

【ブリーバラセタム(ブリビアクト)】に関する公的分析の結果

[第 1.0 版 2025 年 10 月 31 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要.....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	19
1.3 公的分析における参考事項.....	19
2. 追加的有用性の評価.....	23
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	23
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	23
2.1.2 実施の流れ.....	24
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	24
2.1.4 使用したデータベース	25
2.1.5 使用した検索式	25
2.1.6 検索結果.....	45
2.1.7 臨床試験及び観察研究の概要	48
2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	76
【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	79
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	80
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	94
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	97
3. 費用対効果の評価	98
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	98
3.1.1 レベチラセタム+薬物療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b))..	98
3.1.2 レベチラセタム+薬物療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団	
(b)).....	100
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	105
3.3 実施が必要な再分析の概要	106

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	106
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	106
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	107
3.4.1 分析対象集団(b)の追加的有用性	107
【具体的な再分析の内容】	107
3.4.2 分析モデルにおける維持治療の継続率	108
【具体的な再分析の内容】	108
3.4.3 分析モデルにおける後治療の設定	110
【具体的な再分析の内容】	110
3.4.4 健康状態の QOL 値	111
【具体的な再分析の内容】	111
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	114
3.5.1 後発医薬品の価格設定	114
【具体的な再分析の内容】	114
4. 分析結果	116
4.1 再分析における基本分析の結果	116
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	116
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	117
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	117
4.2 再分析における感度分析の結果	118
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	119
4.4 分析結果の解釈	122
4.5 価格調整率の重み	123
5. 参考文献	124
6. 別添	128

【略語表】

略語	正式表記
AED	Antiepileptic Drug
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BRV	Brivaracetam
BRV-SR	Brivaracetam sustained-release
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDR	Common Drug Review
EQ-5D-3L	EuroQOL 5 dimension 3-level
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国 ICER	The Institute for Clinical and Economic Review
ILAE	the International League Against Epilepsy
IQR	Interquartile Range
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LEV	Levetiracetam
MA	Meta-analysis
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
OR	Odds Ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	Placebo
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
VNS	Vagus Nerve Stimulation (迷走神経刺激療法)

0. 分析枠組み

対象品目名は「ブリーバラセタム(ブリエピアクト錠)」で、製造販売業者はユーシービージャパン株式会社である。ブリーバラセタムはてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)を対象とする治療薬であり、2024年8月7日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は178億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024年11月22日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	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
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	単剤療法の患者と併用療法の患者では、重症度等が異なる可能性があることから、それぞれ分析対象集団を設定することが適当である。
比較対照技術名	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
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a):単剤療法においては、患者の状態や重症度が明確でない場合が多く、「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することが適当である。 分析対象集団(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とすることが適当である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるブリーバラセタムの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関のほかに米国 ICER の評価結果も加えて調査を行い、製造販売業者の報告内容と比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表 1-1-1 及び 1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術評価機関の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容と比較した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他 (該当なし) ・ 評価ステータス: その他(該当なし) 	評価なし
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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.) 	条件つき推奨 [1] (難治性てんかん患者を対象とし、てんかん治療の適切な経験を有する医師による治療開始が必要)
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: V ・ 効率性評価: 未実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: 重要(Important) [2] ・ ASMR: V(改善なし) ・ 効率性評価: なし
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> ・ No additional benefit 	左記に同じ [3]
カナダ	CADTH (現 CDA-AMC)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件つき推奨(具体的に: Clinical criteria: • Patients are currently receiving two or more antiepileptic drugs (AEDs). • Patients are not receiving concurrent therapy with levetiracetam. 	条件付き推奨 [4] 臨床基準: <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者は現在、2種類以上の抗てんかん薬(AED)を服用している ・ 患者はレベチラセタムとの併用療法を受けていない ・ 患者は、より低コストの AED の効果がないか、臨床的に適切でない

		<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.) 	<p>条件:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者は、てんかんの治療経験のある医師の管理下にある ・ ブリーバラセタムの治療の 1 日あたりのコストは、代替補助療法の 1 日当たりのコストを超えない
オーストラリア	PBAC	・ 推奨	左記に同じ [5]
アメリカ	米国 ICER	該当なし	評価なし

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	左記に同じ
カナダ	CADTH (現 CDA-AMC)	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ
アメリカ	米国 ICER	なし	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brivaracetam-briviact-fullsubmission-116016/	
評価対象技術		ブリーバラセタム
評価結果		条件つき推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細		難治性てんかん患者に使用し、てんかん治療の適切な経験を持つ医師が治療を開始する必要があります
評価対象疾患		16 歳以上の成人及び青年のてんかん(二次性全般化発作の有無は問わない)患者における部分発作の治療に対する補助療法
使用方法(※)		1日用量は 50mg/日から 200mg/日の範囲(患者個々の反応と忍容性に基づく)
比較対照		ラコサミド
主要な増分費用効果比の値		2 年間の費用を比較すると、ブリーバラセタムは 3,080 ポンドで、ラコサミドは 3,082 ポンドとなった。ブリーバラセタムはラコサミドと比較して、患者一人あたり 2 ポンド安価となった(費用最小化分析)。

表 1-1-3-2 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2664617/fr/briviact-brivaracetam-antiepileptique	
評価対象技術	Brivaracetam	ブリーバラセタム
評価結果	SMR: Important, ASMR:V	SMR 重要(Important) ASMR V(改善なし) 他の抗てんかん剤との比較で臨床的有用性が証明されていない
条件付き推奨の場合は、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	16 歳以上の成人及び青年てんかん患者(二次性全般化を伴う、または伴わない)における部分発作の併用療法
使用方法(※)	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	医師の判断により、1 回 25mg または 50mg を 1 日 2 回(1 日 50mg または 100mg)から開始し、個々の患者の反応と忍容性に基づいて、1 回 25mg を 1 日 2 回(1 日 50mg)から 1 回 100mg を 1 日 2 回(1 日 200mg)の間で用量を調整する。治療中止の場合は、1 日 50mg で 1 週間治療した後、1 週間単位で徐々に減量し、最終的に 1 日 20mg で 1 週間治療することが推奨される。

	<p>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 est recommandée.</p>	
<p>比較対照</p>	<p>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),</p>	<p>ペランパネル、プレガバリン、ビガバトリン、レチガビン、クロザパム、チアガビン、ラコサミド、エスリカルバゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、トピラマート、レベチラセタム、ラモトリギン、プリミドン、ガバペンチン、カルバマゼピン、オキシカルマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド</p>

	KEPPRA (lévétiracétam), LAMICTAL (lamotrigine), MYSOLINE (primidone), NEURONTIN (gabapentine), TEGRETOL (carbamazépine), TRILEPTAL (oxcarbazépine), RIVOTRIL (clonazéпам), ZONEGRAN (zonisamide)	
主要な増分費用効果比の値	Not available	経済評価の記載なし

表 1-1-3-3 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	https://www.iqwig.de/en/projects/a16-08.html	
評価対象技術	Brivaracetam	ブリーバラセタム
評価結果	Added benefit not proven	追加的有用性が示されていない
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	N/A	記載なし
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	成人及び青年期(16～18 歳)のてんかん患者(二次性全般化を伴う、または伴わない)における部分発作の併用療法

	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.	推奨開始用量は、50mg/日または 100mg/日 個々の患者の反応と忍容性に基づいて、50mg/日から 200mg/日の範囲で用量調節可能
比較対照	eslicarbazepine or gabapentin or lacosamide or lamotrigine or levetiracetam or oxcarbazepine or pregabalin or topiramate or valproic acid or zonisamide	エスリカルバゼピン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、プレガバリン、トピラマート、バルプロ酸、ゾニサミド
主要な増分費用効果比の値	Not available	記載なし

表 1-1-3-4 カナダ(CADTH(現 CDA-AMC))における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH(現 CDA-AMC)	
評価結果の URL など	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0484_complete_brivlera_jan-27-17.pdf	
評価対象技術	Brivaracetam	ブリーバラセタム

評価結果	Conditionally recommended	条件付き推奨
条件付き推奨の 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. • 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. 	<p>臨床基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2種類以上の抗てんかん薬(AED)を服用している患者 ・レベチラセタムとの併用療法を受けていない患者 ・より低コストの AED に効果がないか、臨床的に適切でない患者 <p>条件:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・てんかんの治療経験のある医師の管理下にある患者 <p>ブリーバラセタムによる治療の1日当たりの費用は、代替補助療法の1日当たりの費用を超えてはならない</p>
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.	従来の治療で十分なコントロールが得られない成人てんかん患者の部分発作管理における補助療法
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	1回50mgを1日2回(1日100mg)から開始し、個々の患者の反応と忍容性に基づいて、1回25mgを1日2回(1日50mg)から1回100mgを1日2回(1日200mg)の間で用量を調整する

	per day) and 100 mg twice daily (200 mg per day).	
比較対照	Lacosamide, perampanel, eslicarbazepine	ラコサミド、ペランパネル、エスリカルバゼピン
主要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)	費用最小化分析 ブリーバラセタムの平均年間コスト(患者 1 人あたり 3,154ドル)は、2016 年 ODB Formulary のリスト価格のラコサミド(患者 1 人あたり 3,408ドル)、ペランパネル(患者 1 人あたり 3,449ドル)、エスリカルバゼピン(患者 1 人あたり 3,489ドル)よりも低かった。

表 1-1-3-5 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/brivaracetam-psd-november-2017.pdf https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-brivaracetam-170307.pdf	
評価対象技術	Brivaracetam	ブリーバラセタム
評価結果	Recommended	推奨
条件付き推奨の 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	難治性部分てんかん発作患者(16歳以上)
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.	推奨開始用量は 100mg/日 個々の患者の反応に基づき、用量は 50mg/日から 200mg/日の範囲で調整可能
比較対照	Lacosamide	ラコサミド
主要な増分費用効果比の値	Not available	費用最小化分析 最初の 5 年間で 1,000 万ドルから 2,000 万ドルの節約 (ただし、ラコサミドからの置換程度が 100%未満である場合、推定節約額は減少する)

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は概ね妥当なものであった。加えて、公的分析ではスコットランド(イギリス)による評価に関する情報を追加した。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<SMC> [1]

- ・ 費用最小化分析を支持する比較有効性データは、MAIC から得られた。これには、ブリーバラセタムとラコサミドそれぞれ 3 つの研究が含まれていた。有効性アウトカムは、部分発作頻度の減少率、50%レスポonder率、及び発作消失患者の割合が報告された。安全性アウトカムは、有害事象による治療中止率と重篤な有害事象の発生率が報告された。ベースライン特性の差を調整するために行われたプロペンシティスコアマッチング後、分析された有効性と安全性のアウトカムにおいて、治療間に有意差は認められなかった。MAIC の主な限界は、比較対照としてラコサミドのみに焦点を当てている点だった。治療群間に有意差が認められなかったため、製造販売業者は費用最小化分析が適切であると主張した。時間地平は 2 年とした。
- ・ 製造販売業者は、部分発作の補助療法としてブリーバラセタムとエスリカルバゼピン、ラコサミド、ペランパネル、レチガビンを比較した NMA を実施し、企業による提出書類の参考文献に添付した。基準を満たし、ブリーバラセタムまたは比較対照薬を含む 21 の研究が同定された。各介入については、承認用量範囲内の用量がプールされていた。有効性に関する 4 件、安全性に関する 5 件、忍容性に関する 2 件のアウトカムが報告され、それぞれ別々の NMA で統合された。50%レスポonder率は評価されたが、部分発作頻度のプラセボに対する減少率は評価されなかった。結果は、部分発作に対する補助的抗てんかん薬の間において有意差は認められなかった。さらに、レベチラセタムは NMA に含まれていなかった。
- ・ 治療間で発生率に有意差が認められなかったため、基本分析では有害事象は考慮されなかった。
- ・ 製造販売業者は、2 つの感度分析を実施した。1 つは重大な有害事象を含める場合、もう 1 つは異なる割引率を適用する場合だった。

- ・ 製造販売業者はエスリカルバゼピンまたはペランパネルと比較した場合でもブリーバセタムが費用対効果の高い治療選択肢として考慮できることを示す追加の分析を提供した。

<CADTH(現 CDA-AMC)> [4, 6, 7]

- ・ 製造販売業者はブリーバラセタムをラコサミド、ペランパネル、エスリカルバゼピンと比較したが、カナダで難治性部分発作の補助療法として使用されている他の薬剤(例: ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチン)は含まれていない。
- ・ レベチラセタムとブリーバラセタム、作用機序が類似する類似薬の治療効果を間接的に比較した研究では、難治性焦点性発作(難治性部分てんかん)患者において、これらの薬剤間に統計的に有意な差はほとんど認められなかった。
- ・ 製造販売業者は、有効性アウトカムである 50%奏効率及び発作消失率、ならびに有害性アウトカムである重篤な有害事象(SAE)、有害事象(TEAE)またはいかなる理由による中止率、及び選択された有害事象(AE)の発生率(すなわち、めまい、疲労、悪心、眠気)について、ベイジアンネットワークメタ解析を実施した。有効性アウトカムでは、プラセボと比較して全ての AED で奏効率が上昇し、ブリーバラセタムとの比較において AED 治療間での奏効率に統計的に有意な差は認められなかった。有害性アウトカムでは、全般的に、AED はプラセボと比較して有害事象及び中止(重篤な有害事象を除く)のリスクが高いようであり、ブリーバラセタムと他の AED との間に統計的に有意な差は認められなかった。
- ・ 製造販売業者は、ブリーバラセタムとラコサミド、ペランパネル、エスリカルバゼピン、及びカナダで未承認のレチガビンを比較するため、ベイジアンネットワークメタアナリシスを実施した。ベイジアンネットワークメタアナリシスの結果、ブリーバラセタムと他の補助 AED の間で有効性に統計的に有意な差は認められなかった。ただし、これらの結果は、薬剤間の同等性または非劣性を結論付けることはできなかった。ベイジアンネットワークメタアナリシスには以下の制限事項が指摘された:ブリーバラセタムの適応症における対象集団(18 歳以上)におけるサブグループ解析の欠如、比較対照の選択(カナダで承認されていない AED の包含、カナダでの臨床実践において難治性患者に対する補助療法として使用されている比較対照の除外)
- ・ CDR により、ブリーバラセタムとレベチラセタムの間の間接比較が公表されていることが確認された(1 件)。分析結果によると、両薬剤の有効性において、すべての用量レベルで統計的に有意な差は認められなかった。ただし、ブリーバラセタムとレベチラセタムの比較対照用量の多くはカナダ保健省により承認されておらず、対象となった研究ではベースライン時の既往 AED の使用数が異なり、一部のブリーバラセタム研究では併用にレベチラセタムを投与されている患者が含まれていた。

<PBAC> [5]

- ・ PBAC では成人における 3 つのブリーバラセタム RCT と 3 つのラコサミド RCT(共通群としてプラセボを使用)を比較した間接比較を検討した。
- ・ ブリーバラセタムとレベチラセタムの間接比較を評価する報告書が提供され、この報告書の主要なポイントは以下の通りである。
 - 分析では、部分発作の補助療法としてのブリーバセタムとレベチラセタムの比較のため、患者レベルの臨床試験データをプールした。
 - 患者は、2 つの試験から選択され、試験間で包含/除外基準が一致するようにした。
 - 患者ベースライン特性は、ブリーバラセタムとレベチラセタムの試験間で一致させ、アウトカムはランダム化後 12 週間(投与量調整を含む)に定義され、評価された。これにより、バイアスの可能性が軽減された。
 - 上記調整後も、ブリーバラセタムとレベチラセタムの試験におけるプラセボ群のアウトカム間に差が残った。これは、観察されていない交絡因子の存在を示唆している。難治性患者を対象としたサブグループ解析でも同様の結果が観察された。
 - ブリーバラセタムとレベチラセタムの試験における対象集団とプラセボ反応率は著しく異なるため、マッチングは成功しなかった。
 - 観察されていない交絡因子が存在する。したがって、これらの試験を用いたブリーバラセタムとレベチラセタムの比較は問題がある。
 - ブリーバセタムとレベチラセタムが同等である、または一方が優れていると結論付けることはできない。

<HAS> [2]

- ・ 間接比較メタアナリシスの目的は、成人における部分発作の補助療法として使用される他の AED と比較して、ブリーバラセタムの有効性と忍容性を評価することだった。
- ・ 研究の選択とその出典は、推奨事項に準拠しているようだった。このメタアナリシスに含められた研究は、少なくとも 8 週間の治療期間における有効性と忍容性を評価したものでなければならなかった。
- ・ 合計で 63 件のランダム化比較試験が含まれ、ベイジアン法による間接比較が可能となった。
- ・ ブリーバラセタムと 11 種類の AED(エスリカルバゼピン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、プレガバリン、レチガビン、トピラマー、ゾニサミド)との比較を可能にした。
- ・ 主要な分析は、各治療法の承認された用量におけるデータを集計して実施され、以下の結果を示している：
 - 50%有効率において、ペランパネルを除くすべての AED はプラセボより優れており、ブリーバラセタムの有効性は比較対照の 11 治療薬のうち 10 治療薬と有意差がな

かった。この基準において、ブリーバラセタムはレベチラセタムよりも有効性が低い (OR = 1.75 (95%CI 1.03, 2.94))。

- ・ 発作のない患者の割合において、十分なデータがある9つの治療法のうち5つ(ブリーバラセタム、レベチラセタム、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、プレガバリン)はプラセボよりも優れており、ブリーバラセタムの有効性は、この基準において9つのAEDの有効性と異なるものではなかった。

<IQWiG> [3]

- ・ 製造販売業者はブリーバラセタムの追加的有用性評価を行うのに適切なデータを提示しなかった。この結果、適切な比較対照療法と比べたブリーバラセタムの追加的有用性は証明されていないと判断された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、ブリーバラセタムの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1 及び表 2-1-1-2 に示すリサーチクエスションに基づく RCT の SR を実施した。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(分析対象集団 (a))

項目	内容
対象集団	てんかんの部分発作(二次性全般発作を含む)を有し、単剤療法を行なっている患者
介入/比較対照	ブリーバラセタム レベチラセタム
アウトカム	指定なし
研究デザイン	① RCT ② 非 RCT
文献検索期間	2025 年 7 月までの全期間

表 2-1-1-2 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(分析対象集団 (b))

項目	内容
対象集団	てんかんの部分発作(二次性全般発作を含む)を有し、併用療法を行なっている患者
介入/比較対照	ブリーバラセタム+薬物療法* レベチラセタム+薬物療法* *評価対象技術及び比較対照技術を除く
アウトカム	指定なし
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025 年 7 月までの全期間

2.1.2 実施の流れ

ブリーバラセタムの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のタイトル及びアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び RCT を特定する作業からなり、2 名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1 及び表 2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、レビュアー間の協議又は第三者の評価により解消された。分析対象集団(a)については特定された臨床試験及び臨床研究の概要を要約し、表 2-1-7-1-1 から表 2-1-7-1-5 に結果をまとめた。分析対象集団(b)については特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-2-1 から表 2-1-7-2-8 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

分析対象集団(a)及び(b)に対する SR の主な適格基準を表 2-1-3-1 及び表 2-1-3-2 に示す。

表 2-1-3-1 分析対象集団(a)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
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	<ul style="list-style-type: none"> ヒト以外 小児(16 歳未満) 全般発作
介入/比較対照	<ul style="list-style-type: none"> ブリーバラセタム レベチラセタム 	<ul style="list-style-type: none"> 左記以外の抗てんかん薬による薬物治療 外科手術 迷走神経刺激療法 食事療法
アウトカム	指定なし	—
研究デザイン	① RCT ② 非 RCT	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究 症例報告 レビュー(SR/MA を含む)
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	<ul style="list-style-type: none"> 日本語 	左記以外の言語

	<ul style="list-style-type: none"> 英語 	
--	--	--

表 2-1-3-2 分析対象集団(b)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
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	<ul style="list-style-type: none"> ヒト以外 小児(16歳未満) 全般発作
介入/比較対照	指定なし	<ul style="list-style-type: none"> 外科手術 迷走神経刺激療法 食事療法
アウトカム	指定なし	—
研究デザイン	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究 症例報告 観察研究 データベース研究 レビュー(SR/MAを含む)
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	<ul style="list-style-type: none"> 日本語 英語 	左記以外の言語

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- ・ MEDLINE(Pubmed)
- ・ Embase
- ・ Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- ・ 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施した SR に使用した、各データベースにおける検索式を分析対象集団(a)については表 2-1-5-1-1 から表 2-1-5-1-4 に、分析対象集団(a)については表 2-1-5-2-1 から表 2-1-5-2-4 に示す。

表 2-1-5-1-1 MEDLINE に対して用いた検索式(分析対象集団(a))

検索日 2025 年 8 月 1 日

#	検索式	文献数
1	exp Levetiracetam/ or levetiracetam.ti,ab,hw,kf.	6,166
2	exp Levetiracetam/tu [Therapeutic Use]	671
3	brivaracetam*.ti,ab,hw,kf.	563
4	1 or 3	6,466
5	(4 and (english or japanese).lg.) not (exp animals/ not humans.sh.)	5,578
6	limit 5 to ("all infant (birth to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)")	1,138
7	5 not 6	4,440
8	limit 5 to ("adolescent (13 to 18 years)" or "young adult (19 to 24 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)")	2,345
9	7 or 8	5,007
10	limit 9 to (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial, veterinary or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or human challenge trials or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	449
11	9 and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab.	877
12	10 or 11	1,013
13	exp Epilepsies, Partial/	26,951
14	((partial or focal or localization or simple or abdominal or digestive or gelastic or (occipital adj1 lobe) or rhinencephalic or subclinical or uncinata or (amygdalo adj1 hippocampal) or (benign adj1 occipital)) adj3 (epilepsies or epilepsy or seizure)).ti,ab,hw,kf.	22,334
15	13 or 14	36,005
16	12 and 15	239
17	12 not 16	774

18	exp Seizures/dt [Drug Therapy]	14,419
19	exp Epilepsy/dt [Drug Therapy]	32,209
20	18 or 19	43,073
21	17 and 20	352
22	17 not 21	422
23	9 not 12	3,994
24	limit 23 to (comparative study or evaluation study or observational study)	299
25	(observational or longitudinal or cohort or (case adj2 control) or (cross adj2 sectional) or (follow adj1 up) or prospective or retrospective or group or (control adj1 groups)).ti,ab,hw,kf.	7,867,844
26	23 and 25	1,497
27	24 or 26	1,561
28	27 and 15	251
29	27 not 28	1,310
30	(Case Reports or Review).pt.	5,721,484
31	16 not 30	202
32	remove duplicates from 31	202
33	Review.pt.	3,376,367
34	28 not 33	236
35	remove duplicates from 34	234

表 2-1-5-1-2 Embase に対して用いた検索式(分析対象集団(a))

検索日 2025 年 7 月 28 日

#	検索式	文献数
1	'brivaracetam'/exp	1,852
2	brivaracetam:ti,ab,kw,de	1,897
3	#1 OR #2	1,897
4	'levetiracetam'/exp	21,077
5	levetiracetam:ti,ab,kw,de	26,300
6	#4 OR #5	26,300
7	#3 OR #6	27,055
8	#7 NOT ('nonhuman'/de NOT 'human'/de)	25,739
9	#8 AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	25,079
10	#9 AND ([embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)	7,598
11	#9 NOT #10	17,481
12	#9 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	14,818
13	#11 OR #12	20,437
14	'seizure'/exp OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp	486,162
15	epilepsy:ti,ab,kw,de OR seizure*:ti,ab,kw,de OR convulsion*:ti,ab,kw,de	508,794
16	#14 OR #15	536,442
17	#13 AND #16	16,882
18	#17 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	9,941
19	#18 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial topic'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'single blind procedure'/de)	828

20	randomized:ti,ab,kw,de OR placebo:ti,ab,kw,de OR randomly:ti,ab,kw,de OR trial:ti,ab,kw,de OR randomi*:ti,ab,kw,de	4,175,083
21	#18 AND #20	1,136
22	#19 OR #21	1,142
23	'anticonvulsive agent'/exp	561,240
24	#22 AND #23	1,138
25	#22 OR #24	1,142
26	'focal seizures'/exp	11,972
27	'focal epilepsy'/exp	67,019
28	((partial OR focal OR localization OR simple OR abdominal OR digestive OR gelastic OR rhinencephalic OR subclinical OR uncinate) NEAR/3 (epilepsies OR epilepsy OR seizure)):ti,ab,kw,de	48,810
29	#26 OR #27 OR #28	75,348
30	#25 AND #29	454
31	#25 NOT #30	688
32	'brivaracetam'/exp/dd_dt	976
33	'levetiracetam'/exp/dd_dt	11,986
34	#32 OR #33	12,370
35	#31 AND #34	380
36	#31 NOT #34	308
37	#18 NOT #25	8,799
38	#23 AND #37	8,766
39	#38 AND ('case control study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'drug dose comparison'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'open study'/de OR 'population based case control study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	3,781
40	#29 AND #39	1,166
41	#34 AND #40	908

42	#39 NOT #41	2,872
43	#34 AND #40 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	909

表 2-1-5-1-3 Cochrane Central に対して用いた検索式(分析対象集団(a))

検索日 2025年7月28日

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Levetiracetam] explode all trees	460
2	(Levetiracetam or Etiracetam or Keppra or UCB6474):ti,ab,kw	1,221
3	#1 or #2	1,221
4	(brivaracetam or 'briviact' or 'brivlera' or 'nubriveo' or 'rikelta' or 'ucb 34714' or 'ucb34714'):ti,ab,kw	183
5	#3 or #4	1,355
6	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1,782
7	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	3,522
8	MeSH descriptor: [Convulsants] explode all trees	7
9	epilep*:ti,ab,kw OR seizure*:ti,ab,kw OR convulsion*:ti,ab,kw	16,646
10	(OR #6-#9)	16,694
11	#5 and #10	1,085
12	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	976
13	((partial or focal or localization or simple or abdominal or digestive or gelastic or (occipital adj1 lobe) or rhinencephalic or subclinical or uncinata or (amygdalo near/2 hippocampal) or (benign near/2 occipital)) near/3 (epilepsie* or epilep* or seizure*)):ti,ab,kw	3,182
14	#11 and (#12 or #13)	423
15	#11 not #14	662
16	randomized:ti,ab,kw	1,229,128
17	(randomized next/4 trial):ti,ab,kw	848,971
18	(controlled near/3 clinical near/3 trial):ti,ab,kw	241,617
19	placebo:ti,ab,kw	392,261
20	randomly:ti,ab,kw	344,575
21	trial:ti,ab,kw	1,134,678
22	(OR #16-#21)	1,594,108
23	#14 and #22 in Trials	349
24	#14 not #23 in Trials	68
25	#15 and #22 in Trials	484

26	#15 not #25 in Trials	162
27	#23 OR #24	417
28	Journal article:pt	1,667,717
29	#27 AND #28	313
30	Conference proceeding:pt	261,367
31	#29 NOT #30	246
32	(Erratum OR Retraction of publication OR Retracted publication):pt	10,215
33	#31 NOT #32	246
34	(Preprint OR Trial registry record):pt	576,528
35	#33 NOT #34	246

表 2-1-5-1-4 医中誌 Web に対して用いた検索式(分析対象集団(a))

検索日 2025 年 7 月 31 日

#	検索式	文献数
1	(Levetiracetam/TH or Levetiracetam/AL)	2,005
2	レベチラセタム/AL or "E Keppra"/AL or Keppra/AL or イーケップ/AL	971
3	Brivaracetam/TH	17
4	ブリバラセタム/AL or ブリーバラセタム/AL or ブリイビアクト/AL	6
5	#1 or #2 or #3 or #4	2,200
6	(#5) and (PT=原著論文,会議録除く)	1,258
7	(#6) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	13
8	(RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH)	154,086
9	#6 and #8	35
10	#7 or #9	40
11	#3 or #4	18
12	#10 and #11	3
13	#6 not #10	1,218
14	(#13 and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))) and (LA=日本語,英語)	264
15	#13 not #14	954
16	(#13) and (CK=青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~))	557
17	#15 or #16	1,025
18	(#17) and (PT=症例報告・事例除く)	615
19	("てんかん"/TH) and (SH=薬物療法)	13,427
20	("抗けいれん剤"/TH) and (SH=治療の利用)	35,930
21	#19 or #20	39,868
22	#18 and #21	574
23	#18 not #22	41

24	(#10) and (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義)	7
25	#10 not #24	33
26	(#22) and (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義)	450
27	#22 not #26	124

表 2-1-5-2-1 MEDLINE に対して用いた検索式(分析対象集団(b))

検索日 2025 年 7 月 25 日

#	検索式	文献数
1	exp Anticonvulsants/ or ('Abecarnil' or 'Acetazolamide' or 'Aminoglutethimide' or 'Barbexaclone' or 'Brivaracetam' or 'Carbamazepine' or 'Chlormethiazole' or 'Clobazam' or 'Clonazepam' or 'Clorazepate Dipotassium' or 'Delorazepam' or 'Deramciclone' or 'Diazepam' or 'Dimethadione' or 'Eperisone' or 'Eslicarbazepine' or 'Estazolam' or 'Ethosuximide' or 'Ethotoin' or 'Felbamate' or 'Fludiazepam' or 'Flunarizine' or 'Fosphenytoin' or 'Gabapentin' or 'Gabapentin Enacarbil' or 'Gaboxadol' or 'Ganaxolone' or 'Indeloxazine' or 'Lacosamide' or 'Lamotrigine' or 'Levetiracetam' or 'Lorazepam' or 'Loreclezole' or 'Magnesium Sulfate' or 'Mebeverine' or 'Medazepam' or 'Mephenytoin' or 'Mephobarbital' or 'Meprobamate' or 'Metharbital' or 'Midazolam' or 'Milacemide' or 'Nimetazepam' or 'Nitrazepam' or 'Oxcarbazepine' or 'Paraldehyde' or 'Perampanel' or 'Phenacemide' or 'Pheneturide' or 'Phenobarbital' or 'Phenytoin' or 'Piracetam' or 'Potassium Bromide' or 'Pregabalin' or 'Primidone' or 'Progabide' or 'Remacemide' or 'Retigabine' or 'Riluzole' or 'Rimcazole' or 'Rufinamide' or 'Selfotel' or 'Sodium Bromide' or 'Stiripentol' or 'Sultiame' or 'Talampanel' or 'Tetrazepam' or 'Thiopental' or 'Tiagabine' or 'Tiletamine' or 'Tizanidine' or 'Topiramate' or 'Tramiprosate' or 'Trimethadione' or 'Valproic Acid' or 'Valpromide' or 'Vigabatrin' or 'Zaleplon' or 'Zonisamide').ti,ab,hw,kf.	225,550
2	exp Anticonvulsants/tu [Therapeutic Use]	56,808
3	(1 and (english or japanese).lg.) not (exp animals/ not humans.sh.)	146,868
4	limit 3 to ("all infant (birth to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)")	23,839
5	3 not 4	123,029
6	limit 3 to ("adolescent (13 to 18 years)" or "young adult (19 to 24 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)")	61,422

7	5 or 6	134,357
8	limit 7 to (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial, veterinary or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or human challenge trials or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	16,642
9	7 and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab.	20,196
10	8 or 9	25,730
11	exp Epilepsies, Partial/	26,936
12	((partial or focal or localization or simple or abdominal or digestive or gelastic or (occipital adj1 lobe) or rhinencephalic or subclinical or uncinata or (amygdalo adj1 hippocampal) or (benign adj1 occipital)) adj3 (epilepsies or epilepsy or seizure)).ti,ab,hw,kf.	22,303
13	11 or 12	35,972
14	10 and 13	1,367
15	2 and 14	981
16	14 not 15	386
17	10 not 14	24,363
18	2 and 17	7,528
19	17 not 18	16,835
20	(Case Reports or Review or Letter or Editorial).pt.	7,497,011
21	(Case Reports or Review).pt.	5,716,607
22	15 not 21	810
23	15 not 22	171
24	remove duplicates from 23	171
25	remove duplicates from 22	807

表 2-1-5-2-2 Embase に対して用いた検索式(分析対象集団(b))

検索日 2025 年 7 月 29 日

#	検索式	文献数
1	'anticonvulsive agent'/exp OR 'abecarnil':ti,ab,kw,de OR 'acetazolamide':ti,ab,kw,de OR 'aminoglutethimide':ti,ab,kw,de OR 'barbexaclone':ti,ab,kw,de OR 'brivaracetam':ti,ab,kw,de OR 'carbamazepine':ti,ab,kw,de OR 'chlormethiazole':ti,ab,kw,de OR 'clobazam':ti,ab,kw,de OR 'clonazepam':ti,ab,kw,de OR 'clorazepate dipotassium':ti,ab,kw,de OR 'delorazepam':ti,ab,kw,de OR 'deramciclane':ti,ab,kw,de OR 'diazepam':ti,ab,kw,de OR 'dimethadione':ti,ab,kw,de OR 'eperisone':ti,ab,kw,de OR 'eslicarbazepine':ti,ab,kw,de OR 'estazolam':ti,ab,kw,de OR 'ethosuximide':ti,ab,kw,de OR 'ethotoin':ti,ab,kw,de OR 'felbamate':ti,ab,kw,de OR 'fludiazepam':ti,ab,kw,de OR 'flunarizine':ti,ab,kw,de OR 'fosphenytoin':ti,ab,kw,de OR 'gabapentin':ti,ab,kw,de OR 'gabapentin enacarbil':ti,ab,kw,de OR 'gaboxadol':ti,ab,kw,de OR 'ganaxolone':ti,ab,kw,de OR 'indeloxazine':ti,ab,kw,de OR 'lacosamide':ti,ab,kw,de OR 'lamotrigine':ti,ab,kw,de OR 'levetiracetam':ti,ab,kw,de OR 'lorazepam':ti,ab,kw,de OR 'loreclezole':ti,ab,kw,de OR 'magnesium sulfate':ti,ab,kw,de OR 'mebeverine':ti,ab,kw,de OR 'medazepam':ti,ab,kw,de OR 'mephenytoin':ti,ab,kw,de OR 'mephobarbital':ti,ab,kw,de OR 'meproamate':ti,ab,kw,de OR 'metharbital':ti,ab,kw,de OR 'midazolam':ti,ab,kw,de OR 'milacemide':ti,ab,kw,de OR 'nimetazepam':ti,ab,kw,de OR 'nitrazepam':ti,ab,kw,de OR 'oxcarbazepine':ti,ab,kw,de OR 'paraldehyde':ti,ab,kw,de OR 'perampanel':ti,ab,kw,de OR 'phenacemide':ti,ab,kw,de OR 'pheneturide':ti,ab,kw,de OR 'phenobarbital':ti,ab,kw,de OR 'phenytoin':ti,ab,kw,de OR 'piracetam':ti,ab,kw,de OR 'potassium bromide':ti,ab,kw,de OR 'pregabalin':ti,ab,kw,de OR 'primidone':ti,ab,kw,de OR 'progabide':ti,ab,kw,de OR 'remacemide':ti,ab,kw,de OR 'retigabine':ti,ab,kw,de OR 'riluzole':ti,ab,kw,de OR 'rimcazole':ti,ab,kw,de OR	651,982

	'rufinamide':ti,ab,kw,de OR 'selfotel':ti,ab,kw,de OR 'sodium bromide':ti,ab,kw,de OR 'stiripentol':ti,ab,kw,de OR 'sultiame':ti,ab,kw,de OR 'talampanel':ti,ab,kw,de OR 'tetrazepam':ti,ab,kw,de OR 'thiopental':ti,ab,kw,de OR 'tiagabine':ti,ab,kw,de OR 'tiletamine':ti,ab,kw,de OR 'tizanidine':ti,ab,kw,de OR 'topiramate':ti,ab,kw,de OR 'tramiprosate':ti,ab,kw,de OR 'trimethadione':ti,ab,kw,de OR 'valproic acid':ti,ab,kw,de OR 'valpromide':ti,ab,kw,de OR 'vigabatrin':ti,ab,kw,de OR 'zaleplon':ti,ab,kw,de OR 'zonisamide':ti,ab,kw,de	
2	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	195,837
3	#1 NOT ('nonhuman'/de NOT 'human'/de) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	509,050
4	#3 AND ([child]/lim OR [embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)	73,337
5	#3 NOT #4	435,713
6	#3 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	215,156
7	#5 OR #6	463,398
8	'seizure'/exp OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp	486,213
9	epilepsy:ti,ab,kw,de OR seizure*:ti,ab,kw,de OR convulsion*:ti,ab,kw,de	508,841
10	#8 OR #9	536,493
11	#7 AND #10	105,643
12	#11 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	56,965
13	#12 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/de)	4,323

14	randomized:ti,ab,kw,de OR placebo:ti,ab,kw,de OR randomly:ti,ab,kw,de OR trial:ti,ab,kw,de OR randomi*:ti,ab,kw,de	4,175,504
15	#12 AND #14	7,006
16	#13 OR #15	7,042
17	'focal seizures'/exp	11,975
18	'focal epilepsy'/exp	67,023
19	((partial OR focal OR localization OR simple OR abdominal OR digestive OR gelastic OR rhinencephalic OR subclinical OR uncinate) NEAR/3 (epilepsies OR epilepsy OR seizure)):ti,ab,kw,de	48,814
20	#17 OR #18 OR #19	75,353
21	#16 AND #20	1,760
22	#16 NOT #21	5,282
23	#2 AND #21	1,554
24	#21 NOT #23	206
25	#2 AND #22	3,690
26	#22 NOT #25	1,592
27	'randomized controlled trial'/exp	784,733
28	'controlled clinical trial'/de	440,703
29	random*:ti,ab,tt	1,967,610
30	'randomization'/de	98,181
31	'intermethod comparison'/de	301,796
32	placebo:ti,ab,tt	365,287
33	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	626,680
34	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,767,316
35	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	108,225
36	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	275,123
37	'double blind procedure'/de	210,584
38	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	32,081

39	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	124,594
40	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	456,520
41	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	488,853
42	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	458,228
43	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	283,534
44	'human experiment'/de	643,202
45	trial:ti,tt	406,507
46	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	6,355,224
47	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,123
48	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	381,114
49	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	21,410
50	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	257,703
51	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,908
52	'random field*':ti,ab,tt	2,914
53	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,577
54	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,113,931
55	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	49,045
56	'update review':ab	137
57	(databases NEAR/5 searched):ab	66,506

58	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,222,719
59	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,568,043
60	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	4,348,182
61	#46 NOT #60	6,623,761
62	#23 AND #61	1,123
63	#23 NOT #62	431

表 2-1-5-2-3 Cochrane CENTRAL に対して用いた検索式(分析対象集団(b))

検索日 2025 年 7 月 29 日

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	3,237
2	(Antiepileptic* or Anticonvulsive* or Anticonvulsant*):ti,ab,kw	6,641
3	#1 or #2	6,641
4	('Abecarnil' or 'Acetazolamide' or 'Aminoglutethimide' or 'Barbexaclone' or 'Brivaracetam' or 'Carbamazepine' or 'Chlormethiazole' or 'Clobazam' or 'Clonazepam' or 'Clorazepate Dipotassium' or 'Delorazepam' or 'Deramciclane' or 'Diazepam' or 'Dimethadione' or 'Eperisone' or 'Eslicarbazepine' or 'Estazolam' or 'Ethosuximide' or 'Ethotoin' or 'Felbamate' or 'Fludiazepam' or 'Flunarizine' or 'Fosphenytoin' or 'Gabapentin' or 'Gabapentin Enacarbil' or 'Gaboxadol' or 'Ganaxolone' or 'Indeloxazine' or 'Lacosamide' or 'Lamotrigine' or 'Levetiracetam' or 'Lorazepam' or 'Loreclezole' or 'Magnesium Sulfate' or 'Mebeverine' or 'Medazepam' or 'Mephenytoin' or 'Mephobarbital' or 'Meproamate' or 'Metharbital' or 'Midazolam' or 'Milacemide' or 'Nimetazepam' or 'Nitrazepam' or 'Oxcarbazepine' or 'Paraldehyde' or 'Perampanel' or 'Phenacemide' or 'Pheneturide' or 'Phenobarbital' or 'Phenytoin' or 'Piracetam' or 'Potassium Bromide' or 'Pregabalin' or 'Primidone' or 'Progabide' or 'Remacemide' or 'Retigabine' or 'Riluzole' or 'Rimcazole' or 'Rufinamide' or 'Selfotel' or 'Sodium Bromide' or 'Stiripentol' or 'Sultiame' or 'Talampanel' or 'Tetrazepam' or 'Thiopental' or 'Tiagabine' or 'Tiletamine' or 'Tizanidine' or 'Topiramate' or 'Tramiprosate' or 'Trimethadione' or 'Valproic Acid' or 'Valpromide' or 'Vigabatrin' or 'Zaleplon' or 'Zonisamide'):ti,ab,kw	41,901
5	MeSH descriptor: [Levetiracetam] explode all trees	460
6	(Levetiracetam or Etiracetam or Keppra or UCB6474):ti,ab,kw	1,221
7	(brivaracetam or 'briviact' or 'brivlera' or 'nubriveo' or 'rikelta' or 'ucb 34714' or 'ucb34714'):ti,ab,kw	183
8	#5 or #6 or #7	1,355
9	#3 or #4 or #8	44,141

10	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	976
11	((partial or focal or localization or simple or abdominal or digestive or gelastic or (occipital adj1 lobe) or rhinencephalic or subclinical or uncinata or (amygdalo near/2 hippocampal) or (benign near/2 occipital)) near/3 (epilepsie* or epilep* or seizure*)):ti,ab,kw	3,182
12	#9 and (#10 or #11)	2,364
13	randomized:ti,ab,kw or (randomized next/4 trial):ti,ab,kw or (controlled near/3 clinical near/3 trial):ti,ab,kw or placebo:ti,ab,kw or randomly:ti,ab,kw or trial:ti,ab,kw	1,594,108
14	#12 and #13	1,842
15	#14 in Trials	1,794
16	#12 not #14	522
17	#16 in Trials	507
18	Journal article:pt	1,667,717
19	#15 AND #18	1,526
20	Conference proceeding:pt	261,367
21	#19 NOT #20	1,138
22	(Erratum OR Retraction of publication OR Retracted publication):pt	10,215
23	#21 NOT #22	1,137
24	(Preprint OR Trial registry record):pt	576,528
25	#23 NOT #24	1,137
26	#21 NOT #23	1

表 2-1-5-2-4 医中誌 Web に対して用いた検索式(分析対象集団(b))

検索日 2025 年 7 月 29 日

#	検索式	文献数
1	抗けいれん剤/TH	52,372
2	てんかん/TH	50,674
3	#1 or #2	91,543
4	(#3) and (PT=会議録除く)	43,291
5	(#4) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))	7,719
6	#4 not #5	35,572
7	(#4) and (CK=青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~))	11,688
8	#6 or #7	37,255
9	(#8) and (LA=日本語,英語)	37,254
10	(#9) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	405
11	(RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH)	154,086
12	#9 and #11	1,182
13	#10 or #12	1,316
14	("てんかん"/TH) and (SH=薬物療法)	13,427
15	("抗けいれん剤"/TH) and (SH=治療的利用)	35,930
16	#14 or #15	39,868
17	#13 and #16	607
18	#13 not #17	709
19	(#4) and (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義)	20,323
20	#17 not #19	477

2.1.6 検索結果

SR の結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6-1 及び図 2-1-6-2 の通り要約された。

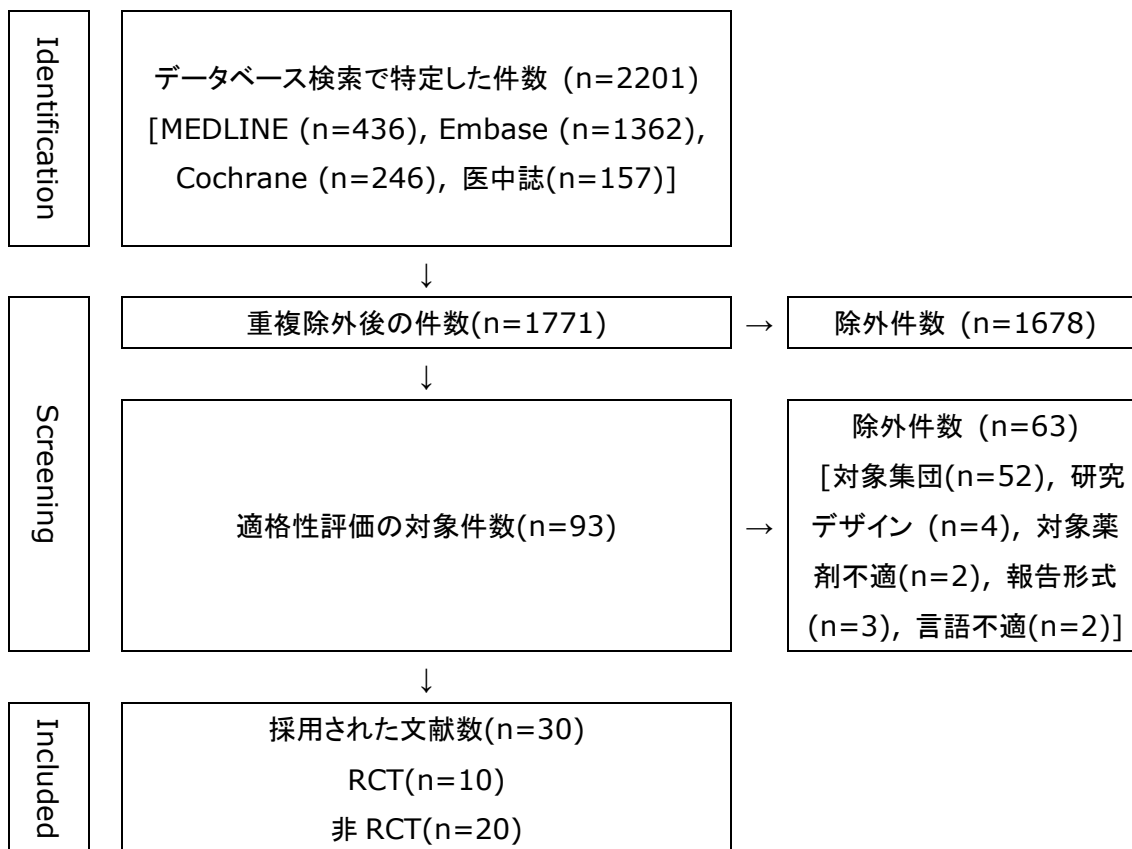


図 2-1-6-1 PRISMA フローチャート(分析対象集団(a))

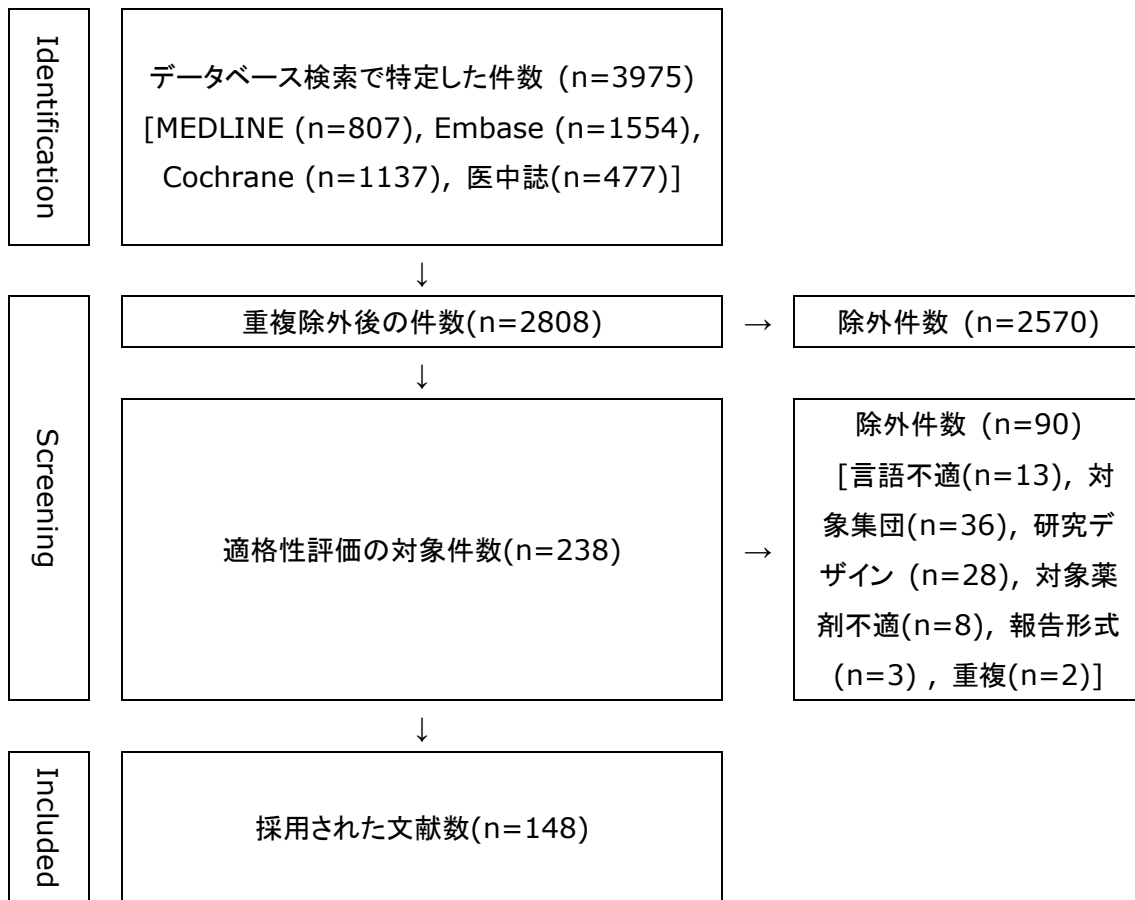


図 2-1-6-2 PRISMA フローチャート(分析対象集団(b))

分析対象集団(a)について、ブリーバラセタムとレベチラセタムの単剤療法を比較した RCT は特定されなかった。しかし、レベチラセタムとブリーバラセタム以外の抗てんかん薬(レベチラセタムの用量比較を含む)の単剤療法を比較した RCT として、製造販売業者が主導する臨床試験 (N01375 試験)を含む 10 文献を特定した(「別添 表 6-1-1 公的分析におけるシステムティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団(a)RCT)」を参照)。

RCT を対象にした SR において、ブリーバラセタムとレベチラセタムを直接比較した試験が特定できなかったため、公的分析は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 5.3 に基づいて、非 RCT を対象にした SR を実施した。この結果、ブリーバラセタムとレベチラセタムの単剤療法を比較した非 RCT は特定されなかった。しかし、ブリーバラセタムに関する非 RCT として 4 文献、レベチラセタムに関する非 RCT として 16 文献、計 20 文献を特定した。(「別添 表 6-1-2 公的分析におけるシステムティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団(a)非 RCT)」を参照)

分析対象集団(b)について、ブリーバラセタムとレベチラセタムの併用療法を比較した RCT は特定されなかった。しかし、ブリーバラセタムとプラセボを比較した試験として7文献、レベチラセタムとプラセボを比較した試験として12文献を特定した。その他の抗てんかん薬の併用療法を比較したRCTとして、129文献、計148文献を特定した(「別添表6-2 公的分析におけるシステムティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団(b)RCT)を参照)。

主要な文献の書誌情報を下記に示す。

特定された主要な文献の書誌情報

<分析対象集団(a)>

1. 兼子直, Chan Robert, 中津智裕, 吉田克己. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性 多施設共同無作為化非盲検第3相試験. てんかん研究. 2015;32(3):519-532.
2. Lattanzi S, Foschi N, Martellino C, Audenino D, Boero G, Bonanni P, Ferlazzo E, Chiesa V, Dainese F, Piccioli M, Ferrari A, Labate A. Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study. *Neurol Ther.* 2024 Apr;13(2):389-398.
3. Siddiqui, F. Soomro, B. A. Badshah, M. Rehman, E. U. Numan, A. Ikram, A. Khan, M. W. A. Ali, S. et al. Efficacy and Safety of Brivaracetam in Persons With Epilepsy in a Real-World Setting: A Prospective, Non-Interventional Study. *Cureus.* 2023; 15(12):e50313.
4. Ranganathan LN, Kulkarni G, Kakkad A, Korukonda K, Chouksey N. First clinical post-approval, observational study to assess clinical safety and effectiveness of brivaracetam sustained-release formulation in real-life settings of India: BEAM study. *Seizure.* 2025;125:132-9.
5. Sharma A, Korukonda K, Haldar A, Misra UK, Anand RV, Dave Y, et al. A multicenter, cross-sectional analysis to assess the safety and usage pattern of brivaracetam in the management of partial-onset seizure with BAES-BREEZE study: A post-hoc analysis. *Epilepsia Open.* 2025;10(1):134-42.

<分析対象集団(b)>

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

2.1.7 臨床試験及び観察研究の概要

分析対象集団(a)について特定された臨床試験及び観察研究のうちの主要な臨床試験及び観察研究の概要について、表 2-1-7-1-1 から表 2-1-7-1-5 に示す。

表 2-1-7-1-1 臨床試験の概要(N01375 試験)

試験名	N01375
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 兼子 直, Chan R, 中津 智, 吉田 克. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性 多施設共同無作為化非盲検第 3 相試験. てんかん研究. 2015;32(3):519-32.
臨床試験登録情報	-
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2011.12-2013.10
対象集団	部分発作を有する新たに又は最近診断を受けたてんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 初回来院時に 16 歳以上の患者 新たに又は最近てんかんの診断を受けた、国際てんかん連盟(ILAE)による「てんかん発作の臨床・脳波分類:1981」で分類可能な部分発作(単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作)を有する患者 初回来院時前 1 年間に 48 時間以上の間隔の発作が少なくとも 2 回あり、かつ初回来院時前 3 ヶ月間の発作が少なくとも 1 回ある患者 初回来院時の体重が 40kg 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 部分発作(単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作)以外の発作の既往がある又は現在有している患者 初回来院時前 3 ヶ月以内にけいれん性又は非けいれん性のでんかん重積状態の既往がある患者 初回来院時前 2 年以内に脳外科手術を受けた患者 自殺企図の既往がある又はうつ病の兆候があり自殺念慮及び自殺行動を示す患者 過去に LEV による治療を受けた患者 初回来院時前 6 ヶ月間に抗てんかん薬によるてんかん治療を受けた患者
介入方法の詳細	LEV1,000-2,000mg/日を 1 日 2 回、経口投与 1,000mg/日で投与を開始し、1 週間の安定化期間後 6 ヶ月の評価期間に移行する
比較対照の詳細	LEV3,000mg/日を 1 日 2 回、経口投与 4 週間の増量期間及び 1 週間の安定化期間後 6 ヶ月の評価期間に移行する

試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	評価期間中(6ヵ月)に発作が消失した患者の割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3,000mg/日群の評価期間(6ヵ月)に発作が消失した患者の割合 ・ 各群の最終評価用量における初回発作までの日数 ・ 各群の最終評価用量における試験中止までの日数
有効性	<p><u>評価期間 6ヵ月における発作消失被験者の割合</u></p> <p>LEV(1,000-2,000mg/日) 73.8% (45/61) (95%CI 60.9-84.2%)</p> <p>LEV(1,000mg/日) 49.2% (30/61) (95%CI 記載なし)</p> <p>LEV(2,000mg/日) 50.0% (15/30) (95%CI 記載なし)</p> <p>LEV(3,000mg/日) 22.2% (2/9) (95%CI 2.8 -60.0%)</p>
安全性	<p><u>有害事象による治験薬の投与中止に至った患者の割合</u></p> <p>LEV(1,000-2,000mg/日) 6.6% (4/61)</p> <p>LEV(3,000mg/日) 10.0% (1/10)</p>
日本人集団における有効性	日本人集団のみ
日本人集団における安全性	日本人集団のみ

表 2-1-7-1-2 観察研究の概要(Lattanzi2024)

試験名	-
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lattanzi S, Foschi N, Martellino C, Audenino D, Boero G, Bonanni P, et al. Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study. <i>Neurology & Therapy</i>. 2024;13(2):389-98.
臨床試験登録情報	-
試験を実施した場所	イタリア
試験の登録期間	2019.1-2023.5
対象集団	参加施設を受診した成人(18歳以上)の焦点性てんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 焦点性発作を伴うてんかんの診断を受け、抗てんかん薬の中止後に BRV 単剤療法へ転換した者 ・ BRV 単剤療法を開始する前に、少なくとも 2 週間以上の基礎抗てんかん薬を投与されている

	<ul style="list-style-type: none"> BRV を唯一の抗てんかん薬として開始後、少なくとも 6 ヶ月間の経過観察が実施された被験者のみ 経過観察記録はカルテレ뷰ー開始前に実施されている 治療決定は治療医が通常の臨床実践に基づき独立して行った
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 全般発作の既往歴 アルコール依存症 薬物乱用 転換性障害またはその他の非てんかん性発作様イベント 担当医師による不完全または信頼性の低い臨床記録
介入方法の詳細	なし(非介入研究のため)
比較対照の詳細	-
試験デザイン	後ろ向き観察研究
盲検化法	-
主要評価項目	6 ヶ月及び 12 ヶ月時点における抗てんかん薬単剤療法としての BRV 継続率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 6 ヶ月及び 12 ヶ月時点における発作消失 持続的な発作消失
有効性	<p><u>LEV からの切り替えによって BRV を投与された患者の割合</u> BRV 47.7% (21/44)</p> <p><u>継続率(6 ヶ月)</u> BRV 単剤療法全体 88.6% (39/44) LEV から BRV に切り替えあり 95.2% (20/21) LEV から BRV に切り替えなし 82.6% (19/23)</p> <p><u>継続率(12 ヶ月)</u> BRV 単剤療法全体 83.9% (26/31) LEV から BRV に切り替えあり 92.9% (13/14) LEV から BRV に切り替えなし 76.5% (13/17)</p> <p><u>発作消失率(6 ヶ月)</u> LEV から BRV に切り替えあり 76.2% (16/21) LEV から BRV に切り替えなし 69.6% (16/23)</p>

	<p><u>発作消失率(12ヵ月)</u> LEV から BRV に切り替えあり 64.3% (9/14) LEV から BRV に切り替えなし 52.9% (9/17)</p>
安全性	<p><u>治験薬の投与中止に至った有害事象(Any TEAE)</u> BRV 4.6% (2/44)</p> <p><u>6ヵ月間の追跡調査による12ヵ月データが利用可能な被験者のうち、BRVを中止した被験者の割合</u> BRV 3/31</p>
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-1-3 観察研究の概要(Siddigui2023)

試験名	-
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ Siddiqui F, Soomro BA, Badshah M, Rehman EU, Numan A, Ikram A, et al. Efficacy and Safety of Brivaracetam in Persons With Epilepsy in a Real-World Setting: A Prospective, Non-Interventional Study. Cureus. 2023;15(12):e50313.
臨床試験登録情報	-
試験を実施した場所	パキスタン
試験の登録期間	2022.2-2022.12
対象集団	18歳以上で、二次全般化の有無にかかわらず焦点発作があり、試験への参加を希望し、新たにてんかんと診断された男女の成人患者
適格基準	記載なし
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳未満の患者 ・ 妊娠中または授乳中の女性 ・ BRVにアレルギーのある患者 ・ 腎臓病または肝臓病、うつ病または自殺念慮、アルコール依存症の病歴がある患者
介入方法の詳細	なし(非介入研究のため)

	ただし、新たにてんかんと診断された患者には、BRV 単独療法として 25mg/日、50mg/日、100mg/日、1 日 2 回の用量が処方された
比較対照の詳細	-
試験デザイン	多施設、前向き観察研究
盲検化法	-
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインからの発作頻度の 50%以上の減少 ・ 発作消失(試験開始前 3 ヶ月以内に発作がない状態) ・ 発作消失の継続(ベースラインから発作がない状態) ・ BRV の投与中止 ・ 3 ヶ月時点の治療関連有害事象(TEAE)
主な副次的評価項目	記載なし
有効性	<p><u>90 日時点でベースラインからの発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合</u></p> <p>BRV 56.3% (178/316)</p> <p><u>90 日時点で無発作となった被験者の割合(イベント数)</u></p> <p>対象 n=316</p> <p>BRV(25mg/日) 68.2% (68)</p> <p>BRV(50mg/日) 56.0% (104)</p> <p>BRV(100mg/日) 45.9% (14)</p>
安全性	<p><u>有害事象を経験した被験者の割合</u></p> <p>BRV 4.4% (41/316)</p>
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-1-4 観察研究の概要(BEAM Study)

試験名	BEAM Study
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ranganathan LN, Kulkarni G, Kakkad A, Korukonda K, Chouksey N. First clinical post-approval, observational study to assess clinical safety and effectiveness of brivaracetam sustained-release formulation in real-life settings of India: BEAM study. Seizure. 2025;125:132-9.

臨床試験登録情報	the Clinical Trial Registry of India (registry identifier: CTRI/2024/06/068394)
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2023.9-2024.5
対象集団	焦点性てんかん(二次性全般化を伴う場合も含む)患者で、BRV-SR 開始後のフォローアップデータを利用可能な患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 16 歳以上の男女 BRV-SR による治療を少なくとも 4 週間以上受けた者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 全般性または不明のてんかん患者 BRV-SR 開始後フォローアップ訪問データが欠落している患者
介入方法の詳細	なし (ベースライン時の BRV-SR 投与量は 100 mg/日(中央値、IQR 50-100)、追跡調査時の BRV-SR 投与量は 100 mg/日(中央値、IQR 50-100))
比較対照の詳細	-
試験デザイン	多施設、単群、後ろ向き観察研究
盲検化法	-
主要評価項目	28 日あたりの発作頻度の変化
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 50%以上レスポonder率 発作消失状態(前回診察以降発作報告なし) 臨床的全体印象-有効性尺度(CGI-EI)スコア 人口統計学的パターン てんかん併存精神疾患の有病率 BRV-SR 併用抗てんかん薬の使用状況 有害事象発生率
有効性	<u>発作頻度(中央値)</u> BRV-SR 開始時 2 回/月 (IQR 1-3) 最終フォローアップ時 1 回/月 (IQR 1-2) <u>50%以上レスポonder率</u> BRV-SR 全体 72.1% (n=1,989) <u>発作消失率</u>

	全体 63.8% (1,268/1,989) BRV-SR(50mg/日) 63.16% (336/532) BRV-SR(100mg/日) 64.01% (843/1,317) BRV-SR(200mg/日) 63.57% (89/140)
安全性	<u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生数</u> BRV-SR 全体 0
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-1-5 観察研究の概要(BREEZE study)

試験名	BREEZE study
書誌情報	Sharma A, Korukonda K, Haldar A, Misra UK, Anand RV, Dave Y, et al. A multicenter, cross-sectional analysis to assess the safety and usage pattern of brivaracetam in the management of partial-onset seizure with BAEs-BREEZE study: A post-hoc analysis. <i>Epilepsia Open</i> . 2025;10(1):134-42.
臨床試験登録情報	-
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2022-23 年度第 4 四半期～2023-24 年度第 1 四半期
対象集団	部分発作を有する患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 16 歳以上の男女 ・ 部分発作(二次性全般化を伴う／伴わない)の既知の診断がある ・ BRV 治療歴があり、かつ薬剤変更歴がある
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 16 歳未満 ・ 妊娠中/授乳中の女性 ・ うつ病・自殺念慮を含む精神疾患の併存歴 ・ アルコール依存症・薬物乱用歴 ・ 非てんかん性発作 ・ PGTCS/JME/IGE の既往歴 ・ データ不備またはプロトコルから逸脱した者
介入方法の詳細	なし(非介入研究のため)
比較対照の詳細	-

試験デザイン	多施設、横断、後ろ向き観察研究
盲検化法	-
主要評価項目	記述統計
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要な発作要因 ・ 発作の持続期間 ・ 処方パターン
有効性	<p><u>二次性全般化発作を有さない焦点性発作患者の主要な発作要因(n=8,019)</u></p> <p>ストレス 33.7% アルコール 16.2% 睡眠不足 15.6%</p> <p><u>発作の持続期間ごとの患者割合(焦点性発作を有する全患者(n=8,479))</u></p> <p>0-1年 33.5% (2,831/8,479) 1-3年 44.6% (3,783/8,479) 3-5年 15.1% (1,278/8,479) 5年以上 5.0% (428/8,479)</p> <p><u>処方パターンごとの患者割合(焦点性発作を有する全患者)</u></p> <p>単剤療法 51.65% 併用療法 48.35% *LEV から BRV への切り替え 51.2%</p>
安全性	<p><u>行動関連有害事象の発生により LEV から BRV へ切り替えた患者の割合</u></p> <p>焦点発作を有する患者 50.2%</p>
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

分析対象集団(b)について特定された臨床試験のうちの主な臨床試験の概要について、表 2-1-7-2-1 から表 2-1-7-2-8 に示す。

表 2-1-7-2-1 臨床試験の概要(EP0083 試験)

試験名	EP0083
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia Open</i>. 2024;9(3):1007-20.
臨床試験登録情報	NCT03083665
試験を実施した場所	日本、中国、フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポール、台湾
試験の登録期間	2017.8.22-2022.6.30
対象集団	16 歳以上 80 歳以下の部分発作(二次性全般化を含む)を有するてんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 8 週間のベースライン期間中に少なくとも 8 回の部分発作[※]があり、各 4 週間の期間中に少なくとも 2 回の部分発作[※]がある被験者 1 または 2 種の抗てんかん薬で発作が十分管理されていない被験者 組入れ前の 3 ヶ月間に、二次性全般化の有無にかかわらず、少なくとも月に 2 回の部分発作[※]を起こした被験者 [※] 部分発作は、1981 年 ILAE 分類に基づく
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> LEV を併用中の患者 初回来院 90 日以内にレベチラセタムを使用した被験者 初回来院前の 1 年間またはベースライン期間中にてんかん重積の病歴または症状がある被験者
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 50mg/日または 200mg/日の投与量を 1 日 2 回に分けて経口投与
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与
試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	治療期における 28 日あたりの部分発作回数の減少率(対プラセボ群)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 治療期におけるベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポンド率

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値 ・ 発作消失 (seizure freedom)
有効性	<p><u>治療期における 28 日あたりの部分発作回数の減少率(対プラセボ群)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 24.5% (n=151) (p=0.0005) BRV(200mg/日) 33.4% (n=148) (p<0.0001)</p> <p><u>治療期におけるベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポンド率</u></p> <p>BRV(50mg/日) 41.1% (62/151) BRV(200mg/日) 49.3% (73/148) PBO 19.0% (28/147)</p> <p><u>治療期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合</u></p> <p>BRV(50mg/日) 4.6% (7/151) BRV(200mg/日) 6.8% (10/148) PBO 0% (0/147)</p>
安全性	<p><u>有害事象(重症)の発生率</u></p> <p>BRV(50mg/日) 0.7% (1/151) BRV(200mg/日) 1.4% (2/148) PBO 0.7% (1/149)</p> <p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率</u></p> <p>BRV(50mg/日) 2.6% (4/151) BRV(200mg/日) 3.4% (5/148) PBO 4.7% (7/149)</p> <p><u>患者の 1%以上で投与中止に至った有害事象の発生率 めまい</u></p> <p>BRV(50mg/日) 0.7% (1/151) BRV(200mg/日) 0.7% (1/148) PBO 1.3% (2/149)</p>

	<p><u>痙攣発作</u></p> <p>BRV(50mg/日) 0% (0/151)</p> <p>BRV(200mg/日) 0.7% (1/148)</p> <p>PBO 2.0% (3/149)</p>
日本人集団における有効性	<p><u>治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率(対 PBO 群)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 14.5%</p> <p>BRV(200mg/日) 30.0%</p> <p>※被験者が少なかったため、統計解析は実施されていない</p> <p><u>治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の 50%レスポンス率</u></p> <p>BRV(50mg/日) 32.3%</p> <p>BRV(200mg/日) 37.5%</p> <p>PBO 12.1%</p> <p><u>治療期間のすべての発作型の発作消失被験者の割合(イベント数)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 3.2% (1)</p> <p>BRV(200mg/日) 9.4% (3)</p> <p>PBO 0%</p>
日本人集団における安全性	<p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率(イベント数)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 3.2% (1)</p> <p>BRV(200mg/日) 3.1% (1)</p> <p>PBO 2.9% (1)</p> <p><u>痙攣発作の発生率(イベント数)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 0</p> <p>BRV(200mg/日) 0</p> <p>PBO 2.9% (1)</p>

表 2-1-7-2-2 臨床試験の概要(N01358 試験)

試験名	N01358
-----	--------

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia</i>. 2015;56(12):1890-8.
臨床試験登録情報	NCT01261325
試験を実施した場所	アメリカ、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、メキシコ、オランダ、ポーランド、プエルトリコ、ロシア、スペイン、スウェーデン、台湾、イギリス
試験の登録期間	2010.12-2014.05
対象集団	16 歳以上 80 歳以下の部分てんかん、またはてんかん症候群の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 初回来院の少なくとも 1 ヶ月前(フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドンの場合は 3 ヶ月前)から、1 種類または 2 種類の抗てんかん薬を安定用量で投与してもコントロールできない患者 ベースライン期間(8 週間)中に 8 回以上の部分発作を認め、4 週間ごとに 2 回以上の発作が生じていること 初回来院前の 3 ヶ月間において、月 2 回以上の部分発作が確認されていること(ただし、二次性全般化を伴うか否かを問わない)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 本試験または BRV を投与群とする他の先行試験で無作為化された被験者 現在、LEV による治療を受けている、または初回来院前 90 日以内に LEV を服用した被験者 初回来院前の 1 年間以内に、てんかん重積状態の既往歴がある被験者
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 100mg/日または 200mg/日の投与量を 1 日 2 回に分けて、経口投与(漸増なし)
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与

試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 治療期における 28 日あたりの調整部分発作回数の減少率(対プラセボ PBO 群) ベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポonder率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 治療期間中におけるベースラインからの部分発作回数の減少率 治療期間中におけるベースラインからの部分発作回数の減少率の分類 発作消失 (seizure freedom)
有効性	<p><u>治療期における 28 日あたりの調整部分発作回数の減少率(対 PBO 群)</u></p> <p>BRV(100mg/日) 22.8% (95%CI 13.3, 31.2)</p> <p>BRV(200mg/日) 23.2% (95%CI 13.8, 31.6)</p> <p><u>ベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポonder率</u></p> <p>BRV(100mg/日) 38.9%(OR 2.39(95%CI 1.6, 3.6))</p> <p>BRV(200mg/日) 37.8%(OR 2.19(95%CI 1.5, 3.3))</p> <p>PBO 21.6%</p> <p><u>治療期間の発作消失被験者(すべての発作型)の割合</u></p> <p>BRV(100mg/日) 5.2% (13/252)</p> <p>BRV(200mg/日) 4.0% (10/249)</p> <p>PBO 0.8% (2/259)</p>
安全性	<p><u>有害事象(重症)の発生率</u></p> <p>BRV(100mg/日) 6.3% (16/253)</p> <p>BRV(200mg/日) 6.0% (15/250)</p> <p>PBO 4.2% (11/261)</p> <p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率</u></p> <p>BRV(100mg/日) 8.3% (21/253)</p> <p>BRV(200mg/日) 6.8% (17/250)</p>

	PBO 3.8% (10/261)
日本人集団における有効性	<p><u>治療期における 28 日あたりの部分発作回数の減少率</u> BRV(100mg/日) 55.5%, 75.2% (n=2, 測定値) BRV(200mg/日) 38.7% (n=1, 測定値) PBO -38.8%~20.6% (n=4, 測定値) ※被験者が少なかつたため、統計解析は実施されていない</p> <p><u>治療期におけるベースラインからの 28 日あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポンド率</u> BRV(100mg/日)(n=2) 2 BRV(200mg/日)(n=1) 0 PBO(n=4) 0</p> <p><u>治療期間のすべての発作型の発作消失被験者数の割合</u> BRV(50mg/日)(n=2) 0% BRV(200mg/日)(n=1) 0% PBO(n=4) 0%</p>
日本人集団における安全性	治験薬の投与中止または中断に至つた有害事象は認められなかつた

表 2-1-7-2-3 臨床試験の概要(N01252 試験)

試験名	N01252
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia</i>. 2014;55(1):47-56.
臨床試験登録情報	NCT00490035
試験を実施した場所	ベルギー、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スイス、イギリス
試験の登録期間	2007.9-2009.2

対象集団	1種類または2種類のAED併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する成人(16歳以上70歳以下)てんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験開始時にLEVを併用AEDとする患者は全体の20%以内 ・ ILAE分類(1989)に基づき、明らかに部分てんかんである患者 ・ 初回来院前の3ヵ月間に1ヵ月あたり2回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 ・ 8週間の観察期間中に、8回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 ・ 部分発作(ILAE分類:Type I)(二次性全般化発作を含む)の既往がある患者 ・ 1剤又は2剤の併用可能なAEDによる治療に関わらず、発作のコントロールが得られていない患者(VNSは併用可能であり、併用AEDとしてカウントしない)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動徴候を伴わない単純部分発作[ILAE分類(1981)]のみを呈する患者 ・ 初回来院の前月に、他の臨床試験/薬理学的試験に参加していた患者 ・ 初回来院前の1年以内、又は観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者 ・ 来院3回目の前に呈した発作が、群発発作(頻度が過度に高く、明確に分離していないため、発作回数を正確に数えることができない)のみである患者
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして20mg/日、50mg/日または100mg/日の投与量を1日2回に分けて、経口投与(漸増なし)
比較対照の詳細	プラセボ錠を1日2回、経口投与
試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	治療期間中の週あたりの部分発作頻度
主な副次的評価項目	・全患者及び試験を完了した患者のみを対象に算出した50%以上レスポンス率

	<p>・ベースラインから 12 週間の治療期間までの 7 日間ごとの部分発作頻度の減少率の中央値</p> <p>・12 週間の治療期間中の発作消失率(すべての発作型)</p>
有効性	<p><u>治療期における週あたりの部分発作回数の減少率(対 PBO 群)</u></p> <p><u>※ITT 解析対象集団</u></p> <p>BRV(20 mg/日) 6.8% (95%CI -4.8, 17.1)</p> <p>BRV(50 mg/日) 6.5% (95%CI -5.2, 16.9)</p> <p>BRV(100 mg/日) 11.7% (95%CI 0.7, 21.4)</p> <p><u>治療期における週あたりの部分発作回数の減少率に基づいた 50%レスポンド率 ※ITT 解析対象集団</u></p> <p>BRV(20mg/日) 27.3%</p> <p>BRV(50mg/日) 27.3%</p> <p>BRV(100mg/日) 36.0%</p> <p>PBO 20.0%</p> <p>※BRV100mg/日群(36.0%)は統計学的に有意であった (p=0.023)</p> <p><u>治療期間にすべての発作型の発作が消失した被験者の割合</u></p> <p>PBO 0/100</p> <p>BRV(20mg/日) 2/99</p> <p>BRV(50mg/日) 0/99</p> <p>BRV(100mg/日) 4/100</p>
安全性	<p><u>有害事象(重症)の発生率</u></p> <p>BRV(20mg/日) 4.0% (4/99)</p> <p>BRV(50mg/日) 5.1% (5/99)</p> <p>BRV(100mg/日) 3.0% (3/100)</p> <p>PBO 4.0% (4/100)</p> <p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象)の発生率</u></p> <p>BRV(20mg/日) 4.0% (4/99)</p> <p>BRV(50mg/日) 5.1% (5/99)</p> <p>BRV(100mg/日) 5.0% (5/100)</p> <p>PBO 4.0% (4/100)</p>

日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-2-4 臨床試験の概要(N01253 試験)

試験名	N01253
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia</i>. 2014;55(1):57-66.
臨床試験登録情報	NCT00464269
試験を実施した場所	オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、アメリカ
試験の登録期間	2007.9-2009.1
対象集団	1 種類または 2 種類の AED 併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する成人(16 歳以上 70 歳以下)てんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 試験開始時に LEV を併用 AED とする患者は全体の 20% 以内 ILAE分類(1989)に基づき、明らかに部分てんかんである患者 初回来院前の3ヵ月間に月あたり2回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 8週間の観察期間中に、8回以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)が認められた患者 部分発作(ILAE 分類:Type I)(二次性全般化発作を含む)の既往がある患者 1剤又は2 剤の併用可能なAED による治療にも関わらず、発作のコントロールが得られていない患者。VNS は併用可能であり、併用AED としてカウントしない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 運動徴候を伴わない単純部分発作[ILAE 分類(1981)]のみを呈する患者 初回来院の前月に、他の臨床試験／薬理学的試験に参加

	<p>していた患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回来院前の1年以内、又は観察期間中にてんかん重積状態を呈した患者 ・ 来院3回目の前に呈した発作が、群発発作(頻度が過度に高く、明確に分離していないため、発作回数を正確に数えることができない)のみである患者
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 5mg/日、20mg/日または 50mg/日の投与量を 1 日 2 回に分けて、経口投与(漸増なし)
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与
試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週間の治療期間における週あたりの部分発作の頻度及び PBO に対する減少率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50%レスポonder率(ベースラインから 12 週間の治療期間までの 7 日間ごとの部分発作頻度の減少率に基づく) ・ ベースラインから 12 週間の治療期間までの 7 日間ごとの部分発作頻度の減少率(中央値) ・ 12 週間の治療期間中の発作自由率(すべての発作型)
有効性	<p><u>治療期における週あたりの部分発作回数の減少率(対 PBO 群)</u> <u>※mITT 解析対象集団</u> BRV(5mg/日) -0.9% (95%CI -13.9, 10.6) BRV(20mg/日) 4.1% (95%CI -8.1, 15.0) BRV(50mg/日) 12.8% (95%CI 1.7, 22.6)</p> <p><u>治療期における週あたりの部分発作回数の 50%レスポonder率 ※mITT 解析対象集団</u> BRV(5mg/日) 21.9% (21/96) BRV(20mg/日) 23.2% (23/99) BRV(50mg/日) 32.7% (33/101) PBO 16.7% (16/96) ※BRV 50mg/日群(32.7%)で統計学的な有意差が認められた(p=0.008)。BRV 5mg/日群及び BRV 20mg/日群は統計学的に有意ではなかった。</p>

	<u>治療期間にすべての発作型の発作が消失した被験者の割合(イベント数)</u> BRV(5mg/日) 1.1% (1) BRV(20mg/日) 1.0% (1) BRV(50mg/日) 4.0% (4) PBO 0
安全性	<u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率(イベント数)</u> BRV(5mg/日) 8.2% (8) BRV(20mg/日) 4.0% (4) BRV(50mg/日) 5.9% (6) PBO 2.0% (2)
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-2-5 臨床試験の概要(N01114 試験)

試験名	N01114
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Epilepsia</i>. 2013;54(1):89-97.
臨床試験登録情報	NCT00175929
試験を実施した場所	ベルギー、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、イギリス
試験の登録期間	2005.5-2006.3
対象集団	16 歳から 65 歳までの難治性てんかん患者(二次性全般化発作の有無を問わず部分発作を呈する)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 国際てんかん連盟(ILAE)分類による特徴的な局所性てんかんまたはてんかん症候群 部分発作の既往歴のある被験者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン期間中に少なくとも 4 回の部分発作があり、1 回目の診察前の 3 ヶ月間に毎月少なくとも 2 回の部分発作がある被験者 ・ 1 種類または 2 種類の AED を併用して治療中にてんかんがコントロール不良だったが、AED が安定している被験者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 発作型 IA の非運動性発作のみ ・ 過去 5 年間にクラスター発作のみ発生する既往 ・ てんかん重積状態または非てんかん性発作の既往 ・ 脳血管障害(CVA)の既往
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 50mg/日または 150mg/日を 1 日 2 回に分けて、経口投与
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与
試験デザイン	第 II 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	7 週間の維持期間中におけるベースライン調整後の部分発作(I 型)の週あたりの発作頻度の減少率(対 PBO 群)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10 週間の治療期間中における部分発作(I 型)の週あたりの減少率(プラセボ比較) ・ 週あたりの発作頻度のベースラインからの減少率(中央値) ・ 維持療法期間及び治療期間中の 50%レスポンス率 ・ 部分発作の発作消失(10 週間の治療期間を完了し、部分発作がなく、治療期間中に発作日記のデータが欠落していない患者割合)
有効性	<p><u>維持期間中におけるベースライン調整後の部分発作(I 型)の週あたりの発作頻度の減少率(PBO 比較)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 14.7% (95%CI -2.7, 29.2) (p=0.093)</p> <p>BRV(150mg/日) 13.6% (95%CI -4.1, 28.3) (p=0.124)</p> <p><u>治療期における 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポンス率(対 PBO 群)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 35.8% (OR 2.69, p= 0.038)</p> <p>BRV(150mg/日) 30.8% (OR 2.15, p=0.114)</p>

	<p>PBO 17.3%</p> <p><u>治療期間にすべての発作型の発作が消失した被験者の割合(イベント数)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 9.4% (5)</p> <p>BRV(150mg/日) 5.8% (3)</p> <p>PBO 1.9% (1)</p>
安全性	<p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率(イベント数)</u></p> <p>BRV(50mg/日) 3.8% (2)</p> <p>BRV(150mg/日) 3.8% (2)</p> <p>PBO 1.9% (1)</p>
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-2-6 臨床試験の概要(N01193 試験)

試験名	N01193
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> French JA, Costantini C, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. Neurology. 2010;75(6):519-25.
臨床試験登録情報	NCT00175825
試験を実施した場所	アメリカ、ブラジル、インド、メキシコ
試験の登録期間	2005.11-2006.6
対象集団	1 種類または 2 種類の AED 併用で十分な発作コントロールが得られていない部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する成人(16 歳以上 65 歳以下)てんかん患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 国際てんかん連盟(ILAE)分類による特徴的な局所性てんかんまたはてんかん症候群 4 週間のベースライン期間中に少なくとも 4 回の部分発作がある被験者 初回来院の少なくとも 1 ヶ月前から 1 種類または 2 種類の AED を安定した用量で併用している被験者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 発作型 IA 非運動発作のみ ・ クラスタ発作のみ発生する既往 ・ 初回来院前の過去 2 年間にてんかん重積の既往 ・ 非てんかん性発作の既往
介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 5mg/日、20mg/日または 50mg/日の投与量を 1 日 2 回に分けて、経口投与
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与
試験デザイン	第 IIb 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	治療期間中における週あたりの部分発作頻度(I 型)のベースラインからの変化率(対 PBO 群)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7 週間の治療期間中の部分発作(I 型)の週あたりの発作頻度のベースラインからの絶対的及び相対的減少率 ・ 部分発作に対する 50%レスポonder 率 ・ 治療期間中の発作消失
有効性	<p>治療期における 1 週間あたりの部分発作回数の減少率(対プラセボ群) ※mITT 解析対象集団</p> <p>BRV(5mg/日) 9.8% (95%CI -7.2, 24.0)</p> <p>BRV(20mg/日) 14.9% (95%CI -0.8, 28.2)</p> <p>BRV(50mg/日) 22.1% (95%CI 7.6, 34.3)</p> <p>治療期における 1 週間あたりの部分発作回数の 50%レスポonder 率(対プラセボ群)</p> <p>BRV(5mg/日) 32.0% (16/50)</p> <p>BRV(20mg/日) 44.2% (23/52)</p> <p>BRV(50mg/日) 55.8% (29/52)</p> <p>PBO 16.7% (9/54)</p> <p>治療期間にすべての発作型の発作が消失した被験者の割合</p> <p>BRV(5mg/日) 8.0% (4/50) (p=0.193)</p> <p>BRV(20mg/日) 7.7% (4/52) (p=0.193)</p> <p>BRV(50mg/日) 7.7% (4/52) (p=0.201)</p> <p>PBO 1.9% (1/54)</p>
安全性	試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率(イベント数)

	BRV(5mg/日) 6.0% (3) BRV(20mg/日) 1.9% (1) BRV(50mg/日) 0 (*妊娠の疑いによる中止 1) PBO 3.7% (2)
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-2-7 臨床試験の概要(N01254 試験)

試験名	N01254
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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. <i>Epilepsia</i>. 2014;55(1):38-46.
臨床試験登録情報	NCT00504881
試験を実施した場所	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、ロシア、シンガポール、南アフリカ、韓国、スウェーデン、台湾、ウクライナ
試験の登録期間	2007.10-2008.12
対象集団	1～3 種類の AED で制御不能な部分発作または全般発作を呈する 16～70 歳の成人
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験開始時に LEV を併用 AED とする患者は全体の 20% 以内 ・ 初回来院前 3 ヶ月間に月 2 回以上の部分発作(二次性全般化を伴う場合も含む)または月 2 日以上の上原発性全般発作を経験し、かつ 4 週間のベースライン期間中に月 4 日以上の部分発作または全般発作(全タイプ)を経験した患者 ・ 安定した迷走神経刺激療法を受けている患者 ・ 全般性てんかん患者数は無作為化患者の 20%に制限
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非運動性発作のみを呈する患者 ・ 心因性非てんかん発作の患者

介入方法の詳細	ブリーバラセタムとして 20mg/日、50mg/日、100mg/日または 150mg/日の投与量を 1 日 2 回に分けて、経口投与 ブリーバラセタムは 20mg/日から開始され、2 週間間隔で段階的に 50mg/日、100mg/日、または 150mg/日に増量
比較対照の詳細	プラセボ錠を 1 日 2 回、経口投与
試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	補助療法としてのブリーバラセタムの安全性及び忍容性
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン調整後の週あたりの部分発作頻度の減少率 (PBO 比較) ・ ベースラインからの週あたりの部分発作頻度の減少率(中央値) ・ 週あたりの部分発作頻度における 50%以上レスポンド率 ・ 発作消失率 ・ n 回目の部分発作までの時間
有効性	<p><u>治療期における 1 週間あたりの部分発作回数の減少率(対プラセボ群)</u> BRV 7.3% (p=0.125)</p> <p><u>治療期における週あたりの部分発作回数の 50%レスポンド率(対 PBO 群)</u> BRV(n=323) 30.3% PBO(n=108) 16.7%</p> <p><u>治療期間(16 週)に発作(全タイプ)が消失した被験者の割合</u> BRV 1.5% (5/323) PBO 0% (0/108)</p>
安全性	<p><u>有害事象による試験薬の投与中止</u> BRV 6.1% (22/359) PBO 5.0% (6/121)</p>
日本人集団における有効性	-
日本人集団における安全性	-

表 2-1-7-2-8 臨床試験の概要(N01221 試験)

試験名	N01221
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2015;69(10):640-8.
臨床試験登録情報	NCT00280696
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2005.11-2007.11
対象集団	16 歳以上 65 歳以下の部分てんかん患者で、1 種類から 3 種類の抗てんかん薬による治療を受けている患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 国際抗てんかん連盟(ILAE)が定義した基準(1981 年)に基づき、2 年以上前に部分発作と診断された被験者 初回来院時または初回来院前 1 年以内に実施された脳波検査で確認された部分発作を有する被験者 初回来院前の治療で、部分発作に対する標準的な AED を少なくとも 2 種類使用しており、その用量が添付文書に記載されているてんかん治療のための 1 日用量を満たしており、その治療が少なくとも 3 ヶ月間継続されていることが確認された被験者 てんかん発作の頻度がベースライン期間(-12 週から 0 週)の 12 週間に少なくとも 12 回、及び 4 週間ごとに少なくとも 2 回の部分発作を経験した被験者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 初回来院前 3 ヶ月以内にてんかん重積状態と診断された被験者 ベースライン期間中に調査可能な部分発作のない被験者 初回来院前 2 年以内にてんかんの手術を受けた被験者、または治験期間中及び治験期間終了後 4 週間以内に脳外科手術を受ける予定であった被験者 LEV(経口投与)の治療歴のある被験者

介入方法の詳細	レベチラセタムを併用療法として、500～3,000mg/日の投与量を1日2回に分けて、経口投与
比較対照の詳細	プラセボ錠を1日2回、経口投与
試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 評価期間中におけるベースラインからの週あたりの部分発作回数減少率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 評価期間中における週あたりの部分発作回数(対数化調整済平均値) 評価期間中におけるレスポンド率(50%、75%) 発作消失 (seizure freedom) 評価期間中におけるベースラインからの発作回数の減少率の分類 評価期間中の部分発作型(IA、IB、IC、IA + IB、その他)ごとのベースラインからの発作回数の減少率
有効性	<p><u>評価期間中における週あたりの部分発作回数の減少率</u></p> <p>LEV(500mg/日) 12.92%</p> <p>LEV(1000 mg/日) 18.00%</p> <p>LEV(2000 mg/日) 11.11%</p> <p>LEV(3000 mg/日) 31.67%</p> <p>PBO 12.50%</p> <p><u>週あたりの部分発作回数の減少率(対 PBO 群、中央値)</u></p> <p>LEV(500mg/日) 0.43% (95%CI -12.3, 13.2%)*</p> <p>LEV(1000 mg/日) 2.27% (95%CI -9.2, 14.4%) (p=0.700)</p> <p>LEV(2000 mg/日) -2.1% (95%CI -15.3, 10.3%)*</p> <p>LEV(3000 mg/日) 14.9% (95%CI 1.9, 27.6%) (p=0.025)</p> <p>*統計学的な有意差なし</p> <p><u>評価期間中の 50%レスポンド率</u></p> <p>LEV(500mg/日) (n=68) 19.1%</p> <p>LEV(1000 mg/日) (n=68) 17.6%</p>

	<p>LEV(2000 mg/日) (n=68) 16.2%</p> <p>LEV(3000 mg/日) (n=69) 33.3%</p> <p>PBO(n=69) 11.6%</p> <p><u>評価期間にすべての発作型の発作が消失した被験者数</u></p> <p>LEV(500mg/日) 0</p> <p>LEV(1000 mg/日) 2</p> <p>LEV(2000 mg/日) 2</p> <p>LEV(3000 mg/日) 2</p> <p>PBO 0</p>
安全性	<p><u>試験薬の投与中止に至った有害事象の発生率</u></p> <p>LEV(50mg/日) 4.2% (3/71)</p> <p>LEV(1000mg/日) 1.4% (1/70)</p> <p>LEV(2000mg/日) 5.7% (4/70)</p> <p>LEV(3000mg/日) 7.1% (5/70)</p> <p>PBO 1.4% (1/70)</p>
日本人集団における有効性	日本人集団のみ
日本人集団における安全性	日本人集団のみ

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

<分析対象集団(a)>

製造販売業者が実施した RCT を対象にした SR において、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による単剤療法の追加的有用性を検討するための文献は特定されなかった。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献はなかった。その他、製造販売業者は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、「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」(製造販売業者報告書 p.35)ことを追記していた。これについて、公的分析は該当する公表論文 [8]をハンドサーチで特定したが、当該文献はデータベース検索で特定された文献に含まれていなかったため、評価しなかった。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 年度版において、「5.2」の SR の結果、適切なものが存在しない場合、「5.2」のプロセスに基づき、アウトカムを比較した非 RCT(観察研究等)の SR を実施し、追加的有用性を評価する」と記載されているが、製造販売業者は分析対象集団(a)について、RCT を対象にした SR の結果を根拠に「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」と結論付けた。観察研究データを分析対象集団(a)における追加的有用性評価に用いなかった理由について、製造販売業者へ企業照会を行ったところ、「これらの観察研究ではレベチラセタム単剤療法からの切り替えを行った患者が含まれている、または含まれている可能性があり、ブリーバラセタム単剤療法の部分発作の消失効果が過小評価されることが懸念されたため、追加的有用性の評価に使用しませんでした。」と回答を得た(2025 年 8 月 27 日付、ブリーバラセタム(ブリエビアクト)に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項(2025.08.15 付))。

公的分析では、RCT を対象にした SR において 10 件の文献を特定した。上述の「特定された文献の書誌情報」文献 1 は比較対照のレベチラセタムの単剤療法を用量違いについて検討した試験だった。その他の 9 文献は「特定された文献の書誌情報」として記載していないが、比較対照であるレベチラセタムと他の抗てんかん薬を比較した単剤療法の臨床試験だった。製造販売業者の SR において、文献検索時に検索された介入及び比較対照はブリーバラセタムのみでレベチラセタムが含まれていなかったため、これらの文献は特定されなかったと考えられる。

公的分析は、レベチラセタムの単剤療法に対するブリーバラセタムの単剤療法の追加的有用性を検討するために適切な RCT を特定できなかったため、非 RCT を対象とした SR を実施した。これにより、20 件の文献(うち、ブリーバラセタムの単剤療法に関する 4 文献)を特定した。ブリーバラセタムの有用性を検討するために参考した論文は、上述の「特定された文献の書誌情報」の文献 2、3、4 及び 5 である。文献 2 は分析対象技術のブリーバラセタムについて、他の抗てんかん薬からブリーバラセタムに切り替えた患者のカルテ調査を実施した後ろ向き観察研究だった。文献 3 はブリーバラセタムについて、用量の異なる 3 群を比較した前向き観察研究だった。文献 4 はブリーバラセタムの徐放製剤による単剤療法の後ろ向き観察研究だった。文献 5 は、ブリーバ

ラセタムの実臨床における安全性と使用パターンを調査した後ろ向き観察研究だった。製造販売業者の SR において、非 RCT を対象とした SR は実施されなかったため、公的分析が特定したこれらの文献は製造販売業者では特定されなかったと考えられる。

以上より、公的分析は、製造販売業者の SR の手法には妥当でない部分があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けていると判断した。

<分析対象集団(b)>

製造販売業者はレベチラセタム＋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するにあたり、2つの SR を実施した。

まず、製造販売業者はブリーバラセタム＋薬物療法及びレベチラセタム＋薬物療法を対象に、RCT の特定を目的とした SR を実施した。この SR では、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特定されなかったが、ブリーバラセタムによる併用療法の追加的有用性を検討するための文献として 7 件特定されたとしている。

続いて、製造販売業者は日本で承認されているすべての部分発作治療薬を比較対照に含めた間接比較を実施するため、既報の NMA(Charokopou2019) [9]における比較対照薬に日本承認薬剤を追加した SR を行った。

製造販売業者は文献特定、アウトカム抽出後にイベント数 0 のデータに連続性補正を行った上で、頻度論的 NMA を実施していた。そこで、公的分析は元となった既報を確認したところ、既報でも連続性補正は行われていたが、解析手法はベイジアンネットワークメタアナリシスであった。この手法選択の根拠について製造販売業者報告書には記載がなかったため、製造販売業者へ企業照会を行ったところ、「準備時間が限られていたため、本分析においてベイズ統計モデルによる NMA は実施しませんでした。イベントの対処としてベイズ統計モデルは 1 つの代替手段となりますが、事前分布の設定によって結果が大きく異なることがあるため、客観的に適切な事前分布の設定が検討課題であると認識しております。」と回答を得た(2025 年 8 月 27 日付、ブリーバラセタム(ブリエビアクト)に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項(2025.08.15 付))。

製造販売業者は既報の NMA(Charokopou2019) [9]で対象となった 14 薬剤に日本で承認されている抗てんかん薬 3 薬剤(クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール)を合わせた 17 薬剤による併用療法をブリーバラセタムの併用療法の比較対照として設定し、2015 年 9 月 24 日までに発表された海外文献 65 件に加え、以下の 3 手段に基づく追加検索を行い、レビュー対象文献を特定した。

- ・ Charokopou らが実施した SR の検索日(2015 年 9 月 24 日)以降に公表されていた海外文献を特定するために製造販売業者が検索式を立案した

- ・ Charokopouらが実施したSR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を特定するために製造販売業者が検索式を立案した
- ・ Charokopouらが実施したSRに含まれていない国内文献を特定するために製造販売業者が検索式を立案した

文献検索には、Embase、Cochrane、PreMEDLINE、医中誌 Web の各データベースが用いられ、2025年2月18日に検索が実施された。この結果、製造販売業者はレビュー対象文献2,563件の中から70件が特定されたとしている。

公的分析はCharokopou2019 [9]においてNMAに組み入れられていた65文献と製造販売業者がNMAのために特定した70文献を照合した。この結果、製造販売業者はNMAの実施にあたり、Charokopou2019で組み入れられた65文献のうち特定できた58文献と、新たに特定した12文献を合わせた計70文献を組み入れていた。Charokopou2019 [9]で組み入れられた65文献のうち、製造販売業者のSRにおいて特定された文献は58文献で、残りの7文献は特定されておらず、製造販売業者が実施したNMAにも組み入れられていなかった。この要因について、製造販売業者報告書では言及されていない。製造販売業者のSRで特定された12文献中10文献はCharokopou2019 [9]の検索期間後に発表された新規文献であった。しかし、残る2文献が新たに特定された理由について、製造販売業者報告書では言及されていない。

NMAによる間接比較に利用可能な臨床研究を対象としたSRのために、製造販売業者により特定されNMAに組み入れられた70文献のうち、69文献が公的分析で特定された文献と一致していた。このうちブリーバラセタムの審査報告書において有用性評価の主要な臨床試験とされたEP0083試験及びN01358試験の報告2文献も含まれていた。一方、製造販売業者により特定されたが公的分析では同定できなかった文献は1文献であった。その要因として、公的分析が実施したSRの本文レビューにおいてRCTではないと判断して除外したことが考えられる。また、Charokopou2019に組み入れられたものの製造販売業者が特定できなかった7文献のうち、公的分析は2文献 [10, 11]を特定し、5文献は特定できなかった。この要因として、公的分析がclinicaltrials.gov.を検索対象に含めなかったこと(2文献)、学会抄録を除外したこと(2文献)、アブストラクトレビューにおいてRCTではないと判断して除外したこと(1文献)がそれぞれ考えられる。

公的分析はブリーバラセタム+薬物療法、レベチラセタム+薬物療法及びプラセボ+薬物療法を対象に、RCTの特定を目的としたSRを実施した。公的分析のSRでは148文献が採用され、製造販売業者が特定した文献に加えて新たに79文献を同定した。これらの追加文献が特定された要因として、公的分析では比較対照薬及びアウトカムを事前に限定しない適格基準を設定したことが考えられる。製造販売業者と公的分析のSRには差異があるが、おおむね一致し、追加的有用性評価に重要な論文は特定できていると考えられた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

<分析対象集団(a)>

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

<分析対象集団(b)>

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

<分析対象集団(a)>

製造販売業者が実施した RCT を対象とした SR では、ブリーバラセタムによる単剤療法の追加的有用性を検討するための RCT は特定されなかった。

製造販売業者は RCT を対象とした SR のみの結果より、製造販売業者が評価した時点において「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」(製造販売業者報告書 p.92)と判断した。

<分析対象集団(b)>

製造販売業者はブリーバラセタム+併用療法の追加的有用性評価のため、ブリーバラセタム+併用療法とレベチラセタム+併用療法を直接比較した RCT を対象とした SR を実施したが、該当する試験は特定されなかった。そこで、間接比較に利用可能な臨床研究を対象とした追加の SR を実施し、先行研究に準拠した頻度論的 NMA により追加的有用性を検討した。統計解析には [REDACTED] を使用した。

製造販売業者は先行研究[9]に基づき、完全発作消失率、50%レスポンス達成率及び有害事象による治療中断率のオッズ比をアウトカムとした頻度論的 NMA を実施した。解析結果を以下に示す。

表 2-3-2-1 頻度論的 NMA の基本分析結果と感度分析結果

アウトカム	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 [95%信頼区間]	
	基本分析	感度分析
完全発作消失率	1.208 [0.457, 3.194]	1.208 [0.457, 3.194]
50%レスポンス達成率	0.787 [0.554, 1.118]	0.787 [0.555, 1.116]
有害事象による治療中断率	0.678 [0.397, 1.158]	0.678 [0.397, 1.158]

(製造販売業者報告書 p.91 表 3-8-4-2. 基本分析と感度分析の比較 より引用)

製造販売業者は完全発作消失率と有害事象による治療中断率の点推定値の結果に基づき、ブリーバラセタム+薬物療法はレベチラセタム+薬物療法と比較して長期的に安全かつ効果的な

治療継続が可能であり、QOL の向上を含めた「てんかん治療における真の治療目標」の達成により追加的有用性が示されていると結論付けた。

2.3.2 公的分析による追加的有用性評価

製造販売業者が用いた3つのアウトカム(完全発作消失率、50%レスポンス達成率及び有害事象による治療中断率)は国内外で広く使用されているが、他の抗てんかん薬(レベチラセタム、ラコサミド等)に関する国内外の臨床試験の主要な臨床試験 [12-15]では副次的評価項目であった。この点に関して製造販売業者に対して照会を行ったが、「臨床的な観点においては、部分発作の減少は完全になくなった(完全発作消失)か、半分程度以上の減少を達成できたか(50%レスポンス達成)が重要である(後略)」と回答を得た(2025年8月27日付、ブリーバラセタム(プリイビアクト)に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項(2025.08.15付))。公的分析では、この製造販売業者の主張を受け入れて、完全発作消失率、50%レスポンス達成率、及び有害事象による治療中断率を評価指標として追加的有用性の評価を行った。

<分析対象集団(a)>

公的分析が実施したRCTを対象にしたSRにおいて、ブリーバラセタムとレベチラセタムとの直接比較試験やブリーバラセタムと他の抗てんかん薬を比較した試験、ブリーバラセタムとプラセボを比較した試験は特定されなかった。レベチラセタムについては、LEV-LEV(用量比較)、LEV-オクスカルバゼピン、LEV-カルバマゼピン、LEV-バルプロ酸(徐放製剤)、LEV-ラコサミド、LEV-ラモトリギン-カルバマゼピン(放出制御製剤)を比較した10件を特定した。

続いて実施した非RCTを対象にしたSRにおいて、公的分析ではブリーバラセタムの単剤療法に関する後ろ向き観察研究など20件を特定した。ブリーバラセタムの単剤療法に関する非RCTとしては4件を特定し、その内訳は前向き観察研究1件、後ろ向き観察研究3件だった。後ろ向き観察研究3件のうち1件はブリーバラセタムの徐放製剤の有効性と忍容性を評価する試験であったため、これを除外した。

費用対効果評価の分析ガイドライン2024年度版において、「5.5「4.」で選定した比較対照技術とのRCTは存在しないが、その他のRCTが存在する場合、SRの結果を用いて、間接比較により追加的有用性の評価をしてもよい。」や「5.6 単群試験しか存在しない場合は、評価対象技術と比較対照技術それぞれについてのSRに基づき、間接比較を実施する。」とされている。これらの規定を踏まえて、公的分析ではMAIC等の統計手法を用いた間接比較の実施可能性を検討したが、ブリーバラセタムの単剤療法に関する観察研究は、レベチラセタムの単剤療法の有効性を検証したRCTや観察研究と、研究デザインや患者背景等に大きな異質性が認められた。したがって、上述のブリーバラセタム観察研究データを用いて、MAIC等の統計手法を用いた間接比

較を実施して、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評価することは困難であると判断した。

また、ブリーバラセタムの単剤療法については、ブリーバラセタムの審査報告書(p.64)において製造販売業者の主張として「海外の製造販売後において、部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する本薬の併用療法と単剤療法の有効性は同様であったとの報告(CNS Drugs 2023; 37: 819-35)がある」との記載がなされている。公的分析では、当該文献(CNS Drugs 2023; 37: 819-35)は適格基準を満たさないため SR の最終採用文献から除外した。これは、単剤療法が実施された患者 45 例のうち、部分発作を有する患者と全般発作を有する患者が混在しており、分析対象集団(a)におけるブリーバラセタムの有効性を評価するデータとして不適切であると判断したためである。

続いて、公的分析は、進行中の試験を含むレジストりに登録された臨床試験を調査して、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に利用可能なデータの有無を検証した。Clinicaltrials.gov に登録された試験のうち、部分てんかんに対するブリーバラセタムに関連した試験として 21 件 (2025 年 9 月時点)が特定された。特定された試験の多くは併用療法に関するものであったが、ブリーバラセタムの単剤療法に関する試験として、部分発作患者における併用療法から単剤療法への移行時のブリーバラセタムの有効性を評価したランダム化ヒストリカルコントロール試験 2 件 (N01276 試験 (NCT00698581) 及び N01306 試験 (NCT00699283))を特定した。これらの試験はいずれも中間解析の結果、有効性において肯定的結果を得る可能性が低いことが判明し、早期中止となった試験である[8]。主に併用療法から単剤療法への移行時のブリーバラセタムの有効性を評価するためにデザインされた試験であることに加えて、早期中止によりサンプルサイズが限られていたことから、公的分析では当該試験は追加的有用性評価に適していないと判断した。その他、追加的有用性評価に利用可能な結果が公表済みの試験及び進行中の臨床試験は確認されなかった。

以上より、公的分析では、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を評価することは困難であるとした製造販売業者の主張を受け入れざるを得ないと判断した。

<分析対象集団(b)>

公的分析が実施した RCT を対象にした SR では比較対照薬を限定せずに実施し、148 件の文献を特定した。特定された 148 文献のアウトカムを精査した結果、公的分析は 117 文献(製造販売業者が特定した 69 文献を含む)を追加的有用性評価の組み入れ対象として採用した。一方、31 文献は、疾患特異的 QOL や血漿中濃度等、追加的有用性評価に適さないアウトカムを報告していたため、組み入れ対象から除外した。製造販売業者が実施した頻度論的 NMA には以下の課題があると考えられた。

- ・ 併用薬に関する設定
- ・ 異なる用量の群に関する設定
- ・ 連続性補正に関する設定
- ・ 採用文献について

・ 併用薬に関する設定

製造販売業者が実施した頻度論的 NMA に組み入れられたブリーバラセタムの併用療法の臨床試験のうち、5 試験では、レベチラセタムが併用されていた (表 2-3-2-2)。しかし、2024 年 11 月 22 日の費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組み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*)*評価対象技術及び比較対照技術を除く」とされている。さらに、ネットワークに組み入れられた他の抗てんかん薬の臨床試験においても、ネットワークを構成する薬剤の併用が認められたが、これらの併用薬の影響は分析で考慮されていなかった。この理由について、製造販売業者は「実臨床では、これまで投与されていた既存の抗てんかん薬で部分発作がコントロールできなくなった場合にブリーバラセタムを既存薬に追加して使用します。したがって、ブリーバラセタムを追加する前に使用している抗てんかん薬はそれらの効果が見込めなくなっていることが想定されます。そのため、ブリーバラセタムを追加する前に使用していた抗てんかん薬の効果は、その内容にかかわらず同等とみなすことができると考え、可能な限り情報量を最大化することを優先して、レベチラセタムを併用している臨床試験についても NMA に含めました。」との回答を得た(2025 年 8 月 27 日付)。製造販売業者が実施した NMA は分析枠組みと合致していないことに加えて、併用薬が結果に及ぼす影響について十分な検証が行われていないと考えられたことから、公的分析は併用薬の扱いについて課題がある点に留意が必要であると判断した。

表 2-3-2-2 製造販売業者が実施した頻度論的 NMA に組み込まれたブリーバラセタムの臨床試験の概要

文献ID	研究デザイン	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	RDBPCT	部分発作または全般発作	BRV20mg/50mg/100mg/150mg	PBO	✓	✓ [†]	✓ [†]
Biton2014	RDBPCT	部分発作	BRV5mg, 20mg, 50mg	PBO	✓	✓ [†]	✓ [†]
Klein2015	RDBPCT	部分発作	BRV100mg, 200mg	PBO	✓	✓	✓
Van Paesschen2013	RDBPCT	部分発作	BRV50mg, 150mg	PBO	✓	✓ [†]	✓
Ryvlin2014	RDBPCT	部分発作	BRV20mg, 50mg, 100mg	PBO	✓	✓ [†]	✓ [†]
Inoue2014	RDBPCT	部分発作	BRV50mg, 200mg	PBO	✓	✓	✓
French2010	RDBPCT	部分発作	BRV5mg, 20mg, 50mg	PBO	✓ [†]	✓ [†]	✓ [†]

RDBPCT: プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験, BRV: ブリーバラセタム, PBO: 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

(製造販売業者報告書 p.36 表 3-2-6-2-1. 臨床試験の一覧表 より改変)

・異なる用量の群に関する設定

製造販売業者は「SR 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」(製造販売業者報告書 p.70)したデータセットを用いて、頻度論的 NMA を行なっていた。Pedder らの報告 [16]に基づくと、異なる用量群が存在する場合に信頼性の高い推定を行うには、異なる用量水準における十分なデータの蓄積が必要であるとされている。この点に関して、製造販売業者に照

会を行ったところ「てんかんでは、疾患の特性から、実臨床では患者の症状に合わせ様々な投与量で治療が行われます。そのため、1つの臨床試験にて同一薬剤で投与量が異なる治療群が設定されていた場合、ベースラインの患者数とイベント数は合計してアームを設定しました。例えばブリーバラセタムの投与量は患者ごとに部分発作の抑制効果や有害事象の発現といった経過観察をしながら50mgから200mgの範囲で増減しながら使用します。また、投与量別でアームを設けた場合、1つの薬剤の情報量が分散してしまうことで推定が困難になることが懸念されたことから臨床的な観点を重視して投与量別のアームは設定せずに解析を実施致しました。」との回答を得た(2025年8月27日付)。しかし、NMAに組み込まれた薬剤について、用量によって効果の程度が異なる場合には、異なる用量群を同一薬剤群と見なすことによって、異質性が大きくなる可能性が否定できない。公的分析では、製造販売業者の「異なる用量の扱い」に関する設定について課題があると考えられた。

・ 連続性補正に関する設定

製造販売業者は頻度論的NMAのデータセットにおいて、イベント数が0のセルに0.5を補完して分析を行っていた。一般的に対数オッズ比や対数相対リスクを扱う一般的な頻度論的手法では、治療効果の推定値と分散が無限大にならないように、セルに任意の定数(通常は0.5)を加える必要があるが、その過程で効果サイズの推定値にバイアスが生じる [17]。この点に関して、製造販売業者に照会を行ったところ「潜在的な連続性補正によるバイアスの存在は否定できません。(中略)完全発作消失または有害事象による治療中断率をアウトカムとした解析においては、16の群(16群/110群)において、連続性補正を適用しました。ここでは、N数の比較的多い群についてはバイアスの影響は少ないと考えますが、N数が30程度の群においてはバイアスが生じている可能性を否定できないと考えます。」との回答を得た(2025年8月29日付)。公的分析では、製造販売業者の実施した連続性補正について妥当性を検証する必要があると考えられた。

・ 採用文献について

製造販売業者による解析では、一部の薬剤(フェニトイン、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール)について、これらをNMAのネットワーク構築に採用する薬として定義したものの、該当する文献が特定されず、いずれのアウトカムにおいてもNMAに組み入れられていなかった。公的分析による解析では、フェニトイン、クロナゼパム及びフェノバルビタールについては、製造販売業者と同様に、文献(データ)を追加できなかったが、クロバザムについては文献の特定に至ったため、データを追加した。この相違の理由として、公的分析が新たに追加したデータの出典文献 [18]は製造販売業者の追加検索における検索期間外に発表されたものであったため検出されなかったものと考えられる。その他、製造販売業者のSRでは特定されなかったものの、公的分析のSRにおいて特定された文献として、既に製造販売中止となった薬剤や臨床試験実施後に開発

中止となったと思われる薬剤があった。公的分析では、これらの薬剤もネットワークに含めた場合の感度分析を実施した。

また、製造販売業者による解析では国内において、部分発作を有する成人てんかんに対して承認を取得していない薬剤、あるいは承認用量を超える用量群が含まれていた。公的分析の調査において、部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法に使用可能な薬剤の承認状況には国家間で相違があることが確認されている[19-21]。そこで公的分析では、国内承認薬剤のみを組み入れ基準とし、1 日用量上限を添付文書に準拠させることで、基準を満たさない薬剤及び用量群をネットワークから除外した感度分析を実施した。

以上のとおり、製造販売業者の NMA には方法論的課題が認められたために、公的分析では、公表文献から対応が可能であった課題については、様々な条件設定下における頻度論的 NMA を実施して結果に対する影響度を確認した。公的分析が実施した NMA について、ネットワーク図を図 2-3-2-1 から図 2-3-2-6 に、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を表 2-3-2-3 に示す。なお、表 2-3-2-3 に示す採用モデルは、異質性の指標である I^2 値及びその 95% 信頼区間、ならびに異質性検定の P 値に基づき判断した。

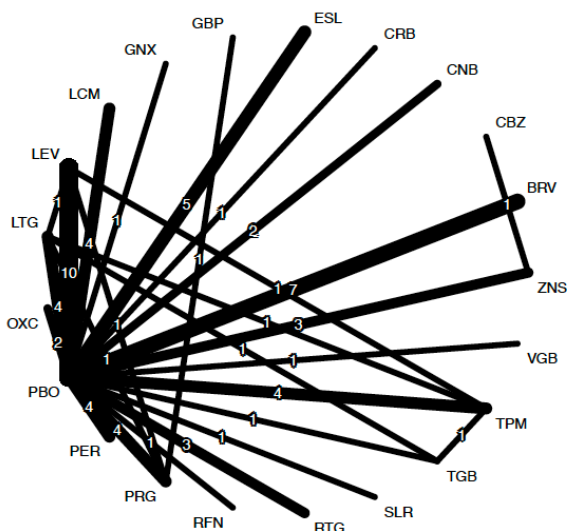


図 2-3-2-1 公的分析の NMA によるネットワーク図(薬剤指定なし、アウトカム: 完全発作消失率)

LEV: レベチラセタム、LCM: ラコサミド、GNX: ガナキソロン、GBP: ガバペンチン、ESL: エスリカルバゼピン、CRB: カリスバメート、CNB: セノバメート、CBZ: カルバマゼピン、BRV: ブリーバラセタム、ZNS: ゾニサミド、VGB: ビガバトリン、TPM: トピラマート、TGB: チアガビン、SLR: セルランパネル、RTG: レチガビン、RFN: ルフィナミド、PRG:

VGB: ビガバトリン、TPM:トピラマート、TGB: チアガビン、SLR: セルランパネル、RTG: レチガビン、RFN: ルフィナミド、PRG: プレガバリン、PER:ペランパネル、PBO: プラセボ、OXC: オクスカルバゼピン、LTG:ラモトリギン、LSG: ロシガモン

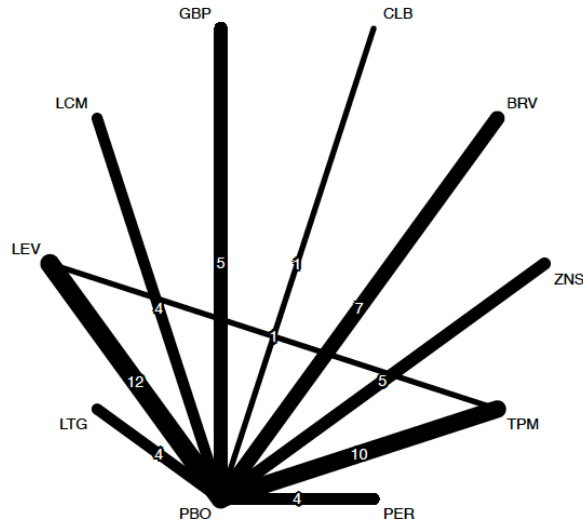


図 2-3-2-4 公的分析の NMA によるネットワーク図(日本承認薬に限定、アウトカム: 50%レスポンス達成率)

LEV: レベチラセタム、LCM: ラコサミド、GBP: ガバペンチン、CLB: クロバザム、BRV: ブリーバラセタム ZNS: ゾニサミド、PRM: プリミドン、PER: ペランパネル、PBO: プラセボ、LTG: ラモトリギン

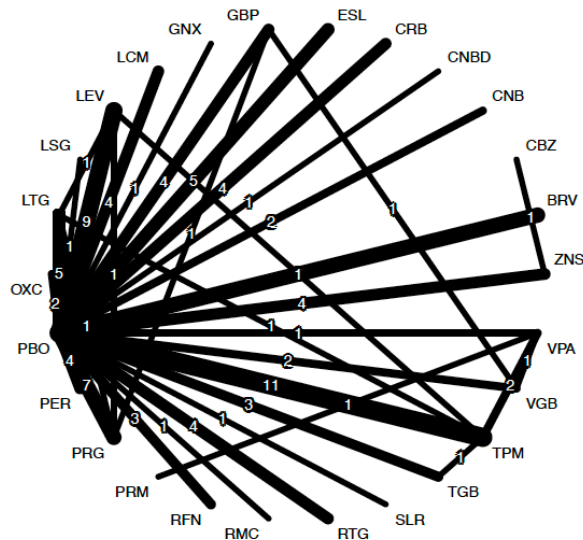


図 2-3-2-5 公的分析の NMA によるネットワーク図(薬剤指定なし、アウトカム: 有害事象による治療中断率)

LEV: レベチラセタム、LCM: ラコサミド、GNX: ガナキソロン、GBP: ガバペンチン、ESL: エスリカルバゼピン、CRB: カリスバメート、CNBD: カンナビジバリン、CNB: セノバメート、CBZ: カルバマゼピン、BRV: ブリーバラセタム、ZNS: ゾニサミド、VPA: バルプロ酸、VGB: ビガバトリン、TPM: トピラマート、TGB: チアガビン、SLR: セルランパネル、RTG: レチガビン、RMC: レマセミド、RFN: ルフィナミド、PRM: プリミドン、PRG: プレガバリン、PER: ペランパネル、PBO: プラセボ、OXC: オクスカルバゼピン、LTG: ラモトリギン、LSG: ロシガモン

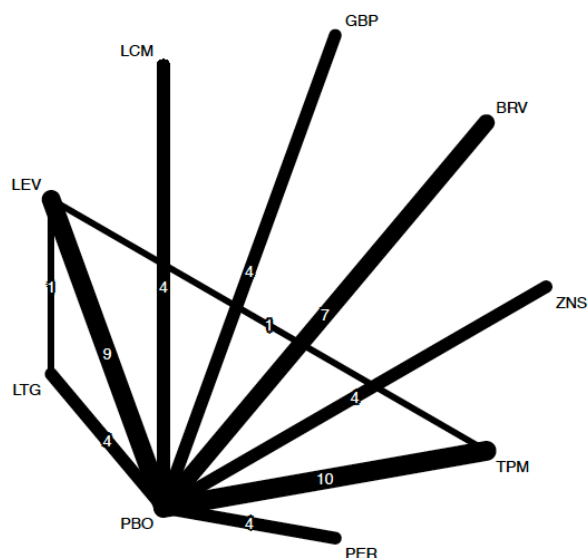


図 2-3-2-6 公的分析の NMA によるネットワーク図(日本承認薬に限定、アウトカム: 有害事象による治療中断率)

LEV: レベチラセタム、LCM: ラコサミド、GBP: ガバペンチン、BRV: ブリーバラセタム、ZNS: ゾニサミド、TPM: トピラマート、PER: ペランパネル、PBO: プラセボ、LTG: ラモトリギン

表 2-3-2-3 製造販売業者及び公的分析の NMA によるレベチラセタム+薬物療法に対するブリーパラセタム+薬物療法のオッズ比

アウトカム	分析者	薬剤	組入用量	0.5 補正	採用モデル	OR	95% CI
完全発作消失率	製造販売業者	14 薬剤 ^{*1}	全て	あり	common	1.208	0.457, 3.194
	公的分析	指定なし	全て	なし	common	1.230	0.476, 3.181
				あり	common	1.232	0.477, 3.185
	日本承認薬 ^{**}	承認用量 ^{***}	なし	common	1.391	0.528, 3.662	
			あり	common	1.391	0.528, 3.662	
50%レスポンス達成率	製造販売業者	14 薬剤 ^{*1}	全て	あり	random	0.787	0.554, 1.118
	公的分析	指定なし	全て	なし	random	0.725	0.495, 1.061
				あり	random	0.725	0.495, 1.061
	日本承認薬 ^{**}	承認用量 ^{***}	なし	common	0.720	0.537, 0.964	
			あり	common	0.720	0.537, 0.964	
有害事象による治療中断率	製造販売業者	15 薬剤 ^{*2}	全て	あり	common	0.678	0.397, 1.158
	公的分析	指定なし	全て	なし	common	0.673	0.398, 1.138
				あり	common	0.674	0.399, 1.139
	日本承認薬	承認用量 ^{***}	なし	common	0.714	0.414, 1.231	

				あり*	common	0.715	0.415, 1.231
--	--	--	--	-----	--------	-------	--------------

*1 ブリーバラセタム、レベチラセタム、カルバマゼピン、エスリカルバゼピン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、ペランパネル、プレガバリン、レチガビン、トピラマート、ゾニサミド、プラセボ(クロバザム、バルプロ酸、フェニトイン、クロナゼパム及びフェノバルビタールについては、SR の組み入れ基準(製造販売業者報告書 p.65)に明記されていたにもかかわらず、製造販売業者が実施した NMA では実際には除外されていた)

*2 ブリーバラセタム、バルプロ酸、レベチラセタム、カルバマゼピン、エスリカルバゼピン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、ペランパネル、プレガバリン、レチガビン、トピラマート、ゾニサミド、プラセボ(クロバザム、フェニトイン、クロナゼパム及びフェノバルビタールについては、SR の組み入れ基準(製造販売業者報告書 p.65)に明記されていたにもかかわらず、製造販売業者が実施した NMA では実際には除外されていた)

**VBA(バルプロ酸)-PRM(プリミドン)を含めたデータセットによる頻度論的 NMA の解析では解析不能となるため、これを除外した

***承認用量は各薬剤の添付文書の記載(2025 年 9 月時点)に基づいて上限用量のみ考慮した

公的分析では、製造販売業者の分析課題について、様々な条件設定下で NMA を実施したが、いずれの条件下においても得られた OR は製造販売業者の解析結果と概ね類似しており、大きな乖離は認められなかった。製造販売業者の実施した NMA には方法論的課題があるものの、各課題に対して十分に対処するためのデータが限られていることも考慮して、製造販売業者が実施した NMA で得られた結果を受け入れた。したがって、以降の追加的有用性評価や費用効果分析では、製造販売業者が実施した NMA から得られた結果(OR)に基づいて、評価を行った。

・ 発作抑制(完全発作消失率及び 50%レスポンドー達成率)について

NMA の結果、ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する完全発作消失率の OR は 1.208(95%CI 0.457, 3.194) であり、点推定値では 1 を超えているものの、95%信頼区間の幅は広く、結果の解釈を慎重に行う必要があると考えられた。一方で 50%レスポンドー達成率の OR は 0.787(95%CI 0.554, 1.118)であり、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの有効性が劣る可能性が否定できなかった。NMA に組み込まれた文献によっては、詳細な記載がされていないが、製造販売業者は 50%レスポンドー達成を「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」と定義しており、50%レスポンドー達成は完全発作消失を含めた 50%以上の発作減少を表すアウトカムであると考えられた。実際、製造販売業者が実施したブリーバラセタムの有効性を検証した N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験では、50%レスポンドー達成率は「ベースラインからの部分発作回数/週の減少率が 50%以上」と定義されている。したがって、50%レスポンドー達成の OR は、50%-99%の発作減少と完全発作消失(100%の発作減少)を合算したアウトカムに対する OR とみなして、結果の解釈を行うことができると考えられた。仮に、いくつかの文献で 50%レスポンドー達成が「50%-99%の発作減少」と定義されていたとしても、50%レスポンドー達成はイベント発生数が相対的に多いことから、50%レスポンドー達成と完全発作消失を合算したアウトカムを評価した場合には、ブリーバラセタムの有効性はレベチラセタムと同等、もしくは劣る可能性があると考えられた。実際に、50%レスポンドー達成率と完全発作消失率の両アウトカムを評価した文献では、一貫して 50%レスポンドー達成率は完全発作消失率よりも高値であった。

以上より、完全発作消失と、完全発作消失を包含する 50%レスポンドー達成で相反する結果が得られている点は解釈が困難であり、レベチラセタムと比較したブリーバラセタムの発作抑制効果は現時点では明確に示されているわけではないと考えられた。

・ 有害事象による治療中断率について

NMA の結果、ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する有害事象による治療中断率の OR は、0.678(95%CI 0.397, 1.158)と点推定値では 1 を下回っていたことから、ブリーバラセタムの併用療法はレベチラセタムの併用療法に対して追加的有用性が示されていると判断した。

ただし、先述のように製造販売業者が実施した NMA の手法には課題があると考えられ、得られた結果に一定の不確実性があることに留意が必要である。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のSRに基づいて、分析対象集団(a)及び(b)におけるブリーバラセタムの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1、表 2-4-2 及び表 2-4-3 に示した。

表 2-4-1 ブリーバラセタム分析対象集団(a)の追加的有用性に関する評価

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
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	指定なし
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(2025年9月時点では利用可能なデータが存在せず評価不能)
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(追加的有用性評価に利用可能な臨床試験が存在しない)
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ・ SRの結果、ブリーバラセタムとレベチラセタムを直接比較したRCTは特定されなかった。 ・ ブリーバラセタムとプラセボを比較したRCTは特定されなかった。 ・ ブリーバラセタムの単剤療法に関する観察研究(単群の研究)が特定されたが、レベチラセタムの単剤療法の有効性を検証したRCTや観察研究と、研究デザインや患者背景等に大きな異質性が認められることから、MAIC等の統計手法を用いた間接比較の実施は困難であると判断した。 ・ 現時点(2025年9月)において、利用可能なレジストリに登録された臨床試験等は確認されなかった。

表 2-4-2 ブリーバラセタム分析対象集団(b)の追加的有用性に関する評価(発作抑制)

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
介入	ブリーバラセタム+薬物療法
比較対照	レベチラセタム+薬物療法
アウトカム	指定なし
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 checked="" 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	<ul style="list-style-type: none"> • NMA の結果、ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する完全発作消失率の OR は 1.208(95%CI 0.457, 3.194) であり、点推定値では 1 を超えているものの、95%信頼区間の幅は広く、結果の解釈を慎重に行う必要がある。 • ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する 50%レスポンドー達成率の OR は 0.787(95%CI 0.554, 1.118)であり、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの有効性が劣る可能性が否定できない。 • NMA において、50%レスポンドー達成は「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」と定義して分析されていることから、50%レスポンドー達成の OR は、50%-99%の発作減少と完全発作消失(100%の発作減少)を合算したアウトカムに対する OR とみなすことができると考えられる。 • 完全発作消失と、完全発作消失を包含する 50%レスポンドー達成で相反する結果が得られている点は解釈が困難であり、レベチラセタムと比較したブリーバラセタムの発作抑制に関する有効性は現時点では明確に示されているわけではないと考えられる。

表 2-4-3 ブリーバラセタム分析対象集団(b)の追加的有用性に関する評価(有害事象による治療中断)

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
介入	ブリーバラセタム+薬物療法
比較対照	レベチラセタム+薬物療法
アウトカム	指定なし
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	<ul style="list-style-type: none"> • NMAの結果、ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する有害事象による治療中断率のORは、0.678(95%CI 0.397, 1.158)と点推定値では1を下回っていた。 • ただし、製造販売業者が実施したNMAの手法には課題があると考えられ、得られた結果に一定の不確実性があることに留意が必要である。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

分析対象集団(a)

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他(2025 年 9 月時点では利用可能なデータが存在せず分析不能)

分析対象集団(b)

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他(「発作抑制」に関しては現時点で追加的有用性を示す明確な根拠が不足しているが、「有害事象による治療中断」については追加的有用性が示されていると判断したため、費用効果分析を実施することが妥当である)

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者は分析不能と判断したため、分析対象集団(a)における費用効果分析は実施しなかった。

3.1.1 レベチラセタム+薬物療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b))

製造販売業者は分析対象集団(b)について、マルコフモデルを構築し、ブリーバラセタム+薬物療法の費用効果分析を実施した。マルコフモデルは、部分発作の減少率を3つに層別化した健康状態、後治療、死亡で構成されていた。製造販売業者が設定した分析モデルの構造を図3-1-1に示す。

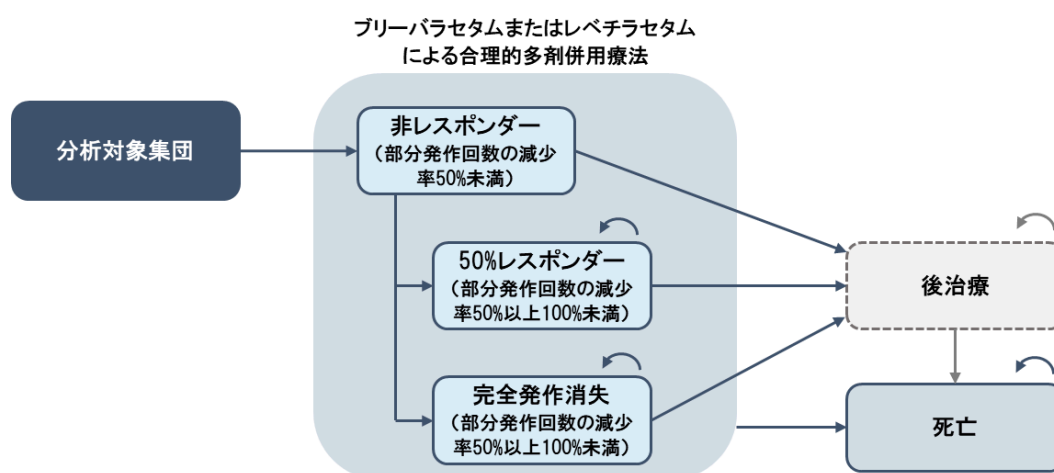


図 3-1-1. 分析モデルの構造(製造販売業者報告書の図 4-1-2-1 を改変)

製造販売業者が想定した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。

分析は 1 サイクル ████████ で、生涯にわたる費用と効果の推計が行われた。分析の立場は公的医療の立場と設定された。

効果指標には QALY が用いられた。追加的有用性は製造販売業者によって実施された NMA より推計されたレベチラセタムを基準としたブリーバラセタム+薬物療法のオッズ比に基準となるレベチラセタムの確率を乗じて算出されていた。QOL 値は、韓国の 16 歳以上の一般人を対象にタイムトレードオフ法で測定された QOL 値調査研究の結果[22]が引用されていた。

費用について、ブリーバラセタムは添付文書より 1 日あたり投与可能な最大量が設定され、レベチラセタムはレセプトデータ解析より推定された個々の症例における 1 日あたり最大投与量の中央値が設定された。また、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により算出された、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に基づき設定された。その他、てんかん治療に関わる管理費用について、標準的な診療プロセスに基づいた積み上げ費用を算定し、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 ████████ に対するインタビューにより同定された。なお、費用の算出には 2025 年 4 月時点の診療報酬点数及び薬価が使用されていた。費用は公的医療費(直接医療費)の範囲と設定された。

維持治療の継続率は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[23]と日本で行われたデータベース研究で報告された結果[24]に基づいて設定された。てんかん患者の死亡リスクについては、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が使用され、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が使用されていた[25, 26]。

治療期間中において、ブリーバラセタムまたはレベチラセタムによる治療では有害事象による治療の中断が ████████ で発生すると設定し、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を中止して後治療に移行することとされた。ただし、分析モデルの不確実性を最小化するため、後治療においては、分析対象技術及び比較対照技術以外の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される効果は計上しないこととされた。

割引率は分析ガイドラインに則り、費用及び効果ともに年率 2%で現在価値に割引された。

製造販売業者による対象集団(b)における基本分析の結果を表 3-1-1-1 に示す。

製造販売業者は生涯におけるブリーバラセタム+薬物療法の増分費用は 1,479,484 円、増分効果は 0.475QALY と推計した。この結果より、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 を下回ったと報告した。

表 3-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

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

3.1.2 レベチラセタム+薬物療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(b))

3.1.2.1 分析対象集団(b)の追加的有用性

製造販売業者の分析モデルでは、NMA で発作抑制(完全発作消失率及び 50%レスポンス達成率)及び有害事象による治療中断率の両面で追加的有用性が示されていることを仮定し、レベチラセタム+薬物療法の確率に、これらの有効性を一律に乗じてブリーバラセタム+薬物療法のパラメータを設定していた。

2.4 で述べたように公的分析が実施した SR では、てんかん発作の抑制については「追加的有用性が示されていない」、有害事象による治療中断率については「追加的有用性が示されている」と判断したため、発作抑制については効果同等として(治療効果の OR をすべて 1.0 に置換した上で)費用効果分析を行った。

3.1.2.2 分析モデルにおける維持治療の継続率

・ 継続率の差について

製造販売業者の分析モデルでは、「50%レスポンス」及び「完全発作消失」の健康状態となった患者は、その後維持治療を実施するが、一定の確率で治療中断が生じる設定となっていた。そして、ブリーバラセタムの継続率には、国際共同試験(RCT)である N01353 試験と N01379 試験のフォローアップ解析[23]から得られたデータ、レベチラセタムに関しては JMDC に基づく観察研究から得られたデータ[24]が用いられていた。その結果、レベチラセタムと比較して、ブリーバラセタムに高い治療継続率が推計されていた(3 ヶ月ごとの治療脱落率:レベチラセタム ██████ vs. ブリーバラセタム ██████)。しかし、RCT と観察研究では研究デザインや患者背景等が異なるため、これらの単純な比較によって「ブリーバラセタムの維持治療継続率が高い」とする設定には課題があると考えられた。

特に、ブリーバラセタムやレベチラセタムに限らず、抗てんかん薬による治療中断の理由としては、てんかん発作抑制効果の不十分さ、服薬アドヒアランス不良、有害事象、費用等の多面的な要素が想定される。その中で、公的分析において、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が示されたアウトカムは「有害事象による治療中断」のみである。さらに、この「有害事象による治療中断」は、生涯にわたる長期的な検証ではなく、RCT という短期間かつ管理された特殊環境下で収集されたデータを間接比較により検証したものであり、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの生涯にわたる維持治療継続率が高いことを示す実データは提示されていない点に留意する必要がある。加えて、他の重要な要素である「発作抑制」については追加的有用性が示されなかったことを考慮すると、実臨床において、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの生涯にわたる維持治療の継続率が高くなるかは必ずしも明らかではないと考えられた。仮に、ブリーバラセタムとレベチラセタム間で維持治療の継続率に差があったとしても、実データが提示されていない現時点では、その差の大きさは頻度論的 NMA で推計された「有害事象による治療中断率」の OR と同程度、もしくは小さくなると仮定するのが妥当であると考えられた。

・ データソースについて

レベチラセタムの治療継続率の推計に際して、製造販売業者は JMDC データベースを解析した観察研究である Chen2023 [24]のデータを使用した。この Chen2023 [24]では、「抗てんかん薬未治療患者(treatment-naïve patients)」を除いた、本分析対象集団により合致すると考えられる「抗てんかん薬による治療経験がある患者(treat-experienced patients)」のデータが報告されているにも関わらず、製造販売業者は抗てんかん薬未治療患者と抗てんかん薬による治療経験がある患者を合わせた全体集団データを用いて、レベチラセタムの治療継続率を推計していた。全体集団データを、本分析対象集団に適用させるのは議論の余地があると考えられたが、抗てんかん薬による治療経験がある患者のサブグループに限定した場合にはサンプルサイズが限られることや、他に利用可能なエビデンスが限定的であることを考慮して、公的分析では Chen2023 における全体集団データの使用を受け入れた。

3.1.2.3 分析モデルにおける後治療の設定

製造販売業者は分析モデルにおいて、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た後に、ブリーバラセタムとレベチラセタムを含まない合理的多剤併用療法、迷走神経刺激療法、外科手術等により治療される健康状態を「後治療」と定義した。この「後治療」の健康状態に移行する条件として、「 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。」や「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。」(製造販売業者報告書 p.95)が設定されていた。そして、この「後治療」については、分析の不確実性を排除することを理由に、発生する費用及び獲得される効果は計上しない、つまり発生する費用及び獲得される効果は“0”

であると設定した。しかし、これは「死亡」と同等の状態であることを意味する。当然ながら、「後治療」の患者は生存しているので、費用と QOL 値が“0”になることは有り得ない。したがって、製造販売業者の「後治療」に関する設定は妥当でないと考えられた。

3.1.2.4 健康状態の QOL 値

製造販売業者は、費用効果分析を行うにあたって、各健康状態の QOL 値について、韓国的一般人を対象とした、ビニエツ法(記述された健康状態について一般人にその状態を想起させることにより評価を行う手法)に基づく QOL 値データを用いた[22](完全発作消失:0.899、50%レスポonder:0.493、非レスポonder:0.303)。ビニエツ法は、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 年度版において、「8.6 対象者本人から回答を得ることが困難な場合などには、仮想的な健康状態のシナリオを用いて、一般の人々を対象に(中略)測定してもよい。」と位置付けられているものである。測定に用いられた「仮想的な健康状態についてのシナリオ」を表 3-1-2-1 に示す。

表 3-1-2-1 タイムトレードオフ法における健康状態の定義(Kang2014)

(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らなければ通常の生活(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。

	<ul style="list-style-type: none"> 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)。

(製造販売業者報告書 p.100-101 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)より引用)

シナリオを参照すると、ベースラインの健康状態について、「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。」といった状態が想定されている。つまり、発作時に「意識消失、転倒、及び記憶障害」が必発し、この発作が月に10回以上の頻度で生じることを前提としていた。本分析対象集団への適用可否については議論の余地があるが、Hausterらの報告では部分発作を有する患者のうち、意識消失を伴う発作は約64%であったことが示されており[27]、製造販売業者が用いたシナリオは、部分発作を有するてんかん患者の中でも比較的重症度の高い状態を想定していると考えられた。公的分析では、重症度の高い状態を想定した Kang2014 [22]に基づく設定を、一律に部分発作を有する患者全体に適用することには課題があると考えた。

また、公的分析によるハンドサーチにおいて、てんかん患者本人を対象に測定した QOL 値データを集積した SR が特定された(Boccaletti 2024)[28]。当該 SR では、成人における焦点性てんかんと原発性全般化強直間代発作を有する患者を対象に測定した QOL 値が報告されており(Boccaletti 2024)[28]、多くの研究において、QOL 値は 0.60-1.00 程度の範囲に分布することが示されていた(「別添 表 6-3 てんかんの部分発作を有する患者における QOL 値(Boccaletti2024 より引用作成)」を参照)。具体例として、製造販売業者の分析モデルにおける「非レスポンドー」の QOL 値は 0.303 と設定されているが、Phumart2018[29]において、これに近い健康状態と推察される「People with focal epilepsy, seizure reduction or no seizure improvement(焦点性てんかんを有し、発作の減少または発作の改善が認められない患者)」の QOL 値は 0.76 と報告されている。また、ブリーパラセタムの臨床試験である N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験では、部分発作を有するてんかん患者を対象に、EQ-5D-3L を用いた QOL 値の測定が行われており、ベースライン時の QOL 値は 0.759 であったことが報告されている。Kang2014 における QOL 値(完全発作消失:0.899、50%レスポンドー:0.493、非レスポンドー:0.303)は、上述のてんかん患者本人を対象として測定した QOL 値と比較して低値であり、実態との乖離が懸念された。

以上の点から、公的分析では Kang2014 における QOL 値を採用せず、部分発作を有するてんかん患者本人から測定された QOL 値を利用することが適切であると判断した。

3.1.2.5 後発医薬品の価格設定

製造販売業者では、レベチラセタムの費用推計に際して、2025年4月時点におけるイーケプラ錠の薬価が使用されていたが、このレベチラセタム(イーケプラ®錠)には後発医薬品が発売されている。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年度版において「10.9 比較対照技術に後発医薬品(バイオシミラーを含む)が存在する場合は、それらの価格を用いた分析もあわせて提出する。」とされているものの、製造販売業者報告書では後発医薬品価格を考慮した分析は実施されていなかった。このため、公的分析は後発医薬品の価格設定を考慮したシナリオ分析を実施した。

3.1.2.6 ベースラインリスクの設定

製造販売業者の分析では「非レスポnderから各健康状態への移行確率」の推計に際して、レベチラセタム群では、NMAで推定されたプラセボに対するレベチラセタムの有効性を適用させた。一方、ブリーバラセタム群については、NMAから推計されたレベチラセタムに対するブリーバラセタムの有効性パラメータ(OR)を、レベチラセタムの確率に乗じることによって推計を行った(表 3-1-2-2、企業提出モデル ClinicalParam タブ C14-16 セル及び F14-16 セル)。すなわち、プラセボに対するレベチラセタムの有効性(イベント発生率)をベースラインリスクと定義して、これを基準にブリーバラセタム群における健康状態間の移行確率を推計していた。

表 3-1-2-2 企業分析において設定された有効性に関するパラメータ

アウトカム	オッズ比*	BRV+薬物療法	LEV+薬物療法
完全発作消失率	1.208	■	■
50%レスポnder達成率	0.787	■	■
有害事象による治療中断率	0.678	■	■

BRV: ブリーバラセタム、LEV: レベチラセタム

* 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
(製造販売業者報告書 p.98 表 4-2-2-1. 追加的有用性に関するパラメータ より引用)

この文脈における「プラセボ」は「評価対象技術及び比較対照技術を除く薬物療法」に上乗せしてプラセボを投与したことを仮定したものであり、公的分析では、NMAの分析手法や薬物療法の内容(併用療法の薬剤)等によって、プラセボに対するレベチラセタムの有効性、つまり分析モデルにおけるベースラインリスクが異なる可能性があると考えた。しかし、利用可能なデータが限られていることを考慮して、公的分析は製造販売業者の設定を受け入れた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

分析対象集団(b)

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

製造販売業者が分析対象集団(b)に対する費用対効果の推計を実施するにあたって、使用した手法やパラメータ等のうち、学術的観点から再分析が必要と思われる箇所を以下に示す。

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) 分析対象集団(b)の追加的有用性
- b) 分析モデルにおける維持治療の継続率
- c) 分析モデルにおける後治療の設定
- d) 健康状態の QOL 値

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

- e) 後発医薬品の価格設定

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 分析対象集団(b)の追加的有用性

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	98	表 4-2-1-1

【報告書等の記述】

分析モデルに設定した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。

製造販売業者報告書 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%レスポンス達成率	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

【具体的な再分析の内容】

3.1 で述べたとおり、公的分析が実施した SR では、てんかん発作の抑制については「追加的有用性が示されていない」、有害事象による治療中断率については「追加的有用性が示されている」と判断したため、公的分析では、てんかん発作の抑制に関するアウトカム(完全発作消失率及び50%レスポンス達成率)に OR=1.000 を適用した分析を基本分析として実施した。

一方で、製造販売業者は、「完全発作消失が臨床的に最も重要なアウトカムであるため、この完全発作消失において OR が 1 を上回ったことから、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」ことを主張していた。そこで、公的分析では 50%レスポンス達成率のオッズ比には 1.000、完全発作消失率のオッズ比には 1.208 (95%CI 0.457, 3.194)を適用した分析、製造販売業者の設定通りに、50%レスポンス達成率のオッズ比に 0.787(95%CI 0.554, 1.118)、完全発作消失率のオッズ比に 1.208 (95%CI 0.457, 3.194)を適用した感度分析を併せて実施した。

3.4.2 分析モデルにおける維持治療の継続率

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	98	表 4-2-1-2

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

公的分析は研究デザイン等が異なる RCT と観察研究を単純に比較することによってブリーバラセタムの治療継続率が高いとすることには課題があり、生涯にわたる治療継続率の推計方法に関する妥当性について再検討する必要があると判断した。

前章で述べたとおり、公的分析は SR の結果に基づき、てんかん発作の抑制については「追加的有用性が示されていない」、有害事象による治療中断率については「追加的有用性が示されている」と判断している。抗てんかん薬による治療中断の理由としては、てんかん発作抑制効果の不十分さ、服薬アドヒアランス不良、有害事象、費用等の多面的な要素が想定されるが、この中で公的分析において、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が示された要素は「有害事象による治療中断」のみであり、他の要素であるてんかん発作抑制効果や服薬アドヒアランスなどの改善を示す十分なエビデンスが示されているとは言い難い。そこで、3.1 で述べたように公的分析では、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの維持治療の継続率が改善する場合、その効果(差)は最大でも製造販売業者の SR で得られた「有害事象による治療中断」の抑制効果分に相当すると仮定した。具体的には、レベチラセタム群の維持治療中断率に、「有害事象による治療中断率」の $OR=0.678$ を乗じることにより推定した治療継続率をブリーバラセタム群の維持治療継続率とする分析を基本分析として実施した。

また、NMA によってブリーバラセタム群、またはレベチラセタム群の有害事象による治療中断率が推計されているが(製造販売業者報告書 表 4-2-1-1)、この有害事象による治療中断率を維持治療の継続率として適用させた場合の分析をシナリオ分析として実施した。

製造販売業者報告書 表 4-2-1-1. 追加的有用性に関するパラメータ(一部再掲)

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
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

3.4.3 分析モデルにおける後治療の設定

表 3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.3	95	表 4-1-3-1

【報告書等の記述】

後治療

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。

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	タブ	開始行番号(あるいは図表番号)
分析モデル	InterventionArm_BRV	費用 (AD)
	Comparator1Arm_LEV	QOL 値 (BH)

【報告書等の記述】

健康状態の患者割合に対して、対となる費用及び効果(QOL 値)について、列が設定されていない。

【具体的な再分析の内容】

3.1 で述べたとおり、公的分析は「後治療」の患者について、発生する費用及び獲得される効果は”0”とする、すなわち「死亡」と同等の状態として扱う設定は妥当ではないと考えた。公的分析では製造販売業者に対し「後治療」において本来想定される、費用及び QOL 値の提示を求めたが、具体的な値は提供されなかった。そこで、公的分析では、分析モデルの「後治療」に「非レスポonder」の費用及び QOL 値を適用した分析を基本分析として実施した。「後治療」に移行する患者はてんかん発作抑制効果が不十分、または有害事象等により治療を中止した状態であり、非レスポonderに比較的近い健康状態であると考えられたためである。

3.4.4 健康状態の QOL 値

表 3-4-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	100	表 4-2-2-1

【報告書等の記述】

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。

製造販売業者報告書 表 4-2-2-1. 製造販売業者が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 [22]
50%レスポonder	0.493					
非レスポonder	0.303					

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、費用効果分析を行うにあたって韓国の一般人を対象とした、ビニエツ法に基づく QOL 値データである Kang2014 を引用している。しかし、3.1 で述べたとおり、公的分析は Kang2014 に基づく設定を、一律に部分発作を有する患者全体に適用することには課題があり、その妥当性を検討する必要があると判断した。

公的分析がハンドサーチによる文献調査を実施したところ、ブリーバラセタムの臨床試験である N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験において QOL 値(EQ-5D-3L)の測定が行われていることが確認された。そこで、製造販売業者に照会を行ったところ、分析モデルにおける「非レスポonder」、「50%レスポonder」及び「完全発作消失」の健康状態について、当該 3 試験で得られた QOL 値が製造販売業者より提供されたため、公的分析では、この QOL 値データを基本分析に採用した(表 3-4-4)。

表 3-4-4 製造販売業者の設定 QOL 値と再分析の基本分析で使した QOL 値

出典	Kang2014	製造販売業者によるプール解析から得られた QOL 値
健康状態	[製造販売業者の設定 QOL 値]	[再分析の基本分析の設定 QOL 値]
完全発作消失	0.899	■
50%レスポonder	0.493	■
非レスポonder	0.303	■

*換算に際して、日本語版 EQ-5D-3L のタリフが用いられた。また、N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験の 3 試験のデータをプールして解析が行われた。

ただし、N01252 試験、N01253 試験及び N01254 試験には日本人が含まれておらず、日本人集団への適用に課題がある可能性が否定できなかったことから、てんかん患者本人を対象に QOL 値を測定した他の文献についても検討を行った。その結果、製造販売業者の分析モデルで定義された健康状態と概ね合致する健康状態の QOL 値を報告した 2 文献を新たに特定した (Väätäinen2020、Selai 2005)[30, 31]。公的分析ではこれらの文献で報告された QOL 値を用いて、シナリオ分析を実施した。シナリオ分析で使した文献の概要及び QOL 値を表 3-4-5 に示す。

表 3-4-5 シナリオ分析で使した文献の概要及び QOL 値

文献名	Väätäinen2020 [30] (Mulhern2017 [32], Marson2007 [33])	Selai2005 [31]
測定国	イギリス	イギリス
研究デザイン	非盲検 RCT (SANAD study)	前向き観察研究
使した尺度	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L
測定した集団	てんかん患者 (症候性または原因不明の部分発作 87.6%*)	てんかん患者
測定した集団の 治療歴	未治療 82.1%* 単剤療法 15.5%* 寛解後の再発 2.5%*	併用療法 100%
測定した集団の BRV の使用歴	なし	なし

測定した集団の併用薬剤	なし	トピラマート、ラモトリギン、ガバペンチン、クロバザム、ビガバトリン
シナリオ分析で用いた QOL 値	完全発作消失 0.869 50%レスポンドー 0.805 非レスポンドー 0.623	完全発作消失 0.9418 50%レスポンドー 0.9289 (※発作回数月1回以上とした) 非レスポンドー 0.8288

*記載した情報は SANAD study 全体の集団情報のため、測定した集団とは限らない可能性がある

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 後発医薬品の価格設定

表 3-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	101-102	表 4-2-3-1、表 4-2-3-2

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

比較対照技術であるレベチラセタム(先発医薬品: イーケプラ錠)には後発医薬品が発売されているが、製造販売業者報告書では、後発医薬品の価格設定に基づく分析は実施されていなかった。そこで公的分析は、レベチラセタムの薬価に後発医薬品の価格を適用させたシナリオ分析を実施した。

2025 年 10 月 22 日時点でレベチラセタムの後発医薬品として、レベチラセタム錠 250mg 及び 500mg がそれぞれ 12 社から販売されていたことから、この 12 社の平均価格を採用した。レベチラセタムの後発医薬品の薬価を表 3-5-2 に示す。

表 3-5-2 レベチラセタムの後発医薬品の最新薬価(2025年10月22日時点)

成分名	品名	薬価(最新)	平均薬価
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「JG」	25.40 円	25.5 円
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「VTRS」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「アメル」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「杏林」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「サワイ」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「タカタ」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「トーワ」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「日医工」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「日新」	26.30 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「明治」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠250mg「サンド」	25.40 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「JG」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「VTRS」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「アメル」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「杏林」	46.00 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「サワイ」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「タカタ」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「トーワ」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「日医工」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「日新」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「明治」	41.60 円	
レベチラセタム	レベチラセタム錠500mg「サンド」	41.60 円	

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(b)に対して実施した分析

- | |
|--|
| <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"/> 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない |
| <input type="checkbox"/> その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団(b)(てんかんの部分発作を有し、併用療法による治療を受ける患者)における製造販売業者及び再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1 及び表 4-1-1-2 に示す。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

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

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ブリーバラセタム +薬物療法	21.203	0.023	7,462,763	1,099,134	48,163,534
レベチラセタム +薬物療法	21.180		6,363,629		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

分析対象集団(b)(てんかんの部分発作を有し、併用療法による治療を受ける患者)の再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移を表 4-1-2 に示す。

表 4-1-2 分析対象集団(b)の再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.475	1,479,484	3,117,465
a	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンド率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定	0.614	1,898,856	3,090,530
a+b	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンド率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率 =LEV 治療継続率 × BRV の OR	0.215	1,179,200	5,475,628
a+b+c	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンド率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率 =LEV 治療継続率 × BRV の OR +後治療に非レスポンドの費用と QOL 値を入れ込む +企業解析データの QOL 値に置き換え	0.023	1,099,134	48,163,534

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

製造販売業者の分析モデルに基づく再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲で、一元論的感度分析を実施した。再分析で変更した QOL 値(完全発作消失、50%レスポンドー、非レスポンドー)及び割引率に関する結果を表 4-2 に示す。

表 4-2 一元論的感度分析の結果(分析対照集団(b))

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
[QOL 値]完全発作消失	0.719	1.000	製造販売業者設定(±20%)	238,916,025	33,182,828
[QOL 値]50%レスポンドー	0.637	0.955	製造販売業者設定(±20%)	Dominated	17,468,786
[QOL 値]非レスポンドー	0.613	0.919	製造販売業者設定(±20%)	14,353,490	Dominated
割引率/年	0%	4%	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	44,456,746	51,361,068

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表 4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
追加的有用性 完全発作消失率 の OR を企業設 定	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンドー率 OR=1 有害事象による中断率 OR= 企業設定	完全発作消失率 OR=企業設定 50%レスポンドー率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企 業設定	48,163,534	0.030	1,095,399	35,958,658
追加的有用性 企業設定の追加 的有用性の結果 をすべて受け入 れた場合	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンドー率 OR=1 有害事象による中断率 OR= 企業設定	完全発作消失率 OR=企業設定 50%レスポンドー率 OR=企業 設定 有害事象による中断率 OR=企 業設定	48,163,534	0.024	890,331	37,840,130
治療継続率	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンドー率 OR=1 有害事象による中断率 OR= 企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治 療継続率=LEV 治療継続率 ×BRV の OR	完全発作消失率 OR=1 50%レスポンドー率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企 業設定 +2 サイクル目以降は有害事象 による中断率を適用	48,163,534	0.036	1,644,153	45,092,129

<p>QOL 値 Väätäinen2020</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポonder率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポonderの費用と QOL 値を入れ込む +企業解析データの QOL 値に置換</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポonder率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポonderの費用と QOL 値を入れ込む +Väätäinen2020 の QOL 値に置換</p>	<p>48,163,534</p>	<p>0.072</p>	<p>1,099,134</p>	<p>15,212,701</p>
<p>QOL 値 Selai2005</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポonder率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポonderの費用と QOL 値を入れ込む +企業解析データの QOL 値に置換</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポonder率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポonderの費用と QOL 値を入れ込む +Selai2005 の QOL 値に置換</p>	<p>48,163,534</p>	<p>0.039</p>	<p>1,099,134</p>	<p>28,464,305</p>

<p>後発医薬品の設定</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポンド率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポンド者の費用と QOL 値を入れ込む +企業解析データの QOL 値に置換</p>	<p>完全発作消失率 OR=1 50%レスポンド率 OR=1 有害事象による中断率 OR=企業設定 +2 サイクル目以降、BRV の治療継続率=LEV 治療継続率×BRV の OR +後治療に非レスポンド者の費用と QOL 値を入れ込む +企業解析データの QOL 値に置換 +レベチラセタムの後発医薬品価格に置換</p>	<p>48,163,534</p>	<p>0.023</p>	<p>1,149,854</p>	<p>50,386,057</p>
-----------------	--	---	-------------------	--------------	------------------	-------------------

4.4 分析結果の解釈

ブリーバラセタムの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1～表 4-4-2 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	てんかんの部分発作を有する以下の患者を分析対象集団とする。 単剤療法による治療を受ける患者
比較対照技術	レベチラセタム(評価対象技術：ブリーバラセタム)
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 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 <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(臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能)
そのように判断した理由	追加的有用性評価及び費用対効果評価に利用可能なブリーバラセタムの臨床データが存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

5. 参考文献

- [1] SMC. brivaracetam (Briviact) 2016 [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brivaracetam-briviact-fullsubmission-116016/>].
- [2] HAS. BRIVIACT (brivaracétam), antiépileptique 2017 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2664617/fr/briviact-brivaracetam-antiepileptique].
- [3] IQWiG. [A16-08] Brivaracetam - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2016 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-08.html>].
- [4] CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION BRIVARACETAM (Brivlera — UCB Canada Inc.) 2017 [Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0484_complete_brivlera_jan-27-17.pdf].
- [5] PBAC. 7.09 BRIVARACETAM Tablets 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg and oral solution 10 mg/mL, Briviact®, UCB Pharma 2017 [Available from: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/brivaracetam-psd-november-2017.pdf>].
- [6] CADTH. Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report Brivaracetam (Brivlera) 2017 [Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0484_Brivlera_PE_Report.pdf].
- [7] CADTH. Common Drug Review Clinical Review Report Brivaracetam (Brivlera) 2017 [Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0484_Brivlera_CL_Report.pdf].
- [8] 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 double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. *Epilepsy Res.* 2018;141:73-82.
- [9] 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):1345-54.

- [10] Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 1991;32(4):539-42.
- [11] Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure*. 2004;13:S66-S70.
- [12] 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):1007-20.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Pedder H, Dias S, Bennetts M, Boucher M, Welton NJ. Joining the Dots: Linking Disconnected Networks of Evidence Using Dose-Response Model-Based Network Meta-Analysis. *Med Decis Making*. 2021;41(2):194-208.
- [17] Sofia Dias NJW, Alex J Sutton, AE Ades. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS 2011 [updated April 2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/pdf/Bookshelf_NBK310366.pdf.
- [18] 八木 和, 武田 明, 河合 逸, 他. NH-15(clobazam クロバザム)の薬効評価 難治てんかんに対する不活性プラセボとの二重盲検比較試験による検討. *医学のあゆみ*. 1995;174(3):229-41.
- [19] NICE. Epilepsies in children, young people and adults 2025 [updated January 30 2025. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/5-Treating-epileptic->

[seizures-in-children-young-people-and-adults#focal-seizures-with-or-without-evolution-to-bilateral-tonic-clonic-seizures](#).

[20] Welfare AIoHa. Epilepsy in Australia 2022 [updated 24 Mar 2022]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-disease/epilepsy-in-australia/contents/treatment-and-management-of-epilepsy>.

[21] EpLink. Clinical Guidelines for the management of Epilepsy in Adults and Children 2020 [updated March 2020]. Available from: https://clinictocommunity.ca/wp-content/uploads/2021/01/ManagementGuidelines_Nov2020.pdf.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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):e15017.

[25] 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.

[26] Fazel S, Wolf A, Langstrom 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.

[27] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453-68.

[28] Boccaletti S, Lucas E, Nixon A, Boskovic N, Di Dato G. Systematic literature review of the humanistic and economic burden of focal epilepsy and primary generalized tonic-clonic seizures in adults. *Epilepsia Open.* 2024;9(6):2055-86.

- [29] Phumart P, Limwattananon C, Kitwitee P, Unnwongse K, Tiamkao S. EQ-5D-based utilities and healthcare utilization in Thai adults with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;83:140-6.
- [30] Vaatainen S, Soini E, Peltola J, Charokopou M, Taiha M, Kalviainen R. Economic Value of Adjunctive Brivaracetam Treatment Strategy for Focal Onset Seizures in Finland. *Adv Ther.* 2020;37(1):477-500.
- [31] Selai CE, Trimble MR, Price MJ, Remak E. Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):733-9.
- [32] Mulhern B, Pink J, Rowen D, Borghs S, Butt T, Hughes D, et al. Comparing Generic and Condition-Specific Preference-Based Measures in Epilepsy: EQ-5D-3L and NEWQOL-6D. *Value Health.* 2017;20(4):687-93.
- [33] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9566):1000-15.

6. 別添

表 6-1-1 公的分析におけるシステマティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団 (a)RCT)

試験名	書誌情報
Y. W. Cho, et al.	Cho YW, Kim DH, Motamedi GK. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. <i>Seizure</i> . 2011;20(4):336-9.
B. K. Jaiswal, et al.	Jaiswal BK, Bhoi SK, Jha M, Samal P, Porey C. Equipotency of lacosamide to levetiracetam in new onset focal epilepsy: A randomized controlled trial. <i>Journal of Neurosciences in Rural Practice</i> . 2023;14(4):622-8.
J. H. Kim, et al.	Kim JH, Lee SK, Loesch C, Namgoong K, Lee HW, Hong SB. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: A long-term, randomized, open-label trial. <i>Epilepsia</i> . 2017;58(4):e70-e4.
A. Marson, et al.	Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2021;397(10282):1363-74.
S. H. Suresh, et al.	Suresh SH, Chakraborty A, Virupakshaiah A, Kumar N. Efficacy and Safety of Levetiracetam and Carbamazepine as Monotherapy in Partial Seizures. <i>Epilepsy Research and Treatment</i> . 2015;2015:415082.
E. Trinka, et al.	Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 2013;84(10):1138-47.

K. J. Werhahn, et al.	Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2015;56(3):450-9.
H. Zhu, et al.	Zhu H, Deng X, Feng L, Lian Y, Han X, Guo Z, et al. Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: A multicenter, open-label, randomized study. <i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i> . 2022;28(7):1072-80.
兼子直, et al.	兼子 直, Chan R, 中津 智, 吉田 克. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性 多施設共同無作為化非盲検第3相試験. <i>てんかん研究</i> . 2015;32(3):519-32.
兼子直, et al.	兼子 直, 吉田 克, 越阪部 徹, 中津 智. 成人部分てんかんに対する levetiracetam 長期単剤療法の有効性と安全性 多施設共同無作為化非盲検第3相試験. <i>臨床精神薬理</i> . 2017;20(8):927-36.

表 6-1-2 公的分析におけるシステマティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団(a)非 RCT)

試験名	書誌情報
T. M. Alsaadi, et al.	Alsaadi TM, Shatzel A, Marquez AV, Jorgensen J, Farias S. Clinical experience of levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1-year follow-up study. <i>Seizure</i> . 2005;14(2):139-42.
T. M. Alsaadi, et al.	Alsaadi TM, Thieman C, Zusman EE. Levetiracetam monotherapy for adults with localization-related epilepsy. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2002;3(5):471-4.
C. Del Bianco, et al.	Del Bianco C, Placidi F, Liguori C, Mari L, Ulivi M, Ornello R, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: A retrospective study. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2019;94:178-82.
E. Faught, et al.	Faught E, Helmers S, Thurman D, Kim H, Kalilani L. Patient characteristics and treatment patterns in patients with newly diagnosed epilepsy: A US database analysis. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2018;85:37-44.
S. Gurbani, et al.	Gurbani S, Chayasirisobhon S, Gurbani A, Tovar S, Pietzsch E, Spurgeon B. Effectiveness at 24 Months of Single-Source Generic Carbamazepine, Lamotrigine, or Levetiracetam in Newly Diagnosed Focal Epilepsy. <i>Permanente Journal</i> . 2020;25:1-3.
B. S. Kang, et al.	Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. <i>Epileptic Disorders</i> . 2013;15(3):302-10.
S. Lattanzi, et al.	Lattanzi S, Foschi N, Martellino C, Audenino D, Boero G, Bonanni P, et al. Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study. <i>Neurology & Therapy</i> . 2024;13(2):389-98.
R. Li, et al.	Li R, Zhou Q, Ou S, Wang Y, Li Y, Xia L, et al. Comparison of long-term efficacy, tolerability, and safety of oxcarbazepine,

	lamotrigine, and levetiracetam in patients with newly diagnosed focal epilepsy: An observational study in the real world. <i>Epilepsy Research</i> . 2020;166:106408.
S. Mintzer, et al.	Mintzer S, Miller R, Shah K, Chervoneva I, Nei M, Skidmore C, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2016;58:127-32.
L. N. Ranganathan, et al.	Ranganathan LN, Kulkarni G, Kakkad A, Korukonda K, Chouksey N. First clinical post-approval, observational study to assess clinical safety and effectiveness of brivaracetam sustained-release formulation in real-life settings of India: BEAM study. <i>Seizure</i> . 2025;125:132-9.
L. Ricci, et al.	Ricci L, Croce P, Pulitano P, Boscarino M, Zappasodi F, Narducci F, et al. Levetiracetam Modulates EEG Microstates in Temporal Lobe Epilepsy. <i>Brain Topography</i> . 2022;35(5):680-91.
A. Sharma, et al.	Sharma A, Korukonda K, Haldar A, Misra UK, Anand RV, Dave Y, et al. A multicenter, cross-sectional analysis to assess the safety and usage pattern of brivaracetam in the management of partial-onset seizure with BAEs-BREEZE study: A post-hoc analysis. <i>Epilepsia Open</i> . 2025;10(1):134-42.
F. Siddiqui, et al.	Siddiqui F, Soomro BA, Badshah M, Rehman EU, Numan A, Ikram A, et al. Efficacy and Safety of Brivaracetam in Persons With Epilepsy in a Real-World Setting: A Prospective, Non-Interventional Study. <i>Cureus</i> . 2023;15(12):e50313.
E. Söylemez, et al.	Söylemez E, Öztürk O, Baslo SA, Balçık ZE, Ataklı D. Metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome among patients with epilepsy on monotherapy. <i>Epilepsy and Behavior</i> . 2020;111.
Trishla, et al.	Trishla, Raj A, Ahmed I. Comparative Study of Efficacy and Safety of Levetiracetam and Carbamazepine in Partial Epilepsy. <i>International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research</i> . 2023;15(7):1147-52.

U. C. Wieshmann, et al.	Wieshmann UC, Baker G. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs-an internet study. Acta Neurologica Scandinavica. 2017;135(5):533-9.
H. Yilmaz	Yilmaz H. Comparison of motor activity and sleep in patients with complex partial seizures on levetiracetam treatment and a group of healthy subjects. Behavioural Neurology. 2007;18(3):165-70.
M. Yıldırım, et al.	Yıldırım M, Bektaş Ö, Akıncı Göktaş Ö, Yüksel MF, Şahin S, Tıraş Teber S. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center. Epilepsy and Behavior. 2021;116.
F. Zhu, et al.	Zhu F, Lang SY, Wang XQ, Shi XB, Ma YF, Zhang X, et al. Long-term Effectiveness of Antiepileptic Drug Monotherapy in Partial Epileptic Patients: A 7-year Study in an Epilepsy Center in China. Chinese Medical Journal. 2015;128(22):3015-22.
孝. 徳増, et al.	徳増 孝, 鈴江 京, 平野 京. 実臨床下におけるレベチラセタム単剤療法の有効性及び安全性 部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査. 診療と新薬. 2019;56(3):181-97.

表 6-2 公的分析におけるシステマティックレビューで特定した文献一覧(分析対象集団 (b)RCT)

試験名	書誌情報
S. Ahmad, et al.	Ahmad S, Clarke L, Hewett AJ, Richens A. Controlled trial of frusemide as an antiepileptic drug in focal epilepsy. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . 1976;3(4):621-5.
A. P. Aldenkamp, et al.	Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. <i>Epilepsia</i> . 2006;47(7):1153-9.
A. P. Aldenkamp, et al.	Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2000;41(9):1167-78.
J. Alving, et al.	Alving J, Kristensen O, Tsiropoulos I, Mondrup K. Double-blind placebo-controlled evaluation of flunarizine as adjunct therapy in epilepsy with complex partial seizures. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 1989;79(2):128-32.
J. Andrews, et al.	Andrews J, Chadwick D, Bates D, Cartlidge N, Boddie G, Bolel P, et al. Gabapentin in partial epilepsy. <i>Lancet</i> . 1990;335(8698):1114-7.
H. Anhut, et al.	Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B, et al. Gabapentin (neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: A double-blind, placebo-controlled study. <i>Epilepsia</i> . 1994;35(4):795-801.
Anonymous	Anonymous. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. <i>Neurology</i> . 1993;43(11):2292-8.
S. Arroyo, et al.	Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures. <i>Epilepsia</i> . 2004;45(1):20-7.

S. Arroyo, et al.	Arroyo S, Boothman BR, Brodie MJ, Duncan JS, Duncan R, Nieto M, et al. A randomised open-label study of tiagabine given two or three times daily in refractory epilepsy. <i>Seizure</i> . 2005;14(2):81-4.
A. A. Asadi-Pooya, et al.	Asadi-Pooya AA, Razavizadegan SM, Abdi-Ardekani A, Sperling MR. Adjunctive use of verapamil in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a pilot study. <i>Epilepsy & behavior</i> . 2013;29(1):150-4.
G. Barcs, et al.	Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2000;41(12):1597-607.
J. Bauer, et al.	Bauer J, Dienel A, Elger CE. Losigamone add-on therapy in partial epilepsy: a placebo-controlled study. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2001;103(4):226-30.
M. Baulac, et al.	Baulac M, Klement S. Efficacy and safety of Losigamone in partial seizures: a randomized double-blind study. <i>Epilepsy Research</i> . 2003;55(3):177-89.
M. Baulac, et al.	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. <i>Epilepsy research</i> . 2010;91(1):10-9.
E. Ben-Menachem, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2007;48(7):1308-17.
E. Ben-Menachem, et al.	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. <i>Epilepsy Research</i> . 2010;89(2):278-85.
E. Ben-Menachem, et al.	Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1996;37(6):539-43.

R. G. Beran, et al.	Beran RG, Berkovic SF, Buchanan N, Danta G, Mackenzie R, Schapel G, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study of vigabatrin 2 g/day and 3 g/day in uncontrolled partial seizures. <i>Seizure</i> . 1996;5(4):259-65.
T. Betts, et al.	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. <i>Seizure</i> . 2000;9(2):80-7.
A. Beydoun, et al.	Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. <i>Neurology</i> . 2005;64(3):475-80.
A. Biraben, et al.	Biraben A, Beaussart M, Josien E, Pestre M, Savet JF, Schaff JL, et al. Comparison of twice- and three times daily tiagabine for the adjunctive treatment of partial seizures in refractory patients with epilepsy: an open label, randomised, parallel-group study. <i>Epileptic Disorders</i> . 2001;3(2):91-100.
V. Biton, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(1):57-66.
V. Biton, et al.	Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2011;52(2):234-42.
D. Blum, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2006;67(3):400-6.
J. Boas, et al.	Boas J, Dam M, Friis ML, Kristensen O, Pedersen B, Gallagher J. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-

	resistant partial seizures. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 1996;94(4):247-52.
P. Boon, et al.	Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wroe S. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. <i>Epilepsy Research</i> . 2002;48(1):77-89.
F. Borlot, et al.	Borlot F, Wither RG, Ali A, Wu N, Verocai F, Andrade DM. A pilot double-blind trial using verapamil as adjuvant therapy for refractory seizures. <i>Epilepsy Research</i> . 2014;108(9):1642-51.
M. J. Brodie	Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. <i>Seizure</i> . 2004;13:S66-S70.
M. J. Brodie, et al.	Brodie MJ, Czapinski P, Pazdera L, Sander JW, Toledo M, Napoles M, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Cannabidivarin as Add-on Therapy in Participants with Inadequately Controlled Focal Seizures. <i>Cannabis and Cannabinoid Research</i> . 2021;6(6):528-36.
M. J. Brodie, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2005;46(1):31-41.
M. J. Brodie, et al.	Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. <i>Neurology</i> . 2010;75(20):1817-24.
M. J. Brodie, et al.	Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. <i>Epilepsy Research</i> . 1999;34(2):199-205.
M. J. Brodie, et al.	Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(8):1899-909.
R. C. Brundage, et al.	Brundage RC, Cloyd JC, Leppik IE, Graves NM, Welty TE. Effect of progabide on serum phenytoin and carbamazepine

	concentrations. <i>Clinical neuropharmacology</i> . 1987;10(6):545-54.
J. J. Cereghino, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2000;55(2):236-42.
D. Chadwick, et al.	Chadwick D, Smith D, Crawford P, Harrison B. Remacemide hydrochloride: a placebo-controlled, one month, double-blind assessment of its safety, tolerability and pharmacokinetics as adjunctive therapy in patients with epilepsy. <i>Seizure</i> . 2000;9(8):544-50.
A. S. Chappell, et al.	Chappell AS, Sander JW, Brodie MJ, Chadwick D, Lledo A, Zhang D, et al. A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures. <i>Neurology</i> . 2002;58(11):1680-2.
B. Chmielewska, et al.	Chmielewska B, Stelmasiak Z. Clinical evaluation of Gabitril and Lamictal for drug-resistant epilepsy in adults. <i>Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med</i> . 2001;56:35-42.
S. Chung, et al.	Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2010;51(6):958-67.
S. S. Chung, et al.	Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: Randomized phase III study. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(7):1077-87.
S. S. Chung, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2020;94(22):e2311-e22.
J. A. Cramer, et al.	Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Gauer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. <i>Epilepsia</i> . 2000;41(7):868-74.

P. Crawford, et al.	Crawford P, Meinardi H, Brown S, Rentmeester TW, Pedersen B, Pedersen PC, et al. Tiagabine: efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 2001;42(4):531-8.
M. Dam, et al.	Dam M, Gram L, Philbert A, Hansen BS, Lyon BB, Christensen JM, et al. Progabide: a controlled trial in partial epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 1983;24(2):127-34.
C. Dean, et al.	Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1999;40(1):74-82.
C. B. Dodrill, et al.	Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. <i>Neurology</i> . 1997;48(4):1025-31.
C. B. Dodrill, et al.	Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. <i>Neurology</i> . 1993;43(12):2501-7.
C. Elger, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2007;48(3):497-504.
C. Elger, et al.	Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. 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. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(3):454-63.
C. E. Elger, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2005;46(12):1926-36.
C. E. Elger, et al.	Elger CE, Hong SB, Brandt C, Mancione L, Han J, Strohmaier C. BGG492 as an adjunctive treatment in patients with partial-onset seizures: A 12-week, randomized, double-blind,

	placebo-controlled, phase II dose-titration study with an open-label extension. <i>Epilepsia</i> . 2017;58(7):1217-26.
C. E. Elger, et al.	Elger CE, Stefan H, Mann A, Narurkar M, Sun Y, Perdomo C. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. <i>Epilepsy Research</i> . 2010;88(2):255-63.
E. Faught, et al.	Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2001;57(10):1774-9.
E. Faught, et al.	Faught E, Holmes GL, Rosenfeld WE, Novak G, Neto W, Greenspan A, et al. Randomized, controlled, dose-ranging trial of carisbamate for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2008;71(20):1586-93.
E. Faught, et al.	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. <i>Neurology</i> . 1996;46(6):1684-90.
J. French, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(8):1220-8.
J. French, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2016;87(12):1242-9.
J. A. French, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2011;76(18):1555-63.
J. A. French, et al.	French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR TM) as

	adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2014;129(3):143-53.
J. A. French, et al.	French JA, Costantini C, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. <i>Neurology</i> . 2010;75(6):519-25.
J. A. French, et al.	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. <i>Neurology</i> . 2012;79(6):589-96.
J. A. French, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2013;54(1):117-25.
J. A. French, et al.	French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. <i>Neurology</i> . 2003;60(10):1631-7.
N. Fritz, et al.	Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE, Helmstaedter C. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. <i>Epilepsy and Behavior</i> . 2005;6(3):373-81.
W. Froscher, et al.	Froscher W, Bulau P, Burr W, Penin H, Rao ML, De Beukelaar F. Double-blind placebo-controlled trial with flunarizine in therapy-resistant epileptic patients. <i>Clinical Neuropharmacology</i> . 1988;11(3):232-40.
A. Gil-Nagel, et al.	Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2009;120(5):281-7.

R. A. Grunewald, et al.	Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan JS. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1994;57(9):1057-63.
A. Guberman, et al.	Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2002;106(4):183-9.
P. Halasz, et al.	Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(3):443-53.
J. J. Halford, et al.	Halford JJ, Ben-Menachem E, Kwan P, Ness S, Schmitt J, Eerdeken M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and tolerability of adjunctive carisbamate treatment in patients with partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2011;52(4):816-25.
Z. Hong, et al.	Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al. 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. <i>Epilepsy Research</i> . 2016;127:267-75.
Y. Inoue, et al.	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. <i>Epilepsia Open</i> . 2024;9(3):1007-20.
Y. Inoue, et al.	Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> . 2015;69(10):640-8.
S. Jawad, et al.	Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1989;30(3):356-63.

R. Kalviainen, et al.	Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A, Riekkinen PJ, Sr. Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. <i>Epilepsy Research</i> . 1996;25(3):291-7.
R. Kalviainen, et al.	Kalviainen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. <i>Epilepsy Research</i> . 1998;30(1):31-40.
P. Klein, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2015;56(12):1890-8.
D. Koeppen, et al.	Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: A double-blind placebo-controlled crossover study. <i>Epilepsia</i> . 1987;28(5):495-506.
P. Kraiprab, et al.	Kraiprab P, Chinvarun Y, Tantisira MH. Oxcarbazepine as add-on therapy in Thai epileptic patients with refractory partial seizures. <i>Chotmaihet thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand]</i> . 2005;88:S193-201.
G. L. Krauss, et al.	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. <i>The Lancet Neurology</i> . 2020;19(1):38-48.
G. L. Krauss, et al.	Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2012;78(18):1408-15.

P. Kwan, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(1):38-46.
D. M. Labiner, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(3):434-42.
J. G. Larkin, et al.	Larkin JG, Besag FM, Cox A, Williams J, Brodie MJ. Nifedipine for epilepsy? A double-blind, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 1992;33(2):346-52.
J. P. Leach, et al.	Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1997;62(4):372-6.
B. I. Lee	Lee BI. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: Double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. <i>Epilepsia</i> . 1999;40(12):1767-74.
B. I. Lee, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(3):464-74.
S. K. Lee, et al.	Lee SK, Lee SA, Kim DW, Loesch C, Pelgrims B, Osakabe T, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative trial of levetiracetam and topiramate as adjunctive treatment for patients with focal epilepsy in Korea. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2019;97:67-74.
I. E. Leppik, et al.	Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger GW, Graves NM, Santilli N, Drury I, et al. Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. <i>Neurology</i> . 1991;41(11):1785-9.

I. E. Leppik, et al.	Leppik IE, Dreifuss FE, Porter R, Bowman T, Santilli N, Jacobs M, et al. A controlled study of progabide in partial seizures: methodology and results. <i>Neurology</i> . 1987;37(6):963-8.
K. S. Lim, et al.	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. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2016;61:224-30.
M. Lindberger, et al.	Lindberger M, Alenius M, Frisen L, Johannessen SI, Larsson S, Malmgren K, et al. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. GREAT Study Investigators Group. Gabapentin in Refractory Epilepsy Add-on Treatment. <i>Epilepsia</i> . 2000;41(10):1289-95.
P. Loiseau, et al.	Loiseau P, Yuen AW, Duche B, Menager T, Arne-Bes MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. <i>Epilepsy Research</i> . 1990;7(2):136-45.
Y. Lu, et al.	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. <i>Clinical Drug Investigation</i> . 2011;31(4):221-9.
M. L. G. Manreza, et al.	Manreza MLG, Pan TA, Carbone EQ, Vattimo ACA, Herrera R, Morais DC, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. <i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i> . 2021;79(4):290-8.
F. Matsuo, et al.	Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. <i>Neurology</i> . 1993;43(11):2284-91.

K. J. Meador, et al.	Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. <i>Neurology</i> . 2003;60(9):1483-8.
J. Messenheimer, et al.	Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski JJ, Mattson R, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. <i>Epilepsia</i> . 1994;35(1):113-21.
A. Moffett, et al.	Moffett A, Scott DF. Stress and epilepsy: the value of a benzodiazepine--lorazepam. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1984;47(2):165-7.
D. K. Naritoku, et al.	Naritoku DK, Hulihan JF, Schwarzman LK, Kamin M, Olson WH. Effect of cotherapy reduction on tolerability of epilepsy add-on therapy: a randomized controlled trial. <i>Annals of pharmacotherapy</i> . 2005;39(3):418-23.
D. K. Naritoku, et al.	Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. <i>Neurology</i> . 2007;69(16):1610-8.
T. Nishida, et al.	Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2018;137(4):392-9.
J. Peltola, et al.	Peltola J, Coetsee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(3):406-14.
R. J. Porter, et al.	Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2007;68(15):1197-204.
M. Privitera, et al.	Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg

	daily dosages. Topiramate YE Study Group. <i>Neurology</i> . 1996;46(6):1678-83.
T. Rentmeester, et al.	Rentmeester T, Janssen A, Hulsman J, Scholtes F, van der Kleij B, Overweg J, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of lorclezole as add-on therapy in patients with uncontrolled partial seizures. <i>Epilepsy Research</i> . 1991;9(1):59-64.
A. Richens, et al.	Richens A, Chadwick DW, Duncan JS, Dam M, Gram L, Mikkelsen M, et al. Adjunctive treatment of partial seizures with tiagabine: a placebo-controlled trial. <i>Epilepsy Research</i> . 1995;21(1):37-42.
A. Richens, et al.	Richens A, Mawer G, Crawford P, Harrison B. A placebo-controlled, double-blind cross-over trial of adjunctive one month remacemide hydrochloride treatment in patients with refractory epilepsy. <i>Seizure</i> . 2000;9(8):537-43.
H. A. Ring, et al.	Ring HA, Heller AJ, Farr IN, Reynolds EH. Vigabatrin: rational treatment for chronic epilepsy. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1990;53(12):1051-5.
P. Ryvlin, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(1):47-56.
R. C. Sachdeo, et al.	Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, Drake ME, Jr., Green PM, Leppik IE, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. <i>Archives of Neurology</i> . 1997;54(5):595-601.
J. C. Sackellares, et al.	Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 2004;45(6):610-7.
S. C. Schachter, et al.	Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Moore EL, et al. Lamotrigine: a six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. <i>Journal of epilepsy</i> . 1995;8(3):201-9.

G. J. Schapel, et al.	Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, Berkovic SF, Mashford ML, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1993;56(5):448-53.
D. Schmidt	Schmidt D. Progabide as an add-on drug for epilepsy refractory to high dose antiepileptic drug therapy. <i>Neuroscience Letters</i> . 1984;47(3):357-60.
D. Schmidt, et al.	Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. <i>Epilepsy Research</i> . 1993;15(1):67-73.
A. Sethi, et al.	Sethi A, Chandra D, Puri V, Mallika V. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. <i>Neurology India</i> . 2002;50(3):359-63.
M. Sharief, et al.	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. <i>Epilepsy Research</i> . 1996;25(3):217-24.
S. D. Shorvon, et al.	Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. <i>Epilepsia</i> . 2000;41(9):1179-86.
J. Sivenius, et al.	Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1991;32(4):539-42.
W. Sobaniec, et al.	Sobaniec W, Kułak W, Śmigielska-Kuzia J, Boćkowski L, Majkowski J, Jedrzejczak J. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of efficacy of a new form of carbamazepine (CarbatrolR) in refractory epileptic patients. <i>Polish Journal of Pharmacology</i> . 2004;56(2):195-201.
M. R. Sperling, et al.	Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive

	therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2015;56(2):244-53.
M. R. Sperling, et al.	Sperling MR, Greenspan A, Cramer JA, Kwan P, Kalviainen R, Halford JJ, et al. Carisbamate as adjunctive treatment of partial onset seizures in adults in two randomized, placebo-controlled trials. <i>Epilepsia</i> . 2010;51(3):333-43.
M. R. Sperling, et al.	Sperling MR, Klein P, Tsai J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2017;58(4):558-64.
B. Spilker, et al.	Spilker B, Bruni J, Jones M, Upton A, Cato A, Cloutier G. A double-blind crossover study of cinromide versus placebo in epileptic outpatients with partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1983;24(4):410-21.
M. Z. Sun, et al.	Sun MZ, Deckers CL, Liu YX, Wang W. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. <i>Seizure</i> . 2009;18(2):90-3.
A. Tartara, et al.	Tartara A, Manni R, Galimberti CA, Hardenberg J, Orwin J, Perucca E. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Epilepsia</i> . 1986;27(6):717-23.
C. A. Tassinari, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 1996;37(8):763-8.
W. H. Theodore, et al.	Theodore WH, Raubertas RF, Porter RJ, Nice F, Devinsky O, Reeves P, et al. Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1991;32(3):392-7.
J. J. Tsai, et al.	Tsai JJ, Yen DJ, Hsih 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. <i>Epilepsia</i> . 2006;47(1):72-81.

B. M. Uthman, et al.	Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, et al. Tiagabine for complex partial seizures: A randomized, add-on, dose- response trial. Archives of Neurology. 1998;55(1):56-62.
W. Van Paesschen, et al.	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.
Y. Wang, et al.	Wang Y, Zhou D, Pauli E, Stefan H. Topiramate on ictal seizure semiology: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study. Epilepsy research. 2001;46(3):271-7.
A. J. Wilensky, et al.	Wilensky AJ, Ojemann LM, Temkin NR, Troupin AS, Dodrill CB. Clorazepate and phenobarbital as antiepileptic drugs: a double-blind study. Neurology. 1981;31(10):1271-6.
X. Y. Wu, et al.	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.
Z. Xiao, et al.	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. European Neurology. 2009;61(4):233-9.
T. Yamauchi, et al.	Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry & Clinical Neurosciences. 2006;60(4):507-15.
D. J. Yen, et al.	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.

G. Zaccara, et al.	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. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(7):1048-57.
L. Zhang, et al.	Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. <i>Journal of International Medical Research</i> . 2011;39(2):408-15.
B. Zhou, et al.	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. <i>Epilepsy and Behavior</i> . 2008;12(2):305-10.
八木和., et al.	八木 和, 亀山 茂, 兼子 直, 村崎 光, 山内 俊. 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. <i>てんかん研究</i> . 2010;28(1):3-16.
八木和., et al.	八木 和, 武田 明, 河合 逸, 他. NH-15(clobazam クロバザム)の薬効評価 難治てんかんに対する不活性プラセボとの二重盲検比較試験による検討. <i>医学のあゆみ</i> . 1995;174(3):229-41.
兼子直., et al.	兼子 直, 井上 有, 笹川 睦, 加藤 昌. 局在関連性てんかんに対するトピラマート(トピナ錠)治療における漸増法の二重盲検並行群間比較 Rapid 漸増法および Slow 漸増法. <i>日本神経精神薬理学雑誌</i> . 2012;32(2):73-83.
村崎光., et al.	村崎 光, 八木 和, 稲見 允. Lamotrigine の成人難治てんかんにおける後期第 II 相臨床試験 多施設協同研究による用量比較試験. <i>臨床精神薬理</i> . 2008;11(1):99-115.
村崎光., et al.	村崎 光, 八木 和, 稲見 允. 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. <i>臨床精神薬理</i> . 2008;11(1):117-34.
松田一., et al.	松田 一, 八木 和. 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. <i>新薬と臨牀</i> . 2007;56(9):1385-403.

清野昌., et al.	清野 昌, 大熊 輝, 宮坂 松, 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(4):275-91.
--------------	---

表 6-3 てんかんの部分発作を有する患者における QOL 値(Boccaletti 2024 より引用作成)

使用尺度	引用元	対象者及び状態	QOL 値 (平均値[標準偏差])
EQ-5D-3L	Mukuria2017	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良な部分発作(N01252試験の対象者) ・コントロール不良な部分発作(N01253試験の対象者) ・コントロール不良な部分発作(N01254試験の対象者) ・コントロール不良な部分発作(上記3試験の統合値) ・コントロール不良な部分発作(上記3試験の統合値・週に1-2回の発作) ・コントロール不良な部分発作(上記 3 試験の統合値・週に 2 回以上の発作) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.756 (0.234) ・0.762 (0.226) ・0.758 (0.234) ・0.759 (0.232) ・0.748 (0.24) ・0.775 (0.21)
EQ-5D-3L	Mulhern 2017	・てんかん部分発作の新規診断患者	・0.735 (0.30) 中央値:0.848
EQ-5D-5L	Hixson 2021	<ul style="list-style-type: none"> ・レベチラセタムまたはラモトリギン単剤療法に対してエスリカルバゼピンを併用した患者 ・エスリカルバゼピンを用いた併用療法を受ける患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.97 ・0.95
EQ-5D-5L	Phumart2018	<ul style="list-style-type: none"> ・部分発作 ・部分発作(完全発作消失) ・部分発作(50%レスポンドー) ・部分発作(非レスポンドー) ・部分発作(50%レスポンドーあるいは非レスポンドー) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.77 ・0.81 ・0.78 ・0.72 ・0.76
EQ-5D-5L	Tritton 2019	<ul style="list-style-type: none"> ・単純部分発作 ・複雑部分発作 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.450 ・0.454
NEWQOL-6D	Mulhern 2017	<ul style="list-style-type: none"> ・カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、またはトピラマートを投与されている新規診断患者 ・てんかん部分発作の新規診断患者(過去1年間に1-3回の発作) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.766 (0.13) 中央値:0.786 ・0.8 (0.11)

		<ul style="list-style-type: none"> ・てんかん部分発作の新規診断患者(過去1年間に4-9回の発作) ・てんかん部分発作の新規診断患者(過去1年間に10回以上の発作) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.77 (0.12) ・0.74 (0.14)
SF-6D	Flint 2022	<ul style="list-style-type: none"> ・部分発作 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.584 (0.111) 中央値:0.578
SF-6D	Gupta 2017	<ul style="list-style-type: none"> ・部分発作 (ブラジル) ・部分発作 (フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イギリス) ・部分発作 (フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イギリス + ブラジル) ・部分発作 (アメリカ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.64 (0.11) ・0.66 (0.13) ・0.65 (0.13) ・0.67 (0.14)
基準的賭け法	Sheikh 2020	<ul style="list-style-type: none"> ・治療中の薬物抵抗性側頭葉てんかん(完全発作消失) ・外科治療を実施した薬物抵抗性側頭葉てんかん(完全発作消失・術後主要合併症なし) ・外科治療を実施した薬物抵抗性側頭葉てんかん(完全発作消失・術後主要合併症あり) ・治療中の薬物抵抗性の側頭葉てんかん(発作あり) ・外科治療を実施した薬物抵抗性側頭葉てんかん(発作あり・術後主要合併症なし) ・外科治療を実施した薬物抵抗性側頭葉てんかん(発作あり・術後主要合併症あり) 	<ul style="list-style-type: none"> ・0.96 ・0.97 ・0.77 ・0.75 ・0.78 ・0.66