診療と新薬 Web

新たな抗てんかん発作薬 ブリーバラセタム静注製剤の特徴と臨床における役割

菊池健二郎[1)]／新里絵美[2)]／八代くみこ[2)]／渡邊　潤[2)]／山本貴道[3)]

● 要旨

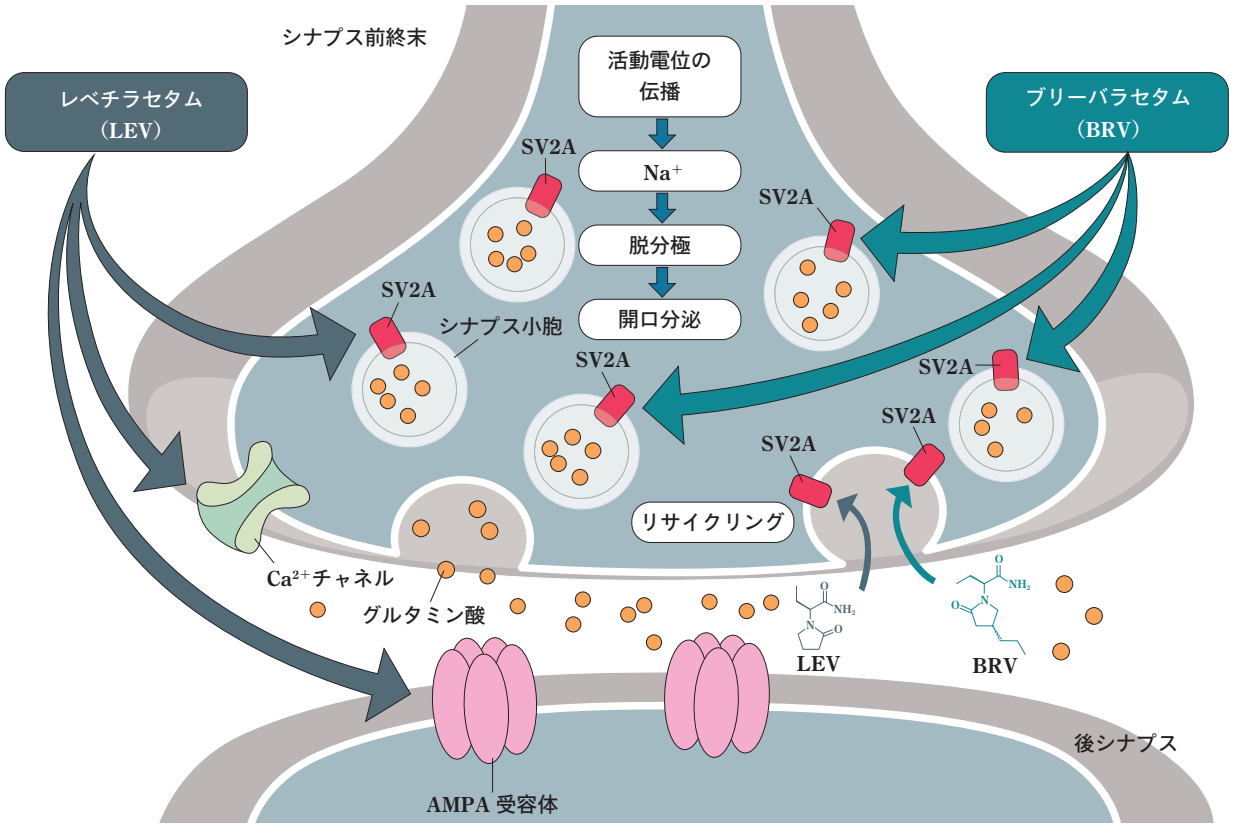
抗てんかん発作薬であるブリーバラセタムは，神経終末のシナプス小胞タンパク質 2A（SV2A）に結合することによって抗けいれん作用を発揮する薬剤であり，てんかん患者に対する新たな治療選択肢として注目されている。ブリーバラセタムはレベチラセタムに続く新たなラセタム系抗てんかん発作薬で，レベチラセタムよりも SV2A に対する親和性・選択性が高く，脳内移行性が優れている。また他の抗てんかん発作薬との併用で，臨床的に問題となる薬物相互作用が起こりにくいとされている。日本では 2024 年 6 月にブリーバラセタム経口製剤および静注製剤の製造販売が承認され，適応症は「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」である。ブリーバラセタム静注製剤は，希釈を必要とせず，2 分間での急速投与が可能で，経口製剤との切り替え時の用量換算が不要という特徴を有しており，一時的に経口投与が難しい状況での使用が想定されている。本稿ではブリーバラセタムの作用機序，薬理，適応症に対する有効性・安全性を紹介する。さらに，急性期治療やてんかん重積状態などの病態における海外でのブリーバラセタム静注製剤の使用状況についても概説する。

はじめに

抗てんかん発作薬であるブリーバラセタムは，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薬剤であり[1)]，てんかん患者に対する新たな治療選択肢として注目されている。

ブリーバラセタムはレベチラセタムに続くラセタム系抗てんかん発作薬で，日本では 2024 年 6 月に製造販売が承認された。経口製剤の適応症は「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」，用法用量は「成人には 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお，症状により 1 日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる」である。一方，静注製剤の適応症は「一時的に経口投与ができないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療に対する，ブリーバラセタム経口製剤の代替療法」であり，手術後や昏睡状態などの経口投与が難しい状況[2)]での使用が想定されている。ブリーバラセタム静注製剤は，希釈を必要とせず，2 分間での急速投与および単剤での投与が可能で，経口製剤との切り替え時の用量換算が不要という特徴を有している。静注製剤の用法用量は，ブリーバラセタム経口投与から切り替える場合は「経口投与と同じ 1 日用量および投与回数にて，1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する」，ブリーバラセタ

1）埼玉県立小児医療センター　神経科 / 小児てんかんセンター
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）聖隷三方原病院 ベテルてんかんセンター，てんかん・機能神経外科
責任著者および連絡先：山本貴道（〒 433-8558 静岡県浜松市中央区三方原町 3453）



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は，シナプス小胞膜に存在する 12 回膜貫通型糖タンパク質であるシナプス小胞タンパク質 2A（SV2A）への結合によって抗けいれん作用を発揮する。

【下記の参考文献の Fig. 1 より改変・転載】
Klein P, Bourikas D: Narrative Review of Brivaracetam: Preclinical Profile and Clinical Benefits in the Treatment of Patients with Epilepsy. Adv Ther 2024;41: 2682-2699.

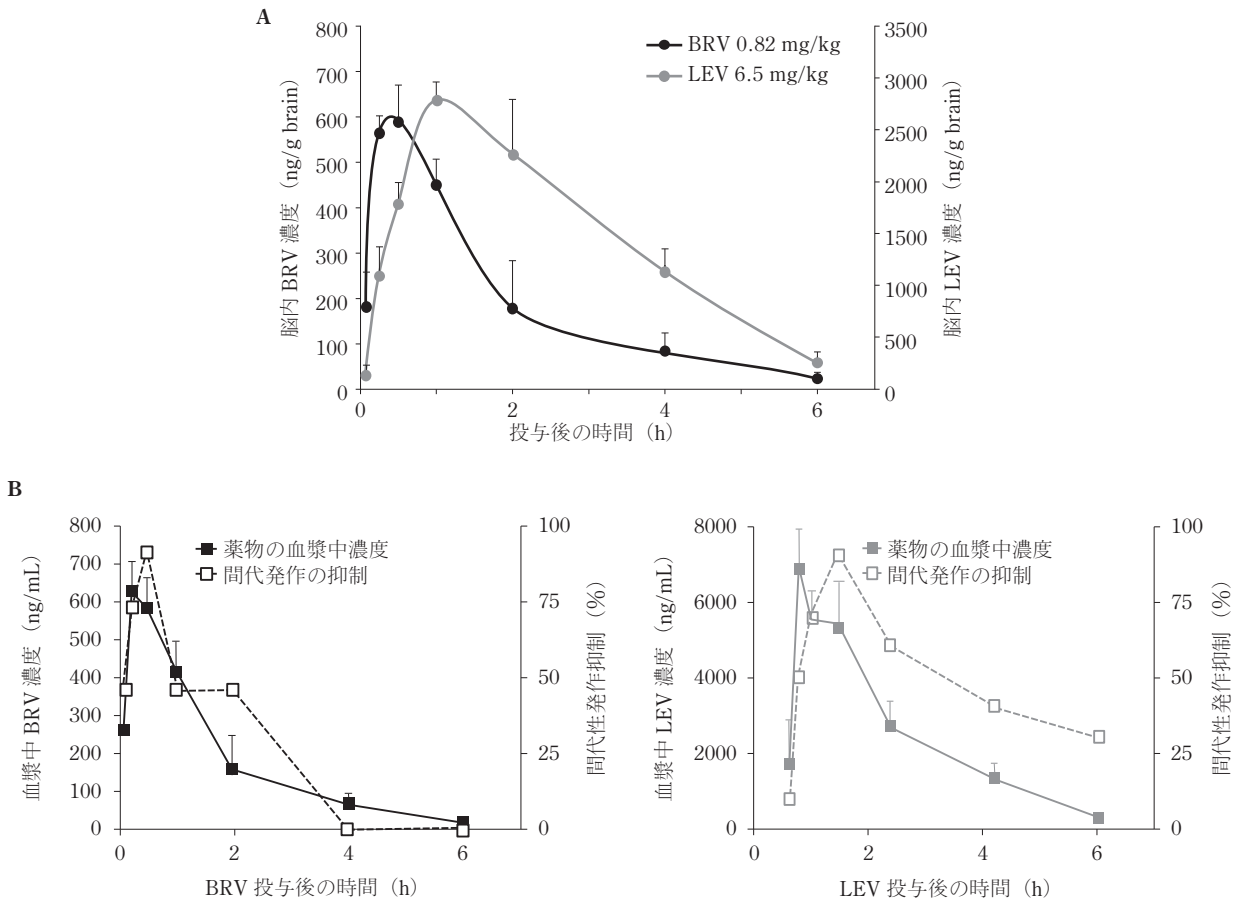
図 1　ラセタム系抗てんかん発作薬の作用機序

ムの経口投与に先立ち投与する場合は「成人には 1 日 50 mg を 1 日 2 回に分け，1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与する」，さらに「いずれの場合においても，症状により適宜増減できるが，1 日最高投与量は 200 mg とする」となっている。なお米国および欧州連合におけるブリーバラセタムの適応も「てんかん患者の部分発作」であり，米国では「生後 1 カ月以上のてんかん患者の部分発作」，欧州連合では「成人，若年者および 2 歳以上の小児てんかん患者における，二次性全般化の有無にかかわらない部分発作治療の併用療法」となっている[3]。

ブリーバラセタム経口製剤に関するエビデンスは既報で詳しく述べているため[4]，本稿では新たに発売される静注製剤に注目して，ブリーバラセタムの作用機序，薬理，適応症であるてんかん患者の部分発作に対する有効性・安全性に加え，海外における急性期治療やてんかん重積状態などの病態におけるブリーバラセタムの使用状況など，臨床現場で必要とされる情報を中心に概説する。ブリーバラセタムおよび他の抗てんかん発作薬の用法用量は，最新の電子化された添付文書を参照されたい。なお，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 年てんかん発作分類に則って記載されているが，改定後の 2017 年分類[5] に準じて，ここからの表現は部分発作を焦点起始発作に変換して記載する。

ブリーバラセタムの作用機序およびレベチラセタムとの比較

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は，シナプス小胞膜に存在する 12 回膜貫通型糖タンパク質 SV2A への結合に



マウス実験において，単回経口投与後の脳内濃度（A）および血漿中濃度（B）の上昇はブリーバラセタム（BRV，黒）の方がレベチラセタム（LEV，アミ）よりも速やかであり，間代発作抑制までの時間も短かった（B）。平均値（標準偏差）を示す。

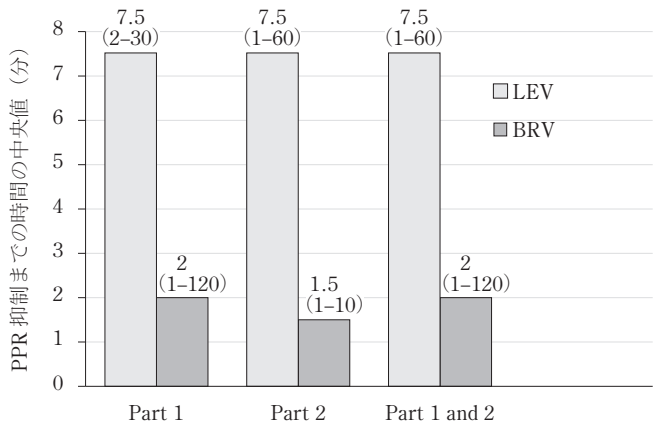
【下記の参考文献の Fig. 2，Fig. 3A より転載】

Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, 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.

図 2　単回経口投与後の脳内濃度，血漿中濃度，間代発作抑制率の変化

よって抗けいれん作用を発揮すると考えられている[1)6)]。ブリーバラセタムはレベチラセタムよりも SV2A に対する親和性が高く，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 倍であることが報告されている[7)]。また，レベチラセタムはカルシウムチャネルや AMPA 受容体にも作用するが，ブリーバラセタムは SV2A に選択的に作用する（**図 1**）[8)]。マウス実験において単回経口投与後の脳内濃度（**図 2A**）および血漿中濃度（**図 2B**）の上昇はブリーバラセタムの方がレベチラセタムよりも速やかであり，間代発作抑制までの時間も短かった（**図 2B**）[9)]。ヒトでの 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脳内移行半減時間が短いことが示されており（補正値の平均：ブリーバラセタム 100 mg 10.0 分，ブリーバラセタム 200 mg 1.9 分，レベチラセタム 1500 mg 20.5 分）[4)10)]，抗てんかん発作薬の作用に関わる脳内移行性において，ブリーバラセタムはレベチラセタムよりも優れていると考えられる。

9 例の光感受性てんかん患者を対象とする第Ⅱ a 相，無作為化，二重盲検試験において，レベチラセタムおよびブリーバラセタムの静注製剤が脳波上の光けいれん応答（photoparoxysmal response：PPR）を抑制するまでの時間が比較された[11)]。患者はレベチラセタム 1500 mg またはブリーバラセタム 100



光けいれん応答（PPR）抑制までの時間は，ブリーバラセタム投与時の方がレベチラセタム投与時よりも短かった。グラフ上に中央値（範囲）を示す。

【下記の参考文献の Table 1 より作成】

Reed RC, Rosenfeld WE, Lippmann SM, Eijkemans RMJC, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA: Rapidity of CNS Effect on Photoparoxysmal Response for Brivaracetam vs. Levetiracetam: A Randomized, Double-blind, Crossover Trial in Photosensitive Epilepsy Patients. CNS Drugs 2020; 34: 1075-1086.

図 3　光感受性てんかんにおける光けいれん応答抑制効果

mg を 15 分（Part 1）または 5 分（Part 2）かけて点滴投与され，それぞれの Part で，初めにレベチラセタムを投与された患者は次にブリーバラセタムを，初めにブリーバラセタムを投与された患者は次にレベチラセタムを投与されるというクロスオーバーデザインが採用された。Part 1，Part 2，Part 1・2 の統合のいずれにおいても，PPR 抑制までの時間の中央値はブリーバラセタム投与時の方がレベチラセタム投与時よりも短く（**図 3**），ブリーバラセタムはレベチラセタムよりも脳内移行性に優れていることを示した過去の研究[9)10)]と一致する結果であった。

ブリーバラセタムの薬理

健康な日本人成人 24 例を対象とする第 I 相，非盲検，無作為化，単施設，単一用量，3 群クロスオーバー試験において，ブリーバラセタム 100 mg を 2 分間急速静脈内投与（「ボーラス」），15 分間点滴静脈内投与，経口投与したとき，最高血中濃度（C_{max}）はボーラス投与および点滴投与で経口投与より高かったが，血中薬物濃度 - 時間曲線下面積（AUC）および消失半減期（$T_{1/2}$）は 3 群間に差を認めなかった（**図 4**，**表 1**）[12)]。またオランダで実施された第 I 相，非盲検，無作為化，単施設，クロスオーバー試験において，健康な成人 25 例にブリーバラセタム 100 mg をボーラス投与または 10，50，75，100 mg を経口投与したとき，100 mg ボーラス投与時と 50 mg および 100 mg 経口投与時では，投与量で標準化した AUC はほぼ等しかった[13)]。これらの結果から，経口製剤から静注製剤に切り替える際のブリーバラセタムの用量換算は不要と考えられた。

ブリーバラセタムの主な薬物相互作用として，リファンピシンとの併用時にはブリーバラセタムの血中濃度が低下する可能性があること，カルバマゼピンとの併用時にはブリーバラセタムの血中濃度が低下する可能性およびカルバマゼピン活性代謝物（カルバマゼピン-10,11-エポキシド）の血中濃度が上昇することで副作用増強の可能性があることが報告されている[14)]。また，フェニトインとの併用時にブリーバラセタムの血中濃度が低下する可能性および高用量のブリーバラセタムによりフェニトインの血中濃度が上昇する可能性があることが報告されている[14)]。ブリーバラセタムがシトクロム P450（CYP）に対して臨床的に有意な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いが，ヒトの肝ミクロソームを用いた研究ではブリーバラセタムは CYP2C19 を阻害することが示されている[15)]。なお，海外第Ⅲ相試験の事後解析ではブリーバラセタムとカルバマゼピンの併用による臨床的に有意な安全性や有効性への影響は認められなかった[16)]。

焦点起始発作に対するブリーバラセタム経口製剤および静注製剤の有効性・安全性

薬剤抵抗性の焦点起始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第Ⅲ相試験において，

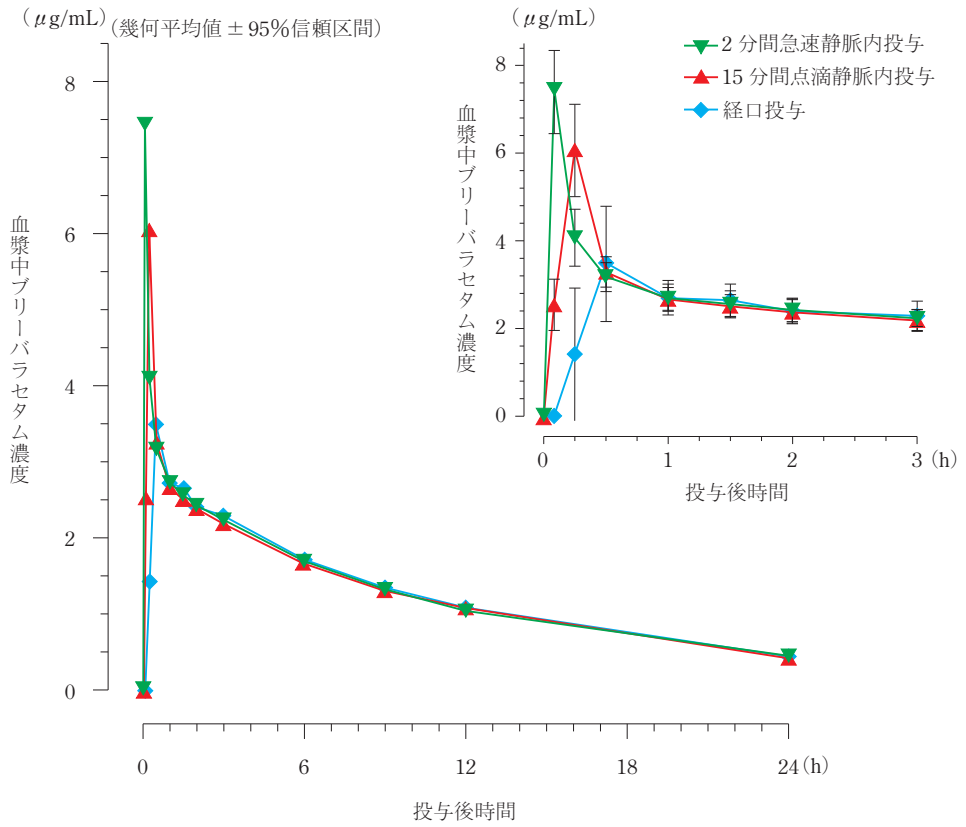
ブリーバラセタム経口製剤の併用療法による発作回数の有意な減少と良好な安全性プロファイルが認められた[17]。また海外[2]および国内[18]の第Ⅲ相試験において，静注製剤の安全性・忍容性が確認された。このうち米国と欧州で実施された第Ⅲ相，多施設，無作為化，並行群間試験（二重盲検プラセボ対照導入期＋非盲検評価期）では，患者はプラセボからブリーバラセタムボーラス，100 mg 1 日 2 回），プラセボからブリーバラセタム 15 分間点滴静脈内投与（「点滴」，100 mg 1 日 2 回），ブリーバラセタム経口（100 mg 1 日 2 回）からブリーバラセタムボーラス（100 mg 1 日 2 回），ブリーバラセタム経口（100 mg 1 日 2 回）からブリーバラセタム点滴（100 mg 1 日 2 回）の 4 群に割り付けられた（**図 5**）[2]。ブリーバラセタム静注製剤のボーラスおよび点滴の忍容性は，新規投与か経口製剤からの切り替えかに関わらず良好であった（**表 2**）。静脈内への最終投与時に測定した，投与前および投与 15 分後の血漿中ブリーバラセタム濃度は，4 群間に差を認めなかった（**表 3**）。また国内で実施された第Ⅲ相，多施設，非盲検試験では，経口製剤の第Ⅲ相長期継続投与試験に参加中の焦点起始発作を有する 10 例の患者に，直前 4 週間に投与した経口製剤（50 ～ 200 mg/ 日）と同じ用量の静注製剤を 1 日 2 回に分けて 12 秒間に 10 mg（1 mL）の速度で投与した[18]。試験中に何らかの有害事象が発現した患者は 6 例（60.0%）で，有害事象のために投与を中止した 1 例を除き忍容性は良好であった（**表 4**）。もっとも多く認められた有害事象は神経系障害で，その内訳は頭痛および傾眠各 2 例（20.0%），浮動性めまい 1 例（10.0%）であった。日本では 2024 年 6 月に，これらの試験で示された有効性・安全性をもとに，さらに単剤療法への有効性の外挿により，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焦点起始発作（二次性全般化発作を含む）に対して承認された。静注製剤については，治験薬を経口投与から静脈内投与および静脈内投与から経口投与への切り替え前後の 1 日あたりの部分発作回数に大きな変化は認められなかったこと，静注製剤投与時の C_{max} は経口製剤投与時より高かったが AUC は両者で同程度であったこと，静注製剤と経口製剤で臨床試験における有害事象の発現状況に大きな差異はなく，静注製剤投与時にのみ注意を要する事象は認められなかったことから，「一時的に経口投与ができないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療に対する，ブリーバラセタム経口製剤の代替療法」として承認された。

実臨床でのブリーバラセタム静注製剤の使用状況

1. 急性期治療（てんかん重積状態を含む）

急性期治療を必要とするてんかん患者を対象にブリーバラセタム静注製剤の有効性・安全性を評価する第Ⅱ相試験において，患者はロラゼパム（用量は定めない），ブリーバラセタム 100 mg，ブリーバラセタム 200 mg の静脈内投与の 3 群に割り付けられた[19]。次の発作もしくはレスキュー薬投与までに要した時間はロラゼパム群とブリーバラセタム 100 mg および 200 mg 群でほぼ同様であった（**図 6A**）。ロラゼパム群の 60%（9/15 例），ブリーバラセタム 100 mg 群の 80%（12/15 例），ブリーバラセタム 200 mg 群の 80%（12/15 例）は投与 12 時間後までに次の発作を認めなかった（**図 6B**）。12 時間後までのレスキュー薬使用率はブリーバラセタム群（100 mg および 200 mg）の方がロラゼパム群よりも低かった（**図 6C**）。有害事象はロラゼパム群の 31.3%（5/16 例），ブリーバラセタム 100 mg 群の 40.0%（6/15 例），ブリーバラセタム 200 mg 群の 20.0%（3/15 例）に発現し，10%以上の患者で報告された有害事象はロラゼパム群では鎮静および傾眠，ブリーバラセタム群では浮動性めまい，頭痛，悪心であった。患者数は少ないものの，これらの結果はブリーバラセタム静注製剤がロラゼパム静注製剤と同等の有効性と安全性を有することを示すものであり，てんかん重積状態を含めた急性期治療へのブリーバラセタム静注製剤の適応症拡大が期待される。

ブリーバラセタムの急性期治療に関するリアルワールドエビデンスをまとめた BRIV-Ⅳ試験では，スペインの 14 施設で緊急の発作（てんかん重積状態，急性反復性けいれんまたは群発けいれん，高リスク発作を含む）と診断され，ブリーバラセタム静注製剤を投与された患者 156 例の臨床経過が後ろ向きに解析された[20]。患者の 41.2%が 65 歳超で，85.9%は神経疾患を含む何らかの併存疾患を有していた。57.1%（89/156 例）にてんかんの既往があ



健康な日本人成人にブリーバラセタム 100 mg を 2 分間急速静脈内投与（逆三角），15 分間点滴静脈内投与（三角），経口投与（四角）した際の血中濃度の変化。幾何平均値（標準偏差）を示す。

【下記の参考文献の Fig. 1 より転載】

Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A: Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. Xenobiotica 2022; 52: 146-151.

図 4　静脈内または経口投与後の血中濃度の変化

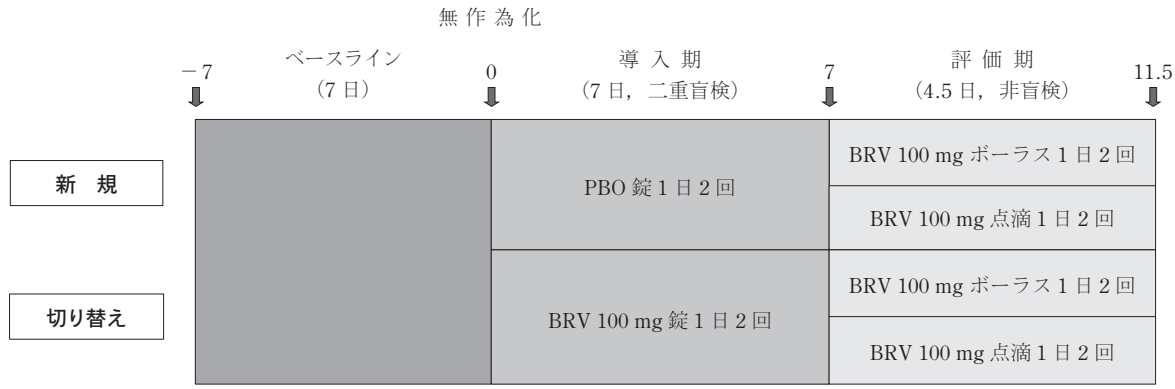
表 1　ブリーバラセタム 100 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	2 分間急速静脈内投与（N = 24）	15 分間点滴静脈内投与（N = 24）	経口投与（N = 24）
C_{max}（μg/mL）	7.40（0.95）	6.07（1.06）	3.96（1.04）
t_{max}（h）	0.083（0.083, 0.083）	0.25（0.25, 0.25）	0.5（0.25, 3）
AUC_t（h•mg/L）	36.7（4.6）	35.8（5.7）	35.6（4.1）
CL または CL/F（L/h）	2.74（0.37）	2.75（0.41）	2.77（0.35）
$t_{1/2}$（h）	9.0（0.9）	9.0（0.9）	9.1（1.0）

t_{max} は中央値（範囲），その他のデータは幾何平均値（標準偏差）。AUC_t：最終定量時点までの血中薬物濃度 - 時間曲線下面積，C_{max}：最高血中濃度，CL：クリアランス（注射製剤），CL/F：見かけのクリアランス（経口製剤），t_{max}：最高血中濃度到達時間，$t_{1/2}$：消失半減期

【下記の参考文献 Table 1 より引用】

Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A: Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. Xenobiotica 2022; 52: 146-151.



4 群に割り付けられた患者は，7 日間の二重盲検導入期にプラセボ（PBO）錠またはブリーバラセタム（BRV）錠を投与された後，4.5 日間の非盲検評価期にボーラスまたは点滴で BRV の静注製剤を投与された。

【下記の参考文献の Fig. 1 より転載】

Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann J, et al: Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia 2016; 57: 1130-1138.

図 5　ブリーバラセタム静注製剤の安全性・忍容性を評価した海外第Ⅲ相試験のデザイン

表 2　てんかん患者におけるブリーバラセタム静注製剤の忍容性（海外第Ⅲ相試験）

	新規		切り替え	
	PBO 錠 /BRV ボーラス N＝26	PBO 錠 /BRV 点滴 N＝26	BRV 錠 /BRV ボーラス N＝27	BRV 錠 /BRV 点滴 N＝26
有害事象	20（76.9）	19（73.1）	21（77.8）	20（76.9）
副作用	16（61.5）	18（69.2）	18（66.7）	15（57.7）
有害事象による中止	1（ 3.8）	1（ 3.8）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
重篤な有害事象	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 3.7）	0（ 0.0）
注射に関連した有害事象	1（ 3.8）	3（11.5）	4（14.8）	3（11.5）
いずれかの治療群の ≥ 5%以上に発現した有害事象				
傾眠	8（30.8）	7（26.9）	7（25.9）	9（34.6）
浮動性めまい	4（15.4）	4（15.4）	3（11.1）	4（15.4）
頭痛	2（ 7.7）	1（ 3.8）	2（ 7.4）	2（ 7.7）
疲労	1（ 3.8）	2（ 7.7）	3（11.1）	0（ 0.0）
注入部位疼痛	0（ 0.0）	3（11.5）	2（ 7.4）	0（ 0.0）
回転性めまい	1（ 3.8）	1（ 3.8）	2（ 7.4）	1（ 3.8）
味覚異常	2（ 7.7）	0（ 0.0）	2（ 7.4）	0（ 0.0）
発疹	3（11.5）	1（ 3.8）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
消化不良	1（ 3.8）	0（ 0.0）	2（ 7.4）	0（ 0.0）
起立性頻脈症候群	2（ 7.7）	0（ 0.0）	1（ 3.7）	0（ 0.0）
咳嗽	0（ 0.0）	2（ 7.7）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
注射部位紅斑	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 7.4）	0（ 0.0）
注射部位疼痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 7.4）	0（ 0.0）

数値は人数（%）。

BRV：ブリーバラセタム，PBO：プラセボ

【下記の参考文献 Table 3 より引用】

Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann J, et al: Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia 2016; 57: 1130-1138.

表 3　静脈内投与前後のブリーバラセタムの血漿中濃度（海外第Ⅲ相試験）

		初回投与				最終投与			
		投与前		投与 15 分後		投与前		投与 15 分後	
		n	血漿中濃度，μg/mL	n	血漿中濃度，μg/mL	n	血漿中濃度，μg/mL	n	血漿中濃度，μg/mL
新規	PBO 錠 /BRV ボーラス（N＝25）	24	NC	25	＜2.21（116.05）	25	1.00（54.59）	25	3.42（47.97）
	PBO 錠 /BRV 点滴（N＝26）	26	NC	26	＜2.06（102.26）	25	0.82（54.96）	25	3.30（38.00）
切り替え	BRV 錠 /BRV ボーラス（N＝27）	26	1.20（60.55）	27	4.05（31.37）	27	0.91（49.76）	27	3.32（25.70）
	BRV 錠 /BRV 点滴（N＝26）	26	1.13（70.51）	26	3.87（119.95）	26	0.72（61.23）	26	2.88（36.88）

ブリーバラセタムの血漿中濃度は幾何平均値［幾何 CV（%）］。
BRV：ブリーバラセタム，CV：変動係数，NC：未測定，PBO：プラセボ

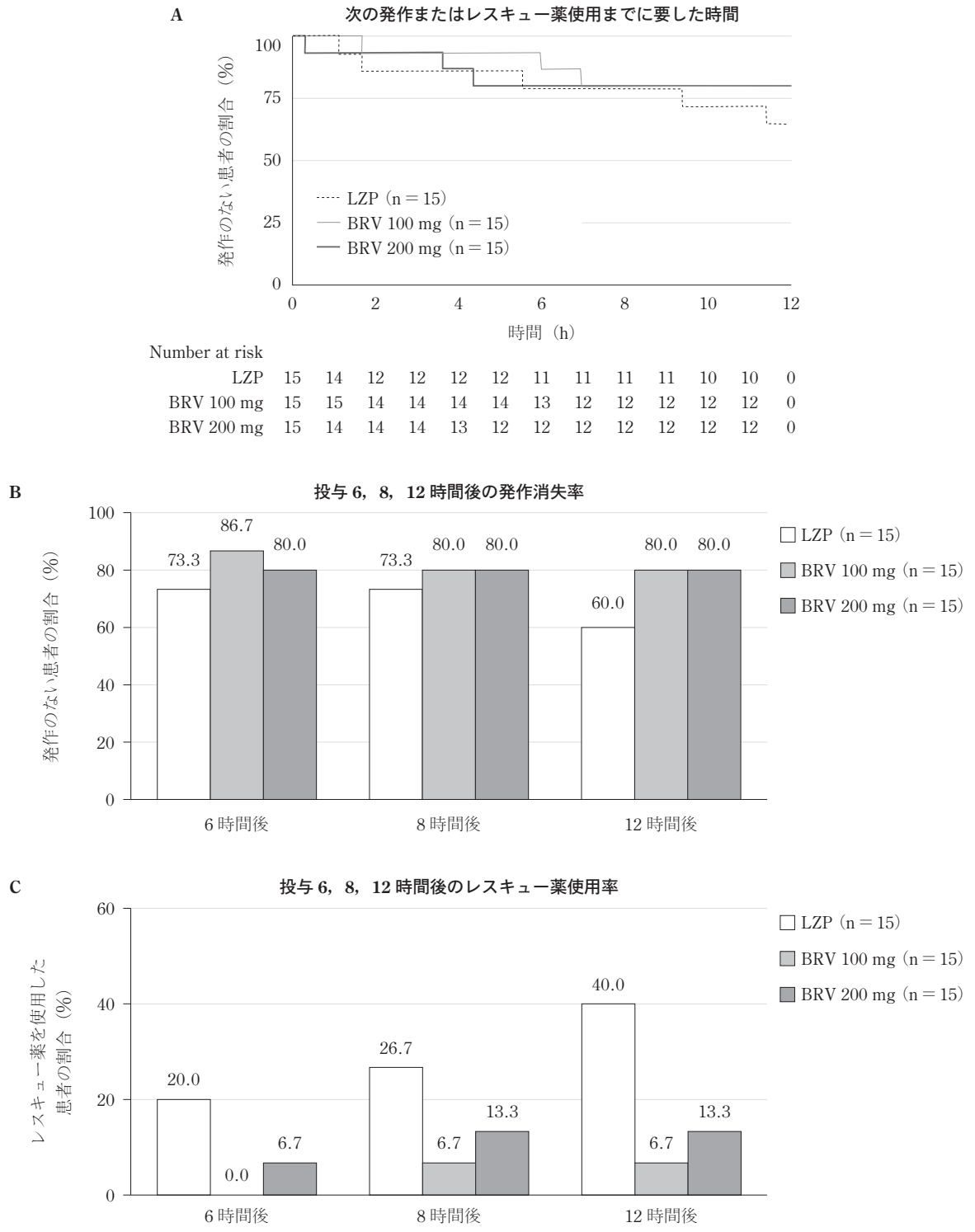
【下記の参考文献 Table 5 より引用】
Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann J, et al: Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia 2016; 57: 1130-1138.

表 4　てんかん患者におけるブリーバラセタム静注製剤の忍容性（国内第Ⅲ相試験）

	経口製剤から静注製剤への切り替え N＝10
有害事象	6（60.0）
重篤な有害事象[a]	1（10.0）
有害事象による中止	1（10.0）
副作用	6（60.0）
死亡	0（ 0.0）
有害事象の種類	
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）

数値は人数（%）。
[a] 有害事象の程度は高度ではなかったが入院期間の延長が必要となった有害事象。

【下記の参考文献表 3 より引用】
井上有史，佐野智信，笹本　洋，早川宣延：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—．新薬と臨床 2022；71：1187-1197.



次の発作もしくはレスキュー薬投与までに要した時間（A）および投与 6，8，12 時間後の発作消失率（B）はブリーバラセタム投与群（BRV，100 mg は淡いアミ，200 mg は濃いアミ）とロラゼパム投与群（LZP，白）でほぼ同様であった。投与 6，8，12 時間後のレスキュー薬使用率（C）は BRV 投与群の方が LZP 投与群よりも低かった。

【下記の参考文献の Fig. 3，Fig. 4A，B より転載】

Szaflarski JP, Sadek A, Greve B, Williams P, Varner JA, et al: Randomized open-label trial of intravenous brivaracetam versus lorazepam for acute treatment of increased seizure activity. Epilepsy Behav 2020; 109: 107127.

図 6　急性期治療における発作抑制効果

り，そのうち 46.1%（41/89 例）はブリーバラセタム経口製剤を内服していた。発作型は焦点起始発作が 82.4%，全般発作が 8.5%，分類不能発作が 9.2%であり，全体の 55.3%にてんかん重積状態が認められた。初回治療としてブリーバラセタムを投与されたのはてんかん重積状態の 3.6%，それ以外の 41.8%であった。発作から何らかの静注製剤が投与されるまでの時間の中央値は，てんかん重積状態とそれ以外のいずれにおいても 60.0 分，何らかの静注製剤が投与されてからブリーバラセタム静注製剤が投与されるまでの時間の中央値（四分位範囲）は，てんかん重積状態では 90.0 分（30.0 分～2400.0 分），それ以外では 3.0 分（0.0 分～ 210.0 分）であった。てんかん重積状態の 75.9%，それ以外の 89.6%にブリーバラセタムのボーラス投与が行われ，投与量の中央値（四分位範囲）はてんかん重積状態では 200.0 mg（100.0 mg ～ 200.0 mg），それ以外では 100.0 mg（100.0 mg ～ 200.0 mg）であった。てんかん重積状態の 60.5%，それ以外の 69.7%では 12 時間後までに発作が抑制され，てんかん重積状態の 100.0%，それ以外の 74.6%においてブリーバラセタムの連日投与が継続された。14.7%の患者に何らかの副作用があり，頻度が高かったのは傾眠（6.4%），疲労（1.9%），浮動性めまい（1.9%）であった。さらに予後因子の解析から，ブリーバラセタム静注製剤が有効であるオッズ比は，てんかん重積状態以外とてんかん重積状態の比較で 5.58，ボーラス投与と点滴投与の比較で 2.97 であることが示された。なお，急性期治療時にブリーバラセタムを内服していたのは 26.3%（41/156 例）であったが，退院時には 85.9%（134/156 例）がブリーバラセタム経口製剤を処方されており，実臨床ではブリーバラセタムの静注製剤から経口製剤への切り替えが行われていることが示唆された。

成人のてんかん重積状態に対するブリーバラセタム静注製剤の有効性と安全性に関して 2 報のシステマティックレビューが発表されている[21)22)]。2018 年までに発表された 7 報の論文の 37 例を対象とする調査では，ブリーバラセタム静注後にてんかん重積状態が停止した患者の割合は 27%から 50%であり，停止までの時間は 15 分から 94 時間と幅があった[21)]。重篤な有害事象の報告はなかった。また，2019 年までに発表された 5 報の論文の 77 例を対象とする調査では，ブリーバラセタム静注後にてんかん重積状態が停止した患者の割合は 48%であり，停止までの時間は投与直後から 40 時間までと幅があった[22)]。3 報では有害事象の報告はなかったが，1 報（7 例を対象）で自傷および脱毛 1 例[23)]，1 報（43 例を対象）で傾眠 5 例，発作悪化 1 例[24)] が報告された。これらのシステマティックレビューの対象はいずれも症例報告または後ろ向き研究であり，交絡因子を排除するための臨床試験が必要と考えられた。またイタリアのコンセンサスペーパーにおいて，ベンゾジアゼピン系薬剤で効果が得られなかったてんかん重積状態にブリーバラセタムの静注製剤を使用することについて，84.2%の合意が得られている[25)]。

2. 群発発作

成人の群発発作（24 時間以内に 2 回以上の発作）に対するブリーバラセタム静注製剤の有効性に関する後ろ向き観察研究が，イタリアの 25 施設 97 例の患者を対象に実施されている[26)]。患者の平均年齢は 62.3 歳，76%にてんかんの既往があり，49%は薬剤抵抗性てんかんであった。発作型は焦点起始発作が 74%，全般発作が 26%であった。初回治療としてブリーバラセタムを投与されたのは 17%で，84%はベンゾジアゼピン系薬剤の後に投与された。58%の患者で，ブリーバラセタム投与後 24 時間以内に次の発作を認めなかった。ブリーバラセタム投与後 24 時間以内の発作再発のリスクは，てんかんの既往のない患者（ハザード比 2.0，95%信頼区間 1.03-4.1），2 つ目の抗てんかん発作薬としてブリーバラセタムを投与された患者（ハザード比 3.2，95%信頼区間 1.1-9.7）で高かった。6 例に有害事象を認め，ブリーバラセタムを中止した 5 例中 3 例は不耐（傾眠，易刺激性）が理由であった。これらの結果から，ブリーバラセタム静注製剤は成人の群発発作に対する治療選択肢となる可能性が示唆された。またイタリアのコンセンサスペーパーにおいて，群発発作の治療にブリーバラセタム静注製剤を使用することについて，89.4%の合意が得られている[25)]。

3. 頭部外傷後早期発作の予防

頭部外傷後早期発作（頭部外傷から 7 日以内に発症するけいれん発作）に対するブリーバラセタム静注製剤の有効性を評価する前向き並行群間試験が，

頭部外傷でインドの大学病院に搬送された 100 例の患者を対象に実施されている[27]。診察開始後 1 時間以内または外傷センター搬送後すぐに，各 50 例がブリーバラセタム（2 mg/kg/ 日）またはレベチラセタム（20 mg/kg/ 日）を 15 分間点滴静脈内投与され，その後はブリーバラセタム（2 mg/kg/ 日）またはレベチラセタム（20 mg/kg/ 日）を 1 日 2 回に分けて静脈内投与（経腸栄養開始後は同量の経口製剤を投与）された。ブリーバラセタム群およびレベチラセタム群それぞれの患者の平均年齢は 45.3 歳および 41.8 歳で，男性の割合は 72.0％および 80.0％，外傷の理由が交通事故である割合は 74.0％および 72.0％であった。ブリーバラセタム群の 16.0％，レベチラセタム群の 24.0％が頭部外傷後早期発作を発症した（有意差なし）。頭部外傷に対する治療（保存的治療または手術）別の解析でも，ブリーバラセタム群とレベチラセタム群の頭部外傷後早期発作の発症割合に有意差を認めなかった。ブリーバラセタム群およびレベチラセタム群それぞれで副作用を経験した患者の割合は，無力症・傾眠が 10.0％および 14.0％，行動変容が 2.0％および 8.0％，頭痛が 14.0％および 12.0％であった（いずれも有意差なし）。これらの結果から，頭部外傷後早期発作の予防治療において，手術の有無によらず，ブリーバラセタムはレベチラセタムと同様の有効性および安全性を有することが示唆された。

将来的に期待されるブリーバラセタムの役割

米国の 210 施設で 2016 年 7 月から 2019 年 12 月の間にブリーバラセタムまたはレベチラセタムの静注製剤を投与された成人てんかん患者を対象に，両剤の有効性および医療経済性を比較する後ろ向きコホート研究が実施されている[28]。450 例（ブリーバラセタム群 90 例，レベチラセタム群 360 例）において，ブリーバラセタム群およびレベチラセタム群それぞれの集中治療室入室率は 14.4％および 24.2％（$P < 0.05$），30 日以内の再入院率は 1.1％および 6.4％（$P = 0.06$），入院中の死亡率は 4.4％および 3.9％（$P = 0.77$），入院費は 13,715 ドルおよび 13,419 ドル（$P = 0.91$）であった。調整オッズ比の結果も両群間の集中治療室入室，30 日以内の再入院，入院中の死亡のリスクが同等であることを示しており，ブリーバラセタム静注製剤はレベチラセタム静注製剤の代替療法となることが示唆された。

日本および海外におけるブリーバラセタム静注製剤の適応症は「一時的に経口投与ができないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療に対する，ブリーバラセタム経口製剤の代替療法」である。一方，本稿で紹介したように，光感受性てんかん患者を対象とする臨床試験においてブリーバラセタム静注製剤はレベチラセタム静注製剤よりも速やかに PPR を抑制し[11]，海外の実臨床においては，ブリーバラセタム静注製剤がてんかん重積状態を含む急性期治療[19,20]，群発発作[26]，頭部外傷後早期発作の予防[27] に対して使用されている。さらに，頭部外傷後にブリーバラセタム静注製剤またはレベチラセタム静注製剤を開始されてから手術療法を受けた患者において，頭部外傷後早期発作の発症割合に有意差を認めなかったことから[27]，周術期においてブリーバラセタム静注製剤はレベチラセタム静注製剤の代替療法となる可能性も示唆される。

お　わ　り　に

ラセタム系抗てんかん発作薬であるブリーバラセタムは，SV2A への高い親和性・選択性および優れた脳内移行性を示し，単剤で使用可能であり，希釈を必要とせず，2 分間での急速投与が可能で，錠剤との切り替え時の用量換算が不要という特徴を有することから，てんかん患者に対する新たな治療薬として注目されている。ブリーバラセタム静注製剤の承認された適応症は焦点起始発作であり，一時的に経口投与が難しい状況での使用が想定されている。今後は，海外の実臨床におけるブリーバラセタム静注製剤の使用状況を踏まえ，その他の病態における有効性および安全性についても検討し，特に ER や集中治療室などの神経救急の現場における適応症追加の必要性についても議論していく必要があると考えられる。

謝　　辞

本稿の作成にあたりご支援をいただいたアスカコーポレーション株式会社の木下祐加氏に謝意を表します。

利　益　相　反

菊池健二郎は自らの所属する日本小児神経学会，日本て

んかん学会に COI の申告を完了している。菊池健二郎はヤンセンファーマ株式会社より医学系研究費（治験）を取得している。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，日本小児神経外科学会に 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，菊池健二郎と山本貴道は本論文作成に関連して資金提供を受けていない。新里絵美，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，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）Klein P, Bourikas D: Narrative Review of Brivaracetam: Preclinical Profile and Clinical Benefits in the Treatment of Patients with Epilepsy. Adv Ther 2024; **41**: 2682-2699.
2）Klein P, Biton V, Dilley D, Barnes M, Schiemann J, Lu S: Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia 2016; **57**: 1130-1138.
3）医薬品インタビューフォーム ブリィビアクト静注 25 mg 2024 年 11 月改訂（第 2 版）https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/11394A4.
4）山本貴道，八代くみこ，渡邊 潤：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—. 新薬と臨牀 2024；**73**：947-969.
5）Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM: 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.
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）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.
8）Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM, Gillard M, Lamberty Y, et al: Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. Epilepsia 2016; **57**: 538-548.
9）Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, 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.
10）Finnema SJ, Rossano S, Naganawa M, Henry S, Gao H, 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.
11）Reed RC, Rosenfeld WE, Lippmann SM, Eijkemans RMJC, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA: Rapidity of CNS Effect on Photoparoxysmal Response for Brivaracetam vs. Levetiracetam: A Randomized, Double-blind, Crossover Trial in Photosensitive Epilepsy Patients. CNS Drugs 2020; **34**: 1075-1086.
12）Yamamoto J, Ikeda K, Stockis A: Bioavailability, safety and tolerability of intravenous brivaracetam in healthy Japanese participants. Xenobiotica 2022; **52**: 146-151.
13）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.
14）Moseley BD, Chanteux H, Nicolas JM, Laloyaux C, Gidal B, et al: A review of the drug-drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. Epilepsy Res 2020; **163**: 106327.
15）Moseley BD, Nicolas JM, Yeo KR, Chanteux H, Rosa M: Abstract of "The effect of brivaracetam on the pharmacokinetics of phenytoin: in vivo, in vitro, and modeling studies." AES 2016; 195654.
16）Brodie MJ, Fakhoury T, McDonough B, Colson AO, Stockis A, et al: Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: A post-hoc analysis from the clinical development program. Epilepsy Res 2018; **145**: 55-62.
17）Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, Cabral-Lim L, Lim KS, 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.
18）井上有史，佐野智信，笹本 洋，早川宣延：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—. 新薬と臨牀 2022；**71**：1187-1197.
19）Szaflarski JP, Sadek A, Greve B, Williams P, Varner JA, et al: Randomized open-label trial of intravenous brivaracetam versus lorazepam for acute treatment of

increased seizure activity. Epilepsy Behav 2020; **109**: 107127.
20）Villanueva V, Rodriguez-Osorio X, Juiz-Fernandez A, Sayas D, Hampel K, et al: Real-life evidence about the use of intravenous brivaracetam in urgent seizures: The BRIV-IV study. Epilepsy Behav 2023; **147**: 109384.
21）Brigo F, Lattanzi S, Nardone R, Trinka E: Intravenous Brivaracetam in the Treatment of Status Epilepticus: A Systematic Review. CNS Drugs 2019; **33**: 771-781.
22）Moalong KMC, Espiritu AI, Fernandez MLL: Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: A systematic review. J Neurol Sci 2020; **413**: 116799.
23）Kalss G, Rohracher A, Leitinger M, Pilz G, Novak HF, et al: Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A retrospective single-center study. Epilepsia 2018; **59** Suppl 2: 228-233.
24）Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutierrez-Viedma A, Miro J, et al: Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. Epilepsia 2019; **60**: 1593-1601.
25）Lattanzi S, Chiesa V, Di Gennaro G, Ferlazzo E, Labate A, et al: Brivaracetam use in clinical practice: a Delphi consensus on its role as first add-on therapy in focal epilepsy and beyond. Neurol Sci 2024; **45**: 4519-4527.
26）Orlandi N, d'Orsi G, Pauletto G, Nilo A, Sicurella L, et al: A retrospective multicentric study on the effectiveness of intravenous brivaracetam in seizure clusters: Data from the Italian experience. Seizure 2023; **108**: 72-80.
27）Pandya R, Sundaram PK, Baghel SS: Comparison of Effectiveness of Brivaracetam and Levetiracetam for Prophylaxis of Early Post-Traumatic Seizures: A Prospective Comparative Interventional Study. Asian J Neurosurg 2024; **19**: 728-734.
28）Beaty S, Rosenthal NA, Gayle J, Dongre P, Ricchetti-Masterson K: Clinical and Economic Outcomes of Intravenous Brivaracetam Compared With Levetiracetam for the Treatment of Seizures in United States Hospitals. Front Neurol 2021; **12**: 760855.

Characteristics and Clinical Role of Intravenous Injection of the New Antiseizure Medication Brivaracetam

Kenjiro KIKUCHI, MD, PhD[1)]／Emi NIISATO, PhD[2)]／Kumiko YASHIRO, MMS[2)]／Jun WATANABE, PhD[2)]／Takamichi YAMAMOTO, MD, PhD[3)]

1）Division of Neurology & Pediatric Epilepsy Center, Saitama Children's Medical Center
2）Medical Affairs Epilepsy Department, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.
3）Division of Epilepsy & Functional Neurosurgery, Bethel Epilepsy Center, Seirei Mikatahara General Hospital

Takamichi YAMAMOTO: 3453 Mikatahara-cho, Chuo-ku, Hamamatsu, Shizuoka 433-8558, Japan

Abstract

Brivaracetam is an anti-seizure medication that exerts anticonvulsant effects via synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in synaptic terminals and is a promising novel therapeutic option for patients with epilepsy. Brivaracetam, the second racetam anticonvulsant after levetiracetam, binds to SV2A with higher selectivity and affinity and shows faster distribution to the brain than levetiracetam. Brivaracetam is associated with few clinically relevant drug-drug interactions when used with other anti-seizure medications. In Japan, oral and intravenous brivaracetam were approved in June 2024 for the treatment of focal seizures (with or without secondary generalized seizures) in patients with epilepsy. Intravenous brivaracetam, which can be administered undiluted as a 2-minute bolus without dose adjustment when switching from oral brivaracetam, can be used as a substitute for oral brivaracetam in patients with temporary swallowing difficulties. In this review, we will discuss the mechanism of action, pharmacology, and efficacy and safety of brivaracetam for its indicated use. We will also summarize the use of intravenous brivaracetam outside Japan in acute care settings or for conditions such as status epilepticus.

Key words: anti-seizure medication, brivaracetam, epilepsy, intravenous infusion, synaptic vesicle protein 2A