

総 説

焦点発作の新たな治療選択肢としてのブリーバラセタム

——神経終末のシナプス小胞タンパク質2A (SV2A) に
選択的・高親和性に結合するラセタム系抗てんかん発作薬——

山 本 貴 道¹

八 代 くみこ²

渡 邊 潤²

要 旨

レベチラセタム、ブリーバラセタムなどのラセタム系抗てんかん発作薬は、神経終末のシナプス小胞タンパク質2A (SV2A) に結合することによって抗けいれん作用を発揮する、他剤とは異なる機序の抗てんかん発作薬である。ブリーバラセタムは、既存のレベチラセタムよりもSV2Aに対する選択性と親和性が高く、副作用の軽減が期待される薬剤である。焦点発作の患者を対象とする国内外の第3相試験や、市販後のリアルワールド研究であるEXPERIENCE試験において、ブリーバラセタムの発作抑制効果と良好な忍容性が示された。本邦では、ブリーバラセタムの経口製剤は成人に対する「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」を適応症として2024年6月に承認された。本稿では、焦点発作の新たな治療選択肢となることが期待されるブリーバラセタムの作用機序、薬理、有効性と安全性について概説する。さらに、実臨床における検討事項であるレベチラセタムからブリーバラセタムへの切り替えに関する知見を紹介する。

1：聖隷三方原病院 てんかん・機能神経外科

2：ユーシービージャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部 ニューロロジー・メディカルサイエンス部

責任著者連絡先：聖隷三方原病院 てんかん・機能神経外科 山本貴道

〒433-8558 静岡県浜松市中央区三方原町3453

はじめに

この20～30年間に第2世代あるいは第3世代と呼ばれる新たな機序の抗てんかん発作薬が次々に登場したが¹⁾²⁾、発作が十分にコントロールされていないてんかん患者の割合は依然として30%を超えており^{1)3)～5)}、薬剤抵抗性てんかん患者に対する新たな治療戦略が求められている。

レベチラセタム、ブリーバラセタムの2つのラセタム系抗てんかん発作薬は、神経終末のシナプス小胞タンパク質2A (SV2A: synaptic vesicle glycoprotein 2A)⁶⁾に結合することによって抗けいれん作用を発揮するという、特異的な作用を有する薬剤である(図1)。既存薬であるレベチラセタムは、本邦の「てんかん診療ガイドライン2018」において、カルバマゼピンやラモトリギンと並び、新規発症の焦点発作に対する第一選択薬とされている⁷⁾。一方、レベチラセタム投与中のてんかん患者の観察研究では、易刺激性(5～27%)、攻撃性(2～12%)、抑うつ(2～22%)などの抗てんかん発作薬誘発性行動障害(BAE: behavioral adverse event)が高率に報告されている⁸⁾。このような抗てんかん発作薬の副作用は患者の生活の質(QOL: quality of life)低下につながることから⁹⁾、有効性だけでなく、副作用が少なく安全性の高い薬剤の開発が求められている。

ブリーバラセタムはレベチラセタムに続く新たなラセタム系抗てんかん発作薬であり、SV2Aに対する選択性と親和性の高いリガンドを特定することを目的としたユーシービーの創薬プログラムにおいて、約12000の候補化合物から選択された薬剤である¹⁰⁾。焦点発作の患者を対象とする国内外の第3相試験^{11)～14)}や市販後のリアルワールド研究¹⁵⁾において、ブリーバラセタムの発作抑制効果と良好な忍容性が示された。本邦では、ブリーバラセタムは2024年6月に承認され、経口製剤の適応

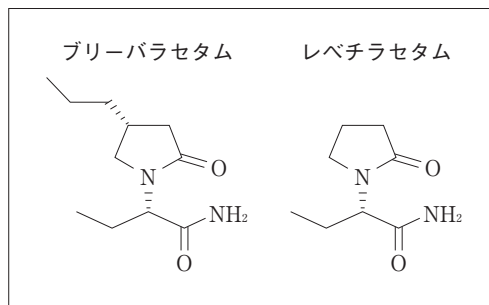


図1 ブリーバラセタムとレベチラセタムの分子構造²⁰⁾

症は「てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)」である。てんかん発作に関連する用語は2017年に大幅に改定されたが¹⁶⁾、ブリーバラセタムの臨床試験が計画された時期は改定前であり、ブリーバラセタムの添付文書および本稿で紹介する臨床試験の多くは、1981年のてんかん発作分類に則って記載されている。本稿では、新分類が普及してきていることを受けて2017年の分類に用語を変換して記載する。

本稿では、焦点発作の新たな治療選択肢となることが期待されるブリーバラセタムを取り上げ、その作用機序、薬理、臨床試験やリアルワールド研究で示された有効性と安全性について概説する。

ブリーバラセタムの分子構造と作用機序

1. SV2Aに結合するラセタム系抗てんかん発作薬

SV2Aはシナプス小胞膜に存在し、シナプス小胞の膜結合過程、成熟過程、膜融合過程に重要な役割を果たす12回膜貫通型糖タンパク質である(図2-A)⁶⁾。ブリーバラセタムやレベチラセタムなどのラセタム系抗てんかん発作薬(図1)はSV2Aへの結合によって抗けいれん作用を発揮すると考えられるが、分子動力学シミュレーション¹⁷⁾や放射性標識リガンドを用いた*in vitro*のSV2A結合試験¹⁸⁾にお

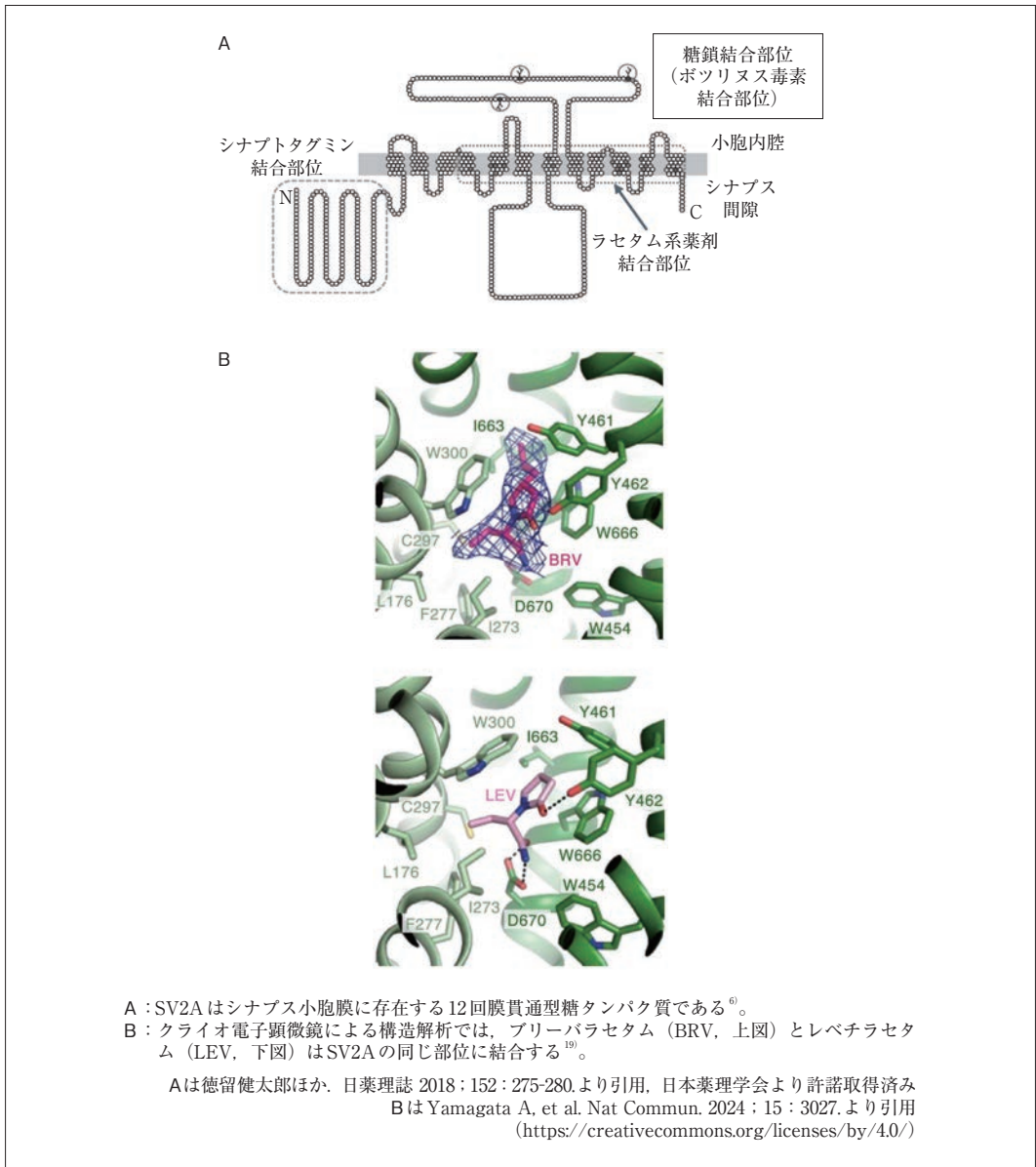


図2 SV2Aに結合するラセタム系薬剤

いて、ブリーバラセタムとレベチラセタムはSV2Aの異なる部位に結合することが示唆された。一方、クライオ電子顕微鏡による構造解析では、ブリーバラセタムとレベチラセタムはSV2Aの同じ部位に結合するが、ブリーバラセタムではプロピル基によりSV2Aとの結合箇所が増加していることが示唆されている

(図2-B)¹⁹⁾。

2. SV2Aに対するブリーバラセタムの親和性と選択性

ブリーバラセタムは、レベチラセタムでは効果がみられない最大電気ショック (MES: maximal electroshock seizure) モデルやペンチレンテトラゾール (PTZ: pentylenetetrazol)

誘発キンドリングモデルにおいても、発作抑制効果を示した¹⁰⁾。ブリーバラセタムのSV2Aに対する親和性は、ラット大脳皮質ではレベチラセタムの約15倍、ヒト大脳皮質ではレベチラセタムの約30倍であった²⁰⁾。またブリーバラセタムはSV2Aに選択的に作用し、治療域を超えた高濃度においても、カルシウムチャンネル、AMPA受容体、グリシン受容体、GABAA受容体等への作用は認められなかった²¹⁾。一方、レベチラセタムはカルシウムチャンネル、AMPA受容体に作用することが報告されている²¹⁾。

ブリーバラセタムの薬理

1. ブリーバラセタムの血中濃度

健康な日本人成人80例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、空腹時にブリーバラセタム2.5~100mgを単回経口投与した場合には、ブリーバラセタムの血中濃度は投与0.5時間後(2.5~50mg)または1.5時間後(100mg)に最高値を示し、消失半減期($T_{1/2}$: plasma elimination half-life)は投与量にかかわらず8~9時間であり、最高血中濃度(C_{max} : maximum serum concentration)および血中濃度曲線下面積(AUC: area under the curve)は用量に応じて増加した²²⁾。同試験でブリーバラセタム2.5~50mgを反復投与した場合には、ブリーバラセタム血中濃度は1日2回の経口投与2日目に定常状態に達し、投与10日目の C_{max} およびAUCは用量に応じて増加した²²⁾。また、健康な日本人成人24例を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験において、ブリーバラセタムの急速静脈内投与、点滴静脈内投与、経口投与を比較したところ、急速静脈内投与時と点滴静脈内投与時の C_{max} はそれぞれ経口投与時の約1.9倍と1.6倍高いものの、AUCおよび $T_{1/2}$ は投与方法による違いがみられなかった²³⁾。さらに、オランダで実施された健康な成人25例を対象

とした無作為非盲検化クロスオーバー試験において、ブリーバラセタムの急速静脈内投与と経口投与を比較したところ、100mgの急速静脈内投与時と50mgおよび100mg経口投与時のAUCはほぼ等しく、経口製剤のバイオアベイラビリティはほぼ100%と考えられる²⁴⁾。

2. ブリーバラセタムの分布と代謝

ブリーバラセタム100mgを1日2回経口投与した際の平均分布容積は、1日目0.55L/kg、14日目0.52L/kgといずれも体液量に近い数値となっており²⁵⁾、組織内へのブリーバラセタムの取り込みは少ないと考えられる。またブリーバラセタムの血漿蛋白結合率は20%以下であることが示されている²⁶⁾²⁷⁾。ブリーバラセタムは、アミド基の加水分解によりカルボキシ代謝物となり、プロピル側鎖の水酸化により水酸化代謝物となり、尿中に排泄される(図3)²⁷⁾²⁸⁾。ブリーバラセタムのカルボキシ代謝物への加水分解には、肝および肝外のアミダーゼが関与する²⁹⁾。ブリーバラセタムは未変化体のみが活性を有し、大部分は体内で代謝され薬理的に不活性となる。尿中に排泄される未変化体は9%にすぎない²⁷⁾。

クレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m²未満の重度の腎機能障害を有する成人にブリーバラセタムの経口製剤200mgを単回投与した検討において、健康成人と比較して C_{max} は変化しなかったが、AUCは21%上昇した³⁰⁾。Child-Pugh分類で軽度から高度の肝硬変を有する成人にブリーバラセタムの経口製剤100mgを単回投与した検討において、健康成人と比較して C_{max} は変化しなかったが、肝機能障害の重症度によらずAUCは50~59%増加した³¹⁾。

ブリーバラセタムの水酸化にはCYP2C19が関与していることが*in vitro*で示されたが²⁷⁾、日本人の健康成人を対象とした検討において、経口製剤投与後のブリーバラセタムの血中濃度に対するCYP2C19の遺伝子型(高代謝型、ヘテロ型、低代謝型)の影響は軽微であ

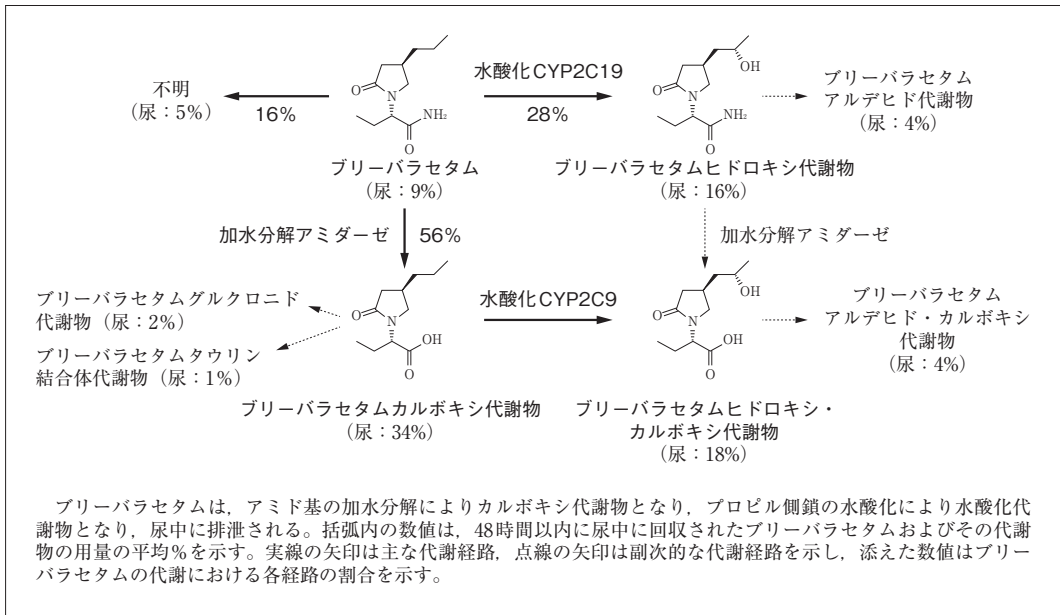


図3 ブリーバラセタムの代謝²⁷⁾²⁸⁾

り²²⁾、ブリーバラセタムは水酸化よりも加水分解が主な代謝経路であることが示唆された。また、年齢はブリーバラセタムの代謝に大きな影響を与えず³²⁾、男女間および³³⁾日本人とヨーロッパ集団の間²²⁾でブリーバラセタムの代謝に大きな違いがないことが示されている。

3. ブリーバラセタムの血中濃度

抗てんかん発作薬の中には、フェニトインやカルバマゼピンのように至適投与量の決定に血中濃度のモニタリングを必要とするものがあるが⁷⁾、ブリーバラセタムは薬物動態プロファイルが良好であり血中濃度のモニタリングを必要としない。一方で、ブリーバラセタムの第2相および第3相試験のPK-PDモデリングでは、血中濃度が約0.2mg/L (0.9μmol/L)で発作が50%減少すると予測されており³⁴⁾、ノルウェーのガイドラインではブリーバラセタムの有効血中濃度は0.2~2mg/L (1~10μmol/L)に設定されている³⁵⁾。ブリーバラセタムの血中濃度と有効性、安全性の関連については、ブリーバラセタムを開始した120例の薬剤

抵抗性てんかん患者を対象としたノルウェーの後ろ向き研究において、ブリーバラセタムの血中濃度が評価できた72例中、発作回数がベースラインから50%以上減少した症例(43例)と減少しなかった症例(29例)、中等度から重度の有害事象を発現した症例(29例)と発現しなかった症例(43例)で、それぞれブリーバラセタムの血中濃度に有意差を認めなかった³⁶⁾。また、ブリーバラセタムを投与されている100例を含む300例のてんかん患者を対象としたドイツの後ろ向き研究においても、発作回数がベースラインから50%以上減少した症例(53例)と減少しなかった症例(47例)、有害事象を発現した症例(6例)と発現しなかった症例(94例)で、ブリーバラセタムの血中濃度に有意差を認めなかった³⁷⁾。

4. ブリーバラセタムの薬物相互作用

酵素誘導薬剤であるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールの併用は、ブリーバラセタムの血中濃度を0.8倍未満に低下させた(図4)³⁴⁾。リファンピシンはブリーバラ

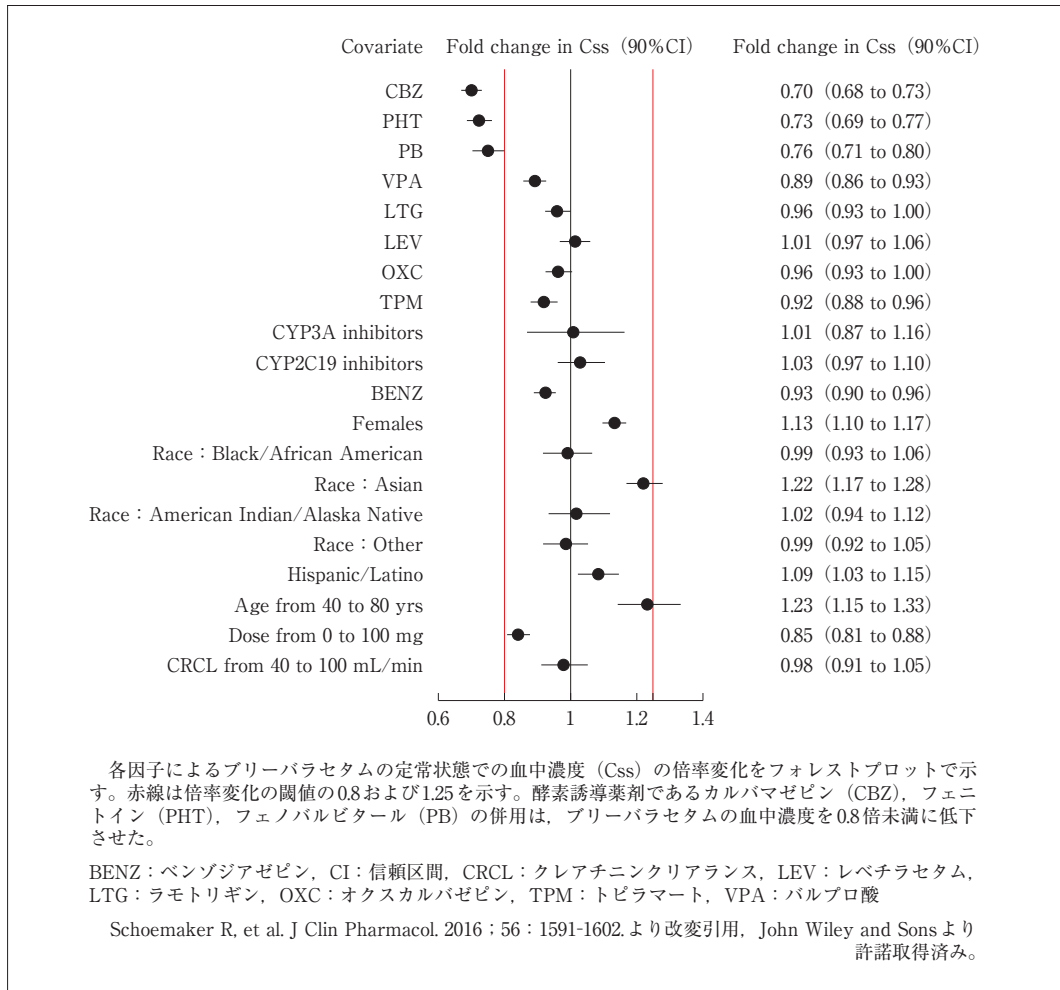


図4 各因子がブリーバラセタムの血中濃度に与える影響³⁴⁾

セタムのC_{max}には影響を与えないが、T_{1/2}を短縮し、AUCを約45%減少させた²⁸⁾。また、健常成人18例を対象とした検討において、ブリーバラセタムとエタノールの併用による薬物動態的相互作用は認められなかったが、眼球運動や学習・記憶などの薬力学的評価項目において相加作用が認められた³⁸⁾。

カルバマゼピンとの併用に関しては、ブリーバラセタムの併用療法を評価する5つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験のプール解析において、ブリーバラセタム50~200mg/dayとの併用によってカルバマゼピン活性代謝物

であるカルバマゼピン-10,11-エポキシドの血中濃度は1.63倍 (95%信頼区間1.58-1.67)に上昇し (図5)、ブリーバラセタムの用量に応じてその濃度増加作用が強くなることが示されている³⁹⁾。

また、3つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験のpost-hoc解析では、治療中に発現した特に注目すべき有害事象 (運動失調, 複視, 浮動性めまい, 眼振, 傾眠, 偶発的過量投与または中毒, 毒性) を1つでも発現した患者の割合は、カルバマゼピン併用群で24.4%, 非併用群で24.2%と変わらなかった⁴⁰⁾。重篤

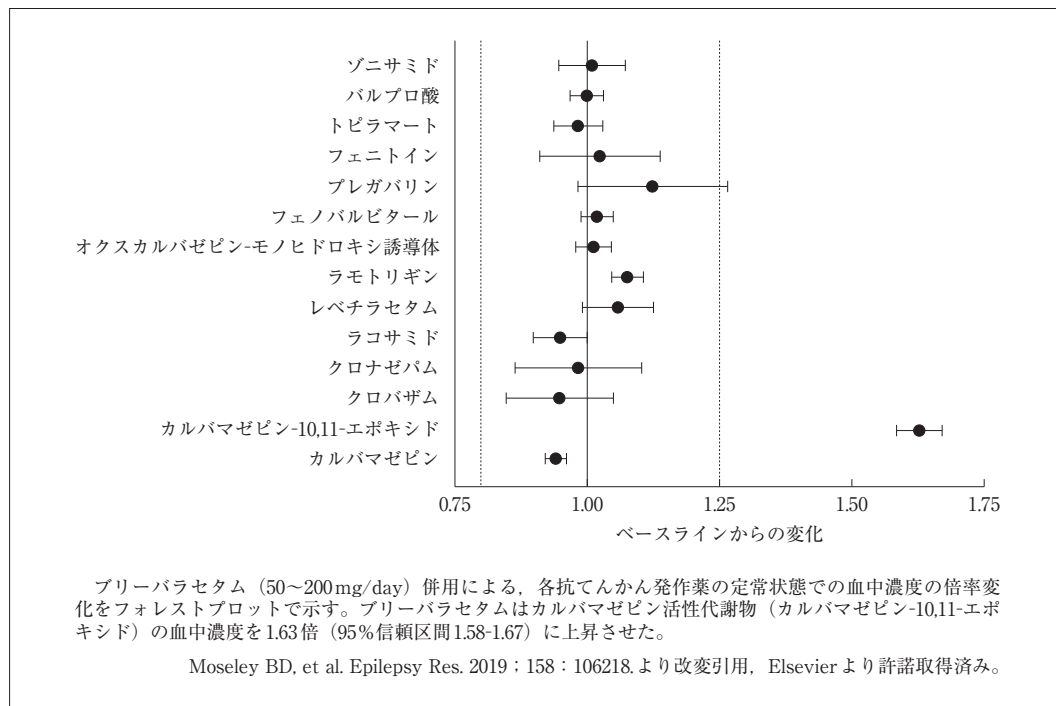


図5 ブリーバラセタムが抗てんかん発作薬の血中濃度に与える影響³⁹⁾

な有害事象の発現率はカルバマゼピン併用群で1.6%, カルバマゼピン非併用群で3.9%, 有害事象による中止はカルバマゼピン併用群で2.9%, カルバマゼピン非併用群で9.2%であった⁴⁰⁾。一方ドイツの9症例のケースシリーズ報告では、すべての症例で血中カルバマゼピン-10,11-エポキシド濃度の上昇が認められ、3例で霧視、複視、浮動性めまい、疲労といった臨床上問題となる症状がみられた⁴¹⁾。したがって、ブリーバラセタムとカルバマゼピンの併用療法では、血中カルバマゼピン-10,11-エポキシド濃度が上昇する可能性がある。

5. ブリーバラセタムの脳内移行性

薬剤の脳内移行性は、抗てんかん発作薬の作用に関わる重要な要素である。マウスを用いた組織分布試験において、ブリーバラセタム投与後の脳内濃度の上昇は、レベチラセタムと比べて速やかであり、ブリーバラセタムの脂溶性の高さが脳透過率の高さに関連して

いることが示唆された (図6)⁴²⁾。アカゲザル (図7-A)⁴²⁾ およびヒト (図7-B)⁴³⁾ でのPETトレーサー試験においても、ブリーバラセタムはレベチラセタムよりも速やかに脳内に移行することが確認された。ブリーバラセタムは極性輸送を示さず、受動拡散により血液脳関門を通過すると考えられており、その脂溶性の高さから脳内移行性が高くなっていると考えられる⁴²⁾。

てんかん患者では血液脳関門に存在するP糖タンパク質と呼ばれる薬物排出トランスポーターの発現増加が認められており、抗てんかん発作薬の耐性獲得にP糖タンパク質が関与していることが示唆されるが⁴⁴⁾、ブリーバラセタムはP糖タンパク質の基質にはならないと考えられている⁴²⁾。

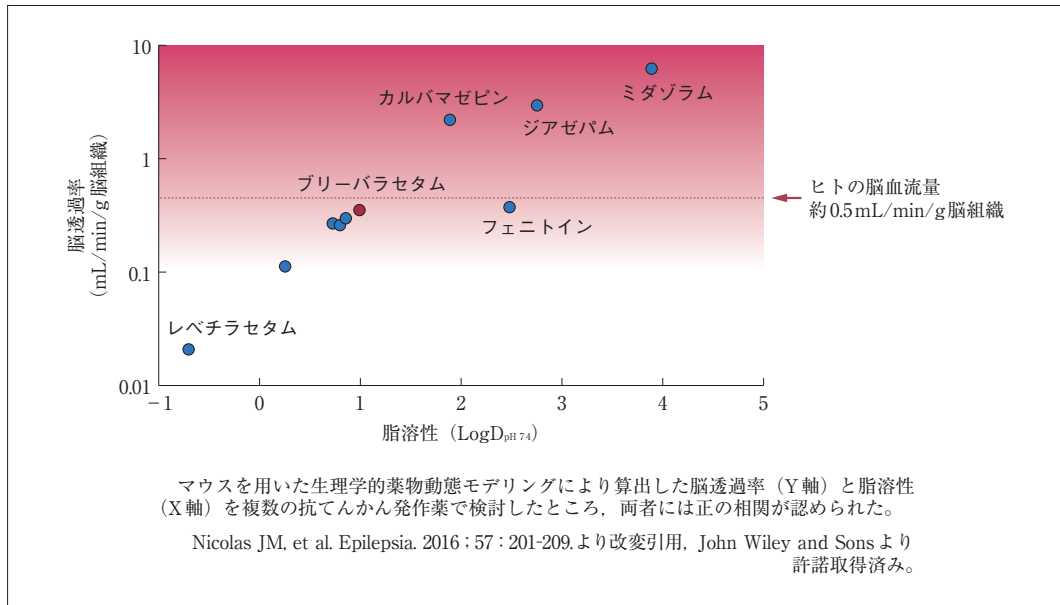


図6 抗てんかん発作薬の脳透過率と脂溶性の関係⁴²⁾

国内外の第3相試験における ブリーバラセタムの有効性と安全性

1. 3つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験とそのプール解析の結果

難治性の焦点発作を有する成人患者を対象とした3つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT00490035¹³⁾, NCT00464269¹¹⁾, NCT01261325¹²⁾) が実施されている。NCT00490035試験では、難治性焦点発作の患者がプラセボまたはブリーバラセタム 20, 50, 100mg/dayの4群に無作為割付され、12週間の治療を受けた¹³⁾。NCT00464269試験では、難治性焦点発作の患者がプラセボまたはブリーバラセタム 5, 20, 50mg/dayの4群に無作為割付され、12週間の治療を受けた¹¹⁾。NCT01261325試験では、難治性焦点発作の患者がプラセボまたはブリーバラセタム 100, 200mg/dayの3群に無作為割付され、12週間の治療を受けた¹²⁾。それぞれの試験において、ブリーバラセタム併用療法による発作回数の減少およびブリーバラセタムの良好な忍容性

が示された。3つの試験結果の総合判断に基づき、欧米では2016年に50~200mg/dayの用量範囲で成人てんかん患者の焦点発作に対する併用療法を適応としてブリーバラセタムが承認された^{11)~13)}。

3つの試験のプール解析において、治療12週目に発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 20.3%, ブリーバラセタム 50mg群 34.2%, 100mg群 39.5%, 200mg群 37.8%であった⁴⁵⁾。また同プール解析において、治療12週目までに、治療下で発現した有害事象 (TEAE: treatment-emergent adverse event) がブリーバラセタム群の 68.0% (546/803例), プラセボ群の 62.1% (285/459例) に、重篤なTEAEがブリーバラセタム群の 3.0% (24/803例), プラセボ群の 2.8% (13/459例) に発現した⁴⁵⁾。ブリーバラセタム群で5%以上に認められたTEAEは傾眠 (ブリーバラセタム群 15.2%, プラセボ群 8.5%), 浮動性めまい (ブリーバラセタム群 11.2%, プラセボ群 7.2%), 頭痛 (ブリーバラセタム群 9.6%, プラセボ群 10.2%), 疲

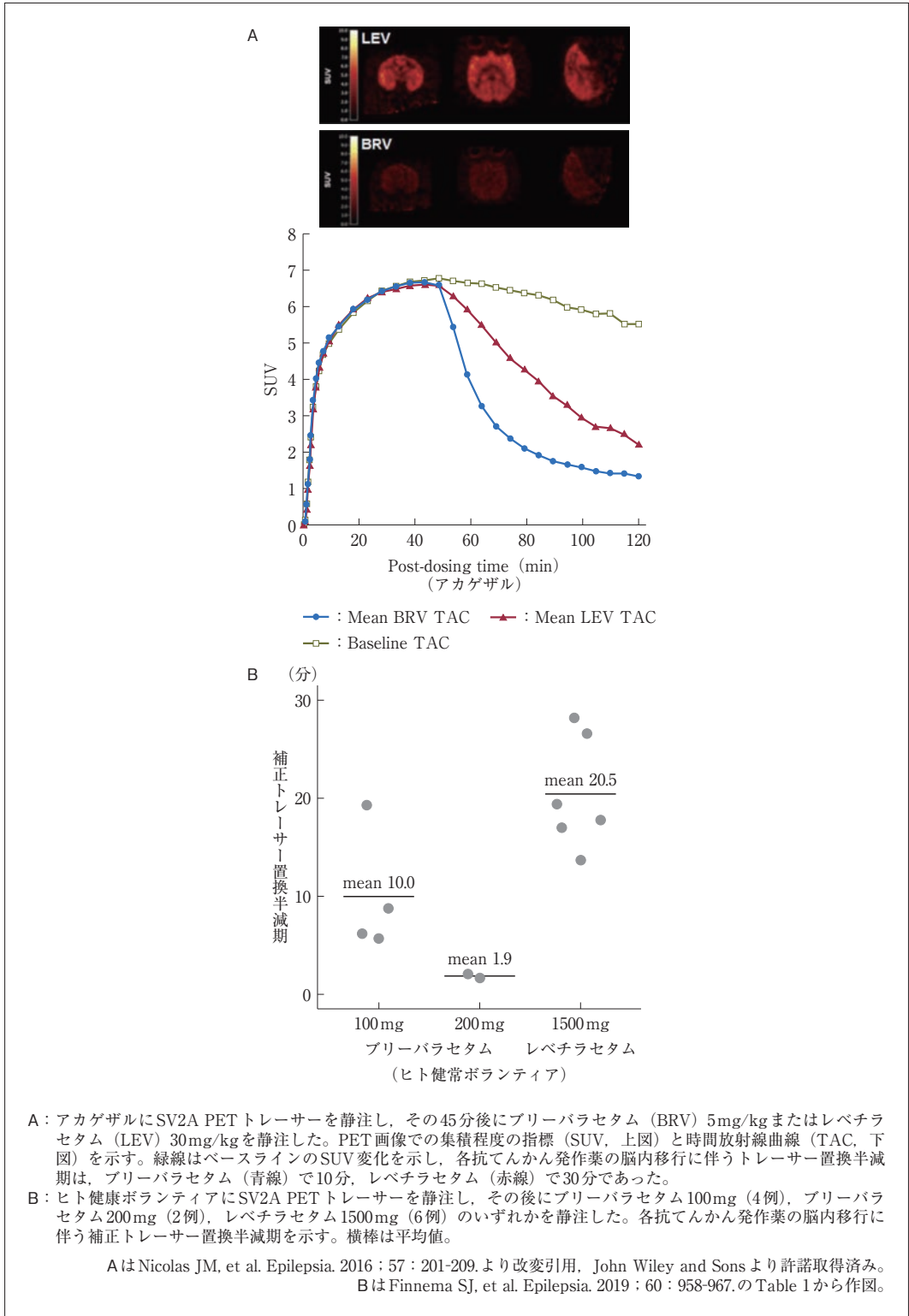


図7 ブリーバラセタムとレベチラセタムの脳内移行時間の比較⁽²⁾⁽⁴³⁾

労（ブリーバラセタム群8.7%，プラセボ群3.7%）であった⁴⁵。死亡は、NCT00490035試験のプラセボ群の1例（敗血症）¹³，NCT00464269試験のブリーバラセタム群の2例（20mg/day 1例，50mg/day 1例，いずれもブリーバラセタムとの関連について本文中に記載なし）¹¹，NCT01261325試験のブリーバラセタム群の2例（200mg/day 2例，いずれもブリーバラセタムとの関連なし）¹²において報告された。

3つの試験の別のプール解析において，発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は，ブリーバラセタム群（50mg，100mg，200mg/day）でプラセボ群より高く，その差は投与1日目から84日目まで認められた（**図8-A**）⁴⁶。発作回数がベースラインから75%以上減少した患者の割合（**図8-B，上**）および90%以上減少した患者の割合（**図8-B，中**）は，ブリーバラセタム群（100mg，200mg/day）でプラセボ群より高く，その差は投与1日目から84日目まで認められた⁴⁷。発作が消失した患者の割合（**図8-B，下**）は，ブリーバラセタム群（50mg，100mg，200mg/day）でプラセボ群より高く，その差は投与1日目から84日目まで認められた⁴⁷。

また別のプール解析において，ブリーバラセタムの発作抑制効果および安全性は，併用する抗てんかん発作薬の種類によらず⁴⁸，二次性全般化発作の患者^{49/50}や65歳以上の患者⁵¹においても認められた。

ブリーバラセタムの有害事象に関するプール解析では，傾眠，浮動性めまい，疲労などの中枢神経系有害事象の有病率と罹患率はいずれも投与1週目にピークとなり（ともに18.6%），有病率は投与6週目，罹患率は投与3週目にかけて有意に減少し，投与12週目の有病率は10.2%，罹患率は0.6%となることが示された⁵²。

2. 全般発作の患者を含む無作為化二重盲検プラセボ対照用量非固定試験（NCT00504881）の結果

難治性の焦点発作および全般発作を有する患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照用量非固定試験（NCT00504881）には，10.2%（49/480例）の全般発作を有する患者においてブリーバラセタムの有効性および安全性が検討された⁵³。全般発作を有する患者49例がブリーバラセタム群（36例）またはプラセボ群（13例）に割り付けられ，発作の種類の内訳は欠神発作（ブリーバラセタム群14例，プラセボ群7例），ミオクロニー発作（ブリーバラセタム群7例，プラセボ群1例），間代発作（ブリーバラセタム群1例，プラセボ群3例），強直発作（ブリーバラセタム群5例，プラセボ群1例），強直間代発作（ブリーバラセタム群30例，プラセボ群9例），脱力発作（ブリーバラセタム群1例，プラセボ群2例）であった⁵³。ベースラインからの全般発作の減少率はブリーバラセタム群で42.6%，プラセボ群で20.7%，全般発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合はブリーバラセタム群で44.4%，プラセボ群で15.4%，全般発作消失に至った症例はブリーバラセタム群で36例中2例，プラセボ群で13例中0例であった⁵³。

3. 米国でのブリーバラセタム単剤療法承認の経緯

外挿アプローチにより不必要な臨床試験をなくし患者のリスクを軽減できること，焦点発作に対する併用療法として承認された抗てんかん発作薬の大部分はランダム化試験により単剤療法としての有効性が実証されていること，抗てんかん発作薬は効果の發揮に併用薬を必要としないことから⁵⁴，米国ではFDA（Food and Drug Administration）との協議の結果，併用療法のデータを基に単剤療法の有効性に外挿することによって，ブリーバラセタムの単剤療法の承認に至った。外挿に基

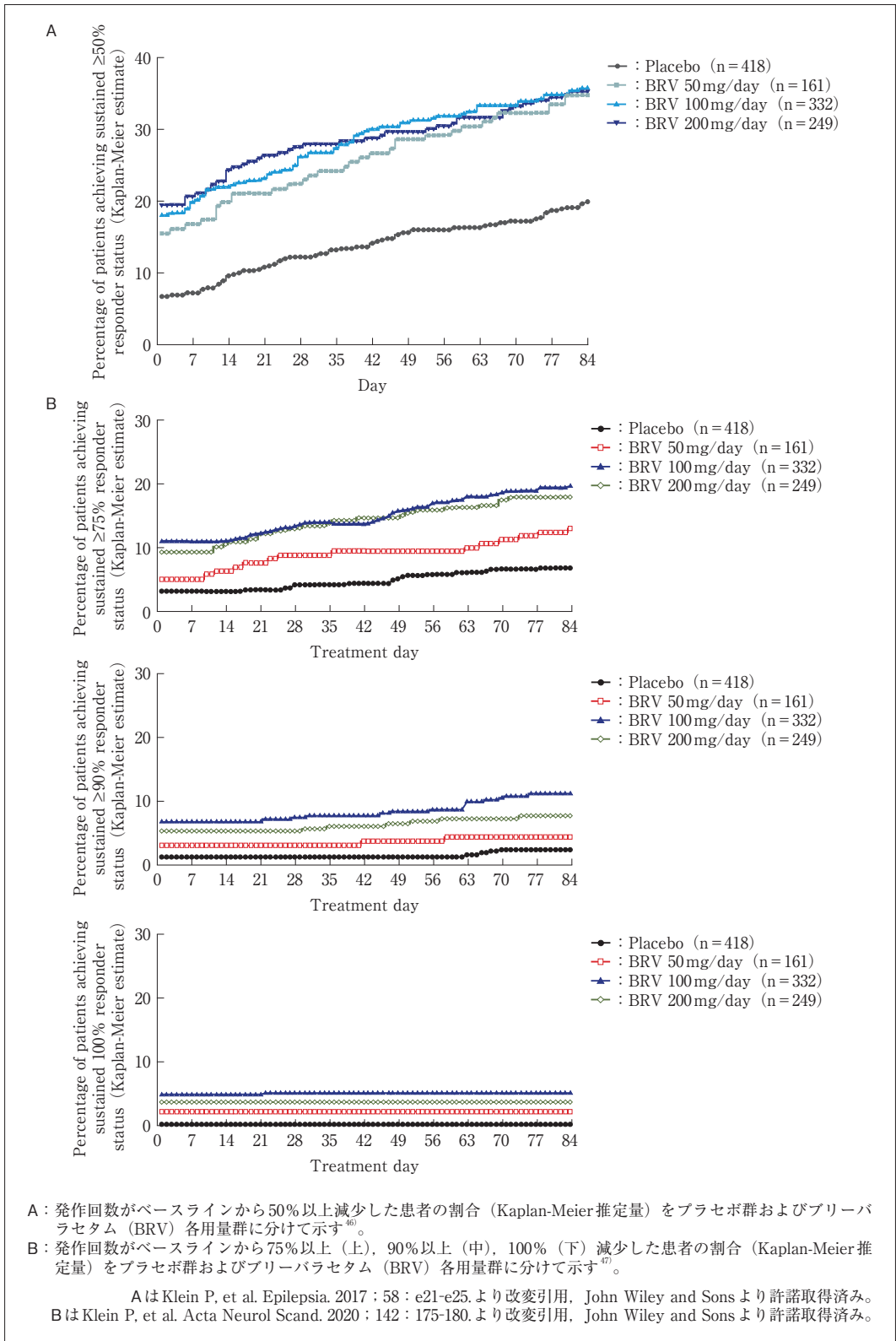


図8 第3相試験のプール解析におけるブリーバラセタムの持続的な発作抑制効果

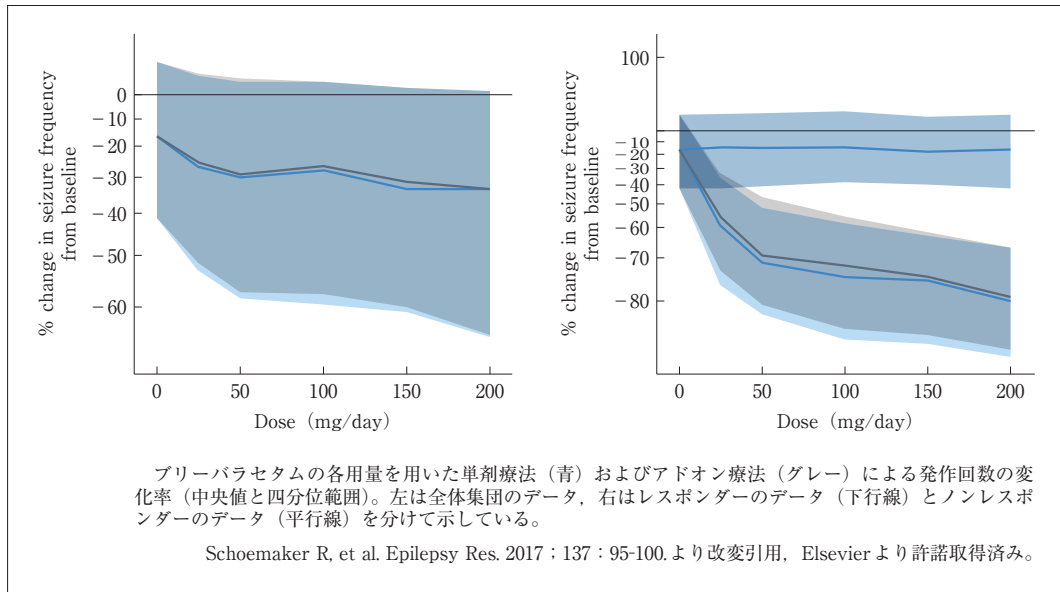


図9 シミュレーションによるブリーバラセタムの発作抑制効果⁵⁵⁾

づく単剤療法の使用のためには、併用療法の有効性と安全性が確立されていること、単剤療法での投与が、安全性と有効性が確立されている併用療法と同等の曝露量となること、薬物相互作用を考慮した薬物動態の情報から単剤療法と併用療法の類似性を示すことが必要とされた。血中濃度の変化のシミュレーションにより、体重70kgの患者で、併用療法と比較し単剤療法では22.6%のブリーバラセタム血中濃度の増加となると計算され、全体集団（図9、左）および発作回数がベースラインから50%以上減少したレスポナー集団（図9、右）の両者において、ブリーバラセタムの有効性はすべての用量にわたり併用療法と単剤療法で同等であることが示されたことから、併用療法と同様の効能効果・用量範囲でブリーバラセタムの単剤療法が承認された⁵⁵⁾。

4. 日本人を含む無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果と本邦での承認

難治性の焦点発作を有する日本人を含むアジア人の患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（NCT

03083665）では、無作為割付された449例の患者のうち448例が12週間の治療期間にプラセボ（149例）、ブリーバラセタム50mg/day（151例）、ブリーバラセタム200mg/day（148例）のいずれかを1回以上投与された¹⁴⁾。

プラセボと比較した28日間あたりのけいれん発作回数の減少率は、50mg/day群で24.5%（ $p=0.0005$ ）、200mg/day群で33.4%（ $p<0.0001$ ）であり（図10-A）、発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群で19.0%、50mg/day群で41.1%（プラセボと比較して $p<0.0001$ ）、200mg/day群で49.3%（プラセボと比較して $p<0.0001$ ）であった（図10-B）¹⁴⁾。発作回数のベースラインからの減少率の中央値は、プラセボ群で21.3%、50mg/day群で38.9%（プラセボと比較して $p=0.0011$ ）、200mg/day群で46.7%（プラセボと比較して $p<0.0001$ ）であった（図10-C）¹⁴⁾。また治療期間中に発作が出現しなかった患者の割合は、プラセボ群で0.0%、50mg/day群で4.6%（プラセボと比較して $p=0.0146$ ）、200mg/day群で6.8%（プラセボと

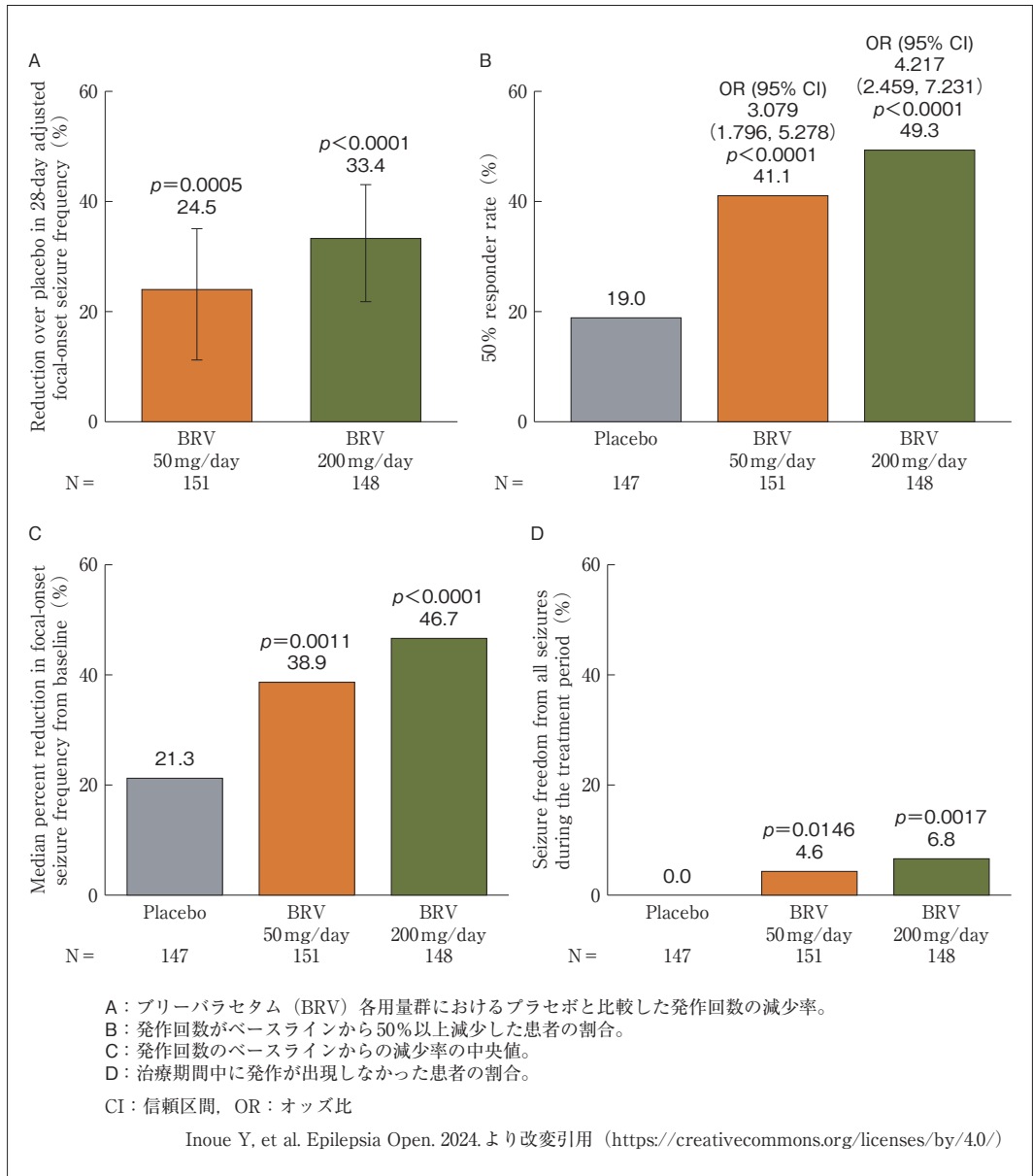


図10 アジア第3相試験におけるブリーバラセタムの発作抑制効果¹⁴⁾

比較して $p=0.0017$)であった(図10-D)¹⁴⁾。

TEAEはプラセボ群の58.4%, ブリーバラセタム群の58.5%に, 重篤なTEAEはプラセボ群の0.7%, ブリーバラセタム群の2.0%に発現した(表1)¹⁴⁾。中止に至ったTEAEはプラセボ群の4.7%, ブリーバラセタム群の

3.0%に, 薬剤に関連したTEAEはプラセボ群の20.1%, ブリーバラセタム群の33.1%に発現した¹⁴⁾。ブリーバラセタム群で頻度の高いTEAEは傾眠(14.4%), 浮動性めまい(12.7%), 頭痛(6.0%), 上気道感染(6.0%)であった¹⁴⁾。本試験で示されたブリーバラセタム併用療法

表1 アジア第3相試験におけるブリーバラセタムの安全性

	プラセボ群 (149例)	ブリーバラセタム群		
		50mg/day (151例)	200mg/day (148例)	全体 (299例)
すべてのTEAE	87 (58.4)	86 (57.0)	89 (60.1)	175 (58.5)
重篤なTEAE	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
中止に至ったTEAE	7 (4.7)	4 (2.6)	5 (3.4)	9 (3.0)
薬剤に関連したTEAE	30 (20.1)	40 (26.5)	59 (39.9)	99 (33.1)
重度のTEAE	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
死亡に至ったTEAE	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブリーバラセタム群の3%以上に発現したTEAE				
傾眠	12 (8.1)	15 (9.9)	28 (18.9)	43 (14.4)
浮動性めまい	6 (4.0)	17 (11.3)	21 (14.2)	38 (12.7)
頭痛	11 (7.4)	11 (7.3)	7 (4.7)	18 (6.0)
上気道感染	7 (4.7)	10 (6.6)	8 (5.4)	18 (6.0)
上咽頭炎	10 (6.7)	7 (4.6)	10 (6.8)	17 (5.7)
体重減少	2 (1.3)	5 (3.3)	4 (2.7)	9 (3.0)
いずれかの治療群で1%以上に発現した中止に至ったTEAE				
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
痙攣発作	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

TEAE : treatment-emergent adverse event

数値は症例数 (%)

による発作回数の有意な減少と良好な安全性プロファイル、さらに単剤療法への有効性の外挿により、本邦では2024年6月に、ブリーバラセタムの併用療法および単剤療法がてんかん患者の部分（焦点）発作（二次性全般化発作を含む）に対して承認された。

メタアナリシスやシステマティック・レビューにおけるブリーバラセタムの安全性

2つの第2b相試験（NCT00175929, NCT00175825）と6つの第3相試験（NCT00357669, NCT00368251, NCT00490035, NCT00504881, NCT00464269, NCT

02161325）を含む8つの無作為化試験のメタアナリシスにおいて、対象とした17種類の有害事象のうち、3つの有害事象（浮動性めまい、疲労、背中痛み）がブリーバラセタムの投与と有意な関連を示した⁵⁶⁾。一方、ブリーバラセタムの投与と重篤な有害事象、中止、有害事象による中止、精神障害の有害事象の間には有意な関連は認められなかった⁵⁶⁾。

17の無作為化試験のメタアナリシスにおいて、ブリーバラセタムを他の抗てんかん発作薬（ラコサミド、エスリカルバゼピンアセタート、ベランパネル）と間接的に比較した結果、有害事象による投与中止率は各薬剤で同等であったが、高用量使用時の有害事象の発現率はブリーバラセタムでエスリカルバゼピンア

セタート，ペランパネルよりも低いことが示された⁵⁷⁾。

製造販売後調査やリアルワールド研究に關する44本の論文のシステマティック・レビューにおいて，ブリーバラセタム，レベチラセタム，ペランパネル，トピラマート投与中の抗てんかん発作薬誘発性行動障害（BAE）の状況を比較した結果，各BAEの加重平均発現率は易刺激性（ブリーバラセタム5.6%，レベチラセタム9.9%，ペランパネル12.3%，トピラマート3.1%，以下同順），怒り（3.3%，2.5%，2.0%，0.2%），攻撃性（2.5%，2.6%，4.4%，0.5%），各BAEによる中止率は易刺激性（0.8%，3.4%，3.0%，2.2%），怒り（いずれも0.0%），攻撃性（0.8%，2.4%，9.2%，1.2%）であり，ブリーバラセタム投与時のBAE発現およびBAEによる中止のリスクは既存の抗けいれん薬と比べて特に高いわけではないことが示唆された⁵⁸⁾。

EXPERIENCE 試験における 実臨床でのブリーバラセタムの 有効性と安全性

大規模なリアルワールド研究であるEXPERIENCE試験では，1644例のてんかん患者を対象とした国際プール解析が実施され，実臨床におけるブリーバラセタムの有効性と良好な忍容性が示された¹⁵⁾。過去に使用した抗てんかん発作薬の数の中央値は5であり，難治性のてんかん患者が多く含まれた¹⁵⁾。投与開始12カ月時点で，ブリーバラセタム継続率は71.1%であり，発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は36.9%，発作が消失した患者の割合は14.9%だった¹⁵⁾。前回受診以降のTEAEの発現率は，3カ月目に25.6%（394/1542例），6カ月目に14.2%（195/1376例），12カ月目に9.3%（115/1232例）であった¹⁵⁾。TEAEの大部分は軽度または中等度であり，いずれかの期間に3%以上

の患者で報告されたのは，浮動性めまい，疲労，易刺激性，傾眠であった¹⁵⁾。

EXPERIENCE試験のサブグループ解析結果の概要を以下に示す。過去に使用した抗てんかん発作薬の数によるサブグループ解析では，投与開始12カ月時点のブリーバラセタム継続率は76.8%（0～1剤），73.4%（2～3剤），75.1%（4～6剤），63.5%（7剤以上）で，発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は45.9%（0～1剤），40.5%（2～3剤），39.6%（4～6剤），29.9%（7剤以上）であり，過去に使用した抗てんかん発作薬の数が少ない群でブリーバラセタムの継続率および有効性が高い傾向がみられた¹⁵⁾。また，前回受診以降のTEAEの発現率は，12カ月目に7.0%（0～1剤），7.4%（2～3剤），11.5%（4～6剤），10.0%（7剤以上）であり，過去に使用した抗てんかん発作薬の数が多き群で有害事象の発現率が高い傾向がみられた¹⁵⁾。発作型によるサブグループ解析では，投与開始12カ月時点のブリーバラセタム継続率は72.1%（焦点発作），71.3%（二次性全般化を伴う焦点発作），73.1%（全般発作），発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は40.4%（焦点発作），34.0%（二次性全般化を伴う焦点発作），24.0%（全般発作），前回受診以降のTEAEの発現率は10.0%（焦点発作），9.7%（二次性全般化を伴う焦点発作），4.0%（全般発作）であり，ブリーバラセタムの有効性と安全性が二次性全般化を有する患者においても認められた¹⁵⁾。併存疾患やてんかんの病態によるサブグループ解析では，発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は35.6%（認知障害/学習障害），38.7%（精神疾患），41.7%（脳卒中後てんかん），34.1%（脳腫瘍関連てんかん），50.0%（外傷性脳損傷関連てんかん），前回受診以降のTEAEの発現率は11.3%（認知障害/学習障害），10.0%（精神疾患），16.7%（脳卒中後てんかん），12.5%（脳腫瘍関連て

んかん), 3.0% (外傷性脳損傷関連てんかん) であり, プリーバラセタムの有効性と安全性は併存疾患やてんかんの病態によらず認められることが示された⁵⁹⁾。

レベチラセタムから プリーバラセタムへの切り替え

難治性の焦点発作を有する成人患者を対象とした2つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT00490035, NCT00464269) において, 同じラセタム系抗てんかん発作薬であるレベチラセタムとプリーバラセタムの併用による相加効果はみられなかった¹¹⁾¹³⁾。そのため, レベチラセタムで十分な発作抑制効果が得られない患者にプリーバラセタムを投与する場合は, レベチラセタムを中止してプリーバラセタムに切り替えるのが望ましいと考えられる。

これまでの検討では, 過去のレベチラセタム投与歴は, プリーバラセタムの有効性に影響しないことが示されている。3つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT00490035, NCT00464269, NCT01261325) の post-hoc 解析および難治性の焦点発作を有するアジア人の患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (NCT03083665) において, レベチラセタム投与歴の有無によらずプリーバラセタムによる発作回数の減少が認められた¹⁴⁾⁴⁹⁾。プリーバラセタムへの切り替え前の抗てんかん発作薬の種類 (レベチラセタムとそれ以外) による EXPERIENCE 試験のサブグループ解析において, 投与開始12カ月時点のプリーバラセタム継続率は72.1% (レベチラセタム) と69.7% (レベチラセタム以外), 発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は34.6% (レベチラセタム) と38.3% (レベチラセタム以外), 前回受診以降のTEAEの発現率は9.5% (レベチラセタム) と9.1% (レベチラセタム以外) であることが示され, 切り替え前の抗てんか

ん発作薬がレベチラセタムかどうかにより, 有効性および安全性に明らかな差はみられなかった¹⁵⁾。また, プリーバラセタム単剤療法に切り替えた44例の患者を対象とした後ろ向き観察研究では, 21例がレベチラセタムからの切り替え (うち9例は忍容性が理由) であり, 投与開始6カ月目および12カ月目のプリーバラセタム継続率および発作が消失した患者の割合は, レベチラセタムから切り替えた群でその他の抗てんかん発作薬から切り替えた群よりも高い傾向がみられた⁶⁰⁾。

また, 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT01261325) のサブグループ解析において, 過去にレベチラセタムを中止した理由が「有害事象」の群で「有効性の欠如」の群に比べてプリーバラセタムの発作抑制率が高いことが示されている¹²⁾。スペインの多施設共同後ろ向き観察研究において, 575例中223例がレベチラセタムからプリーバラセタムへの切り替えであり, 理由の内訳は有効性の欠如が65.0% (145/223例), 有効性の欠如と有害事象が18.4% (41/223例), 有害事象のみが14.8% (33/223例) であった⁶¹⁾。プリーバラセタム投与開始3カ月時点の有効性評価において, 全体集団で発作が消失した患者の割合は19.1%, 発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は42.4%であったのに対し, 有効性の欠如を理由にレベチラセタムから切り替えた群では, 発作が消失した患者の割合は11.7%, 発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は35.7%といずれも全体集団より小さく, 有害事象を理由にレベチラセタムから切り替えた患者群では, 発作が消失した患者の割合は38.6%, 発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は52.9%といずれも全体集団より大きかった⁶¹⁾。

さらに, 過去にレベチラセタムによるBAEの既往のある患者では, 既往のない患者と比べてプリーバラセタムによるBAE発現のリスクは高いが, レベチラセタムからプリーバラ

セタムへの切り替えによってBAEが改善することが示されている。第3b相、非盲検前向き探索試験（NCT01653262）において、攻撃性や易刺激性などのBAEを理由にレベチラセタム中止が必要と判断された患者にレベチラセタム中止後すぐにブリーバラセタム（200mg/day、1日2回投与）を開始したところ、12週目に93.1%（27/29例）の患者でBAEの改善がみられ、てんかん患者用QOL質問票（QOLIE-31-P）のスコアがベースラインと比較して平均で12.1上昇した^{62）}。実臨床でブリーバラセタムを投与された患者を対象としたドイツの多施設共同後ろ向き観察研究において、有害事象を理由にレベチラセタムから切り替えた51例のうち、有害事象の改善が58.8%（30/51例）、不変または不確定が33.3%（17/51例）、悪化が5.9%（4/51例）にみられた^{63）}。ブリーバラセタムへの切り替えに伴い、レベチラセタムによりBAEまたは鎮静を経験していた患者のうち、BAEの改善は57.1%（20/35例）、悪化は5.7%（2/35例）にみられ、鎮静の改善は70.8%（17/24例）、悪化は8.3%（2/24例）にみられた^{63）}。レベチラセタムによるBAEの既往のある患者の22.8%（13/57例）がブリーバラセタムによってBAEを発現し、レベチラセタムによるBAEの既往のない患者の7.8%（5/98例）がブリーバラセタムによってBAEを発現したことから、レベチラセタムによるBAEの既往のある患者でブリーバラセタムによるBAE発現のリスクが高い（オッズ比3.48、95%信頼区間1.53-7.95）ことが示された^{63）}。また、レベチラセタムからブリーバラセタムへの切り替えが行われた5つの研究のシステマティック・レビューにおいて、切り替えに伴うBAEの加重平均改善率は66.6%であった^{58）}。

実臨床でどのようにレベチラセタムからブリーバラセタムに切り替えるのか（即時切り替える、緩徐に切り替える、用量の比率など）、現時点で明確なルールは定められていない。

前述のドイツの多施設共同後ろ向き観察研究において、268例中133例がレベチラセタムからの切り替えであり、105例はレベチラセタム中止後すぐにブリーバラセタムに切り替えており、28例は中央値12日で緩徐に切り替えていた^{63）}。レベチラセタムの用量が2000mg/day超の場合の用量比（中央値）は15：1、レベチラセタムの用量が2000mg/day以下の場合の用量比（中央値）は10：1であった^{63）}。前述のスペインの多施設共同後ろ向き観察研究において、レベチラセタムから切り替えた223例中81例はレベチラセタム中止後すぐにブリーバラセタムへ切り替えており、142例は中央値21日で緩徐に切り替えていた。切り替え前のレベチラセタムの用量（中央値）は2000mg/day、切り替え後のブリーバラセタムの用量（中央値）は200mg/dayで、切り替え時の用量の比率はドイツでの検討と同様に10～15：1であった^{61）}。3カ月目に発作が消失した患者の割合（緩徐切り替え群21.5%、即時切り替え群18.9%）および発作回数がベースラインから50%以上減少した患者の割合（緩徐切り替え群45.4%、即時切り替え群35.1%）は、いずれも緩徐切り替え群で即時切り替え群よりも高い傾向がみられたが、ブリーバラセタムの中止に至る有害事象の発現率が緩徐切り替え群で高い傾向がみられた。

おわりに：本邦におけるブリーバラセタムの役割と将来性

2006年以降、特にガバペンチンから始まって新規抗てんかん発作薬が次々と発売された。完全ではないものの、以前に比べればdrug lagは確実に改善されている。本邦では、バルプロ酸が主力の抗てんかん発作薬として長らく使われてきたが、レベチラセタムの発売から市場は大きな変貌を遂げた。全身に影響するような副作用が少ないことや、治療開始時から1000mg/dayでの投与が可能であり細

かい漸増を要しないことも、脳神経系を診療する医師らからレベチラセタムが支持された要因と考えられる。

ブリーバラセタムはレベチラセタムと同じラセタム系の薬剤であるが、本稿で示したように「似て非なるもの」と言える。両者の骨格は似ているが、ブリーバラセタムでは、カルバマゼピン等との薬物相互作用に留意が必要である。ブリーバラセタムは治療開始当初から治療用量での投与が可能であり、レベチラセタムと同様に細かい漸増は不要である。ヒト大脳皮質でのSV2Aに対するブリーバラセタムの親和性はレベチラセタムの30倍であり、レベチラセタムからの切り替えでは、行動障害の副作用の軽減や発作頻度の減少などの有効性が示されている。

ブリーバラセタムは、高い脳内移行性、さまざまな背景の患者に対する発作抑制作用、良好な忍容性を有し、薬剤抵抗性の焦点てんかん治療におけるアンカードラッグとなることが大いに期待される薬剤である。今後は、実臨床で日本人に長期投与した際の有効性および安全性の確認や、レベチラセタムから切り替える場合にいかなる方法が最適なのかを検証する必要がある。

<謝辞>

本論文の作成にあたりご支援をいただいた株式会社アスカコーポレーションの木下祐加氏に謝意を表します。

利益相反

山本貴道は自らの所属する日本脳神経外科学会、日本てんかん学会、日本臨床神経生理学会、日本脳卒中学会にCOIの申告を完了している。山本貴道はユーシービージャパン株式会社、第一三共株式会社、リヴァノヴァ株式会社、エーザイ株式会社より講師報酬を取得している。ただし、本論文作成に関連して資金提供を受けていない。八代くみこ、渡邊潤はユーシービージャパン株式会社の社員である。

ユーシービージャパン株式会社は本論文の執筆、レビュー、および本論文の内容の承認に関与した。本論文作成および投稿に関する費用はユーシービージャパン株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications : impact and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2020 ; 19 : 544-556.
- 2) Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs : mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009 ; 61 : 197-216.
- 3) Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 ; 78 : 1548-1554.
- 4) Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs : a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018 ; 75 : 279-286.
- 5) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 314-319.
- 6) 徳留健太郎, 清水佐紀, 芹川忠夫, 大野行弘. 新たなてんかん治療標的分子 synaptic vesicle protein 2A (SV2A) の機能解析. *日薬理誌* 2018 ; 152 : 275-280.
- 7) 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018. Available from : https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html
- 8) 兼本浩祐, 西田拓司, 長谷川直哉. てんかん患者の精神症状とその対応—新規抗てんかん発作薬の有害事象としての精神症状の特徴. *Brain and Nerve.* 2023 ; 75 : 375-389.
- 9) Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life

- in pharmacoresistant epilepsy : results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*. 2011 ; **52** : 2181-2191.
- 10) Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol*. 2008 ; **154** : 1662-1671.
 - 11) Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults : a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014 ; **55** : 57-66.
 - 12) 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.
 - 13) Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy : results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014 ; **55** : 47-56.
 - 14) Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, 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 ; **9** : 1007-1020.
 - 15) Villanueva V, Laloyaux C, D'Souza W, et al. Effectiveness and tolerability of 12-month brivaracetam in the real world : EXPERIENCE, an international pooled analysis of individual patient records. *CNS Drugs*. 2023 ; **37** : 819-835.
 - 16) 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.
 - 17) Correa-Basurto J, Cuevas-Hernández RI, Phillips-Farfán BV, et al. Identification of the antiepileptic racetam binding site in the synaptic vesicle protein 2A by molecular dynamics and docking simulations. *Front Cell Neurosci*. 2015 ; **9** : 125.
 - 18) Wood MD, Gillard M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia*. 2017 ; **58** : 255-262.
 - 19) Yamagata A, Ito K, Suzuki T, et al. Structural basis for antiepileptic drugs and botulinum neurotoxin recognition of SV2A. *Nat Commun*. 2024 ; **15** : 3027.
 - 20) Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain : relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*. 2011 ; **664** : 36-44.
 - 21) Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM, et al. Brivaracetam : rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016 ; **57** : 538-548.
 - 22) Stockis A, Watanabe S, Rouits E, et al. Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants : influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014 ; **29** : 394-399.
 - 23) Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A. Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. *Xenobiotica*. 2022 ; **52** : 146-151.
 - 24) Stockis A, Hartstra J, Mollet M, Hadi S. Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100 mg tablets and 100 mg intravenous bolus. *Epilepsia*. 2016 ;

- 57 : 1288-1293.
- 25) Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 ; **66** : 71-75.
- 26) Sargentini-Maier ML, Rolan P, Connell J, et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 ; **63** : 680-688.
- 27) Sargentini-Maier ML, Espié P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 2008 ; **36** : 36-45.
- 28) Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ, et al. Effect of rifampin on the disposition of brivaracetam in human subjects : further insights into brivaracetam hydrolysis. *Drug Metab Dispos.* 2016 ; **44** : 792-799.
- 29) Briviact® (brivaracetam) [package insert]. <https://www.briviact.com/briviact-PI.pdf> Accessed May 2, 2024.
- 30) Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P, et al. Brivaracetam disposition in renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012 ; **52** : 1927-1933.
- 31) Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2013 ; **53** : 633-641.
- 32) Stockis A, Nicolas JM, Sargentini-Maier ML, Krauwinkel W. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of brivaracetam in healthy elderly participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023 ; **12** : 1121-1127.
- 33) Lacroix B, von Rosenstiel P, Sargentini-Maier ML. Population pharmacokinetics of brivaracetam in patients with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2007 ; **48**(Suppl. 6) : 333.
- 34) Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics and exposure-response modeling in adult subjects with partial-onset seizures. *J Clin Pharmacol.* 2016 ; **56** : 1591-1602.
- 35) Reimers A, Berg JA, Burns ML, et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited : a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther.* 2018 ; **12** : 271-280.
- 36) Svendsen T, Brodtkorb E, Linge HL, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetic variability of brivaracetam in adults with difficult-to-treat epilepsy. *Epilepsy Res.* 2022 ; **183** : 106946.
- 37) Hentschel M, Stoffel-Wagner B, Surges R, et al. Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy. *Epilepsia.* 2024 ; **65** : 620-629.
- 38) Kruithof AC, Watanabe S, Peeters PA, et al. Pharmacological interactions between brivaracetam and ethanol in healthy males. *J Psychopharmacol.* 2017 ; **31** : 915-926.
- 39) Moseley BD, Otoul C, Staelens L, Stockis A. Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with focal seizures : pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res.* 2019 ; **158** : 106218.
- 40) Brodie MJ, Fakhoury T, McDonough B, et al. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels : a post-hoc analysis from the clinical development program. *Epilepsy Res.* 2018 ; **145** : 55-62.
- 41) Steinhoff BJ, Bacher M, Blickhan M, et al. Is brivaracetam-induced elevation of carbamazepine-epoxide levels common and

- clinically relevant?—a case series. *Epilepsy Res.* 2020 ; **159** : 106236.
- 42) Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia.* 2016 ; **57** : 201-209.
- 43) Finnema SJ, Rossano S, Naganawa M, et al. A single-center, open-label positron emission tomography study to evaluate brivaracetam and levetiracetam synaptic vesicle glycoprotein 2A binding in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2019 ; **60** : 958-967.
- 44) Löscher W, Sills GJ. Drug resistance in epilepsy : why is a simple explanation not enough?. *Epilepsia.* 2007 ; **48** : 2370-2372.
- 45) 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.
- 46) Klein P, Johnson ME, Schiemann J, Whitesides J. Time to onset of sustained $\geq 50\%$ responder status in patients with focal (partial-onset) seizures in three phase III studies of adjunctive brivaracetam treatment. *Epilepsia.* 2017 ; **58** : e21-e25.
- 47) Klein P, Laloyaux C, Elmoufti S, et al. Time course of 75%-100% efficacy response of adjunctive brivaracetam. *Acta Neurol Scand.* 2020 ; **142** : 175-180.
- 48) Moseley B, Bourikas D, Dimova S, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in patients with focal-onset seizures on specific concomitant antiseizure medications : pooled analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2024 ; **41** : 1746-1758.
- 49) Moseley BD, Sperling MR, Asadi-Pooya AA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam for secondarily generalized tonic-clonic seizures : pooled results from three phase III studies. *Epilepsy Res.* 2016 ; **127** : 179-185.
- 50) Moseley BD, Dimova S, Elmoufti S, et al. Long-term efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with focal to bilateral tonic-clonic (secondary generalized) seizures : post hoc pooled analysis. *Epilepsy Res.* 2021 ; **176** : 106694.
- 51) Brodie MJ, Whitesides J, Schiemann J, et al. Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brivaracetam for focal seizures in older patients : a pooled analysis from three phase III studies. *Epilepsy Res.* 2016 ; **127** : 114-118.
- 52) Meador KJ, Laloyaux C, Elmoufti S, et al. Time course of drug-related treatment-emergent adverse side effects of brivaracetam. *Epilepsy Behav.* 2020 ; **111** : 107212.
- 53) Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies : results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia.* 2014 ; **55** : 38-46.
- 54) Mintzer S, French JA, Perucca E, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs?. *Lancet Neurol.* 2015 ; **14** : 1229-1240.
- 55) Schoemaker R, Wade JR, D'Souza J, Stockis A. Evaluation of brivaracetam efficacy as monotherapy in adult patients with focal seizures. *Epilepsy Res.* 2017 ; **137** : 95-100.
- 56) Zhu LN, Chen D, Chen T, et al. The adverse event profile of brivaracetam : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure.* 2017 ; **45** : 7-16.
- 57) Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine

- acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy : results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. *Seizure*. 2016 ; **42** : 29-37.
- 58) Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate : a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021 ; **118** : 107939.
- 59) Szaflarski JP, Besson H, D'Souza W, et al. Effectiveness and tolerability of brivaracetam in patients with epilepsy stratified by comorbidities and etiology in the real world : 12-month subgroup data from the international EXPERIENCE pooled analysis. *J Neurol*. 2024 ; **271** : 3169-3185.
- 60) Lattanzi S, Foschi N, Martellino C, et al. Conversion to brivaracetam monotherapy in clinical practice : a retrospective study. *Neurol Ther*. 2024 ; **13** : 389-398.
- 61) Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, et al. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand*. 2019 ; **139** : 360-368.
- 62) Yates SL, Fakhoury T, Liang W, et al. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*. 2015 ; **52** : 165-168.
- 63) Steinig I, von Podewils F, Möddel G, et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies : a multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*. 2017 ; **58** : 1208-1216.

Brivaracetam, A Racetam Derivative and Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligand, as A Novel Treatment Option for Focal Epilepsy

Takamichi Yamamoto¹, Kumiko Yashiro² and Jun Watanabe²

1 : *Department of Epilepsy & Functional Neurosurgery, Seirei Mikatahara General Hospital*
2 : *Neurology Medical Science Department, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.*

Corresponding author : Takamichi Yamamoto

Department of Epilepsy & Functional Neurosurgery, Seirei Mikatahara General Hospital
3453 Mikatahara-cho, Chuo-ku, Hamamatsu, Shizuoka 433-8558, Japan

Abstract

Levetiracetam and brivaracetam, racetam derivatives, are anti-seizure medications with different mechanisms of action, both drugs exerting anticonvulsant effects via synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in synaptic terminals. Brivaracetam binds to SV2A with higher selectivity and affinity than levetiracetam and is likely better tolerated than levetiracetam. The efficacy and safety of brivaracetam in patients with focal seizures have been shown in phase 3 studies conducted outside and inside Japan and in the EXPERIENCE study, a post-marketing real-world study of brivaracetam. Brivaracetam was approved in June 2024 in Japan for the treatment of focal seizures

(with or without secondary generalized seizures) in adult patients with epilepsy and has become a promising therapeutic option for focal seizures. This review summarizes the mechanism of action, pharmacology, and efficacy and safety of brivaracetam. We also describe common challenges in clinical practice, including treatment switching from levetiracetam to brivaracetam.

Key words : anti-seizure medication, brivaracetam, clinical effectiveness, epilepsy, synaptic vesicle protein 2A

(受理日：2024年8月16日)