

2024 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 2・3 回目勉強会要旨

開催日時:2024 年 12 月 22 日(日)、2025 年 1 月 26 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ブリービアクト®錠 25mg、50mg(ブリーバラセタム)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2024 年 8 月改訂(第 2 版))、審査報告書(別紙 審査報告(1) 令和 6 年 4 月 12 日)、申請資料概要

論文名:Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Epilepsia Open. 2024;9:1007-1020.

検討理由:レベチラセタム(構造類似薬)との違いを評価したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ブリーバラセタム

製品名(医薬品名):ブリービアクト錠 25mg、50mg

参照資料: ①IF ②審査報告書 ③申請資料概要

【PK パラメータ

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	1.00	②p27 6.1.1 バイオアベイラビリティ試験①(CTD 5.3.1.2.1: EP0117 試験) 対象:日本人 製剤:フィルムコーティング錠 B(50 mg/錠×2) 幾何平均比[90%信頼区間] AUC 静注製剤/AUC 錠剤 1.03 [1.01, 1.05] →F=1/1.03=0.97(≒1.0) 6.1.2 バイオアベイラビリティ試験②(参考 CTD 5.3.1.2.3: EP0007 試験) 対象:外国人 製剤:フィルムコーティング錠 B(100 mg/錠) 幾何平均値(変動係数(%)) AUC 静注製剤/AUC 錠剤 30.19 (23.9)/ 30.65 (24.1)=0.98→F=1.0
Ae(%)	12.6	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ N01256 試験 p73 表 2.2-7 BRV 及び主要代謝物の PK パラメータ[用量漸増(パート II)、150mg 急速 IV 投与、PPS] fe(0-72hr)12.6% (CV% 60.5) →t1/2=9hr であることから検体収集時間は Ae%評価に適切と判断
CLtot(mL/min)	45.3	① p80 EP0117 試験(静脈内投与と経口投与の比較) 100 mg IV (点滴 15 分間)の値より CLtot 2.720L/hr=45.3 mL/min
Vz(L)	34.99	① p80 EP0117 試験(静脈内投与と経口投与の比較) 100 mg IV (点滴 15 分間)の値
fuP	0.79	② p28 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ①血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1: PSM0937 試験)

		血漿タンパク結合率を検討した結果、20.7%であった。 100%-20.7%=79.3%
B/P	0.87	③ 2.7.2 臨床薬理試験 p13 2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 2.1.3 血液細胞試験 BRV の血液分配を評価した結果、ヒト血液／血漿濃度比は血漿中 BRV 濃度(1~100 μ g/mL の全範囲)又は性別に関わらず、0.83~0.90 の間で変動した(PSM0937)。→中間値 0.865

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値 **	基準	分類
Ae	12.6%	<30	腎外消失型
Vd'	34.99/0.87=40.2L	20-50L	中間型
ER'	45.3 * 0.126 / 1200 / 0.87=0.0054	<0.3	消失能依存型
EeR	BRV の主要な代謝経路はアセトアミド基のカルボン酸への CYP に依存しないアミダーゼによる加水分解(56.4%)、CYP2C19 の代謝は 28.2%	—	消失能依存型
fuP	0.79	>20%	蛋白結合 非依存型

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】蛋白結合非依存型のため、総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられる。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd・Vdf	Vd
CLtot・CLtotf	CLinteR # (CLinteR+CLintR)
CLpo・CLpof	CLinteR/Fa # (CLinteR+CLintR) / Fa
AUCiv・AUCivf	D/CLinteR # D / (CLinteR+CLintR)
AUCpo・AUCpof	D*Fa/CLinteR # D*Fa / (CLinteR+CLintR)
Cbssave(po) CBssavef(po)	(D*Fa/ τ) / CLinteR # (D*Fa/ τ) / (CLinteR+CLintR)
t1/2	0.693*Vd/CLinteR # 0.693*Vd / (CLinteR+CLintR)

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

蛋白結合非依存型のため、総濃度・非結合形濃度いずれも変動因子の影響は同じと考えられる。

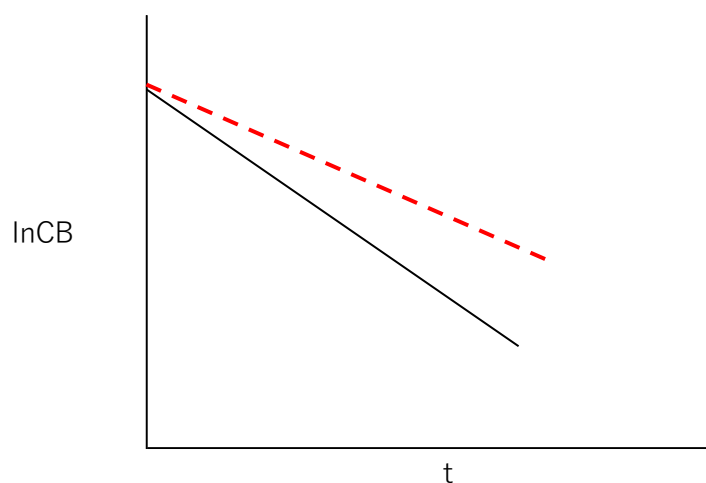
パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響*（変化を↓、↑、↔で記載）
	ClinteR ↓
Vd・Vdf	↔
CLtot・CLtotf	↓
CLpo・CLpof	↓
AUCiv・AUCivf	↑
AUCpo・AUCpof	↑
CBssave・CBssavef	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

注) グラフの記入は、勉強会当日に手書きで示すでも可

①ClinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{hr}$

$kel = CL/Vd$ or $t1/2$ の値を使用して算出 $t1/2 = 8.49$ (① p. 76 VII. 1.(2) ①単回経口投与 (N01209 試験))

$\tau = n \cdot t1/2$ より $n = 1.41$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.60$

② p31 6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (N01209 試験)

表 32 日本人健康成人に本薬錠剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価日	評価 例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^{b)} (μg·h/mL)
未変化体	2.5	1	8	0.06 (20.9)	0.5 [0.50, 1.5]	9.36 (17.0)	0.67 (14.3)
		12	8	0.11 (14.5)	0.5 [0.25, 1.5]	9.42 (8.51)	0.70 (12.8)
	10	1	8	0.33 (23.3)	0.5 [0.25, 0.5]	9.34 (21.2)	2.83 (26.0)
		12	7	0.51 (35.7)	0.5 [0.25, 1.0]	8.73 (17.2)	2.79 (26.2)
	50	1	8	1.84 (30.7)	0.5 [0.25, 1.0]	8.39 (14.9)	14.36 (16.6)
		12	8	2.48 (16.5)	0.5 [0.5, 1.5]	8.59 (16.4)	14.24 (16.1)
ucb-100406-1	2.5	1	8	0.003 (28.6) ^{c)}	6.0 [4.0, 9.0] ^{c)}	14.4, 18.9 ^{d)}	0.11, 0.16 ^{d)}
		12	8	0.008 (46.5)	1.0 [0.5, 4.0]	15.2 (40.7)	0.08 (44.0)
	10	1	8	0.012 (99.0) ^{c)}	9.0 [6.0, 9.0] ^{c)}	10.4 (16.4) ^{d)}	0.43 (23.9) ^{c)}
		12	8	0.032 (83.9) ^{c)}	0.5 [0.5, 1.0] ^{c)}	10.6 (26.5) ^{c)}	0.32 (84.5) ^{c)}
	50	1	8	0.046 (95.9)	9.0 [6.0, 12.0]	9.80 (14.9)	1.22 (90.3)
		12	8	0.130 (90.5)	0.5 [0.5, 4.0]	9.29 (12.5)	1.32 (87.4)
ucb-107092-1	2.5	1	8	—	—	—	—
		12	8	—	—	—	—
	10	1	8	0.003 (14.6)	6.0 [4.0, 9.0]	—	—
		12	8	0.005 (21.7) ^{c)}	4.0 [4.0, 6.0] ^{c)}	16.2 (14.6) ^{c)}	0.06 (12.6) ^{c)}
	50	1	8	0.017 (19.6)	6.0 [4.0, 6.0]	11.1 (22.0)	0.32 (20.9)
		12	8	0.031 (30.1)	4.0 [2.0, 4.0]	14.4 (20.2)	0.30 (25.1)

幾何平均値（変動係数（％））、—：該当せず又は算出せず
a) 中央値〔最小値, 最大値〕、b) 1 日目：AUC_{0-∞}、12 日目：AUC_{tau}
c) 7 例、d) 2 例（個別値）、e) 6 例

ΔCmax(day12/day1)=1.35～1.83（2.5 mg、10mg、50 mg）

算出値とおおよそ一致。

※AUC は、1 日目：AUC 0-∞、12 日目：AUCtau のため比較できない。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4～5) × t1/2=(4～5) × 8.49＝33.6～42.45hr(約 1.4 日～1.77 日)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

① p. 76 VII. 1.(2)②反復経口投与(N01209 試験)

血漿中濃度は投与 2 日目には定常状態に達すると推測された。と記載あり。

∴2 日目までには定常状態に達する。実データとほぼ同じ結果。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

③p254

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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるも ので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測 される変 化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd/F	Vd、Fa	0.66/0.60=1.1	0.68/0.60=1.13	0.70/0.6=1.17	⇔
CL _{tot} /F	CL _{inte} R+CL _{int} R、Fa	0.54/0.71=0.76	0.48/0.71=0.68	0.46/0.71=0.65	↓
CL _e R	CL _{inte} R	0.49/0.65=0.75	0.44/0.65=0.68	0.42/0.65=0.65	↓
AUC _{po}	D*Fa/{fuB*(CL _{inte} R+CL _{int} R)}	44.6/29.7=1.50	46.7/29.7=1.57	47.1/29.7=1.59	↑
t _{1/2}	0.693*Vd/ {fuB*(CL _{inte} R+CL _{int} R)}	14.2/9.8=1.45	16.4/9.8=1.67	17.4/9.8=1.78	↑

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
CL _{inte} R	↓	↓	↓
fuB/CL _{inte} R	↑	↑	↑

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<参考資料>② p40.41

6.R.3 CYP2C19 阻害剤との併用について

6.R.4 肝機能障害を有する患者への投与について

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし。

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16. 6. 2 参照]

本薬の曝露量が、肝機能が正常な患者と同程度になるように、本薬の最高投与量は 150 mg/日とすることの記載はなし。

<考察>

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者において、血漿中未変化体の Cmax に明らかな変動は認められないものの、AUC は 1.5～1.6 倍程度上昇する。BRV の代謝は CYP に依存しないアミダーゼによる加水分解(56.4%)、CYP2C19 の代謝は 28.2%であることから CLinteR の低下は、CYP 以外が関与する経路の低下も影響している可能性が示唆されるのか？

てんかん患者に対して本薬 200 mg/日を超える用量で投与した際の安全性は確認されていないこと、用量依存的に傾眠等の増加が報告されていることを踏まえると、肝機能の重症度に関わらず肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、最高投与量は 150 mg/日に定めた方がより適切な薬物治療が行えるのではと考える。

参考：肝機能低下時

米国 減量を推奨

8.7 Hepatic Impairment

Because of increases in BRIVIACT exposure, dosage adjustment is recommended for all stages of hepatic impairment [see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)].

欧州 減量を推奨（米国と同じ）

Hepatic impairment
Exposure to brivaracetam was increased in adult patients with chronic liver disease.
In patients with hepatic impairment, the following adjusted doses, administered in 2 divided doses, approximately 12 hours apart, are recommended for all stages of hepatic impairment (see sections 2.5 and 12.3). Clinical data are available in paediatric patients with hepatic impairment.

Age and body weight	Recommended starting dose	Recommended maximum daily dose
Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults	50 mg/day	150 mg/day
Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day
Children weighing from 10 kg to less than 20 kg	1 mg/kg/day	4 mg/kg/day

<腎機能低下患者における薬物動態>

③p240 2.7.6 個々の試験のまとめ N01109-1

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]

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)	
λ _z (h ⁻¹)	0.083 (0.068 – 0.101)	0.071 (0.058 – 0.087)	121.25% (101.19 – 145.29)
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)	
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)	81.60% (69.84 – 95.33)
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

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	(↓、↑、 ⇔)
Vd/F	Vd, Fa	—	—	0.52/0.55=0.95	⇔
CL _{tot} /F	CL _{inteR} +CL _{intR} , Fa	—	—	42.3/51.8=0.82	↓
CLR	CL _{intR}	—	—	1.66/4.48=0.37	↓
AUC _{po}	D*Fa/{fuB*(CL _{inteR} +CL _{intR})}	—	—	76.5/63.1=1.21	↑
t _{1/2}	0.693*Vd/ {fuB*CL _{inteR} +CL _{intR} }	—	—	9.78/8.35=1.17	↑

<腎機能に応じた腎外クリアランスの変化の予測>

項目	予測変化	
	重度低下	(↓、↑、⇔)
①(CLeR+CLR)/予測正常 CL _{tot} CLR: 各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} : 正常 CLR/Ae →4.48/0.0866=51.73 予測正常 CLeR 51.73-4.48=47.25	(CLeR+1.66)/51.73	—
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	76.5/63.1=1.21	↑
③推定 CLeR (①=1/②より CLeR を推定)	41.0	(↓)⇔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし。

<考察>

腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害被験者では、未変化体の Cmax に差異は認められず、AUC は約1.2倍と上昇を示したものの、臨床上大きな問題になる可能性は低いと思われる。PK パラメータの特徴付けで、BRV の腎固有クリアランスの CLtot に対する寄与は 12.6%と評価している。重度腎機能低下時の ΔAUC が 21%であることから、評価通りの変化と考えられる。また、腎外クリアランスの変化は臨床的に意味のある変化とは言えない。

代謝物の ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 は AUC は高値を示したが、いずれも間代性けいれんを抑制せず、ucb-107092-1 の非臨床の安全性薬理試験成績では全ての項目において影響なしの結果が得られたため、大きな懸念はないと思われる。そのため、腎機能による用量調節不要は妥当と考える(透析患者は除外)。

【薬力学に関する検討】

【有効性】

- ① p75
- (1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

【安全性】

- ② p 58 表 64 から、傾眠や浮動性めまいは用量依存性に発現する恐れがあると考えられる。

文献評価シート

薬物名(一般名):ブリーバラセタム
製品名(医薬品名):ブリービアクト®錠
論文名:INOUE, Yushi, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia Open, 2024.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1009 Introduction の最後のパラグラフ アジア地域で承認されるも、効果・安全性に関するデータは限られていることが述べられたうえで目的としてアジア人対象としていることが明記され問題ない。
Introduction の限界点 ・本試験の導入で提示された「30%が発作から解放されない」との治療抵抗性の比率は、JAMA 総説および WHO 報告によるが、その基盤となるエビデンスは主として欧米集団の疫学的・臨床的データに基づいている。アジア人を対象とした実データは限定的であり、本試験の対象集団との外的妥当性の観点から、引用された疫学情報の適用可能性については慎重に検討すべきとの意見あり。		
Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1009 Study design の最初のパラグラフ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間第Ⅲ相試験 割付比:

		プラセボ群: BRV 50mg/日群: BRV 200mg/日群=1:1:1
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1009 右 2.2 Patient population 詳細は Appendix
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	☐ Y ☒ N ☐ NA	P1009 右 2.3 Treatment schedule Figure S1 投与前の 8 週間のベースライン期間あり。 プラセボのフィルムコーティング経口錠あり。 BRV50mg/日群は 25mg 錠を 1 回 1 錠 1 日 2 回、 BRV 200mg/日群は 50mg を 1 回 2 錠 1 日 2 回を服用か？ 論文に詳細な記載なし。1 回量の数の違いにより二重盲検が破綻していた可能性あり。 錠数が同じでパッケージも同様に保たれていたと思われるが、再現可能と言えるのか？ 全般発作への進展時の対応について記述が無いので、説明不足である。
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか <u>有効性</u> 主要評価項目: 各 BRV 投与量における 28 日間の焦点発作頻度のプラセボに対する減少率 副次評価項目: プラセボ投与群に対する 50%レスポンス率 <u>安全性</u> 主要評価項目: 治療上緊急の有害事象 TEAEs 発生率 (TEAEs; Medical Dictionary for Regulatory Activities, version) 試験中止に至った TEAE の発生率 治療上緊急の重篤な有害事象 (AE) の発生率 <u>薬物動態のエンドポイント</u> BRV の血漿中濃度	☐ Y ☒ N ☐ NA	1010 左 2.4 Endpoints 有効性 ・治療期間は 12 週だが、有効性の primary endpoint は、28 日間 (4 週間) に調整して設定している。 12 週間が妥当ではないのか？ 28 日間だと効果が十分に評価できない可能性あり。 ・一方で、経過によって発作の回数が変わるので、12 週で評価することはできないのではないかと の意見あり。評価方法の一つで、特段の逸脱はないのではない か。 安全性 ・非盲検臨時期間を除く全試験期間の TEAE を報告 ・薬剤によっては、副作用に対する専門家パネルを用意している 場合がある。この研究では不明。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	☐ Y ☐ N ☒ NA	P1010 2.5 Subgroup and post hoc analyses ・てんかんの発作の分類はされており (ILAE 分類 2017 年版)、重症度で示すものではないので対象外ではないか。 ・効果は、各 BRV 用量個別の 28 日間の焦点発作の頻度にお

		けるプラセボに対するパーセント減少ということで、回数のため明確。
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	☐ Y ☐ N ☒ NA	試験開始後のアウトカムの変更なし
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1010 2.6 Statistical analyses Appendix p6 Sample size calculations α 2.5% (片側) 検出力 80% サンプルサイズは、対数変換された尺度における平均値の治療差を 0.221 と 0.285、共通の標準偏差 (SD) を 0.66 と仮定 0.221 と 0.285 は、それぞれプラセボに対する BRV の 19.8% と 24.8% の減少に相当する。 詳細な値が明記され、値自体も妥当と判断。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 。	☒ Y ☐ N ☐ NA	本文にはないが、本文では Appendix を読むように記載している。 Appendix p6 Sample size calculations ・過去の試験を参考に設定しており問題ない ・類似薬 (LEV) の臨床試験成績 (単剤) を参照すると、BRV の上乗せ (併用療法) で 24.8% の減少率は、臨床的に意味があるのではないかと意見あり
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	☐ Y ☐ N ☒ NA	中間解析なし
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	☐ Y ☒ N ☐ NA	P1009 右下の 2.3 Treatment schedule の最初のパラグラフから方法が記載され、 P1010 の左、6 行目にブラインド治療期間の記載あり。 ・詳細は Appendix 記載だが、本文に必要な記述がなされているため、問題ないことが読み取れる。 ・BRV は 1 日 2 回、均等に分割して経口投与された。 BRV25mg、BRV50mg、およびプラセボ錠のフィルムコーティング経口錠が使用された。 BRV200mg は 100mg 2T2X ではなく、50mg 4T2X の可能性あり、二重盲検時に気付かれていた可能性あり。 ・説明が足りていないのではないか。
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1010 2.6 Statistical analyses 主要評価項目: ANCOVA

		感度分析: ANCOVA (IVRS の層別レベルに応じて実施) すべてのサブグループ解析および事後解析は記述統計で示していることを記載 一部の患者の層別化レベルの入力誤りがあるが、均衡はとれていた。
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	P1018 右 FUNDING INFORMATION 資金提供者: UCB Pharma 研究デザイン、データ収集、解析、データの解釈等全てに関わっていることを記載している。

Method の限界点

- ・資金提供者がこの臨床試験全てにおいて関わっている。
- ・有効性の主要評価項目の 28 日間は短いのでは？との意見あり。
- ・BRV200mg/日群は 100mg 2T2X ではなく、50mg 4T2X であるのならば、盲検化が担保できないのではないかな。
- ・50 mg群と 200 mg群に設定した根拠の記載がない。
- ・対象患者の年齢は 16～80 歳だが、除外基準での既往歴から、自ずと高齢患者は除外されていた可能性あり。
- ・二次性の全般発作に進展した場合の対応について記述がない。
- ・LEV の使用歴を有する被験者数は、30%以下に制限されている。
- ・迷走神経刺激は、併用抗てんかん薬(ASM)としてカウントされている。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	P1011 左 Result の 3.1 Patient disposition and Discontinuation Table S1 フローチャートはないが、必要な情報は得られている。
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。	■Y □N □NA	P1011 左 Result の 3.1 Patient disposition and Discontinuation 各治療群ともほとんどの患者(92.6%以上)が試験を完了し、各治療群における試験中止の理由で最も多かったのは AE であった。 Appendix の 14 に添付の表を参照。 脱落率まで記載されている。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	P1011 左

		Result の 3.1 Patient disposition and Discontinuation スクリーニング期間:2017年8月22日から2022年6月30日 試験期間は明確に結果に記載されていない
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	☐ Y ☐ N ☒ NA	P1011 左 Result の 3.1 Patient disposition and Discontinuation 中止はない
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1011 TABLE 1 P1012 TABLE 2 ・東南アジア諸国の患者数の差が大きい ・併用している ASM s はやや偏りがあるが(VPA はプラセボ群でやや少ない等)、他の項目は各群で均質。 ・併用が許可された ASM s が 1 種類か 2 種類かの割合は TABLE1、2 では分からない。 →LEV 投与状況によるサブグループ解析にて、LEV の有無により 2 種類の ASM を併用している患者の割合も 76.9% vs 58.1% と記載あり。 ・年齢は 34.5±13.0 歳と、高齢者はほぼ除外されている。 ・日本人組み入れ 21.7% ・部分発作が 100%だが、全身発作併発例が少数例あり(4.5%) ・併用された ASM s で割合が比較的高い薬剤は、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1011 左 Result の 3.1 Patient disposition and Discontinuation P1013 3.2.3 Safety and tolerability FIGURE 1 : FAS Appendix p4 PK は PPS
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	☒ Y ☒ N ☐ NA	P1013 3.2.3 Safety and tolerability FIGURE 1 ・信頼区間記載あり。 ・FIGURE 1 の(A)にプラセボがなく、適切な報告方法ではないのでは？ ・あたかも BRV50 mgと 200 mgを比較しているような印象を与える？ ・プラセボも一定の効果あり。 ・主要評価項目は調整後の値

21. 解析で得られるP値が記載されているか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1013 3.2.3 Safety and tolerability FIGURE 1
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	p1013 3.2.3 Safety and tolerability TABLE 3 ・サブ解析についてもそれぞれに記載あり ・用量依存的に眠気・めまいの発現が増える ・体重減少が認められる

Result の限界点

- ・東南アジア諸国の患者数の差が大きい
- ・併用薬の使用の差が大きい
- ・高齢者はほぼ除外されている。
- ・日本も一定の割合があり、日本人にも外挿できそうである。
- ・併用が許可された ASM_s が 1 種類か 2 種類かが、結果に影響している可能性あり。
- ・いずれの群も ASM_sの使用歴が無い被験者が 30%程度含まれる。
- ・主要評価項目(28 日間)は、想定していた減少率である 50mg/日群 19.8%、200mg/日群 24.8%と比べ、24.5%と 33.4%と高い結果は出た。
- ・なぜ Fig1 にプラセボを描かなかったのか？ Fig の表現に誇大の印象を受ける。
- ・治療期間 12 週間における BRV50mg/日群および BRV200mg/日群のプラセボに対するベースラインからの焦点発作頻度の差の中央値は、それぞれ 16.0%および 24.4%と、28 日間と比較して低いため、長期的に見た場合の有効性については要検討である。
- ・有効性・TEAE 共に併用している ASM_s の影響及び薬剤相互作用による影響は否定できない。特に TEAE はプラセボ群でも一定数発現しており、プラセボ効果や併用している ASM_sの影響が考えられる。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	☒ Y ☐ N ☐ NA	P1016 4 DISCUSSION 3番目のパラグラフ ・臨床的に意味のある差を予め定義している ・併用両方 (add on)なのでこれくらいでよいのではないかとこの意見あり。 ・ただし、本当に良いのか？併用薬があるため、判断が難しい結果。 ・LEVと比較したとき、PKの違いで区別はできるが、結合力の違いが臨床にどのように影響しているかは明らかでない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	☒ Y ☒ N ☐ NA	P1018 5 CONCLUSIONS ・アジア人を対象としており、また母集団の国の違いを限界点として認めていない書き方 ・記載はないのではないかとこの意見あり。
25. 試験の限界について記載があるか。	☐ Y ☒ N ☐ NA	P1017 4.1 Study limitations ・記載不十分で恣意的な印象。過去の研究との違いについて述べるのみではないかとこの意見あり。

		・LEV との薬理学的な違いから効果の高さを主張しているが、試験は LEV との比較ではなく、臨床的な違いが明らかにできない ・LEV の状態によるサブグループ解析では、過去に LEV が無効であった理由による層別化は行われず、不十分な有効性と忍容性の問題により LEV を中止した患者間で異なるかどうかは不明 ・サブグループ解析のサンプルサイズは解析したサブグループによって異なり、いくつかのサブグループでは比較的小さかった。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	P1018 5 CONCLUSIONS ・アジア人を対象として結論を導くという得られた値から結論を導いている。
Discussion の限界点 ・母集団がアジア人ではあることは間違いないが、組入れられた国ごとの患者数に偏りがあるため、販売されている国を対象としては・・・という結果なのではないか。 ・アジア人のプラセボ効果が高い。 ・有効性・TEAE 共に、併用している ASM _s の影響は否定できない。 ・TEAE は主観も入る。 ・臨床的な LEV との違いは明らかにできない。 ・LEV の使用歴によるサブグループ解析では、過去に LEV が無効であった理由による層別化は行われず、不十分な有効性と忍容性の問題により LEV を中止した患者間で異なるかどうかは不明 ・高齢者の組入れが少ない。体重減少があり、高齢発症のてんかん等において、使いにくいと考えられるなど、全ての患者に外挿できるかは注意が必要。		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):ブリーパラセタム
製品名(医薬品名):ブリビアクト®錠
参考資料 審査報告書:審査報告(1)別紙 令和6年4月12日 添付文書:2024年8月改訂(第2版)
医薬品リスク管理計画書 2024年7月5日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者 p52 7.R.2 有効性について <審査報告書の記載内容省略>
機構 p56 <審査報告書の記載内容省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(併用療法)

17.1.2 国際共同長期継続投与試験
意見 ・BRVのいずれの用量群でもプラセボ群と比して統計学的有意差がみとめられることで有効性ありと評価されているが、臨床的に意味のある差がどの程度なのかを示さず、単に有意差検定での結果で評価するのは望ましいことではない。 ・プロトコルを生かし、臨床的に意味のある差を踏まえた試験の組み入れ数を注釈等で付記すべきではないか。

2. 安全性 p56～

申請者 p56 7.R.3.1 本薬錠剤の安全性について <審査報告書の記載内容省略>
機構 <審査報告書の記載内容省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 8. 重要な基本的注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 11. 副作用
意見 ・「本薬投与による傾眠や浮動性めまい等の中枢神経系への影響、攻撃性等については注意を要するが、これらの事象について適切な注意喚起の下で使用されることで、部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する日本人てんかん患者における本薬の安全性は、有効性(7.R.2参照)を考慮すると、許容可能と判断する。」と評価された。臨床試験において、因果関係が否定できない事象がいずれも回復しているとしても、ならば問題なしとは言えないのではないか。 ・肝機能障害患者では血中濃度が上昇することがあるという添付文書の内容と、傾眠が用量依存的に増加する可能性を否定できないことを踏まえて添付文書に記載すべきではないか。

申請者 p60 7.R.3.4 攻撃性等の有害事象及び自殺関連の有害事象について <審査報告書の記載内容省略>
機構 p62 <審査報告書の記載内容省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 8. 重要な基本的注意 11. 副作用
意見 ・申請者の「本薬投与時の攻撃性等の有害事象の発現には注意を要するものの、他の抗てんかん薬と同様に、添付文書において適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。また、自殺に関連する有害事象について、本薬投与による攻撃性等の精神症状の発現が当該事象の一因になる可能性は完全には否定できないものの、臨床試験における発現割合は、他の抗てんかん薬と比較して本薬で高い傾向は認められない～」に対し、機構とのやりとりで若干の温度差あり。攻撃性等の有害事象について、発現に注意を要すると機構から評価され、添付文書で自殺関連の有害事象とともに適正に記載され注意喚起されていると考える。

申請者 p62 7.R.3.5 血液障害について <審査報告書の記載内容省略>
--

機構 p63 <審査報告書の記載内容省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 11.2 その他の副作用 血液:好中球減少症(1%未満)
意見 ・血液に関する有害事象について審査報告書の記載では好中球以外の有害事象の方が発生率が多いようだが、添付文書では好中球減少のみが記載される。因果関係が否定されて残ったのが好中球減少ということか？

3. その他

申請者 p41 6.R.4 肝機能障害を有する患者への投与について p65 7.R.5.1 本薬錠剤の用法・用量について 曝露量が、肝機能が正常な患者と同程度になるように、本薬の最高投与量は 150 mg/日とすることが適切 <審査報告書の記載内容省略>
機構 p41 6.R.4 肝機能障害を有する患者への投与について p66 7.R.5.1 本薬錠剤の用法・用量について <審査報告書の記載内容省略> 最高投与量を含め本薬の減量は<u>必須ではない</u>と判断
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 9. 3 肝機能障害患者 9. 3. 1 肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類A、B、及びC) 本剤の血中濃度が上昇することがある。
意見 ・海外第 I 相試験(N01067 試験)において本薬 400 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与したときの安全性に大きな問題は認められておらず、本薬の国内外の臨床試験では傾眠等を除いて用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められていない(7.R.3 参照)ため、機構は用量調節不要としている。一方、申請者は減量して投与すると述べている。米国・欧州いずれも投与量を減じて投与することを推奨している。また、肝機能障害がChild-Pugh分類AからC(軽度～重度)まで同様に注意喚起されており、肝機能低下時には腎外クリアランスの低下を考慮して最大1日量150mgを目安とすることが望ましい。用量依存的に増加する傾眠は、ADLの低下、転倒転落等患者に益をもたらさないケースもあるのではないかと。 「減量が必須ではない」→減量してもよい との意味に解釈できると思われるが、具体的な(あるいは例として)肝機能低下時の具体的な投与量(150mg)を示してもよかったのではないかと。 ・一方で、以下の意見あり。 6.R.3において、CYP2C19のPM(プアメタボライザー)についての検討がなされており、国内第 I 相試験 (N01209 試験) においてはAUCが1.4倍、海外第 I 相試験 (N01067 試験) において、本薬 400 mg を 1 日 2 回 14日間経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを踏まえて、用量調節は必要ないと述べている。それに対して、機構は、AUCは上がる可能性があるかと述べた上で、以下(p40)のように述べて、減量の必要がないとしている。 ホモ接合 EM の患者が本薬と CYP2C19 阻害剤を併用投与した場合においても未変化体の AUC は CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者と同程度に上昇する可能性はある。

しかしながら、海外第Ⅰ相試験（N01067 試験）において本薬 400 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与したときの安全性に大きな問題は認められておらず、本薬の国内外の臨床試験では傾眠等を除いて用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められていない（7.R.3 参照）。なお、日本人を含む東アジア人における CYP2C19 の遺伝子型の PM の割合は 20%程度と報告されている（分子薬物動態学 南山堂；2008）が、CYP2C19 の遺伝子型に関する規定を設けずに実施した国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）においても許容可能な安全性が確認されている。

以上より、CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者への投与や CYP2C19 阻害剤との併用にあたって、本薬の減量は必須ではないと判断する。

機構の内容は、薬剤の代謝酵素CYP2C19に着目して一貫性があるが、申請者は、肝機能障害患者の項で、主張が逆転しているのは、代謝に着目した説明ではなく、また、てんかん患者での安全性が確認されていないとしているが、てんかん患者において肝機能が低下する可能性があれば妥当かもしれないが、辻褄が合わない。この部分の解釈としては、申請者が1事象から決定付けたことに対して、機構がさまざまなデータを基に見解をのべ、その妥当性を申請者も認めて、用量調節ではなく、「可能性」としたのではないか。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 p63 7.R.4.1 <審査報告書の記載内容省略>
機構 p64 ・作用機序の観点からは、単剤療法においても部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性が期待できる。 ・単剤療法で管理可能な部分発作（二次性全般化発作を含む）は、一般に併用療法が必要な場合よりも軽度で治療反応性が高いことから、単剤療法において有効性が得られる用量は併用療法とは異なる可能性も想定される。 <審査報告書の記載内容省略>
添付文書における記載（該当箇所があれば抽出） 4. 効能または効果 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
意見 ・単剤での妥当性は明らかにできないが、承認することに対しては仕方ない考える。評価は妥当。 ・漸増を必要としない薬剤で、単剤での妥当な投与量（維持量）が不明であることから、単剤での有効性評価の為の臨床試験が望まれる。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目（攻撃性）
評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）
妥当と考える

2. 重要な潜在的リスク

項目（自殺行動・自殺念慮）

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

妥当と考える

3. 重要な潜在的リスク

項目(好中球減少症)

本剤の欧米における部分発作申請時の安全性併合解析(Pool S1)および EP0083 試験では、いずれ においてもブリーバラセタム全体群でわずかな好中球減少症の症例(それぞれ 0.5%、0.7%)が認められたが、プラセボ群では認められなかった(0%)。薬物性好中球減少症は、レベチラセタムの 有害事象としても知られており、当該事象の重症化の可能性を考慮し、好中球減少症を重要な潜在的リスクとした。

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

症例は少ないものの、LEV での有害事象としていられていることから、同様の作用機序を有する薬剤のため、潜在的リスクとするのは妥当と考える。ただし、添付文書の記載は不十分ではないか。

4. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

ブリエビアクト錠 25mg 373.3 円/錠

ブリエビアクト錠 50mg 609.3 円/錠

1ヶ月分(30日)の薬剤料

25mg×2錠の場合 22,398 円

50mg×2錠の場合 44,796 円

50mg×4錠の場合 89,592 円

併用薬の薬剤料

既存治療への上乗せとなることから BRV の追加分(上記)を検討するのみで問題ないとする。

有害事象発現による他薬剤の追加

重大な副作用となる攻撃性、主な有害事象となる精神神経症状については、薬剤の減量、中止、他剤への変更を考慮する対象と考えられ、追加の薬剤の検討は不要とする。

消化器症状については、発現時に制酸剤や下剤の追加も懸念されるが、安価なものを選択することで、大きな負担増が生じることはないとする。嘔気については、程度により短期間での追加投与、あるいは、忍容性がなければ薬剤変更となるため、こちらも大きな負担になることは考え難い。

参考:レベチラセタム錠 250 mg(後発品) 25.4 円/錠 500 mg錠(後発品) 41.60 円/錠

1日最大投与量 3000 mgを使用する場合 249.6 円/日 7,488 円/30日

＜総合評価＞

承認された効能・効果：

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

【有効性に関する評価】

- ・承認された適応では単剤投与を可能としているが、臨床試験の結果から導いたことではなく、薬物動態の観点から同様の効果が得られること、安全性プロファイルが大きく変わることがないとの推定によるものであることを理解しておく必要がある。
- ・LEV 使用歴があり単剤で効果が得られなかった患者では、SV2A に対し LEV よりも高い親和性を有していても効果が十分に得られない可能性が否定できない。当該患者への BRV 適応に際しては、臨床試験を参考に慎重に判断すべき対象と考える。
- ・併用療法においては、主な作用機序が異なる抗てんかん薬を併用することが適切と考えられる。LEV は併用しない。
- ・効果は用量依存的に高くなる傾向がある。

【安全性に関する評価】

- ・攻撃性、傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系、血液障害については、LEV 同様に注意が必要。
- ・類似薬の LEV の RMP は、国内外の市販後データが含まれる。BRV が LEV に比して安全性が高いと認識されないよう注意が必要。
- ・腎外クリアランスの変化により血中濃度が高くなると推測または可能性のある患者では、有害事象の出現に注意が必要である。
- ・臨床試験では、高齢者の組み入れが少ない。有害事象に食欲低下や体重減少の報告があることから、適応に際しては注意を要する。

【用法・用量について】

1 日 50mg～200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。

- ・漸増は必須ではないが、中止は漸減を要する。
- ・他薬剤で効果が十分に得られない例への BRV の追加の場合は、既存治療薬の効果だけでなく有害事象の増強に注意しながら段階的に増量を図るべきではないか。
- ・肝機能低下時には、150 mg/日への減量の提案も検討する。

【その他】

過量投与時の対応：

添付文書では、透析は有効ではないと記載されている。

透析は、血漿中に存在する活性体の量やその分子量、分布容積 (Vd)、タンパク結合率、水溶性などに基づき、総合的に判断される。

本剤の尿中排泄は 10%未満ではあるが、過量投与時や肝機能障害下では、血液透析 (hemodialysis) による除去が有効となる可能性があり、過量投与後の臨床判断により実施を検討できると考えられる。本剤は、分子量が 212 Da と小さく、血漿中非結合形分率 (fuP) が 0.79 と高く、分布容積 (Vd' : 全血中分布容積) が 40.2 L (B/P=0.87) と中間型であり、さらに水に極めて溶けやすい性質も有することから、これらの薬物動態特性により、血液透析 (hemodialysis) による血中未変化体の除去が理論的に期待できる。