

原 著

焦点起始発作を有する日本人成人てんかん患者を対象とした ブリーバラセタムの経口剤から注射剤への切り替え時の 安全性および忍容性評価試験

—臨床第Ⅲ相非盲検試験—

井 上 有 史¹
佐 野 智 信²
笹 本 洋³
早 川 宣 延⁴

抄 録

目的：ブリーバラセタム（BRV）注射剤の忍容性および安全性を評価する目的で非盲検試験（EP0118）を実施した。

方法：対象は焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する16歳以上の日本人てんかん患者で、BRV経口剤の長期継続投与試験（EP0085）に参加後8週以上が経過し、4週間前からBRV経口剤（50～200mg/日）および他の抗てんかん薬を一定の用法・用量で服用している患者とした。BRV注射剤の投与期間は5日間とし、直前4週間の経口剤の1日量と同じ用量を朝・夕の2回に分けて静脈内投与した。

結果：10名が本試験に参加し、全員にBRV注射剤が投与された。6名に有害事象が認められ、主な事象は頭痛および傾眠（各2名）、浮動性めまい（1名）などの神経系障害であった。1名（200mg/日投与）が有害事象のため投与を中止したが、その他の患者ではBRV注射剤の忍容性は良好であった。有効性の評価では、経口剤投与期と注射剤投与

1：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部

2：ユーシービージャパン株式会社 開発本部クリニカルサイエンス部

3：同クリニカルプロジェクトマネジメント部 4：同臨床薬理部

責任著者連絡先：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部 井上有史

〒420-8688 静岡市葵区漆山886

キーワード：てんかん，ブリーバラセタム，焦点起始発作，静脈内投与，臨床試験

期で1日あたりの発作回数の顕著な変化は認められなかった。

結論：焦点起始発作を有する日本人の成人てんかん患者に対して、BRV注射剤は経口剤の短期的代替製剤として有用であると考えられた。

はじめに

てんかんは脳の神経細胞が過剰に興奮することによって生じる慢性の脳疾患で¹⁾、その発作型は焦点起始（部分）発作、全般起始（全般）発作²⁾、起始不明発作に大別される³⁾。てんかん治療の中心となるのは抗てんかん薬を用いた薬物療法で、経口剤を長期にわたって投与するのが一般的である。しかし、消化器障害、嚥下障害、意識障害など患者の状態により、一時的に経口剤の服用が困難になる可能性がある。そのような場合に抗てんかん薬の投与を中断すると、発作の悪化を招いたり、発作の再発リスクを高めたりする可能性があることから、同一薬剤での代替投与経路を考慮することが望まれる⁴⁾。こうした観点から、経口剤と非経口投与製剤（注射剤など）の両方を有する抗てんかん薬の開発が望まれている。

ブリーバラセタム（brivaracetam, BRV）はピロリドンの誘導体で、神経細胞のシナプス小胞タンパク2Aに選択的に結合することによって、てんかん発作を抑制する⁵⁾。BRV経口剤の有効性および安全性は欧米を中心とした複数の試験^{6)~9)}によって評価されており、2022年5月現在、BRVは、欧州連合、英国、オーストラリアなどの国々では4歳以上、米国では生後1カ月以上のてんかん患者の焦点起始発作に対する併用療法に用いることが承認されている。さらに、米国、台湾およびアルゼンチンでは併用療法だけでなく、単剤療法としての効能・効果も取得している。欧州連合および米国などではBRVの注射剤も承認されており、BRVの経口投与が一時的に困難となった患者に対する代替療法としてBRV

の注射剤が用いられている。

国内では、2022年1月現在、他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない16歳以上の焦点起始発作を有する患者に対するBRV併用療法の有効性および安全性を評価するための二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験（EP0083試験, JapicCTI-173615, NCT03083665）および非盲検長期継続投与試験（EP0085試験, JapicCTI-173687, NCT03250377）を実施中である。さらに、BRV経口剤の代替療法としての注射剤の安全性および忍容性を評価するための多施設共同非盲検試験（EP0118試験, JapicCTI-184137, NCT03685630）を実施した。本稿ではEP0118試験（以下、本試験）の結果を報告する。

I 対象と方法

1. 試験デザイン、倫理基準の遵守

本試験は2018年12月～2021年3月にかけて国内の7医療機関で実施された。実施に際しては、ヘルシンキ宣言およびGood Clinical Practiceを遵守し、各実施医療機関の治験審査委員会から実施計画の承認を受けるとともに、本試験に参加した全患者から文書で同意を取得した。

2. 対象集団

対象は焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する16歳以上の日本人で、EP0085試験に登録され、BRV経口剤の投与が開始されて8週間以上が経過し、本試験に参加する4週間前からBRV経口剤および他の抗てんかん薬を一定の用法・用量で服用しているてんかん患者とした。ただし、フェノバルビタール、フェニトインまたはプリミドン

スクリーニング期		試験治療期										試験終了期 ^a
BRV 経口剤		BRV 注射剤										BRV 経口剤 ^a
朝	夕方	朝	夕方	朝	夕方	朝	夕方	朝	夕方	朝	夕方	朝
EP0085 試験の実施計画書で規定された用量		BRV 200mg/day または BRV 150mg/day または BRV 100mg/day または BRV 50mg/day EP0085 試験（本試験に参加する直前4週間）と同一用量										EP0085 試験の実施計画書で規定された用量
Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6						

BRV : brivaracetam

a : 試験終了期に所定の問診および検査を受けた患者はEP0085 試験に復帰し、BRV 経口剤を服用した。本試験を中止する場合でも、試験終了期の問診・検査を受けたうえでEP0085 試験に復帰し、BRV 経口剤を服用することとした。なお、BRV 経口剤の服用を中止する必要がある場合には、EP0085 試験の実施計画書に従って投与量を漸減することとした。

図1 試験デザイン

を併用している場合には、12週間前から一定の用法・用量で服用していることを試験参加の条件とした。同様に、中枢神経系に作用する可能性のある薬剤またはBRVの代謝に著しい影響を及ぼしうる薬剤（アルプラゾラム、リファンピシン等の強力なチトクロームP450誘導剤）を服用している場合にも、4週間前から一定の用法・用量で服用していることとした。

EP0085 試験で実施した肝機能検査で肝機能障害が疑われた患者〔アラニンアミノトランスフェラーゼ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ・アルカリフォスファターゼのいずれかが基準値上限の2倍を超える患者、あるいは総ビリルビンが基準値上限を超える患者（Gilbert 症候群を合併する場合には、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以上の患者）〕は除外した。さらに、BRV 以外の未承認薬が投与されている患者、過去にBRVの注射剤が投与された経験のある患者、心電図所見に臨床的に意義のある異常が認められる患者、妊娠または授乳中の女性も除外することとした。

3. 試験治療（図1）

本試験は、スクリーニング期（Day-1）、試験治療期（Day 1~5）、試験終了期（Day 6）で構成され、スクリーニング期から試験終了

期の問診・検査が終了するまで患者は実施医療機関に入院した。

スクリーニング期および試験終了期には、EP0085 試験（本試験に参加する直前4週間）と同一用量（50~200mg/日、1日2回投与）のBRV 経口剤が投与された。試験治療期（5日間）には、EP0085 試験（本試験に参加する直前4週間）で投与された経口剤の1日投与量と同一になるように調製されたBRV 注射剤が朝・夕の1日2回、静脈内に投与された。本試験用の注射剤には、BRVを10mg/mLの濃度で含有する溶液5mLを充填したバイアル製剤を用い、投与速度は12秒間に10mg（1mL）が投与されるよう設定した。各回の投与が行われたことは試験担当医師が確認した。注射剤の投与量および投与速度は、海外における承認用量および健康成人を対象とした経口剤と注射剤とのバイオアベイラビリティ比較試験の成績¹⁰⁾に基づいて設定した。投与期間は注射剤を用いた先行試験の成績¹¹⁾に基づいて設定した。試験終了期に所定の問診および検査を受けた患者はEP0085 試験に復帰し、BRV 経口剤を服用した。本試験を中止する場合でも、試験終了期の問診・検査を受けたうえでEP0085 試験に復帰し、BRV 経口剤を服用する

こととした。また、BRV経口剤の服用を中止する必要が生じた場合には、EP0085試験の実施計画書に従って投与量を漸減することとした。

なお、本試験中は、レベチラセタム、臭化カリウム、臭化ナトリウムおよび臭化カルシウムの併用を禁止した。これらの薬剤は、有効性の評価に影響があると考えられ、EP0085試験において併用が禁止されていたことから本試験においても同様に併用禁止とした。

4. 観察項目

試験期間中は、てんかん発作の回数、有害事象の有無およびバイタルサイン（安静時の坐位血圧および脈拍数）を毎日観測した。てんかん発作の回数は患者が日誌に記録し、有害事象の有無は担当医師が問診時に収集した患者の自発報告、医師による診察および日誌の確認などに基づいて判定した。また、12誘導心電図をスクリーニング期、1日目、5日目および試験終了期に記録するとともに、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、尿検査）を1日目および試験終了期に実施した。さらに、神経学的検査をスクリーニング期および試験終了期に実施した。この他に、BRV注射剤を投与したときの薬物動態を評価する目的で、1、2、5日目のそれぞれ投与前および1回目（朝）の投与開始後5分に血液を採取し、血漿中BRV濃度を測定した。

有害事象は、BRVとの因果関係の有無にかかわらず、BRVの投与開始後に患者に生じたすべての好ましくない医学的所見（症状または徴候）と定義した。重篤な有害事象は、有害事象のうち、1) 死に至るもの、2) 生命を脅かすもの、3) 治療のために入院または入院期間の延長を必要とするもの、4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、5) 先天異常・先天性欠損を来すもの、のいずれかに該当するものと定義した。ただし、1)～5)に準じて医学的に重要な状態と判断される事象も重篤な有害事象として扱うこととした。

5. 統計解析に関する事項

1) 目標とする患者数

目標とする患者数は評価可能な患者10名とした。これは、試験の実施可能性を考慮した上で、BRV注射剤の安全性を評価するのに適切と考えた患者数である。本試験は、非盲検の単群試験であることから、必要な患者数を統計学的に算出してはいない。

2) 解析方法

BRV注射剤が1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団（Safety Analysis Set）、安全性解析対象集団のうち評価可能な発作回数データを試験治療期に有する被験者を有効性解析対象集団（Full Analysis Set）、安全性解析対象集団のうち1時点以上のBRV注射剤投与後の評価可能な血漿中BRV濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団（Pharmacokinetic Per Protocol Set）と定義した。有害事象はMedical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 18.1に従ってコード化し、器官別大分類および基本語別に発現者数および発現割合を算出した。臨床検査値、バイタルサインおよび12誘導心電図の測定値およびBRV注射剤投与前からの変化量の要約統計量を算出した。有効性は、ベースライン（本試験への組み入れ前8週間）、スクリーニング期および試験治療期の毎日の発作回数を被験者ごとに評価した。薬物動態は、血漿中BRV濃度の C_{trough} および C_{5min} の要約統計量を算出した。すべてのデータはSAS[®]バージョン9.3を用いて解析した。

II 結果

1. 患者の内訳

本試験には10名の患者が参加し、このうち9名が試験を完了した。残る1名は有害事象のために1日目で試験を中止した。試験実施計画書からの重大な逸脱は認められず、安全性、有効性、薬物動態の解析対象集団はいず

表1 患者背景

患者背景因子	区分	N = 10
年齢, 歳	平均値 (標準偏差)	39.4 (15.9)
	中央値 (範囲)	37.5 (23-72)
18歳以上65歳未満	患者数 (%)	9 (90.0)
65歳以上	患者数 (%)	1 (10.0)
性別		
男性	患者数 (%)	6 (60.0)
女性	患者数 (%)	4 (40.0)
体重, kg	平均値 (標準偏差)	66.37 (20.55)
	中央値 (範囲)	57.65 (43.00-107.80)
身長, cm	平均値 (標準偏差)	162.87 (9.18)
	中央値 (範囲)	161.00 (151.8-182.8)
BMI, kg/m ²	平均値 (標準偏差)	24.63 (5.50)
	中央値 (範囲)	22.42 (18.7-35.8)
18.5kg/m ² 以上25kg/m ² 未満	患者数 (%)	7 (70.0)
25kg/m ² 以上30kg/m ² 未満	患者数 (%)	1 (10.0)
30kg/m ² 以上40kg/m ² 未満	患者数 (%)	2 (20.0)
罹病期間, 年	平均値 (標準偏差)	23.7 (16.5)
	中央値 (範囲)	21.6 (1-66)
発作型 ^{2,2)}		
焦点意識保持発作 (単純部分発作)	患者数 (%)	8 (80.0)
焦点意識減損発作 (複雑部分発作)	患者数 (%)	9 (90.0)
焦点起始両側強直間代発作 (二次性全般化発作)	患者数 (%)	9 (90.0)
てんかん分類 ^a		
症候性てんかん	患者数 (%)	9 (90.0)
潜因性てんかん	患者数 (%)	1 (10.0)

a: 発作型およびてんかん分類は、先行試験 (EP0083またはN01358試験) 試験登録時の担当医師の判定に基づく

れも10名となった。なお、1日目に試験を中止した患者については、中止時点までの薬物動態データを採用することとした。

2. 患者背景

患者10名の背景因子を表1に示す。性別の

内訳は男性6名 (60.0%)、女性4名 (40.0%)で、年齢の中央値 (範囲) は37.5 (23~72) 歳であった。10名のうち1名は65歳以上の高齢者であった。てんかんの罹病期間の中央値 (範囲) は21.6 (1~66) 年であった。

これら10名が試験治療期に併用した抗てんかん薬（重複集計）を表2に示す。もっとも多くの患者が併用していたのはカルバマゼピンで、6名（60.0%）が併用していた。

3. 安全性

BRV注射剤は10名に投与され、投与量別の患者数の内訳は50mg/日が1名、100mg/日および150mg/日が各2名、200mg/日が5名であった。

試験中に何らかの有害事象が発現した患者は6名（60.0%）であった（表3）。もっともよく見られたのは神経系障害で、頭痛および傾眠が各2名（20.0%）、浮動性めまいが1名（10.0%）に認められた。この他には、嘔吐、血管穿刺部位紅斑、筋肉痛、月経困難症、静脈炎、血管炎が各1名（10.0%）に認められた。発現した有害事象のうち、月経困難症はBRV注射剤との因果関係が否定された。6名中5名の有害事象は軽度と判定され、残る1名の有害事象は中等度で、高度と判定された事象は認められなかった。

臨床検査値およびバイタルサインの変化、ならびに心電図および神経学的検査の所見には、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。

なお、有害事象のために1日目で投与を中止した1名の患者には200mg/日が投与され、1日目に嘔吐、浮動性めまい、頭痛が発現した。投与中止後も入院は継続し、発現後8日目に有害事象の消失が確認された。このように入院期間の延長を必要としたため、事前に定めた定義に従って、これら3つの事象は重篤な有害事象とした。

4. 有効性

BRVの経口剤から注射剤に切り替えた後、明らかな発作回数の増加および減少が認められた患者はいなかった。

5. 薬物動態

1, 2, 5日目の投与前および投与開始後5分の血漿中BRV濃度を投与量別にまとめ、表4

表2 併用薬の一覧（重複集計）

併用抗てんかん薬	患者数 (%)
カルバマゼピン	6 (60.0)
クロバザム	3 (30.0)
ラコサミド	3 (30.0)
ペランパネル	3 (30.0)
ラモトリギン	2 (20.0)
フェニトイン	1 (10.0)
トピラマート	1 (10.0)

に示す。図1に記載のとおり、スクリーニング期（1日目の前日）はBRV経口剤を投与しているため、1日目の朝の投与前値は前日に経口投与されたBRVの血漿中濃度を反映している。体重および投与量に応じた基準化の有無にかかわらず、100~150mg/日の用量範囲では、1日目と2日目の投与前の幾何平均値は同程度であった（50mg/日が投与された患者は1名のため、幾何平均を算出しなかった）。ただし、200mg/日が投与された患者では、基準化の有無にかかわらず、1日目の投与前値のほうが2日目の投与前値よりもやや高かった。なお、投与量にかかわらず、2日目以降の投与前および投与開始後5分の血漿中BRV濃度には一定の傾向（上昇または低下）は認められなかった。

III 考察

焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する16歳以上の日本人で、BRV経口剤および他の抗てんかん薬を一定の用法・用量で併用しているてんかん患者を対象として、BRVの経口剤を注射剤に切り替えたときの忍容性および安全性を評価した。その結果、BRVを50~200mg/日の用量範囲で静脈内投与したときの忍容性は良好で、10名

表3 有害事象の集計結果

有害事象の発現	6 (60.0)
重篤な有害事象の発現	1 (10.0) ^a
有害事象による投与中止	1 (10.0)
副作用 ^b の発現	6 (60.0)
死亡	0
有害事象の種類, 器官大分類および基本語 ^c	
胃腸障害	1 (10.0)
嘔吐	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)
血管穿刺部位紅斑	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)
筋肉痛	1 (10.0)
神経系障害	3 (30.0)
頭痛	2 (20.0)
傾眠	2 (20.0)
浮動性めまい	1 (10.0)
生殖系および乳房障害	1 (10.0)
月経困難症	1 (10.0)
血管障害	2 (20.0)
静脈炎	1 (10.0)
血管炎	1 (10.0)

患者数 (%)

a: 有害事象の程度は高度ではなかったが、有害事象の発現により入院期間の延長が必要となったため、重篤な有害事象として集計された。

b: 担当医師によりブリーパラセタムとの因果関係が否定できないと判定された有害事象

c: MedDRA version 18.1

中9名の患者が5日間の投与を完了し、有害事象のために投与を中止した患者は1名であった。この1名は、最高用量である200mg/日を投与された患者であり、有害事象（嘔吐、浮動性めまい、頭痛）のために入院期間の延長が必要となったため、これら3症状を重篤な有害事象として扱ったが、これらの症状の程度は高度ではなく、すべて入院中に消失した。

また、本試験では、他に4名の患者が200mg/日を投与されたが、安全性に特段の問題は認められなかった。したがって、本試験では、この用量範囲の全般的な安全性に問題はないものと考えられた。

発現した有害事象は頭痛、傾眠、浮動性めまいといった神経系障害に分類されるものが多かったが、これらの事象は焦点または全般

表4 投与量別の血漿中ブリーバラセタム濃度の変化

	n	血漿中BRV濃度		体重および1日投与量で基準化	
		幾何平均値 ($\mu\text{g/mL}$) [幾何変動係数 (%)]	中央値 ($\mu\text{g/mL}$) (min, max)	幾何平均値 ($\mu\text{g/mL}$)(mg/kg) [幾何変動係数 (%)]	中央値 ($\mu\text{g/mL}$)(mg/kg) (min, max)
BRV 50mg/day ^a					
Day 1朝, 投与前 (C_{trough}) ^b	1	N.C.	0.234	N.C.	0.234
Day 1朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	1	N.C.	1.270	N.C.	1.270
Day 2朝, 投与前 (C_{trough})	1	N.C.	0.166	N.C.	0.166
Day 2朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	1	N.C.	0.999	N.C.	0.999
Day 5朝, 投与前 (C_{trough})	1	N.C.	0.162	N.C.	0.162
Day 5朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	1	N.C.	1.380	N.C.	1.380
BRV 100mg/day					
Day 1朝, 投与前 (C_{trough}) ^b	2	0.388 (21.9)	0.393 (0.33, 0.45)	0.542 (9.4)	0.543 (0.51, 0.58)
Day 1朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	2.641 (23.0)	2.675 (2.25, 3.10)	3.690 (8.4)	3.697 (3.48, 3.92)
Day 2朝, 投与前 (C_{trough})	2	0.413 (74.5)	0.459 (0.26, 0.66)	0.577 (36.5)	0.595 (0.45, 0.74)
Day 2朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	3.312 (32.3)	3.395 (2.65, 4.14)	4.628 (0.5)	4.628 (4.61, 4.65)
Day 5朝, 投与前 (C_{trough})	2	0.435 (89.6)	0.501 (0.25, 0.75)	0.608 (48.2)	0.640 (0.44, 0.84)
Day 5朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	2.894 (56.9)	3.100 (1.99, 4.21)	4.044 (22.2)	4.093 (3.46, 4.72)
BRV 150mg/day					
Day 1朝, 投与前 (C_{trough}) ^b	2	1.098 (34.2)	1.129 (0.87, 1.39)	0.731 (12.3)	0.734 (0.67, 0.80)
Day 1朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	6.741 (11.9)	6.765 (6.20, 7.33)	4.485 (9.2)	4.494 (4.20, 4.79)
Day 2朝, 投与前 (C_{trough})	2	1.119 (73.3)	1.242 (0.70, 1.78)	0.745 (46.9)	0.782 (0.54, 1.02)
Day 2朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	5.729 (3.0)	5.730 (5.61, 5.85)	3.811 (18.2)	3.842 (3.35, 4.33)
Day 5朝, 投与前 (C_{trough})	2	0.972 (72.7)	1.077 (0.61, 1.54)	0.646 (46.3)	0.678 (0.47, 0.88)
Day 5朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	2	5.730 (1.2)	5.730 (5.68, 5.78)	3.812 (20.0)	3.849 (3.31, 4.38)
BRV 200mg/day					
Day 1朝, 投与前 (C_{trough}) ^b	5	1.008 (55.4)	0.794 (0.62, 2.17)	0.698 (69.4)	0.701 (0.34, 1.44)
Day 1朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	5	3.552 (23.7)	3.190 (2.83, 5.07)	2.461 (56.7)	1.831 (1.55, 4.48)
Day 2朝, 投与前 (C_{trough})	4	0.665 (43.4)	0.726 (0.42, 0.96)	0.491 (84.4)	0.563 (0.24, 1.01)
Day 2朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	4	3.814 (51.7)	3.865 (2.50, 6.42)	2.820 (52.9)	3.125 (1.44, 4.58)
Day 5朝, 投与前 (C_{trough})	4	0.663 (40.7)	0.682 (0.46, 0.98)	0.490 (80.9)	0.567 (0.27, 0.95)
Day 5朝, 投与後 ($C_{5\text{min}}$)	4	4.529 (78.3)	5.725 (1.65, 7.82)	3.349 (105.0)	4.492 (0.95, 6.60)

BRV : brivaracetam, $C_{5\text{min}}$: plasma concentrations at 5 minutes, C_{trough} : plasma trough concentration, max : maximum, min : minimum, N.C. : not calculated

a : 50mg/日を投与した患者は1名のみであったことから、幾何平均値 (変動係数%) は算出しておらず、中央値の欄には当該患者の数値を示す。

b : Day 1の前日までにはBRV経口剤を投与しているため、Day 1の朝の投与前値は前日に経口投与されたBRVの血漿中濃度を反映している。

起始発作を有するてんかん患者を対象としたBRV注射剤の海外臨床試験¹¹⁾でも、発現頻度が高かった上位3位の有害事象として報告されている。さらに、これらの事象はBRV経口剤を用いた臨床試験⁶⁾でも報告されているものであり、新たな安全性上の懸念を示唆するものではなかった。このため、BRVの経口剤と注射剤の安全性プロファイルは大きく異ならないと考えられる。ただし、注射剤では、注射部位紅斑、筋肉痛、静脈炎、血管炎といった剤形特有の有害事象にも配慮が必要である。

有効性に関しては、本試験はBRV注射剤を投与した治療期間が5日間と短く、また患者数が少ないことから、解析結果の解釈には注意を要するものの、BRVの経口剤から注射剤に切り替えることによって1日あたりの発作回数に明らかな変化は生じず、発作の悪化を報告した患者もいなかった。

薬物動態の解析では、BRV 150mg/日以下の用量範囲では1日目と2日目の血漿中トラフ濃度（投与前値）の幾何平均値は同程度であり、経口剤の一定量を投与したときのトラフ濃度は、注射剤に切り替えた場合でも維持されることが示された。健康成人を対象とした先行試験でも、経口剤および注射剤投与時のAUCの比較から経口剤投与時のバイオアベイラビリティはほぼ100%であり、注射剤投与時の平均血漿中BRV濃度は同量の経口剤を投与したときと同様と考えられることから¹⁰⁾¹²⁾、注射剤は経口剤の代替療法になると考えられる。

なお、BRV 200mg/日が投与されたときの血漿中トラフ濃度の投与前値は1日目のほうが2日目よりもやや高かった。表には示さなかったが、BRV 200mg/日の投与開始当日に有害事象が発現し、1日で投与を中止した1名の患者の1日目の投与前値は2.17 μ g/mLと、200mg/日が投与された5名の中で最大の値を示していた。1日目の幾何平均値にはこの値が含まれているが、2日目の平均値には当該患者のデータが含まれておらず、残る4名では1日目と2

日目の投与前値が同様であった。これらのことから、この1名の中止が幾何平均値の算出に影響を及ぼしたものと判断した。

最後に、本試験にはいくつかの限界が存在する。まず、対象とした患者数が10名と少なかったため、注射剤の詳細な安全性プロファイルを確認するのは困難であった。次に、注射剤の投与期間が5日間と短かったため、より長期に投与したときの安全性を評価することはできなかった。また、本試験は対照群のない試験であることから、有効性の結果の解釈には注意が必要である。

こうした限界には注意すべきであるものの、静脈内投与時の安全性に懸念となる所見は認められず、有効性の結果にも問題はなかったことから、BRV注射剤は経口剤の短期的な代替療法として有用と考える。

結 論

焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有し、BRV経口剤および他の抗てんかん薬を一定の用法・用量で併用している日本人成人てんかん患者を対象として、BRVの経口剤（50~200mg/日）を注射剤に切り替えた結果、BRV注射剤の忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念を示唆する所見は認められなかった。また、経口投与時に維持されていた発作の発現状況にも変化は認められなかった。以上から、嚥下障害などの理由でBRV経口剤を服用することが一時的に困難になった患者に対して、BRV注射剤は代替療法として有用であると考えられた。

<謝辞>

本試験にご参加いただいた患者様および医療機関の先生方ならびに関係各位に深謝いたします。また、論文作成作業にご協力いただいたアラメディック株式会社およびユーシービージャパン株式会社バイオメトリクス部の吉中亮治氏ならびにニューロロ

ジメディカルサイエンス部の平野京子氏に感謝いたします。

利益相反

本試験はユーシービージャパン株式会社により実施された。佐野智信, 笹本 洋, 早川宣延はユーシービージャパン株式会社の社員である。

文 献

- 1) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 (編), 日本神経学会 (監修). てんかん診療ガイドライン2018.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html (2022年3月10日アクセス)
- 2) 日本てんかん学会. てんかん学用語集. 2021 : p.2-5.
http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/eplilepsy_word20220105.pdf (2022年6月17日アクセス)
- 3) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 ; **58** : 522-530.
- 4) Wheless JW, Venkataraman V. New formulations of drugs in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 1999 ; **1** : 49-60.
- 5) Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (UCB34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol*. 2008 ; **154** : 1662-1671.
- 6) Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology*. 2016 ; **87** : 314-323.
- 7) Arnold S, Badalamenti V, Diaz A, et al. Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures : Two double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. *Epilepsy Res*. 2018 ; **141** : 73-82.
- 8) Patel AD, Badalamenti V, Gasalla T, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures : Interim analysis of pooled data from two open-label trials. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 ; **25** : 68-76.
- 9) Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015 ; **56** : 1890-1898.
- 10) Stockis A, Hartstra J, Mollet M, Hadi S. Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100mg tablets and 100mg intravenous bolus. *Epilepsia*. 2016 ; **57** : 1288-1293.
- 11) Klein P, Biton V, Dilley D, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2016 ; **57** : 1130-1138.
- 12) Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A. Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. *Xenobiotica*. 2022 ; **52** : 146-151.

Switching from Oral to Intravenous Brivaracetam in Japanese Adult Patients with Focal-onset Seizures : A Phase III , Open-label Clinical Trial

Yushi Inoue¹, Tomonobu Sano², Hiroshi Sasamoto³ and Yoshinobu Hayakawa⁴

1 : *Division of Clinical Research, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders*

2 : *GCD Japan/Department of Clinical Science, UCB Pharma, Japan*

3 : *Department of Clinical Project Management, UCB Pharma, Japan*

4 : *PV Early Solutions, Ethnopharmacology, UCB Pharma, Japan*

Corresponding author : Yushi Inoue

Division of Clinical Research, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
Urushiyama 886, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan

Abstract

Objective : To evaluate the safety and tolerability of intravenous (iv) brivaracetam (BRV), we conducted an open-label clinical trial EP0118 (JapicCTI-184137).

Methods : Japanese patients aged 16 years or older who had focal-onset seizures (with or without focal to bilateral tonic-clonic seizures) were eligible for the study, if they participated in an open-label extension study of the oral formulation of BRV (EP0085) for at least 8 weeks and if they received a stable dosage of oral BRV (50 to 200mg/day) and concomitant anti-seizure medications for at least 4 weeks before entry. Patients received iv BRV in the morning and evening during the treatment period of 5 days. The daily dose of iv BRV was the same as the dose of oral BRV that patients had received during the previous 4 weeks.

Results : Ten patients were enrolled and received iv BRV. Of these, 6 patients experienced at least one treatment emergent adverse event (TEAE). The most common TEAEs were nervous system disorders such as headache (2), somnolence (2), and dizziness (1). One patient who received 200mg/day discontinued the treatment because of TEAEs, but iv BRV was well tolerated in the rest of 9 patients. In the efficacy assessments, there was no apparent change in seizure frequency during the treatment period of iv BRV compared to that in the baseline period in which oral BRV was administered.

Conclusions : The study results indicate that iv BRV is a well tolerated short-term replacement of oral BRV for adult Japanese patients with focal-onset seizures.

(受理日 : 2022年8月16日)