



日本人成人てんかん患者における ブリーバラセタム併用療法後の 有害事象の経時的変化：

二重盲検，無作為化，プラセボ対照第3相試験の事後解析

白井直敬¹⁾／渡邊 潤²⁾／Weiwei SUN³⁾／井上有史¹⁾

抄録

目的：コントロール不良の焦点発作を有するアジア人の成人てんかん患者を対象に実施したブリーバラセタム（BRV）併用療法の臨床試験の結果より，日本人部分集団における有害事象の経時的変化を事後解析により検討する。

方法：本解析は，成人アジア人（16～80歳）を対象にBRV 50 mg/日および200 mg/日の有効性および安全性を評価した多施設共同の二重盲検プラセボ対照第3相試験（EP0083/NCT03083665）の結果に基づいて実施した。本試験は，8週間の観察期間の後，被験者をプラセボ群，BRV 50 mg/日群，BRV 200 mg/日群に1:1:1の比率で無作為に割り付け，12週間の治療期間へと移行するデザインであった。12週間の評価期間中に認められた治験薬投与後に発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event；TEAE），治験薬と関連ありと判断された有害事象（drug-related TEAE；副作用），ならびに最も多く観察された副作用である傾眠および浮動性めまいについて，発現率と有病率を週別に評価した。

結果：治験薬を1回以上投与された日本人被験者は97例であり（BRV 50 mg/日群：31例，BRV 200 mg/日群：32例，プラセボ群：34例），評価期間中1件以上のTEAEが発現した例数は，各20例（64.5%），26例（81.3%），18例（52.9%）であり，副作用は，各8例（25.8%），19例（59.4%），5例（14.7%）で認められた。TEAE，副作用ともに，プラセボ群およびBRV 50 mg/日群と比較して，BRV 200 mg/日群で発現率が高い傾向にあった。しかし，BRV 200 mg/日群を含め，ほとんどのTEAEおよび副作用は軽度であり，TEAEによる中止はプラセボ群およびBRV 200 mg/日群の各1例であった。TEAEおよび副作用の発現率は，第1週が最も高く，第2週以降減少した。TEAEおよび副作用の有病率は，いずれの治療群も評価期間を通じて一定であり，大きな変動は認められなかった。BRV治療両群での傾眠および浮動性めまいの副作用も，投与初期に発現し，傾眠は第4週以降の発現は認められず，浮動性めまいが発現したのはすべて第1週であった。

結論：本事後解析の結果，BRV投与第1週はTEAEや副作用（傾眠および浮動性めまいを含む）の発現率が最も高く，その後は減少することが示唆された。また，BRV 200 mg/日群ではBRV 50 mg/日群およびプラセボ群でより副作用の発現頻度が高かったが，ほとんどが軽度であり，投与中止に至るTEAEは少なかった。以上より，日本人患者においてもBRVは良好な忍容性プロファイルを有することが確認された。

キーワード：傾眠，事後解析，浮動性めまい，ブリーバラセタム，有害事象

1) 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

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 てんかんメディカルアフェアーズ部

3) UCB Pharma

はじめに

ブリーバラセタム (brivaracetam ; BRV) は、レベチラセタムに続く新規の抗てんかん発作薬 (anti-seizure medication ; ASM) であり、脳内のシナプス小胞タンパク質 2A に高い親和性をもって結合する¹⁾。また、投与開始時の漸増が不要であり、治療用量からただちに服用を開始できるという臨床的特徴を有する²⁾。

BRV は、米国、欧州に加え、香港、韓国、台湾といったアジア諸国を含む世界各地で承認されている。本邦では、難治性の焦点 (部分) てんかん発作を有する日本人を含むアジア人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 (EP0083/NCT03083665) により、BRV 併用療法が発作回数の有意な減少と良好な安全性プロファイルを示すことが確認された³⁾。さらに、単剤療法への有効性の外挿により、BRV 経口製剤は「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。

一般的に、有害事象は薬剤の投与開始後から治療期間全体にわたって発生する⁴⁾⁵⁾ が、特定の有害事象の発現時期や、時間経過に伴う有病率の変化などを理解することは、臨床的に重要な示唆を与える。例えば、投与初期にどのような有害事象が発現するのか、それらが時間とともにどのように推移するのか、さらには治療後期に新たな有害事象が発現するかを明確にすることで、患者への適切な情報提供や、治療に対する期待値を適切に調整することが可能となる⁴⁾⁵⁾。また、医師によるモニタリングの指標としても重要であり、有害事象の発現傾向を考慮しながら、より効果的な治療方針を検討することにも寄与する⁴⁾⁵⁾。

ASM は、傾眠や疲労、浮動性めまいなどの中枢神経系に関連した有害事象を引き起こす可能性があり²⁾⁶⁾、これらの事象は薬剤の忍容性や患者の生活の質に影響を与えることがある²⁾。そのため、多くの ASM では、これらの有害事象の発現を低減する目的で、投与開始時に用量を段階的に増加させる漸増法を採ることが一般的である⁴⁾⁷⁾。しかし、この方法は、有害事象の正確な発現時期や忍容性の評価、さらに有害事象の経過を把握することを難しくする場合がある⁴⁾。

一方、これまでに実施された BRV の臨床試験³⁾⁸⁾ では、治療用量からただちに投与を開始しているため、漸増による影響を受けることなく、安全性の評価が可能である。そこで、BRV の詳細な安全性プロファイルを評価することを目的に、アジア人および非アジア人での成人てんかん患者を対象とした臨床試験の事後解析を実施した結果、中枢神経系に関連した有害事象の大半は治療の初期段階で発現するなどの知見が得られた⁴⁾⁵⁾。

今回、日本人患者でも同様の傾向がみられるかを確認するため、アジア人を対象とした臨床試験 (EP0083/NCT03083665) の日本人部分集団を対象として、事後解析を実施した。

なお、てんかん発作に関連する用語は 2017 年⁹⁾ に大幅に改定され、2025 年¹⁰⁾ にも改定が行われたが、BRV 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¹¹⁾ 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 年の分類に用語を変換して記載する。

対象と方法

1) 試験デザインと対象集団

本試験は、コントロール不良の焦点発作を有するアジア人の成人てんかん患者を対象に実施した BRV 併用療法の臨床試験である。試験デザインは、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験であり、BRV 2 用量 (50 mg/ 日および 200 mg/ 日) の有効性と安全性の評価を目的として実施した。本試験の対象と方法の詳細は既に報告しているため³⁾¹²⁾、以下に概要を示す。

本試験の対象は、ASM 1 剤または 2 剤の併用にもかかわらず焦点発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) を有する 16 歳以上 80 歳以下のてんかん患者であり、8 週間の観察期間中に 8 回以上の焦点発作、観察期間に 4 週間あたり 2 回以上の焦点発作、Visit 1 (スクリーニング時) までの 3 カ月間に 1 カ月あたり 2 回以上の焦点発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) が認められる患者であった。

8 週間の観察期間終了後、被験者はプラセボ群、BRV 50 mg/ 日群または BRV 200 mg/ 日群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。その後、12 週間の治療期間、4 週間の減量期間、2 週間の後観察期

間に移行した。なお、長期継続投与試験 (EP0085/NCT03250377) または管理アクセスプログラム (managed access program : MAP) で治療を継続する被験者は、治療期間終了時に移行期間 (2 週間) に移行した。BRV は、段階的な増量なく開始され、治療期間では治験薬を 1 日 2 回、1 回あたりの用量が同量となるように投与した。

本試験の実施に際しては International Council for Harmonisation Good Clinical Practice (GCP)、日本の GCP およびヘルシンキ宣言の倫理原則を遵守し、各施設の倫理審査委員会で実施計画書の審査を受け、試験に参加した全患者もしくは法的代理人から文書による同意を取得した。

2) 事後解析

本解析は、安全性解析対象集団 (Safety Set ; SS) で実施した。SS の定義は、いずれかの治療群に無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

12 週間の評価期間中に認められた以下の事象の発現率と有病率を、評価期間全体および週別で評価した。

- ・ 治験薬投与後に発現した有害事象 (Treatment-emergent adverse event ; TEAE)
- ・ 治験薬と関連ありと判断された TEAE (Drug-related TEAE ; 副作用)
- ・ 傾眠の副作用
- ・ 浮動性めまいの副作用

傾眠と浮動性めまいは、本試験の日本人集団において BRV 治療両群で 5% 以上に発現した副作用である¹²⁾ ことから選択した。週別の発現率は、各週で TEAE または副作用を発現した被験者の割合と定義した。一方、週別の有病率は、各週で TEAE または副作用を発現した、または継続していた被験者の割合と定義した。すべての週別の解析で、各週で試験に参加していた被験数を分母とした。TEAE による投与中止の割合についても、評価期間全体および週別に評価した。また、傾眠と浮動性めまいの副作用が発現するまでの時間と評価期間中に回復が報告された割合も評価した。

なお、本解析は事後解析であり、日本人被験者は症例数も少なく、試験計画において日本人集団における検出力も考慮されていなかったため、統計学的検定は実施しなかった。

結 果

1) 患者背景、および試験期間全体の有効性・安全性結果

日本人被験者の患者背景ならびに疾患背景、および試験期間全体の有効性・安全性の結果については、既に報告しているため¹²⁾、以下に概要を示す。

治験薬の 1 回以上の投与を受けた日本人被験者 97 例が SS に含まれた。内訳は、プラセボ群 34 例、BRV 50 mg/ 日群 31 例、BRV 200 mg/ 日群 32 例であった。平均年齢 (標準偏差、以下同) は、プラセボ群で 35.3 (12.3) 歳、BRV 50 mg/ 日群で 35.9 (13.9) 歳、BRV 200 mg/ 日群で 35.4 (14.4) 歳であり投与群間ではほぼ同様であった。また、全体として男性 (39 例, 40.2%) が女性 (58 例, 59.8%) よりも少ない傾向にあった。無作為化時点でのてんかん罹病期間の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群で 15.1 (12.4) 年、BRV 50 mg/ 日群で 17.7 (13.2) 年、BRV 200 mg/ 日群で 18.8 (16.6) 年であり、発症年齢の平均値は、各 20.7 (15.1) 年、18.7 (14.3) 年、17.2 (14.2) 年であり、てんかんの疾患特性に関してもすべての投与群で同程度であった。

有効性の評価では、28 日あたりの焦点発作回数のプラセボ群に対する減少率は、BRV 50 mg/ 日群が 14.5%、BRV 200 mg/ 日群が 30.0% であり、被験者数が少ないため統計解析は実施しなかったが、いずれの BRV 投与群でもプラセボ群と比較して減少率が高いことが示唆された。また、治療期間の焦点発作回数の 50% レスポンダーレートは、プラセボ群 (12.1%) よりも BRV 50 mg/ 日群 (32.3%) および BRV 200 mg/ 日群 (37.5%) で高かった。安全性の評価では、治験薬投与後に 1 件以上の TEAE が発現した被験者は、BRV 50 mg/ 日群で 21 例 (67.7%)、BRV 200 mg/ 日群で 27 例 (84.4%)、プラセボ群で 22 例 (64.7%) であった。いずれかの群で 10% 以上にみられた TEAE は、傾眠 [BRV 50 mg/ 日群 : 6 例 (19.4%)、BRV 200 mg/ 日群 : 13 例 (40.6%)、プラセボ群 : 4 例 (11.8%)]、浮動性めまい [3 例 (9.7%)、6 例 (18.8%)、0 例]、頭痛 [2 例 (6.5 %)、4 例 (12.5 %)、3 例 (8.8 %)]、鼻咽頭炎 [4 例 (12.9%)、6 例 (18.8%)、5 例 (14.7%)] であった。重篤な TEAE や投与中止

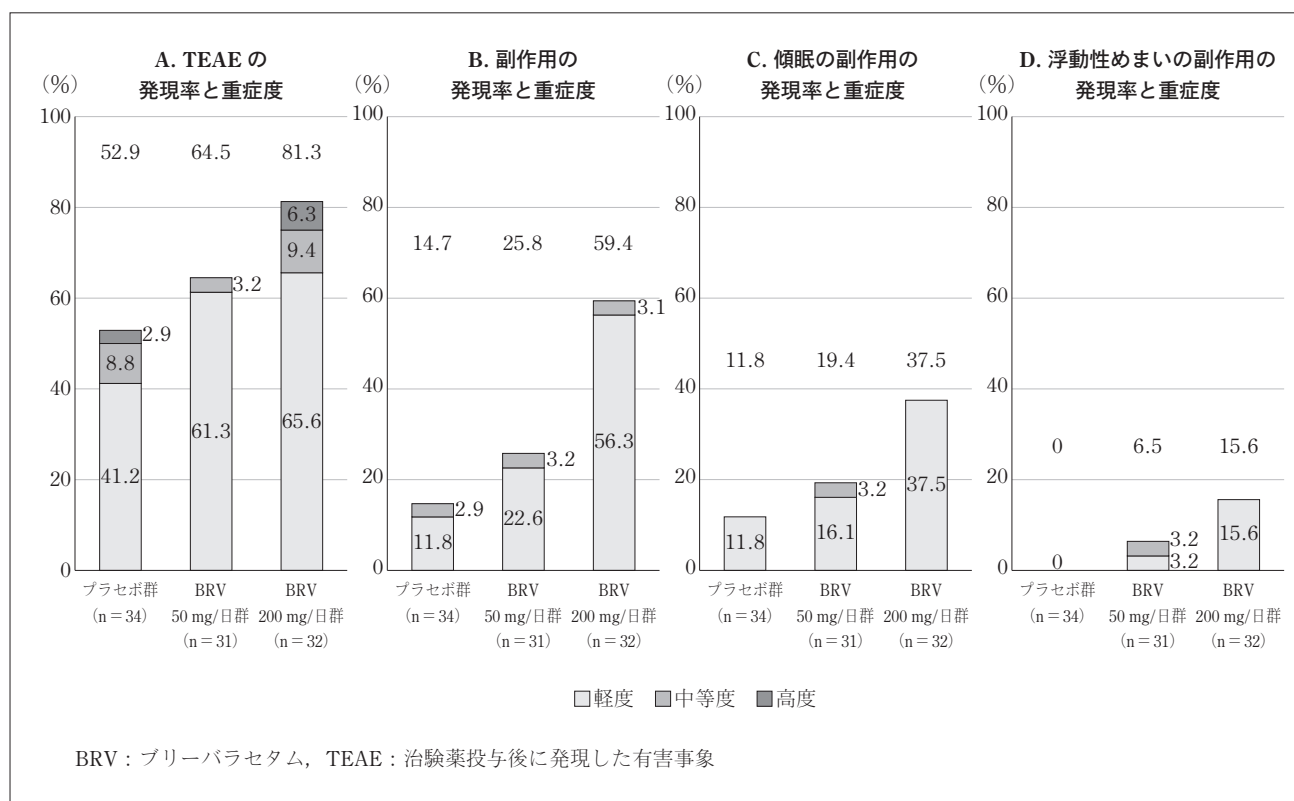


図1 12週の評価期間中に発現した重症度別のTEAE・副作用の発現率

に至ったTEAEの発現割合はいずれの投与群でも低く、BRVの良好な忍容性が確認された。

2) TEAEおよび副作用の重症度

評価期間中、1件以上のTEAEが発現した日本人被験者は、BRV 50 mg/日群で20例(64.5%)、BRV 200 mg/日群で26例(81.3%)、プラセボ群で18例(52.9%)であった(図1-A)。このうち、副作用は、BRV 50 mg/日群で8例(25.8%)、BRV 200 mg/日群で19例(59.4%)、プラセボ群で5例(14.7%)であった(図1-B)。TEAE、副作用ともに、プラセボ群およびBRV 50 mg/日群と比較して、BRV 200 mg/日群で発現率が高い傾向にあった。ほとんどのTEAEおよび副作用の重症度は軽度であり、いずれの治療群でも重症度が高度の副作用は認められなかった。なお、重症度が高度な有害事象・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た。

評価期間中、傾眠の副作用がBRV 50 mg/日群で6例(19.4%)、BRV 200 mg/日群で12例(37.5%)、プラセボ群で4例(11.8%)に認められ、プラセボ群およびBRV 50 mg/日群と比較して、BRV 200 mg/日群で高い傾向にあった(図1-C)。浮動

性めまいの副作用は、BRV 50 mg/日群で2例(6.5%)、BRV 200 mg/日群で5例(15.6%)に認められ、プラセボ群では認められなかった(図1-D)。傾眠および浮動性めまいの副作用は、ほとんどが軽度であり、中等度の副作用はBRV 50 mg/日群での各1例(3.2%)のみであった(図1-C, D)。

3) 週別でのTEAEの発現率と有病率

TEAEの発現は、いずれの治療群も第1週が最も多く、第1週での発現率はBRV 50 mg/日群で11例(35.5%)、BRV 200 mg/日群で17例(53.1%)、プラセボ群で6例(17.6%)であった。BRV治療両群のTEAEの発現率は、第2週に減少し(各、29.0%、9.4%)、その後も徐々に減少した(図2-A)。

TEAEの有病率の範囲は、BRV 50 mg/日群で32.3%(第11および12週)から54.8%(第2および3週)、BRV 200 mg/日群で43.8%(第2週)から65.6%(第4週)、プラセボ群で17.6%(第1週)から34.4%(第6および12週)であり、いずれの治療群も評価期間を通じて一定であり、大きな変動は認められなかった(図2-B)。

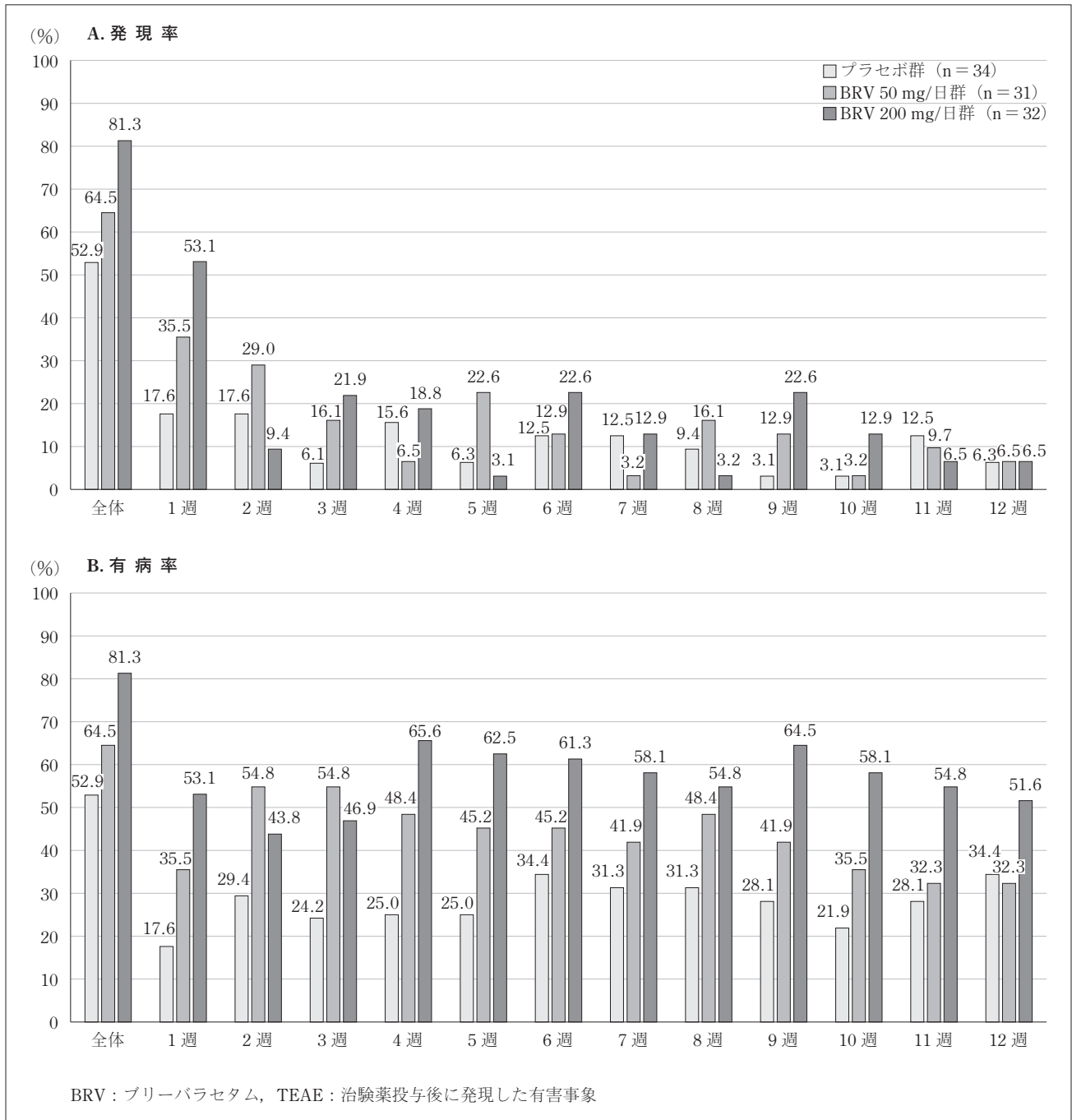


図2 週別の TEAE の発現率と有病率

4) 週別での副作用の発現率と有病率

副作用の発現は、BRV 治療群で第1週が最も多く、第1週での発現率は BRV 50 mg/ 日群が 5 例 (16.1%)、BRV 200 mg/ 日群が 15 例 (46.9%) であった。一方、プラセボ群の発現率は、評価期間を通じて一定であった。BRV 治療両群の副作用の発現率は、第2週に大きく減少し (各、3.2%、3.1%)、その後評価期間を通じて一定となり、プラセボ群を含めた治療群間で発現率に大きな違いはみら

れなかった (図 3-A)。

副作用の有病率の範囲は、BRV 50 mg/ 日群で 12.9% (第8、10 および 11 週) から 22.6% (第3 から 6 週)、BRV 200 mg/ 日群で 34.4% (第2 週) から 40.6% (第3 から 5 週)、プラセボ群で 0% (第1 週) から 9.4% (第7、8、11 および 12 週) であり、いずれの治療群も評価期間を通じて概ね一定であり、大きな変動は認められなかった (図 3-B)。また、評価期間を通じて、副作用の有病率は、

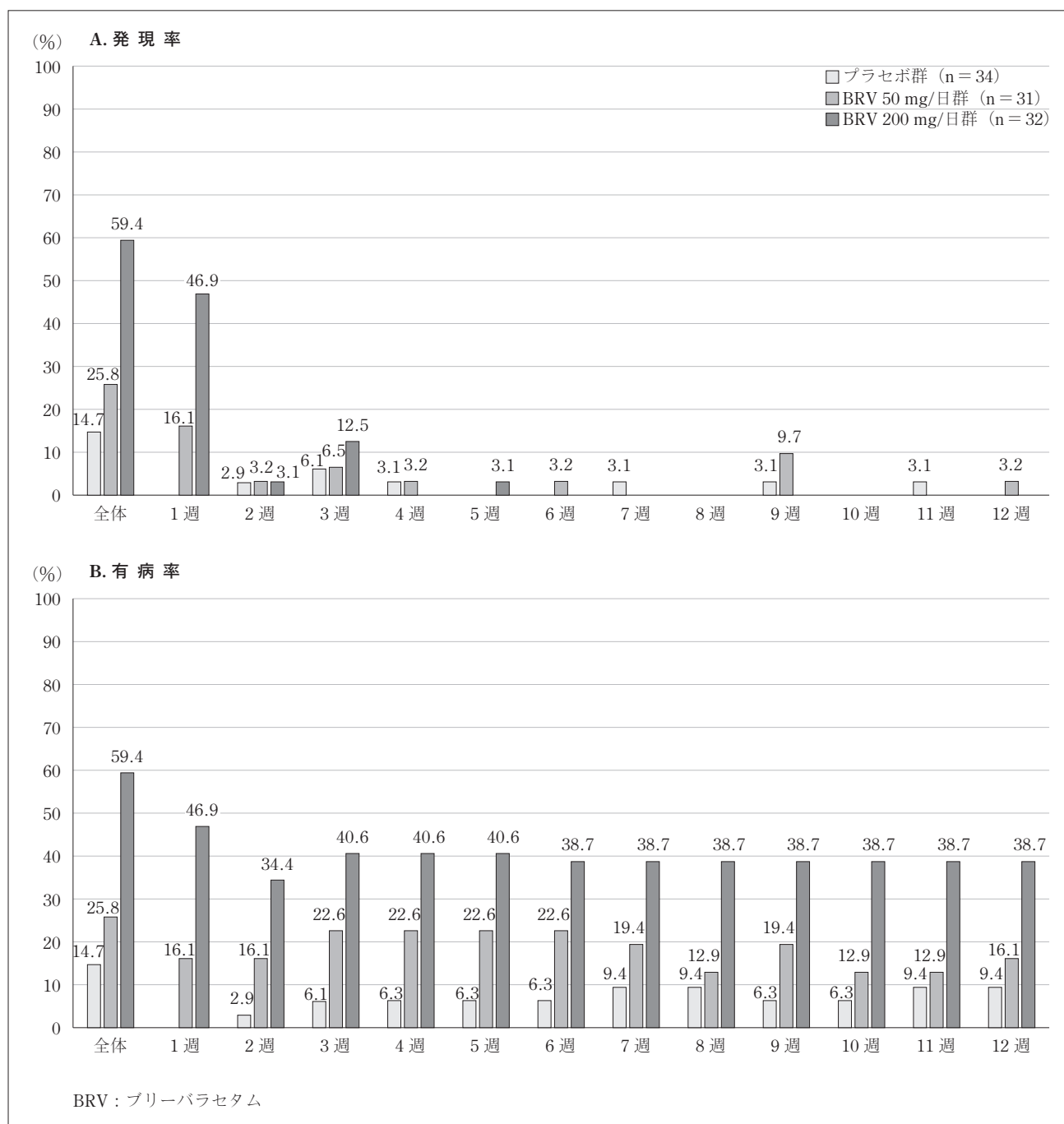


図3 週別の副作用の発現率と有病率

BRV 50 mg/日群と比較して BRV 200 mg/日群で高い傾向にあった (図 3-B)。

5) 各週での傾眠の副作用の発現率と有病率

傾眠の副作用は、BRV 治療両群では第1週に最も多く発現した (BRV 50 mg/日群 : 12.9%, BRV 200 mg/日群 : 28.1%)。また、第4週以降、BRV 治療両群で傾眠の副作用の発現は認められなかった (図 4-A)。

傾眠の副作用の有病率は、いずれの治療群でも評

価期間を通じて一定であり、大きな変動は認められなかった (図 4-B)。評価期間を通じて、BRV 50 mg/日群の傾眠の有病率は、BRV 200 mg/日群と比較して低い傾向にあり、第12週ではプラセボ群と同程度であった (BRV 50 mg/日群 : 12.9%, プラセボ群 : 12.5%) (図 4-B)。

初回投与から傾眠の副作用が発現するまでの期間 (中央値) は、BRV 50 mg/日群 (n = 6), BRV 200 mg/日群 (n = 12), プラセボ群 (n = 4) で、それ

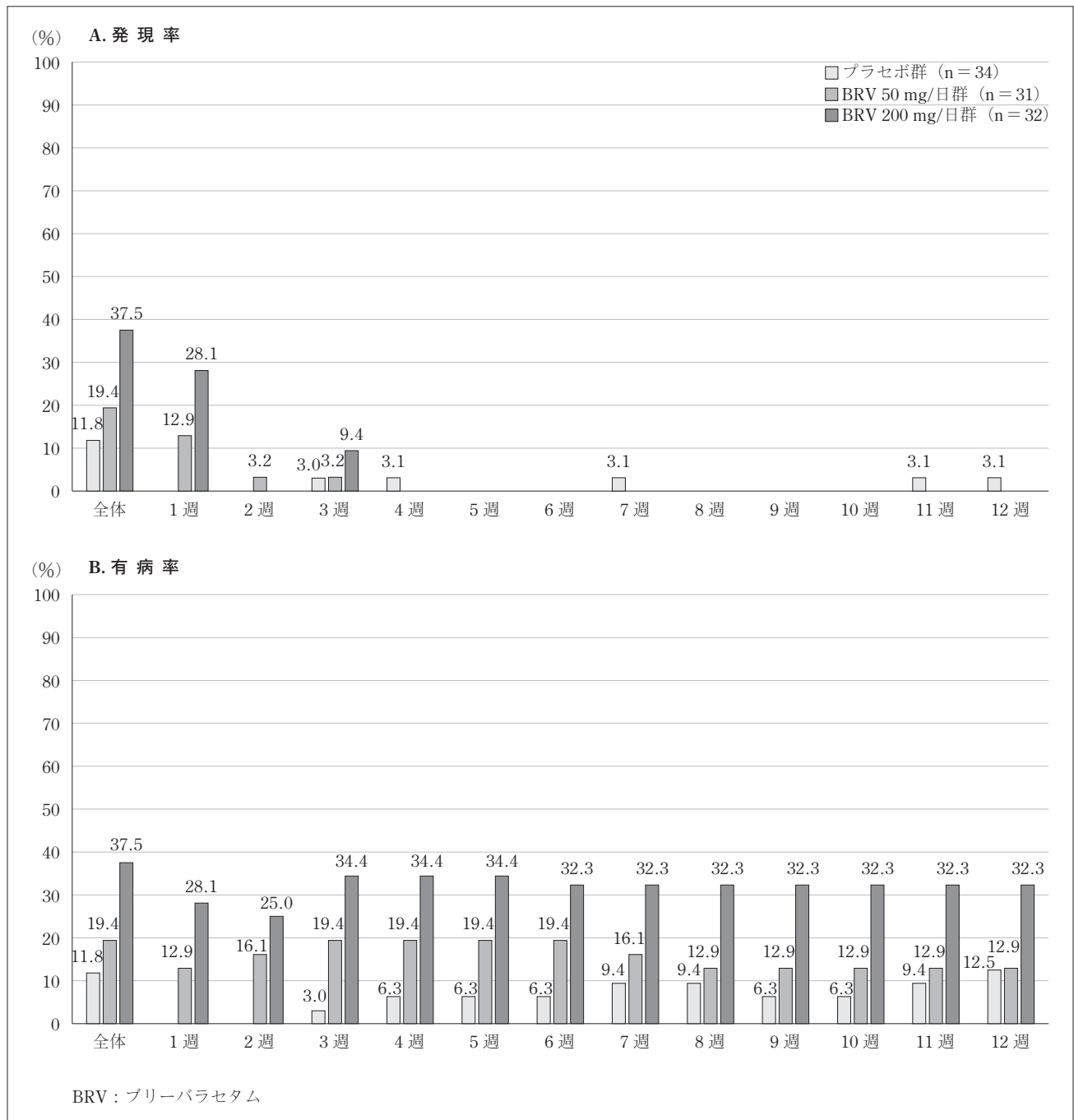


図4 週別の傾眠の副作用の発現率と有病率

ぞれ1.5日, 0.5日, 36.0日であった(平均値は, 各5.2日, 4.1日, 39.8日)。また, 評価期間内に傾眠の副作用が回復したと報告した割合は, BRV 50 mg/日群で2例(33.3%), BRV 200 mg/日群で3例(25.0%), プラセボ群で1例(25.0%)であった。

6) 各週での浮動性めまいの副作用の発現率と有病率

浮動性めまいの副作用は, BRV 治療両群で第1

週に発現し(BRV 50 mg/日群: 6.5%, BRV 200 mg/日群: 15.6%), プラセボ群での発現は認められなかった(図5-A)。有病率は, BRV 治療両群で大きな変動は認められなかった(図5-B)。

初回投与から浮動性めまいの副作用が発現するまでの期間(中央値)は, BRV 50 mg/日群(n=2), BRV 200 mg/日群(n=5)で, それぞれ0.5日, 0.0日であった(平均値は, 各0.5日, 0.2日)。また, 評価期間内に浮動性めまいの副作用が

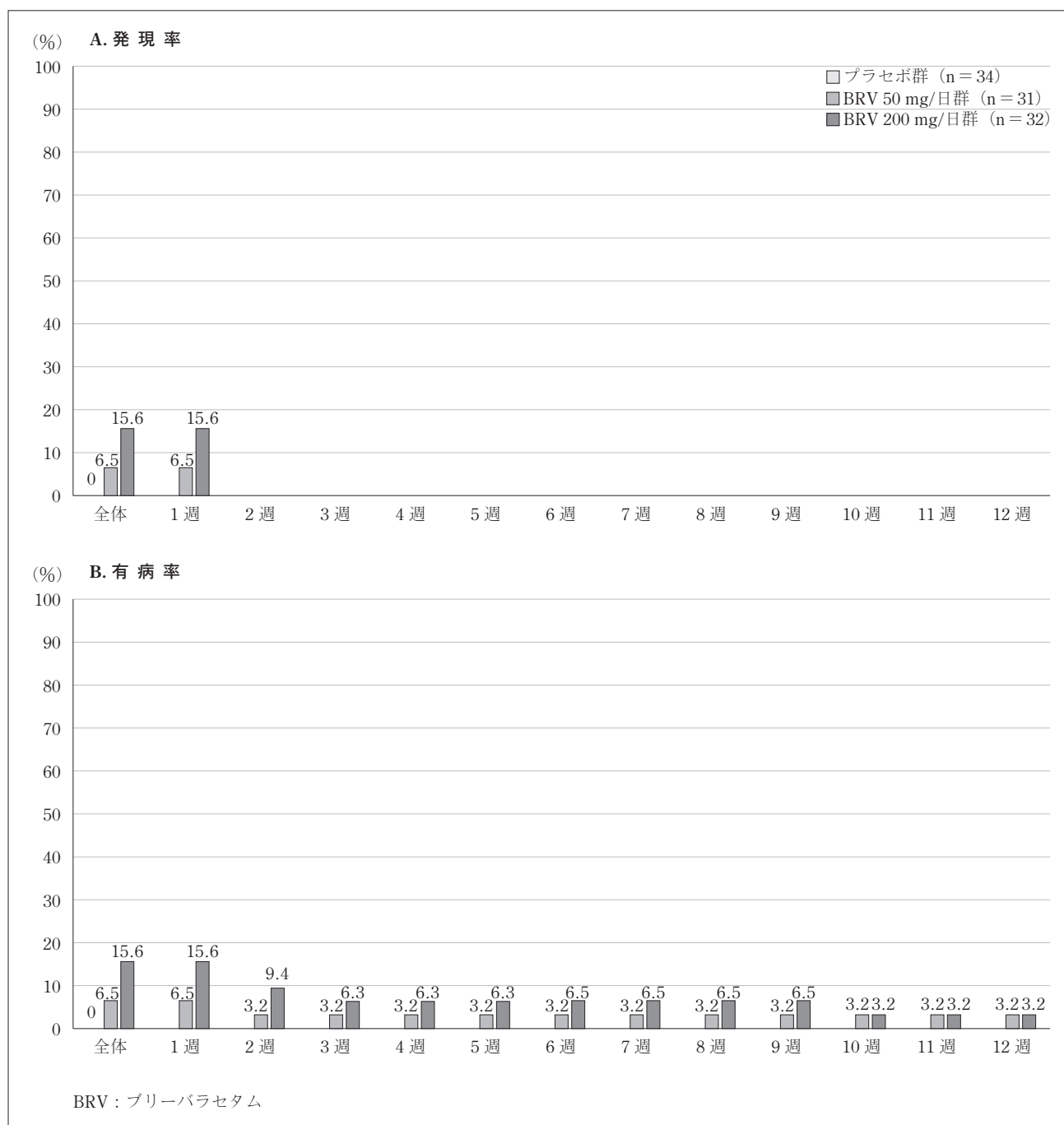


図5 週別の浮動性めまいの副作用の発現率と有病率

回復したと報告した割合は、BRV 50 mg/日群で1例 (50.0%)、BRV 200 mg/日群で4例 (80.0%)であった。

7) TEAEによる中止

評価期間中のTEAEによる中止は、日本人被験者では2例に観察された。1例はプラセボ群で、第2週に痙攣発作により投与を中止した。他の1例はBRV 200 mg/日群で、第5週に易刺激性により投与を中止した。この症例は、投与開始から7日目に

易刺激性の有害事象を発現し、重症度は中等度であり、治験薬と関連はありと判断された。治験薬の中止以外の処置なく発現から72日目に回復した。なお、日本人被験者では、傾眠および浮動性めまいで試験を中止した症例は認められなかった。

考 察

本事後解析は、日本人におけるBRV投与後の有害事象に関する知見を得ることを目的として、アジ

ア人の成人てんかん患者を対象とした BRV 併用療法の臨床試験の結果を用いて実施した。その結果、治療開始後に発現する TEAE および傾眠や浮動性めまいを含む副作用のほとんどが軽度であり、大部分が治療第1週に発現したことが明らかとなった。また、BRV 投与中止に至った TEAE は1例のみであった。日本人集団でのこれらの結果は、本試験の全体集団の結果⁵⁾と同様の傾向であった。

評価期間中に BRV 投与後に発現した TEAE の発現率について、BRV 50 mg/日群では BRV 200 mg/日群より低い傾向が確認された。副作用に関しても同様の傾向がみられた。しかし、BRV 50 mg/日群と同様に、BRV 200 mg/日群で報告された副作用のほとんどが軽度であり、高度と判断される副作用は報告されなかった。この結果から、BRV による副作用の発現は用量依存性である可能性が示唆されるものの、忍容性に関して深刻な懸念はないと考えられた。

BRV 投与後の TEAE および副作用の週別発現率に関する解析では、ともに治療初週に最も多く発現し、第2週以降は減少することが示された。TEAE は、第2週以降も徐々に減少傾向が続く一方、副作用に関しては、第2週で大幅な減少が認められ、その後はいずれの治療群においても低い発現率を維持する結果となった。このことから、特に BRV 投与開始後には副作用の発現に十分注意を払う必要があり、初回処方時に患者への的確かつ十分な情報提供を行うことが極めて重要であると考えられた。

本試験の日本人集団において BRV で最も多く観察された副作用は、傾眠および浮動性めまいであり¹²⁾、この傾向は全体集団³⁾と同様である。また、非アジア人患者においても同様の結果が示されている⁸⁾。今回の解析により、日本人被験者におけるこれらの副作用は治療初期に集中して発現していたことが明らかとなった。この結果は、BRV の中枢神経系の副作用が、投与初期に最も高い発現率を示したとの既報⁴⁾⁵⁾の結果と一致している。また、傾眠の有病率の解析では、評価期間を通じて BRV 50 mg/日群が BRV 200 mg/日群よりも低い傾向が示されたことから、患者の状態に応じて BRV の投与量を調節することが、忍容性の向上につながる可能性が示唆された。

傾眠および浮動性めまいが発現するまでの期間に

ついては、症例数は限られるものの、その半数が投与当日または翌日に発現していたことが明らかとなった。この結果から、投与初期、特に投与初日よりその数日間は慎重な観察が必要であると考えられる。回復を報告した割合についても症例数は限られるものの、12週間の評価期間中に傾眠の約30%が回復し、浮動性めまいも半数以上が回復していたことが示された。本試験の治療期間では、BRV 投与開始後の減量は認められていなかったことから、BRV の用量変更を伴うことなく、これら副作用が自然に消失したケースが一定数存在したことが確認された。また、回復に至らない症例においても多くが軽度であり、これら副作用による投与中止は報告されなかった。このことから、これら副作用は多くのケースにおいて許容可能であると推察できる。

なお、これらの結果は事後解析から得られたものであり、比較のための統計的検討は実施していない探索的な性質を持つものである。また、日本人部分集団を対象としたことから、症例数が限られている。また、評価期間は12週間と短期間であった。結果を解釈する際には、以上の点を本解析の限界として留意する必要がある。

今回の事後解析の結果、日本人のてんかん患者において、BRV を治療用量 (50 mg または 200 mg/日) から漸増せずに投与した場合、特に投与初期に傾眠および浮動性めまいを含む副作用の発現に注意を払う必要があることが明らかとなった。一方で、これらの副作用のほとんどは軽度であり、TEAE による投与中止はほとんど認められなかったことから、日本人においても BRV は良好な忍容性プロファイルを有することが確認された。これらの結果は、BRV の安全性プロファイルへの理解を深め、患者のモニタリングや治療方針の決定に貢献するなど、実臨床において有意義な情報になると考えられる。

利益相反

著者のうち臼井直敬、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。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。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

本試験にご協力いただいた医療機関ならびに担当医師に厚く御礼申し上げます。また論文作成作業にご協力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と株式会社アスカコーポレーションならびに齊藤由佳氏に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 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.
- 2) Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021; **35**: 935-963.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Usui N, Zhou D, Qin B, et al. Temporal profile of treatment-emergent adverse events in adult Asian patients with focal-onset seizures during adjunctive brivaracetam treatment: Post hoc analysis of a phase 3, randomized trial. *Adv Ther*. 2025; **42**: 5639-5652. doi:10.1007/s12325-025-03357-7
- 6) 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. 医学書院: 東京, 2018.
- 7) 井上有史, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005; **23**: 249-253.
- 8) 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.
- 9) 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 (accessed 2025-6-20).
- 10) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025; **66**: 1804-1823.
- 11) 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**: 489-501.
- 12) 臼井直敬, 佐野智信, 笹本 洋, 他: コントロール不良の焦点発作を有する成人てんかん患者を対象とするブリーバセタム併用療法の二重盲検, 無作為化, プラセボ対照第3相試験: 日本人部分集団データ. 診療と新薬. 2025; **62**: 593-605.

Time Course of Treatment-Emergent Adverse Events Following Adjunctive Brivaracetam Treatment in Japanese Adults with Epilepsy: A Post Hoc Analysis of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial

Naotaka USUI¹⁾ / Jun WATANABE²⁾ / Weiwei SUN³⁾ / Yushi INOUE¹⁾

1) NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

2) Medical Affairs Epilepsy, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.

3) UCB Pharma

Abstract

Objectives: A post hoc analysis was conducted to assess the time course of treatment-emergent adverse events in the Japanese subpopulation based on the results of a clinical trial of adjunctive brivaracetam (BRV) treatment in adult Asian patients with uncontrolled focal seizures.

Methods: This analysis was based on the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (EP0083/NCT03083665) evaluating the efficacy and safety of BRV at doses of 50 mg/day and 200 mg/day in patients aged 16 to 80 years. Following an 8-week baseline period, participants were randomized 1:1:1 to placebo, BRV 50 mg/day, or BRV 200 mg/day and entered a 12-week treatment period. During the 12-week evaluation period, treatment-emergent adverse events (TEAEs), drug-related TEAEs, and drug-related somnolence and dizziness (which were the most common drug-related TEAEs) were assessed on a weekly basis in terms of incidence and prevalence.

Results: A total of 97 Japanese patients received at least one dose of the study drug (BRV 50 mg/day group: 31 patients; BRV 200 mg/day group: 32 patients; placebo group: 34 patients). The number of patients who experienced at least one TEAE during the evaluation period was 20 (64.5%), 26 (81.3%), and 18 (52.9%) in the BRV 50 mg/day, BRV 200 mg/day, and placebo groups, respectively. Drug-related TEAEs were observed in 8 (25.8%), 19 (59.4%), and 5 (14.7%) patients, respectively. The incidence of TEAEs and drug-related TEAEs tended to be higher in the BRV 200 mg/day group compared to the placebo and BRV 50 mg/day groups. However, the majority of TEAEs and drug-related TEAEs were mild, and TEAEs leading to discontinuation occurred in only one patient each in the placebo and BRV 200 mg/day groups. The incidence of TEAEs and drug-related TEAEs was highest in week 1 and declined thereafter. The prevalence of TEAEs and drug-related TEAEs remained stable throughout the evaluation period across all treatment groups, with no substantial fluctuations. Drug-related somnolence and dizziness in both BRV treatment groups appeared early in the treatment phase. The onset of somnolence was no longer observed after week 4, while dizziness only occurred within the first week of treatment.

Conclusions: The results suggested that the incidences of TEAEs and drug-related TEAEs including somnolence and dizziness were highest in the first week of BRV administration, declining thereafter. Although the incidence of drug-related TEAEs was higher in the BRV 200 mg/day group compared to the BRV 50 mg/day and placebo groups, most events were mild, and TEAEs leading to discontinuation were infrequent. These findings confirm that BRV exhibits a favorable tolerability profile in Japanese patients.

Key words : adverse event, brivaracetam, dizziness, post hoc analysis, somnolence