

ブリビアクト錠 25mg/50mg に関する費用対効果評価

[第 1.0 版]

【ユーシービージャパン株式会社】

【2025/4/30 提出（第 1.0 版）】

本資料の無断転載はご遠慮頂きたくお願い申し上げます。

【目次】

0. 要旨	7
1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	12
1.1 名称	12
1.2 保険償還価格	12
1.3 治療効果のメカニズム	12
1.4 対象疾患	13
1.4.1 保険適用となる疾患	13
1.4.2 分析対象となる疾患	13
1.4.3 分析対象となる疾患の疫学的性質	13
1.4.4 当該医薬品の使用(見込者)数	14
1.4.5 ブリーバラセタムを使用する患者の主な年齢(層)や性別等	15
1.5 使用方法等	16
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ	16
1.6.1 部分てんかんの治療法	16
1.6.2 部分てんかん治療における当該医薬品の位置づけ	17
1.7 主な有害事象	18
1.7.1 有害事象の概要	18
1.7.2 比較的好くみられる有害事象	19
1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	21
2. 費用効果分析における分析条件の設定	28
2.1 分析対象集団	28
2.2 比較対照技術	28
2.3 分析の立場と費用の範囲	28
2.4 効果指標	28
2.5 分析期間	29
2.6 割引率	29
2.7 分析条件の設定の要約	29
3. 追加的有用性	30
3.1 システマティックレビューのリサーチエスチョン	30
3.1.1 システマティックレビューのリサーチエスチョン(分析対象集団(a))	30
3.1.2 システマティックレビューのリサーチエスチョン(分析対象集団(b))	30
3.2 システマティックレビューの結果	31
3.2.1 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準	31

3.2.2	使用したデータベース	32
3.2.3	使用した検索式	32
3.2.4	レビューの方法	32
3.2.5	PRISMA フロー図	33
3.2.6	各臨床試験の概要	35
3.3	製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	49
3.4	システマティックレビューのリサーチクエスション(異なる比較対照あるいは単群試験)	63
3.5	システマティックレビューの結果 (異なる比較対照あるいは単群試験)	65
3.5.1	臨床研究の組み入れ基準及び除外基準	65
3.5.2	使用したデータベース	66
3.5.3	使用した検索式	66
3.5.4	レビューの方法	66
3.5.5	PRISMA フロー図	68
3.5.6	各臨床試験の概要	68
3.5.7	バイアスの評価	68
3.6	既存データの再解析 [該当する場合のみ]	69
3.7	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	69
3.8	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	69
3.8.1	間接比較の方法	69
3.8.2	間接比較に用いた解析ソフトウェア	70
3.8.3	間接比較の結果	71
3.8.4	間接比較の感度分析	87
3.9	追加的有用性の有無に関する評価	92
4.	分析方法の詳細	94
4.1	分析方法	94
4.1.1	想定する当該疾患の治療プロセス	94
4.1.2	費用対効果の算出方法	94
4.1.3	モデルで使用した仮定	95
4.1.4	モデルで使用した健康状態の定義	96
4.2.	分析で使用したパラメータ	96
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	98
4.2.2	分析で使用した QOL 値の詳細	100
4.2.3	費用のパラメータの詳細	101
5.	分析結果	106
5.1	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	106

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	106
5.1.2 感度分析	107
5.1.3 分析の妥当性の検討	111
5.1.4 分析結果の解釈	114
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	114
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	114
5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	115
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	115
6. 再分析用のデータ	116
7. 実施体制	117
8. 参考文献	118
別添資料	130
別添 1. システマティックレビューの検索式	130
別添 2. システマティックレビューの検索式(異なる比較対照あるいは単群試験)	134
別添 3. 各臨床試験の概要(異なる比較対照あるいは単群試験)	143
別添 4. バイアスの評価(異なる比較対照あるいは単群試験)	187
別添 5. ネットワークメタアナリシスのデータセット	194
別添 6. レセプトデータベース解析	210

略語一覧

略語	英語	日本語
AED	Antiepileptic Drug	抗てんかん薬
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu	追加的有用性
BRV	Brivaracetam	ブリーバラセタム
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	カナダ医薬品・医療機器審査機構
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CI	Confidence Interval	信頼区間
CNB	Cenobamate	セノバメイト
CRP	C-reactive Protein	C反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
ESL	Eslicarbazepine	エスリカルバゼピン
EU	European Union	欧州連合
GBP	Gabapentin	ガバペンチン
HAS	Haute Autorité de Santé	仏国高等保健機構
ICER	Incremental Cost- Effectiveness Ratio	増分費用効果比
ICER	Institute for Clinical and Economic Review	米国臨床経済評価研究所
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care	独国医療の質と効率性評価機関
ITT	Intention-to-treat	治療企図
JMDC	Japan Medical Data Center	日本医療データセンター
LCM	Lacosamide	ラコサミド
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
N/A	Not Applicable	該当なし
NICE	National Institute for Health	英国国立保健医療研究所

略語	英語	日本語
	and Clinical Excellence	
OR	Odds Ratio	オッズ比
OXC	Oxcarazepine	オクスカルバゼピン
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	医薬品給付諮問委員会
PBO	Placebo	プラセボ
PER	Perampanel	ペランパネル
ET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PGB	Pregabalin	プレガバリン
POS	Partial-Onset Seizures	部分発作てんかん
QALY	Quality-Adjusted Life Years	質調整生存年
QOL	Quality of Life	生活の質
RCT	Randomized clinical trial	ランダム化比較試験
RoB	Risk of Bias	バイアスリスク
RTG	Retigabine	レチガビン
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SMC	Scottish Medicines Consortium	スコットランド医薬品コンソーシアム
SMR	Service Médical Rendu	医療上の利益
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射断層撮影
SV2A	Synaptic Vesicle Protein 2A	シナプス小胞タンパク質 2A
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event	治験薬投与下の有害事象
TPM	Topiramate	トピラマート
ZNS	Zonisamide	ゾニサミド

0. 要旨

評価対象技術名 [1.1 節]	ブリービアクト錠(ブリーバラセタム)
諸外国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	イギリス ・ NICE:その他 (該当なし) ・ SMC:条件付き推奨 フランス:SMR:Important、ASMR:V、効率性評価:未実施 ドイツ:No additional benefit カナダ:条件つき推奨 オーストラリア:推奨
分析対象集団 [2.1 節]	てんかんの部分発作を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とした。 (a) 単剤療法による治療を受ける患者 (b) 併用療法による治療を受ける患者
比較対照技術名 [2.2 節]	分析対象集団(a) レベチラセタム(評価対象技術:ブリーバラセタム) 分析対象集団(b) レベチラセタム+薬物療法* (評価対象技術:ブリーバラセタム+薬物療法*) *評価対象技術及び比較対照技術を除く
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場
効果指標 [2.4 節]	質調整生存年(QALY)
分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用と効果ともに年率 2%
システマティックレビューの研究者クエスション [3.1/3.4 節]	<分析の枠組みに準じたシステマティックレビュー> 分析対象集団(a) 患者:単剤療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者 介入:ブリーバラセタム 比較対照:レベチラセタム アウトカム:完全発作消失率、50%レスポンス達成率、有害事象による治療中断率

	<p>分析対象集団(b)</p> <p>患者: 併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者</p> <p>介入: ブリーバラセタム+薬物療法</p> <p>比較対照: レベチラセタム+薬物療法</p> <p>アウトカム: 完全発作消失率、50%レスポンス達成率、有害事象による治療中断率</p> <p><間接比較を目的としたシステマティックレビュー></p> <p>分析対象集団(b)</p> <p>患者: 併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者</p> <p>介入: ブリーバラセタム+薬物療法、レベチラセタム+薬物療法、カルバマゼピン+薬物療法、エスリカルバゼピン+薬物療法、ガバペンチン+薬物療法、ラコサミド+薬物療法、ラモトリギン+薬物療法、オクスカルバゼピン+薬物療法、ペランパネル+薬物療法、プレガバリン+薬物療法、フェニトイン+薬物療法、レチガビン+薬物療法、トピラマート+薬物療法、バルプロ酸+薬物療法、ゾニサミド+薬物療法、クロバザム+薬物療法、クロナゼパム+薬物療法、フェノバルビタール+薬物療法</p> <p>比較対照: 上記介入のいずれか、プラセボ+薬物療法</p> <p>アウトカム: 完全発作消失率、50%レスポンス達成率、有害事象による治療中断率</p>
<p>システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.5 節]</p>	<p><分析の枠組みに準じたシステマティックレビュー></p> <p>分析対象集団(a)</p> <p>レベチラセタムの単剤療法とブリーバラセタムの単剤療法を直接比較した臨床試験は 0 件であった。</p> <p>分析対象集団(b)</p> <p>レベチラセタム+薬物療法とブリーバラセタム+薬物療法を直接比較した臨床試験は 0 件であったが、ブリーバラセタム+薬物療法とプラセボ+薬物療法を比較した臨床試験は 7 件同定された。</p> <p><間接比較を目的としたシステマティックレビュー></p> <p>分析対象集団(b)</p>

	異なる比較対照を設定したシステマティックレビューでは 70 件の臨床試験が同定された。
間接比較の結果 [3.8 節]	<p>完全発作消失率 レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比は 1.208 と推定された。</p> <p>50%レスポナー達成率 レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比は 0.787 と推定された。</p> <p>有害事象による治療中断率 レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比は 0.678 と推定された。</p>
追加的有用性の有無 [3.9 節]	<p>分析対象集団(a)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在せず、追加的有用性が判断できない) <p>分析対象集団(b)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
費用対効果の分析方法の概要 [4.1 節、4.2 節]	部分発作減少率で健康状態を層別化したマルコフモデルを構築し、1 サイクルを 3 ヶ月として生涯期間の分析を実施した。
結果の概要 [5.1 節]	<p>分析対象集団(a) 評価に足る臨床試験が存在せず、追加的有用性が判断できないため分析不能とした。</p> <p>分析対象集団(b) ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の費用はそれぞれ 1,770,057 円と 290,572 円と推計された。また、ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の獲得 QALY はそれぞれ 0.994QALY と 0.520QALY と推計された。し</p>

	<p>たがって、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の ICER は 3,117,465 円/QALY であった。</p>
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<p>分析対象集団(a)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、分析不能) <p>分析対象集団(b)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他()

ASMR; Amélioration du Service Médical Rendu, ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, NICE; National Institute for Health, QALY; Quality-Adjusted Life Year, SMC; Scottish Medicines Consortium, SMR; Service Médical Rendu.

1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質

1.1 名称

名称を表 1-1-1 に示す。

表 1-1-1. 名称

販売名	ブリビアクト錠 25 mg ブリビアクト錠 50 mg
一般名	ブリーバラセタム

1.2 保険償還価格

保険償還価格を表 1-2-1 に記載する。

表 1-2-1. 保険償還価格

保険償還価格	ブリビアクト錠 25 mg 373.30 円 ブリビアクト錠 50 mg 609.30 円
算定方式	類似薬効比較方式 (I)
算定上の最類似技術	販売名: ビムパット錠 100 mg 一般名: ラコサミド
有用性系加算	有 (有用性系加算 II) 有用性系加算の根拠: [治療方法の改善 (利便性): ③-C=1p.] 既収載品と異なり、用法・用量に漸増期間及び増量間隔の規定がない本剤は、既収載品と比して使用に際しての利便性が高いと考えられることから、有用性加算 (II) (A=5%) を適用することが妥当と判断された。
加算率	5%

1.3 治療効果のメカニズム

ブリーバラセタムは、脳内のシナプス小胞タンパク質 2A (SV2A) に対して高い親和性を示し、選択的に結合する。SV2A への結合がブリーバラセタムの抗けいれん作用の主なメカニズムであると考えられている。

シナプス小胞タンパク質 2A

ブリーバラセタムの主要な作用機序は、シナプス小胞たん白質 2A(SV2A)に対するブリーバラセタムの高い親和性(ラット型及びヒト型に対する pIC50 値=7.1 及び 7.0)に関係していると考えられる。

レベチラセタムの(S)-立体異性体の同族体について、SV2A への親和性と発作抑制効果との相関を示した試験により、てんかんに対する本標的の妥当性が以前に確認されている[1]。さらに、SV2A 欠損マウスでは、レベチラセタムの発作抑制効果が著しく低下することも確認されている[2]。抗けいれん効果を得られる用量のブリーバラセタムをマウスに全身投与すると、中枢 SV2A をブリーバラセタムが十分量占有することが示され、ブリーバラセタムの発作抑制作用への SV2A の関与が裏付けられた。一方、ブリーバラセタム(10 μ mol/L)は様々な受容体、取り込み系及びイオンチャンネルに特異的な 50 種類の異なる放射性リガンドの結合をいずれも 50% 超阻害しなかったことから、SV2A に対するブリーバラセタムの結合は選択的であると考えられる。

1.4 対象疾患

1.4.1 保険適用となる疾患

てんかん患者の部分発作

1.4.2 分析対象となる疾患

てんかんの部分発作を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。

- (a) 単剤療法による治療を受ける患者
- (b) 併用療法による治療を受ける患者

1.4.3 分析対象となる疾患の疫学的性質

てんかんは、世界で 2 番目に多く、最も難治な神経疾患の 1 つである。世界では約 6,500 万人がてんかんに罹患していると推定されている[3]。

日本てんかん学会のてんかん白書によれば、先進国でのてんかんの有病率は 0.5%~0.7% である[4]。本邦では、てんかんの患者は約 42 万人と推定されているが[5]、実際はもっと多い可能性がある。有病率が 0.5%~0.7%であると仮定すると、日本人集団では約 60~90 万人がてんかんに罹患していると推定される。

部分てんかんの病因は、特発性(おそらく遺伝的素因に関連)、症候性(特定可能な病変)、または潜因性(特定可能な脳病変または異常がない)であると考えられる。部分発作は、単純部分発作(意識減損を伴わない)と複雑部分発作(意識減損を伴う)及び二次性全般化発作に分類されている[6]。ILAE(International League Against Epilepsy)の発作型分類の改訂では、てんかん発作の用語が「部分発作」から「焦点起始発作」に変更された。これらは同義語であり、脳のある部分から始まる発作を指す[7]。ブリーバラセタムの臨床開発プログラムでは、「部分発作」

の用語を使用しており、本承認申請のすべての文書で使用している。

本邦の部分発作を有する患者に最も推奨される第一選択薬の抗てんかん薬には、カルバマゼピン、ラモトリギン及びレベチラセタムがあり、ゾニサミド及びトピラマートが続いている。第二選択薬の抗てんかん薬としては、フェニトイン、バルプロ酸、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラコサミド、及びペランパネルが推奨されている[8]。

更に、ラモトリギン、レベチラセタム、ラコサミド及びペランパネルは単剤療法での承認も得ている。合併症や併存症のない高齢者の部分発作には、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム及びガバペンチンが推奨されており、合併症や併存症のある高齢者の部分発作には、レベチラセタム、ラモトリギン及びガバペンチンが推奨されている。

1.4.4 当該医薬品の使用(見込者)数

ブリーバラセタムの使用見込者数を表 1-4-4-1 に示す。

表 1-4-4-1. 当該医薬品の使用(見込者数)

年度	本剤の使用見込者数
1 年度	■■■■
2 年度	■■■■
3 年度	■■■■
4 年度	■■■■
5 年度	■■■■
6 年度	■■■■
7 年度	■■■■
8 年度	■■■■
9 年度	4.8 万人
10 年度	■■■■

1.4.5 ブリーパラセタムを使用する患者の主な年齢(層)や性別等

てんかんを対象とした疫学調査の結果を図 1-4-5-1 に示す[9]。

図 1-4-5-1. てんかんの疫学調査の結果

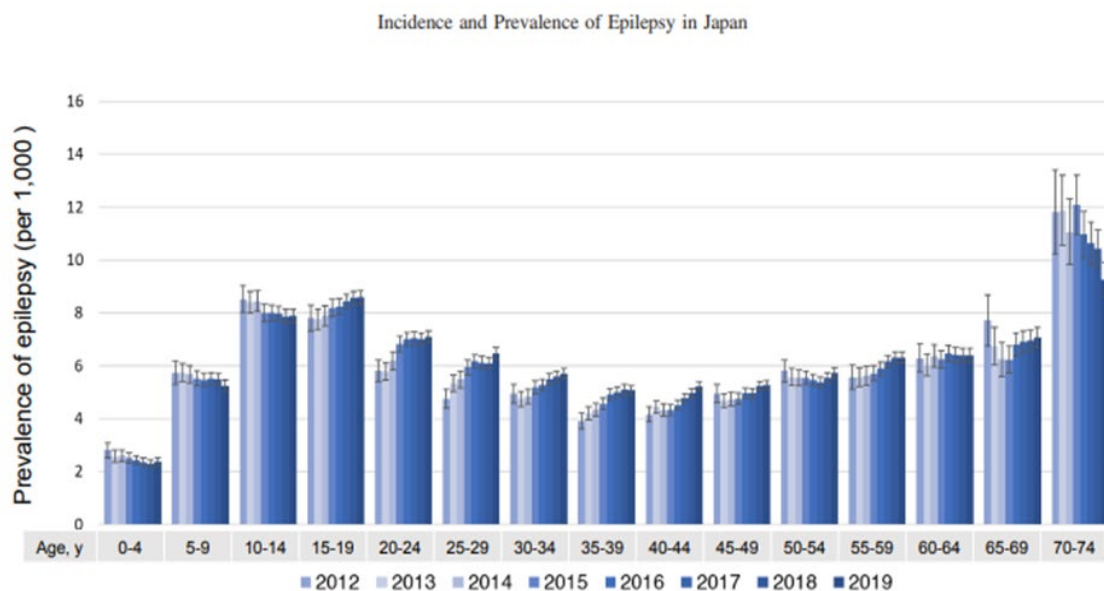
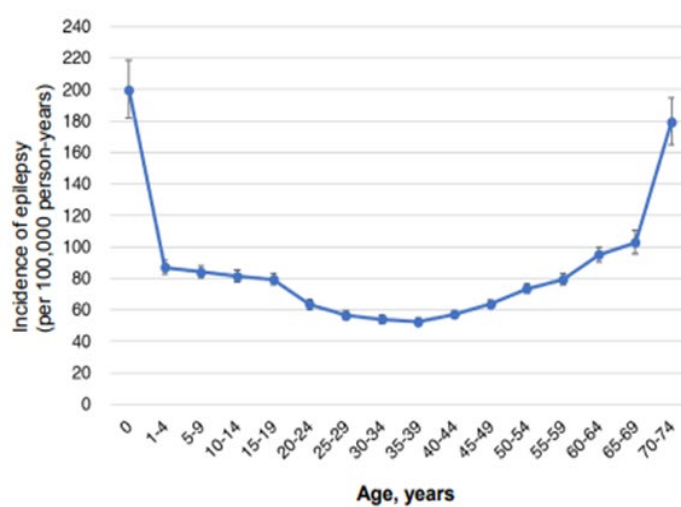


Figure 3. Prevalence of epilepsy by year and age group

Table 3. Incidence of epilepsy (per 100,000 person-years) observed in the cohort over the period 2012–2019, by sex

	Persons (n)	Person-Years	Number of incident cases	Incidence Rate (per 100,000 person-years)	95% CI
Total	9,816,891	33,299,234	24,000	72.1	71.2–73.0
Male	5,139,227	18,401,137	13,018	70.7	69.5–72.0
Female	4,677,664	14,898,098	10,982	73.7	72.3–75.1



1.5 使用方法等

ブリエビアクトの使用方法を表 1-5-1 に示す。

表 1-5-1. ブリエビアクトの使用法

項目	内容
投与経路	経口
投与方法	単剤又は抗てんかん薬との併用投与
投与量及び投与頻度	通常、成人にはブリーバラセタムとして 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。
平均的な投与期間	継続的に使用

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ

1.6.1 部分てんかんの治療法

「てんかん診療ガイドライン 2018: 第 3 章 成人てんかんの薬物療法」から一部を抜粋した。

CQ 3-1 初回てんかん発作で薬物療法を開始すべきか。

要約: 初回の非誘発性発作では、以下の場合を除き原則として抗てんかん薬の治療は開始しない。初回発作でも神経学的異常、脳波異常、脳画像病変ないしはてんかんの家族歴がある場合は、再発率が高く治療開始を考慮する。患者の社会的状況、希望を考慮して、初回発作後から治療開始してもよい。高齢者では初回発作後の再発率が高いので、初回発作後からの治療を考慮する。2 回目の発作が出現した場合は、1 年以内の発作出現率が高く、抗てんかん薬の加療開始が推奨される。

CQ 3-2 新規発症の部分てんかんでの選択薬はなにか。

要約: 第一選択薬として、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、次いでゾニサミド、トピラマートが推奨される。第二選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラコサミド、ペランパネルが推奨される。

CQ 3-5 精神症状のリスクを有する患者の選択薬はなにか。

要約: ①難治てんかん、辺縁系発作、精神障害の家族歴や既往のある例では、精神症状合併のリスクがあり、抗てんかん薬の多剤併用、急速増量、高用量投与に注意する。②うつ病性障害、双極性障害、不安障害、精神病性障害をもつ人では、それぞれに使用を避けるべき抗てんかん

薬や、使用を考慮してよい抗てんかん薬がある。

CQ 3-6 内科疾患の合併時の選択薬はなにか。

要約:①腎機能障害および肝機能障害を合併した患者では、抗てんかん薬の肝代謝(バルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン系)、肝腎代謝(トピラマート、ラモトリギン)、腎代謝(ガバペンチン、レベチラセタム)を考慮して、抗てんかん薬を選択する。②フェニトイン、カルバマゼピンでの心伝導系異常の悪化、カルバマゼピン、バルプロ酸での低 Na 血症の悪化が懸念される。③フェニトイン、カルバマゼピンでの免疫疾患への影響、フェノバルビタール、ゾニサミド、カルバマゼピン、トピラマートでの認知機能の低下、バルプロ酸によるパーキンソン症状の出現が報告されている。④低アルブミン血症患者で、フェニトインを使用すると、アルブミン結合率が低下し遊離型を増加して作用が増強される。

CQ 3-7 高齢発症てんかんでの選択薬はなにか。

要約:①合併症・併存症のない高齢者の部分発作には、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンが推奨される。②合併症・併存症のある高齢者の部分発作には、レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンが推奨される。(以下、全般発作:略)

CQ 3-8 てんかん患者で注意すべき併用薬はなにか。

要約:①吸収阻害薬(フェニトインに制酸薬、ガバペンチンに酸化マグネシウム)、てんかん発作閾値を低下する薬物などの併用時には、血中濃度の低下と、発作抑制不良に関して注意を要する。②肝代謝酵素の誘導・抑制作用での血中濃度の相互作用に関して注意を要する。

1.6.2 部分てんかん治療における当該医薬品の位置づけ

最大 30%のてんかん患者は、既存のいくつかの異なる抗てんかん薬による単剤療法又は 2 剤以上の抗てんかん薬の組み合わせによる併用療法にも関わらず、発作が繰り返して起こる状態が続いている[10]-[13]。したがって、新しい作用機序を有する抗てんかん薬に対し明確な、満たされていない医学的ニーズがある。

ブリーバラセタムは類薬であるレベチラセタムと薬理学的に類似している。一方、ブリーバラセタムはレベチラセタムと比較して、SV2A に対する選択性と親和性が著しく高い[14],[15]。また、ブリーバラセタムの作用機序はレベチラセタムとは対照的に、面閾値活性型のカルシウムチャネル電流及び α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸ゲート電流の阻害作用はない[16],[17]。ブリーバラセタムは、SV2A に対するより高い親和性が、最大電撃モデル及びペンチレンテトラゾール発作モデル[18]での発作保護と関連する結果がみられた点でも、レベチラセタムとは異なる。この 2 つのモデルは抗てんかん薬のスクリーニングに用いられる古典的なモデルで、レベチラセタムは不活性であった[19]。てんかん重積状態のモデル[20]並びに

部分てんかんのモデル、薬剤耐性てんかんのモデル、及び全般てんかんのモデル[18]等の、さまざまなてんかんの動物モデルでの検討により、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムのてんかん抑制効果がより強力であることが示された。また、キンドリング形成に対するブリーバラセタムの抗てんかん作用も、特に治療の中止後に、キンドリングの発達に対するより強力な持続的な能力により、レベチラセタムより優れていることが示唆された。非臨床データ(ラット)は、ブリーバラセタムの脳への移行がレベチラセタムと比較してより速やかであることを示唆している[21]。

既承認の治療法で十分な発作コントロールが得られていない部分発作の被験者を対象とした臨床試験において、ブリーバラセタムを 50mg/日から 200mg/日の用量で併用することにより、統計学的に有意で、臨床的に重要な発作消失も含む発作回数の減少が認められた。これらの治療用量で開始した場合、ブリーバラセタムは効果的で忍容性も良好であった。新世代の抗てんかん薬の中で用量漸増を必要としない薬剤は、ブリーバラセタムのみである。ブリーバラセタムは、既存の治療法で最適にはコントロールできていない部分発作を有する患者に対し、併用療法及び単独療法により新しい選択肢を提供する。

臨床試験の結果、ブリーバラセタムの忍容性は特に高く、有害事象の発現割合は低く、有害事象による試験中止率も低かった。

臨床薬理データでは、ブリーバラセタムが他の薬剤や抗てんかん薬と臨床的に重要な相互作用を有する可能性が低いこと、及び他の薬剤や抗てんかん薬がブリーバラセタムと臨床的に重要な相互作用を有する可能性が低いことを示した。したがって、ブリーバラセタムは他の抗てんかん薬又は他の医薬品と併用する場合に用量調整が不要なことから、ブリーバラセタムは患者と医師にとって使いやすい薬剤となることが期待される。

1.7 主な有害事象

1.7.1 有害事象の概要

EP0083 試験[実施国:日本、アジア諸国]、N01358 試験[実施国:日本を含む海外(日本人被験者 7 例)]及び Pool S1[Pool S1 は、部分発作を有する 16 歳以上の患者での併用療法の適応に対するブリーバラセタムの米国及び EU での承認申請における主要な安全性併合解析対象集団である。ブリーバラセタム群 1099 例及びプラセボ群 459 例を対象とした。]での治験薬投与下の有害事象(TEAE)の概要を以下に要約する。

EP0083 試験の治療期間では、ブリーバラセタム群全体及びプラセボ群の TEAE の発現割合はそれぞれ 58.5%(175 例)及び 58.4%(87 例)であった。重篤な有害事象(SAE)は、ブリーバラセタム群全体で 6 例及びプラセボ群で 1 例に認められた。試験中止に至った TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 3.0%(9 例)及びプラセボ群が 4.7%(7 例)であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 2.7%(8 例)及び 4.7%(7 例)であった。治

験薬の用量変更が必要な TEAE がプラセボ群で 1 例に認められた。治療期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 33.1%(99 例)及びプラセボ群が 20.1%(30 例)であった。重症度が高度の TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 1.0%(3 例)及びプラセボ群が 0.7%(1 例)であった。試験期間中、死亡がブリーバラセタム 50mg/日群の 1 例に認められ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

EP0083 試験の日本人被験者では、ブリーバラセタム群全体及びプラセボ群の TEAE の発現割合はそれぞれ 76.2%(48 例)及び 64.7%(22 例)であった。SAE は、ブリーバラセタム群全体で 5 例及びプラセボ群で 1 例に認められた。試験中止に至った TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 3.2%(2 例)及びプラセボ群が 2.9%(1 例)であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 3.2%(2 例)及び 2.9%(1 例)であった。治験薬の用量変更が必要な TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。治療期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 44.4%(28 例)及びプラセボ群が 14.7%(5 例)であった。重症度が高度の TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 3.2%(ブリーバラセタム 200mg/日群の 2 例)及びプラセボ群が 2.9%(1 例)であった。試験期間中、日本人被験者の死亡は認められなかった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例中 6 例に 15 件の TEAE が発現し、内訳はプラセボ群が 4 例中 3 例、ブリーバラセタム 100mg/日群が 2 例、ブリーバラセタム 200mg/日群が 1 例であった。15 件の TEAE はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止または試験中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された TEAE はプラセボ群の 1 件のみであった。試験期間中、日本人被験者の死亡は認められなかった。

Pool S1 全被験者での TEAE の発現割合は 66.5%(1036 例)であり、ブリーバラセタム群全体が 68.3%(751 例)及びプラセボ群が 62.1%(285 例)であった。試験中止に至った TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 6.7%(74 例)及びプラセボ群が 3.9%(18 例)であり、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 41.8%(459 例)及びプラセボ群が 30.3%(139 例)であった。ブリーバラセタム群全体で重症度が高度の TEAE は 5.4%(59 例)、SAE は 2.5%(27 例)、治験薬と関連ありと判断された SAE は 0.5%(6 例)に認められた。プラセボ群では重症度が高度な TEAE は 4.1%(19 例)、SAE は 2.8%(13 例)、治験薬と関連ありと判断された SAE は 0.4%(2 例)に認められた。Pool S1 では 5 例の死亡が認められ、内訳はブリーバラセタム群全体の 0.4%(4 例)及びプラセボ群の 0.2%(1 例)であった。

1.7.2 比較的良好にみられる有害事象

EP0083 試験、N01358 試験(日本人被験者 7 例)及び Pool S1 での比較的良好にみられる TEAE の概要を以下に要約した。

EP0083 試験の治療期間にプラセボ群の 81 例(54.4%)及びブリーバラセタム群全体の 170

例(56.9%)に TEAE が認められた。プラセボ群で多く認められた TEAE(発現割合の上位 5 事象)は、傾眠(8.1%)、頭痛(7.4%)、鼻咽頭炎(5.4%)、尿路感染(4.0%)並びに嘔吐、浮動性めまい及び咳嗽(各 3.4%)であった。ブリーバラセタム群全体で多く認められた TEAE(発現割合の上位 5 事象)は、傾眠(14.4%)、浮動性めまい(12.0%)、頭痛(6.0%)、上気道感染(6.0%)及び鼻咽頭炎(5.7%)であった。多く認められた TEAE のうち、傾眠の発現割合はブリーバラセタム 50mg/日群[9.9%(15 例)]及びプラセボ群[8.1%(12 例)]と比較してブリーバラセタム 200mg/日群[18.2%(27 例)]で高かった。浮動性めまいの発現割合はプラセボ群[3.4%(5 例)]と比較してブリーバラセタム 200mg/日群[14.2%(21 例)]及びブリーバラセタム 50mg/日群[9.9%(15 例)]で高かった。嘔吐の発現割合はブリーバラセタム 200mg/日群[0.7%(1 例)]及びブリーバラセタム 50mg/日群[0.7%(1 例)]と比較してプラセボ群[3.4%(5 例)]で高かった。頭痛、鼻咽頭炎、尿路感染及び咳嗽の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。

EP0083 試験の日本人被験者における治療期間の TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 73.0%(46 例)及びプラセボ群が 52.9%(18 例)であった。プラセボ群で多く認められた TEAE は、傾眠(11.8%)並びに鼻咽頭炎、嘔吐及び頭痛(各 8.8%)であった。ブリーバラセタム群全体で多くみられた TEAE は、傾眠(28.6%)、鼻咽頭炎(15.9%)、浮動性めまい(12.7%)及び頭痛(9.5%)であった。

N01358 試験の日本人被験者 7 例では、6 例に 15 件の TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は鼻咽頭炎(3 例)であった。2 例以上に発現したその他の TEAE はなかった。

Pool S1 における TEAE の発現割合は、ブリーバラセタム群全体が 58.7%(645 例)及びプラセボ群が 47.3%(217 例)であった。ブリーバラセタム群全体で多く認められた TEAE は傾眠、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。ブリーバラセタム群全体の傾眠、浮動性めまい及び疲労の発現割合(それぞれ 14.3%、11.0%及び 8.2%)は、プラセボ群(それぞれ 8.5%、7.2%及び 3.7%)と比較して高かった。頭痛の発現割合はブリーバラセタム群全体(10.0%)とプラセボ群(10.2%)で同程度であった。

1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

【主要国における評価の一覧表】

ブリイビアクト錠の効能・効果に従い、成人患者に関する評価を表 1-8-1 に記載した。

表 1-8-1. 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ その他(該当なし) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他(該当なし)	25mg tablet £2.32 50mg tablet £2.32
	SMC	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: For use in patients with refractory epilepsy and treatment should be initiated by physicians who have appropriate experience in the treatment of epilepsy.)/その他()	
フランス	HAS	・ SMR : Important/Moderate/Mild/Insufficient	25mg tablet €1.25
		・ ASMR: I/II/III/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/未実施	50mg tablet €1.25
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor /Unquantifiable/No additional benefit	25mg tablet €3.85 50mg tablet €3.85
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨 具体的に: Clinical criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Patients are currently receiving two or more antiepileptic drugs (AEDs). • Patients are not receiving concurrent therapy with levetiracetam. • Patients are those for whom less costly AEDs are ineffective or not clinically 	Not available

		appropriate. Conditions: <ul style="list-style-type: none"> • Patients are under the care of a physician experienced in the treatment of epilepsy. • The daily cost of treatment with brivaracetam should not exceed the daily cost of alternative adjunctive therapies.)/ その他() 	
オーストラリア	PBAC	・ <input type="checkbox"/> 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ その他()	Not available
米国	ICER	・ 主な ICER の値など (該当なし)	25mg tablet \$22.79 50mg tablet \$22.95

AED; Antiepileptic Drugs, ASMR; Amélioration du Service Médical Rendu, CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS; Haute Autorité de Santé, ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER; Institute for Clinical and Economic Review, IQWiG; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, NICE; National Institute for Health, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC; Scottish Medicines Consortium, SMR; Service Médical Rendu.

【各国における費用対効果評価の詳細】

ブライビアクト錠の効能・効果に従い、成人患者に関する評価を表 1-8-2 から表 1-8-6 に記載した。

表 1-8-2. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり/ <input type="checkbox"/> なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	PBAC	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
米国	ICER	あり/ <input type="checkbox"/> なし/ 評価中/不明

CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS; Haute Autorité de Santé, ICER; Institute for Clinical and Economic Review, NICE; National Institute for Health, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC; Scottish Medicines Consortium.

表 1-8-3. 評価結果の詳細(フランス)

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL など	Haute Autorité de Santé - BRIVIACT (brivaracetam), antiepileptic
評価対象技術	Brivaracetam
評価結果	SMR: Important, ASMR: V
条件付きの場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	Partial onset seizures, with or without secondary generalisation, in patients aged 16 years or older
使用方法(※)	<p>Posologie La dose initiale recommandée est soit de 50 mg par jour soit de 100 mg par jour, en fonction de l'avis du médecin selon la nécessité de réduire les crises versus les effets indésirables potentiels. Cette dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par jour. Oubli de doses En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, le patient doit prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Cela peut empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de diminuer en dessous de la concentration efficace et prévenir la réapparition de crises convulsives. Arrêt du traitement Si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine. Après une semaine de traitement à la dose HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 4/22 Avis 2 de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour</p>

	est recommandée.
比較対照	FYCOMPA (pérampanel), LYRICA (prégabaline), SABRIL (vigabatrine), TROBALT (rétigabine), URBANYL (clozabam), GABITRIL (tiagabine), VIMPAT (lacosamide), ZEBINIX (eslicarbazépine), APAROXAL (phénobarbital), DEPAKINE(valproate de sodium), DI-HYDAN (phénytoïne), EPITOMAX (topiramate), KEPPRA (lévétiracétam), LAMICTAL (lamotrigine), MYSOLINE (primidone), NEURONTIN (gabapentine), TEGRETOL (carbamazépine), TRILEPTAL (oxcarbazépine), RIVOTRIL (clonazépan), ZONEGRAN (zonisamide)
主な増分費用効果比の値	Not available

ASMR; Amélioration du Service Médical Rendu, HAS; Haute Autorité de Santé, N/A; Not Applicable, SMR; Service Médical Rendu.

表 1-8-4. 評価結果の詳細(ドイツ)

国名	ドイツ
機関名	IQWiG
評価結果の URL など	A16-08 - Brivaracetam - Extract of dossier assessment
評価対象技術	Brivaracetam
評価結果	Added benefit not proven
条件付きの場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	Adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adult and adolescent (16–18 years) patients with epilepsy
使用方法(※)	According to the SPC, the recommended starting dose of brivaracetam is 50 mg/day or 100 mg/day, based on the required seizure reduction versus potential side effects. The dose can be adjusted in the dosage range between 50 mg/day and 200 mg/day based on

	individual patient response and tolerance.
比較対照	eslicarbazepine or gabapentin or lacosamide or lamotrigine or levetiracetam or oxcarbazepine or pregabalin or topiramate or valproic acid or zonisamide
主な増分費用効果比の値	Not available

IQWiG; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, N/A; Not Applicable.

表 1-8-5. 評価結果の詳細(カナダ)

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL など	CDR Pharmacoeconomic Review Report for Brivlera sr0484 complete brivlera jan-27-17.pdf
評価対象技術	Brivaracetam
評価結果	Conditionally recommended
条件付きの場合は、その条件の詳細	<p>Clinical criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients are currently receiving two or more antiepileptic drugs (AEDs). • Patients are not receiving concurrent therapy with levetiracetam. <ul style="list-style-type: none"> • Patients are those for whom less costly AEDs are ineffective or not clinically appropriate. <p>Conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients are under the care of a physician experienced in the treatment of epilepsy. • The daily cost of treatment with brivaracetam should not exceed the daily cost of alternative adjunctive therapies.
評価対象疾患	Adjunctive therapy in the management of partial-onset seizures (POS) in adult patients with epilepsy who are not satisfactorily controlled with conventional therapy.
使用方法(※)	The product monograph recommends a starting dose of 50 mg twice daily (100 mg per day). Based on

	individual patient response and tolerability, the dose may be adjusted between 25 mg twice daily (50 mg per day) and 100 mg twice daily (200 mg per day).
比較対照	Lacosamide, perampanel, eslicarbazepine
主な増分費用効果比の値	Cost minimization analysis: brivaracetam (\$3,154 per patient), lacosamide (\$3,408 per patient), perampanel (\$3,449 per patient), and eslicarbazepine (\$3,489 per patient)

AED; Antiepileptic Drugs, CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, POS; Partial-Onset Seizures.

表 1-8-6. 評価結果の詳細(オーストラリア)

国名	オーストラリア
機関名	PBAC
評価結果の URL など	brivaracetam-psd-november-2017.pdf
評価対象技術	Brivaracetam
評価結果	Recommended
条件付きの場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	Intractable partial onset epileptic seizures/Patients must be aged 16 years or older
使用方法(※)	It is recommended to begin treatment with 100 mg doses (50 mg twice daily) then adjust the dose according to the response.
比較対照	Lacosamide
主な増分費用効果比の値	Not available

N/A; Not Applicable, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象集団

ブリーバラセタムの適応症は、てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)である。ブリーバラセタムによる治療を受けるてんかん患者について単剤療法による治療を受ける患者と他剤との併用療法による治療を受ける患者では、重症度等が異なる可能性があることから、それぞれを分析対象集団として設定した。

- (a) 単剤療法による治療を受ける患者
- (b) 併用療法による治療を受ける患者

2.2 比較対照技術

分析対象集団(a)における比較対照技術はレベチラセタム(評価対象技術:ブリーバラセタム)とした。また、分析対象集団(b)における比較対照技術はレベチラセタム+薬物療法*(評価対象技術:ブリーバラセタム+薬物療法*)とした。

各分析対象集団における比較対照技術を選定した理由は以下の通りである。

- a. 単剤療法においては、「てんかん診療ガイドライン 2018」に従って薬剤選択が行われることが考えられる。その場合、てんかんの部分発作に対する第一選択薬の1つに指定されているレベチラセタムが、単剤療法として臨床的に幅広く使用されており、ブリーバラセタムによって置換されうるものであることから、比較対照技術はレベチラセタムとした。
- b. 「てんかん診療ガイドライン2018」において、「最初の薬剤(第一選択薬)が無効と判断した場合、次の薬剤(他の第一選択薬もしくは第二選択薬)を投与する」ことが推奨されているが、各抗てんかん薬における明確な治療効果の優劣は明らかでない。抗てんかん薬の併用療法薬剤選択に際しては、患者の個別条件等を勘案して薬剤選択が行われる。その中でも、ブリーバラセタムと同一作用機序を有するレベチラセタムは最も臨床的位置づけが近く、置換されうるものであることから、比較対照技術はレベチラセタム+薬物療法とした。

*評価対象技術及び比較対照技術を除く

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析ガイドラインに則り[22]、分析の立場は「公的医療の立場」とした。また、費用の範囲は公的医療の立場において、考慮すべき公的医療費(直接医療費)の範囲で分析した。

2.4 効果指標

分析ガイドラインに則り、効果指標は質調整生存年(QALY)を用いて分析した[22]。

2.5 分析期間

分析ガイドラインに則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を設けるため、分析期間は生涯とした[22]。

2.6 割引率

分析ガイドラインに則り、費用及び効果ともに年率 2%で現在価値に割引換算して計算した[22]。

2.7 分析条件の設定の要約

本分析における分析条件の設定の要約を表 2-7-1 に示す。

表 2-7-1. 分析条件の設定の要約

分析対象集団	てんかんの部分発作を有する以下の患者 (a) 単剤療法による治療を受ける患者 (b) 併用療法による治療を受ける患者
比較対照技術	(a) レベチラセタム(評価対象技術: プリーバラセタム) (b) レベチラセタム+薬物療法*(評価対象技術: プリーバラセタム+薬物療法*) *評価対象技術及び比較対照技術を除く
比較対照技術を選定した理由	(a) 臨床的に幅広く使用されており、置換されうるため (b) 最も臨床的位置づけが近く、置換されうるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用及び効果ともに年率 2%

QALY; Quality-Adjusted Life Year.

3. 追加的有用性

3.1 システマティックレビューのライサーチクエスチョン

3.1.1 システマティックレビューのライサーチクエスチョン(分析対象集団(a))

分析対象集団(a)におけるシステマティックレビューのクリニカルクエスチョンを表 3-1-1-1 に示す。

表 3-1-1-1. システマティックレビューのクリニカルクエスチョン(分析対象集団(a))

項目	内容
患者(Patient)	単剤療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者
介入(Intervention)	ブリーバラセタム
比較対照(Comparator)	レベチラセタム
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポンドー達成率 有害事象による治療中断率
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験
言語	日本語 英語
文献検索期間	問わない

3.1.2 システマティックレビューのライサーチクエスチョン(分析対象集団(b))

分析対象集団(b)におけるシステマティックレビューのクリニカルクエスチョンを表 3-1-2-1 に示す。

表 3-1-2-1. システマティックレビューのクリニカルクエスチョン(分析対象集団(b))

項目	内容
患者(Patient)	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者
介入(Intervention)	ブリーバラセタム+薬物療法
比較対照(Comparator)	レベチラセタム+薬物療法
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポンドー達成率 有害事象による治療中断率

項目	内容
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験
言語	日本語 英語
文献検索期間	問わない

3.2 システマティックレビューの結果

3.2.1 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準

3.2.1.1 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準（分析対象集団（a））

3.1.1 節に基づき分析対象集団(a)における臨床研究の組み入れ基準及び除外基準は表 3-2-1-1-1 の通りとした。

表 3-2-1-1-1. 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準(分析対象集団(a))

項目	組み入れ基準	除外基準
患者(Patient)	単剤療法による治療を受ける 部分発作を有する成人てんかん患者	左記の患者以外
介入(Intervention)	ブリーパラセタム	左記の介入以外
比較対照(Comparator)	レベチラセタム プラセボ	左記の比較対照以外
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポンドー達成率 有害事象による治療中断率	左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験	左記の研究以外
言語	日本語 英語	左記の言語以外
公表年	問わない	なし

3.2.1.2 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準(分析対象集団(b))

3.1.2 節に基づき分析対象集団(b)における臨床研究の組み入れ基準及び除外基準は表 3-2-1-2-1 の通りとした。

表 3-2-1-2-1. 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準(分析対象集団(b))

項目	組み入れ基準	除外基準
患者(Patient)	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者	左記の患者以外
介入(Intervention)	ブリーバラセタム＋薬物療法	左記の介入以外
比較対照(Comparator)	レベチラセタム＋薬物療法 プラセボ＋薬物療法	左記の比較対照以外
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポンス達成率 有害事象による治療中断率	左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験	左記の研究以外
言語	日本語 英語	左記の言語以外
公表年	問わない	なし

3.2.2 使用したデータベース

対象研究の収集には、Embase、PreMEDLINE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Cochrane Database of Systematic Reviews 及び医中誌 Web を用いた。PreMEDLINE に対する検索には PubMed を使用した。

3.2.3 使用した検索式

詳細な検索式については別添 1 に記載した。

3.2.4 レビューの方法

タイトル/アブストラクトレビューは 2 名の独立したレビュー者が実施し、組み入れ基準及び除外基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者及びもう 1 名のレビュー者との協議により最終判定を行った。

本文レビューは 2 名の独立したレビュー者が実施し、組み入れ基準及び除外基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者及びもう 1 名のレビュー者との協議により最終判定を行った。

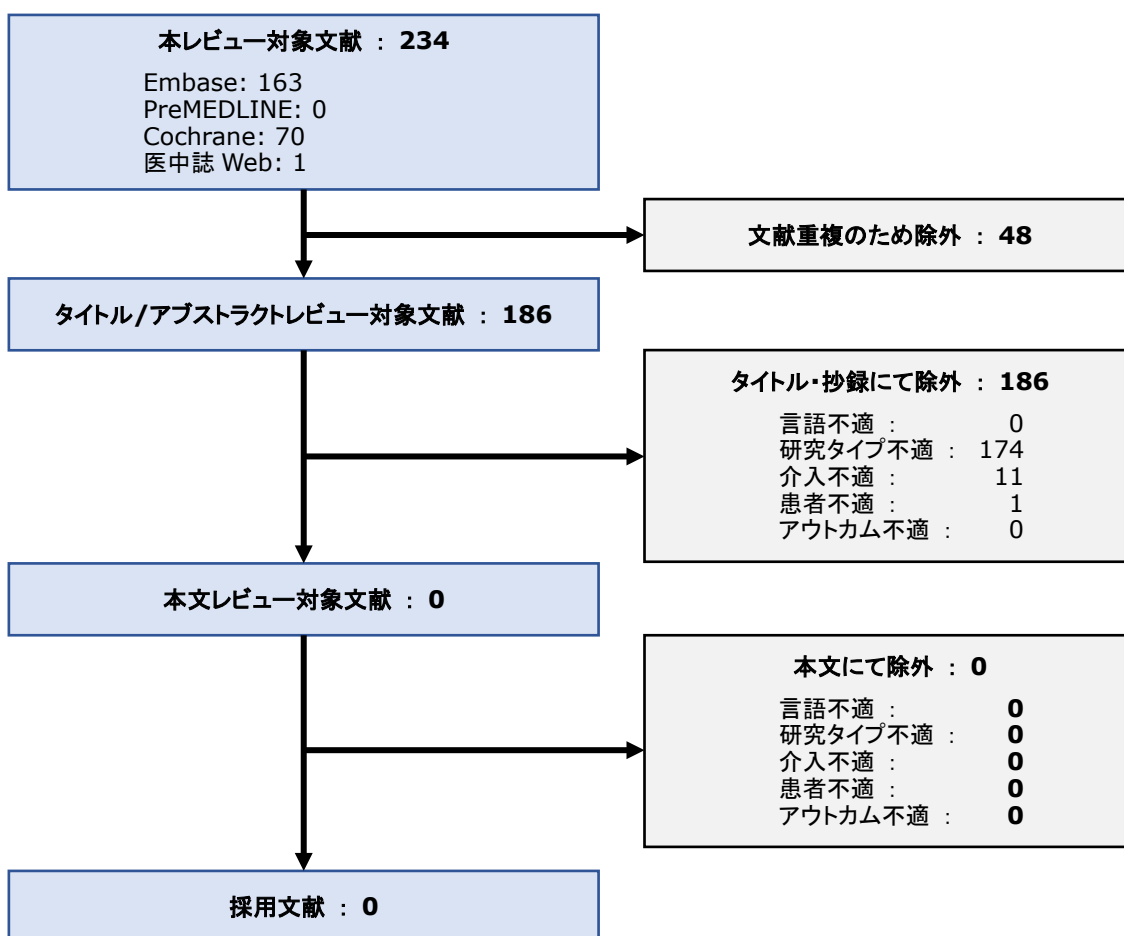
データ抽出は 2 名の独立したレビュー者が実施し、あらかじめ作成したデータ抽出フォーマットに必要な情報を抽出した。両者の抽出内容に乖離があった場合は、両者及びもう 1 名のレビュー者との協議により抽出する情報を確定した。

3.2.5 PRISMA フロー図

3.2.5.1 PRISMA フロー図(分析対象集団(a))

分析対象集団(a)におけるシステマティックレビューのPRISMAフロー図を図3-2-5-1-1に示す。システマティックレビューの結果、ブリーバラセタムによる単剤療法とレベチラセタムによる単剤療法を比較した臨床試験は同定されなかった。

図 3-2-5-1-1. PRISMA フロー図(分析対象集団(a))

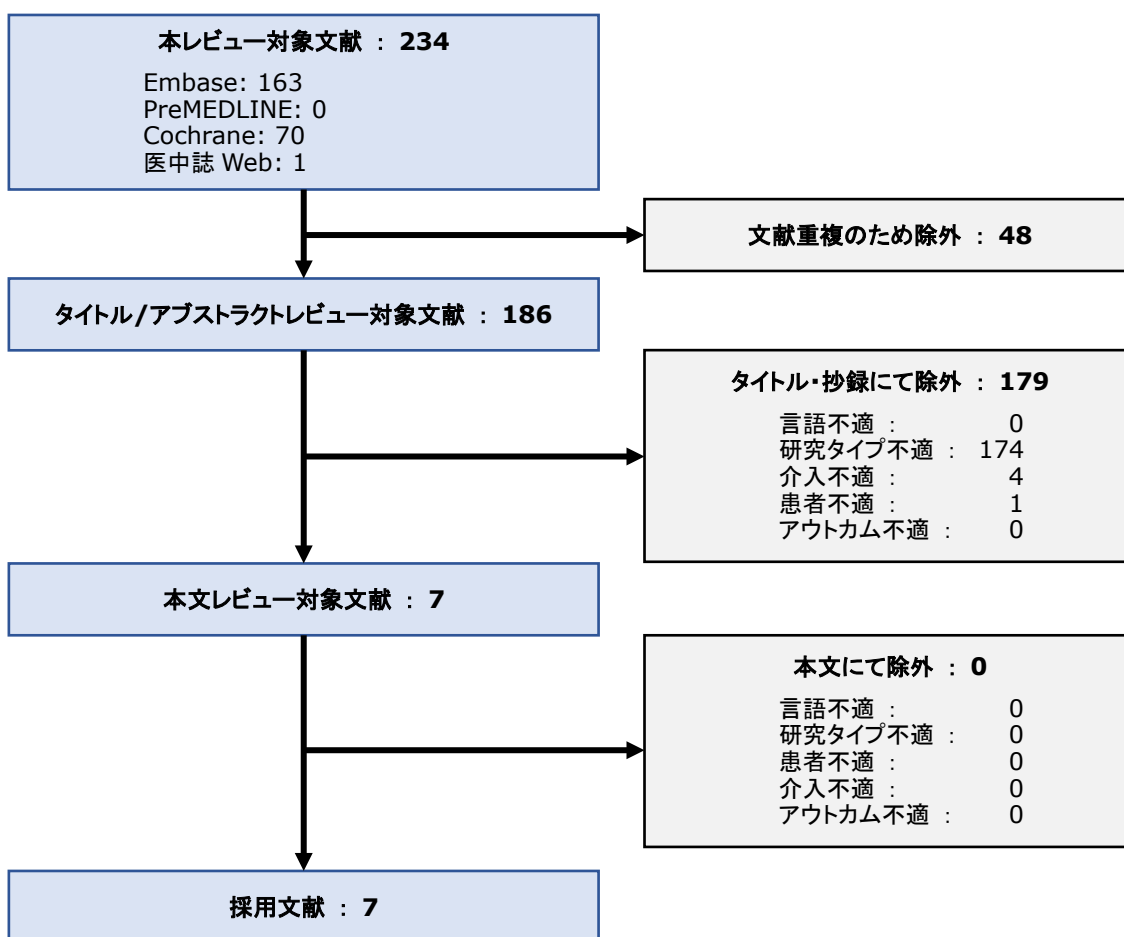


3.2.5.2 PRISMA フロー図(分析対象集団(b))

分析対象集団(b)におけるシステマティックレビューの PRISMA フロー図を図 3-2-5-2-1 に示す。システマティックレビューの結果、ブリーバラセタム+薬物療法による併用療法について評価した 7 件の臨床試験が同定されたが[23]-[29]、ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法を直接比較したランダム化比較試験は存在しなかった。

そのため、別途、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の追加的有用性の評価を目的とした、間接比較に利用可能な臨床研究に関するシステマティックレビューを行った。

図 3-2-5-2-1. PRISMA フロー図(分析対象集団(b))



3.2.6 各臨床試験の概要

3.2.6.1 各臨床試験の概要(分析対象集団(a))

システマティックレビューの結果、レベチラセタムによる単剤療法を比較対照としたブリーバラセタム単剤療法の有効性・安全性を評価した臨床試験は同定されなかった。

ブリーバラセタムの単剤療法に関する臨床試験については、ヒストリカル・コントロールを用いた2試験が存在するが、いずれも評価に足る情報が得られなかった(3.3節参照)。

3.2.6.2 各臨床試験の概要(分析対象集団(b))

システマティックレビューで同定された臨床試験の一覧とその詳細を表 3-2-6-2-1 と表 3-2-6-2-2 から表 3-2-6-2-8 に示す。

表 3-2-6-2-1. 臨床試験の一覧表

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポンス達成率	完全発作消失率	有害事象による中断率
Kwan2014 [23]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	8 週	16-70 歳	部分発作または全般発作	ブリーバラセタム 20mg/50mg/100mg/150mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Biton2014 [23]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	12 週	16-70 歳	部分発作	ブリーバラセタム 5mg, 20mg, 50mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Klein2015 [25]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	12 週	16-80 歳	部分発作	ブリーバラセタム 100mg, 200mg	プラセボ	✓	✓	✓
Van Paesschen 2013 [26]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	3 週	7 週	16-65 歳	部分発作	ブリーバラセタム 50mg, 150mg	プラセボ	✓	✓*	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポンス達成率	完全発作消失率	有害事象による中断率
Ryvlin2014[27]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	12 週	16-70 歳	部分発作	ブリーバラセタム 20mg, 50mg, 100mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Inoue2024[28]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	12 週	16-80 歳	部分発作	ブリーバラセタム 50mg, 200mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2010[29]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	7 週	16-65 歳	部分発作	ブリーバラセタム 5mg, 20mg, 50mg	プラセボ	✓	✓	✓

各アウトカムが報告されていた場合、✓と記載

*レベチラセタムを併用する患者を含む

文献 ID	Kwan2014[23]	
部分発作の回数*	1 週間あたりの部分発作回数の中 央値: 2.21	1 週間あたりの部分発作回数の中央 値: 2.29
完全発作消失率*	1.5%	0%
	プラセボとの比較 p=0.337	
50%レスポンス 達成率	30.3%	16.7%
	プラセボとの比較 p=0.006	
有害事象による治療 中断率	6.1%	5.0%
試験の限界	投与量を変更できる試験デザインになっていたこと 全般てんかん患者の参加が少数であったこと	

*部分発作を有するてんかん患者を対象とした結果

表 3-2-6-2-3. N01253 試験の詳細[24]

文献 ID	Biton2014[24]		
臨床試験名	N01253 試験、NCT00464269		
実施場所	オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、米国の 5 カ国 85 施設		
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■		
対象集団	16 歳以上 70 歳以下の部分発作を有するてんかん患者		
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 70 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない スクリーニング前 3 ヶ月間に部分発作回数が 1 ヶ月で 2 回以上		
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間にてんかん重積状態を経験		
介入	ブリーバラセタムを 5mg/日投与する	ブリーバラセタムを 20mg/日投与する	ブリーバラセタムを 50mg/日投与する
比較対照	プラセボ		
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/週の減少率		
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポンス達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上)		

文献 ID	Biton2014[24]			
	安全性及び忍容性			
統計解析手法	共分散分析 フィッシャーの正確検定 ロジスティック回帰モデル			
群	ブリーバラセタム 5mg/日+薬物 療法群	ブリーバラセタム 20mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬 物療法群	プラセボ+薬物 療法群
サンプルサイズ	97	100	101	98
フォローアップ期間	12 週			
年齢	平均年齢: 38.9	平均年齢: 37.3	平均年齢: 38.9	平均年齢: 37.5
性別	男性 n(%): 49 (50.5%)	男性 n(%): 52 (52.0%)	男性 n(%): 51 (50.5%)	男性 n(%): 43 (43.9%)
罹患年数	平均罹患年数: 22.2	平均罹患年数: 22.9	平均罹患年数: 26.2	平均罹患年数: 24.3
部分発作の回数	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.4	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.2	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.9	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.6
完全発作消失率	1.1%	1.0%	4.0%	0%
	記載なし			
50%レスポーター 達成率	21.9%	23.2%	32.7%	16.7%
	プラセボとの比 較 p=0.353	プラセボとの比 較 p=0.239	プラセボとの比 較 p=0.008	該当なし
有害事象による治療 中断率	8.2%	4.0%	5.9%	2.0%
試験の限界	難治性てんかん患者が含まれていたこと 他の集団への一般化可能性がないこと 単純部分発作の発生を定義することが難しいこと			

表 3-2-6-2-4. N01358 試験の詳細[25]

文献 ID	Klein2015[25]
臨床試験名	N01358 試験、NCT01261325
実施場所	北米、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、ラテンアメリカ、アジアの 27 カ国 147

文献 ID	Van Paesschen2013[26]		
主な副次評価項目	50%レスポnder達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が50%以上) 完全発作消失率 安全性及び忍容性		
統計解析手法	反復測定 of 混合効果分析 ロジスティック回帰モデル		
群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬物療法 群	ブリーバラセタム 150mg/日+薬物療 法群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ	53	52	52
フォローアップ期間	12 週		
年齢	平均年齢: 38.2	平均年齢: 34.4	平均年齢: 40.0
性別	男性 n(%): 24(45.3%)	男性 n(%): 21(40.4%)	男性 n(%): 25(48.1%)
罹患年数	平均罹患年数: 25.1	平均罹患年数: 19.8	平均罹患年数: 21.0
部分発作の回数	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 1.75	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 2.94	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 2.27
完全発作消失率	9.4%	5.8%	1.9%
	記載なし		
50%レスポnder 達成率	35.8%	30.8%	17.3%
	プラセボに対するオッ ズ比[95%CI]: 2.69 [1.06 - 6.85]、 p=0.038	プラセボに対するオッ ズ比[95%CI]: 2.15 [0.83 - 5.59]、 p=0.114	該当なし
有害事象による治療 中断率	3.8%	3.8%	1.9%
試験の限界	治療期間が比較的短いこと		


CI; Confidence Interval.

表 3-2-6-2-6. N01252 試験の詳細[27]

文献 ID	Ryvlin2014[27]			
臨床試験名	N01252 試験、NCT00490035			
実施場所	ポーランド、インド、フランス、ドイツ、スペイン、イタリア、スイス、ハンガリー、フィンランド、オランダ、ベルギー、イギリスの 12 カ国 88 施設			
登録期間	■■■■ ■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■			
対象集団	16 歳以上 70 歳以下の部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者			
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 70 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない スクリーニング前 3 ヶ月間に部分発作回数が 1 ヶ月で 2 回以上			
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間にてんかん重積状態を経験			
介入	ブリーバラセタムを 20mg/日投与する	ブリーバラセタムを 50mg/日投与する	ブリーバラセタムを 100mg/日投与する	
比較対照	プラセボ			
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験			
盲検化の方法	二重盲検			
主要評価項目	部分発作回数/週			
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポンス達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上) 安全性及び忍容性			
統計解析手法	共分散分析 フィッシャーの正確検定 ロジスティック回帰モデル			
群	ブリーバラセタム 20mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 100mg/日+薬 物療法群	プラセボ+薬物 療法群
サンプルサイズ	99	99	100	100
フォローアップ期間	12 週			
年齢	平均年齢: 35.7	平均年齢: 38.9	平均年齢: 38.0	平均年齢: 36.4

文献 ID	Ryvlin2014[27]			
性別	男性 n(%): 61 (61.6%)	男性 n(%): 54 (54.5%)	男性 n(%): 58 (58.0%)	男性 n(%): 54 (54.0%)
罹患年数	平均罹患年数: 22.1	平均罹患年数: 22.3	平均罹患年数: 22.1	平均罹患年数: 20.4
部分発作の回数	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.93	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.80	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.02	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.07
完全発作消失率	2 人	0 人	4 人	0 人
	記載なし			
50%レスポナー 達成率	27.3%	27.3%	36.0%	20.0%
	プラセボとの比 較 p=0.339	プラセボとの比 較 p=0.372	プラセボとの比 較 p=0.0023	該当なし
有害事象による治療 中断率	4.0%	5.1%	5.0%	4.0%
試験の限界	難治性てんかん患者が含まれていたこと 他の集団への一般化可能性がないこと			

表 3-2-6-2-7. EP0083 試験の詳細[28]

文献 ID	Inoue2024[28]
臨床試験名	EP0083 試験、NCT03083665
実施場所	日本、中国、マレーシア、フィリピン、タイ、台湾、シンガポールの 7 カ国 94 施設
登録期間	
対象集団	16 歳以上 80 歳以下の部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 80 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない 初回受診前 3 ヶ月間に部分発作回数(二次性全般化発作を含む)が 1 ヶ月で 2 回以上
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間にてんかん重積状態を経験

文献 ID	Inoue2024[28]		
	初回受診前 90 日間にレベチラセタムを投与		
介入	ブリーバラセタムを 50mg/日投与 する	ブリーバラセタムを 200mg/日投与 する	
比較対照	プラセボ		
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/28 日の減少率		
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/28 日の減少率が 50%以上) 安全性		
統計解析手法	共分散分析		
群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬物療法 群	ブリーバラセタム 200mg/日+薬物療 法群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ	151	148	147
フォローアップ期間	12 週		
年齢	平均年齢: 33.8	平均年齢: 35.2	平均年齢: 34.5
性別	女性 n(%): 76 (50.3%)	女性 n(%): 83 (56.1%)	女性 n(%): 82 (55.0%)
罹患年数	平均罹患年数: 17.1	平均罹患年数: 15.4	平均罹患年数: 17.2
部分発作の回数	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 9.0	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 7.8	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 9.8
完全発作消失率	4.6%	6.8%	0%
	プラセボとの比較 p=0.0146	プラセボとの比較 p=0.0017	該当なし
50%レスポナー 達成率	41.1%	49.3%	19.0%
	プラセボに対するオッ ズ比[95%CI]: 3.079 [1.796 - 5.278], p<0.0001	プラセボに対するオッ ズ比[95%CI]: 4.217 [2.459 - 7.231], p<0.0001	該当なし
有害事象による治療 中断率	2.6%	3.4%	4.7%

文献 ID	Inoue2024[28]
試験の限界	レベチラセタムの投与有無によるサブグループにおいて、レベチラセタムの中止理由により層別化されていないこと 一部のサブグループ解析におけるサンプルサイズが小さいこと

CI; Confidence Interval.

表 3-2-6-2-8. N01193 試験の詳細[29]

文献 ID	French2010[29]			
臨床試験名	N01193 試験、NCT00175825			
実施場所	ブラジル、インド、メキシコ、米国の 4 カ国 41 施設			
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■			
対象集団	16 歳以上 65 歳以下の部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者			
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 65 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない			
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する 過去 2 年間にてんかん重積状態を経験			
介入	ブリーバラセタムを 5mg/日投与する	ブリーバラセタムを 20mg/日投与する	ブリーバラセタムを 50mg/日投与する	
比較対照	プラセボ			
試験デザイン	第 IIb 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験			
盲検化の方法	二重盲検			
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/週の減少率			
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上) 安全性及び忍容性			
統計解析手法	共分散分析 フィッシャーの正確検定 ロジスティック回帰モデル			
群	ブリーバラセタム 5mg/日+薬物 療法群	ブリーバラセタム 20mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬 物療法群	プラセボ+薬物 療法群

文献 ID	French2010[29]			
サンプルサイズ	50	52	52	54
フォローアップ期間	7 週			
年齢	平均年齢: 32.7	平均年齢: 35.3	平均年齢: 30.9	平均年齢: 33.6
性別	男性 n(%): 30 (60.0%)	男性 n(%): 28 (53.8%)	男性 n(%): 28 (53.8%)	男性 n(%): 24 (44.4%)
罹患年数	平均罹患年数: 16.0	平均罹患年数: 22.9	平均罹患年数: 19.1	平均罹患年数: 21.7
部分発作の回数	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.21	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.34	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.95	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.23
完全発作消失率	8.0%	7.7%	7.7%	1.9%
	記載なし			
50%レスポーター 達成率	32.0%	44.2%	55.8%	16.7%
	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 2.7 [1.0 - 7.0]、 p=0.047	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 4.3 [1.7 - 10.8]、 p=0.002	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 7.2 [2.8 - 18.6]、 p<0.001	該当なし
有害事象による治療 中断率	4.0%	1.9%	1.9%	5.6%
試験の限界	記載なし			

CI; Confidence Interval.

3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

ブリーバラセタムの薬事承認を取得するにあたって実施された有効性及び安全性に関する資料一覧を下記図 3-3-1 に示す。本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験1試験、国際共同第 III 相試験 4 試験の計 6 試験が検証的試験として提出された。検証的試験ではないが、これまでに探索試験として、国内第 I 相試験 2 試験が提出された。

ブリーバラセタムによる単剤療法の有効性・安全性を評価した臨床試験として、ヒストリカル・コントロールを用いた N01276 試験と N01306 試験が実施されたものの、試験中に中止となった患者が多かったため、いずれの試験も試験完了前に中止となった。

図 3-3-1. 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧*

資料区分	投与経路	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	経口	国内	N01209 試験 5.3.3.1.1 5.3.3.1.2	I	健康成人	Part A: 50 Part B: 30	Part A: プラセボ、又は本薬錠剤 2.5、10、25、50 若しくは 100 mg を単回経口投与 Part B: プラセボ、又は本薬錠剤 5、20 若しくは 100 mg/日を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	経口	国際共同	N01358 試験 5.3.5.1.4	III	部分発作を有する成人てんかん患者	768 ^{a)}	プラセボ、又は本薬錠剤 100 若しくは 200 mg/日を 1 日 2 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
	経口	国際共同	N01379 試験 5.3.5.2.2	III	部分発作を有する成人てんかん患者	766	本薬錠剤 50~200 mg/日を 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	経口	国際共同	EP0083 試験 5.3.5.1.3 5.3.5.1.8	III	部分発作を有する成人てんかん患者	449 ^{a)}	プラセボ、又は本薬錠剤 50 若しくは 200 mg/日を 1 日 2 回 12 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	経口	国際共同	EP0085 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.5	III	部分発作を有する成人てんかん患者	207	本薬錠剤 50~200 mg/日を 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	経口/ 静注	国内	EP0117 試験 5.3.1.2.1	I	健康成人	24 ^{a)}	本薬静注製剤 100 mg を 2 若しくは 15 分間で単回静注、又は本薬錠剤 100 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	静注	国内	EP0118 試験 5.3.5.2.3	III	部分発作を有する成人てんかん患者	10	本薬静注製剤 50~200 mg/日を 50 mg/分で 1 日 2 回 5 日間静注	安全性 有効性 薬物動態

a) 無作為化例数

*審議結果報告書の一部抜粋

各臨床試験の概略を表 3-3-1 から表 3-3-9 に記載する。


表 3-3-1. N01358 試験の詳細[25](再掲)

文献 ID	Klein2015[25]
実施場所	北米、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、ラテンアメリカ、アジアの 27 カ国 147 施設
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
対象集団	16 歳以上 80 歳以下の部分発作を有するてんかん患者

文献 ID	Klein2015[25]		
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 80 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない 初回受診前 3 カ月間に部分発作回数(二次性全般化発作を含む)が 1 カ月で 2 回以上		
主な除外基準	記載なし		
介入	ブリーバラセタムを 100mg/日投与する	ブリーバラセタムを 200mg/日投与する	
比較対照	プラセボ		
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/28 日の減少率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/28 日の減少率が 50%以上)		
主な副次評価項目	完全発作消失率 安全性及び忍容性		
統計解析手法	共分散分析 ロジスティック回帰モデル フィッシャーの正確検定		
群	ブリーバラセタム 100mg/日+薬物療法群	ブリーバラセタム 200mg/日+薬物療法群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ	253	250	261
フォローアップ期間	12 週		
年齢	平均年齢: 39.1	平均年齢: 39.8	平均年齢: 39.8
性別	女性 n(%): 151(59.7%)	女性 n(%): 117(46.8%)	女性 n(%): 128(49.0%)
罹患年数	平均罹患年数: 22.2	平均罹患年数: 23.4	平均罹患年数: 22.7
部分発作の回数	28 日あたりの部分発作回数の中央値: 9.5	28 日あたりの部分発作回数の中央値: 9.3	28 日あたりの部分発作回数の中央値: 10.0
完全発作消失率	5.2%	4.0%	0.8%
	プラセボとの比較	プラセボとの比較	該当なし

文献 ID	Klein2015[25]		
	p<0.001	p<0.001	
50%レスポナー 達成率	38.9%	37.8%	21.6%
	プラセボとの比較 p<0.001	プラセボとの比較 p<0.001	該当なし
有害事象による治療 中断率	8.3%	6.8%	3.8%
試験の限界	試験期間が短いこと		

表 3-3-2. EP0083 試験の詳細[28](再掲)

文献 ID	Inoue2024[28]	
実施場所	日本、中国、マレーシア、フィリピン、タイ、台湾、シンガポールの 7 カ国 94 施設	
登録期間		
対象集団	16 歳以上 80 歳以下の部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者	
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 80 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない 初回受診前 3 ヶ月間に部分発作回数(二次性全般化発作を含む)が 1 ヶ月で 2 回以上	
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間にてんかん重積状態を経験 初回受診前 90 日間にレベチラセタムを投与	
介入	ブリーバラセタムを 50mg/日投与する	ブリーバラセタムを 200mg/日投与する
比較対照	プラセボ	
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験	
盲検化の方法	二重盲検	
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/28 日の減少率	
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/28 日の減少率が 50%以上) 安全性	

文献 ID	Inoue2024[28]		
統計解析手法	共分散分析		
群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬物療法 群	ブリーバラセタム 200mg/日+薬物療 法群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ	151	148	147
フォローアップ期間	12 週		
年齢	平均年齢: 33.8	平均年齢: 35.2	平均年齢: 34.5
性別	女性 n(%): 76 (50.3%)	女性 n(%): 83 (56.1%)	女性 n(%): 82 (55.0%)
罹患年数	平均罹患年数: 17.1	平均罹患年数: 15.4	平均罹患年数: 17.2
部分発作の回数	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 9.0	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 7.8	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 9.8
完全発作消失率	4.6%	6.8%	0%
	プラセボとの比較 p=0.0146	プラセボとの比較 p=0.0017	該当なし
50%レスポーター 達成率	41.1%	49.3%	19.0%
	プラセボに対するオツ ズ比[95%CI]: 3.079 [1.796 - 5.278], p<0.0001	プラセボに対するオツ ズ比[95%CI]: 4.217 [2.459 - 7.231], p<0.0001	該当なし
有害事象による治療 中断率	2.6%	3.4%	4.7%
試験の限界	レベチラセタムの投与有無によるサブグループにおいて、レベチラセタムの 中止理由により層別化されていないこと 一部のサブグループ解析におけるサンプルサイズが小さいこと		

CI; Confidence Interval.

表 3-3-3. N01254 試験の詳細[23](再掲)

文献 ID	Kwan2014[23]
実施場所	オーストリア、ベルギー、チェコ、ドイツ、香港、インド、イタリア、ノルウェー、 南アフリカ、ロシア、シンガポール、韓国、スウェーデン、台湾、ウクライナの 15 カ国 74 施設
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■

文献 ID	Kwan2014[23]	
対象集団	16 歳以上 70 歳以下の部分発作または全般発作を有するてんかん患者	
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 70 歳以下 1~3 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない 部分発作(二次性全般化発作を含む)回数が 1 ヶ月で 2 回以上	
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間以内にてんかん重積状態を経験	
介入	20mg/日をブリーバラセタムの開始用量とする。 治験責任医師の判断により、2 週間ごとに 50、100、150mg/日まで増量する	
比較対照	プラセボ	
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験	
盲検化の方法	二重盲検	
主要評価項目	安全性及び忍容性	
副次評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/週の減少率 完全発作消失率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上)	
統計解析手法	共分散分析 フィッシャーの正確検定 ロジスティック回帰モデル	
群	ブリーバラセタム+薬物療法群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ*	323	108
フォローアップ期間	16 週	
年齢*	平均年齢: 36.4	平均年齢: 36.6
性別*	男性 n(%): 164 (50.8%)	男性 n(%): 60 (55.6%)
罹患年数*	平均罹患年数: 21.8	平均罹患年数: 22.1
部分発作の回数*	1 週間あたりの部分発作回数 の中央値: 2.21	1 週間あたりの部分発作回数 の中央値: 2.29
完全発作消失率*	1.5%	0%
	プラセボとの比較 p=0.337	
50%レスポナー 達成率	30.3%	16.7%
	プラセボとの比較 p=0.006	

文献 ID	Kwan2014[23]	
有害事象による治療 中断率	6.1%	5.0%
試験の限界	投与量を変更できる試験デザインになっていたこと 全般てんかん患者の参加が少数であったこと	

*部分発作を有するてんかん患者を対象とした結果

表 3-3-4. N01253 試験の詳細[24](再掲)

文献 ID	Biton2014[24]			
実施場所	オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、米国の 5 カ国 85 施設			
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■			
対象集団	16 歳以上 70 歳以下の部分発作を有するてんかん患者			
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 70 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない スクリーニング前 3 ヶ月間に部分発作回数が 1 ヶ月で 2 回以上			
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する スクリーニング前 1 年間にてんかん重積状態を経験			
介入	ブリーバラセタムを 5mg/日投与する	ブリーバラセタムを 20mg/日投与する	ブリーバラセタムを 50mg/日投与する	
比較対照	プラセボ			
試験デザイン	第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験			
盲検化の方法	二重盲検			
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/週の減少率			
主な副次評価項目	完全発作消失率 50%レスポナー達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上) 安全性及び忍容性			
統計解析手法	共分散分析 フィッシャーの正確検定 ロジスティック回帰モデル			
群	ブリーバラセタム 5mg/日+薬物 療法群	ブリーバラセタム 20mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬 物療法群	プラセボ+薬物 療法群

文献 ID	Van Paesschen2013[26]		
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する 登録前 5 年間にてんかん重積状態を経験		
介入	25mg/日をブリーバラセタムの開始用量とする 1 週間後に 50mg/日に増量する	50mg/日をブリーバラセタムの開始用量とする 1 週間ごとに 100、150mg/日に増量する	
比較対照	プラセボ		
試験デザイン	第 IIb 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	プラセボに対するブリーバラセタムの部分発作回数/週の減少率		
主な副次評価項目	50%レスポonder達成率(ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上) 完全発作消失率 安全性及び忍容性		
統計解析手法	反復測定 of 混合効果分析 ロジスティック回帰モデル		
群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬物療法 群	ブリーバラセタム 150mg/日+薬物療法 群	プラセボ+薬物療法群
サンプルサイズ	53	52	52
フォローアップ期間	12 週		
年齢	平均年齢: 38.2	平均年齢: 34.4	平均年齢: 40.0
性別	男性 n(%): 24(45.3%)	男性 n(%): 21(40.4%)	男性 n(%): 25(48.1%)
罹患年数	平均罹患年数: 25.1	平均罹患年数: 19.8	平均罹患年数: 21.0
部分発作の回数	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 1.75	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 2.94	1 週あたりの部分発作 回数の中央値: 2.27
完全発作消失率	9.4%	5.8%	1.9%
	記載なし		
50%レスポonder 達成率	35.8%	30.8%	17.3%
	プラセボに対するオツ	プラセボに対するオツ	該当なし

文献 ID	Ryvlin2014[27]			
群	ブリーバラセタム 20mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 50mg/日+薬 物療法群	ブリーバラセタム 100mg/日+薬 物療法群	プラセボ+薬物 療法群
サンプルサイズ	99	99	100	100
フォローアップ期間	12 週			
年齢	平均年齢: 35.7	平均年齢: 38.9	平均年齢: 38.0	平均年齢: 36.4
性別	男性 n(%): 61 (61.6%)	男性 n(%): 54 (54.5%)	男性 n(%): 58 (58.0%)	男性 n(%): 54 (54.0%)
罹患年数	平均罹患年数: 22.1	平均罹患年数: 22.3	平均罹患年数: 22.1	平均罹患年数: 20.4
部分発作の回数	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.93	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.80	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.02	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.07
完全発作消失率	2 人	0 人	4 人	0 人
	記載なし			
50%レスポンス 達成率	27.3%	27.3%	36.0%	20.0%
	プラセボとの比 較 p=0.339	プラセボとの比 較 p=0.372	プラセボとの比 較 p=0.0023	該当なし
有害事象による治療 中断率	4.0%	5.1%	5.0%	4.0%
試験の限界	難治性てんかん患者が含まれていたこと 他の集団への一般化可能性がないこと			

文献 ID	French2010[29]			
罹患年数	平均罹患年数: 16.0	平均罹患年数: 22.9	平均罹患年数: 19.1	平均罹患年数: 21.7
部分発作の回数	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.21	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.34	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 1.95	1 週間あたりの 部分発作回数の 中央値: 2.23
完全発作消失率	8.0%	7.7%	7.7%	1.9%
	記載なし			
50%レスポーター 達成率	32.0%	44.2%	55.8%	16.7%
	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 2.7 [1.0 - 7.0]、 p=0.047	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 4.3 [1.7 - 10.8]、 p=0.002	プラセボに対す るオッズ比 [95%CI]: 7.2 [2.8 - 18.6]、 p<0.001	該当なし
有害事象による治療 中断率	4.0%	1.9%	1.9%	5.6%
試験の限界	記載なし			

CI; Confidence Interval.

表 3-3-8. N01276 試験の詳細[30]

文献 ID	Arnold2018[30]	
実施場所	オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、ドイツ、スウェーデン、米国の 7 カ国	
登録期間	■■■■ ■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	
対象集団	16 歳以上 75 歳以下の部分発作を有するてんかん患者	
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 75 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない	
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する 過去 1 年間にてんかん重積状態を経験	
介入	ブリーバラセタムを 50mg/日投与 する	ブリーバラセタムを 100mg/日投与 する
比較対照	ヒストリカル・コントロール	
試験デザイン	第 III 相ヒストリカル・コントロール二重盲検ランダム化並行群間比較試験	

文献 ID	Arnold2018[30]		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	ブリーパラセタム 50mg/日群における、ベースライン時点の抗てんかん薬の漸減開始後 112 日時点での累積離脱率		
主な副次評価項目	ブリーパラセタム 100mg/日群における、終了基準(ベースラインからの部分発作回数/28 日が 2 倍以上、全般性強直間代発作の発生、等)を満たした患者数とその割合 終了イベントの初回発生までの時間 安全性及び忍容性		
統計解析手法	カプランマイヤー法		
群	ブリーパラセタム 50mg/日群	ブリーパラセタム 100mg/日群	ヒストリカル・コントロール群
サンプルサイズ	68	20	記載なし
フォローアップ期間	16 週		
年齢	平均年齢: 37.7	平均年齢: 43.6	記載なし
性別	女性 n(%): 33 (48.5%)	女性 n(%): 8 (40.0%)	記載なし
罹患年数	平均罹患年数: 16.7	平均罹患年数: 25.4	記載なし
部分発作の回数	28 日あたりの部分発作回数の中央値: 5.5	28 日あたりの部分発作回数の中央値: 6.0	記載なし
完全発作消失率	該当なし		
50%レスポンス達成率	該当なし		
有害事象による治療中断率	記載なし	記載なし	記載なし
試験の限界	記載なし		

表 3-3-9. N01306 試験の詳細[30]

文献 ID	Arnold2018[30]
実施場所	フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、米国の 6 カ国
登録期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
対象集団	16 歳以上 75 歳以下の部分発作を有するてんかん患者
主な選択基準	年齢が 16 歳以上 75 歳以下 1~2 種類の抗てんかん薬でコントロールできていない

文献 ID	Arnold2018[30]		
主な除外基準	非運動発作のみを有する 心因性非てんかん発作を有する 過去 1 年間にてんかん重積状態を経験		
介入	ブリーバラセタムを 50mg/日投与 する	ブリーバラセタムを 100mg/日投与 する	
比較対照	ヒストリカル・コントロール		
試験デザイン	第 III 相ヒストリカル・コントロール二重盲検ランダム化並行群間比較試験		
盲検化の方法	二重盲検		
主要評価項目	ブリーバラセタム 50mg/日群における、ベースライン時点の抗てんかん薬 の漸減開始後 112 日時点での累積離脱率		
主な副次評価項目	ブリーバラセタム 100mg/日群における、終了基準(ベースラインからの部 分発作回数/28 日が 2 倍以上、全般性強直間代発作の発生、等)を満たし た患者数とその割合 終了イベントの初回発生までの時間 安全性及び忍容性		
統計解析手法	カプランマイヤー法		
群	ブリーバラセタム 50mg/日群	ブリーバラセタム 100mg/日群	ヒストリカル・コントロー ル群
サンプルサイズ	68	20	記載なし
フォローアップ期間	16 週		
年齢	平均年齢: 39.0	平均年齢: 44.3	記載なし
性別	女性 n(%): 27 (57.4%)	女性 n(%): 11 (73.3%)	記載なし
罹患年数	平均罹患年数: 16.9	平均罹患年数: 16.1	記載なし
部分発作の回数	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 6.5	28 日あたりの部分発 作回数の中央値: 6.0	記載なし
完全発作消失率	該当なし		
50%レスポナー 達成率	該当なし		
有害事象による治療 中断率	記載なし	記載なし	記載なし
試験の限界	記載なし		

3.4 システマティックレビューのリサーチクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)

分析対象集団(b)におけるレベチラセタム＋薬物療法に対するブリーバラセタム＋薬物療法の間接比較を目的としたシステマティックレビューのクリニカルクエスチョンを表 3-4-1 に示す。

間接比較を目的としたシステマティックレビューは併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者を対象としたランダム化比較試験の同定を目的とした。

システマティックレビューは類似の先行研究である Charokopou らの研究をベースとして異なる比較対照の設定を行った[31]。

2015 年 9 月 24 日までの海外文献は、Charokopou らのシステマティックレビューの結果を引用した。それ以外の文献は以下の3つに分け、システマティックレビューを実施した。

- Charokopou らが実施したシステマティックレビューの検索日(2015 年 9 月 24 日)以降に公表されていた海外文献(検索 A)
- Charokopou らが実施したシステマティックレビューに含まれていない、一部の日本で承認されている抗てんかん薬(クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール)を対象とした海外文献(検索 B)
- Charokopou らが実施したシステマティックレビューに含まれていない国内文献(検索 C)

表 3-4-1. 間接比較を目的としたシステマティックレビューのクリニカルクエスチョン(分析対象集団(b))

項目	内容
患者(Patient)	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者
介入(Intervention)	ブリーバラセタム+薬物療法 レベチラセタム+薬物療法 カルバマゼピン+薬物療法 エスリカルバゼピン+薬物療法 ガバペンチン+薬物療法 ラコサミド+薬物療法 ラモトリギン+薬物療法 オクスカルバゼピン+薬物療法 ペランパネル+薬物療法 プレガバリン+薬物療法 フェニトイン+薬物療法 レチガビン+薬物療法 トピラマート+薬物療法 バルプロ酸+薬物療法 ゾニサミド+薬物療法 クロバザム+薬物療法 クロナゼパム+薬物療法 フェノバルビタール+薬物療法
比較対照(Comparator)	上記介入のいずれか、またはプラセボ+薬物療法
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポナー達成率 有害事象による治療中断率
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験
言語	日本語 英語
文献検索期間	2024年12月31日まで

3.5 システマティックレビューの結果（異なる比較対照あるいは単群試験）

3.5.1 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準

3.4 節に示した分析対象集団(b)におけるクリニカルクエスチョンに基づき、システマティックレビューにおける臨床研究の組み入れ基準及び除外基準は表 3-5-1-1 の通りとした。

表 3-5-1-1. 臨床研究の組み入れ基準及び除外基準(分析対象集団(b))

項目	組み入れ基準	除外基準
患者(Patient)	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者	左記の患者以外
介入(Intervention)	ブリーバラセタム＋薬物療法 レベチラセタム＋薬物療法 カルバマゼピン＋薬物療法 エスリカルバゼピン＋薬物療法 ガバペンチン＋薬物療法 ラコサミド＋薬物療法 ラモトリギン＋薬物療法 オクスカルバゼピン＋薬物療法 ペランパネル＋薬物療法 プレガバリン＋薬物療法 フェニトイン＋薬物療法 レチガビン＋薬物療法 トピラマート＋薬物療法 バルプロ酸＋薬物療法 ゾニサミド＋薬物療法 クロバザム＋薬物療法 クロナゼパム＋薬物療法 フェノバルビタール＋薬物療法	左記の介入以外
比較対照(Comparator)	上記介入のいずれか、またはプラセボ＋薬物療法	左記の介入以外
アウトカム(Outcome)	完全発作消失率 50%レスポンドー達成率 有害事象による治療中断率	左記のアウトカムが報告されていない

項目	組み入れ基準	除外基準
研究タイプ(Study type)	ランダム化比較試験	左記の研究以外
言語	日本語 英語	左記の言語以外
公表年	問わない	なし

3.5.2 使用したデータベース

3.2.2 節と同様のデータベースを使用した。

3.5.3 使用した検索式

詳細な検索式については別添 2 に記載した。

3.5.4 レビューの方法

3.2.4 節と同様の手順でレビューを実施した。

採用となった文献において、臨床試験の risk of bias(RoB)の評価を実施した。RoB の評価には、表 3-5-4-1 に示す NICE で推奨されている基準(NICE checklist)に基づいて評価した[32]。

表 3-5-4-1. NICE checklist

項目	評価方法
Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価
Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価

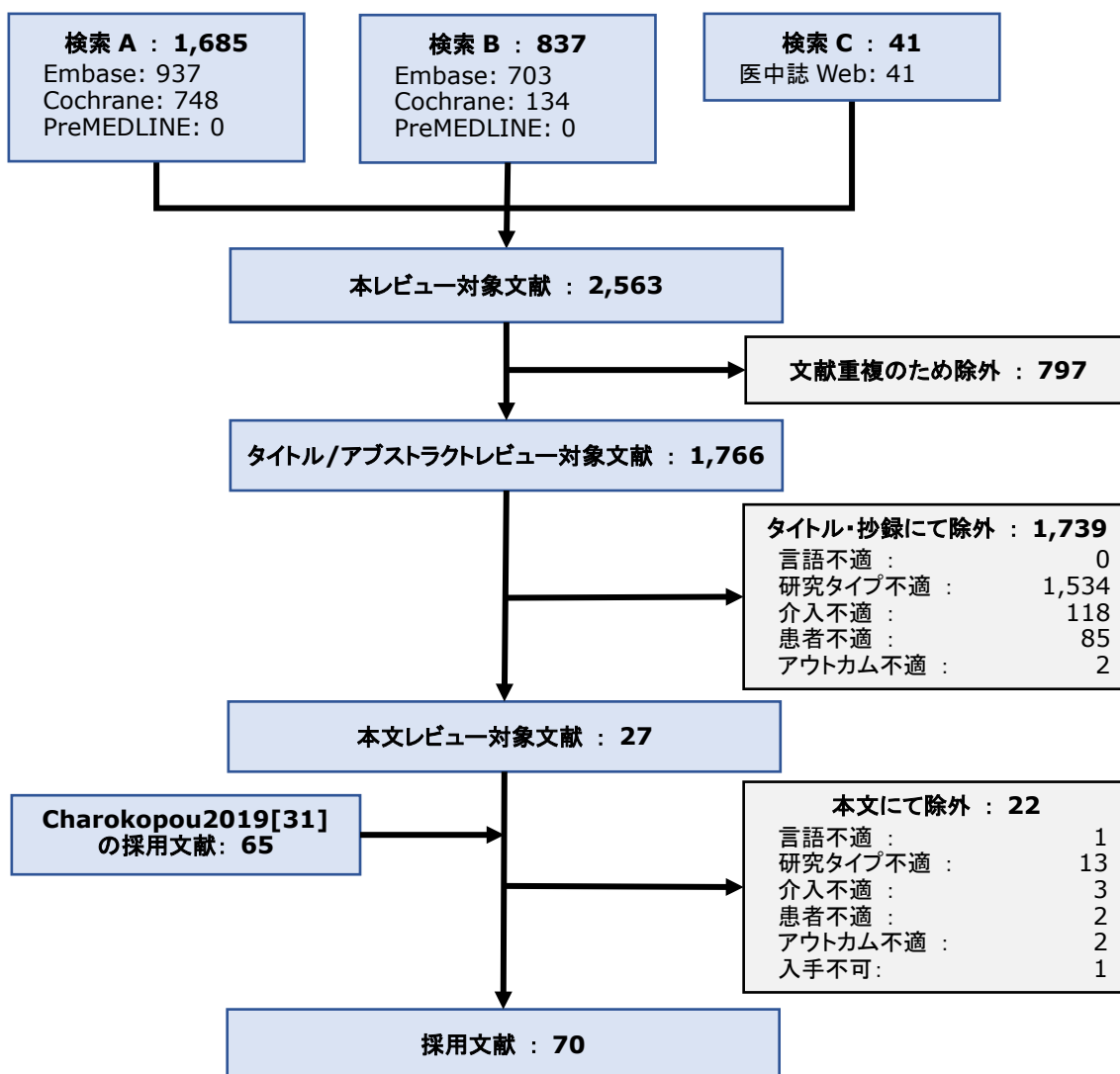
項目	評価方法
(医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか)	
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか)	yes, no, not clear, N/A のいずれかで評価

N/A; Not Applicable.

3.5.5 PRISMA フロー図

分析対象集団(b)におけるシステマティックレビューの PRISMA フロー図を図 3-5-5-1 に示す。システマティックレビューの結果、70 件の臨床試験が同定された[23]-[29],[33]-[95]。

図 3-5-5-1. PRISMA フロー図



3.5.6 各臨床試験の概要

各臨床研究の概要は別添 3 に記載した。

3.5.7 バイアスの評価

バイアスの評価結果は別添 4 に記載した。

3.6 既存データの再解析【該当する場合のみ】

該当しない。

3.7 メタアナリシスの詳細【該当する場合のみ】

該当しない。

3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

3.8.1 間接比較の方法

頻度論的ネットワークメタアナリシスによる統計手法を用いてレベチラセタム＋薬物療法に対するブリーバラセタム＋薬物療法の追加的有用性を検討した[96]。

ネットワークメタアナリシスで推定するアウトカムを表 3-8-1-1 に示す。ネットワークメタアナリシスで推定した各治療のオッズ比は P-score(当該治療の部分発作減少効果または安全性が第 1 位となる確率)と合わせてフォレストプロットに図示した。

表 3-8-1-1. ネットワークメタアナリシスで推定したアウトカム

アウトカム	定義	推定した統計量
完全発作消失率	治療効果評価時点において一定期間の部分発作が完全に消失した患者割合	オッズ比
50%レスポナー達成率	治療効果評価時点において一定期間の部分発作回数減少率 50%以上を達成した患者割合	オッズ比
有害事象による治療中断率	ベースラインから治療効果判定時点までにいずれかの有害事象によって治療を中断した患者割合	オッズ比

各アウトカムに対する解析結果の妥当性評価のため下記の 4 点について検証を行った。

- ・ 異質性: ネットワークメタアナリシスに組み込んだ試験の異質性の大きさは I^2 値によって評価した。また、モデル全体の異質性検定による P 値から、ネットワークメタアナリシスに用いるモデルを判断した。
- ・ 間接比較への依存度: ネットワークの分割手法を用いてネットワークメタアナリシスの推定を間接推定と直接推定に分割し、その一致性を評価した。
- ・ 間接比較と直接比較の一致性: 各比較を推定するために使用される直接推定と間接推定の比率、最小並列度(minimal parallelism)及び平均パス長(mean path

length)を用いて評価した。

- ・ 出版バイアス: ネットワークメタアナリシスにおける出版バイアスを通常のメタアナリシスと同様の統計手法で評価することは困難であるため、ネットワークメタアナリシスにおける出版バイアスの評価には比較調整済みファネルプロット(comparison-adjusted funnel plot)を用いた[97]。また、非対称性の検定には Egger の検定を用いた。比較調整済みファネルプロットを作成する際にはアウトカムの大きさは Chen らの研究で報告されていた登場年が新しい治療ほど効果が高いことを仮定した[98]。

3.8.2 間接比較に用いた解析ソフトウェア

統計解析ソフトウェアは ████████ を使用した。また、ネットワークメタアナリシスの実行には以下のパッケージを用いた。

- ・ 統計量の推定及び可視化: {netmeta} パッケージ[99]
- ・ 間接比較への依存度の可視化(各比較を推定するために使用される直接推定と間接推定の比率): {dmetar} パッケージ[100]

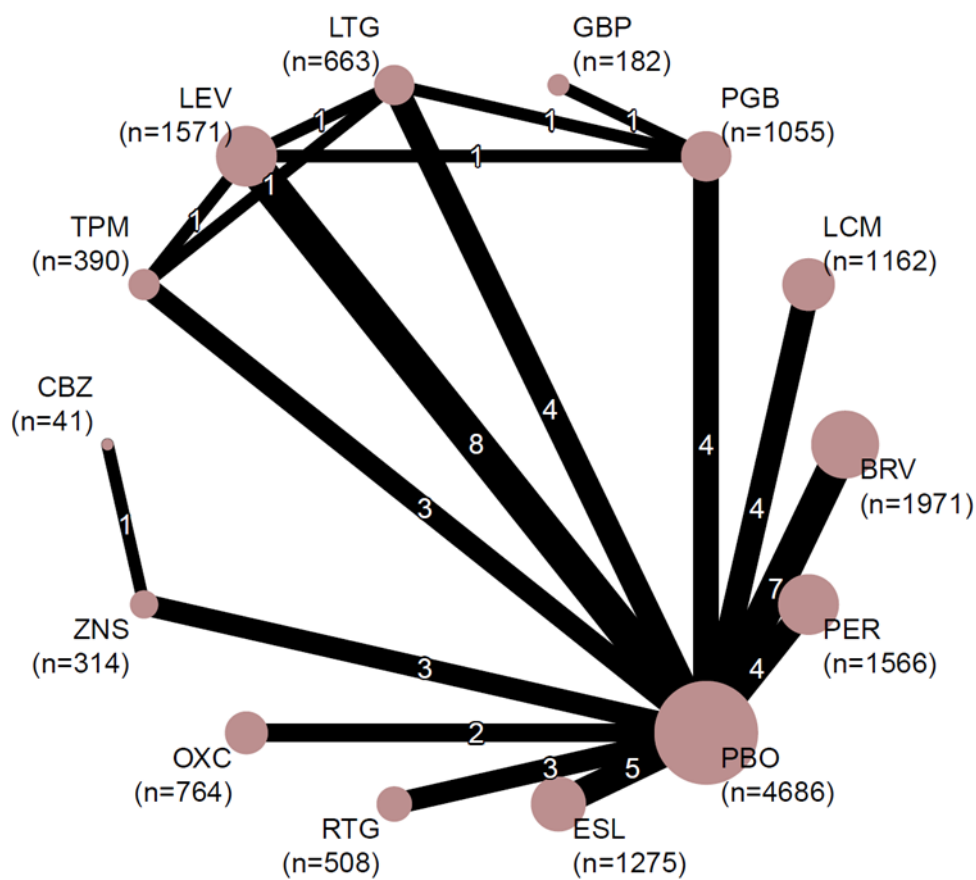
解析に使用したデータセットは別添 5 に記載した。データセットの作成に際し、システムティックレビューで同定された個々の臨床試験において投与量が異なる同一の治療群が設定されていた場合、イベント数とベースラインの患者数は同一の治療ごとに合計し、臨床試験コードと治療コードの組み合わせがユニークキーとなるようにシステムティックレビューの抽出情報を統合した。統合後のデータセットにおいてイベント数が 0 のローデータはオッズ比が計算できないため、イベント数を 0.5 に補完した。

3.8.3 間接比較の結果

3.8.3.1 完全発作消失率

完全発作消失率のネットワーク図を図 3-8-3-1-1 に示す。完全発作消失率の解析には 52 試験 54 件の比較が組み込まれた。

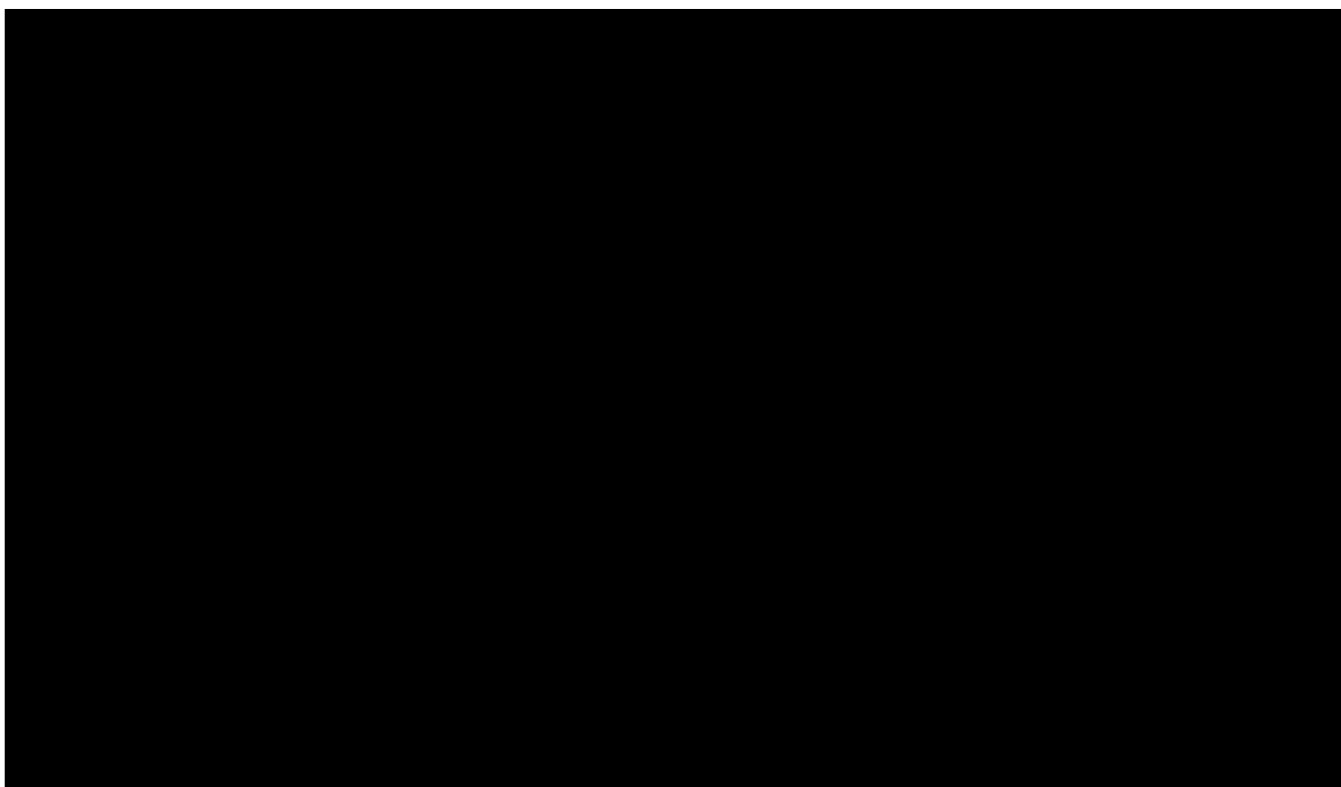
図 3-8-3-1-1. ネットワーク図(完全発作消失率)



BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, CLB; クロバザム, CZP; クロナゼパム, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, PHB; フェノバルビタール, PHT; フェニトイン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ゾニサミド。

プラセボ+薬物療法を基準とした完全発作消失率のフォレストプロットを図 3-8-3-1-2 に示す。異質性の指標である I^2 値は 0%[95%信頼区間: 0.0%, 35.8%]であり、異質性検定の P 値は 0.912 を示した。したがって、完全発作消失率の推定には共通効果モデル(common effect model)を採用した。また、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の完全発作消失率のオッズ比は 1.208[95%信頼区間: 0.457, 3.194]と推定された。

図 3-8-3-1-2. フォレストプロット(完全発作消失率)



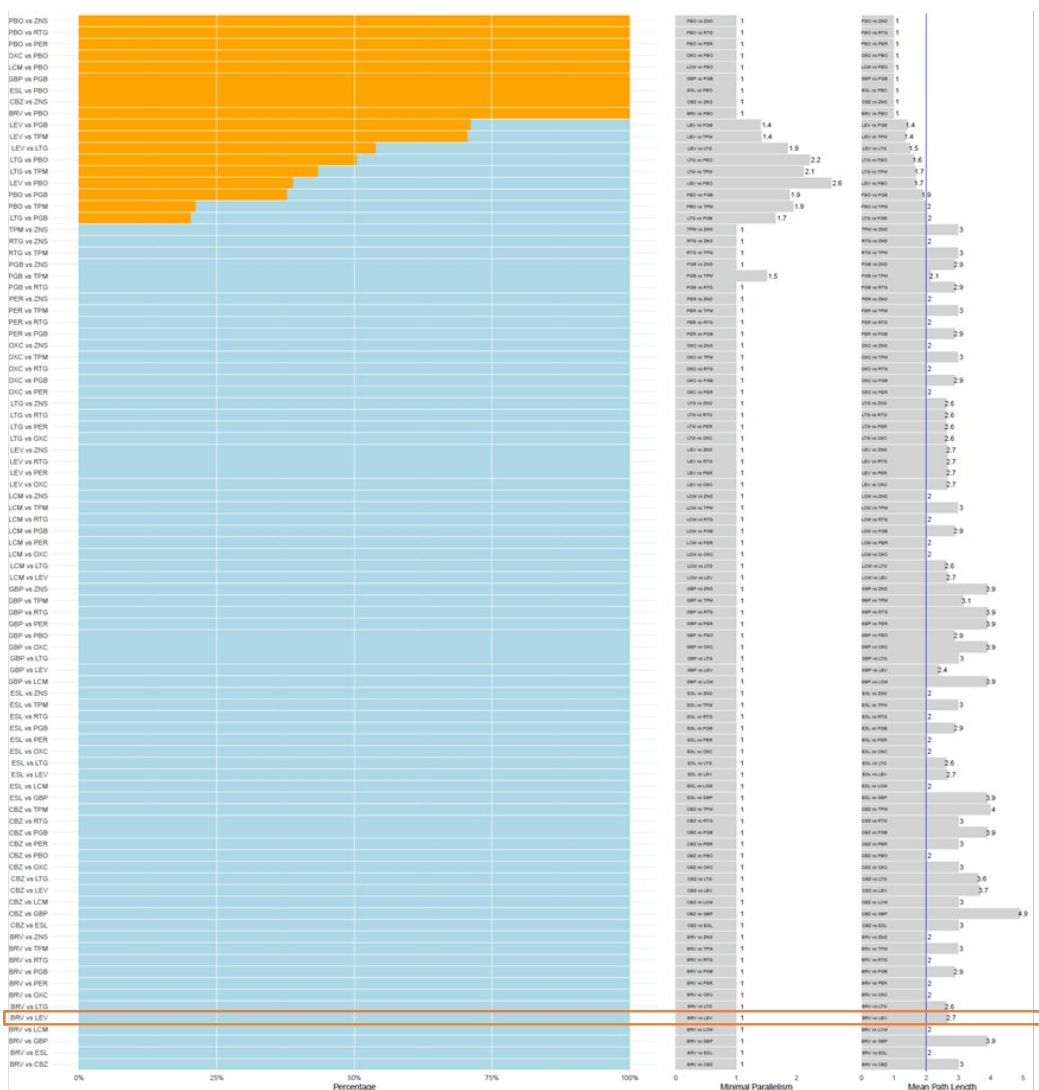
BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

P-score; 当該治療の部分発作減少効果または安全性が第 1 位となる確率

完全発作消失率の解析における間接比較の依存度を図 3-8-3-1-3 に示す。プラセボ+薬物療法を比較対照とした臨床試験が多数を占めていたため、多くの比較が間接比較の結果に依存していた。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較への依存度は 100%であった。

ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における平均パス長(mean path length)は 2.7 と高い値であり、平均パス長が 2 以上の比較は信頼性が低いとされているため、間接比較結果は慎重に解釈されるべきことが示された[100]。

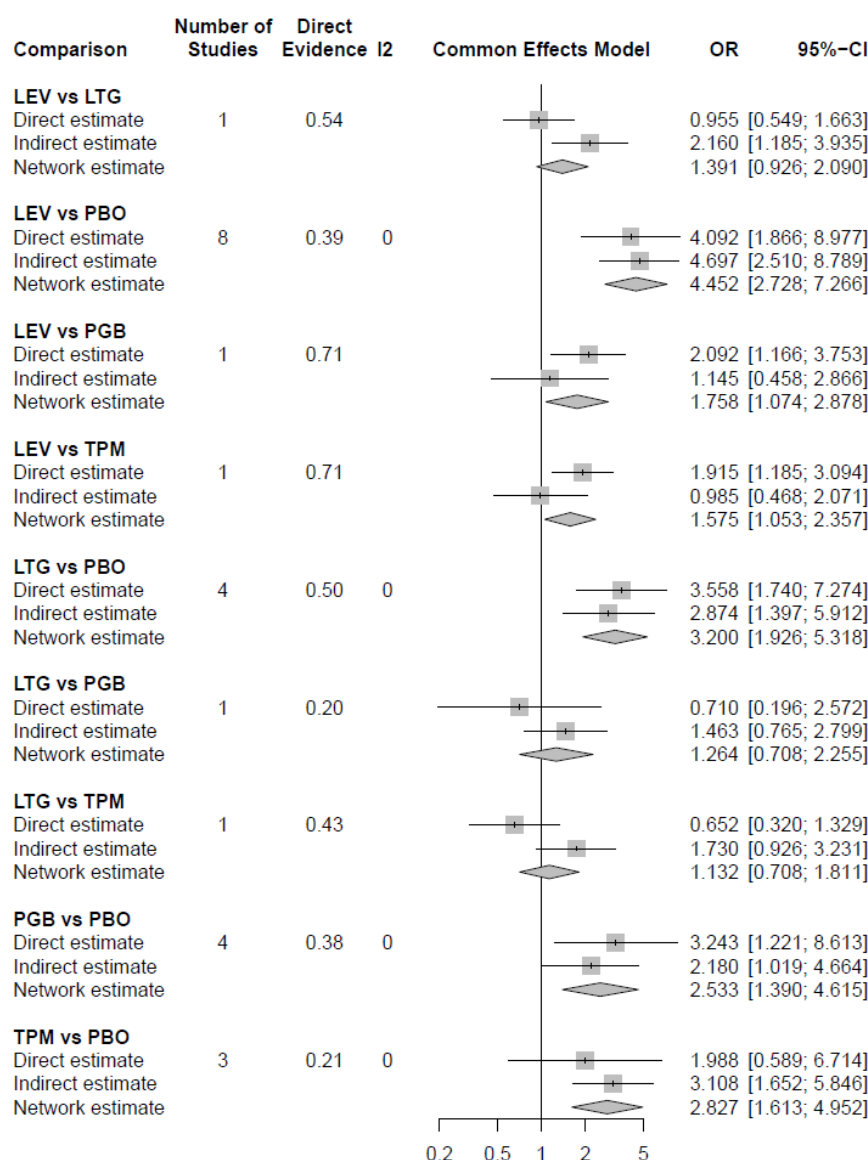
図 3-8-3-1-3. 間接比較の依存度(完全発作消失率)



BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ベランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

完全発作消失率の解析における間接比較と直接比較の一致性を図 3-8-3-1-4 に示す。単一の試験が 1 つしかない比較については直接比較と間接比較の推定値に若干の差が生じていた。複数の試験が組み込まれた比較については間接比較と直接比較の結果に一致性が見られると考えられた。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法を直接比較した試験がないため、ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較と直接比較の一致性は検証できなかった。

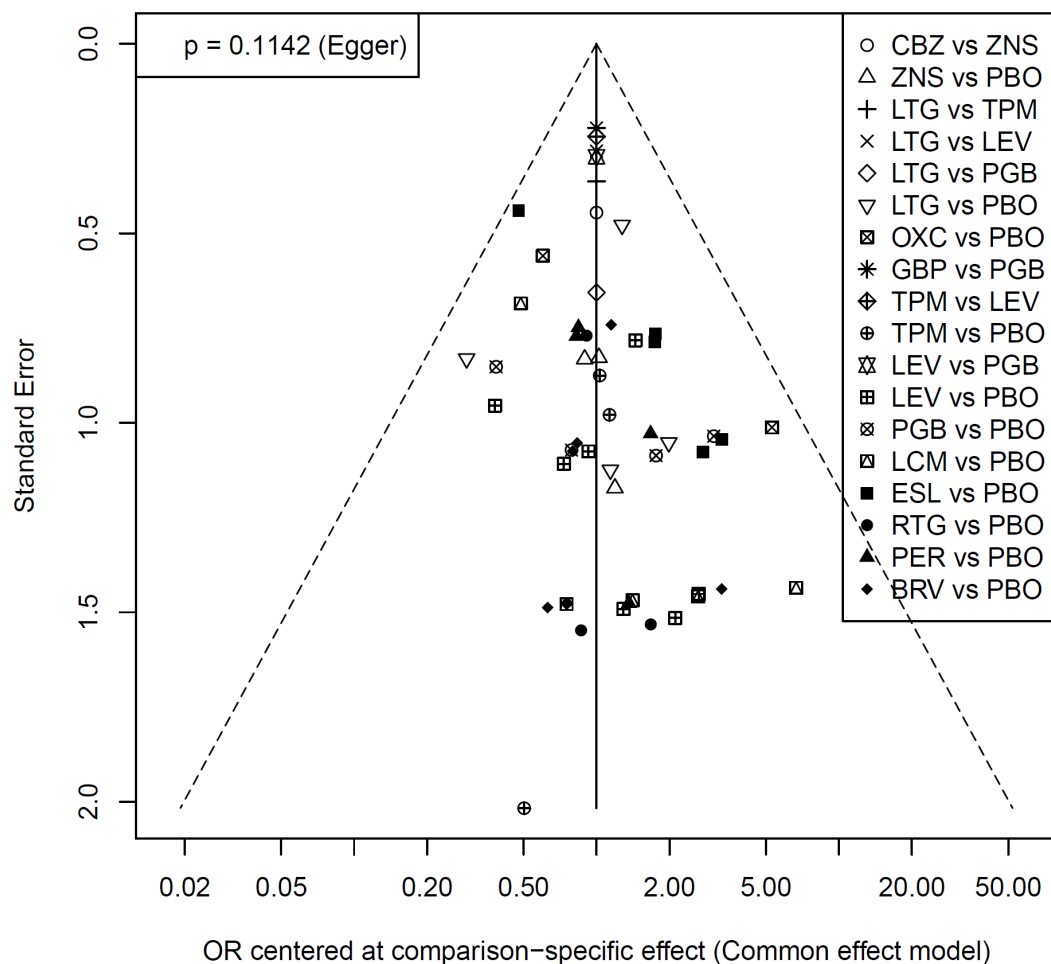
図 3-8-3-1-4. 間接比較と直接比較の一致性(完全発作消失率)



LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, PBO; プラセボ, PGB; プレガバリン, TPM; トピラマート.

完全発作消失率の比較調整済みファンネルプロットを図 3-8-3-1-5 に示す。Egger 検定の P 値は 0.1142 であり、統計的に有意な出版バイアスはないと考えられた。

図 3-8-3-1-5. 比較調整済みファンネルプロット(完全発作消失率)

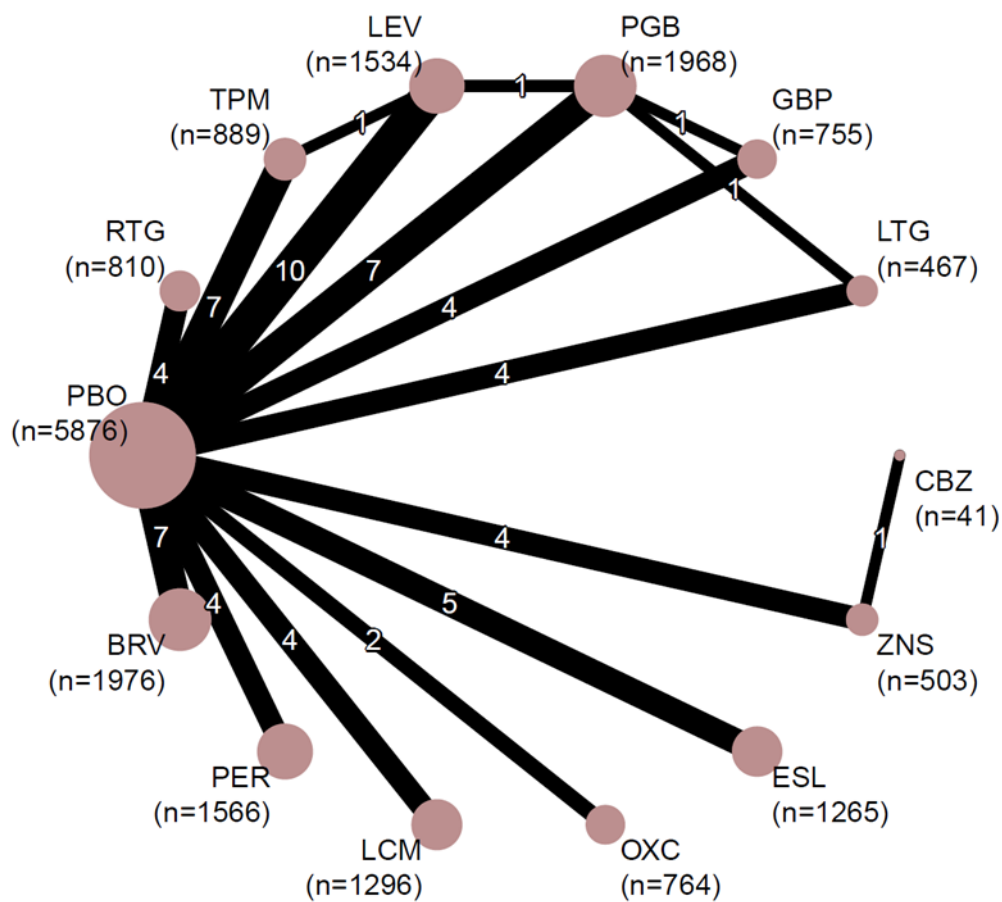


BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

3.8.3.2 50%レスポンス達成率

50%レスポンス達成率のネットワーク図を図 3-8-3-2-1 に示す。完全発作消失率の解析には 65 試験 67 件の比較が組み込まれた。

図 3-8-3-2-1. ネットワーク図(完全発作消失率)

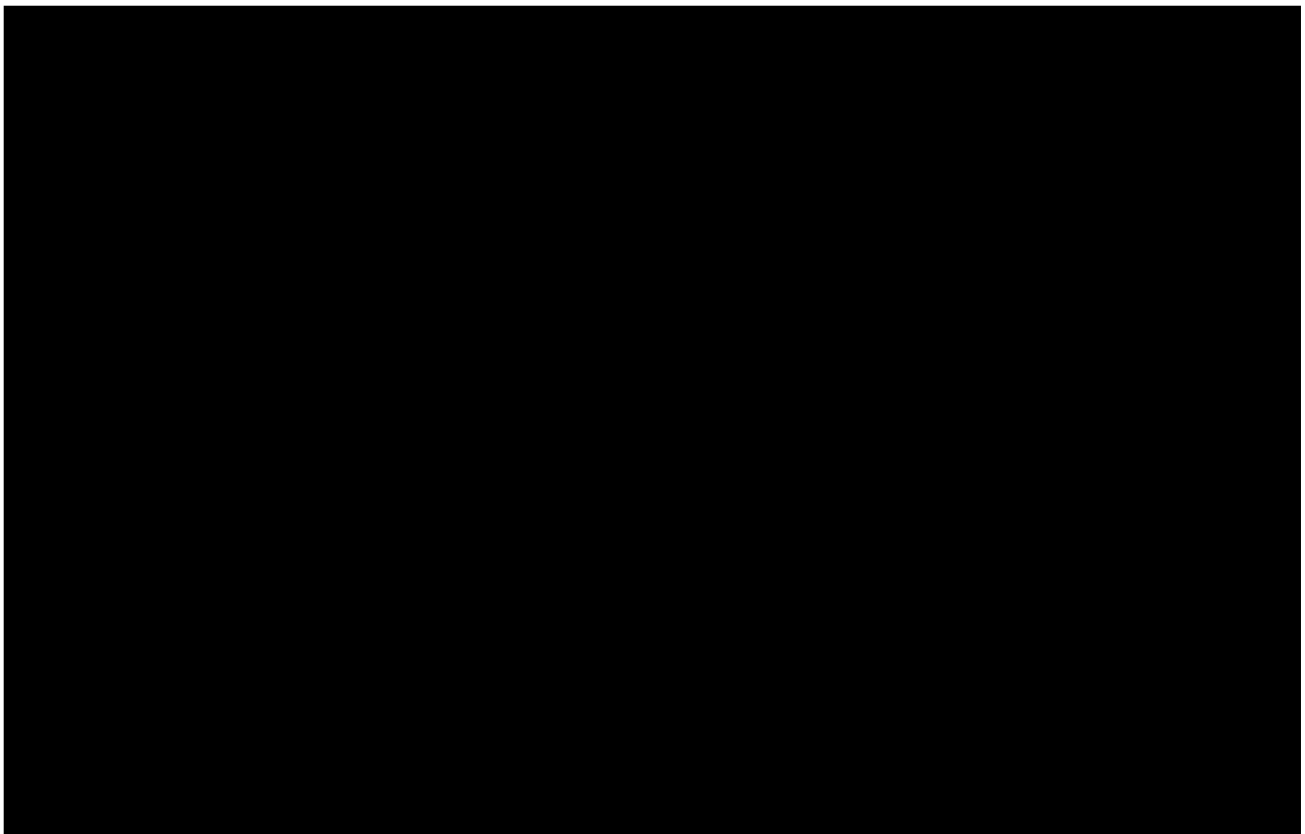


BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド。

プラセボ+薬物療法を基準とした 50%レスポンス達成率のフォレストプロットを図 3-8-3-2-2 に示す。

異質性の指標である I^2 値は 27.3%[95%信頼区間: 0.0%, 48.3%]であり、異質性検定の P 値は 0.036 を示した。したがって、50%レスポンス達成率の推定にはランダム効果モデル (random effect model)を採用した。また、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の 50%レスポンス達成率のオッズ比は 0.787[95%信頼区間: 0.554, 1.118]と推定された。

図 3-8-3-2-2. フォレストプロット(50%レスポンス達成率)



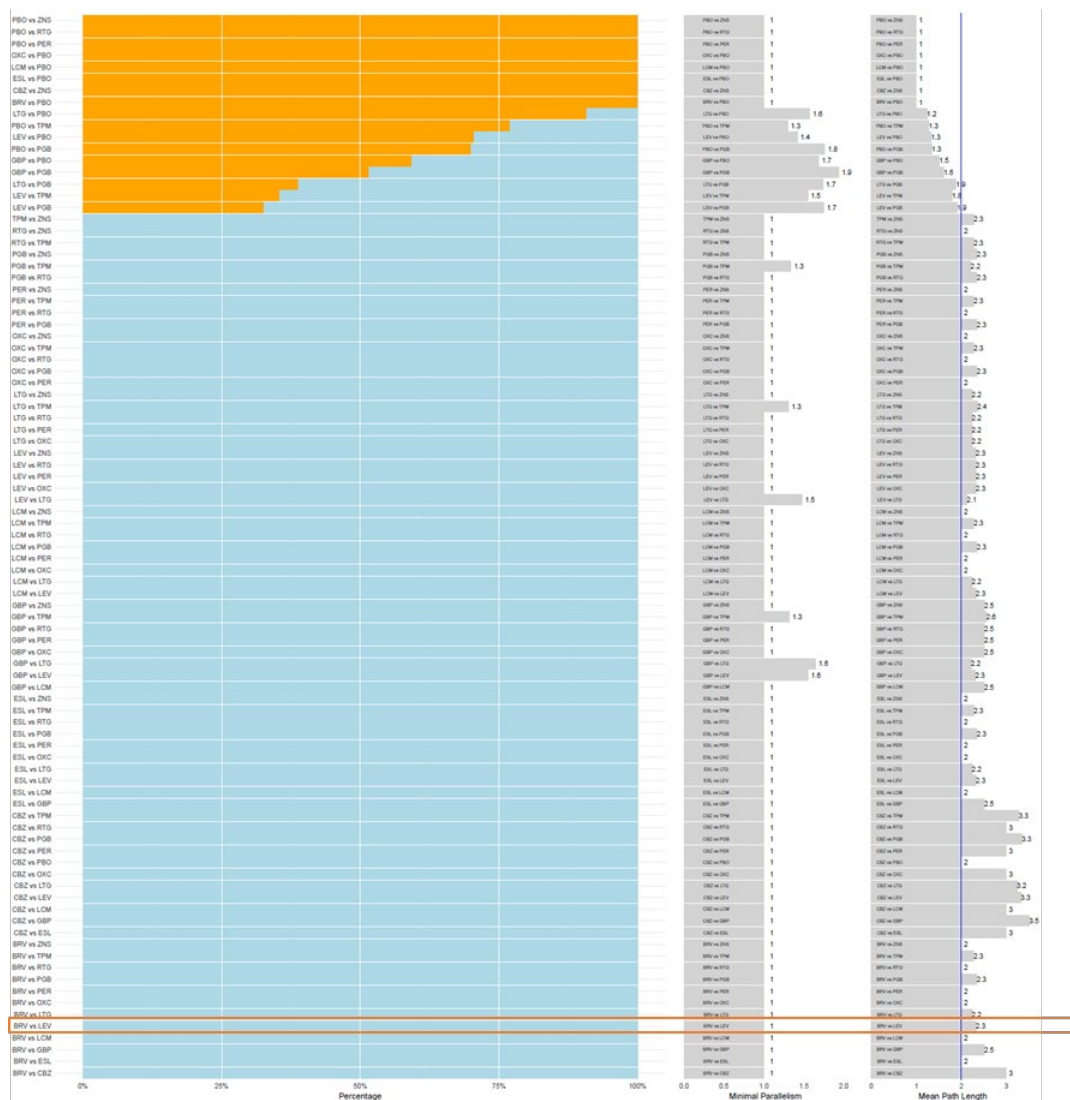
BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

P-score; 当該治療の部分発作減少効果または安全性が第 1 位となる確率

50%レスポナー達成率の解析における間接比較への依存度を図 3-8-3-2-3 に示す。プラセボ+薬物療法を比較対照とした臨床試験が多数を占めていたため、多くの比較が間接比較の結果に依存していた。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較への依存度は100%であった。

ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における平均パス長(mean path length)は2.3と高い値であり、平均パス長が2以上の比較は信頼性が低いとされているため、間接比較結果は慎重に解釈されるべきことが示された[100]。

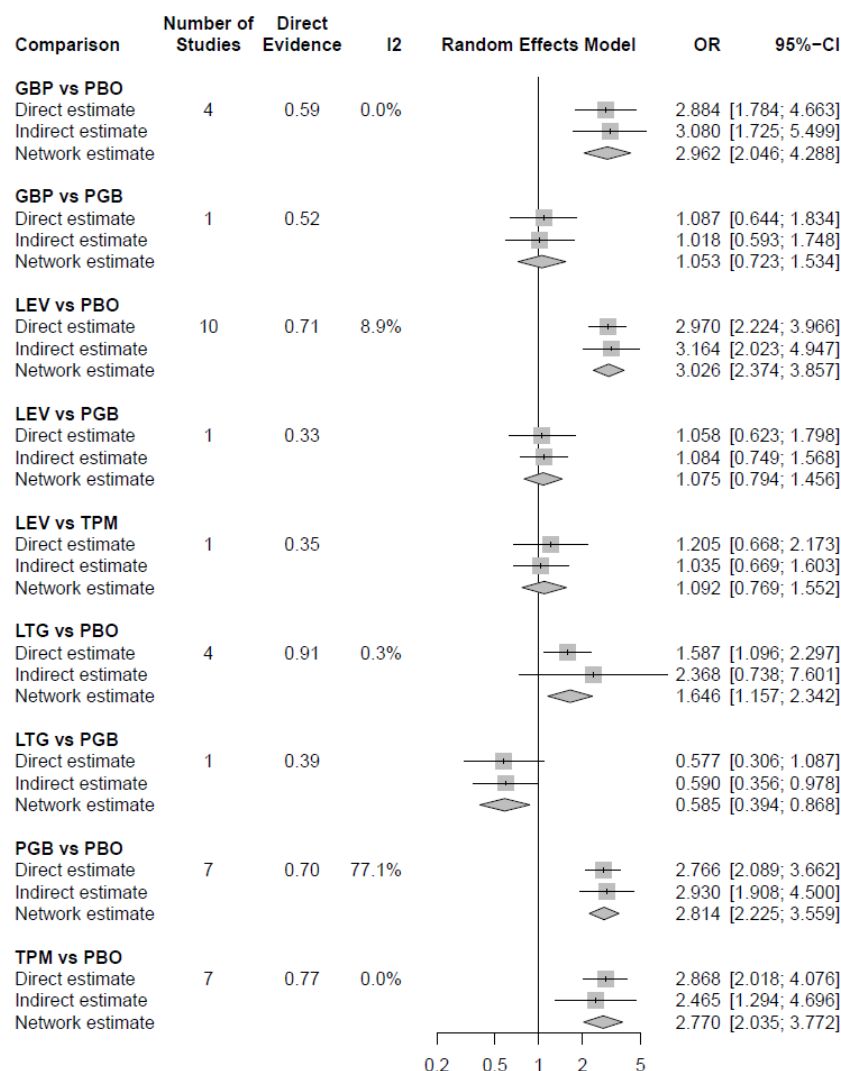
図 3-8-3-2-3. 間接比較の依存度(50%レスポナー達成率)



BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガピン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

50%レスポナー達成率の解析における間接比較と直接比較の一致性を図 3-8-3-2-4 に示す。全体的に間接比較と直接比較の不一致は生じてなかった。ラモトリギン+薬物療法とプラセボ+薬物療法の比較は間接比較によってオッズ比の信頼区間が広がっているため、推定が不安定であった。プレガバリン+薬物療法とプラセボ+薬物療法の比較は組み込まれた試験の異質性が高いものの間接比較と直接比較の不一致は生じていなかった。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法を直接比較した試験がないため、ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較と直接比較の一致性は検証できなかった。

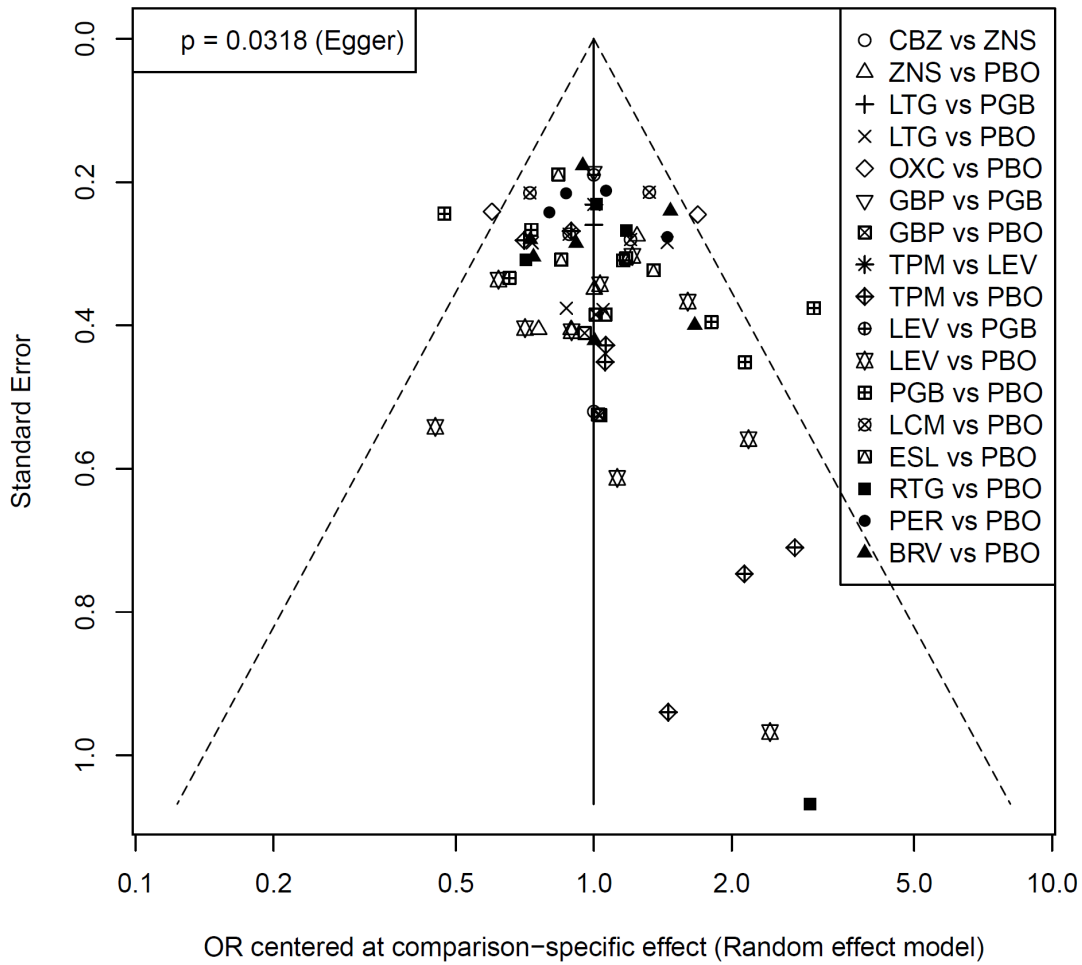
図 3-8-3-2-4. 間接比較と直接比較の一致性(50%レスポナー達成率)



GBP; ガバペンチン, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, PBO; プラセボ, PGB; プレガバリン, TPM; トピラマート.

50%レスポンドー達成率の比較調整済みファンネルプロットを図 3-8-3-2-5 に示す。Egger 検定の P 値は 0.0318 であり、統計的に有意な出版バイアスがあると考えられた。

図 3-8-3-2-5. 比較調整済みファンネルプロット(50%レスポンドー達成率)

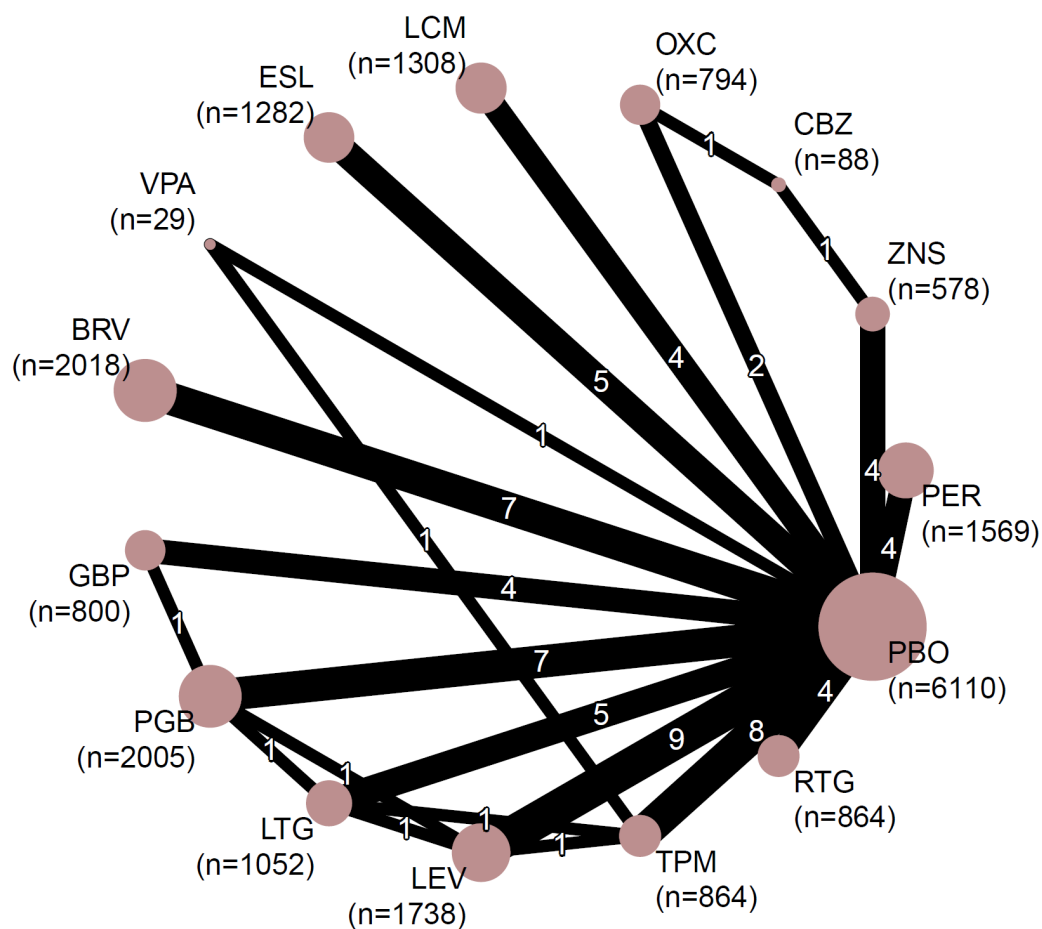


BRV; プリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバベンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, ZNS; ゾニサミド.

3.8.3.3 有害事象による治療中断率

有害事象による治療中断率のネットワーク図を図 3-8-3-3-1 に示す。有害事象による治療中断率の解析には 69 試験 73 件の比較が組み込まれた。

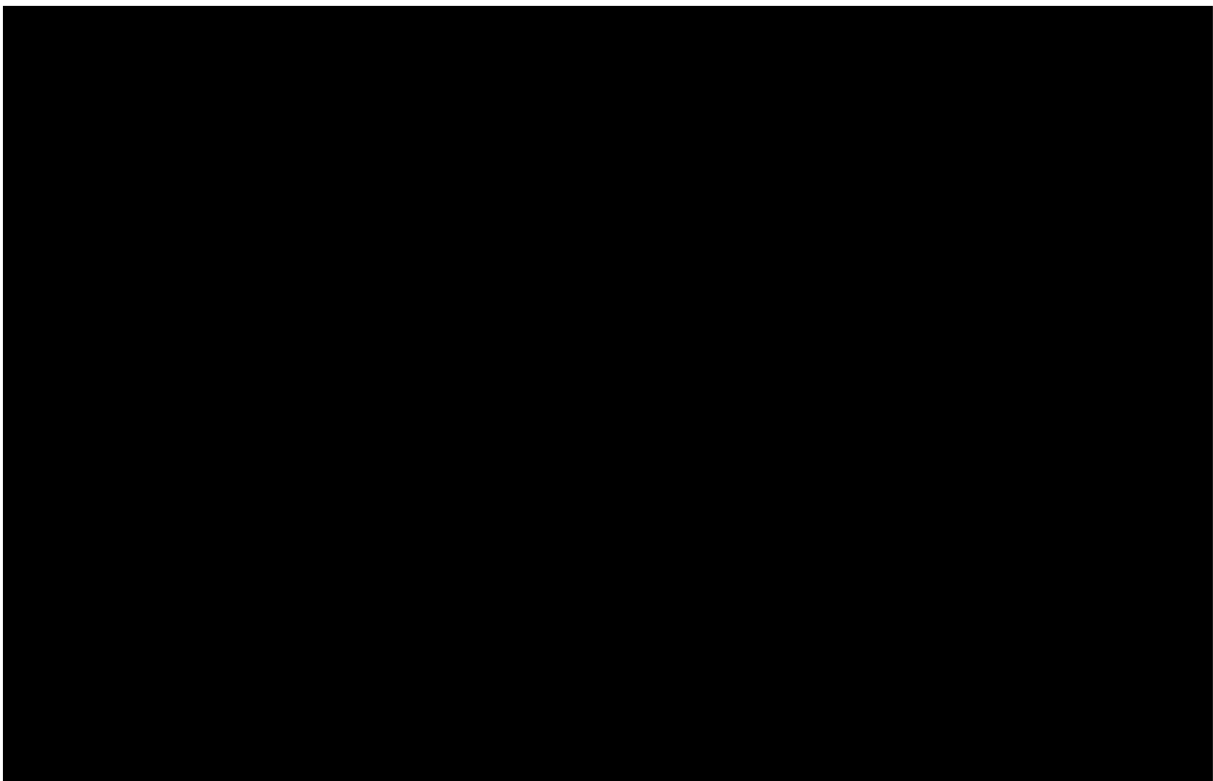
図 3-8-3-3-1. ネットワーク図(有害事象による治療中断率)



BRV; プリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ゾニサミド。

プラセボ+薬物療法を基準とした有害事象による治療中断率のフォレストプロットを図 3-8-3-3-2 に示す。異質性の指標である I^2 値は 8.8%[95%信頼区間: 0.0%, 34.3%]であり、異質性検定の P 値は 0.287 を示した。したがって、有害事象による治療中断率の推定には共通効果モデル(common effect model)を採用した。また、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の有害事象による治療中断率のオッズ比は 0.678[95%信頼区間: 0.397, 1.158]と推定された。

図 3-8-3-3-2. フォレストプロット(有害事象による治療中断率)



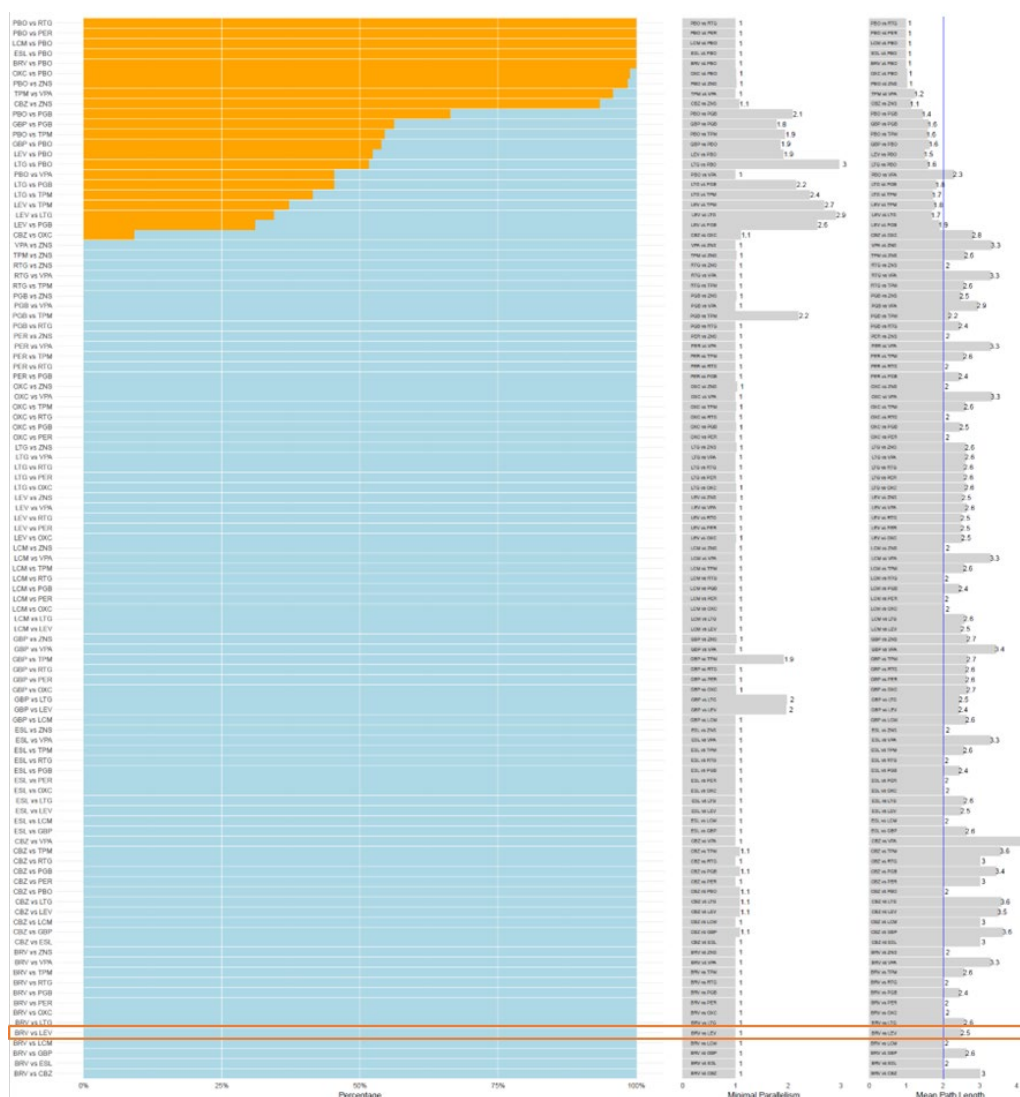
BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ゾニサミド。

P-score; 当該治療の部分発作減少効果または安全性が第 1 位となる確率

有害事象による治療中断率の解析における間接比較への依存度を図3-8-3-3-3に示す。プラセボ+薬物療法をコントロール群とした臨床試験が多数を占めていたため、多くの比較が間接比較の結果に依存していた。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較への依存度は100%であった。

ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における平均パス長(mean path length)は2.5と高い値であり、平均パス長が2以上の比較は信頼性が低いとされているため、間接比較結果は慎重に解釈されるべきことが示された[100]。

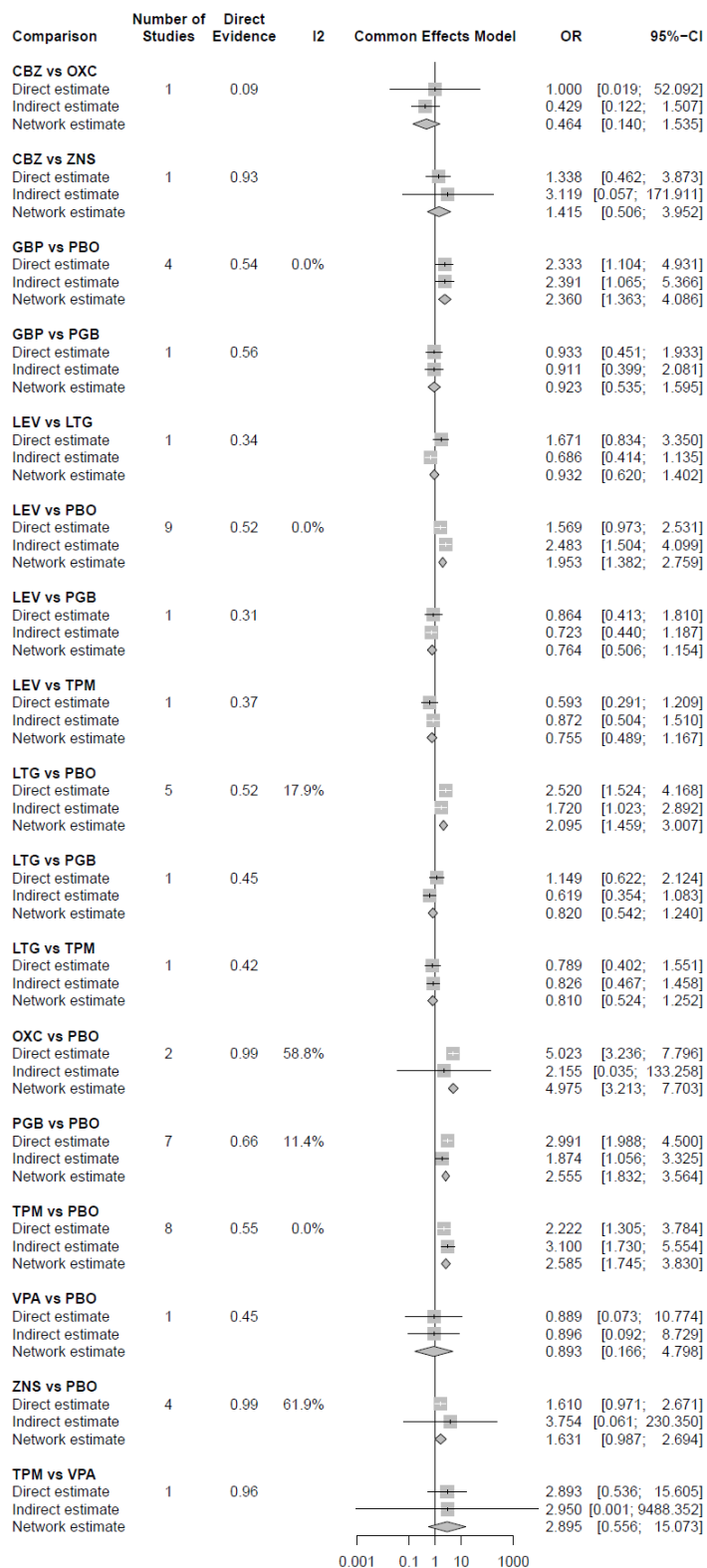
図 3-8-3-3-3. 間接比較への依存度(有害事象による治療中断率)



BRV; ブリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバペンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ベランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ゾニサミド。

有害事象による治療中断率の解析における間接比較と直接比較の一致性を図 3-8-3-3-4 に示す。複数の比較に間接比較と直接比較の不一致が生じていた。トピラマート+薬物療法とバルプロ酸+薬物療法の比較において間接比較をすることで信頼区間が発散し、推定が不安定になっていた。同様にオクスカルバゼピン+薬物療法とプラセボ+薬物療法の比較、及びゾニサミド+薬物療法とプラセボ+薬物療法の比較において間接比較をした際に推定値に大きな変化はないものの信頼区間が拡大していた。ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法を直接比較した試験がないため、ブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の比較における間接比較と直接比較の一致性は検証できなかった。

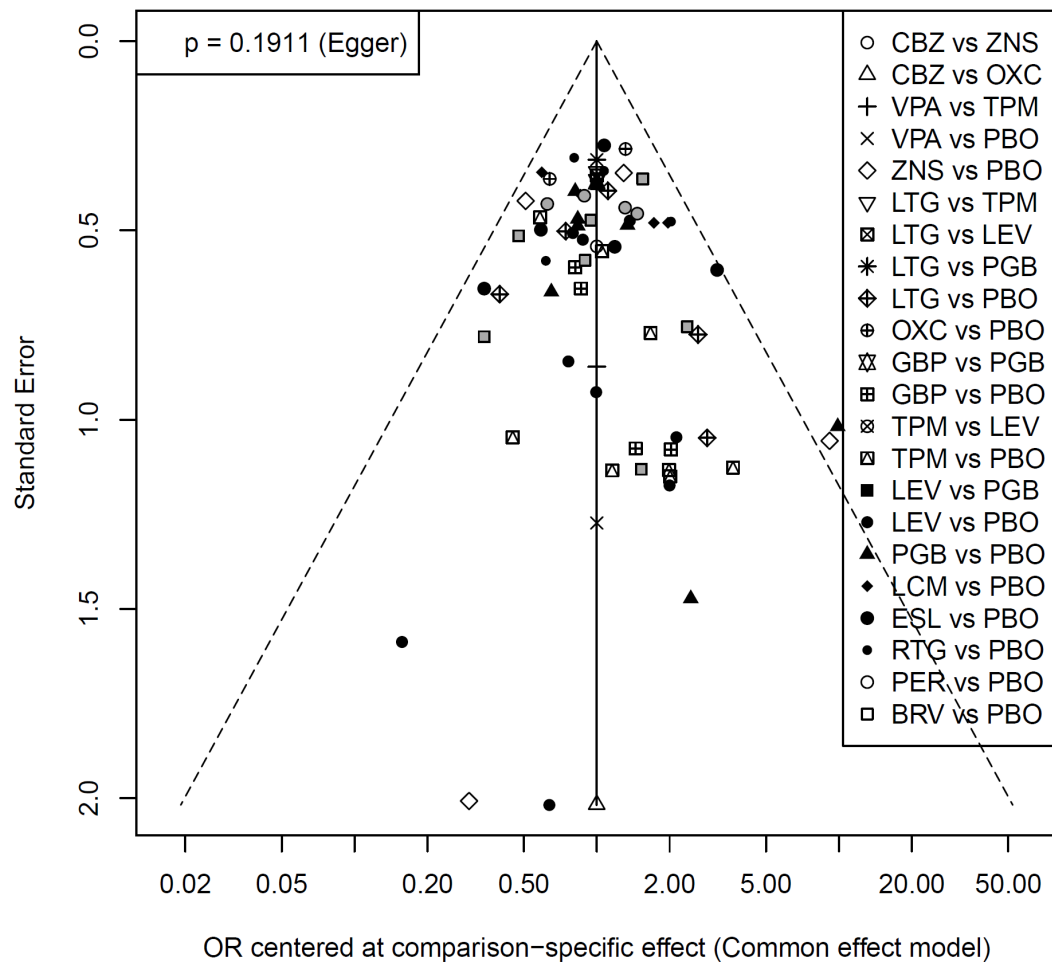
図 3-8-3-3-4. 間接比較と直接比較の一致性(有害事象による治療中断率)



CBZ; カルバマゼピン, GBP; ガバベンチン, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PGB; プレガバリン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ソニサミド.

有害事象による治療中断率の比較調整済みファンネルプロットを図3-8-3-3-5に示す。Egger検定のP値は0.1911であり、統計的に有意な出版バイアスはないと考えられた。

図3-8-3-3-5. 比較調整済みファンネルプロット(有害事象による治療中断率)



BRV; プリーバラセタム, CBZ; カルバマゼピン, ESL; エスリカルバゼピン, GBP; ガバベンチン, LCM; ラコサミド, LEV; レベチラセタム, LTG; ラモトリギン, OXC; オクスカルバゼピン, PBO; プラセボ, PER; ペランパネル, PGB; プレガバリン, RTG; レチガビン, TPM; トピラマート, VPA; バルプロ酸, ZNS; ゾニサミド。

3.8.4 間接比較の感度分析

ネットワークメタアナリシスの妥当性の検証として表 3-8-4-1 に示す感度分析を実施した。

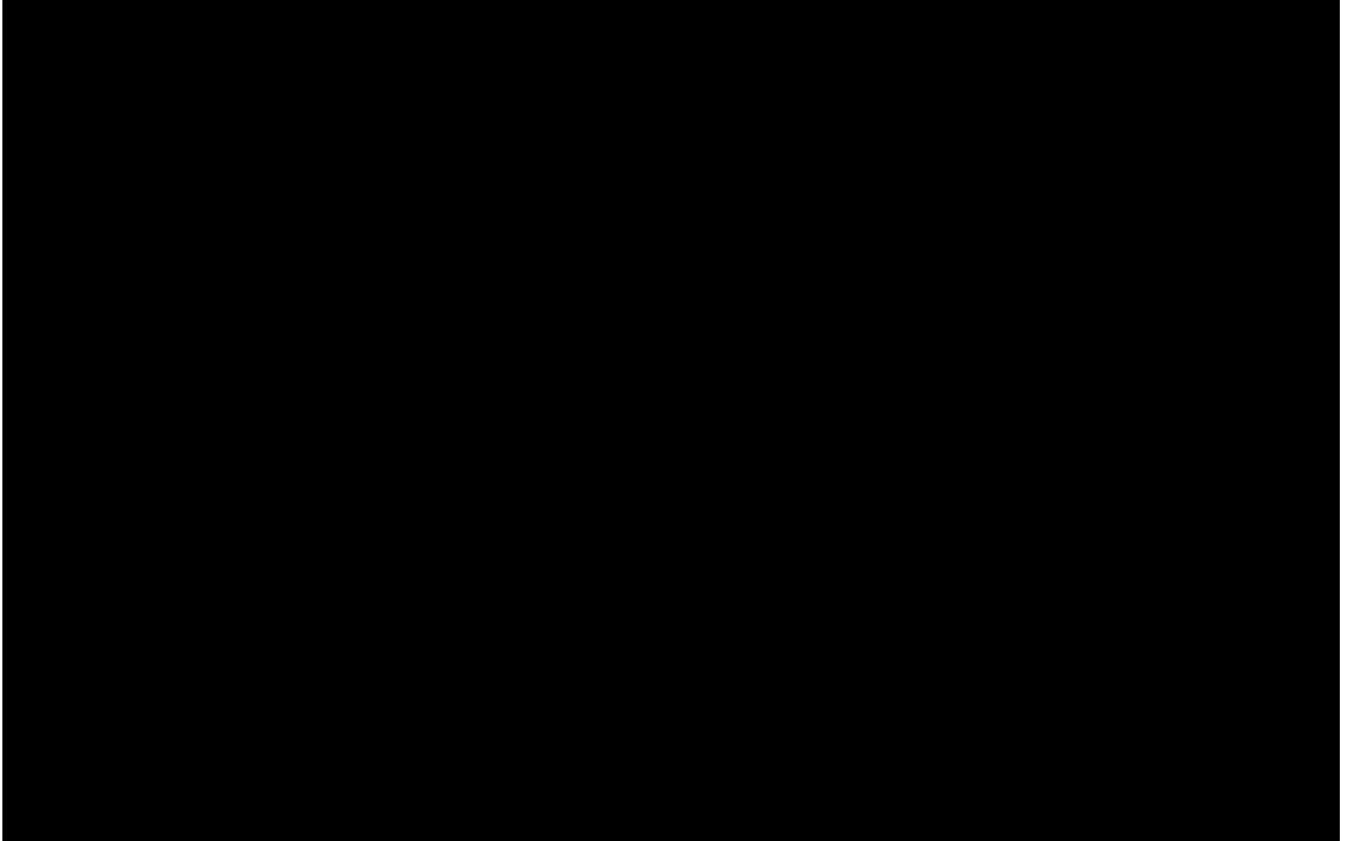


図 3-8-4-1. フォレストプロット(完全発作消失率)

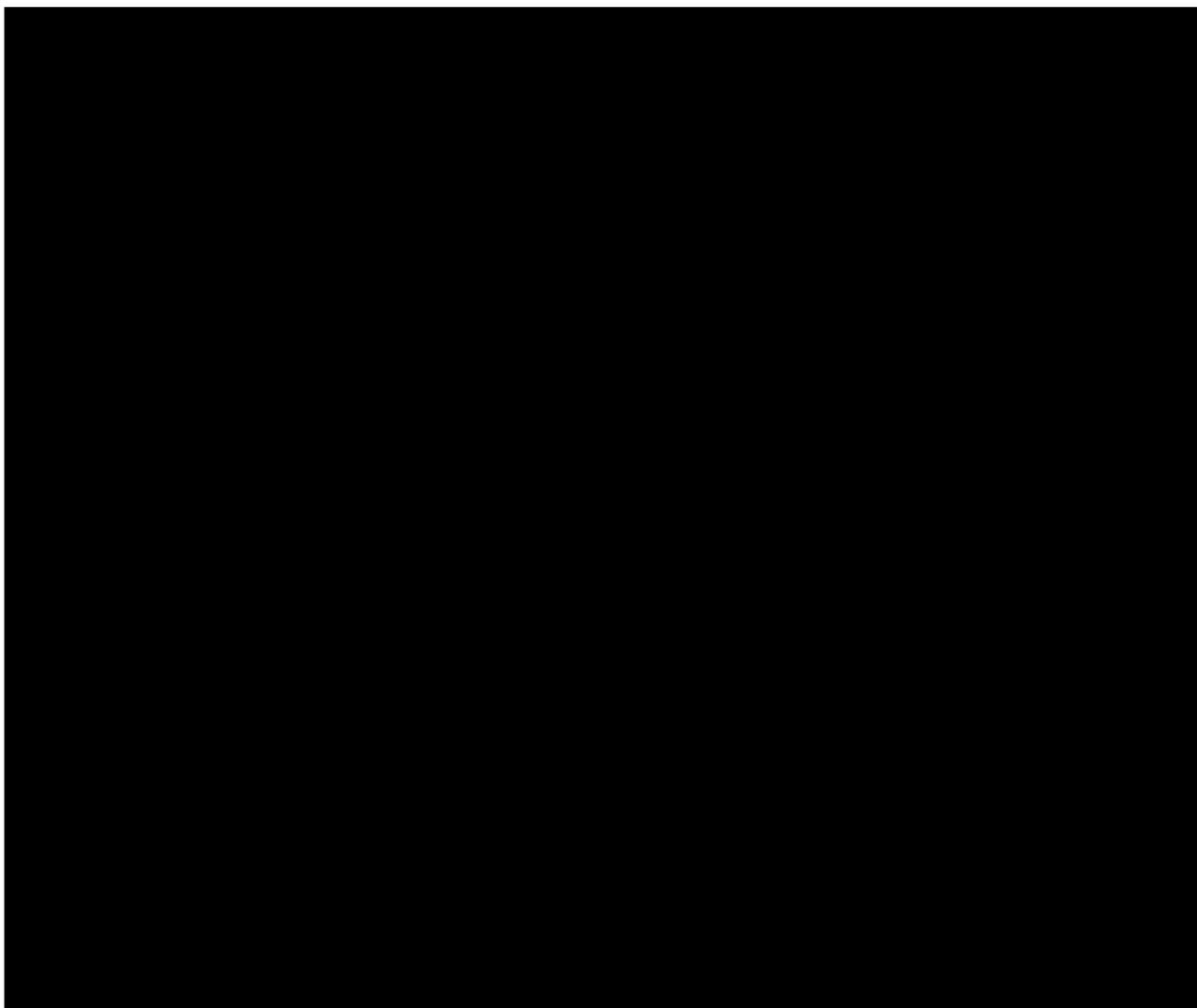


図 3-8-4-2. フォレストプロット(50%レスポonder達成率)

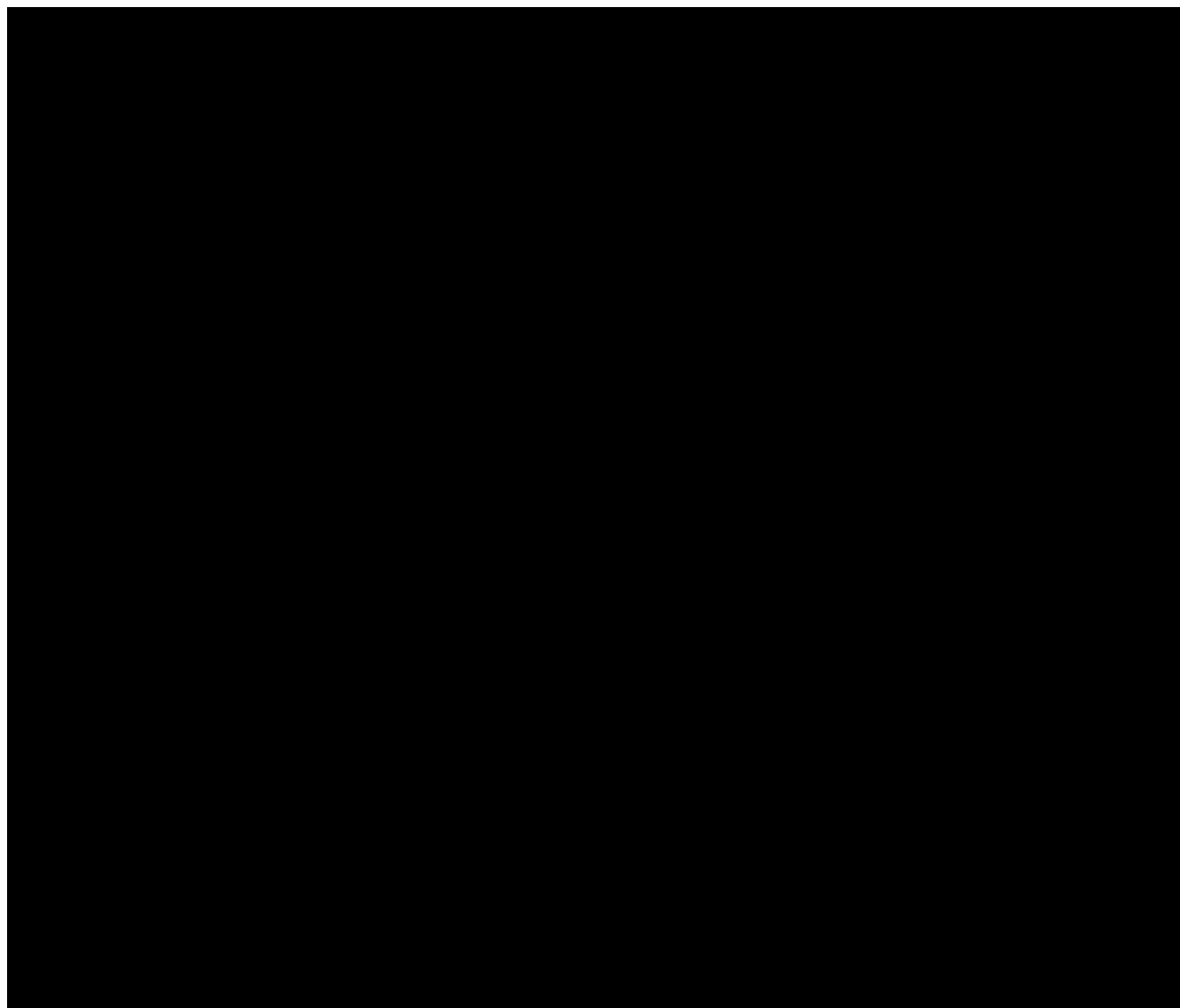
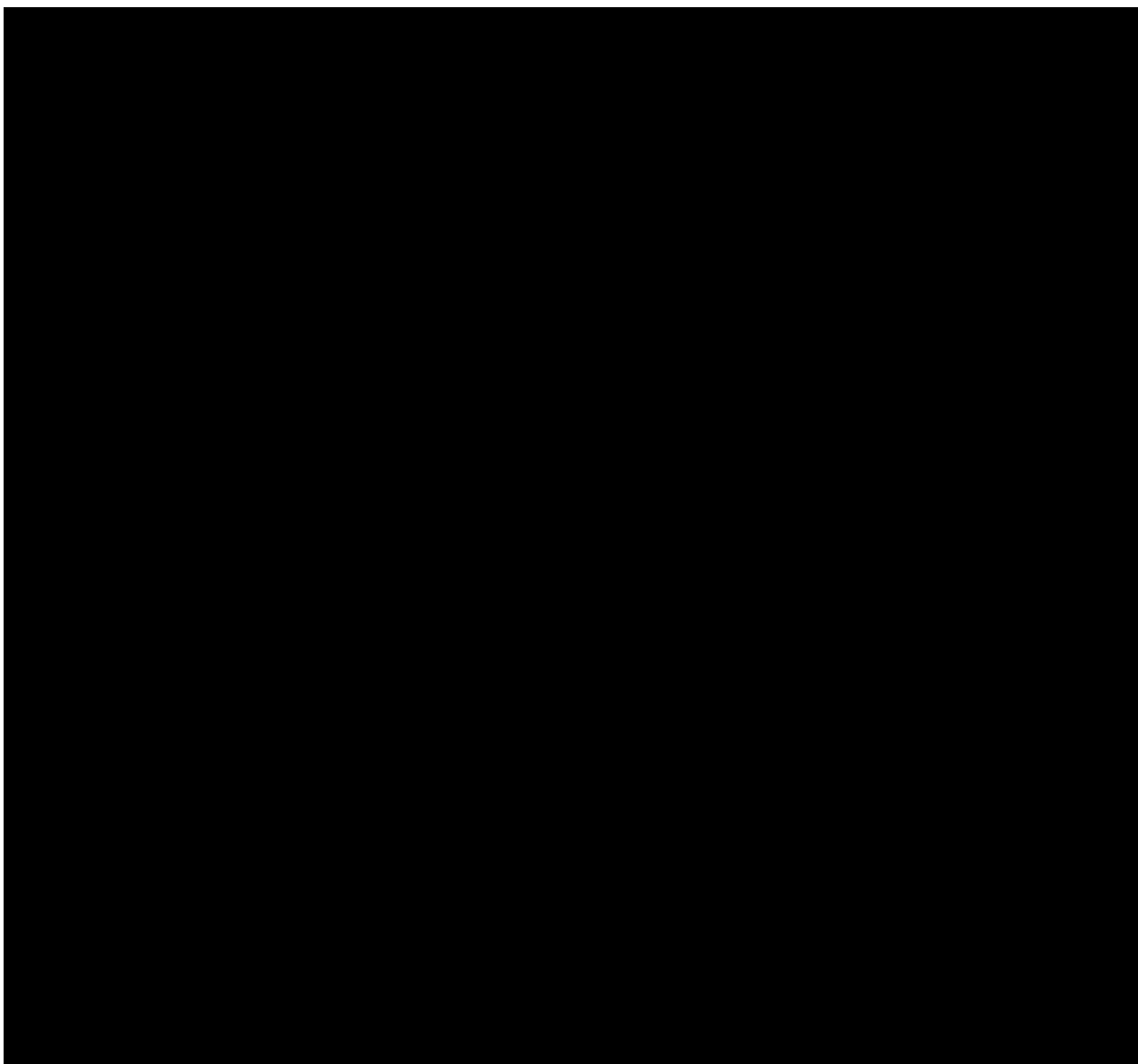
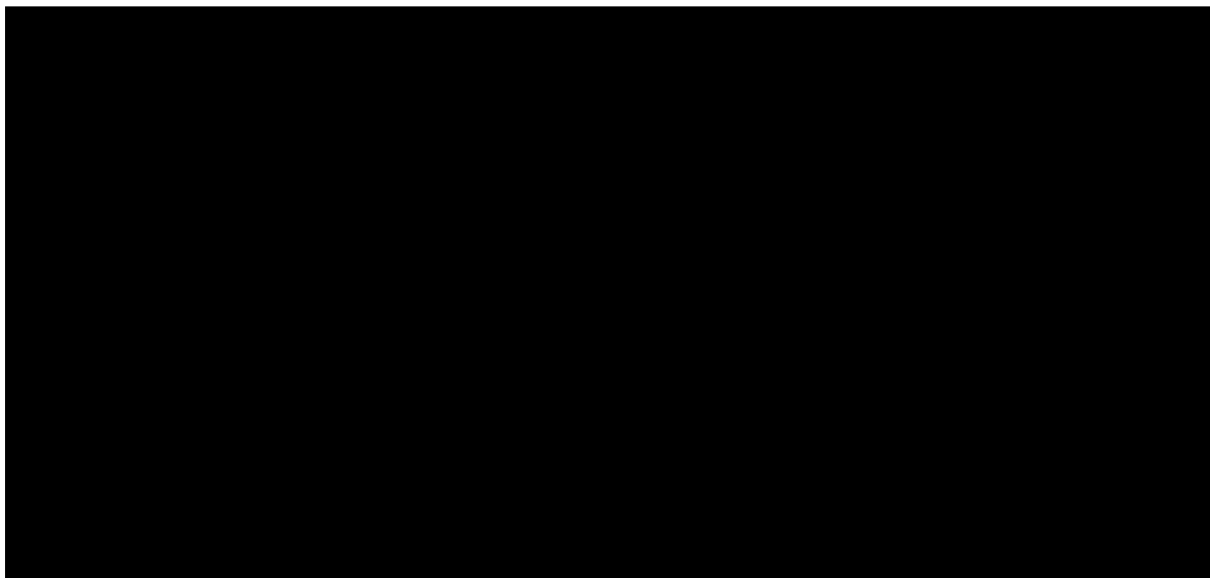


図 3-8-4-3. フォレストプロット(有害事象による治療中断率)



レベチラセタム+薬物療法を基準とした場合のブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比は表 3-8-4-2 の通りであり、基本分析とほぼ同様の結果が得られた。



3.9 追加的有用性の有無に関する評価

分析対象集団(a)におけるブリーバラセタムの追加的有用性の有無に関する評価を表 3-9-1 に、分析対象集団(b)におけるブリーバラセタム＋薬物療法の追加的有用性の有無に関する評価を表 3-9-2 に示す。

表 3-9-1. 追加的有用性の有無に関する評価(分析対象集団(a))

項目	内容
分析対象集団	単剤療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者
評価対象技術	ブリーバラセタム
比較対照技術	レベチラセタム
アウトカム	完全発作消失率 50%レスポンス達成率 有害事象による治療中断率
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在せず、追加的有用性の判断ができない)
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(データなし)
追加的有用性の有無を判断した理由	システマティックレビューの結果、採用文献は 0 件であったものの、ブリーバラセタムによる単剤療法を評価したランダム化比較試験はヒストリカル・コントロールを用いた 2 試験同定され、いずれも試験完了前に中止となったことから現時点のエビデンスをもって追加的有用性を判断することは困難であると判断した。

RCT; Randomized clinical trial.

表 3-9-2. 追加的有用性の有無に関する評価(分析対象集団(b))

項目	内容
分析対象集団	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者
評価対象技術	ブリーバラセタム+薬物療法
比較対照技術	レベチラセタム+薬物療法
アウトカム	完全発作消失率 50%レスポンス達成率 有害事象による治療中断率
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	併用療法による治療を受ける部分発作を有する成人てんかん患者を対象としたランダム化比較試験を用いた間接比較の結果、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の完全発作消失率のオッズ比は1.208であった。また、有害事象による治療中断率のオッズ比は0.678であった。このことから、ブリーバラセタム+薬物療法はレベチラセタム+薬物療法に対して長期的に安全かつ効果的に治療を継続できるという臨床的課題を満たし、QOLの向上を含めた「てんかん治療における真の治療目標」の達成を実現できることから、追加的有用性ありと判断した(本報告書5.1.3節を参照)。

RCT; Randomized clinical trial.

4. 分析方法の詳細

分析対象集団(a)は評価に足る臨床試験が存在せず、追加的有用性が判断できないため分析不能とした。そのため、以降は分析対象集団(b)における分析方法について記載した。

4.1 分析方法

4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

本分析で想定する治療プロセスを以下に示す。

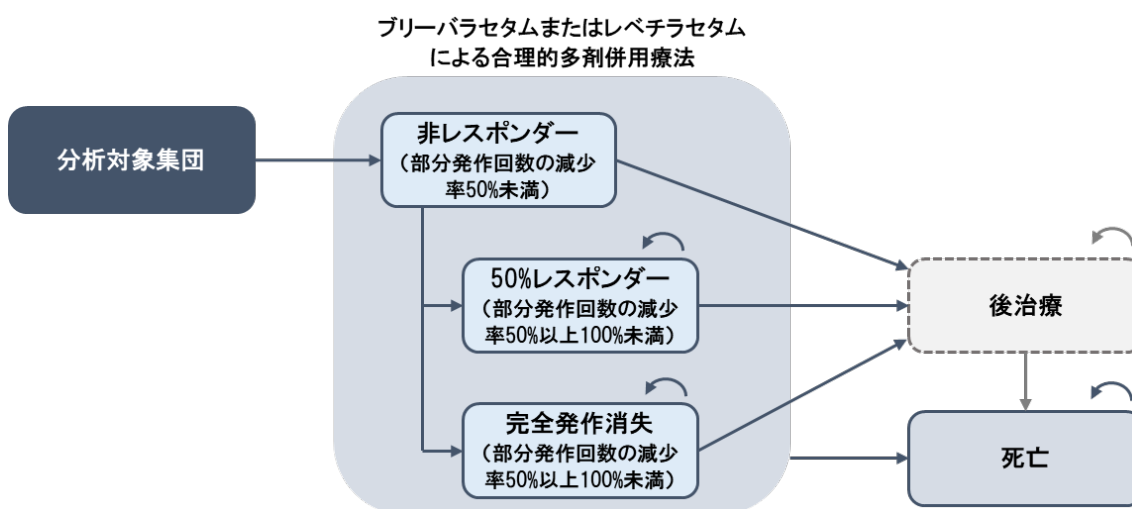
- レベチラセタムを除くいずれかの抗てんかん薬による単剤療法が無効となり、レベチラセタムによる合理的多剤併用療法(レベチラセタム+薬物療法)を開始する。
- レベチラセタム+薬物療法では1つ以上の抗てんかん薬を併用し、長期の治療の仮定でレベチラセタムに併用される抗てんかん薬の切り換えを行う。
- いずれかの理由(部分発作発生回数の増加、有害事象の発生等)によってレベチラセタムを中止した場合は、レベチラセタムを除く抗てんかん薬による薬物療法を継続する。
- 外科的な治療(迷走神経刺激療法、外科手術等)はレベチラセタム+薬物療法を中止した後実施が検討される。

以上の治療プロセスにおいてレベチラセタムにブリーバラセタムが代替されることを想定する。

4.1.2 費用対効果の算出方法

本分析ではマルコフモデルを構築し、ブリーバラセタム+薬物療法の費用対効果を評価した。分析モデルの構造を図4-1-2-1に示す。

図4-1-2-1. 分析モデルの構造



マルコフモデルの健康状態はてんかん治療の臨床試験のエンドポイントとして用いられる部分発作の減少率によって層別化した。また、ブリーバラセタム及びレベチラセタムを中止した後の治

療は多岐に渡り、適切に構造化することが困難であるため後治療の健康状態として定義した。

分析対象集団の分析開始時の健康状態は非レスポnderとした。ブリーバラセタム+薬物療法またはレベチラセタム+薬物療法の治療を開始し、治療効果(ベースラインからの部分発作回数の減少率が50%以上)が認められた集団は治療を継続した。治療効果が認められない、または有害事象による治療の中断が発生した集団はブリーバラセタムまたはレベチラセタムによる治療を中止し、治療の切り換えを行った。ブリーバラセタム+薬物療法またはレベチラセタム+薬物療法の治療効果が認められた集団においては長期間の治療を継続する過程でいずれかの理由によって一定割合の集団がブリーバラセタムまたはレベチラセタムによる治療を中断することとした。生存中の全ての健康状態で死亡を考慮した。

4.1.3 モデルで使用した仮定

分析モデルに使用した仮定を表 4-1-3-1 に示す。

表 4-1-3-1. 分析モデルに使用した仮定

項目	内容
治療効果	<ul style="list-style-type: none"> ブリーバラセタムまたはレベチラセタムを含む合理的多剤併用療法による治療効果の判定は ■■■■■ とした。 ■■■■■ の部分発作回数の減少率はそれ以降変わらないこととした。 ■■■■■ で部分発作の減少率が50%に達しない場合は後治療に切り換えることとした。
有害事象による治療の中断	<ul style="list-style-type: none"> ブリーバラセタムまたはレベチラセタムを含む合理的多剤併用療法は有害事象による治療の中断が発生することとした。 有害事象による治療の中断は ■■■■■ で発生することとした。 有害事象による治療の中断が発生した場合はブリーバラセタムまたはレベチラセタムによる治療は中止し、後治療に切り換えることとした。
維持治療の中断	<ul style="list-style-type: none"> 50%レスポnder及び完全発作消失の健康状態では維持治療中に一定確率で治療を中断することとした。 50%レスポnder及び完全発作消失の中断率は同一とした。
後治療	<ul style="list-style-type: none"> 分析モデルの不確実性を最小化するため、分析対象技術及び比較対照技術を含まない合理的多剤併用療法、迷走神経刺激療法、外科手術等によって発生する費用及び獲得できる効果は計上しないこととした。

死亡率	<ul style="list-style-type: none"> 完全発作消失を達成した患者は完全発作消失を達成していない患者よりも生存予後が良いこととした。
-----	--

4.1.4 モデルで使用した健康状態の定義

分析モデルで使用した健康状態の定義を表 4-1-4-1 に示す。

表 4-1-4-1. 分析モデルに使用した健康状態の定義

健康状態	定義
非レスポnder	ベースラインからの部分発作発生回数の減少率が 50%未満
50%レスポnder	ベースラインからの部分発作発生回数の減少率が 50%以上 100%未満
完全発作消失	ベースラインからの部分発作発生回数の減少率が 100%
後治療	ブリーバラセタムまたはレベチラセタムが含まれない合理的多剤併用療法、迷走神経刺激療法、外科手術等によって治療される健康状態
死亡	いずれかの理由によって患者が死亡した状態

4.2. 分析で使用したパラメータ

分析モデルで使用したパラメータを表 4-2-1 に示す。

表 4-2-1. 分析モデルで使用したパラメータ

変数名	値	範囲	確率分布	設定根拠
患者背景				
年齢(歳)	■	±20% ■	正規分布 ■	EP0083 試験 (日本人 97 名のサブグループデータ)
性別(男性割合)	■	±20% ■	ベータ分布 ■	
有効性と安全性				
ブリーバラセタム+薬物療法				
完全発作消失率のオッズ比	1.208	95%CI 0.457 - 3.194	対数正規分布 ■	ネットワークメタアナリシス(3.8 節)
50%レスポnder達成率のオッズ比	0.787	95%CI 0.554 - 1.118	対数正規分布 ■	

有害事象による治療の中断率のオッズ比	0.678	95%CI	0.397 - 1.158	対数正規分布 ■■■■■■■■■■	
レベチラセタム+薬物療法					
完全発作消失率	■■■■	95%CI	■■■■ ■■■■	ベータ分布 ■■■■■■■■■■	ネットワークメタアナリシス(3.8節)
50%レスポンス達成率	■■■■	95%CI	■■■■ ■■■■	ベータ分布 ■■■■■■■■■■	
有害事象による治療の中断率	■■■■	95%CI	■■■■ ■■■■	ベータ分布 ■■■■■■■■■■	
長期予後					
維持治療の累積継続率					
ブリーバラセタム+薬物療法(3年時点)	■■■■	±20%	■■■■ ■■■■	ベータ分布 ■■■■■■■■■■	Brandt2023 [103]
レベチラセタム+薬物療法(1年時点)	■■■■	±20%	■■■■ ■■■■	ベータ分布 ■■■■■■■■■■	Chen2023[104]
てんかん患者の死亡リスク					
完全発作消失を達成していない健康状態	■■■■	95%CI	■■■■■■■■■■	対数正規分布 ■■■■■■■■■■	Neligan2011[105]
完全発作消失を達成した健康状態	■■■■	95%CI	■■■■■■■■■■	対数正規分布 ■■■■■■■■■■	Fazel2013[106]
一般死亡率	性年齢調整死亡率	---	---	---	令和5年簡易生命表[107]
健康状態のQOL値					
完全発作消失	0.899	±20%	0.719 - 1.000	ベータ分布 ($\alpha=9.20, \beta=1.03$)	Kang2014[108]
50%レスポンス	0.493	±20%	0.394 - 0.592	ベータ分布 ($\alpha=50.21, \beta=51.63$)	
非レスポンス	0.303	±20%	0.242 - 0.364	ベータ分布 ($\alpha=69.40, \beta=159.64$)	
薬剤費用(円)/3ヵ月					
ブリーバラセタム					

1 サイクル目	■■■■	---	---	---	添付文書[109]
2 サイクル目以降	■■■■	---	---	---	
レベチラセタム					
1 サイクル目	■■■■	---	---	---	データベース解析 (別添 6)
2 サイクル目以降	■■■■	---	---	---	
併用薬	28,733	±20%	22,987 - 34,480	ガンマ分布 ($\alpha=100.00, \beta=287.33$)	データベース解析 (別添 6)
管理費用(円)/3 ヶ月					
完全発作消失を達成した健康状態	■■■■	■■■■	■■■■	ガンマ分布	専門医意見
完全発作消失を達成していない健康状態	■■■■	■■■■	■■■■	ガンマ分布	専門医意見
割引率					
費用と効果の割引率	0.02	±0.02	0 - 0.04	---	分析ガイドライン [22]

CI; Confidence Interval, QOL; Quality of Life.

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

分析モデルに設定した追加的有用性に関するパラメータを表 4-2-1-1 に示す。ネットワークメタアナリシスで推定されたブリーバラセタム+薬物療法に対するレベチラセタム+薬物療法のオッズ比を基準となるレベチラセタムの確率に乗じることでブリーバラセタム+薬物療法の確率を算出した。

表 4-2-1-1. 追加的有用性に関するパラメータ

アウトカム	オッズ比*	ブリーバラセタム+薬物療法	レベチラセタム+薬物療法
完全発作消失率	1.208	■■■■	■■■■
50%レスポナー達成率	0.787	■■■■	■■■■
有害事象による治療中断率	0.678	■■■■	■■■■

*レベチラセタム+薬物療法に基準とした場合のブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比

分析モデルに設定した維持治療の継続率に関するパラメータの詳細を表 4-2-1-2 に示す。ブリーバラセタム+薬物療法の維持治療継続率は日本におけるリアルワールドデータが十分に蓄積

されていないため、ブリーバラセタムに関する臨床試験のフォローアップ解析の結果を使用した。

また、レベチラセタム+薬物療法の維持治療継続率は日本で行われたデータベース研究で報告された結果を使用した。この研究ではJMDCデータベースを使用し、2016年8月3日から2019年10月31日の患者コホートを用いて日本における抗てんかん薬の治療継続率を推定した。

これらのパラメータの95%信頼区間はベースラインの患者数と維持治療の累積継続率から二項分布を仮定して算出した。

表 4-2-1-2. 維持治療の継続率に関するパラメータ

アウトカム	ベースラインの患者数	維持治療の累積継続率	引用
ブリーバラセタム+薬物療法	740	■■■■■ ■■■■	Brandt2023[103]
レベチラセタム+薬物療法	530	■■■■■ ■■■■	Chen2023[104]

分析モデルに設定したてんかん患者の死亡リスクに関するパラメータの詳細を表4-2-1-3に示す。完全発作消失未達成の場合の死亡リスクには英国で行われた前向きコホート研究で推定された標準化死亡比を使用した。また、完全発作消失を達成した場合の死亡リスクにはてんかん患者における外的要因(自殺、交通事故、その他のアクシデント)による死亡率を推定した研究から算出した相対リスクを使用した。

分析モデルでは死亡リスクを性年齢調整死亡率[107]に乗じることで患者の健康状態と年齢による死亡率の調整を行った。

表 4-2-1-3. てんかん患者の死亡リスクに関するパラメータ

健康状態	指標	推定値	95%信頼区間		引用
			下限値	上限値	
完全発作消失を達成していない健康状態	一般人口に対するてんかんの標準化死亡比	■■■	■■■	■■■	Neligan2011[105]
完全発作消失を達成した健康状態	一般人口に対するてんかんの外的要因による死亡の相対リスク	■■■	■■■	■■■	Fazel2013[106]

4.2.2 分析で使用した QOL 値の詳細

分析モデルで使用した QOL 値の詳細を表 4-2-2-1 に示す。本分析では韓国で実施された QOL 値調査の研究の結果を引用した。この研究では表 4-2-2-2 に示す健康状態を定義し、合理的多剤併用療法による部分発作回数の減少または消失における QOL 値を定量化した。

表 4-2-2-1. 分析モデルで使用した QOL 値の詳細

健康状態	QOL 値	測定国	測定した集団	使用した尺度	測定者数	引用
完全発作消失	0.899	韓国	16 歳以上の一般人	タイムトレードオフ法	300 人	Kang2014 [108]
50%レスポnder	0.493					
非レスポnder	0.303					

QOL; Quality of Life.

表 4-2-2-2. タイムトレードオフ法における健康状態の定義 (Kang2014[108])

(1) ベースラインにおける部分発作の症状について	<p>以下に示すてんかんの健康状態をイメージして下さい。</p> <ul style="list-style-type: none"> - あなたは最初に胃に吐き気のような不快感を伴うかもしれません。てんかん発作が生じると突然意識を失って倒れて体は硬直し、顔・腕・足が震えます。 - てんかん発作は 1 分から 5 分続きます。回復後は意識を失った時に何が起こったのか思い出すことができません。その時にあなたは無力感、頭痛、恐怖を感じます。
てんかん発作が発生しない日常生活	<ul style="list-style-type: none"> - てんかん発作が起これなければ通常的生活(学校、仕事、運動や旅行などの活動)を続けることができます。 - あなたはうつ病の併発(てんかん患者の 3 人に 1 人)や不安を感じる(てんかん患者の 10%から 25%)可能性があります。 - 医師から運転可能の診断がなければ車の運転ができません。(抗てんかん薬を服用して最後の発作から 2 年以上発作がない場合に運転できます)
(2) あなたの最初の健康状態	<ul style="list-style-type: none"> - あなたは部分発作を有するてんかん患者です。 - 10 年以上 2 種類以上の抗てんかん薬を毎日服用しています。 - 月に 10 回以上のてんかん発作が起きます。

(3) てんかん発作が減少した健康状態	<ul style="list-style-type: none"> - あなたは部分発作を有するてんかん患者です。 - 10 年以上 2 種類以上の抗てんかん薬を毎日服用しています。 - 月に 5 回未満のてんかん発作が起きます。
(4) てんかん発作が消失した健康状態	<ul style="list-style-type: none"> - あなたは部分発作を有するてんかん患者です。 - 10 年以上 2 種類以上の抗てんかん薬を毎日服用しています。 - てんかん発作が消失しています(完全発作消失の達成)。

4.2.3 費用のパラメータの詳細

薬剤費用の詳細を表 4-2-3-1 と表 4-2-3-2 に示す。ブリーバラセタムの 1 日あたり投与量は添付文書で投与可能な最大量を設定し、レベチラセタムの 1 日あたり投与量はレセプトデータ解析で推定された個々の症例における最大投与量の中央値を設定した(別添 6 参照)。また、レベチラセタムに併用される抗てんかん薬の種類と併用率についてもレセプトデータ解析で推定し、それぞれの併用薬の 1 日あたりの薬剤費用と併用率を乗じて足し合わせることによってレベチラセタムに併用される薬物療法の 1 日あたりの平均的な薬剤費用を算出した。

表 4-2-3-1. 基準薬の薬剤費用

基準薬	投与量	規格	薬価	投与量	薬剤費用	引用
ブリーバラセタム	200mg/日*	ブライビアクト錠 50mg	609.3 円	4 錠/日	2,437 円/日	添付文書
レベチラセタム	1000mg/日†	イーケプラ錠 500mg	112.9 円	2 錠/日	226 円/日	別添 6

*個々の症例における最大投与量の中央値を設定した。

†添付文書で投与可能な最大投与量を設定した。

表 4-2-3-2. 併用薬の薬剤費用

併用薬	投与量	規格	薬価	投与量	薬剤費用	併用率*
カルバマゼピン	600mg/日	テグレート錠 200mg	7.7 円	3 錠/日	23 円/日	■
クロナゼパム	6 mg/日	リボトリール錠 2mg	13.2 円	3 錠/日	40 円/日	■
バルプロ酸ナトリウム	800 mg/日	デパケン錠 200mg	10.4 円	4 錠/日	42 円/日	■
フェニトイン	200 mg/日	アレビアチン錠 100mg	12.9 円	2 錠/日	26 円/日	■
フェノバルビタール	---	複合アレビアチン配合錠	14.6 円	2 錠/日	29 円/日	■
ガバペンチン	1600 mg/日	ガバペン錠 400mg	40.9 円	4 錠/日	164 円/日	■
クロバザム	20 mg/日	マイスタン錠 10mg	24.8 円	2 錠/日	50 円/日	■
ゾニサミド	400 mg/日	エクセگران錠 100mg	15.0 円	4 錠/日	60 円/日	■
トピラマート	300 mg/日	トピナ錠 100mg	76.1 円	3 錠/日	228 円/日	■
ラモトリギン	200 mg/日	ラミクタール錠 100mg	72.6 円	2 錠/日	145 円/日	■
ペランパネル水和物	8 mg/日	フィコンパ錠 4mg	319.7 円	2 錠/日	639 円/日	■
ラコサミド	200 mg/日	ビムパット錠 100mg	355.5 円	2 錠/日	711 円/日	■
合計					315 円/日	---

*併用率の算出方法の詳細は別添 6 を参照。

管理費用の詳細を表 4-2-3-3 に示す。てんかん治療に関わる管理費用は標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した。関連する資源消費項目と消費量についてはてんかん治療に精通する専門医 3 名に対してインタビューを実施し同定した。

本分析における費用の算出には 2025 年 4 月時点の診療報酬点数及び薬価を使用した。

表 4-2-3-3. てんかん治療の管理費用

項目	診療報酬	点数	完全発作消失を達成した健康状態					完全発作消失を達成していない健康状態				
			実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月	実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月
			回	月数				回	月数			
外来診療	A002 外来診療料	76	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
医学管理等	B001_6 てんかん指導料	250	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	B001_2 特定薬剤治療管理料	470	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
生理機能検査	D235 脳波検査(過呼吸、光及び音刺激による負荷検査を含む。)	720	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	1 四肢単極誘導及び胸部誘導を含む最低 12 誘導	130	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
画像診断	CT	900	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	MRI	1330	1.0	■	■	100%	■	0.7	■	■	67%	■
	SPECT	1800	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	PET	7625	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	E203 コンピューター断層診断	450	1.0	■	■	100%	■	0.7	■	■	67%	■
	電子画像管理加算	120	1.0	■	■	100%	■	0.7	■	■	67%	■
臨床検査	D000 尿中一般物質定性半定量検査	26	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	D002 尿沈渣(鏡検法)	27	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	D026 検体検査判断料 1 尿・糞便等検査判断料	34	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	D005 血液形態・機能検査	15	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■

項目	診療報酬	点数	完全発作消失を達成した健康状態					完全発作消失を達成していない健康状態				
			実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月	実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月
			回	月数				回	月数			
	3 血液浸透圧、好酸球(鼻汁・喀痰)、末梢血液像(自動機械法)											
	D005 血液形態・機能検査 5 末梢血液一般検査	21	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	D005 血液形態・機能検査 9 ヘモグロビンA1c(HbA1c)	49	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	D026 検体検査判断料 3 血液学的検査判断料	125	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	D007 血液化学検査 イ 5項目以上7項目以下	93	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	D026 検体検査判断料 4 生化学的検査(Ⅰ)判断料	144	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■
	D015 血漿蛋白免疫学的検査 1 C反応性蛋白(CRP)定性、C反応性蛋白(CRP)	16	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	D026 検体検査判断料 6 免疫学的検査判断料	144	0.0	■	■	0%	■	0.0	■	■	0%	■
	D400 血液採取(1日につき) 1 静脈	40	1.0	■	■	100%	■	1.0	■	■	100%	■

項目	診療報酬	点数	完全発作消失を達成した健康状態					完全発作消失を達成していない健康状態				
			実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月	実施頻度		回数/月	実施割合	費用 (円)/月
			回	月数				回	月数			
心理検査	発達/知能検査	450	1.0	■	■	22%	■	0.7	■	■	17%	■
	人格検査	280	1.0	■	■	22%	■	0.7	■	■	17%	■
	認知機能検査	80	1.0	■	■	22%	■	0.7	■	■	17%	■
合計							9,433					4,065

CRP; C-reactive Protein, CT; Computed Tomography, MRI; Magnetic Resonance Imaging, PET; Positron Emission Tomography, SPECT; Single Photon Emission Computed Tomography.

5. 分析結果

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

・実施した分析(分析対象集団(a))

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する) |
| <input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、追加的有用性の判断ができず分析不能) |

・実施した分析(分析対象集団(b))

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他() |

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析対象集団(b)における基本分析の結果と費用の内訳を表 5-1-1-1 と表 5-1-1-2 にそれぞれ示す。生涯におけるブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の費用はそれぞれ 1,770,057 円と 290,572 円と推計された。また、生涯におけるブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の獲得 QALY はそれぞれ 0.994QALY と 0.520QALY と推計された。これらのことより、ブリーバラセタム+薬物療法の増分費用は 1,479,484 円、増分効果は 0.475QALY であった。したがって、レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の ICER は 3,117,465 円/QALY であり ICER の基準額である 500 万円/QALY を下回った。

表 5-1-1-1. 基本分析の結果(分析対象集団(b))

治療	費用(円)	増分費用(円)	効果(QALY)	増分効果(QALY)	ICER(円/QALY)
ブリーバラセタム+薬物療法	1,770,057	1,479,484	0.994	0.475	3,117,465
レベチラセタム+薬物療法	290,572	---	0.520	---	---

ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, QALY; Quality-Adjusted Life Year.

表 5-1-1-2. 基本分析における費用の内訳(分析対象集団(b))

健康状態	費用の内訳	ブリーバラセタム +薬物療法	レベチラセタム+ 薬物療法	差
非レスポンドー	基準薬の薬剤費用	■	■	201,928
	併用薬の薬剤費用	■	■	0
	管理費用	■	■	0
50%レスポンドー	基準薬の薬剤費用	■	■	638,325
	併用薬の薬剤費用	■	■	28,186
	管理費用	■	■	27,759
完全発作消失	基準薬の薬剤費用	■	■	518,880
	併用薬の薬剤費用	■	■	45,216
	管理費用	■	■	19,190
合計		1,770,057	290,572	1,479,484

5.1.2 感度分析

一元感度分析

分析対象集団(b)における一元感度分析の結果を表 5-1-2-1 と図 5-1-2-1 に示す。一元感度分析の実施にあたり、各変数の 95%信頼区間が得られない変数は基本値の-/ +20%を範囲として設定した。ICER の変動範囲は 1,688,420 円/QALY から 4,666,822 円/QALY であり、全ての変数の下限値と上限値において ICER は 500 万円/QALY を下回った。

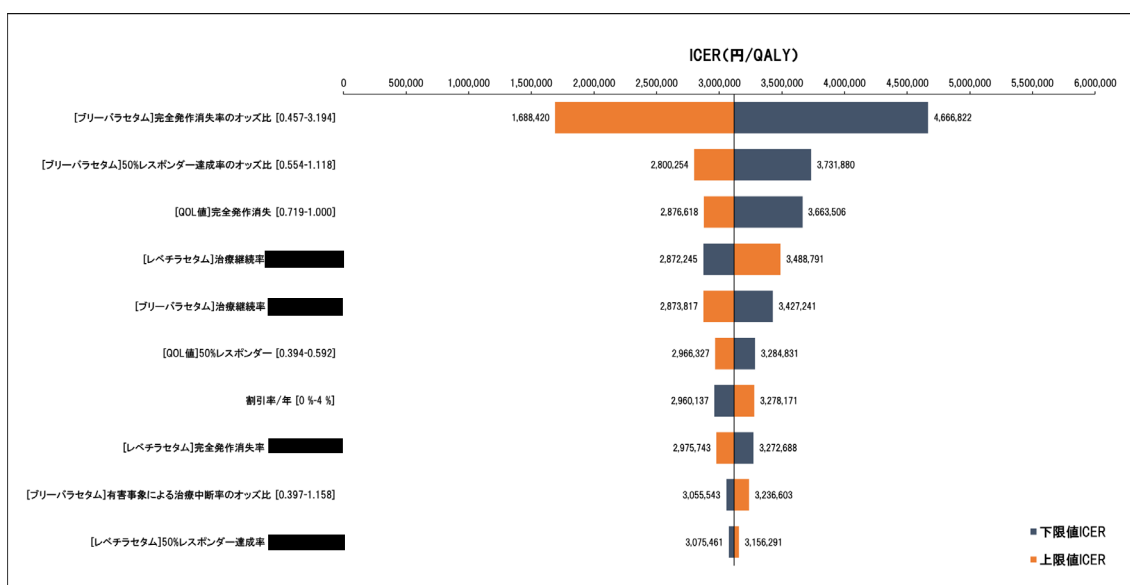
表 5-1-2-1. 一元感度分析結果(分析対象集団(b))

順位	パラメータ	範囲	下限値	上限値	下限値 ICER	上限値 ICER
1	完全発作消失率のオッズ比	95%CI	0.457	3.194	4,666,822	1,688,420
2	50%レスポンドー達成率のオッズ比	95%CI	0.554	1.118	3,731,880	2,800,254
3	完全発作消失の QOL 値	±20%	0.719	1.000	3,663,506	2,876,618
4	レベチラセタム+薬物療法の維持治療累積継続率(1年時点)	95%CI	■	■	2,872,245	3,488,791
5	ブリーバラセタム+薬物療法の維持治療累積継続率(3年時点)	95%CI	■	■	3,427,241	2,873,817

順位	パラメータ	範囲	下限値	上限値	下限値 ICER	上限値 ICER
6	50%レスポnderの QOL 値	±20%	0.394	0.592	3,284,831	2,966,327
7	割引率	±0.02	0	0.04	2,960,137	3,278,171
8	レベチラセタム+薬物療法の完全発作消失率	95%CI	■	■	3,272,688	2,975,743
9	有害事象による治療中断率のオッズ比	95%CI	0.397	1.158	3,055,543	3,236,603
10	レベチラセタム+薬物療法の50%レスポnder達成率	95%CI	■	■	3,075,461	3,156,291

CI; confidence interval, ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, QOL; Quality of Life.

図 5-1-2-1. トルネード図(分析対象集団(b))



ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, QALY; Quality-Adjusted Life Year, QOL; Quality of Life.

確率的感度分析

分析モデルで使用した各パラメータの不確実性が分析結果の妥当性に与える影響を検討するため、確率的感度分析を実施した。確率的感度分析の実施にあたり、モデルに設定したパラメータに確率分布を割り当て、1,000回のモンテカルロシミュレーションを実施した。各パラメータの確率分布は、表 5-1-2-2 に示す確率分布の種類にそれぞれ従うものとした。

各パラメータの分散に関する統計学的情報が利用可能でない場合は、基本設定値の10%値を標準誤差として理論分布を作成した。

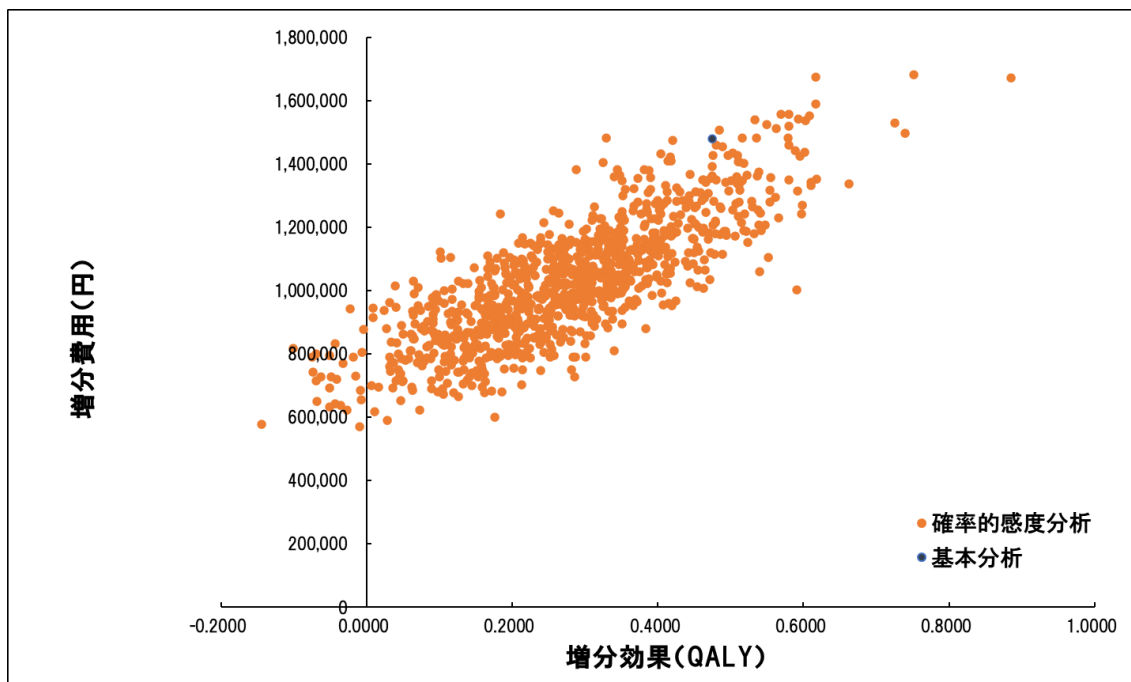
表 5-1-2-2. パラメータの確率分布の設定

パラメータの種類	確率分布
患者年齢	正規分布
確率パラメータ	ベータ分布
比率パラメータ	対数正規分布
QOL 値	ベータ分布

QOL; Quality of Life.

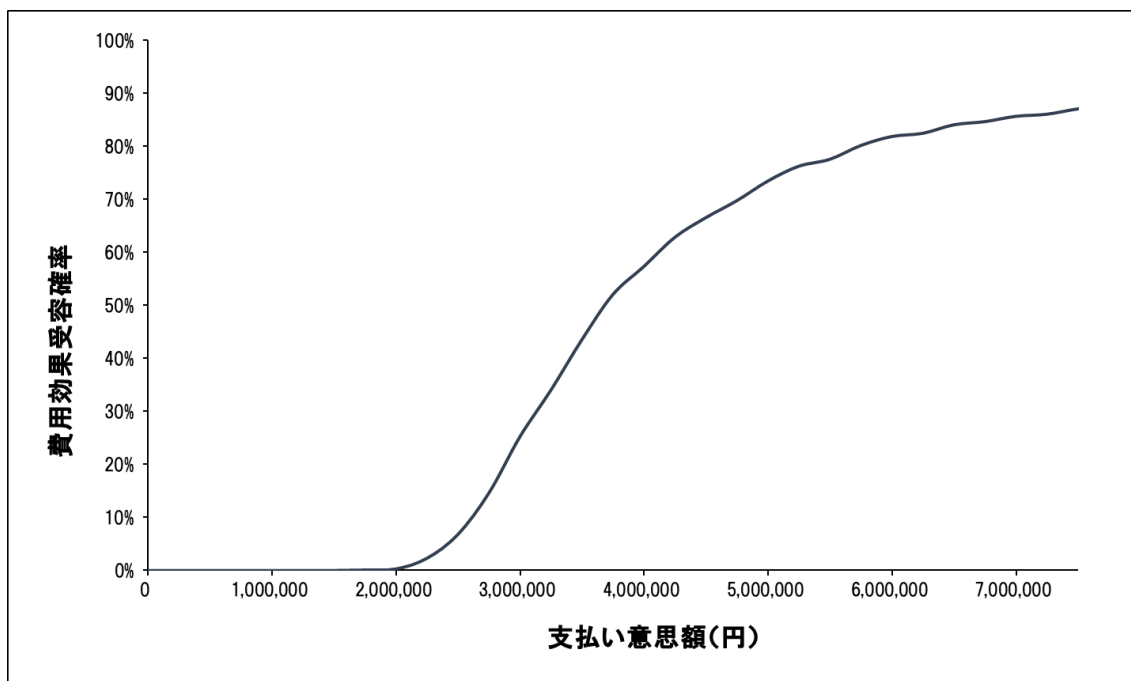
確率的感度分析の分析結果を図 5-1-2-2 と図 5-1-2-3 に示す。ICER の基準値(支払い意思額)を 500 万円とした場合におけるブリーバラセタム+薬物療法の費用対効果が良好と判断される確率は 73.4%であった。

图 5-1-2-2. 費用効果平面(分析対象集団(b))



QALY; Quality-Adjusted Life Year.

图 5-1-2-3. 費用効果受容曲線(分析対象集団(b))



5.1.3 分析の妥当性の検討

＜ブリーバラセタム+薬物療法の追加的有用性について＞

ネットワークメタアナリシスによりブリーバラセタムはレベチラセタムよりも高率(オッズ比:1.208)で完全発作消失を達成できることが明らかとなった。(ネットワークメタアナリシスの結果参照)。また、実臨床におけるデータによると、994 人の患者が対象となり 1 年間の観察期間においてブリーバラセタムを投与された 142 人(14.3%)が持続的な完全発作消失を達成できた[110]。50%レスポナー達成率では、ブリーバラセタムはレベチラセタムに対し、点推定値でわずかに劣っていたが、50%レスポナー達成率の解釈は特に慎重な解釈が必要である。「ベースラインから 50%以上の部分発作回数の減少」と広く定義されたアウトカムであり、部分発作がどの程度減少したかについては個人差が大きいと考えられる。また、異質性検定の結果からも高い異質性が示されており(本報告書 3.8.3.2 節参照)、これをもってレベチラセタムと比較してブリーバラセタムの部分発作減少効果が劣るとは言えない。

てんかん患者や介護者にとっては、発作回数の減少よりも発作の完全消失の方が重要であると言われている[110]-[112]。今回の分析に用いた各健康状態の QOL 値においても、非レスポナーの QOL 値が 0.303、50%レスポナーを達成した場合においても 0.493 であるのに対し、完全発作消失を達成した場合は、0.899 と大幅な向上が認められた。

上に示した QOL 値からも分かる通り、治療抵抗性のてんかん患者では、発作の頻度が減少しただけでは QOL の向上には不十分であることが指摘されており、国際てんかん連盟も完全発作消失を主要なエンドポイントとすべきであると強調している[111]。日本における 2014 年の改正道路交通法では、原則として 2 年以内に発作が一度でも発現すると車の運転ができないとされている。このように、てんかん患者は年 1~2 回の発作であっても車の運転免許を取得することが制限されるなど、発作頻度の減少だけでは健常者と同じような日常生活を営むことが難しい。また、発作があると、人前で発作を起こす心配や次の発作で再びケガをする不安、職業上の不利、自動車の運転が禁じられているため、公共の交通手段を使わざるを得ないことや人に送ってもらうことの不自由さ、家族の世話など、さまざまな問題が生じる[113]。

こうしたことから、50%レスポナー達成率等の発作回数の減少ではなく、有害事象のない発作の完全消失を達成することが患者の QOL を向上させるためには必要不可欠である[114]。

この点を踏まえると、ネットワークメタアナリシスの結果を根拠とした以下の説明により、レベチラセタムに対するブリーバラセタムの追加的有用性を主張することは臨床的観点から妥当であると考えられる。

- 現在の医学・薬学のレベルでは、てんかん発症の機序が完全に解明されているとは言えず、

(リウマチ疾患における TNF- α や乾癬疾患における IL-17、IL-23 のような)病態を形作る物質やメカニズムなど治療のターゲットが明確でない。このような状況から、てんかん発作という症状に至る原因が患者によって様々であるため薬剤の有効性に患者ごとのばらつきが非常に大きく、有効性や安全性、そしてそれによって導き出される QOL に関する既存薬との優劣を科学的に判定するには限界がある。

- このような環境下において、ブリーバラセタムはネットワークメタアナリシスの結果から、比較対照技術のレベチラセタムと較べ、患者及び介護者の QOL の向上に最も重要な完全発作消失率が高く、有害事象による治療中断率が低いこと、言い換えると継続率が高いことが明らかとなった。
- 特に、完全発作消失により、QOL の向上、心理的な安定、長期的な健康管理、雇用による社会的・経済的な安定、運転や安全性の向上など、臨床的に大きな意義が認められる [115]。
- これにより、ブリーバラセタムは、レベチラセタムよりも長期的に安全かつ効果的に治療を継続できるという重要な臨床的課題を満たし、患者本人のみならず介護者の QOL の向上を含めた『てんかん治療における真の治療目標』を達成できる抗てんかん薬であると考えられる。
- さらに、ブリーバラセタムは薬価算定時の有用性加算の根拠となった投与初期の漸増期間がなく、使用に際しての利便性が高いことや(本報告書 表 1-2-1 参照)、漸増期間中、至適用量に達する前に起こる発作の不安から解放されることもレベチラセタムと比較した場合の大きな利点となっている。

＜増分効果の妥当性について＞

本分析ではてんかんの臨床試験で測定された有効性(50%レスポンス達成率、完全発作消失率)で健康状態を分割したマルコフモデルを構築した。レベチラセタム+薬物療法に対するブリーバラセタム+薬物療法の追加的有用性を検討したネットワークメタアナリシスから得られたアウトカムの推定値は完全発作消失率と有害事象による治療中断率については優れていたが、50%レスポンス達成率については劣っていた。

ブリーバラセタム+薬物療法の増分効果が得られたことは、生涯の QALY を獲得する上で、完全発作消失の達成と有害事象による治療中断が少ないことが 50%レスポンス達成率の達成よりも影響が大きいことを示唆していると考えられる。また、ブリーバラセタム+薬物療法の維持治療継続率は臨床試験データに基づく推定値を設定した一方で、レベチラセタム+薬物療法は日本のリアルワールドデータに基づく推定値を設定した。維持治療継続率のデータソースの違いは本分析の限界点の 1 つであると考えられるが、完全発作消失が期待されるブリーバラセタム+薬物療法が長期間治療を継続する設定は妥当であると考えられる。

＜増分費用の妥当性について＞

マルコフモデルを用いた生涯の分析ではブリーバラセタム+薬物療法はレベチラセタム+薬物療法の約 6 倍の期待費用が推計された。これは主に基準薬となるブリーバラセタムとレベチラセタムの薬剤費用である。ブリーバラセタムの 1 日あたり投与量は添付文書上の最大投与量を設定した一方でレベチラセタムでは日本のリアルワールドデータに基づく最大投与量の中央値とした。したがって、1 日投与量の設定に関してはブリーバラセタムにとって極めて保守的な設定をしておりブリーバラセタムの薬剤費用を過小評価していない。

併用される薬物療法の薬剤費用についてはレベチラセタムがブリーバラセタムに代替されるという考え方から共通とした。また、後治療による不確実性を排除するためにもブリーバラセタムまたはレベチラセタムの治療を中止した後の費用と効果は計上していない点からも増分費用については純粋なブリーバラセタム+薬物療法とレベチラセタム+薬物療法の費用差を示しており、ブリーバラセタム+薬物療法の費用対効果を評価するうえで妥当な分析結果であると考えられる。

5.1.4 分析結果の解釈

分析対象集団(b)の分析における最も ICER が所属する確率の高いと考える区間とその理由を表 5-1-4-1 に示す。

表 5-1-4-1. 分析結果の解釈(分析対象集団(b))

分析対象集団	併用療法によって治療される部分発作を有するてんかん患者
比較対照技術	レベチラセタム+薬物療法
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 ■ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	基本分析における ICER は 3,117,465 円/QALY であり、感度分析の結果からも基本分析結果の頑健性が示されたため。

ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio, QALY; Quality-Adjusted Life Year.

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

分析対象集団(a)の分析が「分析不能」であるため該当しない。

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当しない。

5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当しない。

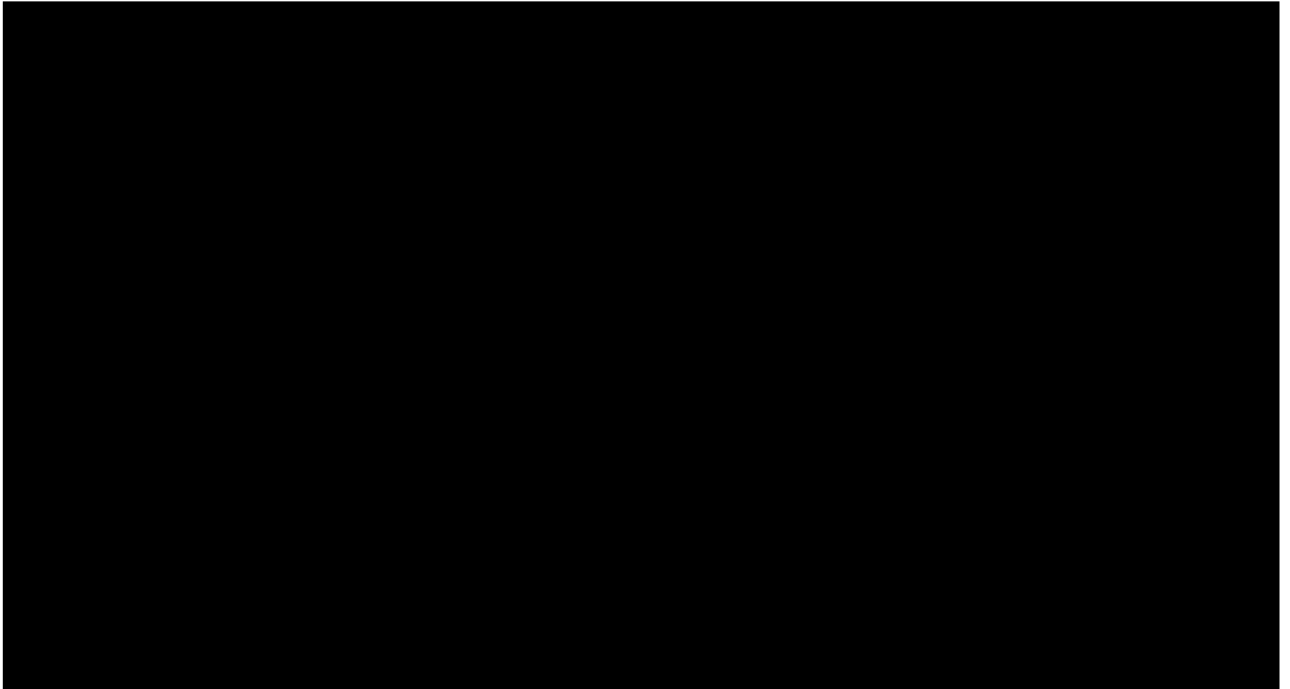
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

該当しない。

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft® Excel® for Microsoft 365	2502	ブリービアクト(ユースービージャパン)費用効果分析モデル_V1	電子メール

7. 实施体制



8. 参考文献

- [1] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(26):9861-6.
- [2] Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. 2010.
- [3] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 7:2-26.
- [4] Japan Epilepsy Society, Epilepsy Action Plan for Care and Research. *Epilepsy Medical Care 1 Epidemiology*. 2016;17-19. (日本てんかん学会. てんかん白書 : てんかん医療・研究のアクションプラン. I てんかんの医療 1 疫学. 南江堂; 2016. p. 17-19.)
- [5] Ministry of Health, Labour and Welfare Patient Survey, 2020[Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://www.estat.go.jp/dbview?sid=0004002481> (患者調査 平成 8 年～令和 2 年患者調査 令和 2 年患者調査 確定数 全国編 報告書. 政府統計の総合窓口 [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://www.estat.go.jp/dbview?sid=0004002481>)
- [6] ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
- [7] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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(4):522-30.
- [8] Japanese Society of Neurology. *Clinical Practice Guidelines for Epilepsy*;2018.
- [9] Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Takumi I, Yamamoto H, Iida K, et al. Incidence and Prevalence of Epilepsy in Japan: A Retrospective Analysis of Insurance Claims Data of 9,864,278 Insured Persons. *J Epidemiol*. 2024;34(2):70-5.

- [10] Ventola CL. Epilepsy management: newer agents, unmet needs, and future treatment strategies. *PT*. 2014;39(11):776-92.
- [11] Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial-onset seizures. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(3):415-31.
- [12] Brodie MJ, Kwan P. The starsystems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs*. 2001;15(1):1-12; discussion 13-5.
- [13] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
- [14] 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;64(1-3):36-44.
- [15] Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE, Pasau PM, Differding E, Lallemand BI, et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *J Med Chem*. 2004;47(3):530-549.
- [16] Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Costa C, Pisani F, et al. Intracellular Calcium Increase in Epileptiform Activity: Modulation by Levetiracetam and Lamotrigine. *Epilepsia*. 2004;45(7):719-728.
- [17] Margineanu DG and Klitgaard H. Levetiracetam: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs, 5th edition*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 419-27.
- [18] Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British Journal of Pharmacology*. 2008;154(8):1662-1671.
- [19] Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wtilfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 1998;353(2-3):191-206.
- [20] Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Research*. 2004;58(2-3):167-174.
- [21] Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, Maguire RP, Mercier J, Nabulsi NB, et al. Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined ¹¹C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam

- occupancy of SV2A. *EJNMMI Res.* 2022;12(1):71.
- [22] 福田 敬. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024年度版 [Internet]. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター(C2H). [cited 2025 Apr 17]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf
- [23] Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia.* 2014;55(1):38-46.
- [24] Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2014;55(1):57-66.
- [25] Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, 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):1890-8.
- [26] Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia.* 2013;54(1):89-97.
- [27] Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2014;55(1):47-56.
- [28] Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, Cabral-Lim L, Lim KS, Lim SH, 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.
- [29] French JA, Costantini C, Brodsky A, von Rosenstiel P; N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2010;75(6):519-25.
- [30] Arnold S, Badalamenti V, Diaz A, Gasalla T, McShea C, Whitesides J, et al.

- Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: Two doubleblind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. *Epilepsy Research*. 2018;141:73-82.
- [31] Charokopou M, Harvey R, Srivastava K, Brandt C, Borghs S. Relative performance of brivaracetam as adjunctive treatment of focal seizures in adults: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(8):1345-1354.
- [32] Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence 2012. National Institute for Clinical Excellence [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/nice-guidance/nice-technology-appraisals/specification-for-manufacturer-sponsor-submission-of-evidence-june-2012.doc>
- [33] Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48(3):497-504.
- [34] Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P; on behalf of the BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009;50(3):454-63.
- [35] Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P; BIA-2093-303 Investigators Study Group. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(5):281-7.
- [36] Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al.; 304 Study Team. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2015;56(2):244-53.
- [37] Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3):278-85.
- [38] UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*. 1990;335(8698):1114-7.

- [39] Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B; International Gabapentin Study Group. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 1994;35(4):795-801.
- [40] Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(4):507-15.
- [41] US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. *Neurology*. 1993;43(11):2292-8.
- [42] Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50(3):443-53.
- [43] Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48(7):1308-17.
- [44] Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.
- [45] Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al; Japan Levetiracetam N01221 Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(10):640-8.
- [46] Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, et al; Levetiracetam XR N01235 Study Group. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50(3):406-14.
- [47] Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2006;47(1):72-81.
- [48] Wu XY, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, Zhou D, et al. Multicenter

- double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009;50(3):398-405.
- [49] Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*. 2009;61(4):233-9.
- [50] Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2008;12(2):305-10.
- [51] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55(2):236-42.
- [52] Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P; European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2000;41(9):1179-86.
- [53] Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2000;9(2):80-7.
- [54] Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA, Chung SS, Shneker B, Tatum IV WO, et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(3):434-42.
- [55] Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010;91(1):10-9.
- [56] Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*. 2007;69(16):1610-8.
- [57] Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Moore EL, et al. Lamotrigine: A six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *Journal of Epilepsy*. 1995;8(3):201-9.

- [58] Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al; U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology*. 1993;43(11):2284-91.
- [59] Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(12):1597-607.
- [60] French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK; PROSPER Investigators Study Group. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR™) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(3):143-53.
- [61] French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79(6):589-96.
- [62] French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54(1):117-25.
- [63] Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78(18):1408-15.
- [64] French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V, et al. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(8):1220-8.
- [65] Zaccara G, Almas M, Pitman V, Knapp L, Posner H. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2014;55(7):1048-57.
- [66] Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(1):20-7.

- [67] Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA; Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005;64(3):475-80.
- [68] Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2005;46(12):1926-36.
- [69] French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003;60(10):1631-7.
- [70] Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim MK, Lee SA, Lee SK, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia*. 2009;50(3):464-74.
- [71] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1555-63.
- [72] Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010;75(20):1817-24.
- [73] Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology*. 2007;68(15):1197-204.
- [74] Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):400-6.
- [75] Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al; PREVAIL Study Group. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1077-87.
- [76] Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C; EPAJ-119 Study Group. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(4):183-9.
- [77] Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R; CAPSS-027 Study

- Group. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1483-8.
- [78] Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;25(3):217-24.
- [79] Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(9):1162-6.
- [80] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996;46(6):1684-90.
- [81] Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE; Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2001;57(10):1774-9.
- [82] Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2011;31(4):221-9.
- [83] Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(6):610-7.
- [84] Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005;46(1):31-41.
- [85] Lee SK, Lee SA, Kim DW, Loesch C, Pelgrims B, Osakabe T, et al; N01353 study group. A randomized, open-label, multicenter comparative trial of levetiracetam and topiramate as adjunctive treatment for patients with focal epilepsy in Korea. *Epilepsy Behav*. 2019;97:67-74.
- [86] Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(4):392-9.
- [87] Lim KS, Lotay N, White R, Kwan P. Efficacy and safety of retigabine/ezogabine as adjunctive therapy in adult Asian patients with

- drug-resistant partial-onset seizures: A randomized, placebo-controlled Phase III study. *Epilepsy Behav.* 2016;61:224-30.
- [88] French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, et al. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: Interpretation of comparative outcomes. *Neurology.* 2016 Sep 20;87(12):1242-9.
- [89] 八木和一, 亀山茂樹, 兼子直, 村崎光邦, 山内俊雄. 成人難治部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性—多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験—. *てんかん研究.* 2010-2011;28(1):3-16.
- [90] 松田一己, 八木和一. トピラマート(KW-6485)の症候性局在関連性てんかんに対する第 III 相臨床試験-プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験-. *新薬と臨牀.* 2007;56(9):1385-403.
- [91] 清野昌一, 大熊輝雄, 宮坂松衛, 間中信也, 高橋良, 村崎光邦, 他. AD-810(Zonisamide)の薬効評価: Carbamazepine との二重盲検比較試験成績. *医学のあゆみ.* 1988;144:275-91.
- [92] Maiti R, Mishra BR, Sanyal S, Mohapatra D, Parida S, Mishra A. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2017;138:5-10.
- [93] Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 1996 Aug;37(8):763-8.
- [94] Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al; EP0008 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res.* 2016;127:267-75.
- [95] 村崎光邦, 八木和一, 稲見允昭. Lamotrigine の難治てんかんに対する二重盲検比較試験 プラセボを対照とした成人第 III 相比較試験. *臨床精神薬理.* 2008;11(1):117-34.
- [96] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software.* 2023;106(2):1-40.
- [97] Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS*

- One. 2014;9(7):e99682.
- [98] Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):185-90.
- [99] Rucker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Davies A, Papakonstantinou T, et al. Netmeta: Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=netmeta>
- [100] Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert DD. dmetar: Companion R Package For The Guide 'Doing Meta-Analysis in R'. R package version 0.1.0. [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <http://dmetar.protectlab.org/>
- [101] Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94(22):e2311-e22.
- [102] Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):38-48.
- [103] Brandt C, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Nondonfaz 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.
- [104] Chen S, Fukasawa T, Ikeda A, Takeuchi M, Shimotake A, Yoshida S, et al. Adherence to and persistence with lacosamide, perampanel, lamotrigine, and levetiracetam in adult patients with focal epilepsy in Japan: A descriptive cohort study using a claims database. *Heliyon*. 2023;9(4).
- [105] Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011;134(Pt 2):388-95.
- [106] Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013;382(9905):1646-54.
- [107] 厚生労働省. 令和 5 年簡易生命表 [Internet]. [cited 2024 Dec 26]. Available

- from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life23/index.html>
- [108] Kang HJ, Kang E, Jo MW, Park EJ, Yoon S, Lee EK. The utility score of epilepsy with partial seizure measured by TTO, VAS, and EQ-5D in the general Korean population. *Epilepsy Res.* 2014;108(5):963-71.
- [109] 添付文書 ブリイビアクト錠 2024年8月改訂(第2版) [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from:
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110_1139017F1026_1_01
- [110] Lattanzi S, Ascoli M, Canafoglia L, Paola Canevini M, Casciato S, Cerulli Irelli E, et al. Sustained seizure freedom with adjunctive brivaracetam in patients with focal onset seizures. *Epilepsia.* 2022;63(5):e42-e50.
- [111] Halford JJ, Edwards JC. Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(2):91-107.
- [112] 中里 信和. てんかん薬物治療の進歩と日本の特殊性. *脳神経外科ジャーナル.* 2014;23(8):622-6.
- [113] MOSES 企画委員会監修. 井上有史, 西田拓司訳. MOSES ワークブック: てんかん学習プログラム. クリエイツかもがわ; 2010.
- [114] 松本 理器. てんかん治療 2020. *神経治療学.* 2021;38(4):437-40.
- [115] 井上 有史. 長期的視野からのてんかん診療. *臨床神経学.* 2012;52(11):1039-42.
-

別添資料

別添 1. システマティックレビューの検索式

分析対象集団(a)

Embase の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	'focal epilepsy'/exp	11,842
	2	'temporal lobe epilepsy'/exp	378,007
	3	'grand mal epilepsy'/exp	1,949
	4	((partial OR psychomotor OR 'psychic equivalent' OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR 'grand mal' OR major OR temporal) NEAR/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ab,ti	711
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	298
介入	6	'brivaracetam' OR '357336-20-0'	2,830
研究デザイン	7	'randomized controlled trial'/exp or 'randomised controlled trial':ti,ab or 'randomized controlled trial':ti,ab or 'randomised controlled trials':ti,ab or 'randomized controlled trials':ti,ab or 'randomisation':ti,ab or 'randomization':ti,ab or random*	2,335,218
結果	8	#5 AND #6 AND #7	154

PubMed の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	Epilepsy, Partial, Motor[MeSH Terms]	113
	2	Epilepsy, Complex Partial[MeSH Terms]	1,664
	3	Epilepsy, Partial, Sensory[MeSH Terms]	59
	4	Epilepsy, Tonic-Clonic[MeSH Terms]	4,451
	5	Epilepsy, Temporal Lobe[MeSH Terms]	14,553
	6	Epilepsies, Partial[MeSH Terms]	26,720
	7	(partial[tiab] OR psychomotor[tiab] OR "psychic equivalent"[tiab] OR focal[tiab] OR motor[tiab] OR versive[tiab] OR hemimotor[tiab] OR sensory[tiab] OR tonic[tiab] OR clonic[tiab] OR "grand mal"[tiab] OR major[tiab] OR temporal[tiab]) AND (seizure*[tiab] OR epilep*[tiab] OR convuls*[tiab])	89,348
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	97,423
介入	9	brivaracetam OR 357336-20-0	550
研究デザイン	10	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] or "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] or "randomized controlled trial"[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or randomly[tiab] or random*	1,864,312

項目	#	検索ワード	件数
結果	11	#8 AND #9 AND #10	83
	12	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	330,853
	13	#11 AND #12	0

Cochrane の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[mh "Epilepsy, Partial, Motor"]	6
	2	[mh "Epilepsy, Complex Partial"]	73
	3	[mh "Epilepsy, Partial, Sensory"]	2
	4	[mh "Epilepsy, Tonic-Clonic"]	96
	5	[mh "Epilepsy, Temporal Lobe"]	225
	6	((partial OR psychomotor OR "psychic equivalent" OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR "grand mal" OR major OR temporal) near/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ti,ab,kw	3,543
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3,543
介入	8	(brivaracetam OR "357336-20-0"):ti,ab,kw	181
研究デザイン	9	[mh "Randomized Controlled Trial"] or [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or ("randomized controlled trial":ti,ab or randomized:ti,ab or randomised:ti,ab or randomly:ti,ab or random*)	1,469,030
結果	10	#7 AND #8 AND #9	71

医中誌 Web の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[てんかん-運動性部分]/TH	27
	2	[てんかん-複雑部分]/TH	499
	3	[てんかん-感覚性部分]/TH	6
	4	[てんかん-強直間代性]/TH	629
	5	[てんかん-側頭葉]/TH	3,767
	6	[てんかん-焦点]/TH	9,325
	7	(部分/TA OR 精神運動/TA OR 焦点/TA OR 運動/TA OR 偏向/TA OR 感覚/TA OR 強直/TA OR 間代/TA OR 大型/TA OR 側頭葉/TA OR partial/TA OR psychomotor/TA OR "psychic equivalent"/TA OR focal/TA OR motor/TA OR versive/TA OR hemimotor/TA OR sensory/TA OR tonic/TA OR clonic/TA OR "grand mal"/TA OR major/TA OR temporal/TA) AND (発作/TA OR てんかん/TA OR 痙攣/TA OR けいれん/TA OR seizure*/TA OR epilep*/TA OR convuls*/TA)	20,379
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	24,371
介入	9	Brivaracetam/TH OR プリバラセタム/AL OR プリ-バラセタム/AL OR brivaracetam/AL OR 357336-	15

項目	#	検索ワード	件数
		20-0/AL	
研究デザイン	10	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/RD or ランダム化比較試験/TA or ランダム/TA or 無作為/AL or ランダム割付け/TH	81,875
結果	11	#8 AND #9 AND #10	1

分析対象集団(b)

Embase の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	'focal epilepsy'/exp	11,842
	2	'temporal lobe epilepsy'/exp	378,007
	3	'grand mal epilepsy'/exp	1,949
	4	((partial OR psychomotor OR 'psychic equivalent' OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR 'grand mal' OR major OR temporal) NEAR/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ab,ti	711
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	298
介入	6	'brivaracetam' OR '357336-20-0'	2,830
研究デザイン	7	'randomized controlled trial'/exp or 'randomised controlled trial':ti,ab or 'randomized controlled trial':ti,ab or 'randomised controlled trials':ti,ab or 'randomized controlled trials':ti,ab or 'randomisation':ti,ab or 'randomization':ti,ab or random*	2,335,218
結果	8	#5 AND #6 AND #7	154

PubMed の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	Epilepsy, Partial, Motor[MeSH Terms]	113
	2	Epilepsy, Complex Partial[MeSH Terms]	1,664
	3	Epilepsy, Partial, Sensory[MeSH Terms]	59
	4	Epilepsy, Tonic-Clonic[MeSH Terms]	4,451
	5	Epilepsy, Temporal Lobe[MeSH Terms]	14,553
	6	Epilepsies, Partial[MeSH Terms]	26,720
	7	(partial[tiab] OR psychomotor[tiab] OR "psychic equivalent"[tiab] OR focal[tiab] OR motor[tiab] OR versive[tiab] OR hemimotor[tiab] OR sensory[tiab] OR tonic[tiab] OR clonic[tiab] OR "grand mal"[tiab] OR major[tiab] OR temporal[tiab]) AND (seizure*[tiab] OR epilep*[tiab] OR convuls*[tiab])	89,348
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	97,423
介入	9	brivaracetam OR 357336-20-0	550
研究デザイン	10	"randomized controlled trials as topic"[MeSH]	1,864,312

項目	#	検索ワード	件数
		Terms] or "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] or "randomized controlled trial"[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or randomly[tiab] or random*	
結果	11	#8 AND #9 AND #10	83
	12	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	330,853
	13	#11 AND #12	0

Cochrane の検索式及びヒット数(検索日:2025年3月25日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[mh "Epilepsy, Partial, Motor"]	6
	2	[mh "Epilepsy, Complex Partial"]	73
	3	[mh "Epilepsy, Partial, Sensory"]	2
	4	[mh "Epilepsy, Tonic-Clonic"]	96
	5	[mh "Epilepsy, Temporal Lobe"]	225
	6	((partial OR psychomotor OR "psychic equivalent" OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR "grand mal" OR major OR temporal) near/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ti,ab,kw	3,543
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3,543
介入	8	(brivaracetam OR "357336-20-0"):ti,ab,kw	181
研究デザイン	9	[mh "Randomized Controlled Trial"] or [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or ("randomized controlled trial":ti,ab or randomized:ti,ab or randomised:ti,ab or randomly:ti,ab or random*)	1,469,030
結果	10	#7 AND #8 AND #9	71

別添 2. システマティックレビューの検索式(異なる比較対照あるいは単群試験)

検索 A

Embase の検索式及びヒット数(検索日:2025年2月18日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	'focal epilepsy'/exp	65,063
	2	'temporal lobe epilepsy'/exp	31,661
	3	'grand mal epilepsy'/exp	36,476
	4	((partial OR psychomotor OR 'psychic equivalent' OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR 'grand mal' OR major OR temporal) NEAR/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ab,ti	74,262
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	113,991
介入	6	'brivaracetam' OR '357336-20-0'	1,722
	7	'levetiracetam' OR 'keppra' OR '102767-28-2'	31,563
	8	'lamotrigine' OR 'lamictal' OR '84057-84-1'	32,520
	9	'gabapentin' OR 'sefelsa' OR 'serada' OR '0060142-96-3'	43,826
	10	'pregabalin' OR 'lyrica' OR '148553-50-8'	22,071
	11	'zonisamide' OR 'zonegran' OR '68291-97-4'	8,944
	12	'perampanel' OR 'fycompa' OR 'e-2007' OR 'e2007' OR 'e 2007' OR '380917-97-5'	3,663
	13	'retigabine' OR 'trobalt' OR 'potiga' OR 'ezogabine' OR 'gke 841' OR 'd 20443' OR 'd 23129' OR '150812-12-7'	1,735
	14	'phenytoin' OR 'antisacer' OR 'epamin' OR 'diphenylhydantoin*' OR 'difenin' OR 'dihydan' OR 'epanutin' OR 'dilantin' OR 'hydantol' OR 'fenitoin' OR 'phenytek' OR '57-41-0'	72,797
	15	'lacosamide' OR 'vimpat' OR '175481-36-4'	6,967
	16	'carbamazepine' OR 'neurotol' OR 'tegretol' OR 'epitol' OR 'carbazepin' OR 'finlepsin' OR 'amizepine' OR 'carbatrol' OR 'carbella' OR '298-46-4'	85,741
	17	'eslicarbazepine' OR 'zebinix' OR 'exalief' OR 'stedesa' OR '236395-14-5'	1,905
	18	'topiramate' OR 'topamax' OR '97240-79-4'	29,987
	19	'oxcarbazepine' OR 'trileptal' OR '28721-07-5'	14,877
	20	'valproic acid' OR 'dipropyl acetate' OR 'valproate' OR 'depakine' OR 'valporic acid' OR 'vupral' OR 'ergenyil' OR 'propylentanoic acid' OR 'depakote' OR 'propylisopropylacetic acid' OR 'divalproex' OR 'convulsofin' OR 'depakene' OR 'depacon' OR 'stavzor' OR 'valproic' OR 'vpa' OR '99-66-1'	888,267
	21	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	257,716

項目	#	検索ワード	件数
研究デザイン	22	'randomized controlled trial'/exp or 'randomised controlled trial':ti,ab or 'randomized controlled trial':ti,ab or 'randomised controlled trials':ti,ab or 'randomized controlled trials':ti,ab or 'randomisation':ti,ab or 'randomization':ti,ab or random*	2,468,589
結果	23	#5 AND #21 AND #22	2,432
	24	#5 AND #21 AND #22 AND [24-09-2015]/sd NOT [01-01-2025]/sd	937

PubMed の検索式及びヒット数(検索日:2025年2月18日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	Epilepsy, Partial, Motor[MeSH Terms]	113
	2	Epilepsy, Complex Partial[MeSH Terms]	1,664
	3	Epilepsy, Partial, Sensory[MeSH Terms]	59
	4	Epilepsy, Tonic-Clonic[MeSH Terms]	4,451
	5	Epilepsy, Temporal Lobe[MeSH Terms]	14,517
	6	Epilepsies, Partial[MeSH Terms]	26,664
	7	(partial[tiab] OR psychomotor[tiab] OR "psychic equivalent"[tiab] OR focal[tiab] OR motor[tiab] OR versive[tiab] OR hemimotor[tiab] OR sensory[tiab] OR tonic[tiab] OR clonic[tiab] OR "grand mal"[tiab] OR major[tiab] OR temporal[tiab]) AND (seizure*[tiab] OR epilep*[tiab] OR convuls*[tiab])	88,930
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	97,003
介入	9	brivaracetam OR 357336-20-0	543
	10	levetiracetam OR keppra OR 102767-28-2	5,996
	11	lamotrigine OR lamictal OR 84057-84-1	6,927
	12	gabapentin OR sefelsa OR serada OR 0060142-96-3	9,083
	13	pregabalin OR lyrica OR 148553-50-8	5,229
	14	zonisamide OR zonegran OR 68291-97-4	1,702
	15	perampanel OR fycompa OR E-2007 OR E2007 OR "E 2007" OR 380917-97-5	1,100
	16	retigabine OR trobalt OR potiga OR ezogabine OR "GKE 841" OR "D 20443" OR "D 23129" OR 150812-12-7	728
	17	phenytoin OR antisacer OR epamin OR diphenylhydantoin* OR difenin OR dihydantoin OR epanutin OR dilantin OR hydantol OR fenitoin OR phenytek OR 57-41-0	19,977
	18	lacosamide OR vimpat OR 175481-36-4	1,421
	19	carbamazepine OR neurotol OR tegretol OR epitol OR carbazepin OR finlepsin OR amizepine OR carbatrol OR carbella OR 298-46-4	28,250
	20	eslicarbazepine OR zebinix OR exalief OR	511

項目	#	検索ワード	件数
		stedesa OR 236395-14-5	
	21	topiramate OR topamax OR 97240-79-4	6,127
	22	oxcarbazepine OR trileptal OR 28721-07-5	2,592
	23	"valproic acid" OR "dipropyl acetate" OR valproate OR depakine OR "valporic acid" OR vupral OR ergenyl OR "propylentanoic acid" OR depakote OR "propylisopropylacetic acid" OR divalpoex OR convulsofin OR depakene OR depacon OR stavzor OR valproic OR VPA OR 99-66-1	3,588,008
	24	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3,640,246
研究デザイン	25	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] or "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] or "randomized controlled trial"[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or randomly[tiab] or random*	1,853,530
結果	26	#8 AND #24 AND #25	1,525
	27	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	333,344
	28	#26 AND #27 AND 2015/09/24:2024/12/31[dp]	0

Cochrane の検索式及びヒット数(検索日:2025年2月18日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[mh "Epilepsy, Partial, Motor"]	6
	2	[mh "Epilepsy, Complex Partial"]	77
	3	[mh "Epilepsy, Partial, Sensory"]	2
	4	[mh "Epilepsy, Tonic-Clonic"]	98
	5	[mh "Epilepsy, Temporal Lobe"]	230
	6	((partial OR psychomotor OR "psychic equivalent" OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR "grand mal" OR major OR temporal) near/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ti,ab,kw	3,606
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3,606
介入	8	(brivaracetam OR "357336-20-0"):ti,ab,kw	183
	9	[mh "Levetiracetam"] OR (levetiracetam OR keppra OR "102767-28-2"):ti,ab,kw	1,189
	10	[mh "Lamotrigine"] OR (lamotrigine OR lamictal OR "84057-84-1"):ti,ab,kw	1,362
	11	[mh "Gabapentin"] OR (gabapentin OR sefelsa OR serada OR "0060142-96-3"):ti,ab,kw	3,051
	12	[mh "Pregabalin"] OR (pregabalin OR lyrica OR "148553-50-8"):ti,ab,kw	2,877
	13	[mh "Zonisamide"] OR (zonisamide OR	360

項目	#	検索ワード	件数
		zonegran OR "68291-97-4"):ti,ab,kw	
	14	(perampanel OR fycempa OR E-2007 OR E2007 OR "E 2007" OR "380917-97-5"):ti,ab,kw	334
	15	(retigabine OR trobalt OR potiga OR ezogabine OR "GKE 841" OR "D 20443" OR "D 23129" OR "150812-12-7"):ti,ab,kw	88
	16	[mh "Phenytoin"]	701
	17	(phenytoin OR antisacer OR epamin OR diphenylhydantoin* OR difenin or dihydan OR epanutin OR dilantin OR hydantol OR fenitoin OR phenytek OR "57-41-0"):ti,ab,kw	1,651
	18	[mh "Lacosamide"] OR (lacosamide OR vimpat OR "175481-36-4"):ti,ab,kw	333
	19	[mh "Carbamazepine"]	989
	20	(carbamazepine OR neurotol OR tegretol OR epitol OR carbazepin OR finlepsin OR amizepine OR carbatrol OR carbella OR "298-46-4"):ti,ab,kw	2,241
	21	(eslicarbazepine OR zebinix OR exalief OR stedsesa OR "236395-14-5"):ti,ab,kw	273
	22	[mh "Topiramate"] OR (topiramate OR topamax OR "97240-79-4"):ti,ab,kw	1,698
	23	[mh "Oxcarbazepine"] OR (oxcarbazepine OR trileptal OR "28721-07-5"):ti,ab,kw	526
	24	[mh "Valproic Acid"]	1,172
	25	("dipropyl acetate" OR valproate OR depakine OR "valporic acid" OR vupral OR ergenyl OR "propylentanoic acid" OR depakote OR "propylisopropylacetic acid" OR divalproex OR convulsofin OR depakene OR depacon OR stavzor OR valproic OR VPA OR "99-66-1"):ti,ab,kw	3,199
	26	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	15,032
研究デザイン	27	[mh "Randomized Controlled Trial"] or [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or ("randomized controlled trial":ti,ab or randomized:ti,ab or randomised:ti,ab or randomly:ti,ab or random*)	1,502,061
結果	28	#7 AND #26 AND #27	1,352
	29*	#7 AND #26 AND #27	748

*2015年9月24日から2024年12月までに発行された文献を対象とするため、Cochrane Libraryのフィルター機能を使用し、Publication dateが当該期間の文献に限定した。

検索 B

Embase の検索式及びヒット数(検索日:2025 年 2 月 18 日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	'focal epilepsy'/exp	65,063
	2	'temporal lobe epilepsy'/exp	31,661
	3	'grand mal epilepsy'/exp	36,476
	4	((partial OR psychomotor OR 'psychic equivalent' OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR 'grand mal' OR major OR temporal) NEAR/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ab,ti	74,262
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	113,991
介入	6	clobazam OR frisium OR mystan OR onfi OR urbanyl OR '22316-47-8'	10,410
	7	clonazepam OR antelepsin OR klonopin OR landsen OR rivotril OR '1622-61-3'	32,867
	8	phenobarbital OR gardenal OR hysteps OR linasen OR luminal OR lupial OR nobelbar OR phenemal OR phenobal OR wakobital OR '50-06-6'	152,597
	9	#6 OR #7 OR #8	183,749
研究デザイン	10	'randomized controlled trial'/exp or 'randomised controlled trial':ti,ab or 'randomized controlled trial':ti,ab or 'randomised controlled trials':ti,ab or 'randomized controlled trials':ti,ab or 'randomisation':ti,ab or 'randomization':ti,ab or random*	2,468,589
結果	11	#5 AND #9 AND #10 NOT [01-01-2025]/sd	703

PubMed の検索式及びヒット数(検索日:2025 年 2 月 18 日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	Epilepsy, Partial, Motor[MeSH Terms]	113
	2	Epilepsy, Complex Partial[MeSH Terms]	1,664
	3	Epilepsy, Partial, Sensory[MeSH Terms]	59
	4	Epilepsy, Tonic-Clonic[MeSH Terms]	4,451
	5	Epilepsy, Temporal Lobe[MeSH Terms]	14,517
	6	Epilepsies, Partial[MeSH Terms]	26,664
	7	(partial[tiab] OR psychomotor[tiab] OR "psychic equivalent"[tiab] OR focal[tiab] OR motor[tiab] OR versive[tiab] OR hemimotor[tiab] OR sensory[tiab] OR tonic[tiab] OR clonic[tiab] OR "grand mal"[tiab] OR major[tiab] OR temporal[tiab]) AND (seizure*[tiab] OR epilep*[tiab] OR convuls*[tiab])	88,930
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	97,003
介入	9	clobazam OR frisium OR mystan OR onfi OR urbanyl OR '22316-47-8'	1,308
	10	clonazepam OR antelepsin OR klonopin OR	5,141

項目	#	検索ワード	件数
		landsen OR rivotril OR '1622-61-3'	
研究デザイン	11	phenobarbital OR gardenal OR hysteps OR linasen OR luminal OR lupial OR nobelbar OR phenemal OR phenobal OR wakobital OR '50-06-6'	82,683
	12	#9 OR #10 OR #11	88,343
	13	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] or "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] or "randomized controlled trial"[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or randomly[tiab] or random*	1,853,530
結果	14	#8 AND #12 AND #13	192
	15	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	333,344
	16	#14 AND #15	0

Cochrane の検索式及びヒット数(検索日:2025年2月18日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[mh "Epilepsy, Partial, Motor"]	6
	2	[mh "Epilepsy, Complex Partial"]	73
	3	[mh "Epilepsy, Partial, Sensory"]	2
	4	[mh "Epilepsy, Tonic-Clonic"]	96
	5	[mh "Epilepsy, Temporal Lobe"]	225
	6	((partial OR psychomotor OR "psychic equivalent" OR focal OR motor OR versive OR hemimotor OR sensory OR tonic OR clonic OR "grand mal" OR major OR temporal) near/2 (seizure* OR epilep* OR convuls*)):ti,ab,kw	3,535
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3,535
介入	8	[mh "Clobazam"] OR (clobazam OR frisium OR mystan OR onfi OR urbanyl OR "22316-47-8"):ti,ab,kw	364
	9	[mh "Clonazepam"] OR (clonazepam OR antelepsin OR klonopin OR landsen OR rivotril OR "1622-61-3"):ti,ab,kw	584
	10	[mh "Phenobarbital"] OR (phenobarbital OR gardenal OR hysteps OR linasen OR luminal OR lupial OR nobelbar OR phenemal OR phenobal OR wakobital OR "50-06-6"):ti,ab,kw	3,614
	11	#8 OR #9 OR #10	4,475
研究デザイン	12	[mh "Randomized Controlled Trial"] or [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or ("randomized controlled trial":ti,ab or randomized:ti,ab or randomised:ti,ab or randomly:ti,ab or random*)	1,468,234
	13*	#7 AND #11 AND #12	0

項目	#	検索ワード	件数
結果	14	#7 AND #11 AND #12 NOT #13	134

*2024年12月までに発行された文献を対象とするため、Cochrane Libraryのフィルター機能を使用し、Publication dateが2024年1月以降の文献に限定した。

検索 C

医中誌 Web の検索式及びヒット数(検索日:2025年2月18日)

項目	#	検索ワード	件数
患者	1	[てんかん-運動性部分]/TH	27
	2	[てんかん-複雑部分]/TH	499
	3	[てんかん-感覚性部分]/TH	6
	4	[てんかん-強直間代性]/TH	629
	5	[てんかん-側頭葉]/TH	3,761
	6	[てんかん-焦点]/TH	9,315
	7	(部分/TA OR 精神運動/TA OR 焦点/TA OR 運動/TA OR 偏向/TA OR 感覚/TA OR 強直/TA OR 間代/TA OR 大型/TA OR 側頭葉/TA OR partial/TA OR psychomotor/TA OR "psychic equivalent"/TA OR focal/TA OR motor/TA OR versive/TA OR hemimotor/TA OR sensory/TA OR tonic/TA OR clonic/TA OR "grand mal"/TA OR major/TA OR temporal/TA) AND (発作/TA OR てんかん/TA OR 痙攣/TA OR けいれん/TA OR seizure*/TA OR epilep*/TA OR convuls*/TA)	20,346
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	24,334
介入	9	Brivaracetam/TH OR ブリバラセタム/AL OR ブリーバラセタム/AL OR brivaracetam/AL OR 357336-20-0/AL	14
	10	Levetiracetam/TH OR レベチラセタム/AL OR イーケプラ/AL OR levetiracetam/AL OR keppra/AL OR 102767-28-2/AL	2,130
	11	Lamotrigine/TH OR ラモトリギン/AL OR ラミクタール/AL OR lamotrigine/AL OR lamictal/AL OR 84057-84-1/AL	2,099
	12	Gabapentin/TH OR ガバペンチン/AL OR ガバペン/AL OR sefalsa/AL OR serada/AL OR 0060142-96-3/AL	1,959
	13	Pregabalin/TH OR プレバガリン/AL OR リリカ/AL OR pregabalin OR lyrica OR 148553-50-8	3,731
	14	Zonisamide/TH OR ゾニサミド/AL OR エクセグラン/AL OR zonisamide/AL OR zonegran/AL OR 68291-97-4/AL	2,193
	15	Perampanel/TH OR ペランパネル/AL OR フィコンパ/AL OR perampanel/AL OR fycompa/AL OR E-2007/AL OR E2007/AL OR "E 2007"/AL OR 380917-97-5/AL	773
	16	Retigabine/TH OR レチガビン/AL OR trobalt/AL OR potiga/AL OR ezogabine/AL OR "GKE 841"/AL OR "D 20443"/AL OR "D 23129"/AL	26

項目	#	検索ワード	件数
		OR 150812-12-7/AL	
	17	Phenytoin/TH OR フェニトイン/AL OR アレビアチン/AL OR ヒダントール/AL OR phenytoin/AL OR antisacer/AL OR epamin/AL OR diphenylhydantoin/AL OR difenin/AL OR dihydantol/AL OR epanutin/AL OR dilantin/AL OR hydantol/AL OR fenitoin/AL OR phenytek/AL OR 57-41-0/AL	5,630
	18	Lacosamide/TH OR ラコサミド/AL OR ビムパット/AL OR lacosamide/AL OR vimpat/AL OR 175481-36-4/AL	482
	19	Eslicarbazepine/TH OR エスリカルバゼピン/AL OR アプティオム/AL zebinix/AL OR exalief/AL OR stedsa/AL OR 236395-14-5/AL	0
	20	Carbamazepine/TH OR カルバマゼピン/AL OR テグレートール/AL OR テレスミン/AL OR carbamazepine/AL OR neurotol/AL OR tegretol/AL OR epitol/AL OR carbazepin/AL OR finlepsin/AL OR amizepine/AL OR carbatrol/AL OR carbella/AL OR 298-46-4/AL	7,381
	21	Oxcarbazepine/TH OR オクスカルバゼピン/AL OR オクノベル/AL OR trileptal/AL OR 28721-07-5/AL	96
	22	Topiramate/TH OR トピラマート/AL OR トピナ/AL OR topiramate/AL OR topamax/AL OR 97240-79-4/AL	1,219
	23	"Valproic Acid"/TH OR バルプロ酸/AL OR エピレナート/AL OR セレニカ/AL OR デパケン/AL OR ハイセレニン/AL OR バルプラム/AL OR バレリン/AL OR "valproic acid" OR "dipropyl acetate" OR valproate OR depakine OR "valporic acid" OR vupral OR ergenyl OR "propylentanoic acid" OR depakote OR "propylisopropylacetic acid" OR divalpoex OR convulsofin OR depakene OR depacon OR stavzor OR valproic OR VPA OR 99-66-1	8,532
	24	Clobazam/TH OR クロバザム/AL OR マイスタン/AL OR Frisium/AL OR Mysteran/AL OR Onfi/AL OR Urbanyl/AL OR 22316-47-8/AL	2,596
	25	Clonazepam/TH OR クロナゼパム/AL OR ランドセン/AL OR リボトリール/AL OR Antelepsin/AL OR Klonopin/AL OR Landsen/AL OR Rivotril/AL OR 1622-61-3/AL	2,334
	26	Phenobarbital/TH OR フェノバルビタール/AL OR ノーベルバル/AL OR フェノバル/AL OR Gardenal/AL OR Hysteps/AL OR Linasen/AL OR Luminal/AL OR Lupial/AL OR Nobelbar/AL OR Phenemal/AL OR Phenobar/AL OR Wakobital/AL OR 50-06-6/AL	7,274

項目	#	検索ワード	件数
	27	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	37,903
研究デザイン	28	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/RD or ランダム化比較試験/TA or ランダム/TA or 無作為/AL or ランダム割付け/TH	81,577
結果	29	#8 AND #27 AND #28	41

別添 3. 各臨床試験の概要(異なる比較対照あるいは単群試験)

表 A3-1. 臨床試験の一覧表

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Kwan2014[23]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	8 週	8 週	16-70 歳	部分発作または全 般発作	ブリーバラセタ ム 20mg/50mg /100mg/150 mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Biton2014[24]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	---	12 週	16-70 歳	部分発作	ブリーバラセタ ム 5mg, 20mg, 50mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Klein2015[25]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	---	12 週	16-80 歳	部分発作	ブリーバラセタ ム 100mg, 200mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Van Paesschen2013[26]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	3 週	7 週	16-65 歳	部分発作	ブリーバラセタム 50mg, 150mg	プラセボ	✓	✓*	✓
Ryvlin2014[27]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	---	12 週	16-70 歳	部分発作	ブリーバラセタム 20mg, 50mg, 100mg	プラセボ	✓	✓*	✓*
Elger2007[33]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	4 週	18-65 歳	部分発作	エスリカルバゼピン 1200mg 1 日 1 回, 1200mg 1 日 2 回	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Elger2009[34]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	18 歳以上	単純または複雑部 分発作	エスリカルバゼ ピン 400mg, 800mg, 1200mg	プラセボ	✓	✓	✓
Gil- Nagel2009[35]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	18 歳以上	単純または複雑部 分発作	エスリカルバゼ ピン 800mg, 1200mg	プラセボ	✓	✓	✓
Sperling2015[36]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	16 歳以上	単純または複雑部 分発作	エスリカルバゼ ピン 800mg, 1200mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Ben- Menachem20 10[37]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	--- (プラ セボ, エス リカルバゼ ピン 400mg, 800mg)	14 週 (プラセボ, エスリカル バゼピン 400mg, 800mg)	18 歳以上	単純または複雑部 分発作	エスリカルバゼ ピン 400mg, 800mg, 1200mg	プラセボ	✓	✓	✓
		2 週(エス リカルバゼ ピン 1200mg)	12 週 (エ スリカルバ ゼピン 1200mg)							
UK Gabapentin Study Group1990[3 8]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	---	部分発作	ガバペンチン 1200mg	プラセボ	✓	---	✓
Anhut1994[3 9]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	12 週		12 歳以上	部分発作	ガバペンチン 900mg, 1200mg	プラセボ	✓	---	✓
Yamauchi200 6[40]	プラセボ対照二 重盲検ランダム	---(プラセ ボ)	12 週	16 歳以上	部分発作	ガバペンチン 1200mg,	プラセボ	✓	---	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
	化比較試験	2日 (ガ バペンチ ン1200mg) 3日 (ガ バペンチ ン1800mg)				1800mg				
US Gabapentin Study Group1993[4 1]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2-3日	12週	16歳以上	部分発作	ガバペンチ ン 600mg, 1200mg, 1800mg	プラセボ	✓	---	✓
Halász2009[4 2]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4週	12週	16-70歳	部分発作	ラコサミド 200mg, 400mg	プラセボ	✓	✓	✓
Ben- Menachem20 07[43]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6週	12週	18-65歳	単純または複雑部 分発作	ラコサミド 200mg, 400mg, 600mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Chung2010[4 4]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	12 週	16-70 歳	部分発作	ラコサミド 400mg, 600mg	プラセボ	✓	✓	✓
Inoue2015[4 5]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-65 歳	部分発作	レベチラセタム 500mg, 1000mg, 2000mg, 3000mg	プラセボ	✓	✓	✓
Peltola2009[4 6]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	12 週		12-70 歳	部分発作	レベチラセタム 徐放性製剤 1000mg	プラセボ	✓	---	✓
Tsai2006[47]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	16-60 歳	部分発作	レベチラセタム 2000mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Wu2009[48]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-70 歳	部分発作	レベチラセタム 3000mg	プラセボ	✓	✓	✓
Xiao2009[49]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-70 歳	部分発作	レベチラセタム 3000mg	プラセボ	✓	✓	✓
Zhou2008[50]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-70 歳	単純または複雑部 分発作	レベチラセタム 3000mg	プラセボ	✓	✓	---
Cereghino200 0[51]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	14 週	16-70 歳	部分発作	レベチラセタム 1000mg, 3000mg	プラセボ	✓	✓	✓
Shorvon2000 [52]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-65 歳	部分発作	レベチラセタム 1000mg, 2000mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Betts2000[53]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	0	24 週	16-70 歳	発作型は問わない	レベチラセタム 2000mg, 4000mg	プラセボ	✓	✓	✓
Labiner2009[54]	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	12 週	16 歳以上	単純または複雑部分発作	ラモトリギン 400mg	レベチラセタム 2000mg	---	✓	✓
Baulac2010[55]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	5 週	12 週	18 歳以上	部分発作	ラモトリギン 300mg/400 mg プレガバリン 300mg/600 mg	プラセボ	✓	✓	✓
Naritoku2007[56]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	7 週	12 週	12 歳超過	部分発作	ラモトリギン徐 放性製剤 200mg/300 mg/500mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Schachter1995[57]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	24 週		18-65 歳	単純または複雑部分発作	ラモトリギン 500mg	プラセボ	---	---	✓
Matsuo1993[58]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	24 週		18-65 歳	単純または複雑部分発作	ラモトリギン 300mg, 500mg	プラセボ	✓	✓	✓
Barcs2000[59]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	2 週	24 週	15-65 歳	部分発作	オクスカルバゼピン 600mg, 1200mg, 2400mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2014[60]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	4 週	12 週	18-65 歳	部分発作	オクスカルバゼピン徐放性製剤 1200mg, 2400mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
French2012[6 1]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	13 週	12 歳以上	部分発作	ペランパネル 8mg, 12mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2013[6 2]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	13 週	12 歳以上	単純または複雑部 分発作	ペランパネル 8mg, 12mg	プラセボ	✓	✓	✓
Krauss2012[6 3]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	13 週	12 歳以上	単純または複雑部 分発作	ペランパネル 2mg, 4mg, 8mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2014[6 4]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	2 週	12 週	18 歳以上	部分発作	プレガバリン徐 放性製剤 165mg, 330mg	プラセボ	✓	---	✓
Zaccara2014[65]	実薬対照二重盲 検ランダム化比 較試験	4 週	12 週	18 歳以上	部分発作	プレガバリン 300mg/450 mg/600mg	レベチラセタ ム 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Arroyo2004[66]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	12 週		18 歳以上	部分発作	プレガバリン 150mg, 600mg	プラセボ	✓	✓	✓
Beydoun2005[67]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	1 週	11 週	18 歳以上	部分発作	プレガバリン 600mg 1 日 2 回, 600mg 1 日 3 回	プラセボ	✓	---	✓
Elger2005[68]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	12 週		18 歳以上	部分発作	プレガバリン 300mg/450 mg/600mg, 600mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2003[69]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	12 週		12-70 歳	部分発作	プレガバリン 50mg, 150mg, 300mg, 600mg	プラセボ	✓	---	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Lee2009[70]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	8 週	4 週	18 歳以上	部分発作	プレガバリン 600mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2011[7 1]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	12 週	18-75 歳	部分発作	レチガビン 1200mg	プラセボ	✓	✓	✓
Brodie2010[7 2]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	18-75 歳	部分発作	レチガビン 600mg, 900mg	プラセボ	✓	✓	✓
Porter2007[7 3]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	8 週	8 週	16-70 歳	部分発作	レチガビン 600mg, 900mg, 1200mg	プラセボ	✓	---	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Blum2006[74]	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	8 週	18 歳以上	部分てんかん	トピラマート 300mg	ラモトリギン 500mg	---	✓	✓
Chung2014[75]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	3 週	8 週	18-75 歳	部分発作	トピラマート徐 放性製剤 200mg	プラセボ	✓	✓	✓
55Guberman 2002[76]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週(プラセボ、トピラマート 200mg (25mg ずつ増加))	4 週(プラセボ、トピラマート 200mg (25mg ずつ増加))	18-65 歳	部分発作	トピラマート 200mg (25mg ずつ 増量), 200mg (50mg ずつ 増量)	プラセボ	✓	---	✓
		4 週(プラセボ、トピラマート 200mg (50mg ずつ増加))	8 週(プラセボ、トピラマート 200mg (50mg ずつ増加));							
Meador2003[77]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	12 週	16-55 歳	部分発作	トピラマート 400mg バルプロ酸 2250mg	プラセボ	---	---	✓
Sharief1996[78]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	3 週	8 週	18-65 歳	部分発作	トピラマート 400mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Yen2000[79]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	6 週	8 週	18-65 歳	部分発作	トピラマート 300mg	プラセボ	✓	---	✓
Faught1996[8 0]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	18-65 歳	部分発作	トピラマート 200mg, 400mg, 600mg	プラセボ	✓	---	✓
Faught2001[8 1]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	3 週 (プラ セボ)	5 週 (プラ セボ)	12 歳以上	部分発作	ゾニサミド 400mg (グル ープ B1), 400mg (グル ープ B2)	プラセボ	✓	✓	✓
		7 週 (ゾニ サミド 400mg (グループ B1), 400mg (グループ B2))	13 週 (ゾ ニサミド 400mg (グループ B1), 400mg (グループ B2))							
Lu2011[82]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	18-70 歳	部分発作	ゾニサミド 300mg/400 mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Sackellares2004[83]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	4 週	8 週	17-65 歳	部分発作	ゾニサミド 400mg- 600mg	プラセボ	✓	---	✓
Brodie2005[84]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	6 週	18 週	12 歳以上	部分発作	ゾニサミド 100mg, 300mg, 500mg	プラセボ	✓	✓	✓
Inoue2024[28]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	12 週		16-80 歳	部分発作	ブリーバラセタム 50mg, 200mg	プラセボ	✓	✓	✓
Lee2019[85]	実薬対照ランダム化比較試験	24 週	28 週	16-80 歳	部分発作	レベチラセタム 1000mg	トピラマート 100mg	✓	✓	✓
Nishida2018[86]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	6 週	13 週	12 歳以上	部分発作	ペランパネル 4mg, 8mg, 12mg	プラセボ	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
Lim2016[87]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	18 歳以上	部分発作	レチガビン 600mg, 900mg	プラセボ	✓	✓	✓
French2016[8 8]	実薬対照二重盲 検ランダム化比 較試験	9 週	12 週	18-80 歳	部分発作	プレガバリン 300mg/450 mg/600mg	ガバペンチ ン 1200mg/ 1500mg/ 1800mg	✓	✓	✓
八木 2010[89]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	4 週	12 週	16-65 歳	部分発作	レベチラセタム 1000mg, 3000mg	プラセボ	✓	✓	✓
松田 2007[90]	プラセボ対照二 重盲検ランダム 化比較試験	3 週	12 週	18-64 歳	部分発作	トピラマート 400mg	プラセボ	✓	---	✓
875 清野 1988[91]	実薬対照二重盲 検ランダム化比 較試験	8 週	8 週	>10 歳	部分発作	ゾニサミド 100-600mg	カルバマゼ ピン 200- 1200mg	✓	✓	✓

文献 ID	研究デザイン	漸増期間	維持期間	年齢	てんかんの種類	介入	比較対照	50%レスポ ンダー達成率	完全発作消 失率	有害事象によ る中断率
French2010[29]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	7 週		16-65 歳	部分発作	ブリーバラセタム 5mg, 20mg, 50mg	プラセボ	✓	✓	✓
Maiti2017[92]	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験	2 週	2 週	18-45 歳	部分発作	カルバマゼピン 600mg	オクスカルバゼピン 20mg/kg	---	---	✓
Tassinari1996 [93]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	4 週	8 週	18-65 歳	部分発作	トピラマート 600mg	プラセボ	✓	✓	✓
Hong2016[94]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	4 週	12 週	16-70 歳	部分発作	ラコサミド 200mg, 400mg	プラセボ	✓	✓	✓
村崎 2008[95]	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8 週	8 週	16-65 歳	発作型は問わない	ラモトリギン 150mg/300mg	プラセボ	✓	---	✓

各アウトカムが報告されていた場合、✓と記載

*レベチラセタムを併用する患者を含む

表 A3-2. 臨床試験の患者背景

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Kwan2014[23]	プラセボ	36.6	55.6%	22.1	1 週	2.29	---	4	16
Kwan2014[23]	ブリーバラセタム 20mg/50mg/ 100mg/150mg	36.4	50.8%	21.8	1 週	2.21	---	4	16
Biton2014[24]	プラセボ	37.5	43.9%	24.3	1 週	2.6	---	8	12
Biton2014[24]	ブリーバラセタム 5mg	38.9	50.5%	22.2	1 週	2.4	---	8	12
Biton2014[24]	ブリーバラセタム 20mg	37.3	52.0%	22.9	1 週	2.2	---	8	12
Biton2014[24]	ブリーバラセタム 50mg	38.9	50.5%	26.2	1 週	2.9	---	8	12
Klein2015[25]	プラセボ	39.8	49.0% (女性)	22.7	28 日	10.0	---	8	12
Klein2015[25]	ブリーバラセタム 100mg	39.1	59.7% (女性)	22.2	28 日	9.5	---	8	12
Klein2015[25]	ブリーバラセタム 200mg	39.8	46.8% (女性)	23.4	28 日	9.3	---	8	12
Van Paesschen2013[26]	プラセボ	40.0	48.1%	21.0	1 週	2.27	---	4	10
Van Paesschen2013[26]	ブリーバラセタム 50mg	38.2	45.3%	25.1	1 週	1.75	---	4	10
Van Paesschen2013[26]	ブリーバラセタム 150mg	34.4	40.4%	19.8	1 週	2.94	---	4	10
Ryvlin2014[27]	プラセボ	36.4	54.0%	20.4	1 週	2.07	---	8	12
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 20mg	35.7	61.6%	22.1	1 週	1.93	---	8	12

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 50mg	38.9	54.5%	22.3	1 週	1.80	---	8	12
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 100mg	38.0	58.0%	22.1	1 週	2.02	---	8	12
Elger2007[33]	プラセボ	40.4	42.6%	20.0	1 ヶ月	---	11.8	2 ヶ月	12
Elger2007[33]	エスリカルバゼピン 1200mg 1 日 1 回	39.3	44.0%	16.7	1 ヶ月	---	14.1	2 ヶ月	12
Elger2007[33]	エスリカルバゼピン 1200mg 1 日 2 回	39.8	34.8%	19.5	1 ヶ月	---	13.6	2 ヶ月	12
Elger2009[34]	プラセボ	37.0	47.1%	19.4	4 週	6.7	12.4	8	14
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 400mg	37.8	50.0%	21.0	4 週	7.5	11.4	8	14
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 800mg	41.3	55.1%	23.1	4 週	7.0	11.2	8	14
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 1200mg	38.4	43.1%	20.4	4 週	7.4	11.6	8	14
Gil-Nagel2009[35]	プラセボ	37.7	49.4%	23.8	4 週	---	11.3	8	14
Gil-Nagel2009[35]	エスリカルバゼピン 800mg	36.8	41.2%	22.5	4 週	---	11.6	8	14
Gil-Nagel2009[35]	エスリカルバゼピン 1200mg	36.0	43.8%	23.0	4 週	---	11.3	8	14
Sperling2015[36]	プラセボ	39.0 (中央値)	50.0%	21.3	4 週	8	18.1	8	14
Sperling2015[36]	エスリカルバゼピン 800mg	38.5 (中央値)	50.5%	21.6	4 週	8	18.0	8	14
Sperling2015[36]	エスリカルバゼピン 1200mg	38.0 (中央値)	50.0%	21.2	4 週	9	17.6	8	14

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Ben-Menachem2010[37]	プラセボ	36.7	52.0%	25.4	4 週	8.0	14.3	8	14
Ben-Menachem2010[37]	エスリカルバゼピン 400mg	37.6	40.6%	24.7	4 週	8.0	14.2	8	14
Ben-Menachem2010[37]	エスリカルバゼピン 800mg	36.4	50.5%	22.4	4 週	9.0	16.5	8	14
Ben-Menachem2010[37]	エスリカルバゼピン 1200mg	36.9	53.1%	23.0	4 週	9.0	14.8	8	14
UK Gabapentin Study Group1990[38]	プラセボ	31	44%	19 (中央値)	28 日	13	---	---	14
UK Gabapentin Study Group1990[38]	ガバペンチン 1200mg	30	39%	17 (中央値)	28 日	13	---	---	14
Anhut1994[39]	プラセボ	32	56%	---	28 日	9.3	---	12	12
Anhut1994[39]	ガバペンチン 900mg			---	28 日	10.3	---	12	12
Anhut1994[39]	ガバペンチン 1200mg			---	28 日	9.8	---	12	12
Yamauchi2006[40]	プラセボ	31.8	51.2%	19.5	28 日	9.7	19.9	12	12
Yamauchi2006[40]	ガバペンチン 1200mg	31.3	43.0%	19.8	28 日	11.2	31.6	12	12
Yamauchi2006[40]	ガバペンチン 1800mg	32.7	53.7%	21.2	28 日	12.3	24.4	12	12
US Gabapentin Study Group1993[41]	プラセボ	34	70%	22	28 日	10.7	31.1	12	12

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
US Gabapentin Study Group1993[41]	ガバペンチン 600mg	34	68%	20	28 日	10.0	21.7	12	12
US Gabapentin Study Group1993[41]	ガバペンチン 1200mg	35	59%	21	28 日	11.0	51.7	12	12
US Gabapentin Study Group1993[41]	ガバペンチン 1800mg	35	69%	21	28 日	12.7	31.5	12	12
Halász2009[42]	プラセボ	38.5	55.8%	21.1	28 日	9.9	---	8	16
Halász2009[42]	ラコサミド 200mg	36.9	55.2%	22.9	28 日	11.5	---	8	16
Halász2009[42]	ラコサミド 400mg	37.9	43.4%	22.8	28 日	10.3	---	8	16
Ben-Menachem2007[43]	プラセボ	38.9	48%	24.6	---	---	---	8	18
Ben-Menachem2007[43]	ラコサミド 200mg	39.9	43%	25.1	---	---	---	8	18
Ben-Menachem2007[43]	ラコサミド 400mg	41.2	49%	24.7	---	---	---	8	18
Ben-Menachem2007[43]	ラコサミド 600mg	39.4	42%	23.6	---	---	---	8	18
Chung2010[44]	プラセボ	38.1	47.1%	25.4	28 日	15.0	---	8	18
Chung2010[44]	ラコサミド 400mg	39.1	51.0%	24.5	28 日	11.5	---	8	18
Chung2010[44]	ラコサミド 600mg	36.8	48.5%	23.4	28 日	16.5	---	8	18

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Inoue2015[45]	プラセボ	34.9	50.0% (女性)	16.3	1 週	3.00	---	12	16
Inoue2015[45]	レベチラセタム 500mg	33.2	50.7% (女性)	16.4	1 週	2.67	---	12	16
Inoue2015[45]	レベチラセタム 1000mg	32.8	58.6% (女性)	14.5	1 週	2.75	---	12	16
Inoue2015[45]	レベチラセタム 2000mg	30.4	50.0% (女性)	13.8	1 週	3.21	---	12	16
Inoue2015[45]	レベチラセタム 3000mg	33.1	47.1% (女性)	15.2	1 週	2.65	---	12	16
Peltola2009[46]	プラセボ	32.38	59.5% (47/79)	16.43	8 週	---	30.3	8	12
Peltola2009[46]	レベチラセタム徐放性製剤 1000mg	33.97	65.8% (52/79)	13.11	8 週	---	39.7	8	12
Tsai2006[47]	プラセボ	31.7	53.2%	18.7	1 週	2.0	4.0	8	14
Tsai2006[47]	レベチラセタム 2000mg	32.8	36.2%	18.6	1 週	1.6	4.0	8	14
Wu2009[48]	プラセボ	32.8	54.0%	17.3	1 週	1.75	---	8	16
Wu2009[48]	レベチラセタム 3000mg	32.7	50.0%	16.5	1 週	1.81	---	8	16
Xiao2009[49]	プラセボ	32.5	42.9%	16.1	1 週	---	5.6	8	16
Xiao2009[49]	レベチラセタム 3000mg	32.8	42.9%	14.1	1 週	---	4.9	8	16
Zhou2008[50]	プラセボ	31.3	54.5%	16.5	1 週	---	6.15	8	16
Zhou2008[50]	レベチラセタム 3000mg	28.2	53.8%	8.7	1 週	---	6.55	8	16
Cereghino200[51]	プラセボ	38	52.6% (50/95)	---	1 週	1.77	---	12	18
Cereghino200[51]	レベチラセタム 1000mg	38	63.3% (62/98)	---	1 週	2.53	---	12	18
Cereghino200[51]	レベチラセタム 3000mg	38	65.3% (66/101)	---	1 週	2.08	---	12	18
Shorvon2000[52]	プラセボ	37	49%	23.2	1 週	2.50	---	12	16

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Shorvon2000[52]	レベチラセタム 1000mg	36	48%	23.8	1 週	2.82	---	12	16
Shorvon2000[52]	レベチラセタム 2000mg	37	48%	23.6	1 週	2.58	---	12	16
Betts2000[53]	プラセボ	35	62%	26.0	---	---	---	4	24
Betts2000[53]	レベチラセタム 2000mg	39	69%	21.1	---	---	---	4	24
Betts2000[53]	レベチラセタム 4000mg	40	53%	24.6	---	---	---	4	24
Labiner2009[54]	レベチラセタム 2000mg	39.1	41% (女性)	---	8 週	4.0	18.6	2	20
Labiner2009[54]	ラモトリギン 400mg	38.3	48% (女性)	---	8 週	4.0	12.0	2	20
Baulac2010[55]	プラセボ	39.1	39.3%	23.4	28 日	7.33	16.38	6	17
Baulac2010[55]	ラモトリギン 300mg/400mg	39.4	54.6%	23.1	28 日	8.67	21.80	6	17
Baulac2010[55]	プレガバリン 300mg/600mg	39.8	51.3%	23.1	28 日	9.33	21.32	6	17
Naritoku2007[56]	プラセボ	37.5	53%	22.1	1 週	2.1	---	8	19
Naritoku2007[56]	ラモトリギン徐放 性製剤 200mg/300mg /500mg	35.8	47%	21.8	1 週	2.3	---	8	19
Schachter1995[57]	プラセボ	35	56%	21.0	---	---	---	4 以内	24
Schachter1995[57]	ラモトリギン 500mg	35	52%	21.0	---	---	---	4 以内	24
Matsuo1993[58]	プラセボ	34	30%	21.5	1 ヶ月	12.3	---	12	24
Matsuo1993[58]	ラモトリギン 300mg	33	42%	22.4	1 ヶ月	12.0	---	12	24
Matsuo1993[58]	ラモトリギン 500mg	32	21%	21.8	1 ヶ月	11.5	---	12	24

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Barcs2000[59]	プラセボ	34.3	44.5%	---	28 日	8.6	---	8	26
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 600mg	34.6	51.2%	---	28 日	9.6	---	8	26
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 1200mg	33.8	45.2%	---	28 日	9.8	---	8	26
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 2400mg	35.2	56.3%	---	28 日	10.0	---	8	26
French2014[60]	プラセボ	39.1	55.4% (女性)	21.2	28 日	7.0	---	8	16
French2014[60]	オクスカルバゼピン徐放性製剤 1200mg	39.1	58.2% (女性)	21.3	28 日	6.0	---	8	16
French2014[60]	オクスカルバゼピン徐放性製剤 2400mg	38.5	52.0% (女性)	19.8	28 日	6.0	---	8	16
French2012[61]	プラセボ	35.6	55.4% (女性)	289.6 ヶ月	28 日	13.7	---	6	19
French2012[61]	ペランパネル 8mg	35.8	51.1% (女性)	282.8 ヶ月	28 日	14.3	---	6	19
French2012[61]	ペランパネル 12mg	36.7	48.5% (女性)	279.5 ヶ月	28 日	12.0	---	6	19
French2013[62]	プラセボ	34.4	47.8% (女性)	264.2 ヶ月	28 日	11.8	---	6	19
French2013[62]	ペランパネル 8mg	36.7	49.6% (女性)	270.3 ヶ月	28 日	13.0	---	6	19
French2013[62]	ペランパネル 12mg	35.5	58.7% (女性)	255.9 ヶ月	28 日	13.7	---	6	19
Krauss2012[63]	プラセボ	33.4	48.6% (女性)	209.9 ヶ月	28 日	9.3	---	6	19
Krauss2012[63]	ペランパネル 2mg	33.8	52.8% (女性)	232.4 ヶ月	28 日	10.1	---	6	19
Krauss2012[63]	ペランパネル 4mg	33.6	48.8% (女性)	236.9 ヶ月	28 日	10.0	---	6	19
Krauss2012[63]	ペランパネル 8mg	34.6	54.4% (女性)	239.4 ヶ月	28 日	10.9	---	6	19
French2014[64]	プラセボ	38.7	44.5%	---	28 日	7.0	17.8	8	14

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
French2014[64]	プレガバリン徐放性製剤 165mg	37.9	47.0%	---	28 日	6.9	13.0	8	14
French2014[64]	プレガバリン徐放性製剤 330mg	39.6	51.3%	---	28 日	7.4	17.0	8	14
Zaccara2014[65]	レベチラセタム 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	36.3	49.0%	17.3	28 日	7.5	16.7	6	16
Zaccara2014[65]	プレガバリン 300mg/450mg /600mg	32.7	47.2%	15.5	28 日	7.8	17.4	6	16
Arroyo2004[66]	プラセボ	38.1	56.3%	22.78	28 日	9.3	23.5	8	12
Arroyo2004[66]	プレガバリン 150mg	36.5	44.4%	24.8	28 日	11.5	26.2	8	12
Arroyo2004[66]	プレガバリン 600mg	36.4	51.1%	25.06	28 日	12.3	19.3	8	12
Beydoun2005[67]	プラセボ	39.6	49.0% (女性)	23.5	28 日	11	25.1	8	12
Beydoun2005[67]	プレガバリン 600mg 1 日 2 回	38.4	52.4% (女性)	25.9	28 日	9.5	21.5	8	12
Beydoun2005[67]	プレガバリン 600mg 1 日 3 回	39.1	48.6% (女性)	27.7	28 日	10	21.3	8	12
Elger2005[68]	プラセボ	40.3	50.7%	24.1	28 日	8.7	---	6	12
Elger2005[68]	プレガバリン 300mg/450mg /600mg	40.0	48.9%	25.5	28 日	9.33	---	6	12
Elger2005[68]	プレガバリン 600mg	41.1	50.4%	25.6	28 日	10.0	---	6	12
French2003[69]	プラセボ	39.5	48.0% (女性)	24	28 日	9.5	22.3	8	12

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
French2003[69]	プレガバリン 50mg	38.9	55.7% (女性)	25	28 日	10.3	27.4	8	12
French2003[69]	プレガバリン 150mg	37.4	58.1% (女性)	24	28 日	8.8	23.1	8	12
French2003[69]	プレガバリン 300mg	37.8	46.7% (女性)	26.2	28 日	9.8	19.1	8	12
French2003[69]	プレガバリン 600mg	38.0	51.7% (女性)	25.5	28 日	9	18.6	8	12
Lee2009[70]	プラセボ	35.1	58%	18.0	28 日	5.2	13.2	6	12
Lee2009[70]	プレガバリン 600mg	33.3	44%	16.5	28 日	6.7	13.2	6	12
French2011[71]	プラセボ	36.7	52.6% (女性)	23.1	1 ヶ月	11.3	---	8	18
French2011[71]	レチガビン 1200mg	37.7	55.6% (女性)	23.7	1 ヶ月	12.1	---	8	18
Brodie2010[72]	プラセボ	37.7	50%	22.8	28 日	9.3	30.3	8	16
Brodie2010[72]	レチガビン 600mg	37.5	42%	22.5	28 日	9.5	25.2	8	16
Brodie2010[72]	レチガビン 900mg	37.7	52%	22.5	28 日	10.3	24.2	8	16
Porter2007[73]	プラセボ	34.5	50% (女性)	20.8	28 日	8.5	25.3	8	16
Porter2007[73]	レチガビン 600mg	36.8	46.5% (女性)	21.2	28 日	8.5	18.1	8	16
Porter2007[73]	レチガビン 900mg	37.0	49.5% (女性)	19.7	28 日	7.9	16.7	8	16
Porter2007[73]	レチガビン 1200mg	38.3	48.1% (女性)	20.1	28 日	10.4	18.9	8	16
Blum2006[74]	ラモトリギン 500mg	39.2	61%	---	1 ヶ月	---	4.3	2	16
Blum2006[74]	トピラマート 300mg	40.5	55%	---	1 ヶ月	---	3.7	2	16
Chung2014[75]	プラセボ	37.6	52.8%	20	1 週	2.7	---	8	11
Chung2014[75]	トピラマート徐放性製剤 200mg	37.6	53.2%	20.9	1 週	2.3	---	8	11

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
55Guberman 2002[76]	プラセボ	36	50% (女性)	18	1 ヶ月	7	---	4	12
55Guberman 2002[76]	トピラマート 200mg (25mg ずつ増加)	37	54% (女性)	19	1 ヶ月	7	---	4	12
55Guberman 2002[76]	トピラマート 200mg (50mg ずつ増加)							4	12
Meador2003[77]	プラセボ	40	43%	---	1 ヶ月	7.9	---	4	20
Meador2003[77]	トピラマート 400mg	41	35%	---	1 ヶ月	6.6	---	4	20
Meador2003[77]	バルプロ酸 2250mg	37	52%	---	1 ヶ月	8.9	---	4	20
Sharief1996[78]	プラセボ	32.6	79.2% (19/24)	---	1 ヶ月	10	23.6	8	12 (漸増期間と維持期間のインターバルの1週含む)
Sharief1996[78]	トピラマート 400mg	35.4	91.3% (21/23)	---	1 ヶ月	18	33.4	8	12 (漸増期間と維持期間のインターバルの1週含む)
Yen2000[79]	プラセボ	32.0	56.5% (13/23)	18.9	---	---	---	8	14
Yen2000[79]	トピラマート 300mg	31.4	26.1% (6/23)	14.9	---	---	---	8	14
Faught1996[80]	プラセボ	36.2	85.7% (36/42)	---	1 ヶ月	10.0	16.0	12	16
Faught1996[80]	トピラマート 200mg	38.6	64.4% (29/45)	---	1 ヶ月	11.5	31.3	12	16
Faught1996[80]	トピラマート 400mg	38.9	86.7% (39/45)	---	1 ヶ月	11.0	33.0	12	16
Faught1996[80]	トピラマート 600mg	33.8	84.8% (39/46)	---	1 ヶ月	11.2	23.6	12	16
Faught2001[81]	プラセボ	34.2	41%	---	4 週	13.0	---	4	8

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Faught2001[81]	ゾニサミド 400mg (グループ B1)	35.8	62%	---	4 週	11.2	---	4	20
Faught2001[81]	ゾニサミド 400mg (グループ B2)	33.6	55%	---	4 週	13.0	---	4	20
Lu2011[82]	プラセボ	29.81	62.7% (32/51)	---	---	19.46	---	12	16
Lu2011[82]	ゾニサミド 300mg/400mg	36.83	54.7% (29/53)	---	---	19.07	---	12	16
Sackellares2004[83]	プラセボ	36.4	58.1%	---	1 ヶ月	9.6	20.3	4	12
Sackellares2004[83]	ゾニサミド 400mg-600mg	35.6	74.4%	---	1 ヶ月	9.1	25.6	4	12
Brodie2005[84]	プラセボ	36.5	56.7%	21.0 (中央値)	28 日	0.0 (単純部分発作) 5.7 (複雑部分発作) 0.0 (二次性全般化発作)	10.9 (単純部分発作) 12.5 (複雑部分発作) 2.7 (二次性全般化発作)	12	24
Brodie2005[84]	ゾニサミド 100mg	36.1	53.6%	22.5 (中央値)	28 日	0.0 (単純部分発作) 6.3 (複雑部分発作) 0.0 (二次性全般化発作)	9.2 (単純部分発作) 11.8 (複雑部分発作) 2.7 (二次性全般化発作)	12	24
Brodie2005[84]	ゾニサミド 300mg	32.9	49.1%	14.0 (中央値)	28 日	3.0 (単純部分発作) 2.9 (複雑部分発作) 0.0 (二次性全般化発作)	12.5 (単純部分発作) 9.6 (複雑部分発作) 2.4 (二次性全般化発作)	12	24

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
Brodie2005[84]	ゾニサミド 500mg	36.1	44.9%	17.0 (中央値)	28 日	0.0 (単純部分発作) 6.2 (複雑部分発作) 0.0 (二次性全般化発作)	9.5 (単純部分発作) 12.7 (複雑部分発作) 2.9 (二次性全般化発作)	12	24
Inoue2024[28]	プラセボ	34.5	55.0% (女性)	17.2	28 日	9.8	---	8	12
Inoue2024[28]	ブリーパラセタム 50mg	33.8	50.3% (女性)	17.1	28 日	9.0	---	8	12
Inoue2024[28]	ブリーパラセタム 200mg	35.2	56.1% (女性)	15.4	28 日	7.8	---	8	12
Lee2019[85]	トピラマート 100mg	39.7	61.4%	14.9	1 週間	0.78	---	12	52
Lee2019[85]	レベチラセタム 1000mg	40.9	59.9%	15.3	1 週間	0.78	---	12	52
Nishida2018[86]	プラセボ	34.5	50.9% (女性)	17.5	---	---	---	6	19
Nishida2018[86]	ペランパネル 4mg	33.1	54.0% (女性)	17.4	---	---	---	6	19
Nishida2018[86]	ペランパネル 8mg	33.6	48.0% (女性)	16.9	---	---	---	6	19
Nishida2018[86]	ペランパネル 12mg	32.3	51.7% (女性)	17.4	---	---	---	6	19
Lim2016[87]	プラセボ	31.0 (中央値)	60%	---	---	---	---	8	16
Lim2016[87]	レチガビン 600mg	36.5 (中央値)	62%	---	---	---	---	8	16
Lim2016[87]	レチガビン 900mg	35.0 (中央値)	58%	---	---	---	---	8	16
French2016[88]	ガバペンチン 1200mg/1500mg/1800mg	35.3	53.9%	15.8	28 日	5.8	13.1	6	21
French2016[88]	プレガバリン 300mg/450mg/600mg	34.9	52.7%	15.6	28 日	5.5	14.1	6	21
八木 2010[89]	プラセボ	34.00	48.6%	22.54	---	---	---	12	16

文献 ID	介入/比較対照	平均年齢(歳)	男性比率	平均罹患年数	部分発作の回数(単位)	部分発作の回数(中央値)	部分発作の回数(平均値)	ベースライン期間(週)	治療期間(週)
八木 2010[89]	レベチラセタム 1000mg	33.88	54.2%	23.05	---	---	---	12	16
八木 2010[89]	レベチラセタム 3000mg	31.94	50.7%	20.79	---	---	---	12	16
松田 2007[90]	プラセボ	32.4	49.2%	21.80	4 週	13.00	27.48	12	15
松田 2007[90]	トピラマート 400mg	31.8	50.0%	19.57	4 週	15.55	36.29	12	15
875 清野 1988[91]	カルバマゼピン 200mg- 1200mg	---	62.1% (36/58)	---	---	---	---	2-4	16
875 清野 1988[91]	ゾニサミド 100mg-600mg	---	56.9% (33/58)	---	---	---	---	2-4	16
French2010[2 9]	プラセボ	33.6	44.4%	21.7	1 週間	2.23	---	4	7
French2010[2 9]	ブリーバラセタム 5mg	32.7	60.0%	16.0	1 週間	2.21	---	4	7
French2010[2 9]	ブリーバラセタム 20mg	35.3	53.8%	22.9	1 週間	2.34	---	4	7
French2010[2 9]	ブリーバラセタム 50mg	30.9	53.8%	19.1	1 週間	1.95	---	4	7
Maiti2017[92]	オクスカルバゼピ ン 20mg/kg	26.4	70.0% (21:9)	---	---	---	---	---	4
Maiti2017[92]	カルバマゼピン 600mg	29.3	76.7% (23:7)	---	---	---	---	---	4
Tassinari1996 [93]	プラセボ	32.9	78% (47/60)	---	---	---	---	---	12
Tassinari1996 [93]	トピラマート 600mg	---	---	---	---	---	---	---	12
Hong2016[94]	プラセボ	31.8	55.4%	16.8	---	---	---	8	16
Hong2016[94]	ラコサミド 200mg	33.2	51.4%	18.3	---	---	---	8	16
Hong2016[94]	ラコサミド 400mg	32.3	57.8%	17.9	---	---	---	8	16
村崎 2008[95]	プラセボ	28	54%	20	---	---	---	8	16
村崎 2008[95]	ラモトリギン 150mg/300mg	29	57%	21	---	---	---	8	16

表 A3-3. 臨床試験のアウトカム

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Kwan2014 [23]	プラセボ	108	121	---	---	16.7%	108	0	0%	121	6	5.0%
Kwan2014 [23]	ブリーバラセタム 20mg/50mg/100mg/150mg	323	359	---	---	30.3%	323	5	1.5%	359	22	6.1%
Biton2014 [24]	プラセボ	98	98	96	16	16.7%	---	0	0.0%	---	2	2.0%
Biton2014 [24]	ブリーバラセタム 5mg	97	97	96	21	21.9%	---	1	1.1%	---	8	8.2%
Biton2014 [24]	ブリーバラセタム 20mg	100	100	99	23	23.2%	---	1	1.0%	---	4	4.0%
Biton2014 [24]	ブリーバラセタム 50mg	101	101	101	33	32.7%	---	4	4.0%	---	6	5.9%
Klein2015[25]	プラセボ	259	261	259	---	21.6%	259	---	0.8%	261	10	3.8%
Klein2015[25]	ブリーバラセタム 100mg	252	253	252	---	38.9%	252	---	5.2%	253	21	8.3%
Klein2015[25]	ブリーバラセタム 200mg	249	250	249	---	37.8%	249	---	4.0%	250	17	6.8%
Klein2015[25]	ブリーバラセタム 100mg/200mg	501	503	---	---	---	---	---	---	503	38	7.6%
Van Paesschen 2013[26]	プラセボ	52	52	52	---	17.3%	---	1	1.9%	52	1	1.9%
Van Paesschen 2013[26]	ブリーバラセタム 50mg	53	53	53	---	35.8%	---	5	9.4%	53	2	3.8%
Van Paesschen 2013[26]	ブリーバラセタム 150mg	52	52	52	---	30.8%	---	3	5.8%	52	2	3.8%
Ryvlin2014[27]	プラセボ	100	100	100	---	20.0%	100	0	---	100	4	4.0%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 20mg	99	99	99	---	27.3%	99	2	---	99	4	4.0%
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 50mg	99	99	99	---	27.3%	99	0	---	99	5	5.1%
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 100mg	100	100	100	---	36.0%	100	4	---	100	5	5.0%
Ryvlin2014[27]	ブリーバラセタム 20mg/50mg/100mg	298	298	---	---	---	---	---	---	298	14	4.7%
Elger2007[33]	プラセボ	50	47	47	---	28.0%	47	---	24%	47	4	8.5%
Elger2007[33]	エスリカルバゼピン 1200mg 1日1回	46	50	50	---	54.0%	50	---	24%	50	3	6.0%
Elger2007[33]	エスリカルバゼピン 1200mg 1日2回	47	46	46	---	41.0%	46	---	9%	46	4	8.7%
Elger2009[34]	プラセボ	102	102	102	---	15%	---	2	2%	102	4	3.9%
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 400mg	99	100	99	---	25%	---	2	2%	100	4	4.0%
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 800mg	98	98	98	---	32%	---	4	4%	98	8	8.2%
Elger2009[34]	エスリカルバゼピン 1200mg	98	102	98	---	38%	---	8	8%	102	20	19.6%
Gil-Nagel2009[35]	プラセボ	84	87	---	---	22.6%	---	---	1.2%	87	6	6.9%
Gil-Nagel2009[35]	エスリカルバゼピン 800mg	84	85	---	---	34.5%	---	---	4.8%	85	7	8.2%
Gil-Nagel2009[35]	エスリカルバゼピン 1200mg	77	80	---	---	37.7%	---	---	3.9%	80	9	11.3%
Sperling2015[36]	プラセボ	220	224	220	---	23.1%	---	---	0.9%	224	18	8%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Sperling2015[36]	エスリカルバゼピン 800mg	215	216	215	---	30.5%	---	---	2.0%	216	26	12.0%
Sperling2015[36]	エスリカルバゼピン 1200mg	205	210	205	---	42.6%	---	---	2.2%	210	54	25.7%
Ben-Menachem 2010	プラセボ	100	100	100	---	13%	---	1	1.0%	100	3	3.0%
Ben-Menachem 2010[37]	エスリカルバゼピン 400mg	96	96	96	---	17%	---	1	1.0%	96	12	12.5%
Ben-Menachem 2010[37]	エスリカルバゼピン 800mg	100	101	100	---	40%	---	8	8.0%	101	19	18.8%
Ben-Menachem 2010[37]	エスリカルバゼピン 1200mg	97	98	97	---	37%	---	4	4.1%	98	26	26.5%
UK Gabapentin Study Group1990[38]	プラセボ	66	66	---	---	9%	---	---	---	66	4	---
UK Gabapentin Study Group1990[38]	ガバペンチン 1200mg	61	61	---	---	23%	---	---	---	61	7	---
Anhut1994[39]	プラセボ	99	109	---	---	10.1%	---	---	---	---	4	---
Anhut1994[39]	ガバペンチン 900mg	96	111	---	---	22.9%	---	---	---	---	9	---
Anhut1994[39]	ガバペンチン 1200mg	50	52	---	---	28%	---	---	---	---	2	---
Yamauchi2006[40]	プラセボ	75	82	75	5	6.7%	---	---	---	82	1	1.2%
Yamauchi2006[40]	ガバペンチン 1200mg	80	86	80	13	16.3%	---	---	---	---	4	---
Yamauchi2006[40]	ガバペンチン 1800mg	35	41	35	7	16.3%	---	---	---	---	3	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Yamauchi2006[40]	ガバペンチン 1200mg/1800mg	115	127	---	---	---	---	---	---	127	7	5.5%
US Gabapentin Study Group1993	プラセボ	95	98	95	---	8.4%	---	---	---	98	1	1.0%
US Gabapentin Study Group1993	ガバペンチン 600mg	49	53	49	---	18.4%	---	---	---	---	3	---
US Gabapentin Study Group1993	ガバペンチン 1200mg	91	101	91	---	17.6%	---	---	---	---	2	---
US Gabapentin Study Group1993	ガバペンチン 1800mg	53	54	53	---	26.4%	---	---	---	---	2	---
Halász2009[42]	プラセボ	159	163	159	---	25.8%	143	3	2.1%	---	8	4.9%
Halász2009[42]	ラコサミド 200mg	160	163	160	---	35.0%	137	5	3.6%	---	10	6.1%
Halász2009[42]	ラコサミド 400mg	158	159	158	---	40.5%	123	3	2.4%	---	24	15.1%
Ben-Menachem 2007[43]	プラセボ	96	97	96	---	22%	---	0	---	97	5	5%
Ben-Menachem 2007[43]	ラコサミド 200mg	107	107	107	---	33%	---	1	---	107	12	11%
Ben-Menachem 2007[43]	ラコサミド 400mg	107	108	107	---	41%	---	5	---	108	20	19%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Ben-Menachem 2007[43]	ラコサミド 600mg	105	106	105	---	38%	---	1	---	106	32	30%
Chung2010[44]	プラセボ	104	104	104	---	18.3%	95	0	0.0%	104	---	5%
Chung2010[44]	ラコサミド 400mg	201	204	201	---	38.3%	160	4	2.5%	204	---	18%
Chung2010[44]	ラコサミド 600mg	97	97	97	---	41.2%	62	5	8.1%	97	---	27%
Inoue2015[45]	プラセボ	69	70	69	---	11.6%	---	0	---	70	1	1.4%
Inoue2015[45]	レベチラセタム 500mg	68	71	68	---	19.1%	---	0	---	71	3	4.2%
Inoue2015[45]	レベチラセタム 1000mg	68	70	68	---	17.6%	---	2	---	70	1	1.4%
Inoue2015[45]	レベチラセタム 2000mg	68	70	68	---	16.2%	---	2	---	70	4	5.7%
Inoue2015[45]	レベチラセタム 3000mg	69	70	69	---	33.3%	---	2	---	70	5	7.1%
Peltola2009[46]	プラセボ	79	79	79	23	29%	---	---	---	---	2	---
Peltola2009[46]	レベチラセタム徐放性製剤 1000mg	79	77	79	34	43%	---	---	---	---	3	---
Tsai2006[47]	プラセボ	47	47	47	5	10.6%	47	0	0.0%	47	1	2.1%
Tsai2006[47]	レベチラセタム 2000mg	47	47	46	20	43.5%	47	4	8.5%	47	3	6.4%
Wu2009[48]	プラセボ	100	103	100	---	26.0%	100	---	2.0%	---	2	1.9%
Wu2009[48]	レベチラセタム 3000mg	102	103	102	---	55.9%	102	---	10.8%	---	0	0.0%
Xiao2009[49]	プラセボ	28	28	28	11	39.3%	28	2	7.1%	28	0	0.0%
Xiao2009[49]	レベチラセタム 3000mg	28	28	28	13	46.4%	28	3	10.7%	28	0	0.0%
Zhou2008[50]	プラセボ	11	11	---	2	18.2%	---	---	---	---	---	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポンス達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Zhou2008 [50]	レベチラセタム 3000mg	13	13	---	8	61.5%	---	1	7.7%	---	---	---
Cereghino 2000 [51]	プラセボ	95	95	93	10	10.8%	---	0	0.0%	---	2	---
Cereghino 2000 [51]	レベチラセタム 1000mg	98	98	94	31	33.0%	---	---	---	---	2	---
Cereghino 2000 [51]	レベチラセタム 3000mg	101	101	98	39	39.8%	---	---	---	---	3	---
Cereghino 2000 [51]	レベチラセタム 1000mg/3000mg	199	199	---	---	---	199	11	---	---	---	---
Shorvon2000 [52]	プラセボ	112	112	---	---	10.4%	---	---	0.9%	112	6	5.4%
Shorvon2000 [52]	レベチラセタム 1000mg	106	106	---	---	22.8%	---	---	5.0%	106	8	7.5%
Shorvon2000 [52]	レベチラセタム 2000mg	106	106	---	---	31.6%	---	---	2.0%	106	15	14.2%
Betts2000 [53]	プラセボ	39	39	25	---	16.1%	---	1	---	39	6	15.4%
Betts2000 [53]	レベチラセタム 2000mg	42	42	26	---	48.1%	---	4	---	42	11	26.2%
Betts2000 [53]	レベチラセタム 4000mg	38	38	28	---	28.6%	---	2	---	38	5	13.2%
Labiner2009 [54]	レベチラセタム 2000mg	126	136	---	---	---	121	---	28%	---	---	18%
Labiner2009 [54]	ラモトリギン 400mg	125	132	---	---	---	124	---	29%	---	---	11%
Baulac2010 [55]	プラセボ	140	140	---	---	21.4%	---	---	1%	140	10	---
Baulac2010 [55]	ラモトリギン 300mg/400mg	141	141	---	---	24.1%	---	---	3%	141	25	---
Baulac2010 [55]	プレガバリン 300mg/600mg	152	152	---	---	35.5%	---	---	4%	152	24	---
Naritoku2007 [56]	プラセボ	122	122	120	---	24.2%	---	---	5.1%	122	2	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Naritoku2007[56]	ラモトリギン徐放性製剤 200mg/300mg/500mg	121	121	116	---	42.2%	---	---	18.9%	121	12	---
Schachter1995[57]	プラセボ	112	112	---	---	---	---	---	---	---	3	3%
Schachter1995[57]	ラモトリギン 500mg	334	334	---	---	---	---	---	---	---	10	3%
Matsuo1993[58]	プラセボ	73	73	67	---	18%	---	1	---	---	1	---
Matsuo1993[58]	ラモトリギン 300mg	71	71	65	---	20%	---	7	---	---	3	---
Matsuo1993[58]	ラモトリギン 500mg	72	72	59	---	34%	---	5	---	---	10	---
Barcs2000[59]	プラセボ	173	173	173	---	13%	---	---	0.6%	---	---	8.7%
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 600mg	168	168	168	---	27%	---	---	3%	---	---	11.9%
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 1200mg	177	177	177	---	41%	---	---	10%	---	---	36.2%
Barcs2000[59]	オクスカルバゼピン 2400mg	174	174	174	---	50%	---	---	22%	---	---	66.7%
French2014[60]	プラセボ	121	121	121	---	28.1%	121	---	3.3%	121	10	8.3%
French2014[60]	オクスカルバゼピン 徐放性製剤 1200mg	122	122	122	---	36.1%	122	---	4.9%	122	18	14.8%
French2014[60]	オクスカルバゼピン 徐放性製剤 2400mg	123	123	123	---	40.7%	123	---	11.4%	123	37	30.1%
French2012[61]	プラセボ	121	121	121	---	26.4%	---	---	0.0%	121	8	6.6%
French2012[61]	ペランパネル 8mg	133	133	133	---	37.6%	---	---	2.6%	133	9	6.8%
French2012[61]	ペランパネル 12mg	133	134	133	---	36.1%	---	---	2.0%	134	26	19.4%
French2013[62]	プラセボ	136	136	136	---	14.7%	---	---	1.7%	136	6	4.4%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポンス達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
French2013[62]	ペランパネル 8mg	129	129	129	---	33.3%	---	---	2.8%	129	12	9.3%
French2013[62]	ペランパネル 12mg	121	121	121	---	33.9%	---	---	6.5%	121	23	19.0%
Krauss2012[63]	プラセボ	184	185	184	---	17.9%	---	---	1.2%	185	7	3.8%
Krauss2012[63]	ペランパネル 2mg	180	180	180	---	20.6%	---	---	1.9%	180	12	6.7%
Krauss2012[63]	ペランパネル 4mg	172	172	172	---	28.5%	---	---	4.4%	172	5	2.9%
Krauss2012[63]	ペランパネル 8mg	169	169	169	---	34.9%	---	---	4.8%	169	12	7.1%
French2014[64]	プラセボ	109	110	109	39	35.8%	---	---	---	110	3	2.7%
French2014[64]	プレガバリン徐放性製剤 165mg	100	100	98	37	37.8%	---	---	---	100	3	3.0%
French2014[64]	プレガバリン徐放性製剤 330mg	112	113	111	51	45.9%	---	---	---	113	8	7.1%
Zaccara2014[65]	レベチラセタム 1000mg	89	89	89	63	70.8%	89	23	25.8%	---	---	---
Zaccara2014[65]	レベチラセタム 2000mg	85	85	84	44	52.4%	84	9	10.7%	---	---	---
Zaccara2014[65]	レベチラセタム 3000mg	61	61	61	32	52.5%	61	6	9.8%	---	---	---
Zaccara2014[65]	レベチラセタム 1000mg/2000mg/3000mg	255	255	---	---	---	---	---	---	255	14	5.5%
Zaccara2014[65]	プレガバリン 300mg	82	82	82	53	64.6%	82	9	11.0%	---	---	---
Zaccara2014[65]	プレガバリン 450mg	93	93	92	55	59.8%	92	8	8.7%	---	---	---
Zaccara2014[65]	プレガバリン 600mg	50	50	50	22	44.0%	50	2	4.0%	---	---	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Zaccara2014[65]	プレガバリン 300mg/450mg/600mg	254	254	---	---	---	---	---	---	254	16	6.3%
Arroyo2004[66]	プラセボ	96	97	96	---	6.2%	---	---	1%	97	6	6.2%
Arroyo2004[66]	プレガバリン 150mg	99	99	99	---	14.1%	---	---	7%	99	10	10.1%
Arroyo2004[66]	プレガバリン 600mg	92	92	92	---	43.5%	---	---	12%	92	17	18.5%
Beydoun2005[67]	プラセボ	98	98	---	---	9%	---	---	---	98	1	---
Beydoun2005[67]	プレガバリン 600mg 1日2回	103	103	---	---	43%	---	---	---	103	26	---
Beydoun2005[67]	プレガバリン 600mg 1日3回	111	111	---	---	49%	---	---	---	111	24	---
Elger2005[68]	プラセボ	73	73	73	---	10.7%	56	1	2%	73	---	6.8%
Elger2005[68]	プレガバリン 300mg, 450mg, 600mg	131	131	131	---	34.0%	100	4	4%	131	---	12.2%
Elger2005[68]	プレガバリン 600mg	137	137	137	---	41.3%	80	4	5%	137	---	32.8%
French2003[69]	プラセボ	100	100	---	---	14%	---	---	---	---	---	5%
French2003[69]	プレガバリン 50mg	88	88	---	---	15%	---	---	---	---	---	7%
French2003[69]	プレガバリン 150mg	86	86	---	---	31%	---	---	---	---	---	1%
French2003[69]	プレガバリン 300mg	90	90	---	---	40%	---	---	---	---	---	14%
French2003[69]	プレガバリン 600mg	89	89	---	---	51%	---	---	---	---	---	24%
Lee2009[70]	プラセボ	59	59	---	19	32.2%	---	2	3.4%	59	0	0.0%
Lee2009[70]	プレガバリン 600mg	119	119	---	55	46.2%	---	5	4.2%	119	7	5.9%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポンス達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
French2011[71]	プラセボ	152	152	152	---	17.8%	150	0	0%	152	---	8.6%
French2011[71]	レチガビン 1200mg	153	153	153	---	44.4%	151	3	2%	153	---	26.8%
Brodie2010[72]	プラセボ	179	179	164	---	18.9%	164	2	1.2%	179	14	---
Brodie2010[72]	レチガビン 600mg	181	181	158	---	38.6%	158	5	3.2%	181	26	---
Brodie2010[72]	レチガビン 900mg	178	178	149	---	47.0%	149	7	4.7%	179	46	---
Porter2007[73]	プラセボ	96	96	96	15	15.6%	---	---	---	96	5	---
Porter2007[73]	レチガビン 600mg	99	100	99	23	23.2%	---	---	---	100	14	---
Porter2007[73]	レチガビン 900mg	95	95	95	30	31.6%	---	---	---	95	30	---
Porter2007[73]	レチガビン 1200mg	106	106	106	35	33.0%	---	---	---	106	43	---
Blum2006[74]	ラモトリギン 500mg	96	96	---	---	---	67	---	40%	96	20	21%
Blum2006[74]	トピラマート 300mg	96	96	---	---	---	57	---	51%	96	24	25%
Chung2014[75]	プラセボ	125	125	125	---	23.2%	125	2	1.6%	125	5	4.0%
Chung2014[75]	トピラマート徐放性製剤 200mg	124	124	124	---	37.9%	124	4	3.2%	124	11	8.9%
55Gubernan2002[76]	プラセボ	91	92	91	---	24%	---	---	---	---	---	2%
55Gubernan2002[76]	トピラマート 200mg (25mg ずつ増加)	85	85	85	---	39%	---	---	---	---	---	8%
55Gubernan2002[76]	トピラマート 200mg (50mg ずつ増加)	83	86	83	---	51%	---	---	---	---	---	7%
55Gubernan2002[76]	トピラマート 200mg	168	171	168	---	45%	---	---	---	---	---	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Meador2003[77]	プラセボ	13	13	---	---	---	---	---	---	13	1	---
Meador2003[77]	トピラマート 400mg	34	34	---	---	---	---	---	---	34	6	---
Meador2003[77]	バルプロ酸 2250mg	29	29	---	---	---	---	---	---	29	2	---
Sharief1996[78]	プラセボ	24	24	8	3	---	8	2	---	---	1	---
Sharief1996[78]	トピラマート 400mg	23	23	14	10	---	14	6	---	---	6	---
Yen2000[79]	プラセボ	23	23	---	3	13.0%	---	---	---	23	2	---
Yen2000[79]	トピラマート 300mg	23	23	---	11	47.8%	---	---	---	23	2	---
Faight1996[80]	プラセボ	45	45	45	8	18%	---	---	---	45	7	---
Faight1996[80]	トピラマート 200mg	45	45	45	12	27%	---	---	---	45	4	---
Faight1996[80]	トピラマート 400mg	45	45	45	21	47%	---	---	---	45	9	---
Faight1996[80]	トピラマート 600mg	46	45	46	21	46%	---	---	---	45	13	---
Faight2001[81]	プラセボ	85	85	72	16	22%	---	2	2.8%	85	12	---
Faight2001[81]	ゾニサミド 400mg (グループ B1/B2)	118	118	98	41	43%	---	6	6.1%	118	14	11.9%
Lu2011[82]	プラセボ	50	50	50	18	36.0%	50	1	---	---	0	0.0%
Lu2011[82]	ゾニサミド 300mg	29	29	29	16	55.2%	---	---	---	---	0	0.0%
Lu2011[82]	ゾニサミド 400mg	23	23	23	13	56.5%	---	---	---	---	0	0.0%
Lu2011[82]	ゾニサミド 300mg/400mg	52	52	---	---	---	52	3	---	---	0	0.0%
Sackellares2004[83]	プラセボ	74	71	74	---	16.2%	---	---	---	71	1	---

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Sackellare s2004[83]	ゾニサミド 400mg-600mg	78	69	78	---	26.9%	---	---	---	69	12	---
Brodie2005[84]	プラセボ	120	120	120	---	17.6%	---	2	2%	120	12	10.0%
Brodie2005[84]	ゾニサミド 100mg	57	56	57	---	30.9%	---	---	---	56	1	1.8%
Brodie2005[84]	ゾニサミド 300mg	56	55	56	---	34.5%	---	---	---	55	10	18.2%
Brodie2005[84]	ゾニサミド 500mg	118	118	118	---	46.6%	---	6	5%	118	32	27.1%
Inoue2024[28]	プラセボ	147	149	147	---	19.0%	147	---	0.0%	149	7	4.7%
Inoue2024[28]	ブリーバラセタム 50mg	151	151	151	---	41.1%	151	---	4.6%	151	4	2.6%
Inoue2024[28]	ブリーバラセタム 200mg	148	148	148	---	49.3%	148	---	6.8%	148	5	3.4%
Lee2019[85]	トピラマート 100mg	165	166	165	---	64.8%	165	---	22.3%	166	21	12.7%
Lee2019[85]	レベチラセタム 1000mg	174	177	174	---	69.0%	174	---	35.8%	177	14	7.9%
Nishida2018[86]	プラセボ	175	176	175	---	19.4%	---	---	0.6%	176	6	3.4%
Nishida2018[86]	ペランパネル 4mg	174	176	174	---	23.0%	---	---	2.9%	176	8	4.5%
Nishida2018[86]	ペランパネル 8mg	175	175	175	---	36.0%	---	---	4.0%	175	20	11.4%
Nishida2018[86]	ペランパネル 12mg	180	180	180	---	43.3%	---	---	4.4%	180	25	13.9%
Lim2016[87]	プラセボ	25	25	25	1	4%	---	0	0%	25	5	20%
Lim2016[87]	レチガビン 600mg	26	26	26	8	31%	---	1	4%	26	8	31%
Lim2016[87]	レチガビン 900mg	24	24	24	6	25%	---	2	8%	24	10	42%
French2016[88]	ガバペンチン 1200mg/1500mg/1800mg	240	241	240	140	58.3%	182	62	34.1%	241	15	6.2%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポナー達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
French2016[88]	ブレガバリン 300mg/450mg/600mg	238	241	238	134	56.3%	189	58	30.7%	241	16	6.6%
八木2010[89]	プラセボ	65	70	65	9	13.8%	65	0	---	70	6	8.6%
八木2010[89]	レベチラセタム 1000mg	64	72	64	20	31.3%	64	2	---	72	9	12.5%
八木2010[89]	レベチラセタム 3000mg	63	71	63	18	28.6%	63	3	---	71	6	8.5%
松田2007[90]	プラセボ	65	65	65	9	13.8%	---	---	---	65	1	---
松田2007[90]	トピラマート 400mg	61	62	61	20	32.8%	---	---	---	62	4	---
875 清野1988[91]	カルバマゼピン 200mg-1200mg	41	58	41	29	70.7%	41	16	39.0%	58	9	15.5%
875 清野1988[91]	ゾニサミド 100mg-600mg	44	58	44	36	81.8%	44	17	38.6%	58	7	12.1%
French2010[29]	プラセボ	54	54	54	9	16.7%	54	1	1.9%	54	3	5.6%
French2010[29]	ブリーバラセタム 5mg	50	50	50	16	32.0%	50	4	8.0%	50	2	4.0%
French2010[29]	ブリーバラセタム 20mg	52	52	52	23	44.2%	52	4	7.7%	52	1	1.9%
French2010[29]	ブリーバラセタム 50mg	52	52	52	29	55.8%	52	4	7.7%	52	1	1.9%
Maiti2017[92]	オクスカルバゼピン 20mg/kg	30	30	---	---	---	---	---	---	30	0	0%
Maiti2017[92]	カルバマゼピン 600mg	30	30	---	---	---	---	---	---	30	0	0%
Tassinari1996[93]	プラセボ	30	30	---	3	10%	---	0	0%	---	1	---
Tassinari1996[93]	トピラマート 600mg	30	30	---	14	47%	---	0	0%	---	4	---
Hong2016[94]	プラセボ	183	184	183	---	19.7%	183	---	0.0%	184	12	6.5%
Hong2016[94]	ラコサミド 200mg	182	183	182	---	38.5%	182	---	4.7%	183	8	4.4%

文献 ID	介入/比較対照	ITT Population	Safety population	50%レスポーター達成率			完全発作消失率			有害事象による治療中断率		
				n	r	%	n	r	%	n	r	%
Hong2016 [94]	ラコサミド 400mg	179	180	179	---	49.2%	179	---	5.4%	180	28	15.6%
村崎 2008[95]	プラセボ	89	89	89	16	18%	89	---	3%	---	7	8%
村崎 2008[95]	ラモトリギン 150mg/300mg	87	87	86	20	23%	86	---	3%	---	12	14%

別添 4. バイアスの評価(異なる比較対照あるいは単群試験)

表 A4-1. 文献の質評価

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
Kwan2014[23]	Yes	Not clear	No	Not clear	No	No	Yes
Biton2014[24]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
Klein2015[25]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Van Paesschen2013[26]	Yes	Not clear	Yes	Yes	No	No	No
Ryvlin2014[27]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
Elger2007[33]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
Elger2009[34]	Yes	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Gil-Nagel2009[35]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
Sperling2015[36]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
Ben-Menachem2010[37]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
UK Gabapentin Study Group1990[38]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Not clear	No	No
Anhut1994[39]	Not clear	Not clear	No	Not clear	No	No	No
Yamauchi2006[40]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
US Gabapentin Study Group1993[41]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
Halász2009[42]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
Ben-Menachem2007[43]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
Chung2010[44]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
Inoue2015[45]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	No
Peltola2009[46]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Tsai2006[47]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
Wu2009[48]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	No
Xiao2009[49]	Not clear	Yes	Yes	Not clear	No	No	Yes
Zhou2008[50]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	No
Cereghino2000[51]	Yes	Not clear	Yes	Yes	No	No	No
Shorvon2000[52]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	Yes
Betts2000[53]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
Labiner2009[54]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
Baulac2010[55]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	Yes	No
Naritoku2007[56]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	No

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
Schachter1995[57]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
Matsuo1993[58]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Not clear	No	Yes
Barcs2000[59]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	No
French2014[60]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
French2012[61]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
French2013[62]	Yes	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	No
Krauss2012[63]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
French2014[64]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	Yes	No
Zaccara2014[65]	Yes	Not clear	Yes	Yes	No	Yes	No
Arroyo2004[66]	Yes	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	No
Beydoun2005[67]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	No	No
Elger2005[68]	Yes	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	Yes

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
French2003 [69]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	No
Lee2009[70]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
French2011 [71]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Brodie2010 [72]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Porter2007[73]	Not clear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Blum2006[74]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	No	No
Chung2014 [75]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	Yes
55Gubernan2002[76]	Yes	Not clear	Yes	Yes	No	No	No
Meador2003[77]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
Sharief1996[78]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Not clear
Yen2000[79]	Yes	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
Faught1996 [80]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	No	Yes

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
Faught2001 [81]	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	No	Yes
Lu2011[82]	Not clear	Yes	Yes	Not clear	No	No	No
Sackellares 2004[83]	No	No	Yes	Not clear	Yes	No	Yes
Brodie2005 [84]	Yes	Not clear	Yes	Yes	Yes	No	No
Inoue2024[28]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Lee2019[85]	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Nishida2018[86]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Lim2016[87]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	Yes	Yes
French2016 [88]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
八木 2010[89]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	No	No
松田 2007[90]	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	No	No	Yes
875 清野 1988[91]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No

文献 ID	Was randomisation carried out appropriately? (ランダム化は適切であったか?)	Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療の割付けは適切であったか?)	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子となる患者背景は群間で同等であったか?)	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (医師、参加者、評価者は治療の割付けが盲検化されていたか?)	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で予期せぬ脱落者の不均衡があったか?)	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (報告されたアウトカムが不十分であることを示唆するエビデンスがあったか?)	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data? (欠測データを適切に扱った ITT 解析を含めていたか?)
French2010 [29]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Maiti2017[92]	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Tassinari1996[93]	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	No	No	No
Hong2016[94]	Yes	Yes	Yes	Yes	Not clear	No	Yes
村崎2008[95]	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	No	No

別添 5. ネットワークメタアナリシスのデータセット

50%レスポンス達成率(基本分析)

study	trt	n	d
Kwan2014	BRV	323	98
Kwan2014	PBO	108	18
Biton2014	BRV	296	77
Biton2014	PBO	96	16
Klein2015	BRV	501	192
Klein2015	PBO	259	56
Van Paesschen2013	BRV	105	35
Van Paesschen2013	PBO	52	9
Ryvlin2014	BRV	298	90
Ryvlin2014	PBO	100	20
Elger2007	ESL	96	46
Elger2007	PBO	47	13
Elger2009	ESL	295	93
Elger2009	PBO	102	15
Gil-Nagel2009	ESL	161	58
Gil-Nagel2009	PBO	84	19
Sperling2015	ESL	420	153
Sperling2015	PBO	220	51
Ben-Menachem2010	ESL	293	92
Ben-Menachem2010	PBO	100	13
French2016	GBP	240	140
French2016	PGB	238	134
UK Gabapentin Study Group1990	GBP	61	14
UK Gabapentin Study Group1990	PBO	66	6
Anhut1994	GBP	146	36
Anhut1994	PBO	99	10
Yamauchi2006	GBP	115	20
Yamauchi2006	PBO	75	5
US Gabapentin Study Group1993	GBP	193	39
US Gabapentin Study Group1993	PBO	95	8
Halász2009	LCM	318	120
Halász2009	PBO	159	41
Inoue2024	BRV	299	135
Inoue2024	PBO	147	28
八木 2010	LEV	127	38
八木 2010	PBO	65	9
村崎 2008	LTG	86	20
村崎 2008	PBO	89	16
松田 2007	PBO	65	9
松田 2007	TPM	61	20
875 清野 1988	CBZ	41	29
875 清野 1988	ZNS	44	36
Ben-Menachem2007	LCM	319	119
Ben-Menachem2007	PBO	96	21
Chung2010	LCM	298	117
Chung2010	PBO	104	19
Inoue2015	LEV	273	59
Inoue2015	PBO	69	8
Peltola2009	LEV	79	34
Peltola2009	PBO	79	23
Tsai2006	LEV	46	20
Tsai2006	PBO	47	5
Wu2009	LEV	102	57
Wu2009	PBO	100	26

study	trt	n	d
Xiao2009	LEV	28	13
Xiao2009	PBO	28	11
Zhou2008	LEV	13	8
Zhou2008	PBO	11	2
Cereghino2000	LEV	192	70
Cereghino2000	PBO	93	10
Shorvon2000	LEV	212	57
Shorvon2000	PBO	112	12
Betts2000	LEV	54	21
Betts2000	PBO	25	4
Baulac2010	LTG	141	34
Baulac2010	PBO	140	30
Baulac2010	PGB	152	54
Naritoku2007	LTG	116	49
Naritoku2007	PBO	120	29
Matsuo1993	LTG	124	33
Matsuo1993	PBO	67	12
Barcs2000	OXC	519	205
Barcs2000	PBO	173	22
French2014	OXC	245	94
French2014	PBO	121	34
French2012	PBO	121	32
French2012	PER	266	98
Lee2019	LEV	174	120
Lee2019	TPM	165	107
French2010	BRV	154	68
French2010	PBO	54	9
French2013	PBO	136	20
French2013	PER	250	84
Krauss2012	PBO	184	33
Krauss2012	PER	521	145
French2014	PBO	109	39
French2014	PGB	209	88
Zaccara2014	LEV	234	139
Zaccara2014	PGB	224	130
Arroyo2004	PBO	96	6
Arroyo2004	PGB	191	54
Beydoun2005	PBO	98	9
Beydoun2005	PGB	214	98
Elger2005	PBO	73	8
Elger2005	PGB	268	102
French2003	PBO	100	14
French2003	PGB	353	121
Lee2009	PBO	59	19
Lee2009	PGB	119	55
French2011	PBO	152	27
French2011	RTG	153	68
Nishida2018	PBO	175	34
Nishida2018	PER	529	181
Brodie2010	PBO	164	31
Brodie2010	RTG	307	131
Porter2007	PBO	96	15
Porter2007	RTG	300	88
Chung2014	PBO	125	29
Chung2014	TPM	124	47
55Guberman2002	PBO	91	22
55Guberman2002	TPM	336	151
Sharief1996	PBO	8	3
Sharief1996	TPM	14	10
Yen2000	PBO	23	3
Yen2000	TPM	23	11
Faught1996	PBO	45	8
Faught1996	TPM	136	54

study	trt	n	d
Faught2001	PBO	72	16
Faught2001	ZNS	98	41
Lu2011	PBO	50	18
Lu2011	ZNS	52	29
Tassinari1996	PBO	30	3
Tassinari1996	TPM	30	14
Sackellares2004	PBO	74	12
Sackellares2004	ZNS	78	21
Brodie2005	PBO	120	21
Brodie2005	ZNS	231	92
Hong2016	LCM	361	158
Hong2016	PBO	183	36
Lim2016	PBO	25	1
Lim2016	RTG	50	14

完全発作消失率(基本分析)

study	trt	n	d
Kwan2014	BRV	323	5
Kwan2014	PBO	108	0.5
Biton2014	BRV	291	6
Biton2014	PBO	96	0.5
Klein2015	BRV	501	23
Klein2015	PBO	259	2
Van Paesschen2013	BRV	105	8
Van Paesschen2013	PBO	53	1
Ryvlin2014	BRV	298	6
Ryvlin2014	PBO	100	0.5
Elger2007	ESL	96	16
Elger2007	PBO	47	11
Elger2009	ESL	300	14
Elger2009	PBO	100	2
Gil-Nagel2009	ESL	161	7
Gil-Nagel2009	PBO	84	1
Sperling2015	ESL	420	9
Sperling2015	PBO	220	2
Ben-Menachem2010	ESL	298	13
Ben-Menachem2010	PBO	100	1
French2016	GBP	182	62
French2016	PGB	189	58
Halász2009	LCM	260	8
Halász2009	PBO	143	3
Inoue2024	BRV	299	17
Inoue2024	PBO	147	0.5
八木 2010	LEV	127	5
八木 2010	PBO	65	0.5
村崎 2008	LTG	86	3
村崎 2008	PBO	89	3
875 清野 1988	CBZ	41	16
875 清野 1988	ZNS	44	17
Ben-Menachem2007	LCM	319	7
Ben-Menachem2007	PBO	96	0.5
Chung2010	LCM	222	9
Chung2010	PBO	95	0.5
Inoue2015	LEV	273	6
Inoue2015	PBO	69	0.5
Tsai2006	LEV	47	4
Tsai2006	PBO	47	0.5
Wu2009	LEV	102	11
Wu2009	PBO	100	2
Xiao2009	LEV	28	3
Xiao2009	PBO	28	2
Zhou2008	LEV	13	1
Cereghino2000	LEV	199	11
Cereghino2000	PBO	93	0.5
Shorvon2000	LEV	212	7
Shorvon2000	PBO	112	1
Betts2000	LEV	54	6
Betts2000	PBO	25	1
Labiner2009	LEV	121	34
Labiner2009	LTG	124	36
Baulac2010	LTG	141	4
Baulac2010	PBO	140	1
Baulac2010	PGB	152	6
Naritoku2007	LTG	121	23
Naritoku2007	PBO	122	6
Matsuo1993	LTG	124	12
Matsuo1993	PBO	67	1
Barcs2000	OXC	519	61

study	trt	n	d
Barcs2000	PBO	173	1
French2014	OXC	245	20
French2014	PBO	121	4
French2012	PBO	121	0.5
French2012	PER	266	6
Lee2019	LEV	174	62
Lee2019	TPM	165	37
French2010	BRV	154	12
French2010	PBO	54	1
French2013	PBO	136	2
French2013	PER	250	12
Krauss2012	PBO	184	2
Krauss2012	PER	521	19
Zaccara2014	LEV	234	38
Zaccara2014	PGB	224	19
Arroyo2004	PBO	96	1
Arroyo2004	PGB	191	18
Elger2005	PBO	56	1
Elger2005	PGB	180	8
Lee2009	PBO	59	2
Lee2009	PGB	119	5
French2011	PBO	150	0.5
French2011	RTG	151	3
Nishida2018	PBO	175	1
Nishida2018	PER	529	20
Brodie2010	PBO	164	2
Brodie2010	RTG	307	12
Blum2006	LTG	67	27
Blum2006	TPM	57	29
Chung2014	PBO	125	2
Chung2014	TPM	124	4
Sharief1996	PBO	8	2
Sharief1996	TPM	14	6
Faught2001	PBO	71	2
Faught2001	ZNS	98	6
Lu2011	PBO	50	1
Lu2011	ZNS	52	3
Tassinari1996	PBO	30	0.5
Tassinari1996	TPM	30	0.5
Brodie2005	PBO	100	2
Brodie2005	ZNS	120	6
Hong2016	LCM	361	19
Hong2016	PBO	183	0.5
Lim2016	PBO	25	0.5
Lim2016	RTG	50	3

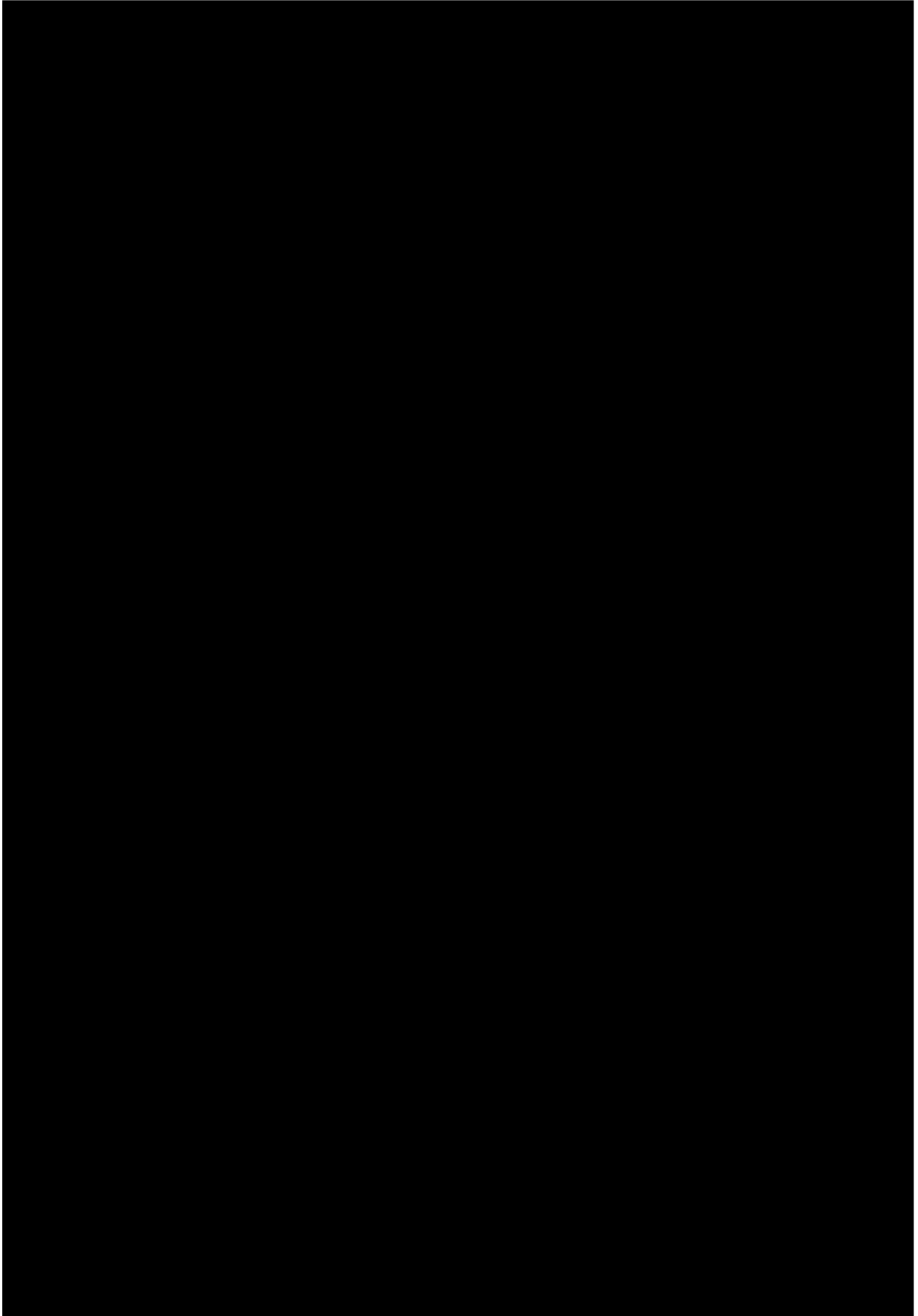
有害事象による治療中断率(基本分析)

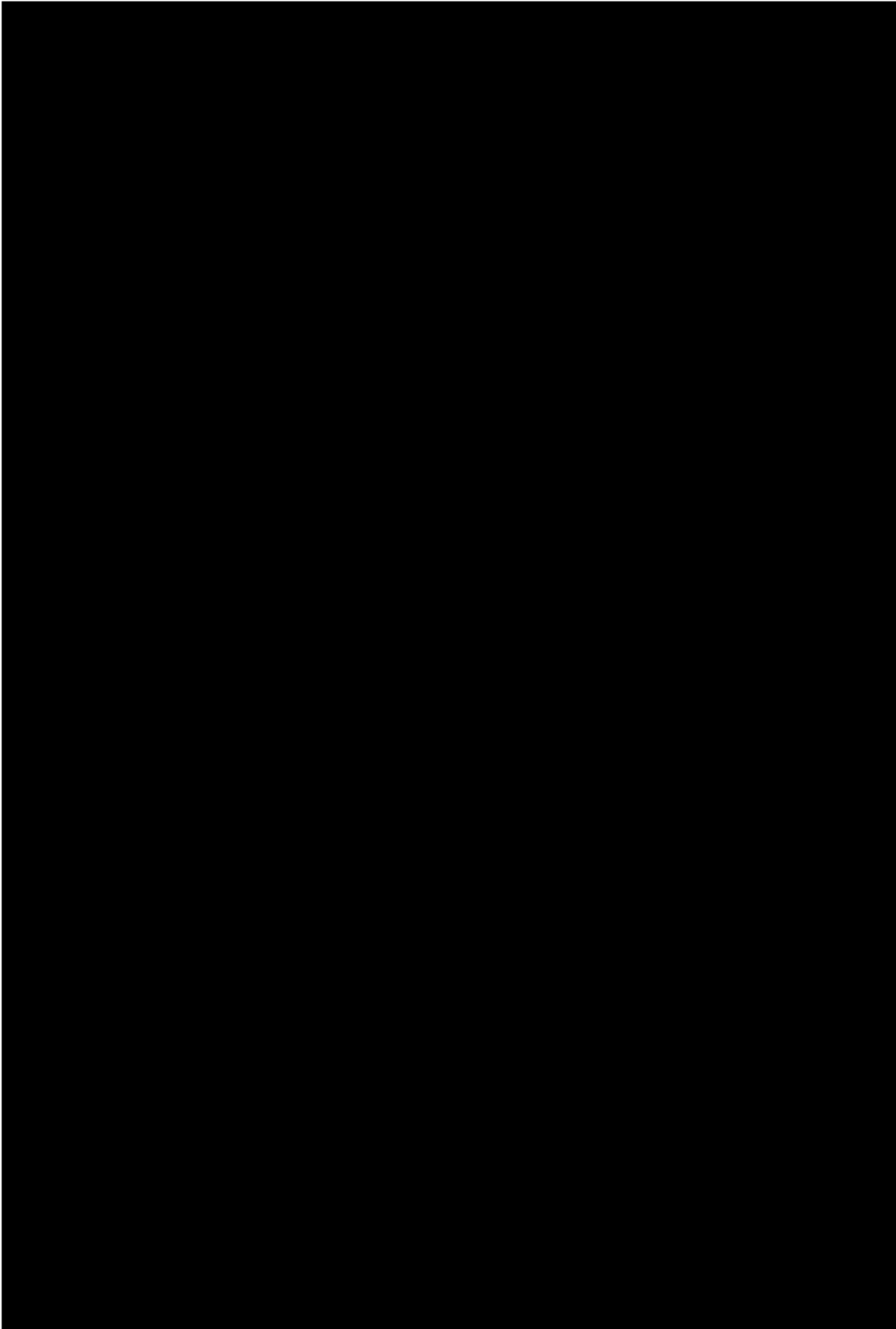
study	trt	n	d
Kwan2014	BRV	359	22
Kwan2014	PBO	121	6
Biton2014	BRV	300	18
Biton2014	PBO	100	2
Klein2015	BRV	503	38
Klein2015	PBO	261	10
Van Paesschen2013	BRV	105	4
Van Paesschen2013	PBO	52	1
Ryvlin2014	BRV	298	14
Ryvlin2014	PBO	100	4
Elger2007	ESL	96	7
Elger2007	PBO	47	4
Elger2009	ESL	300	32
Elger2009	PBO	102	4
Gil-Nagel2009	ESL	165	16
Gil-Nagel2009	PBO	87	6
Sperling2015	ESL	426	80
Sperling2015	PBO	224	18
Ben-Menachem2010	ESL	295	57
Ben-Menachem2010	PBO	100	3
French2016	GBP	241	15
French2016	PGB	241	16
UK Gabapentin Study Group1990	GBP	61	7
UK Gabapentin Study Group1990	PBO	66	4
Anhut1994	GBP	163	11
Anhut1994	PBO	109	4
Yamauchi2006	GBP	127	7
Yamauchi2006	PBO	82	1
US Gabapentin Study Group1993	GBP	208	7
US Gabapentin Study Group1993	PBO	98	1
Halász2009	LCM	323	34
Halász2009	PBO	163	8
Inoue2024	BRV	299	9
Inoue2024	PBO	149	7
八木 2010	LEV	143	15
八木 2010	PBO	70	6
村崎 2008	LTG	86	12
村崎 2008	PBO	88	7
松田 2007	PBO	65	1
松田 2007	TPM	62	4
875 清野 1988	CBZ	58	9
875 清野 1988	ZNS	58	7
Ben-Menachem2007	LCM	321	64
Ben-Menachem2007	PBO	97	5
Chung2010	LCM	301	63
Chung2010	PBO	104	5
Inoue2015	LEV	281	13
Inoue2015	PBO	70	1
Peltola2009	LEV	77	3
Peltola2009	PBO	79	2
Tsai2006	LEV	47	3
Tsai2006	PBO	47	1
Wu2009	LEV	103	0.5
Wu2009	PBO	103	2
Xiao2009	LEV	28	0.5
Xiao2009	PBO	28	0.5
Cereghino2000	LEV	199	5

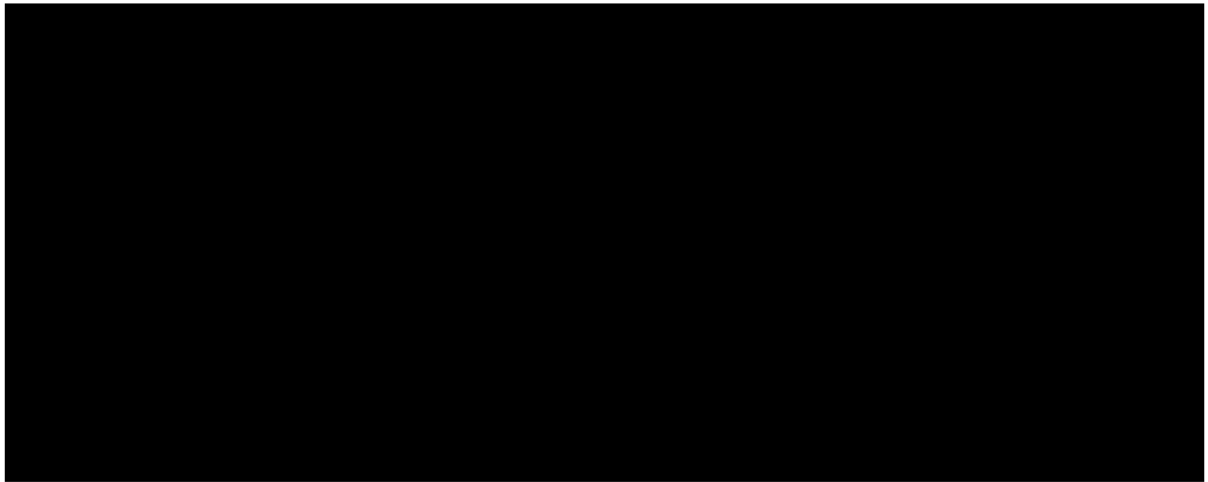
study	trt	n	d
Cereghino2000	PBO	95	2
Shorvon2000	LEV	212	23
Shorvon2000	PBO	112	6
Betts2000	LEV	80	16
Betts2000	PBO	39	6
Labiner2009	LEV	136	24
Labiner2009	LTG	132	15
Baulac2010	LTG	141	25
Baulac2010	PBO	140	10
Baulac2010	PGB	152	24
Naritoku2007	LTG	121	12
Naritoku2007	PBO	122	2
Schachter1995	LTG	333	10
Schachter1995	PBO	100	3
Matsuo1993	LTG	143	13
Matsuo1993	PBO	73	1
Barcs2000	OXC	519	200
Barcs2000	PBO	173	15
French2014	OXC	245	55
French2014	PBO	121	10
French2012	PBO	121	8
French2012	PER	267	35
Lee2019	LEV	177	14
Lee2019	TPM	166	21
French2010	BRV	154	4
French2010	PBO	54	3
French2013	PBO	136	6
French2013	PER	250	35
Krauss2012	PBO	185	7
Krauss2012	PER	521	29
French2014	PBO	110	3
French2014	PGB	213	11
Zaccara2014	LEV	255	14
Zaccara2014	PGB	254	16
Arroyo2004	PBO	97	6
Arroyo2004	PGB	191	27
Beydoun2005	PBO	98	1
Beydoun2005	PGB	214	50
Elger2005	PBO	73	5
Elger2005	PGB	268	61
French2003	PBO	100	5
French2003	PGB	353	41
Lee2009	PBO	59	0.5
Lee2009	PGB	119	7
French2011	PBO	152	13
French2011	RTG	153	41
Nishida2018	PBO	176	6
Nishida2018	PER	531	53
Brodie2010	PBO	179	14
Brodie2010	RTG	360	72
Porter2007	PBO	96	5
Porter2007	RTG	301	87
Blum2006	LTG	96	20
Blum2006	TPM	96	24
Chung2014	PBO	125	5
Chung2014	TPM	124	11
55Guberman2002	PBO	92	2
55Guberman2002	TPM	171	13
Meador2003	PBO	13	1
Meador2003	TPM	34	6
Meador2003	VPA	29	2
Maiti2017	CBZ	30	0.5
Maiti2017	OXC	30	0.5

study	trt	n	d
Sharief1996	PBO	24	1
Sharief1996	TPM	23	6
Yen2000	PBO	23	2
Yen2000	TPM	23	2
Faught1996	PBO	45	7
Faught1996	TPM	135	26
Faught2001	PBO	85	12
Faught2001	ZNS	118	14
Lu2011	PBO	50	0.5
Lu2011	ZNS	104	0.5
Tassinari1996	PBO	30	1
Tassinari1996	TPM	30	4
Sackellares2004	PBO	71	1
Sackellares2004	ZNS	69	12
Brodie2005	PBO	120	12
Brodie2005	ZNS	229	43
Hong2016	LCM	363	36
Hong2016	PBO	184	12
Lim2016	PBO	25	5
Lim2016	RTG	50	18

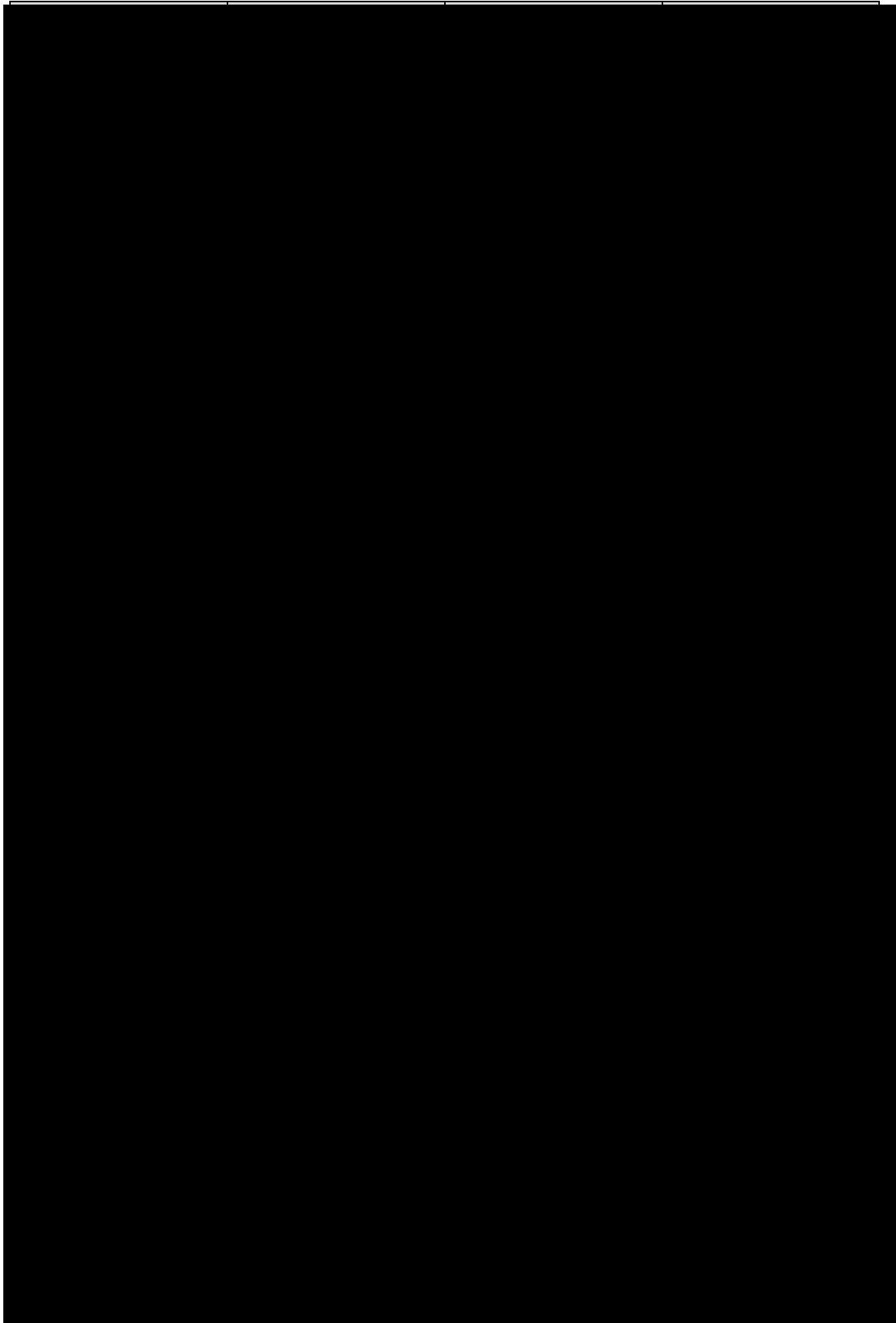
50%レスポonder達成率(感度分析)

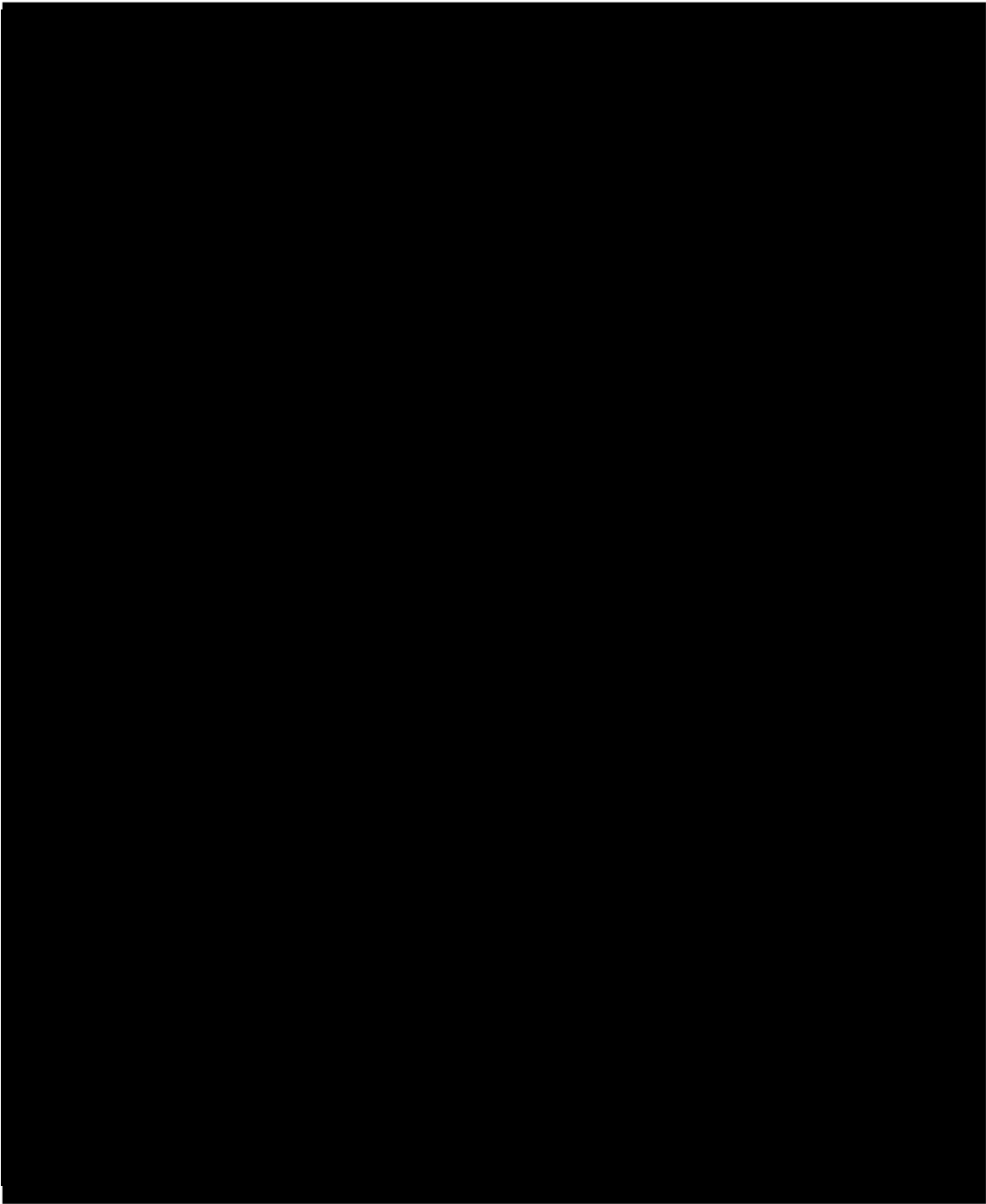




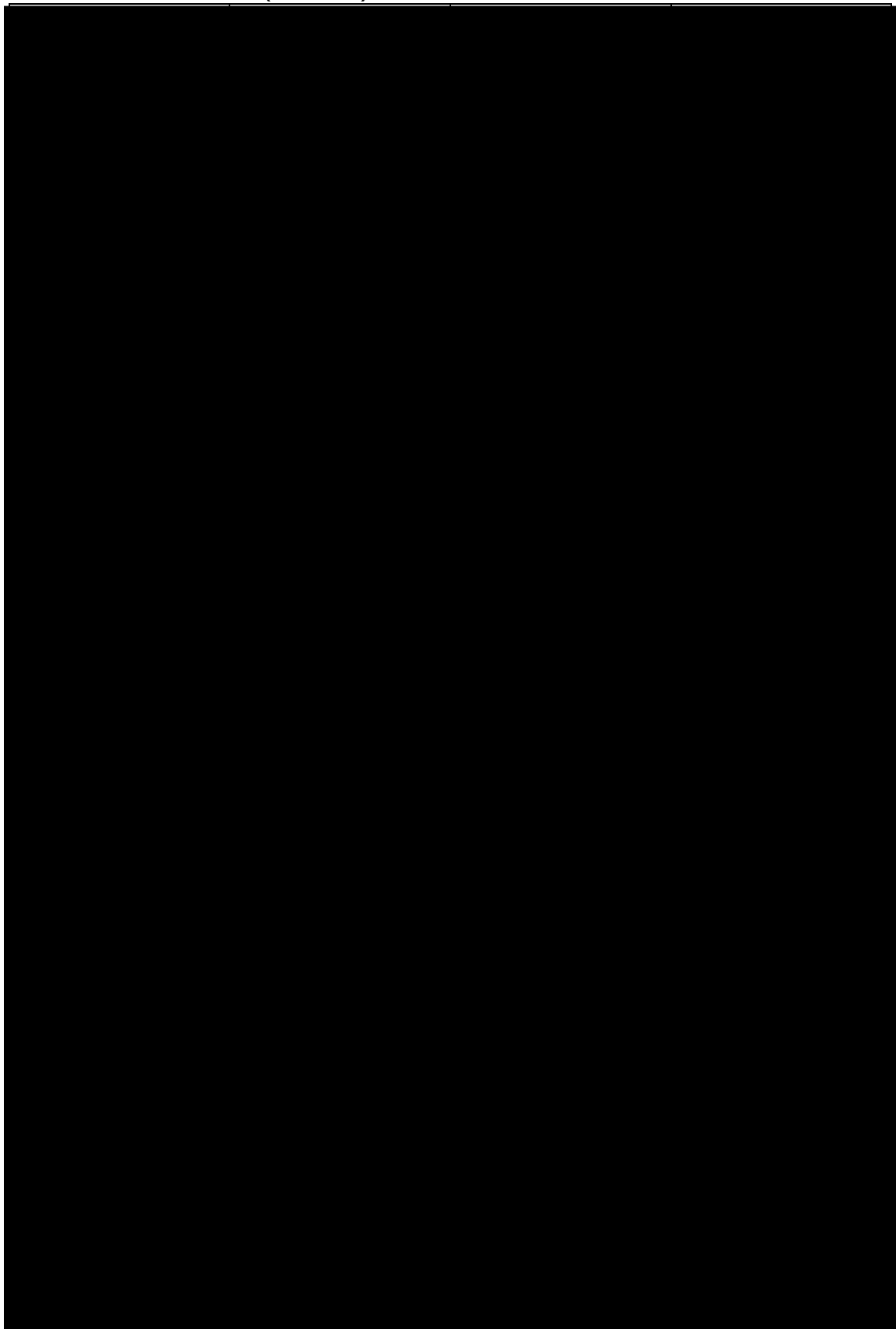


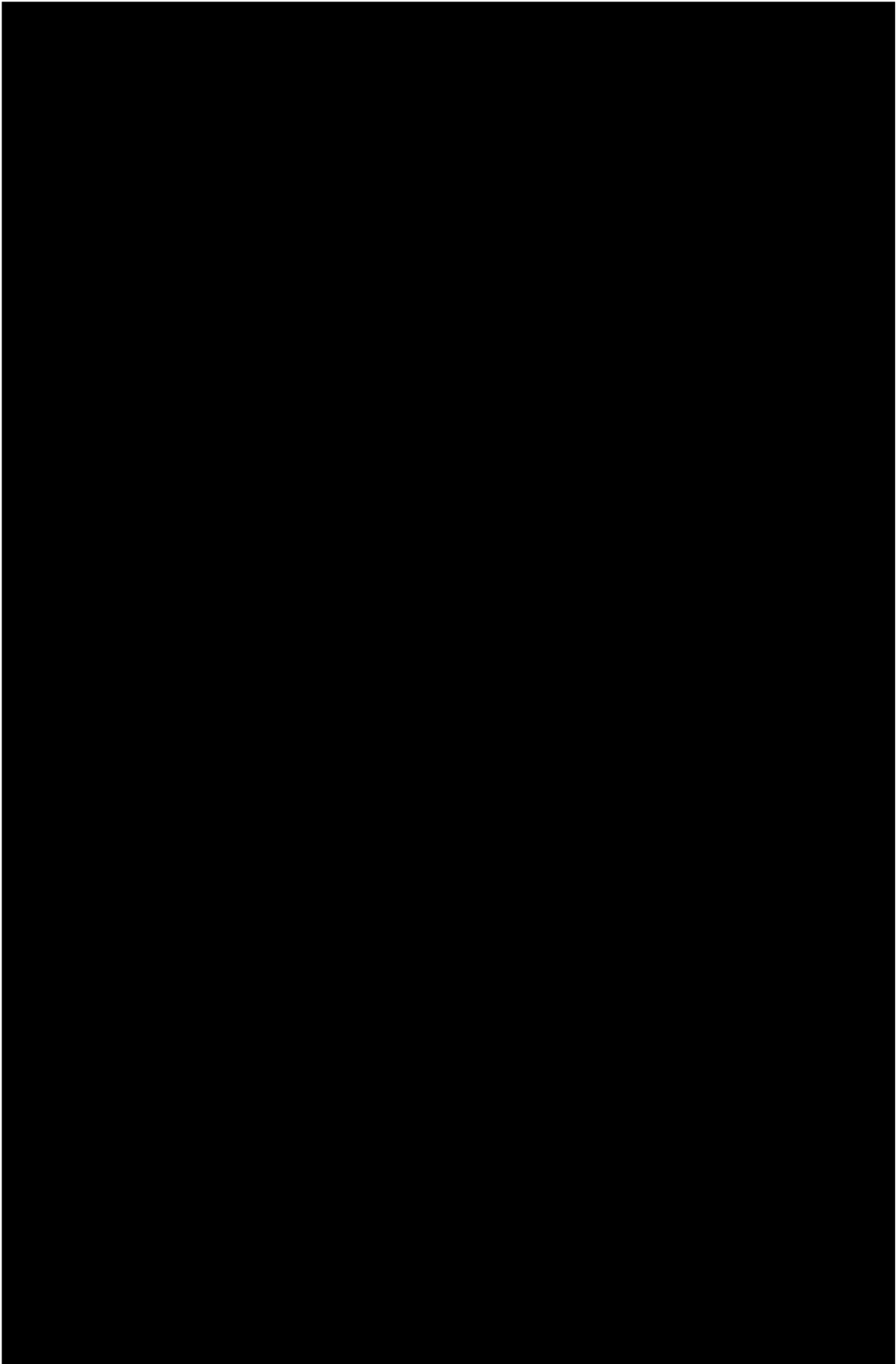
完全発作消失率(感度分析)

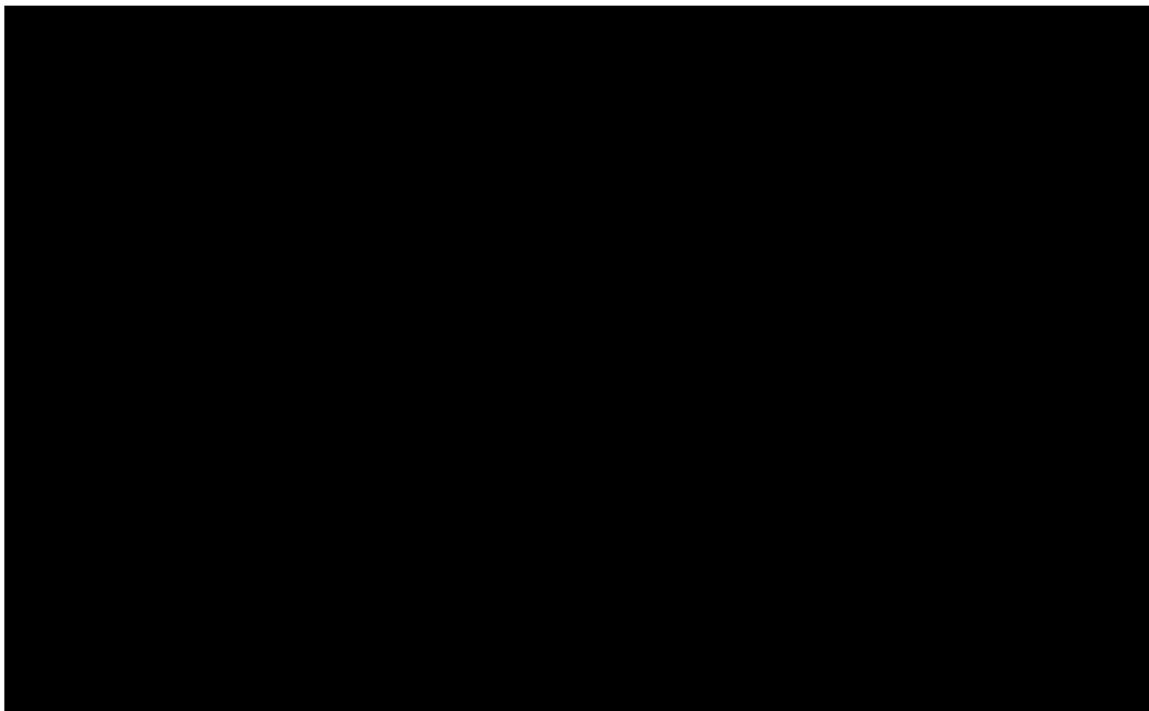




有害事象による治療中断率(感度分析)







別添 6. レセプトデータベース解析

概要

本レセプトデータベース解析は後ろ向きコホート研究として、**■** **■**が提供するレセプトデータベースである **■** **■** **■** **■** **■**より下記の適格基準に基づいて抽出された患者を対象に、レベチラセタムによる多剤併用療法を行っている部分発作を有するてんかん患者の治療実態を調査した。**■** **■**は **■**の保険者から提供される入院、外来、調剤レセプトデータ及び健康診断データで構成されており、取り扱っているデータは全て、個人情報保護の観点から匿名化処理をしたものである。患者ごとに一意なIDを付与しているため、転院や複数施設への受診があっても追跡が可能という特徴がある。本データソースは匿名加工情報であり、原資料を確認できないデータであるため、患者情報の詳細確認や、研究結果の解釈、及びバリデーションには限界がある。

解析対象者の適格基準

下記の全ての条件に合致する患者を解析対象とした。

- 2019年1月以降において以下のいずれかを満たす患者
 - ① 少なくとも1回の入院での部分てんかんの確定診断があった患者
 - ② 少なくとも2回の外来での部分てんかんの確定診断があった患者
 - ③ 少なくとも1回ずつ外来での部分てんかんの確定診断、及びその他及び詳細不明のけいれん(ICD10コード:R56.8)の確定診断があった患者
- 部分てんかんの初回診断月(後述)以降に少なくとも1回のレベチラセタムと他の抗てんかん薬の同日処方があり、その属する月に部分てんかん、またはその他及び詳細不明のけいれん(ICD10コード:R56.8)の確定診断があった患者
- 起点日(後述)月の年齢が16歳以上であった患者
- 起点日(後述)月後(当日を含む)12ヵ月以降にレコードが存在した患者
- 起点日(後述)月を含む12ヵ月以内に注射製剤以外の抗てんかん薬(表A5-2)の処方があり、起点日(後述)月に併存疾患の確定診断がなかった患者
- 起点日(後述)月にてんかん(部分てんかんを除く)の確定診断がない患者

初回診断月、起点日、追跡終了日の定義

初回診断月

部分てんかんの確定診断①～③のいずれかを満たす日のうち、最も早くいずれかの基準を満たす診断月を部分てんかんの初回診断月とした。

起点日

部分てんかんの初回診断月以降の最初のレベチラセタムと他の抗てんかん薬の同日処方日を起点日とした。

追跡終了日

レベチラセタムと他の抗てんかん薬の同日処方日のうち、最も遅い日とした。

表 A6-1. てんかん一覧

てんかんの種類	国際疾病分類の細分類コード (ICD10 2013 年版)	標準病名
部分てんかん	G400	局所性痙攣
部分てんかん	G401	ジャクソンてんかん

てんかんの種類	国際疾病分類の細分類コード (ICD10 2013 年版)	標準病名
部分てんかん	G401	局所性てんかん
部分てんかん	G401	焦点性てんかん
部分てんかん	G401	自律神経てんかん
部分てんかん	G401	体知覚性発作
部分てんかん	G401	聴覚性発作
部分てんかん	G401	遅発性てんかん
部分てんかん	G401	焦点性知覚性発作
部分てんかん	G401	てんかん単純部分発作
部分てんかん	G401	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
部分てんかん	G402	前頭葉てんかん
部分てんかん	G402	精神運動発作
部分てんかん	G402	側頭葉てんかん
部分てんかん	G402	てんかん性自動症
部分てんかん	G402	部分てんかん
部分てんかん	G402	てんかん複雑部分発作
部分てんかん	G402	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん
部分てんかん	G405	持続性部分てんかん
部分てんかん	G405	片側痙攣片麻痺てんかん症候群
部分てんかん	G405	難治頻回部分発作重積型急性脳炎
部分てんかん	G408	術後てんかん
部分てんかん	G408	腹部てんかん
部分てんかん	G408	症候性てんかん
部分てんかん	G408	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
部分てんかん	G409	脳炎後てんかん
全般性てんかん	G403	アブサンス
全般性てんかん	G403	定型欠神発作
全般性てんかん	G403	強直間代発作
全般性てんかん	G403	アトニー性非特異性てんかん発作
全般性てんかん	G403	小児期アブサンスてんかん
全般性てんかん	G403	進行性ミオクローヌステんかん
全般性てんかん	G403	若年性アブサンスてんかん
全般性てんかん	G403	若年性ミオクローヌステんかん

てんかんの種類	国際疾病分類の細分類コード (ICD10 2013年版)	標準病名
全般性てんかん	G403	ミオクローヌステんかん
全般性てんかん	G403	良性新生児痙攣
全般性てんかん	G403	良性乳児ミオクローヌステんかん
全般性てんかん	G403	ウンフェルリヒト・レントボルグ病
全般性てんかん	G403	ラフォラ病
全般性てんかん	G403	良性成人型家族性ミオクローヌステんかん
全般性てんかん	G404	ウエスト症候群
全般性てんかん	G404	レノックス・ガストー症候群
全般性てんかん	G404	PCDH19関連症候群
全般性てんかん	G404	大田原症候群
全般性てんかん	G404	早期ミオクロニー脳症
全般性てんかん	G404	ドラベ症候群
全般性てんかん	G404	ミオクロニー欠神てんかん
全般性てんかん	G404	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
全般性てんかん	G406	てんかん大発作

表 A6-2. 抗てんかん薬一覧

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AF01	カルバマゼピン	100000042874	カルバマゼピン細粒 メーカー不明
N03AF01	カルバマゼピン	100000002556	カルバマゼピン細粒50%「アメル」
N03AF01	カルバマゼピン	100000002915	テレスミン細粒50%
N03AF01	カルバマゼピン	100000041353	テグレート細粒50%
N03AF01	カルバマゼピン	100000078063	カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」
N03AF01	カルバマゼピン	100000002558	カルバマゼピン錠200mg「アメル」
N03AF01	カルバマゼピン	100000078064	カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」
N03AF01	カルバマゼピン	100000003126	テグレート錠200mg
N03AF01	カルバマゼピン	100000052909	テレスミン錠200mg
N03AF01	カルバマゼピン	100000002557	カルバマゼピン錠100mg「アメル」
N03AF01	カルバマゼピン	100000078065	カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」
N03AF01	カルバマゼピン	100000003125	テグレート錠100mg
N03AE01	クロナゼパム	100000017504	リボトリール錠 詳細不明
N03AE01	クロナゼパム	100000053185	リボトリール細粒0.1%

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AE01	クロナゼパム	100000060006	ランドセン細粒0.1%
N03AE01	クロナゼパム	100000052911	リボトリール細粒0.5%
N03AE01	クロナゼパム	100000059189	ランドセン細粒0.5%
N03AE01	クロナゼパム	100000053298	リボトリール錠0.5mg
N03AE01	クロナゼパム	100000059818	ランドセン錠0.5mg
N03AE01	クロナゼパム	100000053299	リボトリール錠1mg
N03AE01	クロナゼパム	100000059819	ランドセン錠1mg
N03AE01	クロナゼパム	100000052912	リボトリール錠2mg
N03AE01	クロナゼパム	100000059820	ランドセン錠2mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000087099	バルプロ酸ナトリウム錠「DSP」詳細不明
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086125	バルプロ酸ナトリウム20%細粒[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000001392	バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000052913	デパケン細粒20%
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000057813	ハイセレニン細粒20%
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086126	バルプロ酸ナトリウム40%細粒[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000068403	バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000041354	ハイセレニン細粒40%
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000053417	デパケン細粒40%
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000076613	バルプロ酸ナトリウム徐放U顆粒40%「アメル」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000078066	バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000051732	セレニカR顆粒40%
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086131	バルプロ酸ナトリウム100mg錠[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000068387	バルプロ酸ナトリウム錠100mg「アメル」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000075505	バルプロ酸Na錠100mg「TCK」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000078517	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086710	バルプロ酸ナトリウム錠100mg「DSP」

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000057541	ハイセレニン錠100mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000070791	デパケン錠100mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086132	バルプロ酸ナトリウム200mg錠[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000059190	バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000078750	バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086711	バルプロ酸ナトリウム錠200mg「DSP」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000003113	エスダブル錠200mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000057814	ハイセレニン錠200mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000070792	デパケン錠200mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000075381	バルプロ酸Na錠200mg「TCK」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000087782	バルプロ酸ナトリウム100mg徐放錠[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000073540	バルプロ酸ナトリウムSR錠100mg「アメル」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000085420	バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーフ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000072111	デパケンR錠100mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000087767	バルプロ酸ナトリウム200mg徐放錠[統]
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000053848	バルプロ酸ナトリウムSR錠200mg「アメル」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000085421	バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーフ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000041356	セレニカR錠200mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000072115	デパケンR錠200mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000053641	セレニカR錠400mg
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000072619	バルプロ酸ナトリウムシロップ5%「日医工」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000078069	バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000086713	バルプロ酸ナトリウムシロップ5%「DSP」
N03AG01	バルプロ酸ナトリウム	100000057543	デパケンシロップ5%

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AB02	フェニトイン	100000039942	フェニトイン散 メーカー不明
N03AB02	フェニトイン	100000032355	アレビアチン注 詳細不明
N03AB02	フェニトイン	100000015030	フェニトイン散[統]
N03AB02	フェニトイン	100000014517	アレビアチン散10%
N03AB02	フェニトイン	100000015031	ヒダントール散10%
N03AB02	フェニトイン	100000003112	フェニトイン散10%「協和医療」
N03AB02	フェニトイン	100000015032	フェニトイン散[統]
N03AB02	フェニトイン	100000015061	アレビアチン細粒
N03AB02	フェニトイン	100000015033	フェニトイン錠[統]
N03AB02	フェニトイン	100000003121	ヒダントール錠25mg
N03AB02	フェニトイン	100000001436	アレビアチン錠25mg
N03AB02	フェニトイン	100000015034	フェニトイン錠[統]
N03AB02	フェニトイン	100000003122	ヒダントール錠100mg
N03AB02	フェニトイン	100000014518	アレビアチン錠100mg
N03AB02	フェニトイン	100000014626	アレビアチン注250mg
N03AB52	フェニトイン・フェノバルビタール	100000064921	複合アレビアチン配合錠
N03AB52	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	100000063403	ヒダントールD配合錠
N03AB52	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	100000063448	ヒダントールE配合錠
N03AB52	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	100000063409	ヒダントールF配合錠
N03AA02	フェノバルビタール	100000039877	フェノバルビタール散 メーカー不明
N03AA02	フェノバルビタール	100000020153	フェノバル錠 詳細不明
N03AA02	フェノバルビタール	100000014756	フェノバルビタール散10%[統]
N03AA02	フェノバルビタール	100000014759	フェノバルビタール散10%「ヒシヤマ」
N03AA02	フェノバルビタール	100000014585	フェノバルビタール散10%「ホエイ」
N03AA02	フェノバルビタール	100000061433	フェノバルビタール散10%「JG」

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AA02	フェノバルビタール	100000014713	フェノバル散10%
N03AA02	フェノバルビタール	100000034674	フェノバルビタール散10%「マルイシ」
N03AA02	フェノバルビタール	100000065858	フェノバルビタール散10%「シオエ」
N03AA02	フェノバルビタール	100000015233	フェノバルビタール[統]
N03AA02	フェノバルビタール	100000064526	フェノバル原末
N03AA02	フェノバルビタール	100000079083	フェノバルビタール「ホエイ」原末
N03AA02	フェノバルビタール	100000002180	フェノバルビタール「エビス」
N03AA02	フェノバルビタール	100000003033	フェノバル錠30mg
N03AA02	フェノバルビタール	100000052908	フェノバルエリキシル0.4%
N03AA02	フェノバルビタール	100000051803	10%フェノバルビタール注「ノーベル」
N03AA02	フェノバルビタール	100000053010	フェノバル注射液100mg
N03AA02	フェノバルビタール	100000062231	ノーベルバル静注用250mg
N03AB05	ホスフェニトイン ナトリウム水和物	100000069229	ホストイン静注 詳細不明
N03AB05	ホスフェニトイン ナトリウム水和物	100000069228	ホストイン静注750mg
N03AX12	ガバペンチン	100000054322	ガバペン錠 詳細不明
N03AX12	ガバペンチン	100000054294	ガバペン錠200mg
N03AX12	ガバペンチン	100000054278	ガバペン錠300mg
N03AX12	ガバペンチン	100000054279	ガバペン錠400mg
N03AX12	ガバペンチン	100000068667	ガバペンシロップ5%
N05BA09	クロバザム	100000016287	マイスタン錠 詳細不明
N05BA09	クロバザム	100000014681	マイスタン細粒1%
N05BA09	クロバザム	100000002233	マイスタン錠5mg
N05BA09	クロバザム	100000002234	マイスタン錠10mg
N03AX15	ゾニサミド	100000025386	エクセグラン散 詳細不明
N03AX15	ゾニサミド	100000073541	ゾニサミド散20%「アメル」
N03AX15	ゾニサミド	100000041357	エクセグラン散20%

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AX15	ゾニサミド	100000086133	ゾニサミド100mg錠[統]
N03AX15	ゾニサミド	100000074093	ゾニサミド錠100mg「アメル」
N03AX15	ゾニサミド	100000084550	ゾニサミド錠100mgEX「KO」
N03AX15	ゾニサミド	100000003118	エクセグラン錠100mg
N03AX11	トピラマート	100000056770	トピナ錠 詳細不明
N03AX11	トピラマート	100000074814	トピナ細粒10%
N03AX11	トピラマート	100000056741	トピナ錠50mg
N03AX11	トピラマート	100000080734	トピラマート錠50mg「アメル」
N03AX11	トピラマート	100000056742	トピナ錠100mg
N03AX11	トピラマート	100000080735	トピラマート錠100mg「アメル」
N03AX11	トピラマート	100000067067	トピナ錠25mg
N03AX11	トピラマート	100000080736	トピラマート錠25mg「アメル」
N03AX09	ラモトリギン	100000062254	ラミクタール錠 詳細不明
N03AX09	ラモトリギン	100000083130	ラモトリギン錠小児用2mg「サワイ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083263	ラモトリギン錠小児用2mg「トーワ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083102	ラモトリギン錠小児用2mg「日医工」
N03AX09	ラモトリギン	100000087986	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」
N03AX09	ラモトリギン	100000087940	ラモトリギン錠小児用2mg「アメル」
N03AX09	ラモトリギン	100000062425	ラミクタール錠小児用2mg
N03AX09	ラモトリギン	100000062423	ラミクタール錠小児用5mg
N03AX09	ラモトリギン	100000083103	ラモトリギン錠小児用5mg「サワイ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083131	ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083104	ラモトリギン錠小児用5mg「日医工」
N03AX09	ラモトリギン	100000088000	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」
N03AX09	ラモトリギン	100000083107	ラモトリギン錠25mg「日医工」
N03AX09	ラモトリギン	100000062253	ラミクタール錠25mg
N03AX09	ラモトリギン	100000083253	ラモトリギン錠25mg「JG」
N03AX09	ラモトリギン	100000083105	ラモトリギン錠25mg「アメル」
N03AX09	ラモトリギン	100000083256	ラモトリギン錠25mg「サワイ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083106	ラモトリギン錠25mg「トーワ」
N03AX09	ラモトリギン	100000062255	ラミクタール錠100mg
N03AX09	ラモトリギン	100000083108	ラモトリギン錠100mg「JG」
N03AX09	ラモトリギン	100000083410	ラモトリギン錠100mg「アメル」

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AX09	ラモトリギン	100000083109	ラモトリギン錠100mg「サワイ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083110	ラモトリギン錠100mg「トーワ」
N03AX09	ラモトリギン	100000083250	ラモトリギン錠100mg「日医工」
N03AX14	レベチラセタム	100000067086	イーケプラ錠 詳細不明
N03AX14	レベチラセタム	100000067085	イーケプラ錠250mg
N03AX14	レベチラセタム	100000088165	レベチラセタム錠250mg「JG」
N03AX14	レベチラセタム	100000088166	レベチラセタム錠250mg「VTRS」
N03AX14	レベチラセタム	100000088134	レベチラセタム錠250mg「アメル」
N03AX14	レベチラセタム	100000088162	レベチラセタム錠250mg「杏林」
N03AX14	レベチラセタム	100000088139	レベチラセタム錠250mg「サワイ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088142	レベチラセタム錠250mg「タカタ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088145	レベチラセタム錠250mg「トーワ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088151	レベチラセタム錠250mg「日医工」
N03AX14	レベチラセタム	100000088155	レベチラセタム錠250mg「日新」
N03AX14	レベチラセタム	100000088149	レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」
N03AX14	レベチラセタム	100000088157	レベチラセタム錠250mg「明治」
N03AX14	レベチラセタム	100000067084	イーケプラ錠500mg
N03AX14	レベチラセタム	100000088164	レベチラセタム錠500mg「JG」
N03AX14	レベチラセタム	100000088167	レベチラセタム錠500mg「VTRS」
N03AX14	レベチラセタム	100000088136	レベチラセタム錠500mg「アメル」
N03AX14	レベチラセタム	100000088161	レベチラセタム錠500mg「杏林」
N03AX14	レベチラセタム	100000088138	レベチラセタム錠500mg「サワイ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088143	レベチラセタム錠500mg「タカタ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088147	レベチラセタム錠500mg「トーワ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088150	レベチラセタム錠500mg「日医工」
N03AX14	レベチラセタム	100000088153	レベチラセタム錠500mg「日新」
N03AX14	レベチラセタム	100000088148	レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」
N03AX14	レベチラセタム	100000088158	レベチラセタム錠500mg「明治」
N03AX14	レベチラセタム	100000088141	レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088137	レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
N03AX14	レベチラセタム	100000073234	イーケプラドライシロップ50%

ATC code	成分名	JMDC 医薬品コード	販売名
N03AX14	レベチラセタム	100000088163	レベチラセタムドライシロップ50%「JG」
N03AX14	レベチラセタム	100000088168	レベチラセタムドライシロップ50%「YD」
N03AX14	レベチラセタム	100000088160	レベチラセタムDS50%「杏林」
N03AX14	レベチラセタム	100000088140	レベチラセタムDS50%「サワイ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088144	レベチラセタムDS50%「タカタ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088146	レベチラセタムDS50%「トーワ」
N03AX14	レベチラセタム	100000088228	レベチラセタムドライシロップ50%「日医工」
N03AX14	レベチラセタム	100000088152	レベチラセタムドライシロップ50%「日新」
N03AX14	レベチラセタム	100000088156	レベチラセタムドライシロップ50%「明治」
N03AX14	レベチラセタム	100000078969	イーケプラ点滴静注500mg
N03AX14	レベチラセタム	100000088135	レベチラセタム点滴静注500mg「アメル」
N03AX14	レベチラセタム	100000088154	レベチラセタム点滴静注500mg「日新」
N03AX14	レベチラセタム	100000088159	レベチラセタム点滴静注500mg「明治」
N03AX22	ペランパネル水和物	100000085632	フィコンパ細粒1%
N03AX22	ペランパネル水和物	100000079787	フィコンパ錠2mg
N03AX22	ペランパネル水和物	100000079788	フィコンパ錠4mg
N03AX18	ラコサミド	100000080392	ビムパット錠50mg
N03AX18	ラコサミド	100000080394	ビムパット錠100mg
N03AX18	ラコサミド	100000084152	ビムパットドライシロップ10%
N03AX18	ラコサミド	100000084145	ビムパット点滴静注200mg
N03AX18	ラコサミド	100000086265	ビムパット点滴静注100mg

表 A6-3. 併存疾患一覧

国際疾病分類の小分類コード (ICD10 2013 年版)	国際疾病分類の細分類コード (ICD10 2013 年版)	分類名
F40	---	不安
F41	---	不安
F42	---	不安
F43	---	不安
F31	---	双極性障害

国際疾病分類の小分類コード (ICD10 2013 年版)	国際疾病分類の細分類コード (ICD10 2013 年版)	分類名
F32	---	うつ病
F33	---	うつ病
F90	---	注意欠如多動性障害
F51	---	睡眠障害/無呼吸
G47	---	睡眠障害/無呼吸
F44	F444	運動障害/振戦
F98	F984	運動障害/振戦
G25	G258	運動障害/振戦
G25	G259	運動障害/振戦
R25	---	運動障害/振戦
G43	---	片頭痛
R52	R521	慢性疼痛
R52	R522	慢性疼痛
M79	M797	線維筋痛症
M79	M792	神経障害性疼痛

レベチラセタムに併用する抗てんかん薬の集計方法

解析対象者の、起点日から追跡終了日までのレベチラセタムと他の抗てんかん薬の同日処方全てを合計した回数(同日処方 1 日を 1 回)を分母に、抗てんかん薬別の同日処方回数を分子として集計した。

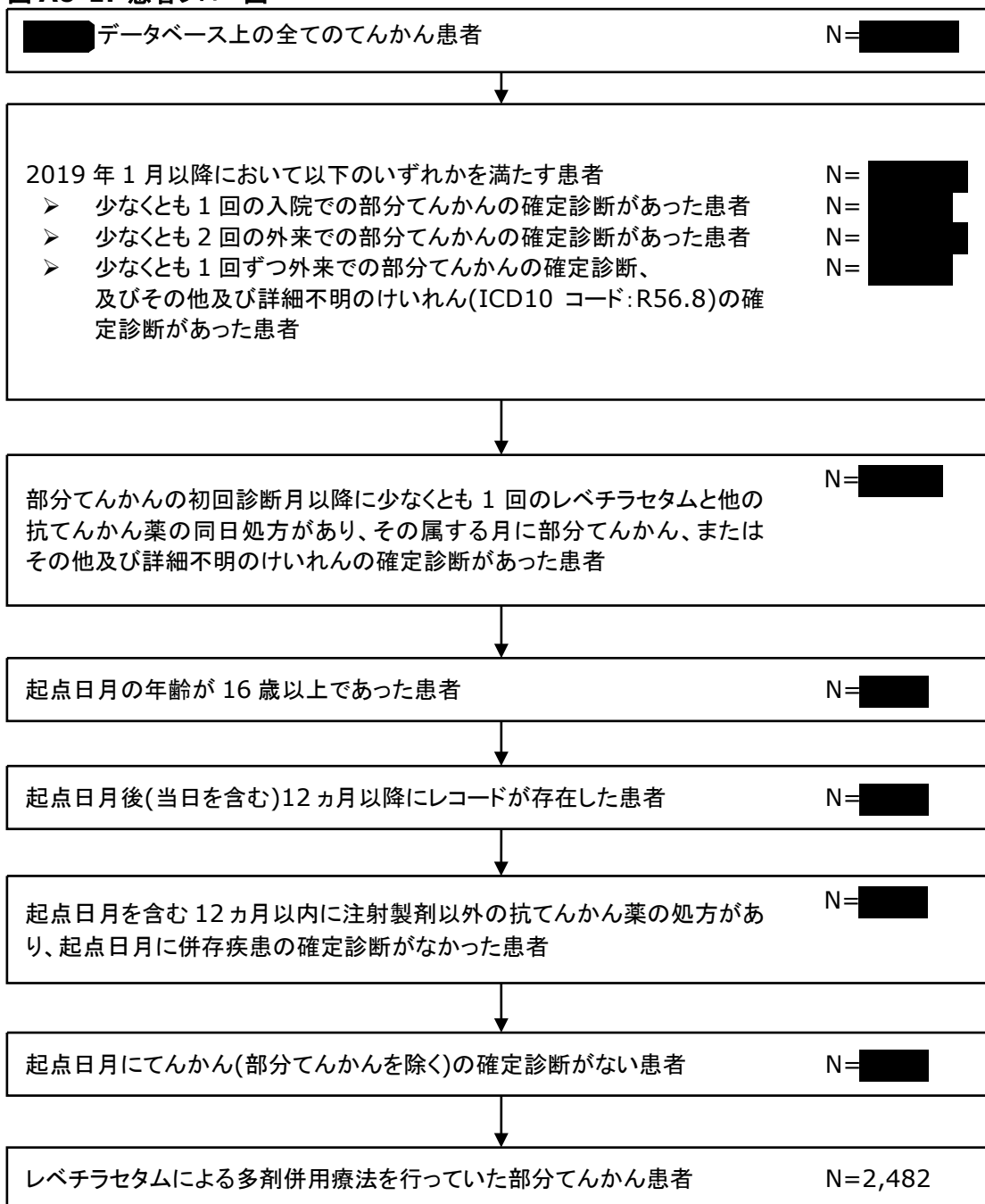
レベチラセタムの最大投与量の集計方法

各解析対象者の、起点日から追跡終了日までのレベチラセタムと他の抗てんかん薬の同日処方における投与量のうち、最も大きい投与量を集計した。

結果

患者フロー図を図 A6-1 に示す。[] 上の全てのてんかん患者 [] 名のうち、解析対象者となったのは 2,482 名であった。

図 A6-1. 患者フロー図



レベチラセタムによる多剤併用療法を行っている部分発作を有するてんかん患者における、レベチラセタムに併用する抗てんかん薬と併用率を表 A6-4、レベチラセタムの最大投与量の記述統計量を表 A6-5 に示す。

表 A6-4. レベチラセタムに併用する抗てんかん薬と併用率

項目	処方延べ数	併用率
第一世代		
カルバマゼピン	■	■
クロナゼパム	■	■
バルプロ酸ナトリウム	■	■
フェニトイン	■	■
フェノバルビタール	■	■
第二世代		
ガバペンチン	■	■
クロバザム	■	■
ゾニサミド	■	■
トピラマート	■	■
ラモトリギン	■	■
第三世代		
ペランパネル水和物	■	■
ラコサミド	■	■

表 A6-5. レベチラセタムの最大投与量の平均値

項目	記述統計量
症例数	2,482
最大投与量 (mg)	
平均値 (標準偏差)	1,533 (867.6)
中央値	1,000
最小値	100
最大値	15,000