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）

3.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.4-1 に示した。

表 3.4-1　試験方法の概略：N01068 試験

項目	内容
標題	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、代謝及び排泄バランスを検討する単施設、非盲検試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性被験者を対象に以下を特定する。 · ^{14}C-ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］を単回経口投与した時の放射能薬物動態 · ^{14}C-BRV の排泄バランス · 親化合物及び主要な既知の代謝物の薬物動態（PK） 副次目的： · BRV の代謝物を特定し、定量する · 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、単回投与
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（Day −21～−7）、治療期間（Day −1～8）及び試験終了来院（試験終了基準を満たしてから 2 週間以内に実施）から構成された。 スクリーニングを BRV 投与 21～7 日前に実施した。被験者は、治療期間（8 日間）中、治験実施医療機関に入院することとしたが、放射能の排泄割合によって治療期間（すなわち入院期間）を短縮又は延長した。血漿中の放射能濃度が 2 回連続で 1Bq/mL 以下になった場合、採血を終了した。また、尿中、糞中、呼気二酸化炭素中の放射能の累積排泄量の合計が投与された放射能量の 95%に達した場合、尿及び糞の回収を終了した。治療期間終了時の血漿中の放射能濃度が 1Bq/mL 超の場合、又は放射能の累積排泄量の合計が投与された放射能量の 95%に達しない場合、当該被験者の治療期間を最大 15 日間まで延長した。 治療期間の Day 1 の朝に 2.775MBq（75μCi）の ^{14}C-BRV を含む BRV 150mg 経口カプセル剤（賦形剤無添加）を単回投与した。 試験終了基準を満たしてから 2 週間以内に試験終了時の評価を実施した。 血漿中 BRV 濃度及び血漿中放射能濃度測定用の検体を以下のとおり採取した。 · 治療期間の Day 1～8 · 試験終了時（必要な場合、及び／又は試験終了基準を満たしていない場合）
対象	健康成人男性
被験者数	· 計画例数：6 例 · スクリーニング例数：11 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：6 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：6 例
主な選択基準	主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な成人男性 2) 文書で同意を得た者 3) 試験開始前 1 年以内に電離放射線（日常的な X 線検査及び歯科 X 線検査を除く）又はラジオアイソトープの曝露を受けていない者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： 2.775MBq（75μCi）の ^{14}C-BRV を含む BRV 150mg 経口カプセル剤（賦形剤無添加）（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 一晩の絶食後、Day 1 の朝に被験薬を単回投与した。治験責任医師又はその代理人の監視下で投与を実施した。被験者は直立座位で被験薬を室温の水道水 240mL と共に服用し、その後、直立座位を 1 時間維持した。
試験期間		・　スクリーニング期間（Visit 1）：Day −21～−7 ・　治療期間（Visit 2）：Day −1～8 入院日：Day −1 治験薬投与日：Day 1 ・　試験終了来院（Visit 3）：試験終了基準を満たしてから 2 週間以内に実施
評価項目	生体試料分析及び PK	比放射能を直接（血漿中、尿中、呼気中）又は燃焼後（全血中、糞中）に液体シンチレーションカウンターで計測した。血漿中の BRV 未変化を、高速液体クロマトグラフィー質量分析で測定した。血漿及び尿中の代謝物プロファイルを、ラジオ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した。 C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{1/2z}$、AUC、CL/f、Ae 及びその他のパラメータは、non-compartmental 法で解析した。
	安全性	・　治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） ・　重篤な有害事象（SAE） ・　バイタルサイン ・　心電図（ECG） ・　臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・　身体所見 ・　呼吸数
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：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、データ解析前に実施したデータ解析前会議で、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。 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値、変動係数、幾何平均値で示した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 すべての安全性評価項目について要約統計量を算出した。 TEAE を MedDRA ver. 5.1 でコード化し、器官別大分類と基本語で集計した。
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		2002 年 5 月～2002 年 6 月

3.4.2 被験者の構成

3.4.2.1 被験者の内訳

11 例がスクリーニングされた。このうち 6 例が組み入れられ、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、この 6 例で安全性と PK を評価した。組み入れられなかった 5 例の理由は、1 例が同意撤回、1 例が有害事象、3 例は予備被験者とされたことであった（N01068 試験 CSR Table 10:1）。

3.4.3 被験者背景

3.4.3.1 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 3.4-2 に示した。

年齢の範囲は 18.5～43.8 歳であった。体重の平均値（SD）は 77.5kg（9.9kg）で範囲は 69～92kg、身長の平均値（SD）は 181.5cm（9.0cm）で範囲は 171～192cm であった。BMI の範囲は 19.8～27.1kg/m^2、BSA の範囲は 1.82～2.17m^2 であった。1 例が黒人で、5 例が白人であった。

表 3.4-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean (± SD)	Median	Minimum	Maximum
Age (y)	6	30.9 (± 10.2)	33.3	18.5	43.8
Height (cm)	6	181.5 (± 9.0)	181.0	171	192
Weight (kg)	6	77.5 (± 9.9)	72.3	69	92
BMI (kg/m^2)	6	23.5 (± 2.4)	23.6	19.8	27.1
BSA (m^2)	6	1.98 (± 0.16)	1.95	1.82	2.17

Source data: Table 14.1.2:1

3.4.4 薬物動態

3.4.4.1 血漿中濃度

3.4.4.1.1 放射能の薬物動態パラメータ

^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した時の血漿中放射能の PK パラメータ（PPS）を表 3.4-3 に示した。

治験薬投与前のいずれの血漿検体からも放射能は検出されなかった。治験薬投与から 48 又は 72 時間後までの血漿検体から放射能が検出された。最高血漿中放射能濃度（C_{max}）の平均値（SD）は 3.61μg/g（0.43μg/g）であった。放射能の吸収は速く、最高血漿中放射能濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 1.51 時間（範囲：0.27～2.02 時間）であった。$t_{1/2z}$ の平均値（SD）は 8.82 時間（1.45 時間）であり、血漿中放射能濃度は単指数関数的に低下した。血漿中放射能への曝露の程度［血漿中放射能濃度－時間曲線下面積（AUC）］の平均値（SD）は 49.8μg-eq·h/g（8.3μg-eq·h/g）であった。血球中の放射能は、すべての被験者で投与後 36 時間まで算出可能であり、平均すると血漿中の総放射能濃度の 52%～65%を占めた（N01068 試験 CSR Table 14.2.1:9）。

表 3.4-3　血漿中放射能の PK パラメータ（PPS）

Parameters	[unit]	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
C_{max}	[µg-eq/g]	6	3.61	0.427	3.56	3.09	4.25
t_{max}	[h]	6	1.22	0.68	1.51	0.27	2.02
$AUC_{(0\text{-}t)}$	[µg-eq·h/g]	6	48.9	7.92	47.4	40.5	58.7
AUC	[µg-eq·h/g]	6	49.8	8.30	48.5	41.4	60.5
$t_{1/2z}$	[h]	6	8.82	1.45	8.97	6.96	11.0
Protein binding	[%]	6	17.5	1.43	17.2	15.7	19.4

Source data: Table 14.2.1:7

3.4.4.1.2　BRV の薬物動態パラメータ

^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した時の血漿中 BRV の PK パラメータ（PPS）を表 3.4-4 に示した。

治験薬投与前のいずれの血漿検体からも BRV は検出されなかった。治験薬投与から 36 又は 48 時間後までの血漿検体から BRV が検出された。最高血漿中 BRV 濃度（C_{max}）の平均値（SD）は 4.04µg/mL（0.54µg/mL）であった。BRV の吸収は速く、最高血漿中 BRV 濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 1.52 時間（範囲：0.27～2.00 時間）であった。$t_{1/2z}$ の平均値（SD）は 7.61 時間（1.67 時間）であり、血漿中 BRV 濃度は単指数関数的に低下した。血漿中 BRV への曝露の程度［血漿中 BRV 濃度－時間曲線下面積（AUC）］の平均値（SD）は 44.6µg·h/mL（11.3µg·h/mL）であった。CL/f の平均値（SD）は 51.6mL/min/1.73m^2（11.6mL/min/1.73m^2）であり、V_z/f の平均値（SD）は 0.49L/kg（0.05L/kg）であった。

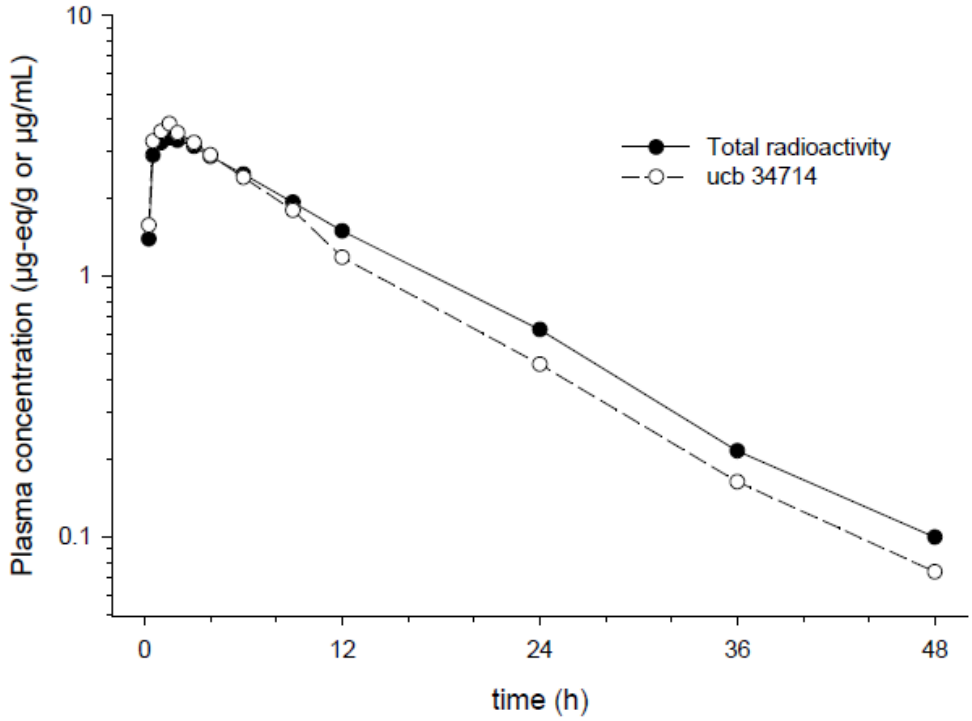
表 3.4-4　BRV の PK パラメータ（PPS）

Parameters	[unit]	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
C_{max}	[µg/mL]	6	4.04	0.539	4.12	3.24	4.60
t_{max}	[h]	6	1.39	0.58	1.52	0.27	2.00
$AUC_{(0\text{-}t)}$	[µg·h/mL]	6	43.4	10.8	43.1	31.6	57.7
AUC	[µg·h/mL]	6	44.6	11.3	43.9	32.4	59.4
$t_{1/2z}$	[h]	6	7.61	1.67	7.38	5.69	10.1
CL/f	[mL/min/1.73m^2]	6	51.6	11.6	49.5	40.8	67.9
V_z/f	[L/kg]	6	0.487	0.0529	0.499	0.397	0.552

Source data: Table 14.2.1:6

血漿中放射能濃度及び血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 3.4-1 に示した。

図 3.4-1　血漿中放射能濃度及び血漿中 BRV 濃度－時間推移（平均値）（PPS）



Source data: Figure 11:1

3.4.4.1.3　　*ex vivo* での血漿中蛋白結合

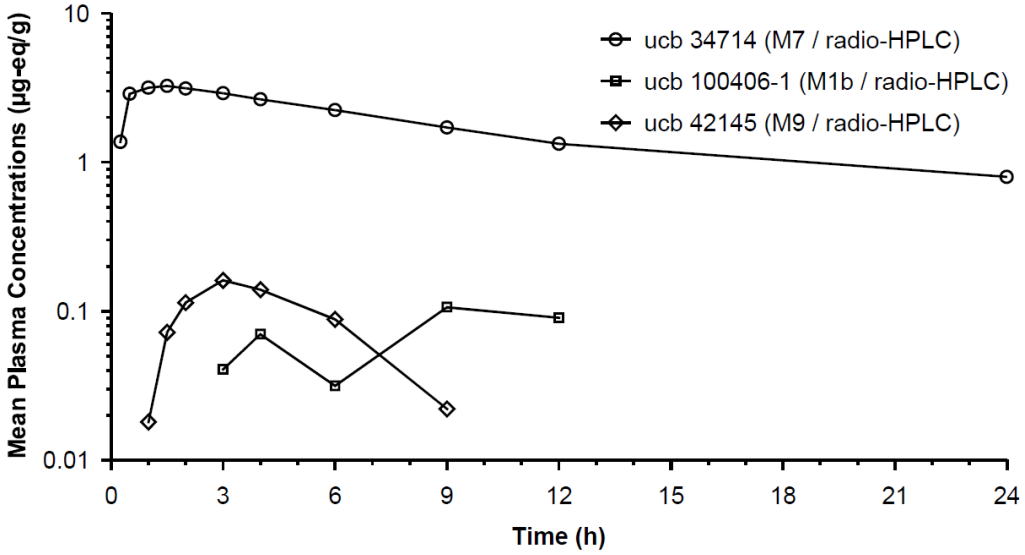
総放射能の血漿中蛋白結合の平均値（SD）は 17.5%（1.4%）であり、投与 1 時間後に 18.7%（1.7%）、投与 12 時間後に 17.6%（2.0%）、投与 24 時間後に 16.2%（3.5%）と経時的にわずかに減少した（N01068 試験 CSR Table 14.2.1:7、Table 14.2.1:16）。

3.4.4.1.4　　血漿中代謝物（ラジオ高速液体クロマトグラフィー）

血漿中代謝物濃度－時間推移（PPS）を図 3.4-2 に示した。

投与後 24 時間までのいずれの評価時点でも、血漿中の親化合物は BRV の未変化体［ucb 34714（M7）］であり、平均して血漿中放射能の 83%～99%を占めた。BRV の ω-1 水酸化体［ucb-100406-1（M1b）］及びカルボン酸体［ucb 42145（M9）］も検出されたが、血漿中放射能に占める割合（平均値）は、それぞれ最大 7%及び 5%であった。M9 の最高血漿中濃度到達時間は 3～4 時間と速かったのに対して、M1b は 9～12 時間と遅かった（N01068 試験 CSR Table 14.2.1:14）。

図 3.4-2　血漿中代謝物濃度－時間推移（平均値）（PPS）



Source data: Figure 11:3

3.4.4.2　尿中薬物動態

3.4.4.2.1　総放射能

総放射能の累積排泄量（PPS）を表 3.4-5 に示した。

総放射能の尿中累積排泄量の平均値は、投与 24 時間後に 114mg-eq（投与された放射能量の 75.8%）、投与 48 時間後に 139mg-eq（投与された放射能量の 92.2%）、投与 144 時間後に 146mg-eq（投与された放射能量の 96.8%）であり、投与された放射能のほとんどが尿中に速やかに排泄された（N01068 試験 CSR Table 14.2.1:5、Table 14.2.1:7、Table 14.2.1:11）。

表 3.4-5　総放射能の累積排泄量（投与された放射能量に対する割合）（PPS）

Excretion route	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Urine (0-48 h): Total Radioactivity	6	92.2	1.2	90.8	92.2	93.5
ucb 34714 (M7)	6	8.7	3.7	5.2	7.9	14.9
ucb 42145 (M9)	6	34.2	6.2	26.5	32.3	44.4
ucb 100406-1 (M1b)	6	15.9	7.4	6.35	17.3	23.7
M4b	6	15.2	2.4	12.8	15.0	18.5
Other metabolites [(a)]	6	18.3	1.9	15.4	18.5	20.7
Urine (0-144 h): Total Radioactivity	6	96.8	0.7	96.1	96.5	97.9
Feces: Total Radioactivity	6	0.7	0.2	0.5	0.6	1.0
Total	6	97.5	0.7	96.7	97.5	98.5

(a) Urinary excretion only determined in each fraction by substracting the part of radioactivity excreted as major metabolites (M7, M9, M1b, M4b) from the urinary radioactivity.
Source data: Table 14.2.1:5

3.4.4.2.2　尿中代謝物

BRV 未変化体（M7）及び BRV 主要代謝物［M1b、M9 及び BRV のヒドロキシ酸体（M4b）］の尿中累積排泄量－時間推移（PPS）を図 3.4-3 に、総放射能及び主要代謝物全体（M7、M1b、M9 及び M4b）の尿中累積排泄量－時間推移（PPS）を図 3.4-4 に示した。

BRV 未変化体（M7）の投与 48 時間の累積排泄量の平均値は 13mg（投与された放射能量の 8.7%）であり、大半（9.5mg）は投与後 12 時間以内に排泄された。M7 の腎クリアランスの平均値は 4.46mL/min/1.73m^2 であり、全身クリアランス（51.6mL/min/1.73m^2）の 5%～15%を占めた（表 3.4-5、N01068 試験 CSR Table 14.2.1:2、Table 14.2.1:6、Listing 16.2.6:9）。

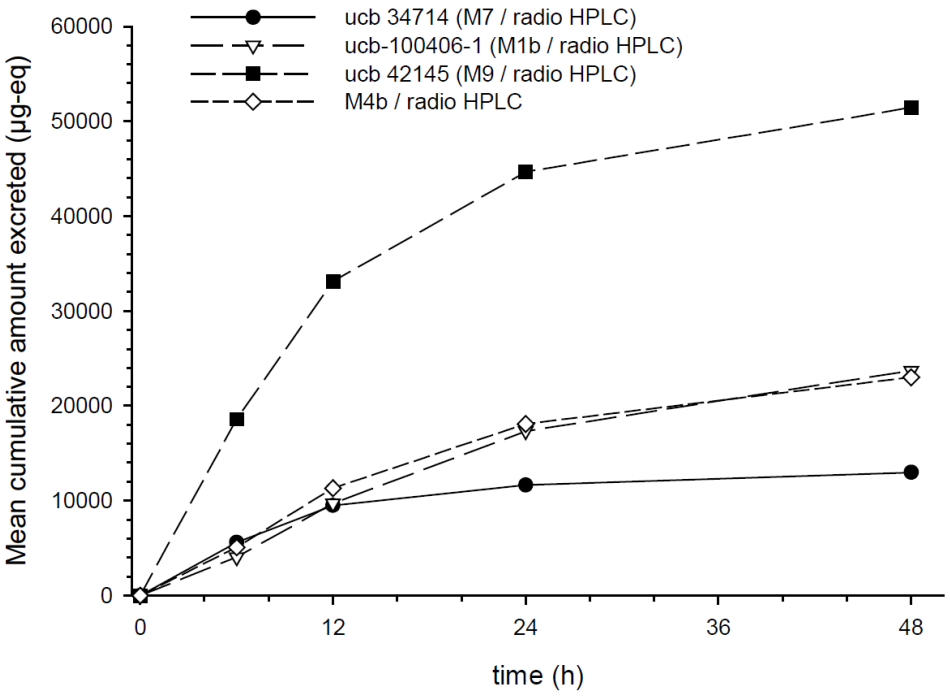
尿検体(1)から合計 15 の放射活性のピークが検出された。ラジオ HPLC－質量分析及び核磁気共鳴分析で、投与された放射能量の 95%が尿中に排泄されたことが確認された。尿中に排泄された M7 はわずか（投与された放射能量の 10%未満）であった。BRV は 2 つの主要な経路（アミド基の加水分解又はプロピル鎖の ω-1 炭素の水酸化、あるいはこの両方の組み合わせ）で代謝された。投与後 48 時間までに、投与された放射能量の 34.2%が BRV のアミド基加水分解由来の代謝物（M9）として尿中に排泄された。M9 は更に 1.0%がタウリンと抱合することで M6 に変換され、2.4%がグルクロン酸と抱合することで M8 に変換された（N01068 試験 CSR Figure 11:6）。

プロピル鎖の ω-1 部位の水酸化は立体選択的であり、M1a 及び M1b の 2 つのジアステレオ異性体への変換を導き形成する。投与後 48 時間までに、投与された放射能量の 15.9%が M1b として尿中に排泄されたのに対して、M1a として排泄されたのは 0.2%のみであった。また、投与された放射能量の 3.5%が M1a 及び M1b に対応するケトン（M3）として尿中に排泄された。

また、前述の 2 つの主要な経路に由来する二次代謝物として M4b が多く確認された。投与後 48 時間までに、投与された放射能量の 15.2%が M4b として尿中に排泄された。ラット及びイヌを用いた試験では M4b がこのように認められることはなかった。投与後 48 時間までに、投与された放射能量の 2.8%が M4b のジアステレオ異性体である M4a として尿中に排泄された。また、投与された放射能量の 3.8%が M4a 及び M4b に対応するケトン（M5）として尿中に排泄された。

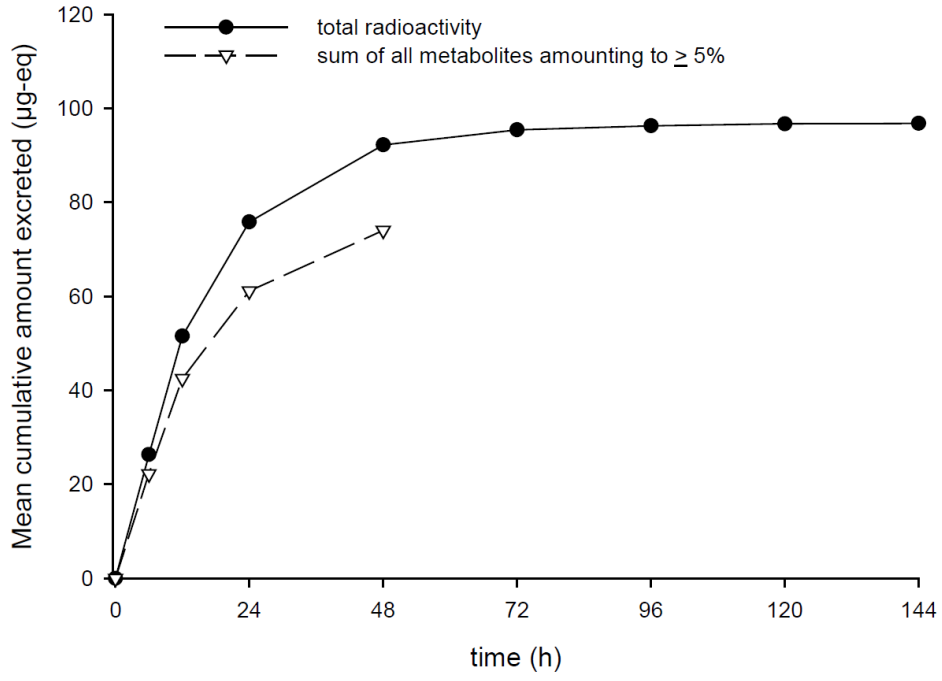
(1) Plisnier M, Tytgat D, Jasques P. Pharmacokinetic Evaluation, *Ex Vivo* Protein Binding and [^{14}C]-Metabolite Profiling ucb 34714. UCB Study Number PSM0963. UCB Document Reference Code RRLE02H1907.

図 3.4-3 BRV 未変化体（M7）及び BRV の 3 つの主要代謝物（M1b、M9 及び M4b）の尿中累積排泄量－時間推移（平均値）（PPS）



Source data: Figure 11:4

図 3.4-4 総放射能及び主要代謝物全体（M7、M1b、M9 及び M4b）の尿中累積排泄量－時間推移（平均値）（PPS）



Source data: Figure 11:5

3.4.4.3 糞中排泄

総放射能の糞中の累積排泄量の平均値は 1.07mg-eq（投与された放射能量の 0.7%）であり、すべての被験者で投与された放射能量の 1%未満であった。糞中の放射能排泄量が少なかったため、糞中の代謝物の解析は実施しなかった（表 3.4-5、N01068 試験 CSR Table 14.2.1:7）。

3.4.4.4 呼気中排泄

定量可能な総放射能の呼気中濃度が検出された検体は 3 検体のみであり、呼気中の排泄に関して重要な結果は得られなかった（N01068 試験 CSR Listing 16.2.6:13）。

3.4.5 安全性

3.4.5.1 曝露状況

すべての被験者（6 例）が ^{14}C-BRV 150mg の単回経口投与を受け、試験を完了した。

^{14}C-BRV 150mg の単回経口投与後の推定実効放射線量（ITT 解析対象集団）を表 3.4-6 に示した。

約 3.02MBq に相当する ^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した時の実効放射線量の平均値（SD）は 0.119mSv（0.026mSv）であった。この値は第 IIa 相試験で想定される 0.1～1mSv の範囲内である。

表 3.4-6 ^{14}C-BRV 150mg 単回投与後の推定実効放射線量（ITT 解析対象集団）

Subject no	Absorbed dose (mSv)
[redacted]	0.090 0.121 0.163 0.126 0.096 0.115
Mean ± SD	0.119 ± 0.026

Source data: Radioanalytical report (Section 16.1.10)

3.4.5.2 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。

3.4.5.2.1 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 3.4-7 に示した。

すべての被験者（6 例）に 11 件の TEAE が発現した。TEAE の重症度はすべて軽度で、治療を必要としなかった。SAE は認められなかった。

表 3.4-7　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	ucb 34714 150mg
Total Number of AEs	11
Subjects with at least one AE	6
Subjects with drug-related AEs	6
Subjects with severe AEs	0

Treatment-emergent adverse event: AE with an onset date and time on or after the date and time of first study medication intake.
Drug-related adverse event: adverse event described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source data: Table 14.3.1:1

3.4.5.2.2　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 3.4-8 に示した。

最もよくみられた TEAE は浮動性めまいで、すべての被験者で発現した。浮動性めまいは、いずれも治験薬投与後 25 分以内に発現し、2～4.5 時間持続して自然消失した。疲労は 3 例に発現し、いずれも Day 2 の朝に自然消失した。また、1 例は治験薬投与 2.5 時間後に腹痛ＮＯＳを発現し、その 30 分後に腹部膨満を発現した。腹痛ＮＯＳは 2 時間 15 分、腹部膨満は 11 時間持続した。

表 3.4-8　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	ucb 34714 150mg N=6 n (%)
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events	6 (100%)
胃腸障害	
腹部膨満	1 (16.7%)
腹痛ＮＯＳ	1 (16.7%)
全身障害および投与局所様態	
疲労	3 (50.0%)
神経系障害	
浮動性めまい	6 (100%)

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 V5_1
Source data: Table 14.3.1:2

3.4.5.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係（ITT 解析対象集団）を表 3.4-9 に示した。

1 例に認められた腹部膨満及び腹痛ＮＯＳを除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された。

表 3.4-9　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係（ITT 解析対象集団）

First system organ class MedDRA preferred term	Relationship with study drug		
	Unlikely	Possible	Probable
胃腸障害			
腹部膨満	1		
腹痛ＮＯＳ	1		
全身障害および投与局所様態			
疲労		1	2
神経系障害			
浮動性めまい		1	5

First system organ class MedDRA preferred term	Relationship with study drug		
	Unlikely	Possible	Probable
Total N of AEs		11	
Total N of subjects with AE		6	

事象名：MedDRA ver.5.1
Source data: Table built from data in Listing 16.2.7:1

3.4.5.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度であった（N01068 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

3.4.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01068 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

3.4.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01068 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

3.4.5.2.7 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（N01068 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

3.4.5.2.8 その他の安全性評価項目

3.4.5.2.8.1 臨床検査値

治験薬投与後及び試験終了時の臨床検査値に変化は認められなかった。基準範囲外の検査値が認められたが、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01068 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:5～Table 14.3.4:7）。

3.4.5.2.8.2 バイタルサイン

脈拍数及び血圧に治験薬投与後の重要な変化は認められなかった（N01068 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

3.4.5.2.8.3 心電図

ECG 検査結果に変化は認められなかった。また、試験終了時の ECG に異常は認められなかった（N01068 試験 CSR Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:2）。

3.4.5.2.8.4 身体所見

試験終了時の身体所見に異常は認められなかった（N01068 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

3.4.6 結論

健康成人男性に ^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した後、BRV は消化管から速やか、かつほぼ完全に吸収された。投与後 24 時間までに、血漿中の親化合物の放射能量は血漿中放射能量の 80%超を示した。総放射能の血漿中蛋白結合の平均値は 17.5%と低値であった。総放射能の累積排泄量は 97.5%で、尿中が 95%超、糞中が 1%未満であった。BRV は多くが代謝され、主に M9（総投与量の 34.2%）、M1b（総投与量の 15.9%）、M4b（総投与量の 15.2%）、BRV 未変化体である M7（総投与量の 8.7%）として尿中に排泄された。排泄バランスは短時間でほぼ完全に完了し（投与後 48 時間までに 92%超）、体内での滞留がないことが示された。尿中に排泄された総放射能量が 95%以上であることから、BRV を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティはほぼ完全であることが示された。

健康成人男性に ^{14}C-BRV 150mg を単回経口投与した時の良好な忍容性が確認された。

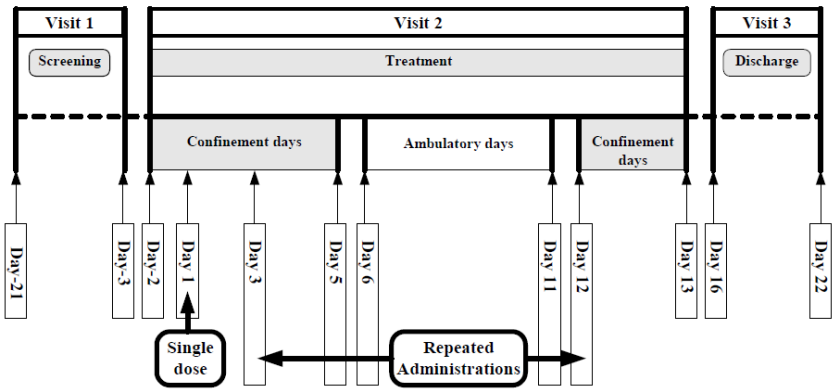
4.　内因性要因を検討した薬物動態試験報告書

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）

4.1.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 4.1-1 に示した。

表 4.1-1　試験方法の概略：N01118 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 健康高齢被験者に ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］200mg を単回投与後、1 日 2 回 10 日間投与した時の薬物動態（PK）を評価する 副次目的： · 高齢被験者に BRV を投与した時の安全性及び忍容性に関するデータを収集する
試験デザイン	多施設、非盲検
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 本試験は、スクリーニング来院（Day −21～−3）、投与期間（Day −2～13）、試験終了来院（Day 16～22）から構成された。 スクリーニング来院後、投与期間の Day −2～5 の夕方まで被験者は入院した。Day 1 に BRV 200mg が単回経口投与され、その後 Day 3～11 に BRV 200mg が 1 日 2 回投与された。Day 6～11 の入院は任意とし、Day 11 の夕方から Day 13 まで被験者は入院した。最終投与日（Day 12）に BRV 200mg が単回経口投与された。Day 16～22 の間に試験終了来院を設定した。 BRV 及びその代謝物の PK 評価用血液検体を、Day 1 の BRV 単回投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時間、Day 6、8 及び 10 の朝の BRV 投与前、並びに Day 12 の朝の BRV 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、9 及び 12 時間に採取した。 BRV 及びその代謝物の PK 評価用尿検体を、Day 1 の BRV 単回投与前、BRV 単回投与後 0～12 時間、12～24 時間、24～36 時間及び 36～48 時間、並びに Day 12 の朝の BRV 投与後 0～12 時間に採取した。
対象	健康高齢者

項目		内容
被験者数		· 計画例数：16 例 （65 歳以上 75 歳以下の男性及び女性各 3～5 例、75 歳超の男性及び女性各 3～5 例） · スクリーニング例数：33 例 · 登録例数：16 例 · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：16 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：15 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 年齢が 65 歳以上の健康な男性及び閉経後の女性（人種を問わない） 2) BMI が 19～28kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 投与量及び投与方法： Day 1 及び 12 は、午前 8:00 頃に BRV 200mg を単回経口投与した。Day 3～11 は、午前 8:00 頃及び午後 8:00 頃の 1 日 2 回、12 時間間隔で BRV 200mg を経口投与した。
試験期間		最長 7 週間 · スクリーニング（Day −21～−3） · 投与期間（Day −2～13） · 試験終了来院（Day 16～22）
評価項目	PK	· BRV の PK パラメータ · BRV の代謝物の PK パラメータ
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見（神経学的検査を含む） · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数） · 心理学検査［Addiction Research Center Inventory（ARCI）-49、Bond and Lader's 視覚的アナログスケール（VAS）］
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：試験に組み入れられ、BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK パラメータでは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 Day 6～12 の血漿中トラフ濃度を図示し、BRV の最終投与までに血漿中 BRV 濃度が定常状態に達したことを確認した。 以下の PK パラメータを算出し、すべての PK パラメータを要約統計量で示した。 【BRV】 Day 1：AUC(0-t)、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、Ae、f_e、CL_R Day 12：AUCτ、C_{max}、t_{max}、CL_{SS}/F、Aeτ、f_e、CL_R、LF、R 【BRV の代謝物［カルボン酸体（ucb 42145）、ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）及び ω-1 ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）］】 Day 1：AUC(0-t)、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Ae、f_e、CL_R Day 12：AUCτ、C_{max}、t_{max}、Aeτ、f_e、CL_R

項目	内容
統計解析方法（続き）	肝代謝誘導の可能性を、BRV の Day 1 の AUC 及び Day 12 の AUCτ の比較に基づいて評価した。平均値の差の 90% 信頼区間（CI）を、線形混合効果モデルで推定した最小二乗平均値（LSM）の Day 12 と Day 1 の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、Day を固定効果とし、被験者を変量効果とした。AUC と AUCτ のデータは、解析に先立ち自然対数に変換した。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（Day 12／Day 1）の 90% CI を算出した。C_{max} でも同様に解析した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 治験薬の初回投与以降に発現した AE を、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE を MedDRA ver. 6.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。重症度別の AE、治験薬と関連ありと判断された AE、治験薬の投与中止に至った AE 及び重篤な有害事象（SAE）についても要約した。 安全性及び忍容性のデータを要約統計量で示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	2 医療機関（フランス）
公表文献	なし
治験実施期間	2003 年 2 月～2003 年 3 月

4.1.2 被験者の構成

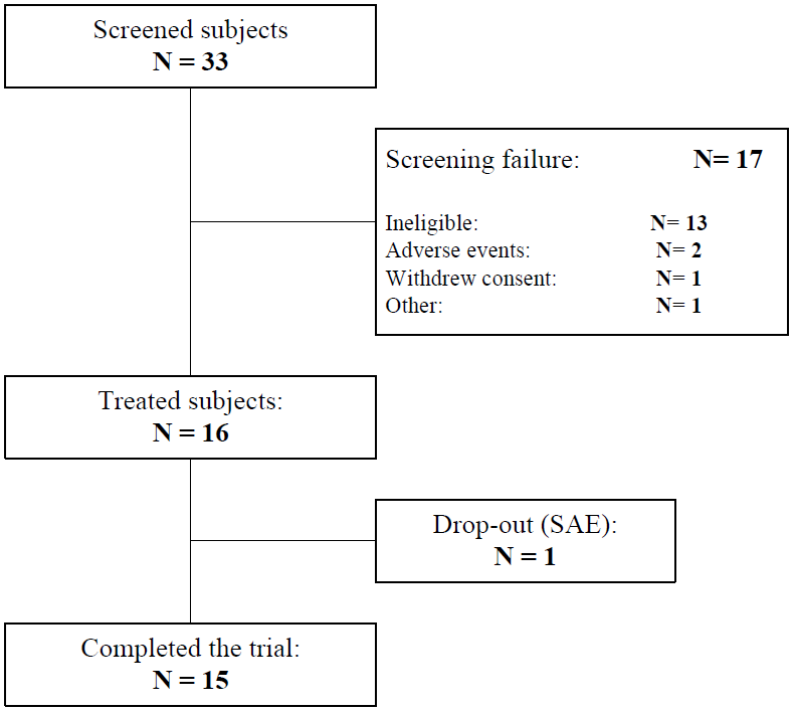
4.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 4.1-1 に示した。

33 例がスクリーニングされ、このうち 17 例が脱落した。スクリーニング脱落理由は、選択／除外基準不適格が 13 例、投与前の AE が 2 例、同意撤回が 1 例、その他の理由が 1 例であった。16 例が登録され、BRV を 1 回以上投与された。BRV 初回投与 9 日後に SAE（心房細動）のため 1 例が試験を中止し、15 例が試験を完了した。

登録された 16 例が ITT 解析対象集団に含まれた。BRV 初回投与 9 日後に試験を中止した 1 例は反復投与時の評価を受けなかったため、PPS から除外された（N01118 試験 CSR Listing 16.2.2:1）。

図 4.1-1 被験者の内訳



Source data: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2, Listing 16.2.7:1

4.1.3 被験者背景

4.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性、年齢グループ別及び性別の CL_{cr}、並びに性別の年齢分布（ITT 解析対象集団）をそれぞれ表 4.1-2、表 4.1-3 及び表 4.1-4 に示した。

健康高齢被験者 16 例が登録され、BRV の投与を受けた。すべての被験者が白人であった（N01118 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 4.1-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	16	70.6	5.4	68.3	65.1	78.8
Weight (kg)	16	71.0	12.4	74.7	52	87
Height (cm)	16	163.1	9.9	161.5	147	178
BMI (kg/m^2)	16	26.48	2.63	26.18	21.7	30.9

Source data: Table 14.1.2:1

表 4.1-3 年齢グループ別及び性別の CL_{cr}（mL/min）（ITT 解析対象集団）

	65 – 75 years N=10	>75 years N=6	Males N=8	Females N=8	Overall N=16
Mean (SD)	72.88 (12.01)	68.48 (18.39)	78.40 (15.26)	64.05 (9.31)	71.23 (14.29)
Median	71.59	61.47	79.40	64.86	69.73
Min – Max	55.1 – 97.6	53.3 – 97.5	54.4 – 97.6	53.3 – 77.0	53.3 – 97.6

Source data: Table 14.1.2:1

表 4.1-4 性別の年齢分布（ITT 解析対象集団）

	65 – 75 years	>75 years	Total
Males	5	3	8
Females	5	3	8
Total	10	6	16

Source data: Table 14.1.2:1

4.1.4 薬物動態

4.1.4.1 血漿中濃度

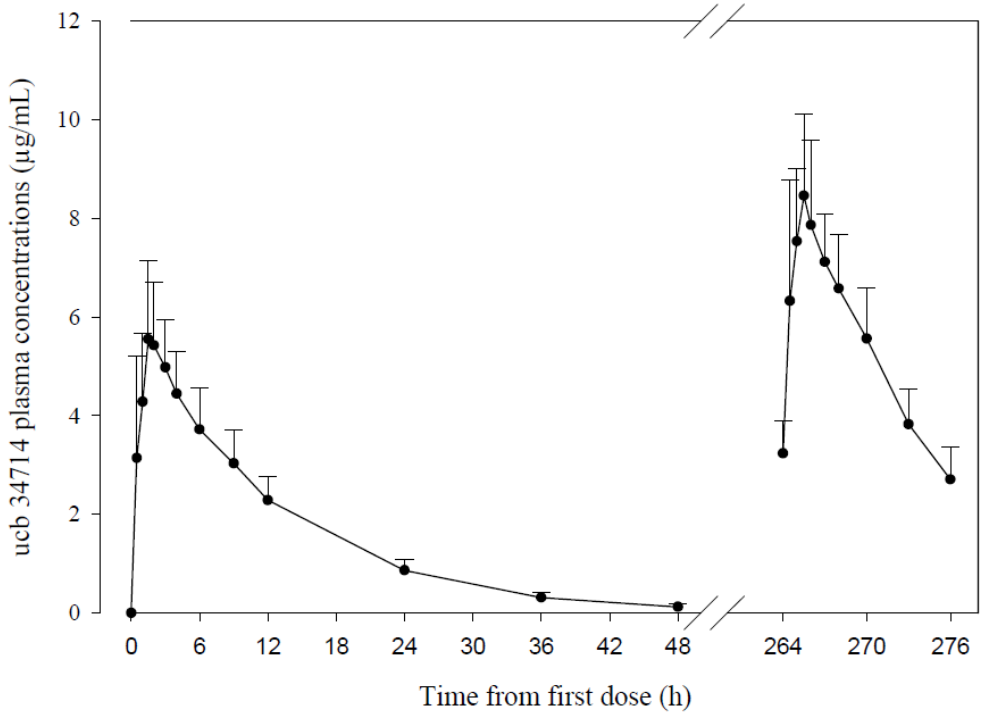
4.1.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

Day 1 及び 12 の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 4.1-2 に、Day 6～12 の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 4.1-3 に示した。

健康高齢被験者に BRV 200mg を単回投与後、BRV は速やかに吸収され、血漿中 BRV 濃度は投与後 1.5 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：0.5～3.0 時間）で C_{max} に達し、単指数関数的に低下した。BRV 200mg を 1 日 2 回反復投与後の血漿中 BRV 濃度は、投与後 1.5 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：0.5～4.0 時間）で C_{max} に達した。

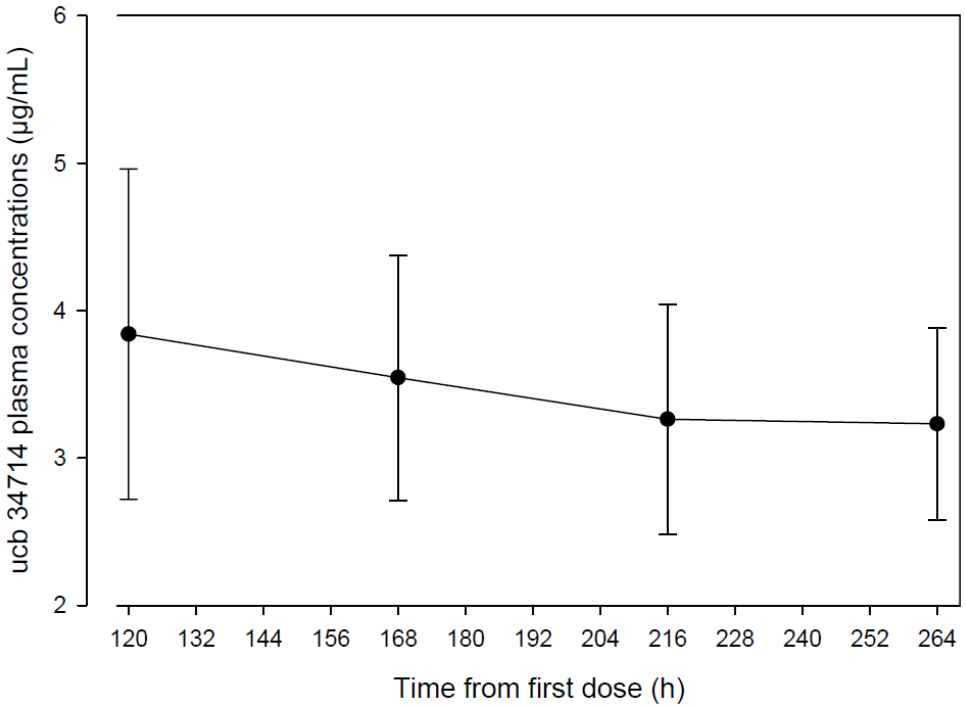
BRV の血漿中トラフ濃度の平均値は、Day 6（投与後 120 時間）から Day 10（投与後 216 時間）にわずかに低下した。その後、Day 10（投与後 216 時間）から Day 12（投与後 264 時間）は、平均血漿中トラフ濃度が一定であったことから、BRV 200mg を 1 日 2 回反復投与した場合、7 日間（Day 3～10）で定常状態に達することが示された。Day 6（投与後 120 時間）以降の BRV の血漿中トラフ濃度の平均値は、男性よりも女性でわずかに高かったが、消失は男性及び女性で同様であった（N01118 試験 CSR Figure 14.2.1:33）。

図 4.1-2　Day 1 及び 12 の血漿中 BRV 濃度－時間推移（算術平均値+SD）（PPS）



Source data: Figure 11:1

図 4.1-3　Day 6～12 の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（算術平均値±SD）（PPS）



Source data: Figure 11:2

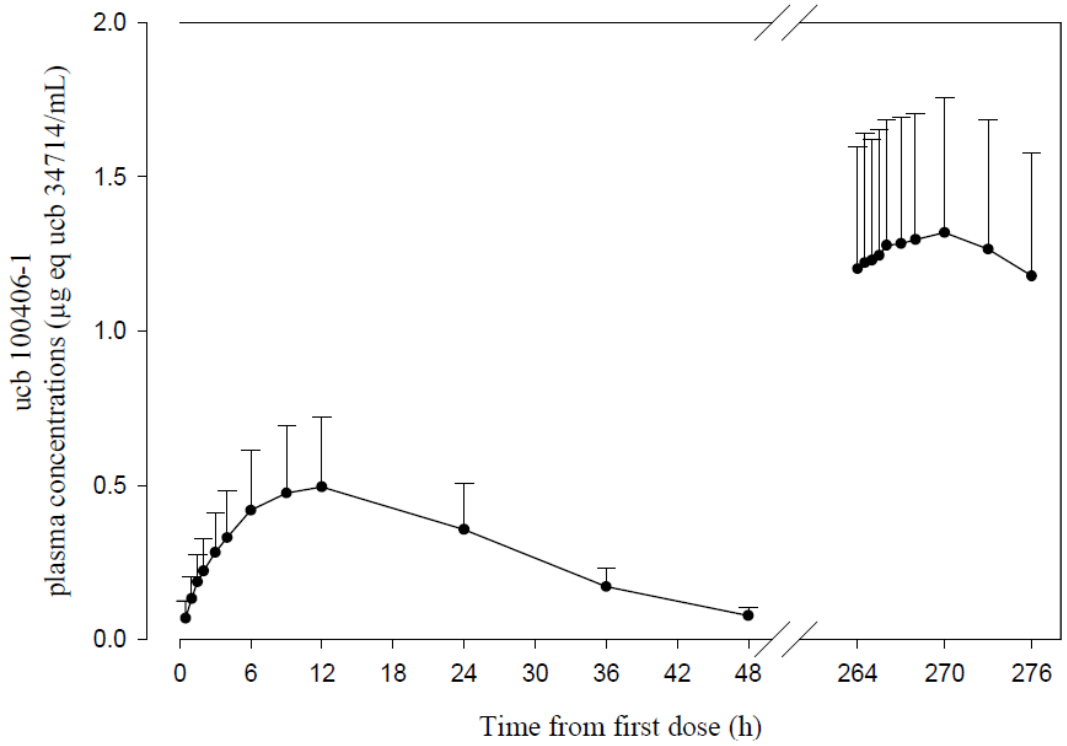
4.1.4.1.2　　血漿中 ucb-100406-1 濃度

Day 1 及び 12 の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（PPS）を図 4.1-4 に示した。

BRV 単回投与後の血漿中 ucb-100406-1 濃度は、緩やかに上昇して投与後 12 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：9.0～12.1 時間）で C_{max} に達し、単指数関数的に緩やかに低下した。BRV 反復投与後の血漿中 ucb-100406-1 濃度は、投与後 4.0 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：0.5～6.02 時間）で C_{max} に達した。

Day 6（投与後 120 時間）以降の ucb-100406-1 の血漿中トラフ濃度の平均値は、男性よりも女性で高く、性別に関わらず経時的にほぼ一定であった（N01118 試験 CSR Figure 14.2.1:34）。

図 4.1-4　Day 1 及び 12 の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（算術平均値+SD）（PPS）



Source data: Figure 11:3

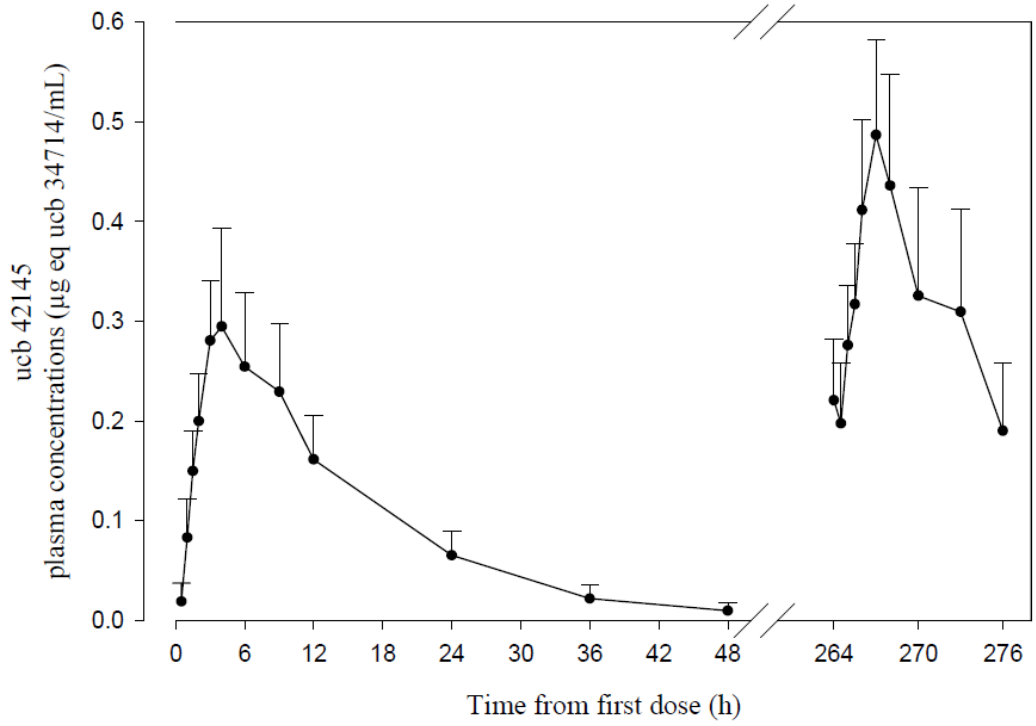
4.1.4.1.3　　血漿中 ucb 42145 濃度

Day 1 及び 12 の血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（PPS）を図 4.1-5 に示した。

BRV 単回投与後の血漿中 ucb 42145 濃度は、投与後 4.0 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：3.0～9.02 時間）で C_{max} に達し、単指数関数的に低下した。BRV 反復投与後の血漿中 ucb 42145 濃度は、投与後 3.0 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：2.0～6.03 時間）で C_{max} に達した。

Day 6（投与後 120 時間）以降の ucb 42145 の血漿中トラフ濃度の平均値はわずかに低下し、男性及び女性で同程度であった（N01118 試験 CSR Figure 14.2.1:35）。

図 4.1-5　Day 1 及び 12 の血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（算術平均値+SD）（PPS）



Source data: Figure 11:4

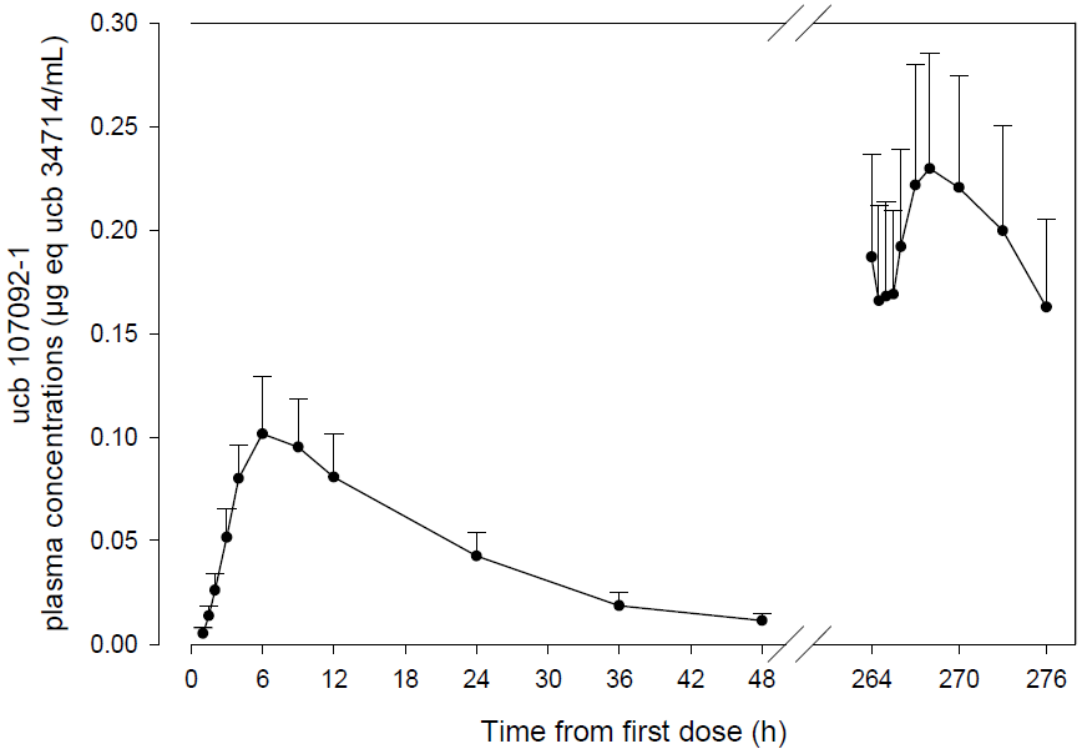
4.1.4.1.4　　血漿中 ucb-107092-1 濃度

Day 1 及び 12 の血漿中 ucb-107092-1 濃度－時間推移（PPS）を図 4.1-6 に示した。

BRV 単回投与後の血漿中 ucb-107092-1 濃度は、緩やかに上昇して投与後 6.0 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：6.0～9.02 時間）で C_{max} に達し、単指数関数的に低下した。BRV 反復投与後の血漿中 ucb-107092-1 濃度は、投与直後の約 0.5 時間までわずかに低下した後、投与後 4.0 時間（t_{max} の中央値、t_{max} の範囲：3.0～6.02 時間）で C_{max} に達した。

Day 6（投与後 120 時間）以降の ucb-107092-1 の血漿中トラフ濃度の平均値は一定を維持し、男性及び女性で同程度であった（N01118 試験 CSR Figure 14.2.1:36）。

図 4.1-6 Day 1 及び 12 の血漿中 ucb-107092-1 濃度－時間推移（算術平均値+SD）（PPS）



Source data: Figure 11:5

4.1.4.2 薬物動態パラメータ

4.1.4.2.1 BRV の薬物動態パラメータ

Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータ（PPS）を表 4.1-5 に、Day 1 及び 12 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）を表 4.1-6 に示した。

Day 1 から Day 12 までに C_{max} は 47%上昇したが、Day 1 の $t_{1/2}$ を基に予測した上昇率（58%）をわずかに下回った。しかし、Day 12 の AUCτ は、Day 1 の AUC と比べて約 13%減少したことから、代謝酵素が自己誘導された可能性が示唆された。Day 1 から Day 12 までに CL/F の中程度（約 15%）の増加が認められ、この増加が、AUC が減少した理由であった。

Ae 及び CL_R は、Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 45%及び 67%増加した。しかし、CL/F に対する CL_R の割合は低いままであり、Day 1 で 10%未満、Day 12 で約 13%であった。

表 4.1-5 Day 1 及び 12 の BRV の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

Parameter	Units	Age 65 – 75 n=10 (b)	Age >75 n=5	Males n=7	Females n=8 (b)	Overall n=15 (b)
Day 1						
C_{max}	(µg/mL)	5.967 (22.0)	5.870 (31.5)	4.897 (16.9)	7.022 (16.4)	5.935 (24.4)
t_{max} (a)	(h)	1.500 (0.50 – 3.00)	2.000 (0.50 – 3.00)	2.000 (0.50 – 3.00)	1.500 (0.50 – 2.05)	1.500 (0.50 – 3.00)
AUC(0-t)	(µg·h/mL)	68.62 (19.4)	77.01 (16.3)	62.78 (12.9)	79.72 (14.8)	71.31 (18.5)
AUC	(µg·h/mL)	69.87 (18.9)	79.51 (15.7)	64.81 (13.6)	80.89 (15.1)	72.94 (18.2)
$t_{1/2}$	(h)	7.881 (13.1)	9.260 (16.3)	9.116 (16.5)	7.674 (8.6)	8.316 (16.1)
CL/F	(mL/min/kg)	0.7015 (10.7)	0.5908 (19.0)	0.6522 (18.9)	0.6715 (12.1)	0.6624 (15.0)
Ae(0-48)	(mg)	17.97 (19.3)	17.58 (46.9)	17.01 (24.7)	18.68 (35.5)	17.83 (30.6)
f_e(0-48)	(%)	8.984 (19.3)	8.789 (46.9)	8.506 (24.7)	9.340 (35.5)	8.914 (30.6)
CL_R	(mL/min/kg)	0.0630 (17.7)	0.0519 (50.1)	0.0555 (27.3)	0.0624 (32.6)	0.0588 (30.1)
Day 12						
C_{max}	(µg/mL)	8.526 (21.5)	9.220 (17.8)	7.749 (18.8)	9.734 (15.5)	8.751 (19.9)
t_{max} (a)	(h)	1.500 (0.52 – 3.00)	1.500 (0.50 – 4.00)	1.500 (0.52 – 4.00)	1.500 (0.50 – 3.00)	1.500 (0.50 – 4.00)
AUCτ	(µg·h/mL)	61.25 (17.4)	68.56 (7.1)	57.28 (15.2)	69.69 (9.1)	63.59 (15.0)
CL_{SS}/F	(mL/min/kg)	0.8002 (10.6)	0.6851 (22.6)	0.7380 (20.8)	0.7794 (11.0)	0.7598 (15.6)
LF		0.8766 (6.2)	0.8624 (11.0)	0.8838 (7.7)	0.8616 (8.1)	0.8719 (7.7)
R_{max}		1.429 (14.0)	1.571 (29.5)	1.583 (24.1)	1.386 (14.6)	1.475 (21.0)
R_{AUC}		1.438 (7.1)	1.535 (17.6)	1.541 (14.3)	1.410 (6.7)	1.470 (11.9)
Aeτ	(mg)	26.00 (14.3)	25.41 (33.2)	23.33 (25.2)	28.16 (16.3)	25.80 (21.3)
f_e	(%)	13.00 (14.3)	12.70 (33.2)	11.67 (25.2)	14.08 (16.3)	12.90 (21.3)
CL_R	(mL/min/kg)	0.1040 (13.7)	0.0870 (46.2)	0.0861 (26.6)	0.1098 (22.9)	0.0980 (26.2)

(a) Median (min − max).
(b) For urinary analysis, subject 002/0006 was excluded on Day 1.
Source data: Table 14.2.1:10, Table 14.2.1:11, Table 14.2.1:12

表 4.1-6　Day 1 及び 12 の BRV の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）

Parameter (Unit)	Reference [a] Day 1	Test [a] Day 12	CV [b] (%)	Test/Reference Ratio [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC (µg·h/mL) [d]	72.94 (69.79 – 76.24)	63.59 (60.84 – 66.47)	5.35%	87.19%	84.24 – 90.23
C_{max} (µg/mL)	5.93 (5.60 – 6.29)	8.75 (8.25 – 9.28)	13.81%	147.46%	134.98 – 161.08

(a) Least square mean and (Exponential (LS-mean ± SD, computed on ln-transformed data))
(b) CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability.
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect.
(d) AUC on Day 1 and AUCτ on Day 12.
Source data: Table 14.2.1:16

4.1.4.2.2　ucb-100406-1 の薬物動態パラメータ

Day 1 及び 12 の ucb-100406-1 の PK パラメータ（PPS）を表 4.1-7 に、Day 1 及び 12 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）を表 4.1-8 に示した。

Day 1 から Day 12 までに C_{max} は 190%上昇し、Day 1 の $t_{1/2}$ を基に予測した上昇率（92%）よりも高かった。Day 1 の AUC と Day 12 の AUCτ は同程度であった。Ae 及び CL_R は、Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 63%及び 44%増加した。

表 4.1-7 Day 1 及び 12 の ucb-100406-1 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

Parameter	Units	Age 65 – 75 n=10 (c)	Age >75 n=5	Males n=7	Females n=8 (c)	Overall n=15 (c)
Day 1						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	0.5232 (37.7)	0.2935 (55.1)	0.2927 (56.0)	0.6058 (26.9)	0.4315 (45.8)
t_{max} (a)	(h)	12.00 (9.0 – 12.1)	12.00 (12.0 – 12.1)	12.00 (12.0 – 12.0)	12.00 (9.0 – 12.1)	12.00 (9.0 – 12.1)
AUC(0-t)	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	14.87 (34.3)	9.03 (50.6)	8.723 (49.3)	17.36 (22.0)	12.59 (41.5)
AUC	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	16.16 (32.6)	10.26 (48.7)	9.79 (45.8)	18.86 (20.1)	13.89 (39.3)
$t_{1/2}$	(h)	10.72 (14.2)	12.70 (20.7)	12.31 (18.4)	10.55 (16.1)	11.34 (18.7)
Ae(0-48)	(mg eq. ucb 34714) (b)	55.87 (27.5)	29.13 (41.7)	42.96 (51.7)	45.63 (26.9)	44.28 (40.0)
f_e(0-48)	(%)	27.94 (27.5)	14.56 (41.7)	21.48 (51.7)	22.81 (26.9)	22.14 (40.0)
CL_R	(mL/min/kg)	0.9115 (29.1)	0.7575 (40.9)	1.041 (17.1)	0.6992 (42.4)	0.8532 (32.4)
Day 12						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	1.365 (27.6)	1.056 (45.5)	0.9123 (38.1)	1.653 (9.4)	1.253 (33.0)
t_{max} (a)	(h)	4.000 (0.50 – 6.02)	4.000 (3.00 – 6.00)	4.000 (2.00 – 6.00)	5.000 (0.50 – 6.02)	4.000 (0.50 – 6.02)
AUCτ	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	15.44 (26.9)	12.00 (46.3)	10.32 (38.3)	18.76 (7.9)	14.19 (32.7)
Aeτ	(mg eq. ucb 34714) (b)	80.66 (22.9)	57.39 (47.5)	56.93 (43.8)	88.45 (13.4)	72.01 (31.3)
f_e	(%)	40.33 (22.9)	28.70 (47.5)	28.46 (43.8)	44.23 (13.4)	36.00 (31.3)
CL_R	(mL/min/kg)	1.280 (18.4)	1.123 (33.3)	1.165 (20.0)	1.281 (25.3)	1.226 (23.1)

(a) Median (min – max).
(b) µg or mg of equivalent ucb 34714.
(c) For urinary analysis, subject 002/0006 was excluded on Day 1.
Source data: Table 14.2.1:10, Table 14.2.1:11, Table 14.2.1:12

表 4.1-8 Day 1 及び 12 の ucb-100406-1 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）

Parameter (Unit)	Reference [a] Day 1	Test [a] Day 12	CV [b] (%)	Test/Reference Ratio [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC [d] (µg eq. ucb 34714·h/mL)	13.89 (12.31 – 15.66)	14.19 (12.59 – 16.01)	9.78%	102.21%	95.99 – 108.83
C_{max} (µg eq. ucb 34714/mL)	0.43 (0.38 – 0.49)	1.25 (1.10 – 1.43)	15.87%	290.34%	262.35 – 321.33

(a) Least square mean and (Exponential (LS-mean ± SD, computed on ln-transformed data))
(b) CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability.
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect.
(d) AUC on Day 1 and AUCτ on Day 12.
Source data: Table 14.2.1:17

4.1.4.2.3 ucb 42145 の薬物動態パラメータ

Day 1 及び 12 の ucb 42145 の PK パラメータ（PPS）を表 4.1-9 に、Day 1 及び 12 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）を表 4.1-10 に示した。

Day 1 から Day 12 までに C_{max} は 63%上昇し、Day 1 の $t_{1/2}$ を基に予測した上昇率（57%）に近い値であった。Day 12 の AUCτ は Day 1 の AUC よりも 17%減少した。Ae は Day 1 と Day 12 で同程度であったが、CL_R は Day 1 よりも Day 12 に 30%増加した。

表 4.1-9 Day 1 及び 12 の ucb 42145 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

Parameter	Units	Age 65 – 75 n=10 (c)	Age >75 n=5	Males n=7	Females n=8 (c)	Overall n=15 (c)
Day 1						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	0.3082 (25.0)	0.3087 (36.1)	0.3027 (33.8)	0.3134 (24.5)	0.3084 (28.0)
t_{max} (a)	(h)	4.000 (3.00 – 9.02)	3.000 (3.00 – 6.03)	3.000 (3.00 – 4.00)	4.000 (3.00 – 9.02)	4.000 (3.00 – 9.02)
AUC(0-t)	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	4.258 (21.9)	5.040 (29.6)	4.503 (33.0)	4.506 (19.7)	4.504 (25.9)
AUC	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	4.340 (22.3)	5.254 (31.3)	4.684 (34.9)	4.574 (19.9)	4.625 (27.4)
$t_{1/2}$	(h)	7.663 (17.2)	9.441 (25.4)	9.478 (21.1)	7.249 (13.8)	8.215 (23.1)
Ae(0-48)	(mg eq. ucb 34714) (b)	37.11 (29.0)	38.26 (41.0)	48.44 (19.1)	29.06 (23.3)	37.52 (32.5)
f_e(0-48)	(%)	18.56 (29.0)	19.13 (41.0)	24.22 (19.1)	14.53 (23.3)	18.76 (32.5)
CL_R	(mL/min/kg)	2.086 (26.1)	1.783 (41.6)	2.273 (20.8)	1.711 (39.1)	1.972 (30.7)
Day 12						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	0.4718 (13.7)	0.5672 (21.0)	0.4820 (24.5)	0.5195 (14.4)	0.5016 (19.0)
t_{max} (a)	(h)	3.000 (2.00 – 4.00)	3.033 (3.00 – 6.03)	3.000 (3.00 – 6.03)	3.000 (2.00 – 4.03)	3.000 (2.00 – 6.03)
AUCτ	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	3.522 (15.4)	4.502 (27.7)	3.863 (28.0)	3.787 (23.3)	3.822 (24.8)
Aeτ	(mg eq. ucb 34714) (b)	38.60 (22.4)	45.83 (21.6)	47.36 (17.5)	35.93 (19.8)	40.87 (22.9)
f_e	(%)	19.30 (22.4)	22.91 (21.6)	23.68 (17.5)	17.97 (19.8)	20.44 (22.9)
CL_R	(mL/min/kg)	2.686 (17.4)	2.391 (29.6)	2.591 (18.7)	2.577 (24.4)	2.583 (21.2)

(a) Median (min – max).
(b) µg or mg of equivalent ucb 34714.
(c) For urinary analysis, subject 002/0006 was excluded on Day 1.
Source data: Table 14.2.1:10, Table 14.2.1:11, Table 14.2.1:12

表 4.1-10 Day 1 及び 12 の ucb 42145 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）

Parameter (Unit)	Reference [a] Day 1	Test [a] Day 12	CV [b] (%)	Test/Reference Ratio [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC [d] (µg eq. ucb 34714·h/mL)	4.63 (4.34 – 4.92)	3.82 (3.59 – 4.07)	9.59%	82.64%	77.71 – 87.89
C_{max} (µg eq. ucb 34714/mL)	0.31 (0.29 – 0.33)	0.50 (0.47 – 0.53)	14.74%	162.68%	148.04 – 178.76

(a) Least square mean and (Exponential (LS-mean ± SD, computed on ln-transformed data))
(b) CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability.
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect.
(d) AUC on Day 1 and AUCτ on Day 12.
Source data: Table 14.2.1:17

4.1.4.2.4 ucb-107092-1 の薬物動態パラメータ

Day 1 及び 12 の ucb-107092-1 の PK パラメータ（PPS）を表 4.1-11 に、Day 1 及び 12 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）を表 4.1-12 に示した。

Day 1 から Day 12 までに C_{max} は 128%上昇し、Day 1 の $t_{1/2}$ を基に予測した上昇率（103%）よりも高かった。Day 1 の AUC と Day 12 の AUCτ は同程度であった。Ae 及び CL_R は、Day 1 に比べて Day 12 にそれぞれ 38%及び 26%増加した。

表 4.1-11　Day 1 及び 12 の ucb-107092-1 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

Parameter	Units	Age 65 – 75 n=10 (c)	Age >75 n=5	Males n=7	Females n=8 (c)	Overall n=15 (c)
Day 1						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	0.0997 (24.4)	0.1015 (32.0)	0.1009 (34.0)	0.0998 (17.9)	0.1003 (26.1)
t_{max} (a)	(h)	6.000 (6.00 – 9.02)	6.033 (6.00 – 9.00)	6.000 (6.00 – 9.00)	6.017 (6.00 – 9.02)	6.000 (6.00 – 9.02)
AUC(0-t)	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	2.039 (21.2)	2.179 (31.8)	2.052 (31.7)	2.114 (19.0)	2.084 (24.7)
AUC	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	2.223 (21.4)	2.400 (32.1)	2.254 (31.6)	2.304 (20.0)	2.281 (25.1)
$t_{1/2}$	(h)	12.04 (2.5)	12.79 (8.7)	12.53 (6.2)	12.08 (5.8)	12.29 (6.1)
Ae(0-48)	(mg eq. ucb 34714) (b)	29.43 (27.0)	24.09 (50.7)	37.19 (15.3)	20.18 (20.3)	27.40 (34.6)
f_e(0-48)	(%)	14.72 (27.0)	12.04 (50.7)	18.60 (15.3)	10.09 (20.3)	13.70 (34.6)
CL_R	(mL/min/kg)	3.420 (30.4)	2.596 (43.0)	3.832 (25.7)	2.507 (34.9)	3.099 (34.6)
Day 12						
C_{max}	(µg eq. ucb 34714/mL) (b)	0.2208 (20.6)	0.2447 (29.9)	0.2256 (31.0)	0.2311 (18.6)	0.2285 (24.2)
t_{max} (a)	(h)	4.000 (3.00 – 6.02)	4.000 (3.00 – 6.00)	4.000 (3.00 – 6.00)	5.000 (3.00 – 6.02)	4.000 (3.00 – 6.02)
AUCτ	(µg eq. ucb 34714·h/mL) (b)	2.261 (22.3)	2.480 (29.0)	2.283 (30.5)	2.375 (20.2)	2.332 (24.5)
Aeτ	(mg eq. ucb 34714) (b)	37.26 (21.3)	39.08 (26.7)	44.50 (16.5)	32.86 (17.2)	37.86 (22.5)
f_e	(%)	18.63 (21.3)	19.54 (26.7)	22.25 (16.5)	16.43 (17.2)	18.93 (22.5)
CL_R	(mL/min/kg)	4.038 (23.4)	3.701 (36.8)	4.120 (30.2)	3.757 (23.7)	3.922 (27.0)

(a) Median (min – max).
(b) µg or mg of equivalent ucb 34714.
(c) For urinary analysis, subject 002/0006 was excluded on Day 1.
Source data: Table 14.2.1:10, Table 14.2.1:11, Table 14.2.1:12

表 4.1-12　Day 1 及び 12 の ucb-107092-1 の AUC 及び C_{max} を統計学的に比較した結果（PPS）

Parameter (Unit)	Reference [a] Day 1	Test [a] Day 12	CV [b] (%)	Test/Reference Ratio [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC [d] (µg eq. ucb 34714·h/mL)	2.28 (2.13 – 2.44)	2.33 (2.18 – 2.49)	4.48%	102.24%	99.33 – 105.23
C_{max} (µg eq. ucb 34714/mL)	0.10 (0.09 – 0.11)	0.23 (0.21 – 0.24)	5.85%	227.82%	219.41 – 236.55

(a) Least square mean and (Exponential (LS-mean ± SD, computed on ln-transformed data))
(b) CV (%): ANOVA residual error, representing intrasubject variability.
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with day as fixed and subject as random effect.
(d) AUC on Day 1 and AUCτ on Day 12.
Source data: Table 14.2.1:17

4.1.5　安全性

4.1.5.1　曝露状況

16 例が試験に組み入れられ、BRV を 1 回以上投与された。このうち 15 例が試験を完了した。治験薬は、Day 1 に BRV 200mg を単回経口投与、Day 3～11 の 9 日間に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与、Day 12 の朝に BRV 200mg を単回経口投与した（N01118 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

4.1.5.2　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（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。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

4.1.5.2.1　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 4.1-13 に示した。

全体で 14 例（87.5%）に TEAE が 94 件認められた（N01118 試験 CSR Table 14.3.1:1）。1 例（6.3%）に SAE が発現し、治験薬の投与中止に至った。死亡は認められなかった。

TEAE の発現割合は年齢グループ間で同程度であった。TEAE が 1 件以上認められた被験者は、女性が 8 例（100%）及び男性が 6 例（75.0%）であり、65 歳以上 75 歳以下が 9 例（90.0%）及び 75 歳超が 5 例（83.3%）であった。

表 4.1-13　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

Adverse events	Age 65 – 75 n=10	Age >75 n=6	Males n=8	Females n=8	Overall n=16
Number of Subjects with at least one AE	9 (90.0%)	5 (83.3%)	6 (75.0%)	8 (100%)	14 (87.5%)
AEs leading to study drug discontinuation	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
Treatment-related AEs	9 (90.0%)	5 (83.3%)	6 (75.0%)	8 (100%)	14 (87.5%)
Severe AEs	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
Serious AEs (SAEs)	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
Death	0	0	0	0	0

Source data: Table 14.3.1:1, Table 14.3.1:2, Table 14.3.1:4, Table 14.3.2:1, Table 12:1

4.1.5.2.2　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 4.1-14 に示した。

比較的よくみられた TEAE は「神経系障害」の TEAE であり、特に多くみられた TEAE は傾眠［9 例（56.3%）］、浮動性めまい［7 例（43.8%）］及び頭痛［6 例（37.5%）］であった。疲労及び酩酊感が各 4 例（25.0%）に認められた。TEAE はいずれも短期間で消失し、後遺症は認められなかった（N01118 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

表 4.1-14　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Age 65 – 75 n=10	Age >75 n=6	Males n=8	Females n=8	Overall n=16
心臓障害	0	2 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
心房細動	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
動悸	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
胃腸障害	3 (30.0%)	1 (16.7%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (25.0%)
下痢ＮＯＳ	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
口内乾燥	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
消化不良	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
悪心	1 (10.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
全身障害および投与局所様態	4 (40.0%)	3 (50.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (43.8%)
無力症	1 (10.0%)	1 (16.7%)	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
疲労	4 (40.0%)	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)
酩酊感	2 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (25.0%)
感染症および寄生虫症	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)
鼻咽頭炎	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)
臨床検査	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
肝機能検査値異常	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	0	0	3 (37.5%)	3 (18.8%)
筋痛	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
四肢痛	2 (20.0%)	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
重感	2 (20.0%)	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
神経系障害	8 (80.0%)	5 (83.3%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	13 (81.3%)
平衡障害ＮＯＳ	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
浮動性めまい	4 (40.0%)	3 (50.0%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	7 (43.8%)
頭痛	4 (40.0%)	2 (33.3%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (37.5%)
錯感覚	1 (10.0%)	1 (16.7%)	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
傾眠	4 (40.0%)	5 (83.3%)	3 (37.5%)	6 (75.0%)	9 (56.3%)
精神障害	3 (30.0%)	1 (16.7%)	0	4 (50.0%)	4 (25.0%)
精神緩慢	2 (20.0%)	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
不眠症	2 (20.0%)	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)
悪夢	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
緊張	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
咽喉頭疼痛	1 (10.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
鼻炎ＮＯＳ	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0%)	1 (16.7%)	0	3 (37.5%)	3 (18.8%)
そう痒症	2 (20.0%)	1 (16.7%)	0	3 (37.5%)	3 (18.8%)
血管障害	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
血腫ＮＯＳ	1 (10.0%)	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)

事象名：MedDRA ver. 6.0
Source data: Table 14.3.1:2

4.1.5.2.3 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 は 14 例（87.5%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE の重症度はいずれも軽度であった（N01118 試験 CSR Table 14.3.1:4、Listing 16.2.7:1）。

4.1.5.2.4 重症度別の有害事象

軽度の TEAE は 12 例（75.0%）に認められた。中等度の TEAE は頭痛が 1 例（6.3%）、高度の TEAE は心房細動が 1 例（6.3%）に認められた（N01118 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

4.1.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01118 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.1.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は男性 1 例に 1 件（心房細動）認められた。本事象は 5 時間以内に消失し、治験責任医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。本被験者は SAE のため試験を中止した（N01118 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.1.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

SAE（心房細動）のため 1 例が治験薬の投与を中止した（N01118 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.1.5.2.8 その他の安全性評価項目

4.1.5.2.8.1 臨床検査値

BUN 及び血糖を除き、臨床検査パラメータ（平均値、ベースラインからの変化量、各被験者の測定値）は、基準範囲内であった。BUN のわずかな上昇が 9 例に、血糖の変化が 7 例に認められたが、治験責任医師はいずれの異常値も臨床的に重要ではないと判断した（N01118 試験 CSR Table 14.3.4:1～Table 14.3.4:4）。

試験開始前及び試験期間中に、肝酵素の異常値が 1 例に認められた。本被験者（女性）は尿路感染に対する治療を受けており、治験責任医師は肝酵素の異常値を臨床的に重要ではないと判断した（N01118 試験 CSR Section 12.4.2）。

4.1.5.2.8.2 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数は、若年の健康被験者を対象とした過去の試験で認められた結果と一致していた。確認されたわずかな異常値について、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01118 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

4.1.5.2.8.3 12 誘導心電図

BRV 反復投与後、ECG パラメータの測定値又はベースラインからの変化量に時折変動が認められたが、QTc のわずかな延長に限られた。治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01118 試験 CSR Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:2）。

4.1.5.2.8.4 心理学検査

ARCI-49 及び Bond and Lader's VAS では、いずれも BRV 単回投与直後に覚醒度が一時的に低下し、最初の 12 時間で徐々に回復した。覚醒度の低下は、試験終了時には認められなかったことから、被験者が適応したことが示唆された（N01118 試験 CSR Table 14.3.7:1～Table 14.3.7:4）。

4.1.5.2.8.5 神経学的検査

神経学的検査で臨床的に重要な所見は認められなかった（N01118 試験 CSR Table 14.3.7:5）。

4.1.6 結論

健康高齢男性及び女性被験者に BRV を単回及び反復投与した時、BRV は速やかに吸収された。被験者間のばらつきは中程度であった。Day 12 の C_{max} 及び AUC は、単回投与時に基づき想定した値よりもわずかに低く、代謝酵素の自己誘導が示唆された。しかし、反復投与時の CL/F の増加は中程度であったことから、健康な高齢者で用量調整の必要はないと考えられた。本試験で認められた代謝酵素の自己誘導の程度は、若年の健康男性被験者に BRV 400mg を 1 日 2 回投与した時と同程度であった。

BRV の主要な代謝物では、単回投与後の AUC、$t_{1/2}$ 及び体重で標準化した CL/F に、年齢に関連した中程度の差が認められた。これらの差は、性別による影響が大きかった ucb-100406-1 を除き、反復投与後に減少し最小限となる傾向がみられた。Ae は、単回及び反復投与のいずれの場合でも、若年者に比べて高齢者で大きかった。

BRV 200mg を投与された高齢及び若年の健康男性被験者（N01067 試験）で、BRV の PK パラメータに認められた差は中程度であり、1 日 2 回反復投与後（最大 11%の差）と比べて単回投与後（検討した PK パラメータによって 3%～25%の差）でより顕著であった。

治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した AE の重症度はいずれも軽度であった。比較的よくみられた AE は、「神経系障害」（浮動性めまい、傾眠、頭痛）及び「全身障害および投与局所様態」（疲労、酩酊感）に関連する AE であった。浮動性めまい及び傾眠は、男性よりも女性でわずかに多く認められた。浮動性めまいは、いずれも BRV を投与して最初の数時間以内に消失した。傾眠が認められたほとんどの被験者で、傾眠は時間の経過と共に不規則に発現した。

BRV を投与された被験者の臨床検査値、バイタルサイン、ECG パラメータ、Bond and Lader's VAS、ARCI-49 及び神経学的検査の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった。

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

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）

4.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 4.2-1 に示した。

表 4.2-1　試験方法の概略：N01109 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　腎機能障害を有する被験者の ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］及び代謝物の血漿中薬物動態（PK）及び尿中排泄を健康被験者と比較し、評価する。本試験で得られる情報から、腎機能障害を有する患者での BRV の推奨用法・用量を検討する 副次目的： ・　腎機能障害を有する被験者に BRV 200mg を単回経口投与した時の安全性を評価する
試験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、並行群間
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（Day −14～−2）及び投与期（Day −1～4）から構成された。 スクリーニングを BRV 投与 14～2 日前に実施した。スクリーニング期間に被験者の CL_{cr} を 24 時間蓄尿で 2 回以上測定し、CL_{cr} に従って以下の 4 群に被験者を層別化した。 ・　A 群：健康被験者（CL_{cr} が 80mL/min/1.73m^2 超） ・　B 群：軽度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 50mL/min/1.73m^2 以上、80mL/min/1.73m^2 未満） ・　C 群：中等度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30mL/min/1.73m^2 以上、50mL/min/1.73m^2 未満） ・　D 群：重度腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30mL/min/1.73m^2 未満であり、透析を必要としない） 最初に A 群及び D 群に該当する被験者を組み入れ、PK を検討した。腎機能障害を有する被験者で PK の変動による BRV の用法・用量の調整が必要であると結論付けられた場合に限り、B 群及び C 群に該当する被験者を組み入れる計画とした。 スクリーニングされた被験者は BRV 投与前日（Day −1）の 18 時頃に治験実施医療機関に入院し、BRV 投与日（Day 1）の朝に BRV カプセル剤（200mg）を投与された。すべての試験手順を完了した被験者は、BRV 投与の 2 日後（Day 3）に退院し、BRV 投与の 3 日後（Day 4）に外来で試験終了来院を実施した。 PK 解析用の血液検体を BRV 投与開始前、BRV 投与後 15 及び 30 分、並びに 1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36、48 及び 72 時間に採取した。また、尿を BRV 投与開始前（完全排尿）、並びに BRV 投与後 12、24、36、48 及び 72 時間に採取した。
対象	健康成人及び腎機能障害を有する被験者
被験者数	・　計画例数：最大 30 例（A 群及び D 群：各 9 例、B 群及び C 群：各 6 例） ・　スクリーニング例数：22 例 ・　Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：18 例（A 群及び D 群：各 9 例） ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：18 例（A 群及び D 群：各 9 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1)　年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2)　BMI が 19.0～31.0kg/m^2 の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg 経口カプセル剤（賦形剤無添加）（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： Day 1 の朝に BRV を投与した。治験責任医師又はその代理人の監視下で投与を実施した。被験者は直立座位で治験薬を室温の水道水 240mL と共に服用し、その後、直立座位を 1 時間維持した。
試験期間		最長 3 週間 · スクリーニング期間：最長 14 日間（BRV 初回投与の 2～14 日前） · 投与期：5 日間（単回経口投与）
評価項目	PK	· BRV 及びその代謝物の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC、AUC(0-t)、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、Ae、f_e 及び CL_R（代謝物については CL/F 及び V_z/F を算出しなかった）
	安全性	· 有害事象（AE） · バイタルサイン · 身体所見 · 臨床検査値 · 12 誘導心電図（ECG）
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：本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、主要な PK パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK パラメータは幾何平均値及び変動係数も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 PK パラメータを要約統計量及び図で示した。PK パラメータと腎機能障害の重症度との関係を、散布図を作成して探索した。AUC 及び C_{max} については、データを対数変換した上で分散分析を実施し、重度腎機能障害を有する被験者（D 群）と健康被験者（A 群）の幾何最小二乗平均値（LSM）の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形モデルで推定した LSM の群間差（D 群、A 群）及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、腎機能障害の重症度（群）を固定効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（D 群/A 群）の 90% CI を算出した。AUC 及び C_{max} の 90% CI がそれぞれ 80%～125%及び 70%～143%の範囲内であった場合、A 群と D 群の PK に違いはないと結論付けた。PK に違いが認められた場合、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者を組み入れた後、CL/F、CL_R、AUC 及び C_{max} について探索的な線形回帰分析を実施することとした。傾き及びその 95% CI を算出し、PK パラメータの予測値及び 95% CI を腎機能障害の重症度別に算出することとした。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 すべての AE を、AE の発現日時及び BRV の投与日時に基づき、治験薬投与前に発現した AE 又は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に分類した。TEAE を MedDRA ver. 6.0 でコード化した。すべての AE を、器官別大分類（SOC）、基本語及び腎機能障害の重症度別に要約した。また、重症度別の AE、治験薬と関連ありと判断された AE、試験中止に至った AE 及び重篤な有害事象（SAE）についても要約した。臨床検査値（血液学的検査値及び血液生化学検査値）については、測定値及び Day 1 の BRV 投与前（ベースライン）からの変化量を腎機能障害の重症度別に要約統計量で示した。安全性データを要約統計量及び一覧で示した。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（ポーランド）
公表文献		なし

項目	内容
治験実施期間	2003 年 3 月～2003 年 5 月

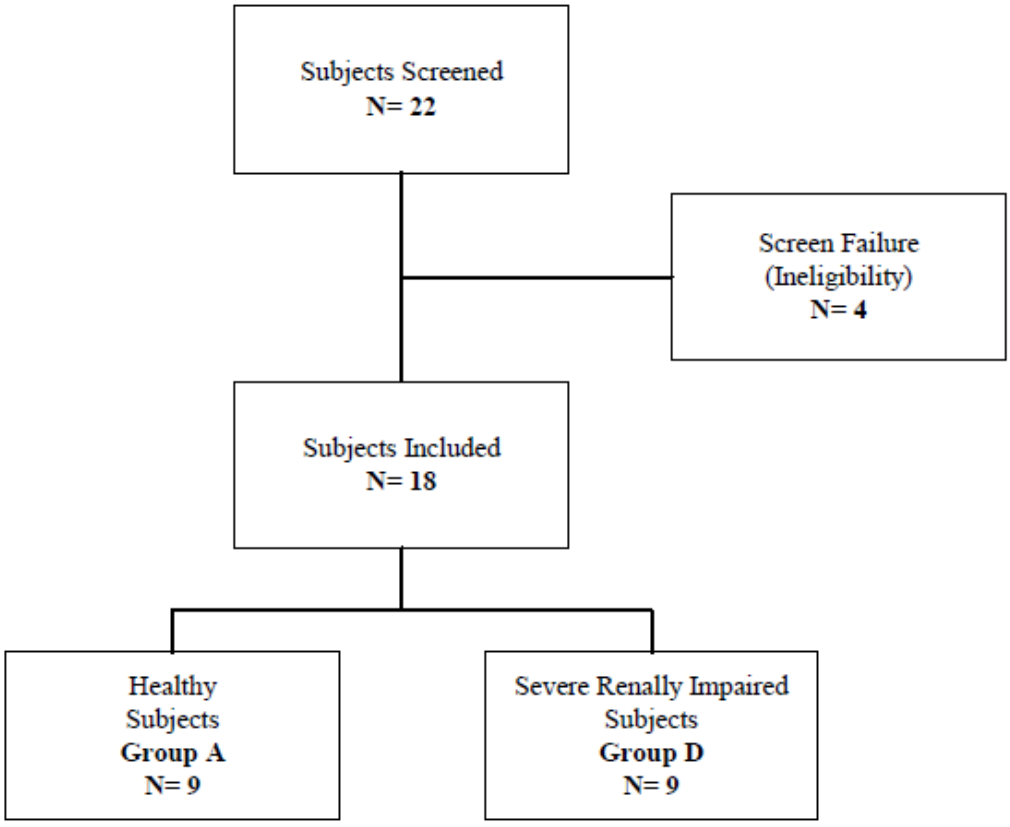
4.2.2 被験者の構成

4.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 4.2-1 に示した。

22 例がスクリーニングされた。このうち 4 例がスクリーニング不適格のためスクリーニング脱落となった。18 例が組み入れられた。このうち 9 例は健康被験者、9 例は重度腎機能障害を有する被験者であった。18 例全例が試験を完了した（N01109 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

図 4.2-1 被験者の内訳



Source data: Table 14.1.1:1

4.2.3 被験者背景

4.2.3.1 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 4.2-2 に示した。

重度腎機能障害を有する被験者の各例と性別が一致し、年齢及び体重が同程度である健康被験者を組み入れた。18 例全例が白人であった。健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者のいずれの被験者群も、男性 2 例、女性 7 例であった。全体の年齢の中央値（範囲）は 47.68 歳（25.9～61.8 歳）、身長の中央値（範囲）は 164.0cm（151～183cm）、体重の中央値（範囲）は 73.9kg（44～100kg）であった。全体の BMI の範囲は 19.2～30.8kg/m^2 であった（N01109 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 4.2-2　人口統計学的特性［中央値（最小値－最大値）］（ITT 解析対象集団）

	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Overall n=18
Age (years)	49.27 (25.9 – 58.1)	44.34 (31.9 – 61.8)	47.68 (25.9 – 61.8)
Weight (kg)	74.0 (44 – 97)	73.8 (49 – 100)	73.9 (44 – 100)
Height (cm)	165.0 (151 – 182)	160.0 (154 – 183)	164.0 (151 – 183)
BMI (kg/m^2)	27.48 (19.4 – 29.7)	27.59 (19.2 – 30.8)	27.54 (19.2 – 30.8)

Source data: Table 14.1.2:1

スクリーニング時の CL_{cr}（ITT 解析対象集団）を表 4.2-3 に示した。

スクリーニング時の CL_{cr}は、BRV 投与前の直近の 2 回の CL_{cr}測定値の平均値とした。最後から 2 番目の測定値に誤りがあると医学的に判断された 3 例については、最後から 3 番目のスクリーニング期間中の測定値で CL_{cr}の平均値を算出した（N01109 試験 CSR Table 14.1.2:6）。

表 4.2-3　スクリーニング時の CL_{cr}（$mL/min/1.73m^2$）（ITT 解析対象集団）

	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9
N	9	9
Mean	124.44	15.52
SD	18.71	5.76
Min	99.2	8.5
Median	123.60	13.95
Max	158.6	26.0

Source data: Table 14.1.2:6

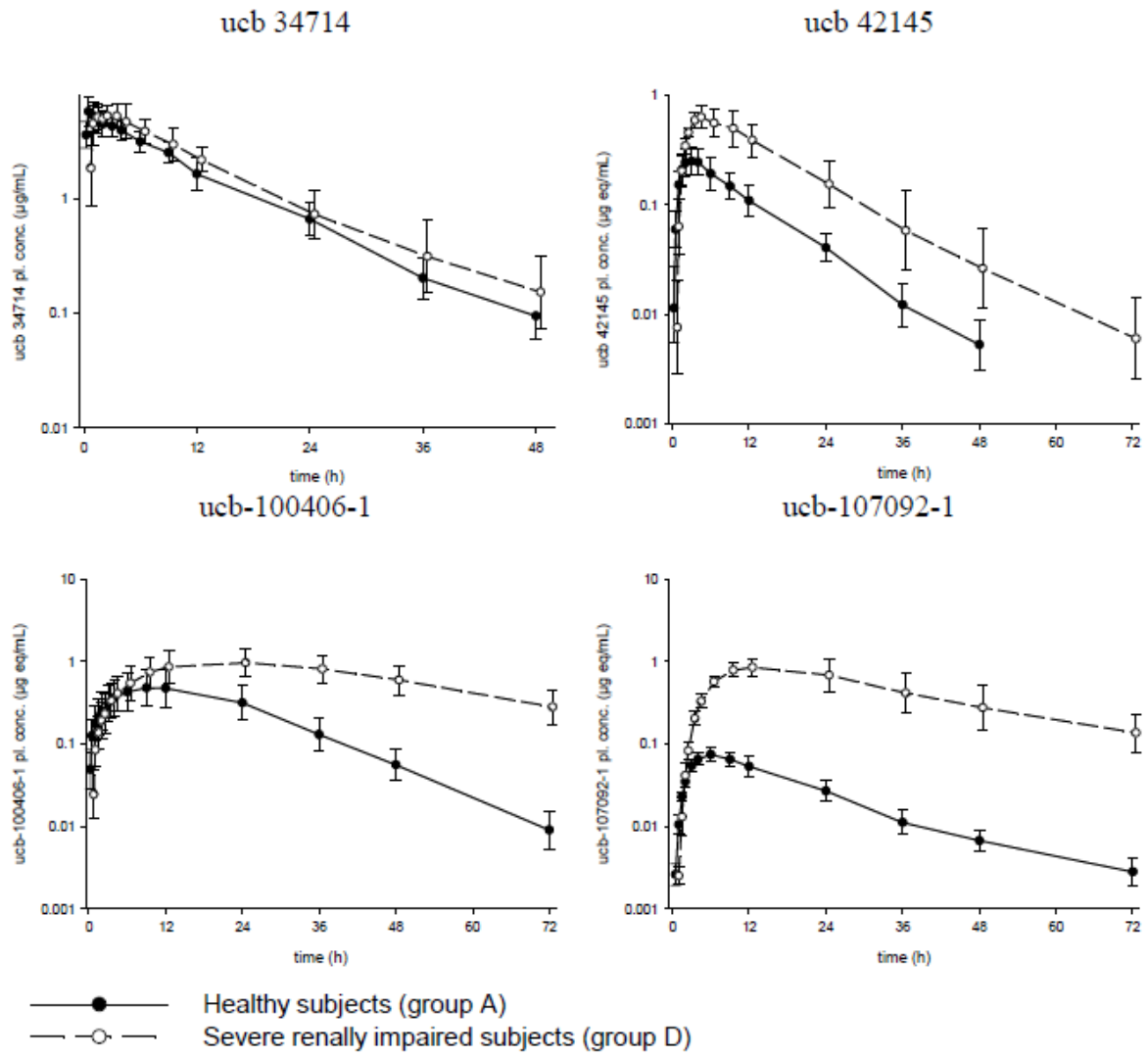
4.2.4　薬物動態

4.2.4.1　血漿中濃度

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物の血漿中濃度－時間推移（PPS）を図 4.2-2 に示した。

BRV 200mg の単回投与後の血漿中 BRV 濃度は、いずれの被験者群でも投与 48 時間後までおおむね測定可能であった。BRV のカルボン酸体（ucb 42145）の血漿中濃度は、健康被験者で投与 48 時間後まで測定可能であり、重度腎機能障害を有する被験者で投与 72 時間後までおおむね測定可能であった。BRV の ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）及び BRV の ω-1 ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）の血漿中濃度は、いずれの被験者群でも投与 72 時間後までおおむね測定可能であった（N01109 試験 CSR Table 14.2.1:1、Table 14.2.1:2）。

図 4.2-2　健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物の血漿中濃度－時間推移（幾何平均値±SD、ln-data）（PPS）



Source data: Figure 11:1

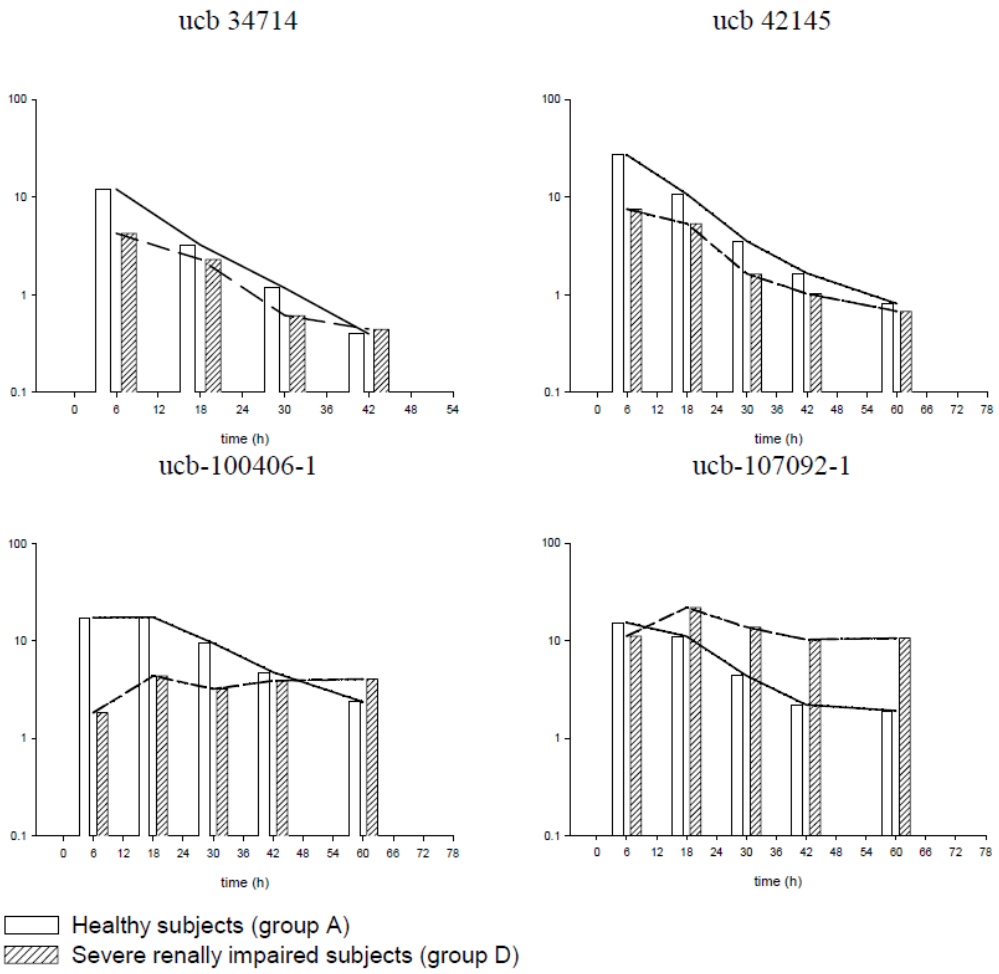
4.2.4.2　尿中排泄

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物について、尿中排泄率－時間推移（PPS）及び尿中累積排泄量－時間推移（PPS）を、それぞれ図 4.2-3 及び図 4.2-4 に示した。

全体的に、BRV 及び ucb 42145 の尿中排泄量は健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で低かったが、尿中排泄プロファイルに大幅な違いは認められなかった。一方、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の尿中排泄プロファイルには顕著な違いが認められた。腎機能の低下に伴い、これらの代謝物の排泄は時間経過と共に持続がみられ、最終採取時点（BRV 投与後 48～72 時間）でも多く検出された（N01109 試験 CSR Table 14.2.1:4）。この結果から、尿中排泄は BRV の投与後 72 時間で完了せず、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の尿中排泄率並びに総尿中回収率が低く見積もられていることが示唆される。BRV、ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の総尿中回収率の平均値は、健康被験者で約 75%、重度腎機能障害を有する被験者で約 55%であった。

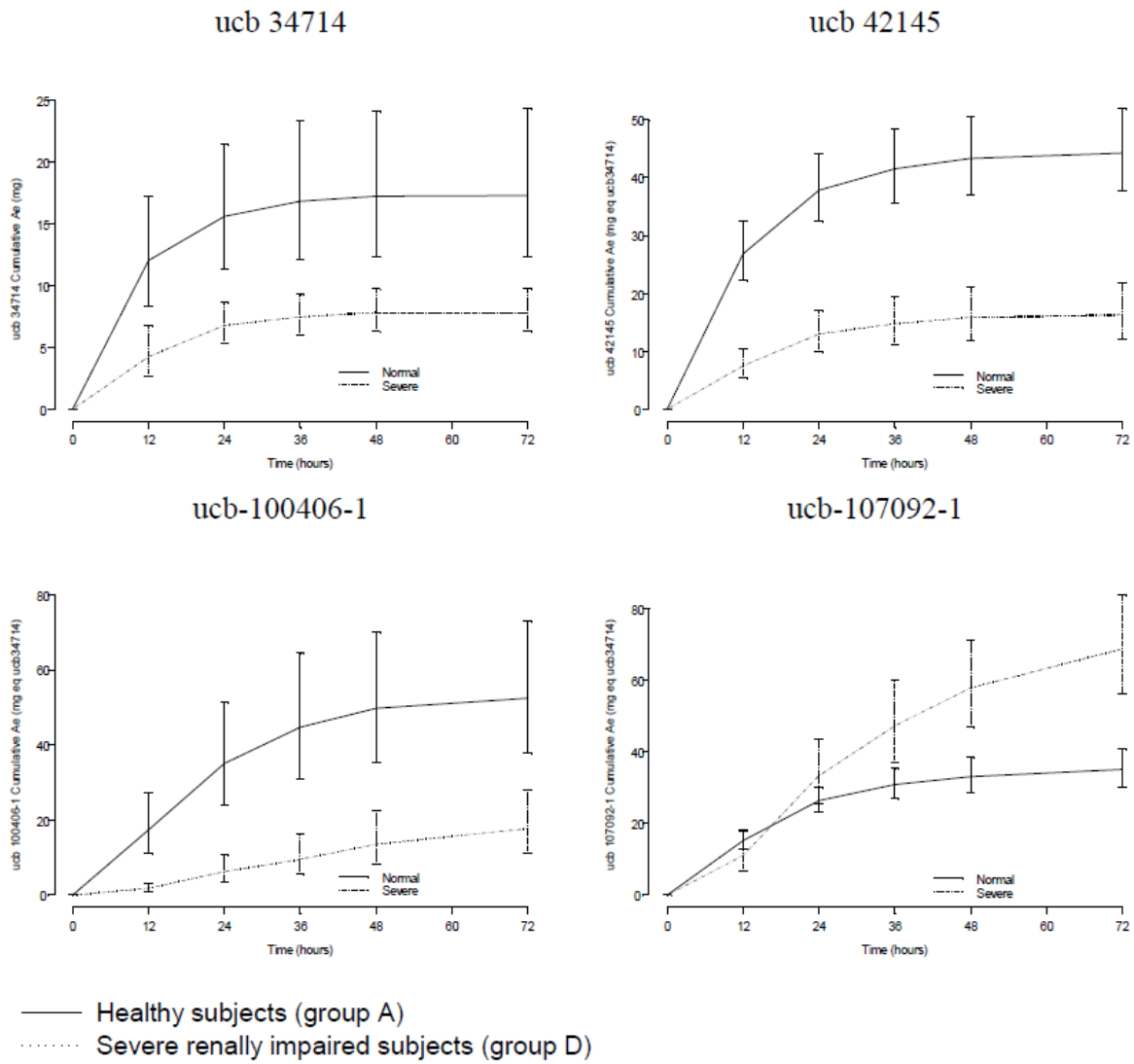
BRV 及びその一次代謝物である ucb 42145 及び ucb-100406-1 の尿中累積排泄量は健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で低く、二次代謝物である ucb-107092-1 の尿中累積排泄量は重度腎機能障害を有する被験者で高かった。また、尿中累積排泄量の経時推移（図 4.2-4）から、投与後 72 時間までの ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の尿中排泄が不完全であることが示された。

図 4.2-3　健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物の尿中排泄率－時間推移（平均値）（PPS）



Source data: Figure 11:2

図 4.2-4　健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の BRV 及びその主要代謝物の尿中累積排泄量－時間推移（幾何平均値±SD、ln-data）（PPS）



Source data: Figure 14.2.1:4

4.2.4.3　薬物動態解析

健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の PK パラメータ（PPS）について、BRV 及びその主要代謝物別に、それぞれ表 4.2-4 及び表 4.2-5 に示した。

BRV の C_{max} は重度腎機能障害を有する被験者及び健康被験者で同程度であったが、AUC は重度腎機能障害を有する被験者で約 21%増加した。V_z/F は同程度であった。λ_z は重度腎機能障害を有する被験者で約 14%減少した。CL/F は重度腎機能障害を有する被験者で約 18%減少し、これに伴い CL_R も約 63%減少した。健康被験者の CL/F に占める CL_R の割合（約 9%）は CL_{NR} の割合（約 91%）と比較して少なかったが、重度腎機能障害を有する被験者の CL_R と CL_{NR} の割合は、それぞれ約 4%及び 96%に変動した。

主要代謝物の C_{max} 及び AUC には、重度腎機能障害を有する被験者と健康被験者との間で顕著な違いが認められた。ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の C_{max} は、健康被験者と比較して重

度腎機能障害を有する被験者でそれぞれ約 2.4 倍、2.0 倍及び 11.7 倍上昇し、AUC はそれぞれ約 3.2 倍、4.1 倍及び 21.5 倍増加した。λ_zは、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者でそれぞれ約 21%、61%及び 27%減少した。消失相の評価が不完全であることから重度腎機能障害を有する被験者のλ_zは低く見積もられている可能性があり、特に ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 については、結果の解釈に注意が必要である。重度腎機能障害を有する被験者の各主要代謝物の CL_R は、健康被験者の約 10 分の 1 に減少した。ヒトでの BRV 又はその代謝物の曝露量を非臨床試験の結果と比較すると、重度腎機能障害を有する被験者に BRV 200mg を 1 日 2 回投与した場合、サルで無毒性量となる 1 日あたりの曝露量を超えて ucb-107092-1 が蓄積される可能性が示唆される。

表 4.2-4 健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の PK パラメータ（BRV）［（幾何平均値±SD、ln-data）及び 90% CI］（PPS）

Parameter	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Ratio [a] (90% CI)
C_{max} (µg/mL)	6.42 (5.21 – 7.90)	6.40 (5.31 – 7.71)	99.72% (84.78 – 117.29)
t_{max} (h) [b]	0.50 (0.5 – 1.5)	1.50 (0.5 – 4.0)	
AUC(0-t) (µg·h/mL)	61.8 (52.7 – 72.5)	75.2 (57.5 – 98.3)	
AUC (µg·h/mL)	63.1 (54.0 – 73.7)	76.5 (58.5 – 100.1)	121.25% (101.19 – 145.29)
λ_z (h^{-1})	0.083 (0.068 – 0.101)	0.071 (0.058 – 0.087)	
$t_{1/2}$ (h)	8.35 (6.86 – 10.17)	9.78 (7.94 – 12.03)	
CL/F (mL/min/1.73m^2)	51.8 (43.7 – 61.3)	42.3 (34.4 – 51.9)	81.60% (69.84 – 95.33)
V_z/F (L/kg)	0.55 (0.44 – 0.69)	0.52 (0.44 – 0.60)	
Ae (mg)	17.3 (12.3 – 24.3)	7.84 (6.31 – 9.74)	
f_e (%dose)	8.66 (6.17 – 12.15)	3.92 (3.15 – 4.87)	
CL_R (mL/min/1.73m^2)	4.48 (3.32 – 6.06)	1.66 (1.21 – 2.27)	

(a) Ratio of severe renally impaired subjects (group D) divided by healthy subjects (group A), in %.
(b) Median and range are given for t_{max}.
Source data: Table 14.2.1:5, Table 14.2.1:6 and Table 14.2.1:9

表 4.2-5 健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者の PK パラメータ（主要代謝物）［（幾何平均値±SD、ln-data）及び 90% CI］（PPS）

Parameter	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Ratio [a] (90% CI)
ucb 42145			
C_{max} (µg eq/mL)	0.270 (0.211 – 0.345)	0.646 (0.514 – 0.813)	239.5% (196.9 – 291.3)
t_{max} (h) [b]	4.00 (2.0 – 6.0)	4.00 (2.0 – 9.0)	
AUC(0-t) (µg eq·h/mL)	3.44 (2.65 – 4.46)	11.3 (7.91 – 16.0)	
AUC (µg eq·h/mL)	3.51 (2.71 – 4.55)	11.4 (7.97 – 16.3)	324.0% (250.7 – 418.5)
λ_z (h^{-1})	0.087 (0.075 – 0.101)	0.069 (0.056 – 0.086)	
$t_{1/2}$ (h)	7.96 (6.89 – 9.21)	10.03 (8.05 – 12.49)	
Ae (mg eq)	44.23 (37.73 – 51.85)	16.31 (12.17 – 21.87)	
f_e (%eq dose)	22.12 (18.86 – 25.93)	8.16 (6.09 – 10.93)	
CL_R (mL/min/1.73m^2)	205.6 (169.2 – 249.9)	23.2 (16.6 – 32.2)	

Parameter	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Ratio [a] (90% CI)
ucb-100406-1			
C_{max} (µg eq/mL)	0.498 (0.296 – 0.838)	0.978 (0.662 – 1.445)	196.5% (134.6 – 286.8)
t_{max} (h) [b]	12.0 (9.0 – 12.0)	24.0 (12.0 – 24.0)	
AUC(0-t) (µg eq·h/mL)	14.0 (8.66 – 22.5)	47.2 (32.0 – 69.5)	
AUC (µg eq·h/mL)	14.1 (8.78 – 22.7)	57.6 (39.1 – 84.8)	407.7% (285.3 – 582.6)
λ_z (h^{-1})	0.074 (0.065 – 0.085)	0.029 (0.024 – 0.035)	
$t_{1/2}$ (h)	9.38 (8.19 – 10.75)	23.8 (19.7 – 28.8)	
Ae (mg eq)	52.5 (37.8 – 73.0)	17.8 (11.2 – 28.1)	
f_e (%eq dose)	26.2 (18.9 – 36.5)	8.88 (5.62 – 14.05)	
CL_R (mL/min/1.73m^2)	61.4 (49.5 – 76.0)	6.09 (4.26 – 8.69)	
ucb-107092-1			
C_{max} (µg eq/mL)	0.074 (0.061 – 0.090)	0.868 (0.690 – 1.092)	1165% (978 – 1388)
t_{max} (h) [b]	6.0 (6.0 – 9.0)	12.0 (9.0 – 24.0)	
AUC(0-t) (µg eq·h/mL)	1.57 (1.23 – 2.01)	31.2 (21.0 – 46.3)	
AUC (µg eq·h/mL)	1.67 (1.31 – 2.13)	35.8 (23.8 – 54.0)	2148% (1627 – 2836)
λ_z (h^{-1})	0.041 (0.029 – 0.059)	0.030 (0.026 – 0.036)	
$t_{1/2}$ (h)	16.8 (11.7 – 24.0)	22.7 (19.2 – 27.0)	
Ae (mg eq)	35.1 (30.2 – 40.8)	68.7 (56.4 – 83.8)	
f_e (%eq dose)	17.6 (15.1 – 20.4)	34.4 (28.2 – 41.9)	
CL_R (mL/min/1.73m^2)	364.7 (290.5 – 457.9)	35.6 (24.6 – 51.7)	

(a) Ratio of severe renally impaired subjects (group D) divided by healthy subjects (group A), in %.
(b) Median and range are given for t_{max}.
Source data: Table 14.2.1:7, Table 14.2.1:8 and Table 14.2.1:10

4.2.5 安全性

4.2.5.1 曝露状況

18 例全例が BRV 200mg の単回投与を受けた（N01109 試験 Table 14.1.1:1）。

4.2.5.2 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。

4.2.5.2.1 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 4.2-6 に示した。

全体の 15 例（83.3%）で TEAE が発現した。TEAE の発現割合は、健康被験者と重度腎機能障害を有する被験者で同程度であった。全体の 12 例（66.7%）で治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現し、発現割合は健康被験者［5 例（55.6%）］と比較して重度腎機能障害を有する被験者［7 例（77.8%）］で高かった。TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。死亡及び SAE は認められなかった（N01109 試験 Table 14.3.1:3、Table 14.3.2:1）。

表 4.2-6　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

Parameters	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Overall n=18
Total number of AEs	12	15	27
Subjects with ≥1 AE	8 (88.9%)	7 (77.8%)	15 (83.3%)
Subjects with AEs considered as mild	8 (88.9%)	7 (77.8%)	15 (83.3%)
Subjects with treatment-related AEs [(a)]	5 (55.6%)	7 (77.8%)	12 (66.7%)

(a) AEs considered as possibly, probably or highly probably related to study drug, according to the Investigator.
Source data: Table 14.3.1:1, Table 14.3.1:2 and Table 14.3.1:3

4.2.5.2.2　　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 4.2-7 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は SOC「神経系障害」に分類される傾眠［10 例（55.6%）］であり、次いで浮動性めまい［6 例（33.3%）］であった。傾眠はいずれの被験者群でも 5 例（55.6%）にみられた。浮動性めまいは健康被験者［2 例（22.2%）］と比較して重度腎機能障害を有する被験者［4 例（44.4%）］で多くみられた。傾眠及び浮動性めまいは、いずれも BRV 投与直後又は投与後短時間のうちに発現し、短時間で消失した。また、いずれの重症度も軽度であった（N01109 試験 CSR Figure 14.3.1:1）。

表 4.2-7　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred term	Healthy Subjects (group A) n=9	Severe Renally Impaired Subjects (group D) n=9	Overall n=18
心臓障害	2 (22.2%)	0	2 (11.1%)
洞性徐脈	2 (22.2%)	0	2 (11.1%)
全身障害および投与局所様態	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
無力症	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
神経系障害	6 (66.7%)	7 (77.8%)	13 (72.2%)
浮動性めまい	2 (22.2%)	4 (44.4%)	6 (33.3%)
頭痛	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
傾眠	5 (55.6%)	5 (55.6%)	10 (55.6%)
精神障害	1 (11.1%)	2 (22.2%)	3 (16.7%)
無感情	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
多幸気分	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (11.1%)
腎および尿路障害	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
血尿	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)

事象名：MedDRA ver. 6.0
Data source: Table 14.3.1:2

4.2.5.2.3　　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体の 12 例（66.7%）で治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は傾眠［8 例（44.4%）］であり、次いで浮動性めまい［6 例（33.3%）］であった。治験薬と関連ありと判断された傾眠はいずれの被験者群でも 4 例（44.4%）にみられ、浮動性めまいは健康被験者［2 例（22.2%）］と比較して重度腎機能障害を有する被験者［4 例（44.4%）］で多くみられた（N01109 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

4.2.5.2.4 重症度別の有害事象

TEAE の重症度はいずれも軽度であり、中等度又は高度の TEAE は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

4.2.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.2.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.2.5.2.7 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（N01109 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

4.2.5.2.8 その他の安全性評価項目

4.2.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の中央値は、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者でわずかに低かった。一方で、白血球数、好中球数及び血小板数の中央値は、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者でわずかに高かった。これらの血液学的検査値の異常値は臨床的に重要だが、重度腎機能障害を有する被験者の典型的な慢性病態であると判断された。いずれの被験者群の血液学的検査値にも、臨床的に重要と判断されるベースラインからの変化は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4、Listing 16.2.8:2）。

（2） 血液生化学検査

クレアチニン、尿素及び尿酸の中央値は、いずれの評価時点でも健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で 2～5 倍高く、腎機能障害を有する被験者の病態が反映されていた。重度腎機能障害を有する被験者の試験終了時の血中クレアチニンの中央値（4.48mg/dL）は、ベースライン（4.91mg/dL）及びスクリーニング時（4.93mg/dL）の中央値からほとんど変化しなかった。血中クレアチニンの平均値にも同様の傾向が認められた。重度腎機能障害を有する被験者の試験終了時の CL_{cr} の平均値（14.34mL/min/1.73m^2）も、スクリーニング時の平均値（15.52mL/min/1.73m^2）からほとんど変化しなかった。肝機能検査値（ALP、AST、ALT 及び GGT）は、重度腎機能障害を有する被験者ではベースラインからわずかに減少し、健康被験者ではベースラインからわずかに増加した。血中ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩化物又はリンについては、重度腎機能障害を有する被験者で基準値外の検査値が認められた。これらの血液生化学検査値の異常値は臨床的に重要だが、重度腎機能障害を有する被験者の典型的な慢性病態であると判断された。いずれの被験者群の血液生化学検査値にも、臨床的に重要と判断されるベースラインからの変化は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.1.2:6、Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3、Listing 16.2.8:4）。

（3） 尿検査

重度腎機能障害を有する被験者の尿検査パラメータの一部は、いずれかの評価時点で陽性であった。白血球エステラーゼ（好中球）は、重度腎機能障害を有する被験者 9 例のうち 5 例で陽性であった。尿蛋白及び尿中赤血球は、いずれの重度腎機能障害を有する被験者でも陽性であった。白血球沈渣及び赤血球沈渣は、それぞれ 2 例及び 7 例で陽性であった。尿円柱及び上皮細胞は、それぞれ 6 例及び 4 例で陽性であった。基準範囲を超える尿中ブドウ糖が 1 例で認められた。重度腎機能障害を有する被験者のその他の尿検査パラメータに異常値は認められなかった。これらの異常値は臨床的に重要だが、重度腎機能障害を有する被験者の典型的な慢性病態であると判断された。健康被験者の尿検査値には、臨床的に重要な異常値は認められなかった（N01109 試験 CSR Table 14.3.4:7、Listing 16.2.8:6）。

4.2.5.2.8.2 バイタルサイン

収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）は、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者でわずかに高かった。腎機能障害を有する患者は高血圧を伴うことが多く、本試験の重度腎機能障害を有する被験者 9 例のうち 8 例が高血圧の治療のため併用薬を服用していた（N01109 試験 CSR Table 14.1.2:5）。このため、重度腎機能障害を有する被験者の SBP 及び DBP の上昇は予想された。いずれの被験者群でも、SBP 及び DBP は BRV 投与直後又は投与後短時間のうちにわずかに低下し、心拍数（HR）はわずかに減少した。SBP、DBP 及び HR の変化量は被験者群間で同程度であった。SBP の中央値は、いずれの被験者群でも BRV 投与後 48 時間までに投与前の値となった。DBP の中央値は、健康被験者で BRV 投与後 48 時間までに投与前の値となった（N01109 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

4.2.5.2.8.3 12 誘導心電図

QTc は、健康被験者では BRV 投与前から投与後 3 時間までの間にわずかに延長し、重度腎機能障害を有する被験者では BRV 投与前から投与後 24 時間までの間にわずかに短縮した。いずれの被験者群でも、QTc は BRV 投与後 72 時間までに投与前の値となった（N01109 試験 CSR Table 14.3.6:1）。

4.2.5.2.8.4 身体所見

身体所見について、臨床的に重要な異常は認められなかった（N01109 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

4.2.6 結論

健康被験者を対象に血漿中 BRV 濃度－時間推移を検討した試験から、BRV は単指数関数的な体内動態を示すことが示唆されている。BRV は速やかに排泄され、分布容積は体内総水分量と同程度である。予想されたとおり、腎機能障害を有する被験者では CL_R が約 63%減少した。しかし、尿中に排泄された BRV の未変化体は 10%未満であり、BRV の蛋白質結合能は低いことから、腎機能障害が BRV のクリアランス及び消失速度に与える影響はわずかであった。BRV の曝露量（AUC）は、重度腎機能障害を有する被験者でわずかに増加した。

BRV は主に肝代謝及び肝外代謝で消失し、ucb 42145 及び ucb-100406-1 に代謝され、ucb 42145 及び ucb-100406-1 は更に ucb-107092-1 に代謝される。健康被験者では、カルボン酸及びヒドロキシ酸代謝物である ucb 42145 及び ucb-107092-1 の CL_R は CL_{cr} と比較して高く、これらの代謝物は糸球体濾過及び尿細管排泄で排泄されることが示唆される。重度腎機能障害を有する被験者では、各主要代謝物の CL_R は健康被験者の約 10 分の 1 に減少した。この結果、重度腎機能障害を有する被験者では特に ucb-107092-1 が血漿中に蓄積した。BRV の代謝物が蓄積することの重要性は、完全には理解されていない。しかし、これらの代謝物は、BRV の非臨床試験の毒性評価で認められた代謝物と定性的に一致することが知られている。

ucb 42145 及び ucb-100406-1 は薬理学的に不活性であることが知られている。サルでは、これら 2 つの代謝物の 1 日あたりの曝露量が本試験の曝露量よりも高かった場合も、有害作用は認められなかった。ucb-107092-1 の薬理活性は不明である。本試験の重度腎機能障害を有する被験者に認められた ucb-107092-1 の曝露量は、サルの 4 週間の毒性試験で認められた曝露量と同様であった。しかし、BRV 200mg を 1 日 2 回反復投与した場合、ucb-107092-1 は更に蓄積し、重度腎機能障害を有する被験者での曝露量が約 2 倍に増加する可能性がある。

AE の発現割合はいずれの被験者群でも同程度であった。最もよくみられた TEAE は傾眠であり、次いで浮動性めまいであった。過去の臨床試験から、これらの事象の発現に関連する BRV の作用が既に報告されている。重度腎機能障害を有する被験者に認められた臨床検査値の異常値は、いずれも重度腎機能障害を有する被験者の典型的な慢性病態であると判断された。重度腎機能障害を有する被験者では SBP 及び DBP が上昇したが、これらは腎機能障害を有する被験者の病態から予想される上昇であった。いずれの被験者群でも、治験薬の投与直後に SBP 及び DBP がわずかに低下、並びに HR がわずかに減少したが、これらは既に以前の臨床試験で報告されていた。QTc の変化はわずかであり、臨床的に重要ではないと評価された。本試験では比較対照としてプラセボ群を設定しておらず、本試験のデザインはバイタルサイン及び ECG の検討に特化していないことから、バイタルサイン及び ECG に関して結論を出すことはできなかった。

BRV の未変化体の体内動態から、腎機能障害を有する被験者での BRV の用法・用量の調整は不要と考えられる。現時点のガイドライン及び本試験の結果から、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者への BRV の影響については検討不要とする。

バイタルサイン及び ECG に認められた変化の性質及び頻度から、健康被験者及び CL_{cr} が 50mL/min/1.73m^2 を超える被験者について、安全性に関する特別な制限を設定する必要はないと判断する。現在の開発段階では、CL_{cr} が 50mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害を有する被験者での BRV 及びその主要な代謝物の安全性プロファイルに関して結論を出すことは不可能である。このため、ucb-107092-1 の毒性プロファイルが完全に明らかになるまで、腎機能障害を有する患者への BRV の投与は推奨されない。

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）

4.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 4.3-1 に示した。

表 4.3-1　試験方法の概略：N01111 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］の薬物動態（PK）に及ぼす肝機能障害の影響を評価する 副次目的： · 肝機能障害を有する被験者に BRV を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、非無作為化、並行群間、単回投与
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（Day −21～−2）及び投与期（Day −1～5）から構成された。 Child-Pugh 分類に従って、以下の 4 群に被験者を層別化した。D 群には、肝機能障害を有する被験者と年齢、体重及び性別がマッチする健康被験者を組み入れた。 · A 群：軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 5～6） · B 群：中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 7～9） · C 群：重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコアが 10～15） · D 群：健康被験者 被験者は BRV 投与前日（Day −1）に治験実施医療機関に入院し、Day 1 の朝に BRV 100mg を単回投与された。Day 5 に被験者は退院した。 PK 解析用の血液検体を BRV 投与前並びに BRV 投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間に採取した。また、尿検体を Day 1、2、3、4 及び 5 に採取した。
対象	健康成人及び肝機能障害を有する被験者
被験者数	· 計画例数：24 例（A 群、B 群、C 群及び D 群に各 6 例） · スクリーニング例数：28 例 · 登録例数：26 例（A 群 6 例、B 群 7 例、C 群 7 例、D 群 6 例） · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：26 例（A 群 6 例、B 群 7 例、C 群 7 例、D 群 6 例） · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：26 例（A 群 6 例、B 群 7 例、C 群 7 例、D 群 6 例）
主な選択基準	主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) BMI が 17.0～32.0kg/m^2 の者 3) CL_{cr} が 80mL/min 超（健康被験者、Child-Pugh 分類 A 及び B の被験者）又は 70mL/min 超（Child-Pugh 分類 C の被験者）の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 50mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]）；ボトル包装 投与量及び投与方法： 投与期の Day 1 の朝 8:00 頃、BRV 100mg を単回経口投与した。

項目		内容
試験期間		最長 4 週間 · スクリーニング期間：3 週間 · 投与期：4 日間（単回経口投与）
評価項目	PK	· 肝機能検査値（アンチピリン、D-ソルビトール） · BRV 及びその代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度 · BRV 及びその代謝物の PK パラメータ
	安全性	· 有害事象（AE） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · バイタルサイン
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：BRV を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：ITT 解析対象集団のうち、データベースロック前に実施したデータ解析前レビューで、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK データは幾何平均値及び（幾何）変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 肝血漿流量及び肝固有全身クリアランスをそれぞれ D-ソルビトール検査及びアンチピリン検査で評価した。D-ソルビトールの PK パラメータ（CL、Ae、CL_R、CL_{NR}）及びアンチピリンの PK パラメータ（AUC(0-t)、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F）を算出した。 BRV 投与後 96 時間にわたって採取したすべての血漿検体及び尿検体から、BRV 及びその代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度を測定した。BRV の蛋白結合を投与後 1 時間の血漿検体で測定した。以下の PK パラメータを算出した。 · BRV 及びその代謝物：C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC(0-t)、AUC、Ae、fe、CL_R · BRV のみ：CL/F、CL_u/F、CL_{NR}、CL_{Ru}、CL_{NRu}、V_z/F、V_{zu}/F、MRT · BRV の代謝物のみ：CL_{fm}/F BRV 及びその代謝物、アンチピリン並びに D-ソルビトールの PK パラメータを要約統計量で示した。各 Child-Pugh 分類の被験者群と健康被験者群の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値（LSM）の比の 90%信頼区間（CI）を算出した。C_{max} 及び AUC について、自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、分散分析モデルで推定した LSM の群間差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、肝機能障害の重症度（群）を固定効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比の 90% CI を算出した。C_{max} 及び AUC の幾何 LSM の比の 90% CI が基準範囲（80.0%～125.0%）の範囲内であった場合に、BRV の PK に対する肝機能障害の影響はないと結論付けた。 D-ソルビトール及びアンチピリンを用いて実施した動的肝機能検査の妥当性を確認するため、D-ソルビトール及びアンチピリンの複数の PK パラメータと Child-Pugh スコアの相関関係を検討した。また、BRV 及びその代謝物の複数の PK パラメータと Child-Pugh スコアの相関関係も検討した。 安全性： ITT 解析対象集団を対象に安全性を解析した。 治験薬投与と同日及び同時刻以降に発現した AE を、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。AE を MedDRA ver. 8.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。重症度別の AE、治験薬と関連ありと判断された AE、治験薬の投与中止に至った AE 及び重篤な有害事象（SAE）についても要約した。安全性パラメータの結果を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（ベルギー）
公表文献		なし

項目	内容
治験実施期間	2004 年 8 月～2005 年 11 月

4.3.2 被験者の構成

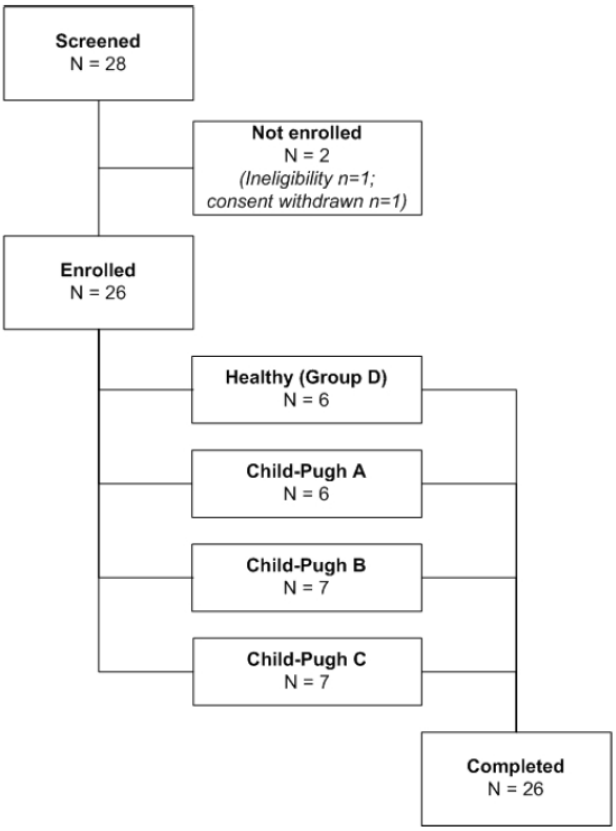
4.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 4.3-1 に示した。

28 例がスクリーニングされ、26 例［Child-Pugh 分類 A（A 群）6 例、Child-Pugh 分類 B（B 群）7 例、Child-Pugh 分類 C（C 群）7 例、健康被験者（D 群）6 例］が登録された。健康被験者（D 群）は、肝機能障害を有する被験者と年齢、体重及び性別を可能な限りマッチさせるため、A 群、B 群及び C 群の被験者登録が完了した後に登録された。26 例全例が試験を完了した。

登録された 26 例全例が ITT 解析対象集団に含まれた。PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が確認された被験者はいなかったため、ITT 解析対象集団の 26 例全例が PPS に含まれた（N01111 試験 CSR Listing 16.2.2:1）。

図 4.3-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:2

4.3.3 被験者背景

4.3.3.1 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 4.3-2 に示した。

人口統計学的特性はいずれの被験者群でも同様であった。A 群の 1 例（アジア／太平洋諸島人）を除き、すべての被験者が白人であった（N01111 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 4.3-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter (unit)	Healthy N=6	Group A N=6	Group B N=7	Group C N=7
Gender (female, male) (n)	(2, 4)	(2, 4)	(1, 6)	(2, 5)
Age (years)				
Mean (SD)	52.01 (6.96)	54.37 (10.90)	58.16 (11.05)	51.94 (5.50)
Median	53.02	54.81	60.61	54.52
Min – Max	40.7 – 59.9	37.7 – 66.0	40.8 – 71.6	40.8 – 57.2
Weight (kg)				
Mean (SD)	79.8 (12.8)	70.8 (13.6)	74.5 (6.6)	78.2 (17.7)
Median	79.5	73.6	74.4	76.0
Min – Max	65 – 96	49 – 86	67 – 87	50 – 103
Height (cm)				
Mean (SD)	172.7 (8.5)	167.2 (7.4)	173.6 (5.5)	176.0 (5.8)
Median	177.0	165.5	173.0	178.0
Min – Max	160 – 180	158 – 176	166 – 180	167 – 183
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.81 (4.09)	25.17 (3.54)	24.82 (3.09)	25.14 (5.12)
Median	26.58	25.39	23.15	24.74
Min – Max	21.8 – 32.3	18.7 – 28.9	21.6 – 29.3	17.3 – 32.5
CL_{cr} (mL/min) [(a)]				
Mean (SD)	107.3 (32.1)	107.7 (55.4)	101.2 (17.7)	120.9 (33.0)
Median	99.9	96.0	107.7	132.2
Min – Max	77 – 170	54 – 185	71 – 120	72 – 170
Child-Pugh Scores (List of values)		(5,5,6,6,6,6)	(7,7,7,8,8,9,9)	(10,10,10,10,10,11,11)

(a) Estimated by the Cockroft Gault formula
Source: Table 14.1.2:1 and Listing 16.2.4:8

4.3.4　薬物動態

4.3.4.1　アンチピリン及び D-ソルビトールの薬物動態

アンチピリン及び D-ソルビトールの主要 PK パラメータ（PPS）を表 4.3-3 に示した。

肝代謝機能は、健康被験者よりも肝機能障害を有する被験者で低かった。アンチピリンの CL/F は、健康被験者群に比べて、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ 63%、80%及び 78%低かった。

肝血漿流量は、健康被験者群で最も多く、肝機能障害の重症度に従って減少した。D-ソルビトールの CL_{NR} は、健康被験者群に比べて、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ約 15%、34%及び 48%低かった。

表 4.3-3　アンチピリン及び D-ソルビトールの主要 PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

Parameter (unit)	Healthy N=6	Group A N=6	Group B N=7	Group C N=7
Antipyrine				
CL/F (mL/min/kg)	0.728 (34.1)	0.270 (82.8)	0.142 (73.8)	0.159 (55.0)
D-sorbitol				
CL_{NR} (mL/min/kg)	11.9 (15.1)	10.1 (39.1)	7.81 (31.2)	6.22 (40.6)

Source: Table 14.1.3:3 and Table 14.1.3:4

4.3.4.2　BRV の薬物動態

血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 4.3-2 に、BRV の血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 4.3-4 に示した。

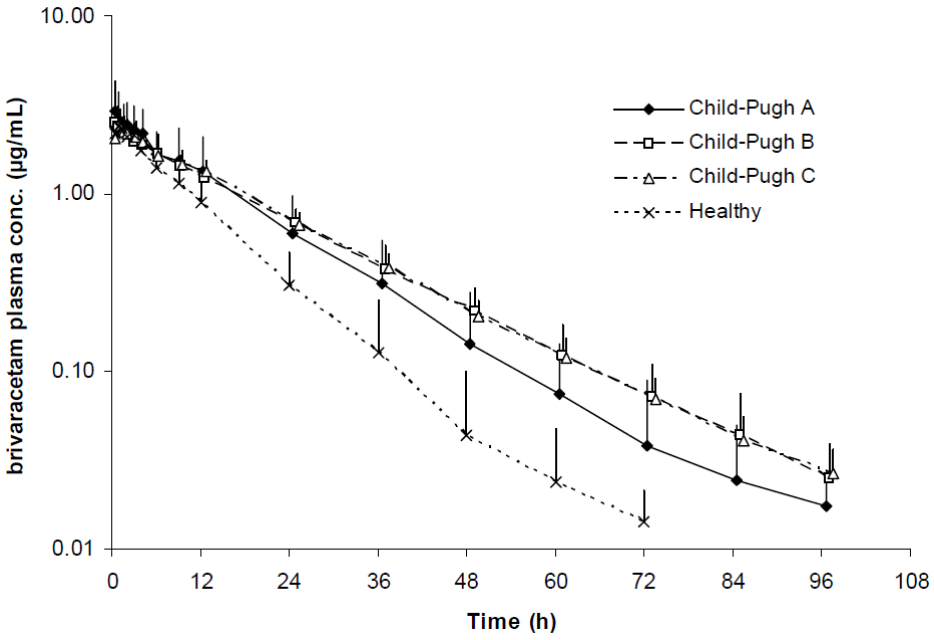
血漿中 BRV は、肝機能障害を有する被験者よりも健康被験者で早く消失した。

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

BRV の曝露量は、健康被験者群に比べて肝機能障害を有する A 群、B 群及び C 群でそれぞれ 1.50、1.57 及び 1.59 倍であった（表 4.3-5）。BRV の半減期は、健康被験者群で 9.8 時間であり、A 群、B 群及び C 群ではそれぞれ 4.4、6.6 及び 7.6 時間延長した。BRV の V_z/F は、健康被験者群（0.60L/kg）と比較して、A 群、B 群及び C 群ではそれぞれ 0.66、0.68 及び 0.70L/kg にわずかに増加した。BRV の尿中排泄率（投与量の 6.4%～8.4%）はいずれの被験者群でも同程度であった。

図 4.3-2　血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値（SD）］（PPS）

片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

表 4.3-4　BRV の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Healthy (N=6)	Child-Pugh A (N=6)	Child-Pugh B (N=7)	Child-Pugh C (N=7)
AUC(0-t) (μg·h/mL)	29.5 (25.2)	44.2 (41.0)	46.1 (16.8)	46.4 (16.1)
AUC (μg·h/mL)	29.7 (25.2)	44.6 (41.1)	46.7 (17.4)	47.1 (16.2)
C_{max} (μg/mL)	2.86 (39.3)	3.21 (17.4)	2.86 (14.3)	2.62 (26.6)
t_{max} [(a)] (h)	1.00 (0.47 – 1.50)	0.50 (0.50 – 2.00)	0.50 (0.50 – 1.00)	0.53 (0.50 – 1.50)
$t_{1/2}$ (h)	9.80 (30.0)	14.2 (24.5)	16.4 (10.4)	17.4 (10.8)
CL/F (mL/min/kg)	0.711 (26.4)	0.537 (26.2)	0.481 (14.5)	0.464 (13.7)
V_z/F (L/kg)	0.60 (17.6)	0.66 (12.5)	0.68 (9.35)	0.70 (13.1)
Ae (mg)	7.47 (61.0)	8.23 (45.7)	6.42 (63.8)	8.41 (35.6)
fe (%)	7.47 (61.0)	8.23 (45.7)	6.42 (63.8)	8.41 (35.6)
CL_R (mL/min/kg)	0.0531 (51.5)	0.0442 (53.0)	0.0309 (74.7)	0.0390 (42.7)
CL_{NR} (mL/min/kg)	0.651 (29.2)	0.489 (27.1)	0.444 (13.4)	0.423 (12.8)
CL_{NR} / CL/F (%)	91.6	91.1	92.3	91.2
MRT (h)	12.0 (21.6)	16.5 (18.3)	20.5 (13.1)	20.5 (9.6)
CL_u/F (mL/min/kg)	0.893 (30.9)	0.676 (28.5)	0.575 (18.6)	0.558 (15.8)
V_{zu}/F (L/kg)	0.76 (14.7)	0.83 (12.0)	0.82 (12.5)	0.84 (13.5)
CL_{Ru} (mL/min/kg)	0.0667 (53.0)	0.0557 (55.2)	0.0369 (75.6)	0.0468 (44.8)
CL_{NRu} (mL/min/kg)	0.817 (33.7)	0.616 (29.1)	0.532 (18.1)	0.509 (14.7)

(a) Median (range)
Source: Table 11:6 and Table 14.2.1:9

BRV を単回投与した時の PK に及ぼす肝機能障害の影響（PPS）を表 4.3-5 に示した。

曝露量及びその相対比率を健康被験者群と肝機能障害を有する被験者群で解析した結果、曝露量は肝機能障害を有する被験者群で約 50%～60%増加したものの、曝露量の相対比率に肝機能障害による影響は認められず、重症度との明確な関係は認められなかった。

表 4.3-5　BRV を単回投与した時の PK に及ぼす肝機能障害の影響（PPS）

	Group	Healthy Geo LSMean (95% CI)	Impaired Geo LSMean (95% CI)	Impaired/Healthy Geo LSMean ratio (90% CI)
AUC (μg·h/mL)	D	29.7 (23.9 – 36.8)		
	A		44.6 (36.0 – 55.3)	1.50 (1.17 – 1.93)
	B		46.7 (38.3 – 57.0)	1.57 (1.24 – 2.01)
	C		47.1 (38.6 – 57.5)	1.59 (1.24 – 2.02)
C_{max} (μg/mL)	D	2.86 (2.31 – 3.54)		
	A		3.21 (2.60 – 3.98)	1.12 (0.87 – 1.44)
	B		2.86 (2.35 – 3.49)	1.00 (0.79 – 1.27)
	C		2.62 (2.15 – 3.19)	0.92 (0.72 – 1.17)

Source: Table 14.2.1:13

4.3.4.3　BRV の代謝物の薬物動態

BRV のカルボン酸体（ucb 42145）、ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）及び ω-1 ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）の PK パラメータ（PPS）をそれぞれ表 4.3-6、表 4.3-7 及び表 4.3-8 に示した。

BRV の 3 つの代謝物の曝露量は、健康被験者群と比べて肝機能障害を有する被験者群で変動が認められた。しかし、肝機能障害の重症度に伴う AUC の変動は、代謝物間で非常に異なった。ucb 42145 の曝露量は、健康被験者群よりも肝機能障害を有する被験者群で大きかったが、肝機能障害を有する被験者群の間で大きな差は認められなかった。ucb-100406-1 の曝露量は、肝機能障害の重症度に伴って減少した。ucb-107092-1 の曝露量は、健康被験者群よりも A 群で大きかったが、肝機能障害の重症度に伴って減少した。B 群の ucb-107092-1 の曝露量は、健康被験者群に比べてやや大きかったが、C 群では健康被験者群の半分の曝露量であった。

BRV の代謝物の腎クリアランスは、健康被験者群と肝機能障害を有する被験者群で同程度であった。

表 4.3-6 ucb 42145 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Healthy (N=6)	Child-Pugh A (N=6)	Child-Pugh B (N=7)	Child-Pugh C (N=7)
AUC(0-t) (ng eq·h/mL)	1780 (32.7)	3030 (56.5)	3396 (15.8)	2916 (21.3)
AUC (ng eq·h/mL)	1823 (32.1)	3098 (55.8)	3485 (15.5)	2839 (13.9) [a]
C_{max} (ng eq/mL)	138 (18.1)	177 (51.5)	149 (25.4)	144 (15.7)
t_{max} [b] (h)	3.02 (3.00 – 3.83)	3.93 (3.00 – 9.00)	3.95 (2.05 – 6.03)	3.00 (2.00 – 4.15)
$t_{1/2}$ (h)	9.73 (28.5)	13.7 (24.8)	16.4 (18.0)	18.9 (19.9) [a]
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.159 (17.0)	0.178 (43.5)	0.169 (29.3)	0.197 (31.1)
Ae (mg)	22.4 (39.4)	33.1 (33.4)	35.1 (26.9)	42.4 (18.8)
fe (%)	22.4 (39.4)	33.1 (33.4)	35.1 (26.9)	42.4 (18.8)
CL_R (mL/min/kg)	2.60 (25.5)	2.56 (53.3)	2.26 (33.3)	3.13 (39.2) [a]

(a) N=6
(b) Median (range)
Source: Table 14.2.1:11

表 4.3-7 ucb-100406-1 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Healthy (N=6)	Child-Pugh A (N=6)	Child-Pugh B (N=7)	Child-Pugh C (N=7)
AUC(0-t) (ng eq·h/mL)	3683 (70.7)	2272 (94.8)	1135 (53.1)	746 (47.4)
AUC (ng eq·h/mL)	3734 (69.7)	2323 (93.0)	1302 (53.9) [a]	797 (48.9) [a]
C_{max} (ng eq/mL)	131 (79.2)	68.0 (95.1)	27.8 (32.6)	20.6 (45.7)
t_{max} [b] (h)	8.90 (6.13 – 10.8)	8.83 (3.00 – 11.2)	11.5 (8.92 – 24.2)	10.5 (6.03 – 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	10.3 (14.7)	11.7 (15.2)	15.8 (21.0) [a]	15.0 (21.1) [a]
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.101 (76.2)	0.0356 (143)	0.0141 (36.9)	0.0128 (47.3)
Ae (mg)	14.3 (51.3)	6.63 (107)	2.93 (43.9)	2.76 (37.5)
fe (%)	14.3 (51.3)	6.63 (107)	2.93 (43.9)	2.76 (37.5)
CL_R (mL/min/kg)	0.805 (28.6)	0.683 (35.4)	0.507 (38.8) [a]	0.746 (34.4) [a]

(a) N=6
(b) Median (range)
Source: Table 14.2.1:10

表 4.3-8 ucb-107092-1 の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Healthy (N=6)	Child-Pugh A (N=6)	Child-Pugh B (N=7)	Child-Pugh C (N=7)
AUC(0-t) (ng eq·h/mL)	648 (44.7)	948 (92.4)	778 (55.6)	289 (37.9)
AUC (ng eq·h/mL)	699 (40.3)	1001 (87.7)	921 (50.3) [a]	350 (21.3) [b]
C_{max} (ng eq/mL)	32.3 (40.5)	42.0 (76.7)	30.8 (42.1)	12.7 (24.4)
t_{max} [c] (h)	6.00 (4.00 – 6.13)	6.00 (6.00 – 10.9)	8.87 (5.97 – 11.5)	6.33 (3.95 – 11.1)
$t_{1/2}$ (h)	13.6 (17.4)	14.5 (25.5)	16.4 (33.9) [a]	18.6 (25.2) [b]
CL_{fm}/F (mL/min/kg)	0.0981 (24.9)	0.0864 (28.6)	0.0565 (49.9)	0.0362 (23.0)
Ae (mg)	13.8 (37.4)	16.1 (25.0)	11.8 (48.6)	7.8 (20.2)
fe (%)	13.8 (37.4)	16.1 (25.0)	11.8 (48.6)	7.8 (20.2)
CL_R (mL/min/kg)	4.17 (36.7)	3.85 (46.5)	2.94 (36.1) [a]	5.21 (28.4) [b]

(a) N=6
(b) N=5
(c) Median (range)
Source: Table 14.2.1:12

4.3.5 安全性

4.3.5.1 曝露状況

すべての被験者が BRV 100mg を単回経口投与された（N01111 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

4.3.5.2 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。また、因果関係が不明な場合も「治験薬と関連あり」と判断した。

4.3.5.2.1 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 4.3-9 に示した。

全体で 19 例（73.1%）に TEAE が 1 件以上認められた（N01111 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。TEAE の発現割合はいずれの被験者群でも同程度であった。SAE は認められなかった。

表 4.3-9 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Healthy (N=6) n (%)	Group A (N=6) n (%)	Group B (N=7) n (%)	Group C (N=7) n (%)
Total number of TEAEs	20	13	9	9
Subjects with at least one TEAE	5 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)
Subjects with drug-related TEAEs	5 (83.3%)	3 (50.0%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)
Subjects with severe TEAEs	0	0	0	0
Subjects with Serious AEs	0	0	0	0
Number of deaths	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1:1

4.3.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた TEAE（ITT 解析対象集団）を表 4.3-10 に示した。

比較的よくみられた TEAE は、傾眠［A 群 3 例（50.0%）、B 群 4 例（57.1%）、C 群 0 例、健康被験者群 4 例（66.7%）、以下同順］、起立性低血圧［0 例、1 例（14.3%）、3 例（42.9%）、3 例（50.0%）］、回転性眩暈［1 例（16.7%）、1 例（14.3%）、2 例（28.6%）、2 例（33.3%）］及び低血圧［1 例（16.7%）、0 例、1 例（14.3%）、1 例（16.7%）］であった。被験者群間で TEAE に違いは認められなかったが、健康被験者群で発現割合が高い傾向がみられた。

表 4.3-10 比較的よくみられた TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary SOC Preferred Term	Healthy (N=6) n (%)	Group A (N=6) n (%)	Group B (N=7) n (%)	Group C (N=7) n (%)
心臓障害	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0
洞性徐脈	1 (16.7)	0	0	0
洞性頻脈	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
耳および迷路障害	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)
回転性眩暈	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)

Primary SOC Preferred Term	Healthy (N=6) n (%)	Group A (N=6) n (%)	Group B (N=7) n (%)	Group C (N=7) n (%)
胃腸障害	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (14.3)
下痢	1 (16.7)	0	0	0
悪心	0	1 (16.7)	0	0
唾液変性	0	0	0	1 (14.3)
歯痛	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	0
浮動性めまい	1 (16.7)	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0
傾眠	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (57.1)	0
血管障害	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (57.1)
拡張期高血圧	1 (16.7)	0	0	0
高血圧	1 (16.7)	0	0	0
低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (14.3)
起立性低血圧	3 (50.0)	0	1 (14.3)	3 (42.9)

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:2

4.3.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

すべての治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）を表 4.3-11 に示した。

「耳および迷路障害」、「神経系障害」及び「血管障害」のほぼすべての TEAE を、治験責任医師は治験薬と関連ありと判断した。

表 4.3-11 すべての治験薬と関連ありと判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

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

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:4

4.3.5.2.4 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（N01111 試験 CSR Table 14.3.1:1、Table 14.3.1:3）。

4.3.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.3.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

4.3.5.2.7 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 AE は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.1:1）。

4.3.5.2.8 その他の安全性評価項目

4.3.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

スクリーニング及びベースラインから試験終了時まで血液学的検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4）。

（2） 血液生化学検査

スクリーニング及びベースラインから試験終了時まで血液生化学検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3）。

4.3.5.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった（N01111 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

4.3.5.2.8.3 身体所見

身体所見に臨床的に重要な異常は認められなかった（N01111 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

4.3.5.2.8.4 12 誘導心電図

臨床的に重要と判断された ECG に関連する異常所見は認められなかった（N01111 試験 CSR Listing 16.2.10:2）。

4.3.6 結論

BRV の曝露量は、肝機能障害を有する被験者で約 50%～60%増加した。したがって、肝機能障害を有する患者集団では開始用量を選択する際に注意することが強く推奨される。しかし、曝露量の増加の程度は、体系的な用量調整が必要なほどではなかった。これは、てんかん治療のように用

量漸増法が一般的である場合に特にあてはまる。用量調整は、安全性及び有効性の反応次第で、個別に判断すべきである。本試験では、BRV の安全性及び良好な忍容性が確認された。

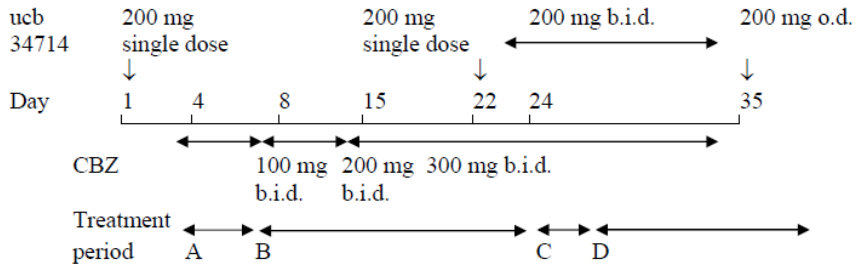
5.　外因性要因を検討した薬物動態試験報告書

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）

5.1.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.1-1 に示した。

表 5.1-1　試験方法の概略：N01081 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　定常状態にある ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］が、定常状態にあるカルバマゼピン（CBZ）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する ・　定常状態にある CBZ が、単回経口投与した時の BRV の PK 及び定常状態にある BRV の PK に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・　BRV と CBZ を同時に経口投与した時の安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、経口投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 Day −21～−1 のスクリーニングで適格性を満たした被験者は、Day −1～3 と Day 20～37 に入院し、Day −1～37 の投与期間に以下のスケジュールで治験薬を投与した。 ・　Day 1、22 及び 35 に BRV 200mg を単回経口投与 ・　Day 24～34 に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与 ・　Day 4～7 に CBZ 100mg を 1 日 2 回経口投与 ・　Day 8～14 に CBZ 200mg を 1 日 2 回経口投与 ・　Day 15～35 に CBZ 300mg を 1 日 2 回経口投与 治験薬最終投与（Day 35）の 7～10 日後に、被験者は再来院し、試験終了時の評価を受けた。 BRV 及びその代謝物［ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）及びカルボン酸体（ucb 42145）］の PK 解析用血液検体を、Day 1、22 及び 35 の BRV 投与前、BRV 投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12 及び 24 時間に採取した。 CBZ 及びその代謝物の PK 解析用血液検体を、Day 9、12、16、19、21、23、26、30、33 及び 35 の CBZ 投与前、並びに Day 21 及び 35 の CBZ 投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 12 時間に採取した。

項目		内容
試験方法（続き）		BRV 及びその代謝物の PK 解析用尿検体を、Day 1 及び 21 の BRV 投与前、BRV 投与後 0～12 時間、12～24 時間及び 24～48 時間、並びに Day 35 の BRV 投与前、BRV 投与後 0～12 時間に採取した。 コルチゾール及び 6-β-ヒドロキシコルチゾールの PK 解析用尿検体を、スクリーニング時、試験終了来院時、並びに Day 1、21 及び 35 の治験薬投与後 24 時間尿から採取した。
対象		健康成人男性
被験者数		· 計画例数：14 例 · スクリーニング例数：19 例 · 治験薬投与例数：14 例 · 完了例数：13 例 · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：14 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：13 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
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]） CBZ（Tegretol） 100mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 200mg 経口カプセル剤を、Day 1、22 及び 35 の朝に、1 カプセルずつ食後に投与した。また、Day 24～34 に 1 日 2 回、朝夕、1 カプセルずつ食後に投与した。 CBZ 100mg 経口錠を、Day 4～35 に 1 日 2 回、朝夕、経口投与した。Day 4～7 は 1 錠、Day 8～14 は 2 錠、Day 15～35 は 3 錠投与した。Day 22 及び Day 24～35 は BRV との併用投与であった。
試験期間		· スクリーニング期間：21 日間 · 投与期間：37 日間 · 試験終了来院：治験薬最終投与後 7～10 日以内
評価項目	PK	· BRV、CBZ 及び各代謝物の C_{max} 及び t_{max} · BRV の PK パラメータ：AUC(0-t)、AUC、AUCτ、λ_z、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、Ae 及び CL_R · BRV の代謝物の PK パラメータ：AUC(0-t)、AUC、AUCτ、λ_z、$t_{1/2}$、Ae 及び CL_R · CBZ の PK パラメータ：C_{min}、AUCτ 及び CL/F · CBZ-10,11-エポキシドの PK パラメータ：C_{min} 及び AUCτ · CYP3A4 酵素活性：尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（24 時間蓄尿検査）
	安全性	· 身体所見 · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数） · 心電図（ECG）（QT 解析） · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査、尿検査） · 有害事象（AE）（頻度、重症度、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：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

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： PPS を対象に PK を解析した。 C_{max}、t_{max}、AUC(0-t)、AUC、AUCτ、λ_z、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、Ae、CL_R 及び C_{min} の要約統計量を算出した（C_{min} は CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドのみ算出）。 定常状態の CBZ の PK パラメータを、BRV 併用時（Day 35）と非併用時（Day 21）で比較し、BRV の反復経口投与が CBZ の PK に及ぼす影響を評価した。 BRV を単回経口投与した時の PK パラメータを、CBZ 併用時（Day 22）と非併用時（Day 1）で比較し、CBZ による誘導作用を評価した。 CL_{ss}/F（Day 35）と CL/F（Day 22）を比較することで、CBZ 併用下での BRV の自己代謝誘導作用を評価した。6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を比較することで CYP3A4 酵素活性の誘導を評価した。 投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルで PK パラメータを比較した。幾何最小二乗平均値（LSM）の比とその 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に完全に含まれる場合、相互作用はないと結論付けた。 t_{max} は、ノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号順位検定）に基づき中央値の差の 90% CI（Moses 法）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 MedDRA ver. 5.1 でコード化した。以下の期間別に、AE を器官別大分類及び基本語別に要約した。 · 期間 A：BRV 200mg 単独単回投与期［1 回目の BRV 単回投与から CBZ の初回投与まで（Day 1～3）］ · 期間 B：CBZ 増量期［CBZ の初回投与から 2 回目の BRV 単回投与まで（Day 4～21）］ · 期間 C：BRV 200mg 単回投与と CBZ 300mg の 1 日 2 回反復投与の併用期［2 回目の BRV 単回投与から BRV 反復投与開始まで（Day 22～23）］ · 期間 D：BRV 200mg の 1 日 2 回反復投与と CBZ 300mg の 1 日 2 回反復投与の併用期［BRV 反復投与開始時から試験終了来院まで（Day 24～試験終了来院）］ 重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、試験中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）を要約した。 臨床検査値について、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示した。 バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、治験薬投与前（Day 1）からの変化量を算出した。 ECG パラメータについて、測定値及び治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。各パラメータの変化量をカテゴリー化して集計し、治験薬投与後の重要な変化を検討した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2002 年 9 月～2003 年 2 月

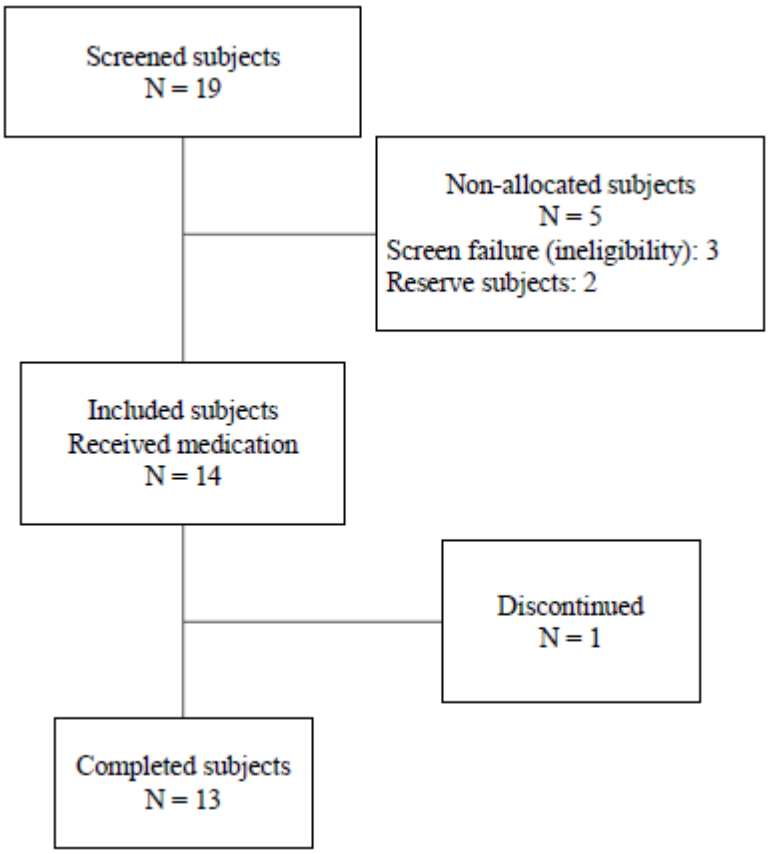
5.1.2 被験者の構成

5.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.1-1 に示した。

19 例がスクリーニングされた。このうち 14 例が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団に含まれた。治験薬を投与されなかった 5 例の理由は、スクリーニング不適格が 3 例、予備被験者が 2 例であった。治験薬を投与された 14 例のうち 13 例が試験を完了し、PPS に含まれた。1 例が CBZ 増量期（期間 B）に AE（浮動性めまい）のため試験を中止した。

図 5.1-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.1.3 被験者背景

5.1.3.1 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 5.1-2 に示した。

年齢の範囲は 18.6～48.3 歳（平均値：28.81 歳）、身長の範囲は 169～187cm（平均値：181.3cm）、体重の範囲は 61～86kg（平均値：74.9kg）であった。

すべての被験者が白人であった（N01081 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 5.1-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Mean (SD)	Median	Minimum	Maximum
Age (y)	28.81 (9.35)	25.53	18.6	48.3
Weight (kg)	74.9 (6.9)	74.0	61	86
Height (cm)	181.3 (5.1)	181.0	169	187
BMI (kg/m^2)	22.79 (1.87)	22.88	20.0	26.5
BSA (m^2)	1.950 (0.101)	1.935	1.70	2.12

Source: Table 14.1.2:1

5.1.4 薬物動態

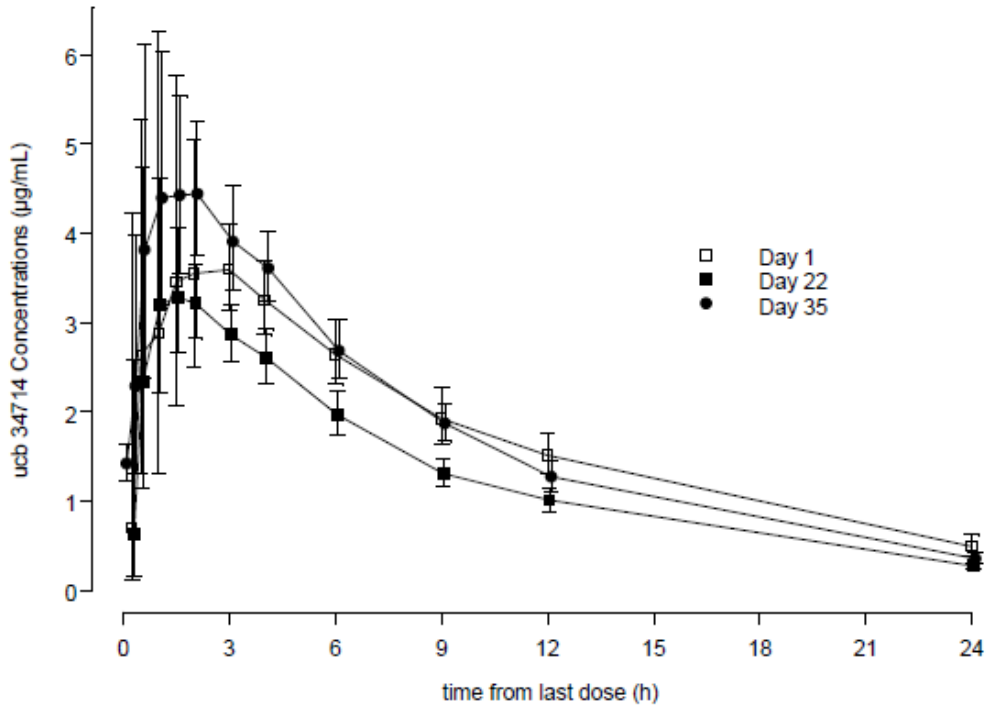
5.1.4.1 BRV

5.1.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

BRV 200mg を単回投与した時（Day 1 及び 22）及び反復投与した時（Day 35）の血漿中 BRV 濃度－時間推移（PPS）を図 5.1-2 に示した。

BRV を単独で単回投与した時（Day 1）、血漿中 BRV 濃度は速やかに上昇して、投与 1.5 時間後（範囲：0.27～3 時間）に最高値に達し、その後は単指数関数的に低下した。CBZ との併用で BRV を単回及び反復投与した時（Day 22 及び 35）も同様に推移した。CBZ との併用で BRV を反復投与した時（Day 35）の血漿中 BRV の蓄積は、CBZ との併用で BRV を単回投与した時（Day 22）の血漿中濃度から重ね合わせ法で予測されたとおりで、反復投与によって血漿中 BRV 濃度が低下することはなかった。

図 5.1-2 血漿中 BRV 濃度－時間推移［幾何平均値±標準偏差（SD）］（PPS）



Source: Figure 14.2.1:1

5.1.4.1.2 BRV の薬物動態パラメータ

BRV 200mg を単回投与した時（Day 1 及び 22）及び反復投与した時（Day 35）の BRV の PK パラメータ（PPS）を表 5.1-3 に示した。また、BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ 300mg と併用して単回投与した時（Day 22）の主要な PK パラメータの比較（PPS）を表 5.1-4 に示した。

BRV を CBZ と併用投与した時、BRV の AUC 及び C_{max} は減少及び低下した。BRV を単独で単回投与した時（Day 1）の AUC は 48.30μg·h/mL であったが、BRV を定常状態にある CBZ のもとで単回投与した時（Day 22）の AUC は 34.19μg·h/mL であり、29%減少した。Day 1 に対する Day 22 の AUC の幾何 LSM の比は 70.79%（90% CI：67.16%～74.62%）であり、80%～125%の範囲を下回った。Day 1 の C_{max} は 4.51μg/mL であったが、Day 22 の C_{max} は 3.92μg/mL であり、13%低下した。幾何 LSM の比の 90% CI は 74.15%～101.98%であり、下限値が 80%～125%の範囲を下回った。CL/F は 41%増加した。

表 5.1-3 BRV の PK パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（PPS）

Parameter/N=13	Day 1	Day 22	Day 35
C_{max} (μg/mL)	4.51 (37.31)	3.92 (21.39)	5.07 (20.36)
t_{max} (h) [a]	1.50 (0.27 – 3.00)	1.05 (0.50 – 3.02)	1.03 (0.47 – 3.00)
AUC (μg·h/mL)	48.30 (15.43)	34.19 (11.06)	—
AUC(0-t) (μg·h/mL)	42.77 (14.74)	31.67 (11.69)	—
AUCτ (μg·h/mL)	—	—	33.73 (13.07)
C_{min} (μg/mL)	—	—	1.25 (16.44)
$t_{1/2}$ (h)	7.51 (14.55)	6.37 (7.51)	6.06 (8.14)
V_z/F (L/kg)	0.60 (12.49)	0.72 (13.33)	0.69 (13.95)
CL/F (mL/min/kg)	0.92 (13.20)	1.30 (12.06)	1.32 (13.12)
CL_R (mL/min/kg)	0.0564 (32.3)	—	0.0437 (60.2) [b]
Ae(0-48) (mg)	12.249 (32.4)	—	—
Aeτ (mg)	—	—	6.882 (63.4) [b]

CV=100 x arithmetic mean / SD
(a) Values presented for t_{max} are median and range
(b) N=11
Source: Table 14.2.1:5 and Table 14.2.1:11

表 5.1-4 BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ と併用して単回投与した時（Day 22）の BRV の主要な PK パラメータの比較（PPS）

Parameter/N=13	Reference [a]: ucb 34714 single dose (Day 1)	Test [a]: ucb 34714 single dose + CBZ 300mg b.i.d. (Day 22)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC (μg·h/mL)	48.30 (46.56 – 50.11)	34.19 (32.96 – 35.47)	7.55	70.79	67.16 – 74.62
AUC(0-t) (μg·h/mL)	42.77 (41.27 – 44.33)	31.67 (30.56 – 32.83)	5.92	74.05	71.05 – 77.17
C_{max} (μg/mL)	4.51 (4.20 – 4.84)	3.92 (3.65 – 4.21)	23.09	86.96	74.15 – 101.98
CL/F (mL/min/kg)	0.92 (0.89 – 0.95)	1.30 (1.25 – 1.35)	7.55	141.25	134.00 – 148.89

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.1:7

BRV を CBZ との併用で単回投与した時（Day 22）と反復投与した時（Day 35）の CL/F の比較（PPS）を表 5.1-5 に示した。

CBZ との併用で BRV を反復投与した時、代謝誘導作用の増強は認められなかった。Day 22 に対する Day 35 の CL/F の幾何 LSM の比は 101.36%（90% CI：98.37%～104.44%）であった。

表 5.1-5　BRV を CBZ と併用して単回投与した時（Day 22）と反復投与した時（Day 35）の BRV の CL/F の比較（PPS）

Parameter/N=13	Reference [a]: ucb 34714 single dose + CBZ 300mg b.i.d. (Day 22)	Test [a]: ucb 34714 bid + CBZ 300mg b.i.d. (Day 35)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
CL/F (mL/min/kg) [d]	1.30 (1.26 – 1.35)	1.32 (1.27 – 1.36)	4.29	101.36	98.37 – 104.44

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (90% CI) for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
(d) CL_{SS}/F on Day 35
Source: Table 14.2.1:8

t_{max} の比較（PPS）を表 5.1-6 に示した。

Day 1 と Day 22 との間、及び Day 22 と Day 35 との間で t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

表 5.1-6　BRV の t_{max}［単位：時間、中央値（90% CI）］の比較（PPS）

	Median	90% confidence interval
Day 1	1.50	
Day 22	1.05	
Day 35	1.03	
Day 22 – Day 1	−0.225	(−0.750; 0.492)
Day 35 – Day 22	0.000	(−0.500; 0.533)

Source: Table 14.2.1:17 and Table 14.2.1:18

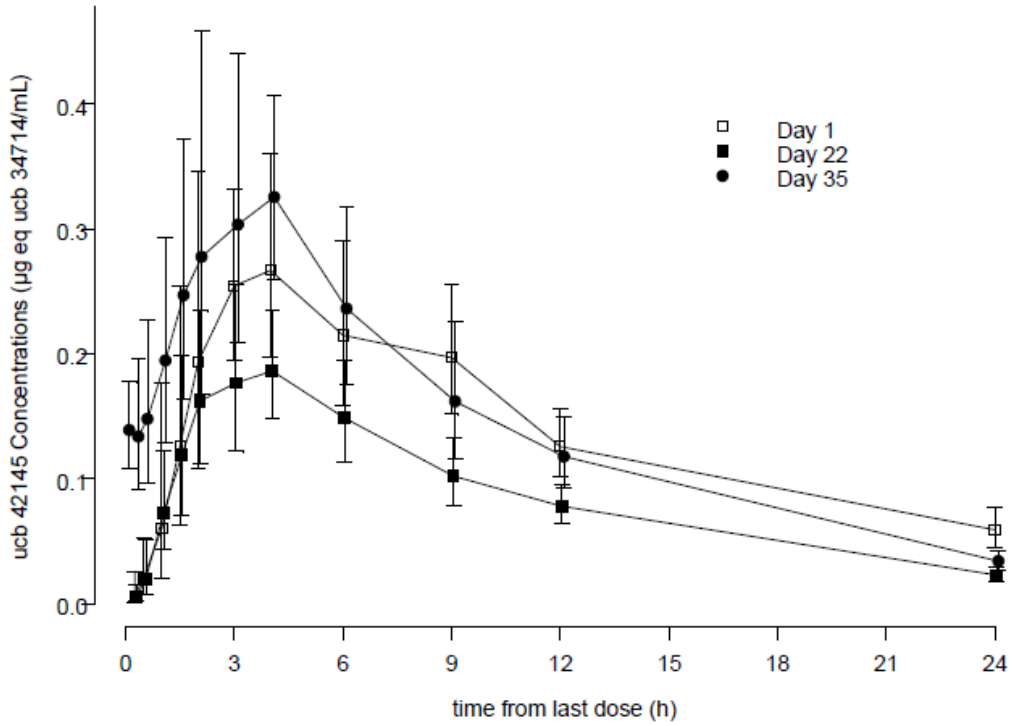
5.1.4.2　BRV の代謝物

5.1.4.2.1　血漿中 ucb 42145 濃度

Day 1、22 及び 35 の血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（PPS）を図 5.1-3 に示した。

BRV を単独で単回投与した時（Day 1）、血漿中 ucb 42145 濃度は緩やかに上昇して、投与 4 時間後（範囲：2～9 時間、被験者間のばらつきは中等度）に最高値に達し、その後は単指数関数的に低下した。CBZ との併用で BRV を単回投与した時（Day 22）の血漿中 ucb 42145 濃度は、BRV を単独で単回投与した時（Day 1）よりも低かった。また、CBZ との併用で BRV を反復投与した時（Day 35）の血漿中 ucb 42145 濃度は、CBZ との併用で BRV を単回投与した時（Day 22）の血漿中濃度から重ね合わせ法で予測された範囲内であった。消失相の血漿中 ucb 42145 濃度は、消失相の BRV 濃度に比例した。

図 5.1-3 血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:2

5.1.4.2.2 ucb 42145 の薬物動態パラメータ

BRV 200mg を単回投与した時（Day 1 及び 22）及び反復投与した時（Day 35）の ucb 42145 の PK パラメータ（PPS）を表 5.1-7 に示した。また、BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ 300mg と併用して単回投与した時（Day 22）の主要な PK パラメータの比較（PPS）を表 5.1-8 に示した。

ucb 42145 の AUC(0-t)及び AUCτ は、親化合物である BRV の AUC(0-t)及び AUCτ の 10%未満であった。BRV を CBZ と併用で単回投与した時（Day 22）の ucb 42145 の AUC(0-t)は、BRV を単独で単回投与した時（Day 1）よりも 38.4%減少し、C_{max} は 27.4%低下した。BRV の AUC(0-t)又は AUCτ に対する ucb 42145 の AUC(0-t)の比又は AUCτ の比は Day 1 で 0.080、Day 22 で 0.067、Day 35 で 0.080 であり、ucb 42145 曝露量の減少が親化合物である BRV 曝露量の減少に関連することが示された。

表 5.1-7　ucb 42145 の PK パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（PPS）

Parameter/N=13	Day 1	Day 22	Day 35
C_{max} (µg eq 34714/mL)	0.29 (22.42)	0.21 (26.73)	0.36 (27.72)
t_{max} (h) [a]	4.00 (2.00 – 9.00)	3.02 (1.98 – 4.07)	3.00 (1.00 – 6.02)
AUC (µg eq 34714·h/mL)	4.35 (36.69) [d]	2.31 (21.45) [b]	—
AUC(0-t) (µg eq 34714·h/mL)	3.41 (19.50)	2.10 (19.90)	3.53 (22.69)
AUCτ (µg eq 34714·h/mL)	2.28 (22.03)	1.50 (20.89)	2.62 (24.42)
$t_{1/2}$ (h)	9.05 (26.76) [d]	6.85 (12.17) [b]	6.48 (13.06) [b]
Ae(0-48) (mg)	43.843 (26.4)	—	—
Aeτ (mg)	—	—	22.989 (31.4) [c]

CV=100 x arithmetric mean / SD
(a) Values presented for t_{max} are median and range
(b) N=9
(c) N=11
(d) N=3
Source: Table 14.2.1:6 and Table 14.2.1:11

表 5.1-8　BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ と併用して単回投与した時（Day 22）の ucb 42145 の主要な PK パラメータの比較（PPS）

Parameter/N=13	Reference [a]: ucb 34714 200mg single dose (Day 1)	Test [a]: ucb 34714 200mg single dose and carbamazepine 300mg b.i.d. (Day 22)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC(0-t) (µg eq 34714·h/mL)	3.41 (3.22 – 3.61)	2.10 (1.98 – 2.22)	10.89	61.64	57.13 – 66.50
C_{max} (µg eq 34714/mL)	0.29 (0.27 – 0.31)	0.21 (0.20 – 0.23)	15.31	72.64	65.31 – 80.80

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.1:9

t_{max} の比較（PPS）を表 5.1-9 に示した。

Day 1 と Day 22 との間、及び Day 22 と Day 35 との間で t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

表 5.1-9　ucb 42145 の t_{max}［単位：時間、中央値（90% CI）］の比較（PPS）

	Median	90% confidence interval
Day 1	4.00	
Day 22	3.02	
Day 35	3.00	
Day 22 – Day 1	−1.504	(−4.000; 0.008)
Day 35 – Day 22	0.017	(−1.000; 1.500)

Source: Table 14.2.1:17 and Table 14.2.1:18

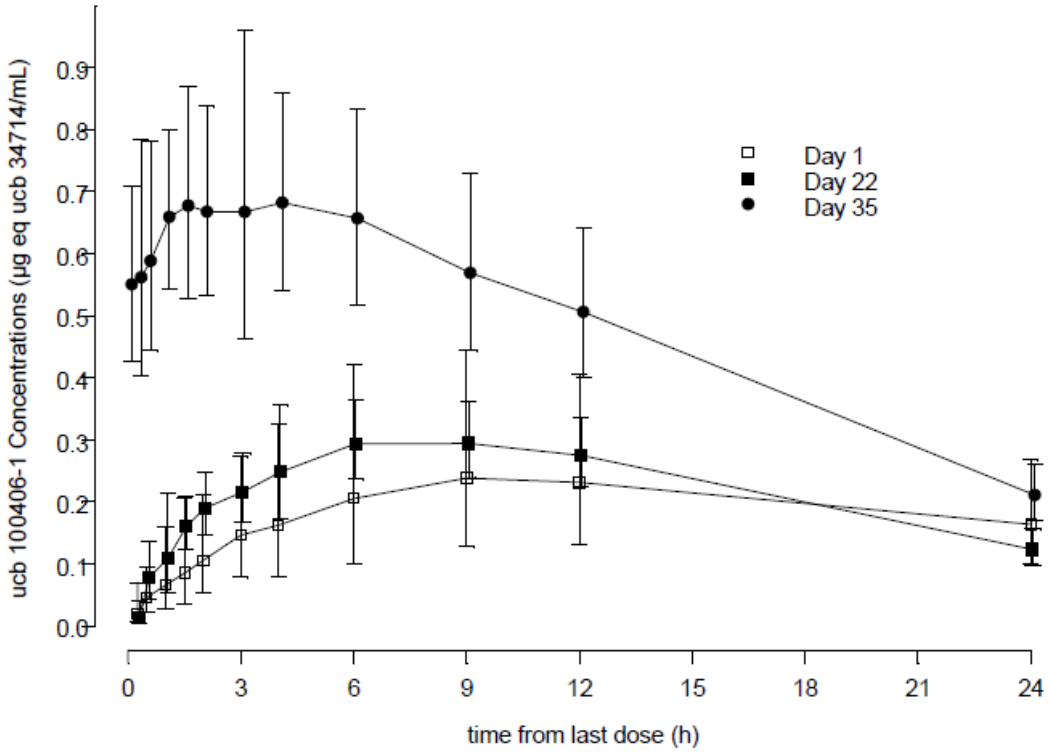
5.1.4.2.3　血漿中 ucb-100406-1 濃度

Day 1、Day 22 及び Day 35 の血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（PPS）を図 5.1-4 に示した。

BRV を単独で単回投与した時（Day 1）、血漿中 ucb-100406-1 濃度は緩やかに上昇して、投与 9 時間後（範囲：9～12 時間、被験者間のばらつきは中程度）に最高値に達し、投与 24 時間後に 0.1641µg eq BRV/mL へ低下した（N01081 試験 CSR Table 14.2.1:2）。BRV を単独で単回投与した時（Day 1）よりも CBZ との併用で BRV を単回投与した時（Day 22）の ucb-100406-1 の C_{max} が高く（約 20%）、t_{max} が短かった（中央値：6 時間、範囲：3.98～9 時間）。CBZ との併用で BRV を反復投与した時（Day 35）の血漿中 ucb-100406-1 濃度は、CBZ との併用で BRV を単回投与した時

（Day 22）の血漿中濃度から重ね合わせ法で予測された範囲内であったが、Day 1 及び 22 よりも t_{max} が短かった（中央値：3 時間、範囲：1.00～6.02 時間）（N01081 試験 CSR Table 14.2.1:6）。

図 5.1-4　血漿中 ucb-100406-1 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:3

5.1.4.2.4　ucb-100406-1 の薬物動態パラメータ

BRV 200mg を単回投与した時（Day 1 及び 22）及び反復投与した時（Day 35）の ucb-100406-1 の PK パラメータ（PPS）を表 5.1-10 に示した。また、BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ 300mg と併用で単回投与した時（Day 22）の主要な PK パラメータの比較（PPS）を表 5.1-11 に示した。

BRV を単独で単回投与した時（Day 1）の ucb-100406-1 の AUC(0-t)は、親化合物である BRV の AUC(0-t)の 10%であったが、CBZ と併用で BRV を単回投与した時（Day 22）には 17%に上昇した。CBZ との併用で BRV を反復投与した時（Day 35）の AUCτ は、BRV の AUCτ の 22%であった。ucb-100406-1 の C_{max} は予測されたとおり上昇した。

表 5.1-10　ucb-100406-1 の PK パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（PPS）

Parameter/N=13	Day 1	Day 22	Day 35
C_{max} (µg eq 34714/mL)	0.25 (42.40)	0.30 (20.31)	0.74 (20.66)
t_{max} (h) [a]	9.00 (9.00 – 12.00)	6.00 (3.98 – 9.00)	3.00 (1.00 – 6.02)
AUC(0-t) (µg eq 34714·h/mL)	4.55 (42.70)	5.31 (20.23)	11.72 (20.82)
AUCτ (µg eq 34714·h/mL)	2.16 (44.91)	2.95 (21.72)	7.43 (21.63)
$t_{1/2}$ (h)	NE [b]	NE [b]	9.68 (12.38) [c]
Ae(0-48) (mg)	37.310 (46.5)	—	—
Aeτ (mg)	—	—	38.048 (47.0) [c]

CV=100 x arithmetic mean / SD
(a) Values presented for t_{max} are median and range
(b) Not Estimable
(c) N=11
Source: Table 14.2.1:6 and Table 14.2.1:11

表 5.1-11　BRV を単独で単回投与した時（Day 1）と CBZ と併用して単回投与した時（Day 22）の ucb-100406-1 の主要な PK パラメータの比較（PPS）

Parameter/N=13	Reference [a]: ucb 34714 200mg single dose (Day 1)	Test [a]: ucb 34714 200mg single dose + CBZ 300mg b.i.d. (Day 22)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
AUC(0-t) (µg eq 34714·h/mL)	4.55 (4.04 – 5.13)	5.31 (4.71 – 5.98)	32.92	116.52	93.12 – 145.81
C_{max} (µg eq 34714/mL)	0.25 (0.22 – 0.28)	0.30 (0.27 – 0.34)	34.45	123.26	97.53 – 155.77

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.1:9

t_{max} の比較（PPS）を表 5.1-12 に示した。

Day 1 と Day 22 との間、及び Day 22 と Day 35 との間で t_{max} に統計学的な有意差が認められた。

表 5.1-12　ucb-100406-1 の t_{max}［単位：時間、中央値（90% CI）］の比較（PPS）

	Median	90% confidence interval
Day 1	9.00	
Day 22	6.00	
Day 35	3.00	
Day 22 – Day 1	−3.967	(−4.500; −3.000)
Day 35 – Day 22	−3.533	(−4.500; −2.500)

Source: Table 14.2.1:17 and Table 14.2.1:18

5.1.4.3　CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシド

5.1.4.3.1　CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度

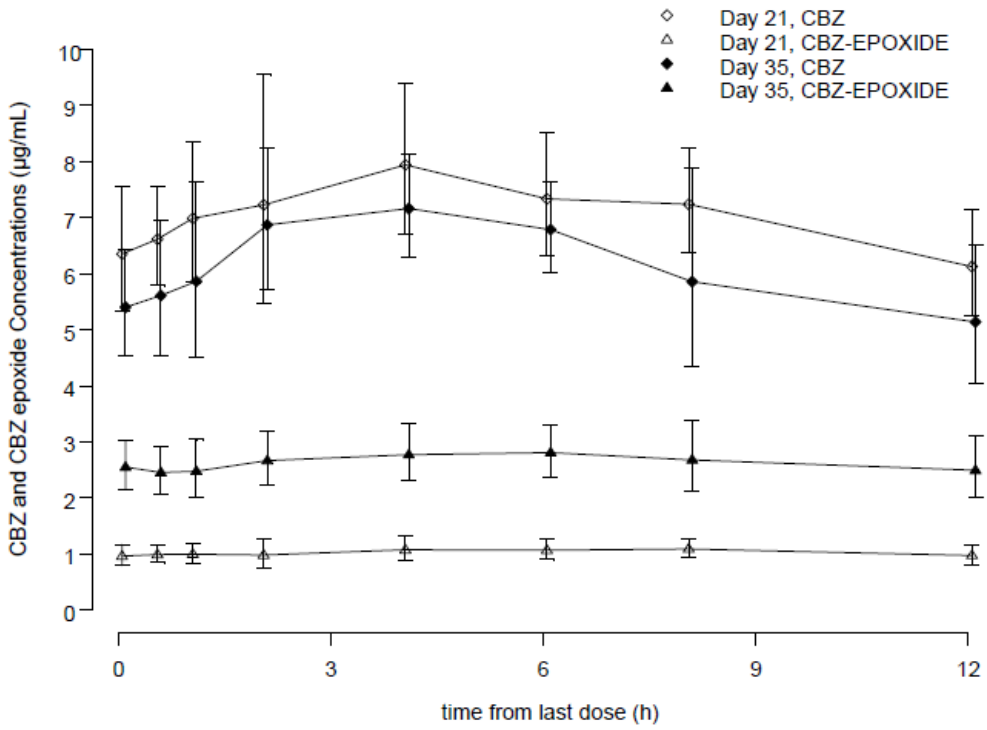
CBZ 300mg を単独で反復投与した時（Day 21）及び BRV との併用で反復投与した時（Day 35）の CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度ー時間推移（PPS）を図 5.1-5 に示した。また、CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドのトラフ濃度の推移（PPS）を図 5.1-6 に示した。

Day 21 及び 35 共に血漿中 CBZ 濃度の変動はわずかであり、CBZ を BRV と併用して反復投与した時（Day 35）の血漿中 CBZ 濃度は、CBZ を単独で反復投与した時（Day 21）よりも総じて約 1µg/mL 低下した。CBZ の代謝物である CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度の変動は更に平坦であり、CBZ を BRV と併用して反復投与した時（Day 35）の血漿中 CBZ-10,11-エポキシド濃度は、

CBZ を単独で反復投与した時（Day 21）の約 1μg/mL から約 2.5μg/mL へ上昇した（N01081 試験 CSR Table 14.2.1:3、Table 14.2.1:4）。

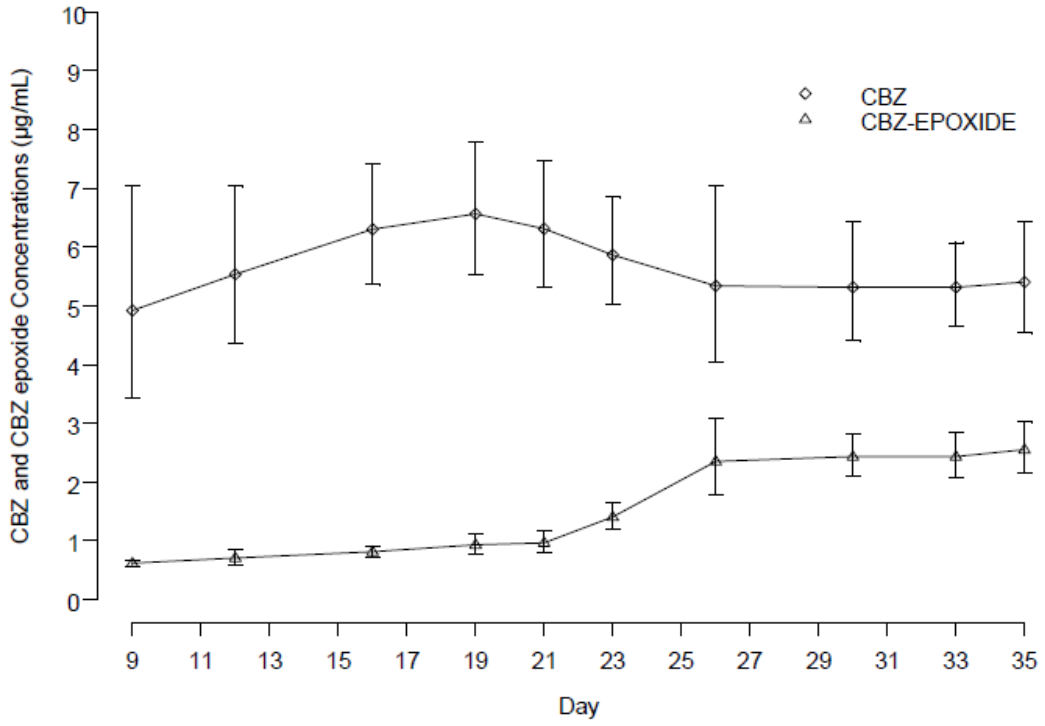
Day 22 に CBZ との併用で BRV を単回投与した時、CBZ-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度が上昇した。ベースラインの CBZ-10,11-エポキシドの C_{max} 及び AUCτ は、CBZ の C_{max} 及び AUCτ の約 14%であったが、2 週間の BRV との併用投与後には約 42%に上昇した（N01081 試験 CSR Table 14.2.1:3、Table 14.2.1:4）。

図 5.1-5　CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:7

図 5.1-6 CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドのトラフ濃度の推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:8

5.1.4.3.2 CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの薬物動態パラメータ

CBZ 300mg を単独で反復投与した時（Day 21）及び BRV との併用で反復投与した時（Day 35）の CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK パラメータ（PPS）を表 5.1-13 に示した。また、Day 21 と Day 35 の CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの主要な PK パラメータの比較（PPS）をそれぞれ表 5.1-14 及び表 5.1-15 に示した。

CBZ を定常状態にある BRV のもとで反復投与した時（Day 35）の CBZ の AUCτ、C_{min}、C_{max} は、CBZ を単独で反復投与した時（Day 21）よりも減少及び低下（中程度）した。CBZ の AUCτ は Day 21 に 85.81µg·h/mL、Day 35 に 75.23µg·h/mL（12.3%減少）、C_{min} は Day 21 に 5.79µg/mL、Day 35 に 4.56µg/mL（21.2%低下）、C_{max} は Day 21 に 8.33µg/mL、Day 35 に 7.44µg/mL（10.7%低下）であった。Day 21 に対する Day 35 の AUCτ の比は 87.68%（90% CI：85.20%～90.22%）であり、80%～125%の範囲に含まれた。C_{min} の比の 90% CI は 70.47%～87.99%であり、下限値が 80%～125%の範囲を下回った。

CBZ-10,11-エポキシドの AUCτ は Day 21 に 12.48µg·h/mL、Day 35 に 32.12µg·h/mL（Day 21 の 2.6 倍）、C_{max} は Day 21 に 1.15µg/mL、Day 35 に 3.03µg/mL（Day 21 の 2.6 倍）、C_{min} は Day 21 に 0.87µg/mL、Day 35 に 2.10µg/mL（Day 21 の 2.4 倍）であった。Day 21 に対する Day 35 の C_{max} の比は 264.00%、AUCτ の比は 257.31%、C_{min} の比は 242.73%であった。

表 5.1-13　CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの PK パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（PPS）

	Carbamazepine		Carbamazepine-epoxide	
Parameter/N=13	Day 21	Day 35	Day 21	Day 35
C_{max} (µg/mL)	8.33 (14.10)	7.44 (10.79)	1.15 (14.95)	3.03 (13.90)
t_{max} (h) [a]	4.00 (1.98 – 7.78)	3.78 (1.02 – 8.00)	4.00 (0.28 – 8.00)	6.00 (2.00 – 8.03)
AUCτ (µg·h/mL)	85.81 (14.48)	75.23 (14.54)	12.48 (15.97)	32.12 (16.00)
C_{min} (µg/mL)	5.79 (19.52)	4.56 (27.53)	0.87 (21.51)	2.10 (22.48)
CL_{SS}/F (mL/min/kg)	0.78 (15.14)	0.89 (16.61)	—	—

CV=100 x arithmetic mean / SD
(a) Values presented for t_{max} are median and range
Source: Table 14.2.1:13 and Table 14.2.1:14

表 5.1-14　CBZ を単独で反復投与した時（Day 21）と BRV と併用して反復投与した時（Day 35）の CBZ の主要な PK パラメータの比較（PPS）

	Reference [a]: CBZ 300mg b.i.d. (Day 21)	Test [a]: ucb 34714 200mg bid and CBZ 300mg b.i.d. (Day 35)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
Parameter/N=13				Point Estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	8.33 (8.04 – 8.62)	7.44 (7.19 – 7.70)	5.33	89.33	86.06 – 92.72
AUCτ (µg·h/mL)	85.81 (82.39 – 89.36)	75.23 (72.24 – 78.35)	4.10	87.68	85.20 – 90.22
CL_{SS}/F (mL/min/kg)	0.78 (0.74 – 0.81)	0.89 (0.85 – 0.93)	4.10	114.06	110.8 – 117.4
C_{min} (µg/mL)	5.79 (5.37 – 6.24)	4.56 (4.23 – 4.92)	15.99	78.74	70.47 – 87.99

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.1:15

表 5.1-15　CBZ を単独で反復投与した時（Day 21）と BRV と併用して反復投与した時（Day 35）の CBZ-10,11-エポキシドの PK パラメータの比較（PPS）

	Reference [a]: CBZ 300mg b.i.d. (Day 21)	Test [a]: ucb 34714 200mg bid + CBZ 300mg b.i.d. (Day 35)	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
Parameter/N=13				Point Estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	1.15 (1.10 – 1.19)	3.03 (2.91 – 3.15)	12.99	264.00	241.18 – 288.98
AUCτ (µg·h/mL)	12.48 (11.94 – 13.05)	32.12 (30.73 – 33.57)	9.08	257.31	241.51 – 274.13
C_{min} (µg/mL)	0.87 (0.81 – 0.92)	2.10 (1.97 – 2.24)	15.72	242.73	217.62 – 270.74

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.1:16

t_{max} の比較（PPS）を表 5.1-16 に示した。

Day 21 と Day 35 との間で、CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

表 5.1-16　CBZ 及び CBZ-10,11-エポキシドの t_{max}［単位：時間、中央値（90% CI）］の比較（PPS）

	CBZ		CBZE	
	Median	90% confidence interval	Median	90% confidence interval
Day 21	4.00		4.00	
Day 35	3.78		6.00	
Day 35 – Day 21	−0.033	(−1.000; 1.000)	1.750	(−0.367; 3.750)

Source: Table 14.2.1:19

5.1.4.4 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の Day 1 からの変動（PPS）を表 5.1-17 に示した。

6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の大きな変動が Day 21 及び 35 に認められた。Day 21 の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（30.80）は Day 1（10.59）に対して 196.53%増加した。この増加は統計学的に有意であった。Day 21（CBZ 単独投与）と Day 35（CBZ と BRV の併用投与）の 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は同程度であった。

表 5.1-17 Day 1 [(a),(b)]に対する 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（PPS）

Day/N=13	Test Values [(a)]	Test versus Reference [(c)]	
		Point Estimate	90% CI
Screening	10.59 (9.27 – 12.10)	101.97	76.33 – 136.23
Day 21	30.80 (27.10 – 35.00)	296.53	223.37 – 393.65
Day 35	29.83 (26.25 – 33.90)	287.21	216.35 – 381.27

(a) Values are least squares means (Exponential (LS-mean+/−SD computed on ln-transformed data)).
(b) Reference value=10.39 (9.14 – 11.80); Intra-individual coefficient of variation=44.76%
(c) Point estimate and 90% confidence interval for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.2:2

5.1.5 安全性

5.1.5.1 曝露状況

治験薬を投与された 14 例のうち、1 例が CBZ 増量期（期間 B）の Day 14 に AE（浮動性めまい）のため試験を中止した。他の 13 例は予定された治験薬を投与され、試験を完了した。

5.1.5.2 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（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。

5.1.5.2.1 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 5.1-18 に示した。

試験期間中、14 例に 114 件の TEAE が認められた。死亡及び SAE は認められなかった。1 例に試験中止に至った TEAE（浮動性めまい）が CBZ 増量期（期間 B）に認められた（N01081 試験 CSR Listing 14.3.2:1、Listing 16.2.7:1）。

表 5.1-18　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

Study Period	A ucb 34714 single dose	B CBZ titration	C ucb 34714 single dose + CBZ b.i.d	D ucb 34714 b.i.d + CBZ b.i.d	Overall
N	14	14	13	13	14
Total number of AEs	22	36	27	29	114
Subjects with at least 1 AE	12 (85.7%)	13 (92.9%)	13 (100%)	10 (76.9%)	14 (100%)
Subject with drug related AEs [(a)]	11 (78.6%)	0	13 (100%)	10 (76.9%)	14 (100%)

(a) Drug-related AEs: AEs described by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to the study drug ucb 34714.
Source: Table 14.3.1:1

5.1.5.2.2　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 5.1-19 に示した。また、浮動性めまい、疲労、傾眠及び頭痛の期間別発現例数及び発現件数（ITT 解析対象集団）を表 5.1-20 に示した。

多く発現した TEAE は、浮動性めまい、疲労、傾眠及び頭痛であった。また、3 例にこれまでの PK 試験で発現している多幸気分が、いずれも BRV 投与後 1 時間以内に発現した。

浮動性めまいは全体で 11 例に 33 件発現した。19 件が治験薬と関連ありと判断され、このうち 16 件が治験薬投与後 1 時間以内に発現した（N01081 試験 CSR Table 12:3）。期間別では、BRV 単独単回投与期（期間 A）で 8 例、CBZ 増量期（期間 B）で 4 例、BRV 単回投与と CBZ 1 日 2 回投与の併用期（期間 C）で 9 例、BRV 1 日 2 回投与と CBZ 1 日 2 回投与の併用期（期間 D）で 2 例に発現した。

疲労は全体で 12 例に 18 件発現した。8 件が治験薬と関連ありと判断され、このうち 6 件が治験薬投与後 1 時間以内に発現した（N01081 試験 CSR Table 12:4）。期間別では、期間 A に 1 例、期間 B に 8 例、期間 C に 6 例、期間 D に 1 例に発現した。

傾眠は全体で 9 例に 11 件発現した。9 件が治験薬と関連ありと判断され、このうち 7 件が治験薬投与後 1 時間以内に発現した（N01081 試験 CSR Table 12:5）。期間別では、期間 A に 3 例、期間 B に 2 例、期間 C に 4 例、期間 D に 2 例に発現した。

頭痛は全体で 7 例に 11 件発現した。6 件が治験薬と関連ありと判断され、このうち 3 件が治験薬投与後 1 時間以内に発現した（N01081 試験 CSR Table 12:6）。期間別では、期間 B、期間 C 及び期間 D に 3 例ずつに発現し、期間 A では認められなかった。

表 5.1-19　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	ucb 34714 single dose N=14	CBZ titration N=14	ucb 34714 single dose + CBZ b.i.d. N=13	ucb 34714 b.i.d. + CBZ b.i.d. N=13
眼障害	0	1 (7.1%)	0	0
眼痛	0	1 (7.1%)	0	0
霧視	0	1 (7.1%)	0	0
胃腸障害	3 (21.4%)	2 (14.3%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)
腹痛ＮＯＳ	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)
便秘	0	0	1 (7.7%)	0
口内乾燥	1 (7.1%)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (7.7%)
悪心	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term	ucb 34714 single dose N=14	CBZ titration N=14	ucb 34714 single dose + CBZ b.i.d. N=13	ucb 34714 b.i.d. + CBZ b.i.d. N=13
全身障害および投与局所様態	2 (14.3%)	8 (57.1%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)
胸部絞扼感	0	0	0	1 (7.7%)
疲労	1 (7.1%)	8 (57.1%)	6 (46.2%)	1 (7.7%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (7.7%)
嗜眠	1 (7.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (7.7%)
肝機能異常ＮＯＳ	0	0	0	1 (7.7%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (7.7%)
中耳炎ＮＯＳ	0	0	0	1 (7.7%)
臨床検査	0	2 (14.3%)	0	3 (23.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (15.4%)
ヘモグロビン減少	0	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)
肝機能検査ＮＯＳ異常	0	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3%)	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
関節痛	0	0	0	1 (7.7%)
背部痛	1 (7.1%)	0	0	0
胸壁痛	1 (7.1%)	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (7.7%)	0
神経系障害	10 (71.4%)	8 (57.1%)	11 (84.6%)	6 (46.2%)
協調運動異常ＮＯＳ	0	1 (7.1%)	1 (7.7%)	0
注意力障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
浮動性めまい	8 (57.1%)	4 (28.6%)	9 (69.2%)	2 (15.4%)
体位性めまい	0	0	0	1 (7.7%)
頭痛	0	3 (21.4%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)
傾眠	3 (21.4%)	2 (14.3%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
精神障害	1 (7.1%)	0	0	3 (23.1%)
不安	0	0	0	1 (7.7%)
抑うつ気分	0	0	0	1 (7.7%)
多幸気分	1 (7.1%)	0	0	2 (15.4%)
不眠症	0	0	0	1 (7.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)
鼻咽頭炎	0	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)

事象名：MedDRA ver. 5.1
Source: Table 14.3.1:2

表 5.1-20　浮動性めまい、疲労、傾眠及び頭痛の期間別発現例数及び発現件数（ITT 解析対象集団）

Treatment period		N	Days [(a)]	浮動性めまい		疲労		傾眠		頭痛	
				Oc [(b)]	n (%)	Oc [(b)]	n (%)	Oc [(b)]	n (%)	Oc [(b)]	n (%)
A	ucb 34714 single dose	14	3	10	8 (57.1%)	1	1 (7.1%)	3	3 (21.4%)	0	0
B	CBZ titration	14	18	11	4 (28.6%)	10	8 (57.1%)	2	2 (14.3%)	3	3 (21.4%)
C	CBZ + ucb 34714 single dose	13	2	10	9 (69.2%)	6	6 (46.2%)	4	4 (30.8%)	3	3 (23.1%)
D	CBZ + ucb 34714 repeated dose	13	11	2	2 (15.4%)	1	1 (7.7%)	2	2 (15.4%)	5	3 (23.1%)

事象名：MedDRA ver. 5.1
(a) Days=duration of the treatment period in days
(b) Oc=number of occurrences of the adverse event
Source: Table 14.3.1:2 and Listing 16.2.7:1

5.1.5.2.3 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 5.1-21 に示した。

表 5.1-21 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	ucb 34714 single dose N=14	CBZ titration N=14	ucb 34714 single dose + CBZ b.i.d. N=13	ucb 34714 b.i.d. + CBZ b.i.d. N=13
胃腸障害	3 (21.4%)	0	1 (7.7%)	2 (15.4%)
腹痛ＮＯＳ	1 (7.1%)	0	0	0
口内乾燥	1 (7.1%)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (7.7%)
悪心	1 (7.1%)	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
全身障害および投与局所様態	2 (14.3%)	0	6 (46.2%)	1 (7.7%)
疲労	1 (7.1%)	0	6 (46.2%)	1 (7.7%)
嗜眠	1 (7.1%)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	3 (23.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (15.4%)
肝機能検査ＮＯＳ異常	0	0	0	1 (7.7%)
神経系障害	10 (71.4%)	0	11 (84.6%)	6 (46.2%)
協調運動異常ＮＯＳ	0	0	1 (7.7%)	0
注意力障害	1 (7.1%)	0	0	0
浮動性めまい	8 (57.1%)	0	9 (69.2%)	2 (15.4%)
体位性めまい	0	0	0	1 (7.7%)
頭痛	0	0	3 (23.1%)	3 (23.1%)
傾眠	3 (21.4%)	0	4 (30.8%)	2 (15.4%)
精神障害	1 (7.1%)	0	0	3 (23.1%)
不安	0	0	0	1 (7.7%)
抑うつ気分	0	0	0	1 (7.7%)
多幸気分	1 (7.1%)	0	0	2 (15.4%)
不眠症	0	0	0	1 (7.7%)

事象名：MedDRA ver. 5.1
Source: Table 14.3.1:4

5.1.5.2.4 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った。高度の TEAE は 2 例に 3 件（頭痛、傾眠及び浮動性めまいが各 1 件）認められ、いずれも CBZ 増量期（期間 B）に発現した（N01081 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.1.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01081 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

5.1.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01081 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

5.1.5.2.7 試験中止に至った有害事象

CBZ 増量期（期間 B）で 1 例に試験中止に至った TEAE（浮動性めまい）が認められた。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された（N01081 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.1.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.1.5.2.8.1 臨床検査値

臨床的に重要な肝酵素異常（一時的な増加）が 3 例に認められた（N01081 試験 CSR Listing 16.2.8:4）。期間別では、CBZ 増量期（期間 B）で 1 例、BRV の反復投与と CBZ の反復投与の併用期（期間 D）で 2 例に認められた。また、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球の軽度の減少がすべての被験者に認められたが、いずれも治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した（N01081 試験 CSR Listing 16.2.8:2）。2 件のヘモグロビン減少が AE とされた（N01081 試験 CSR Section 12.4.2）。その他に治験責任医師が臨床的に重要と考えられる臨床検査の異常値は認められなかった。

5.1.5.2.8.2 バイタルサイン

BRV の初回投与後、収縮期血圧の中央値がベースラインからわずかに低下したが、臨床的に重要ではないと判断された。BRV と CBZ の併用投与では低下の程度が大きくなる傾向は認められなかった。拡張期血圧及び心拍数に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（N01081 試験 CSR Table 14.3.5:2）。

5.1.5.2.8.3 12 誘導心電図

臨床的に重要な ECG 異常は認められなかった。QTc 間隔の中央値にベースラインからの顕著な延長は認められなかった（N01081 試験 CSR Table 14.3.6:4）。

5.1.5.2.8.4 身体所見

試験終了来院時、1 例に不安が認められ、AE とされた。治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断され、13 日後に完全に消失した（N01081 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.1.6 結論

BRV を CBZ の反復投与と併用した時、BRV のみかけのクリアランスが増加した。BRV を CBZ と併用すると、ucb 42145 の曝露量が減少し、ucb-100406-1 の曝露量が増加した。以上のことから、CBZ は酸化的生体内変換の増大によって BRV の代謝クリアランスを増加させることが示唆された。CBZ との併用で BRV を反復投与しても BRV の代謝クリアランスは更に増加しないことが明らかとなった。CBZ を併用投与した時の BRV の PK の変化は、被験者間のばらつきと比較すると中程度であり、CBZ の併用投与に伴う BRV の用量調整は不要と考えられた。

CBZ の PK に及ぼす BRV の影響については、BRV 投与開始 2 週間後に血漿中 CBZ 濃度がわずかに低下し、CBZ-10,11-エポキシド濃度が著しく上昇することが認められた。エポキシド代謝物は、

活性と共に神経毒性も有しており、高濃度のエポキシドは副作用に関連することが一般的に知られているため、薬物相互作用の臨床的関連性を評価する必要がある。

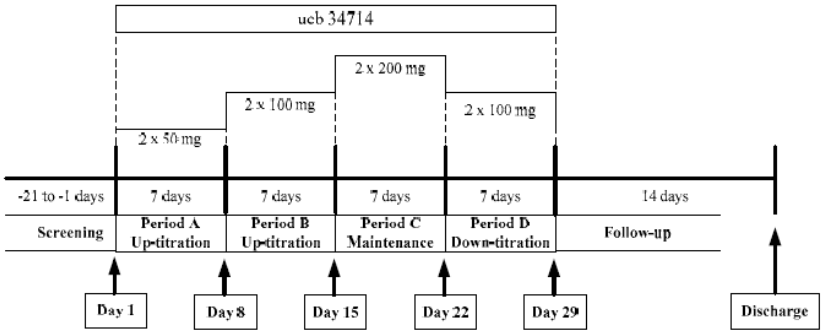
本試験で認められた AE プロファイルから、BRV と CBZ の併用投与は、各薬剤の単独投与と比較して、AE の発現を増加させることはなかった。

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）

5.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.2-1 に示した。

表 5.2-1　試験方法の概略：N01133 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　カルバマゼピン（CBZ）徐放錠の単剤療法を長期間受けている成人男性てんかん患者 9 例を対象に ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の BRV が、CBZ 及びその代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド（CBZE）及び CBZ-diol の定常状態での血漿中濃度に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・　てんかん患者に BRV 及び CBZ を併用投与した時の安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 BRV 初回投与の 1～21 日前にスクリーニングを実施した。投与期間は期間 A～D（各 7 日間）で構成され（期間 A 及び B は増量期間、期間 C は維持期間、期間 D は減量期間）、期間 A に BRV 50mg を 1 日 2 回経口投与、期間 B に BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した。期間 C に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与、更に期間 D に 100mg を 1 日 2 回経口投与した。その後、14 日間の追跡調査を実施し、追跡調査期間の最終日に試験終了時の評価を実施した。 BRV の薬物動態（PK）解析用血液検体を、Day 1、8、15、22 及び 29 の朝の BRV 投与前に採取した。 CBZ の PK 解析用血液検体を、スクリーニング時（3～8 日間の間に 2 回採取）、Day 1、8、15、22 及び 29 並びに試験終了時の朝の CBZ 投与前に採取した。
対象	成人男性てんかん患者
被験者数	・　計画例数：9 例 ・　スクリーニング例数：9 例 ・　治験薬投与例数：9 例 ・　Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：9 例 ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：9 例

項目		内容
主な選択基準		主な選択基準： 1)　国際抗てんかん連盟による分類でてんかん症候群と診断された患者 2)　年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性 3)　CBZ 徐放錠の単剤療法［600mg/日以上で 1 日 2 回投与（均等投与）］を 3 ヵ月以上、一定量で受けている患者 4)　血漿中 CBZ 濃度が 4～12μg/mL である患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 50mg カプセル剤（バッチ番号[redacted]） BRV 200mg カプセル剤（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV カプセル剤を CBZ 徐放錠（600mg/日以上）と併用投与した。BRV の投与量は以下のとおりとした。 ・　期間 A（増量期間）：Day 1～7 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与 ・　期間 B（増量期間）：Day 8～14 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 2 カプセルずつ経口投与 ・　期間 C（維持期間）：Day 15～21 に BRV 200mg カプセル剤を 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与 ・　期間 D（減量期間）：Day 22～28 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 2 カプセルずつ経口投与
試験期間		最長 9 週間 ・　スクリーニング期間：21 日間 ・　投与期間：28 日間 ・　追跡調査期間：14 日間
評価項目	PK	・　BRV、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度
	安全性	・　有害事象（AE） ・　発作 ・　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 ・　12 誘導心電図（ECG） ・　身体所見 ・　神経学的検査
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：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 データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数については要約統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： PPS を対象に PK を解析した。 Day 1 の投与前（BRV 投与なし）とその他の評価時点［Day 8、15、22 及び 29（BRV 投与あり）及び試験終了時（BRV 投与なし）］を対比較し、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の定常状態の血漿中濃度に対する BRV の相互作用を評価した。評価時点ごとに幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）を算出し、BRV 投与なし（Day 1 の投与前）に対する BRV 投与あり（その他の評価時点）の幾何 LSM の比とその 90% CI、分散分析の残差に基づく被験者内の 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 の投与方法間（BRV 投与なし、BRV 投与あり）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、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（BRV 投与あり／BRV 投与なし）の 90% CI を算出した。 血漿中 BRV 濃度と、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度との回帰分析、並びに CBZE/CBZ 比及び CBZ-diol/CBZ 比との回帰分析を実施した。更に、BRV の主要代謝物に及ぼす影響を評価すると共に、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度と BRV の用量との相関関係を評価した。また、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度について、被験者間のばらつき及び被験者内の変動を評価した。 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. 6.1 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 臨床検査値について、各評価時点の測定値及び Day 1 の投与前からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、Day 1 の投与前からの変化量も算出した。ECG パラメータについて、各評価時点の測定値及び Day 1 の投与前からの変化量の要約統計量を算出した。各パラメータの変化量をカテゴリー化して集計し、治験薬投与後の重要な変化を検討した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2003 年 9 月～2003 年 12 月

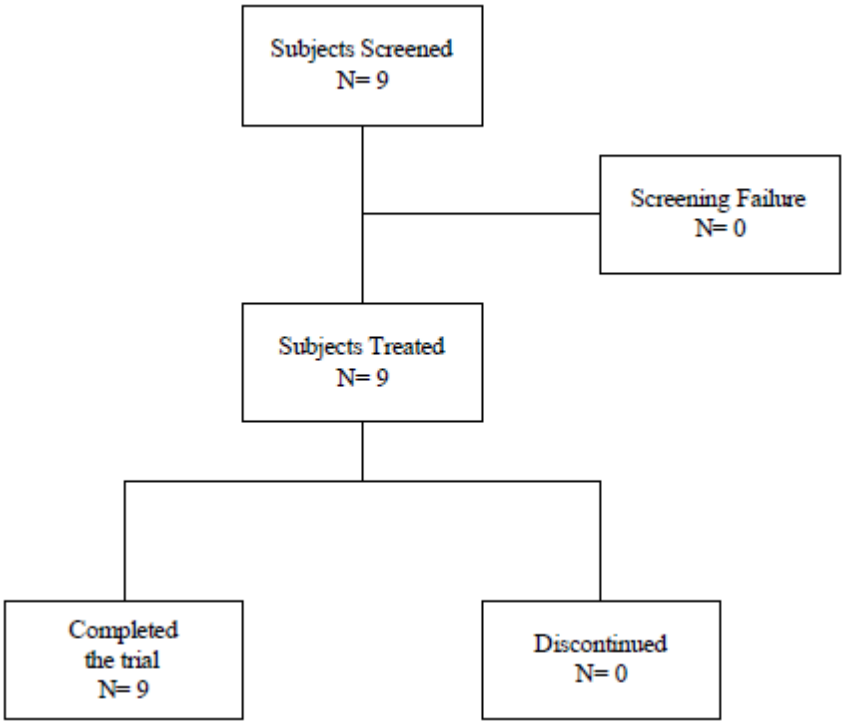
5.2.2 被験者の構成

5.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.2-1 に示した。

9 例がスクリーニングされた。すべての被験者が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

図 5.2-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.2.3 被験者背景

5.2.3.1 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 5.2-2 に示した。

年齢の範囲は 20.7～57.2 歳（平均値：42.25 歳）、身長の範囲は 170～193cm（平均値：179.9cm）、体重の範囲は 58.9～123.8kg（平均値：81.2kg）であった。被験者はすべて男性であり、すべて白人であった（N01133 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 5.2-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean	SD	Median	Min – Max
Age (years)	9	42.25	13.28	43.73	20.7 – 57.2
Weight (kg)	9	81.2	23.7	71.3	58.9 – 123.8
Height (cm)	9	179.9	7.8	182.0	170 – 193
BMI (kg/m^2)	9	24.93	6.39	22.10	17.6 – 37.0

Source: Table 14.1.2:1

5.2.3.2 疾患特性

てんかん罹病期間の範囲は 2～35 年であり、発症年齢の範囲は 4～49 歳であった（N01133 試験 CSR Listing 16.2.4:8）。

5.2.4 薬物動態

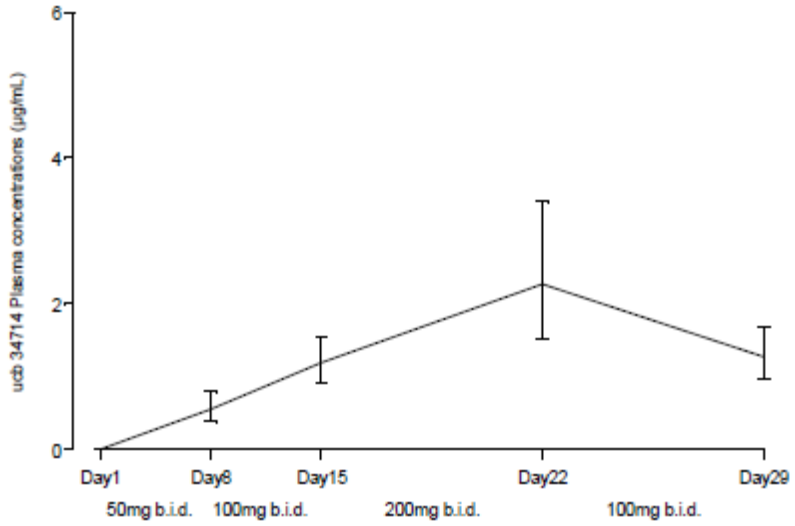
5.2.4.1 血漿中濃度

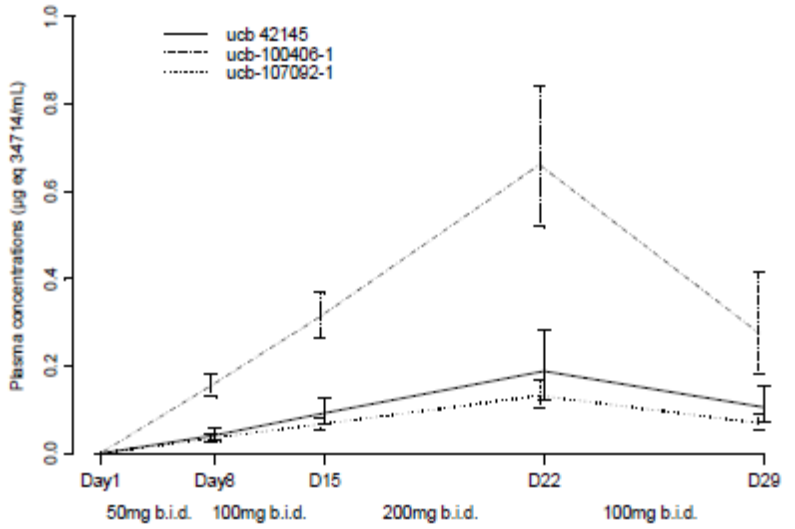
5.2.4.1.1 BRV 及びその主要代謝物の血漿中濃度

BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回経口投与した時の BRV 及びその主要代謝物［カルボン酸体（ucb 42145）、ω-1 水酸化体（ucb-100406-1）及び ω-1 ヒドロキシ酸体（ucb-107092-1）］の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.2-2 に示した。

BRV 及びその主要代謝物の血漿中トラフ濃度は BRV の投与量に比例して上昇した。減量期間（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与）終了後（Day 29 の投与前）の BRV 及びその主要代謝物の血漿中トラフ濃度は、増量期間（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与）終了後（Day 15 の投与前）と同程度の値に低下した。

図 5.2-2 BRV 及びその主要代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1）の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



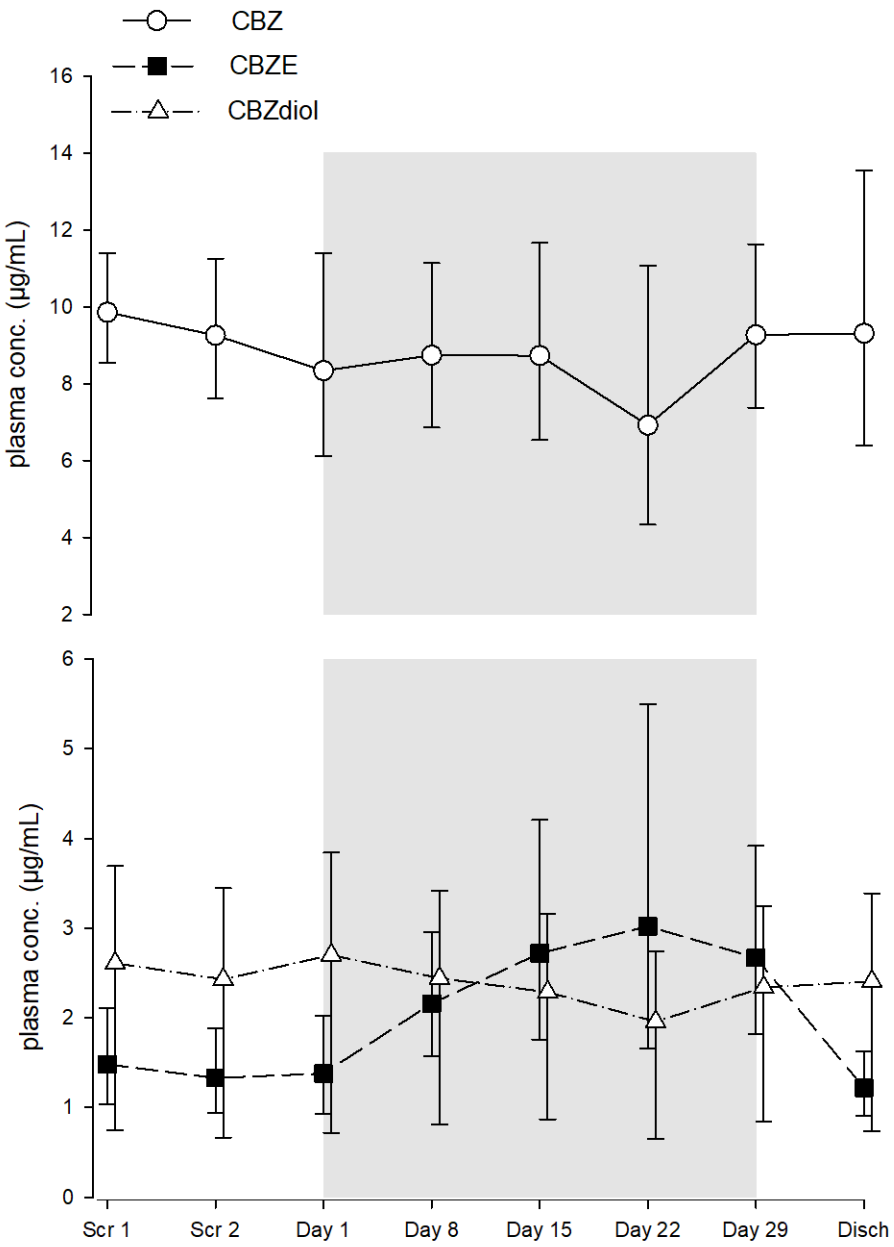


Source: Figure 14.2.1:1 and Figure 14.2.1:2

5.2.4.1.2 CBZ 及びその主要代謝物の血漿中濃度

BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.2-3 に示した。

図 5.2-3　BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



The shaded area is the BRV treatment period.
Source: Figure 11:2

CBZ の血漿中トラフ濃度の被験者間のばらつき（CV：14.2%）は被験者内の変動（CV：18.0%）よりも小さく、CBZ の代謝物の血漿中トラフ濃度の被験者間のばらつき（CBZE の CV：31.5%、CBZ-diol の CV：52.5%）は被験者内の変動（CBZE の CV：19.6%、CBZ-diol の CV：19.2%）よりも大きかった（N01133 試験 CSR Table 14.2.1:8）。

CBZ 及びその主要代謝物の血漿中トラフ濃度に対する BRV の相互作用（PPS）を表 5.2-3 に示した。

CBZ の血漿中トラフ濃度は、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）及び Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）と Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）で同程度であった。Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 17%の低下（幾何 LSM の比：83%、90% CI：67.5%～102%）が認められ、Day 29 の投与前（減量期間の BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に Day 15 の投与前までと同程度の値に戻った。

CBZE の血漿中トラフ濃度は、BRV 投与開始前に 1.4μg/mL、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 2.2μg/mL、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 2.7μg/mL、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 3.0μg/mL であり、BRV の用量に比例して上昇した。Day 29 の投与前（減量期間の BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 2.7μg/mL、試験終了時に 1.2μg/mL へと低下した。BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後及び BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後の幾何 LSM の比の 90% CI は、0%～260%の事前に規定した許容範囲内であった。しかし、BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後の 90% CI（165.0%～292.2%）は、許容範囲内に完全には含まれなかった。

CBZ-diol の血漿中トラフ濃度は、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）と Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）で同程度であった（幾何 LSM の比：91.5%、90% CI：78.5%～107%）。Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 14%、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 27%の低下が認められ、高用量の BRV 投与で用量依存的に低下する傾向が認められた。減量期間終了後の試験終了時の幾何 LSM の比は 90.2%（90% CI：77.4%～105%）であった。

表 5.2-3 CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中濃度（μg/mL）に対する BRV の相互作用（PPS）

Analyte	Day	Fixed Effect [a]	Pair wise comparison [b]
CBZ	Screening 1	9.86 (8.83; 11.02)	
	Screening 2	9.26 (7.97; 10.75)	
	Day 1 Pre-Dose	8.34 (6.57; 10.60)	
	Day 8 Pre-Dose	8.74 (7.25; 10.53)	104.8 (91.9; 119.5)
	Day 15 Pre-Dose	8.73 (6.98; 10.91)	104.6 (89.9; 121.7)
	Day 22 Pre-Dose	6.92 (4.83; 9.93)	83.0 (67.5; 102.0)
	Day 29 Pre-Dose	9.27 (7.78; 11.04)	111.1 (94.7; 130.3)
	Discharge	9.31 (6.98; 12.43)	111.6 (89.0; 140.0)
CBZE	Screening 1	1.48 (1.13; 1.94)	
	Screening 2	1.33 (1.01; 1.74)	
	Day 1 Pre-Dose	1.38 (1.02; 1.85)	
	Day 8 Pre-Dose	2.16 (1.69; 2.75)	156.6 (135.7; 180.8)
	Day 15 Pre-Dose	2.72 (1.94; 3.81)	197.7 (170.7; 229.0)
	Day 22 Pre-Dose	3.02 (1.91; 4.79)	219.6 (165.0; 292.2)
	Day 29 Pre-Dose	2.67 (1.99; 3.59)	194.3 (157.5; 239.7)
	Discharge	1.22 (0.97; 1.52)	88.3 (78.1; 99.8)
CBZ-diol	Screening 1	2.59 (1.77; 3.80)	
	Screening 2	2.41 (1.64; 3.53)	
	Day 1 Pre-Dose	2.65 (1.80; 3.89)	
	Day 8 Pre-Dose	2.42 (1.65; 3.55)	91.5 (78.5; 106.7)
	Day 15 Pre-Dose	2.27 (1.55; 3.32)	85.7 (73.5; 99.9)
	Day 22 Pre-Dose	1.94 (1.32; 2.84)	73.2 (62.8; 85.4)
	Day 29 Pre-Dose	2.38 (1.62; 3.49)	89.9 (76.9; 105.2)
	Discharge	2.39 (1.63; 3.50)	90.2 (77.4; 105.2)

(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval)
(b) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (CI) for the Day x/ Day 1 Pre-Dose geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA
Source: Table 14.2.1:5, Table 14.2.1:6 and Table 14.2.1:7

CBZE/CBZ 比は BRV 投与開始前に 15%であり、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 25%、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 31%、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 44%へと増加した。CBZ-diol/CBZE 比は BRV 投与開始前に 179%であり、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 119%、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 83%、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 63%へと減少した（N01133 試験 CSR Table 14.2.1:3）。

5.2.4.1.3　CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係

CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係、並びに CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係（PPS）を表 5.2-4 に示し、散布図（PPS）を図 5.2-4（CBZ）、図 5.2-5（CBZE）、図 5.2-6（CBZ-diol）及び図 5.2-7（CBZE/CBZ 比）に示した。

BRV の血漿中トラフ濃度及びベースライン（Day 1 の投与前）の CBZ の血漿中濃度と CBZ の血漿中トラフ濃度との間に統計学的に有意な線形関係は認められなかった（いずれの推定値の 95% CI も「0」を含む）。

CBZE の血漿中トラフ濃度及び CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度との間には統計学的に有意な正の関係が認められた。

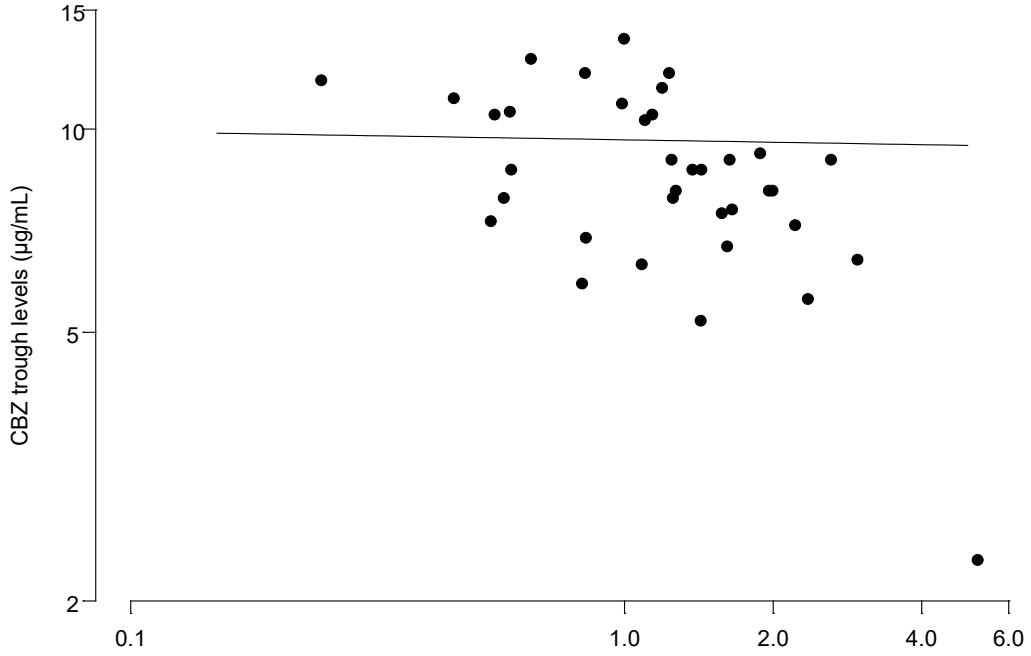
BRV の血漿中トラフ濃度が上昇すると CBZ-diol の血漿中トラフ濃度が低下する傾向が認められた。しかし、欠測値（Day 1 に 2 例、Day 29 に 1 例）及び定量下限未満の測定値を定量下限値に置き換えて解析したため、結果の解釈に注意が必要である。

表 5.2-4　CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係、並びに CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係（欠測値を除く）（PPS）

Analyte	Parameter	Estimate	SE	95% CI
CBZ	Intercept	1.496	0.362	(0.637; 2.36)
	ln(BRV)	−0.012	0.029	(−0.079; 0.055)
	ln(CBZ, Day1 PD)	0.363	0.169	(−0.038; 0.764)
CBZE	Intercept	0.518	0.076	(0.343; 0.693)
	ln(BRV)	0.284	0.040	(0.194; 0.375)
	ln(CBZE, Day1 PD)	1.228	0.161	(0.863; 1.59)
CBZ-diol	Intercept	−0.122	0.150	(−0.510; 0.265)
	ln(BRV)	−0.122	0.023	(−0.177; −0.067)
	ln(CBZ-diol, Day1 PD)	0.979	0.134	(0.631; 1.33)
CBZE/CBZ	Intercept	0.521	0.328	(−0.318; 1.36)
	ln(BRV)	0.193	0.056	(0.071; 0.315)
	ln(CBZE/CBZ, Day1 PD)	0.936	0.181	(0.473; 1.40)

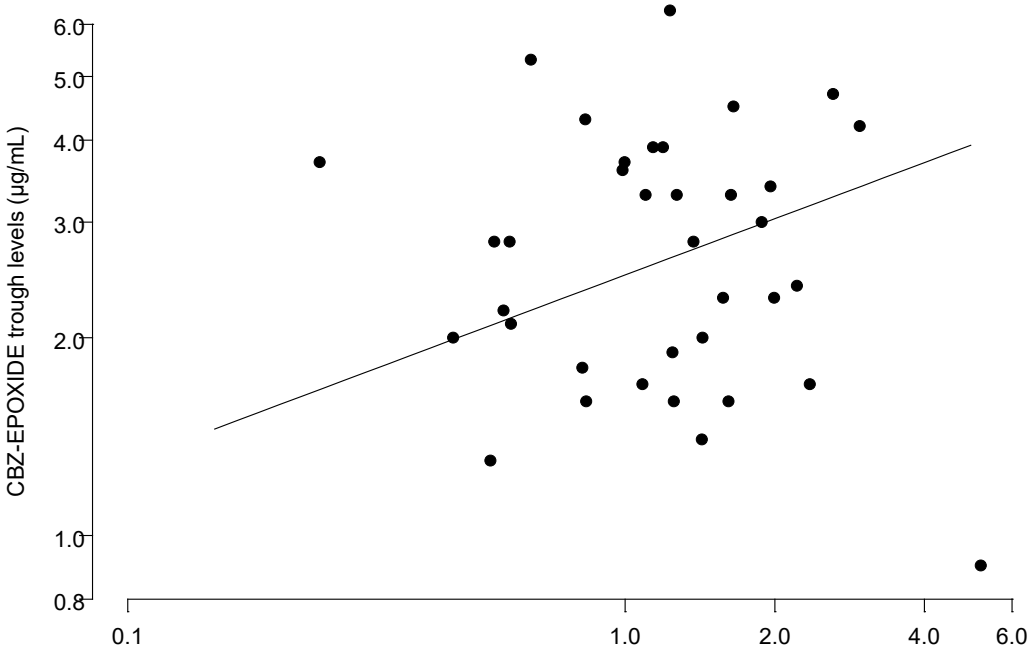
PD=Pre-Dose
Model: ln(analyte) = intercept + α ln(BRV) + β ln(analyte, Day1 PD) + ε
Source: Table 14.2.1:9

図 5.2-4　CBZ と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係：散布図と回帰直線
［Day 1 の血漿中 CBZ 濃度（幾何平均値：8.34μg/mL）をベースラインの共変量とした］
（PPS）



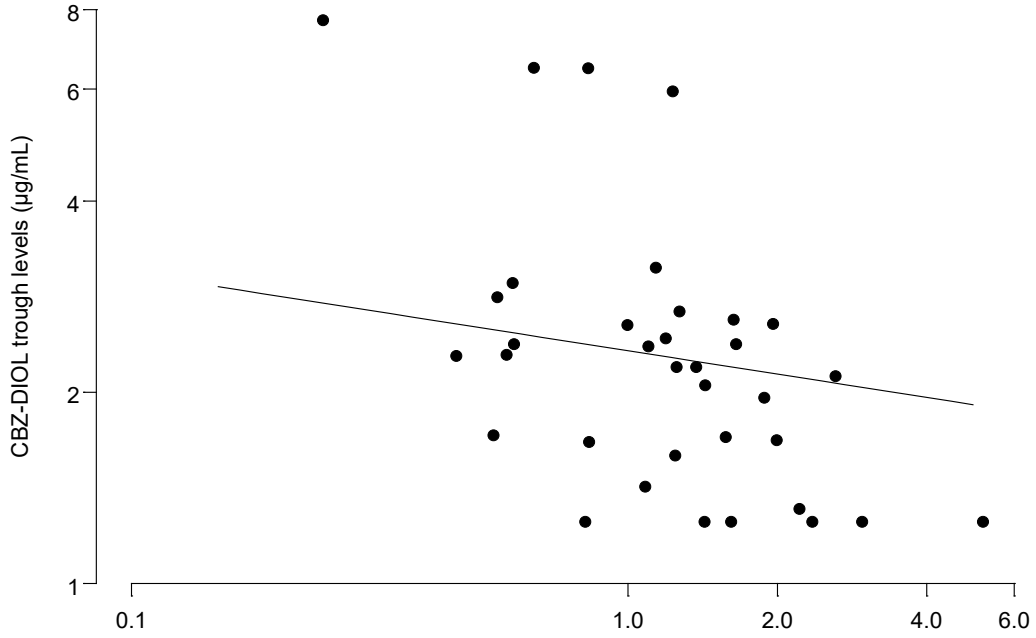
Source: Figure 14.2.1:9

図 5.2-5　CBZE と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係：散布図と回帰直線
［Day 1 の血漿中 CBZE 濃度（幾何平均値：1.38μg/mL）をベースラインの共変量とした］
（PPS）



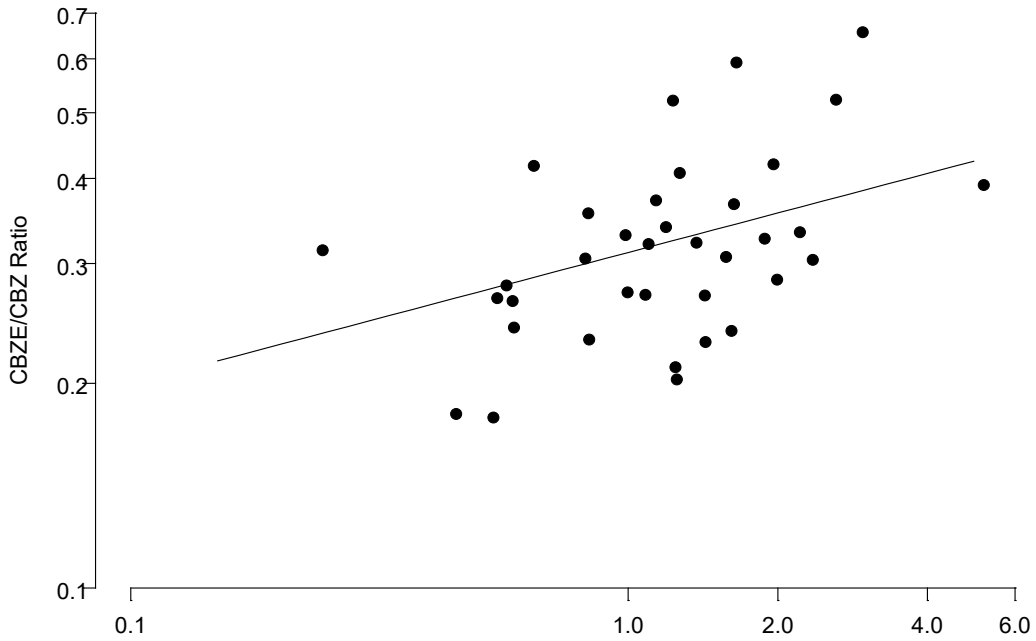
Source: Figure 14.2.1:11

図 5.2-6　CBZ-diol と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係：散布図と回帰直線
［Day 1 の血漿中 CBZ-diol 濃度（幾何平均値：2.68µg/mL）をベースラインの共変量とした］
（PPS）



Source: Figure 14.2.1:13

図 5.2-7　CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係：散布図と回帰直線
［Day 1 の CBZE/CBZ 比（幾何平均値：0.165）をベースラインの共変量とした］（PPS）



Source: Figure 14.2.1:14

5.2.5　安全性

5.2.5.1　曝露状況

スクリーニングされたすべての被験者（9 例）が BRV の投与を受けた。

5.2.5.2　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）」の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を「治験薬と関連あり」と定義した。

5.2.5.2.1　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 5.2-5 に示した。

全体で 9 例中 8 例（88.9%）に TEAE が発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 9 例中 6 例（66.7%）に発現した。SAE が 1 例（11.1%）に 2 件発現した（N01133 試験 CSR Table 14.3.1:1、Table 14.3.2:1）。

表 5.2-5　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Period A 50mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)		Period B 100mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)		Period C 200mg bid BRV + CBZ (maintenance) (N=9)		Period D 100mg bid BRV + CBZ (down-titration) (N=9)	
Total number of AEs	3		5		1		5	
Subjects with at least one AE	3	(33.3%)	4	(44.4%)	1	(11.1%)	3	(33.3%)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	3	(33.3%)	4	(44.4%)	1	(11.1%)	1	(11.1%)
Subjects with severe AEs	0		0		0		1	(11.1%)
Subjects with serious AEs (SAE)	0		0		0		1	(11.1%)
Subjects with drug-related SAE	0		0		0		1	(11.1%)

(a) Drug-related AEs were described by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

5.2.5.2.2　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 5.2-6 に示した。

全体で 2 例以上に発現した TEAE は、疲労［増量期間（期間 B：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）に 2 例（22.2%）］及び鼻咽頭炎［増量期間（期間 B：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）及び減量期間（期間 D：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）に各 1 例（11.1%）］であった。

表 5.2-6 すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Period A 50mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period B 100mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period C 200mg bid BRV + CBZ (maintenance) (N=9)	Period D 100mg bid BRV + CBZ (down-titration) (N=9)	Overall (N=9)
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
鼻咽頭炎	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
精神障害	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
攻撃性	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
易刺激性	0	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)
神経系障害	1 (11.1%)	0	0	2 (22.2%)	3 (33.3%)
痙攣	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
浮動性めまい	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
発作後状態	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
胃腸障害	2 (22.2%)	0	0	0	2 (22.2%)
便秘	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
下痢	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)
ざ瘡	0	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)
全身障害および投与局所様態	0	2 (22.2%)	0	0	2 (22.2%)
疲労	0	2 (22.2%)	0	0	2 (22.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
関節損傷	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)

事象名：MedDRA ver. 6.1
Source: Table 14.3.1:2

5.2.5.2.3 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 5.2-7 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は 6 例（66.7%）に発現した。

表 5.2-7 治験薬と関連あり[(a)]と判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Period A 50mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period B 100mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period C 200mg bid BRV + CBZ (maintenance) (N=9)	Period D 100mg bid BRV + CBZ (down-titration) (N=9)	Overall (N=9)
精神障害	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
攻撃性	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
易刺激性	0	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)
神経系障害	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)
浮動性めまい	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
発作後状態	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
胃腸障害	2 (22.2%)	0	0	0	2 (22.2%)
便秘	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
下痢	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)
ざ瘡	0	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)

System Organ Class Preferred Term	Period A 50mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period B 100mg bid BRV + CBZ (up-titration) (N=9)	Period C 200mg bid BRV + CBZ (maintenance) (N=9)	Period D 100mg bid BRV + CBZ (down-titration) (N=9)	Overall (N=9)
全身障害および投与局所様態	0	2 (22.2%)	0	0	2 (22.2%)
疲労	0	2 (22.2%)	0	0	2 (22.2%)

事象名：MedDRA ver. 6.1
(a) Drug related AEs: AE described by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:4

5.2.5.2.4 重症度別の有害事象

高度の TEAE は 1 例に 2 件（攻撃性及び発作後状態）認められた。他の TEAE は、いずれも軽度であった（N01133 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.2.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01133 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.2.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は 1 例に 2 件認められた（表 5.2-5）。

本被験者は年齢 54.9 歳の白人男性であり、血中葉酸減少及び鼓膜穿孔の病歴（いずれも継続中）を有していた。本被験者は減量期間（期間 D：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）の治験薬最終投与 2 日後に攻撃性及び発作後状態を発現した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断し、被験者は本事象のため入院した。いずれの事象も重症度は高度であった。持続期間は 6 日間で、退院時に消失した（N01133 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.2.5.2.7 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（N01133 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.2.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.2.5.2.8.1 臨床検査値

1 例の AST 及び ALT はすべての評価時点で一貫して高値であり、特に、BRV 投与終了後の追跡調査期間及び試験終了時に増加した。本被験者の AST 及び ALT はスクリーニング時から基準範囲より高値であり、てんかん又はその治療に関連している可能性のある肝機能障害と考えられた。その他の被験者の投与期間、追跡調査期間及び試験終了時の検査結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった。また、臨床的に重要な基準範囲外の値は認められなかった（N01133 試験 CSR Listing 16.2.8:2、Listing 16.2.8:4）。

5.2.5.2.8.2 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった（N01133 試験 CSR Listing 16.2.9:2）。

5.2.5.2.8.3 12 誘導心電図

心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に特異的な変化は認められなかった。430～450msec（ボーダーライン）の QTc が 3 例、450msec 超の QTc 延長が 2 例［増量期間（期間 B：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）の Day 8 に 1 例、減量期間（期間 D：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）の Day 22 に 1 例］に認められた（N01133 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。スクリーニング時又はベースライン（Day 1 の投与前）から 60msec 超の QTc 延長が 3 例［増量期間（期間 B：BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ 投与）の Day 8 に 2 例、試験終了時に 1 例］に認められた（N01133 試験 CSR Listing 16.2.10:2）。ECG パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.2.6 結論

全体として、本試験の結果から、これまでに実施された健康被験者を対象とした CBZ との薬物相互作用試験の結果が裏付けられた。CBZE の血漿中トラフ濃度は BRV の用量に依存して上昇した。CBZ のトラフ濃度は、BRV の低用量投与（BRV 50mg 1 日 2 回投与及び BRV 100mg 1 日 2 回投与）で影響を受けなかったが、BRV 200mg 1 日 2 回投与では 17%低下した。BRV の曝露量の増加に伴い、CBZ-diol の血漿中トラフ濃度の低下傾向が認められた。血漿中 CBZE 濃度は 1.4μg/mL（BRV 投与開始前）から 3.0μg/mL（BRV 投与後：Day 22 の投与前値）に上昇したが、他の抗てんかん薬（AED）を併用している成人の基準範囲（1.4～4.2μg/mL）内であった。CBZE/CBZ 比の増加は、健康被験者を対象とした CBZ との相互作用試験での結果と同様であり、他の AED を併用している成人の基準範囲内であった。

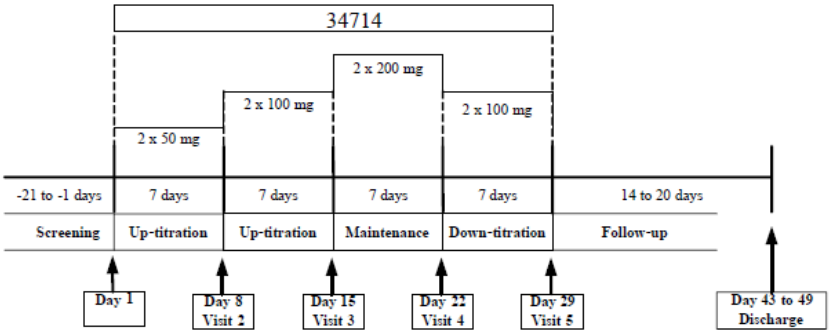
SAE は、てんかん又はその治療に関連している可能性が考えられた。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の結果から、てんかん患者に BRV を CBZ と併用投与する際は、肝機能及び心機能が十分でないてんかん患者に対する肝機能及び心機能のモニタリングを除き、特別な注意は必要ないと考えられた。

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）

5.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.3-1 に示した。

表 5.3-1　試験方法の概略：N01135 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　カルバマゼピン（CBZ）及びバルプロ酸（VPA）の投与を長期間受けている成人てんかん患者 9 例を対象に ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］50、100 及び 200mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の BRV が、CBZ 及びその代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド（CBZE）及び CBZ-diol の定常状態での血漿中濃度に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・　てんかん患者に BRV と CBZ 及び VPA を併用投与した時の安全性に関する情報を収集する ・　BRV 投与が VPA のトラフ濃度に影響を及ぼさないことを確認する
試験デザイン	多施設、非盲検、反復投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 BRV 初回投与の 1～21 日前にスクリーニングを実施した。投与期間（28 日間）は、2 つの増量期間（各 7 日間）、維持期間（7 日間）、減量期間（7 日間）で構成された。増量期間では、開始用量として最初の 7 日間に BRV 50mg を 1 日 2 回経口投与、次の 7 日間に BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した。増量期間後の維持期間に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与し、減量期間に BRV 100mg を 1 日 2 回経口投与した。減量期間終了後 14 日間を追跡調査期間とし、追跡調査期間終了時に試験終了時の評価を実施した。 BRV の薬物動態（PK）解析用血液検体を、Day 1、8、15、22 及び 29 の朝の BRV 投与前に採取した。 CBZ 及び VPA の PK 解析用血液検体を、スクリーニング時（3～8 日間の間に 2 回採取）、Day 1、8、15、22 及び 29 並びに試験終了時の朝の CBZ 及び VPA 投与前に採取した。
対象	成人てんかん患者

項目		内容
被験者数		· 計画例数：9 例 · スクリーニング例数：10 例 · 治験薬投与例数：9 例 · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：9 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：9 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 国際抗てんかん連盟による分類でてんかん症候群と診断された患者 2) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 3) CBZ（600mg/日以上）及び VPA（500mg/日以上）の投与を 3 ヵ月以上、一定量で受けている患者 4) 血漿中 CBZ 濃度が 4～12μg/mL である患者 5) 血漿中 VPA 濃度が 40～100μg/mL（valproic acid 280～700μmol/L 相当）である患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 50mg カプセル剤（バッチ番号[redacted]） BRV 200mg カプセル剤（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV を CBZ（600mg/日以上）及び VPA（500mg/日以上）と併用投与した。BRV の投与量は以下のとおりとした。 · 増量期間：Day 1～7 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与、Day 8～14 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 2 カプセルずつ経口投与 · 維持期間：Day 15～21 に BRV 200mg カプセル剤を 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与 · 減量期間：Day 22～28 に BRV 50mg カプセル剤を 1 日 2 回 2 カプセルずつ経口投与
試験期間		最長 9 週間 · スクリーニング期間：21 日間 · 投与期間：28 日間 · 追跡調査期間：14 日間
評価項目	PK	· BRV、CBZ、CBZE、CBZ-diol 及び VPA の血漿中トラフ濃度
	安全性	· 有害事象（AE） · 発作 · 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 · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · 神経学的検査
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：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 データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数については要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： PPS を対象に PK を解析した。 Day 1 の投与前（BRV 投与なし）とその他の評価時点［Day 8、15、22 及び 29（BRV 投与あり）並びに試験終了時（BRV 投与なし）］を対比較し、CBZ、CBZE、CBZ-diol 及び VPA の定常状態の血漿中濃度に対する BRV の相互作用を評価した。評価時点ごとに幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）を算出し、BRV 投与なし（Day 1 の投与前）に対する BRV 投与あり（その他の評価時点）の幾何 LSM の比とその 90% CI、分散分析の残差に基づく被験者内の 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 の投与方法間（BRV 投与なし、BRV 投与あり）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、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（BRV 投与あり／BRV 投与なし）の 90% CI を算出した。 血漿中 BRV 濃度と、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度との回帰分析、並びに CBZE/CBZ 比及び CBZ-diol/CBZ 比との回帰分析を実施した。更に、BRV の主要代謝物に及ぼす影響を評価すると共に、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度と BRV の用量との相関関係を評価した。また、CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中濃度について、被験者間のばらつき及び被験者内の変動を評価した。 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. 8.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 臨床検査値について、各評価時点の測定値及び Day 1 の投与前からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、Day 1 の投与前からの変化量も算出した。ECG パラメータについて、各評価時点の測定値及び Day 1 の投与前からの変化量の要約統計量を算出した。各パラメータの変化量をカテゴリー化して集計し、治験薬投与後の重要な変化を検討した。
治験責任医師	2 名
治験実施医療機関	2 医療機関（英国、ポーランド）
公表文献	なし
治験実施期間	2004 年 3 月～2005 年 4 月

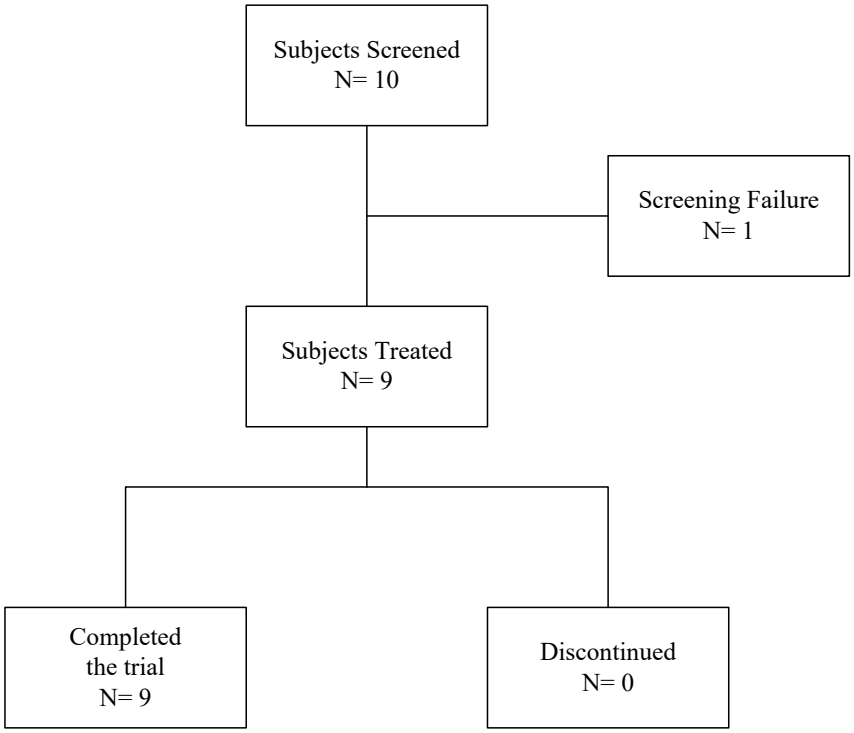
5.3.2 被験者の構成

5.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.3-1 に示した。

10 例がスクリーニングされた。このうち 9 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

図 5.3-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1, Listing 16.2.1:2

5.3.3 被験者背景

5.3.3.1 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 5.3-2 に示した。

年齢の範囲は 23.2～62.8 歳（平均値：45.12 歳）、身長の範囲は 155～183cm（平均値：165.7cm）、体重の範囲は 61.0～104.0kg（平均値：77.5kg）であった。男性が 4 例、女性が 5 例であり、すべて白人であった（N01135 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 5.3-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean	SD	Median	Min – Max
Age (years)	9	45.12	13.71	48.54	23.2 – 62.8
Weight (kg)	9	77.5	13.1	77.0	61.0 – 104.0
Height (cm)	9	165.7	8.4	166.0	155 – 183
BMI (kg/m^2)	9	28.51	6.48	25.86	22.1 – 43.3

Source: Table 14.1.2:1

5.3.3.2 疾患特性

てんかん罹病期間の範囲は 1～43 年であり、発症年齢の範囲は 7～48 歳であった（N01135 試験 CSR Listing 16.2.4:8）。

5.3.4 薬物動態

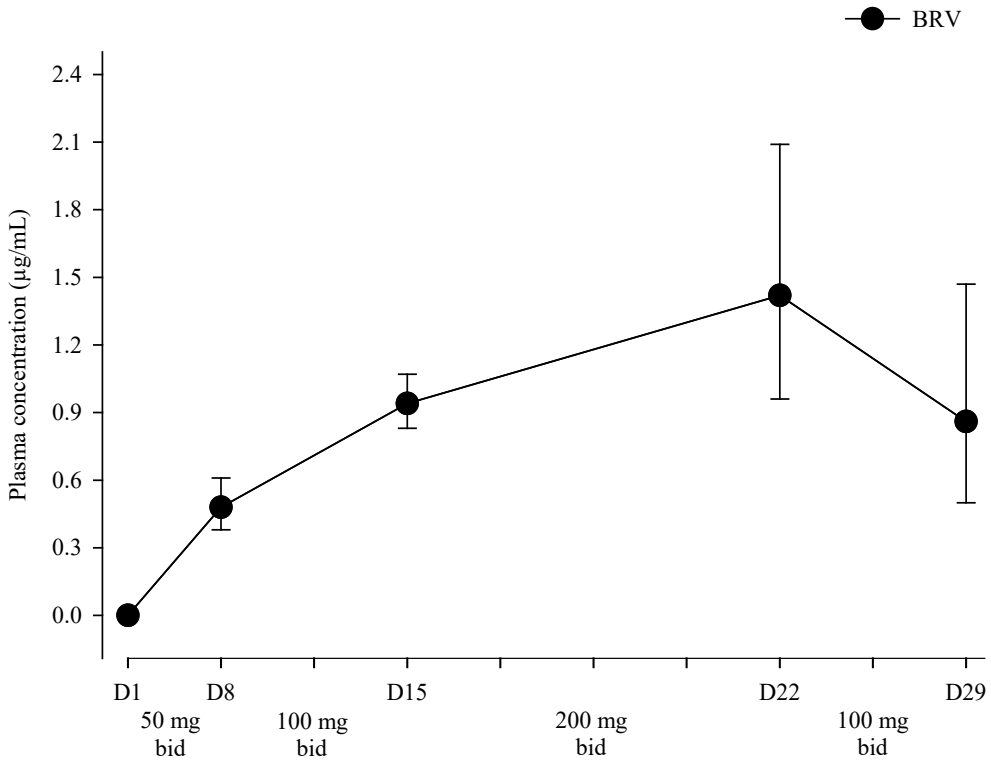
5.3.4.1 血漿中濃度

5.3.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

BRV 50、100 及び 200mg を 1 日 2 回経口投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.3-2 に示した。また、外れ値を示した 1 例（すなわち、BRV の血漿中トラフ濃度が 100mg 1 日 2 回投与と比較して BRV 200mg 1 日 2 回投与で低かった 1 例）を除いた結果を図 5.3-3 に示した。

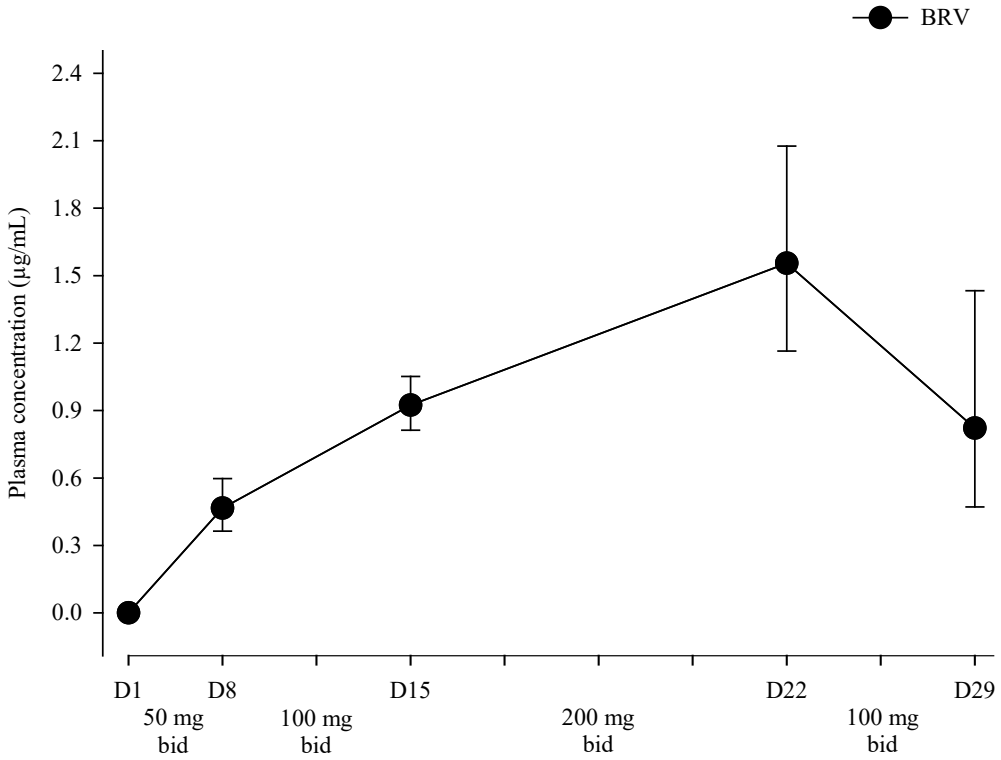
減量期間（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与）終了後（Day 29 の投与前）の BRV の血漿中トラフ濃度は、増量期間（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与）終了後（Day 15 の投与前）と同程度の値に低下した。血漿中濃度の被験者間のばらつきは、50mg 1 日 2 回投与（Day 8 の投与前の CV：25.4%）及び 100mg 1 日 2 回投与（Day 15 の投与前の CV：12.8%）よりも 200mg 1 日 2 回投与（Day 22 の投与前の CV：37.8%）で大きかった。減量期間（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与）終了後（Day 29 の投与前）の被験者間のばらつきも大きかった（N01135 試験 CSR Table 14.2.1:1）。外れ値を示した 1 例を除いた BRV の血漿中トラフ濃度の平均値は、投与量にほぼ比例して上昇した。

図 5.3-2 BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 11:1

図 5.3-3 BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）
（外れ値を示した 1 例を除外した場合）



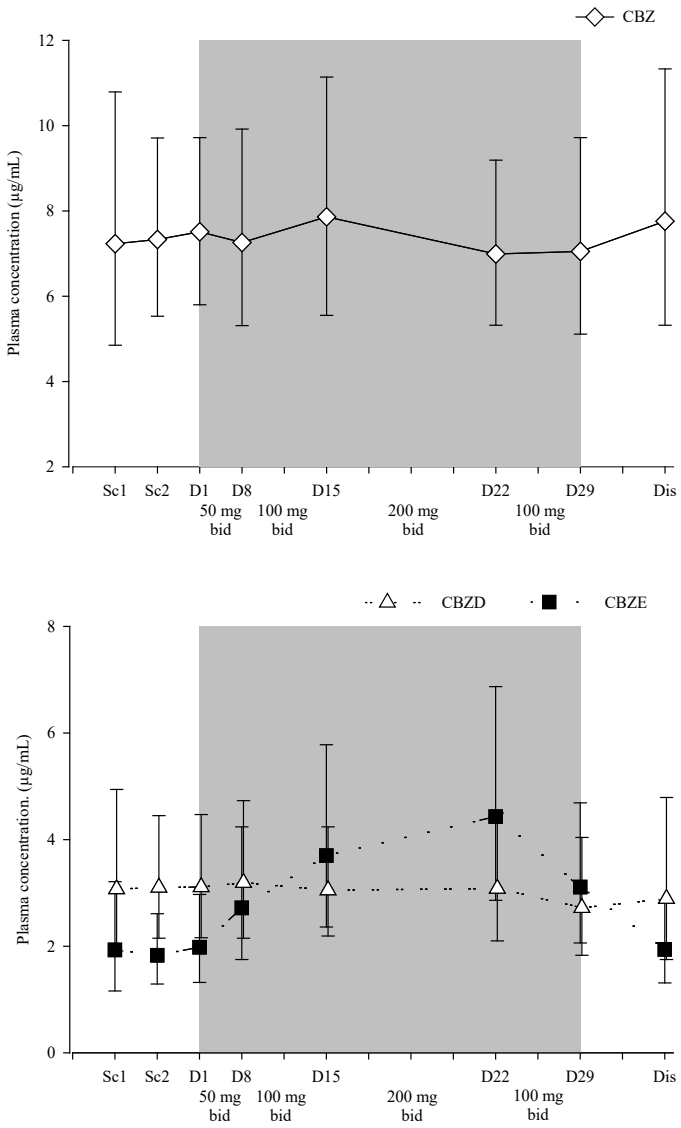
Source: Figure 11:3

5.3.4.1.2 CBZ 及びその主要代謝物の血漿中濃度

BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.3-4 に示した。また、各評価時点の CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度（PPS）を表 5.3-3 に示した。

CBZ の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、BRV 投与開始後も変化しなかった。CBZ の代謝物である CBZE の血漿中トラフ濃度は BRV の投与によって上昇したが、CBZ-diol の血漿中トラフ濃度は変化しなかった。

図 5.3-4　BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



The shaded area is the BRV treatment period.
Source: Figure 11:4

表 5.3-3　CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度（µg/mL）（幾何平均値±SD）（PPS）

	Screening 1	Screening 2	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Discharge
CBZ	7.23 (4.85, 10.79)	7.33 (5.53, 9.71)	7.51 (5.80, 9.72)	7.26 (5.31, 9.92)	7.86 (5.55, 11.14)	6.99 (5.32, 9.19)	7.05 (5.11, 9.72)	7.76 (5.32, 11.33)
CBZE	1.93 (1.16, 3.21)	1.83 (1.29, 2.61)	1.98 (1.32, 2.97)	2.72 (1.75, 4.24)	3.70 (2.36, 5.78)	4.43 (2.86, 6.87)	3.11 (2.06, 4.69)	1.94 (1.31, 2.87)
CBZD	3.07 (1.91, 4.94)	3.10 (2.15, 4.45)	3.11 (2.16, 4.47)	3.19 (2.15, 4.73)	3.05 (2.19, 4.24)	3.08 (2.10, 4.50)	2.72 (1.83, 4.04)	2.89 (1.75, 4.79)

Source: Table 14.2.1:2

CBZ 及びその主要代謝物の血漿中トラフ濃度に対する BRV の相互作用（PPS）を表 5.3-4 に示した。

Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）及び Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）の CBZ の血漿中トラフ濃度と、Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）の CBZ の血漿中トラフ濃度との間に統計学的な有意差は認められなかった。

CBZE の血漿中トラフ濃度は、BRV 投与開始前に 2.0μg/mL、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 2.7μg/mL、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 3.5μg/mL、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 4.4μg/mL であり、BRV の用量に依存して上昇した。その後、Day 29 の投与前（減量期間の BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 3.22μg/mL、試験終了時に 2.0μg/mL へと低下した。Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）及び Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）の幾何 LSM の比の 90% CI は、0%～260%の事前に規定した許容範囲内であった。Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）及び Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）の CBZ-diol の血漿中トラフ濃度は Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）と近い値であった。

表 5.3-4　CBZ 及びその主要代謝物（CBZE 及び CBZ-diol）の血漿中トラフ濃度（μg/mL）に対する BRV の相互作用（PPS）

	Day	Fixed Effect [a]	Pairwise comparison [b]	Pairwise comparison [b] N01133 Study
CBZ	Screening 1	7.23 (5.15 – 10.16)		
	Screening 2	7.33 (5.85 – 9.18)		
	Day 1 Pre-Dose	7.51 (6.18 – 9.12)		
	Day 8 Pre-Dose	7.26 (5.78 – 9.10)	96.6 (86.7 – 107.8)	
	Day 15 Pre-Dose	7.54 (5.80 – 9.80)	100.4 (88.1 – 114.4)	
	Day 22 Pre-Dose	6.99 (5.71 – 8.56)	93.1 (84.3 – 102.9)	
	Day 29 Pre-Dose	7.27 (5.67 – 9.31)	96.8 (85.6 – 109.3)	
	Discharge	7.76 (5.75 – 10.47)	103.4 (89.0 – 120.0)	
CBZE	Screening 1	1.93 (1.26 – 2.95)		
	Screening 2	1.83 (1.38 – 2.43)		
	Day 1 Pre-Dose	1.98 (1.46 – 2.69)		
	Day 8 Pre-Dose	2.72 (1.96 – 3.78)	137.3 (121.4 – 155.3)	156.6 (135.7 – 180.8)
	Day 15 Pre-Dose	3.53 (2.52 – 4.96)	178.3 (156.4 – 203.2)	197.7 (170.7 – 229.0)
	Day 22 Pre-Dose	4.43 (3.20 – 6.15)	223.7 (197.8 – 252.9)	219.6 (165.0 – 292.2)
	Day 29 Pre-Dose	3.22 (2.36 – 4.40)	162.7 (143.9 – 183.8)	194.3 (157.5 – 239.7)
	Discharge	1.94 (1.44 – 2.61)	97.9 (87.2 – 109.9)	88.3 (78.1 – 99.8)
CBZD	Screening 1	3.07 (2.14 – 4.40)		
	Screening 2	3.10 (2.33 – 4.11)		
	Day 1 Pre-Dose	3.11 (2.36 – 4.10)		
	Day 8 Pre-Dose	3.19 (2.38 – 4.29)	102.7 (91.8 – 114.9)	
	Day 15 Pre-Dose	2.95 (2.28 – 3.81)	94.9 (85.2 – 105.7)	
	Day 22 Pre-Dose	3.08 (2.32 – 4.08)	99.0 (88.8 – 110.4)	
	Day 29 Pre-Dose	2.87 (2.09 – 3.95)	92.4 (81.7 – 104.6)	
	Discharge	2.76 (1.82 – 4.18)	88.8 (74.2 – 106.3)	

(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval)
(b) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (CI) for the Day x/ Day 1 Pre-Dose geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA
Source: Table 11:4, Table 14.2.1:5

CBZE/CBZ 比は BRV 投与開始前に 26%であり、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 37%、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 47%、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 63%へと増加した。CBZ-diol/CBZE 比は BRV 投与開始

前に 162%であり、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 117%、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 82%、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 69%へと減少した（N01135 試験 CSR Table 14.2.1:3）。

5.3.4.1.3 CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係

CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係、並びに CBZE/CBZ 比及び CBZ-diol/CBZE 比と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係（PPS）を表 5.3-5 に示し、散布図（PPS）を図 5.3-5（CBZ）、図 5.3-6（CBZE）、図 5.3-7（CBZ-diol）、図 5.3-8（CBZE/CBZ 比）及び図 5.3-9（CBZ-diol/CBZE 比）に示した。

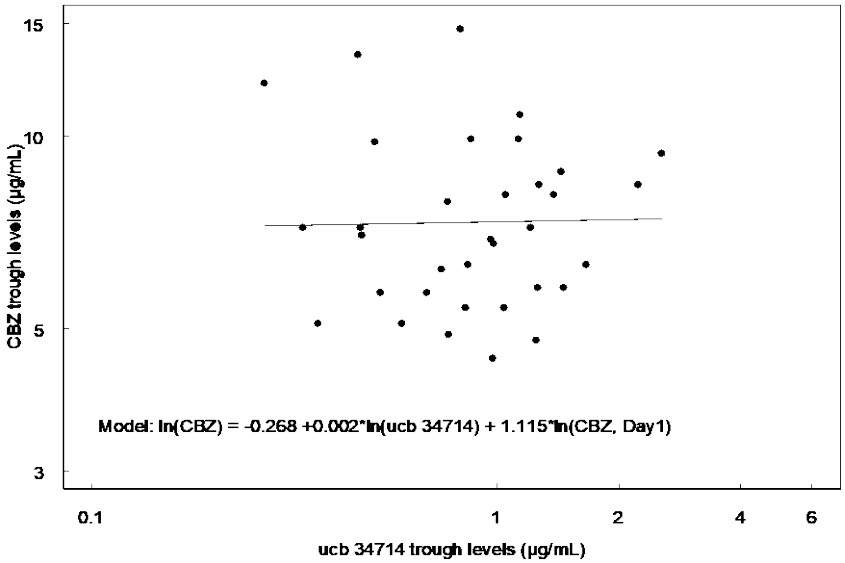
BRV の血漿中トラフ濃度と CBZ の血漿中トラフ濃度との間に有意な関係は認められなかった。CBZE の血漿中トラフ濃度及び CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度との間に統計学的に有意な正の関係が認められた。BRV の血漿中トラフ濃度が CBZ-diol の血漿中トラフ濃度に及ぼす大きな影響は認められなかった。BRV の血漿中トラフ濃度が上昇すると CBZ-diol/CBZE 比が減少する傾向が認められた。

表 5.3-5 CBZ、CBZE 及び CBZ-diol の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係、並びに CBZE/CBZ 比及び CBZ-diol/CBZE 比と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係（欠測値を除く）（PPS）

Analyte	Parameter	Estimate	SE	95% CI
CBZ	Intercept	−0.268	0.388	(−1.179; 0.642)
	ln(brivaracetam)	0.002	0.035	(−0.072; 0.076)
	ln(CBZ, Day1 PD)	1.115	0.190	(0.667; 1.563)
CBZE	Intercept	0.661	0.113	(0.401; 0.920)
	ln(brivaracetam)	0.349	0.051	(0.242; 0.456)
	ln(CBZE, Day1 PD)	0.970	0.143	(0.639; 1.300)
CBZD	Intercept	0.048	0.153	(−0.312; 0.408)
	ln(brivaracetam)	−0.070	0.040	(−0.154; 0.015)
	ln(CBZD, Day1 PD)	0.940	0.129	(0.637; 1.244)
CBZE/CBZ	Intercept	0.666	0.261	(0.052; 1.280)
	ln(brivaracetam)	0.221	0.068	(0.080; 0.363)
	ln(CBZE/CBZ, Day1 PD)	1.074	0.191	(0.622; 1.526)
CBZD/CBZE	Intercept	−0.409	0.097	(−0.627; −0.192)
	ln(brivaracetam)	−0.419	0.047	(−0.516; −0.321)
	ln(CBZD/CBZE,Day1 PD)	0.432	0.193	(−0.007; 0.870)

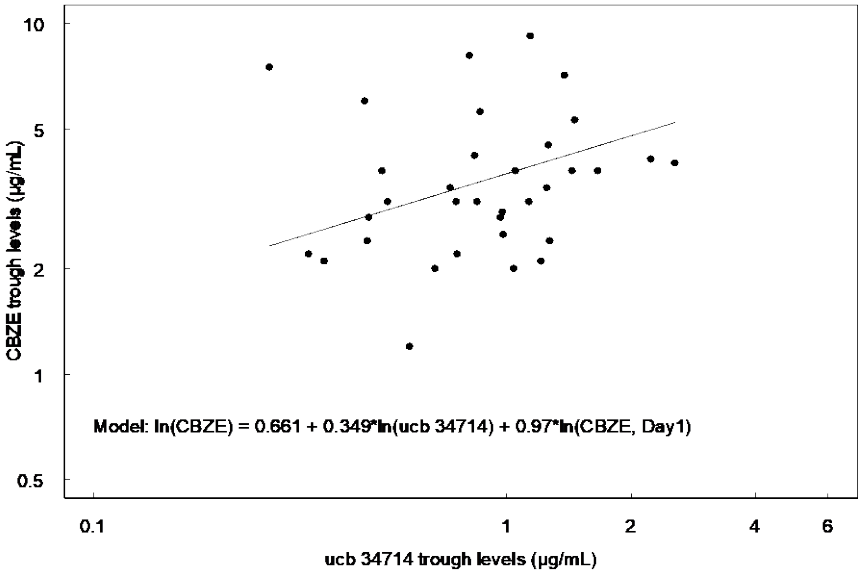
PD=Pre-Dose
Model: ln(analyte) = intercept + α ln(brivaracetam) + β ln(analyte, Day1 Pre-Dose) + ε
Source: Table 14.2.1:6

図 5.3-5　CBZ と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



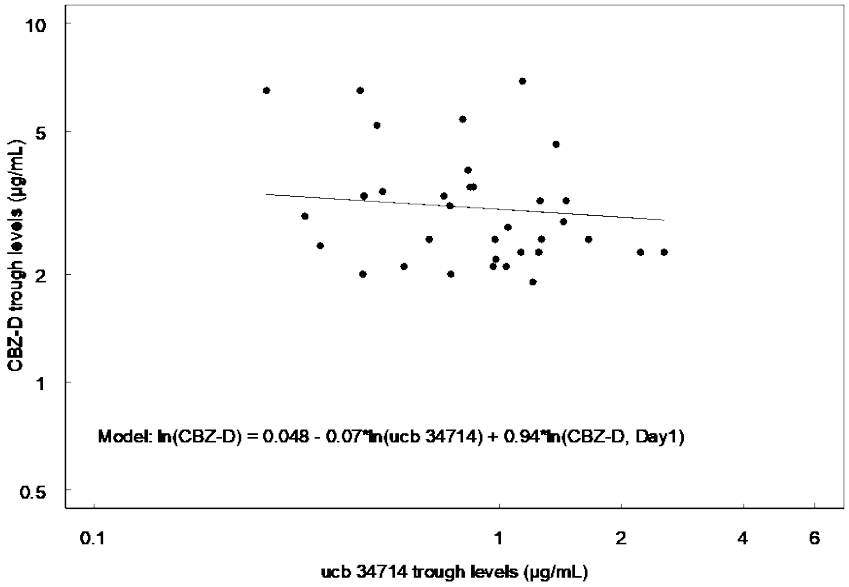
Source: Figure 14.2.2:15

図 5.3-6　CBZE と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



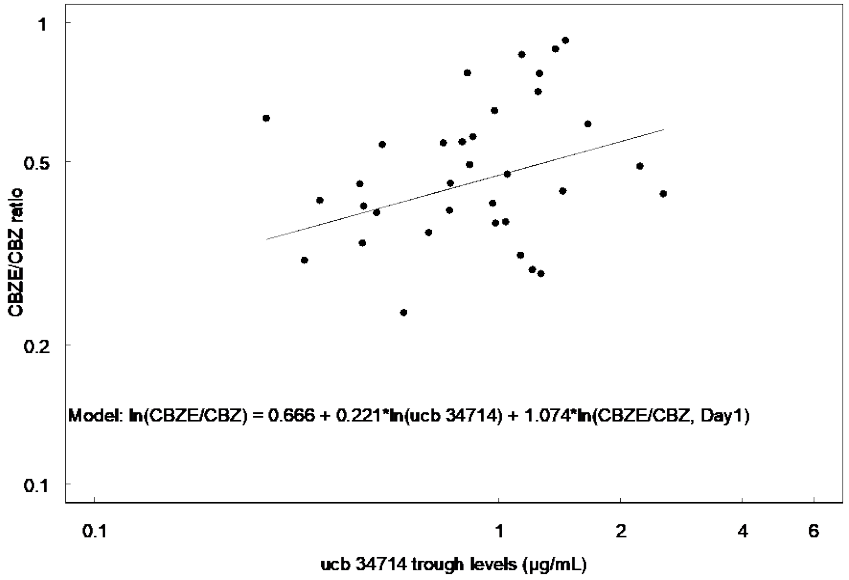
Source: Figure 14.2.2:16

図 5.3-7　CBZ-diol と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



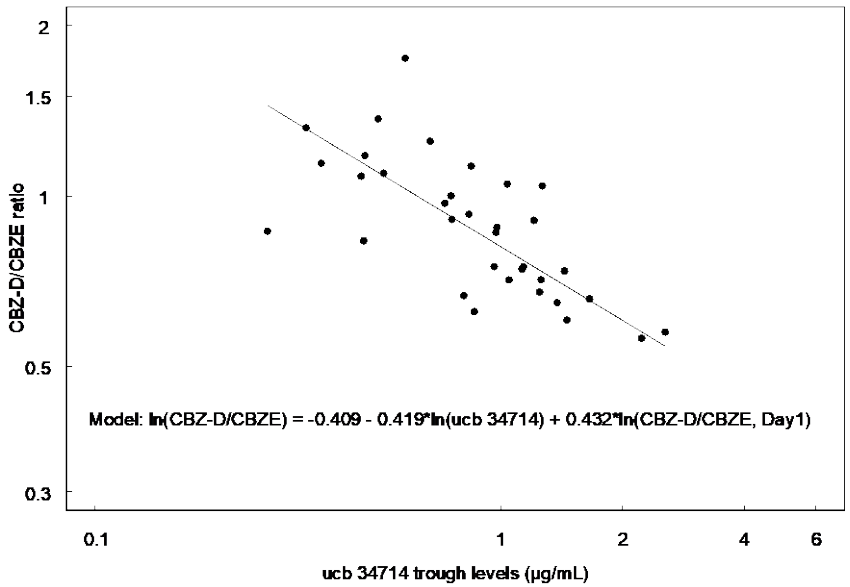
Source: Figure 14.2.2:17

図 5.3-8　CBZE/CBZ 比と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



Source: Figure 14.2.2:18

図 5.3-9　CBZ-diol/CBZE 比と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



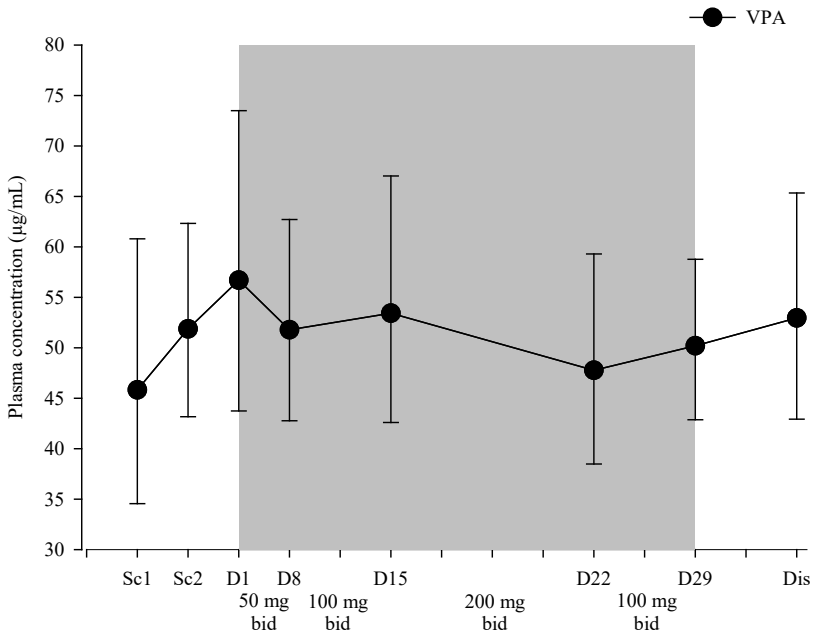
Source: Figure 14.2.2:19

5.3.4.1.4　　血漿中 VPA 濃度

BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の VPA の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.3-10 に示した。

VPA の血漿中トラフ濃度は、BRV 投与開始前に 52.0µg/mL、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 51.8µg/mL、Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 53.4µg/mL、Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 47.8µg/mL であった。その後、Day 29 の投与前（減量期間の BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）に 50.2µg/mL、試験終了時に 53.0µg/mL へと上昇した（N01135 試験 CSR Table 14.2.1:7）。BRV 投与開始前の VPA の血漿中トラフ濃度は 45.82µg/mL（スクリーニング 1）～56.70µg/mL（Day 1 の投与前）と測定時期による変動が認められたが、BRV 投与開始前の被験者間のばらつき（CV：16.3%）と被験者内の変動（CV：18.6%）は同程度であった（N01135 試験 CSR Table 14.2.1:10）。

図 5.3-10　BRV 投与前、反復投与中及び投与終了後の VPA の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



The shaded area is the BRV treatment period.
Source: Figure 11:10

VPA の血漿中トラフ濃度に対する BRV の相互作用（PPS）を表 5.3-6 に示した。

Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）と対比較した結果、Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）の VPA の血漿中トラフ濃度と、Day 8 の投与前（BRV 50mg 1 日 2 回反復投与終了後）及び Day 15 の投与前（BRV 100mg 1 日 2 回反復投与終了後）の VPA の血漿中トラフ濃度との間に有意差は認められなかった。Day 22 の投与前（BRV 200mg 1 日 2 回反復投与終了後）の VPA の血漿中トラフ濃度は、Day 1 の投与前（BRV 投与開始前）よりもやや低下し、有意差が認められた。

表 5.3-6　VPA の血漿中トラフ濃度（µg/mL）に対する BRV の相互作用（PPS）

Analyte	Day	Fixed Effect [a]	Pairwise comparison [b]
VPA	Screening 1	45.82 (35.94 – 58.43)	
	Screening 2	51.87 (45.58 – 59.02)	
	Day 1 Pre-Dose	56.70 (45.08 – 71.31)	
	Day 8 Pre-Dose	51.78 (45.15 – 59.40)	0.913 (0.791 – 1.055)
	Day 15 Pre-Dose	53.13 (44.89 – 62.88)	0.937 (0.809 – 1.085)
	Day 22 Pre-Dose	47.76 (40.63 – 56.15)	0.842 (0.730 – 0.973)
	Day 29 Pre-Dose	49.51 (43.87 – 55.88)	0.873 (0.753 – 1.012)
	Discharge	52.95 (45.14 – 62.12)	0.934 (0.809 – 1.078)

(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval)
(b) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (CI) for the Day x/ Day 1 Pre-Dose geometric LS mean ratio derived from ANOVA
Source: Table 14.2.1:8

BRV 投与開始前の VPA の血漿中トラフ濃度に測定時期による変動が認められたため、BRV 投与開始前の平均血漿中 VPA 濃度と対比較した結果（PPS）を表 5.3-7 に示した。

BRV の投与開始前の平均血漿中 VPA 濃度と投与後の VPA の血漿中トラフ濃度との間に有意差は認められなかった。

表 5.3-7 VPA の血漿中トラフ濃度（μg/mL）に対する BRV の相互作用（BRV 投与開始前の平均血漿中 VPA 濃度との対比較）（PPS）

Analyte	Day	Fixed Effect [a]	Pairwise comparison [b]
VPA	Mean value of off-treatment	51.98 (44.51, 60.70)	
	Day 8 predose	51.78 (45.02, 59.56)	1.00 (0.91, 1.09)
	Day 15 predose	52.82 (44.51, 62.68)	1.02 (0.92, 1.13)
	Day 22 predose	47.76 (40.41, 56.46)	0.92 (0.83, 1.02)
	Day 29 predose	49.57 (43.89, 55.98)	0.95 (0.87, 1.04)
	Discharge	52.95 (45.12, 62.14)	1.02 (0.92, 1.12)

(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval)
(b) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (CI) for the Day x/ Mean Value of off-Treatment geometric LS mean ratio derived from ANOVA
Source: Table 11:7

5.3.4.1.5 VPA の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係

VPA の血漿中トラフ濃度と BRV の血漿中トラフ濃度との相関関係（PPS）を表 5.3-8 に示し、散布部（PPS）を図 5.3-11 に示した。

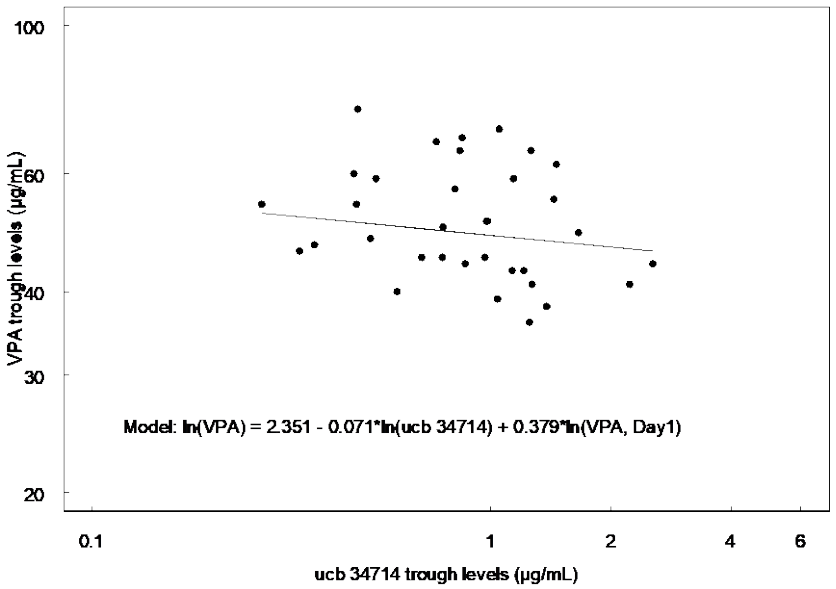
BRV の血漿中トラフ濃度が VPA の血漿中トラフ濃度に及ぼす大きな影響は認められなかった。

表 5.3-8 VPA と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（欠測値を除く）（PPS）

Analyte	Parameter	Estimate	SE	95% CI
VPA	Intercept	2.351	0.783	(0.579; 4.122)
	ln(brivaracetam)	−0.071	0.036	(−0.147; 0.004)
	ln(CBZ, Day1 PD)	0.379	0.192	(−0.057; 0.815)

Model: ln(analyte) = intercept + α ln(brivaracetam) + β ln(analyte, Day1 PD) + ε
Source: Table 14.2.1:9

図 5.3-11 VPA と BRV の血漿中トラフ濃度の相関関係（PPS）



Source: Figure 14.2.2:20

5.3.5 安全性

5.3.5.1 曝露状況

スクリーニングで適格と判断された被験者（9 例）が BRV の投与を受けた。

5.3.5.2 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）」の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を「治験薬と関連あり」と定義した。

5.3.5.2.1 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 5.3-9 に示した。

全体で 9 例中 7 例（78%）に TEAE が発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 9 例中 3 例（33%）に発現した。SAE が 2 例（22%）に発現した。

表 5.3-9　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	50mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		200mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (maintenance) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (down-titration) (N=9)		Follow-up (N=9)		Overall (N=9)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total number of AEs	9		6		5		6		8		34	
Subjects with at least one TEAEs [a]	3	(33%)	2	(22%)	3	(33%)	2	(22%)	5	(56%)	7	(78%)
Subjects with drug-related TEAEs [a] [b]	2	(22%)	2	(22%)	2	(22%)	1	(11%)	2	(22%)	3	(33%)
Subjects with severe TEAEs [a]	0		0		0		0		2	(22%)	2	(22%)
Subjects with serious TEAEs [a] (SAEs)	0		0		0		0		2	(22%)	2	(22%)
Subjects with drug-related SAEs	0		0		0		0		2	(22%)	2	(22%)

(a) TEAE: Treatment-emergent AEs
(b) Drug-related AEs were described by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

5.3.5.2.2　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 5.3-10 に示した。

全体で 2 例以上に発現した TEAE は、頭痛［2 例（22%）］及び傾眠［2 例（22%）］であった。

頭痛は、BRV 50mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与（増量期間）、BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与（増量期間）、BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与（減量期間）及び追跡調査期間に各 1 例（11%）に認められた。

傾眠は、BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与（増量期間）及び BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与（減量期間）に各 1 例（11%）に認められた。

表 5.3-10　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	50mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		200mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (maintenance) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (down-titration) (N=9)		Follow-up (N=9)		Overall (N=9)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	1	(11%)	2	(22%)	0		1	(11%)	3	(33%)	4	(44%)
痙攣	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
浮動性めまい	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
てんかん	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
頭痛	1	(11%)	1	(11%)	0		1	(11%)	1	(11%)	2	(22%)
傾眠	0		1	(11%)	0		1	(11%)	0		2	(22%)
眼障害	0		1	(11%)	1	(11%)	1	(11%)	0		1	(11%)
流涙増加	0		1	(11%)	1	(11%)	1	(11%)	0		1	(11%)
胃腸障害	2	(22%)	1	(11%)	2	(22%)	0		0		2	(22%)
腹痛	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
便秘	0		0		1	(11%)	0		0		1	(11%)
消化不良	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
嘔吐	1	(11%)	1	(11%)	1	(11%)	0		0		1	(11%)

Primary System Organ Class Preferred Term	50mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		200mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (maintenance) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (down-titration) (N=9)		Follow-up (N=9)		Overall (N=9)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
発疹	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	(11%)	0		1	(11%)
四肢痛	0		0		0		1	(11%)	0		1	(11%)
生殖系および乳房障害	0		1	(11%)	1	(11%)	0		0		1	(11%)
希発月経	0		1	(11%)	0		0		0		1	(11%)
月経前症候群	0		0		1	(11%)	0		0		1	(11%)
全身障害および投与局所様態	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
異常感	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
臨床検査	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
血圧低下	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		2	(22%)	2	(22%)
裂傷	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
皮膚裂傷	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
外傷性血腫	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:2

5.3.5.2.3 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（ITT 解析対象集団）を表 5.3-11 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は 3 例（33%）に発現した。

表 5.3-11 治験薬と関連あり[a]と判断された TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	50mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)		200mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (maintenance) (N=9)		100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (down-titration) (N=9)		Follow-up (N=9)		Overall (N=9)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of subjects with at least one drug-related TEAE	2	(22%)	2	(22%)	2	(22%)	1	(11%)	2	(22%)	3	(33%)
神経系障害	1	(11%)	2	(22%)	0		1	(11%)	2	(22%)	3	(33%)
痙攣	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
浮動性めまい	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
てんかん	0		0		0		0		1	(11%)	1	(11%)
頭痛	1	(11%)	1	(11%)	0		1	(11%)	0		1	(11%)
傾眠	0		1	(11%)	0		1	(11%)	0		2	(22%)
胃腸障害	1	(11%)	1	(11%)	1	(11%)	0		0		1	(11%)
腹痛	1	(11%)	0		0		0		0		1	(11%)
嘔吐	1	(11%)	1	(11%)	1	(11%)	0		0		1	(11%)

Primary System Organ Class Preferred Term	50mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)	100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (up-titration) (N=9)	200mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (maintenance) (N=9)	100mg bid of brivaracetam + CBZ/VPA (down-titration) (N=9)	Follow-up (N=9)	Overall (N=9)
生殖系および乳房障害	0	1 (11%)	1 (11%)	0	0	1 (11%)
希発月経	0	1 (11%)	0	0	0	1 (11%)
月経前症候群	0	0	1 (11%)	0	0	1 (11%)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (11%)	1 (11%)
異常感	0	0	0	0	1 (11%)	1 (11%)
臨床検査	1 (11%)	0	0	0	0	1 (11%)
血圧低下	1 (11%)	0	0	0	0	1 (11%)

事象名：MedDRA ver. 8.0
(a) Drug-related adverse events were adverse events described by the Investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:4

5.3.5.2.4 重症度別の有害事象

増量期間（BRV 50mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与、BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与）及び維持期間（BRV 200mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与）に発現した TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。重症度が中等度の TEAE が減量期間（BRV 100mg 1 日 2 回+CBZ/VPA 投与）に 1 例、追跡調査期間に 1 例で認められた。重症度が高度の TEAE が追跡調査期間に 2 例（てんかん及び異常感が各 1 例）で認められた（N01135 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.3.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01133 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.3.5.2.6 重篤な有害事象

治験薬最終投与後の追跡調査期間に SAE が 2 例に認められた（表 5.3-9）。

1 例は年齢 62.8 歳の白人男性であり、頭蓋外傷による頭部損傷及び頭部損傷に起因するてんかん（コンピュータ断層撮影検査で確認）、静脈瘤、喘息並びにうつ病の病歴（静脈瘤以外は継続中）を有しており、局所関連性てんかんの罹病期間が 14.7 年であった。スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の発作回数は 6 回［二次性全般化発作（Type IC）］であり、ストレスが発作の誘発因子と考えられた。本被験者は CBZ（600mg 1 日 2 回）、VPA（1000mg/日）及び抗うつ薬のリスペリドン（2mg/日）の投与を受けていた。本被験者は追跡調査期間（治験薬最終投与後 1 日以内）に異常感を発現した。被験者は本事象のため入院し、SAE と判断された。本事象は、14 日後に消失した。治験責任医師は、重症度を高度、治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と判断した（N01133 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

1 例は年齢 26.9 歳の白人女性であり、原因不明のてんかんの罹病期間が 10.4 年であった。その他の病歴は有していなかった。スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の発作回数は 2 回［二次性全般化発作（Type IC）］であり、特定された誘発因子はなかった。脳波で後脳の両側性のてんかん発作波による異常が認められた。本被験者は VPA（450mg 1 日 2 回）及び CBZ（300+400mg/日）の投与を受けていた。追跡調査期間（治験薬最終投与から 2 日、15:30 後）に 26 時間以内に連続した 3 回のてんかん発作が発現した。被験者は本事象のため入院し、SAE と判断された。本事象は、1 日

と 2 時間 35 分後に消失した。治験責任医師は、重症度を高度、治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と判断した（N01135 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.3.5.2.7 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（N01135 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.3.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.3.5.2.8.1 臨床検査値

一部の被験者で SGOT、GGT 及び SGPT が増加したが、増加は限定的であり医学的に重要ではなかった。その他の肝機能検査（ビリルビン及び ALP）に肝機能の変化は認められなかった（N01135 試験 CSR Table 14.3.4:7）。また、その他の血液生化学検査に重要な変化は認められなかった。血液学的検査に臨床的に重要な変化は認められなかった（N01135 試験 CSR Table 14.3.4:3、Table 14.3.4:4）。

5.3.5.2.8.2 バイタルサイン

BRV 投与によって収縮期血圧が低下する傾向が認められたが、限定的であり医学的に重要ではなかった。収縮期血圧の低下傾向は、用量に依存したものではなく、投与継続中に減弱した。拡張期血圧でも同様の傾向が認められたが、低下の程度は小さかった。心拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった（N01135 試験 CSR Table 14.3.5:2、Listing 16.2.9:2）。

5.3.5.2.8.3 12 誘導心電図

ECG パラメータはほとんどの被験者で基準範囲内であった。QTcB、QTcF 及び QTcL が 500msec 超の被験者はいなかった。BRV 200mg 1 日 2 回投与で 2 例に QTcB 延長（450msec 超）が認められたが、QTcB はそれぞれ 466msec 及び 456msec であり、延長はわずかであった。QTcF 及び QTcL では認められなかった（N01135 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。ベースラインから 60msec 超の QTc 延長は認められなかった（N01135 試験 CSR Table 14.3.6:5）。

5.3.6 結論

BRV 50、100 及び 200mg 1 日 2 回反復投与終了後と BRV 投与開始前の CBZ の血漿中トラフ濃度との間に統計学的な有意差は認められなかった。BRV の用量に依存して CBZE の血漿中トラフ濃度は上昇した。CBZE の血漿中トラフ濃度の幾何 LSM の比の 90% CI は、事前に規定した許容範囲内であった。BRV の投与開始前と投与後で VPA の血漿中トラフ濃度に有意差は認められなかった。

バイタルサインの結果から、BRV の投与によって収縮期血圧が低下する傾向が認められたが、拡張期血圧及び心拍数への大きな影響はなく、血圧への影響は限定的であると考えられた。ECG の結果から、てんかん患者に BRV を CBZ 及び VPA と併用投与する時に特別な注意は必要ないと考えられた。

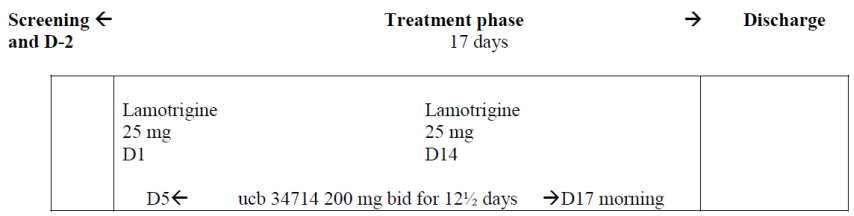
安全性の結果から、男性及び女性のてんかん患者を対象とした BRV を CBZ 及び VPA と併用投与する時の安全性について、明確に結論付けることはできないが、特別な注意は必要ないと考えられた。

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）

5.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.4-1 に示した。

表 5.4-1　試験方法の概略：N01171 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 健康男性被験者 14 例を対象に定常状態にある ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］が、ラモトリギンを単回投与した時のラモトリギンの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する 副次目的： · BRV とラモトリギンを併用投与した時の忍容性及び安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、経口投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Protocol Section 5.2 Day −21～−2 にスクリーニングを実施した。被験者は Day −1 及び 13 にそれぞれ 24 時間入院した。Day 1～18 の投与期間に、以下のスケジュールで治験薬を投与した。 · Day 1 及び 14 の朝にラモトリギン 25mg を単回経口投与 · Day 5～17 の朝夕に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与（Day 17 は朝の 1 回のみ） Day 18 から 6 日間以内に、被験者は再来院し、試験終了時の評価を受けた。 BRV の PK 解析用血液検体を、Day 7、10、13、14 及び 16 の朝の投与前に採取した。 ラモトリギンの PK 解析用血液検体を、Day 1 及び 14 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、6、9、12、24、48、72 及び 96 時間に採取した。
対象	外国人健康成人男性
被験者数	· 計画例数：14 例 · スクリーニング例数：23 例 · 治験薬投与例数：14 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：14 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：13 例 · 薬物動態解析対象集団（PKS）：13 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 19～28kg/m^2 の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg カプセル（バッチ番号[redacted]） ラモトリギン 25mg 錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 200mg カプセルを、Day 5～17 に 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与した（Day 17 は朝の 1 回のみ）。 ラモトリギン 25mg 錠を、Day 1 及び 14 に 1 錠ずつ単回経口投与した。
試験期間		約 7 週間 · スクリーニング期間：21 日間 · 投与期間：18 日間 · 試験終了来院：投与期間終了後 6 日間以内
評価項目	PK	· ラモトリギンの PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、λ_z、$t_{1/2}$、AUC、V_z/F 及び CL/F · BRV の血漿中トラフ濃度
	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 · 12 誘導心電図 · 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。 ITT 解析対象集団：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 デ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 PKS：PPS のうち、試験を完了した被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK データは、幾何平均値及び変動係数も算出した。 PK： PKS を対象に PK を解析した。 ラモトリギンの PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z、V_z/F、$t_{1/2}$ 及び CL/F）の要約統計量を算出した。 Day 7、10、13、14 及び 16 の BRV の血漿中トラフ濃度を図で示し、Day 14 の血漿中ラモトリギン濃度測定時に定常状態に達していることを確認した。 対数変換したラモトリギンの PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC）について、単変量分散分析を実施した。 C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値（LSM）の比（BRV 併用投与／ラモトリギン単独投与）の 90%信頼区間（CI）を算出した。 自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形混合効果モデルで推定した LSM の投与方法間（BRV 併用投与、ラモトリギン単独投与）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、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（BRV 併用投与／ラモトリギン単独投与）の 90% CI を算出した。 AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80.0%～125.0%の範囲に完全に含まれる場合、ラモトリギンに対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。 t_{max} はノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号順位検定）に基づき、ラモトリギン単独投与と BRV 併用投与の差の中央値とその 90% CI（Moses 法）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. 8.0 でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度別の AE、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。 臨床検査値について、測定値及び Day 1 からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、治験薬投与前（Day 1）からの変化量を算出した。
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	2005 年 4 月～2005 年 6 月

5.4.2 被験者の構成

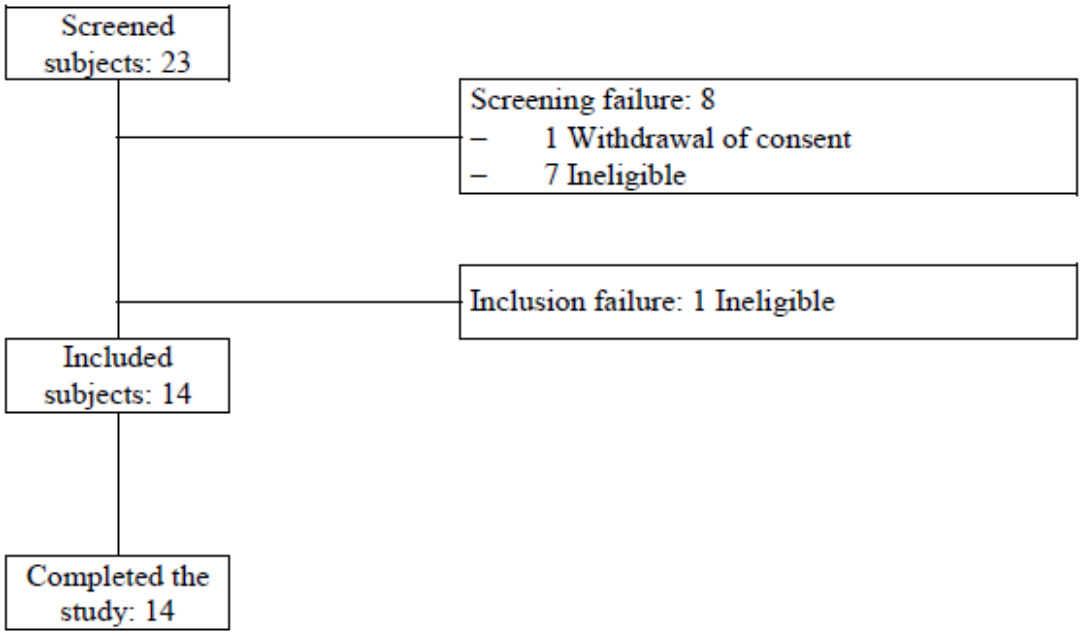
5.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.4-1 に示した。

23 例がスクリーニングされた。このうち 14 例が試験に組み入れられ、試験を完了し、ITT 解析対象集団に含まれた。試験に組み入れられなかった 9 例の理由は、スクリーニング脱落が 8 例（スクリーニング不適格が 7 例、同意撤回が 1 例）、選択基準不適格（AE）が 1 例であった。

Day 14 のラモトリギン投与前に血漿中ラモトリギン濃度が C_{max} の 5%より高かった 1 例は、PKS に含まれなかった。

図 5.4-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.4.3 被験者背景

5.4.3.1 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 5.4-2 に示した。

年齢の範囲は 20.5～33.1 歳（平均値：25.6 歳）、身長の範囲は 169～191cm（平均値：177cm）、体重の範囲は 64.0～91.0kg（平均値：73.4kg）であった。

表 5.4-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age (Years)	25.6	4.51	24.6	20.5	33.1
Weight (kg)	73.4	7.75	71.5	64.0	91.0
Height (cm)	177	6.81	175	169	191
BMI (kg/m^2)	23.4	2.08	23.0	20.2	27.3
BSA (m^2)	1.90	0.12	1.86	1.76	2.13

Source: Table 14.1.2:1

5.4.4 薬物動態

5.4.4.1 血漿中濃度

5.4.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

BRV の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Day 7 が 3.26μg/mL、Day 10 が 3.13μg/mL、Day 13 が 3.15μg/mL、Day 14 が 3.12μg/mL、Day 16 が 3.08μg/mL であった。血漿中 BRV 濃度は BRV 投与 5 日後に定常状態に達しており、Day 14 のラモトリギン投与時までに定常状態に達していることが示された（N01171 試験 CSR Table 14.2.1:2、Figure 14.2.1:3）。

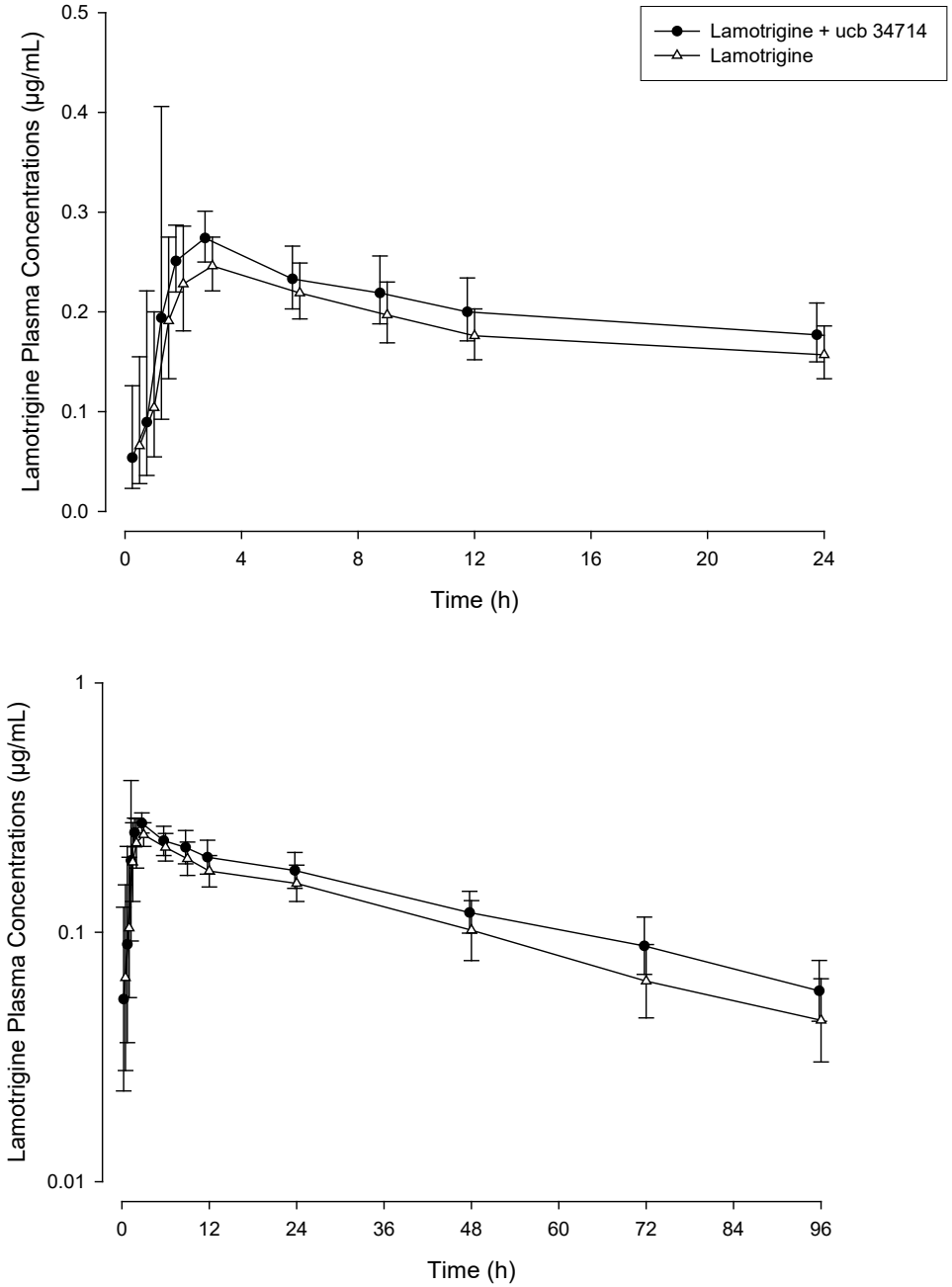
5.4.4.1.2 血漿中ラモトリギン濃度

ラモトリギン 25mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の血漿中ラモトリギン濃度－時間推移（PKS）を図 5.4-2 に示した。

血漿中ラモトリギン濃度推移は、投与 1.5 時間後までラモトリギン単独投与時と BRV 併用投与時で同様であった。投与 1.5 時間後から最終測定時までの血漿中ラモトリギン濃度は、ラモトリギン単独投与時よりも BRV 併用投与時で高かった。

図 5.4-2 血漿中ラモトリギン濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PKS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

5.4.4.2 ラモトリギンの薬物動態パラメータ

ラモトリギン 25mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時のラモトリギンの PK パラメータの比較（PKS）を表 5.4-3 に示した。

$AUC_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値は、ラモトリギン単独投与時が 10.78µg·h/mL、BRV 併用投与時が 12.57µg·h/mL であり、BRV 併用投与時に 17%増加した。C_{max} の幾何平均値は、ラモトリギン単独

投与時が 0.261μg/mL、BRV 併用投与時が 0.288μg/mL であり、BRV 併用投与時に 10%上昇した。ラモトリギンの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何 LSM の比（BRV 併用投与時／ラモトリギン単独投与時）の 90% CI は 80.0%～125.0%の範囲内であり、BRV とラモトリギンには重要な薬物相互作用がないことが示された。AUC、CL/F 及び V_z/F は正確に推定することができなかった。

t_{max} の中央値は、ラモトリギン単独投与時及び BRV 併用投与時のいずれも 3.00 時間であり、BRV 併用投与による影響は認められなかった。

表 5.4-3　ラモトリギン単独投与時及び BRV 併用投与時のラモトリギンの PK パラメータの比較（PKS）

Parameters	Reference: Lamotrigine 25mg alone [a]	Test: Lamotrigine 25mg with ucb 34714 200mg bid [a]	Test versus Reference [b]		CV(%) [c]
			Point estimate	90% CI	
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	10.78 (19.8)	12.57 (16.8)	116.6	108.8; 125.0	9.97
C_{max} (μg/mL)	0.261 (12.2)	0.288 (8.53)	110.0	103.1; 117.4	9.28
t_{max} (h)	3.00 (0.50; 6.00)	3.00 (1.50; 3.00)	−0.500	−1.750; 0.750	NA

(a) Values are geometric mean: (Exp(mean, ln data)) and, between brackets, GeoCV(%): (100 x sqrt[exp(SD^2)-1]), with SD of ln data, t_{max} values are median (min-max).
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test/Reference geometric lsmeans ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric confidence interval) of the difference Test-Reference.
(c) Intra-subject coefficient of variation (%).
NA: Not Applicable
Source: Table 14.2.1:3 and Table 14.2.1:4

5.4.5　安全性

5.4.5.1　曝露状況

すべての被験者は Day 1（ラモトリギン単独投与）及び Day 14（BRV 併用投与）にラモトリギン 25mg を単回投与され、Day 5～17 に BRV 200mg を 1 日 2 回投与された（Day 17 は朝の 1 回のみ）。

5.4.5.2　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）」の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を「治験薬と関連あり」と定義した。

5.4.5.2.1　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 5.4-4 に示した。

全体で 14 例（100%）に 25 件の TEAE が発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡及び SAE は認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.2:1、Listing 16.2.7:1）。

表 5.4-4　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Lamotrigine 25mg (N=14)	ucb 34714 200mg bid (N=14)	Lamotrigine 25mg + ucb 34714 200mg bid (N=14)	Overall (N=14)
Total Number of AEs	3	19	3	25
Subjects with at least one AE	2 (14.3%)	14 (100%)	2 (14.3%)	14 (100%)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	1 (7.1%)	14 (100%)	1 (7.1%)	14 (100%)

(a) Drug-related adverse events are defined by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
source: Table 14.3.1:1

5.4.5.2.2　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 5.4-5 に示した。

BRV 単独投与で最もよくみられた TEAE は酩酊感（12 例）であり、次いで無力症（4 例）であった。ほとんどの TEAE は BRV 初回投与後に発現したが、持続期間は短く（酩酊感は最長 9 時間、無力症は最長 12 日間）、試験期間中に無処置で消失した（N01171 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

表 5.4-5　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary system organ class Preferred terms	Lamotrigine 25mg (N=14)	ucb 34714 200mg bid (N=14)	Lamotrigine 25mg + ucb 34714 200mg bid (N=14)
精神障害	0	0	1 (7%)
不眠症	0	0	1 (7%)
神経系障害	1 (7%)	1 (7%)	0
頭部不快感	1 (7%)	0	0
傾眠	0	1 (7%)	0
心臓障害	1 (7%)	0	1 (7%)
洞性頻脈	1 (7%)	0	1 (7%)
胃腸障害	0	1 (7%)	0
上腹部痛	0	1 (7%)	0
全身障害および投与局所様態	0	14 (100%)	0
無力症	0	4 (29%)	0
酩酊感	0	12 (86%)	0
臨床検査	1 (7%)	0	1 (7%)
血圧上昇	0	0	1 (7%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (7%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:2

5.4.5.2.3　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 5.4-6 に示した。

ラモトリギン単独投与で 1 例、BRV 単独投与で 14 例、ラモトリギンと BRV の併用投与で 1 例に治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。

表 5.4-6　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 terms	Lamotrigine 25mg (N=14)	ucb 34714 200mg bid (N=14)	Lamotrigine 25mg + ucb 34714 200mg bid (N=14)
精神障害	0	0	1 (7%)
不眠症	0	0	1 (7%)
神経系障害	1 (7%)	1 (7%)	0
頭部不快感	1 (7%)	0	0
傾眠	0	1 (7%)	0
胃腸障害	0	1 (7%)	0
上腹部痛	0	1 (7%)	0
全身障害および投与局所様態	0	14 (100%)	0
無力症	0	4 (29%)	0
酩酊感	0	12 (86%)	0

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:4

5.4.5.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、すべて軽度であった（N01171 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.4.5.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.4.5.2.6　重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.4.5.2.7　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（N01171 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.4.5.2.8　その他の安全性評価項目

5.4.5.2.8.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値も認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.4:3、Table 14.3.4:7）。

（2）　血液生化学検査

臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値も認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.4:4、Table 14.3.4:7）。

（3）　尿検査

臨床的に重要な異常値は認められなかった（N01171 試験 CSR Table 14.3.4:7）。

5.4.5.2.8.2 バイタルサイン

1 例で、ラモトリギンと BRV の併用投与後に臨床的に重要な変化として血圧上昇が認められたが、治験薬と関連なしと判断された（N01171 試験 CSR Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.9:2）。

5.4.5.2.8.3 12 誘導心電図

1 例で、Day 1 のラモトリギン単独投与後に臨床的に重要な変化として心電図ＱＴ補正間隔延長及び洞性頻脈が認められ、試験終了来院時にも洞性頻脈が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された（N01171 試験 CSR Listing 16.2.7:1、Listing 16.2.10:1）。

5.4.5.2.8.4 身体所見

2 例で、スクリーニング時に身体所見の異常が認められたが、臨床的に重要な異常とは判断されなかった。その他にスクリーニング時及び試験終了来院時に身体所見の異常は認められなかった（N01171 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.4.6 結論

14 例が治験薬を投与され、すべての被験者が試験を完了した。このうち、PK 評価の解析対象は 13 例であった。ラモトリギンを BRV と併用投与した時、ラモトリギンの C_{max} は 10%上昇、$AUC_{(0-t)}$は 17%増加した。ラモトリギンの t_{max} に BRV 併用投与による影響は認められなかった。

本試験の結果から、定常状態の BRV（200mg 1 日 2 回反復投与）のもとでラモトリギンを投与すると、ラモトリギンの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$が有意に上昇及び増加することが示された。ラモトリギンの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何 LSM の比（BRV 併用投与時／ラモトリギン単独投与時）の 90% CI は 80.0%～125.0%の範囲内であり、BRV とラモトリギンには重要な薬物相互作用がないことが示された。AUC、CL/F 及び V_z/F は正確に推定することができなかった。

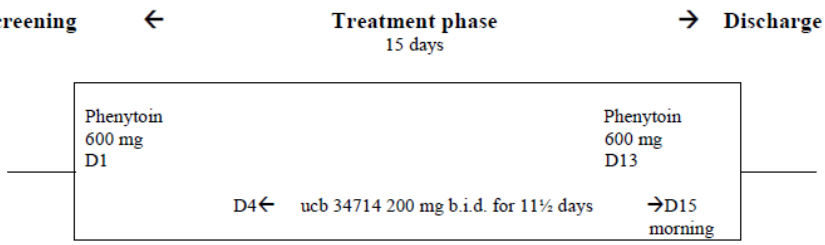
ラモトリギンの PK に BRV との相互作用は認められなかった。BRV とラモトリギンを併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。

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）

5.5.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.5-1 に示した。

表 5.5-1　試験方法の概略：N01082 試験

項目	内容
標題	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 回経口投与）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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 定常状態にある ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］が、フェニトインを単回投与した時のフェニトインの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する 副次目的： · BRV がフェニトインの代謝経路に及ぼす影響を評価する · BRV とフェニトインを併用投与した時の安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、経口投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Section 9.1 Day −21～−1 のスクリーニングで適格性を満たした被験者は、Day −1～16 に入院し、Day −1～16 の投与期間に以下のスケジュールで治験薬を投与した。 · Day 1 及び 13 にフェニトイン 600mg を単回経口投与 · Day 4～15 に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与（Day 15 は朝の 1 回のみ） Day 16 から 6 日間以内に、被験者は再来院し、試験終了時の評価を受けた。 フェニトインの PK 解析用血液検体を、Day 1 及び 13 のフェニトイン投与前、フェニトイン投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、16、24、48 及び 72 時間に採取した。 フェニトインの代謝産物である 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin（p-HPPH）の PK 解析用尿検体を、Day 1 及び 13 のフェニトイン投与前、フェニトイン投与後 0～24 時間、24～48 時間及び 48～72 時間に採取した。 BRV の PK 解析用血液検体を、Day 7、10 及び 13 の BRV 投与前に採取した。
対象	健康男性
被験者数	· 計画例数：20 例 · スクリーニング例数：27 例 · 治験薬投与例数：20 例 · 完了例数：19 例 · Intention to treat（ITT）解析対象集団：20 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：19 例
主な選択基準	主な選択基準： 1)　健康な男性

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]） フェニトイン 300mg 経口カプセル剤（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 200mg 経口カプセル剤を、Day 4～15 に 1 日 2 回、朝夕、1 カプセルずつ食後に投与した（Day 15 は朝の 1 回のみ）。 フェニトイン 300mg 経口カプセル剤を、Day 1 及び 13 の朝に、2 カプセルずつ食後に投与した。
試験期間		・　スクリーニング期間：21 日間 ・　投与期間：16 日間 ・　試験終了来院：投与期間終了後 6 日間以内
評価項目	PK	・　Day 1 及び 13 にフェニトインを経口投与した時の C_{max}、t_{max} 及び AUC(0-t)、(R)-及び(S)-p-HPPH の CLfm/F、並びに(R)-及び(S)-p-HPPH の Ae 及び fe ・　Day 7、10 及び 13 の BRV の血漿中トラフ濃度
	安全性	・　身体所見 ・　バイタルサイン ・　心電図（ECG） ・　臨床検査値 ・　治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
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：治験薬を割り付けられ、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 デ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。 PK パラメータの要約統計量を算出した。 対数変換したフェニトインの AUC(0-t)及び C_{max} について、フェニトインを単独投与した時及び BRV と併用投与した時の幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、フェニトイン単独投与時に対する BRV 併用投与時の幾何 LSM の比とその 90% CI、分散分析（ANOVA）の残差に基づく被験者内の変動係数を算出した。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 の投与方法間（フェニトイン単独投与、BRV 併用投与）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、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（BRV 併用投与／フェニトイン単独投与）の 90% CI を算出した。AUC(0-t)及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に完全に含まれる場合、PK 相互作用がないと結論付けた。t_{max} は、ノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号順位検定）に基づき中央値の差とその 90% 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。 有害事象（AE）を MedDRA ver. 5.1 でコード化した。以下の期間別に、AE を器官別大分類及び基本語別に要約した。 ・　フェニトイン単独投与期間［1 回目のフェニトイン単回投与から BRV の初回投与まで（Day 1～3）］ ・　BRV 単独投与期間［BRV の初回投与から 2 回目のフェニトイン単回投与まで（Day 4～12）］ ・　フェニトインと BRV の併用投与期間［2 回目のフェニトイン単回投与以降（Day 13～試験終了来院時）］

項目	内容
統計解析方法（続き）	重症度別の AE、治験薬との因果関係別の AE、試験中止に至った AE、重篤な有害事象（SAE）も要約した。 臨床検査値について、測定値及び治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、治験薬投与前（Day 1）からの変化量を算出した。 ECG パラメータについて、測定値及び治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。各パラメータの変化量をカテゴリー化して集計し、治験薬投与後の重要な変化を検討した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2002 年 9 月～2003 年 1 月

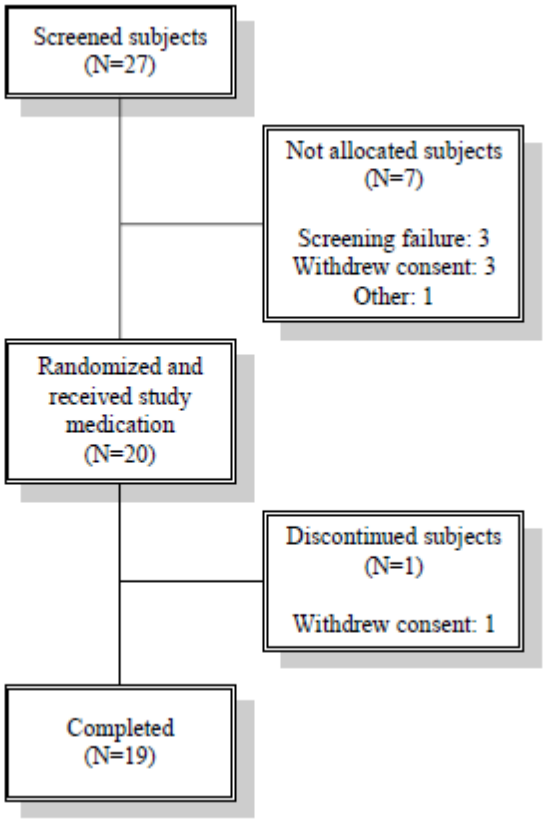
5.5.2 被験者の構成

5.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.5-1 に示した。

27 例がスクリーニングされた。このうち 20 例が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団に含まれた。治験薬を投与されなかった 7 例の理由は、スクリーニング不適格が 3 例、同意撤回が 3 例、スケジュール遵守不可が 1 例であった。治験薬を投与された 20 例のうち 19 例が試験を完了し、PPS に含まれた。試験を完了しなかった 1 例は、2 回目のフェニトイン投与前に同意を撤回し、試験を中止した。

図 5.5-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.5.3 被験者背景

5.5.3.1 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 5.5-2 に示した。

年齢の範囲は 18.9～55.0 歳（平均値：27.86 歳）、身長の範囲は 163.0～195.0cm（平均値：175.95cm）、体重の範囲は 55.0～84.0kg（平均値：71.93kg）であった。ほとんどの被験者の BMI が 21～27kg/m^2 の範囲内であった。

人種は、20 例のうち 16 例が白人、2 例がアフリカ系アメリカ人、2 例がその他／混血であった（N01082 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 5.5-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean	SD	Median	Range
Age (years)	20	27.86	8.07	24.6	18.9 – 55.0
Weight (kg)	20	71.93	7.65	74.00	55.0 – 84.0
Height (cm)	20	175.95	6.57	175.50	163.0 – 195.0
BMI (kg/m^2)	20	23.22	2.07	23.49	18.8 – 26.8
BSA (m^2)	20	1.875	0.123	1.912	1.64 – 2.10

Source: Table 14.1.2:1

5.5.4 薬物動態

5.5.4.1 血漿中濃度

5.5.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

Day 7、10 及び 13 の BRV 投与前の血漿中 BRV 濃度（トラフ濃度）（PPS）を表 5.5-3 に示した。

Day 7（BRV 投与開始から 3 日後）に血漿中 BRV 濃度が定常状態に達していることが示された。

表 5.5-3 BRV（200mg を 1 日 2 回）を反復経口投与した時の BRV の血漿中トラフ濃度（μg/mL）（PPS）

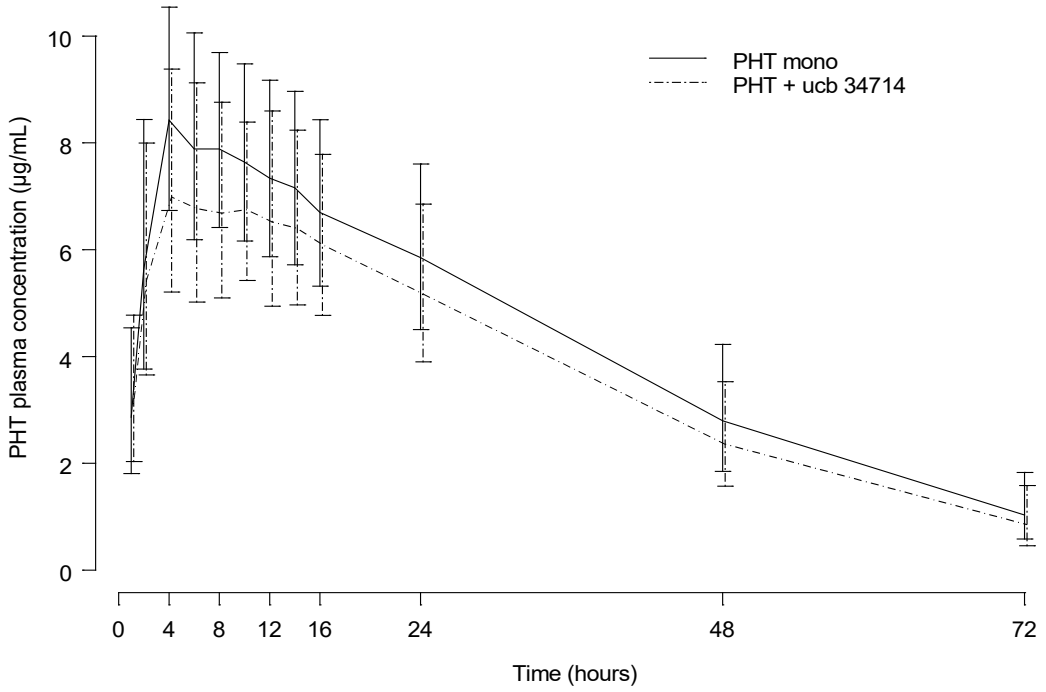
Day	N	Geometric mean	SD	CV	Min	Median	Max
Day 7	19	2.85	0.656	22.45	1.73	2.92	4.58
Day 10	19	2.91	0.675	22.66	1.82	2.93	4.36
Day 13	19	2.98	0.788	25.58	1.77	2.94	4.38

Source: Table 14.2.1:2

5.5.4.1.2 血漿中フェニトイン濃度

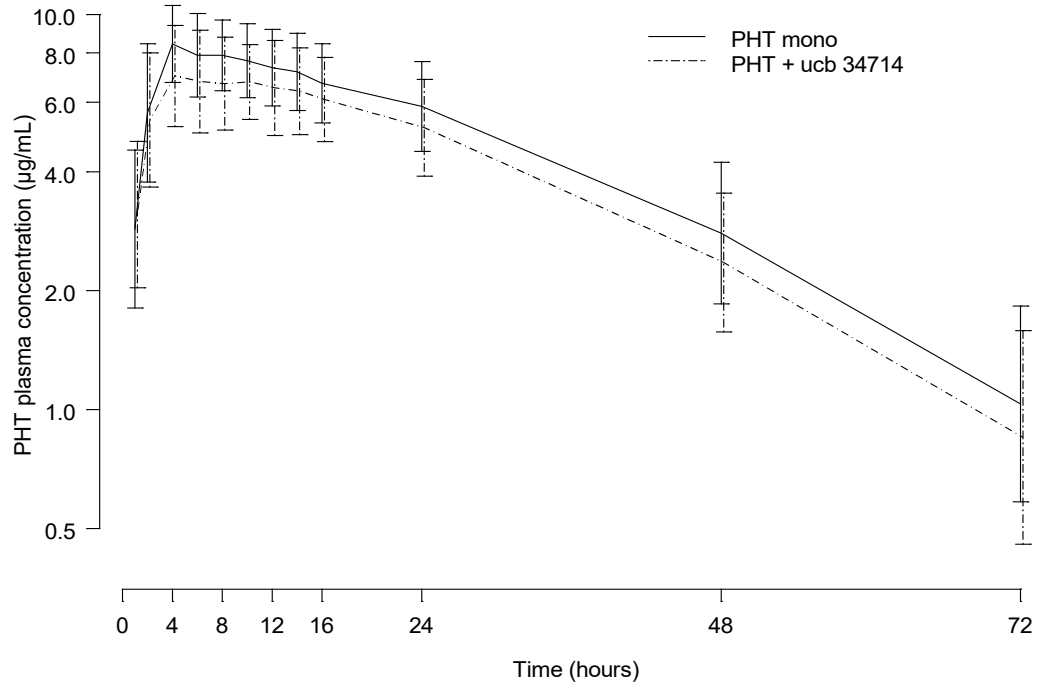
フェニトイン 600mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の血漿中フェニトイン濃度ー時間推移（PPS）を実数スケール及び片対数スケールでそれぞれ図 5.5-2 及び図 5.5-3 に示した。

図 5.5-2 血漿中フェニトイン濃度－時間推移（実数スケール）［幾何平均値±標準偏差（SD）］（PPS）



Source: Figure 14.2.1:1

図 5.5-3 血漿中フェニトイン濃度－時間推移（片対数スケール）（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.1:2

5.5.4.2 薬物動態パラメータ

5.5.4.2.1 フェニトインの薬物動態パラメータ

フェニトイン 600mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時のフェニトインの主要な血漿中 PK パラメータ（PPS）を表 5.5-4 に示した。

フェニトイン単独投与時の AUC(0-t)は 314µg·h/mL、C_{max} は 8.8µg/mL であった（いずれも LSM）。BRV 併用投与時の AUC(0-t)は 273µg·h/mL、C_{max} は 7.5µg/mL であり（いずれも LSM）、単独投与時よりもやや減少及び低下した（それぞれ−13%及び−15%）。フェニトイン単独投与時に対する BRV 併用投与時の AUC(0-t)の比の 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれた。C_{max} の比の 90% CI は下限値（78.8%）が 80%～125%の範囲をわずかに下回った。

t_{max} は、フェニトイン単独投与時に 6.00 時間、BRV 併用投与時に 4.10 時間であった。t_{max} の差のノンパラメトリック法による 90% CI は−2.0083～2.0167 であり、統計学的な有意差は認められなかった（N01082 試験 CSR Table 14.2.2:3）。

表 5.5-4 フェニトイン 600mg 単独投与時及び BRV 併用投与時のフェニトインの主要な血漿中 PK パラメータ（PPS）

Parameters	Reference [a]: phenytoin 600mg	Test [a]: phenytoin 600mg and ucb 34714 200mg b.i.d.	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	8.833 (8.386 – 9.304)	7.519 (7.138 – 7.920)	13.8	85.12	78.8 – 91.9
AUC(0-t) (µg·h/mL)	313.7 (294.6 – 334.1)	272.7 (256.1 – 290.4)	12.3	86.93	81.1 – 93.1
t_{max} (h)	6.00 (4.0 – 24.0)	4.10 (2.0 – 16.0)	—	—	—

(a) C_{max} and AUC(0-t) values are least squares means (Exponential (ls-mean ± SD computed on ln-transformed data)); t_{max} values are median (min-max).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (90% CI) for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.2:1 and Table 14.2.2:2

5.5.4.2.2 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin の薬物動態パラメータ

フェニトイン 600mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の、(R)-及び(S)-p-HPPH の尿中 PK パラメータ（PPS）を表 5.5-5 に示した。また、各パラメータについて、フェニトイン 600mg 単独投与時に対する BRV 併用投与時の比（PPS）を表 5.5-6 に示した。

フェニトイン単独投与時と BRV 併用投与時の fe に統計学的な有意差は認められなかった。(R)-p-HPPH の CLfm/F はフェニトイン単独投与時よりも BRV 併用投与時に 16%増加し、(S)-p-HPPH の CLfm/F は 21%増加した。

表 5.5-5 フェニトイン 600mg 単独投与時及び BRV 併用投与時の p-HPPH の尿中 PK パラメータ（PPS）

	(S)		(R)		(S)/(R)	
	PHT	PHT + ucb 34714	PHT	PHT + ucb 34714	PHT	PHT + ucb 34714
fe(0-72) free p-HPPH (%)	0.35 (59) [a]	0.38 (42)	0.095 (45)	0.100 (43)	3.71 (79)	3.78 (76)
fe(0-72) conj p-HPPH (%)	44.8 (35)	47.1 (22)	1.28 (49)	1.34 (55)	34.9 (69)	35.2 (70)
CLfm/F p-HPPH (mL/min/kg)	0.202 (42)	0.244 (29)	0.0067 (41)	0.0078 (40)	—	—

(a) Values are geometric mean (CV (%))
Source: Table 14.2.1:3 and Table 14.2.1:4

表 5.5-6 フェニトイン 600mg 単独投与時に対する BRV 併用投与時の p-HPPH の尿中 PK パラメータの比（PPS）

Parameters	Reference [a]: phenytoin 600mg	Test [a]: phenytoin 600mg and ucb 34714 200mg b.i.d	CV [b] (%)	Test versus Reference [c]	
				Point Estimate	90% CI
fe(0-72) free (S)-p-HPPH (%)	0.354 (0.313 – 0.400)	0.379 (0.335 – 0.428)	22.96	107.0	94.2 – 121.5
fe(0-72) free (R)-p-HPPH (%)	0.095 (0.084 – 0.109)	0.100 (0.088 – 0.114)	25.69	104.9	91.0 – 120.9
fe(0-72) conj. (S)-p-HPPH (%)	44.83 (41.63 – 48.27)	47.05 (43.69 – 50.67)	21.32	105.0	93.2 – 118.2
fe(0-72) conj. (R)-p-HPPH (%)	1.284 (1.118 – 1.474)	1.337 (1.164 – 1.535)	30.13	104.1	88.2 – 122.9
CLfm/F (R)-p-HPPH (mL/min/kg)	0.00670 (0.00602 – 0.00745)	0.00775 (0.00697 – 000862)	24.60	115.7	100.9 – 132.6
CLfm/F (S)-p-HPPH (mL/min/kg)	0.202 (0.182 – 0.224)	0.244 (0.220 – 0.270)	18.78	120.8	108.7 – 134.1

(a) fe values are least squares means (Exponential (ls- mean ± SD computed on ln-transformed data)).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (90% CI) for the expected Test/Reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters.
Source: Table 14.2.2:4

5.5.5 安全性

5.5.5.1 曝露状況

被験者は Day 1 及び 13 にフェニトイン 600mg を単回投与され、Day 4～15 に BRV 200mg を 1 日 2 回反復投与された（Day 15 は朝に 1 回のみ投与）。治験薬を投与された 20 例のうち、1 例が BRV 投与開始から 9 日後に同意を撤回し、Day 13 以降のフェニトイン及び BRV 投与を受けなかった（N01082 試験 CSR Listing 16.2.5:1）。他の 19 例は予定された治験薬を投与され、試験を完了した。

5.5.5.2 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。

5.5.5.2.1 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 5.5-7 に示した。

全体で 20 例のうち 19 例（95.0%）に 97 件の TEAE が発現した。フェニトイン単独投与期間は 5 例（25.0%）に 21 件、BRV 単独投与期間は 17 例（85.0%）に 51 件、フェニトインと BRV の併用投与期間は 10 例（52.6%）に 25 件の TEAE が発現した。SAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（N01082 試験 CSR Listing 14.3.2:1、Listing 16.2.7:1）。

表 5.5-7 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Phenytoin 600mg (N=20) n (%)	ucb 34714 200mg bid (N=20) n (%)	Phenytoin 600mg and ucb 34714 200mg bid (N=19) n (%)	Overall (N=20) n (%)
Total Number of AEs	21	51	25	97
Subjects with at least one AE	5 (25.0%)	17 (85.0%)	10 (52.6%)	19 (95.0%)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	5 (25.0%)	17 (85.0%)	9 (47.4%)	19 (95.0%)

(a) Drug-related adverse event: adverse event described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:1

5.5.5.2.2 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 5.5-8 に示した。

BRV 単独投与期間に 2 例以上に発現した TEAE は、浮動性めまい（12 例）、傾眠及び疲労（各 6 例）、多幸気分、協調運動異常ＮＯＳ及び筋痛（各 2 例）であった。ほとんどの TEAE は BRV 初回投与後に発現したが、24 時間以内に消失し、2 回目以降の投与時に再度発現することはなかった。

フェニトイン単独投与期間に 2 例以上に発現した TEAE は、浮動性めまい（4 例）及び疲労（2 例）であった。

フェニトインと BRV の併用投与期間に 2 例以上に発現した TEAE は、浮動性めまい（6 例）、動悸、疲労、傾眠及び不眠症（各 2 例）であった。

フェニトインと BRV の併用投与期間の TEAE の発現例数（10 例）は、フェニトイン単独投与期間の TEAE の発現例数（5 例）の 2 倍であった。しかし、TEAE の発現件数は、フェニトインと BRV の併用投与期間（25 件）とフェニトイン単独投与期間（21 件）で同程度であった。

表 5.5-8 すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred term	Phenytoin N=20		ucb 34714 N=20		Phenytoin plus ucb 34714 N=19	
心臓障害	0		0		2	(10.5%)
動悸	0		0		2	(10.5%)
眼障害	0		1	(5.0%)	0	
霧視	0		1	(5.0%)	0	
胃腸障害	0		1	(5.0%)	0	
上腹部痛	0		1	(5.0%)	0	
全身障害および投与局所様態	2	(10.0%)	6	(30.0%)	2	(10.5%)
疲労	2	(10.0%)	6	(30.0%)	2	(10.5%)

Primary System Organ Class Preferred term	Phenytoin N=20		ucb 34714 N=20		Phenytoin plus ucb 34714 N=19	
筋骨格系および結合組織障害	0		2	(10.0%)	1	(5.3%)
筋肉疲労	0		0		1	(5.3%)
筋痛	0		2	(10.0%)	0	
神経系障害	5	(25.0%)	16	(80.0%)	7	(36.8%)
協調運動異常ＮＯＳ	0		2	(10.0%)	0	
浮動性めまい	4	(20.0%)	12	(60.0%)	6	(31.6%)
体位性めまい	0		0		1	(5.3%)
頭痛	1	(5.0%)	1	(5.0%)	1	(5.3%)
錯感覚	1	(5.0%)	0		0	
精神運動亢進	0		0		1	(5.3%)
傾眠	1	(5.0%)	6	(30.0%)	2	(10.5%)
振戦	0		0		1	(5.3%)
精神障害	2	(10.0%)	5	(25.0%)	6	(31.6%)
激越	0		1	(5.0%)	0	
不安	0		0		1	(5.3%)
抑うつ気分	0		1	(5.0%)	0	
失見当識	0		0		1	(5.3%)
多幸気分	0		2	(10.0%)	0	
対象への恐怖	1	(5.0%)	0		0	
不相応な情動	0		1	(5.0%)	0	
初期不眠症	0		0		1	(5.3%)
不眠症	0		0		2	(10.5%)
リビドー減退	1	(5.0%)	1	(5.0%)	0	
落ち着きのなさ	0		1	(5.0%)	0	
睡眠障害ＮＯＳ	0		0		1	(5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(5.0%)	2	(10.5%)
呼吸困難ＮＯＳ	0		0		1	(5.3%)
鼻咽頭炎	0		0		1	(5.3%)
咽頭炎	0		1	(5.0%)	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0%)	0		0	
多汗	1	(5.0%)	0		0	
血管障害	0		1	(5.0%)	0	
ほてりＮＯＳ	0		1	(5.0%)	0	

事象名：MedDRA ver. 5.1
Source: Table 14.3.1:2

5.5.5.2.3　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 5.5-9 に示した。

ほとんどの TEAE が治験薬と関連ありと判断された。

表 5.5-9　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	Phenytoin N=20		ucb 34714 N=20		Phenytoin plus ucb 34714 N=19	
心臓障害	0		0		2	(10.5%)
動悸	0		0		2	(10.5%)
眼障害	0		1	(5.0%)	0	
霧視	0		1	(5.0%)	0	
胃腸障害	0		1	(5.0%)	0	
上腹部痛	0		1	(5.0%)	0	
全身障害および投与局所様態	2	(10.0%)	6	(30.0%)	2	(10.5%)
疲労	2	(10.0%)	6	(30.0%)	2	(10.5%)

Primary System Organ Class Preferred term	Phenytoin N=20		ucb 34714 N=20		Phenytoin plus ucb 34714 N=19	
筋骨格系および結合組織障害	0		2	(10.0%)	1	(5.3%)
筋肉疲労	0		0		1	(5.3%)
筋痛	0		2	(10.0%)	0	
神経系障害	5	(25.0%)	16	(80.0%)	7	(36.8%)
協調運動異常ＮＯＳ	0		2	(10.0%)	0	
浮動性めまい	4	(20.0%)	12	(60.0%)	6	(31.6%)
体位性めまい	0		0		1	(5.3%)
頭痛	1	(5.0%)	1	(5.0%)	1	(5.3%)
錯感覚	1	(5.0%)	0		0	
精神運動亢進	0		0		1	(5.3%)
傾眠	1	(5.0%)	6	(30.0%)	1	(5.3%)
振戦	0		0		1	(5.3%)
精神障害	2	(10.0%)	5	(25.0%)	6	(31.6%)
激越	0		1	(5.0%)	0	
不安	0		0		1	(5.3%)
抑うつ気分	0		1	(5.0%)	0	
失見当識	0		0		1	(5.3%)
多幸気分	0		2	(10.0%)	0	
対象への恐怖	1	(5.0%)	0		0	
不相応な情動	0		1	(5.0%)	0	
初期不眠症	0		0		1	(5.3%)
不眠症	0		0		2	(10.5%)
リビドー減退	1	(5.0%)	1	(5.0%)	0	
落ち着きのなさ	0		1	(5.0%)	0	
睡眠障害ＮＯＳ	0		0		1	(5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(5.3%)
呼吸困難ＮＯＳ	0		0		1	(5.3%)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0%)	0		0	
多汗	1	(5.0%)	0		0	
血管障害	0		1	(5.0%)	0	
ほてりＮＯＳ	0		1	(5.0%)	0	

事象名：MedDRA ver. 5.1
Treatment-Emergent Adverse Event: AE with an onset date and time on or after the date and time of first study medication intake.
Treatment-Related Adverse Events: AEs described by the investigator as possibly, probably or highly probably related to study drug.
Source: Table 14.3.1:4

5.5.5.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度であった。中等度の TEAE は 5 件［フェニトイン単独投与期間に 1 件（対象への恐怖）、BRV 単独投与期間に 4 件（疲労、筋痛、浮動性めまい及び頭痛）］であった。高度の TEAE は認められなかった（N01082 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.5.5.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01082 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

5.5.5.2.6　重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01082 試験 CSR Listing 14.3.2:1）。

5.5.5.2.7 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（N01082 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.5.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.5.5.2.8.1 臨床検査値

1 例で Day 10 に肝酵素が増加し（基準範囲上限値の 2 倍未満）、治験責任医師は臨床的に重要な異常値と判断した。本被験者は Day 13 に本事象とは関連のない個人的理由で試験参加への同意を撤回したが、血液試料を継続して採取することには同意した。Day 13 に肝酵素値は正常化しつつあり、試験終了来院時（5 日後）には完全に正常化した（N01082 試験 CSR Table 12:2）。本事象は AE とはされなかった。

別の 1 例で Day 10 及び 13 に孤発的に SGPT 値が上昇し（基準範囲上限値の 2 倍未満）、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した。試験終了来院時に SGPT 値は正常化した（N01082 試験 CSR Table 12:3）。

5.5.5.2.8.2 バイタルサイン

1 回目及び 2 回目のフェニトイン投与後 1～12 時間に心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧がわずかに低下した。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下の程度は 2 回目の投与後の方がやや大きかった。いずれの低下も臨床的に重要ではないと判断された（N01082 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

5.5.5.2.8.3 心電図

1 回目及び 2 回目のフェニトイン投与後に、臨床的に重要な心拍数、脈拍数及び QRS 間隔の変化は認められなかった（N01082 試験 CSR Table 14.3.6:1、Table 14.3.6:2）。

QTcB、QTcF 及び QTLC のボーダーライン値（430～450msec）並びにボーダーラインの延長（30～60msec 延長）が少数の被験者で認められた。QTcB、QTcF 及び QTLC の延長のほとんどが 1 回目のフェニトイン投与後に認められた。QTcF が 450msec を超えた被験者は 1 例のみであり（1 回目のフェニトイン投与から 3 時間後の QTcF が 458msec）、QTcF 及び QTLC がいずれも 61msec 延長した（N01082 試験 CSR Table 14.3.6:3、Table 14.3.6:4、Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2）。

5.5.5.2.8.4 身体所見

臨床的に重要な身体所見は AE とされた（N01082 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.5.6 結論

本試験の条件下で BRV はフェニトインの代謝を阻害しなかったが、フェニトインと BRV を併用投与した時にフェニトインの C_{max} 及び AUC(0-t)がやや低下及び減少し（それぞれ−15%及び−13%）、p-HPPH のクリアランスがやや増加した。以上のことから、BRV がフェニトインの代謝をわずかに誘導することが示された。しかし、本試験で認められた(R)-p-HPPH に対する(S)-p-HPPH の比と、文献で報告された(R)-p-HPPH に対する(S)-p-HPPH の比の比較では、試験条件が慢性

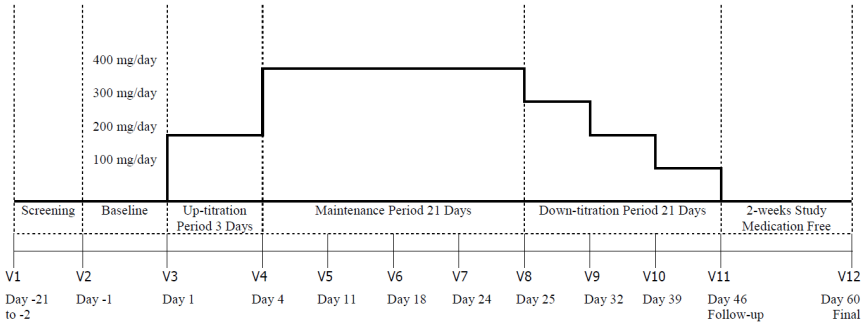
的な治療を受けている患者集団及び頻繁に多剤併用を受けている患者集団に適切かどうかを保証することはできない。安全性プロファイルは過去のこれまでの BRV の試験結果と一貫していた。2 回目のフェニトイン投与（フェニトインと BRV の併用投与）後に TEAE の発現例数が多かった。

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）

5.6.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.6-1 に示した。

表 5.6-1　試験方法の概略：N01172 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　フェニトイン（PHT）単剤療法を長期で受けている成人てんかん患者 15 例に ucb 34714［ブリーバラセタム（BRV）］200mg を 1 日 2 回（BID）投与した時の定常状態にある BRV が、血漿中 PHT 濃度に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・　PHT 単剤療法を長期で受けている成人てんかん患者 15 例に BRV と PHT を併用投与した時の忍容性及び安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	多施設、非盲検、反復経口投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Figure 9:1 本試験は、スクリーニング（Visit 1、Day −21～−2）、ベースライン（Visit 2、Day −1）、投与期間（Visit 3～11：Visit 11 は追跡調査来院、Day 1～46）、及び試験終了来院（Visit 12、Day 60）から構成された。 スクリーニング時に被験者の適格性を確認し、適格と判断された被験者を本試験に組み入れた。 投与期間には、以下のとおり BRV を投与した。 ・　増量期間（Day 1～3）：BRV 50mg×2 を 1 日 2 回（100mg BID） ・　維持期間（Day 4～24）：BRV 50mg×4 を 1 日 2 回（200mg BID） ・　減量期間（Day 25～45）：1 週間ごとに 1 段階減量 　・　1 週目（Day 25～31）：BRV 50mg×3 を 1 日 2 回（150mg BID） 　・　2 週目（Day 32～38）：BRV 50mg×2 を 1 日 2 回（100mg BID） 　・　3 週目（Day 39～45）：BRV 50mg×1 を 1 日 2 回（50mg BID） 血漿中薬物濃度測定用検体を、以下のとおり採取した。 ・　BRV 及び PHT のトラフ濃度測定用検体：Visit 3、4、5、6、8 及び 11 の朝の投与前（Visit 3 は PHT 用検体のみ） ・　血漿中 PHT 濃度測定用検体：Visit 2（Day −1）及び Visit 7（Day 24）の朝の PHT 投与前、投与後 1、2、4、6、8 及び 12 時間（PHT を 1 日 1 回投与した被験者は、PHT 投与後 24 時間も採取）

項目		内容
対象		安定した用量で PHT 単剤療法を受けている成人てんかん患者
被験者数		· 計画例数：15 例 · スクリーニング例数：27 例 · BRV 投与例数：19 例 · 完了例数：19 例 · Intention to Treat（ITT）解析対象集団：19 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：18 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の成人てんかん患者（発作回数の規定なし） 2) 安定した用量で PHT 単剤療法を 3 ヵ月以上受けている患者 3) スクリーニング期間の血漿中 PHT 濃度が 1 回以上目標濃度（7～23μg/mL）の範囲内であった患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 50mg 経口カプセル（バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]） 投与量及び投与方法： 被験者は、スクリーニングの 3 ヵ月以上前から安定した用量で PHT を投与しており、試験期間中も安定した用量で継続投与した。被験者は、かかりつけ医の処方に従って PHT を入手した。被験者は、投与期間中に BRV 50mg BID～200mg BID を規定の用法・用量に従って朝食後及び夕食後に投与した。
試験期間		スクリーニングから試験終了来院まで最長 80 日間 · スクリーニング：Day −21～−2（BRV 初回投与前 21 日間以内） · ベースライン：Day −1 · 投与期間：Day 1～46 · 試験終了来院：Day 60（BRV 最終投与 14 日後）
評価項目	薬物動態（PK）	· Visit 2 及び 7 の PHT の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{τ}、t_{max}、C_{av} 及び CL_{ss}/F）の比較
	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（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · 神経学的検査 · 患者日誌
	有効性	治験実施計画書では規定していないが、以下の項目を評価した。 · 患者日誌の報告に基づく 1 週間あたりのてんかん発作回数
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：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会議で、PK 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 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 PHT 及び BRV の血漿中濃度を評価時点ごとに要約統計量で示した。PHT の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{τ}、t_{max}、C_{av} 及び CL_{ss}/F）の要約統計量を算出した。Visit 3～6、8 及び 11 の BRV 及び PHT のトラフ濃度の要約統計量を算出し、図を作成して定常状態を確認した（Visit 3 は PHT のみ）。Visit 2（PHT 単独投与）と Visit 7（BRV と PHT の併用投与）の AUC_{τ}、C_{max} 及び t_{max} を比較して PHT に対する BRV の薬物相互作用を評価した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	主要解析には自然対数に変換した AUC_{τ} 及び C_{max} の統計的推測を含め、PHT を単独投与した時（Reference）及び BRV と PHT を併用投与した時（Test）の幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、並びに幾何平均値の比（Test/Reference）とその 90% CI を算出した。また、分散分析の残差に基づく被験者内の 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 の投与方法間（Test、Reference）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、被験者を変量効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何平均値の比（Test/Reference）の 90% CI を算出した。 AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の標準的な生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合に、PHT に対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。 t_{max} はノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号順位検定）に基づき、Reference と Test の差の中央値とその 90% 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 MedDRA ver. 9.0 でコード化した。治験薬の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、発現例数及び発現割合を器官別大分類、基本語及び期間（増量期間、維持期間、減量期間）別に要約した。 臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータについては、評価時点ごとの測定値及びベースライン（スクリーニング時）からの変化量を要約統計量で示した。 有効性： ITT 解析対象集団を対象に有効性を解析した。 1 週間あたりのてんかん発作回数の要約統計量を期間（ベースライン来院、投与期間、追跡調査来院）別に算出した。
治験責任医師	3 名
治験実施医療機関	3 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2005 年 4 月～2006 年 6 月

5.6.2 被験者の構成

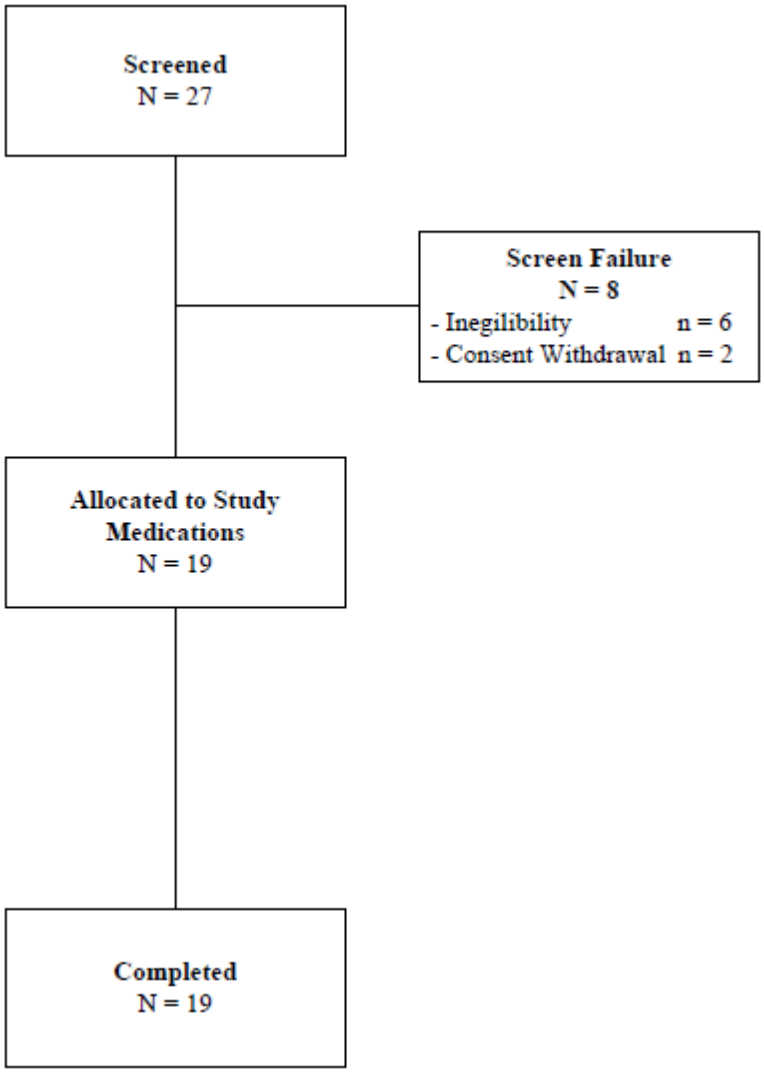
5.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.6-1 に示した。

27 例がスクリーニングされた。このうち 19 例が BRV を投与され、19 例全例が試験を完了した。治験薬を投与されなかった 8 例の理由は、スクリーニング不適格が 6 例及び同意撤回が 2 例であった。

ITT 解析対象集団には、治験薬を投与された 19 例全例が含まれた。PPS には、ITT 解析対象集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 1 例を除いた 18 例が含まれた（N01172 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2.3:1）。

図 5.6-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

5.6.3 被験者背景

5.6.3.1 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 5.6-2 に示した。

年齢の平均値（SD）は 43.03 歳（10.10 歳）、体重は 76.3kg（19.7kg）、身長は 169.39cm（8.98cm）及び BMI は 26.66kg/m^2（6.62kg/m^2）であった。男性が 7 例（36.8%）及び女性が 12 例（63.2%）であった。白人が 16 例（84.2%）及びアフリカ系アメリカ人が 3 例（15.8%）であった。

表 5.6-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Statistics	N=19
Age (years)	Mean (SD)	43.03 (10.10)
	Min – Max	21.8 – 55.5
Gender		
Male	n (%)	7 (36.8)
Female	n (%)	12 (63.2)
Race		
Caucasian	n (%)	16 (84.2)
African/american	n (%)	3 (15.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.3 (19.7)
	Min – Max	53 – 129
Height (cm)	Mean (SD)	169.39 (8.98)
	Min – Max	152.4 – 190.5
BMI (Body Mass Index) (kg/m^2)	Mean (SD)	26.66 (6.62)
	Min – Max	15.2 – 43.0

BMI: Weight(kg)/[Height(m)]^2
Source: Table 14.1.2:1

5.6.3.2 疾患特性

すべての被験者（19 例）がてんかんを有していた。単純部分発作が 5 例、複雑部分発作が 16 例、二次性全般化発作が 15 例、強直間代発作が 4 例であった（N01172 試験 CSR Listing 16.2.4:7）。

5.6.4 薬物動態

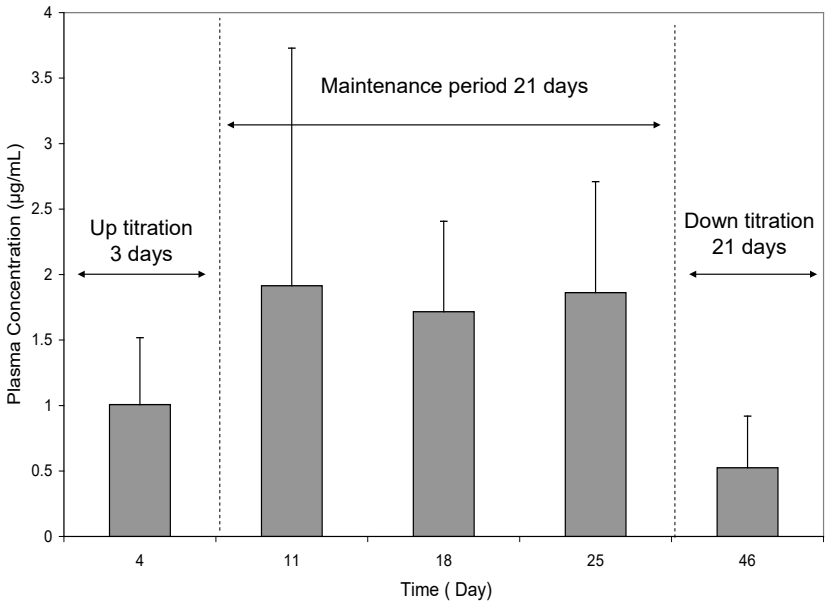
5.6.4.1 血漿中濃度

5.6.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を図 5.6-2 に示した。

BRV 100mg BID を 4 日間投与した増量期間終了時の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は約 1μg/mL であった。維持期間（BRV 200mg BID）中の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は 1.8μg/mL 付近で推移し、Day 11 に定常状態に達した（N01172 試験 CSR Table 14.2.1:3）。

図 5.6-2 BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値+SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.5:3

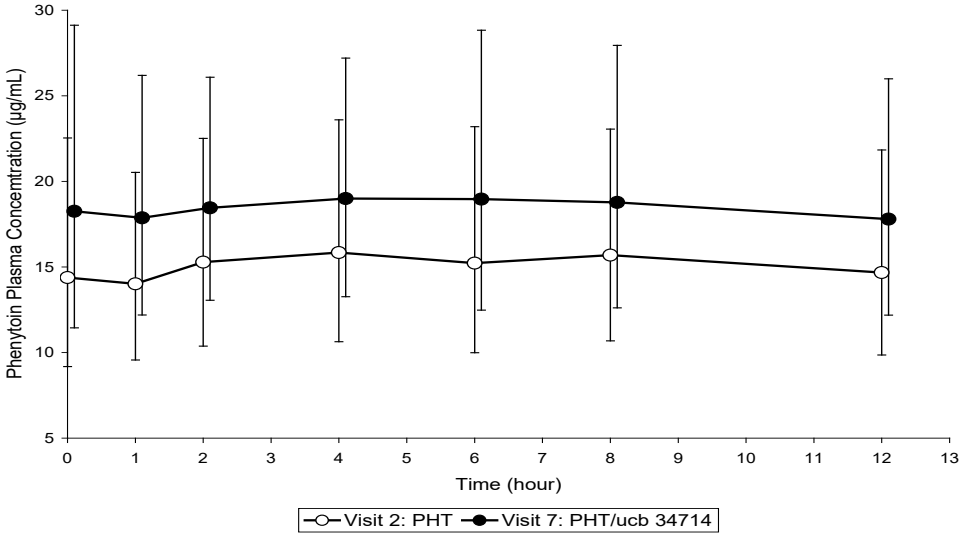
5.6.4.1.2 血漿中 PHT 濃度

Visit 2（PHT 単独）及び Visit 7（PHT と BRV を併用）の血漿中 PHT 濃度－時間推移（PPS）及び PHT の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を、それぞれ図 5.6-3 及び図 5.6-4 に示した。

血漿中 PHT 濃度の幾何平均値は、ベースライン（約 15µg/mL）から維持期間終了時（約 18µg/mL）までに約 20%上昇した（N01172 試験 CSR Table 14.2.1:1）。

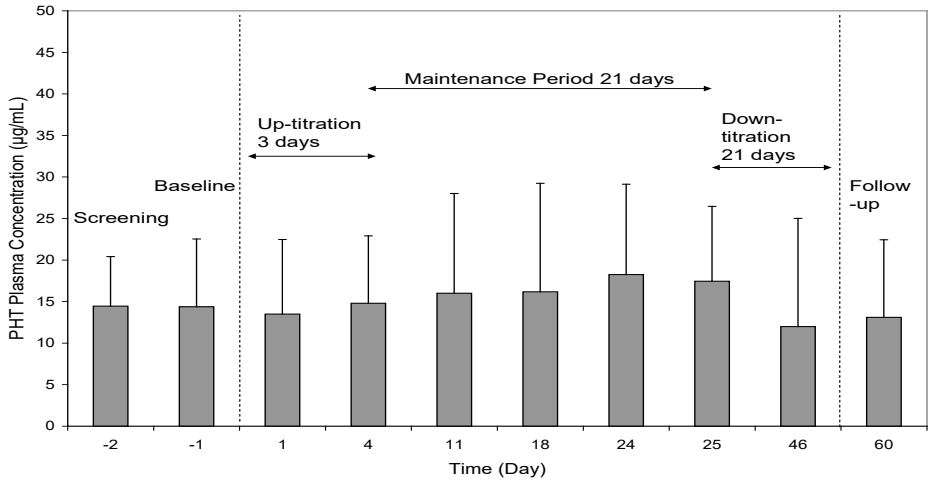
投与期間中、PHT の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、BRV の増量に伴ってベースラインから緩やかに上昇した。減量期間中には緩やかに低下し、減量期間終了時にはベースラインから約 20%低下して最低濃度に達した。Visit 12（BRV の最終投与 2 週間後）の PHT の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、ベースラインと同程度であった（N01172 試験 CSR Table 14.2.1:2）。

図 5.6-3 血漿中 PHT 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.5:1

図 5.6-4 PHT の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値+SD）（PPS）



Source: Figure 14.2.5:2

5.6.4.2 薬物動態パラメータ

Visit 2（PHT 単独投与）及び Visit 7（PHT と BRV の併用投与）の PHT の PK パラメータ（PPS）を表 5.6-3 に示した。

維持期間終了時に、C_{max}、C_{av}及びAUC_{τ}の幾何平均値は約 20%上昇及び増加し、CL_{ss}/F の幾何平均値は約 20%減少した。t_{max}の中央値は変化しなかった。

表 5.6-3　Visit 2（PHT 単独投与）及び Visit 7（PHT と BRV の併用投与）の PHT の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Treatment	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [(a)] (h)	AUC_{τ} (h·μg/mL)	C_{av} (μg/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
Visit 2 (Day −1)	PHT	16.92 (37.5)	4.0 (1.0 – 12.0)	252.2 (54.8)	14.86 (43.3)	1.063 (51.2)
Visit 7 [(b)] (Day 24)	PHT/BRV	20.66 (38.1)	4.0 (1.0 – 24.0)	305.8 (42.6)	18.39 (39.8)	0.8564 (42.1)

(a) median (min – max)
(b) N=17
Source: Table 14.2.2:1

5.6.4.3　薬物相互作用

PHT の PK に対する BRV の影響を解析した結果（PPS）を表 5.6-4 に示した。

BRV の反復投与後、PHT の C_{max} 及び AUC_{τ} はいずれも約 20%上昇及び増加した。C_{max} 及び AUC_{τ} では、Reference（PHT 単独投与）に対する Test（BRV と PHT の併用投与）の比の 90% CI の下限値は 1 を超えており、C_{max} 及び AUC_{τ} の上昇及び増加が統計学的に有意であることが示された。

表 5.6-4　PHT に対する BRV の影響（PPS）

Parameter	Reference [(a)] (PHT)	Test [(a)] (Phenytoin/BRV)	Test/Reference Ratio [(b)]	CV(%) [(c)]
C_{max} (μg/mL)	16.92 (14.16 – 20.21)	20.34 (16.96 – 24.38)	1.20 (1.03 – 1.40)	25.2
AUC_{τ} (h·μg/mL)	252.2 (201.2 – 316.0)	301.4 (239.6 – 379.2)	1.20 (1.01 – 1.42)	29.0
t_{max} (h)	4.0 (1.0 – 12.0)	4.0 (1.0 – 24.0)	0.00 (−1.98 – 2.00)	

(a) Values are geometric LS means (95% confidence interval), for t_{max}: median (range)
(b) Point estimate (PE) and 90% confidence interval (CI) for Test/Reference geometric LS mean ratio derived from ANOVA. For t_{max}, median point estimate (90% non parametric confidence interval) of the difference between Test and reference (Test − reference).
(c) CV(%): ANOVA residual error, representing intra-subject variability.
Source: Table 14.2.3:1

5.6.5　安全性

5.6.5.1　曝露状況

被験者は、試験期間を通じて安定した用量で PHT の投与を継続し、以下のとおり BRV を投与された（N01172 試験 CSR Listing 16.2.5:1、Listing 16.2.5:2）。

- 100mg BID（Day 1～3）
- 200mg BID（Day 4～24）
- 150mg BID（Day 25～31）
- 100mg BID（Day 32～38）
- 50mg BID（Day 39～45）

5.6.5.2　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。

5.6.5.2.1 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 5.6-5 に示した。

全体で 18 例（94.7%）に 55 件の TEAE が発現した。ほとんどの TEAE が増量期間（10 例、22 件）及び維持期間（16 例、30 件）に発現し、減量期間に発現した TEAE は 3 例（15.8%）に 3 件のみであった。

表 5.6-5 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Up-Titration (100mg BID)		Maintenance (200mg BID)		Down-Titration (100mg BID)		Overall	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total Number of AEs	22		30		3		55	
Number of drug-related AEs [a]	20	(90.9%)	24	(80.0%)	1	(33.3%)	45	(81.8%)
Number of severe AEs [a]	0		1	(3.3%)	0		1	(1.8%)
Subjects with at least one AE [b]	10	(52.6%)	16	(84.2%)	3	(15.8%)	18	(94.7%)
Subjects with drug-related AEs [b]	9	(47.4%)	13	(68.4%)	1	(5.3%)	17	(89.5%)
Subjects with severe AEs [b]	0		1	(5.3%)	0		1	(5.3%)

(a) % is based on Total number of AEs.
(b) % is based on ITT population.
Source Table 14.3.1:1

5.6.5.2.2 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 5.6-6 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（14 例、73.7%）であり、次いで疲労（9 例、47.4%）であった。このうち、浮動性めまいは増量期間に 9 例（47.4%）及び維持期間に 7 例（36.8%）に発現した。疲労は増量期間に 5 例（26.3%）、維持期間に 4 例（21.1%）及び減量期間に 1 例（5.3%）に発現した。これらの他に 2 例以上に発現した TEAE は、頭痛及び傾眠（各 2 例、10.5%）のみであった。

表 5.6-6 すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

	Up-Titration (100mg BID)		Maintenance (200mg BID)		Down-Titration (50 – 150mg BID)		Overall	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	(%)
Number of Subjects with TEAEs	10	(52.6)	16	(84.2)	3	(15.8)	18	(94.7)
胃腸障害	0		3	(15.8)	1	(5.3)	4	(21.1)
便秘	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
歯肉出血	0		0		1	(5.3)	1	(5.3)
悪心	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
歯痛	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
全身障害および投与局所様態	6	(31.6)	4	(21.1)	1	(5.3)	10	(52.6)
疲労	5	(26.3)	4	(21.1)	1	(5.3)	9	(47.4)
酩酊感	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)
感染症および寄生虫症	1	(5.3)	2	(10.5)	0		3	(15.8)
齲歯	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
歯肉膿瘍	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
上気道感染	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)
尿路感染	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
代謝および栄養障害	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
食欲亢進	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)

	Up-Titration (100mg BID)		Maintenance (200mg BID)		Down-Titration (50 – 150mg BID)		Overall	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	(%)
神経系障害	9	(47.4)	11	(57.9)	0		16	(84.2)
健忘	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
協調運動異常	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
浮動性めまい	9	(47.4)	7	(36.8)	0		14	(73.7)
頭痛	0		2	(10.5)	0		2	(10.5)
傾眠	0		2	(10.5)	0		2	(10.5)
精神障害	1	(5.3)	1	(5.3)	1	(5.3)	2	(10.5)
不安	0		0		1	(5.3)	1	(5.3)
多幸気分	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)
睡眠障害	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.3)	1	(5.3)	0		2	(10.5)
接触性皮膚炎	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)
発疹	0		1	(5.3)	0		1	(5.3)
血管障害	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)
低血圧	1	(5.3)	0		0		1	(5.3)

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

5.6.5.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で 17 例（89.5%）に 45 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した（表 5.6-5）。

5.6.5.2.4　重症度別の有害事象

TEAE の重症度は、1 件を除いてすべて軽度又は中等度であった。維持期間に 1 例に発現した 1 件の歯痛は、重症度が高度、治験薬と関連なしと判断された（表 5.6-5、N01172 試験 CSR Listing 16.2.8:1）。

5.6.5.2.5　死亡

死亡は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.6.5.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.6.5.2.7　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（N01172 試験 CSR Listing 16.2.8:1）。

5.6.5.2.8　その他の安全性評価項目

5.6.5.2.8.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

維持期間に 1 例に 1 件の白血球数低値が認められ、治験責任医師は臨床的に重要であるが慢性的なものであると判断した。この他の血液学的検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化及び

臨床的に重要な異常値は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:5、Listing 16.2.9:4）。

（2） 血液生化学検査

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及び臨床的に重要な異常値は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:4、Listing 16.2.9:5）。

（3） 尿検査

尿検査に、ベースラインからの臨床的に重要な変化及び臨床的に重要な異常値は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.4:3、Table 14.3.4:6、Listing 16.2.9:6）。

5.6.5.2.8.2 バイタルサイン

1 例に低血圧が認められ、TEAE とされた。この他にバイタルサインの臨床的に重要な変化及び TEAE は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2、Listing 16.2.8:1、Listing 16.2.10:1、Listing 16.2.10:2）。

5.6.5.2.8.3 12 誘導心電図

スクリーニング時、Visit 7 及び 12 に、一部の被験者で QTc 間隔が基準範囲上限値付近（ボーダーライン：430～450msec）又は QTc 間隔延長（450msec 以上）が認められた。治験責任医師はベースラインから Visit 7 及び 12 の ECG パラメータの変化を臨床的に重要ではないと判断した。また、臨床的に重要な ECG の異常は認められなかった（N01172 試験 CSR Table 14.3.5:3、Table 14.3.5:4、Listing 16.2.10:3～Listing 16.2.10:5）。

5.6.5.2.8.4 身体所見

スクリーニング時に 12 例（63.2%）に身体所見の異常が認められた。治験責任医師は、このうち 2 例（胸部及び背上部の軽度の斑状丘疹状皮疹の 1 例、並びに不全片麻痺、斜視及び視力低下の 1 例）について臨床的に重要であると判断した。試験期間中に、臨床的に重要な悪化を認めた身体所見はなかった（N01172 試験 CSR Listing 16.2.10:6）。

5.6.5.2.8.5 神経学的検査

スクリーニング時に 2 例（10.5%）に神経学的検査の異常が認められ、このうち 1 例（両眼の視力低下）が臨床的に重要であると判断された。試験期間中に、臨床的に重要な悪化を認めた神経学的検査の結果はなかった（N01172 試験 CSR Listing 16.2.10:7）。

5.6.6 有効性

5.6.6.1 てんかん発作回数

ベースラインの 1 週間あたりのてんかん発作回数の平均値（SD）は 0.3 回（1.2 回）であった。投与期間及び追跡調査来院の 1 週間あたりのてんかん発作回数の平均値（SD）は、それぞれ 0.3 回（1.0 回）及び 0.4 回（1.1 回）で、ベースラインと同程度であった。試験期間中には、部分発作のみ発現が認められた（N01172 試験 CSR Table 14.2.4:1）。

5.6.7 結論

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

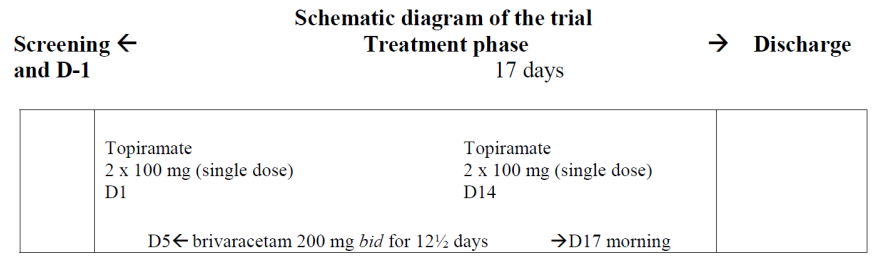
本試験で発現した TEAE は、これまでに実施した健康被験者又はてんかん患者を対象とした試験で認められた結果と一貫していた。全般的に、BRV と PHT を併用投与した時の良好な忍容性が確認された。

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）

5.7.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.7-1 に示した。

表 5.7-1　試験方法の概略：N01170 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 健康男性及び女性被験者 14 例を対象に定常状態にあるブリーバラセタム（BRV）が、トピラマート（TPM）を単回投与した時の TPM の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する 副次目的： · BRV と TPM を併用投与した時の忍容性及び安全性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、経口投与
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Source: Section 9.1 Day −21～−1 にスクリーニングを実施した。被験者は Day −1～3 に入院し、Day 4～13、17 及び 18 に来院した。Day 1～18 の投与期間に以下のスケジュールで治験薬を投与した。 · Day 1 及び 14 に TPM 200mg を単回経口投与 · Day 5～17 に BRV 200mg を 1 日 2 回経口投与（Day 17 は朝の 1 回のみ） Day 18 から 6 日間以内に、被験者は再来院し、試験終了時の評価を受けた。 BRV の PK 解析用血液検体を、Day 7、10、13、14 及び 16 の朝の投与前に採取した。 TPM の PK 解析用血液検体を、Day 1 及び 14 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、6、9、12、24、48、72 及び 96 時間に採取した。
対象	外国人健康成人
被験者数	· 計画例数：14 例 · スクリーニング例数：24 例 · 治験薬投与例数：14 例 · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：14 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：14 例 · 薬物動態解析対象集団（PKS）：14 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 19～28kg/m^2 の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BRV 200mg カプセル（バッチ番号[redacted]） TPM 100mg 錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： BRV 200mg カプセルを、Day 5～17 に 1 日 2 回 1 カプセルずつ経口投与した（Day 17 は朝の 1 回のみ）。 TPM 100mg 錠を、Day 1 及び 14 に 2 錠ずつ単回経口投与した。
試験期間		約 7 週間 · スクリーニング期間：21 日間 · 投与期間：18 日間 · 試験終了来院：投与期間終了後 6 日間以内
評価項目	PK	· TPM の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F · BRV の朝の血漿中トラフ濃度
	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 · 12 誘導心電図（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。 ITT 解析対象集団：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、主要な PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 PKS：PPS のうち、試験を完了した被験者 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK データは、幾何平均値及び変動係数も算出した。 PK： PKS を対象に PK を解析した。 TPM の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）の要約統計量を算出した。 Day 7、10、13、14 及び 16 の BRV の血漿中トラフ濃度を図で示し、Day 14 の TPM 投与時までに定常状態に達していることを確認した。 対数変換した TPM の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC について、単変量分散分析を実施した。 C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値（LSM）の比（BRV 併用投与／TPM 単独投与）の 90%信頼区間（CI）を算出した。 自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、線形混合効果モデルで推定した LSM の投与方法間（BRV 併用投与、TPM 単独投与）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法を固定効果とし、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（BRV 併用投与／TPM 単独投与）の 90% CI を算出した。 AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80.0%～125.0%の範囲に完全に含まれる場合、TPM に対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。 t_{max} はノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号順位検定）に基づき、TPM 単独投与と BRV 併用投与の差の中央値とその 90% CI 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. 8.0 でコード化した。以下の期間別に、AE を器官別大分類及び基本語別に要約した。 · TPM 単独投与期間［1 回目の TPM 単回投与から BRV の初回投与まで（Day 1～5）］ · BRV 単独投与期間［BRV の初回投与から 2 回目の TPM 単回投与まで（Day 5～14）］ · TPM と BRV の併用投与期間［2 回目の TPM 単回投与以降（Day 14～試験終了来院時）］ 重症度別の AE、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。 臨床検査値について、測定値及び治験薬投与前（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインの推移を要約統計量及び図で示し、治験薬投与前（Day 1）からの変化量を算出した。
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	2005 年 5 月～2005 年 6 月

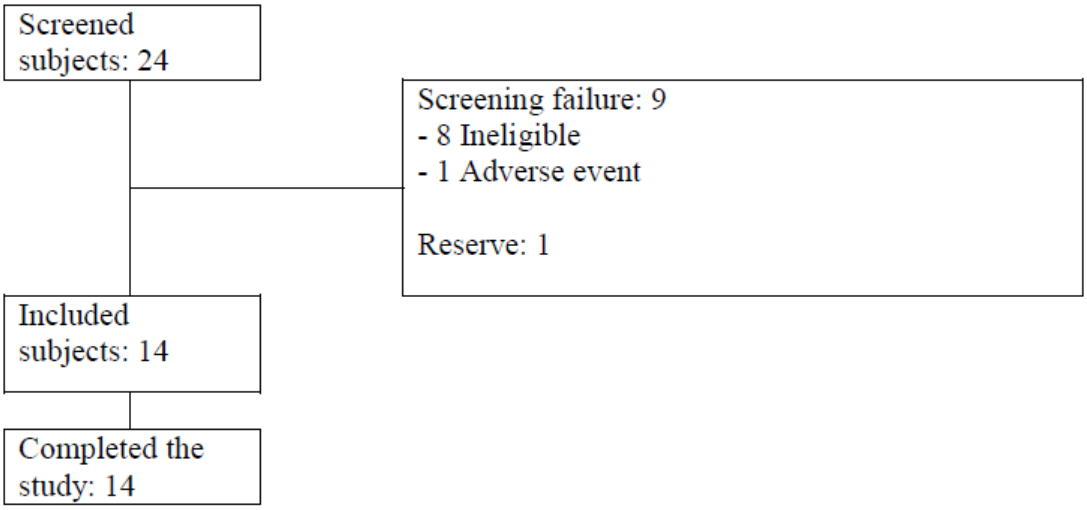
5.7.2 被験者の構成

5.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.7-1 に示した。

24 例がスクリーニングされた。このうち 14 例が試験に組み入れられ、試験を完了し、ITT 解析対象集団、PPS 及び PKS に含まれた。試験に組み入れられなかった 10 例の理由は、スクリーニング不適格が 8 例、予備被験者が 1 例及び AE が 1 例であった。

図 5.7-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1 and Listing 16.2.1:2

5.7.3 被験者背景

5.7.3.1 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 5.7-2 に示した。

年齢の範囲は 19.6～45.3 歳（平均値：32.80 歳）、身長の範囲は 160～188cm（平均値：171.4cm）、体重の範囲は 55.0～84.1kg（平均値：70.3kg）であった。男性が 6 例、女性が 8 例であり、すべて白人であった（N01170 試験 CSR Table 14.1.2:1）。

表 5.7-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	N	Mean	SD	Median	Range
Age (years)	14	32.80	7.57	34.10	19.6 – 45.3
Weight (kg)	14	70.3	8.9	70.7	55.0 – 84.1
Height (cm)	14	171.4	7.1	170.5	160 – 188
BMI (kg/m^2)	14	23.90	2.59	23.96	19.5 – 27.7
BSA (m^2)	14	1.821	0.138	1.835	1.61 – 2.10

Source: Table 14.1.2:1

5.7.4 薬物動態

5.7.4.1 血漿中濃度

5.7.4.1.1 血漿中 BRV 濃度

BRV の朝の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Day 7 が 4.42μg/mL、Day 10 が 3.96μg/mL、Day 13 が 4.13μg/mL、Day 14 が 3.56μg/mL、Day 16 が 3.54μg/mL であった。Day 14 の TPM 200mg 投与時に血漿中 BRV 濃度が定常状態に達していることが示された（N01170 試験 CSR Table 14.2.1:2、Figure 14.2.1:5）。

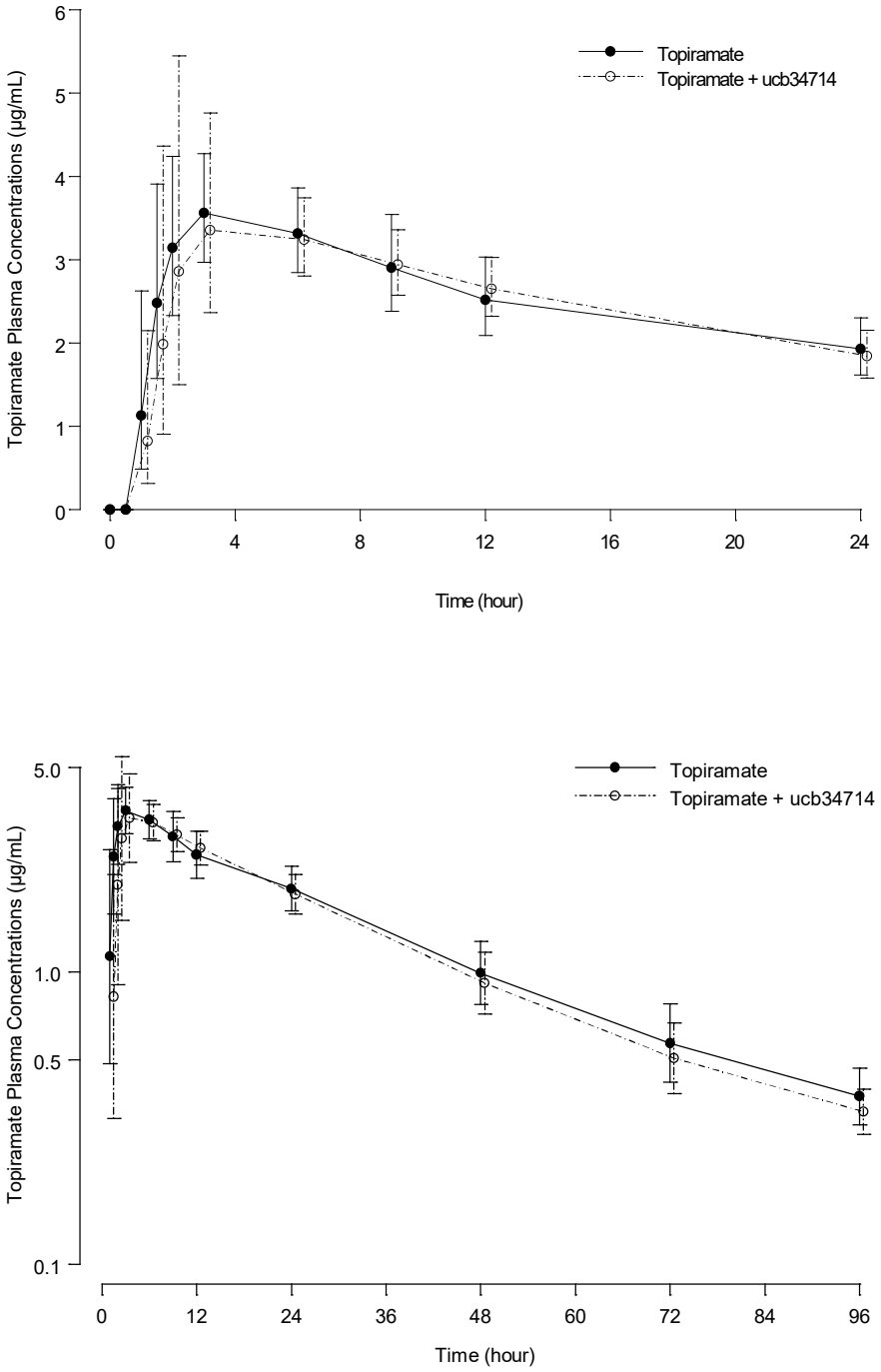
5.7.4.1.2 血漿中 TPM 濃度

TPM 200mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の血漿中 TPM 濃度－時間推移（PKS）を図 5.7-2 に示した。

血漿中 TPM 濃度推移は、TPM 単独投与時と BRV 併用投与時で同様であった。

図 5.7-2 血漿中 TPM 濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PKS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

5.7.4.2 TPM の薬物動態パラメータ

TPM 200mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の TPM の PK パラメータ（PKS）を表 5.7-3 に示した。

TPM の PK パラメータの幾何平均値は、TPM 単独投与時と BRV 併用投与時で同様であった。

表 5.7-3　TPM 単独投与時及び BRV 併用投与時の PK パラメータ（PKS）

Parameters	Topiramate 200 mg alone [(a)]	Topiramate 200mg with brivaracetam 200mg bid [(a)]
C_{max} (µg/mL)	3.817 (10.4)	3.735 (12.9)
t_{max} (h)	3.00 (1.50 – 9.00)	3.00 (0.50 – 6.00)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	126.5 (17.6)	120.2 (18.1)
AUC (µg·h/mL)	142.9 (18.4)	133.8 (17.6)
$t_{1/2}$ (h)	29.27 (17.4)	26.46 (16.5)
CL/F (mL/min/kg)	0.335 (16.9)	0.357 (19.2)
V_z/F (L/kg)	0.848 (10.9)	0.819 (9.36)

(a) Values are geometric means (CV%), t_{max} values are median (minimum-maximum).
Source: Table 14.2.1:3

TPM 200mg を単独投与した時及び BRV と併用投与した時の TPM の PK パラメータの比較（PKS）を表 5.7-4 に示した。

TPM 単独投与時と BRV 併用投与時の TPM の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び t_{max} に、統計学的な有意差は認められなかった。TPM の AUC は、BRV 併用投与時にわずかに減少（6.4%）した。TPM の AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何 LSM の比（BRV 併用投与時／TPM 単独投与時）の 90% CI は 80.0%～125.0%の範囲内であった。

t_{max} の中央値は、TPM 単独投与時及び BRV 併用投与時のいずれも 3.00 時間であった。t_{max} の差のノンパラメトリック法による 90% CI は−3.50～0.23 であり、統計学的な有意差は認められなかった。

表 5.7-4　TPM 単独投与時及び BRV 併用投与時の TPM の PK パラメータの比較（PKS）

Parameters	Reference [(a)]: topiramate 200mg	Test [(a)]: topiramate 200mg and brivaracetam 200mg bid	CV [(b)] (%)	Test versus reference [(c)]	
				Point estimate	90% CI
AUC (µg·h/mL)	142.9 (129.1 – 158.1)	133.8 (120.9 – 148.1)	8.59	93.66	88.43 – 99.19
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	126.5 (114.4 – 139.8)	120.2 (108.8 – 132.8)	9.04	95.05	89.48 – 101.0
C_{max} (µg/mL)	3.817 (3.576 – 4.074)	3.735 (3.500 – 3.987)	7.12	97.86	93.31 – 102.6
t_{max} (h)	3.00 (1.50 – 9.00)	3.00 (0.50 – 6.00)	—	−0.52	−3.50 – 0.23

(a) Values are geometric lsmeans (95% confidence interval), t_{max} values are median (minimum-maximum).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
(c) Point estimate (90% confidence interval) for the Test/Reference geometric lsmeans ratio (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric confidence interval) of the Test-Reference difference.
Source: Table 14.2.1:4

5.7.5　安全性

5.7.5.1　曝露状況

すべての被験者は Day 1（TPM 単独投与）及び Day 14（BRV 併用投与）に TPM 200mg を単回投与され、Day 5～17 に BRV 200mg を 1 日 2 回投与された（Day 17 は朝の 1 回のみ）。

5.7.5.2　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）」の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を「治験薬と関連あり」と定義した。

5.7.5.2.1　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 5.7-5 に示した。

全体で 14 例（100%）に 90 件の TEAE が発現した。TPM 単独投与期間は 11 例（78.6%）に 23 件、BRV 単独投与期間は 13 例（92.9%）に 38 件、TPM と BRV の併用投与期間は 13 例（92.9%）に 29 件の TEAE が発現した。高度の TEAE は 1 例（7.1%）に認められた。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（N01170 試験 CSR Table 14.3.2:1、Listing 16.2.7:1）。

表 5.7-5　TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	Topiramate N=14		Brivaracetam N=14		Topiramate plus brivaracetam N=14		Overall N=14	
Total Number of AEs	23		38		29		90	
Subjects with at least one AE	11	(78.6%)	13	(92.9%)	13	(92.9%)	14	(100%)
Subjects with drug-related AEs [(a)]	11	(78.6%)	13	(92.9%)	13	(92.9%)	14	(100%)
Subjects with severe AEs	0		0		1	(7.1%)	1	(7.1%)

(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

5.7.5.2.2　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 5.7-6 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は浮動性めまい（14 例）であり、次いで疲労（9 例）、多幸気分（5 例）、頭痛及び傾眠（各 4 例）であった。ほとんどの TEAE は BRV 初回投与後に発現したが、24 時間以内に消失し、2 回目以降の投与時に再度発現することはなかった（N01170 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

TPM 単独投与期間で発現し、BRV 単独投与期間で発現しなかった TEAE は、視覚障害、悪心、味覚異常、頭痛、錯感覚、会話障害及び多幸気分であった。

表 5.7-6　すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred term	Topiramate N=14		Brivaracetam N=14		Topiramate plus brivaracetam N=14	
眼障害	1	(7.1%)	1	(7.1%)	1	(7.1%)
眼乾燥	0		1	(7.1%)	0	
視覚障害	1	(7.1%)	0		1	(7.1%)
胃腸障害	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
悪心	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
全身障害および投与局所様態	3	(21.4%)	5	(35.7%)	3	(21.4%)
疲労	2	(14.3%)	5	(35.7%)	3	(21.4%)
酩酊感	1	(7.1%)	1	(7.1%)	0	
代謝および栄養障害	1	(7.1%)	2	(14.3%)	0	
食欲不振	1	(7.1%)	2	(14.3%)	0	
神経系障害	10	(71.4%)	13	(92.9%)	12	(85.7%)
不器用	0		1	(7.1%)	0	
浮動性めまい	8	(57.1%)	12	(85.7%)	7	(50.0%)
味覚異常	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
頭痛	3	(21.4%)	0		1	(7.1%)
錯感覚	1	(7.1%)	0		2	(14.3%)
傾眠	0		4	(28.6%)	2	(14.3%)
会話障害	1	(7.1%)	0		1	(7.1%)

Primary System Organ Class Preferred term	Topiramate N=14		Brivaracetam N=14		Topiramate plus brivaracetam N=14	
精神障害	1	(7.1%)	0		5	(35.7%)
不安	0		0		1	(7.1%)
多幸気分	1	(7.1%)	0		4	(28.6%)
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	(7.1%)
湿疹	0		0		1	(7.1%)
血管障害	0		0		1	(7.1%)
血腫	0		0		1	(7.1%)

事象名：MedDRA ver. 8.0
Source: Table 14.3.1:2

5.7.5.2.3　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 5.7-7 に示した。

1 例に発現した湿疹及び血腫を除き、すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された。

表 5.7-7　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	Topiramate N=14		Brivaracetam N=14		Topiramate plus brivaracetam N=14	
眼障害	1	(7.1%)	1	(7.1%)	1	(7.1%)
眼乾燥	0		1	(7.1%)	0	
視覚障害	1	(7.1%)	0		1	(7.1%)
胃腸障害	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
悪心	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
全身障害および投与局所様態	3	(21.4%)	5	(35.7%)	3	(21.4%)
疲労	2	(14.3%)	5	(35.7%)	3	(21.4%)
酩酊感	1	(7.1%)	1	(7.1%)	0	
代謝および栄養障害	1	(7.1%)	2	(14.3%)	0	
食欲不振	1	(7.1%)	2	(14.3%)	0	
神経系障害	10	(71.4%)	13	(92.9%)	12	(85.7%)
不器用	0		1	(7.1%)	0	
浮動性めまい	8	(57.1%)	12	(85.7%)	7	(50.0%)
味覚異常	2	(14.3%)	0		1	(7.1%)
頭痛	3	(21.4%)	0		1	(7.1%)
錯感覚	1	(7.1%)	0		2	(14.3%)
傾眠	0		4	(28.6%)	2	(14.3%)
会話障害	1	(7.1%)	0		1	(7.1%)
精神障害	1	(7.1%)	0		5	(35.7%)
不安	0		0		1	(7.1%)
多幸気分	1	(7.1%)	0		4	(28.6%)

事象名：MedDRA ver. 8.0
Drug-related TEAEs were those judged by the Investigator as possibly, probably and highly probably related to the study drug.
Source: Table 14.3.1:4

5.7.5.2.4　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った。高度の TEAE（不安）が 1 例（TPM と BRV の併用投与期間）に認められた（N01170 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.7.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01170 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.7.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01170 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.7.5.2.7 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（N01170 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

5.7.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.7.5.2.8.1 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値及び臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（N01170 試験 CSR Table 14.3.4:7）。

5.7.5.2.8.2 バイタルサイン

1 回目及び 2 回目の TPM 投与後 1～48 時間に心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧がわずかに低下した。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下の程度は 2 回目の投与後の方がやや大きかった。いずれの低下も臨床的に重要ではないと判断された（N01170 試験 CSR Table 14.3.5:1～Table 14.3.5:3）。

5.7.5.2.8.3 12 誘導心電図

12 誘導 ECG に臨床的に重要な異常所見は認められなかった（N01170 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

5.7.5.2.8.4 身体所見

試験終了来院時に身体所見の異常は認められなかった（N01170 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.7.6 結論

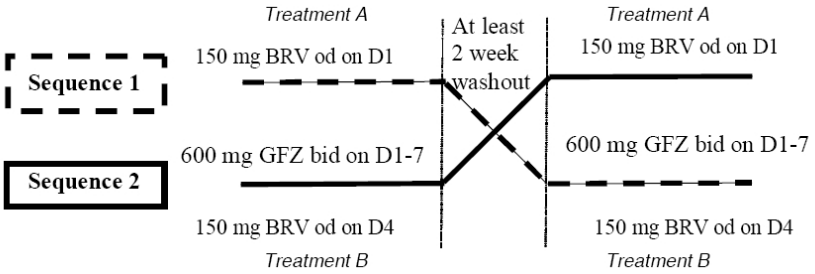
本試験の条件下で BRV は TPM と有意な相互作用が認められなかった。安全性プロファイルは、これまでの BRV の試験結果と一貫していた。

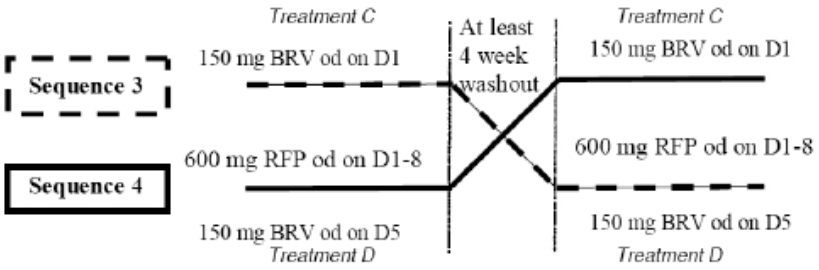
5.8　N01259 試験［健康成人男性被験者を対象にゲムフィブロジルとリファンピシンがブリーバラセタム（CYP2C8 基質）の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 投与方法×2 期クロスオーバー試験］（5.3.3.4.8：評価資料）

5.8.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.8-1 に示した。

表 5.8-1　試験方法の概略：N01259 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 健康成人男性被験者 52 例（26 例×2 サブ試験）を対象に、定常状態にあるゲムフィブロジル（GFZ）（CYP2C8 阻害剤）又はリファンピシン（RFP）（CYP2C8 誘導剤）がブリーバラセタム（BRV）を単回投与した時の BRV の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する 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、2 投与方法×2 期クロスオーバー
試験方法	本試験は、それぞれ 2 つの投与方法から成る 2 つのサブ試験（GFZ サブ試験、RFP サブ試験）から構成された。各サブ試験には 26 例が割り当てられた。 GFZ サブ試験  Source: Section 9.4.5 投与方法 A：Day 1 に BRV 150mg（50mg 経口錠×3 錠）を 1 日 1 回投与（朝） 投与方法 B：Day 1～6 に GFZ 600mg を 1 日 2 回投与（朝夕）、Day 7 に GFZ 600mg を 1 日 1 回投与（朝）、及び Day 4 に BRV 150mg を 1 日 1 回投与（朝） 投与方法 A と投与方法 B との間に 2 週間以上の wash-out 期間を設けた。 26 例の被験者を投与順 1（投与方法 A→B）又は投与順 2（投与方法 B→A）に無作為に割り付けた。

項目	内容
試験方法（続き）	RFP サブ試験  Source: Section 9.4.5 投与方法 C：Day 1 に BRV 150mg（50mg 経口錠×3 錠）を 1 日 1 回投与（朝） 投与方法 D：Day 1～8 に RFP 600mg を 1 日 1 回投与（朝）、Day 5 に BRV 150mg を 1 日 1 回投与（朝） 投与方法 C と投与方法 D との間に 4 週間以上の wash-out 期間を設けた。 26 例の被験者を投与順 3（投与方法 C→D）又は投与順 4（投与方法 D→C）に無作為に割り付けた。 BRV 及びその代謝物［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）］の血漿中濃度測定用の血漿検体を、BRV 投与前、並びに BRV 投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、6、9、12、24、36、48 及び 72 時間に採取した。また、尿中濃度測定用の尿検体を、BRV 投与後 0～12、12～24、24～48、48～72 時間に採取した。 GFZ の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を、GFZ 投与の Day 4～7 の朝の投与前に採取した。 RFP の血漿中トラフ濃度測定用の血漿検体を、RFP 投与の Day 5～8 の朝の投与前に採取した。
対象	健康成人男性
被験者数	・　計画例数：52 例（26 例×2 サブ試験） ・　スクリーニング例数：81 例 ・　無作為化例数：52 例 ・　完了例数：51 例 ・　Intention to treat（ITT）解析対象集団：52 例 ・　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：52 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 50mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） GFZ 600mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） RFP 600mg 経口錠（バッチ番号[redacted]） 投与量及び投与方法： 各投与方法（投与方法 A、B、C 及び D）で規定した用量の BRV、GFZ 又は RFP を経口投与した。
試験期間	スクリーニングから試験終了来院まで最長 9 週間 GFZ サブ試験 ・　スクリーニング期間：治験薬投与前 3 週間以内 ・　投与方法 A（BRV 単独投与）：4 日間 ・　投与方法 B（BRV と GFZ の併用投与）：7 日間 ・　両投与方法の間の wash-out 期間：2 週間 ・　試験終了来院：最終投与方法終了後 1 週間以内

項目		内容
試験期間（続き）		RFP サブ試験 · スクリーニング期間：治験薬投与前 3 週間以内 · 投与方法 C（BRV 単独投与）：4 日間 · 投与方法 D（BRV と RFP の併用投与）：8 日間 · 両投与方法の間の wash-out 期間：4 週間 · 試験終了来院：最終投与方法終了後 1 週間以内
評価項目	PK	· BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中及び尿中濃度－時間プロファイル · BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中及び尿中 PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC(0-t)、AUC、$t_{1/2}$ 及び Ae(0-72)） · BRV のその他の PK パラメータ（CL/F 及び V_z/F）
	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） · 12 誘導心電図（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。 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 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 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数を被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値で示した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度及び PK パラメータを投与方法ごとに要約統計量で示した。 GFZ 及び RFP が BRV の PK に及ぼす影響を「average bioequivalence」のコンセプトに従い評価した。 主要解析には自然対数に変換した C_{max}、AUC(0-t)、AUC 及び Ae(0-72)の統計的推測を含め、各投与方法の幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、及び Reference（BRV 単独投与）に対する Test（GFZ と BRV の併用投与、RFP と BRV の併用投与）の幾何 LSM の比（Test/Reference）とその 90% CI を算出した。また、分散分析の残差に基づく被験者内の 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 の投与方法間（Test、Reference）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与方法、投与順序及び投与方法－投与順序の交互作用を固定効果とし、投与順序で入れ子にした被験者を変量効果とした。得られた CI を逆対数変換して、幾何平均値の比（Test/Reference）の 90% CI を算出した。 AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80%～125%の標準的な生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合に、BRV に対する GFZ 又は RFP の PK 相互作用がないと結論付けた。 t_{max} は、Test と Reference の差の中央値と分布によらない 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。 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。AE を投与方法ごとに、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、重症度別及び治験薬との因果関係別に示すと共に、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び重篤な有害事象（SAE）を別表に示した。 臨床検査値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。バイタルサインは要約統計量で示し、治験薬投与前（Day 1）からの変化量を算出した。 ECG 及び身体所見の異常を一覧に示した。
治験責任医師		1 名

項目	内容
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	2007 年 2 月～2007 年 5 月

5.8.2 被験者の構成

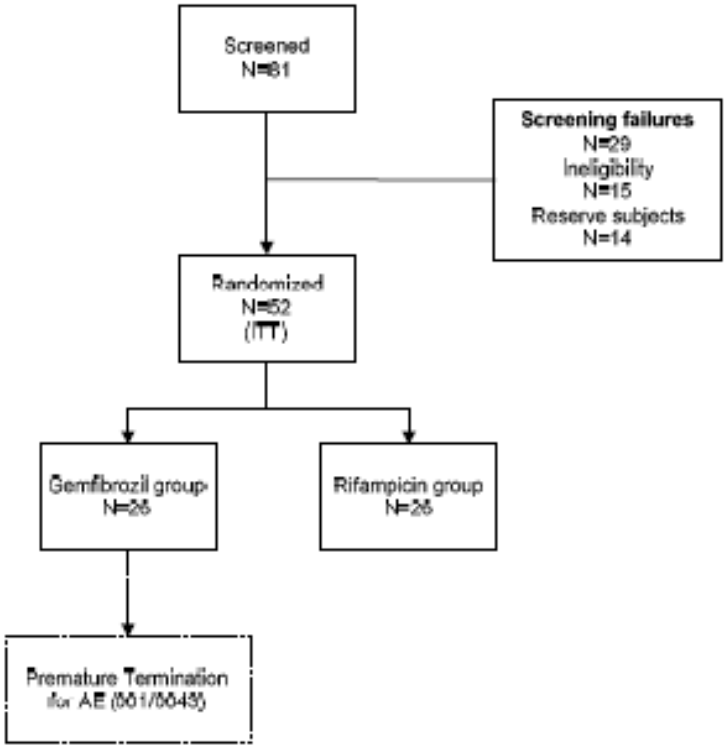
5.8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.8-1 に示した。

81 例がスクリーニングされた。このうち 29 例が無作為化されず（スクリーニング不適格が 15 例、予備被験者が 14 例）、52 例（GFZ サブ試験 26 例、RFP サブ試験 26 例）が無作為化された。GFZ サブ試験の 1 例が AE のため試験を中止し、51 例（GFZ サブ試験 25 例、RFP サブ試験 26 例）が試験を完了した。

ITT 解析対象集団には BRV を投与された 52 例が含まれた。PPS には、ITT 解析対象集団の 52 例が含まれたが、PK 評価に影響する治験実施計画書からの逸脱が認められた 2 例は部分的に除外された（N01259 試験 CSR Table 14.1.1:1、Listing 16.2.3:1）。

図 5.8-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:2

5.8.3 被験者背景

5.8.3.1 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 5.8-2 に示した。

白人が 51 例、黒人が 1 例であった。全体の年齢の範囲は 18.9～56.1 歳、平均値（SD）は 30.56 歳（9.38 歳）であった。BMI の範囲は 18.7～28.3kg/m^2 であった。

表 5.8-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Descriptive Statistics	GFZ Group N=26	RFP Group N=26	Overall N=52
Age (years) [(a)]	n	26	26	52
	Mean (SD)	30.71 (8.86)	30.41 (10.06)	30.56 (9.38)
	Min – Max	18.9 – 50.0	20.6 – 56.1	18.9 – 56.1
Race				
Caucasian	n (%)	26 (100%)	25 (96.2%)	51 (98.1%)
Black	n (%)	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
Weight (kg)	n	26	26	52
	Mean (SD)	77.2 (9.6)	76.2 (10.6)	76.7 (10.0)
	Min – Max	61 – 106	55 – 90	55 – 106
Height (cm)	n	26	26	52
	Mean (SD)	178.0 (7.1)	177.1 (5.4)	177.5 (6.2)
	Min – Max	167 – 196	167 – 189	167 – 196
BMI (kg/m^2) [(b)]	n	26	26	52
	Mean (SD)	24.33 (2.37)	24.26 (2.85)	24.30 (2.60)
	Min – Max	20.1 – 28.3	18.7 – 28.0	18.7 – 28.3

(a) Age at the first administration visit
(b) BMI=weight (kg) / [height (m)]^2
Source: Table 14.1.2:1

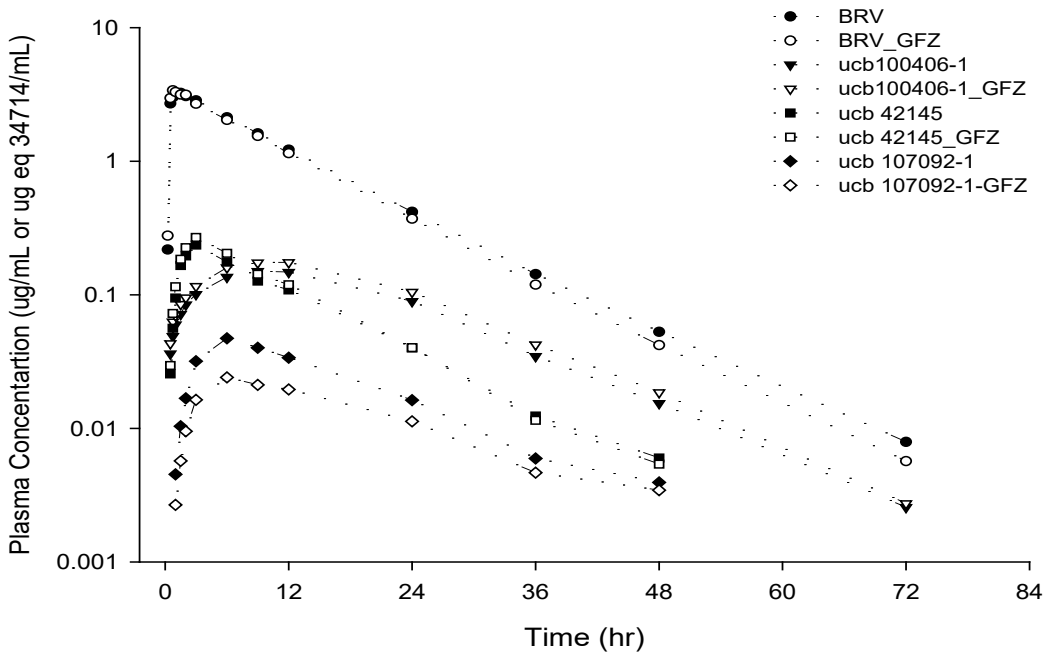
5.8.4 薬物動態

5.8.4.1 BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度

GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度－時間推移（PPS）を図 5.8-2 に示した。

BRV、ucb 42145 及び ucb-100406-1 の血漿中濃度－時間推移は、BRV 単独投与と GFZ との併用投与で類似していた。一方、血漿中 ucb-107092-1 濃度は、BRV 単独投与よりも GFZ との併用投与で経時的に低値となった。

図 5.8-2　GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度－時間推移（幾何平均値）（PPS）

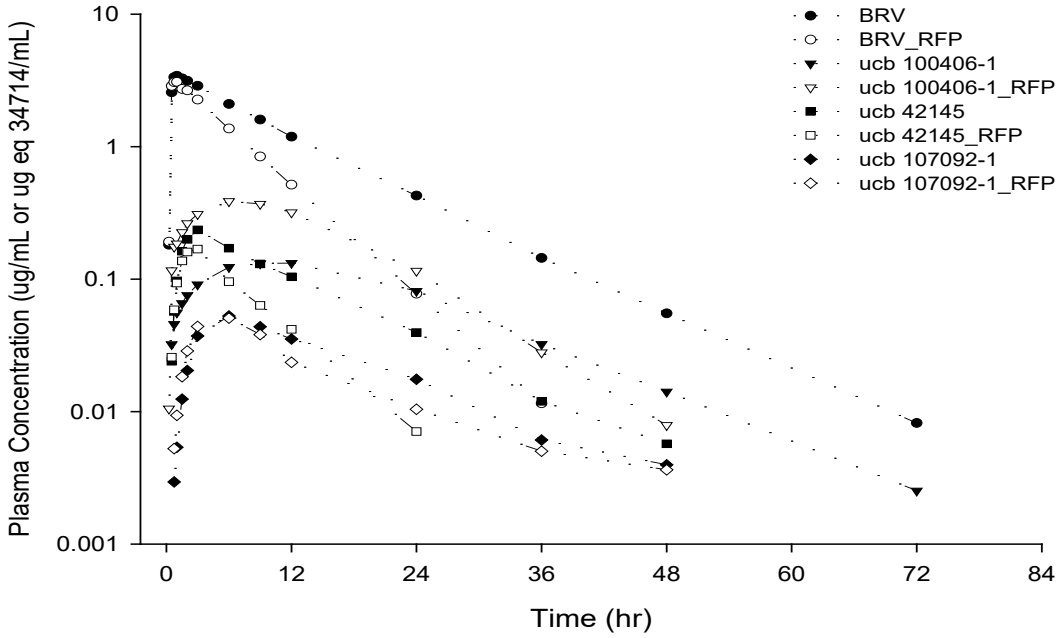


Source: Figure 11:2

RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度－時間推移（PPS）を図 5.8-3 に示した。

血漿中 BRV 濃度は、最高に達した後、BRV 単独投与よりも RFP との併用投与で低値となった。定常状態にある RFP のもとで BRV を投与した時、薬物消失速度が約 2 倍上昇することが示された。血漿中 ucb 42145 濃度－時間推移は、血漿中 BRV 濃度－時間推移と類似していた。RFP の併用の有無に関わらず、ucb 42145 の消失相の傾きは、BRV の消失相の傾きと並行していた。投与後 36 時間までの血漿中 ucb-100406-1 濃度は、特に最高血漿中濃度到達時間の前後で、BRV 単独投与よりも RFP との併用投与で有意な高値を示した。ucb-100406-1 が最高血漿中濃度に到達するまでの時間は、BRV 単独投与よりも RFP との併用投与で短縮し、消失速度も速かった。BRV を RFP と併用投与した時、血漿中 ucb-107092-1 濃度の変化は、BRV 及びその他の代謝物の血漿中濃度の変化と比較的類似していた。

図 5.8-3　RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の血漿中濃度－時間推移（幾何平均値）（PPS）



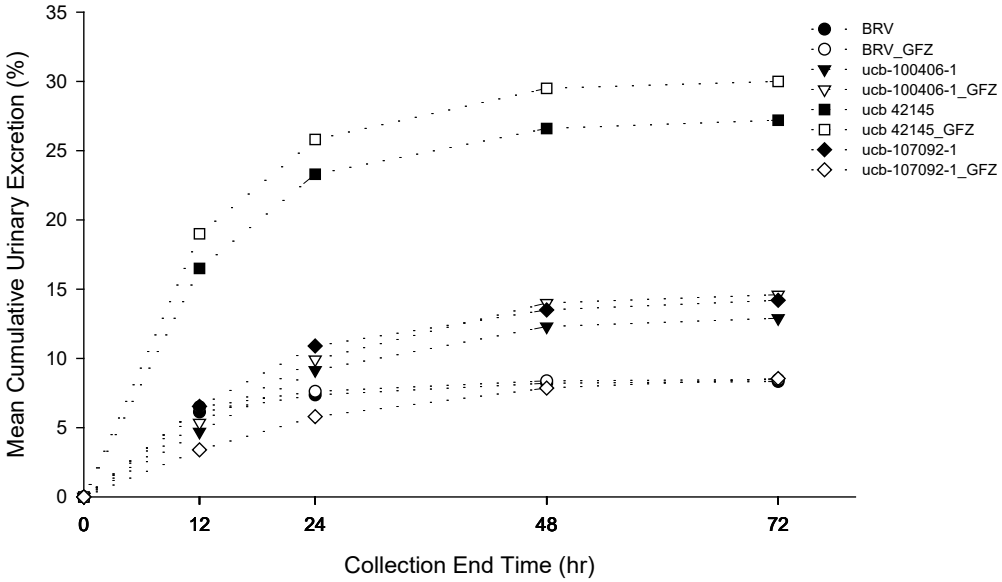
Source: Figure 11:4

5.8.4.2　BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の尿中排泄

GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の尿中累積排泄率－時間推移（PPS）を図 5.8-4 に示した。

BRV の尿中累積排泄率に GFZ の併用の有無で差は認められなかった。BRV を GFZ と併用投与した時、ucb 42145 の排泄量は経時的に増加し、ucb-100406-1 の排泄量は経時的にやや増加した。一方、ucb-107092-1 の排泄量は顕著に減少した。

図 5.8-4　GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の尿中累積排泄率－時間推移（幾何平均値）（PPS）

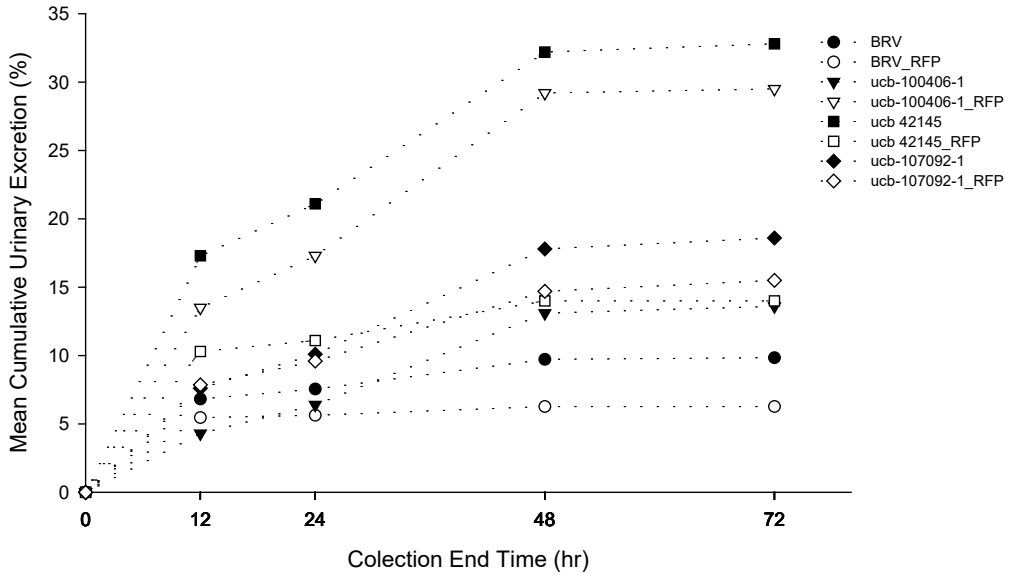


Source: Figure 11:6

RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の尿中累積排泄率－時間推移（PPS）を図 5.8-5 に示した。

BRV を RFP と併用投与した時、BRV 及び ucb 42145 の排泄量は減少したが、ucb-100406-1 の排泄量は増加し、総排泄量としては減少した。

図 5.8-5 RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の尿中累積排泄率－時間推移（幾何平均値）（PPS）



Source: Figure 11:8

5.8.4.3 BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の薬物動態パラメータ

GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータ（PPS）を表 5.8-3 に示した。

BRV の PK パラメータは、すべて BRV 単独投与と GFZ との併用投与で類似していた。

ucb-100406-1 では、GFZ との併用投与で C_{max}、AUC(0-t)及び AUC が約 20%上昇及び増加したが、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は BRV 単独投与と GFZ との併用投与で比較的類似していた。

ucb 42145 では、GFZ との併用投与で C_{max} が 17%上昇し、AUC(0-t)及び AUC が約 10%増加した。一方、$t_{1/2}$ は 7%短縮した。

ucb-107092-1 では、GFZ との併用投与で C_{max} が 50%低下、AUC(0-t)及び AUC が 35%～40%減少、Ae(0-72)が 40%減少した。一方、$t_{1/2}$ は 40%延長した。

表 5.8-3　GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（PPS）

		BRV (N=25) GeoMean (GeoCV%)	BRV + GFZ (N=26) GeoMean (GeoCV%)
Brivaracetam PK parameters			
C_{max}	(µg/mL)	4.15 (24.3)	4.16 (26.2)
t_{max} [(a)]	(h)	0.5 (0.25 – 2.00)	0.63 (0.25 – 2.00)
AUC(0-t)	(µg·h/mL)	41.3 (14.7)	39.1 (16.6)
AUC	(µg·h/mL)	41.4 (14.8)	39.2 (16.6)
λ	(1/h)	0.0857 (13.4)	0.0907 (14.8)
$t_{1/2}$	(h)	8.09 (13.4)	7.64 (14.8)
CL/F	(L/h)	3.62 (14.8)	3.83 (16.6)
V_z/F	(L)	42.3 (12.9)	42.2 (13.7)
CL_R	(L/h)	0.302 (33.3)	0.326 (20.5)*
Ae	(mg)	12.5 (28.8)	12.7 (20.8)*
fe	(%)	8.33 (28.8)	8.47 (20.8)*
ucb-100406-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.154 (52.3)	0.183 (49.0)
t_{max} [(a)]	(h)	9.0 (6.0 – 12.0)	9.0 (1.0 – 12.0)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	4.12 (44.9)	4.87 (47.0)
AUC	(µg eq·h/mL)	4.18 (44.6)	4.94 (45.4)
λ	(1/h)	0.0724 (13.4)	0.0750 (15.5)
$t_{1/2}$	(h)	9.58 (13.4)	9.25 (15.5)
CL_{fm}/F	(L/h)	0.467 (50.4)	0.565 (55.6)
CL_R	(L/h)	4.62 (14.6)	4.39 (22.2)*
Ae	(mg eq)	19.3 (43.1)	22.0 (46.4)*
fe	(% eq dose)	12.9 (43.1)	14.6 (46.4)*
ucb 42145 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.244 (20.1)	0.285 (21.8)
t_{max} [(a)]	(h)	3.0 (1.5 – 6.0)	3.0 (2.0 – 6.0)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	3.23 (22.3)	3.55 (22.0)
AUC	(µg eq·h/mL)	3.29 (22.5)	3.61 (22.0)
λ	(1/h)	0.0807 (17.9)	0.0868 (16.8)
$t_{1/2}$	(h)	8.59 (17.9)	7.99 (16.8)
CL_{fm}/F	(L/h)	0.983 (18.8)	1.16 (19.6)
CL_R	(L/h)	12.4 (25.4)	12.5 (22.1)*
Ae	(mg eq)	40.7 (20.6)	45.1 (26.3)*
fe	(% eq dose)	27.2 (20.6)	30.0 (26.3)*
ucb-107092-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.0476 (25.9)	0.0247 (44.3)
t_{max} [(a)]	(h)	6.0 (6.0 – 9.0)	6.0 (3.0 – 12.0)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	0.905 (22.9)	0.553 (42.0)
AUC	(µg eq·h/mL)	0.966 (21.8)	0.634 (33.3)
λ	(1/h)	0.0616 (9.2)	0.0443 (31.1)
$t_{1/2}$	(h)	11.2 (9.2)	15.7 (31.1)
CL_R	(L/h)	22.1 (20.3)	20.3 (27.1)*
Ae	(mg eq)	21.3 (19.6)	12.8 (41.9)*
fe	(% eq dose)	14.2 (19.6)	8.55 (41.9)*

GeoCV% = 100xsqrt[exp(SD^2) -1], where SD is the standard deviation of the log-transformed data.
(a) Values presented for t_{max} are median (min-max), * N=25
Source: Table 14.2.3:1, Table 14.2.3:2, Table 14.2.3:3, Table 14.2.3:4, Table 11:2

RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータ（PPS）を表 5.8-4 に示した。

BRV の PK パラメータは、BRV 単独投与と比較して RFP との併用投与で C_{max} が 11%低下、AUC(0-t)及び AUC が 45%減少、Ae(0-72)が 36%減少、$t_{1/2}$ が 45%短縮した。AUC の減少と共に、経口クリアランスが上昇した。t_{max} 及び分布容積には変化は認められなかった。

ucb 42145 の PK パラメータの変化は、BRV と RFP の併用投与でみられた BRV の PK パラメータの変化と類似していた。ucb 42145 の PK パラメータの低下の程度は、BRV の PK パラメータの低下の程度と比較してやや大きく、BRV 単独投与と比較して RFP との併用投与で C_{max} が 24%低下、AUC が 53%減少、Ae(0-72)が 57%減少、$t_{1/2}$ が 44%短縮した。

一方、ucb-100406-1 の PK パラメータは顕著に上昇し、BRV 単独投与と比較して RFP との併用投与で、C_{max} は 3 倍以上上昇、AUC(0-t)、AUC 及び Ae(0-72)は 2 倍以上増加した。$t_{1/2}$ は 30%短縮し、t_{max} の中央値は 12 時間から 6 時間に短縮した。

ucb-107092-1 の PK パラメータは、BRV 単独投与と RFP との併用投与との間で変化は小さかった。C_{max} に変化は認められず、AUC は 10%減少、Ae(0-72)は 17%減少、$t_{1/2}$ は 21%延長した。

表 5.8-4　RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（PPS）

		BRV (N=26) GeoMean (GeoCV%)	BRV + RFP (N=26) GeoMean (GeoCV%)
Brivaracetam PK parameters			
C_{max}	(µg/mL)	4.22 (21.2)	3.74 (27.1)
t_{max} [(a)]	(h)	0.75 (0.25 – 3.00)	0.625 (0.25 – 2.00)
AUC(0-t)	(µg·h/mL)	41.1 (14.6)	22.8 (23.4)
AUC	(µg·h/mL)	41.2 (14.7)	22.8 (23.4)
λ	(1/h)	0.0846 (11.4)	0.155 (23.7)
$t_{1/2}$	(h)	8.19 (11.4)	4.49 (23.7)
CL/F	(L/h)	3.64 (14.7)	6.57 (23.4)
V_z/F	(L)	43.0 (10.5)	42.5 (14.2)
CL_R	(L/h)	0.358 (21.4)	0.412 (26.7)
Ae	(mg)	14.8 (26.0)	9.41 (30.7)
fe	(%)	9.84 (26.0)	6.27 (30.7)
ucb-100406-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.137 (67.3)	0.419 (34.3)
t_{max} [(a)]	(h)	12.0 (0.5 – 12.0)	6.0 (6.0 – 9.0)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	3.69 (63.5)	7.71 (41.5)
AUC	(µg eq·h/mL)	3.77 (62.1)	7.80 (40.7)
λ	(1/h)	0.0729 (9.48)	0.104 (17.2)
$t_{1/2}$	(h)	9.51 (9.48)	6.67 (17.2)
CL_{fm}/F	(L/h)	0.496 (80.9)	1.94 (71.8)
CL_R	(L/h)	5.43 (27.7)	5.67 (29.8)
Ae	(mg eq)	20.5 (67.3)	44.2 (49.7)
fe	(% eq dose)	13.6 (67.3)	29.5 (49.7)

		BRV (N=26) GeoMean (GeoCV%)	BRV + RFP (N=26) GeoMean (GeoCV%)
ucb 42145 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.242 (21.2)	0.184 (28.8)
t_{max} [(a)]	(h)	3.0 (2.0 – 6.0)	2.0 (1.5 – 3.0)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	3.16 (22.7)	1.48 (29.9)
AUC	(µg eq·h/mL)	3.23 (22.9)	1.51 (29.8)
λ	(1/h)	0.0813 (15.4)	0.145 (21.2)
$t_{1/2}$	(h)	8.52 (15.4)	4.76 (21.2)
CL_{fm}/F	(L/h)	1.19 (22.4)	0.922 (26.3)
CL_R	(L/h)	15.2 (24.7)	13.9 (31.4)
Ae	(mg eq)	49.2 (23.4)	21.1 (34.7)
fe	(% eq dose)	32.8 (23.4)	14.0 (34.7)
ucb-107092-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	0.0530 (21.5)	0.0516 (24.5)
t_{max} [(a)]	(h)	6.0 (6.0 – 12.0)	6.0 (3.0 – 6.03)
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	0.976 (17.5)	0.854 (22.9)
AUC	(µg eq·h/mL)	1.04 (17.3)	0.933 (22.1)**
λ	(1/h)	0.0620 (12.8)	0.0516 (28.7)**
$t_{1/2}$	(h)	11.2 (12.8)	13.4 (28.7)**
CL_R	(L/h)	27.0 (24.1)	24.7 (26.0)**
Ae	(mg eq)	27.9 (27.9)	23.3 (29.5)
fe	(% eq dose)	18.6 (27.9)	15.5 (29.5)

GeoCV% = 100xsqrt[exp(SD^2) -1], where SD is the standard deviation of the log-transformed data.
(a) Values presented for t_{max} are median (min-max), ** N=23
Source: Table 14.2.3:1, Table 14.2.3:2, Table 14.2.3:3, Table 14.2.3:4, Table 11:3

5.8.4.4 BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の薬物動態に対する GFZ（シトクロム P4502C8 阻害剤）及び RFP（シトクロム P4502C8 誘導剤）の影響

GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータに対する GFZ の影響（PPS）を表 5.8-5 に示した。

BRV のすべての PK パラメータの幾何平均値の比［Test（BRV と GFZ の併用投与）／Reference（BRV 単独投与）］は 100%に近かった。AUC(0-t)、AUC 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比の 90% CI は上限値が 100%をわずかに下回ったが、80%～125%の範囲内に完全に含まれた。

ucb-100406-1 及び ucb 42145 の C_{max}、AUC(0-t)、AUC 及び Ae(0-72)の幾何平均値の比は 110%～120%であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値の比は 100%をやや下回った。ucb 42145 の C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI の上限値が 125%をわずかに超えたことを除き、その他の PK パラメータの 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれた。

ucb-107092-1 では、$t_{1/2}$ を除くすべての PK パラメータの幾何平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲を下回った。$t_{1/2}$ の幾何平均値の比は明らかに上昇し、90% CI の下限値は 125%であった。

BRV 及びその代謝物の t_{max} は、GFZ の併用の有無に関わらず同程度であった。

表 5.8-5　GFZ サブ試験（定常状態にある GFZ のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータに対する GFZ の影響（PPS）

		BRV + GFZ	
		Test/reference (90% CI) [a]	CV (%) [b]
Brivaracetam PK parameters			
C_{max}	(µg/mL)	101 (93.7 – 108)	15.0
t_{max} [a]	(h)	0.00 (−0.13; 0.13)	NA
AUC(0-t)	(µg·h/mL)	95.0 (92.9 – 97.2)	4.71
AUC	(µg·h/mL)	95.0 (92.9 – 97.2)	4.67
$t_{1/2}$	(h)	94.2 (92.8 – 95.6)	3.01
Ae	(mg)	103 (94.6 – 112)	17.6
ucb-100406-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	119 (113 – 124)	9.55
t_{max} [a]	(h)	0.00 (−1.50; 0.00)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	118 (114 – 122)	7.39
AUC	(µg eq·h/mL)	118 (114 – 122)	7.12
$t_{1/2}$	(h)	96.7 (94.1 – 99.3)	5.60
Ae	(mg eq)	113 (106 – 120)	12.7
ucb 42145 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	117 (108 – 127)	17.1
t_{max} [a]	(h)	0.00 (0.00; 0.75)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	111 (106 – 116)	9.86
AUC	(µg eq·h/mL)	110 (105 – 116)	9.76
$t_{1/2}$	(h)	92.9 (89.9 – 95.9)	6.70
Ae	(mg eq)	111 (102 – 121)	17.4
ucb-107092-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	51.6 (46.2 – 57.8)	23.5
t_{max} [a]	(h)	0.00 (0.00; 0.00)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	60.9 (55.1 – 67.4)	21.2
AUC	(µg eq·h/mL)	65.5 (60.6 – 70.7)	16.2
$t_{1/2}$	(h)	139 (125 – 155)	23.4
Ae	(mg eq)	59.8 (53.1 – 67.4)	24.8

(a) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA, for t_{max}: median point estimate and 90% non-parametric confidence interval of the difference Test-Reference (h).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
NA=Not applicable
Source: Table 14.2.3:5, Table 14.2.3:6, Table 14.2.3:7, Table 14.2.3:8

RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータに対する RFP の影響（PPS）を表 5.8-6 に示した。

BRV 及び ucb 42145 では、すべての PK パラメータについて、幾何平均値の比［Test（BRV と RFP の併用投与）／Reference（BRV 単独投与）］とその 90% CI のパターンが類似していた。C_{max} の幾何平均値の比は、BRV で 89%及び ucb 42145 で 76%であり、その他のパラメータの幾何平均値の比（約 50%）と比較して、RFP の影響は比較的小さかった。BRV の C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれた。BRV 及び ucb 42145 の AUC(0-t)及び AUC は約半分に減少し、RFP の影響が示された。

ucb-100406-1 の PK パラメータに対しても RFP の顕著な影響が認められ、C_{max} が 3 倍上昇し、AUC(0-t)及び AUC が 2 倍増加した。

ucb-107092-1 では RFP の影響は小さく、C_{max} 及び t_{max} に対する影響は認められなかった。また、AUC(0-t)及び AUC は減少したものの、80%～125%の範囲であった。しかし、Ae 及び $t_{1/2}$ では RFP の影響がみられた。

表 5.8-6 RFP サブ試験（定常状態にある RFP のもとで BRV 150mg を投与）での BRV 及びその代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の PK パラメータに対する RFP の影響（PPS）

		BRV + RFP	
		Test/reference (90% CI) [a]	CV (%) [b]
Brivaracetam PK parameters			
C_{max}	(µg/mL)	88.7 (83.0 – 94.8)	14.1
t_{max} [a]	(h)	−0.01 (−0.25; 0.13)	NA
AUC(0-t)	(µg·h/mL)	55.5 (53.3 – 57.7)	8.31
AUC	(µg·h/mL)	55.4 (53.3 – 57.6)	8.23
$t_{1/2}$	(h)	54.8 (52.1 – 57.5)	10.4
Ae	(mg)	63.7 (59.0 – 68.8)	16.2
ucb-100406-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	306 (268 – 351)	29.2
t_{max} [a]	(h)	−4.5 (−4.50; −3.00)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	209 (194 – 225)	16.1
AUC	(µg eq·h/mL)	207 (192 – 223)	15.7
$t_{1/2}$	(h)	70.2 (67.5 – 73.1)	8.43
Ae	(mg eq)	216 (196 – 238)	20.8
ucb 42145 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	76.1 (70.8 – 81.8)	15.3
t_{max} [a]	(h)	−0.50 (−1.00; −0.50)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	46.8 (44.5 – 49.2)	10.6
AUC	(µg eq·h/mL)	46.8 (44.5 – 49.2)	10.7
$t_{1/2}$	(h)	55.9 (53.7 – 58.2)	8.39
Ae	(mg eq)	42.8 (39.5 – 46.5)	17.3
ucb-107092-1 PK parameters			
C_{max}	(µg eq/mL)	97.4 (91.7 – 103)	12.7
t_{max} [a]	(h)	−1.5 (−1.50; 0.00)	NA
AUC(0-t)	(µg eq·h/mL)	87.4 (83.6 – 91.5)	9.56
AUC	(µg eq·h/mL)	90.2 (86.8 – 93.8)	7.60
$t_{1/2}$	(h)	121 (111 – 131)	17.2
Ae	(mg eq)	83.3 (78.4 – 88.5)	12.8

(a) Point estimate and 90% confidence interval (90% CI) for the Test/Reference geometric LS mean ratio (%) derived from ANOVA, for t_{max}: median point estimate and 90% non-parametric confidence interval of the difference Test-Reference (h).
(b) Intra-individual coefficient of variation (%).
NA=Not applicable
Source: Table 14.2.3:9, Table 14.2.3:10, Table 14.2.3:11, Table 14.2.3:12

5.8.5 安全性

5.8.5.1 曝露状況

GFZ サブ試験の 26 例中 25 例が、投与方法 A では Day 1 に BRV 150mg（1 日 1 回）の投与を受け、投与方法 B では Day 1～6 に GFZ 600mg（1 日 2 回）及び Day 7 の朝に GFZ 600mg の投与並びに Day 4 に BRV 150mg（1 日 1 回）の投与を受けた（Day 4 は BRV と GFZ の併用投与）。1 例が、最初の投与方法（投与方法 B）の Day 6 の朝に GFZ 600mg の投与を受けた後、AE（そう痒性皮疹）のため治験薬の投与を中止した。

RFP サブ試験の 26 例全例が、投与方法 C では Day 1 に BRV 150mg（1 日 1 回）の投与を受け、投与方法 D では Day 1～8 に RFP 600mg（1 日 1 回）及び Day 5 に BRV 150mg（1 日 1 回）の投与を受けた（Day 5 は BRV と RFP の併用投与）。

5.8.5.2 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。

5.8.5.2.1 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 5.8-7 に示した。

GFZ サブ試験では、BRV 単独投与後に 22 例（88.0%）で 38 件、GFZ 単独投与後に 3 例（11.5%）で 4 件、GFZ と BRV の併用投与後に 24 例（92.3%）で 46 件の TEAE が発現した。

RFP サブ試験では、BRV 単独投与後に 22 例（84.6%）で 34 件、RFP 単独投与後に 9 例（34.6%）で 9 件、RFP と BRV の併用投与後に 23 例（88.5%）で 39 件の TEAE が発現した。

表 5.8-7 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	GFZ Group			RFP Group		
	BRV 150mg (N=25) n (%)	GFZ 600mg bid (N=26) n (%)	GFZ 600mg bid + BRV 150mg (N=26) n (%)	BRV 150mg (N=26) n (%)	RFP 600mg od (N=26) n (%)	RFP 600mg od + BRV 150mg (N=26) n (%)
Total number of TEAEs	38	4	46	34	9	39
Subjects with at least one TEAE	22 (88. 0%)	3 (11.5%)	24 (92.3%)	22 (84. 6%)	9 (34.6%)	23 (88.5%)
Subjects with drug-related TEAEs [a]	22 (88. 0%)	2 (7.7%)	24 (92.3%)	22 (84. 6%)	9 (34.6%)	23 (88.5%)
Subjects with severe TEAEs that led to study discontinuation	0	0	1 (3.8%)	0	0	0
Subjects with serious TEAEs	0	0	0	0	0	0

(a) 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

5.8.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

GFZ サブ試験及び RFP サブ試験で発現したすべての TEAE（ITT 解析対象集団）をそれぞれ表 5.8-8 及び表 5.8-9 に示した。

GFZ サブ試験で、BRV 単独投与又は GFZ との併用投与でよくみられた TEAE は、SOC「神経系障害」（PT：浮動性めまい）及び SOC「全身障害および投与局所様態」（PT：疲労）であった。

RFP サブ試験で、BRV 単独投与又は RFP との併用投与でよくみられた TEAE は、SOC「神経系障害」（PT：浮動性めまい）及び SOC「全身障害および投与局所様態」（PT：疲労）であった。

表 5.8-8 GFZ サブ試験で発現したすべての TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	150mg BRV N=25 n (%)	600mg GFZ bid N=26 n (%)	600mg GFZ bid + 150mg BRV N=26 n (%)
免疫系障害	0	1 (3.8%)	0
季節性アレルギー	0	1 (3.8%)	0
精神障害	1 (4.0%)	0	0
多幸気分	1 (4.0%)	0	0
神経系障害	19 (76.0%)	2 (7.7%)	20 (76.9%)
浮動性めまい	19 (76.0%)	1 (3.8%)	19 (73.1%)
頭痛	0	1 (3.8%)	3 (11.5%)
傾眠	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
胃腸障害	2 (8.0%)	0	1 (3.8%)
下痢	2 (8.0%)	0	0
消化不良	0	0	1 (3.8%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.8%)
そう痒症	0	0	1 (3.8%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (3.8%)
全身障害および投与局所様態	8 (32.0%)	0	8 (30.8%)
疲労	6 (24.0%)	0	5 (19.2%)
酩酊感	3 (12.0%)	0	1 (3.8%)
ゆったり感	0	0	2 (7.7%)

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

表 5.8-9 RFP サブ試験で発現したすべての TEAE（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	150mg BRV N=25 n (%)	600mg RFP od N=26 n (%)	600mg RFP od + 150mg BRV N=26 n (%)
感染症および寄生虫症	1 (3.8%)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (3.8%)	0	0
精神障害	1 (3.8%)	0	4 (15.4%)
多幸気分	1 (3.8%)	0	4 (15.4%)
神経系障害	18 (69.2%)	1 (3.8%)	19 (73.1%)
浮動性めまい	17 (65.4%)	0	12 (46.2%)
頭痛	0	1 (3.8%)	4 (15.4%)
傾眠	2 (7.7%)	0	4 (15.4%)
眼障害	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)
視覚障害	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)
胃腸障害	0	3 (11.5%)	2 (7.7%)
下痢	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)
悪心	0	1 (3.8%)	0
全身障害および投与局所様態	7 (26.9%)	5 (19.2%)	7 (26.9%)
カテーテル留置部位血腫	1 (3.8%)	0	0
疲労	6 (23.1%)	5 (19.2%)	7 (26.9%)

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

5.8.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

GFZ サブ試験で、BRV 単独投与又は GFZ との併用投与でよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、SOC「神経系障害」（PT：浮動性めまい）及び SOC「全身障害および投与局所様態」（PT：疲労）であった（N01259 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

RFP サブ試験で、BRV 単独投与又は RFP との併用投与でよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、SOC「神経系障害」（PT：浮動性めまい）及び SOC「全身障害および投与局所様態」（PT：疲労）であった（N01259 試験 CSR Table 14.3.1:4）。

5.8.5.2.4 重症度別の有害事象

GFZ サブ試験の TEAE の重症度は、高度で治験薬の投与中止に至った TEAE の 1 件（そう痒性皮疹）を除き、すべて軽度又は中等度であった（N01259 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

RFP サブ試験の TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（N01259 試験 CSR Table 14.3.1:3）。

5.8.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01259 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.8.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01259 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.8.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

GFZ サブ試験の 1 例が TEAE［そう痒性皮疹（重症度：高度）］のため治験薬の投与を中止した（N01259 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.8.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.8.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

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（N01259 試験 CSR Table 14.3.4:2、Table 14.3.4:4）。

（2） 血液生化学検査

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（N01259 試験 CSR Table 14.3.4:1、Table 14.3.4:3）。

5.8.5.2.8.2 バイタルサイン

治験薬投与中及び投与後に、バイタルサインの平均値に重要な変化は認められなかった（N01259 試験 CSR Table 14.3.5:1～Table 14.3.5:3）。

5.8.5.2.8.3 12 誘導心電図

試験終了来院時の ECG に異常は認められなかった（N01259 試験 CSR Listing 16.2.10:1）。

5.8.5.2.8.4 身体所見

試験終了来院時に、1 例で皮膚のそう痒性紅斑が認められたが、その他に身体所見に関する異常は認められなかった（N01259 試験 CSR Listing 16.2.11:1）。

5.8.6 結論

本試験の結果から、BRV が CYP2C8 誘導剤の影響を受けることが示されたが、その影響は小さかった。本試験で認められた TEAE は、BRV 投与で一般的に認められる AE と一貫していた。BRV の投与は安全であり、良好な忍容性が確認された。

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）

5.9.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 5.9-1 に示した。

表 5.9-1　試験方法の概略：N01261 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 42 例の健康男性被験者を対象に、3 用量のブリーバラセタム（BRV）を反復投与した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を、ミダゾラム（MDZ）をプローブ基質に用いて評価する 副次目的： · BRV と MDZ を併用投与した時の安全性及び忍容性に関する情報を収集する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化
試験方法	本試験は 3 つの投与期（投与期 I～III）で構成され、各投与期の間に 7 日間の wash-out 期間を設けた。投与期 II に、被験者は BRV 5mg/日、50mg/日、又は 150mg/日［いずれも 1 日 2 回投与（均等投与）］に無作為に割り付けられた。 · 投与期 I（Day −1～2）：Day 1 に MDZ 経口錠（7.5mg）を単回投与 · 投与期 II（Day 8～14）：Day 8～14 の朝まで BRV 経口錠を 5mg/日、50mg/日、又は 150mg/日の用量で 1 日 2 回投与（均等投与）し、Day 13 の朝、BRV 投与 30 分後に MDZ 経口錠（7.5mg）を単回投与［MDZ 及び BRV の t_{max} はそれぞれ投与後 1.5 及び 2 時間であるため、MDZ 及び BRV の t_{max} がほぼ同時となるように投与した］ · 投与期 III（Day 19～21）：Day 20 に MDZ 経口錠（7.5mg）を単回投与 血漿中 BRV 濃度測定用の検体を、Day 8、11、12、13、及び 14 の朝の BRV 投与前に採取した。 血漿中 MDZ 濃度測定用の検体を、Day 1、13 及び 20 の MDZ 投与前、並びに MDZ 投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、18 及び 24 時間に採取した。
対象	健康成人男性
被験者数	· 計画例数：42 例 · スクリーニング例数：60 例 · 無作為化例数：42 例 · 完了例数：41 例 · Intention-To-Treat（ITT）解析対象集団：42 例 · 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：42 例
主な選択基準	主な選択基準： 1) 健康な成人男性 2) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 3) BMI が 19.0～28.0kg/m^2 の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： BRV 2.5mg 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]） プローブ基質： MDZ（Dormicum®） 7.5mg 経口錠（バッチ番号 B1569）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		投与量及び投与方法： BRV 5mg/日（2.5mg 経口錠）、50mg/日（25mg 経口錠）、又は 150mg/日（25mg 経口錠及び 50mg 経口錠）を、Day 8～14 に 1 日 2 回に分けて経口投与（均等投与）した。なお、Day 14 は朝 1 回のみ投与した。 MDZ 7.5mg（7.5mg 経口錠）を Day 1、13 及び 20 に単回経口投与した。
試験期間		最長 7 週間 · スクリーニング期間：3 週間 · 投与期間：3 週間 · 試験終了来院期間：1 週間
評価項目	薬物動態（PK）	· MDZ 及びその代謝物［ヒドロキシミダゾラム（OH-MDZ）］の C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$t_{1/2}$、、λ_z · MDZ の CL/F、V_z/F · MDZ に対する OH-MDZ の代謝比（OH-MDZ/MDZ）：該当する場合は AUC 比、該当しない場合は $AUC_{(0-t)}$比 · BRV の血漿中トラフ濃度（Day 8、11、12、13 及び 14 の朝の BRV 投与前）
	安全性	· 有害事象（AE） · バイタルサイン · 身体所見 · 12 誘導心電図（ECG） · 臨床検査
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 要約統計量として、カテゴリカル変数を頻度表で示し、連続変数については要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。PK データは、幾何平均値及び変動係数（CV）も算出した。 PK： PPS を対象に PK を解析した。 血漿中薬物濃度及び PK パラメータの要約統計量を MDZ の投与日及び BRV の投与量ごとに算出した。MDZ を投与する Day 13 に BRV が定常状態に到達していることを確認するため、Day 8、11、12、13 及び 14 の朝の BRV 投与前の血漿中トラフ値を評価した。 主要解析には自然対数に変換した MDZ の AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の統計的推測を含め、各投与日の幾何最小二乗平均値（LSM）とその 95%信頼区間（CI）、及び Reference（Day 1）に対する Test（Day 13 及び 20）の幾何 LSM の比（Test/Reference）とその 90% CI を算出した。また、分散分析（ANOVA）の残差に基づく被験者内の CV を算出した。BRV の投与量ごとに、自然対数に変換したデータの平均値の差の 90% CI を、反復測定 ANOVA で推定した LSM の投与日間（Test、Reference）の差及び標準誤差に基づき算出した。モデルは、投与日、BRV の投与量、投与日と BRV の投与量の交互作用を固定効果とし、投与日を反復効果、被験者を変量効果とした。BRV の投与量ごとに得られた CI を逆対数変換して、幾何 LSM の比（Test/Reference）の 90% CI を算出した。 AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI が 80.0%～125.0%の標準的な生物学的同等性の範囲に完全に含まれる場合に、MDZ に対する BRV の PK 相互作用がないと結論付けた。 t_{max} は、Test と Reference の差の中央値と分布によらない 90% CI を Hodges-Lehmann 法で算出した。

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. 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。BRV の投与量ごと及び全体で、以下の投与期間別に AE を器官別大分類及び基本語別に要約した。 · MDZ 初回投与期間：Day 1～8（BRV 投与前） · BRV 投与期間：Day 8（BRV 投与後）～Day 13（MDZ 投与前） · BRV と MDZ の併用投与期間：Day 13（MDZ 投与後）～Day 20（MDZ 投与前） · MDZ 最終投与期間：Day 20（MDZ 投与後） 重症度別の AE、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）を要約した。 臨床検査値について、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。バイタルサインの測定値及びベースライン（Day 1 の治験薬投与前）からの変化量の要約統計量を算出した。起立性変化の可能性を検討するため、仰臥位時と立位測定時の差を算出した。 ECG と身体所見を被験者別に一覧表に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（ベルギー）
公表文献	なし
治験実施期間	2007 年 1 月～2007 年 3 月

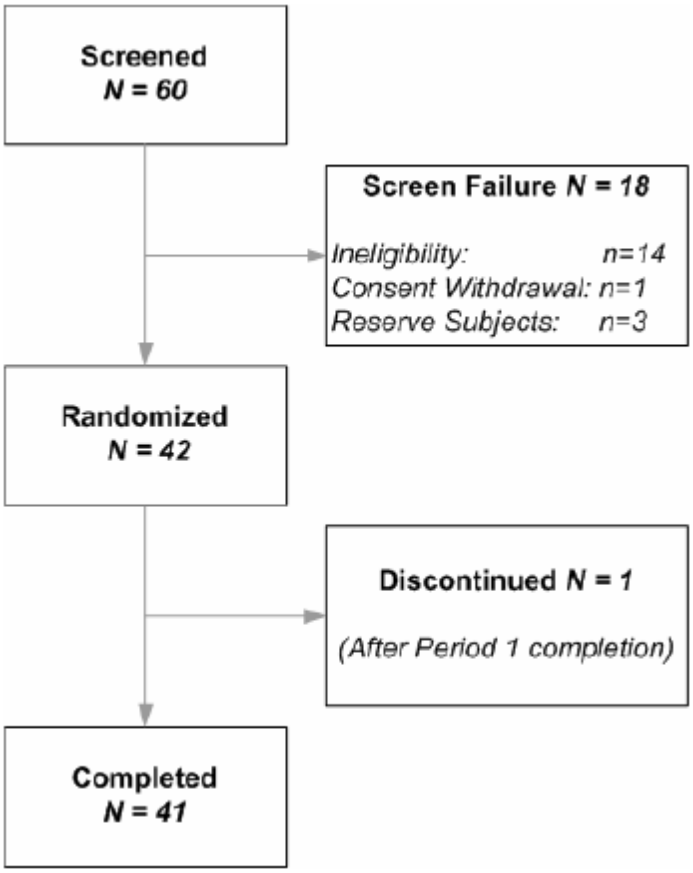
5.9.2 被験者の構成

5.9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 5.9-1 に示した。

60 例の男性がスクリーニングされた。18 例が無作為化されず（スクリーニング不適格が 14 例、同意撤回が 1 例、予備被験者が 3 例）、42 例が BRV の 3 用量（各 14 例）に無作為化され、BRV を投与された（ITT 解析対象集団）。このうち 41 例が試験を完了し、BRV 5mg/日（BRV 2.5mg 1 日 2 回）を投与された 1 例が投与期 I の完了後に個人的理由による同意撤回で試験を中止した。42 例が PPS に含まれた。42 例のうち 1 例は、PPS から部分的に除外された（N01261 試験 CSR Table 14.1.1:1）。

図 5.9-1 被験者の内訳



Source: Table 14.1.1:1, Listing 16.2.1:1, and Listing 16.2.1:2

5.9.3 被験者背景

5.9.3.1 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 5.9-2 に示した。

全体の年齢の範囲は 20.4～44.6 歳、平均値（SD）は 31.53 歳（6.71 歳）であった（N01261 試験 CSR Table 14.1.2:1）。人口統計学的特性は BRV 投与量間で同様であった。

表 5.9-2 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Parameter	Statistics	BRV 2.5mg (N=14)	BRV 25mg (N=14)	BRV 75mg (N=14)
Age (years)	Mean (SD) Min – Max	32.09 (7.58) 21.5 – 44.2	30.80 (7.43) 20.4 – 44.6	31.71 (5.33) 24.3 – 39.2
Gender Male	 n (%)	 14 (100)	 14 (100)	 14 (100)
Ethnicity African-American Caucasian Indian / Pakistani Other / Mixed race	 n (%) n (%) n (%) n (%)	 0 14 (100) 0 0	 2 (14.3) 11 (78.6) 0 1 (7.1)	 0 13 (92.9) 1 (7.1) 0
Height (cm)	Mean (SD) Min – Max	179.3 (7.7) 167 – 196	178.4 (6.5) 162 – 188	178.4 (8.8) 166 – 190
Weight (kg)	Mean (SD) Min – Max	81.3 (11.3) 64 – 104	72.7 (8.8) 60 – 87	76.5 (10.8) 55 – 98
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Min – Max	25.25 (2.51) 21.1 – 28.0	22.92 (3.05) 19.3 – 27.7	23.99 (2.49) 20.0 – 27.7
BSA (m^2)	Mean (SD) Min – Max	2.00 (0.17) 1.7 – 2.3	1.90 (0.11) 1.7 – 2.1	1.94 (0.17) 1.6 – 2.2

Source: Table 14.1.2:1

5.9.4 薬物動態

5.9.4.1 血漿中濃度

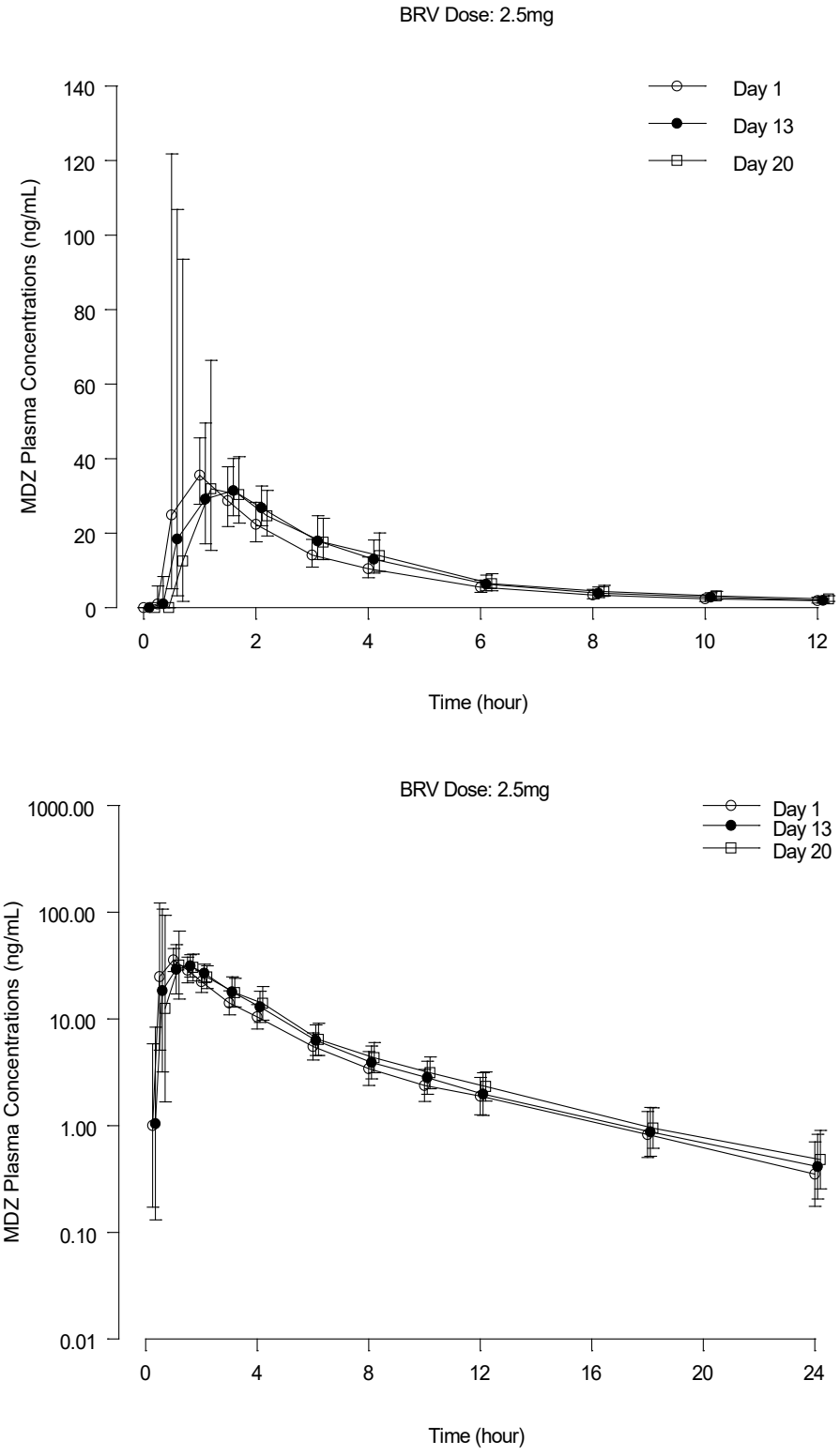
5.9.4.1.1 MDZ 及び OH-MDZ の血漿中濃度

血漿中 MDZ 濃度－時間推移（PPS）を BRV 投与量別に図 5.9-2（BRV 2.5mg 1 日 2 回投与）、図 5.9-3（BRV 25mg 1 日 2 回投与）及び図 5.9-4（BRV 75mg 1 日 2 回投与）に示した。

血漿中 MDZ 濃度推移は、いずれの BRV 投与量でも Day 1、13 及び 20 で同様であった。血漿中 MDZ 濃度の大きな変動が特に薬剤の吸収相で認められた。

図 5.9-2 血漿中 MDZ 濃度－時間推移（BRV 2.5mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

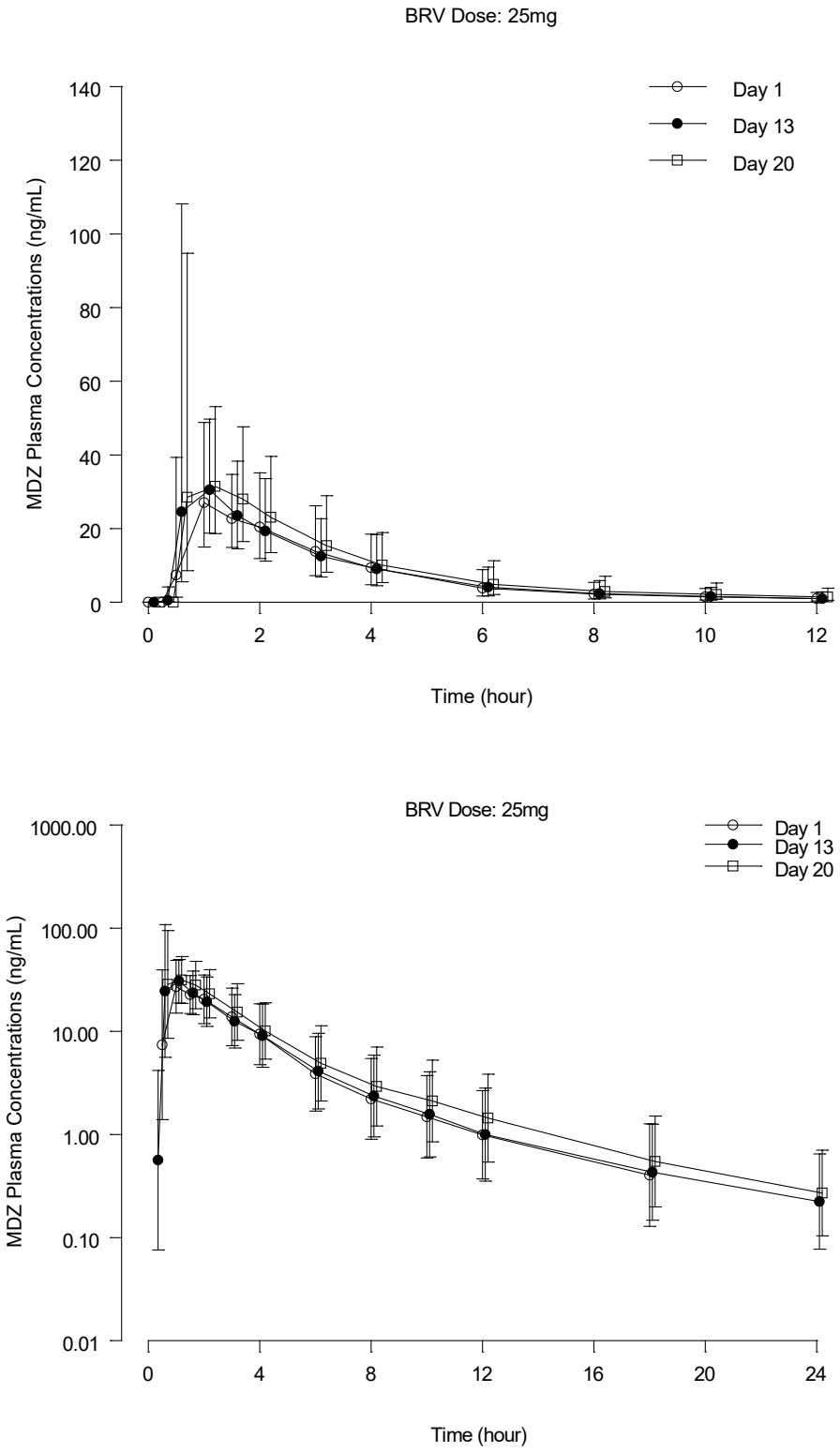
上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

図 5.9-3 血漿中 MDZ 濃度－時間推移（BRV 25mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

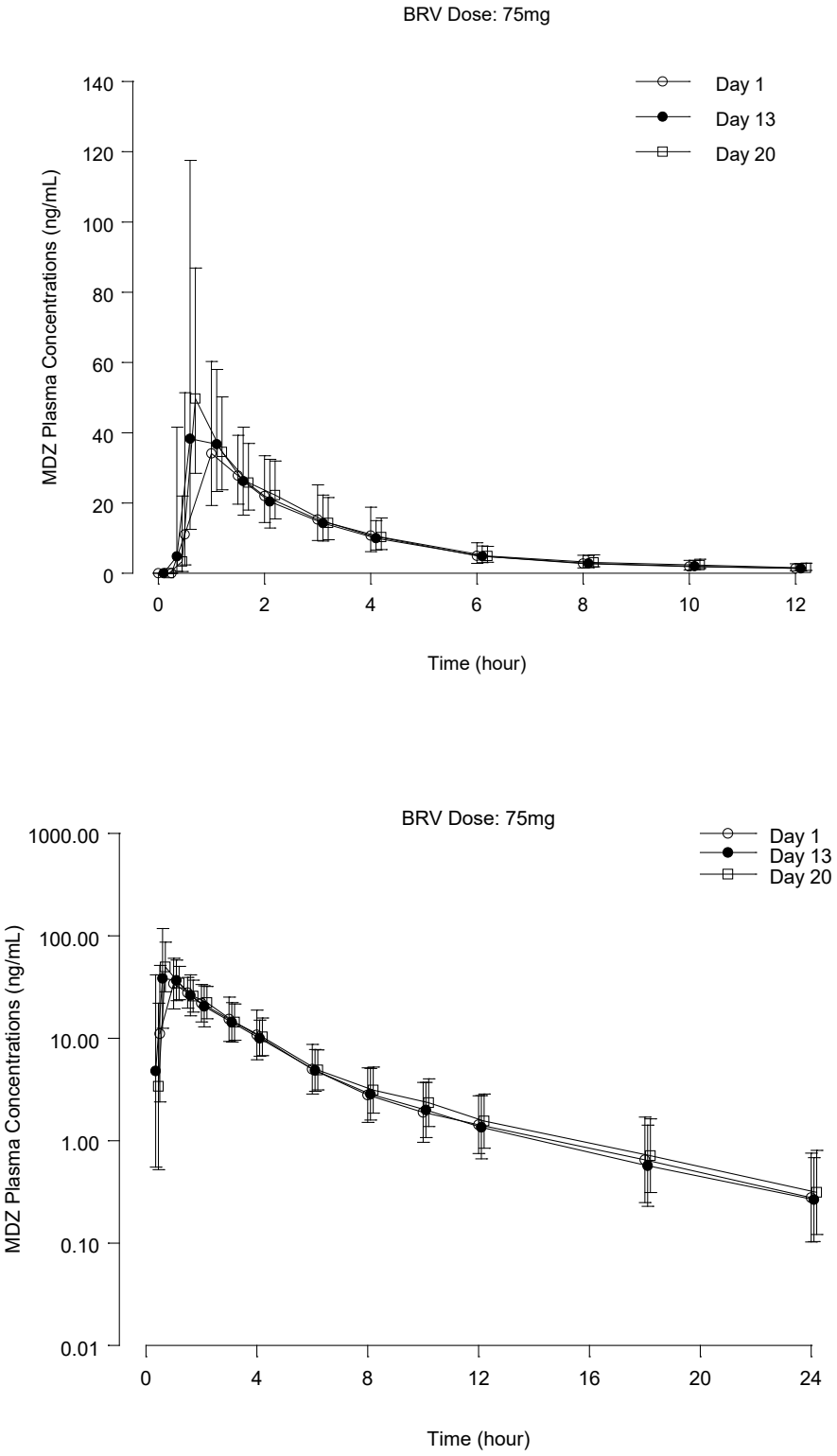
上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:1

図 5.9-4 血漿中 MDZ 濃度－時間推移（BRV 75mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



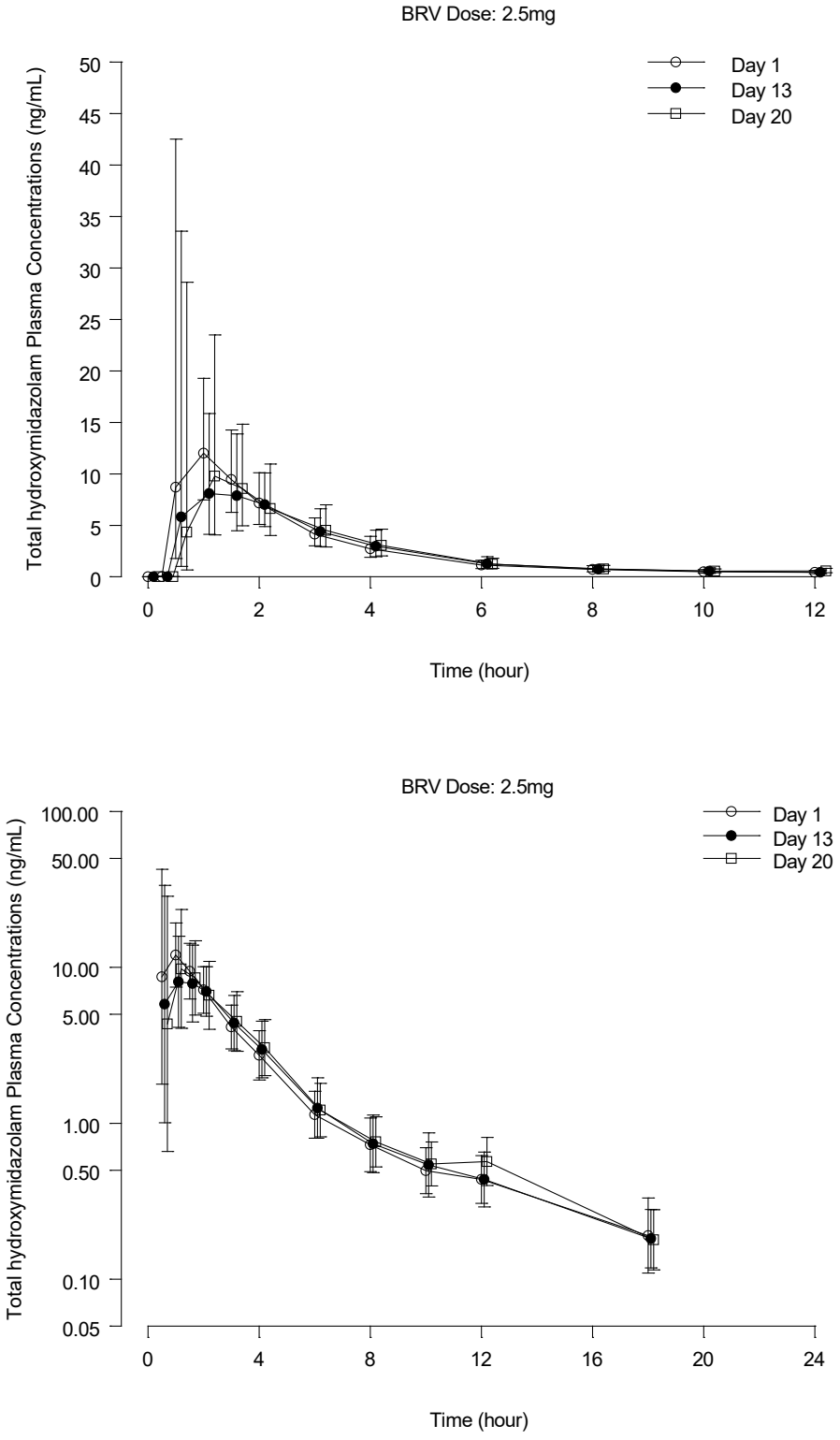
Source: Figure 14.2.1:1

血漿中 OH-MDZ 濃度－時間推移（PPS）を BRV 投与量別に図 5.9-5（BRV 2.5mg 1 日 2 回投与）、図 5.9-6（BRV 25mg 1 日 2 回投与）及び図 5.9-7（BRV 75mg 1 日 2 回投与）に示した。

血漿中 OH-MDZ 濃度推移は、いずれの BRV 投与量でも Day 1、13 及び 20 で同様であり、投与 12 時間後に腸肝循環を受ける可能性が示唆された。血漿中 OH-MDZ 濃度の変動は大きかった。

図 5.9-5 血漿中 OH-MDZ 濃度－時間推移（BRV 2.5mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

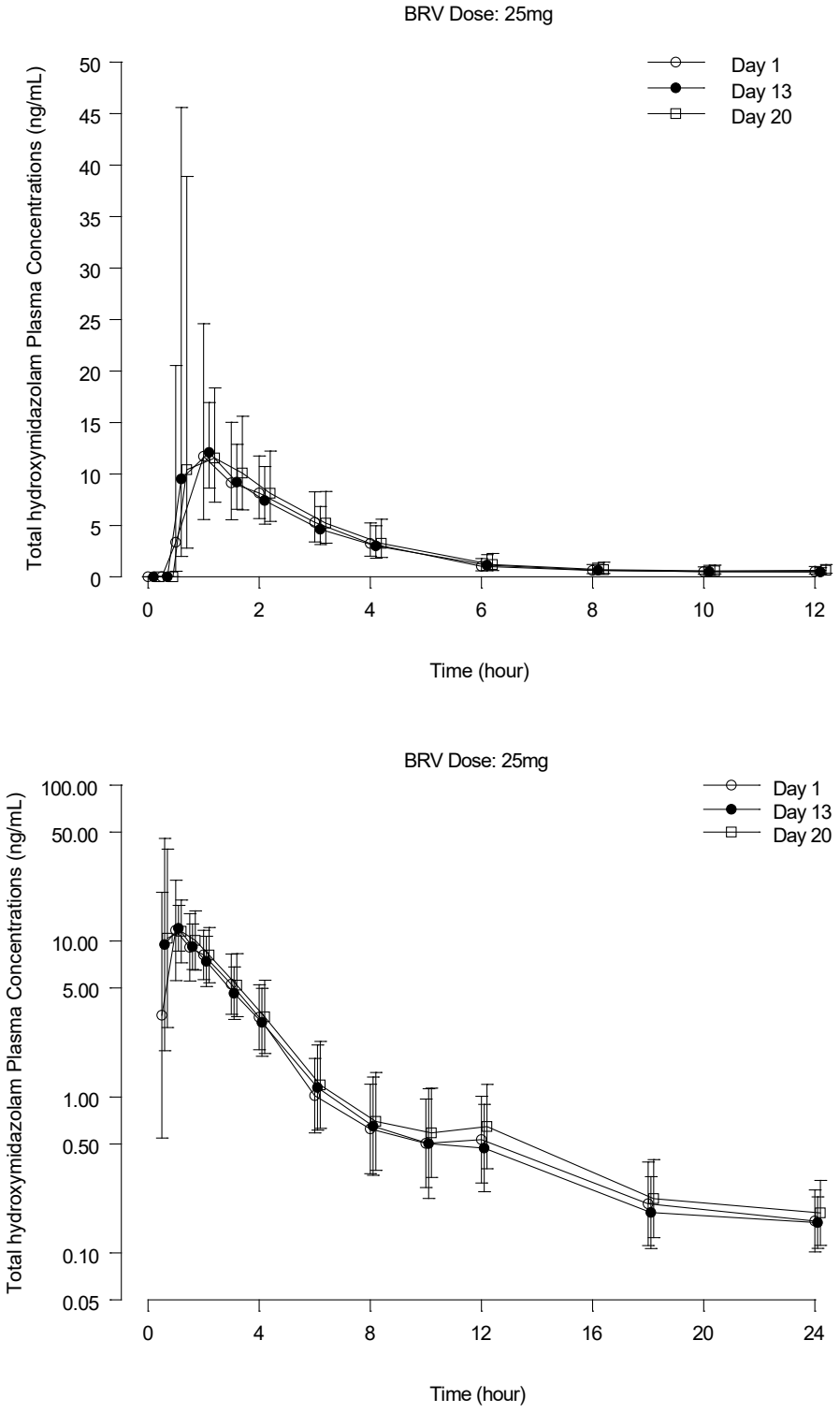
上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:2

図 5.9-6 血漿中 OH-MDZ 濃度－時間推移（BRV 25mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

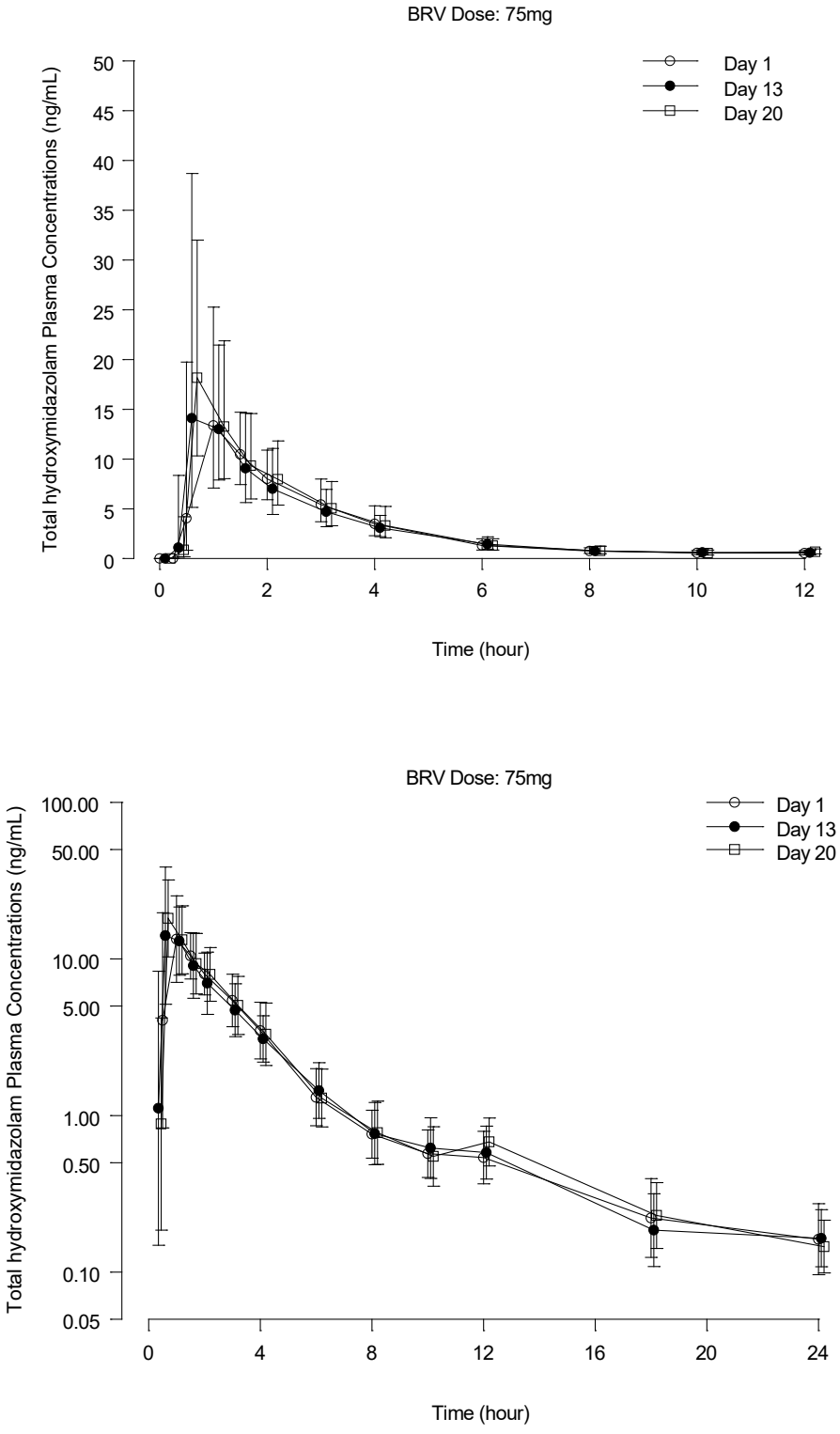
上：実数スケール、下：片対数スケール



Source: Figure 14.2.1:2

図 5.9-7 血漿中 OH-MDZ 濃度－時間推移（BRV 75mg 1 日 2 回投与）（幾何平均値±SD）（PPS）

上：実数スケール、下：片対数スケール



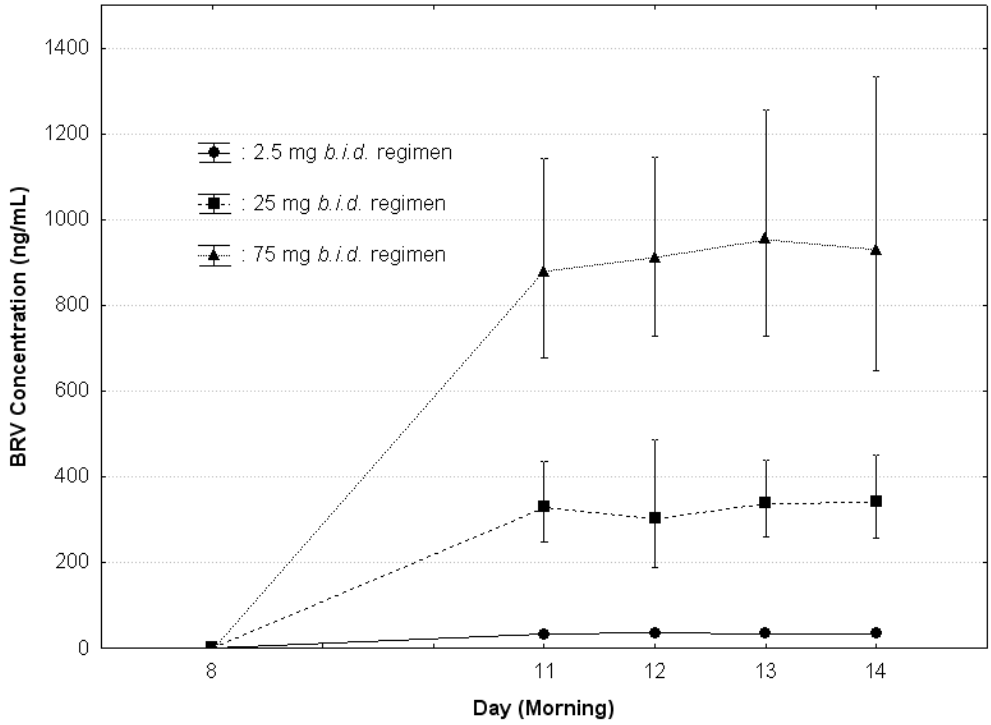
Source: Figure 14.2.1:2

5.9.4.1.2 血漿中 BRV 濃度

朝の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（PPS）を BRV 投与量別に図 5.9-8 に示した。

いずれの BRV 投与量でも、MDZ を投与する Day 13 までに血漿中 BRV 濃度は定常状態に達した。

図 5.9-8 朝の BRV の血漿中トラフ濃度－時間推移（幾何平均値±SD）（PPS）



Source: Figure 11:7

5.9.4.1.3 MDZ 及び OH-MDZ の薬物動態パラメータ

MDZ の PK パラメータ（PPS）を MDZ 投与日及び BRV 投与量別に表 5.9-3 に示した。

いずれの MDZ 投与日及び BRV 投与量でも、MDZ の PK パラメータに中程度から高度のばらつきが認められた。このばらつきのため、Day 1（BRV 投与前）、Day 13（BRV 定常状態下）、及び Day 20（BRV 投与終了後）の MDZ の PK パラメータに明らかな変化は特定されなかった。

表 5.9-3 MDZ の PK パラメータ（PPS）

PK parameters [a]	Treatment Day	BRV		
		2.5mg b.i.d. (N=14) [b]	25mg b.i.d. (N=14)	75mg b.i.d. (N =14)
C_{max} (ng/mL)	Day 1	50.61 (39.5)	37.37 (45.9)	42.94 (45.5)
	Day 13	50.91 (33.5)	43.92 (62.6)	63.86 (58.0)
	Day 20	47.01 (52.0)	52.52 (57.3)	54.11 (46.3)
AUC (ng·h/mL)	Day 1	138.3 (28.6)	107.5 (60.1)	126.3 (46.8)
	Day 13	153.4 (22.6)	112.6 (67.1)	137.0 (45.9)
	Day 20	155.9 (28.7)	135.5 (63.6)	138.7 (38.8)

PK parameters [a]	Treatment Day	BRV 2.5mg b.i.d. (N=14) [b]	BRV 25mg b.i.d. (N=14)	BRV 75mg b.i.d. (N =14)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Day 1	134.5 (27.6)	105.2 (58.6)	123.0 (45.4)
	Day 13	149.0 (21.6)	110.1 (65.9)	134.3 (44.7)
	Day 20	150.7 (28.0)	132.8 (62.9)	135.5 (37.0)
t_{max} (h)	Day 1	0.5 (0.5 – 1.5)	1.0 (0.25 – 3.0)	1.0 (0.5 – 4.0)
	Day 13	0.5 (0.5 – 2.0)	0.5 (0.5 – 2.0)	0.5 (0.25 – 1.0)
	Day 20	1.0 (0.5 – 2.0)	0.5 (0.25 – 2.0)	0.5 (0.25 – 1.0)
$t_{1/2}$ (h)	Day 1	5.167 (33.9)	4.361 (34.4)	5.060 (29.6)
	Day 13	5.385 (26.8)	4.408 (35.8)	4.661 (25.8)
	Day 20	5.280 (31.5)	4.345 (29.6)	5.093 (24.0)
λ_z	Day 1	0.1342 (33.9)	0.1589 (34.4)	0.1370 (29.6)
	Day 13	0.1287 (26.8)	0.1573 (35.8)	0.1487 (25.8)
	Day 20	0.1313 (31.5)	0.1595 (29.6)	0.1361 (24.0)
CL/F (mL/min/kg)	Day 1	11.21 (28.4)	16.09 (63.1)	13.06 (41.7)
	Day 13	10.07 (27.2)	15.36 (72.2)	12.04 (44.4)
	Day 20	9.908 (23.2)	12.77 (65.4)	11.89 (35.7)
V_z/F (L/kg)	Day 1	5.014 (31.1)	6.076 (44.2)	5.721 (35.6)
	Day 13	4.694 (31.0)	5.861 (45.8)	4.857 (30.1)
	Day 20	4.529 (28.6)	4.804 (52.9)	5.240 (22.4)

(a) GeoMean (CV%) except for t_{max}: median (min – max)
(b) N=13 for Day 13 and Day 20
Source: Table 14.2.1:4

OH-MDZ の PK パラメータ（PPS）を MDZ 投与日及び BRV 投与量別に表 5.9-4 に示した。

いずれの MDZ 投与日及び BRV 投与量でも、OH-MDZ の PK パラメータに中程度から高度のばらつきが認められた。このばらつきのため、MDZ の PK パラメータと同様に、Day 1（BRV 投与前）、Day 13（BRV 定常状態下）、及び Day 20（BRV 投与終了後）の OH-MDZ の PK パラメータに明らかな変化は特定されなかった。

表 5.9-4　OH-MDZ の PK パラメータ（PPS）

PK parameters [a]	Treatment Day	BRV 2.5mg b.i.d. (N=14)	BRV 25mg b.i.d. (N=14)	BRV 75mg b.i.d. (N =14)
C_{max} (ng/mL)	Day 1	17.27 (51.9)	16.22 (51.1)	17.02 (47.4)
	Day 13	14.51 (66.7) [b]	17.61 (63.9)	21.85 (54.7)
	Day 20	14.57 (84.9) [b]	19.76 (59.7)	20.89 (54.8)
AUC (ng·h/mL)	Day 1	40.56 (41.6)	43.20 (40.3) [c]	44.88 (29.6)
	Day 13	38.74 (42.2) [c]	44.12 (38.4) [b]	46.88 (33.0)
	Day 20	38.38 (49.6) [b]	46.30 (43.1) [d]	47.92 (34.9)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Day 1	38.59 (41.3)	40.19 (41.8)	42.94 (28.7)
	Day 13	36.04 (41.7) [b]	40.40 (42.2)	44.90 (33.8)
	Day 20	36.74 (52.6) [b]	44.71 (44.2)	46.40 (35.3)
t_{max} (h)	Day 1	0.5 (0.5 – 1.5)	1.0 (0.5 – 2.0)	1.0 (0.5 – 4.0)
	Day 13	0.5 (0.5 – 2.0) [b]	0.5 (0.5 – 1.5)	0.5 (0.25 – 1.0)
	Day 20	1.0 (0.5 – 2.0) [b]	0.5 (0.5 – 2.0)	0.5 (0.5 – 1.0)
$t_{1/2}$ (h)	Day 1	6.321 (39.8)	6.963 (24.9) [c]	6.410 (37.2)
	Day 13	5.741 (25.3) [c]	5.951 (27.5) [b]	5.922 (35.6)
	Day 20	5.394 (22.0) [b]	6.382 (15.6) [d]	6.185 (23.7)
λ_z	Day 1	0.1097 (39.8)	0.09955 (24.9) [c]	0.1081 (37.2)
	Day 13	0.1207 (25.3) [c]	0.1165 (27.5) [b]	0.1170 (35.6)
	Day 20	0.1285 (22.0) [b]	0.1086 (15.6) [d]	0.1121 (23.7)

(a) GeoMean (CV%) except for t_{max}: median (min – max)
(b) N=13
(c) N=12
(d) N=11
Source: Table 14.2.1:5

OH-MDZ と MDZ の AUC の比［AUC（OH-MDZ）/AUC（MDZ）］（PPS）を、MDZ 投与日及び BRV 投与量別に表 5.9-5 に示した。

Day 1（BRV 投与前）、Day 13（BRV 定常状態下）、及び Day 20（BRV 投与終了後）の AUC の比にも中程度から高度のばらつきが認められ、明らかな変化は特定されなかった。

表 5.9-5　OH-MDZ と MDZ の AUC の比［幾何平均値（CV%）］（PPS）

	Treatment Day	BRV		
		2.5mg b.i.d. (N=14)	25mg b.i.d. (N=14)	75mg b.i.d. (N=14)
AUC(OH-MDZ)/AUC(MDZ)	Day 1	0.2933 (27.7)	0.3915 (59.3)	0.3555 (39.2)
	Day 13	0.2449 (38.5) [a]	0.3732 (63.5)	0.3422 (33.9)
	Day 20	0.2462 (33.5) [a]	0.3421 (46.7)	0.3454 (39.6)

(a) N=13
Source: Table 14.2.1:6

5.9.4.1.4　MDZ 及び OH-MDZ の薬物動態パラメータ、並びに OH-MDZ と MDZ の AUC の比に対する BRV の相互作用

MDZ 及び OH-MDZ の PK パラメータ、並びに OH-MDZ と MDZ の AUC の比に対する BRV の相互作用の解析結果（PPS）を表 5.9-6 に示した。

MDZ 及び OH-MDZ の C_{max} の幾何 LSM の比（Day 13/Day 1）の 90% CI は、80.0%～125.0%の範囲に含まれなかった。BRV の投与量に依存して MDZ 及び OH-MDZ の C_{max} は上昇した。

MDZ の AUC の幾何 LSM の比（Day 13/Day 1）の 90% CI は、BRV 25mg 及び 75mg 1 日 2 回投与では 80.0%～125.0%の範囲内であったが、BRV 2.5mg 1 日 2 回投与では 90% CI の上限値はわずかに範囲を超えた。OH-MDZ の AUC の幾何 LSM の比（Day 13/Day 1）の 90% CI は 80.0%～125.0%の範囲内であった。

3 つの BRV 投与量を統合した結果でも同様の所見が認められ、OH-MDZ と MDZ の C_{max} の比は 80.0%～125.0%の範囲に含まれなかったが、OH-MDZ と MDZ の AUC の比（Day 13/Day 1、Day 20/Day 1）の 90% CI は 80.0%～125.0%の範囲に完全に含まれた（N01261 試験 CSR Table 14.2.1:7、Table 14.2.1:8）。

表 5.9-6　MDZ 及び OH-MDZ の PK パラメータ、並びに OH-MDZ と MDZ の AUC の比に対する BRV の相互作用の解析（PPS）

MDZ [a]				
		BRV		
Parameters	Treatment Day	2.5mg b.i.d.	25mg b.i.d.	75mg b.i.d.
C_{max} (ng/mL)	Day 13	101.5 (80.04 ;128.7)	117.5 (93.25 ;148.1)	148.7 (118.0 ;187.4)
	Day 20	93.46 (71.48 ;122.2)	140.6 (108.2 ;182.6)	126.0 (96.99 ;163.8)
AUC (ng·h/mL)	Day 13	112.0 (99.78 ;125.7)	104.8 (93.70 ;117.2)	108.5 (97.03 ;121.3)
	Day 20	113.9 (101.4 ;127.8)	126.0 (112.7 ;140.9)	109.9 (98.27 ;122.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	Day 13	112.0 (99.84 ;125.7)	104.7 (93.64 ;117.0)	109.2 (97.69 ;122.0)
	Day 20	113.3 (100.9 ;127.1)	126.2 (112.9 ;141.1)	110.1 (98.51 ;123.1)
t_{max} (h)	Day 13	0.50 (−0.50 ;1.50)	−0.50 (−0.75 ;0.00)	−0.63 (−2.00 ; −0.50)
	Day 20	0.50 (−0.25 ;0.50)	−0.25 (−0.75 ;0.25)	−0.50 (−0.75 ; −0.38)

OH-MDZ [a]				
		BRV		
	Treatment Day	2.5mg b.i.d.	25mg b.i.d.	75mg b.i.d.
C_{max} (ng/mL)	Day 13	86.19 (64.92 ;114.4)	108.6 (82.39 ;143.1)	128.4 (97.40 ;169.2)
	Day 20	86.05 (63.21 ;117.2)	121.9 (90.18 ;164.7)	122.7 (90.82 ;165.9)
AUC (ng·h/mL)	Day 13	97.64 (86.62 ;110.1)	99.21 (88.04 ;111.8)	104.4 (93.36 ;116.9)
	Day 20	98.56 (89.02 ;109.1)	109.4 (97.69 ;122.5)	106.8 (96.75 ;117.8)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Day 13	97.18 (86.51 ;109.2)	100.5 (89.83 ;112.5)	104.6 (93.43 ;117.0)
	Day 20	99.32 (89.59 ;110.1)	111.2 (100.7 ;122.9)	108.1 (97.82 ;119.4)
t_{max} (h)	Day 13	0.50 (−0.50 ;1.50)	−0.50 (−0.75 ;0.00)	−0.63 (−2.00 ; −0.50)
	Day 20	0.50 (0.00 ;0.50)	−0.50 (−0.75 ;0.25)	−0.50 (−2.00 ;0.00)
AUC(OH-MDZ)/AUC(MDZ) [a]				
		BRV		
	Treatment Day	2.5mg b.i.d.	25mg b.i.d.	75mg b.i.d.
Ratio	Day 13	86.11 (76.91 ;96.41)	95.33 (85.47 ;106.3)	96.27 (86.31 ;107.4)
	Day 20	86.50 (76.68 ;97.59)	87.37 (77.76 ;98.18)	97.17 (86.48 ;109.2)

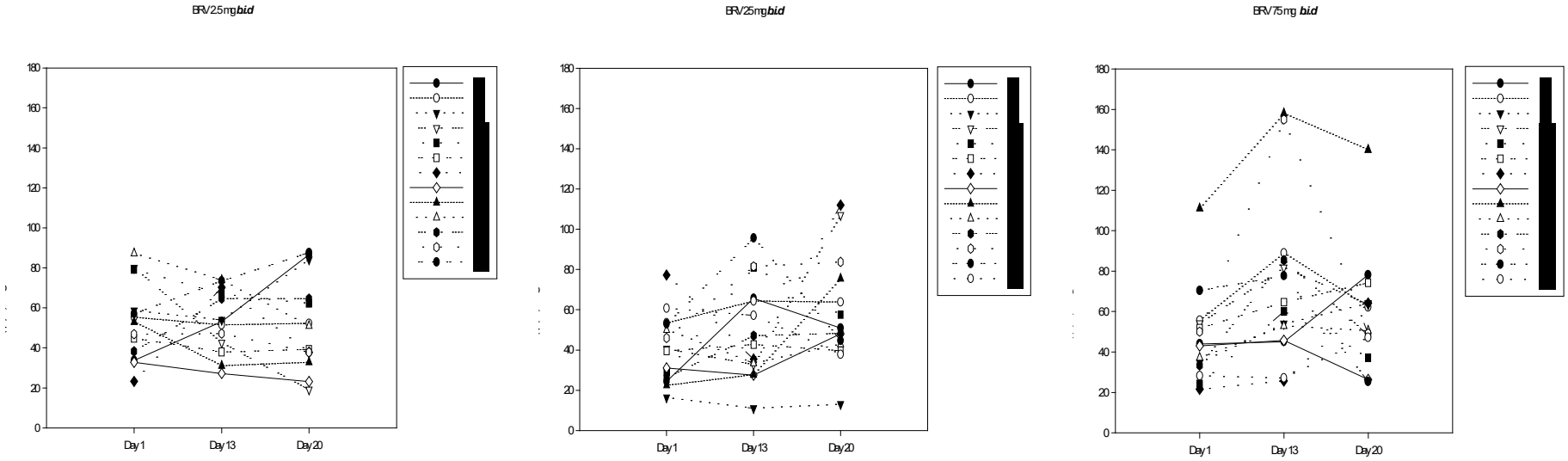
(a) Pairwise comparison: point estimate (90% confidence interval) for Day 13/Day 1 and Day 20/Day 1 geometric lsmean ratios (%) derived from ANOVA; for t_{max}: median point estimate (90% non-parametric confidence interval) of the difference Test (Day 13 and Day 20) – Reference (Day 1)

Source: Table 14.2.1:7, Table 14.2.1:8, and Table 14.2.1:9

MDZ の C_{max} 及び AUC の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）をそれぞれ図 5.9-9 及び図 5.9-10 に、OH-MDZ の C_{max} 及び AUC の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）をそれぞれ図 5.9-11 及び図 5.9-12 に示した。

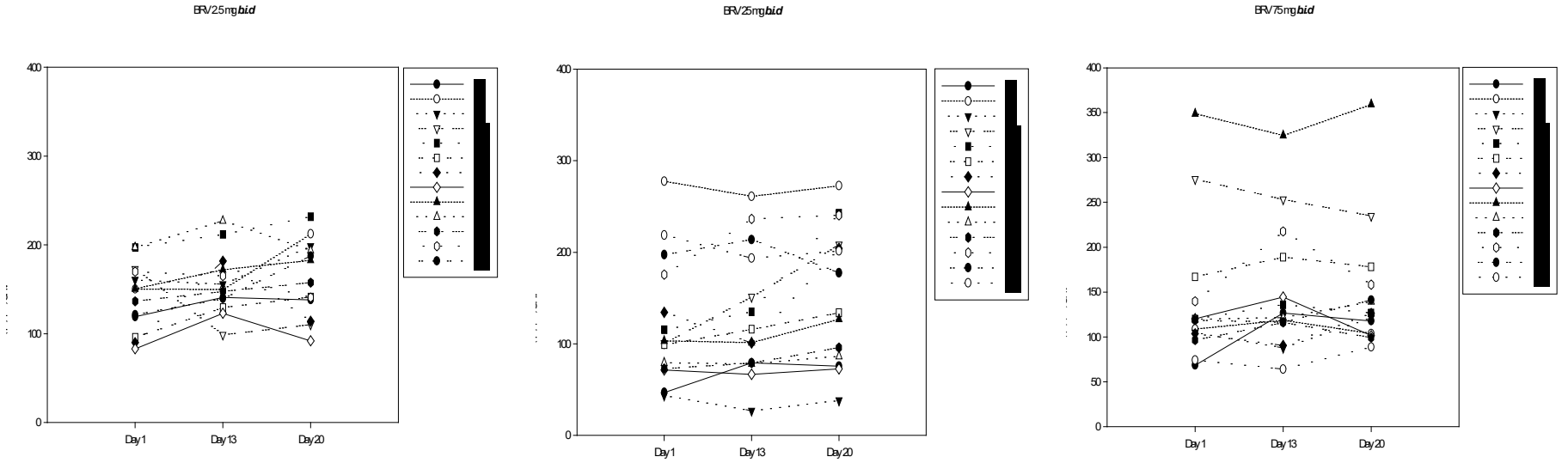
これらの結果（Ping-pong Plot）は、既に述べた被験者間のばらつきを明確に示すものであり、MDZ 及び OH-MDZ に対する BRV の明らかな系統的傾向は認められなかった。

図 5.9-9　MDZ の C_{max} の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）



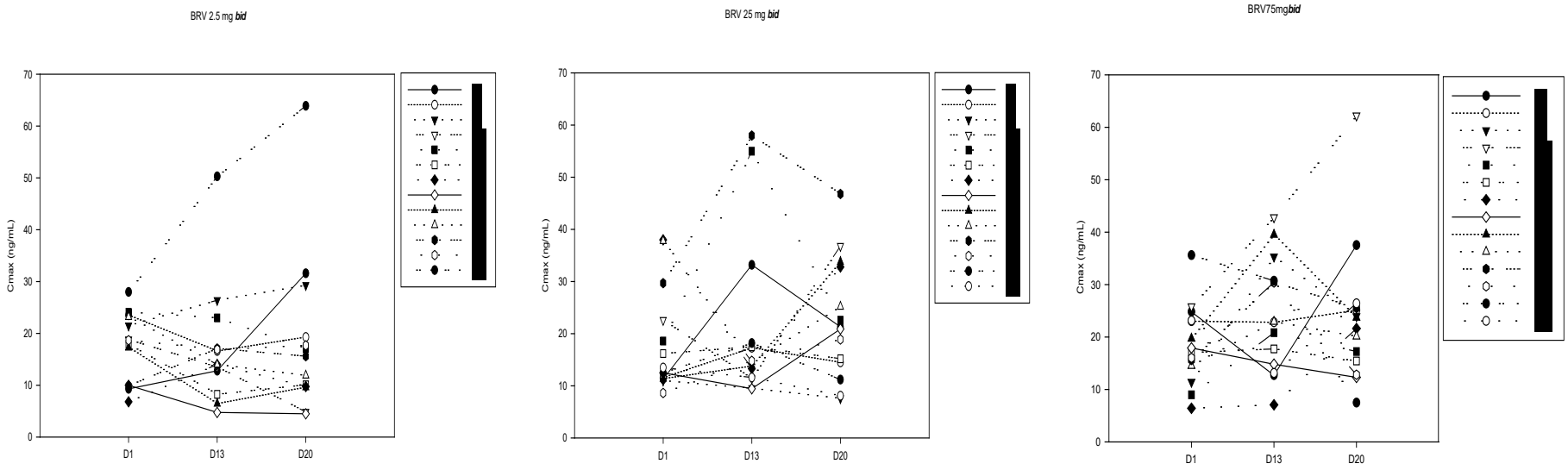
Source: Figure 11:8

図 5.9-10　MDZ の AUC の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）



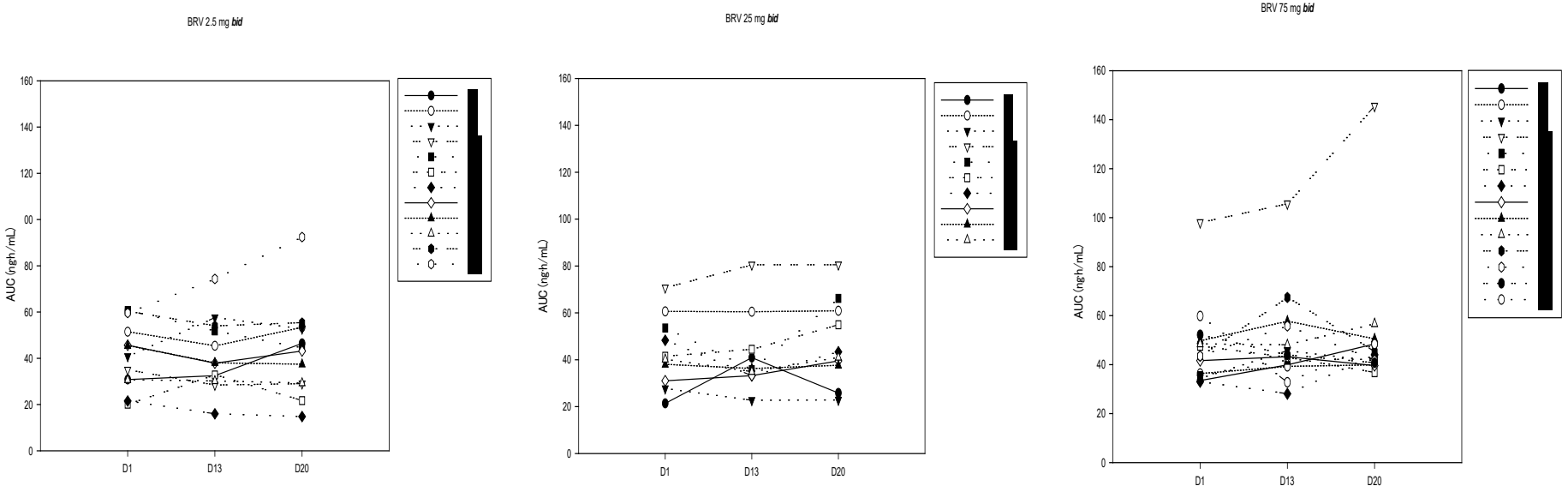
Source: Figure 11:9

図 5.9-11　OH-MDZ の C_{max} の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）



Source: Figure 11:10

図 5.9-12　OH-MDZ の AUC の BRV 投与量及び被験者別 Ping-pong Plot（PPS）



Source: Figure 11:11

5.9.5 安全性

5.9.5.1 曝露状況

無作為化された 42 例中 41 例が MDZ 7.5mg の単回投与を 3 回受け、BRV 2.5mg、25mg 又は 75mg の 1 日 2 回の投与を 6.5 日間受けた。1 例は投与期 I の MDZ 7.5mg の単回投与を 1 回のみ受けた。

5.9.5.2 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。

5.9.5.2.1 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）を投与期間及び BRV 投与量別に表 5.9-7 に示した。

TEAE を発現した被験者数は、MDZ 初回投与期間、BRV と MDZ の併用投与期間、及び MDZ 最終投与期間で同程度であり、いずれも BRV 投与期間よりも多かった。BRV 投与量間での重要な差は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現した被験者数は、MDZ 初回投与期間、BRV と MDZ の併用投与期間、及び MDZ 最終投与期間で同程度であり、いずれも BRV 投与期間よりも多かった。MDZ 初回投与期間、BRV と MDZ の併用投与期間、及び MDZ 最終投与期間で、治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現した被験者数に、BRV 投与量間での重要な差は認められなかった。しかし、BRV 投与期間では、治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現した被験者数は BRV の用量に依存して増加した。

高度の TEAE を発現した被験者数は、MDZ 初回投与期間、BRV と MDZ の併用投与期間、及び MDZ 最終投与期間でおおむね同程度であった。BRV 投与期間に高度の TEAE は認められなかった。BRV 投与量間での重要な差は認められなかった。

すべての TEAE は試験終了時までに消失した。

表 5.9-7 TEAE 発現例数の概要（ITT 解析対象集団）

	First MDZ (N=42) n (%) [a]	BRV (N=41) n (%) [a]	BRV+MDZ (N=41) n (%) [a]	Last MDZ (N=41) n (%) [a]
Total number of AEs				
Overall	58	61	78	45
BRV 2.5mg b.i.d.	18	10	19	13
BRV 25mg b.i.d.	22	28	28	18
BRV 75mg b.i.d.	18	23	31	14
Subjects with at least one AE				
Overall	40 (95.2)	29 (70.7)	39 (95.1)	39 (95.1)
BRV 2.5mg b.i.d.	13 (92.9)	6 (46.2)	12 (92.3)	12 (92.3)
BRV 25mg b.i.d.	14 (100)	10 (71.4)	14 (100)	14 (100)
BRV 75mg b.i.d.	13 (92.9)	13 (92.9)	13 (92.9)	13 (92.9)
Subjects with AEs leading to permanent study drug discontinuation	0	0	0	0

	First MDZ (N=42) n (%) [(a)]	BRV (N=41) n (%) [(a)]	BRV+MDZ (N=41) n (%) [(a)]	Last MDZ (N=41) n (%) [(a)]
Subjects with AEs leading to temporary study drug discontinuation	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to dose change	0	0	0	0
Subjects with drug-related AEs				
Overall	40 (95.2)	29 (70.7)	39 (95.1)	39 (95.1)
BRV 2.5mg b.i.d.	13 (92.9)	6 (46.2)	12 (92.3)	12 (92.3)
BRV 25mg b.i.d.	14 (100)	10 (71.4)	14 (100)	14 (100)
BRV 75mg b.i.d.	13 (92.9)	13 (92.9)	13 (92.9)	13 (92.9)
Subjects with severe AEs				
Overall	28 (66.7)	0	34 (82.9)	39 (95.1)
BRV 2.5mg b.i.d.	9 (64.3)	0	9 (69.2)	12 (92.3)
BRV 25mg b.i.d.	10 (71.4)	0	12 (85.7)	14 (100)
BRV 75mg b.i.d.	9 (64.3)	0	13 (92.9)	13 (92.9)
Subjects with SAEs	0	0	0	0

(a) (%) for "Overall" rows are calculated in respect of the number of observations per phase; (%) for "BRV group" rows are calculated in respect of the number of observations per BRV group.
Source: Table 14.3.1:1

5.9.5.2.2 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）を投与期間別に表 5.9-8 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE は傾眠であり、多くが MDZ 初回投与期間、BRV と MDZ の併用投与期間、及び MDZ 最終投与期間に発現した。

表 5.9-8 すべての TEAE（ITT 解析対象集団）

	First MDZ (N=42) n (%)	BRV (N=41) n (%)	BRV+MDZ (N=41) n (%)	Last MDZ (N=41) n (%)
Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	40 (95.2)	29 (70.7)	39 (95.1)	39 (95.1)
眼障害	1 (2.4)	0	4 (9.8)	0
複視	0	0	3 (7.3)	0
眼乾燥	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
胃腸障害	1 (2.4)	13 (31.7)	2 (4.9)	0
腹痛	0	2 (4.9)	0	0
便秘	0	1 (2.4)	0	0
下痢	0	3 (7.3)	0	0
口内乾燥	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
鼓腸	0	8 (19.5)	0	0
悪心	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
嘔吐	0	1 (2.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	11 (26.8)	1 (2.4)	0
無力症	0	1 (2.4)	0	0
疲労	0	9 (22.0)	0	0
酩酊感	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4)	0	0
背部痛	0	1 (2.4)	0	0

	First MDZ (N=42) n (%)	BRV (N=41) n (%)	BRV+MDZ (N=41) n (%)	Last MDZ (N=41) n (%)
神経系障害	40 (95.2)	20 (48.8)	39 (95.1)	39 (95.1)
不器用	0	1 (2.4)	0	0
注意力障害	0	1 (2.4)	0	0
浮動性めまい	7 (16.7)	14 (34.1)	0	0
頭部不快感	0	1 (2.4)	0	0
頭痛	2 (4.8)	2 (4.9)	0	2 (4.9)
傾眠	36 (85.7)	8 (19.5)	39 (95.1)	39 (95.1)
精神障害	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
精神緩慢	0	0	2 (4.9)	0
抑うつ気分	0	1 (2.4)	0	0
多幸気分	0	1 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (2.4)	0	0
頻尿	0	1 (2.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	0	3 (7.3)	0
しゃっくり	0	0	2 (4.9)	0
鼻乾燥	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
血管障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
血腫	0	0	1 (2.4)	0
高血圧	0	0	0	1 (2.4)

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

5.9.5.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

TEAE のうち 5 件（背部痛、頻尿、血腫、下痢、インフルエンザ、各 1 件：おそらく関連なし）を除くすべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された（N01261 試験 CSR Table 14.3.1:4、Listing 16.2.7:1）。

5.9.5.2.4　重症度別の有害事象

高度の TEAE（ITT 解析対象集団）を投与期間及び BRV 投与量別に表 5.9-9 に示した。

MDZ 投与後に多くの被験者で高度の傾眠が認められ、BRV 定常状態下の MDZ 投与 20～49 分後に 3 例で高度の複視（継続時間は 5～40 分）が認められた（N01261 試験 CSR Listing 16.2.7:1）。

表 5.9-9　高度の TEAE（ITT 解析対象集団）

MedDRA PSOC（PT）	First MDZ (N=42) n (%) [a]	BRV (N=41) n (%) [a]	BRV+MDZ (N=41) n (%) [a]	Last MDZ (N=41) n (%) [a]
眼障害（複視）				
Overall	0	0	3 (7.3)	0
BRV 2.5mg b.i.d.	0	0	0	0
BRV 25mg b.i.d.	0	0	1 (7.1)	0
BRV 75mg b.i.d.	0	0	2 (14.3)	0
神経系障害（傾眠）				
Overall	28 (66.7)	0	33 (80.5)	39 (95.1)
BRV 2.5mg b.i.d.	9 (64.3)	0	9 (69.2)	12 (92.3)
BRV 25mg b.i.d.	10 (71.4)	0	11 (78.6)	14 (100)
BRV 75mg b.i.d.	9 (64.3)	0	13 (92.9)	13 (92.9)

事象名：MedDRA ver. 9.0
(a) (%) for “Overall” rows are calculated in respect of the number of observations per phase; (%) for “BRV group” rows are calculated in respect of the number of observations per BRV group.
Source: Table 14.3.1:3

5.9.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった（N01261 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.9.5.2.6 重篤な有害事象

SAE は認められなかった（N01261 試験 CSR Table 14.3.2:1）。

5.9.5.2.7 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（N01261 試験 CSR Table 14.3.1:1）。

5.9.5.2.8 その他の安全性評価項目

5.9.5.2.8.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査では、ベースラインと各評価時期との間に臨床的に重要な変化は認められなかった。試験中に複数の被験者で基準範囲外の結果が認められたが、一部の被験者はベースラインでも基準範囲外であった。その他の被験者は、ほとんどの測定値が基準範囲の境界付近であった。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した（N01261 試験 CSR Table 14.3.4:7）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、ベースラインと各評価時期との間に臨床的に重要な変化は認められなかった。試験中に複数の被験者で基準範囲外の結果が認められたが、一部の被験者はベースラインでも基準範囲外であった。その他の被験者は、ほとんどの測定値が基準範囲の境界付近であった。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した（N01261 試験 CSR Table 14.3.4:7）。

（3） 尿検査

尿検査では、臨床的に重要な基準範囲外の結果は認められなかった（N01261 試験 CSR Table 14.3.4:7）。

5.9.5.2.8.2 バイタルサイン

臨床的に重要な収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数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（N01261 試験 CSR Table 14.3.5:1、Table 14.3.5:2）。

5.9.5.2.8.3 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（N01261 試験 Listing 16.2.10:1）。

5.9.5.2.8.4 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（N01261 試験 Listing 16.2.11:1）。

5.9.6 結論

健康被験者に BRV 2.5mg、25mg、又は 75mg を 1 日 2 回反復投与し、BRV が定常状態に達した時の CYP3A4 活性に対する BRV の影響を、MDZ をプローブ基質に用いて評価した結果、BRV によって CYP3A4 活性は誘導されないことが示唆された。BRV（2.5mg、25mg、又は 75mg を 1 日 2 回）の 6.5 日間の反復投与は、MDZ 7.5mg/日と併用した時でも安全であり、良好な忍容性が確認された。