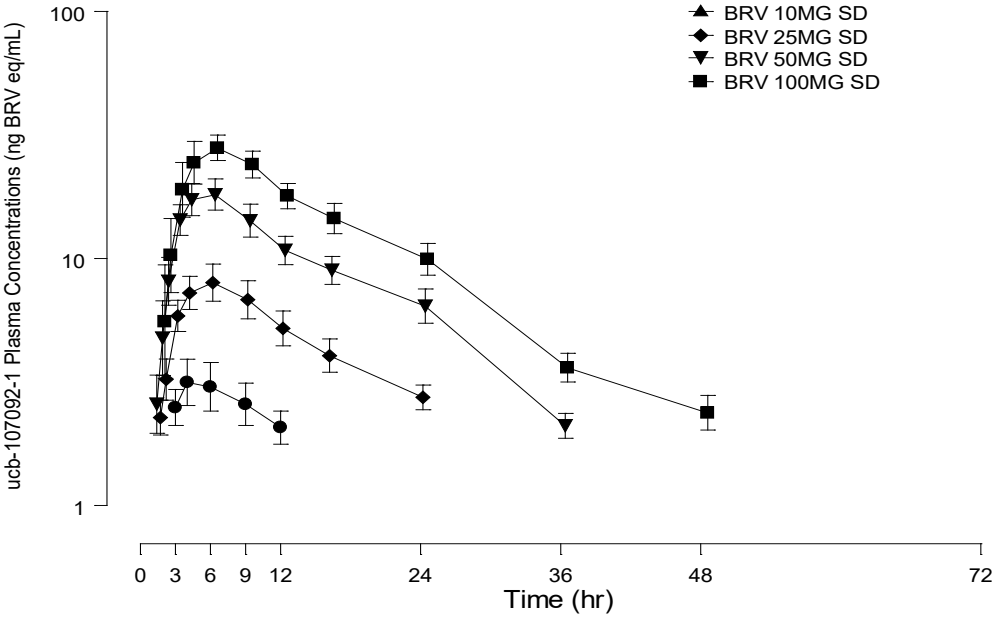


N=8/group
Data source: Figure 14.2.1:7

図 3.1-6　血漿中 ucb-107092-1 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［単回経口投与（パート A）、PPS］

上：実数スケール、下：片対数スケール





N=8/group
Data source: Figure 14.2.1:10

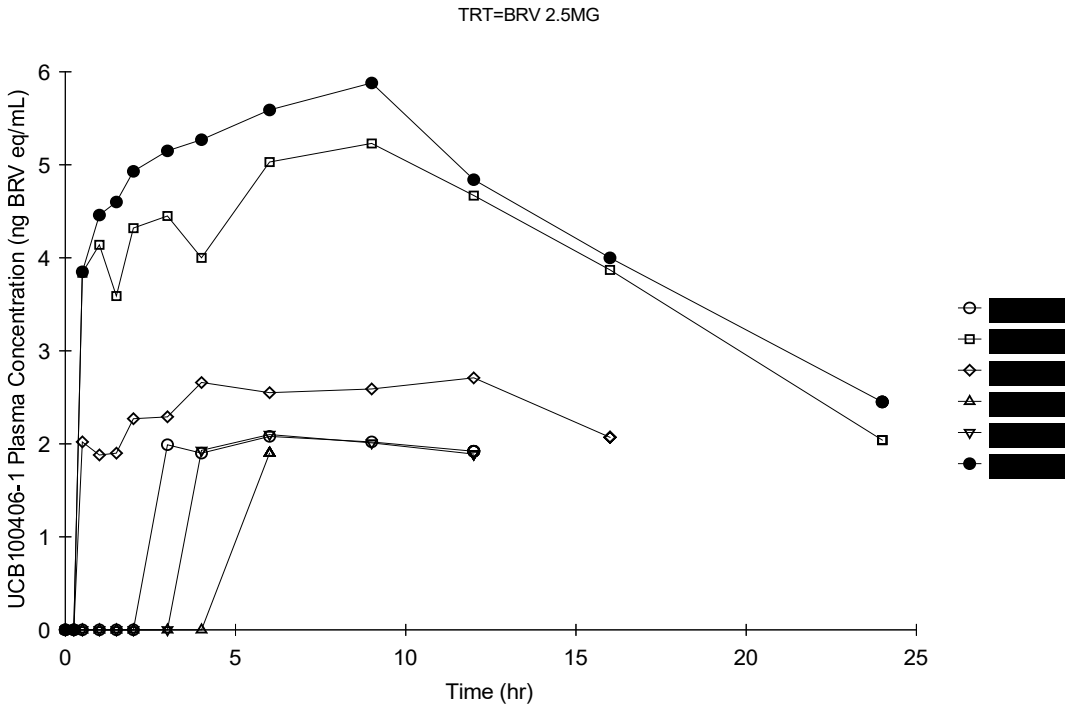
個々の被験者の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移のスパゲッティープロット（PPS）を図 3.1-7 に示した。

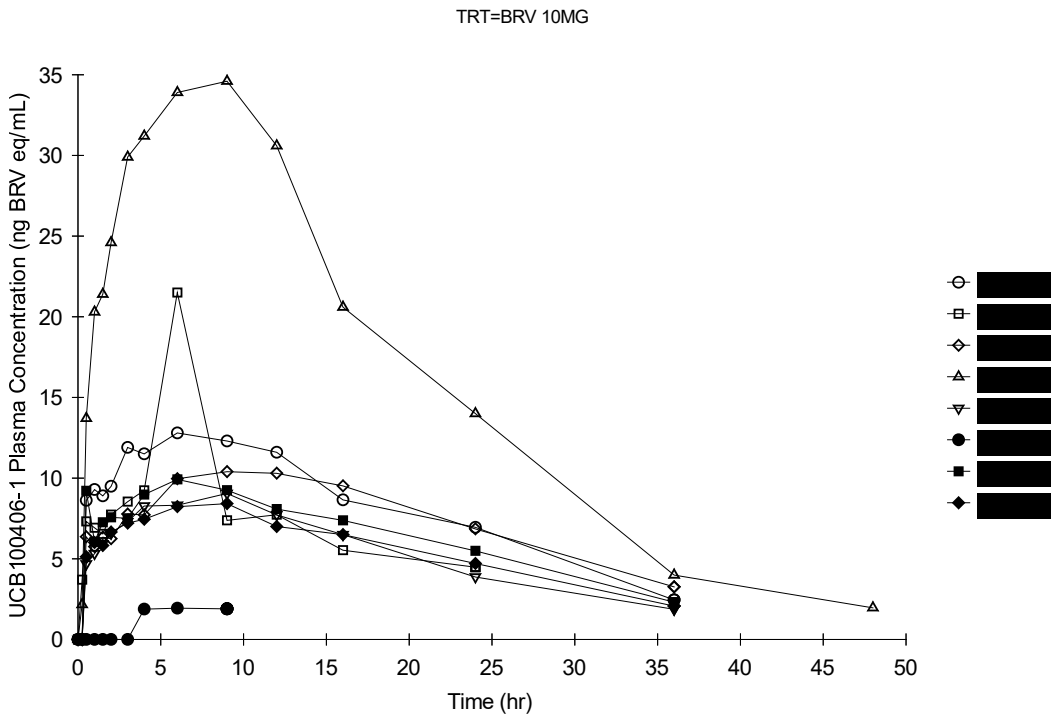
すべての BRV 投与量で、各測定時点の最小濃度と最大濃度に顕著な被験者間差が認められた。また、すべての BRV 投与量で、少なくとも 1 例の血漿中濃度が、同一投与量の他の被験者に比べて、すべての測定時点で著しい低値を示した。

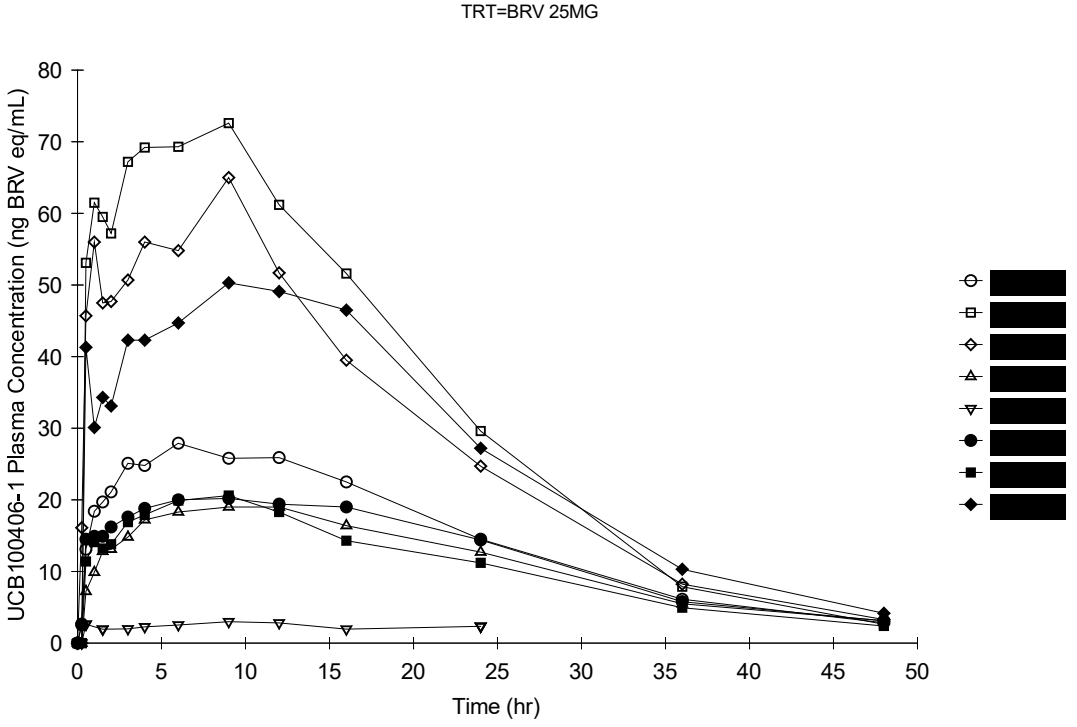
BRV 2.5mg を経口投与した時、2 例で、ucb-100406-1 の濃度がすべての測定時点で LOQ を下回った。また、1 例は、LOQ に近い測定可能な濃度を 1 回だけ示した（ucb-100406-1 の LOQ は 1.86ng/mL）。BRV 10mg を経口投与した被験者のうち 1 例の 6 時間後の ucb-100406-1 の濃度は外れ値とみなされたが、原因を特定できなかった。

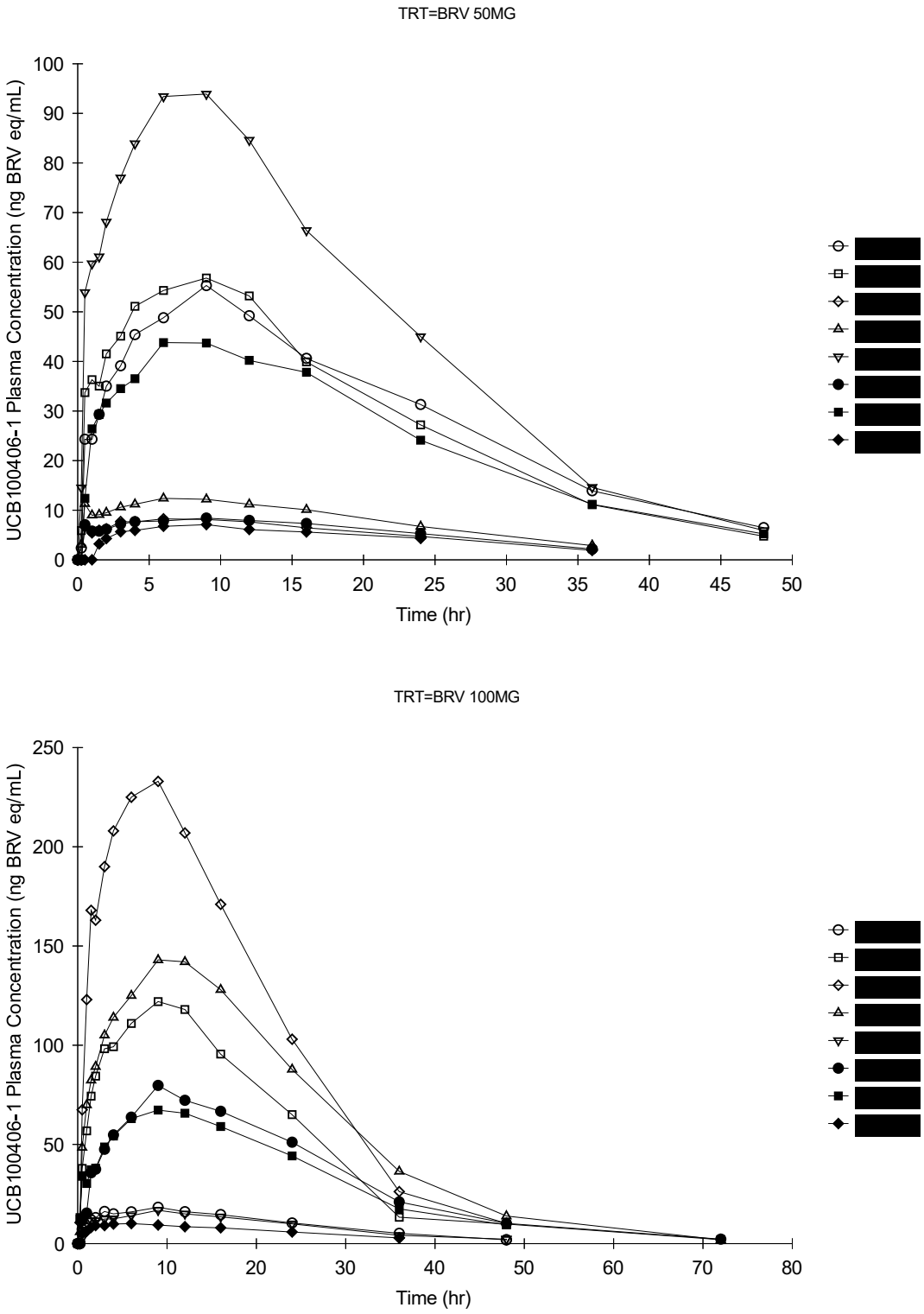
各 BRV 投与量で、個々の被験者の ucb 42145 及び ucb-107092-1 の血漿中濃度－時間推移は被験者間で類似していたが、個々の被験者の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移と同じパターンを示さなかった（N01209 試験 CSR Part A Table 14.2.1:3、Table 14.2.1:4、Figure 14.2.1:9、Figure 14.2.1:12）。

図 3.1-7　個々の被験者の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移
［単回経口投与（パート A）、PPS］




TRT=BRV 10MG
UCB100406-1 Plasma Concentration (ng BRV eq/mL)
Time (hr)
[redacted]


TRT=BRV 25MG
UCB100406-1 Plasma Concentration (ng BRV eq/mL)
Time (hr)
[redacted]



Data source: Figure 14.2.1:6

反復経口投与（パート B）

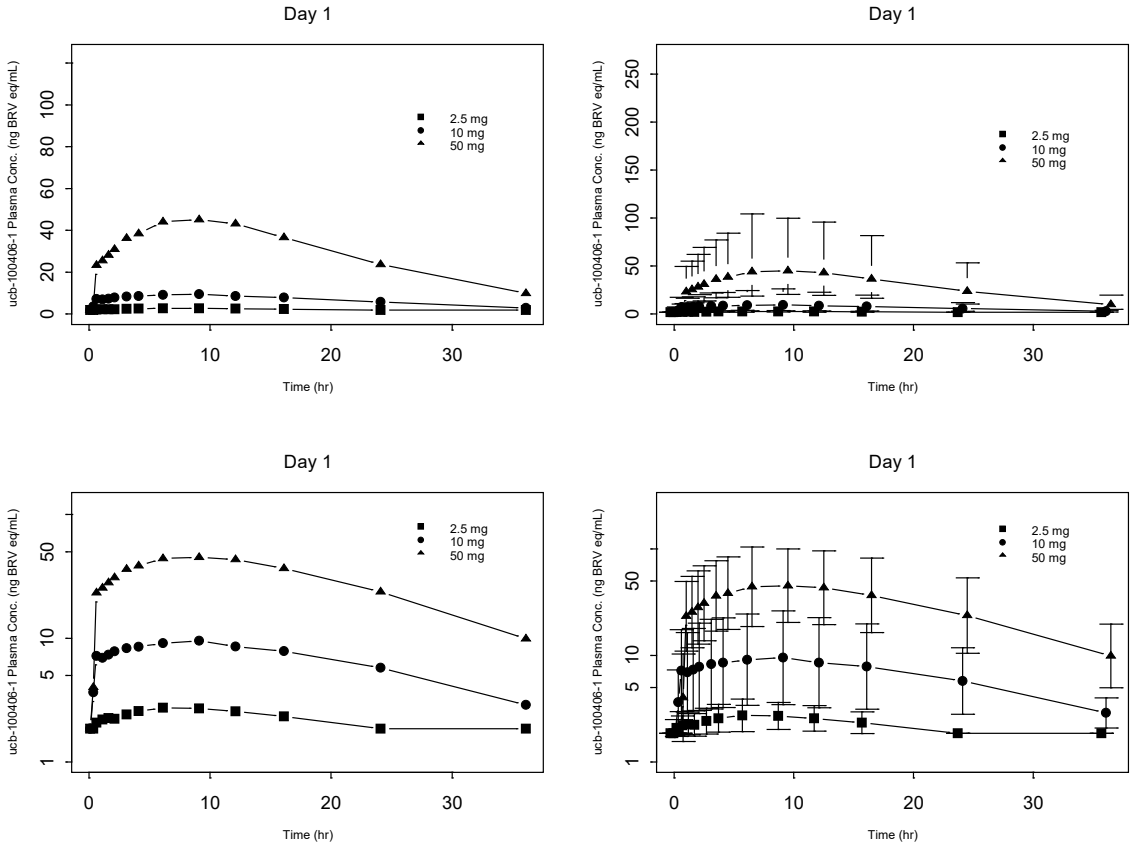
パート B の Day 1 の単回経口投与後及び Day 12 の反復経口投与後の ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の血漿中濃度－時間推移（PPS）を、それぞれ図 3.1-8、図 3.1-9 及び図 3.1-10 に示した。

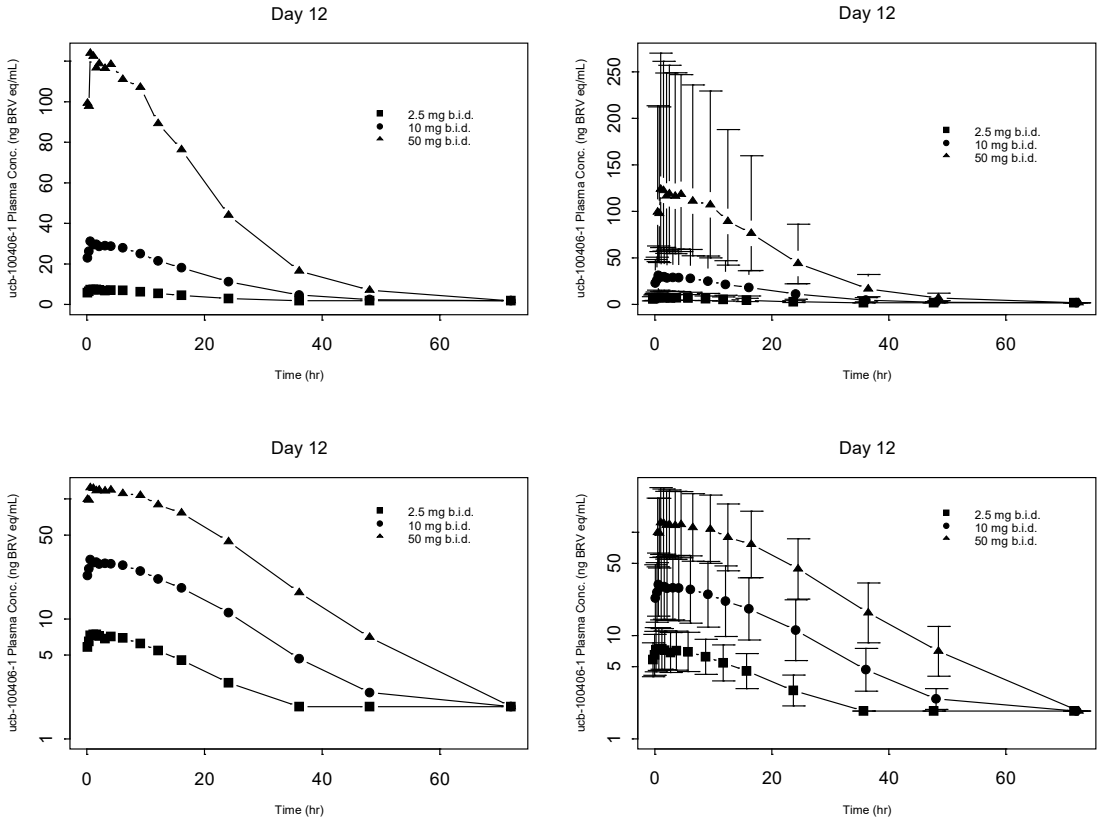
BRV 2.5mg を 1 日 2 回投与した時（Day 12）の 3 つの代謝物の血漿中濃度は非常に低かった。血漿中 ucb-107092-1 濃度は、BRV 2.5mg を 1 日 2 回投与したすべての被験者で、常に LOQ を下回った（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の LOQ は、それぞれ 1.86、1.99 及び 1.85ng/mL）（N01209 試験 CSR Part B Table 14.2.1:2、Table 14.2.1:3、Table 14.2.1:4）。

ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の血漿中濃度は投与量に比例して上昇した。

図 3.1-8　血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［反復経口投与（パート B）、PPS］

上：実数スケール（SD なし及び SD あり）、下：片対数スケール（同左）

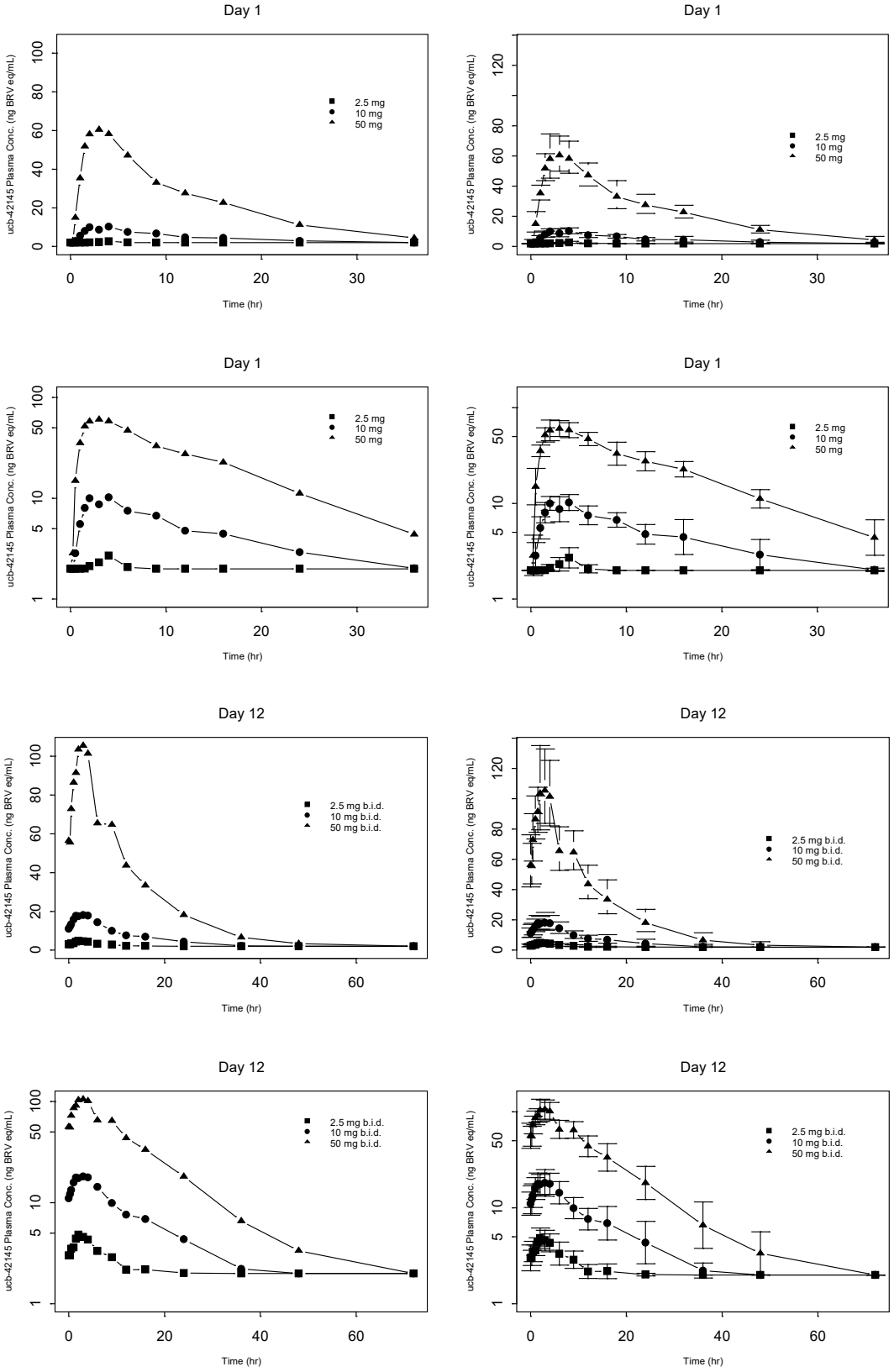




Data source: Figure 14.2.1:4

図 3.1-9 血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［反復経口投与（パート B）、PPS］

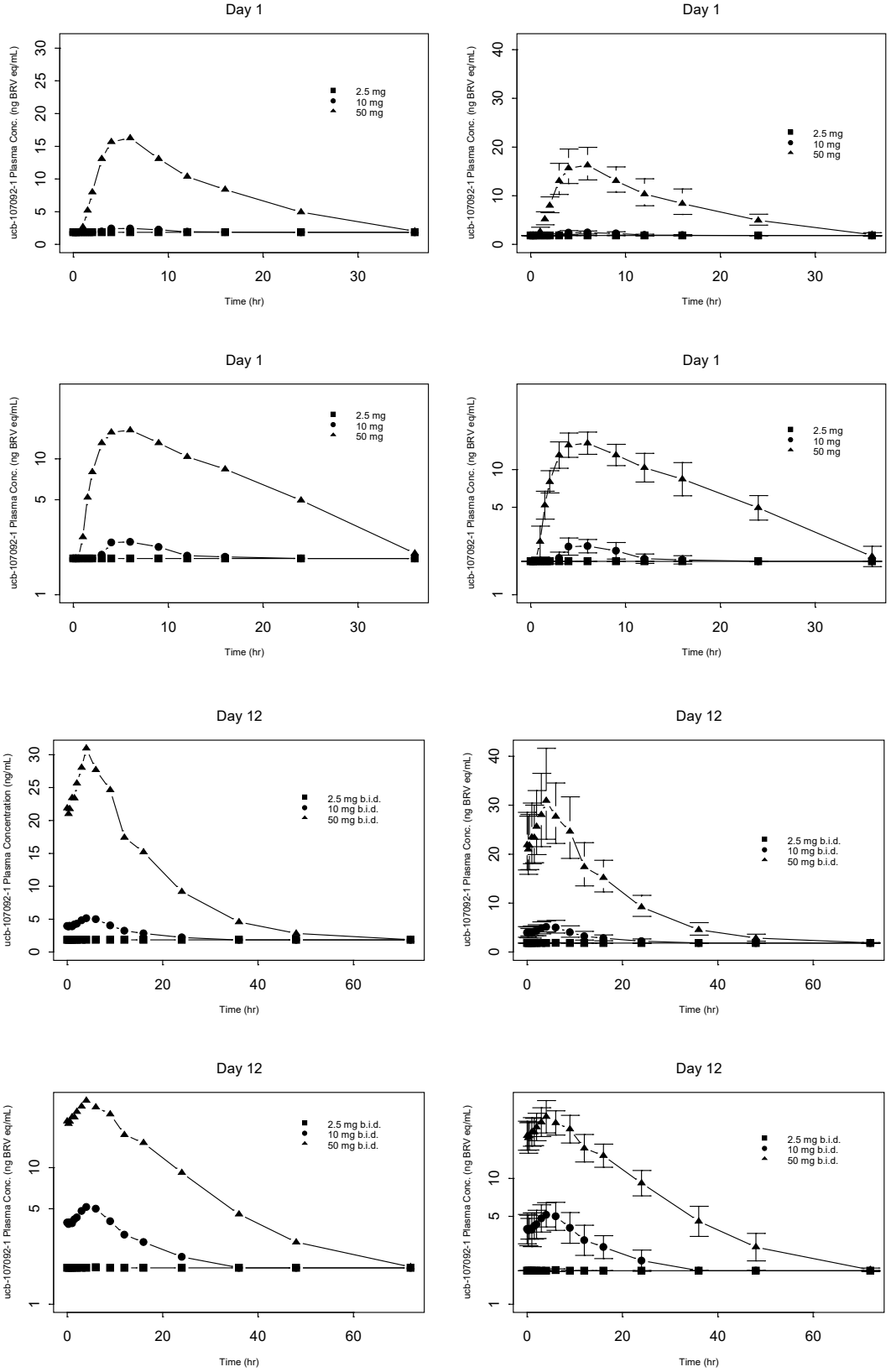
上：実数スケール（SD なし及び SD あり）、下：片対数スケール（同左）



Data source: Figure 14.2.1:7

図 3.1-10　血漿中 ucb-107092-1 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
［反復経口投与（パート B）、PPS］

上：実数スケール（SD なし及び SD あり）、下：片対数スケール（同左）



Data source: Figure 14.2.1:10

3.1.5.2　薬物動態パラメータ

3.1.5.2.1　BRV の薬物動態パラメータ

単回経口投与（パート A）

パート A で BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg を単回経口投与した時の BRV の PK パラメータ（PPS）を表 3.1-8 に示した。

BRV は投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2.5mg 投与から 50mg 投与では 0.5 時間、100mg 投与では 1.5 時間であった。$t_{1/2}$ は 8.49 時間（25mg 投与）から 9.34 時間（2.5mg 投与及び 50mg 投与）であった。C_{max} 及び AUC は投与量に比例して上昇及び増加した。AUC 算出にあたって外挿した領域はすべての被験者で約 20%未満であり、AUC を正確に算出することが可能であった。

その他の血漿中 PK パラメータはすべての投与量で同程度であり、明確な用量関係は認められなかった。

BRV の累積 f_e の平均値は 7.51%（25mg 投与）から 10.7%（10mg 投与）であった。累積 f_e 及び CL_R に、BRV の投与量の増加に伴う明確な用量関係は認められなかった。

被験者間のばらつきは、すべての血漿中 PK パラメータで小さく、尿中 PK パラメータで中程度であった。

表 3.1-8　BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［単回経口投与（パート A）、PPS］

PK parameters (unit)	Geometric Mean (geo CV[%])				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	86.6 (17.8)	373 (18.0)	900 (18.8)	1921 (20.2)	3083 (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} (ng·h/mL)	827 (19.0)	3506 (12.4)	7456 (18.9)	17804 (17.2)	32037 (14.0)
AUC (ng·h/mL)	865 (18.9)	3606 (13.5)	7649 (20.5)	18358 (18.2)	32203 (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)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects
(a) Median (range)
(b) Arithmetic mean (SD)
Data source: Table 14.2.3:1

反復経口投与（パート B）

パート B で BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 1 の単回経口投与後及び Day 12 の反復経口投与後の BRV の PK パラメータ（PPS）を表 3.1-9 に、Day 1 の AUC に対する Day 12 の AUC_τ の比（PPS）を表 3.1-10 に示した。

BRV は投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 0.5 時間であった。C_{max}、AUC 及び AUC_{τ} は投与量に比例して上昇及び増加した。その他のすべての血漿中 PK パラメータは、BRV の投与量に関わらず一定であった。$t_{1/2}$ は約 9 時間、Day 12 の累積 f_e は約 13%、CL_R は約 0.08mL/min/kg であった。すべての血漿中 PK パラメータ及び尿中 PK パラメータの被験者間のばらつきは、低度から中程度（約 9%～36%）であった。

Day 1 の AUC に対する Day 12 の AUC_{τ} の比の点推定値は、BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回反復経口投与した時、それぞれ 104%、104%及び 99.1%であり、いずれの投与量でも蓄積性は想定されなかった。

表 3.1-9　BRV の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［反復経口投与（パート B）、PPS］

	Geometric Mean (geo CV[%])					
	BRV 2.5mg bid (N=8)		BRV 10mg bid (N=8)		BRV 50mg bid (N=8)	
PK parameters (unit)	Day 1	Day 12	Day 1	Day 12 [(b)]	Day 1	Day 12
C_{max} (ng/mL)	63.7 (20.9)	113 (14.5)	329 (23.3)	508 (35.7)	1842 (30.7)	2477 (16.5)
C_{min} (ng/mL)	—	35.0 (20.4)	—	125 (29.8)	—	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 – 1.0)	0.50 (0.25 – 1.0)	0.50 (0.50 – 1.50)
AUC (ng·h/mL)	673 (14.3)	—	2830 (26.0)	—	14362 (16.6)	—
AUC_{τ} (ng·h/mL)	—	702 (12.8)	—	2785 (26.2)	—	14239 (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)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects
(a) Median (range)
(b) N=7
Data source: Table 14.2.3:1

表 3.1-10　Day 1 の AUC に対する Day 12 の AUC_{τ} の比［反復経口投与（パート B）、PPS］

Dose	Reference [(a)] AUC at Day 1	Test [(a)] AUC_{τ} at Day 12	Test [(b)]/ Reference
BRV 2.5mg bid	673 (602, 753)	702 (628, 785)	104 (101, 108)
BRV 10mg bid	2830 (2260, 3545)	2939 (2346, 3682)	104 (98.9, 109)
BRV 50mg bid	14362 (12563, 16418)	14239 (12456, 16277)	99.1 (95.4, 103)

(a) Geometric lsmean (95% confidence interval).
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test/Reference geometric lsmean ratio (%) derived from ANOVA.
Data source: Table 14.2.3:7

3.1.5.2.2　代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の薬物動態パラメータ

単回経口投与（パート A）

パート A の ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の PK パラメータ（PPS）を、それぞれ表 3.1-11、表 3.1-13 及び表 3.1-14 に示した。また、ucb-100406-1 の PK パラメータの一部で幾何平均値に大きなばらつきが認められたため、当該 PK パラメータの中央値（PPS）を表 3.1-12 に示した。

ucb 42145 及び ucb-107092-1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量依存的に幾何平均値が上昇及び増加した。しかし、ucb-100406-1 では用量依存的な上昇及び増加は認められなかった。

すべての代謝物の $t_{1/2}$ 及び t_{max} は、投与量に関わらず一定であった。

ucb-100406-1 の累積 f_e の幾何平均値は 4.79%（50mg 投与）から 11.6%（25mg 投与）まで変動したが、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の累積 f_e の幾何平均値はいずれの投与量でも同程度であった。

すべての代謝物の CL_R はいずれの投与量でも同程度であった。

ucb 42145 の CL_{fm}/F はすべての投与量で類似していたが、ucb-100406-1 の CL_{fm}/F には大きな変動が認められた。ucb-100406-1 の CL_{fm}/F の最小値と最大値の違いは、いずれの投与量でも約 20 倍であった。

ucb 42145 及び ucb-107092-1 の PK パラメータの被験者間のばらつきは、2.5 及び 10mg 投与の AUC を除き、おおむね 20%未満と小さかったが、ucb-100406-1 の PK パラメータの被験者間のばらつきは 100%を超えており、非常に大きかった。

一部の被験者（特に低用量投与）では、遅い測定時点で濃度が検出できず、AUC 外挿領域が 20%超となった。

表 3.1-11　ucb-100406-1 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［単回経口投与（パート A）、PPS］

ucb-100406-1 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo CV[%])				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	2.97 (53.1) [c]	10.5 (101)	25.1 (134)	23.0 (143)	53.6 (167)
t_{max} (h) [a]	7.5 (6.0 – 12.0) [c]	7.5 (6.0 – 9.0)	9.0 (6.0 – 9.0)	9.0 (6.0 – 9.0)	9.0 (6.0 – 9.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	24.8 (280) [c]	179 (188)	612 (145)	549 (154)	1383 (166)
AUC (ng·h/mL)	NC	322 (42.8) [d]	909 (48.4) [d]	657 (122)	1467 (153)
λ_z (1/h) [b]	NC	0.0601 (0.0117) [d]	0.0737 (0.0147) [d]	0.0626 (0.0159)	0.0679 (0.0145)
$t_{1/2}$ (h)	NC	11.7 (19.6) [d]	9.56 (19.1) [d]	11.5 (33.2)	10.4 (20.5)
CL_{fm}/F (L/h)	0.193 (268)	0.282 (97.3)	0.378 (139)	0.130 (162)	0.203 (174)
A_e (mg)	0.167 (207)	1.02 (78.4)	2.89 (107)	2.40 (127)	6.55 (148)
f_e (%)	6.69 (207)	10.2 (78.4)	11.6 (107)	4.79 (127)	6.55 (148)
CL_R (L/h)	NC	3.89 (15.4) [d]	4.14 (6.88) [d]	3.65 (22.2)	4.47 (19.0)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not Calculated
(a) Median (range)
(b) Arithmetic mean (SD)
(c) N=6
(d) N=7
Data source: Table 14.2.3:2

表 3.1-12 ucb-100406-1 の PK パラメータ［中央値（最小値、最大値）］
［単回経口投与（パート A）、PPS］

ucb-100406-1 PK parameters (units)	Median (Min – Max)				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	2.41 [(a)] (1.90 – 5.88)	10.2 (1.94 – 34.6)	24.3 (2.99 – 72.6)	28.1 (7.10 – 93.9)	73.5 (10.1 – 233)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	28.7 [(a)] (1.90 – 105)	215 (10.5 – 741)	657 (56.2 – 1615)	730 (130 – 2209)	2036 (246 – 5215)
AUC (ng·h/mL)	NC	297 [(b)] (226 – 764)	753 [(b)] (556 – 1641)	795 (232 – 2279)	2127 (303 – 5321)
A_e (mg)	0.229 (0.0218 – 0.603)	1.10 (0.236 – 2.63)	2.93 (0.452 – 7.13)	2.98 (0.683 – 8.98)	11.2 (1.51 – 23.8)
f_e (%)	9.15 (0.872 – 24.1)	11.0 (2.36 – 26.3)	11.7 (1.81 – 28.5)	5.96 (1.37 – 18.0)	11.2 (1.51 – 23.8)
CL_{fm}/F (L/h)	0.283 (0.0193 – 0.855)	0.298 (0.0522 – 0.876)	0.338 (0.0480 – 1.26)	0.159 (0.0271 – 0.581)	0.342 (0.0423 – 0.913)
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.0712 (0.00585 – 0.259)	0.0861 (0.0137 – 0.268)	0.0930 (0.0117 – 0.328)	0.0440 (0.00895 – 0.180)	0.0908 (0.0110 – 0.294)

N=number of subjects, NC=Not Calculated
(a) N=6
(b) N=7
Data source: Table 14.2.3:2

表 3.1-13 ucb 42145 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［単回経口投与（パート A）、PPS］

ucb 42145 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo CV[%])				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	3.15 (22.1)	15.1 (19.9)	39.2 (19.5)	88.3 (11.2)	158 (13.9)
t_{max} (h) [(a)]	3.0 (1.5 – 4.0)	3.0 (2.0 – 4.0)	4.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (3.0 – 4.0)	4.0 (3.0 – 4.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	12.8 (64.8)	185 (31.0)	473 (19.5)	1177 (13.2)	2171 (13.1)
AUC (ng·h/mL)	NC	NC	524 (17.4)	1248 (13.9)	2242 (13.7)
λ_z (1/h) [(b)]	NC	NC	0.0670 (0.0162)	0.0655 (0.0101)	0.0716 (0.0161)
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	10.7 (26.9)	10.7 (15.0)	9.89 (22.4)
CL_{fm}/F (L/h)	0.938 (13.6)	0.985 (11.8)	0.985 (9.82)	0.871 (15.0)	1.06 (12.9)
A_e (mg)	0.812 (15.6)	3.55 (15.8)	7.54 (16.8)	16.0 (15.1)	34.3 (16.1)
f_e (%)	32.5 (15.6)	35.5 (15.8)	30.1 (16.8)	32.0 (15.1)	34.3 (16.1)
CL_R (L/h)	NC	NC	14.4 (10.0)	12.8 (15.5)	15.3 (8.40)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not Calculated
(a) Median (range)
(b) Arithmetic mean (SD)
Data source: Table 14.2.3:3

表 3.1-14　ucb-107092-1 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［単回経口投与（パート A）、PPS］

ucb-107092-1 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo CV[%])				
	BRV 2.5mg (N=8)	BRV 10mg (N=8)	BRV 25mg (N=8)	BRV 50mg (N=8)	BRV 100mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	NC	3.31 (17.6)	8.05 (17.2)	18.5 (13.2)	29.2 (12.8)
t_{max} (h) [(a)]	NC	4.0 (4.0 – 6.0)	6.0 (4.0 – 6.0)	6.0 (4.0 – 6.0)	6.0 (4.0 – 9.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	NC	23.1 (96.9)	115 (12.4)	297 (16.3)	515 (8.68)
AUC (ng·h/mL)	NC	65.0 (20.4) [(c)]	165 (9.94) [(d)]	354 (14.5)	558 (8.65)
λ_z (1/h) [(b)]	NC	0.0620 (0.0146) [(c)]	0.0571 (0.0108) [(d)]	0.0640 (0.0137)	0.0600 (0.00478)
$t_{1/2}$ (h)	NC	11.5 (25.8) [(c)]	12.3 (20.5) [(d)]	11.1 (23.4)	11.6 (7.56)
A_e (mg)	0.305 (8.38)	1.43 (17.0)	3.45 (9.65)	6.67 (12.1)	13.1 (8.02)
f_e (%)	12.2 (8.38)	14.3 (17.0)	13.8 (9.65)	13.3 (12.1)	13.1 (8.02)
CL_R (L/h)	NC	NC	20.4 (6.50) [(d)]	18.8 (16.8)	23.5 (8.91)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not Calculated
(a) Median (range)
(b) Arithmetic mean (SD)
(c) N=6
(d) N=7
Data source: Table 14.2.3:4

反復経口投与（パート B）

パート B の Day 1 の単回経口投与後及び Day 12 の反復経口投与後の ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の PK パラメータ（PPS）を、それぞれ表 3.1-15、表 3.1-16 及び表 3.1-17 に示した。

ucb-100406-1 の C_{max}、AUC 及び AUC_τ は投与量に比例して上昇及び増加し、被験者間のばらつきは、C_{max} で 29%～99%、AUC で 24%～90%、AUC_τ で 44%～87%であった。CL_R（約 1.2mL/min/kg）及び f_e（約 25%）は投与量に依存しなかったが、累積 f_e は大きな変動（30%～113%）を示した。CL_{fm}/F も Day 1 又は 12 で大きな変動を示し、投与量に依存する可能性があった（Day 1：41%～156%、Day 12：45%～110%）。

ucb 42145 及び ucb-107092-1 の C_{max}、AUC 及び AUC_τ は投与量に比例して上昇及び増加したが、CL_{fm}/F、CL_R 及び f_e は投与量に依存しなかった。C_{max}、AUC 及び AUC_τ の被験者間のばらつきは 13%～34%と中程度であり、f_e の被験者間のばらつきは 30%以下であった。

表 3.1-15　ucb-100406-1 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［反復経口投与（パート B）、PPS］

ucb-100406-1 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo 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	Day 1	Day 12
C_{max} (ng/mL)	3.06 (28.6) [(b)]	8.12 (46.5)	12.1 (99.0) [(b)]	32.1 (83.9) [(b)]	46.1 (95.9)	130 (90.5)
t_{max} (h) [(a)]	6.0 (4.0 – 9.0) [(b)]	1.0 (0.5 – 4.0)	9.0 (6.0 – 9.0) [(b)]	0.5 (0.5 – 1.0) [(b)]	9.0 (6.0 – 12.0)	0.5 (0.5 – 4.0)
AUC (ng·h/mL)	NC	—	432 (23.9) [(c)]	—	1218 (90.3)	—
AUC_{τ} (ng·h/mL)	—	79.8 (44.0)	—	322 (84.5) [(b)]	—	1321 (87.4)
$t_{1/2}$ (h)	NC	15.2 (40.7)	10.4 (16.4) [(c)]	10.6 (26.5) [(b)]	9.80 (14.9)	9.29 (12.5)
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.128 (40.5)	0.136 (45.4)	0.103 (156)	0.139 (110) [(b)]	0.0996 (111)	0.113 (106)
f_e (%)	13.3 (30.4)	30.3 (34.5)	10.4 (113)	26.8 (73.6) [(b)]	10.4 (95.1)	23.4 (78.5)
CL_R (mL/min/kg)	NC	1.19 (10.1)	1.07 (16.6) [(c)]	1.20 (13.8) [(b)]	1.17 (11.6)	1.22 (26.0)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not calculated
(a) Median (range)
(b) N=7
(c) N=6
Data source: Table 14.2.3:2

表 3.1-16　ucb 42145 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［反復経口投与（パート B）、PPS］

ucb 42145 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo 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	Day 1	Day 12
C_{max} (ng/mL)	3.03 (17.6) [(b)]	5.28 (14.7)	10.8 (15.1)	19.6 (24.2) [(c)]	68.9 (17.3)	113 (23.7)
t_{max} (h) [(a)]	3.5 (3.0 – 4.0) [(b)]	2.0 (1.5 – 6.0)	4.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (1.5 – 4.0) [(c)]	3.0 (1.5 – 4.0)	2.5 (1.0 – 4.0)
AUC (ng·h/mL)	NC	—	185 (34.0)	—	905 (15.5)	—
AUC_{τ} (ng·h/mL)	—	42.2 (17.2) [(b)]	—	162 (24.9) [(c)]	—	901 (18.7)
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	11.6 (30.2)	10.7 (15.8) [(c)]	8.71 (21.4)	9.23 (21.6)
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.280 (13.7)	0.300 (6.52)	0.275 (21.4)	0.322 (17.7) [(c)]	0.293 (14.2)	0.337 (13.3)
f_e (%)	29.0 (13.6)	59.4 (17.7)	27.8 (17.7)	52.5 (25.6) [(c)]	30.6 (14.1)	54.3 (26.6)
CL_R (mL/min/kg)	NC	5.10 (8.97) [(b)]	4.19 (38.8)	5.54 (24.5) [(c)]	4.66 (10.4)	5.32 (19.1)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not calculated
(a) Median (range)
(b) N=6
(c) N=7
Data source: Table 14.2.3:3

表 3.1-17　ucb-107092-1 の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］
［反復経口投与（パート B）、PPS］

ucb-107092-1 PK parameters (units)	Geometric Mean (geo 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	Day 1	Day 12
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	2.50 (14.6)	5.35 (21.7) [b]	16.7 (19.6)	31.1 (30.1)
t_{max} (h) [a]	NC	NC	6.0 (4.0 – 9.0)	4.0 (4.0 – 6.0) [b]	6.0 (4.0 – 6.0)	4.0 (2.0 – 4.0)
AUC (ng·h/mL)	NC	—	NC	—	316 (20.9)	—
AUC_{τ} (ng·h/mL)	—	NC	—	56.9 (12.6) [c]	—	303 (25.1)
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	16.2 (14.6) [c]	11.1 (22.0)	14.4 (20.2)
f_e (%)	13.2 (13.3)	32.2 (14.0)	12.8 (13.9)	29.6 (14.9) [b]	14.3 (16.8)	29.3 (13.6)
CL_R (mL/min/kg)	NC	NC	NC	7.48 (16.7) [b]	6.23 (16.3)	6.29 (41.9)

CV=Coefficient of Variation, geo=geometric, N=number of subjects, NC=Not calculated
(a) Median (range)
(b) N=7
(c) N=6
Data source: Table 14.2.3:4

3.1.5.3　用量比例性

単回経口投与（パート A）

BRV を 2.5mg から 100mg の範囲で単回経口投与した時の BRV の C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められた。一方、CL/F、CL_R、V_z/F、$t_{1/2}$、MRT 及び f_e は用量に依存しないことが確認された（N01209 試験 CSR Part A Table 14.2.3:7、Figure 14.2.1:24）。

反復経口投与（パート B）

Day 1 及び 12 の BRV の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して上昇及び増加した。その他の血漿中の PK パラメータ（t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F）はすべての投与量で一定であった。BRV の累積 f_e 及び CL_R はすべての投与量で一定であった（N01209 試験 CSR Part B Figure 14.2.1:1、Figure 14.2.1:13、Table 14.2.3:1、Table 14.2.3:7）。

3.1.6　シトクロム P4502C19 遺伝子型

単回経口投与（パート A）

パート A の CYP2C19 の遺伝子型（FAS）を表 3.1-18 に示した。

86 の CYP2C19 アレルのうち、*2 が 32（37.2%）、*3 が 11（12.8%）に認められた。ホモ接合 EM（*1/*1）が 12 例（27.9%）、ヘテロ接合 EM が 19 例（44.2%）［15 例が（*1/*2）及び 4 例が（*1/*3）］、PM が 12 例（27.9%）［6 例が（*2/*2）、5 例が（*2/*3）及び 1 例が（*3/*3）］であった。

BRV の C_{max} 及び f_e に、ホモ接合 EM 群、ヘテロ接合 EM 群及び PM 群の間で意味のある差はなかった。しかし、体重で標準化した AUC の幾何平均値に群間差が認められた。PM 群では、ホモ接合 EM 群よりも、AUC が約 42%増加し、CL/F が約 30%減少した。ヘテロ接合 EM 群では、ホモ接合 EM 群よりも、AUC が約 22%増加し、CL/F が約 18%減少した。$t_{1/2}$ は、PM 群及びヘテロ接合 EM 群で、ホモ接合 EM 群よりも延長した（N01209 試験 CSR Part A Table 14.2.3:14）。ホモ接合 EM

群、ヘテロ接合 EM 群及び PM 群の V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 0.635、0.646 及び 0.649L/kg であり、3 群間で類似していた（N01209 試験 CSR Part A Table 14.2.3:9）。

表 3.1-18　CYP2C19 遺伝子型［単回経口投与（パート A）、FAS］

Characteristics	Descriptive Statistics	Step 1 (N=9)	Step 2 (N=9)	Step 3 (N=9)	Step 4 (N=7)	Step 5 (N=9)	BRV (N=36)	Placebo (N=7)	Overall (N=43)
CYP2C19 genotype									
*1/*1	N (%)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	3 (33.3)	10 (27.8)	2 (28.6)	12 (27.9)
*1/*2	N (%)	3 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (42.9)	1 (11.1)	13 (36.1)	2 (28.6)	15 (34.9)
*1/*3	N (%)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	4 (11.1)	0	4 (9.3)
*2/*2	N (%)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (22.2)	5 (13.9)	1 (14.3)	6 (14.0)
*2/*3	N (%)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (8.3)	2 (28.6)	5 (11.6)
*3/*3	N (%)	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (2.8)	0	1 (2.3)
CYP2C19 alleles [(a)]									
*1	N (%)	9 (50.0)	9 (50.0)	12 (66.7)	5 (35.7)	8 (44.4)	37 (51.4)	6 (42.9)	43 (50.0)
*2	N (%)	6 (33.3)	7 (38.9)	6 (33.3)	6 (42.9)	7 (38.9)	26 (36.1)	6 (42.9)	32 (37.2)
*3	N (%)	3 (16.7)	2 (11.1)	0	3 (21.4)	3 (16.7)	9 (12.5)	2 (14.3)	11 (12.8)
CYP2C19 genotype class [(b)]									
homo-zygous EM	N (%)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	3 (33.3)	10 (27.8)	2 (28.6)	12 (27.9)
hetero-zygous EM	N (%)	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (42.9)	2 (22.2)	17 (47.2)	2 (28.6)	19 (44.2)
PM	N (%)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (42.9)	4 (44.4)	9 (25.0)	3 (42.9)	12 (27.9)

N=number of subjects
(a) One subject can belong to 2 different categories. The denominator is equal to N×2.
(b) Genotype class: homozygous EM: *1/*1, heterozygous EM: *1/*2 and *1/*3, PM: *2/*2, *2/*3 and *3/*3.
Data source: Table 14.1.2:2

反復経口投与（パート B）

パート B の CYP2C19 の遺伝子型（FAS）を表 3.1-19 に示した。

52 の CYP2C19 アレルのうち、*2 が 13（25.0%）、*3 が 7（13.5%）に認められた。ホモ接合 EM（*1/*1）が 10 例（38.5%）、ヘテロ接合 EM が 12 例（46.2%）［8 例が（*1/*2）及び 4 例が（*1/*3）］、PM が 4 例（15.4%）［1 例が（*2/*2）及び 3 例が（*2/*3）］であった。

Day 1 の BRV の C_{max} 及び AUC は、いずれもヘテロ接合 EM 群がホモ接合 EM 群よりも、それぞれ 24%及び 26%高かった。Day 12 の C_{max} 及び AUC_τ も同様に、ヘテロ接合 EM 群がホモ接合 EM 群よりも、それぞれ 19%及び 27%高かった。累積 f_e も、Day 1 及び 12 のいずれも、ヘテロ接合 EM 群がホモ接合 EM 群よりも約 30%高かった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.2.3:13）。PM 群の個々の被験者の AUC は EM 群よりも総じて高く、累積 f_e は EM 群よりも総じてわずかに高かった（N01209 試験 CSR Part B Table 14.2.3:8）。

表 3.1-19 CYP2C19 遺伝子型［反復経口投与（パート B）、FAS］

Characteristics	Descriptive Statistics	Step 6 (N=6)	Step 7 (N=10)	Step 8 (N=10)	BRV (N=21)	Placebo (N=5)	Overall (N=26)
CYP2C19 genotype							
*1/*1	N (%)	3 (50.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	8 (38.1)	2 (40.0)	10 (38.5)
*1/*2	N (%)	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (40.0)	6 (28.6)	2 (40.0)	8 (30.8)
*1/*3	N (%)	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (19.0)	0	4 (15.4)
*2/*2	N (%)	0	0	1 (10.0)	1 (4.8)	0	1 (3.8)
*2/*3	N (%)	1 (16.7)	2 (20.0)	0	2 (9.5)	1 (20.0)	3 (11.5)
CYP2C19 alleles [(a)]							
*1	N (%)	8 (66.7)	12 (60.0)	12 (60.0)	26 (61.9)	6 (60.0)	32 (61.5)
*2	N (%)	2 (16.7)	5 (25.0)	6 (30.0)	10 (23.8)	3 (30.0)	13 (25.0)
*3	N (%)	2 (16.7)	3 (15.0)	2 (10.0)	6 (14.3)	1 (10.0)	7 (13.5)
CYP2C19 genotype class [(b)]							
homozygous EM	N (%)	3 (50.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	8 (38.1)	2 (40.0)	10 (38.5)
heterozygous EM	N (%)	2 (33.3)	4 (40.0)	6 (60.0)	10 (47.6)	2 (40.0)	12 (46.2)
PM	N (%)	1 (16.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (14.3)	1 (20.0)	4 (15.4)

N=number of subjects
(a) One subject can belong to 2 different categories. The denominator is equal to N×2.
(b) Genotype class: homozygous EM; *1/*1, heterozygous EM; *1/*2, *1/*3, PM; *2/*2, *2/*3, and *3/*3
Data source: Table 14.1.2:2

3.1.7 結論

単回経口投与（パート A）

BRV 2.5、10、25、50 及び 100mg を日本人健康成人男性に単回経口投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。BRV を単回経口投与した時、100mg まで線形的な PK 特性が認められた。遺伝子型分析の結果、CYP2C19 は BRV の ucb-100406-1 への水酸化に関与する主要な酵素であると結論付けられた。しかし、CYP2C19 の多型が血漿中 BRV 濃度に及ぼす影響はわずかであり、有効性及び安全性の観点から臨床的な意義はないと考えられた。

反復経口投与（パート B）

BRV 2.5、10 及び 50mg を 1 日 2 回、日本人健康成人男性に反復経口投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。BRV をこれらの用量範囲で反復経口投与した時、血漿中 BRV 濃度は Day 4（1 日 2 回投与開始後 2 日）に定常状態に達し、蓄積性はないと考えられた。また、BRV 反復経口投与後の BRV 及びその 3 つの代謝物の PK は線形であると予想された。

PM 被験者数が非常に少なかったため、PM 被験者の PK をホモ接合 EM 被験者及びヘテロ接合 EM 被験者と統計的に比較することはできなかった。しかし、ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM 間の BRV の PK の違いは安全性の点で臨床的な意義はなく、この対立遺伝子の変異は主に BRV の不活性代謝物である ucb-100406-1 の PK に影響することから、CYP2C19 の遺伝子型は臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2　N01066 試験［外国人健康男性被験者 27 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加のカプセル剤）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回経口投与、3 パネル交互投与、3 期用量漸増（10～1400mg）試験］（5.3.3.1.3：参考資料）

3.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.2-1 に示した。

表 3.2-1　試験方法の概略：N01066 試験

項目	内容
標題	外国人健康男性被験者 27 例を対象に ucb 34714（賦形剤無添加のカプセル剤）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回経口投与、3 パネル交互投与、3 期用量漸増（10～1400mg）試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 外国人の健康男性被験者に ucb 34714［ブリーバラセタム（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） 副次目的： · 未変化体の血漿及び尿の薬物動態（PK）を評価する · 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 探索的目的 · 中枢神経系への潜在的な薬力学（PD）作用及びその用量関連性を評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回経口投与、3 パネル交互投与、3 期用量漸増
試験方法	試験参加の文書同意が得られた被験者を対象に、治験薬初回投与前 3 週間以内にスクリーニングを実施した。 スクリーニングで適格性が確認された被験者（27 例）を 3 つのパネルに分割して組み入れた。各パネルの各用量漸増期（以下、投与期）で BRV 投与が 6 例及びプラセボ投与が 3 例となるように無作為化した。更に、各被験者が二重盲検下で 3 つの投与期に BRV 投与を 2 回及びプラセボ投与を 1 回受けるように無作為化した。 治験薬の投与スケジュールの概要を下表に示した。 Dose levels # / Week / Dose (mg) / Panel 1 N=9 / Panel 2 N=9 / Panel 3 N=9 1 / 1 / 10 / X / / 2 / 2 / 20 / / X / 3 / 3 / 40 / / / X 4 / 5 / 80 / X / / 5 / 6 / 150 / / X / 6 / 7 / 300 / / / X 7 / 9 / 600 / X / / 8 / 10 / 1000 / / X / 9 / 11 / 1400 / / / X Source: Table 9:1 治験薬投与後 2 日間（少なくとも 24 時間）被験者を観察し、安全性上の懸念が認められない場合、治験実施医療機関から退院させた。 治験薬の初回投与後に 28 日間の wash-out 期間を設け、wash-out 期間中に他の 2 つのパネルの被験者への治験薬投与及び観察を実施した。治験薬の 2 回目投与後から最終投与まで、同様に 28 日間の wash-out 期間を設けた。 試験終了時検査を治験薬最終投与から 5～14 日の間に実施した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法（続き）</td><td>PK 解析用の血液検体を、BRV 投与開始前並びに BRV 投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、16 及び 24 時間に採取した。また、尿検体を、BRV 投与開始前 0～12 時間並びに BRV 投与後 0～3、3～6、6～9、9～12 及び 12～24 時間の蓄尿で採取した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>外国人健康成人男性</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>· 計画例数：27 例
· スクリーニング例数：43 例
· 無作為化例数：27 例
· Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：27 例
· 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：27 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>主な選択基準：
1) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な成人男性（人種を問わない）
2) BMI が 19.0～27.0kg/m^2 の者</td></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>被験薬（賦形剤無添加の経口カプセル剤）：
BRV 10mg（バッチ番号[redacted]）
BRV 20mg（バッチ番号[redacted]）
BRV 40mg（バッチ番号[redacted]）
BRV 80mg（バッチ番号[redacted]）
BRV 150mg（バッチ番号[redacted]）
BRV 200mg（バッチ番号[redacted]）

対照薬（結晶セルロースを充填した経口カプセル剤）：
プラセボ 50mg（バッチ番号[redacted]）
プラセボ 150mg（バッチ番号[redacted]）

投与量及び投与方法：
各投与期の各パネルで以下のとおり BRV 又はプラセボを投与した。
· 投与期 1
· パネル 1：BRV 10mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 2：BRV 20mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 3：BRV 40mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· 投与期 2
· パネル 1：BRV 80mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 2：BRV 150mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 3：BRV 300mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· 投与期 3
· パネル 1：BRV 600mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 2：BRV 1000mg（6 例）又はプラセボ（3 例）
· パネル 3：BRV 1400mg（6 例）又はプラセボ（3 例）

BRV の各用量で投与したカプセル剤とカプセル数を下表に示した。
<table><tr><th>Total 34714 dose given to the subject</th><th>Dosage form used</th></tr><tr><td>10mg</td><td>1*10mg</td></tr><tr><td>20mg</td><td>1*20mg</td></tr><tr><td>40mg</td><td>1*40mg</td></tr><tr><td>80mg</td><td>1*80mg</td></tr><tr><td>150mg</td><td>1*150mg</td></tr><tr><td>300mg</td><td>2*150mg</td></tr><tr><td>600mg</td><td>3*200mg</td></tr><tr><td>1000mg</td><td>5*200mg</td></tr><tr><td>1400mg</td><td>7*200mg</td></tr></table>Source: Table 9:2

いずれの被験者も、各投与日の午前 8 時前後に治験薬の投与を受けた。治験薬投与の前後 1 時間は被験者の水分摂取を制限し、室温の水 240mL と共に治験薬を投与した。治験薬投与後、被験者は直立座位の姿勢を 1 時間以上維持した。</td></tr>
</table>

項目		内容
試験期間		最長 12 週間 · スクリーニング期間：最長 3 週間（治験薬初回投与の 1～21 日前） · 投与期間：1 投与期あたり 1 日、3 投与期（計 3 日間） · wash-out 期間：1 及び 2 回目の治験薬投与後 22～28 日間（計 44～56 日間） · 試験終了時検査：治験薬最終投与から 5～14 日後
評価項目	PK	主要評価項目 · 血漿中及び尿中 BRV 濃度－時間推移（参考 PK パラメータ：AUC、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、MRT、CL/f、V_z/f、A_e、f_e、CL_R、CL_{NR}）
	PD	探索的評価項目 · 選択反応時間 · Number Pairs Task · タッピングテスト · 衝動性眼球運動 · 薬物脳波（Pharmaco-EEG） · Addiction Research Center Inventory（ARCI）49 · Bond and Lader 視覚的アナログスケール（VAS）
	安全性	· 身体所見 · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数） · 呼吸数 · 心電図（ECG）（心室拍動、PR、QRS、QT、QTcB） · 脳波（EEG） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 有害事象（AE）の記録（頻度、重症度及び治験薬との因果関係）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データ開鍵前に実施したデータ解析前会議で、PD 又は PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK： PPS を対象に PK を解析した。 被験者ごとに未変化体の濃度－時間推移を図示した。用量別に未変化体の平均濃度－時間推移を図示した。PK パラメータの要約統計量を算出した。用量比例性の解析前に AUC 及び Cmax を対数変換した。tmax を除くすべてのパラメータについて、被験者を変量効果とし、用量を固定効果とした線形混合モデルで解析した。用量別に、最小二乗平均値及び 95%信頼区間（CI）を示した。 未変化体の AUC 及び Cmax の用量比例性を、プロット図を作成して探索すると共に、被験者を変量効果に含めたランダム切片パワーモデル[(1), (2)]で探索した。モデルの計算式を以下に示した。 $\ln(AUC \text{ or } C_{max}) = \alpha + \beta * \ln(dose)$ パラメータ β の推定値及び 90% CI を示し、用量比例性をパワーモデルで評価した。用量範囲に依存する許容範囲（0.928～1.072）を事前に設定（同等性範囲 70%～143%に基づき用量範囲について補正）し、この許容範囲内に傾き（β の推定値）の 90% CI が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。用量比例性が認められなかった場合、比例性から外れている用量を探索した。 未変化体の λz、CL/f、Vz/f、fe 及び CLR の用量依存性についても、用量比例性と同じモデルで評価し、パラメータ β の推定値及び 90% CI を示した（用量依存性が認められた場合、理論上 β は 0 に等しくなる）。 tmax の用量依存性については中央値で評価した。

(1) Gough K, Hutchinson M, Keene O, Byrom B, Ellis S, Lacey L, et al. Assessment of dose proportionality: report from the statisticians in the pharmaceutical industry / pharmacokinetics UK joint working party. Drug Information Journal. 1995;29:1039-48.

(2) Smith BP, Vandenhende FR, Desarnte KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, et al. Confidence Interval Criteria for assessment of dose proportionality. Pharm Res. 2000;17(10):1278-83.

項目	内容
統計解析方法（続き）	PD： PPS を対象に PD を解析した。 すべての PD 評価項目について、要約統計量、治験薬投与前からの平均変化量のプロット（用量ごと）、治験薬投与前からの変化量の BRV とプラセボとの間の平均値の差（用量ごと、評価時点ごと）と 95% CI を示し、BRV の効果を探索した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 すべての AE を、AE の発現日時及び治験薬の投与日時に基づき、治験薬投与前に発現した AE 又は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に分類した。TEAE を MedDRA ver. 4.0 でコード化した。次回の治験薬投与までの間に発現した TEAE は、発現の直近で投与された用量で認められた TEAE とした。AE の持続時間を発現日時及び転帰日時で算出した。 TEAE について、発現例数、治験薬との因果関係及び重症度を要約した。すべての治験薬投与前に発現した AE 及び TEAE を、器官別大分類（SOC）及び基本語で示した。治験薬との因果関係及び重篤度に関わらず、主な AE の概略を示した。 バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値の要約統計量を示した。更に、安全性パラメータの結果を個別に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2001 年 9 月～2001 年 12 月

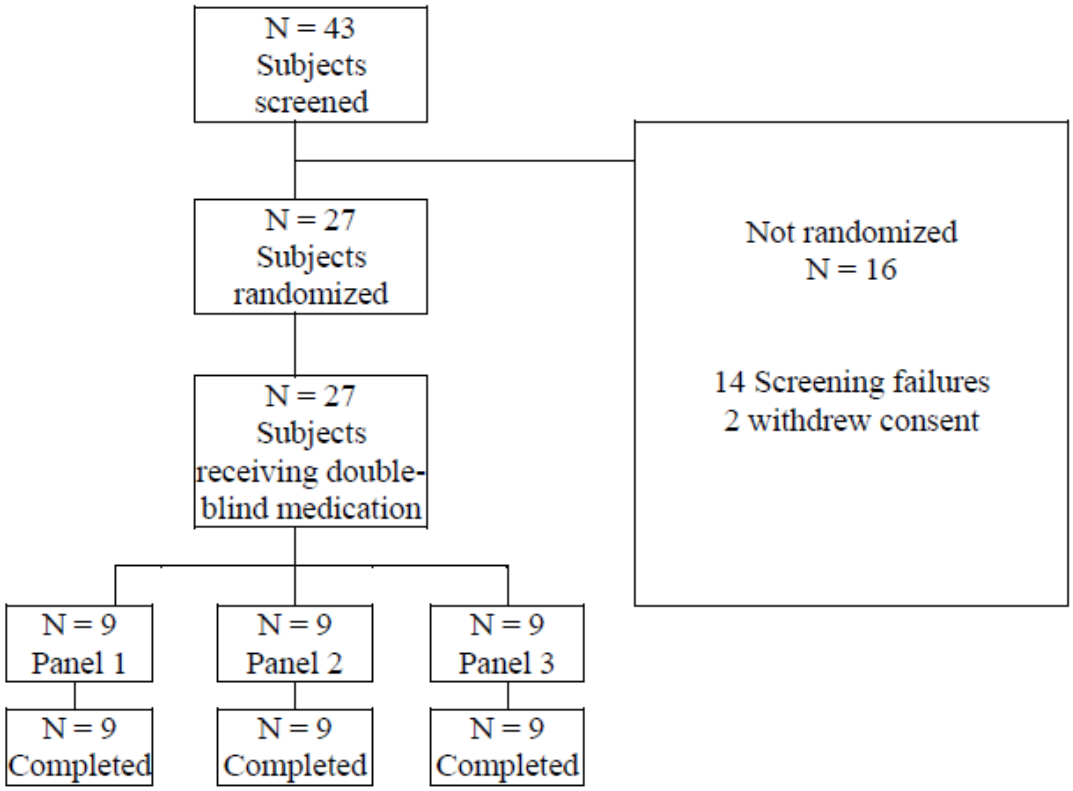
3.2.2 被験者の構成

3.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 3.2-1 に示した。

43 例がスクリーニングされた。このうち 16 例が治験薬を割り当てられなかった（スクリーニング不適格が 14 例、同意撤回が 2 例）。27 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた。27 例全例が試験を完了した。

図 3.2-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1

3.2.3 被験者背景

3.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 3.2-2 に示した。

試験に参加した 27 例中、1 例はアジア／太平洋諸島人で、残りの 26 例は白人であった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.4:1）。全体の平均年齢（範囲）は 33.43 歳（22.8～49.5 歳）であった。平均身長（範囲）は 178.2cm（167～196cm）、平均体重（範囲）は 73.5kg（62～88kg）、BMI の範囲は 21～27kg/m^2 であった。

3 つのパネル間の人口統計学的特性に、注目すべき差は認められなかった。

表 3.2-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Panel 1 (N=9)	Panel 2 (N=9)	Panel 3 (N=9)	Overall (N=27)
Age (years)				
Mean (SD)	37.69 (7.48)	31.88 (7.57)	30.74 (5.62)	33.43 (7.36)
Median	35.5	33.5	29.8	33.5
Range	28.7 – 49.5	23.0 – 46.5	22.8 – 38.6	22.8 – 49.5
Weight (kg)				
Mean (SD)	73.8 (7.0)	73.6 (6.4)	73.2 (7.1)	73.5 (6.6)
Median	73	74	73	73
Range	65 – 83	62 – 85	63 – 88	62 – 88
Height (cm)				
Mean (SD)	177.6 (4.4)	179.6 (8.4)	177.6 (9.4)	178.2 (7.5)
Median	177	181	180	178
Range	173 – 187	167 – 196	167 – 195	167 – 196
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	23.38 (1.85)	22.84 (1.65)	23.19 (1.03)	23.14 (1.51)
Median	22.8	22.2	23.1	22.8
Range	21.4 – 26.4	21.1 – 26.8	21.7 – 25.2	21.1 – 26.8

Source: Table 14.1.2:1

3.2.4　薬物動態

3.2.4.1　血漿中 BRV 濃度

BRV の血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 3.2-3 に示した。また、BRV 投与後 48 時間及び投与後 6 時間までの血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を、それぞれ図 3.2-2 及び図 3.2-3 に示した。

治験薬投与前（ベースライン）の血漿中 BRV 濃度は、BRV 投与例及びプラセボ投与例共に、すべての検体で定量下限（LOQ）未満であった。BRV 10～1400mg を経口単回投与した時の血漿中 BRV 濃度は、BRV 10mg の投与後 16 及び 24 時間の検体の多くで LOQ 未満であったが、他の検体ではおおむね定量可能であった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.6:1、Listing 16.2.6:2、Listing 16.2.6:3）。

C_{max} の平均値［標準偏差（SD）］は、BRV 10mg 投与で 0.305μg/mL（0.118μg/mL）、BRV 1400mg 投与で 41.3μg/mL（10.0μg/mL）であった。t_{max} の中央値は約 1 時間であった。t_{max} には被験者間のばらつきが認められ、t_{max} の範囲は 0.25～4 時間であった。

C_{max} 到達後、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。全用量の $t_{1/2}$ の平均値（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。$t_{1/2}$ の範囲は 5.8～10.8 時間であった（N01066 試験 CSR Table 14.2.1:2）。

AUC の平均値（SD）は、BRV 10mg 投与で 2.54μg·h/mL（0.38μg·h/mL）、BRV 1400mg 投与で 465μg·h/mL（87μg·h/mL）であった。

CL/f は BRV の用量の増加に伴い減少したが、λ_z は一定であった（N01066 試験 CSR Table 14.2.1:2）。CL/f の平均値（SD）は BRV 20mg 投与で 1.07mL/min/kg（0.32mL/min/kg）、BRV 1400mg 投与で 0.696mL/min/kg（0.151mL/min/kg）であった。V_z/f も用量の増加に従い減少し、V_z/f の平均値（SD）は BRV 20mg 投与で 0.730L/kg（0.112L/kg）、BRV 1400mg 投与で 0.436L/kg（0.090L/kg）であった。

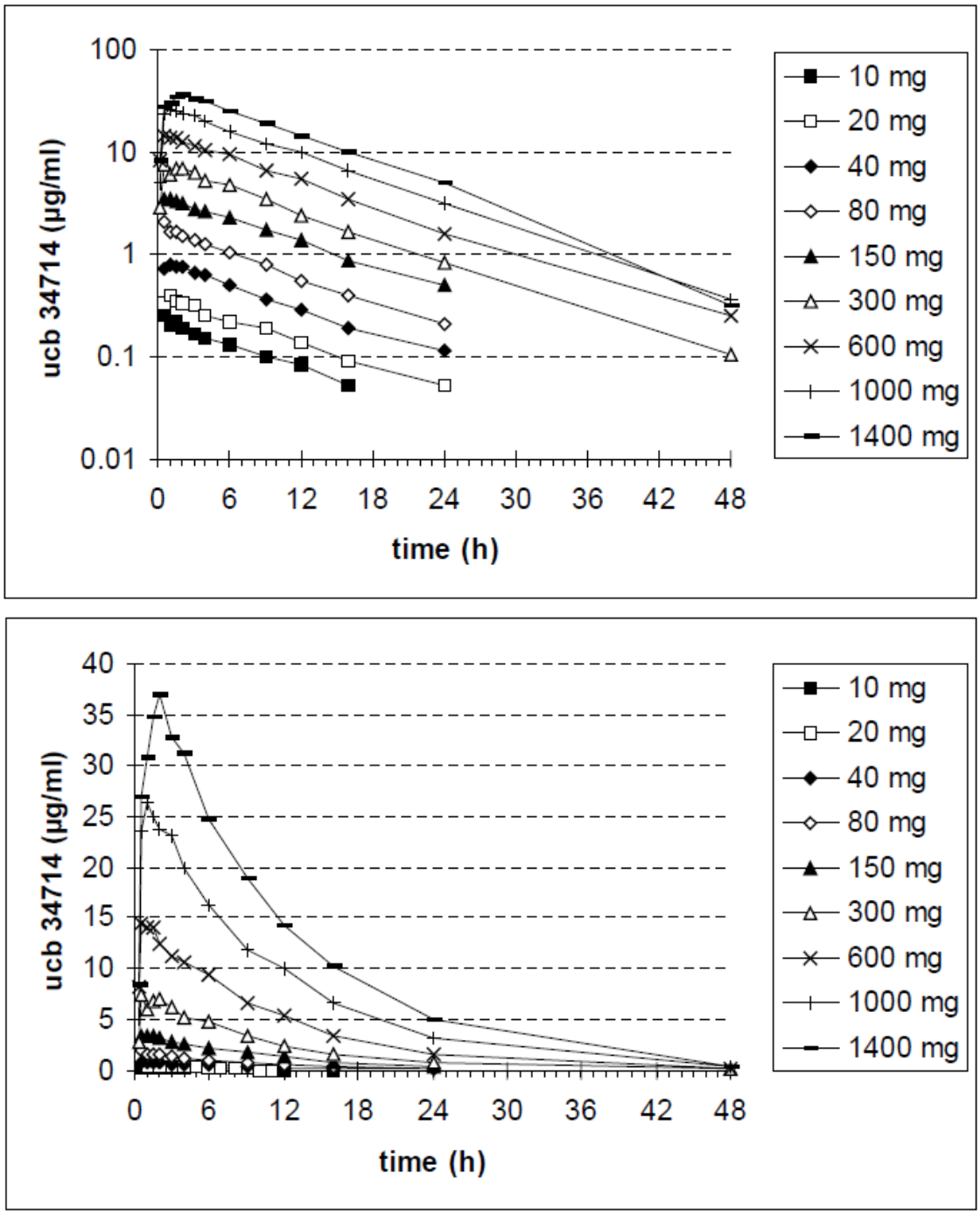
表 3.2-3 BRV 単回経口投与後の血漿中 PK パラメータ［平均値（SD）］（PPS）

Parameter	ucb 34714 dose (mg) [b] (N=6)								
Unit	10	20	40	80	150	300	600	1000	1400
C_{max} (µg/mL)	0.305 (0.118)	0.429 (0.072)	0.945 (0.227)	2.18 (0.37)	4.24 (0.85)	8.58 (1.36)	16.2 (2.0)	28.5 (4.6)	41.3 (10.0)
t_{max} [a] (h)	0.58 (0.50 – 2.02)	1.00 (0.50 – 3.00)	1.26 (0.50 – 2.00)	0.51 (0.50 – 1.50)	0.75 (0.50 – 3.00)	1.01 (0.25 – 2.00)	0.75 (0.25 – 1.50)	1.27 (0.50 – 4.00)	1.75 (1.02 – 4.00)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	1.79 (0.40)	3.65 (1.20)	8.35 (1.04)	17.3 (2.1)	37.2 (4.1)	81.2 (16.3)	165 (33)	313 (49)	432 (58)
AUC (µg·h/mL)	2.54 (0.38)	4.50 (1.48)	9.74 (1.62)	19.7 (2.5)	43.1 (6.0)	84.3 (15.1)	170 (30)	317 (52)	465 (87)
$t_{1/2}$ (h)	8.06 (0.87)	8.18 (1.56)	8.05 (1.38)	7.71 (0.96)	8.04 (1.04)	7.43 (1.09)	7.26 (1.02)	7.41 (1.26)	7.31 (1.25)
CL/f (mL/min)	66.9 (10.8)	81.7 (28.5)	70.0 (10.9)	68.8 (8.8)	59.0 (8.5)	60.9 (10.6)	60.5 (11.2)	53.7 (8.5)	51.9 (11.1)
CL/f (mL/min/kg)	0.876 (0.086)	1.07 (0.32)	0.954 (0.163)	0.945 (0.080)	0.822 (0.088)	0.858 (0.097)	0.831 (0.103)	0.725 (0.064)	0.696 (0.151)
CL/f (mL/min/1.73m^2)	59.5 (7.5)	72.0 (23.5)	62.8 (10.5)	62.5 (6.6)	53.9 (6.1)	56.9 (7.6)	55.3 (8.3)	48.1 (4.7)	46.7 (10.0)
V_z/f (L)	46.5 (8.4)	55.1 (10.8)	47.8 (4.0)	45.6 (6.5)	40.5 (3.3)	38.4 (3.3)	37.6 (6.1)	33.9 (4.3)	32.4 (6.1)
V_z/f (L/kg)	0.610 (0.079)	0.730 (0.112)	0.649 (0.025)	0.628 (0.065)	0.568 (0.064)	0.545 (0.028)	0.518 (0.062)	0.461 (0.058)	0.436 (0.090)

(a) median (range)
(b) additional samples (at 15 minutes and at 48 hours after dosing) were collected after the higher (300- to 1400-mg) doses
Source: Table 14.2.1:2

図 3.2-2　BRV 単回経口投与後 0～48 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（平均値）（PPS）

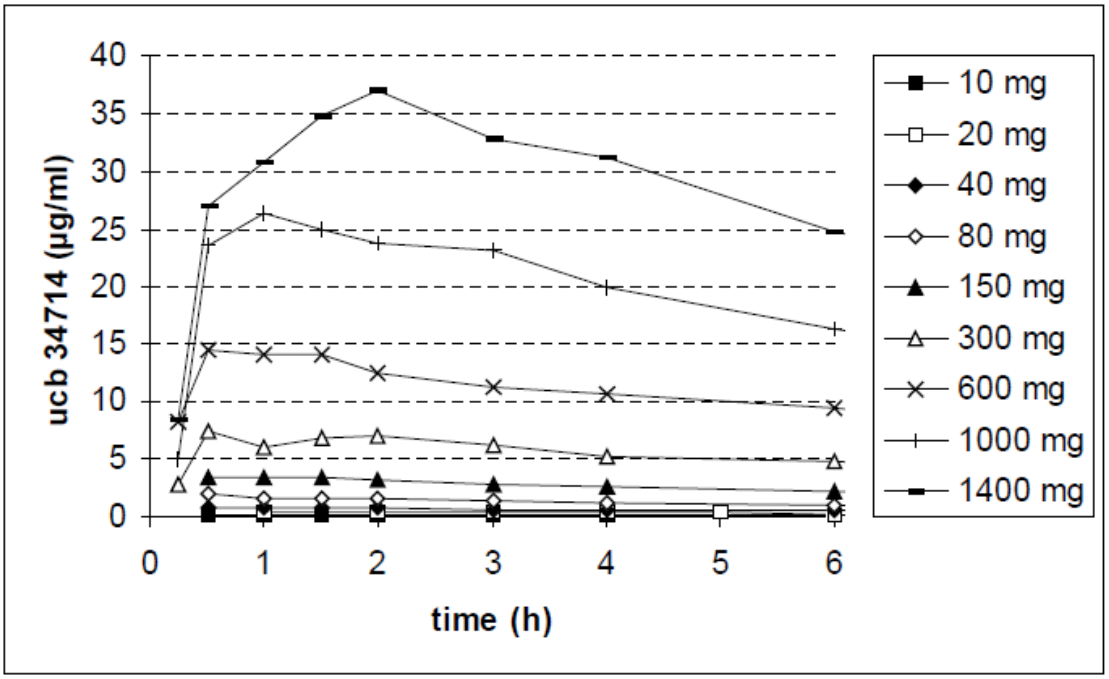
上：片対数スケール、下：実数スケール

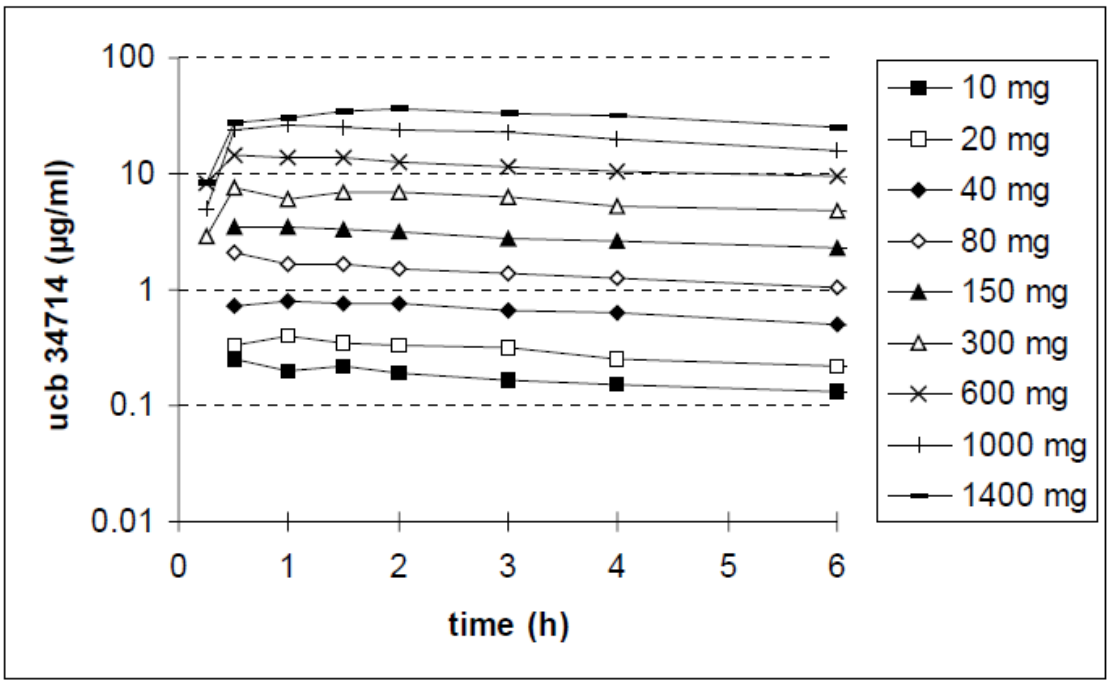


Source: Figure 11:1

図 3.2-3　BRV 単回経口投与後 0～6 時間の血漿中 BRV 濃度－時間推移（平均値）（PPS）

上：片対数スケール、下：実数スケール





Source: Figure 11:2

3.2.4.2 BRV の尿中排泄

BRV の尿中 PK パラメータ（PPS）を表 3.2-4 に示した。

BRV の 24 時間 f_e の平均値（SD）は、BRV 20mg 投与で 4.0%（0.9%）、BRV 1400mg 投与で 7.5%（1.4%）であった。尿中累積排泄率－時間推移図から、0～24 時間で BRV の完全な尿中排泄は認められなかった（N01066 試験 CSR 16.1.10 項 Figure 14:3）。

表 3.2-4 BRV 単回経口投与後の尿中 PK パラメータ［平均値（SD）］（PPS）

Parameter	ucb 34714 dose (mg) (N=6)								
Unit	10	20	40	80	150	300	600	1000	1400
f_e (%)	3.2 (1.7)	4.0 (0.9)	5.7 (1.3)	5.5 (1.8)	6.1 (1.8)	8.0 (4.1)	6.9 (2.0)	5.8 (1.8)	7.5 (1.4)
CL_R (mL/min/kg)	0.0700 (0.0553)	0.0521 (0.0226)	0.0634 (0.0161)	0.0594 (0.0218)	0.0570 (0.0117)	0.0805 (0.0478)	0.0657 (0.0223)	0.0488 (0.0162)	0.0614 (0.0230)
CL_{NR} (mL/min/kg)	0.806 (0.105)	1.02 (0.30)	0.890 (0.155)	0.886 (0.074)	0.765 (0.096)	0.778 (0.063)	0.765 (0.093)	0.676 (0.073)	0.635 (0.132)

Source: Table 14.2.1:2

3.2.4.3　用量比例性

AUC 及び C_{max} の用量比例性（ITT 解析対象集団）を表 3.2-5 に示した。また、AUC 及び C_{max} の用量比例性プロット（ITT 解析対象集団）を、それぞれ図 3.2-4 及び図 3.2-5 に示した。

AUC 及び C_{max} の傾きは、それぞれ 1.0693（90% CI：1.048～1.091）及び 1.0301（90% CI：1.000～1.060）であった。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。

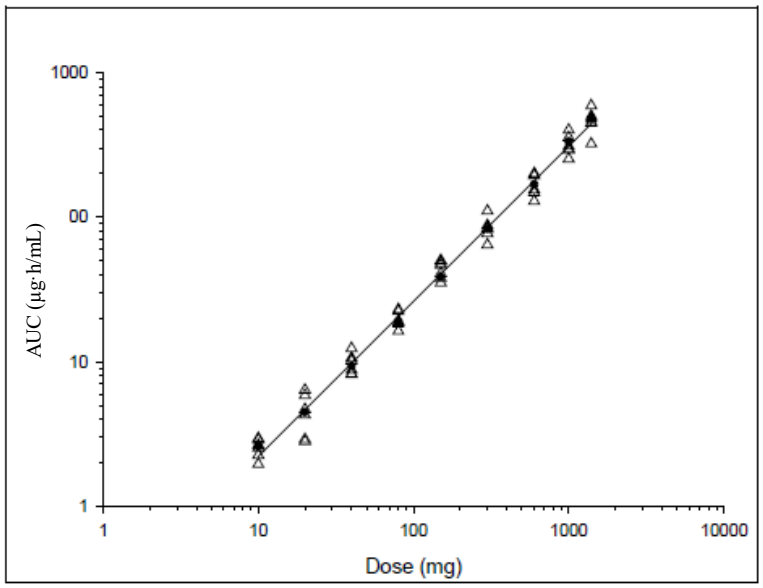
表 3.2-5　AUC 及び C_{max} の用量比例性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Estimate 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}

Source: Table 14.2.1:3

図 3.2-4　AUC の用量比例性プロット（ITT 解析対象集団）

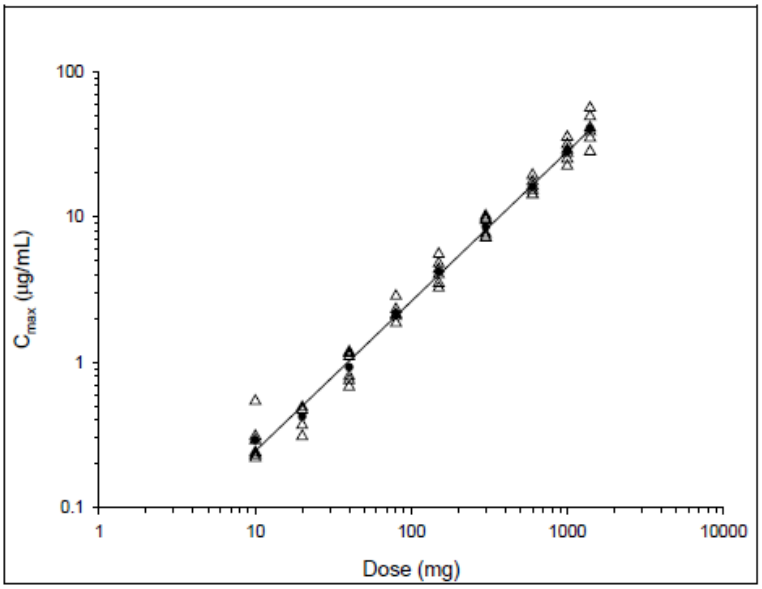
平均値（▲）及び被験者別の測定値（△）



Source: Figure 11:3

図 3.2-5　C_{max} の用量比例性プロット（ITT 解析対象集団）

平均値（▲）及び被験者別の測定値（△）



Source: Figure 11:4

BRV 1000 及び 1400mg 投与データを除いて評価した AUC の用量比例性（ITT 解析対象集団）を表 3.2-6 に示した。また、BRV 1000 及び 1400mg 投与の AUC について、非用量比例性（ITT 解析対象集団）を表 3.2-7 に示した。

BRV 1000 及び 1400mg 投与データを除くと、用量比例性の許容範囲は 0.913～1.087 となり、AUC の傾きは 1.0287（90% CI：1.006～1.051）となった。この結果から、AUC については BRV 600mg 投与までの用量比例性が結論付けられた。

BRV 1000 及び 1400mg 投与の AUC を、BRV 600mg 投与までの測定値に基づくモデルを適用して被験者別に予測し、それらの予測値を実際の測定値と比較した。BRV 1000 及び 1400mg 投与の AUC の測定値は、予測値をそれぞれ 28%及び 24%上回った。

表 3.2-6　BRV 1000 及び 1400mg 投与データを除いた時の AUC の用量比例性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Estimate	SE	90% CI
AUC (µg·h/mL)	1.0287	0.0128	{1.006; 1.051}

Source: Table 14.2.1:4

表 3.2-7　BRV 1000 及び 1400mg 投与の AUC の非用量比例性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Dose	Ratio	90% CI
AUC (µg·h/mL)	1000mg	1.28	{1.13; 1.67}
	1400mg	1.24	{0.98; 1.48}

Source: Table 14.2.1:6

その他の PK パラメータの用量依存性（ITT 解析対象集団）を表 3.2-8 に示した。

CL/f は、BRV 20mg 投与で 1.0142mL/min/kg であったが、1400mg 投与で 0.6754mL/min/kg に減少した。CL/f の用量依存的な減少には、主に非腎クリアランスが寄与した。CL_{NR} の最小二乗平均値の最大値は BRV 20mg 投与の 0.9604mL/min/kg であり、最小値は BRV 1400mg 投与の 0.6184mL/min/kg であった。CL_R には用量依存性は認められず、範囲は 0.0447～0.0697mL/min/kg であった。λ_z は用量間で比較的一定であり、範囲は 0.0840～0.0966h^{-1} であった。f_e は用量依存的に 2.85%から 7.31%まで増加した。V_z/f は、0.7231L/kg（BRV 20mg 投与）から 0.4273L/kg（BRV 1400mg 投与）へ減少した（N01066 試験 CSR Table 14.2.1:5）。

表 3.2-8　その他の PK パラメータの用量依存性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Estimate slope	SE	90% CI
CL/f (mL/min/kg)	−0.0652	0.0124	{−0.086; −0.044}
CL_{NR} (mL/min/kg)	−0.0675	0.0129	{−0.089; −0.046}
CL_R (mL/min/kg)	0.0031	0.0338	{−0.054; 0.060}
λ_z (h^{-1})	0.0229	0.0102	{0.006; 0.040}
f_e (%)	0.1385	0.0294	{0.089; 0.188}
V_z/f (L/kg)	−0.0862	0.0115	{−0.105; −0.067}

Source: Table 14.2.1:3

3.2.4.4　代謝物の特定及び定量

3.2.4.4.1　血漿中の代謝物

血漿中の薬物関連成分は、いずれの検体採取時間及び用量でもほとんどが BRV の未変化体であった（N01066 試験 CSR 16.1.10 項 Figure 14:14）。

3.2.4.4.2　尿中の代謝物

BRV 150 及び 1400mg 投与で認められた主要な尿中代謝物は、BRV のカルボン酸体及び BRV の ω-1 水酸化体（2 種類のジアステレオ異性体）であった（N01066 試験 CSR 16.1.10 項 Figure 14:5）。

3.2.5　薬力学

3.2.5.1　衝動性眼球運動

治験薬投与 1 時間後の衝動性眼球運動のベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-9 に示した。

BRV 投与 1 時間後に認められた衝動性眼球運動の最大速度（PSV）の平均変化量の減少の範囲は、−35.0 度/秒（150mg 投与）から−87.7 度/秒（1000mg 投与）であった。一方、プラセボ投与の PSV の平均変化量の減少は−12.1 度/秒であった。治験薬投与 1 時間後の PSV の平均変化量の減少が最も大きく、BRV 投与では、用量によっては投与 4～8 時間後にも PSV の平均変化量の減少が認められたが、投与 24 時間後にはその効果は低下した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:2）。

1 例で、BRV 80mg 投与 1 時間後の failed saccades の割合が 90%であった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.6:9）。このため BRV 80mg 投与 1 時間後の failed saccades の割合のベースラインに対する平均変化率は 21.78%となったが、変化率の中央値は 11.0%であった（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:2）。ベースラインに対する failed saccades の割合の増加は高用量の BRV 投与で用量依

存的に認められた。failed saccades の割合の増加は、BRV 1400mg 投与で最も顕著であり、投与 1 時間後の平均変化率は約 23%であった。

表 3.2-9 治験薬投与 1 時間後の衝動性眼球運動のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

Treatment	PSV [a]	Percentage failed [b]
Placebo (N=27)	−12.1 (36.4)	−2.22 (6.10)
10mg (N=6)	−56.3 (43.7)	−1.18 (8.70)
20mg (N=6)	−41.0 (32.9)	−0.78 (11.45)
40mg (N=6)	−76.8 (27.7)	−1.17 (7.57)
80mg (N=6)	−57.2 (50.5)	21.78 (31.21)
150mg (N=6)	−35.0 (36.8)	8.05 (14.82)
300mg (N=6)	−64.2 (49.8)	2.05 (12.53)
600mg (N=6)	−76.5 (24.6)	5.28 (13.07)
1000mg (N=6)	−87.7 (23.3)	10.45 (13.64)
1400mg (N=6)	−78.5 (35.7)	22.57 (17.05)

(a) Peak saccadic velocity (degree/s)
(b) Percentage failed saccades (%)
Source: Table 14.2.2:2

3.2.5.2 Number Pairs Task

治験薬投与 1 時間後の Number Pairs Task のベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-10 に示した。

Number Pairs Task の 4 つの組み合わせのすべてで、BRV 1400mg 投与 1 時間後に平均正解率は最も低下し、正解時の平均反応時間は最も延長した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:6）。その他の用量の平均正解率及び平均反応時間のベースラインからの変化は、プラセボ投与と同程度の傾向を示した。

表 3.2-10 治験薬投与 1 時間後の Number Pairs Task のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

	MRT correct [a]		Percentage correct [b]	
Treatment	MDAD [c]	NMND [d]	MDAD [c]	NMND [d]
Placebo (N=27)	−35.0 (106.6)	−37.6 (111.9)	0.19 (3.10)	−0.19 (2.18)
10mg (N=6)	6.3 (21.7)	14.7 (63.4)	−0.42 (1.88)	−2.50 (2.24)
20mg (N=6)	−1.3 (64.3)	−23.7 (77.5)	−0.42 (3.68)	−1.67 (2.04)
40mg (N=6)	29.2 (67.7)	8.5 (49.6)	2.08 (3.68)	1.25 (3.79)
80mg (N=6)	2.3 (50.1)	−94.8 (166.6)	0.42 (3.32)	−0.83 (2.58)
150mg (N=6)	−77.7 (99.6)	−26.0 (56.1)	−3.75 (9.19)	0.83 (2.04)
300mg (N=6)	−32.8 (41.9)	−42.5 (68.7)	−1.25 (3.79)	−5.42 (5.34)
600mg (N=6)	−7.7 (57.5)	24.3 (49.6)	−0.42 (2.92)	−3.33 (3.76)
1000mg (N=6)	−11.3 (85.0)	23.0 (46.8)	−2.08 (2.92)	−1.67 (3.03)
1400mg (N=6)	161.8 (132.7)	109.3 (100.7)	−4.17 (5.63)	−4.17 (7.36)

(a) Mean reaction time for correct responses (ms)
(b) Percentage correct responses (%)
(c) Matching digits, active distractor
(d) Non-matching digits, neutral distractor
Source: Table 14.2.2:6

3.2.5.3 選択反応時間

治験薬投与 1 時間後の選択反応時間のベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-11 に示した。

正解率は、BRV 600 及び 1400mg 投与 1 時間後にいずれも平均で約 1.7%低下した。正解率の低下は投与 4 時間後まで持続した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:5）。

正解時の平均反応時間は、BRV 600 及び 1400mg 投与 1 時間後に延長した。BRV 1400mg 投与では正解率の低下と同じく、正解時の反応時間の延長は投与 4 時間後まで持続した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:5）。

表 3.2-11 治験薬投与 1 時間後の選択反応時間のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

Treatment	MRT correct [a]	Percentage correct [b]
Placebo (N=27)	−17.9 (34.8)	−0.37 (0.71)
10mg (N=6)	−15.5 (33.4)	−0.28 (0.50)
20mg (N=6)	0.3 (13.9)	−0.14 (0.57)
40mg (N=6)	−7.2 (26.7)	−0.62 (0.68)
80mg (N=6)	9.8 (65.9)	−0.56 (1.39)
150mg (N=6)	−7.2 (30.4)	−0.56 (0.82)
300mg (N=6)	3.3 (46.6)	−0.63 (1.26)
600mg (N=6)	35.7 (52.8)	−1.67 (1.62)
1000mg (N=6)	26.8 (46.6)	−0.76 (0.31)
1400mg (N=6)	100.0 (64.7)	−1.74 (1.22)

(a) Mean reaction time for correct responses (ms)
(b) Percentage correct responses (%)
Source: Table 14.2.2:5

3.2.5.4 タッピングテスト

治験薬投与 1 時間後のタッピングテストのベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-12 に示した。

Tapping rate の平均値は用量依存的に減少した。Tapping rate の平均値の減少は治験薬投与 1 時間後から認められ、投与 1～4 時間後の間に最大となった。Tapping rate の平均値の減少は用量依存的に投与 4～8 時間後まで持続し、投与 24 時間後にはその効果は低下した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:7）。

表 3.2-12 治験薬投与 1 時間後のタッピングテストのベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

Treatment	RH [a]	LH [b]
Placebo (N=27)	−0.003 (0.354)	0.104 (0.302)
10mg (N=6)	−0.280 (0.397)	−0.272 (0.654)
20mg (N=6)	−0.138 (0.577)	−0.055 (0.419)
40mg (N=6)	−0.067 (0.239)	−0.203 (0.340)
80mg (N=6)	−0.147 (0.163)	−0.188 (0.217)
150mg (N=6)	−0.288 (1.380)	−0.107 (0.481)
300mg (N=6)	−0.168 (0.418)	0.208 (0.779)
600mg (N=6)	−0.343 (0.320)	−0.337 (0.504)
1000mg (N=6)	−0.403 (0.229)	−0.537 (0.378)
1400mg (N=6)	−0.467 (0.149)	−0.227 (0.295)

(a) Right hand tapping rate (taps per second)
(b) Left hand tapping rate (taps per second)
Source: Table 14.2.2:7

3.2.5.5　Addiction Research Center Inventory 49

治験薬投与 1 時間後の ARCI 49 サブスケールのベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-13 に示した。

Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol group サブスケールのみで鎮静の増強作用がやや認められた。鎮静の増強作用は BRV 投与 1 時間後が最大で、用量依存的な傾向を示した。その作用は、BRV 投与では投与 4 時間後（用量によっては投与 8 時間後）まで持続し、投与 24 時間後には低下した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:3）。

Benzedrine group（BG）サブスケールは BRV 投与 1 時間後にやや低下し、覚醒が減弱する傾向が認められた。覚醒の減弱作用は、主に BRV の 150mg 以上の用量で認められた。その作用は、BRV 1000 及び 1400mg 投与で最大となり、BG サブスケールの平均変化量はいずれの用量でも−1.8 であった。

表 3.2-13　治験薬投与 1 時間後の ARCI 49 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

Treatment	AG [a]	BG [b]	LSD [c]	MBG [d]	PCAG [e]
Placebo (N=27)	0.0 (0.4)	0.1 (1.3)	0.0 (0.6)	−0.6 (2.0)	−0.4 (1.0)
10mg (N=6)	0.3 (0.8)	0.4 (0.5)	−0.3 (0.5)	−0.3 (0.6)	−0.8 (1.3)
20mg (N=6)	−0.5 (1.2)	0.3 (2.0)	0.5 (0.5)	−1.3 (2.9)	−1.2 (2.0)
40mg (N=6)	0.0 (0.6)	−0.3 (1.2)	−0.5 (0.5)	−0.7 (1.4)	0.8 (2.5)
80mg (N=6)	0.0 (1.1)	0.2 (1.7)	−0.3 (1.0)	0.5 (0.8)	2.5 (3.4)
150mg (N=6)	−0.3 (1.0)	−0.5 (1.2)	0.5 (1.0)	−1.7 (1.6)	1.3 (2.3)
300mg (N=6)	0.2 (1.0)	−0.5 (0.8)	0.2 (1.0)	−0.7 (1.8)	3.2 (3.6)
600mg (N=6)	0.5 (1.2)	−1.7 (1.6)	0.0 (0.6)	−0.2 (1.0)	3.8 (3.7)
1000mg (N=6)	0.2 (0.8)	−1.8 (1.7)	1.3 (2.2)	0.2 (1.5)	4.2 (3.4)
1400mg (N=6)	−0.3 (1.2)	−1.8 (1.5)	0.3 (1.9)	0.0 (0.6)	5.7 (2.1)

(a) Amphetamine group
(b) Benzedrine group
(c) Lysergic Acid Diethylamine group
(d) Morphine-Benzedrine group
(e) Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol group
Source: Table 14.2.2:3

3.2.5.6　Bond and Lader 視覚的アナログスケール

治験薬投与 1 時間後の Bond and Lader VAS のベースラインからの変化量（PPS）を表 3.2-14 に示した。

覚醒を示すスコアの平均変化量は用量依存的に上昇した。スコアの上昇は BRV 投与 1 時間後から認められ、投与 4〜8 時間後まで持続し、投与 24 時間後にはその効果は減少した（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:4）。

冷静性を示すスコアは、BRV 1400mg 投与 1 時間後に低下し、平均変化量は−18.17 であった。被験者には、ベースラインと比較して冷静な様子が認められた。スコアは BRV 1400mg 投与 1 時間後に最も低下し、投与 4 時間後以降も低下は持続した。その他の用量では、スコアの顕著な低下は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:4）。

満足感を示すスコアには、BRV の明らかな効果は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.2.2:4）。

表 3.2-14 治験薬投与 1 時間後の Bond and Lader VAS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（PPS）

Treatment	Alertness	Calmness	Contentedness
Placebo (N=27)	−2.30 (6.81)	−0.11 (5.41)	−0.99 (2.70)
10mg (N=6)	1.15 (2.63)	1.92 (6.76)	1.23 (3.83)
20mg (N=6)	−2.35 (5.88)	0.50 (3.74)	1.03 (3.55)
40mg (N=6)	−1.59 (10.14)	0.75 (8.82)	−2.10 (5.68)
80mg (N=6)	5.07 (5.76)	−0.67 (3.22)	0.57 (3.17)
150mg (N=6)	3.24 (5.03)	0.75 (8.85)	0.23 (2.26)
300mg (N=6)	5.26 (8.69)	−0.33 (1.51)	−0.80 (4.84)
600mg (N=6)	8.20 (7.50)	−2.33 (4.70)	−0.47 (2.56)
1000mg (N=6)	18.37 (19.28)	3.50 (6.14)	4.40 (9.11)
1400mg (N=6)	21.22 (12.53)	−18.17 (24.82)	−1.07 (12.92)

Source: Table 14.2.2:4

3.2.5.7 薬物脳波

BRV 投与 1 時間後、シータ帯域（全領域）の絶対パワー値にベースラインからの変化が認められた。絶対パワー値は用量依存的に増加し、BRV 600 及び 1000mg 投与で最大となった。BRV 600 及び 1000mg 投与では、絶対パワー値の増加が投与 24 時間後まで持続した。BRV 1400mg 投与では、シータ帯域の絶対パワー値への影響は認められなかった（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:2）。

BRV 80、600 及び 1000mg 投与 1 時間後、後頭部に高周波アルファ帯域の絶対パワー値及び相対パワー値の減少が認められた（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:4、Figure 14.2.2:14）。前頭部では低周波ベータ帯域のパワー値が用量依存的に増加した。低周波ベータ帯域のパワー値の増加は BRV 投与 1 時間後から認められ、BRV 1000mg 投与 4 時間後に最大となった（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:5）。高周波ベータ領域にも同様の傾向が認められた（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:6）。

総アルファ徐波指数［計算式：（低アルファ波+高アルファ波）/（デルタ波+シータ波）］及び低アルファ徐波指数［計算式：低アルファ波/（デルタ波+シータ波）］に、一貫した影響又は傾向は認められなかった（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:8、Figure 14.2.2:10）。高アルファ徐波指数［計算式：高アルファ波/（デルタ波+シータ波）］については、BRV 80、600 及び 1000mg 投与後、ベースラインからの減少が後頭部で認められた（N01066 試験 CSR Figure 14.2.2:9）。

Pharmaco-EEG に被験者間及び被験者内で大きな変動性が認められた。不安定な Pharmaco-EEG を示す被験者では Pharmaco-EEG の薬力学的解釈がより困難となり、いくつかの BRV の用量で、BRV の潜在的な鎮静作用が検出されなかった可能性があった。

3.2.6 安全性

3.2.6.1 曝露状況

すべての被験者（27 例）が、2 回の BRV 経口単回投与及び 1 回のプラセボ経口単回投与を完了した。2 回の BRV 経口単回投与の用量（mg）の組合せは、10+80、20+150、40+300、10+600、80+600、20+1000、150+1000、40+1400 及び 300+1400 であった。

3.2.6.2 有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は

「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

3.2.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 3.2-15 に示した。

すべての被験者（プラセボ投与を含む）のうち 25 例（92.6%）に 56 件の TEAE が認められた（N01066 試験 CSR Table 14.3.1:1）。このうち 1 例は治験薬投与前にも AE（TEAE でない）を発現した（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

TEAE が認められた被験者の割合は、低用量（10、20 及び 40mg）の BRV 投与ではプラセボ投与と同程度であったが、高用量（80～1400mg）の BRV 投与では増加した。また、BRV 80mg 以上の用量では、TEAE が認められた被験者の割合は用量依存的に増加した。

表 3.2-15　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

Parameter	plac. N=27	Dose of ucb 34714 (mg) 10 N=6	20 N=6	40 N=6	80 N=6	150 N=6	300 N=6	600 N=6	1000 N=6	1400 N=6
No. (%) subjects	5 (18.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)
No. (%) of AEs	5 (8.9)	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (8.9)	3 (5.4)	7 (12.5)	11 (19.6)	9 (16.1)	11 (19.6)

Source: Table 14.3.1:1

3.2.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE（ITT 解析対象集団）を表 3.2-16 に示した。

最もよくみられた SOC 別の TEAE は「神経系障害」（21 例、77.8%）であり、次いで「全身障害および投与局所様態」（6 例、22.2%）及び「精神障害」（5 例、18.5%）であった。

2 例以上に発現した TEAE のうち、最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（回転性眩暈を除く）（12 例、44.4%）であり、次いで傾眠（9 例、33.3%）、神経症候ＮＯＳ、疲労、多幸気分及び霧視（それぞれ 3 例、11.1%）並びに頭痛ＮＯＳ（2 例、7.4%）であった。よくみられた TEAE はプラセボ投与後に発現した傾眠の 1 例を除き、BRV 投与後に発現した。特に高用量の BRV 投与後に多くの TEAE が認められた。

1 例のみに発現した TEAE の多くは、高用量の BRV 投与後に認められた。BRV 1400mg 投与後の被験者のみに発現した TEAE は、嘔気、多発性関節痛、味覚異常及び激越であった。酩酊感、鼻咽頭炎、平衡障害ＮＯＳ、注意力障害、体位性めまい、精神緩慢及び失見当識は、BRV 40～1000mg 投与後の被験者に発現した。

表 3.2-16　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class (Preferred term)	Plac. (N=27)	10mg (N=6)	20mg (N=6)	40mg (N=6)	80mg (N=6)	150mg (N=6)	300mg (N=6)	600mg (N=6)	1000mg (N=6)	1400mg (N=6)	Tot. (N=27)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (11.1)
霧視	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (11.1)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
嘔気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
全身障害および投与局所様態	2 (7.4)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (22.2)
疲労	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	3 (11.1)
冷感	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
酩酊感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.7)
インフルエンザ様疾患	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
予想外の薬剤治療効果	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
免疫系障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
過敏症ＮＯＳ	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
多発性関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
神経系障害	1 (3.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	3 (50.0)	21 (77.8)
平衡障害ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.7)
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.7)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	12 (44.4)
体位性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
頭痛ＮＯＳ	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (7.4)
神経症候ＮＯＳ	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	3 (11.1)
傾眠	1 (3.7)	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	9 (33.3)
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (18.5)
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.7)
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.7)
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.7)
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
咳嗽	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)

事象名：MedDRA ver. 4.0
Source: Table 14.3.1:2

12 例に 14 件の浮動性めまい（回転性眩暈を除く）が発現した。事象の多くは BRV 投与から短時間のうちに発現し、2～3 時間持続した。BRV の用量と事象の持続時間又は重症度との間に明確な関連性は認められなかった。いずれの事象も 1 日以内に消失した（N01066 試験 CSR Figure 12:1）。また、12 例のいずれにも、臨床的に重要な臨床検査及び心血管系の所見は認められなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.8:1、Listing 16.2.8:2、Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.11:1）。

9 例に 12 件の傾眠が発現した。BRV 投与から傾眠の発現までの時間はいずれの被験者でも同程度であり、投与後 1 時間以内であった。高用量では事象の持続時間が延長する傾向が認められ、BRV 600mg 投与の被験者の持続時間が最も長く、約 15 時間であった。また、事象の重症度も高用量で高くなる傾向が認められた（N01066 試験 CSR Figure 12:2）。

BRV 300mg 投与の 2 例が投与 27 分後に軽度の疲労を発現し、BRV 1400mg 投与の 1 例が投与 1 時間 17 分後に中等度の疲労を発現した。これら 3 件の疲労は、いずれも発現から約 10 時間で消失した（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬との因果関係及び重症度別の TEAE（ITT 解析対象集団）を表 3.2-17 に示した。

56 件の TEAE のうち、49 件が治験薬と関連ありと判断された。2 件以上発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち、最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（回転性眩暈を除く）（14 件）であり、次いで傾眠（12 件）、神経症候ＮＯＳ、多幸気分、疲労及び霧視（いずれも 3 件）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ投与及び低用量の BRV 投与と比較して、高用量（80mg 以上）の BRV 投与で多く認められた。また、BRV 80mg 以上の用量では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現件数は用量依存的に増加した（N01066 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

表 3.2-17　治験薬との因果関係及び重症度別の TEAE（27 例、ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class (Preferred term)	Mild		Moderate		Severe		Total[(a)]	
	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R
眼障害	0	2	0	1	0	0	0	3
霧視	0	2	0	1	0	0	0	3
胃腸障害	0	0	0	1	0	0	0	1
嘔気	0	0	0	1	0	0	0	1
全身障害および投与局所様態	1	4	0	2	0	0	1	6
疲労	0	2	0	1	0	0	0	3
冷感	0	1	0	0	0	0	0	1
酩酊感	0	1	0	0	0	0	0	1
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0	1	0
予想外の薬剤治療効果	0	0	0	1	0	0	0	1
免疫系障害	1	0	0	0	0	0	1	0
過敏症ＮＯＳ	1	0	0	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	1	0	0	0	0	0	1	0
鼻咽頭炎	1	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1	0	0	0	0	0	1
多発性関節痛	0	1	0	0	0	0	0	1

Primary System Organ Class (Preferred term)	Mild		Moderate		Severe		Total [a]	
	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R
神経系障害	2	26	1	5	0	1	3	32
平衡障害ＮＯＳ	0	0	0	1	0	0	0	1
注意力障害	0	1	0	0	0	0	0	1
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	0	12	0	2	0	0	0	14
体位性めまい	1	0	0	0	0	0	1	0
味覚異常	0	1	0	0	0	0	0	1
頭痛ＮＯＳ	1	0	1	0	0	0	2	0
神経症候ＮＯＳ	0	3	0	0	0	0	0	3
傾眠	0	9	0	2	0	1	0	12
精神障害	0	3	0	3	0	0	0	6
激越	0	1	0	0	0	0	0	1
精神緩慢	0	1	0	0	0	0	0	1
失見当識	0	0	0	1	0	0	0	1
多幸気分	0	1	0	2	0	0	0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	0	0	1	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0	1	0

事象名：MedDRA ver. 4.0
(a) NR=not related, R=related
Source: Table 14.3.1:4

3.2.6.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、1 例のみに高度の TEAE（傾眠、医師記載用語：眠気）が発現した（表 3.2-17）。本事象は BRV 1400mg 投与 6 分後に発現し、医療的処置なく 11 時間後に消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.7 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った TEAE は認められなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.8 その他の注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき TEAE（傾眠、医師記載用語：眠気）が 1 例に発現した。その他の注目すべき TEAE は認められなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.7:2）。

3.2.6.2.9 その他の安全性評価項目

3.2.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

いずれの血液学的検査値にも、ベースラインからの一貫した変化又は治験薬と関連した重要な変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値と判断された血液学的検査値は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:2、Listing 14.3.4:1）。

（2） 血液生化学検査

いずれの血液生化学検査値にも、ベースラインからの一貫した変化又は治験薬と関連した重要な変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値と判断された血液生化学検査値は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.4:5、Table 14.3.4:6、Listing 14.3.4:2）。

（3） 尿検査

いずれの尿検査値にも、ベースラインからの一貫した変化又は治験薬と関連した重要な変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値と判断された尿検査値は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.4:9、Listing 16.2.8:3）。

3.2.6.2.9.2 バイタルサイン

いずれのバイタルサインの測定値も臨床的に重要な異常値と判断されず、バイタルサインに関連する TEAE は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.1:2、Listing 16.2.10:1）。

3.2.6.2.9.3 12 誘導心電図

BRV 300、1000 及び 1400mg 投与 2 時間後に、心室拍動のわずかな上昇及び QT のわずかな短縮が認められた。また、BRV 600mg 投与 1、1.5 及び 2 時間後に、QT のわずかな変化及び QTcB のわずかな延長が認められたが、心室拍動に変化が認められなかった。PR 及び QRS に BRV 投与の明らかな効果は認められなかった。用量（プラセボを含む）間で、PR 及び QRS の平均値にわずかな変動が認められたが、いずれも臨床的に重要であるとは考えられなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.6:1）。

PR が基準上限値（200msec）を超えた被験者の割合は、BRV のすべての用量とプラセボとの間で同程度であり、おおむね少なかった。QRS が基準上限値（100msec）を超えた被験者の割合も、BRV 投与とプラセボ投与との間で同程度であった（N01066 試験 CSR Table 14.3.6:2）。

全体的に、QTcB が延長した被験者数は少なかった。いくつかの用量（プラセボを含む）で QTcB が 430～450msec の被験者が認められたが、明確な用量依存性は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.6:3）。ベースライン後の QTcB が 500msec を超えた被験者は認められなかった。また、QTcB がベースラインから 60msec を超えて延長した被験者は認められなかった（N01066 試験 CSR Table 14.3.6:4、Listing 16.2.11:1）。血漿中 BRV 濃度と QTcB との明らかな関連性は認められなかった（N01066 試験 CSR Figure 14.3.6:7）。

ECG の異常の多くが洞性不整脈及び洞性徐脈であり、いずれも臨床的に重要な異常とは考えられなかった（N01066 試験 CSR Listing 16.2.11:2）。

3.2.6.2.9.4 身体所見

1 例に唾液腺結石が認められたことを除き、試験終了時の身体所見に異常は認められなかった。この 1 例には、試験開始時に左耳下腺の石灰化（2cm×2cm）が認められた（N01066 試験 CSR Listing 16.2.9:1）。

3.2.6.2.9.5 脳波

EEG の異常（眠気を伴うことがある徐波活性の増加）が、スクリーニング時に 6 例、試験終了時に 9 例に認められたが、いずれも臨床的に重要な異常ではないと判断された（N01066 試験 CSR Listing 16.2.12:1）。

3.2.7 結論

BRV 1400mg 投与で医学的に忍容できない高度の TEAE（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 の経口単回投与の PK 解析の結果、C_{max} には 10～1400mg の範囲で用量比例性が認められ、AUC では 10～600mg の範囲で用量比例性が認められた（600mg を超える用量では過比例している可能性が考えられた）。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。腎クリアランス値は小さく、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。

3.3　N01067 試験［健康男性被験者を対象に ucb 34714 100、200 及び 400mg（添加物を含まない 100 及び 200mg カプセル剤を使用）を 2 週間、1 日 2 回反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.3.1.4：参考資料）

3.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.3-1 に示した。

表 3.3-1　試験方法の概略：N01067 試験

項目	内容
標題	健康男性被験者 36 例を対象に ucb 34714 100、200 及び 400mg（添加物を含まない 100 及び 200mg カプセル剤を使用）を 1 日 2 回、2 週間反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　連続する 3 つのパネル（パネル 1～3、各パネルで 12 例の健康男性を対象）で、ucb 34714［ブリーバラセタム（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 副次目的： ・　未変化体の血漿中薬物動態（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 ・　薬力学（PD）的効果、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	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間
試験方法	36 例（各パネル 12 例）を対象に、治験薬 100mg（パネル 1）、200mg（パネル 2）及び 400mg（パネル 3）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 例がプラセボを投与されるように無作為化した。次のパネルの被験者を組み入れる前に、盲検下で安全性レビューを実施した。本試験は 3 つの来院［Visit 1（スクリーニング）、Visit 2（投与期間）、Visit 3（試験終了）］で構成された。 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 ・　Visit 2 の Day 1、2～13、14 及び 15、並びに Visit 3 の Day 16 唾液中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 ・　Visit 2 の Day 7 尿中 BRV 濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 ・　Visit 2 の Day 1、7、14 及び 15、並びに Visit 3 の Day 16
対象	健康成人男性
被験者数	・　計画例数：36 例［各パネル 12 例（BRV 9 例、プラセボ 3 例）］ ・　スクリーニング例数：60 例 ・　無作為化例数：36 例［各パネル 12 例（BRV 9 例、プラセボ 3 例）］ ・　Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：36 例 ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：36 例
主な選択基準	主な選択基準： 1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 2)　BMI が 19～27kg/m^2 の者 3)　心電図（ECG）、脳波（EEG）及び臨床検査の結果が正常（又は臨床的に重要ではない異常）の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 100mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]） 200mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		対照薬： プラセボ 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 1 回あたりの投与量を 100mg（100mg カプセル剤×1）、200mg（200mg カプセル剤×1）、400mg（200mg カプセル剤×2）とした。 Day 1 及び 14 では朝のみ、Day 2～13 では 1 日 2 回 12 時間間隔で治験薬を投与した。軽い朝食の 1 時間後及び標準的な夕食の 2 時間後に、室温の水道水 240mL と共に治験薬を投与した。
試験期間		・ Visit 1（スクリーニング）：Day −21～−1 ・ Visit 2：Day −1～15 投与期間：2 週間（Day 1～14） ・ Visit 3（試験終了）：Day 16
評価項目	安全性	・ 有害事象（AE） ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数） ・ 12 誘導 ECG ・ 身体所見 ・ EEG（該当する場合）
	PK	・ BRV の血漿中、尿中及び唾液中濃度 ・ コルチゾール及び 6-ß-ヒドロキシコルチゾールの尿中濃度
	PD	・ Addiction Research Center Inventory（ARCI）-49、Bond & Lader 視覚的アナログスケール（VAS）、及び神経学的検査（運動失調評価スケール、意識、脳神経、運動系）
統計解析方法		解析対象集団を以下のとおり定義した。 ITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK 又は PD の評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 特に記載のない限り、すべての統計学的検定について有意水準を両側 5%として実施した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 AE を MedDRA ver. 5.1 でコード化した。 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、重症度別の TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE の発現例数及び発現割合を要約した。 投与期間、スクリーニング時及び試験終了時のバイタルサイン、ECG 及び臨床検査値について要約統計量を示した。これらのパラメータのベースラインからの重要な変化を示した。ベースラインは Day 1 の投与前値とした。測定値をカテゴリー化して示した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 個々の被験者の薬物濃度－時間推移、用量ごとの薬物濃度－時間推移（平均値）を示した。用量依存的 PK パラメータは用量比例性を探索する用量に対して図示した。また、片対数プロット及び実数プロットも作成した。 以下について統計的推測を実施した。 ・ PK パラメータの用量比例性［パワーモデル及び用量で標準化した（対数変換した PK パラメータに対する）分散分析（ANOVA）モデルで、90%信頼区間（CI）を算出した］ ・ 代謝誘導能［ANOVA モデル（Day 1、7 及び 14 間の対比較を含む）で、90% CI を算出した］ ・ 朝のトラフ濃度に対する時間効果［一次自己相関構造を含む pattern mixture ANOVA モデル（対比較を含む）を用いた］ ・ 唾液中濃度と血漿中濃度の関連性（唾液中濃度の逆数を重みとした重み付き線形回帰及び自然対数変換した濃度の線形回帰を用いた）

項目	内容
統計解析方法（続き）	PD： PPS を対象に PD を解析した。 ARCI-49、Bond & Lader VAS、神経学的検査、及び International Cooperative Ataxia Rating Scale（ICARS）について、要約統計量を算出すると共に図示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2002 年 5 月～2002 年 8 月

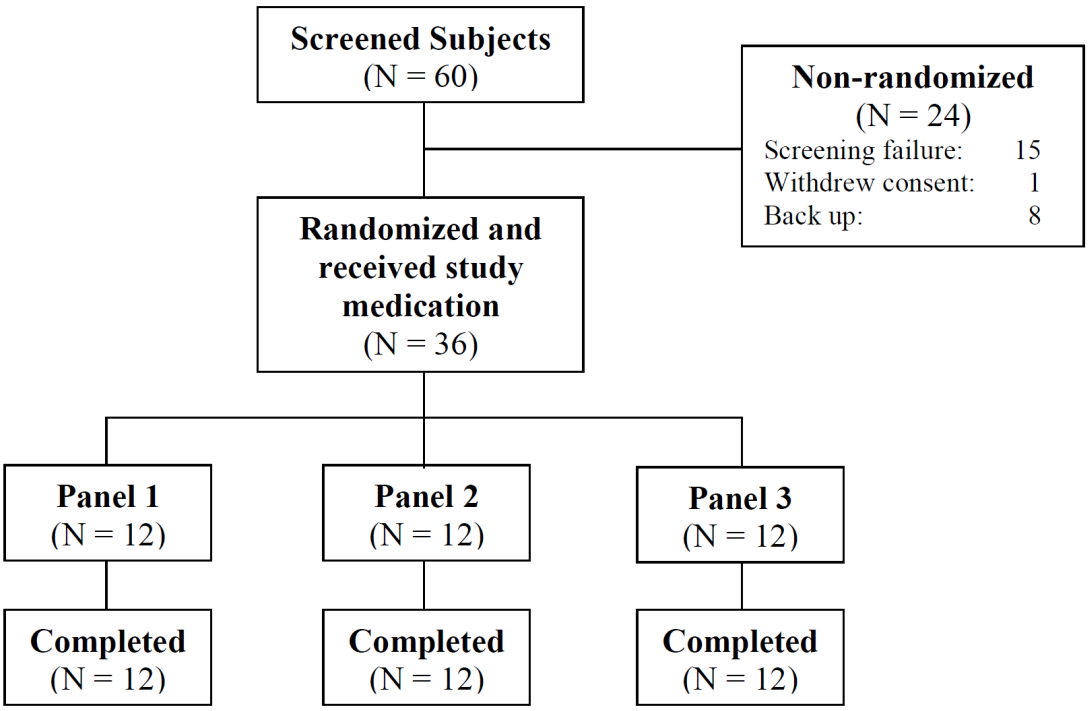
3.3.2　被験者の構成

3.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 3.3-1 に示した。

60 例がスクリーニングされた。24 例が無作為化されず［スクリーニング不適格が 15 例、無作為化前の同意撤回による中止が 1 例、予備被験者が 8 例］、36 例が無作為化されて、治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者はいなかった。各パネルで、3 例がプラセボを、9 例が BRV を 1 日 2 回投与された（1 回あたりの投与用量はパネルに応じて 100、200 又は 400mg）。

図 3.3-1　被験者の内訳



Data source: Table 10:1

3.3.3　被験者背景

3.3.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 3.3-2 に示した。

組み入れられた健康男性 36 例のほとんどが白人（78%）であった。全体の年齢の範囲は 18.6～54.8 歳（平均値：28.38 歳）であり、身長の範囲は 167～192cm（平均値：179.2cm）、体重の範囲は 60～85kg（平均値：73.0kg）、BMI の範囲は 20.1～26.0kg/m^2（平均値：22.7kg/m^2）、BSA の範囲は 1.7～2.1m^2（平均値：1.91m^2）であった。これらの人口統計学的特性に 4 つの投与群間で大きな違いはなかった。

表 3.3-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	Placebo (N=9)	ucb 34714			Overall (N=36)
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)	
Age (years)					
Mean (SD)	30.99 (10.50)	28.05 (6.48)	26.36 (5.43)	28.13 (9.38)	28.38 (8.03)
Median	26.15	26.22	23.81	26.97	26.18
Range	22.9 – 54.8	21.6 – 38.6	20.9 – 35.1	18.6 – 49.0	18.6 – 54.8
Race, n (%)					
Caucasian	5 (56%)	7 (78%)	8 (89%)	8 (89%)	28 (78%)
African/American	1 (11%)	2 (22%)	0	0	3 (8%)
Asian/Pacific Islander	1 (11%)	0	1 (11%)	1 (11%)	3 (8%)
Other/mixed race	2 (22%)	0	0	0	2 (6%)
Weight (kg)					
Mean (SD)	68.44 (5.17)	73.11 (6.81)	72.83 (5.71)	77.56 (4.82)	72.99 (6.34)
Median	67.50	76.00	74.50	77.00	74.25
Range	64.0 – 80.0	60.0 – 80.0	64.0 – 83.0	69.0 – 85.0	60.0 – 85.0
Height (cm)					
Mean (SD)	175.78 (5.14)	179.33 (7.65)	181.00 (4.87)	180.78 (6.14)	179.22 (6.16)
Median	176.0	179.0	179.0	182.0	178.5
Range	167.0 – 184.0	169.0 – 191.0	175.0 – 187.0	170.0 – 192.0	167.0 – 192.0
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	22.18 (1.61)	22.73 (1.82)	22.21 (1.31)	23.73 (0.68)	22.71 (1.50)
Median	21.60	22.20	21.70	23.90	22.70
Range	20.1 – 25.5	20.8 – 26.0	20.4 – 24.0	22.7 – 24.8	20.1 – 26.0
BSA (m^2)					
Mean (SD)	1.84 (0.08)	1.92 (0.12)	1.93 (0.09)	1.98 (0.10)	1.91 (0.11)
Median	1.80	1.94	1.95	2.00	1.92
Range	1.7 – 2.0	1.7 – 2.1	1.8 – 2.1	1.8 – 2.1	1.7 – 2.1

The data presented in this table are derived from Table 14.1.2:1.

3.3.4　安全性

3.3.4.1　曝露状況

36 例（各投与群 9 例）のすべての被験者が計画どおり 2 週間の治験薬の投与を受けた。

3.3.4.2　有害事象

治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」及び「関連あり（Highly probable）」を「治験薬と関連あり」と定義した。

3.3.4.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）を表 3.3-3 に示した。

TEAE は、プラセボ群で 9 例中 7 例（77.8%）、100mg 1 日 2 回投与群で 9 例中 6 例（66.7%）、200mg 1 日 2 回投与群で 9 例中 8 例（88.9%）、400mg 1 日 2 回投与群で 9 例全例（100%）に認められた。TEAE の発現件数は合計 121 件であり、その内訳はプラセボ群で 27 件（22.3%）、100mg 1 日 2 回投与群で 22 件（18.2%）、200mg 1 日 2 回投与群で 34 件（28.1%）、400mg 1 日 2 回投与群で 38 件（31.4%）であった（N01067 試験 CSR Table 14.3.1:1）。TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01067 試験 CSR Table 14.3.1:3）。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、

プラセボ群で 5 例（55.6%）、100mg 1 日 2 回投与群で 6 例（66.7%）、200mg 1 日 2 回投与群で 8 例（88.9%）、400mg 1 日 2 回投与群で 9 例全例（100%）に認められた。死亡、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（N01067 試験 CSR Listing 14.3.2:1、Listing 16.2.7:1）。

表 3.3-3　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
Number of subjects with at least 1 AE	7 (77.8%)	6 (66.7%)	8 (88.9%)	9 (100%)
Number of subjects with drug-related AEs	5 (55.6%)	6 (66.7%)	8 (88.9%)	9 (100%)

The data presented in this table are derived from Table 14.3.1:1.

3.3.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

全体で 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）を表 3.3-4 に示した。

最もよくみられた器官別大分類（SOC）の TEAE は「神経系障害」及び「精神障害」であった。浮動性めまい及び多幸気分の発現は用量に依存していると考えられた。すべての浮動性めまい及び多幸気分は、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された（表 3.3-5）。重症度が中等度の浮動性めまいは 100mg 1 日 2 回投与群で 1 件、400mg 1 日 2 回投与群 3 件であり、重症度が中等度の多幸気分は 400mg 1 日 2 回投与群で 1 件であった（N01067 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

すべての浮動性めまい、多幸気分及び傾眠は、浮動性めまい 1 件（100mg 1 日 2 回投与群）及び傾眠 2 件（200mg 1 日 2 回投与群及び 400mg 1 日 2 回投与群）を除き、投与初日中に消失した（N01067 試験 CSR Figure 14.3.1:1～Figure 14.3.1:8）。頭痛は、発現時期並びに投与量及び投与方法に関して、不規則な発現パターンを示した（N01067 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

治験薬の投与初日に発現した TEAE は、200mg 1 日 2 回投与群（15 件）及び 400mg 1 日 2 回投与群（18 件）でより多く認められ、100mg 1 日 2 回投与群とプラセボ群の発現件数は同じであった（各 5 件）。TEAE の発現件数は投与初日が終わるまでに減少し、投与期間終了時に 0～1 件になるまで 4 つの投与群でほぼ同じであった（N01067 試験 CSR Figure 14.3.1:9）。これは、特に神経系障害及び精神障害に対して急速な耐性誘導を示すものであった。

表 3.3-4　全体で 2 例以上に発現した TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
眼障害				
霧視	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
胃腸障害				
悪心	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)
全身障害および投与局所様態				
疲労	2 (22.2%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
酩酊感	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
神経系障害				
注意力障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0
浮動性めまい	1 (11.1%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	8 (88.9%)
頭痛	2 (22.2%)	0	4 (44.4%)	3 (33.3%)
傾眠	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	1 (11.1%)

Primary system organ class Preferred term	Placebo (N=9)	ucb 34714 100mg bid (N=9)	 200mg bid (N=9)	 400mg bid (N=9)
精神障害				
激越	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)
多幸気分	0	0	1 (11.1%)	4 (44.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽喉刺激感	0	3 (33.3%)	1 (11.1%)	0
血管障害				
低血圧ＮＯＳ	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)

事象名：MedDRA ver. 5.1
The data presented in this table are derived from Table 14.3.1:2.

3.3.4.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で 2 例以上に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係（ITT 解析対象集団）を表 3.3-5 に示した。

表 3.3-5　全体で 2 例以上に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係（ITT 解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Placebo (N=9)		ucb 34714 100mg bid (N=9)		 200mg bid (N=9)		 400mg bid (N=9)	
	Not related	Related [(a)]	Not related	Related [(a)]	Not related	Related [(a)]	Not related	Related [(a)]
眼障害								
霧視			0	1	0	1		
胃腸障害								
悪心	0	1			0	2	0	1
全身障害および投与局所様態								
疲労	0	4			0	1	0	2
酩酊感			0	1	0	1		
神経系障害								
注意力障害	0	1	0	1				
浮動性めまい	0	1	0	8	0	6	0	9
頭痛	0	3			0	5	0	8
傾眠	0	2	0	3	0	7	0	1
精神障害								
激越	0	2	0	1			0	1
多幸気分					0	1	0	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咽喉刺激感			0	3	0	1		
血管障害								
低血圧ＮＯＳ					0	1	0	1

事象名：MedDRA ver. 5.1
(a) Related=AEs assessed by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to the study medication.
The data provided in this table are derived from Table 14.3.1:3.

3.3.4.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01067 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

3.3.4.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01067 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

3.3.4.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01067 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

3.3.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（N01067 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

3.3.4.2.8 その他の安全性評価項目

3.3.4.2.8.1 臨床検査値

BRV を投与した被験者では、臨床検査の評価で臨床的に重要な結果は認められなかった（N01067 試験 CSR Listing 16.2.8:7）。

3.3.4.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインの評価で臨床的に重要な結果は認められなかった。400mg 1 日 2 回投与群では、わずかではあるが心拍数が 2～8bpm 減少した（N01067 試験 CSR Table 14.3.5:2）。

3.3.4.2.8.3 12 誘導心電図

ECG パラメータの評価は、治験薬による明らかな心臓への負担を示す結果ではなかった。認められた心拍数の減少は、治験薬の鎮静効果（被験者の身体活動が低下傾向となり、その結果として心拍数が減少する）による可能性があった。今後の試験で、特に他の心血管系治療と併用する場合には、この点を注意深く観察する必要がある。

3.3.4.2.8.4 身体所見

身体所見の評価で臨床的に重要な結果は認められなかった。400mg 1 日 2 回投与群の 1 例にスクリーニング時には認められなかった身体所見の異常［右乳頭／乳輪の先端の軽度の紅斑（5×5mm）］が認められ、身体所見の異常に関連する TEAE（乳頭痛）とされた。本事象は外傷とも関連があると判断され、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された（N01067 試験 CSR Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.11:1）。

3.3.5 薬物動態

3.3.5.1 血漿中 BRV 濃度

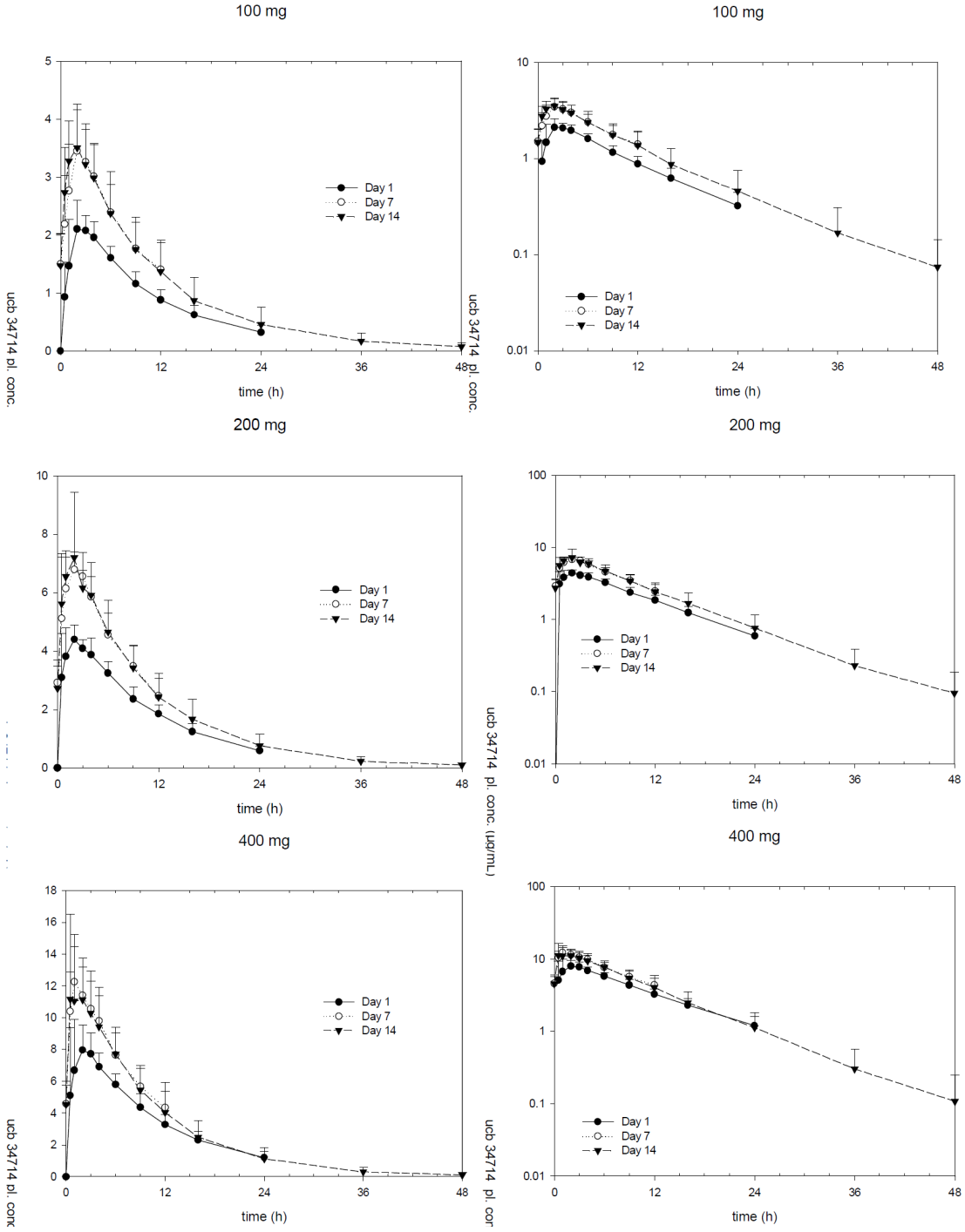
BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 3.3-2 に示した。

単回経口投与した時（Day 1）、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。すべての被験者の投与後 24 時間までの血漿中濃度は測定可能であった。また、2 例を除き、AUC の外挿部分は 20%以下であった。

反復経口投与した時、各用量の血漿中 BRV 濃度は Day 7 と Day 14 でよく類似しており、定常状態が維持されることが示唆された。また、単回経口投与した時と同様に、反復経口投与した時も単指数関数的に低下した。

図 3.3-2　BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中 BRV 濃度－時間推移［各用量 9 例、平均値±標準偏差（SD）］（PPS）

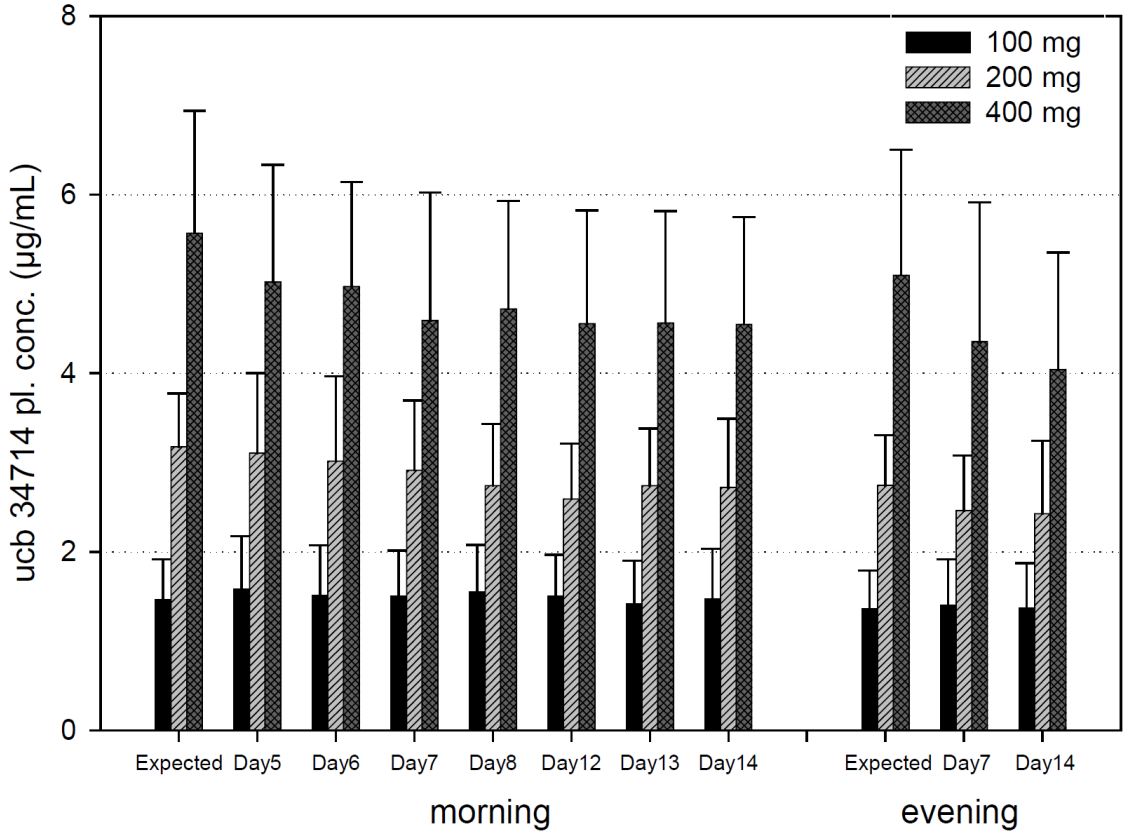
左：実数スケール、右：片対数スケール



Data source: Figure 11:1

BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回、2 週間反復経口投与した時の血漿中 BRV 濃度の朝夕のトラフ値（すなわち、投与前値）を試験日ごとに示し、単回経口投与した時のデータに基づき予測した定常状態の濃度（Expected）と比較した結果（PPS）を図 3.3-3 に示した。

図 3.3-3　BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中 BRV 濃度のトラフ値（Expected との比較）（各用量 9 例、平均値±SD）（PPS）



Data source: Figure 11:2

3.3.5.2　唾液中 BRV 濃度

BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の唾液中 BRV 濃度－時間推移を 3.3.5.7 項に示した。

3.3.5.3　BRV 及び代謝物の尿中濃度

投与前の尿中では、BRV、並びにその主要代謝物であるカルボン酸体（ucb 42145）及び ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）は定量下限未満であった。その他の尿検体では、未変化体及び代謝物はおおむね測定可能であった。なお、Day 14 の最終投与後 36～48 時間では、多くの時点で未変化体及び代謝物は定量下限未満であった（N01067 試験 CSR Listing 16.2.6:15）。

3.3.5.4 薬物動態パラメータ

BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の PK パラメータ（PPS）を表 3.3-6 に示した。

単回経口投与した時（Day 1）の C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇及び増加した（図 3.3-7 及び図 3.3-8）。また、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ は、各用量でおおむね同程度であり、それぞれ約 0.83mL/min/kg、約 0.55L/kg 及び約 7.7 時間であった。

反復経口投与した時の各用量の C_{max}、C_{min}、AUC_{τ} は Day 7 と Day 14 で同程度であった。C_{max} は用量の増加に伴い上昇したが、Day 7 及び 14 では一定の値で推移した（100、200 及び 400mg 1 日 2 回投与の C_{max} は、Day 7 でそれぞれ 3.50、7.26 及び 12.39μg/mL、Day 14 でそれぞれ 3.54、7.65 及び 13.32μg/mL）。AUC_{τ} は比例的な増加を下回った（100、200 及び 400mg 1 日 2 回投与の AUC_{τ} は、Day 7 でそれぞれ 27.65、55.19 及び 93.10h·μg/mL、Day 14 でそれぞれ 27.99、55.38、90.79h·μg/mL）。Day 7 の採血時間（12 時間）が BRV の $t_{1/2}$ よりも短かったため、Day 7 の $t_{1/2}$（及びその派生パラメータ）は算出されなかった。Day 14 の $t_{1/2}$（平均値）は、6.3 時間（400mg 1 日 2 回投与）から 7.3 時間（100mg 1 日 2 回投与）であり、用量の増加に伴い短縮する傾向が認められた。CL/F は、100 及び 200mg 1 日 2 回投与の Day 1、7 及び 14 で同程度（0.8mL/min/kg）であったが、400mg 1 日 2 回投与の Day 7 及び 14 ではより大きな値を示した（0.93～0.95mL/min/kg）。

表 3.3-6　BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の PK パラメータ（各用量 9 例）（PPS）

		ucb 34714 100mg bid			ucb 34714 200mg bid			ucb 34714 400mg bid		
		Day 1	Day 7	Day 14	Day 1	Day 7	Day 14	Day 1	Day 7	Day 14
t_{max}	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00
(h)	Range	(1.02 – 4.03)	(0.98 – 3.00)	(1.00 – 2.00)	(0.50 – 2.05)	(0.50 – 3.00)	(0.52 – 4.00)	(0.50 – 3.03)	(0.50 – 2.00)	(0.50 – 3.00)
C_{max}	G. mean	2.23	3.50	3.54	4.74	7.26	7.65	8.95	12.39	13.32
(µg/mL)	CV%	14.1	21.5	19.6	10.3	10.5	26.2	22.7	21.0	24.5
AUC_{τ} [(a)]	G. mean	17.33	27.65	27.99	36.51	55.19	55.38	65.61	93.10	90.79
(µg·h/mL)	CV%	15.8	21.1	24.1	10.8	14.4	18.3	14.0	22.1	19.6
$AUC_{(0\text{-}t)}$	G. mean	23.94	—	—	49.78	—	—	90.34	—	—
(µg·h/mL)	CV%	18.1	—	—	12.8	—	—	14.7	—	—
AUC	G. mean	27.53	—	—	56.04	—	—	104.1	—	—
(µg·h/mL)	CV%	22.8	—	—	15.2	—	—	17.9	—	—
λ_z	G. mean	0.09	—	0.094	0.095	—	0.10	0.088	—	0.109
(1/h)	CV%	19.4	—	26.3	15.0	—	17.5	16.9	—	18.6
$t_{1/2}$	G. mean	7.67	—	7.33	7.27	—	6.82	7.80	—	6.32
(h)	CV%	19.9	—	25.7	15.8	—	19.7	17.7	—	20.5
CL/F [(b)]	G. mean	0.833	0.827	0.817	0.818	0.831	0.828	0.829	0.925	0.948
(mL/min/kg)	CV%	20.5	21.3	22.6	14.1	16.2	19.4	16.3	18.0	15.4
V_z/F	G. mean	0.551	—	0.518	0.515	—	0.488	0.558	—	0.519
(L/kg)	CV%	8.7	—	11.3	7.7	—	6.1	8.9	—	10.4
C_{min}	G. mean	—	1.32	1.29	—	2.40	2.31	—	4.11	3.91
(µg/mL)	CV%	—	35.7	38.0	—	25.1	33.6	—	34.8	32.1
C_{av}	G. mean	—	2.30	2.33	—	4.60	4.61	—	7.76	7.57
(µg/mL)	CV%	—	21.1	24.1	—	14.4	18.3	—	22.1	19.6
PTF	G. mean	—	92.34	92.79	—	104.31	112.80	—	105.86	120.16
(%)	CV%	—	21.7	27.0	—	17.8	23.9	—	14.7	33.3
MRT	G. mean	11.84	—	10.93	11.07	—	10.28	11.76	—	9.74
(h)	CV%	16.6	—	25.5	13.7	—	19.2	17.5	—	19.7

(a) For Day 1, $AUC_{(0\text{-}12)}$ is presented.
(b) For Day 7 and Day 14, CL_{ss}/F is presented.
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:2.

BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV 及び代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の f_e 及びその派生 PK パラメータ［幾何平均値及び変動係数（CV）］（PPS）を表 3.3-7 に示した。

単回経口投与した時（Day 1）、BRV 及び ucb 42145 の f_e は用量の増加に伴いわずかに増加した（4.62%から 6.00%へ増加、及び 16.5%から 24.3%へ増加）。一方、ucb-100406-1 の f_e は各用量で同程度であった。また、反復経口投与した時、各用量の BRV、ucb 42145 及び ucb-100406-1 の f_e は経時的に増加する傾向が認められた。この傾向は、特に ucb-100406-1 で明らかであった（図 3.3-4）。

単回経口投与した時（Day 1）、BRV の CL_R 及び CL_{NR} は各用量でほぼ同程度であった。また、反復経口投与した時、BRV の CL_R はわずかに増加したが、ばらつきが大きいため、解釈には注意が必要である。CL_{NR} は、100mg 1 日 2 回投与及び 200mg 1 日 2 回投与では経時的に一定の値を推移したが、400mg 1 日 2 回投与では増加した（図 3.3-5）。

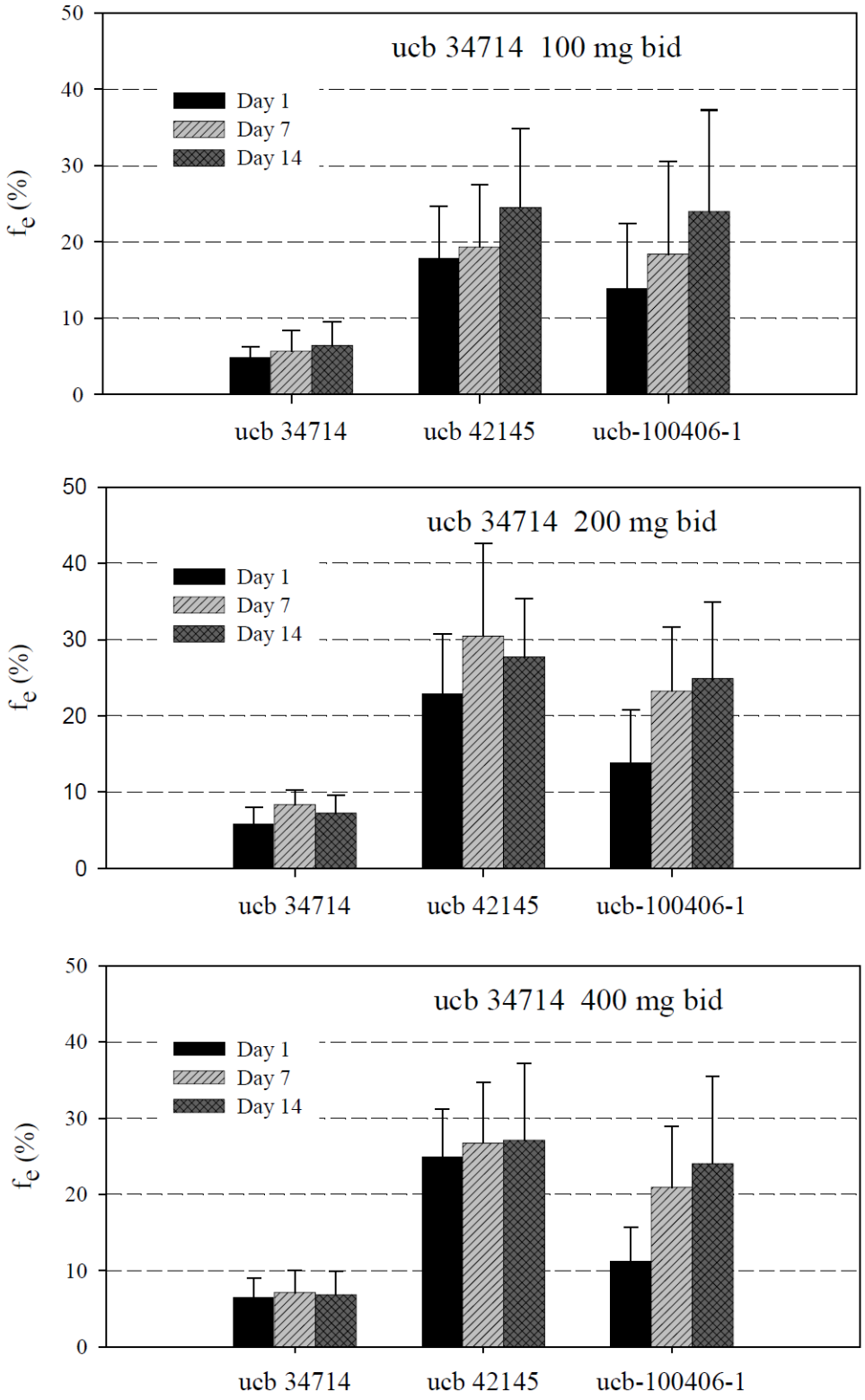
単回経口投与した時（Day 1）、ucb-100406-1 の CL_{fm}/F に用量依存性は認められなかった。一方、ucb 42145 の CL_{fm}/F は用量の増加に伴い増加した（0.158mL/min/kg から 0.231mL/min/kg へ増加）。また、反復経口投与した時の ucb-100406-1 の CL_{fm}/F は、Day 1 に対して用量依存的に増加した［Day 7 の CL_{fm}/F は、Day 1 に比べて 100mg 1 日 2 回投与で 15%、200mg 1 日 2 回投与で 65%、400mg 1 日 2 回投与で 93%増加（3.3.5.6 項参照）］。一方、ucb 42145 の CL_{fm}/F は検討した用量範囲内で変化は認められなかった（図 3.3-6）。

表 3.3-7　BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV 及び代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の f_e 及びその派生 PK パラメータ［各用量 9 例、幾何平均値（CV）］（PPS）

Dose level: 100mg bid				
Parameter	Units	Day 1	Day 7	Day 14
$f_{e\ ucb\ 34714}$	%	4.62 (0.296)	5.13 (0.474)	5.74 (0.486)
$f_{e\ ucb\ 42145}$	%	16.5 (0.390)	17.6 (0.422)	22.3 (0.422)
$f_{e\ ucb\text{-}100406\text{-}1}$	%	11.4 (0.620)	15.1 (0.662)	20.6 (0.552)
CL_R	mL/min/kg	0.038 (0.303)	0.042 (0.421)	0.047 (0.389)
CL_{NR}	mL/min/kg	0.790 (0.209)	0.780 (0.234)	0.765 (0.242)
$CL_{fm\ ucb\ 42145}/F$	mL/min/kg	0.158 (0.367)	0.145 (0.416)	0.182 (0.351)
$CL_{fm\ ucb\text{-}100406\text{-}1}/F$	mL/min/kg	0.109 (0.677)	0.125 (0.705)	0.169 (0.660)
Dose level: 200mg bid				
Parameter	Units	Day 1	Day 7	Day 14
$f_{e\ ucb\ 34714}$	%	5.37 (0.381)	8.18 (0.232)	6.78 (0.324)
$f_{e\ ucb\ 42145}$	%	21.7 (0.342)	28.4 (0.398)	26.7 (0.277)
$f_{e\ ucb\text{-}100406\text{-}1}$	%	11.4 (0.505)	21.8 (0.358)	22.3 (0.401)
CL_R	mL/min/kg	0.043 (0.421)	0.068 (0.300)	0.056 (0.359)
CL_{NR}	mL/min/kg	0.753 (0.125)	0.762 (0.163)	0.769 (0.198)
$CL_{fm\ ucb\ 42145}/F$	mL/min/kg	0.196 (0.335)	0.236 (0.309)	0.222 (0.277)
$CL_{fm\ ucb\text{-}100406\text{-}1}/F$	mL/min/kg	0.103 (0.557)	0.181 (0.451)	0.184 (0.493)
Dose level: 400mg bid				
parameter	units	Day 1	Day 7	Day 14
$f_{e\ ucb\ 34714}$	%	6.00 (0.384)	6.62 (0.405)	5.46 (0.443)
$f_{e\ ucb\ 42145}$	%	24.3 (0.248)	25.6 (0.299)	25.4 (0.370)
$f_{e\ ucb\text{-}100406\text{-}1}$	%	9.64 (0.405)	19.2 (0.383)	21.3 (0.476)
CL_R	mL/min/kg	0.050 (0.451)	0.061 (0.305)	0.051 (0.460)
CL_{NR}	mL/min/kg	0.774 (0.163)	0.859 (0.197)	0.864 (0.162)
$CL_{fm\ ucb\ 42145}/F$	mL/min/kg	0.231 (0.327)	0.237 (0.272)	0.236 (0.393)
$CL_{fm\ ucb\text{-}100406\text{-}1}/F$	mL/min/kg	0.092 (0.448)	0.177 (0.408)	0.198 (0.504)

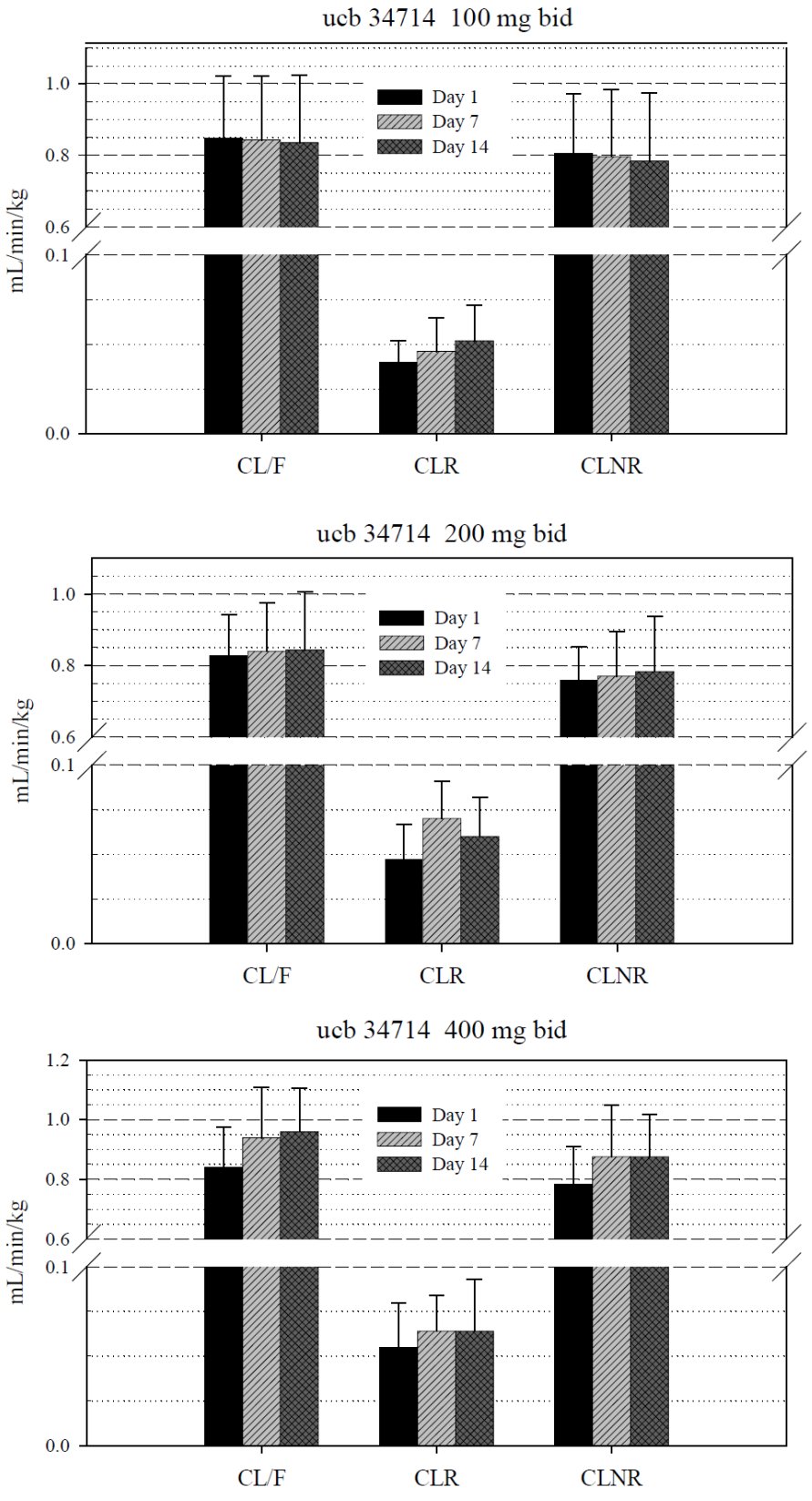
f_e on Day 1: 0-24 h, on Day 7 and Day 14: 0-12h
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:18.

図 3.3-4 BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV 及び代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の f_e（平均値±SD）（PPS）



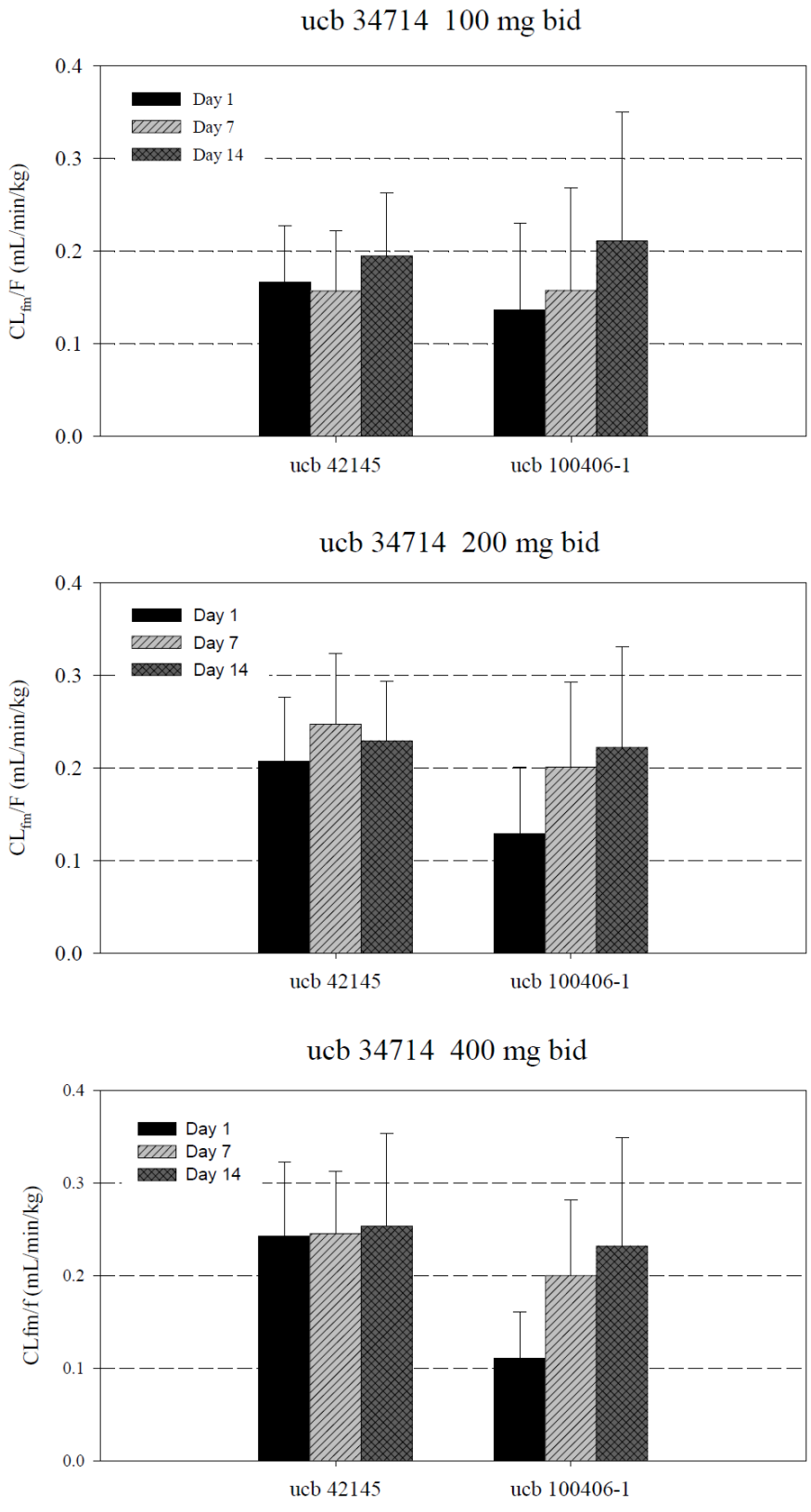
Data source: Figure 11:3

図 3.3-5 BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の CL/F、CL_R 及び CL_{NR}（平均値±SD）（PPS）



Data source: Figure 11:4

図 3.3-6 BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の CL_{fm}/F（平均値±SD）（PPS）



Data source: Figure 11:5

3.3.5.5 用量比例性

2 つの解析法（パワーモデル、用量で標準化した ANOVA モデル）で、PK パラメータの用量比例性（PPS）を評価した。パワーモデルに基づき、線形回帰の傾きの 90% CI が 0.839～1.161 の許容範囲に含まれた場合、用量比例性があると判断した。

傾きの推定値（PPS）を表 3.3-8 に示した。また、BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の AUC（PPS）を図 3.3-7 に、BRV の C_{max}（PPS）を図 3.3-8 に示した。

Day 1 の AUC については、傾きの 90% CI が許容範囲内に完全に含まれることから、BRV 100～400mg の単回経口投与で用量比例性が示された。しかし、Day 7 及び 14 の AUC_{τ}については、傾きが減少して、用量比例性はないと判断された。

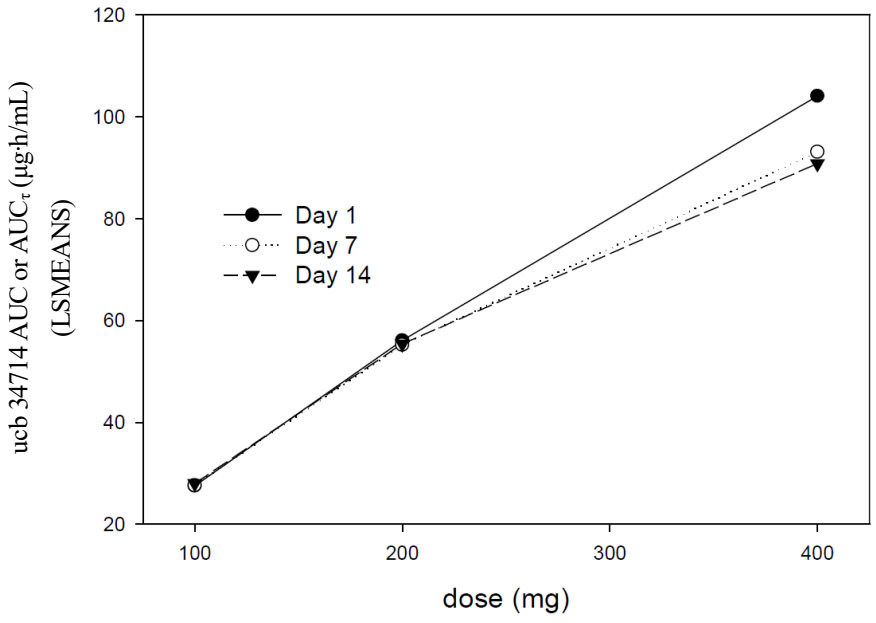
Day 1 の C_{max} については、傾きの 90% CI が許容範囲内に完全に含まれることから用量比例性が示された。一方、Day 7 及び 14 の C_{max} については、明確な用量比例性は示されなかった。

表 3.3-8 パワーモデルによる線形回帰の傾きの推定値（PPS）

Day		Estimate	SE	DF	90% CI
AUC [µg·h/mL]	Day 1	0.959	0.061	25	(0.855; 1.063)
AUC_{τ} [µg·h/mL]	Day 7	0.876	0.064	25	(0.767; 0.985)
	Day 14	0.849	0.067	25	(0.735; 0.963)
C_{max} [µg/mL]	Day 1	1.002	0.056	25	(0.908; 1.097)
	Day 7	0.912	0.061	25	(0.808; 1.017)
	Day 14	0.956	0.073	25	(0.830; 1.081)

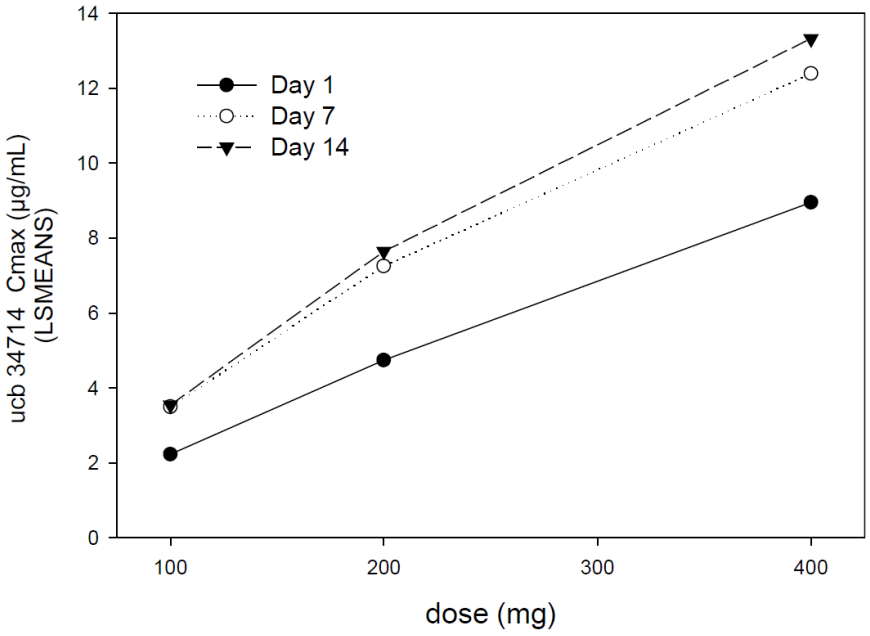
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:4.

図 3.3-7 BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の AUC（各用量 9 例、最小二乗平均値）（PPS）



Data source: Figure 11:6

図 3.3-8　BRV 100、200 及び 400mg を単回経口投与及び 1 日 2 回反復経口投与した時の BRV の C_{max}（各用量 9 例、最小二乗平均値）（PPS）



Data source: Figure 11:7

AUC 及び C_{max} の対比較を、用量で標準化した ANOVA モデルで実施し、その結果（PPS）を表 3.3-9 に示した。

100mg 1 日 2 回投与に対する 200mg 1 日 2 回投与の AUC の比はほぼ 1 であり、90% CI が 0.80～1.25 の生物学的同等性の基準範囲内であることから、100mg 1 日 2 回投与と 200mg 1 日 2 回投与との間の用量比例性が示された。しかし、400mg 1 日 2 回投与の AUC_{τ} は Day 7 及び 14 で低く（それぞれ約 16%及び約 19%の低値）、90% CI が生物学的同等性の基準範囲から外れており、用量比例性を示すには至らなかった。

表 3.3-9　用量で標準化した ANOVA モデルによる PK パラメータの対比較：用量比及び 90% CI（PPS）

		200/100mg bid Ratio (90% CI)		400/100mg bid Ratio (90% CI)		400/200mg bid Ratio (90% CI)	
AUC [µg·h/mL]	Day 1	1.018	(0.880; 1.178)	0.945	(0.817; 1.094)	0.928	(0.802; 1.075)
AUC_{τ} [µg·h/mL]	Day 7	0.998	(0.858; 1.161)	0.842	(0.724; 0.979)	0.843	(0.725; 0.981)
	Day 14	0.989	(0.845; 1.158)	0.811	(0.693; 0.949)	0.820	(0.700; 0.959)
C_{max} [µg/mL]	Day 1	1.062	(0.930; 1.212)	1.003	(0.879; 1.145)	0.945	(0.828; 1.078)
	Day 7	1.038	(0.900; 1.196)	0.886	(0.768; 1.021)	0.854	(0.740; 0.984)
	Day 14	1.079	(0.908; 1.282)	0.940	(0.792; 1.117)	0.871	(0.733; 1.035)

Clearance was analyzed without dose normalization.
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:3.

3.3.5.6　BRV のクリアランス自己誘導能及びシトクロム P450-3A 活性誘導能

各用量での BRV のクリアランス自己誘導能を評価するため、Day 1 の CL/F、Day 7 の CL_{ss}/F、及び Day 14 の CL_{ss}/F を対比較し、その結果（PPS）を表 3.3-10 に示した。

100mg 1 日 2 回投与及び 200mg 1 日 2 回投与では、いずれの対比較でも差は認められなかった。400mg 1 日 2 回投与では、Day 7 及び 14 の CL_{ss}/F が Day 1 の CL/F に比べて 12%～14%増加した。以上から、基本的に 7 日以内に定常状態に達したことが示唆される。

表 3.3-10 クリアランスの自己誘導能の推定値の Day 1、7 及び 14 間の対比較（PPS）

		Day 7/Day 1 (90% CI)		Day 14/Day 1 (90% CI)		Day 14/Day 7 (90% CI)	
CL/F [mL/min/kg]	100mg bid	0.993	(0.958; 1.030)	0.981	(0.946; 1.018)	0.988	(0.953; 1.025)
	200mg bid	1.015	(0.950; 1.085)	1.012	(0.947; 1.082)	0.997	(0.933; 1.065)
	400mg bid	1.116	(1.080; 1.152)	1.144	(1.108; 1.181)	1.025	(0.993; 1.059)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:7.

単回経口投与した時の測定値で予測した夕方のトラフ濃度（Expected）と Day 7 及び 14 に測定したトラフ濃度（Observed）との対比較を、ANOVA モデルで実施し、その結果（PPS）を表 3.3-11 に示した。

100mg 1 日 2 回投与では、Day 7 及び 14 の夕方のトラフ濃度の測定値は予測値と一致したが、200mg 1 日 2 回投与及び 400mg 1 日 2 回投与では予測値と比べてそれぞれ 11%～14%及び 16%～22%低かった。

表 3.3-11 夕方のトラフ濃度の予測値（Expected）と Day 7 及び 14 の夕方のトラフ濃度の測定値（Observed）との対比較（PPS）

Treatment	Day	Expected [a] (SD)	Observed [a] (SD)	CV (%)	Observed/expected [b] (90% CI)
100mg bid	Day 7	1.31 (1.17 – 1.47)	1.33 (1.18 – 1.49)	8.50	1.01 (0.94 – 1.08)
	Day 14	1.31 (1.17 – 1.47)	1.29 (1.15 – 1.44)	8.50	0.98 (0.91 – 1.05)
200mg bid	Day 7	2.69 (2.46 – 2.94)	2.40 (2.19 – 2.62)	11.18	0.89 (0.81 – 0.98)
	Day 14	2.69 (2.46 – 2.94)	2.31 (2.12 – 2.53)	11.18	0.86 (0.78 – 0.94)
400mg bid	Day 7	4.93 (4.46 – 5.45)	4.16 (3.77 – 4.60)	10.14	0.84 (0.78 – 0.92)
	Day 14	4.93 (4.46 – 5.45)	3.86 (3.49 – 4.26)	10.14	0.78 (0.72 – 0.85)

(a) Values are least squares mean (Exponential (ls-mean ± SD, computed on ln-transformed data).
(b) Point estimate and 90% confidence interval for the expected observed/expected geometric ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect CV(%): ANCOVA residual error, representing intra-subject variability.
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:16.

Day 6、7、8、12、13 及び 14 の朝のトラフ濃度の Day 5 との対比較を、反復測定 ANOVA モデルで実施し、その結果（PPS）を表 3.3-12 に示した。

いずれの用量でも、Day 5 から Day 7 にかけてトラフ濃度がわずかに低下し、1 週間以内に定常状態になることが示された。

表 3.3-12 Day 6、7、8、12、13 及び 14 の朝のトラフ濃度の Day 5 との対比較（PPS）

Treatment	Day	Ref. (Day 5) [a] (SD)	Observed [a] (SD)	CV (%)	Observed/Ref. [b] (90% CI)
100mg bid	Day 6	1.49 (1.33 – 1.67)	1.42 (1.27 – 1.59)	9.34	0.95 (0.88 – 1.02)
	Day 7	1.49 (1.33 – 1.67)	1.42 (1.27 – 1.60)	9.34	0.95 (0.89 – 1.03)
	Day 8	1.49 (1.33 – 1.67)	1.48 (1.32 – 1.66)	9.34	0.99 (0.92 – 1.06)
	Day 12	1.49 (1.33 – 1.67)	1.45 (1.29 – 1.62)	9.34	0.97 (0.90 – 1.04)
	Day 13	1.49 (1.33 – 1.67)	1.35 (1.20 – 1.51)	9.34	0.90 (0.84 – 0.97)
	Day 14	1.49 (1.33 – 1.67)	1.38 (1.24 – 1.55)	9.34	0.93 (0.86 – 1.00)
200mg bid	Day 6	3.00 (2.75 – 3.28)	2.88 (2.64 – 3.15)	9.32	0.96 (0.89 – 1.03)
	Day 7	3.00 (2.75 – 3.28)	2.82 (2.58 – 3.09)	9.32	0.94 (0.87 – 1.01)
	Day 8	3.00 (2.75 – 3.28)	2.67 (2.44 – 2.92)	9.32	0.89 (0.83 – 0.96)
	Day 12	3.00 (2.75 – 3.28)	2.52 (2.31 – 2.76)	9.32	0.84 (0.78 – 0.90)
	Day 13	3.00 (2.75 – 3.28)	2.68 (2.45 – 2.92)	9.32	0.89 (0.83 – 0.96)
	Day 14	3.00 (2.75 – 3.28)	2.63 (2.41 – 2.88)	9.32	0.88 (0.81 – 0.94)
400mg bid	Day 6	4.87 (4.45 – 5.32)	4.84 (4.43 – 5.30)	6.78	1.00 (0.94 – 1.05)
	Day 7	4.87 (4.45 – 5.32)	4.42 (4.04 – 4.83)	6.78	0.91 (0.86 – 0.96)
	Day 8	4.87 (4.45 – 5.32)	4.58 (4.19 – 5.01)	6.78	0.94 (0.89 – 0.99)
	Day 12	4.87 (4.45 – 5.32)	4.40 (4.02 – 4.81)	6.78	0.90 (0.86 – 0.95)
	Day 13	4.87 (4.45 – 5.32)	4.42 (4.04 – 4.83)	6.78	0.91 (0.86 – 0.96)
	Day 14	4.87 (4.45 – 5.32)	4.41 (4.03 – 4.82)	6.78	0.91 (0.86 – 0.96)

(a) Values are least squares mean (Exponential (ls-mean ± SD, computed on ln-transformed data).
(b) Point estimate and 90% confidence interval for the expected observed/Ref. geometric ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect CV(%): ANCOVA residual error, representing intra-subject variability.
Data source: Table 14.2.1:15

BRV の CYP-3A4 活性誘導能を検討するため、6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を ANOVA モデルで解析し、その結果（PPS）を表 3.3-13 に示した。

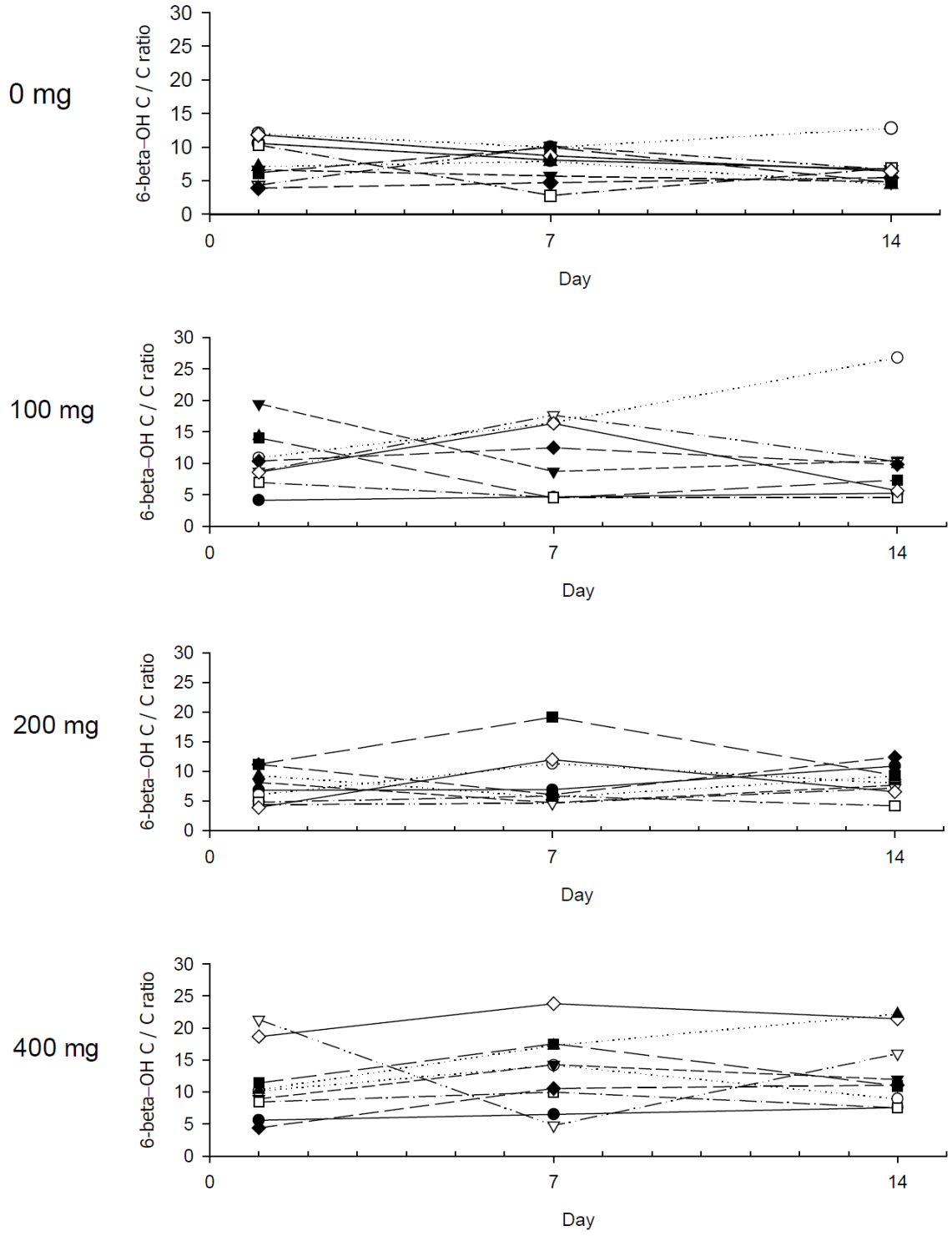
Day 7 及び 14 の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を Day 1 と比較した結果、統計学的に有意な差は認められなかった（N01067 試験 CSR Table 14.2.1:6）。これらの値は基準範囲内であり、既知の誘導剤に関する文献で報告されている値（リファンピシンで約 350%）よりもはるかに低い値であった（図 3.3-9）。

表 3.3-13 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比によって推定した CYP-3A4 活性（PPS）

Treatment	Day	N	Arithmetic mean	(SD)	Minimum	Median	Maximum
Placebo	Day 1	9	8.091	(3.145)	3.88	7.11	12.02
	Day 7	9	7.537	(2.599)	2.80	8.06	10.14
	Day 14	9	6.541	(2.542)	4.43	6.41	12.83
100mg	Day 1	9	10.832	(4.550)	4.16	10.36	19.44
	Day 7	8	10.674	(5.765)	4.49	10.61	17.64
	Day 14	9	10.000	(6.703)	4.56	9.82	26.77
200mg	Day 1	9	7.284	(2.803)	3.89	6.82	11.18
	Day 7	9	8.449	(4.820)	4.62	6.06	19.11
	Day 14	9	8.352	(2.426)	4.16	7.94	12.37
400mg	Day 1	9	10.996	(5.597)	4.38	10.10	21.30
	Day 7	9	13.175	(5.953)	4.74	14.15	23.79
	Day 14	9	13.046	(5.593)	7.50	11.04	22.18

Data source: Table 14.2.1:5

図 3.3-9　個々の被験者の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の時間推移（ITT 解析対象集団）



Data source: Figure 16.2.6:8

各用量で、BRV の CL_R を Day 1、7 及び 14 間で対比較し、その結果（PPS）を表 3.3-14 に示した。

BRV の反復経口投与によって、CL_R は全体的にわずかに増加することが示された。しかし、90% CI は大きなばらつきを示したため、解釈に注意が必要である。

表 3.3-14　CL_R の Day 1、7 及び 14 間の対比較（PPS）

		Day 7/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 7 Geometric means (90% CI)	
CL_R [mL/min/kg]	100mg bid	1.108	(0.859; 1.429)	1.223	(0.949; 1.577)	1.104	(0.856; 1.424)
	200mg bid	1.612	(1.323; 1.963)	1.332	(1.094; 1.622)	0.827	(0.684; 0.999)
	400mg bid	1.232	(0.891; 1.704)	1.036	(0.740; 1.453)	0.841	(0.600; 1.179)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:19.

CL_{NR} に対しても同様の解析を実施し、その結果（PPS）を表 3.3-15 に示した。

100mg 1 日 2 回投与及び 200mg 1 日 2 回投与では、CL_{NR} は経時的に一定であった。しかし、400mg 1 日 2 回投与では、CL_{NR} は Day 1～7 に増加する傾向が認められ、それ以降は一定であった。

表 3.3-15　CL_{NR} の Day 1、7 及び 14 間の対比較（PPS）

		Day 7/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 7 Geometric means (90% CI)	
CL_{NR} [mL/min/kg]	100mg bid	0.988	(0.949; 1.028)	0.968	(0.930; 1.008)	0.980	(0.942; 1.021)
	200mg bid	0.996	(0.924; 1.073)	1.005	(0.932; 1.083)	1.009	(0.939; 1.084)
	400mg bid	1.110	(1.064; 1.158)	1.145	(1.096; 1.197)	1.032	(0.987; 1.078)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:19.

各用量で、代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の CL_{fm}/F を Day 1、7 及び 14 間で対比較し、その結果（PPS）を表 3.3-16 に示した。

いずれの用量でも、ucb-100406-1 の CL_{fm}/F は経時的に増加した。この影響は用量依存的であった（Day 7 の CL_{fm}/F は、Day 1 に比べて 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）。しかし、2 つの高用量投与（200mg 1 日 2 回投与、400mg 1 日 2 回投与）では、Day 7 以降の ucb-100406-1 の CL_{fm}/F は一定の値で推移した。一方、ucb 42145 の CL_{fm}/F は、反復経口投与後に大きな変化は認められなかった。

表 3.3-16　代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1）の CL_{fm}/F の Day 1、7 及び 14 間の対比較（PPS）

	Dose of ucb 34714	Day 7/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 1 Geometric means (90% CI)		Day 14/Day 7 Geometric means (90% CI)	
$CL_{fm\ ucb\ 42145}/F$ [mL/min/kg]	100mg bid	0.920	(0.740; 1.144)	1.155	(0.929; 1.435)	1.255	(1.010; 1.560)
	200mg bid	1.201	(0.973; 1.483)	1.125	(0.911; 1.389)	0.937	(0.765; 1.148)
	400mg bid	1.022	(0.824; 1.268)	1.013	(0.810; 1.267)	0.991	(0.792; 1.239)
$CL_{fm\ ucb\text{-}100406\text{-}1}/F$ [mL/min/kg]	100mg bid	1.149	(0.896; 1.474)	1.553	(1.211; 1.991)	1.351	(1.053; 1.732)
	200mg bid	1.649	(1.338; 2.032)	1.681	(1.364; 2.072)	1.019	(0.834; 1.245)
	400mg bid	1.931	(1.518; 2.456)	2.172	(1.690; 2.793)	1.125	(0.875; 1.446)

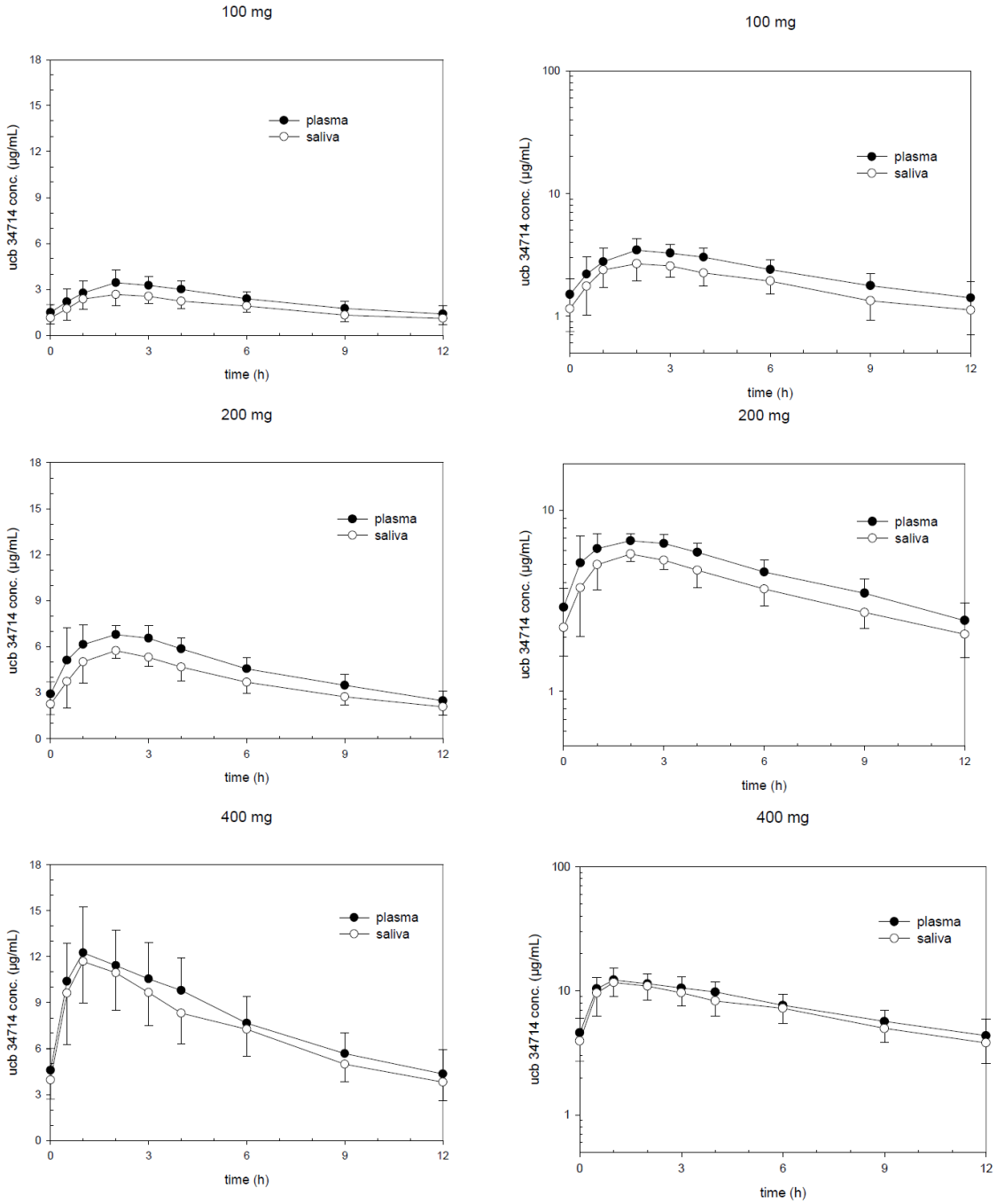
The data provided in this table are derived from Table 14.2.1:19.

3.3.5.7 血漿中濃度と唾液中濃度の関連性

BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中及び唾液中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 3.3-10 に示した。

図 3.3-10 BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 7 の血漿中及び唾液中 BRV 濃度－時間推移（各用量 9 例、平均値±SD）（PPS）

左：実数スケール、右：片対数スケール



Data source: Figure 11:9

BRV は分子サイズが小さく、タンパク質結合率が低く（17.5%）、イオン化しない。そのため、血漿から唾液へは、腺房細胞のリン脂質二重層に沿った単純拡散で分布し、速やかに血漿中濃度に近い濃度に平衡化すると予想されている（唾液中濃度／血漿中濃度比≒0.8）。

BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 7 の BRV の唾液中濃度／血漿中濃度比（PPS）を表 3.3-17 に示した。

Day 7 の唾液中濃度は、12 時間の評価時間のほとんどの時点で血漿中濃度に比べてわずかに低かった（比の平均値：0.72～0.97）。唾液中濃度／血漿中濃度比の平均値に認められたわずかな用量依存的な増加は、経時的にわずかに減少し、唾液中濃度／血漿中濃度比に対する経時測定データモデルで確認された（表 3.3-18）。用量効果及び時間効果は統計学的に有意であったが（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0101、Pattern Mixture モデル）、用量と時間の交互作用は有意ではなかった。

表 3.3-17　BRV 100、200 及び 400mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 7 の BRV の唾液中濃度／血漿中濃度比［各用量 9 例、平均値（SD）］（PPS）

	ucb 34714		
Time	100mg bid	200mg bid	400mg bid
Pre-dose	0.77 (0.09)	0.77 (0.11)	0.87 (0.17) [a]
0.5 hour	0.79 (0.13)	0.72 (0.08)	0.93 (0.24)
1 hour	0.87 (0.12)	0.81 (0.11)	0.97 (0.13)
2 hours	0.77 (0.08)	0.85 (0.09)	0.96 (0.11)
3 hours	0.78 (0.09)	0.82 (0.12)	0.92 (0.11)
4 hours	0.74 (0.08)	0.79 (0.08)	0.85 (0.10)
6 hours	0.81 (0.09)	0.81 (0.10) [a]	0.95 (0.11)
9 hours	0.75 (0.06)	0.79 (0.08)	0.88 (0.04)
12 hours	0.80 (0.14)	0.84 (0.09)	0.88 (0.08)

(a) n=8
The data presented in this table are derived from Table 14.2.1:9.

表 3.3-18　BRV の唾液中濃度／血漿中濃度比に対する経時測定データモデル解析（PPS）

	Num DF [a]	Denom DF [a]	F value	P-value
Time	8	132	2.65	0.0101
Treatment dose	2	50.5	16.57	<0.0001
Time x Treatment dose	16	132	0.70	0.7916

(a) DF=Degrees of freedom, numerator and denominator, calculated via Satterthwait method.
The data presented in this table are derived from Table 14.2.1:12.

BRV の血漿中濃度と唾液中濃度との間のピアソンの相関係数とスピアマンの順位相関係数（PPS）を表 3.3-19 に示した。

血漿中濃度と唾液中濃度との間に高い相関が示された。

表 3.3-19　Day 7 の BRV の血漿中濃度と唾液中濃度の相関性（PPS）

	Pearson Correlation	Spearman Correlation
Original scale	0.97	0.98
Logarithmic scale	0.98	0.98

The data presented in this table are derived from Table 14.2.1:11.

BRV の血漿中濃度と唾液中濃度との間に、最高濃度に対して非線形の湾曲が認められた。しかし、自然対数スケールにすると、BRV の血漿中濃度と唾液中濃度との間の線形関係が強調され

た。この線形関係を自然対数スケールでモデル化して、元のスケールに変換するための式は以下となる。

血漿中濃度 = 1.37 × 唾液中濃度 $^{0.9}$

BRV 400mg を 1 日 2 回投与された被験者で唾液中 BRV 濃度が上昇したことが非線形性の主な原因であった。今後実施する試験で検討する BRV の最大用量は 200mg 1 日 2 回投与を超えないことが予想されるため、400mg 1 日 2 回投与を除いた追加解析を実施した。追加解析の用量範囲では、非変換薬物濃度に対する重み付き線形回帰がデータによく当てはまった。分散不均一性を補正するため、唾液中濃度の逆数を重みとして使用した。このモデルは以下の式に対応する。

血漿中濃度 = 1.2440 × 唾液中濃度

このモデルのパラメータの推定値（PPS）を表 3.3-20 に示した。

唾液中濃度／血漿中濃度比は約 0.8 であり、測定されたタンパク質結合に近い値であった。

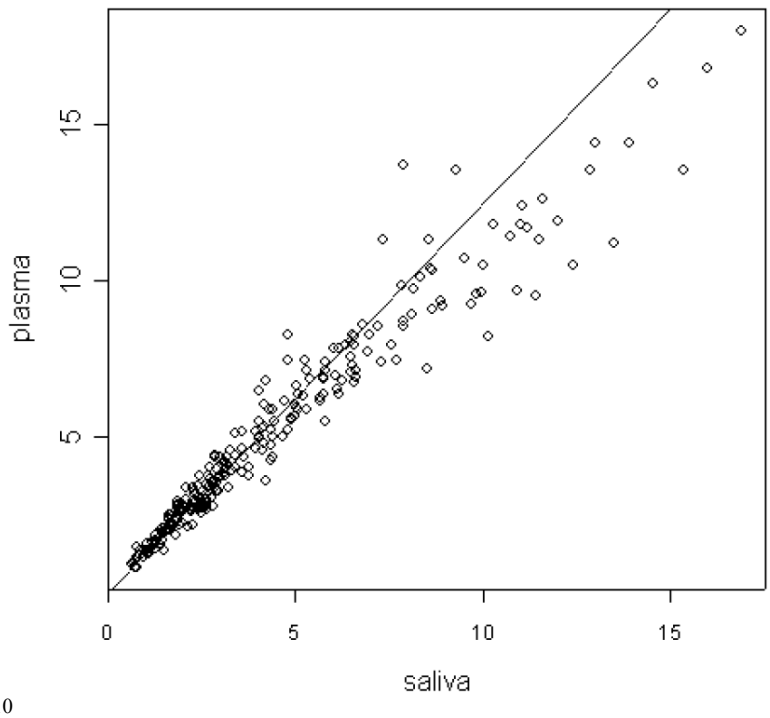
後者のモデル（血漿中濃度 = 1.2440 × 唾液中濃度）で、測定及び予測された唾液中濃度と血漿中濃度のプロット（PPS）を図 3.3-11 及び図 3.3-12 に示した。

表 3.3-20　BRV 100 及び 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の Day 7 の、BRV の唾液中濃度と血漿中濃度（いずれも未変換）の線形回帰直線の傾きの推定値（PPS）

Parameter	Estimate	SE	DF [(a)]	95% confidence interval
Slope	1.2440	0.0145	23.3	(1.214; 1.274)

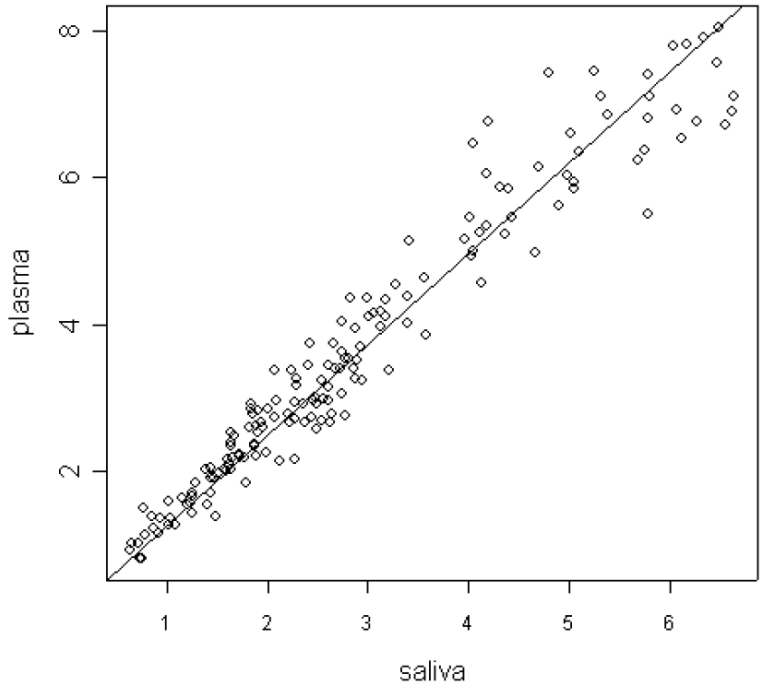
(a) DF=Degrees of freedom calculated via Satterthwait method.
The data presented in this table are derived from Table 14.2.1:14.

図 3.3-11　線形モデル（血漿中濃度 = 1.244 × 唾液中濃度）を用いた全用量範囲の予測（PPS）



Data source: Figure 11:10

図 3.3-12 線形モデル（血漿中濃度 = 1.244 × 唾液中濃度）を用いた 400mg 1 日 2 回を除く用量範囲の予測（PPS）



Data source: Figure 11:11

3.3.6 薬力学

3.3.6.1 Addiction Research Center Inventory-49

ARCI は、薬物の影響下での気分、感覚、知覚、注意の状態について提示された質問に対して true 又は false で回答させる質問票である。この質問票は一連の尺度で構成されている。ARCI-49 はそのショートバージョンであり、以下のグループが含まれる：Morphine-Benzedrine group（MBG）（0～16 スコア）、Lysergic Acid Diethylamine group（LSD）（−4～10 スコア）、Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol group（PCAG）（−4～11 スコア）、Amphetamine group（AG）（−4～9）、Benzedrine group（BG）（0～11 スコア）。

ARCI-49 で、多幸感（MBG スコア）、精神異常発現及び不快感発現の変化（LSD スコア）、鎮静（PCAG スコア）、アンフェタミン刺激効果（AG スコア）、刺激効果（BG スコア）を測定した。ベースラインを Day 1 の投与前値とした。

BRV 投与 3 時間後の PCAG スコアのベースラインからの変化量（PPS）を表 3.3-21 に示した。

AG、BG、LSD 及び MBG のスコアに BRV の影響は認められなかった。MBG では、400mg 1 日 2 回投与群と他の投与群でベースラインのスコアに違いが認められたが（プラセボ群 2.6、100mg 1 日 2 回投与群 2.6、200mg 1 日 2 回投与群 2.0、400mg 1 日 2 回投与群 4.1）、ベースラインからのスコアの変化は同程度であった（N01067 試験 CSR Table 14.2.2:1、Table 14.2.2:2）。PCAG では、スコアの用量依存的な上昇が Day 1 に認められた（N01067 試験 CSR Figure 14.2.2:5）。PCAG スコアの用量依存的な上昇は、100mg 1 日 2 回投与群及び 200mg 1 日 2 回投与群では Day 2 以降に軽微となり、400mg 1 日 2 回投与群では Day 12 まで持続した（N01067 試験 CSR Table 14.2.2:2）。

表 3.3-21　BRV 投与 3 時間後の PCAG スコアのベースラインからの変化量［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
Day 1	0 (−1; 3)	2 (0; 4)	1 (−2; 8)	2 (−1; 9)
Day 2	0 (−2; 1)	1 (0; 5)	0 (−2; 7)	4 (0; 9)
Day 3	0 (−1; 0)	0 (−2; 4)	0 (−2; 2)	0 (−1; 10)
Day 4	0 (0; 2)	1 (−2; 4)	0 (−2; 1)	3 (−1; 7)
Day 5	1 (−2; 2)	1 (−1; 8)	0 (−7; 1)	1 (−1; 6)
Day 6	0 (−2; 4)	1 (−1; 6)	0 (−6; 3)	3 (−1; 9)
Day 7	0 (−2; 5)	1 (−2; 2)	1 (−6; 11)	1 (−1; 9)
Day 8	0 (0; 4)	0 (−1; 4)	0 (−2; 8)	5 (0; 9)
Day 9	0 (−2; 5)	0 (−2; 11)	1 (−7; 6)	1 (−1; 5)
Day 10	0 (−1; 5)	0 (−1; 5)	1 (−1; 8)	2 (−1; 8)
Day 11	0 (−1; 2)	1 (−1; 7)	0 (−7; 5)	3 (−1; 7)
Day 12	0 (−1; 4)	0 (−1; 9)	0 (−7; 13)	2 (0; 7)
Day 13	0 (−1; 6)	0 (−1; 1)	0 (−6; 7)	0 (−2; 10)
Day 14	0 (0; 2)	1 (−1; 10)	1 (−7; 6)	0 (−2; 3)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.2:2.

3.3.6.2　Bond & Lader 視覚的アナログスケール

Bond & Lader VAS は、治療下で被験者が経験する気分と注意力の状態の変化を主観的に評価するために用いられた。3 つの要素（「注意力」、「満足度」、「平穏さ」）を、個々のスコアの加重和から評価した。スコアが高いほど、健康被験者は注意力、満足度及び平穏さが低いことを示した。

BRV 投与 3 時間後の「注意力」及び「満足度」スコアのベースラインからの変化量（PPS）をそれぞれ表 3.3-22 及び表 3.3-23 に示した。

「注意力」スコアの中央値は用量依存的に上昇した。この上昇は Day 1 の投与後すぐに認められ、400mg 1 日 2 回投与群では投与期間を通じて持続したが、100mg 1 日 2 回投与群及び 200mg 1 日 2 回投与群では Day 2 以降に消失した。また、「注意力」スコアと PCAG スコアの経時的な平均プロファイルはほぼ一致する傾向にあり、鎮静効果の存在が確認された。

400mg 1 日 2 回投与群では、「満足度」スコアの中央値が Day 8～11 で上昇した。

「平穏さ」スコアに対して BRV の影響は認められなかった。

表 3.3-22　BRV 投与 3 時間後の「注意力」スコアのベースラインからの変化量［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
Day 1	−1 (−9; 5)	2 (1; 21)	1 (−6; 34)	8 (−6; 24)
Day 2	0 (−18; 1)	1 (−4; 7)	1 (−17; 27)	8 (−23; 19)
Day 3	0 (−17; 0)	−1 (−4; 13)	0 (−21; 6)	4 (−18; 18)
Day 4	0 (−13; 4)	1 (−6; 4)	−2 (−15; 2)	6 (−10; 19)
Day 5	0 (−5; 10)	0 (−2; 2)	−1 (−11; 1)	7 (−4; 17)
Day 6	0 (−2; 3)	1 (−4; 6)	0 (−16; 9)	8 (−8; 23)
Day 7	0 (−4; 5)	0 (−3; 5)	2 (−11; 21)	3 (−11; 18)
Day 8	0 (−4; 7)	0 (−6; 2)	1 (−13; 25)	12 (0; 27)
Day 9	−1 (−30; 10)	0 (−5; 7)	0 (−14; 33)	6 (−6; 25)
Day 10	0 (−10; 11)	0 (−5; 4)	1 (−11; 24)	8 (0; 21)
Day 11	0 (−13; 3)	2 (−3; 47)	0 (−17; 17)	8 (−2; 16)

	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
Day 12	−1 (−10; 4)	2 (−2; 5)	1 (−13; 28)	9 (0; 21)
Day 13	0 (−3; 26)	0 (−5; 6)	0 (−9; 11)	2 (−8; 20)
Day 14	0 (−4; 4)	2 (−2; 17)	0 (−6; 34)	0 (−11; 16)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.2:6.

表 3.3-23 BRV 投与 3 時間後の「満足度」スコアのベースラインからの変化量［中央値（最小値、最大値）］（PPS）

	Placebo (N=9)	ucb 34714		
		100mg bid (N=9)	200mg bid (N=9)	400mg bid (N=9)
Day 1	0 (−8; 1)	0 (−4; 20)	1 (−6; 13)	−3 (−18; 6)
Day 2	0 (−14; 3)	0 (−5; 4)	1 (−11; 19)	1 (−16; 9)
Day 3	0 (−9; 2)	0 (−3; 3)	0 (−11; 5)	−1 (−16; 7)
Day 4	0 (−8; 2)	−1 (−4; 2)	0 (−12; 5)	0 (−14; 14)
Day 5	1 (−4; 13)	0 (−3; 2)	1 (−7; 6)	2 (−23; 12)
Day 6	0 (−1; 2)	0 (−3; 2)	0 (−5; 17)	0 (−14; 30)
Day 7	1 (−2; 3)	1 (−3; 2)	1 (−1; 21)	1 (−20; 11)
Day 8	0 (−2; 1)	0 (−3; 2)	0 (−7; 16)	6 (−4; 49)
Day 9	1 (−25; 5)	−1 (−3; 1)	2 (−7; 25)	3 (−11; 22)
Day 10	0 (−2; 11)	0 (−5; 3)	1 (−6; 25)	2 (−2; 25)
Day 11	0 (−1; 6)	0 (−12; 32)	1 (−7; 20)	2 (−9; 17)
Day 12	1 (−3; 4)	1 (−3; 12)	1 (−3; 36)	1 (−13; 11)
Day 13	0 (−4; 3)	0 (−3; 7)	2 (−1; 27)	1 (−2; 15)
Day 14	0 (−1; 3)	1 (−2; 28)	0 (−5; 28)	1 (−8; 20)

The data provided in this table are derived from Table 14.2.2:6.

3.3.6.3 神経学的検査

すべての被験者に対して、神経学的検査（ICARS、意識、脳神経、詳細な運動系）をスクリーニング時、Day 1 の投与前、投与後 2～4 時間、以降は 2 日間ごと（投与後 2～4 時間）に Day 13 まで実施した（N01067 試験 CSR Listing 16.2.6:11、Listing 16.2.6:12）。

姿勢及び歩行障害を、「歩行能力」、「歩行速度」、「目を開けた状態の立位能力」、「目を開けた状態で支えなしの自然な姿勢での足の開き」、「目を開けた状態及び閉じた状態で両足を揃えた時の身体の揺れ」及び「座った姿勢の質」で評価した。BRV を投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して、「目を開けた状態で支えなしの自然な姿勢での足の開き」のみにある程度一貫した変化が認められた。また、Day 1 から Day 13 にかけて、楽な姿勢をとるように指示された時の内踝間の距離にわずかな拡大（10cm 超、レベル 1 の異常）が認められた被験者数は、400mg 1 日 2 回投与群及び 200mg 1 日 2 回投与群で 100mg 1 日 2 回投与群に比べて多く、またプラセボ群に比べても多かった。しかし、これらの異常は臨床的に重要ではないと判断された。

運動機能を、「膝脛試験（運動分解及び意図的振戦）、左右スコア」、「踵膝試験の動作時振戦、左右スコア」、「指鼻試験：運動分解及び測定障害、左右スコア」、「指鼻試験：指の意図的振戦、左右スコア」、「指鼻試験（動作時振戦及び／又は不安定度）、左右スコア」、「回内－回外の交互運動、左右スコア」、「あらかじめ描かれたパターンのアルキメデス螺旋の描写」で評価した。これらのすべての試験に重要な変化は認められなかった。

言語障害を、「構音障害：発話の流暢さ」及び「構音障害：発話の明瞭さ」で評価した。これらの検査に重要な変化は認められなかった。眼球運動障害を、「注視誘発眼振」、「眼球追従の異

常」及び「眼球の衝動性運動障害」で評価した。これらのすべての検査に重要な変化は認められなかった。

更に、意識状態（及び Glasgow 昏睡尺度）、見当識（時間、空間、人）、顔表情、瞳孔サイズ、光反射及び順応反射、筋力及び筋緊張、反射（腹部、足底、Hoffman、二頭筋、三頭筋、膝蓋、アキレス腱）、不随意運動の有無を検査した。これらのすべての検査で重要な変化は認められなかった（試験中に軽度の個体内変動が多くあったことに起因する場合もあった）。

3.3.7 結論

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。最もよくみられた SOC の TEAE は「神経系障害」及び「精神障害」であった。浮動性めまい及び多幸気分の発現は用量に依存していると考えられた。しかし、ほとんどが投与初日中に消失し、忍容性の程度は良好であることが示された。死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び身体所見で臨床的に重要な所見は認められなかった。ECG パラメータの評価は、治験薬による心機能への明らかな影響を示す結果ではなかった。認められた心拍数の減少は、治験薬の鎮静効果（被験者の身体活動が低下傾向となり、その結果として心拍数が減少する）による可能性があった。今後の試験で、特に心血管系治療と併用する場合には、この点を注意深く観察する必要がある。

BRV は経口投与によって速やかに吸収され、血漿中 BRV 濃度の最高値（中央値）は投与後 2 時間に認められた（t_{max} の中央値：2 時間）。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 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。

BRV を反復経口投与した時の Day 7 及び 14 の C_{max} の用量比例性はやや低かった。Day 7 及び 14 の CL_{ss}/F と Day 1 の CL/F との対比較から、400mg 1 日 2 回投与での本剤の代謝の自己誘導性が示された。しかし、BRV 400mg 1 日 2 回反復経口投与による CL/F の増加及び $t_{1/2}$ の短縮は穏やかであり、1 日 2 回投与よりも高頻度の投与を必要とするほどの曝露量の減少ではなかった。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、単回経口投与では各用量でほぼ同程度であり、400mg 1 日 2 回での反復経口投与ではわずかな増加傾向を示した。ucb-100406-1 の 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 ucb 42145 の生成量の増加とは関係しなかった。

ARCI-49 及び Bond & Lader VAS による評価結果から、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が Day 1 に認められた。これらの作用は、400mg 1 日 2 回投与群では Day 12 まで持続したが、100mg 1 日 2 回投与群及び 200mg 1 日 2 回投与群では Day 2 以降に軽度なものとなった。400mg 1 日 2 回投与群では、「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。

BRV を 400mg 1 日 2 回で 2 週間投与しても最大耐量に達しなかった。