



# 焦点発作を有する 16 歳以上の日本人てんかん被験者に対する ブリーバラセタム併用療法の安全性および有効性： 多施設共同非盲検第 3 相長期継続試験の中間解析

藤本礼尚<sup>1)2)</sup>／佐野智信<sup>3)</sup>／相馬忠明<sup>4)</sup>／渡邊 潤<sup>5)</sup>／  
Weiwei SUN<sup>6)</sup>／井上有史<sup>7)</sup>

## ● 要旨

**目的：**焦点発作を有する 16 歳以上の日本人被験者を対象に、ブリーバラセタム（BRV）を投与した際の長期的な安全性、忍容性および有効性の維持について評価する。

**方法：**日本人および中国人被験者を対象に実施している BRV 50 ～ 200 mg/ 日の非盲検第 3 相長期継続試験である EP0085（NCT03250377、以下、本試験）の中間解析および事後解析から、日本人サブグループの 12 カ月および 24 カ月継続被験者における BRV の安全性、忍容性および有効性の維持を評価した。

**結果：**データカットオフ（2023 年 6 月 1 日）時点で、132 例の日本人被験者が登録され、36 例（27.3%）が試験を中止し、96 例（72.7%）が治療を継続中である。全体で 101 例が 12 カ月の投与を完了し、63 例が 24 カ月の投与を完了した。被験者の平均年齢は 37.9 歳で、74 例（56.1%）が女性であった。てんかんの平均罹病期間は 17.1 年であった。BRV の総曝露期間は 300.4 人年、BRV の 1 日平均投与量は 147.6 mg であり、平均最頻投与量は 156.8 mg/ 日であった。BRV の用量は徐々に増加し、12 カ月目の中央値は 200 mg/ 日に達した。日本人被験者の 122 例（92.4%）に 1 件以上の BRV 投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた。BRV と関連ありと判断された TEAE（副作用）は 40 例（30.3%）に認められ、2%以上の被験者に発現した副作用の内訳は、傾眠 19 例（14.4%）、浮動性めまい 6 例（4.5%）、易刺激性 5 例（3.8%）、歩行障害 4 例（3.0%）、食欲減退 4 例（3.0%）、頭痛 3 例（2.3%）および悪心 3 例（2.3%）であった。重篤な TEAE は 23 例（17.4%）で報告され、そのうち 2 例以上の被験者に認められた TEAE の内訳は、脳手術 3 例（2.3%）および自殺企図 2 例（1.5%）であり、その他に 2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。重篤な副作用は 3 例（2.3%）に 5 件認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまいおよび頭痛が 1 例（同一被験者）に、脳梗塞および胆嚢ポリープが各 1 例に各 1 件認められた。BRV の投与中止に至った TEAE の発現は 6 例（4.5%）に認められ、そのうち 2 例以上にみられた TEAE は、傾眠および易刺激性が各 2 例（1.5%）であった。重症度が高度の TEAE は 7 例（5.3%）に 9 件認められた。内訳はコロナウイルス感染、てんかん重積状態、誤嚥性肺炎、腰椎骨折、脳手術、脳梗塞、細菌性胃腸炎、コントロール不良の糖尿病および自殺企図が各 1 例（0.8%）であった。血液学的検査、血液生化学検査値、尿検査値、バイタル

1) 獨協医科大学病院 脳神経外科 てんかん機能的脳神経外科分野

2) 聖隷浜松病院 てんかん・機能神経センター

3) ユーシービージャパン株式会社 開発本部 臨床開発部

4) ユーシービージャパン株式会社 開発本部 クリニカルプロジェクトマネジメント部

5) 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てんかんメディカルアフェアーズ部

6) UCB Pharma

7) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

## 【責任著者】

佐野智信：ユーシービージャパン株式会社 開発本部 臨床開発部

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8-17-1 新宿グランドタワー E-mail : tomonobu.sano@ucb.com

サインおよび12誘導心電図のベースラインからの変化に臨床的に重要と考えられる異常値の発現割合は低く、臨床的に重要と考えられる異常値が5%超の被験者に認められた項目は少なかった。評価期間全体において、全体集団、12カ月および24カ月継続集団の28日あたりの焦点発作回数のベースラインからの減少率の中央値はそれぞれ26.5%、34.8%、38.9%であり、50%レスポンスレートの中央値は36.4%、40.0%、38.1%であった。Kaplan-Meier推定による12、24、36、48、60カ月時点でのBRV推定継続率は、それぞれ85%、77%、69%、66%、62%であった。日本人サブグループにおいて、評価期間全体で焦点発作およびすべての発作型が消失した被験者はそれぞれ5.3%であった。BRVを6カ月以上継続投与された被験者のうち、12.3%が6カ月以上焦点発作を認めず、11.5%がすべての発作型を認めなかった。12カ月以上および24カ月以上継続投与された被験者でも、11.1%が発作消失を維持していた。

**結論：**本試験の日本人サブグループの結果から、焦点発作を有する日本人被験者に対するBRVの長期投与は良好な安全性、忍容性および有効性を示し、12カ月および24カ月にわたって効果が維持されることが確認された。さらに、BRVを以前に投与された主にアジア系以外の被験者と比較しても、日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

**キーワード：**抗てんかん発作薬、日本人、焦点発作、長期安全性、ブリーバラセタム

## はじめに

てんかんは、様々な原因で発症する慢性の脳の障害のひとつであり、大脳ニューロンが過剰に興奮することで、発作性の症状が反復性に引き起こされることを特徴とする。発作症状は多彩であり、けいれんだけでなく、通常とは異なる身体症状や意識、運動や感覚の変化が反復して起こる<sup>1)</sup>。近年、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(ASM)が次々に登場したが<sup>2)3)</sup>、依然として約30%のてんかん患者の発作はコントロール困難とされている<sup>4)~7)</sup>。また、慢性疾患であることから、長期にわたって高い効果と安全性を示す新薬が求められている。ブリーバラセタム(BRV)は、レベチラセタムに続く新たなラセタム系ASMとして、神経終末のシナプス小胞タンパク質2A(SV2A)<sup>8)</sup>に対して高い親和性と選択性を有するASMであり<sup>9)10)</sup>、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て、ベルギーのUCB Pharma S.A.の創薬プログラムにおいて、約12,000の候補化合物から選択された。BRVは、欧州連合では2歳以上の患者の部分発作(焦点発作)の補助療法として<sup>11)</sup>、米国では1カ月齢以上の患者の単独および補助療法を適応として承認されている<sup>12)</sup>。アジア太平洋地域では、台湾、香港および韓国で承認されている。本邦では、難治性の焦点(部分)発作を有する16歳から80歳までの日本人

を含むアジア人の被験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(EP0083試験, NCT03083665)<sup>13)</sup>が実施された。その結果、BRV併用療法による発作回数の有意な減少および良好な安全性プロファイル等が示された。さらに、併用療法から単剤療法への外挿が認められ、BRVの経口製剤および静注製剤は、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<sup>14)15)</sup>。海外では市販後の被験者記録を分析したリアルワールド研究<sup>16)</sup>が行われ、実臨床におけるBRVの発作抑制効果と良好な忍容性が示されているが、日本人に関する長期投与時のデータは限られている。

本稿では、本試験の先行試験であるN01379試験(NCT01339559)<sup>17)</sup>およびEP0083試験<sup>13)</sup>(以下、先行試験)からの登録および直接登録された日本人被験者を含む、BRVの第3相長期継続試験であるEP0085試験(NCT03250377, 以下、本試験)<sup>18)</sup>の中間解析より、日本人サブグループにおける、BRVの長期投与時の安全性、忍容性および有効性の継続的な持続について報告する。

なお、てんかん発作に関連する用語は2017年に大幅に改定され<sup>19)</sup>、2025年にも改定が行われた<sup>20)</sup>が、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は、1981年のてんかん発作分類<sup>21)</sup>に則って記載されている。本稿では、適応に関する記載を除き2025年

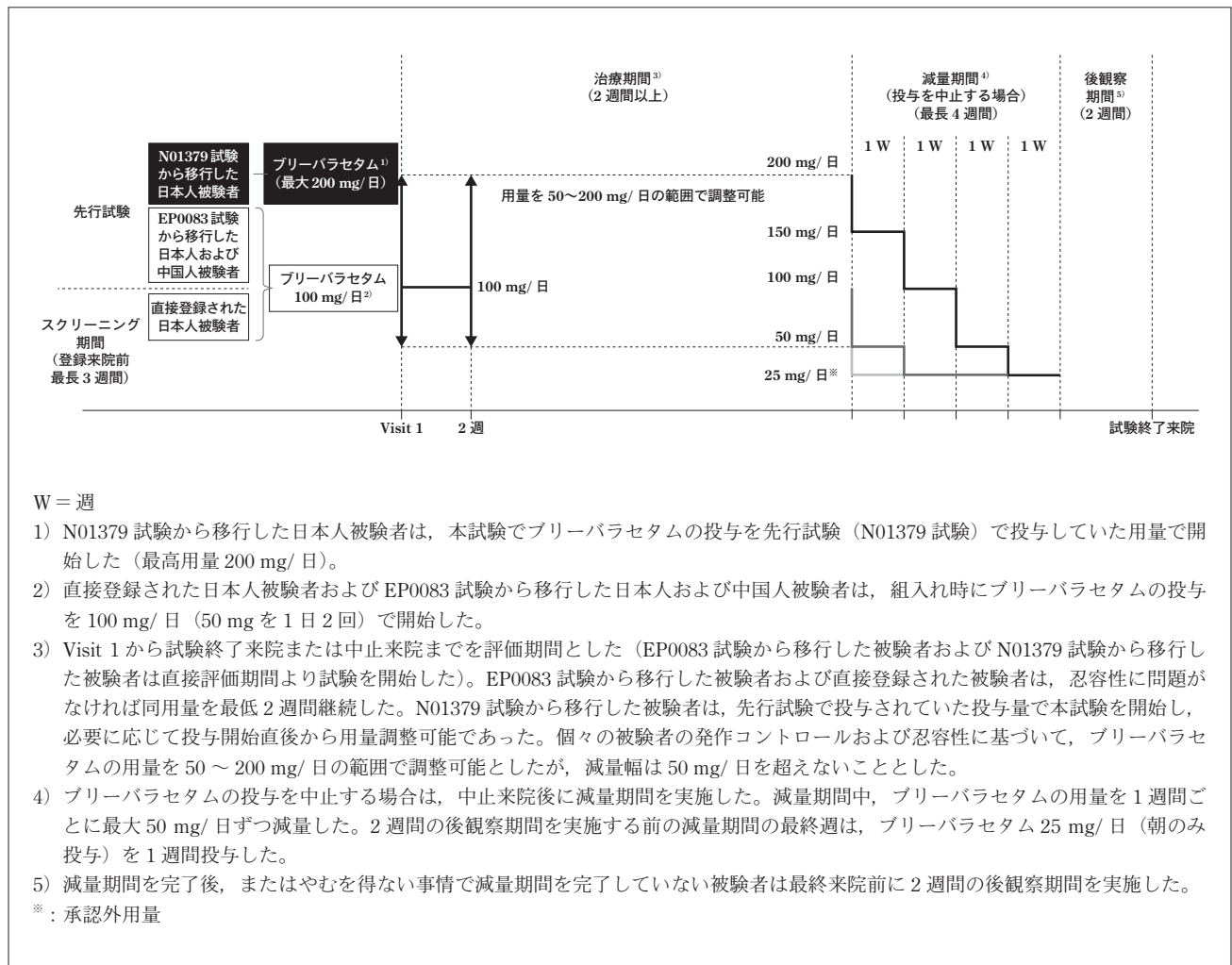


図 1 試験デザイン

の分類に用語を変換して記載する。

## 対象と方法

### 1) 倫理基準の遵守

試験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) および関連通知を遵守した。また、各施設の治験審査委員会において実施計画書の事前審査で承認を受け、試験に参加した全被験者から文書による同意を取得した。

### 2) 試験デザイン

本試験は、国内の 40 施設 (補足表 1) および中国の 19 施設で実施された第 3 相多施設共同非盲検長期継続試験である。本試験の試験デザインを図 1 に示す。本試験には、先行試験である EP0083 試験から移行した日本人および中国人被験者および

N01379 試験から移行した日本人被験者、ならびに本試験に直接登録された日本人被験者が含まれた。本試験は、スクリーニング期間 (日本人の直接登録のみ、登録来院前最長 3 週間)、評価期間 (第 1 回来院時から試験最終訪問または早期中止時訪問まで) から構成され、先行試験から登録した被験者は、評価期間に直接移行した。投与を中止する場合には、最大 4 週間の減量期間および 2 週間の後観察期間を設けた。

N01379 試験から移行した日本人被験者は、Visit 1 に BRV の投与を開始し (最高用量 200 mg/日)、次の来院を第 12 週とした (第 4 週および第 8 週の評価来院は実施されなかった)。直接登録された日本人被験者および EP0083 試験から移行した日本人および中国人被験者は、Visit 1 (組入れ時) に BRV の投与を 100 mg/日 (50 mg を 1 日 2 回) で開始し、忍容性に問題がなければ、この用量を 2 週

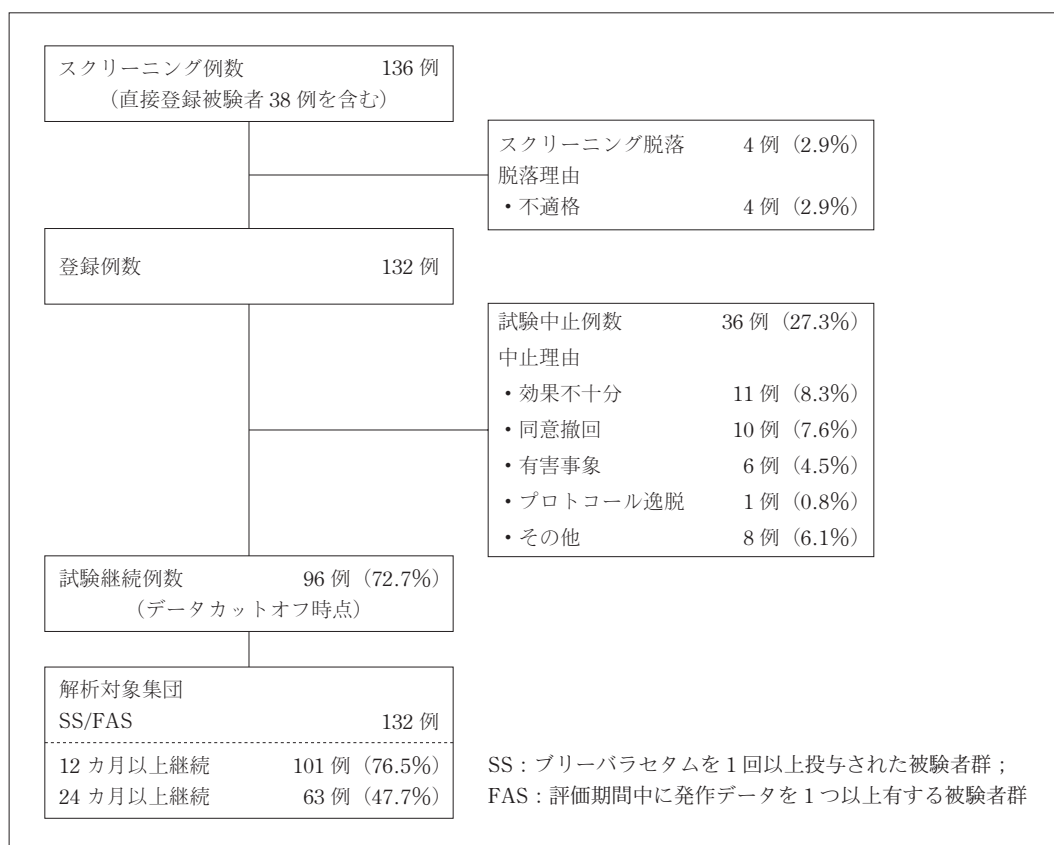


図2 被験者の内訳

間以上維持した。来院スケジュールは、12 週目までは4 週間毎、12 週日以降は12 週間毎とした。

試験期間中、BRV の用量は、減量幅 50 mg/ 日を超えないこととして 50 ～ 200 mg/ 日の範囲で調整可能とし、発作コントロールおよび忍容性に応じて個別に設定した。BRV は、朝と夕方に同量で投与し、減量の最終週は、朝のみの服用とした。減量期間中、BRV は最大 50 mg/ 日まで段階的に減量し、最終週は 25 mg/ 日とした。

### 3) 対象集団

本試験の対象被験者として、先行試験から移行した日本人被験者は、EP0083 試験の治療期間および移行期間を完了した被験者、N01379 試験を本邦で継続中の被験者で、BRV 長期投与のベネフィットが得られる可能性があると言論責任医師が判断した被験者とした。本試験に直接登録された日本人被験者の選択基準として、年齢が 16 歳以上の男性および妊娠の可能性がない女性、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類 (1989)」<sup>22)</sup> および「てんかん発作の臨床・脳波分類 (1981)」<sup>21)</sup> に従い、明らかに焦点て

んかん / てんかん症候群を有する患者、過去 10 年間に焦点てんかんの臨床診断に一致する脳波 (EEG) が認められた患者、BRV の投与前 8 週間に 1 ～ 7 回の焦点発作が認められた患者、併用可能な 1 剤以上の ASM 併用で発作コントロールが得られていない患者とし、熱性けいれんのみを経験した患者、スクリーニング来院前 30 日以内にてんかん重積状態の既往がある患者、またはスクリーニング中にてんかん重積状態を呈した患者は除外した。

### 4) 併用療法および制限事項

試験期間中、治験実施計画書で規定された ASM は併用を許可した。先行試験から登録した被験者は、これらの試験で使用された ASM の併用を可能とした。直接本試験に登録された日本人被験者は、1 種類以上の許可された ASM を併用した。迷走神経刺激の併用を可能とし、ASM の一種として扱った。本治験薬以外の BRV、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウムの使用を禁止し、試験期間中の脳外科手術の実施も禁止とした。先行試験から登録した被験者ではレベチラセタムの併用を禁止したが、直接登録された日本人被験者は併用可能と



表1 人口統計学的特性

| 項 目                     |                | 全症例 (n = 132)        |
|-------------------------|----------------|----------------------|
| 年齢, 歳                   | 平均値 (SD)       | 37.9 (14.9)          |
|                         | 中央値 (min, max) | 36.0 (16, 91)        |
| 年齢区分, n (%)             | 17 歳未満         | 1 ( 0.8)             |
|                         | 17 歳以上 65 歳未満  | 125 (94.7)           |
|                         | 65 歳以上         | 6 ( 4.5)             |
| 性別, n (%)               | 男 性            | 58 (43.9)            |
|                         | 女 性            | 74 (56.1)            |
| 身長, cm                  | 平均値 (SD)       | 162.8 ( 8.1)         |
|                         | 中央値 (min, max) | 162.4 (141.7, 182.9) |
| 体重, kg                  | 平均値 (SD)       | 61.0 (13.5)          |
|                         | 中央値 (min, max) | 58.5 (40.1, 121.0)   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>  | 平均値 (SD)       | 22.9 ( 4.4)          |
|                         | 中央値 (min, max) | 21.6 (15.8, 40.2)    |
| 罹病期間, 年                 | 平均値 (SD)       | 17.1 (13.6)          |
|                         | 中央値 (min, max) | 14.1 (0.2, 64.6)     |
| 発症年齢, 歳                 | 平均値 (SD)       | 20.8 (16.4)          |
|                         | 中央値 (min, max) | 16.7 (0.0, 89.0)     |
| 観察期間 28 日あたりの<br>部分発作回数 | 平均値 (SD)       | 36.7 (185.7)         |
|                         | 中央値 (min, max) | 9.5 (0.5, 2107.0)    |
| 前治療の ASM*の数, n (%)      | 0-1            | 42 (31.8)            |
|                         | 2-4            | 46 (34.8)            |
|                         | ≥ 5            | 44 (33.3)            |

ASM : 抗てんかん発作薬 ; BMI : body mass index ; SD : 標準偏差 ;

min : 最小値 ; max : 最大値

\* : 試験開始前に服用され、試験開始時には中止されていた ASM

した。また、発作抑制のため、最大4週間、週1回の緊急薬の投与を許可した。

### 5) 評価項目

本試験における主要評価項目は、BRVの投与後に発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) とした。また、その他の安全性評価として、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査などの臨床検査値の変動を評価した。さらに、バイタルサイン、体重、12誘導心電図 (ECG)、身体所見および神経学的検査を実施した。副次的評価項目として有効性の評価を実施した。評価期間における28日あたりの焦点発作回数の減少率およびレスポンスレートとして発作回数が50%以下に減少した被験者の割合について、先行試験から移行した日本人および中国人の被験者では、EP0083試験<sup>13)</sup> または N01358試験<sup>23)</sup> (以下、コア試験) における観察期間と比較し、直接登録された

日本人被験者では、BRV投与前8週間と比較して算出した。また、全被験者を対象とした有効性評価項目として、評価期間中に焦点発作およびすべての発作型 (焦点発作、全般発作、分類不能のてんかん発作) が6カ月以上および12カ月以上消失した被験者の割合を算出し、焦点発作およびすべての発作型が消失した被験者の割合を算出した。

### 6) 統計解析方法

本試験の日本人サブグループにおける解析対象集団は、先行試験から移行した被験者および本邦で本試験に直接登録された日本人被験者のうち、同意説明文書に署名したすべての被験者とし、そのうちBRVを1回以上投与された被験者 (Safety Set, SS)、さらに評価期間中に発作データを1つ以上有する被験者 (Full Analysis Set, FAS) を定義した。解析のため、被験者が最初に登録された試験 (N01358試験およびEP0083試験) をコア試験とし

表2 疾患特性・登録時の併用薬

| 項 目                                 |                     | 全症例 (n = 132) |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| てんかん症候群分類, n (%)                    | 局在関連性てんかんおよび症候群     | 132 (100)     |
|                                     | 特発性                 | 6 (4.5)       |
|                                     | 症候性                 | 104 (78.8)    |
|                                     | 不明                  | 22 (16.7)     |
|                                     | 全般てんかんおよび症候群        | 1 (0.8)       |
| てんかん発作型分類 <sup>a) b)</sup> , n (%)  | 焦点発作 (I)            | 132 (100)     |
|                                     | 意識保持発作 (IA)         | 75 (56.8)     |
|                                     | 運動徴候 (IA1)          | 39 (29.5)     |
|                                     | 体性感覚 / 特殊感覚症状 (IA2) | 33 (25.0)     |
|                                     | 自律神経症状・徴候 (IA3)     | 15 (11.4)     |
|                                     | 精神症状 (IA4)          | 12 (9.1)      |
|                                     | 意識減損発作 (IB)         | 114 (86.4)    |
|                                     | 焦点起始強直間代発作 (IC)     | 68 (51.5)     |
|                                     | 全般発作 (II)           | 4 (3.0)       |
|                                     | 強直発作 (IID)          | 3 (2.3)       |
|                                     | 強直間代発作 (IIE)        | 2 (1.5)       |
|                                     | 分類不能 (III)          | 2 (1.5)       |
| 登録時の併用薬 (ASM) <sup>c)</sup> , n (%) | 併用薬使用例数             | 132 (100)     |
|                                     | カルバマゼピン             | 50 (37.9)     |
|                                     | ラコサミド               | 48 (36.4)     |
|                                     | ラモトリギン              | 40 (30.3)     |
|                                     | ペランパネル              | 28 (21.2)     |
|                                     | バルプロ酸ナトリウム          | 23 (17.4)     |
|                                     | フェニトイン              | 15 (11.4)     |
|                                     | トピラマート              | 13 (9.8)      |
|                                     | レベチラセタム             | 12 (9.1)      |
|                                     | クロバザム               | 11 (8.3)      |
|                                     | ゾニサミド               | 9 (6.8)       |
|                                     | フェノバルビタール           | 8 (6.1)       |
|                                     | クロナゼパム              | 7 (5.3)       |
|                                     | アセタゾラミド             | 3 (2.3)       |
|                                     | ガバペンチン              | 2 (1.5)       |
|                                     | オクスカルバゼピン           | 1 (0.8)       |
|                                     | プリミドン               | 1 (0.8)       |
|                                     | スルチアム               | 1 (0.8)       |

ASM : 抗てんかん発作薬 ; BMI : body mass index ; SD : 標準偏差

a) 本試験は1981年のてんかん発作分類に則って実施されたため、本表は可能なところのみ2025年の分類に変換して記載した。

b) 被験者は1つ以上のカテゴリーにカウントされている可能性がある。

c) 先行試験から移行した被験者は先行試験の登録時に、直接登録された被験者は登録来院時に投与中であったASMとした。

た。直接登録された被験者のコア試験は本試験とした。解析結果は要約統計量を用いて示し、カテゴリカル変数については該当例数および割合を示し、連続変数については測定値の統計量として、平均値、

標準偏差 (以下, SD), 中央値, 最小値, 最大値を算出した。仮説検定は実施しなかった。

本中間報告はデータカットオフ日 (2023年6月1日) 以前のデータを対象とし、データカットオフ

表3 プリーパラセタム暴露状況

| 項 目              |                | 全症例 (n = 132)       |
|------------------|----------------|---------------------|
| BRV 投与日数, 日      | 平均値 (SD)       | 831.2 (545.4)       |
|                  | 中央値 (min, max) | 676.5 (5, 2021)     |
| 総曝露期間, 人年        |                | 300.4               |
| BRV 1 日投与量, mg   | 平均値 (SD)       | 147.6 (43.7)        |
|                  | 中央値 (min, max) | 161.3 (47.4, 201.4) |
| BRV 1 日最頻投与量, mg | 平均値 (SD)       | 156.8 (50.0)        |
|                  | 中央値 (min, max) | 200.0 (25.0, 200.0) |

BRV：プリーパラセタム；SD：標準偏差；min：最小値；max：最大値

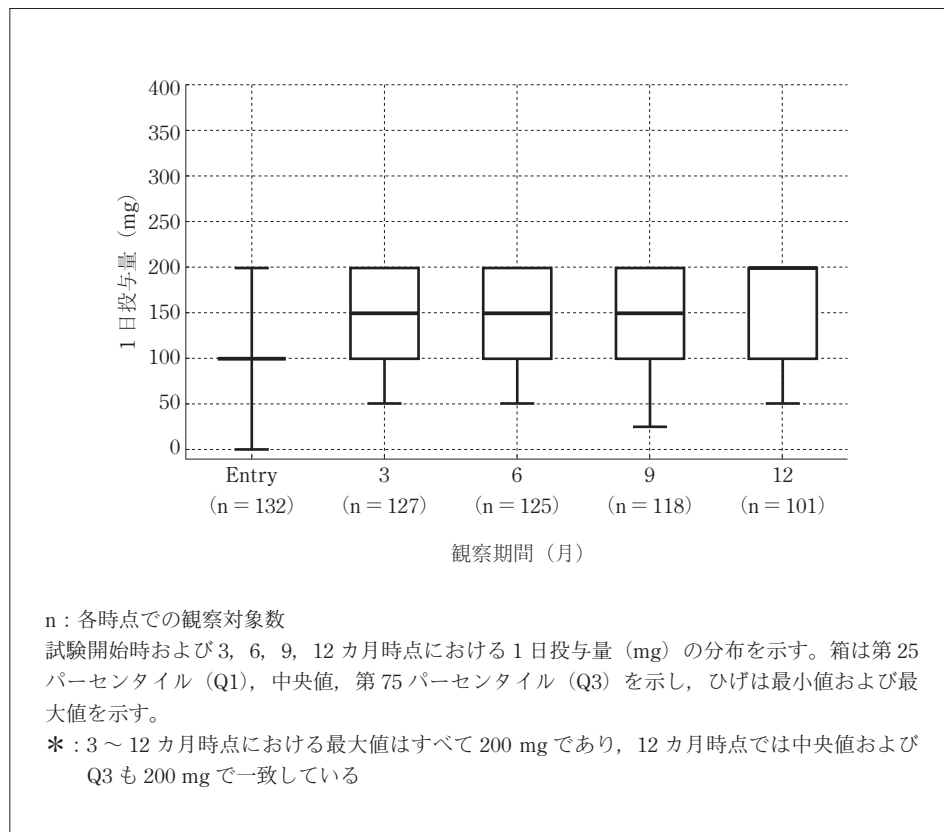


図3 各評価時点におけるプリーパラセタムの1日投与量の分布

日以前に試験を中止または完了した被験者の試験データは本中間解析に含め、継続中の被験者に関しては直近の来院日に基づくデータを解析に用いた。安全性の評価において、先行試験から移行した被験者は、コア試験の初回投与直前の値をベースライン値とし、直接登録被験者については本試験でのBRV初回投与直前の値をベースライン値とした。発作頻度のベースライン値は、先行試験から移行した被験者では、コア試験のベースライン期間に記録された28日あたりの発作頻度とし、直接登録被験

者については本試験でのBRV初回投与直前8週間の発作頻度とした。本試験では欠測データを補完せず、安全性および有効性の解析は利用可能なデータで実施した。発作回数の算出においては欠測データのある日を除外した。

安全性解析はSSを対象に実施し、TEAE、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、体重、12誘導ECG、身体所見、神経学的検査で評価した。TEAEについては、全TEAE、重症度が高度なTEAE、BRVと関連あり

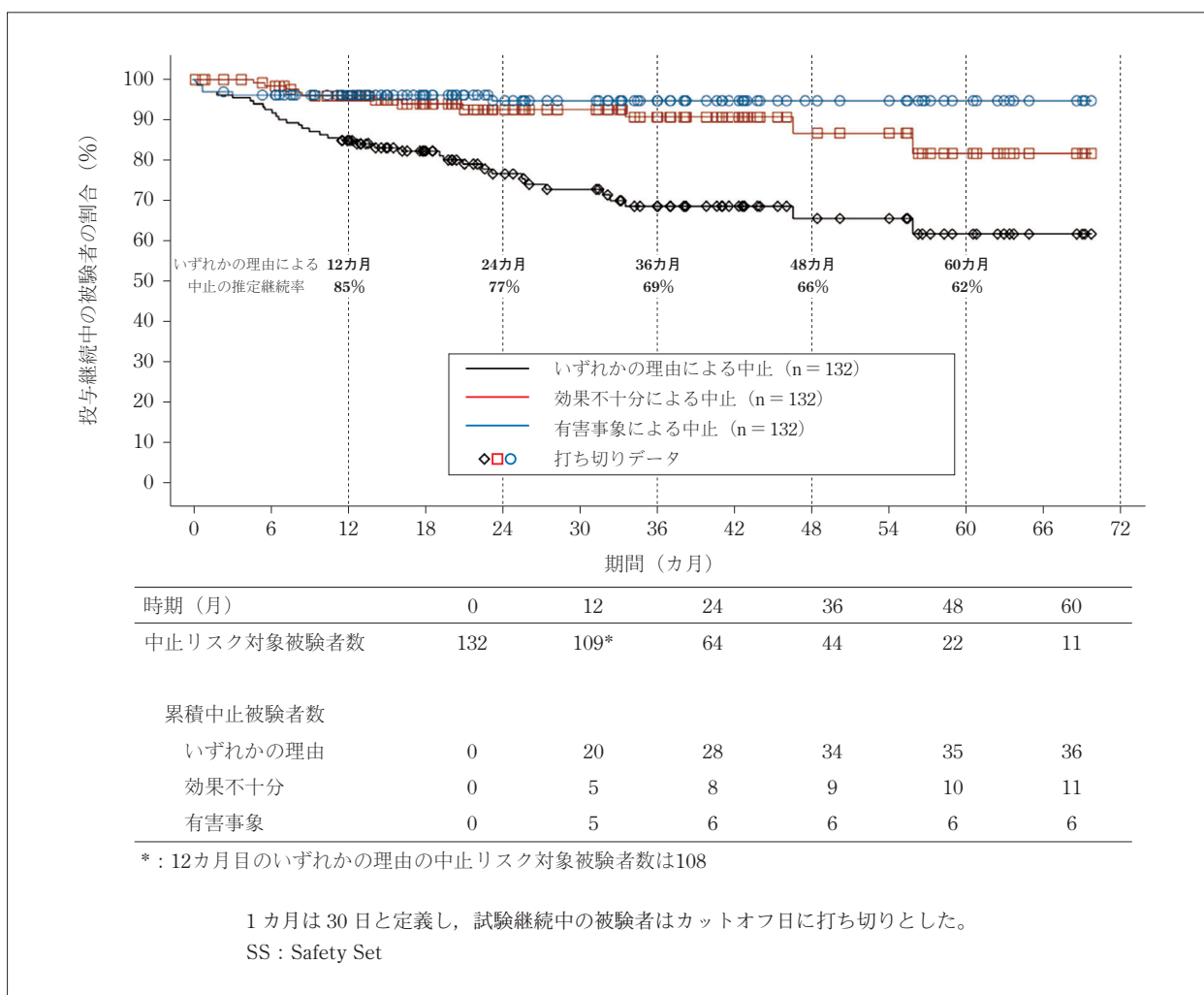


図4 Kaplan-Meier 法によるブリーパラセタムの投与中止までの推定期間 (SS)

と判断された TEAE (副作用), BRV 投与中止に至った TEAE, 重篤な TEAE および副作用を要約した。TEAE は「ICH 国際医療用語集 (MedDRA) version 18.1」の用語に基づいてコード化して分類した。TEAE は, BRV 初回投与以降に発現した事象, または BRV 初回投与以降に悪化した有害事象と定義した。なお, 重症度が高度な TEAE・副作用は, 通常の日常生活の活動を妨げる程度の事象と定義し, 重篤な TEAE は, 以下のいずれか 1 項目以上に該当する場合に重篤と定義した: 死亡, 生命を脅かす状態, 重大または永続的な障害・機能不全, 先天異常または先天性欠損 (胎児に発生したものを含む), 患者の生命を脅かす可能性があり, 他の重篤な TEAE を予防するために医学的または外科的介入を要する可能性のある重要な医学的事象, ならびに治療のための入院または入院期間の延長 (ただし, TEAE の発現とは無関係な理由による入院を除く)。

く)。

有効性解析は FAS を対象に実施し, 要約統計量を用いて評価期間の発作記録に基づいて解析を行った。

## 結 果

### 1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2 に示す。日本人サブグループは, 直接登録された被験者 38 例を含む 136 例がスクリーニングされ, 132 例が試験に登録された。スクリーニングで脱落した 4 例は, いずれも直接登録された被験者で, スクリーニング脱落の理由是不適格であった。データカットオフ日時点で, 96 例 (72.7%) が試験を継続中であり, 試験を中止した被験者は 36 例 (27.3%) であった。主な中止理由は, 効果不十分が 11 例 (8.3%), 同意撤回が 10 例 (7.6%), 有害事象が 6 例 (4.5%), プロトコル



表4 TEAE 発現状況 (SS)

| 項 目                  |        | 全症例 (n = 132)<br>n (%) [件数] |
|----------------------|--------|-----------------------------|
| すべての TEAE の発現割合      |        | 122 (92.4) [995]            |
| 重篤な TEAE の発現割合       |        | 23 (17.4) [ 35]             |
| 副作用の発現割合             |        | 40 (30.3) [ 84]             |
| 重篤な副作用の発現割合          |        | 3 ( 2.3) [ 5]               |
| 投与中止に至った TEAE の発現割合  |        | 6 ( 4.5) [ 10]              |
| 投与中断が必要な TEAE の発現割合  |        | 6 ( 4.5) [ 10]              |
| 用量変更が必要な TEAE の発現割合  |        | 10 ( 7.6) [ 19]             |
| 重症度が高度の TEAE の発現割合   |        | 7 ( 5.3) [ 9]               |
| 2%以上の被験者に<br>発現した副作用 | 傾 眠    | 19 (14.4) [ 24]             |
|                      | 浮動性めまい | 6 ( 4.5) [ 6]               |
|                      | 易刺激性   | 5 ( 3.8) [ 5]               |
|                      | 歩行障害   | 4 ( 3.0) [ 5]               |
|                      | 食欲減退   | 4 ( 3.0) [ 5]               |
|                      | 頭 痛    | 3 ( 2.3) [ 3]               |
|                      | 悪 心    | 3 ( 2.3) [ 4]               |

MedDRA, version 18.1

副作用：BRV と関連ありと判断された TEAE；BRV：ブリー  
 パラセタム；TEAE：Treatment Emergency Adverse Event；  
 MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities；SS：  
 Safety Set

逸脱が1例 (0.8%) およびその他の理由が8例 (6.1%) であった。日本人サブグループは、SS および FAS にそれぞれ 132 例 (97.1%) が含まれた。データカットオフ時点で、ほぼすべての被験者が BRV の投与を 3 カ月以上 (96.2%) および 6 カ月以上 (94.7%) 継続しており、12 カ月以上継続していた被験者は 101 例 (76.5%)、24 カ月以上継続していた被験者は 63 例 (47.7%) であった。

## 2) 人口統計学的特性

日本人被験者の人口統計学的特性 (SS) を表 1 に、疾患特性および登録時の併用 ASM を表 2 に示す。被験者の平均年齢は 37.9 歳 (範囲：16～91 歳) であり、ほとんどの被験者 (125 例, 94.7%) は 17 歳以上 65 歳未満であった。被験者は、男性が 58 例 (43.9%) で女性 (74 例, 56.1%) よりも少なかった。日本人被験者の平均身長は 162.8 cm、平均体重は 61.0 kg、BMI の平均値は 22.9 kg/m<sup>2</sup> であった。てんかんの初回診断日からコア試験の同意取得日までのてんかん罹病期間の平均値 (範囲) は 17.1 年 (0.2～64.6 年) であり、発症年齢の平均値 (範囲) は 20.8 歳 (0.0～89.0 歳) であった。すべての日本人被験者が焦点発作を有しており、て

んかん重積状態の既往歴を有する被験者は認められなかった。一部の被験者には 2 つ以上の発作型が認められ、114 例 (86.4%) が意識減損発作、75 例 (56.8%) が意識保持発作、68 例 (51.5%) が焦点起始強直間代発作を有していた。意識保持発作を有していた被験者のうち約半数 (39/75 例) が運動徴候を呈していた。4 例 (3.0%) に全般発作が認められ、内訳は強直発作が 3 例 (2.3%) または強直間代発作 2 例 (1.5%) であり、2 例 (1.5%) に分類不能のてんかん発作が認められた。前治療の ASM の数 (試験開始前に服用され、試験開始時には中止されていた ASM) は 42 例 (31.8%) が 0 または 1 剤を、46 例 (34.8%) が 2～4 剤を、44 例 (33.3%) が 5 剤以上の ASM を使用していた。多く併用されていた ASM は、カルバマゼピンが 50 例 (37.9%)、ラコサミドが 48 例 (36.4%)、ラモトリギンが 40 例 (30.3%) であった。

## 3) 曝露状況

BRV の曝露状況 (SS) を表 3 に示す。日本人サブグループにおける BRV の投与日数の平均値は 831.2 日であり、総曝露期間は 300.4 人年であった。BRV の 1 日平均投与量は 147.6 mg であり、平

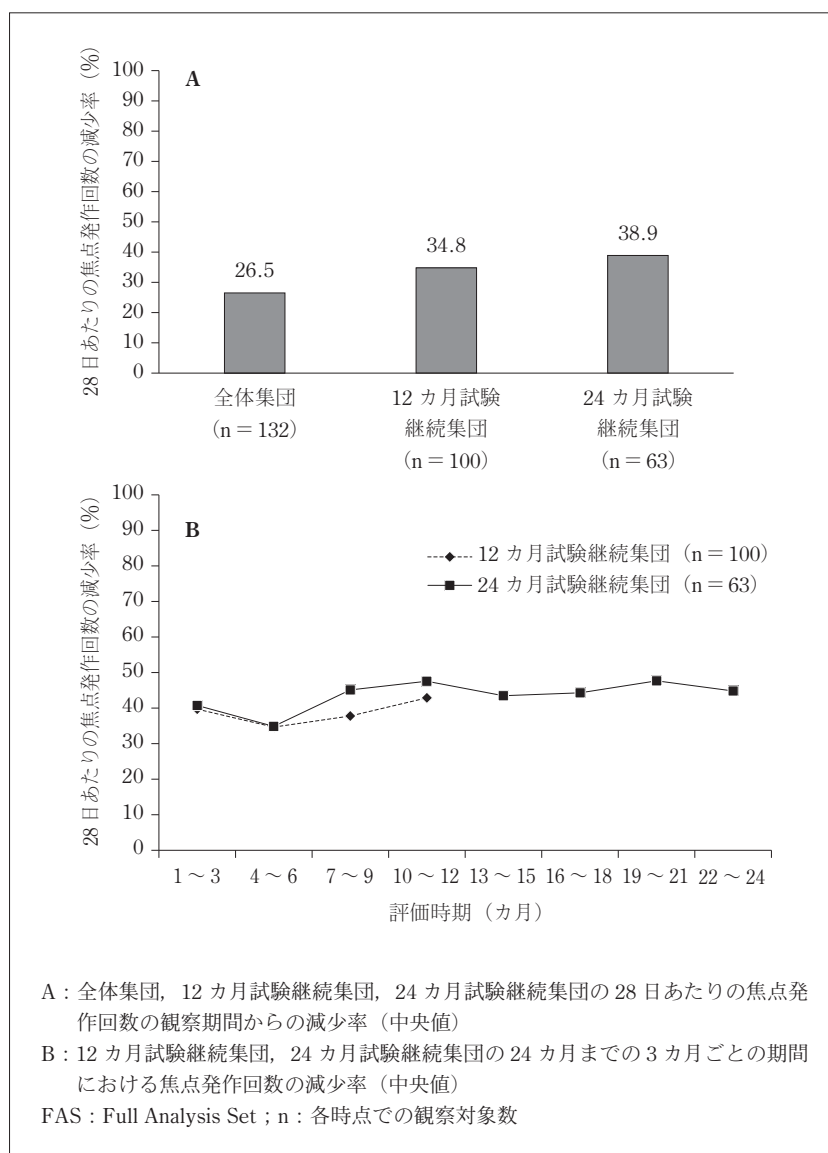


図5 28日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率の中央値 (FAS)

均最頻投与量は 156.8 mg/ 日であった。最頻投与量の中央値は 200 mg/ 日であり, 69 例 (52.3%) がこの用量を投与された。最頻投与量が 100 mg/ 日であった被験者は 40 例 (30.3%), 150 mg/ 日は 18 例 (13.6%), 50 mg/ 日は 3 例 (2.3%), 20 mg/ 日は 2 例 (1.5%) であり, BRV の 1 日投与量の中央値は, 試験開始時には 100 mg/ 日であったが, 治療開始 3 カ月以降は中央値が 150 mg へと増加し, 分布も比較的安定した傾向を示した。6 カ月, 9 カ月および 12 カ月の各時点でも, 中央値および四分位範囲 (Q1 ~ Q3) はほぼ一定であり, 全体的な 1 日投与量はエントリー時から増加後, 12 カ月後には中央値が 200 mg/ 日に達したことが示された (図 3)。

#### 4) BRV 推定継続率

日本人サブグループにおける Kaplan-Meier 法による BRV 推定継続率は, 12, 24, 36, 48 および 60 カ月時点でそれぞれ 85%, 77%, 69%, 66%, 62% であった (リスク対象被験者数は, それぞれ 109 例, 64 例, 44 例, 22 例, 11 例) (図 4)。Kaplan-Meier 法により推定した TEAE による中止割合は, 60 カ月間の治療を通じて低く (5% 以下), TEAE による中止のほとんど (全期間 6 例中 5 例) は治療開始後 12 カ月以内に発生した。

#### 5) 主要評価項目：安全性

日本人サブグループ 122 例 (92.4%) に 1 件以上の TEAE が発現した。多くみられた TEAE は, 鼻咽頭炎 34 例 (25.8%), 発熱 29 例 (22.0%), コロ

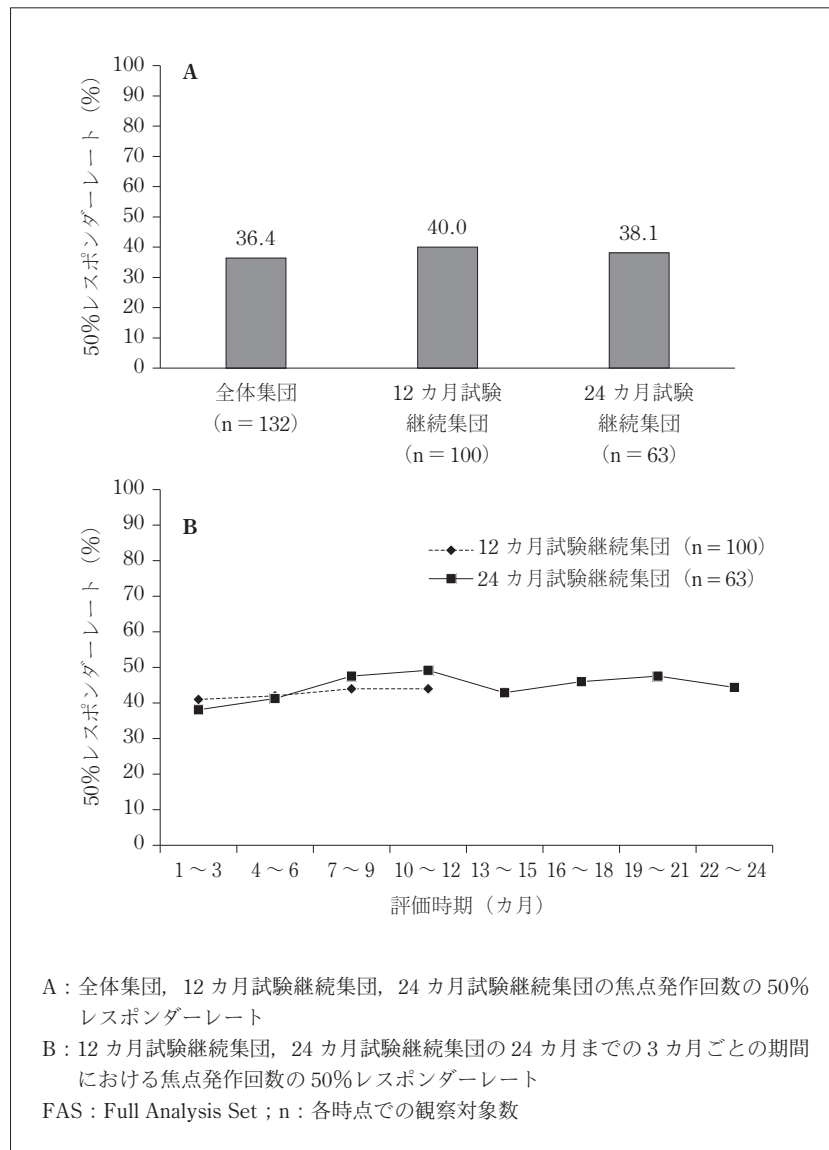


図6 ベースラインからの焦点発作回数の 50%レスポンス率 (FAS)

ナウウイルス感染および傾眠が各 26 例 (19.7%), 浮動性めまいおよび頭痛が各 22 例 (16.7%) であった。副作用は 40 例 (30.3%) に認められ, 内訳は, 傾眠 19 例 (14.4%), 浮動性めまい 6 例 (4.5%), 易刺激性 5 例 (3.8%), 歩行障害 4 例 (3.0%), 食欲減退 4 例 (3.0%), 頭痛 3 例 (2.3%) および悪心 3 例 (2.3%) などであった (表 4)。TEAE の重症度は, ほとんどが軽度 (54.5%) または中等度 (32.6%) であった。重症度が高度の TEAE (通常の日常生活の活動を妨げる程度のもの) が 7 例 (5.3%) に 9 件認められた。内訳はコロナウイルス感染, てんかん重積状態, 誤嚥性肺炎, 腰椎骨折, 脳手術, 脳梗塞, 細菌性胃腸炎, コントロール不良の糖尿病および自殺企図が各 1 例

(0.8%) であった。コロナウイルス感染, てんかん重積状態および誤嚥性肺炎は同一被験者に認められた。重症度が高度の TEAE はいずれも重篤 (死亡, 生命を脅かす状態, 重大または永続的な障害・機能不全, 先天異常, 重要な医学的事象, または入院・入院延長を要するもの) であった。重症度が高度の副作用は脳梗塞のみであり, BRV の投与中止に至り, 治験責任医師の判断で試験が中止された。自殺企図については, 治験責任医師が BRV との関連を否定した。その他に, BRV の投与中止または試験中止に至った重症度が高度の TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 23 例 (17.4%) で報告され, 多くみられた重篤な TEAE は, 脳手術 3 例 (2.3%) および自殺企図 2 例 (1.5%) であった。

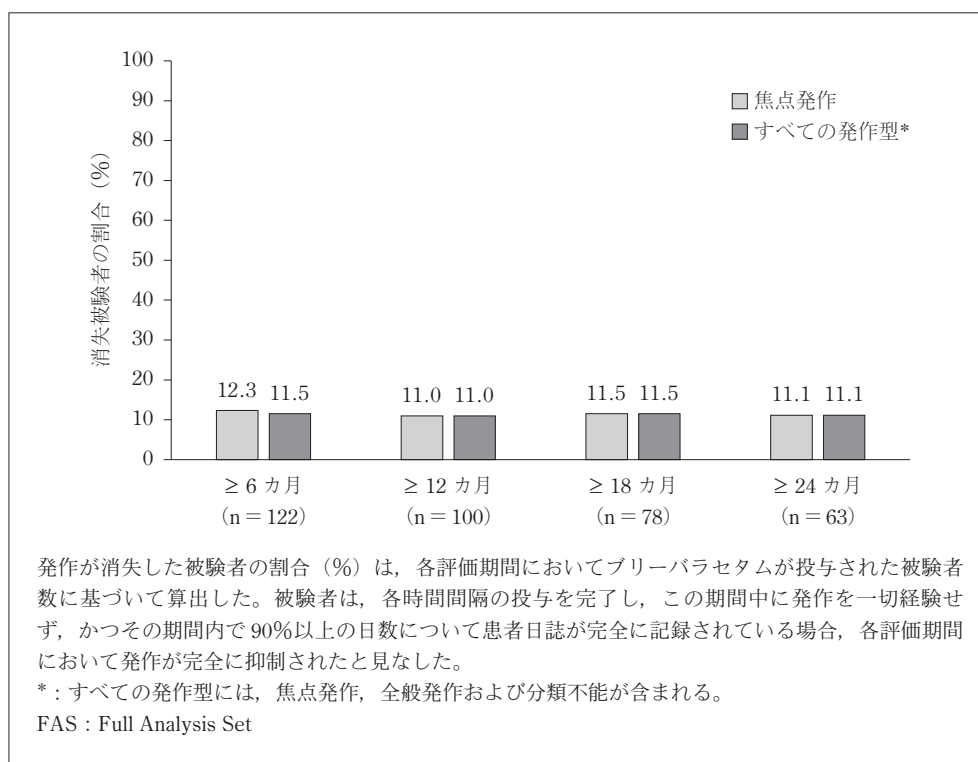


図7 評価期間の焦点発作とすべての発作型の消失被験者の割合 (FAS)

その他に2例以上に認められた重篤なTEAEはなかった。重篤なTEAEとして1例に報告されたてんかんは、重症度が中等度であり、BRVと関連なしと判断されたが、BRVの投与を中止した。転帰は消失であった。重篤な副作用は3例(2.3%)に5件が認められ、内訳は嘔吐、浮動性めまいおよび頭痛が1例(同一被験者)、脳梗塞および胆嚢ポリープが各1例に各1件であった。ほとんどの重篤なTEAEの重症度は中等度であり、BRVの投与は継続した。転帰は消失または軽快であった。BRVの投与中止に至ったTEAEの発現は6例(4.5%)に認められた。内訳は、傾眠および易刺激性が各2例(1.5%)であり、その他に2例以上に認められた投与中止に至ったTEAEはなかった。投与中止に至ったTEAEの重症度は、ほとんどが軽度または中等度であり、BRVと関連ありと判断され、転帰は消失または軽快であった。また、BRVの用量変更が必要なTEAEの発現は10例(7.6%)に認められた。試験期間中に死亡例は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査値、尿検査値、バイタルサインおよびECGのベースラインからの変化について検討した結果、5%超の被験者に認めら

れた項目として、血液学的検査では白血球数(16.7%, 22例)、好中球数(15.2%, 20例)、好酸球/白血球分画(6.8%, 9例)、赤血球数(6.1%, 8例)、ヘモグロビン(5.3%, 7例)が、血液生化学検査ではクレアチニンクリアランス(13.6%, 18例)、トリグリセリド(9.1%, 12例)、ナトリウム(6.1%, 8例)が、尿検査ではヘモグロビン(19.2%, 24例)、白血球エステラーゼ(6.1%, 8例)が、バイタルサインでは体重(28.8%, 38例)、拡張期血圧(8.3%, 11例)が確認されたが、臨床的に重要と判断される異常値の発現割合は全体的に低く、ECG所見、身体所見、神経学的検査においては臨床的に重要な異常は認められなかった。

#### 6) 副次評価項目：有効性

(1) 28日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率

日本人サブグループにおける28日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率を図5に示す。28日あたりの焦点発作頻度の中央値は、観察期間の9.5から4.8(範囲: 1.7~17.2)に減少した。28日あたりの焦点発作回数の観察期間からの減少率(中央値)は、全体集団で26.5%、12カ月試験継続集団で34.8%、24カ月試験継続集団で38.9%

であった(図5A)。焦点発作回数の観察期間からの減少率(中央値)は、いずれの集団でも3カ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された(図5B)。

### (2) 28日あたりの焦点発作回数の50%レスポonderレート

日本人サブグループにおける28日あたりの焦点発作回数の50%レスポonderレートを図6に示す。焦点発作回数の50%レスポonderレートは、全体集団で36.4%、12カ月試験継続集団で40.0%、24カ月試験継続集団で38.1%であった(図6A)。50%レスポonderレートは、いずれの集団でも3カ月間隔の全期間にわたっておおむね維持された(図6B)。

### (3) 焦点発作とすべての発作型の消失被験者の割合

日本人サブグループにおける焦点発作とすべての発作型の消失被験者の割合を図7に示す。評価期間全体を通じて、焦点発作およびすべての発作型が認められなかった日本人グループの被験者の割合は、それぞれ5.3%(7例)であった。12.3%(15/122例)は6カ月以上連続して焦点発作がなく、11.5%(14/122例)が6カ月以上連続してすべての発作型が認められなかった。BRVを12カ月以上継続投与された被験者では、11.0%(11/100)が12カ月以上連続して焦点発作およびすべての発作型が認められず、24カ月以上継続投与された被験者においても同様(11.1%, 7/63)であった。

## 考 察

本試験は、本邦および中国で焦点発作のある16歳以上のでんかん被験者を対象に、BRVを投与した時の長期の忍容性および安全性の評価を主要目的に、BRVの有効性の経時的な持続の評価を副次目的として実施した、多施設、非盲検、非対照、用量調整可能な第3相長期継続投与試験である。本試験の第2回中間解析から、本試験に直接登録された38例を含む132例の日本人サブグループの結果についてまとめた。

2023年6月1日時点のデータカットオフ時点で、96例(72.7%)が試験継続中であり、36例(27.3%)が試験を中止していた。これは中国人を含めた全体の試験集団ともほぼ同様であった(それぞれ、

157例, 75.8%および50例, 24.2%)。日本人サブグループの人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は全体の試験集団<sup>18)</sup>と類似していたが、日本人サブグループでは女性が男性より多かった(43.9% vs 56.1%)。一部の被験者は複数の発作型を有しており、大多数(86.4%)が意識減損発作を経験していた。てんかん罹病期間の平均値は17.1年であった。42例(31.8%)が0または1種類のASMを使用し、46例(34.8%)が2~4種類のASMを使用、44例(33.3%)が5種類以上のASMを使用していた。

本試験の中間解析における日本人サブグループの結果では、薬剤関連のTEAE、TEAEによる投与中止、重篤なTEAEおよび薬剤関連の重篤なTEAEの発現率は、第2b/3相BRV長期試験の統合結果<sup>17)</sup>および主に非アジア系のでんかん成人を対象とした長期継続試験<sup>24)~27)</sup>と比較して数値的に低く、焦点発作を有する幅広い被験者においてBRVの安全性プロファイルが良好であることが確認された。日本人サブグループでBRVに関連すると考えられたTEAEとして最も多く報告されたものは、傾眠(14.4%)、浮動性めまい(4.5%)および易刺激性(3.8%)であり、本試験で認められたTEAEの種類および発現割合は、焦点発作を有するてんかん患者を対象とした海外第3相臨床試験<sup>17)24)~26)</sup>で認められたTEAEと同様であった。BRVの投与中止に至ったTEAEの発現割合は4.5%(6例)と低く、またそれらのほとんど(5/6例)は、投与開始12カ月以内に発現した。Kaplan-Meier法で推定したTEAEによる中止の割合からも、BRVは長期にわたり高い忍容性を示すことが示された。

本中間解析において、日本人サブグループの評価期間における28日あたりの焦点発作回数の減少率は、全体集団で26.5%であり、28日あたりの焦点発作回数の50%レスポonderレートは36.4%であった。12カ月投与継続被験者、24カ月継続被験者では、減少率はそれぞれ34.8%、38.9%であり、50%レスポonderレートはそれぞれ40.0%、38.1%であった。12カ月投与継続被験者集団および24カ月継続被験者集団は全体集団と同様の有効性を示したこと、全期間にわたってその有効性がおおむね同様であったことから、BRVの有効性は、効果不十分等の理由での中止例が除外された継続被験者集



団においても長期にわたって維持されていることが示された。Kaplan-Meier 推定による日本人サブグループの12カ月間BRV推定継続率は85%であった。BRVのこれまでの長期維持率<sup>26)~28)</sup>は、12カ月以上で64.8%~83.2%、24カ月以上で51.9%~74.3%であり、これらと比較して良好もしくは同等であった。最長5年間の治療期間中、TEAEのために治療を中止する被験者の推定割合(5%)は、BRVの3年間投与長期オープン試験における中止割合(11.9%)<sup>25)</sup>に比べても低かった。本試験における効果不十分による中止割合は8.3%(11例)と低く、Kaplan-Meier法で推定した効果不十分による中止割合からもBRVは長期にわたり効果が維持されることが示された。また、12カ月、24カ月の間に焦点発作、すべての発作が認められなかった被験者の割合は、それぞれ11.0%、11.1%であり、発作抑制効果は長期にわたり持続することが示された。

今回の中間解析の結果は、本試験の全体集団や他の長期試験の結果と同様であり、BRVは焦点発作を有する日本人被験者における長期投与において、安全性および忍容性プロファイルが良好であり、有効性は長期にわたり継続することが示された。

本試験の限界を以下に述べる。本試験は、対照群のない非盲検試験であるため、バイアスが生じ、有効性の結果に影響を与える可能性がある。ただし、本試験デザインは用量の変更が可能であり、併用薬数の上限も設定されていないことから、ASMの実臨床の実態により近いと考えられる。また、直接登録された被験者の登録基準は、「BRV投与前8週間以内に1回から8回未満の焦点(部分)発作が認められた患者」であり、コア試験の継続被験者に求められた登録基準「8週間の観察期間中に8回以上、かつ4週間ごとに2回以上の焦点(部分)発作」と比較して、焦点発作頻度が先行試験から継続参加する被験者よりも低く設定された。そのため、直接登録された被験者における有効性評価は、全体の結果に影響を与えている可能性がある。さらに、データカットオフ時点で24カ月の投与を完了した被験者数(n=63)が比較的少なかった。しかし、今後、24カ月投与完了例がさらに増加することが予想されることから、より強固な結論が得られる可能性がある。ASMの長期的な安全性や有効性

のデータはいまだ不足しており、今後の研究でより統一されたデザインの長期追跡研究や、大規模な無作為化試験のデータ蓄積が求められる。

## 結 論

本試験における日本人サブグループの結果により、焦点発作を有する日本人被験者において、長期のBRV治療が高い忍容性を示すことが確認された。12カ月および24カ月の試験を継続している症例では、有効性が長期間にわたり維持されることが示された。また、ランダム化比較試験および非盲検長期継続試験でBRVを以前に投与された主にアジア系以外の人種の被験者と比較して、日本人被験者に新たな安全性の懸念は確認されなかった。

## 利 益 相 反

藤本礼尚は、ユーザイ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ユーシービージャパン株式会社より会議への出席や講演に関して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。井上有史は本試験に関連して開示すべき利益相反関係にある企業はない。著者の、佐野智信、相馬忠明、渡邊潤はユーシービージャパン株式会社の、Weiwei SunはUCB Pharmaの社員である。本治験はユーシービージャパン株式会社により実施された。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。

## 謝 辞

本試験にご参加いただいた患者様とご家族に厚く御礼申し上げます。また本試験にご協力いただいた医療機関の先生方ならびに関係各位に深謝いたします。また本論文の作成にあたりご支援をいただいた、ユーシービージャパン株式会社の相川知徳氏、株式会社アスカコーポレーションならびに赤山晋一氏に謝意を表します。

## 文 献

- 1) 日本神経学会監修. てんかん診療ガイドライン作成委員会編. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018.
- 2) Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2020; **19**(6): 544-556.
- 3) Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep*. 2009; **61**(2): 197-216.
- 4) Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P.

- Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012; **78**(20): 1548-1554.
- 5) 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**(3): 279-286.
  - 6) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; **342**(5): 314-319.
  - 7) Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; **34**(6): 1007-1016.
  - 8) 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.
  - 9) Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. 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**(8): 1662-1671.
  - 10) 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**(1-3): 36-44.
  - 11) UCB Pharma. Briviact EU summary of product characteristics. 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_en.pdf). Accessed April 10, 2025.
  - 12) UCB Inc. BRIVIACT® (brivaracetam). US prescribing information. 2023. <https://www.briviact.com/briviact-PI.pdf>. Accessed April 1, 2025.
  - 13) 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**(3): 1007-1020.
  - 14) The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. BRIVIACT® Tablets 25 mg BRIVIACT® Tablets 50 mg. 2024. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110\\_1139017F1026\\_1\\_01](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110_1139017F1026_1_01) Accessed April 10, 2025, 2024.
  - 15) The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. BRIVIACT® for I.V. injection 25mg. 2024. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110\\_11394A4A1028\\_1\\_01](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110_11394A4A1028_1_01) Accessed April 10, 2025.
  - 16) 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**(9): 819-835.
  - 17) Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016; **57**(7): 1139-1151.
  - 18) Fujimoto A, Qin B, Bourikas D, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Brivaracetam in Japanese and Chinese Patients with Focal-Onset Seizures: Interim Analysis of a Phase 3 Open-Label Extension Trial. *Adv Ther*. 2025 Jun 23. (Epub ahead of print)
  - 19) 日本てんかん学会：てんかん学用語集 第6版. [https://jes-jp.org/pdf/eplilepsy\\_word20220105.pdf](https://jes-jp.org/pdf/eplilepsy_word20220105.pdf). Accessed July 10, 2025.
  - 20) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025; **66**(6): 1804-1823.
  - 21) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981; **22**(4): 489-501.
  - 22) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; **30**(4): 389-399.
  - 23) 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**(12): 1890-1898.
  - 24) O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, Schulz AL, Yates S, Biton V. Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: An up to 11-year, open-label, follow-up trial. *Epilepsia*. 2020; **61**(4): 636-646.
  - 25) Ben-Menachem E, Baulac M, Hong SB, et al. Safety, tolerability, and efficacy of brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal seizures, generalized onset seizures, or Unverricht-Lundborg disease: An open-label, long-term follow-up trial. *Epilepsy Res*. 2021; **170**: 106526.
  - 26) Toledo M, Brandt C, Quarato PP, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life during adjunctive brivaracetam treatment in patients with uncontrolled epilepsy: An open-label follow-up trial. *Epilepsy Behav*. 2021; **118**: 107897.

27) Brandt C, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Nondonfz X, Klein P. Retention, efficacy, tolerability, and quality of life during long-term adjunctive brivaracetam treatment by number of lifetime antiseizure medications: A post hoc analysis of phase 3 trials in adults with focal seizures. *Epilepsy Behav.* 2023; **138**: 108967.

28) Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, Elmoufti S, Yates S, Fakhoury T. Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. *Epilepsy Res.* 2020; **166**: 106404.

付表 参加施設一覧表<sup>1)</sup>

| 施設名                        | 治験責任医師 <sup>2)</sup> | 施設名                    | 治験責任医師 <sup>2)</sup> |
|----------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| 北海道大学病院                    | 白石 秀 明               | 静岡てんかん・神経医療センター        | 臼 井 直 敬              |
| 湊病院                        | 兼 子 直                | 愛知医科大学病院               | 兼 本 浩 祐              |
| 東北大学病院                     | 中 里 信 和              | 国立病院機構名古屋医療センター        | 岡 田 久                |
| 国立病院機構山形病院                 | 宇留野 勝久               | 森川クリニック                | 久保田 裕子               |
| 脳神経疾患研究所附属南東北医療クリニック       | 金子知香子                | さくらいクリニック              | 櫻 井 健 世              |
| 筑波大学附属病院                   | 石 川 栄 一              | 京都大学医学部附属病院            | 松 本 理 器              |
| 朝霞台中央総合病院 <sup>3)</sup>    | 久保田 有一               | 国立病院機構宇多野病院            | 木下真幸子                |
| ブレイン・コンシェルジュ おちあい脳クリニック    | 落 合 卓                | 大阪大学医学部附属病院            | 貴 島 晴 彦              |
| 東京医科歯科大学付属病院 <sup>4)</sup> | 前 原 健 寿              | 大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター | 深 田 慶                |
| 順天堂大学医学部附属順天堂医院            | 菅 野 秀 宣              | 市立吹田市民病院               | 中 野 美 佐              |
| 国立精神・神経医療研究センター            | 岩 崎 真 樹              | 安原こどもクリニック             | 安 原 昭 博              |
| 新宿神経クリニック                  | 渡 辺 雅 子              | オアシス脳神経クリニック           | 小 池 右                |
| 東京女子医科大学附属足立医療センター         | 久保田 有一               | 小出内科神経科                | 小 出 泰 道              |
| むさしの国分寺クリニック               | 大 沼 悌 一              | 市立伊丹病院                 | 二 宮 宏 智              |
| 聖マリアンナ医科大学病院               | 太 組 一 朗              | 国立病院機構奈良医療センター         | 星 田 徹                |
| 徳洲会湘南鎌倉総合病院                | 川 田 純 也              | 広島大学病院                 | 飯 田 幸 治              |
| てんかんと発達の横浜みのる神経クリニック       | 寺 田 清 人              | 久留米大学病院                | 本 岡 大 道              |
| 田中神経クリニック                  | 田 中 正 樹              | 国立病院機構長崎川棚医療センター       | 戸 田 啓 介              |
| 国立病院機構西新潟中央病院              | 福 多 真 史              | 国立病院機構熊本再春医療センター       | 池 田 ち づ る            |
| 総合病院聖隷浜松病院                 | 藤 本 礼 尚              | 田中脳神経外科クリニック           | 田 中 滋 也              |

1) 施設所在地の都道府県番号順に記載。試験参加時の施設名を記載した。

2) 試験参加時の治験責任医師

3) 現 TMG あさか医療センター

4) 現 東京科学大学病院

# Safety and Efficacy of Adjunctive Brivaracetam in Japanese Patients Aged 16 Years and Older with Focal-Onset Seizures:

## Interim Analysis of a Multicenter, Open-label, Phase 3 Long-term Extension Study

Ayataka FUJIMOTO<sup>1)2)</sup> / Tomonobu SANO<sup>3)\*</sup> / Tadaaki SOMA<sup>4)</sup> / Jun WATANABE<sup>5)</sup> /  
Weiwei SUN<sup>6)</sup> / Yushi INOUE<sup>7)</sup>

1) Division of Epilepsy and Functional Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Dokkyo Medical University

2) Seirei Hamamatsu General Hospital

3) Clinical Development, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.

4) Clinical Project Management, Global Clinical Science & Operations, UCB Japan Co., Ltd.

5) Medical Affairs Epilepsy, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan

6) UCB Pharma

7) NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

\*: Corresponding author

### Abstract

**Introduction:** This trial evaluated long-term safety, tolerability, and maintenance of efficacy of adjunctive brivaracetam (BRV) in Japanese patients aged  $\geq 16$  years with focal-onset seizures.

**Methods:** Interim analysis and post-hoc analysis were performed using Japanese subgroup data from EP0085 (NCT03250377), an open-label long-term follow-up trial of adjunctive BRV 50–200 mg/day conducted in Japanese and Chinese patients, to assess safety, tolerability, and maintenance of efficacy in 12- and 24-month completers.

**Results:** At the data cut-off (June 1, 2023), 132 Japanese patients were enrolled; 96 (72.7%) remained on treatment, and 36 (27.3%) had discontinued. A total of 101 patients completed 12 months of BRV, and 63 completed 24 months. Mean patient age was 37.9 years, with 74 (56.1%) being female. Mean epilepsy duration was 17.1 years. Total BRV exposure amounted to 300.4 patient-years, and the mean daily and median modal doses were 147.6 mg and 156.8 mg/day, respectively; dosing gradually increased and reached a median of 200 mg/day by Month 12. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 122 patients (92.4%), and drug-related TEAEs were reported in 40 (30.3%). TEAEs affecting  $\geq 2\%$  of patients included somnolence (14.4%), dizziness (4.5%), irritability (3.8%), ataxia (3.0%), decreased appetite (3.0%), headache (2.3%), and nausea (2.3%). Serious TEAEs occurred in 23 patients (17.4%), with those affecting  $\geq 2$  patients being brain surgery (2.3%) and suicide attempt (1.5%). Serious drug-related TEAEs were seen in three patients (2.3%): one patient who experienced vomiting, dizziness, and headache, one who had cerebral infarction, and one who had a gallbladder polyp. A total of 6 patients (4.5%) discontinued due to TEAEs; among these, somnolence and irritability led to discontinuation in two patients each (1.5% each). Severe TEAEs were reported in seven patients (5.3%), encompassing nine events: coronavirus infection, status epilepticus, aspiration pneumonia, lumbar vertebral fracture, brain surgery, cerebral infarction, bacterial gastroenteritis, uncontrolled diabetes, and suicide attempt (each 0.8%). Clinically significant deviations from baseline values in hematology, biochemistry, urinalysis, vital signs, and ECG were infrequent, with most individual findings having an incidence of less than 5%. For the overall evaluation period, 12- and 24-month completers, median reductions in focal seizure frequency per 28 days from baseline were 26.5%, 34.8%, and 38.9%, respectively; median 50% responder rates were 36.4%, 40.0%, and 38.1%. Kaplan–Meier–estimated BRV retention rates at 12, 24, 36, 48, and 60 months were 85%, 77%, 69%, 66%, and 62%, respectively. During the evaluation period, 5.3% of patients achieved freedom from focal seizures and all seizure types. Among those treated  $\geq 6$  months, 12.3% were seizure-free for focal seizures and 11.5% seizure-free for all seizure types; similar seizure freedom was maintained in patients treated  $\geq 12$  and  $\geq 24$  months (11.1%).

**Conclusion:** In this Japanese subgroup of EP0085, an open-label long-term adjunctive BRV treatment demonstrated favorable safety, tolerability, and sustained efficacy in patients with focal seizures, with effects maintained at 12 and 24 months. No new safety concerns unique to Japanese patients were identified compared to mainly non-Asian populations previously treated with BRV.

**Key words:** Anti-seizure medication; Brivaracetam; Efficacy; Focal-onset seizures; Japanese; Long-term; Safety; Tolerability