日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会

第 13 回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ

症例解析＆文献評価ワークショップ 2017：てんかん

～患者背景に応じた科学的根拠のある処方提案をするために～

処方提案をするための根拠として診療ガイドラインや論文を調べたが、患者背景が異なる一人一人の患者に対する処方提案を自信をもってできない。論文を読む機会が少なく読み方・評価方法がわからない、医薬品情報の収集は企業の MR に頼っている。そのような経験はありませんか？

本ワークショップでは医薬品評価のために必要な基礎知識を学び、実際に症例解析もしくは文献評価を通して科学的に薬物治療を評価し、患者背景に応じた処方提案を自信を持って行える力を身につけていきます。さらに発展的な内容として、プリセプターとして参加していただくことで本学会のワークショップ認定指導者の指導のもとワークショップの立案や薬物治療の科学的評価の実践方法、スモールディスカッションの進行・指導方法について学ぶことが出来ます。対象疾患は「てんかん」で実臨床でも薬剤選択に難渋する高齢者の症例について検討を予定しています。一般社団法人薬局共創未来人財育成機構と共催でワークショップを実施します。多くの先生方のご参加をお待ちしております。

※ 過去のワークショップの成果物は日本アプライド・セラピューティクス学会のホームページをご参照ください。

開催日時：2017 年 11 月 11 日（土）13:00～17:30、12 日（日）9:20～17:00

開催場所：京都薬科大学（ 京都府京都市山科区御陵中内町 5 ）

定　　員：症例解析コース 30 名、文献評価コース 30 名

プリセプター10 名（症例解析 5 名、文献評価 5 名）

参加費：正会員・準会員 7,000 円、非会員 13,000 円、学生 1,000 円（いずれも当日払い）

※当日欠席された場合や 10 月 29 日以降にキャンセルされた場合には、後ほど会費全額をお支払いいただきます。

申込方法：申し込みサイト　apuseraws201711.peatix.com　からお申し込みください。

※申し込みサイトからお申し込みが出来ない方のみ、問合せ先のメールに次の情報をお送り下さい。

1）氏名（ふりがな）、2）所属、3）参加希望コース（一般かプリセプターかも含む）、

4）会員種別、5）情報交換会（会費 3000 円程度）への参加希望の有無を明記してください。

申込期限：一般参加 2017 年 11 月 6 日（月）

【認定単位】日本医療薬学会薬物療法専門薬剤師講習会の認定に加え、日病薬病院薬学認定薬剤師制度研修単位、日本薬剤師研修センター(G01)研修認定単位、薬局共創未来人財育成機構薬剤師研修センター(G18)研修認定単位のいずれかの取得が可能です。また、一般社団法人薬局共創未来人財育成機構の「高齢者薬物治療認定薬剤師制度」の研修*、日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会のワークショップ認定指導者の認定要件の一つとなっています。

*症例解析コースは一般社団法人薬局共創未来人財育成機構の「高齢者薬物治療認定薬剤師制度」症例検討 WS-Ⅳ（高齢者薬物治療認定薬剤師制度の認定要件となるワークショップ）も兼ねております。当該機構からのお申込みを希望される方は 1 日目の内容に準じた Mobile Seminar を受講の上、2 日目のワークショップから参加いただきます。Mobile Seminar を受講後でも、会場での 1 日目からの講演、演習（組織委員がサポートします）にはご参加いただけます。当該機構からの申し込みをご希望の方、当該機構の認定制度、Mobile Seminar などに関する詳細は、ホームページをご覧下さい。

お問い合わせ先：ワークショップ組織委員会佐村　優（横浜総合病院）　apusera.workshop@gmail.com

共催：日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会 http://www.applied-therapeutics.org/

一般社団法人薬局共創未来人材育成機構 http://pfpd.or.jp/

後援：京都府薬剤師会、大阪府薬剤師会、大阪府病院薬剤師会、滋賀県病院薬剤師会

コースの概要

症例解析：自他覚症状や各種検査データから患者の病態を適切に評価したうえで患者の抱える問題点を把握し、ガイドラインや文献等をもとに根拠に基づいた薬剤選択、PK/PD 理論に基づく用法用量の設計、的確な治療モニタリング計画の立案、望ましい効果が得られない場合の対応など、薬物治療の科学的・合理的評価の基本的な思考と実践的スキルを学びます。

文献評価：臨床研究論文を読む際に注目すべきポイントを学び、論文データの正しい読み取り方（統計学的視点も含む）や批判的吟味の思考を習得します。英語論文を扱い、英語が苦手な方でも論文を評価できることを目指します。

ワークショップ認定指導者制度の発足に伴い、プリセプターとしての参加者も募集します。プリセプター参加の場合、演習課題の準備や指導方針などの事前打ち合わせ（主にメール）にも加わります。

当日のスケジュール

＜11 月 11 日（土）＞※症例解析コース参加で、薬局共創未来人材育成機構からお申し込みの方は希望者のみとなります。

時刻	症例解析コース	文献評価コース
12:30～13:00	参加受付	
13:00～14:00	講義：「てんかんの病態評価と標準薬物治療」 講師：金井紀仁　先生（新座病院　薬剤科）	
14:00～14:10	移動（休憩）	
14:10～15:40	講義：「抗てんかん薬の薬物動態」 講師：宮本康敬 先生（浜松医療センター　薬剤科）	講義：「前向き比較試験論文の批判的吟味」 講師：中田和宏　先生（越谷市立病院 薬剤科）
15:40～15:50	休憩	
15:50～17:20	演習：薬物動態演習	演習：文献評価演習
17:20～17:30	1 日目のまとめと 2 日目のスケジュール確認	
18:00～	情報交換会	

情報交換会：参加者の交流を深めます。（希望者のみ、別途会費を頂戴します）

＜11 月 12 日（日）＞

時刻	症例解析コース	文献評価コース
9:00～9:20	受付（薬局共創未来人財育成機構の申込者のみ）	
9:20～9:30	概要説明	
9:30～12:30	SGD：症例 1 の症例解析（基礎編）	SGD：課題文献#1 の批判的吟味
12:30～13:30	昼食	
13:30～15:50	SGD：症例 2 の症例解析（応用編）	SGD：課題文献#2 の批判的吟味
15:50～16:00	休憩	
16:00～16:45	総合討論	
16:45～17:00	修了証発行、閉会式	

SGD：small group discussion

参考資料：月刊薬事 4 月臨時増刊号「病棟に行く前に知っておきたい Common Disease　外さない症例解析で薬物治療に強くなる!」(じほう)

https://www.dropbox.com/s/xefbayeexridkhg/

改訂 2 版「2 ページで理解する標準薬物治療ファイル」(南山堂)

https://www.dropbox.com/s/66ngiq7z8mvf8sc/

■ 症例１

【患者】 51歳、女性

【主訴】 夜間に口角から右上肢にかけて痙攣様の動き数回あり、ジアゼパム5mg静注を2回投与、フェノバルビタール100mg筋注して停止。朝方に再度痙攣出現したため、レベチラセタム500mg×2/日が開始となった。

【臨床診断名】 症候性部分てんかん

【現病歴】マッサージに行った帰りに後頭部痛、嘔吐、意識障害認め救急搬送。入院時の診断はクモ膜下出血で破裂動脈瘤に対してクリッピング術を施行。その後は覚醒良好で見当識障害もなく経過していた。左視神経障害（視力障害）、右同名半盲、運動性失語が後遺したが自立歩行は可能で四肢の麻痺はなかった。高次脳機能障害もあるが、その場での説明は理解できて、忘れないようメモを取るようにしている。入院13日目で失語症状が増悪、CTで脳浮腫の増悪を認め緊急外減圧術施行。入院16日目の夜間に痙攣を認めた。

【既往歴】子宮筋腫　高血圧

【家族歴】 特になし

【社会歴】 夫と二人暮らし　息子が一人（大学生で一人暮らし）

【生活習慣】 喫煙：なし、飲酒：機会飲酒

【身体所見】 身長： 164cm、体重： 58kg、BMI：21.5kg/m^2

バイタルサイン 血圧： 126/70mmHg、脈拍： 67bpm、整、体温36.8℃　GCS：E4V5M6

【薬歴】

アムロジピン5mg錠　1錠分1　朝食後

レベチラセタム500mg錠　2錠分2　朝夕食後 （本日より開始）

【検査値】

名称（単位）	検査値	名称（単位）	検査値
TP g/dL	6.8	AST U/L	36
T-Bil mg/dL	0.8	ALT U/L	22
ALB g/dL	3.1	LDH IU/L	345
Glu mg/dL	121	ALP IU/L	180
HbA1c(NGSP)%	5.5	γ-GTP IU/L	50
T-Chol mg/dL	161	Na mEq/L	136
HDL-C mg/dL	42	Cl mEq/L	101
LDL-C mg/dL	86	K mEq/L	4.2
TG mg/dL	155	WBC /mm^3	8450
UA mg/dL	6.0	RBC ×10^4/mm^3	380
BUN mg/dL	18	Hb g/dL	12.2
Scr mg/dL	0.7	Ht %	42.0
CK U/L	310↑	Plt ×10^4	32

＜課題１＞

レベチラセタム処方時の Problem List 及び Problem 毎に SOAP を作成してください。

Reference

参考文献

1. 一般社団法人日本神経学会　てんかん治療ガイドライン2010
   (https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html)
2. TDM標準化ガイドライン 抗てんかん薬のTDMガイドライン(案)
   (http://jstdm.umin.jp/news/osirase_public2012_4.pdf)
3. 日本腎臓病薬物療法学会「腎機能低下時、最も注意が必要な薬剤投与量一覧」
   (https://www.jsnp.org/docs/JSNP-yakuzai_dosing_30.pdf)
4. 日本アプライド・セラピューティクス学会編　2ページで理解する標準薬物治療ファイル改定2版、南山堂　2015
5. 薬の影響を考える臨床検査値ハンドブック第2版　じほう　2015
6. Michel Baulac,Anna Patten, andLuigi Giorgi　Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: Results of a phase III, randomized, double-blind study　Epilepsia,55(10):1534-1543,2014 doi:10.1111/epi.12749

プロブレムリスト

＃１症候性てんかん（部分てんかん）
＃２くも膜下出血後
＃３高血圧
＃４低アルブミン血症
＃５子宮筋腫

症例１＿2班　＃1症候性てんかんSOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
Problem #1: 症候性てんかん （部分てんかん） ・痙攣 ・CK異常 ・LDH、γ-GTP上昇の疑い （フェノバルビタール投与による検査値異常の発生？てんかんによる？） S） 口角から右上肢にかけて痙攣様の動き O） 1）年齢：51歳／性別：女性 2）身体所見（全て） 身長：、体重：、BMI、 3）既往歴：子宮筋腫 高血圧 4）家族歴（なし） 5）社会歴：夫と二人暮らし 息子1人（大学生一人暮らし） 6）薬歴： アムロジピン5mg錠 1錠分1　朝食後 レベチラセタム500mg錠 2錠分2 朝夕食後 （本日より開始） 7）検査値 【異常値】 ALB Scr、BUN （脱水所見によるものかどうか）、 eGFR（68.5）、Ccr（87.1） CK、AST,ALT、AST、ALT、LDH、 ALP 【正常値】 てんかん発作の危険因子となる検査値 電解質Na（低Na血症） 白血球（感染症：外科処置後の為、今回CRPについてはデータなし） 血糖値（低血糖） Hb、Plt （薬物治療の影響をモニタリング） Medications: レベチラセタム1,000mg	Risk Factors: 【改善可能なもの】 電解質異常（－）、血糖異常（－）、発熱（－）、感染（－）、血圧（－） 飲酒（－）、脱水（－）、 薬物中毒（－） 【改善不可能なもの】 器質性脳血管疾患（＋）、痙攣の既往（？） Severity / Stage：てんかんの重症度（どのくらい発作？間隔は？） 重積（＋/？）：ジアゼパムを2回投与、即効性の薬剤の複数回投与より推測 けいれん発作の持続時間が長い可能性 回数（数回）、時間（？）、視力障害（＋）：転倒の危険等を考慮、運動性失語（＋） 四肢麻痺（－）、自立歩行（可）、予防投与必要な程度だった？（投与の必要性？） 腎機能（CKD）eGFR（68.5）⇒GRADE1 ※他疾患（DM）などでは重症度のスケールにより記載 Non-pharmacological Therapy: ストレス↓（生活改善：睡眠時間の改善など）、アルコールの摂取制限 失語へのケア（自信喪失⇒ストレス、他）、視力障害（転倒リスク、 骨折（子宮筋腫の既往から摘出の可能性も考慮）） 嚥下能力（食事形態への配慮、栄養状態の悪化などにつながる） くも膜下出血の再発予防（高血圧に対する非薬物治療：運動・減塩（低Na血症への配慮も必要）） 光刺激等の外的刺激を軽減 Pharmacological Therapy: （案1）レベチラセタム1,000mgから開始（継続） 部分発作に対して使用、相互作用は？　治療成績（効果は？） 点滴での投与可、バイオアベイラビリティから用量調節必要なし（利点） 臓器障害を受けにくい・蛋白結合非依存的 DPCの包括対象外となる（点滴静注500mg） 薬価が高い、高次機能障害があれば福祉での補助もあり（？） 患者の意向は確認できず⇒薬価について意向に沿えればOK？ ①自宅に戻る場合：患者・家族の意向に沿えば問題なし ②施設入居の場合：高額薬剤却下（全額持ち出し）※入居可能性も考慮 剤型：散剤、錠剤 痙攣などの発症リスク（口角から右上肢にかけての痙攣様の動きなどでは見分け難い） （用法・用量） 1,000mgの妥当性は？　添付文書上OK、臓器障害なし 用量依存性に効果期待できる？　ばらつきあり、個体差あり、用量超過で発作惹起 腎機能は？　腎機能障害時は低用量からスタート （案2）カルバマゼピンも使用OK 相互作用：代謝3A4、酵素誘導（＋）（アムロジピンの効果減弱）、薬価低い（利点） （案3）ラモトリギン低用量から開始（副作用の皮膚障害回避） 25mgから200mgまで漸増するための時間（予防投与等であれば） （案4）トピラマート（併用のため初回から使用不可） （案5）バルプロ酸Na（カルバペネムとの相互作用により候補から外す） 50代前半であり、薬剤費を考慮すると？ ［欠点］相互作用、TDM必要　［利点］剤型（水剤あり） 蛋白結合率が高く、予期せぬ副作用発症の可能性？（PKパラメータから特に問題なし？） （案6）ゾニサミド：ゾニサミドはカルバマゼピンと比較し効果はあるが、積極的に使用する理由なし。 ガイドラインでは第一選択ではない。臨床試験結果で有用性？ カルバマゼピンで薬疹への不安等ある場合等、ゾニサミドも使用可能。 （ゾニサミド：薬疹少ない、肝機能障害、尿路結石等注意） 剤型：錠剤・散剤（かさ高さ） （案7）ガバペンチン（併用療法） （案8）ラコサミド：　新薬では副作用について不明、房室ブロック等による突然死の報告 Adverse Drug Reactions: 眠気、 精神障害（攻撃性）用量依存ではない、 認知症と誤診されることあり注意、 調節することもあり Drug Interactions:　なし	Goal: 【短期目標】1か月以内 痙攣発作の予防 副作用の発症（通常1か月以内） 特に注意すべき副作用（薬疹など） 【長期目標】数年間隔、プロブレムにより異なる 短期の目標の継続：痙攣発作、副作用 抑うつ症状（一） 症候性なので薬剤の中止は？ ⇒5年くらい経過を見て判断（年齢的、家族の意向） Care Plan: 【非薬物治療】 ストレス↓ 生活改善：睡眠時間の改善、アルコールの摂取制限、 光刺激等の外的刺激を軽減、 失語へのケア（自信喪失⇒ストレス） 視力障害 （転倒リスク、骨折（子宮筋腫の既往から摘出の可能性も考慮）） 嚥下能力（食事形態への配慮、栄養状態の悪化などにつながる） くも膜下出血の再発予防 （高血圧に対する非薬物治療：運動・減塩（低Na血症への配慮も必要）） 【薬物治療】 1） レベチラセタムで治療を行い、施設入居等により薬価を考慮する必要ある場合に、カルバマゼピンを検討 2） **効果不十分な場合：**2週間経過観察後、2,000mgへ増量 （やむを得ない場合早期増量も検討、今回の状況でも検討？） 臓器障害が無いことから、短期間で増量も考慮。 臓器障害ある場合は、短期間で増量を考慮し、 その後の副作用の発生状況に応じて調節 3） **発作発症時：**フェニトイン、セルシンなど併用考慮 （急性期の発作にはレベチラセタム無効） Monitoring Plan: 【効果】 ［自覚症状］右上肢にかけての痙攣様症状について ［他覚所見］CK改善（上昇が起こっていない事を確認） 【副作用】 ［自覚症状］眠気 精神障害（攻撃性）用量依存ではない （認知症と誤診されることあり注意、調節することもあり） 抑うつ 薬疹 頭痛（薬剤の影響？睡眠不足等？他の要因も考慮必要） ［他覚所見］検査値（肝・腎機能・LDH・γ-GTP・ALB） 攻撃性 Educational Plan: 生活習慣への注意 非薬物治療に関する指導 発作型の特徴 治療計画についての確認 発作時の対応（救急対応の必要について） 副作用の説明 薬剤服用継続の必要性 公的補助制度 血圧管理（高血圧のプロブレムを別で立てる）

■症例2
【患者】 74歳　男性
【臨床診断名】 症候性部分てんかん
【主訴】指先の震え。
【現病歴】 2週間前から、外出先や食事中に、指先の震えとともにぼーっとすることが何度かあり、妻家族に指摘するも本人は覚えておらず、心配になり受診した。MRIを施行したが異常は認められなかった。念のためカルバマゼピン（200mg/日）で治療開始した。しかし1週間後、震えが強くなり臨時で受診した。脳波モニタリングを実施した際に棘徐波が認められた。現在、日常生活に支障なし。通院は妻同伴。
【既往歴】 高血圧症（23年前～）
アルツハイマー型認知症（4年前～）
ヘルペス脳炎（3ヶ月前～：後遺症無く退院）
不眠症（3か月前～）
【家族歴】 父が脳梗塞
【社会歴】 妻と二人暮らし。一人息子は県外に在住。
【生活習慣】 喫煙・飲酒：なし、日課の散歩や近隣での買い物、服薬は自立。
【身体所見】 身長：164 cm　体重：60 kg　BMI：22.3 kg/m^2
バイタルサイン　血圧：141/85 mmHg　脈拍：89bpm（整）　体温36.4℃
【薬歴】 アムロジピン（2.5）　1回1錠　1日1回朝食後
ドネペジル（5）　1回1錠　1日1回朝食後
ロサルタンカリウム（25）　1回1錠　1日1回夕食後
ゾルピデム（5）　1回1錠　1日1回就寝前
カルバマゼピン（200）　1回1錠　1日1回朝食後
本日よりカルバマゼピン（200）1回1錠　1日2回朝夕食後　へ増量となった。

【検査値】

名称（単位）	検査値	名称（単位）	検査値
TP (g/dL)	8.0	**AST (IU/L)**	26
T-Bil (mg/dL)	0.7	**ALT (IU/L)**	32
ALB (g/dL)	3.5	**LDH (IU/L)**	402
GLU (mg/dL)	105	**ALP (IU/L)**	215
HbA1c (%)	5.4	**γ-GTP (IU/L)**	33
T-Cho (mg/dL)	146	**Na (mEq/L)**	140
LDL-Cho (mg/dL)	105	**Cl (mEq/L)**	101
HDL-Cho (mg/dL)	70	**K (mEq/L)**	4.5
TG (mg/dL)	78	**WBC (/mm^3)**	8500
UA (mg/dL)	6.3	**RBC (×10^4/mm^3)**	450
BUN (mg/dL)	18	**Hb (g/dL)**	15
sCre (mg/dL)	1.1	**Ht (%)**	46
CK (IU/L)	152	**Plt (×104/mm3)**	30

再受診時（服薬3時間後）のカルバマゼピン血中濃度 4 μg/mL（治療域5~10μg/mL）
＜課題1＞
カルバマゼピン増量時点のProblem List 及びProblem 毎にSOAP を作成してください。

プロブレムリスト

#1　てんかん

#2　高血圧症

#3　認知症

#4　不眠症

症例２_1班　#1 症候性てんかん　SOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
S） 2週間前指先の震え 1週間後震えが強くなった。 【家族歴】父が脳梗塞 【社会歴】妻と二人暮らし。一人息子は県外に在住。 【生活習慣】喫煙・飲酒：なし O） 74歳、男性 【身体所見】身長：164 cm、体重：60 kg、BMI：22.3 kg/m2、血圧：141/85 mmHg、脈拍：89bpm（整）、体温36.4℃ 【検査所見】 受診日にMRIを施行したが異常は認められなかった。1週間後、脳波モニタリングを実施した際に棘徐波が認められた。 再受診時CBZ血中濃度：4μg/mL 【検査値】 TP：8.0 (g/dL)、T-Bil：0.7(mg/dL)、ALB：3.5(g/dL)、GLU：105(mg/dL)、HbA1c：5.4(%)、LDL-Cho：105(mg/dL)、HDL-Cho：70(mg/dL)、TG：78(mg/dL)、UA：6.3(mg/dL)、BUN：18(mg/dL)、sCre：1.1(mg/dL)、CK：152(IU/L)、AST：26(IU/L)、ALT：32(IU/L)、LDH：402(IU/L)个、ALP：215(IU/L)、γ-GTP：33(IU/L)、T-Cho：146(mg/dL)、Na：140(mEq/L)、Cl：101(mEq/L)、K：4.5(mEq/L)、WBC：8500(/mm3)、RBC：450(×104/mm3)、Hb：15(g/dL)、Ht：46(%)、Plt：30(×104/mm3) （CKD：G3aA1、CLcr 50mL/min、eGFR 58mL/min/1.73m2） Medications： アムロジピン（2.5）1回1錠　1日1回朝食後 ドネペジル（5）1回1錠　1日1回朝食後 ロサルタンカリウム（25）　1回1錠　1日1回夕食後 ゾルピデム（5）　1回1錠　1日1回就寝前 カルバマゼピン（200）1回1錠　1日1回朝食後（本日より1回1	Risk Factors： 【改善可能】外的刺激（ー）、高熱（ー）、脱水（ー）、断眠（ー）、アルコール（ー）、薬物（ー）、代謝性疾患（ー）、脳器質性疾患（ー） 【改善不可能】高齢（74歳）、アルツハイマー型認知症、ヘルペス脳炎、高血圧症、不眠症、側葉性てんかん Severity / Stage： 症候性部分てんかん、高齢者部分発作・合併症あり、ヘルペス脳炎からの発症？ CBZ（200mg/日）にて効果不十分 Non-pharmacological Therapy： 日常生活上の指導、外的刺激因子の回避 Pharmacological Therapy：CBZ400mgに増量する評価、その後の対応を行う 【高齢者の部分発作に対する推奨処方】 症状出現が複数回あり、高齢者で再発リスクが高いので、初回から薬物治療が必要 発作型：高齢者部分発作・合併症（CKD）あり 推奨薬剤：レベチラセタム（LEV）、ラモトリギン（LTG）、ガバペンチン（GBP）、カルバマゼピン（CBZ） ※推奨の根拠；（日本のてんかんガイドライン、高齢者てんかんガイドライン、根拠；2ページSOAP） LEV；高齢者でCKDの合併症がある。薬価が高い（LEV 250mg：123.7円500mg：202円）。相互作用は知られていない。高齢者ガイドラインでは第2選択薬 LMG；高齢者でCKDの合併症がある。薬価が高い（LTG25mg：：87円100mg：232.7円）。8週間はSJS等の重篤皮疹のリスクが高く、はじめは使いにくい。錠剤の大きさはレベチラセタムに比べて小さい。バルプロ酸との相互作用があり、服用方法が複雑であり、アドヒアランスに懸念がある。 カルバマゼピン；高齢者でCKDの合併症がある。用量依存的な副作用（認知機能、低ナトリウム血症の低下がある）。薬価は安い。⇒今回の症例はCBZを選択。 ＜その他のエビデンス＞ 高齢者を対象としたRCTやそのサブ解析（CBZとLTGおよびLEVに効果は違いはないものの、継続率はLTGおよびLEVのほうが良い。） KOMET study の60歳以上のサブ解析（CBZを継続できなかった原因として倦怠感、めまい、悪心、発疹、眠気、頭痛、便秘：5%以上があった。） コクランレビュー「Epilepsy & Behavior 17 (2010) 461–466」、アルツハイマー型認知症併発てんかん患者を対象とした論文（CBZは使用されておらず。LEV、LTG、PB の比較で差はなし） Adverse Drug Reactions（CBZ）：（根拠；2ページSOAP） 【特異体質による】皮疹、肝障害、汎血球減少症、血小板減少症、SJS、TEN、DIHS 【用量依存性】複視、眼振、めまい、運動失調、眠気、嘔気、低Na血症、心伝導性障害・心不全、認知機能低下 【長期投与に伴う】骨粗しょう症 ⇒CBZの継続率・忍容性の点より、上記副作用を注意する。副作用により治療を継続できない場合、LEVやLTGに変更する。 Drug Interactions（CBZ）：（根拠；2ページSOAP） CBZの血中濃度が上昇する薬剤：アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、イソニアジド、ST合剤、ジルチアゼム、クロラムフェニコール、MAO阻害薬、クロルプロマジン、ハロペリドール、チオリダジン、SSRI、シメチジン、オメプラゾール、Ca拮抗薬（アムロジピン等）、サリチル酸。 CBZの血中濃度が低下する薬剤：リファンピシン、シスプラチン、制酸薬、テオフィリン。 CBZが血中濃度を上昇させる薬剤：MAO阻害薬。 CBZが血中濃度を低下させる薬剤：ポリコナゾール、イトラコナゾール、ハロペリドール、クエチアピン、パロキセチン、テオフィリン、アミノフィリン、アルプラゾラム、トラマドール、三環系抗うつ薬、トラゾドン、オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、ブロナンセリン、ドネペジル、フレカイニド、エレトリプタン、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、オンダンセトロン、副腎皮質ホルモン、卵胞ホルモン薬、黄体ホルモン薬、ワルファリン、免疫抑制薬、ジゴキシン、アセトアミノフェン。（ゾルピデムはCYP3A4で代謝されるため、血中濃度低下の可能性あり） TDM（CBZ）：（根拠；日本のてんかんガイドライン、抗てんかん薬のTDMガイドライン） 治療域；5-10μg/mL、最初の治療目標5-8μg/mL、効果および患者の状態に応じて、最大12μg/mL。 測定；自己誘導があるため定常状態に到達（投与後3-4週間）まで、1-2週間ごとの測定。投与量変更時には、新しい投与量での定常状態到達後に採血。投与量変更後から定常状態まで自己誘導完了後は4-5日、自己誘導完了前は1-2週間。効果減弱時、副作用発現時などに測定する必要あり。 蛋白結合率；α（遊離型分率）0.2-0.3。（今回の患者はALB：3.5で若干低め）	Goal： 【短期目標】発作抑制（発作重篤度の軽減、発作回数の低減）、重篤な副作用の発生がない。（特にうつ症状、倦怠感、認知機能の悪化等） 【中期目標】発作消失。日常生活に支障を及ぼす副作用がない。 【長期目標】発作消失状態維持。日常生活に支障を及ぼす副作用がない。 Care Plan： （処方提案時期） 自己誘導の可能性を示唆して400mgをしばらく維持してTDMを行ったあとに再検討 腎機能、酵素誘導の要因があるため、副作用が出た時点（血圧上昇、不眠等）はすぐにLEVに変更 副作用が出ず、主訴（手の震え）に対する効果不十分の場合には600mgに増量。400mgの効果判定は1週間程度。600mgをMaxにして切替え （切替え方法） CBZ　(1-2週間毎に)(600mg)→400mg→200mg→ LEV　250mgより開始（腎機能、年齢を考慮） ゾルピデム→ルネスタへの変更 Monitoring Plan：　キーパーソン：妻 ＜治療効果モニタリング＞ 自覚症状：発作の有無・頻度・状況・重症度・発作誘発因子・本人の感じている困難（生活習慣に支障のあること）・服薬状況⇒どういうときに震えがおきているのか、ご本人や奥様に尋ねる必要があり。また、発作の前駆症状がないかを確認する。 他覚所見：発作の有無・頻度・状況・重症度・発作誘発因子・ゾルピデム内服状況・服薬状況 ＜副作用モニタリング＞ 自覚症状：ふらつき・眠気、食思の変化 他覚所見：意識レベル・認知度の変化、異常行動の有無、血算、電解、水分摂取の有無 質、肝腎機能 （ドネペジルの効果減弱の可能性やCBZの副作用もあるため、認知機能に注意） Educational Plan： 可能な限り、妻もいる時間帯に指導 妻へ内服の確認、認知症の悪化の有無の確認 ・てんかんという病気について誤解なく理解していただく必要があり、モニタリングへの協力をお願いする。 ・危険因子があれば、その説明をする。 ・車に乗るのであれば、乗らないように指導をする。（免許返納） ・内服の必要性を説明する。 ・内服継続の必要性を説明する。 ・眠気・ふらつき・気分の変容などの代表的な副作用を説明する。

薬剤選択（その他の議論内容）

- レベチラセタムへの変更について
  - 合併症・腎機能ありの場合はカルバマゼピン→レベチラセタムに変更
  - レベチラセタム変更の場合は、カルバマゼピン減量しつつレベチラセタムに変更
  - レベチラセタム250mgからの増量で検討
- カルバマゼピン
  - 相互作用→ドネペジルの効果減弱
  - 腎機能、血中濃度が低いため早めの切り替えが必要
  - 認知機能障害？ゾルピデムによるせん妄などの可能性もある
  - 低Na血症
  - カルバマゼピンの用量依存により副作用発生。認知症悪化、血圧モニタリングの必要性。
  - 皮疹は出ていない。嘔気などが気になる。
  - せん妄に対するモニタリングは必要（ゾルピデム、CBZの作用として）→見られたら出来るだけ早く処方提案
  - CBZのTDM測定は変更後１－２週間毎に測定の必要性あり。採血予定の有無の確認、自己誘導をもつ薬剤であることを報告
  - 蛋白結合率に注意→Albに注意、今回は結合率70-80%問題なし
- ラモトリギン
  - カルバマゼピンと相互作用があるため、投与量を考える必要がある。副作用はあまりない。LEVより皮疹等の発現が多い。

薬剤選択に関するエビデンス紹介

- 継続率のエビデンス→高齢者を対象としたRCTやその解析→継続率LTG、LEV＞CBZ
- コメットスタディ（60歳以上）→CBZ中止した理由：倦怠感、めまい、オシン、発疹、眠気等５%以上発症

Reference

1. 日本神経治療学会、標準的神経治療：高齢発症てんかん
（https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ktenkan.pdf）
2. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン2010 、
（https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html）
3. 日本神経学会、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告：高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン」
（http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/aged_epilepsy.pdf）
4. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、2 ページで理解する標準薬物治療ファイル改訂2 版、南山堂、pp62－63、2015
5. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、病棟に行く前に知っておきたいCommon Disease 外さない症例解析で薬物治療に強くなる!、じほう、月刊薬事2016 年4 月増刊号pp299-311、2016
6. 添付文書
7. インタビューフォーム
8. 承認申請報告書
9. 重篤副作用疾患別対応マニュアル
10. 抗てんかん薬TDMガイドライン

Problem List

＃１）症候性部分てんかん
＃２）高血圧
＃３）アルツハイマー型認知症
＃４）不眠症：認知症が要因
＃５）中等度の腎機能障害
＃６）ヘルペス脳炎
＃７）ALB低め、LDH高め
＃８）脈拍（頻脈ほどではないが経過観察）

症例２_2班　＃１症候性てんかん　SOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
Problem #1：　症候性部分てんかん S） 指先の震え 　ぼーっとする 　症状発現時期：2週間前に発現、1週間前に震えが強くなる。 O） 年齢：74歳、性別：男性 MRI異常所見なし 棘徐波（＋） 既往歴：子宮筋腫 高血圧 家族歴：父（脳梗塞） 社会歴：妻と二人暮らし、 息子（年齢不明）は県外在住 （サポート得にくい） 生活習慣：喫煙（－）、飲酒（－） 身体所見：身長：164cm、体重：58kg、 BMI：21.5kg/m2 ［バイタルサイン］ 血圧：26/70mmHg、 脈拍：67bpm、整、 体温36.8℃ GCS：E4V5M6 検査値：ALB、Scr、LDH、 K4.5（5から異常値、 ロサルタンの影響も考慮） BUN、血糖（低血糖ではない） 肝機能：AST,ALT,ALP （細胞障害によるものか どうかの判断が必要） 白血球、Plt（感染症） CK カルバマゼピン濃度（3時間後、 トラフ値（投与直前）、服薬2週間後） Medications： 1）ジアゼパム5mg静注を2回投与 2）フェノバルビタール100mg筋注 3）レベチラセタム500mg×2/日開始	Risk Factors： 【改善可能なもの】 電解質異常（－）、不眠（＋）導入剤でコントロール？、発熱（－）、低血糖（－）、飲酒・喫煙（－）、 血圧（高め：カルバマゼピンの併用による？） 【改善不可能なもの】 加齢74歳、腎機能低下、ヘルペス脳炎既往、アルツハイマー型認知症 Severity / Stage： 【症候性部分てんかん】 ［発作回数］（？）何度か・・・　［程度］（？）、指先の震え、ぼーっとする間隔、意識消失（＋）　［発作期間］（？） 妻が同伴しているため、詳細について確認する。 【CKD】 GRADE3（詳細については不明） 【認知機能】スコア（長谷川式など）：（？） Non-pharmacological Therapy： ［ストレス↓］ 生活改善：睡眠時間の改善など⇒運動（散歩）の継続（付き添い必要？） 光刺激等の外的刺激を軽減、意識消失時の転倒等への配慮 ［認知機能に対するアプローチ］ ［運転回避］ 用量調節中で必須（公的機関の交通網利用等） ※ 家族（妻、息子）に同時にIC、 買い物等、身の回りのことが自立しているか？（追加聴取必要） Pharmacological Therapy： カルバマゼピン：用量↑（あり） 腎機能障害（＋）CKD　GRADE3（詳細については不明）、肝機能障害（－）、 カルバマゼピン（TDM）服薬3時間後4μg/mL 中止による酵素誘導の影響変化、 TDMは全血のため、非結合型では？　肝機能のみで用量が決まる。 内服の場合、ものによってはtmaxの濃度を考慮しなくてよい可能性あり 相互作用：代謝3A4、酵素誘導（＋）（アムロジピンの効果減弱） 薬価低い（利点） 1）カルバマゼピンを切り替え（◎） 社会的な背景に配慮（自宅療養？　施設？　収入　年金　貯蓄　（情報不足）） （案1）高齢者として臓器障害などに配慮し、レベチラセタムを選択？ ◎一次的に併用療法とし、徐々に切り替え：2週間後の通院は可能？（可能であればラモトリギンも考慮可能） てんかんの発作を繰り返すことで脳への障害が進むということであれば、レベチラセタムを採用？ 入院するほどの重症度ではなく、腎機能考慮、安全性（副作用発症なく継続できることを考え、500mg/day （用法・用量）腎機能考慮、安全性（副作用発症なく継続できることを考え）担保 1,000mgまで増量し、カルバマゼピンを4週間かけて漸減 ① レベチラセタム500mg/day開始、カルバマゼピン200mg（分2） ② レベチラセタム1,000mg/day、カルバマゼピン100mg ③ （4週間後）レベチラセタム1,000mg/day、カルバマゼピン中止 （ゾルピデム服用のため1か月ごとの通院は出来ているので通院可能） （案2）ラモトリギンは継続できれば治療成績（良）、時間をかけて切り替え、経済的にも勧められる 薬剤費　カルバマゼピン＜ラモトリギン＜レベチラセタム 安全性　レベチラセタム（良）＞　カルバマゼピン、ラモトリギン（同等） 効果　　レベチラセタム≒ラモトリギン　（アルツハイマー型認知症高齢者の場合） Adverse Drug Reactions： ［カルバマゼピン］ 皮疹、肝障害、血球障害、眠気、低Na血症 ［レベチラセタム］ 眠気、精神障害（攻撃性）用量依存ではない、認知症と誤診される事あり注意、調節する事もあり Drug Interactions： カルバマゼピン（併用中）：アムロジピン、ドネペジル、ゾルピデム レベチラセタム：なし	Goal： 【短期目標】1か月以内 痙攣発作の予防 副作用の発症（通常1か月以内） 特に注意すべき副作用（薬疹など） 介護者の負担軽減 【長期目標】数年間隔、プロブレムにより異なる 短期の目標の継続：痙攣発作、副作用 抑うつ症状（－） 症候性なので薬剤の中止は？ ⇒5年くらい経過を見て判断（年齢的、家族の意向） 症候性てんかんの発症原因が「ヘルペス性脳炎」 アルツハイマー型認知症のため脳の委縮あり、無理？ 認知機能の低下防止 QOLの維持 介護者の負担軽減（ぼーっとすることの改善により自立） Care Plan： 【非薬物治療】 ［ストレス↓］ 生活改善：睡眠時間の改善など⇒運動（散歩）の継続（付き添い必要？） 光刺激等の外的刺激を軽減、意識消失時の転倒等への配慮 ［認知機能に対するアプローチ］ ［運転回避］ 用量調節中で必須（公的機関の交通網利用等） ※ 家族（妻、息子）に同時にIC、 買い物等、身の回りのことが自立しているか？（追加聴取必要） 【薬物治療】 腎機能考慮、安全性（副作用発症なく継続できることを考え）担保 1,000mgまで増量し、カルバマゼピンを4週間かけて漸減 ① レベチラセタム500mg/day開始、カルバマゼピン200mg（分2） ② レベチラセタム1,000mg/day、カルバマゼピン100mg ③ （4週間後）レベチラセタム1,000mg/day、カルバマゼピン中止 （ゾルピデム服用のため1か月ごとの通院は出来ているので通院可能） Monitoring Plan： 【効果】 自覚症状：指先の震え、意識障害（軽度） 他覚所見：指先の震え・意識障害の発症回数、持続時間 【副作用】 ◇カルバマゼピン漸減中 ［自覚症状］ 眠気、皮疹、肝障害（倦怠感・食欲不振）、 ［他覚所見］ 血球障害、低Na血症、精神障害（攻撃性）用量依存ではない ◇レベチラセタム単剤へ変更後 ［自覚症状］ 眠気、精神障害（攻撃性）用量依存ではない 認知症と誤診されることあり注意、調節することもあり 抑うつ、薬疹、頭痛（薬剤の影響？睡眠不足など？他の要因も考慮必要） 血圧低下（アムロジピンの効果↑）による症状、めまい・立ちくらみ・ ［他覚所見］検査値（肝・腎機能・LDH）、攻撃性 Educational Plan： 生活習慣への注意、非薬物治療に関する指導、発作型の特徴 治療計画についての確認、発作時の対応（救急対応の必要について） 副作用の説明、薬剤服用継続の必要性、ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽの確認（一包化も検討） 血圧管理（高血圧のプロブレムを別で立てる） 公的補助制度（経済面） 介護者への配慮（医療サービスについての情報提供） 認知症について、介護認定に関する情報提供

薬剤選択（その他の議論内容）

２）カルバマゼピン増量（肝機能に注意し）（×）　200mg ⇒ 300mg or 400mg
※300mgを推奨する意見：トラフで血中濃度↑も可能性あり、高齢者のため酵素誘導の時間に個体差あり
血中濃度測定をこまめにする？（通院困難で無理・・・）⇒増量はリスクとなる（×）
３）他の薬剤に関する検討
①レベチラセタム：部分発作に対して使用、相互作用は？治療成績（効果は？）
点滴での投与可、バイオアベイラビリティから用量調節必要なし（利点）
DPCの包括対象外となる（点滴静注500mg）
臓器障害を受けにくい・蛋白結合非依存的
薬価が高い、高次機能障害があれば福祉での補助もあり（？）
患者の意向は確認できず⇒薬価について意向に沿えればOK？
①自宅に戻る場合：患者・家族の意向に沿えば問題なし
②施設入居の場合：高額薬剤却下（全額持ち出し）※入居可能性も考慮
剤型：散剤、錠剤
痙攣などの発症リスク（口角から右上肢にかけての痙攣様の動きなどでは、見分けにくい）
②治療効果が出れば、ドネペジルの中止も可能（そもそもアルツハイマー？）
レベチラセタムに切り替え⇒代謝の影響⇒ドネペジルの効果？？？
（注意：ドネペジル中止により、症状モニタリング）
③ラモトリギンは低用量から開始のため、即効性を期待し
低用量から開始することで重篤化回避、副作用の皮膚障害回避
25mgから200mgまで漸増するための時間（予防投与等であれば）
（エビデンスなく除外）
④バルプロ酸Na（カルバペネムとの相互作用により候補から外す）
50代前半であり、薬剤費を考慮すると？
欠点：相互作用、TDM必要
利点：剤型（水剤あり）
蛋白結合率が高く、予期せぬ副作用発症の可能性？（PKパラメータから特に問題なし？）
（アルツハイマー型認知症ではエビデンスが無いため除外する）
ラコサミド：新薬では副作用について不明、房室ブロック等による突然死の報告
ペランパネル：高齢者で4mg程度でコントロール可能（エビデンス少,ない）
臓器障害患者に使用可能、副作用少ないが、新薬の為高価、予期せぬ副作用、 攻撃性
剤型：錠剤のみ
ゾニサミド：　剤型：錠剤・散剤（かさ高さ）
ガバペンチン（併用療法）
トピラマート（併用のため初回から使用不可）
（不眠症）
エスゾピクロン：用量が少なくてよい
ベルソムラ
テトラミド：適用外
トラゾドン：せん妄が強い場合に使用、依存性少ない

薬剤選択に関するエビデンス紹介

- 高齢者を対象としたRCTやそのサブ解析（CBZとLTGおよびLEV に効果は違いはないものの、継続率はLTGおよびLEVのほうが良い。）
- KOMET study の60歳以上のサブ解析（CBZを継続できなかった原因として倦怠感、めまい、悪心、発疹、眠気、頭痛、便秘：5%以上があった。）
- コクランレビュー「Epilepsy & Behavior 17 (2010) 461–466」、アルツハイマー型認知症併発てんかん患者を対象とした論文（CBZは使用されておらず。LEV、LTG、PB の比較で差はなし）

Reference

1. 日本神経治療学会、標準的神経治療：高齢発症てんかん
（https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ktenkan.pdf）
2. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン2010 、
（https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html）
3. 日本神経学会、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告：高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン」
（http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/aged_epilepsy.pdf）
4. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、2 ページで理解する標準薬物治療ファイル改訂2 版、南山堂、pp62－63、2015
5. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、病棟に行く前に知っておきたいCommon Disease 外さない症例解析で薬物治療に強くなる!、じほう、月刊薬事2016 年4 月増刊号pp299-311、2016
6. 添付文書
7. インタビューフォーム
8. 承認申請報告書
9. 重篤副作用疾患別対応マニュアル
10. 抗てんかん薬TDMガイドライン

文献評価シート

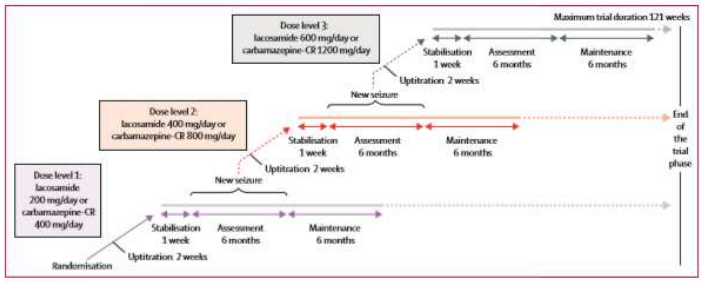
論 文 名 ： Efficacy,safety,and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-relese carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy:a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2017;16:43-54

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 We investigated the efficacy, safety, and tolerability of lacosamide as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy, according to guidelines of the EMA and the International League Against Epilepsy (ILAE).	■Y □N □NA	P44 右 抗てんかん薬の単剤の効果を示すことの必要性，実薬対照試験の必要性を述べており，その上で今回 CBZ-CR を対象として有効性，安全性，忍容性を調査したことの記載がある。 また，EMA のガイドライン，ILAE に則っていることを強調している。
Introduction の限界点 CBZ-CR が第一選択やくであるが、それを対象とした理由をもう少し明確にしてほしい。 CBZ-CR が世界で共通であるが、日本人には適応にならないことの背景があることについて記載が見られない。 単剤で治療を行うことの有効性について記載がされている。 徐放性の製剤が国ごとによって使用するところとしないところが国ごとに異なることの記載がない 実薬対象とした理由をガイドラインをもとに記載している		

Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 （例） ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照（active-controlled）、無処置対照、多施設 第Ⅲ相，多施設，無作為，二重盲検，実薬対照，非劣性試験 185 施設（てんかん専門，一般神経科） 29 ヵ国（ヨーロッパ，北米，アジア）	■Y □N □NA	P44 右
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 組み入れ基準： ・16 歳以上 ・新規または最近てんかんの診断を受けている ・単純部分発作，複雑性部分発作，二次的に全般化する部分発作 ・全般性強直間代発作 ・An additional eligibility criterion was at least two unprovoked seizures separated by 48 h or longer in the previous 12 months, of which at least one had occurred in the previous 3 months. ・組み入れの 12 か月以内に EEG，脳の CT スキャン，MRI で診断 除外基準： ・てんかんの分類が行われる前の段階の患者 ・焦点性または全般性の強直間代性発作以外のタイプ ・てんかんの診断を受けていない発作 ・会話能力に障害がある	■Y □N □NA	P44 右　Method　6 行目～ 除外基準に肝機能，腎機能障害や心機能低下等の臓器障害患者の記載はない 施設が専門施設であることが書いてある 変異を除外していることから、アジア人への適応には注意が必要。

・房室ブロックまたは心エコーに異常がある ・アジア人は HLA-A*3101 または HLA-B*1502 遺伝子のスクリーニングで陽性は除外 ・スクリーニングの 6 ヶ月前にラコサミドかカルバマゼピン，ベンゾジアゼピンを含む他の抗てんかん薬の前治療歴がある ただし，ランダム化前 3 日までに終えている，2 週間前までの急性または亜急性の発作治療は組み入れ ・最大 1 週間に 1 回のレスキューとしてのベンゾジアゼピンの使用は可能 ・グレープフルーツや他の薬剤などカルバマゼピンの代謝に影響する治療は不可 ・効果的な方法の避妊を行っている妊娠可能な女性は組み入れ		
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか　期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か　データの収集及び測定方法について述べているか。 測定法：(例）部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一かデータ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か  *Figure 1:* Trial design ・発作回数のカウントは患者による日誌の記録により，診察時にチェック	■Y □N □NA	Figure.1 ・発作回数は患者の日誌の記録であり，客観性に欠ける ・コンプライアンスの評価は不明
4. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。 主要評価項目： 最終投与量の評価期間における 6 ヶ月間（26 週）発作消失率 副次評価項目： 最終投与量の評価期間における 12 ヶ月間（52 週）発作消失率 最終投与量 12 か月の期間中の初回発作までの時間 有害事象，または効不十分のため試験中止となった時間	■Y □N □NA	P46 Outcomes
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	□Y ■N ■NA	重症度の基準はない
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	アウトカムの変更はなし
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。 検出力 90%として目標症例数 439 人 おおよそ 10%の脱落を見越す	■Y □N □NA	P47　右

8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。 CBZ-CR 投与の 6 ヶ月後発作消失率を 60%と仮定 非劣性マージン-12%，相対差 20% 検出力は 90%	■Y □N □NA	P46 右　Statistical analysis 下から 7 行目 ガイドラインでは相対値として２０％以上を意義のある差としている。 絶対値差なのでベースラインは発作抑制率が結果に影響を与える可能性が考えられる。
9. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	□Y □N ■NA	
10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 評価者、患者、医師はブライン 薬剤、放送は同一になっている。	■Y □N □NA	P45 右 ランダム化の規定あり
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 6 ヶ月の発作消失率はカプランマイヤー法を使用し，Mantel-Heanszel 法により調整	■Y □N □NA	P46 右　Statistical analysis
12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。	■Y □N □NA	p47　Role of the funding source P53 Declaration of interests
Method の限界点 ・発作回数のカウントは患者による日誌の記載であり，客観性に欠ける ・コンプライアンスの確認の記載はない ・1 年以上の長期の効果は不明 ・腎機能障害，肝機能障害等の臓器障害や併存疾患に関する除外基準の記載がなく，効果，有害事象への影響が否定できない ・皮膚障害に関する遺伝子多型が除外されている。実臨床では測定しないので影響が考えられる。		

Results		
13. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	Figue2
14. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	■Y □N □NA	Figue2 ・LCM 群で効果不十分，CBZ-CR では有害事象による脱落が多い傾向 ・６０％程度の継続率であることから、実際には続けにくい
15. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 2011 年 4 月 27 日～2015 年 8 月 7 日	■Y □N □NA	P48 Results 1 行目~
16. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 15.16 から試験期間や follow 期間を推測することが可能か	□Y ■N □NA	
17. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	Table1 ・65 歳以上は 14%であり若年

研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。		層が多い ・国籍の割合は不明 ・併存疾患は不明 投与量の割合は Figure2 維持量が初回量の患者が 7 割程度 18-65 台が中心、体重が大きいひとが多い、 ・他の薬剤について記載が行われていない。最初に飲んでいた薬剤について記載がない
18. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 FAS : LCM　444 名，CBZ-CR　442 名 PPS : LCM　408 名，CBZ-CR　397 名	■Y □N □NA	P46 右　Stastical analysis 安全性は FAS 主要評価項目は PPS で解析
19. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果−リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	■Y □N □NA	Figue4、Table2
20. 解析で得られるＰ値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定された P 値がとの程度であるか評価するため重要な情報。	□Y □N ■NA	
21. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	■Y □N □NA	LCM でめまいが多く，CBZ-CR でγGT の上昇が多い傾向

Result の限界点
・12 ヶ月の結果では CBZ-CR が有意な傾向があり，さらに長期の結果は不明
・国籍の割合，併存疾患，併用薬の情報がなく，結果への影響の可能性が否定できない
・高用量群の使用が少ないため，特に高用量での安全性の検証は不十分
・副次評価項目について 12 か月時点での結果については FAS の結果のみ記載されている。
・HLA-B＊1502、HLA-A＊3101 アレルの患者は除外されているため、皮膚障害に対する副作用所見について評価は不十分な可能性がある。
・脱落が多く、特に CBZ で副作用発現率が多い。長期継続が難しい。
・体格が大きい患者が比較的多い、臓器障害についての情報が不足している。

Discussion		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	□Y □N ■NA	
23. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。	■Y □N □NA	
24. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など Our trial shares a limitation inherent to all noninferiority assessments without a placebo control, which is that establishing the non-inferiority of lacosamide to carbamazepine-CR does not exclude the possibility that both treatments are not more eff ective	■Y □N □NA	P52　右 13 行目 プラセボとの比較を行っていない点を述べているが，レベチラセタム，ゾニサミドの試験と今回のカルバマゼピンの 6 ヶ月の発作消失率を比べ，CBZ-CR との比較の妥当性を述べている。

than placebo.		
25. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。 In this large-scale, double-blind trial, lacosamide was non-inferior to carbamazepine-CR and was well tolerated as first-line monotherapy by patients aged 16 years or older with newly diagnosed epilepsy. Lacosamide is a non-enzyme-inducing antiepileptic drug with a predictable pharmacokinetic profile36 and low potential for interactions with other drugs, including the contraceptive pill. Our findings suggest that lacosamide is a suitable treatment option for patients with newly diagnosed epilepsy.	□Y □N □NA	P53 右 3 行目～ ラコサミドは相互作用が少ない点などから単剤治療の利点を述べている

Discussion の限界点
・CBZ との比較試験になるため、グレープフルーツや CBZ と相互作用のある薬剤は除外されている試験となっている。結論の中で相互作用のないことを主張しているが、今回の試験デザインでは相互作用については評価を行わないデザインになることから相互作用が影響を与えないことを結論として主張出来ないと思われる。
・CYP2C19 の遺伝子多型について十分に検証されていない。

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

＜試験結果＞　per-protocol population 6 ヶ月の発作消失率

	outcome(＋) 発作消失	outcome(－) 発作未消失	
介入群 LCM	a 101	b 307	(a＋b) 408
対照群 CBZ-CR	C 112	D 285	(c＋d) 397
	(a＋c) 213	(b＋d) 592	

＜結果の評価＞

介入群の発生率：a/(a＋b)＝　25 ％＝EER
対照群の発生率：c/(c＋d)＝　28　％＝CER
RR（相対リスク）＝EER/CER＝　0.88
RR＜1：介入群の方が効果大　RR＞1：介入群の方が効果が劣る（害がある）
RRR(相対リスク減少率）＝1-RR　＝　0.12　12%
ARR(絶対リスク減少率）＝CER-EER＝　0.03　3%
NNT(治療必要数）＝1/ARR＝　29（小数点以下を切り上げて整数値で表す）
追跡期間　中央値　385 日
㊟NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）

NNT2 桁で有用性あり　　1 桁でかなり効果期待できる

【課題文献 __】Efficacy, safety, and tolerability of LCMosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):43-54

研究デザイン

目的：徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)を対照薬としたラコサミド(LCM)単独療法の有効性、安全性、忍容性の評価

試験の分類：
無作為化(1:1)、二重盲検、多施設、実薬対象、国際共同、非劣性試験

試験の期間：
2011年4月27日～2015年8月7日

試験の規模：
FAS_N=886例(LCM:444例 CBZ-CR:442例)
PP N=805 LCM=408

対象集団：Table 1

LCM vs CBZ-CR

てんかんのタイプ
LCM群（焦点性発作91%、全般発作11%）
CBZ-CR群（焦点性発作91%、全般発作9%）
年齢 Mean(SD)
41.9(17.9)、41.8(17.2)
男性 55%、52%
体重(kg) Mean(SD)
72.52(16.08)、73.24(15.84)
診断後経過日数
Median(Q1-3)
29(18-49)、27(17-47)
昨年までのの発作回数
Median(Q1-3) 4(2-12)、4(2-10)
3ヵ月前までの発作回数
Median(Q1-3) 3(1-6)、2(2-5)

方法

組み入れ基準：16歳以上の新たに診断された、部分発作（焦点のはっきりしない単純性あるいは複雑性、または焦点がはっきりした二次性全般化）、焦点がはっきりしない全般性強直間代発作がある患者
1年以内に48時間以上の感覚があいた非誘発性のてんかん発作が少なくとも2回あり、そのうち少なくとも1回は3か月以内に発生

除外基準：病歴、または脳波所見で特発性全般発作を示す患者

主要エンドポイント：最終評価用量での評価期間における6か月間(26週)の発作消失率

副次エンドポイント：最終評価用量での評価期間における12か月間(52週)の発作消失率、初回発作までの期間、初回投与から有害事象あるいは無効による試験離脱までの期間（有効性）、あらゆる、中止理由となった、または重篤な治療関連有害事象（忍容性および安全性）

定義：
・発作について患者自身が日誌をつけ、受診毎に調査者が確認し有効性を評価
非劣性限界値
6か月間の発作消失率非劣性マージン：絶対値－12%、相対値－20%

治療群：Fig.1
【LCM群】
100mg/dayより投与開始。3週間後にDL1：200mg/dayへ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続。評価期間中に発作が起こった場合、2週間の間にDL2：400mg/dayへ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続。評価期間中に発作が起こった場合は、増量期間2週間の間にDL3：800mg/dayへ増量。1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。
【CBZ-CR群】
200mg/dayより投与開始。3週間後にDL1：400mg/dayへ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続。評価期間中に発作が起こった場合、2週間の間にDL2：800mg/dayへ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続。評価期間中に発作が起こった場合は、増量期間2週間の間にDL3：1200mg/dayへ増量。1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。

両群共に26週間での評価期間中に発作が認められなかった場合は、維持期間として同量を試験終了まで投与される。増量後に忍容性がなく減量した場合には再度増加はできないものとし、減量後に新たな発作を認めた場合は試験から離脱とした

結果

主要エンドポイント：Fig.3、Table 2、Fig.4

	6か月間の発作消失率 LCM—CBZ-CR		
	absolute reduction	[95%CI]	absolute reduction
FAS population	-1.3	-5.5% , 2.8%	-6.0
PP population	-1.3	-5.3%, 2.7%	-5.7

6か月間の発作消失率：LCM:89.8%、CBZ-CR：91.1%
信頼区間の下限値が非劣性マージン＞-15%よりLCMはCBZ-CRに対し非劣性

副次エンドポイント：
・12か月間の発作消失率：LCM：77.8%、CBZ-CR：82.7% (Fig.3、appendix)

	12か月間の発作消失率 LCM—CBZ-CR	
	absolute reduction	[95%CI]
FAS population	-4.9	-10.9% , 1.1%

・6か月の発作消失率：PP：LCM91.1%、CR-CBZ92.8%、FAS：LCM89.8%、CR-CBZ91.1%
最終評価用量での治療12ヵ月間での初回発作までの期間（日）(median) ：(appendix)
過去3か月の発作回数2回以下 LCM：61.0 (n=70)、CBZ：57.5 (n=54)
過去3か月の発作回数3回以上 LCM：6.0 (n=138)、CBZ：7.0 (n=130)
・初回投与から有害事象あるいは無効による離脱までの期間（日）(median) ：(appendix)
過去3か月の発作回数2回以下 LCM：204.0 (n=35)、CBZ：38.0 (n=36)
過去3か月の発作回数3回以上 LCM：124.5 (n=46)、CBZ：96.0 (n=53)

有害事象（AE）：Table 3

事象	LCM群(%)	CBZ-CR群(%)	備考
全AE	74	75	主に軽度～中等度
薬剤関連AE	37	46	NS
重篤なAE	7	10	NS
治療中止に至ったAE	11	16	NS
浮動性めまい	1.4	0.5	NS
皮疹	0.9	1.6	NS
傾眠	0.5	0.9	NS
薬剤過敏症	0	0.9	NS
過敏症	0	0.7	NS

限界：
・プラセボ対象がなく、CBZ-CRがプラセボより有効であるかは除外しきれていない。
・組入患者の平均年齢が41歳、8割以上が65歳未満の比較的若い患者での試験である。
・併用薬剤、併存疾患など患者情報が十分になく、併用薬剤が結果に与える影響を推測できない。
・発作の種類、頻度は患者自身の記録であり客観性にかける。
・DL2,3用量の患者数が少なく、高用量での有効性、安全性の検証が不十分。
・1年間以上の治療効果は不明。

結論：
・てんかんと新規に診断された16歳以上の患者に対する第一選択単剤治療としてLCMはCBZ−CRと比較して非劣勢が示され、忍容性は良好であった。

【課題文献】 Effi cacy and tolerability of zonisamide versus controlledrelease carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy:a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2012; 11: 579–88

研究デザイン

目的：新規発症部分てんかん患者を対象としたゾニサミド(ZNS) 単独投与と徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)単独投与の有効性と安全性の比較

試験の分類：

第Ⅲ相、海外多施設、無作為化（1:1）、二重盲検、実薬対照平行群間比較、非劣性試験

試験の期間：2007年7月～2011年1月

試験の規模：

ITT

N=581例(ZNS:281例 CBZ-CR:300例)

対象集団：

ZNS vs CBZ-CR

てんかんのタイプ

ZNS群（運動徴候を有する単純部分発作9%、運動徴候を有しない単純部分発作13%、複雑部分発作41%、二次性全般強直間代発作60%、全般強直間代発作13%）

CBZ-CR（運動徴候を有する単純部分発作12%、運動徴候を有しない単純部分発作15%、複雑部分発作37%、二次性全般強直間代発作56%、全般強直間代発作13%）

年齢 Mean(SD)

37.1(16.3) 、35.6(15.5)

体重 Mean(SD)

70.6(17.0)、69.4(16.5)

罹病期間(M) Mean(SD)

2.6(9.3)、 3.0 (12.3)

方法

組み入れ基準：

・新規診断の部分てんかん（二次性全般化を含む）又は明らかな局所病変のない全般強直間代けいれん

・18歳から75歳の男女

・12か月以内に2回以上（少なくとも1回は3か月間以内）の発作

・抗てんかん薬未治療 又は1剤（治療期間2週間未満）の治療歴

除外基準：

・特発性全般てんかん

・欠神、ミオクロニー、間代、強直、脱力発作

・てんかん症候群

・ZNS又はCBZの治療歴　・妊婦、授乳婦、ピル服用

・参加に支障のある精神、腎、肝疾患、高血圧

・*HLA-B*1502*アレル（アジア人）

主要エンドポイント：維持用量下26週間の無発作率

副次エンドポイント：52週間の無発作率、26週間又は52週間無発作期間開始時期、効果不十分又は有害事象による中止時期

定義：*主要/副次エンドポイント*

有効性:

・発作回数等は患者日誌による申告

・主要エンドポイント:国別に補正したロジスティック回帰

PP集団:主要エンドポイント、副次エンドポイント

ITT集団:精度分析

非劣性限界値

主要エンドポイントの非劣性マージン:-12%（相対差-20%）

副次評価項目の非劣性マージン:設定なし

治療群：Fig.1

ZNS:100mg/dより開始、200-500mg/dで維持

CBZ:200mg/dより開始、400-1200mg/dで維持

結果

エンドポイント：Fig.3

主要評価:95%信頼区間の下限値が非劣性マージン＜-12%よりZNSはCBZ-CRと比較して劣る。相対値差の95%信頼区間の下限値はPP集団で-14.7%、ITT集団で-6.1%（＜-20%）。

	26週間の無発作率（主要評価）		52週間の無発作率（副次評価）	
	ZNS	CBZ	ZNS	CBZ
PP population（主要評価）	177/223 (79.4%)	195/233 (83.7%)	146/216 (67.6%)	171/229 (74.7%)
	-4.5(-12.2－3.1)		-7.9(-17.2－1.5)	
ITT population（感度分析）	195/281 (69.4%)	224/300 (74.7%)	157/281 (55.9%)	187/300 (62.3%)
	-6.1(-13.6－1.4)		-7.7(-16.1－0.7)	

事象	ZNS群(%)	CBZ-CR群(%)
全AE	60	62
薬剤関連AE	36	38
重篤なAE	5	6
治療中止に至ったAE	11	12
浮動性めまい	4	8
食欲不振	8	2
傾眠	6	8
体重減少	7	0

・26週間又は52週間無発作期間中央値:両群において有意な差なし

・有害事象の発現状況　:ZNSで食欲低下体重減少が多い傾向

限界：

主要評価項目の絶対差の95%信頼区間の下限値を下回っている。

CBZの徐放性製剤であること。当該製剤が標準的治療といえるのか（対照群の妥当性）。

明らかな局所病変のない全般強直間代けいれんを含むため、特発性全般てんかんを含む可能性が否定できない（対象患者の妥当性）。

年齢40歳前後で比較的若い患者での試験であること。

日本人が組み込まれていない海外試験であること。

18歳未満、75歳以上の患者における有効性は不明。

維持用量がZNS:300mg/d、CBZ:600mg/dの患者がほとんどであり、他用量での治療効果、高用量での安全性は検証が不十分。

1年間以上の治療効果は不明。

PP集団でZNS群で同意撤回者が多いことの影響（ただしITT集団と一貫性のある結果）。

発作回数等が患者日誌による申告のため客観的か。一方、代替可能な方法はあるのか。

結論：

・新規発症部分てんかん患者を対象としたゾニサミド(ZNS) 単独投与の26週間の無発作率は徐放性カルバマゼピン(CBZ−CR)単独投与に相対値差の95%信頼区間の下限値が-20%以下のため非劣性と結論。絶対値差との一貫した結果は得られていない。

日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会

第 13 回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ

症例解析＆文献評価ワークショップ 2017：てんかん

～患者背景に応じた科学的根拠のある処方提案をするために～

文献評価コース
総合討論

越谷市立病院
中田　和宏

文献評価コースの目的

薬物治療を科学的・客観的に評価するための「文献の批判的吟味能力」を強化する

- ◆臨床研究（論文）を批判的に吟味・評価するための基本ポイント学ぶ
- ◆チェックリストを用いて、対象論文に必要な項目が記載されているか確認し、評価する
- ◆ワークシートに対象論文の記載項目についてまとめる。論文の限界点を考察。
- ◆最終的に総合的な結論を導く

文献評価の情報を症例への適応する

症例1

51歳　女性

【現病歴】マッサージに行った帰りに後頭部痛、嘔吐、意識障害認め救急搬送。入院時の診断はクモ膜下出血で破裂動脈瘤に対してクリッピング術を施行。その後は覚醒良好で見当識障害もなく経過していた。左視神経障害（視力障害）、右同名半盲、運動性失語が後遺したが自立歩行は可能で四肢の麻痺はなかった。高次脳機能障害もあるが、その場での説明は理解できて、忘れないようメモを取るようにしている。入院13日目で失語症状が増悪、CTで脳浮腫の増悪を認め緊急外減圧術施行。入院16日目の夜間に痙攣を認めた。

【既往歴】子宮筋腫 高血圧

【社会歴】 夫と二人暮らし 息子が一人（大学生で一人暮らし）

【生活習慣】 喫煙：なし、飲酒：機会飲酒

【身体所見】 身長： 164cm、体重： 58kg、BMI：21.5kg/m2

【薬歴】

- アムロジピン5mg錠 1錠分1 朝食後
- レベチラセタム500mg錠 2錠分2 朝夕食後 （開始）

理想的な抗てんかん薬の条件

- てんかんの発作予防効果が高い
- 長期的に効果が持続する
- 副作用が少ない
- 相互作用が少ない
- 安価である

文献評価ワークシート

（AUTHOR）（TITLE）（JOURNAL）		
研究デザイン	**方法**	**結果**
目的：	**組み入れ基準：**	**主要エンドポイント：**
試験の分類：	**除外基準：**	**副次エンドポイント：**
試験の期間：	**主要エンドポイント：**	**有害作用：**
試験の規模：	**副次エンドポイント：**	**限界：**
対象集団：	**定義：**	**結論：**
	治療群：	

- 批判的に論文を読める人は，まとめられる
- まとめられる人は，批判的に論文が読める

抗てんかん薬の比較

- 新規抗てんかん薬　　レベチラセタム
- 従来の抗てんかん薬　　ゾニサミド
- 最新の抗てんかん薬　　ラコサミド

直接比較が行われていない薬剤を個々の
臨床試験の結果をもとに比較する

文献情報のまとめ：レベチラセタム

Articles

CME

Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy

M.J. Brodie, MD; E. Perucca, MD; P. Ryvlin, MD; E. Ben-Menachem, MD; and H.-J. Meencke, MD; for the Levetiracetam Monotherapy Study Group*

Abstract—*Objective:* We report the results of a prospective study of the efficacy and tolerability of levetiracetam, a new antiepileptic drug with a unique mechanism of action, in comparison with controlled-release carbamazepine as first treatment in newly diagnosed epilepsy. *Methods:* Adults with ≥2 partial or generalized tonic–clonic seizures in the previous year were randomly assigned to levetiracetam (500 mg twice daily, n = 288) or controlled-release carbamazepine (200 mg twice daily, n = 291) in a multicenter, double-blind, noninferiority, parallel-group trial. If a seizure occurred within 26 weeks of stabilization, dosage was increased incrementally to a maximum of levetiracetam 1,500 mg twice daily or carbamazepine 600 mg twice daily. Patients achieving the primary endpoint (6-month seizure freedom) continued on treatment for a further 6-month maintenance period. *Results:* At per-protocol analysis, 73.0% (56.6%) of patients randomized to levetiracetam and 72.8% (58.5%) receiving controlled-release carbamazepine were seizure free at the last evaluated dose (adjusted absolute difference 0.2%, 95% CI −7.8% to 8.2%) for ≥6 months (1 year). Of all patients achieving 6-month (1-year) remission, 80.1% (86.0%) in the levetiracetam group and 85.4% (89.3%) in the carbamazepine group did so at the lowest dose level. Withdrawal rates for adverse events were 14.4% with levetiracetam and 19.2% with carbamazepine. *Conclusions:* Levetiracetam and controlled-release carbamazepine produced equivalent seizure freedom rates in newly diagnosed epilepsy at optimal dosing in a setting mimicking clinical practice. This trial has confirmed in a randomized, double-blind setting previously uncontrolled observations that most people with epilepsy will respond to their first-ever antiepileptic drug at low dosage.

NEUROLOGY 2007;68:402–408

Selecting the most appropriate antiepileptic drug (AED) for a patient with newly diagnosed epilepsy remains a significant challenge.[1] Although some of the newer agents may show better tolerability than older generation AEDs, no comparative study has demonstrated improved efficacy for any of these over carbamazepine, phenytoin, or valproic acid.[2] There is still an unmet need for mechanistically unique, broad-spectrum, safe and well tolerated, easy-to-use AEDs, particularly because more than 30% of patients are refractory to existing treatments.[3]

Levetiracetam (LEV), the *S*-enantiomer of α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, is currently used as adjunctive therapy for partial-onset seizures in adults and children aged ≥4 years. It has a novel mode of action in that it is the only AED that binds to synaptic vesicle protein 2A.[4] Preliminary studies have suggested that LEV may provide effective seizure control when used as monotherapy.[5]

We report the results of a randomized, double-blind trial comparing LEV and controlled-release carbamazepine (CBZ-CR) given as first treatment at optimized dosages in patients with newly diagnosed epilepsy. This is the first study to comply with European regulations for the evaluation of new AEDs for this indication, which recommend a noninferiority trial showing at least a similar benefit–risk balance for the test product compared with an acknowledged standard at individually optimized dosages using clinically relevant endpoints.[6] The guidelines stipulate that the primary outcome measure should be the proportion of patients remaining seizure free for at least 6 months on either drug during the evaluation period with maintenance of efficacy for at least a year.

*See the appendix for the list of investigators.

From the Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, Scotland (M.J.B.); Institute of Neurology, IRCCS C. Mondino Foundation and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy (E.P.); Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (P.R.); Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden (E.B.-M.); and Epilepsy Centre of Berlin, Berlin, Germany (H.-J.M.).

Disclosure: This study was sponsored by UCB SA, who were involved in the design and conduct of the study; collection, management, and analysis of the data; and preparation and review of the manuscript. Drs. Brodie and Perucca have received grants from UCB Pharma exceeding $10,000. All authors have received honoraria from UCB SA.

Received June 2, 2006. Accepted in final form October 5, 2006.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Martin J. Brodie, Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, G11 6NT, Scotland, UK; e-mail: mjb2k@clinmed.gla.ac.uk

402 Copyright © 2007 by AAN Enterprises, Inc.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

P：部分発作、二次性全般化発作の新規てんかん患者

E：レベチラセタム単剤

C：徐放性カルバマゼピン単剤

O：6ヵ月における発作消失率

デザイン：

ランダム化、二重盲検、多施設、国際共同、非劣性試験

【課題文献】Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2007 Feb 6;68(6):402-8.

研究デザイン

目的：徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)を対照薬としたLevetiracetam(LEV)単独療法の有効性と忍容性の評価

試験の分類：
無作為化、2重盲検、実薬対照平行群間比較、多施設、国際共同、非劣性試験

試験の期間：2002年6月～2005年7月

試験の規模：
ITT(厳密にはmITT)
N=576例(LEV:285例 CBZ-CR:291例)

対象集団：
LEV vs CBZ-CR
てんかんのタイプ
LEV群(部分発作80%、焦点のない強直間代発作20%)
CBZ-CR(部分発作79.7%、焦点のない強直間代発作20.3%)
年齢 Mean(SD)
39.5(16.5) 39.6(16.2)
人種：アジア人
0%、 1.3%
体重 Mean(SD)
73.6(16.7)、73.5(15.4)
罹病期間
Median(Q1-3)
0.7(0.3-2.2) 0.7(0.3-2.4)

方法

組み入れ基準：1年以内に48時間以上間隔の空いた誘発原因のない発作を2回以上経験し、そのうち少なくとも1回は3か月間以内発生。
16歳以上の新たに診断された、焦点のはっきりしている部分発作、全般発作または、焦点のはっきりしない強直間代発作のある患者

除外基準：偽発作、群発発作、脳波所見で特発性全般てんかんを示す患者

主要エンドポイント：6か月間の発作消失率

副次エンドポイント：1年間の発作消失率、各用量群(DL1、DL2、DL3)での6か月間または1年間の発作消失率、
6か月間の発作消失症例のベースラインの発作頻度の影響、副作用(忍容性と安全性)

定義：*主要/副次エンドポイント*
受診毎に発作回数とタイプ、副作用症状を評価
・発作の回数とタイプ、副作用症状：患者自身が毎日記録カードに記録。副作用評価は統一されていない。
・アドヒアランス：血中濃度測定、残数確認による所定量の80%-120%以内

非劣性限界値
6か月間の発作消失率非劣性マージン：－15%
1年間の発作消失率の非劣性マージンの設定なし

治療群：Fig.1【LEV群】
500mg/dayより投与開始。2週間後にDL1：500mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1500mgを2週間投与後DL2：1000mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として2500mgを2週間投与後DL3：1500mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。
【CBZ-CR群】
200mg/dayより投与開始。2週間後にDL1：200mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として600mgを2週間投与後DL2：400mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1000mgを2週間投与後DL3:1200mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。
また両群共に26週間での評価期間中に発作が認められなかった場合は、維持期間として同量を試験終了まで投与される。

結果

主要エンドポイント：Fig.2

	6か月間の発作消失率 LEV—CBZ-CR	
	absolute reduction	[95%CI]
PP population(主要評価)	0.2	-7.8%,8.2%
ITT population	0.1	-7.4%,7.5%

6か月間の発作消失はLEV：73%、CBZ-CR：72.8%
信頼区間の下限値が非劣性マージン＞-15%よりLEVはCBZ-CRに対し非劣性

副次エンドポイント：
・1年間の発作消失率(Fig.2)

Population	LEV(%)	CBZ-CR(%)	有意差
PP	56.6	58.5	n.s
ITT	49.8	53.3	n.s

・各用量群での6か月または1年間の発作消失率(Fig.4)

用量	6か月間		1年間	
	LEV(%)	CBZ-CR-CR(%)	LEV(%)	CBZ-CR-C
DL1	59.1	62.1	48.7	52.2
DL2＋DL3	13.9	10.7	7.9	6.3

・6か月間の発作消失症の期間(Fig3) ⇒両群において有意な差なし
baselineの発作頻度に対する影響⇒割り付け前3か月で3回以上の発作が起こしていは、2回以下の発作を起こしていた患者より有意に6か月間発作消失率に達しなかった
LEV群 63.8% 81.8%、 CBZ-CR群 62.9% 79.7%

有害作用（AE）：

事象	LEV群(%)	CBZ-CR群(%)	備考
AEの発現	79.6	80.8	主に軽度、中等
AEによる中止	14.4	19.2	ns
体重増加(7%以上)	7.8	13.4	P＝0.038
抑うつ	6.3	2.1	RR=3.06 [1.23-7.
不眠	6.0	2.4	RR=2.48 [1.04-5.
背部痛	2.8	6.9	RR=0.41 [0.18-0.

限界：
患者が40歳前後で比較的若い患者での試験であること。
日本人、アジア人の組み入れが少ない試験である。
併用薬剤、併存疾患など患者情報が十分にない。
発作の種類、頻度、副作用発現が患者自身の記録であり客観性にかける。
併用薬剤の情報が少ないことから、それらが結果に与える影響を推測できない。
DL2,3用量の患者数が少なく、高用量での治療効果、安全性は検証が不十分。
1年間以上の治療効果は不明。

結論：
・初発部分発作の患者に対する6カ月間の発作消失率についてLEVはCBZ-CRと比

文献情報のまとめ：ラコサミド

Articles

Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Michel Baulac, Felix Rosenow, Manuel Toledo, Kiyohito Terada, Ting Li, Marc De Backer, Konrad J Werhahn, Melissa Brock

Summary

Background Further options for monotherapy are needed to treat newly diagnosed epilepsy in adults. We assessed the efficacy, safety, and tolerability of lacosamide as a first-line monotherapy option for these patients.

Methods In this phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial, patients from 185 epilepsy or general neurology centres in Europe, North America, and the Asia Pacific region, aged 16 years or older and with newly diagnosed epilepsy were randomly assigned in a 1:1 ratio, via a computer-generated code, to receive lacosamide monotherapy or controlled-release carbamazepine (carbamazepine-CR) twice daily. Patients, investigators, and trial personnel were masked to treatment allocation. From starting doses of 100 mg/day lacosamide or 200 mg/day carbamazepine-CR, uptitration to the first target level of 200 mg/day and 400 mg/day, respectively, took place over 2 weeks. After a 1-week stabilisation period, patients entered a 6-month assessment period. If a seizure occurred, the dose was titrated to the next target level (400 or 600 mg/day for lacosamide and 800 or 1200 mg/day for carbamazepine-CR) over 2 weeks with a 1-week stabilisation period, and the 6-month assessment period began again. Patients who completed 6 months of treatment and remained seizure-free entered a 6-month maintenance period on the same dose. The primary efficacy outcome was the proportion of patients remaining free from seizures for 6 consecutive months after stabilisation at the last assessed dose. The predefined non-inferiority criteria were −12% absolute and −20% relative difference between treatment groups. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01243177.

Findings The trial was done between April 27, 2011, and Aug 7, 2015, 888 patients were randomly assigned treatment. 444 patients taking lacosamide and 442 taking carbamazepine-CR were included in the full analysis set (took at least one dose of study treatment), and 408 and 397, respectively, were included in the per-protocol set. In the full analysis set, 327 (74%) patients in the lacosamide group and 308 (70%) in the carbamazepine-CR group completed 6 months of treatment without seizures. The proportion of patients in the full analysis set predicted by the Kaplan-Meier method to be seizure-free at 6 months was 90% taking lacosamide and 91% taking carbamazepine-CR (absolute treatment-difference: −1·3%, 95% CI −5·5 to 2·8 relative treatment difference: −6·0%). Kaplan-Meier estimates results were similar in the per-protocol set (92% and 93%; −1·3%, −5·3 to 2·7; −5·7%). Treatment-emergent adverse events were reported in 328 (74%) patients receiving lacosamide and 332 (75%) receiving carbamazepine-CR. 32 (7%) patients taking lacosamide and 43 (10%) taking carbamazepine-CR had serious treatment-emergent adverse events, and 47 (11%) and 69 (16%), respectively, had treatment-emergent adverse events that led to withdrawal.

Interpretation Treatment with lacosamide met the predefined non-inferiority criteria when compared with carbamazepine-CR. Therefore, it might be useful as first-line monotherapy for adults with newly diagnosed epilepsy.

Funding UCB Pharma.

Lancet Neurol 2017; 16: 43–54
Published Online November 23, 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30292-7
This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com/neurology on January 12, 2017
See Comment page 20

Neurology Department (AP-HP) (HU-ICM), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France (Prof M Baulac MD); Epilepsy Centre Frankfurt Rhine-Main, Neurocentre, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany (Prof F Rosenow MD); Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain (M Toledo MD); Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan (K Terada MD); UCB Pharma, Raleigh, NC, USA (T Li PhD, M Brock PharmD); UCB Pharma, Brussels, Belgium (M De Backer MD); and UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany (Prof K J Werhahn MD)
Correspondence to: Prof Michel Baulac, Clinique Neurologique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47–83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France michel.baulac@psl.aphp.fr

Introduction

Monotherapy is the gold standard as first-line treatment of patients with newly diagnosed epilepsy, but most of the newest antiepileptic drugs are initially licensed only for adjunctive use,[1] and authorisation for use as monotherapy can take several years. The choice of initial drug should be carefully tailored to the individual patient's epilepsy syndrome, comorbidities, medical history, age, and childbearing potential, and according to the drug's tolerability profile and potential drug–drug interactions.[2] These factors restrict the number of antiepileptic drugs that will be suitable for a given patient. Additional drugs licensed for monotherapy are, therefore, needed.

Lacosamide is a third-generation antiepileptic drug that was first introduced into clinical practice in 2008. It exerts anticonvulsant activity by selectively enhancing slow inactivation of voltage-gated sodium channels. In

P：部分発作、二次性全般化発作の新規てんかん患者

E：ラコサミド単剤

C：徐放性カルバマゼピン単剤

O：6ヵ月における発作消失率

デザイン：

ランダム化、二重盲検、多施設、国際共同、非劣性試験

【課題文献__】Efficacy, safety, and tolerability of LCMosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):43-54

研究デザイン

目的：徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)を対照薬としたラコサミド(LCM)単独療法の有効性、安全性、忍容性の評価

試験の分類：
無作為化(1:1)、二重盲検、多施設、実薬対象、国際共同、非劣性試験

試験の期間：
2011年4月27日～2015年8月7日

試験の規模：
FAS N=886例(LCM:444例 CBZ-CR:442例)
PP N=805 LCM=408

対象集団：Table 1

LCM vs CBZ-CR
てんかんのタイプ
LCM群（焦点性発作91%、全般発作11%）
CBZ-CR群（焦点性発作91%、全般発作9%）
年齢 Mean(SD)
41.9(17.9)、41.8(17.2)
男性 55%、52%
体重(kg) Mean(SD)
72.52(16.08)、73.24(15.84)
診断後経過日数
Median(Q1-3)
29(18-49)、27(17-47)
昨年までの発作回数
Median(Q1-3) 4(2-12)、4(2-10)
3カ月前までの発作回数
Median(Q1-3) 3(1-6)、2(2-5)

方法

組み入れ基準：16歳以上の新たに診断された、部分発作（焦点のはっきりしない単純性あるいは複雑性、または焦点がはっきりした二次性全般化）、焦点がはっきりしない全般性強直間代発作がある患者
1年以内に48時間以上の感覚があいた非誘発性のてんかん発作が少なくとも2回あり、そのうち少なくとも1回は3か月以内に発生

除外基準：病歴、または脳波所見で持発性全般発作を示す患者

主要エンドポイント：最終評価用量での評価期間における6か月間(26週)の発作消失率

副次エンドポイント：最終評価用量での評価期間における12か月間(52週)の発作消失率、初回発作までの期間、初回投与から有害事象あるいは無効による試験離脱までの期間（有効性）、あらゆる、中止理由となった、または重篤な治療関連有害事象（忍容性および安全性）

定義：
・発作について患者自身が日誌をつけ、受診毎に調査者が確認し有効性を評価

非劣性限界値
6か月間の発作消失率非劣性マージン：絶対値－12%、相対値－20%

治療群：Fig.1
【LCM群】
100mg/dayより投与開始。3週間後にDL1：200mg/dayへ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続。評価期間中に発作が起こった場合、2週間の間にDL2：400mg/dayへ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続。評価期間中に発作が起こった場合は、増量期間2週間の間にDL3：800mg/dayへ増量。1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続する。
【CBZ-CR群】
200mg/dayより投与開始。3週間後にDL1：400mg/dayへ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続。評価期間中に発作が起こった場合、2週間の間にDL2：800mg/dayへ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続。評価期間中に発作が起こった場合は、増量期間2週間の間にDL3：1200mg/dayへ増量。1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で維続する。

両群共に26週間での評価期間中に発作が認められなかった場合は、維持期間として同量を試験終了まで投与される。増量後に忍容性がなく減量した場合には再度増加はできないものとし、減量後に新たな発作を認めた場合は試験から離脱とした

結果

主要エンドポイント：Fig.3、Table 2、Fig.4

	6か月間の発作消失率 LCM—CBZ-CR		
	absolute reduction	[95%CI]	absolute reduction
FAS population	-1.3	-5.5%, 2.8%	-6.0
PP population	-1.3	-5.3%, 2.7%	-5.7

6か月間の発作消失率：LCM:89.8%、CBZ-CR：91.1%
信頼区間の下限値が非劣性マージン＞-15%よりLCMはCBZ-CRに対し非劣性

副次エンドポイント：
・12か月間の発作消失率：LCM：77.8%、CBZ-CR：82.7% (Fig.3、appendix)

	12か月間の発作消失率 LCM—CBZ-CR	
	absolute reduction	[95%CI]
FAS population	-4.9	-10.9%, 1.1%

・6か月の発作消失率：PP：LCM91.1%、CR-CBZ92.8%、FAS：LCM89.8%、CR-CBZ91.1%
最終評価用量での治療12カ月間での初回発作までの期間（日）(median) ：(appendix)
過去3か月の発作回数2回以下 LCM：61.0 (n=70)、CBZ：57.5 (n=54)
過去3か月の発作回数3回以上 LCM：6.0 (n=138)、CBZ：7.0 (n=130)
・初回投与から有害事象あるいは無効による離脱までの期間（日）(median) ：(appendix)
過去3か月の発作回数2回以下 LCM：204.0 (n=35)、CBZ：38.0 (n=36)
過去3か月の発作回数3回以上 LCM：124.5 (n=46)、CBZ：96.0 (n=53)

有害事象（AE）：Table 3

事象	LCM群(%)	CBZ-CR群(%)	備考
全AE	74	75	主に軽度～中等度
薬剤関連AE	37	46	NS
重篤なAE	7	10	NS
治療中止に至ったAE	11	16	NS
浮動性めまい	1.4	0.5	NS
皮疹	0.9	1.6	NS
傾眠	0.5	0.9	NS
薬剤過敏症	0	0.9	NS
過敏症	0	0.7	NS

限界：
・プラセボ対象がなく、CBZ-CRがプラセボより有効であるかは除外しきれていない。
・組入患者の平均年齢が41歳、8割以上が65歳未満の比較的若い患者での試験である。
・併用薬剤、併存疾患など患者情報が十分になく、併用薬剤が結果に与える影響を推測できない。
・発作の種類、頻度は患者自身の記録であり客観性にかける。
・DL2,3用量の患者数が少なく、高用量での有効性、安全性の検証が不十分。
・1年間以上の治療効果は不明。

結論：
・てんかんと新規に診断された16歳以上の患者に対する第一選択単剤治療としてLCMはCBZ-CRと比較

文献情報のまとめ：ゾニサミド

Articles

Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Michel Baulac, Martin J Brodie, Anna Patten, Joanna Segieth, Luigi Giorgi

Summary

Background Additional options are needed for monotherapy treatment of adults newly diagnosed with partial epilepsy. This trial compares the efficacy and tolerability of once-daily zonisamide with twice-daily controlled-release carbamazepine monotherapy for such patients.

Methods In this phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority trial, adults from 120 centres in Asia, Australia, and Europe, aged 18–75 years and newly diagnosed with partial epilepsy, were randomly assigned (in a 1:1 ratio, done with a computer-generated pseudorandom code) to receive zonisamide or carbamazepine. Patients, investigators, and sponsor personnel giving drugs, analysing outcomes, and interpreting data were masked to treatment allocation. After treatment initiation (zonisamide 100 mg/day *vs* carbamazepine 200 mg/day [given in two doses]) and up-titration (to 300 mg/day *vs* 600 mg/day), patients entered a 26–78 weeks flexible-dosing period (200–500 mg/day *vs* 400–1200 mg/day, according to response and tolerance). Once patients were seizure-free for 26 weeks they entered a 26-week maintenance phase. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved seizure freedom for 26 weeks or more in the per-protocol population. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00477295.

Findings 583 patients were randomly assigned to treatment groups (282 zonisamide, 301 carbamazepine), of whom 456 were analysed for the primary endpoint (per-protocol population: 223 zonisamide, 233 carbamazepine). 177 of 223 (79·4%) patients in the zonisamide group and 195 of 233 (83·7%) patients in the carbamazepine group were seizure-free for 26 weeks or more (adjusted absolute treatment difference −4·5%, 95% CI −12·2 to 3·1). The incidence of treatment-emergent adverse events was 170 (60%) in the zonisamide group versus 185 (62%) in the carbamazepine group, of which 15 (5%) versus 17 (6%) were serious and 31 (11%) versus 35 (12%) led to withdrawal.

Interpretation Zonisamide was non-inferior to controlled-release carbamazepine—according to International League Against Epilepsy guidelines—and could be useful as an initial monotherapy for patients newly diagnosed with partial epilepsy.

Funding Eisai Ltd.

Lancet Neurol 2012; 11: 579–88
Published Online June 8, 2012
DOI:10.1016/S1474-4422(12)70105-9
See Comment page 568

Epilepsy Unit, Neurology Department, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (Prof M Baulac MD); Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, UK (Prof M J Brodie MD); and Eisai Limited, European Knowledge Centre, Hatfield, UK (A Patten PhD, J Segieth PhD, L Giorgi MD)
Correspondence to: Prof Michel Baulac, Epilepsy Unit, Neurology Department, P Castaigne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France
michel.baulac@psl.aphp.fr

Introduction

Selection of the most appropriate antiepileptic drug for a patient newly diagnosed with epilepsy is challenging, particularly since the effectiveness of the approved first-line agents does not differ substantially.[1,2] The initial assessment process for a new antiepileptic drug involves establishment of its efficacy as an add-on therapy for reduction of frequency of seizures in patients with drug-resistant epilepsy. Once this efficacy has been established, the efficacy of the drug as a monotherapy can be investigated.[3]

Zonisamide is a benzisoxazole derivative—chemically unrelated to other antiepileptic drugs—that has multiple mechanisms of action, including inhibition of Na^+ channels and reduction of T-type Ca^{2+} currents.[4] It is licensed (in the UK, Europe, and USA) for adjunctive treatment of partial seizures in adults.[5,6] Zonisamide is efficacious as an add-on therapy,[7–11] a finding that is supported by substantial experience in clinical practice in Japan, the USA, and Europe.[12–16]

The objective of this trial was to compare the efficacy and safety of zonisamide monotherapy with controlled-release carbamazepine monotherapy for patients newly diagnosed with partial epilepsy.

Methods

Study design and participants

In this phase 3, multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial patients were recruited from 120 epilepsy centres in Europe, Asia, and Australia. The trial was done in accordance with good clinical practice guidelines and the protocol was approved by an independent ethics committee. The trial was designed and done according to European regulatory recommendations[17] and International League Against Epilepsy (ILAE) guidelines,[18] used a clinically meaningful outcome, had a minimum total duration of 1 year, and used flexible dosing to reproduce clinical practice as closely as possible.

Male and female patients, aged 18–75 years, who were newly diagnosed with epilepsy (unprovoked, well

P：部分発作、二次性全般化発作の新規てんかん患者

E：ゾニサミド単剤

C：徐放性カルバマゼピン単剤

O：6ヵ月における発作消失率

デザイン：

ランダム化、二重盲検、海外多施設、非劣性試験

【課題文献】 Effi cacy and tolerability of zonisamide versus controlledrelease carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy:a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiori
Lancet Neurol 2012; 11: 579–88

研究デザイン

目的：新規発症部分てんかん患者を対象としたゾニサミド(ZNS)単独投与と徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)単独投与の有効性と安全性の比較

試験の分類：
第Ⅲ相、海外多施設、無作為化(1:1)、二重盲検、実薬対照平行群間比較、非劣性試験

試験の期間：2007年7月～2011年1月

試験の規模：
ITT
N=581例(ZNS:281例 CBZ-CR:300例)

対象集団：
ZNS vs CBZ-CR
てんかんのタイプ
ZNS群(運動徴候を有する単純部分発作9%、運動徴候を有しない単純部分発作13%、複雑部分発作41%、二次性全般強直間代発作60%、全般強直間代発作13%)
CBZ-CR(運動徴候を有する単純部分発作12%、運動徴候を有しない単純部分発作15%、複雑部分発作37%、二次性全般強直間代発作56%、全般強直間代発作13%)
年齢 Mean(SD)
37.1(16.3)、35.6(15.5)
体重 Mean(SD)
70.6(17.0)、69.4(16.5)
罹病期間(M) Mean(SD)
2.6(9.3)、 3.0(12.3)

方法

組み入れ基準：
・新規診断の部分てんかん(二次性全般化を含む)又は明らかな局所病変のない全般強直間代けいれん
・18歳から75歳の男女
・12か月以内に2回以上(少なくとも1回は3か月間以内)の発作
・抗てんかん薬未治療 又は1剤(治療期間2週間未満)の治療歴

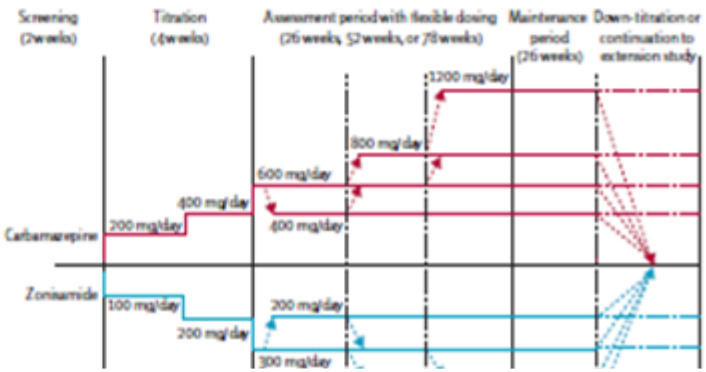
除外基準：
・特発性全般てんかん
・欠神、ミオクロニー、間代、強直、脱力発作
・てんかん症候群
・ZNS又はCBZの治療歴 ・妊婦、授乳婦、ピル服用
・参加に支障のある精神、腎、肝疾患、高血圧
・*HLA-B*1502*アレル(アジア人)

主要エンドポイント：維持用量下26週間の無発作率

副次エンドポイント：52週間の無発作率、26週間又は52週間無発作期間開始時期、効果不十分又は有害事象による中止時期

定義：*主要/副次エンドポイント*
有効性：
・発作回数等は患者日誌による申告
・主要エンドポイント：国別に補正したロジスティック回帰
PP集団:主要エンドポイント、副次エンドポイント
ITT集団:精度分析
非劣性限界値
主要エンドポイントの非劣性マージン：-12%(相対差-20%)
副次評価項目の非劣性マージン：設定なし

治療群：Fig.1
ZNS：100mg/dより開始、200-500mg/dで維持
CBZ：200mg/dより開始、400-1200mg/dで維持



結果

エンドポイント：Fig.3
主要評価：95%信頼区間の下限値が非劣性マージン<-12%よりZNSはCBZ-CRと劣る。相対値差の95%信頼区間の下限値はPP集団で-14.7%、ITT集団で-6.1%(<

	26週間の無発作率（主要評価）		52週間の無発作率（副次評価）	
	ZNS	CBZ	ZNS	CBZ
PP population（主要評価）	177/223 (79.4%)	195/233 (83.7%)	146/216 (67.6%)	171/229 (74.7%)
	-4.5(-12.2－3.1)		-7.9(-17.2－1.5)	
ITT population（感度分析）	195/281 (69.4%)	224/300 (74.7%)	157/281 (55.9%)	187/300 (62.3%)
	-6.1(-13.6－1.4)		-7.7(-16.1－0.7)	

事象	ZNS群(%)	CBZ-CR群(%)
全AE	60	62
薬剤関連AE	36	38
重篤なAE	5	6
治療中止に至ったAE	11	12
浮動性めまい	4	8
食欲不振	8	2
傾眠	6	8
体重減少	7	0

・26週間又は52週間無発作期間中央値：両群において有意な差なし
・有害事象の発現状況 ：ZNSで食欲低下体重減少が多い傾向

限界：
主要評価項目の絶対差の95%信頼区間の下限値を下回っている。
CBZの徐放性製剤であること。当該製剤が標準的治療といえるのか(対照群の妥
明らかな局所病変のない全般強直間代けいれんを含むため、特発性全般てんか
む可能性が否定できない(対象患者の妥当性)。
年齢40歳前後で比較的若い患者での試験であること。
日本人が組み込まれていない海外試験であること。
18歳未満、75歳以上の患者における有効性は不明。
維持用量がZNS：300mg/d、CBZ：600mg/dの患者がほとんどであり、他用量での
高用量での安全性は検証が不十分。
1年間以上の治療効果は不明。
PP集団でZNS群で同意撤回者が多いことの影響(ただしITT集団と一貫性のある
発作回数等が患者日誌による申告のため客観的か。一方、代替可能な方法はな

結論：

臨床試験の患者への適応

患者への適応の前に・・・・

- 外国人と日本人の人種差：
  遺伝子多型、PK/PDは？

- 国ごとの治療背景は？
  ガイドライン、承認されている薬剤

臨床試験の適応には総合的な評価が必要
審査報告書の確認

レベチラセタムのPK

表 3　日本人及び白人の健康成人男性に本剤を単回及び反復静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h) [a)]	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
単回投与	日本人	110.21 ± 18.19	0.25 (0.25, 0.25)	7.26 ± 0.79	426.34 ± 46.05	439.99 ± 50.02
	白人	84.56 ± 17.09	0.25 (0.25, 0.27)	8.02 ± 0.90	404.31 ± 48.32	422.46 ± 54.62
反復投与	日本人	110.43 ± 18.09	0.25 (0.25, 0.25)	-	392.62 ± 39.05	-
	白人	99.55 ± 11.89	0.25 (0.25, 0.25)	-	402.81 ± 32.87	-

平均値 ± 標準偏差
a) 中央値（最小値，最大値）

日本人と外国人において薬物動態上の大きな差はないと考えられる。

ラコサミド

- 遺伝子多型（CYP2C19)

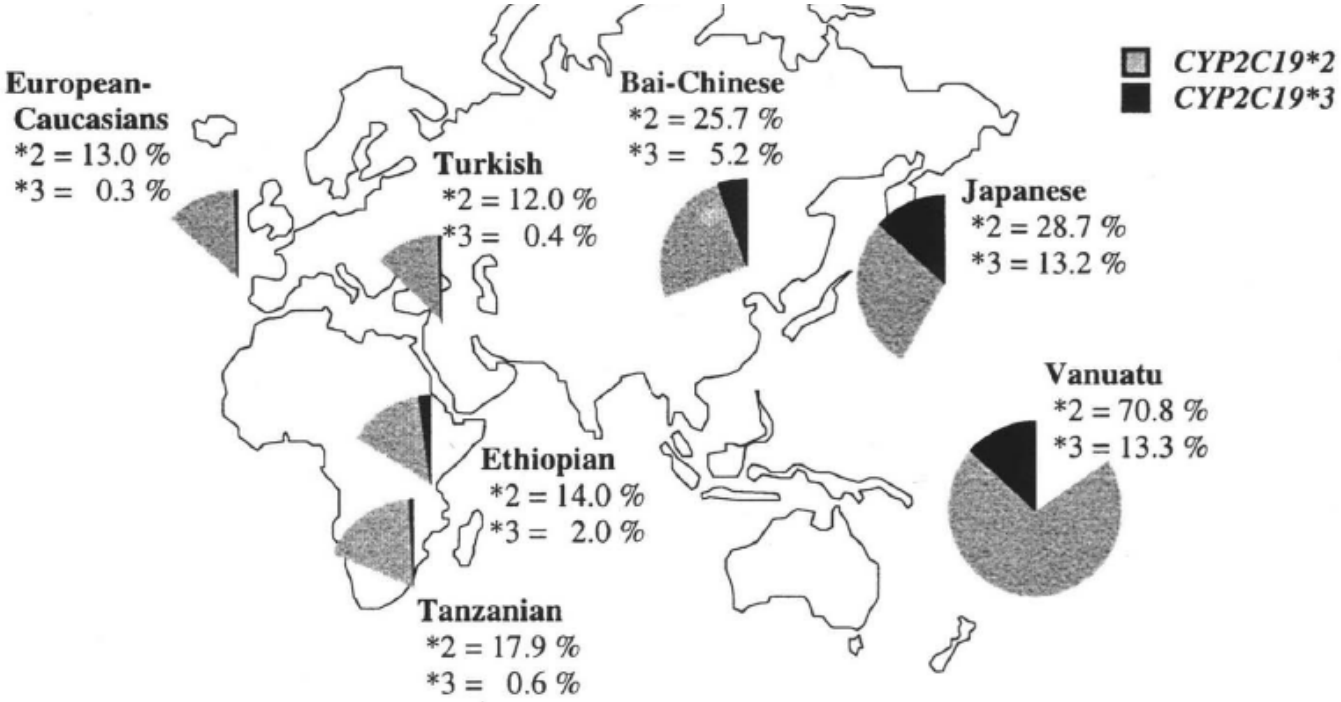


Fig. 1 Frequency distribution of *CYP2C19* mutant allele in seven different populations

アジア人に多くにCPP2C19の変異が見られる

Xenobio. Metabol. And Dispos. 2001; 16(2): 69-74

ラコサミドPK

表 29　日本人及び外国人のてんかん患者に本剤を反復経口投与したときの維持投与開始後 12 週目における血漿中未変化体濃度

試験番号	対象	用量（mg/日）	評価例数	血漿中未変化体濃度（μg/mL）
SP667 試験	外国人	200	71	5.26 ± 2.21
		400	67	9.64 ± 4.16
		600	41	13.63 ± 6.21
SP755 試験	外国人	200	135	3.77 ± 1.90
		400	98	7.35 ± 3.88
SP754 試験	外国人	400	123	7.19 ± 2.92
		600	35	9.50 ± 4.29
EP0008 試験	日本人	200	40	5.53 ± 2.24
	中国人		115	5.46 ± 2.20
	日本人	400	25	10.33 ± 3.29
	中国人		95	10.94 ± 3.86

平均値±標準偏差

日本人と外国人において薬物動態上の大きな差はないと考えられる。

抗てんかん薬の治療背景

- ヨーロッパ、アジア、米国、欧州におけるてんかんの有病率に大きな地域間差はない。
- 新規抗てんかん薬の承認状況は国ごとに異なるものの、基本的な抗てんかん薬（バルプロ酸、カルバマゼピン等）はいずれの地域でも使用されている。
- 治療はILAEの治療ガイドラインに基づき治療が行われていることから、治療内容に大きな差がない。

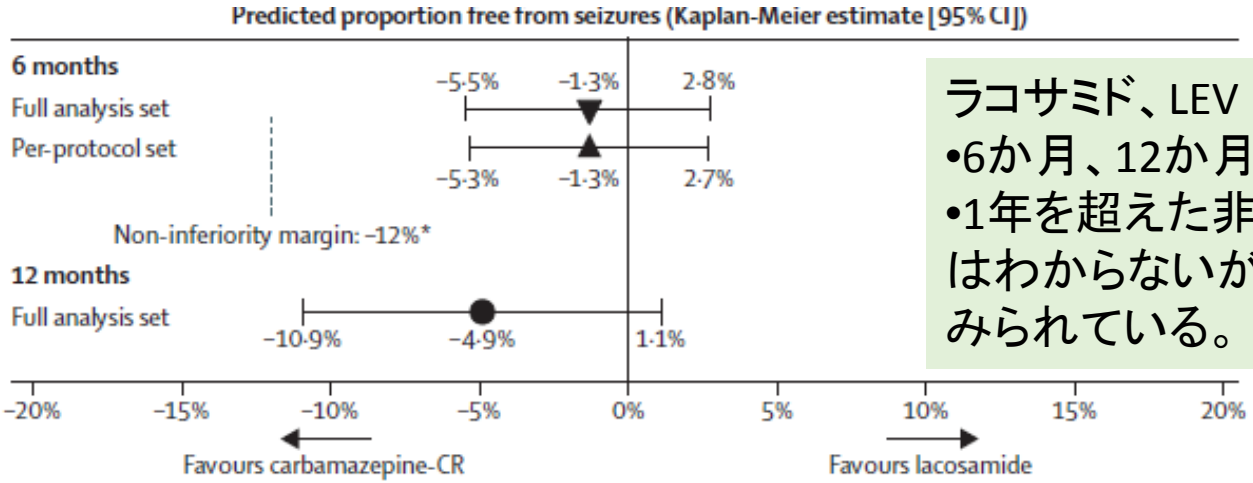
国ごとの治療背景に大きな差がない

臨床試験の結果

有効性

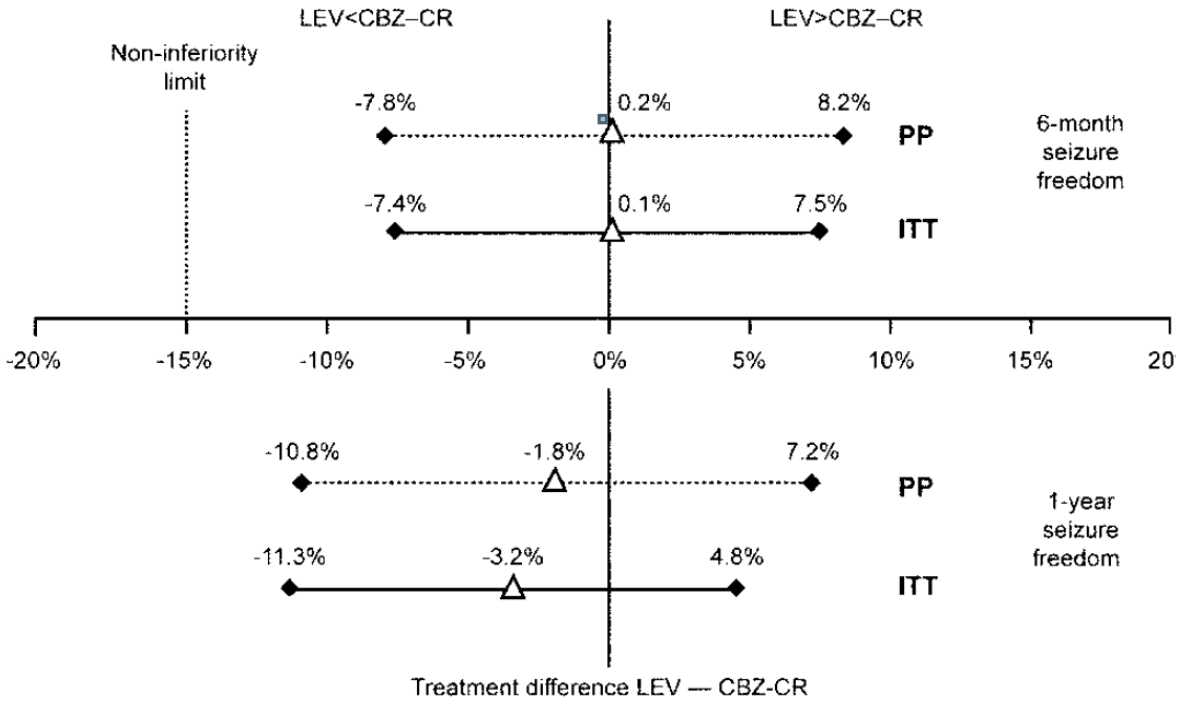
各薬剤の有効性

ラコサミド

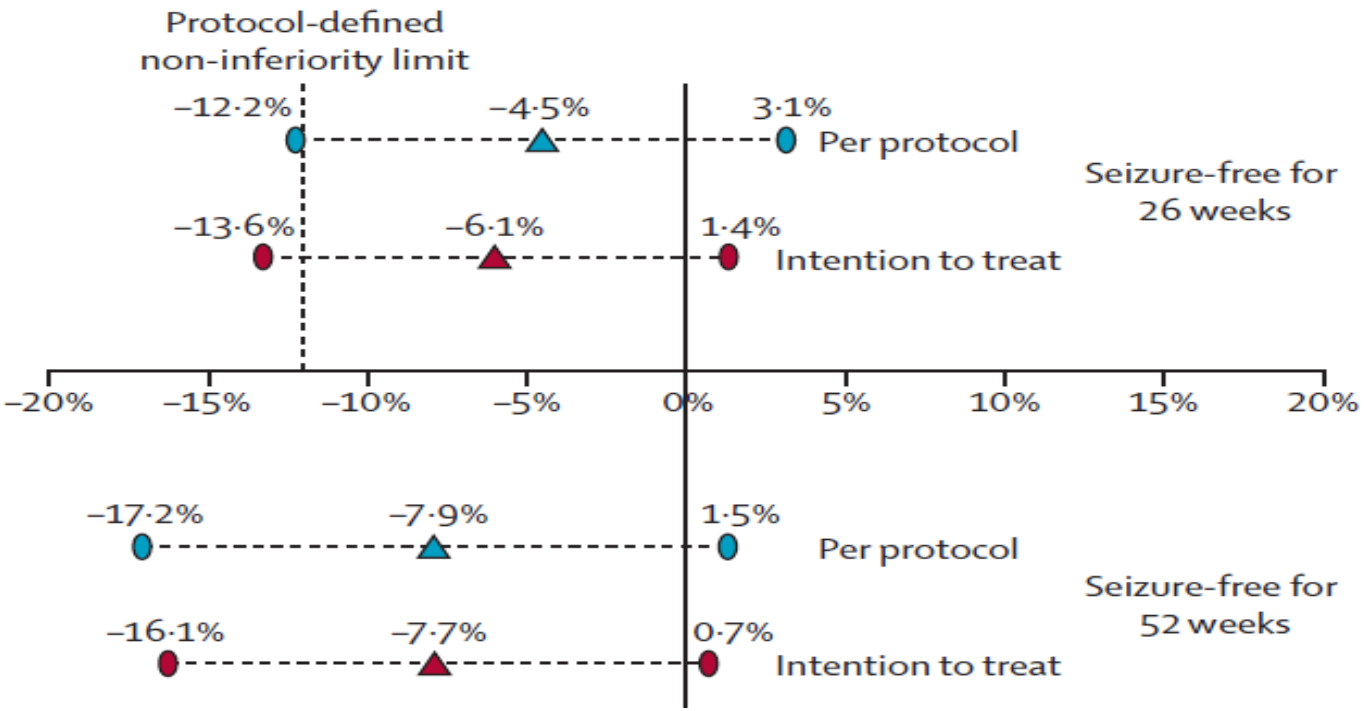


ラコサミド、LEV
- 6か月、12か月の非劣性が示される
- 1年を超えた非劣性についてはの結果はわからないが、CBZが優位な傾向がみられている。

レベチラセタム



ゾニサミドの有効性



- 事前に設定された非劣性マージン（-12%）を下回る結果となる。
- 論文上の結論としては相対的な違いとして20%を超えていない事から非劣性と結論づけられている。

臨床試験の結果

安全性

副作用の特徴：レベチラセタム

Preferred term	LEV (n = 285)	CBZ-CR (n = 291)	Relative risk LEV/CBZ-CR (95% CI)
Headache	20.7	25.4	0.81 (0.60 to 1.10)
Fatigue	16.5	14.1	1.17 (0.80 to 1.72)
Somnolence	11.2	9.3	1.21 (0.74 to 1.97)
Dizziness	10.9	13.7	0.79 (0.51 to 1.23)
Nasopharyngitis	9.1	9.6	0.95 (0.57 to 1.58)
Influenza	8.4	8.6	0.98 (0.57 to 1.67)
Diarrhea	7.4	6.5	1.13 (0.62 to 2.05)
Nausea	7.0	10.7	0.66 (0.38 to 1.13)
Depression	6.3	2.1	3.06 (1.23 to 7.61)
Insomnia	6.0	2.4	2.48 (1.04 to 5.89)
Vertigo	5.3	4.5	1.18 (0.57 to 2.43)
Weight gain	3.2	6.5	0.48 (0.22 to 1.05)
Back pain	2.8	6.9	0.41 (0.18 to 0.91)
Rash	2.8	5.5	0.51 (0.22 to 1.17)

LEV = levetiracetam; CBZ-CR = controlled-release carbamazepine.

注意すべき副作用
頭痛、倦怠感、眠気、めまいの発現が多い
抑うつが多い

治療中止の原因となる副作用 System/organ class/preferred term	LEV (n = 285), n (%)	CBZ-CR (n = 291), n (%)
Ear and labyrinth disorders		
Vertigo	6 (2.1)	2 (0.7)
Gastrointestinal disorders		
Nausea	0	3 (1.0)
General disorders		
Asthenia	0	3 (1.0)
Fatigue	5 (1.8)	4 (1.4)
Nervous system disorders		
Ataxia	0	3 (1.0)
Dizziness	2 (0.7)	3 (1.0)
Somnolence	6 (2.1)	2 (0.7)
Psychiatric disorders		
Aggression	0	3 (1.0)
Anxiety	3 (1.1)	1 (0.3)
Depression	5 (1.8)	2 (0.7)
Skin		
Rash	4 (1.4)	9 (3.1)

LEV = levetiracetam; CBZ-CR = controlled-release carbamazepine.

副作用の特徴　ラコサミド

	Lacosamide (n=444)	Carbamazepine-CR (n=442)
Any	328 (74%)	332 (75%)
Drug-related	165 (37%)	203 (46%)
Serious	32 (7%)	43 (10%)
Severe	30 (7%)	42 (10%)
Seen in ≥5% of patients in either group		
Headache	61 (14%)	57 (13%)
Dizziness	52 (12%)	38 (9%)
Fatigue	32 (7%)	46 (10%)
Nasopharyngitis	28 (6%)	29 (7%)
Nausea	26 (6%)	22 (5%)
Somnolence	24 (5%)	41 (9%)
Increased γ-glutamyl transferase concentration	7 (2%)	36 (8%)

注意すべき副作用
- 重篤な副作用率がCBZと比較して高い傾向
- 頭痛、めまい、倦怠感が比較的頻度が高い。
- 治療中止の原因となる副作用としてめまいがCBZと比較して高い。

	Lacosamide (n=444)	Carbamazepine-CR (n=442)
Leading to discontinuation of treatment	47 (11%)	69 (16%)
In ≥3 patients in either group		
Dizziness	6 (1·4%)	2 (0·5%)
Rash	4 (0·9%)	7 (1·6%)
Increased aspartate aminotransferase concentration	3 (0·7%)	4 (0·9%)
Vertigo	3 (0·7%)	2 (0·5%)
Increased alanine aminotransferase concentration	2 (0·5%)	5 (1·1%)
Headache	2 (0·5%)	4 (0·9%)
Allergic dermatitis	2 (0·5%)	3 (0·7%)
Fatigue	2 (0·5%)	3 (0·7%)
Increased γ-glutamyl transferase concentration	1 (0·2%)	6 (1·4%)
Somnolence	1 (0·2%)	5 (1·1%)
Drug hypersensitivity	0	4 (0·9%)
Hypersensitivity	0	3 (0·7%)

CR=controlled release.

Table 3: Numbers of patients with treatment-emergent adverse events

副作用の特徴：ゾニサミド

	Zonisamide group (n=281)	Carbamazepine group (n=300)
Patients with treatment-emergent adverse events	170 (60%)	185 (62%)
Treatment-emergent adverse events reported by ≥5% of patients in either group		
Headache	29 (10%)	37 (12%)
Decreased appetite	22 (8%)	5 (2%)
Somnolence	17 (6%)	23 (8%)
Dizziness	11 (4%)	23 (8%)
Weight loss	19 (7%)	0
Patients with treatment-related treatment-emergent adverse events	102 (36%)	115 (38%)
Severity of treatment-related treatment-emergent adverse events		
Mild	61 (22%)	61 (20%)
Moderate	31 (11%)	43 (14%)
Severe	10 (4%)	11 (4%)
Patients with serious treatment-emergent adverse events	15 (5%)	17 (6%)
Patients with serious treatment-related treatment-emergent adverse events	3 (1%)	7 (2%)
Patients with treatment-emergent adverse events leading to discontinuation	31 (11%)	35 (12%)
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of ≥3 patients in either group		
Rash	3 (1%)	8 (3%)
Dizziness	3 (1%)	4 (1%)
Fatigue	5 (2%)	0
Memory impairment	3 (1%)	2 (1%)
Patients with treatment-emergent adverse events leading to dose reduction	4 (1%)	3 (1%)

注意すべき副作用
- 頭痛
- 食欲低下
- 体重減少

- 副作用の重症度に大きな差は認めない

副作用情報のRMPの活用

ラコサミド

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）	1	自殺行動、自殺念慮	3	該当なし	3
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	1				
薬剤性過敏症症候群	2				
無顆粒球症	2				

レベチラセタム

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
攻撃性	1	離脱症状・反跳現象	6	腎機能障害患者への投与	8
自殺行動・自殺念慮	1	生殖発生毒性	6	小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性	8
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	2	単剤療法の投与開始時の安全性	6		
薬剤性過敏症症候群	2				
血液障害（汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）	3				
肝不全・肝炎	3				
膵炎	4				
横紋筋融解症	4				
急性腎不全	4				

症例への適応：有効性１

	レベチラセタム	ラコサミド	ゾニサミド
6か月・12か月の発作抑制率	CR-CBZに対する非劣性が証明 絶対値：　>-12% 相対値：　<20%		相対的には非劣性が示されているが、絶対値の基準は満たせなかった。 絶対値：-12.2（PP)　　＜-12% 相対値：　<20%
12か月を超える抑制率	•12か月を超える非劣性については試験が行われていない。 •6か月と比較して12カ月での発作抑制率はCBZと比較して低下傾向にある		
試験薬剤の投与量 維持量	LEV：維持量 1000mg/day(≒60%) (1000~3000mg/day) CR-CBZ：維持量 400mg/day（400-1200mg)	ラコサミド：維持量 200mg/day(≒7%) （200~600mg) CR-CBZ維持量 400mg/day （400-1200mg)	ZNS：維持量300mg/day(87%) （300~500mg/day) CR-CBZ 維持量600mg/day(88%) （600-1200mg)

症例への適応：有効性２

	レベチラセタム	ラコサミド	ゾニサミド
維持量までの増量回数	1回(2week毎)	1回(2week)毎)	2回(2week毎）
試験の患者背景	日本人なし Age　39.5 BW　73.6	日本人あり(20名) Age　41.9 BW　72.6	日本人なし Age　37.1 BW　70.6 他剤の抗てんかん薬の併用（≒15%)
評価方法	日誌による自己評価		
合併症	情報不足のため、不明		臓器障害除外 コントロール不良のHT除外
てんかんの原因	明らかな誘発原因なし 新規にてんかん診断された患者		
比較対象 CR-CBZ	日本ではCR-CBZは使用されていない。		

症例への適応：安全性

	レベチラセタム	ラコサミド	ゾニサミド
他剤の併用	抗てんかん薬併用なし		抗てんかん薬の併用 （≒15%）
有害事象	体重増加(7.8%) 抑うつ（6.3%） 不眠（6%)	頭痛(14%) めまい(12%) 皮疹(0.9%中止)	頭痛(10%) 食欲減退(8%) 体重減少(7%)
遺伝子多型の除外	除外なし	HLA-A*3101 HLA-B*1502	HLA-B*1502

2017年11月13日

ワークショップ組織委員各位

文献評価コース主担当
越谷市立病院　薬剤科　中田　和宏

日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会 第 13回 科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ
『症例解析＆文献評価ワークショップ 2017：てんかん』
文献評価コースに関する報告

この度は、ご多忙の中、第13回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ てんかんの文献評価コースの運営に多くのご協力を賜り、誠にありがとうございました。以下に、今回の症例解析コースの内容について報告いたします。

開催日時：2017年11月11日（土）、12日（日）
開催場所：京都薬科大学　　講義室Q32、Q33
事前協力の組織委員：川名、池見、藤田、福岡、門村、小川（敬称略、順不同）
当日参加の組織委員：小川、中田（敬称略、順不同）
参加者：3名（病院：3名）　プリプセプター　1名

文献評価コースの課題準備の視点

日ごろから文献に触れていない方や英語が苦手な方でも、文献のキーワードを抑えることで内容把握を行い、チェックリストの項目に従うことで文献を読むポイントを学んでいただくことを目標とした。また、症例コースの症例を一つ取り上げ、評価した文献の結果を患者に適応する方法を学び、科学的根拠に基づいた薬物治療の実践つなげられることを文献評価コースの目的とした。

1日目の演習で1報、そして2日目のグループディスカッションでは課題文献2報の計3報の文献の評価に取り組むこととした。選択した文献は同じ患者集団を対象とした、抗てんかん薬の有効性と安全性を評価する臨床試験とした。3文献のデザインについても揃えることで、最初の文献で学んだ評価するポイントを次の文献評価にも適応でき、文献を評価していくごとにステップアップしていけることを狙いとした。また、試験内容をワークシート形式でまとめることで同じ試験デザインの試験結果を比較しやすくするというワークシートの有用性を感じてもらうことも配慮した。そして症例コースの症例を例として評価した文献の内容をもとに文献の情報を患者へ外挿することにも取り組んだ。文献を読む、評価するというだけにはとどまらず、グループワークの中でまとめた内容を用いて患者へ

適応していくことを学び、科学的根拠に基づいた薬物治療の実践のステップとしてもらうことを目標とした。

当日の評価

ワークショップでは 1 グループだけの少人数ではあったが、そのために文献の読み方、そして文献のチェックリストの解説など一つ一つを丁寧に解説しながら進められた。文献評価のチェックリストの評価項目は 26 項目にわたるため、チェックリストに慣れていない参加者に対して評価項目のポイントや限界点の検討について限られた時間の中で理解をしてもらうことが課題の一つであった。この点について 1 日目の演習課題について事前に文献評価チェックリストとワークシートを作成したものを参加者へ事前資料として配布し、チェックリストやワークシートの使用方法の把握の足掛かりとした。この方法をとったことでこれまで苦労をしていたチェックリストの評価項目を説明が比較的スムーズに行える要因になったと感じている。また、参加者からもこのようにすることで、課題文献の準備の上でも評価項目の参考になり、事前の準備が比較的スムーズに行えたという意見をいただいた。論文の試験内容をそろえていたことで、文献が変わるごとに前の試験と比較しながら議論を進めることができ、ポイントの整理を行いながら進めることが出来たため無理なく文献評価を行えたと感じている。症例を用いた検討においてはワークシートを用いながら、各試験について症例に適応できる内容、出来ないようを表にまとめ、結果を適応について整理しながら議論を進め、文献の結果を症例に適応する上での注意点についても十分検討を行えたと考える。

今後の課題

これまでのワークショップから症例コースと比較して文献コースについては参加者が集まりにくい傾向が続いている。募集の方法や案内文の作成の工夫などで参加者を多くする対策が必要であると考えられる。

症例の課題準備した視点

今回のワークショップにおいて、症候性てんかん２症例を準備した。

症例１；症候性てんかんの患者に対して、すでにレベチラセタムが選択された基本的な症例の第一選択薬を決定する。（到達目標レベル参加者２、プリセプター４）

症例２；症候性てんかんの患者に対して、第一選択薬（カルバマゼピン）が使用できない場合の第 2 選択薬を決定する。（到達目標レベル；参加者３、プリセプター４～５）

【到達目標レベル】

１．臨床ガイドラインを根拠として、対象症例の第一選択薬を決めることができる。

２．対象症例の患者の特徴をもとに薬剤を比較し、薬剤を選択し投与量を決めることができる。

３．臨床ガイドラインを根拠として、対象症例の第二選択薬以降を決めることができる。

４．臨床ガイドラインを批判的に吟味し、臨床論文の結果をもとに薬剤を選択できる。

５．臨床論文の患者背景をもとに、臨床論文を取捨選択し、症例に外挿できる臨床試験の結果をもとに薬剤を選択できる。

当日の成果

症例１（到達目標レベル参加者２、プリセプター４）；所要時間３時間

てんかんの薬物治療の評価に際して、どの情報を収集するかががむつかしいようでしたので、O 情報と A（特に危険因子の抽出）を行き来しながら埋めていった。

非薬物療法については、薬局薬剤師さんからの意見が多く聞かれた。これは、普段から薬剤にかかわること以外を聞かれる環境にあるからと、てんかんの改善可能な危険因子を整理できたためと思われる。この傾向は前回のワークショップ（2 型糖尿病）と同様であった。

薬物治療においては、レベチラセタム以外の薬剤ではなぜだめなのかということ、症候性部分てんかんに処方される可能性の薬剤をすべて列挙し、丁寧に利点と欠点を列挙しながら進めた。薬剤選択において、PK を含めて各薬剤の特徴を紹介しながらだったので、全体としては 3 時間程度要した。

症例２（到達目標レベル；参加者３、プリセプター４～５）；所要時間２時間

比較的参加者から自主的に、レベチラセタムの追加投与やカルバマゼピンの増量、その他の選択肢の可能性について深く議論できた様子。

症例 2 については症例に合うエビデンスを準備段階でいくつか挙げていたので、薬剤選択の段階で、臨床論文の結果の紹介しエビデンスの結果も薬剤選択の情報源として活用することができた。しかし、例年通り、臨床論文を提示して、その臨床試験が患者に外挿できるかどうかの議論は十分に進めることができなかった。

課題

どちらの症例も医師による薬物選択が行われた時点で SOAP 作成であった。そのため、あらかじめ選択された薬物療法（レベチラセタム）で問題ないという論調で進んだ。レベチラセタムが処方された段階ということで SOAP を組んだことが影響した可能性があるため、今後、初回薬剤が処方された段階ではなく、処方について相談があった時点で SOAP を組むという課題にしたほうが、より深く考える機会を与えられたと思われる。また、特に高齢者の症例において、社会背景や家計等の事情、認知症のレベルなどが薬剤選択の上で必要になるため、症例作成時点で盛り込むとよいと思われる。

総括

患者背景を考慮した臨床論文の外挿という部分についての評価は不十分ではあるものの、ガイドラインや臨床論文の「結果」にのっとり、最適な薬剤を選択するための考え方についての基礎は身につけられたのではないかと思われる。

「症例解析＆文献評価ワークショップ 2017　てんかん」: 症例解析に参加して

済生会泉尾病院　大岩身衣

2017 年 11 月 11 日、12 日にワークショップに参加させていただきました。1 日目は「てんかんの病態評価と標準薬物治療」、「抗てんかん薬の薬物動態」の講義後、実際に薬物動態の演習を行いました。数年前に大学で薬物動態は、しっかりと学んだはずなのですが、日々の業務では使う機会がほとんど無く、最初は戸惑ってしまいました。しかしながら、プリセプターの先生方が丁寧に教えて下さり、薬物の動態を考える上で、どこから情報を獲得し、どのように活用するのかを知ることが出来ました。その時には、理解出来ても日々使わないと、知識が抜けていくと思うので、少しでも日々の業務で活用、理解を深められたらなと思います。2 日目は症例検討として SGD に参加しました。病院勤務の方だけでなく、薬局や大学など様々な方と意見を交わすことが出来、薬物の選択、効果を評価するうえで、カルテ上のデータや医師の記事のみを見がちでしたが、患者さんの生活や話からも情報を汲み取ることが重要であると感じました。抗てんかん薬は知識が不十分なところもあり、医師が選択した薬物は何も疑い無く、用量の確認だけを行っていました。今回の症例であっても、レベチラセタムが選択されていれば、予習の段階で、そういうものだと思い、O)や P)を作成していました。しかし、本当に適切に治療が行われているのか、さらにその患者さんに適した薬物治療が他にあるのでは無いか等、疑問を持つことにより薬剤師が出来ることは、まだまだあるのだなと考えることが出来ました。

最後になりましたが、緒方先生をはじめ温かく御指導頂いた先生方、心より御礼申し上げます。

『症例解析＆文献評価ワークショップ2017：てんかん』：文献評価コースに参加して

滋賀医科大学医学部附属病院　薬剤部　磯野　哲一郎

これまで、臨床に携わるなかで疑問を持つことや、医師からの薬学的な質問を受けることがしばしばあった。その際に、添付文書やガイドライン等から情報を得て、解決しようとしてきたが、必ずしも求める答えにたどり着けるとは限らなかった。また、経験や同僚からの情報など、客観性を欠き、科学的根拠もないような情報に頼ってしまうこともあった。そのため、独自に医学文献から情報収集を行う必要性があると感じていた。しかしながら、医学文献を適切に評価するすべがなかったり、英語を読むことに壁を感じたりするため、文献を読むことは敬遠しがちであった。今回、文献を批判的に吟味・評価する方法を身につけて、実臨床に活かしたいと思い、参加するに至った。

参加申し込み後、論文３報と、それぞれの論文をチェックリストとワークシートにまとめるという課題が送付されたときは、時間的な余裕もなかったため、正直多少後悔した。一方で、その課題を行っていくことで、参加前の段階で、ある程度文献を批判的に吟味する重要性を感じることにつながった。これまで、Resultの表や図だけを見る傾向にあり、Methodをここまでじっくり吟味することを怠っていたことに課題を行う上で思い知らされた。

当日は、始めから文献評価のワークショップを行うのではなく、まずてんかんという疾患についてと、EBMの5つのステップについての講義があったため、ある程度の概要を知った上で、その後のワークショップに取り組むことができた。ワークショップも一つ目の論文が演習用の文献であり、チェックリストとワークシートにすでに記載例を明示されており、それについて講師の先生が丁寧に説明していただいたため、前述のEBMのステップの理解を深めることができ、また課題文献を取り組む上でのヒントとなった。課題文献では、活発にディスカッションしながら、チェックリストとワークシートを構築することで、それぞれの論文の問題点・限界点が浮き彫りになり、結果を鵜呑みにはできないと感じた。Lancetのようなインパクトファクターが高い論文でさえも、批判的に吟味する重要性があると知った。今回は参加者が少なかったが、参加者が増えれば、より多くの意見が交わされ、幅広い視点で論文を評価できると思われる。

当日までに課題を行うことは負担が大きかったが、それに見合う得るものも多かった。また、講師の先生方も親切に対応していただき、自発的に発言しやすい環境であった。今回のワークショップは、大変勉強になったので、また機会があれば参加したい。

平成 29 年 11 月 16 日

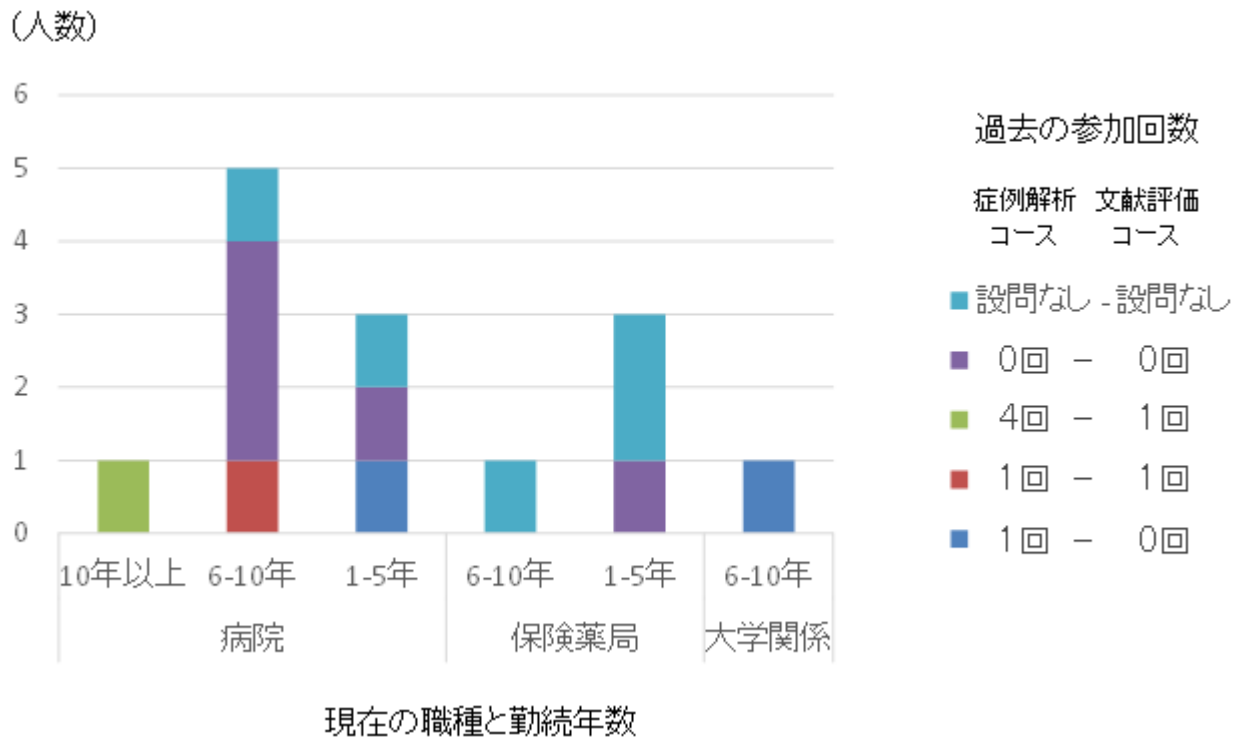
日本アプライド・セラピューティクス学会

「科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ」　アンケート結果

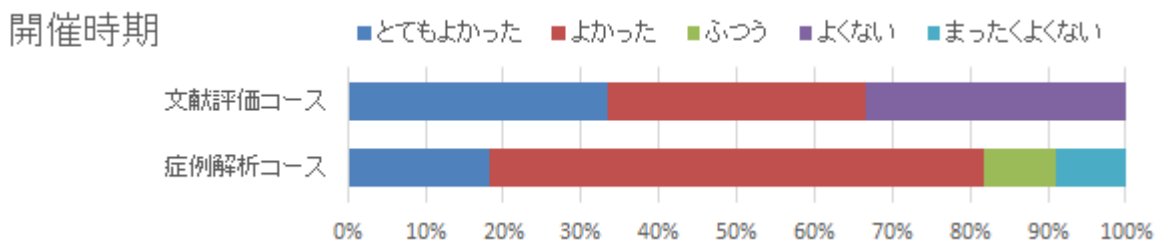
【参加者数】

1. 学会からの申込者・・・9 名
2. 機構からの申込者・・・5 名（7 名申込、2 名キャンセル）

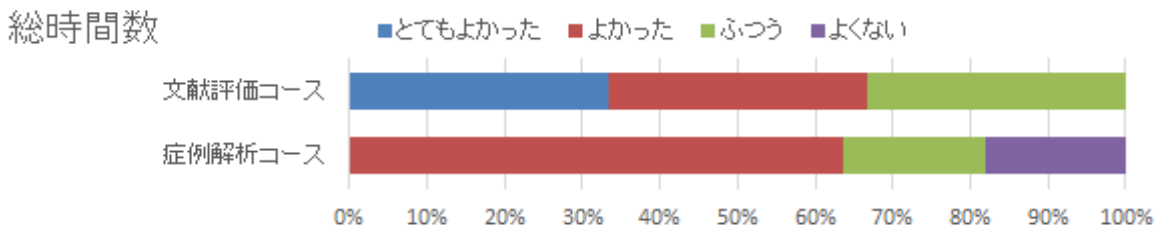
【　現在の職種（勤続年数）と過去のワークショップ参加回数　】

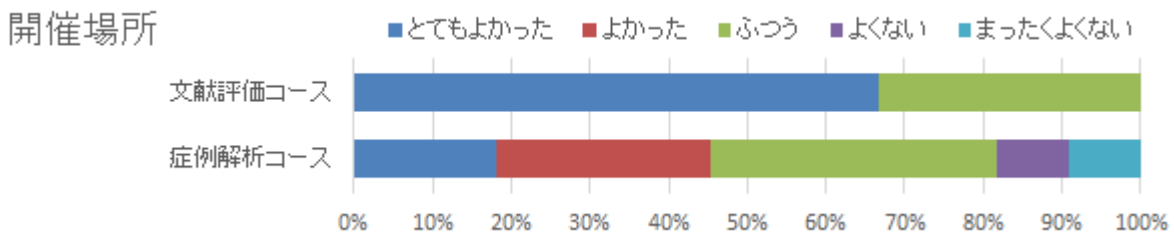


【ワークショップについて】

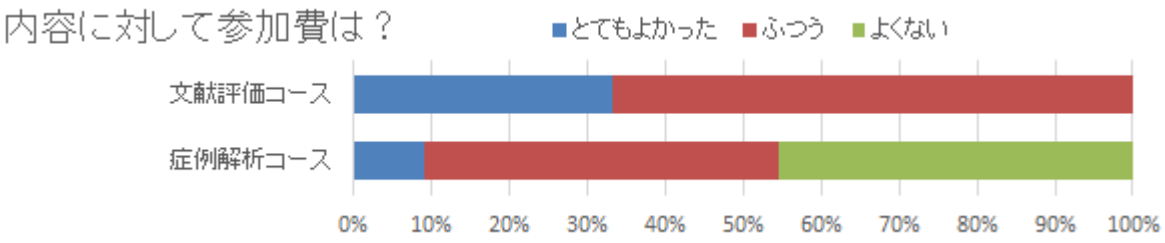


コメント：医療薬学会から 1 週間しかなかったため、十分に準備することが出来なかった。





コメント：家から近いから



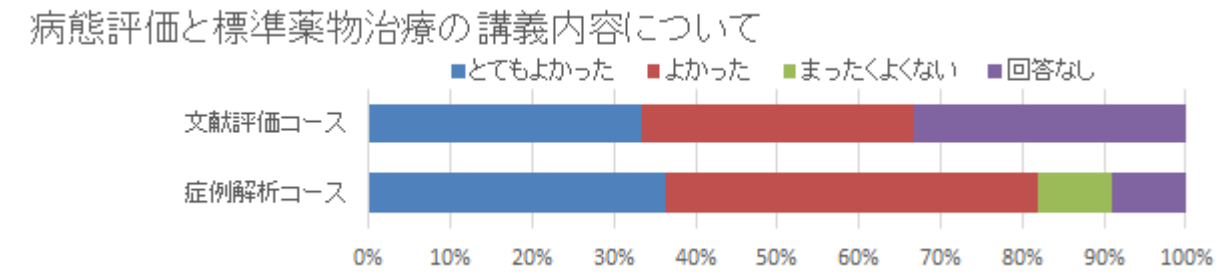
コメント：少し高い印象です

【　ワークショップを知ったきっかけと参加動機　】

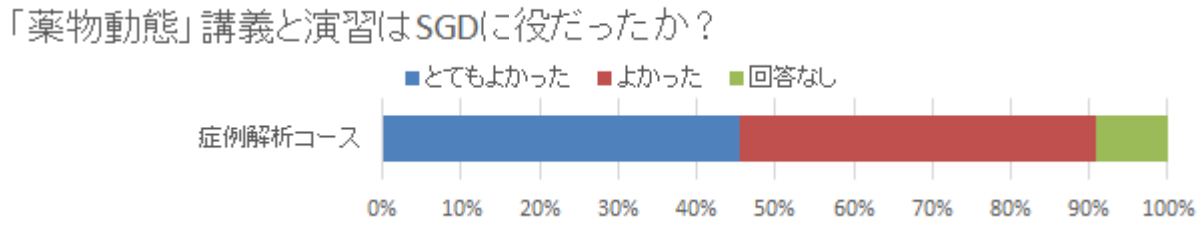
情報源	人数
アプライド・セラピューティクス学会 HP	2
紹介	2
職場の人から教えてもらった。	1
職場での案内	1
狭間研至先生からのメール	1
日本病院薬剤師会のホームページ	1
インターネット	1
高齢者薬物治療認定薬剤師制度	3
一般社団法人薬局共創未来人財育成機構 HP	1
薬局共創未来人財育成機構より	1

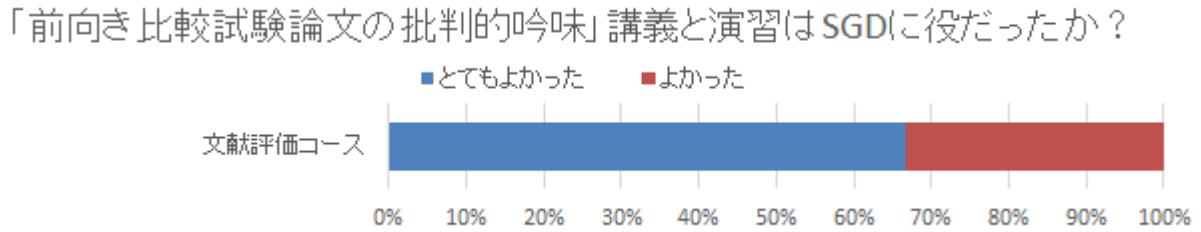
動機	人数
過去の参加が有意義であった。	1
講義テーマ	1
高齢者とてんかんに関する薬物治療を学ぶ	1
申込時期に症候性のてんかん患者がいたから	1
症例ごとの薬物治療	1
文献を読めるようになって、新規薬剤の評価に役立てたい。	1
文献を評価できるようになるため	1
身に着けたい能力の1つだったため	1
高齢者薬物治療認定薬剤師を取得したい	2
上司のすすめで	1
職場の先輩にすすめられて	1
回答なし	2

【　ワークショップの内容について　】

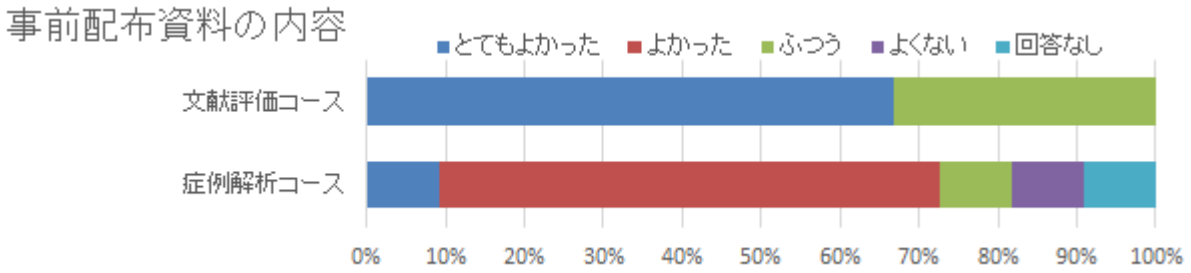


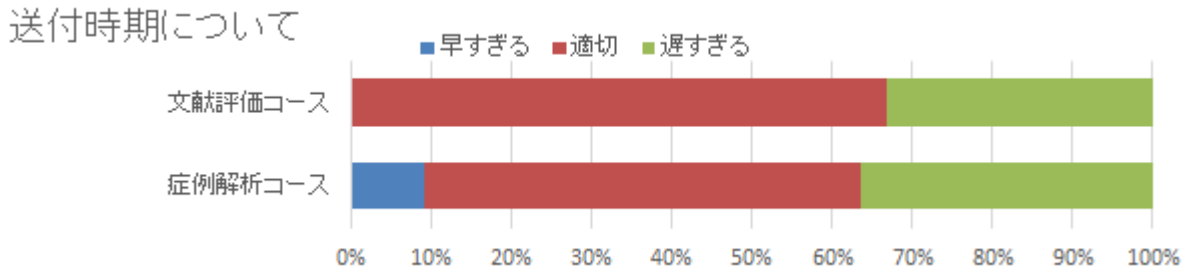
コメント：文献評価にあたって有意義でした。

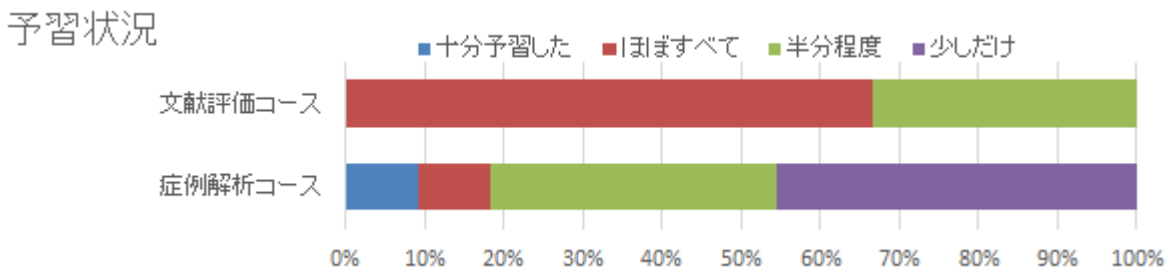




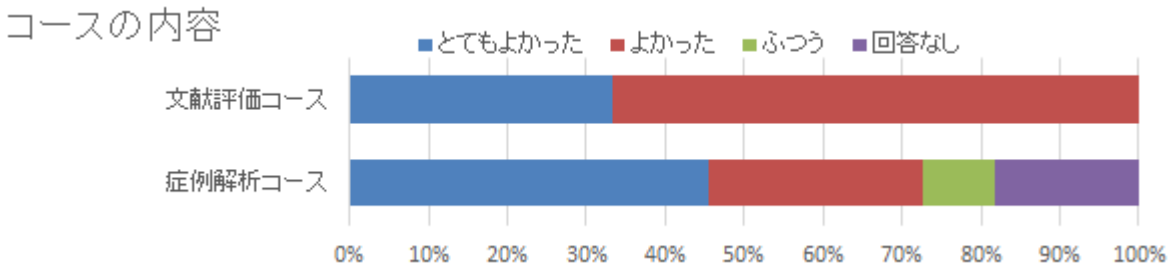
【　事前配布資料について　】



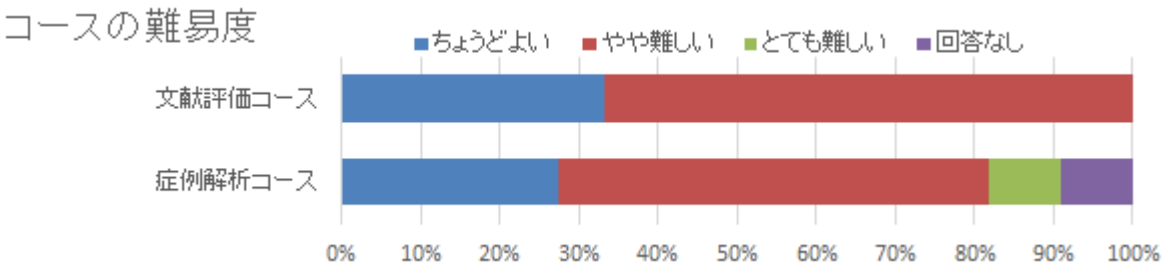


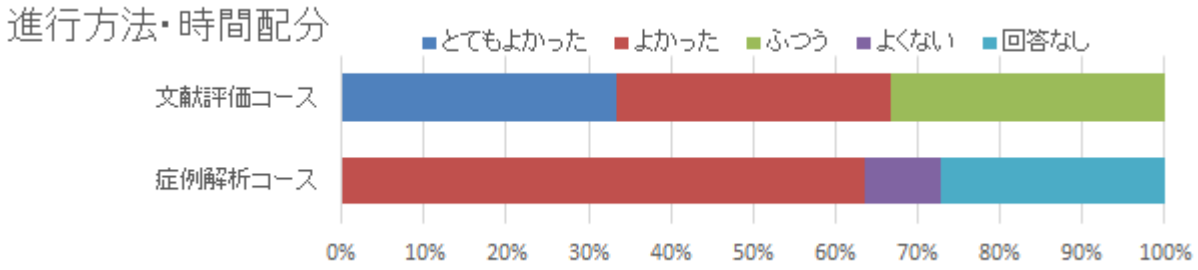


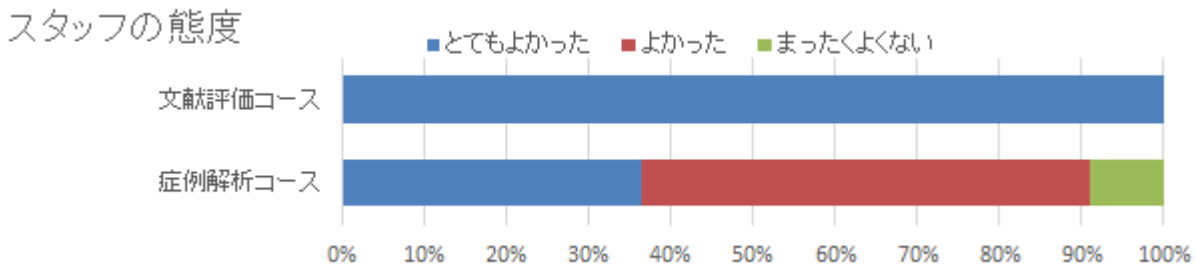
【　コースの内容について　】

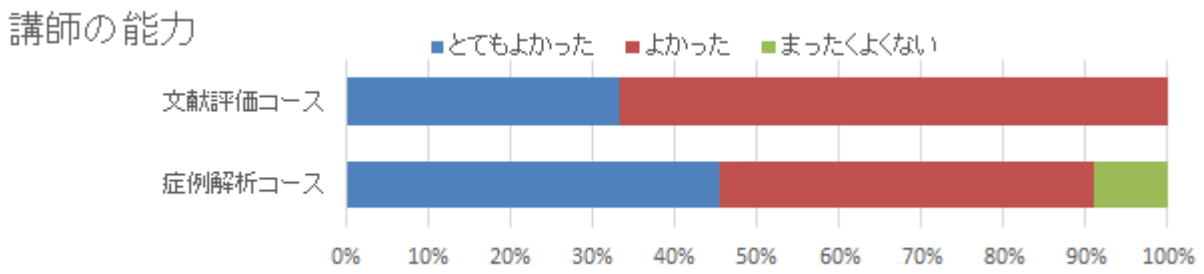


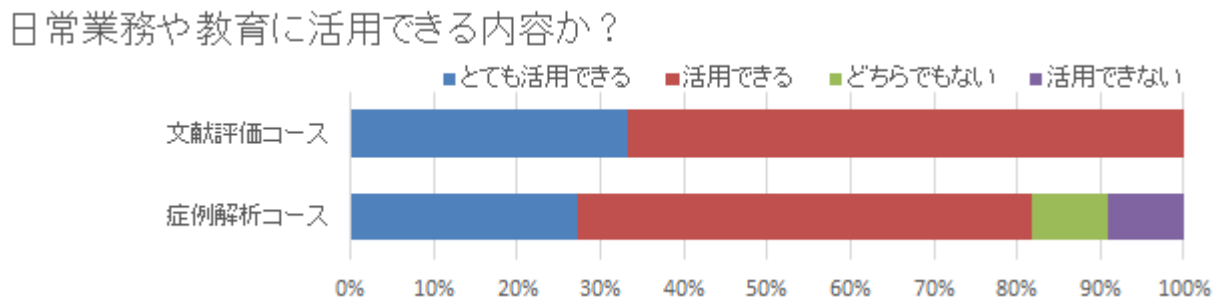
コメント：多方面からてんかん治療を見直すことが出来た



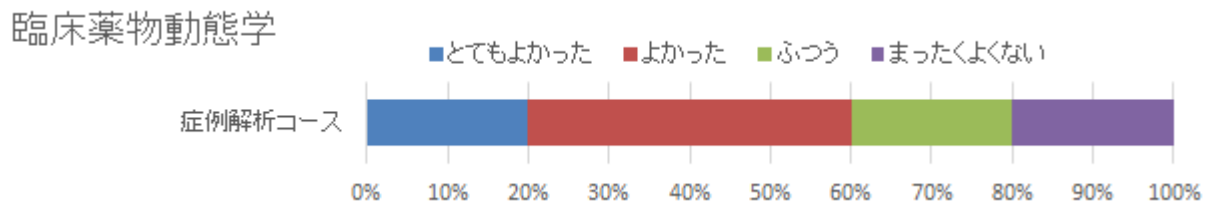


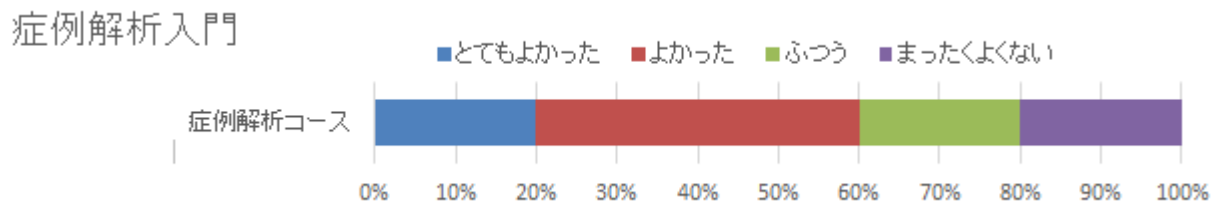


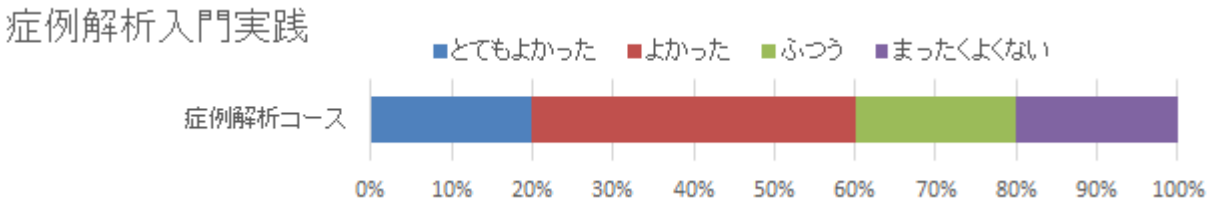


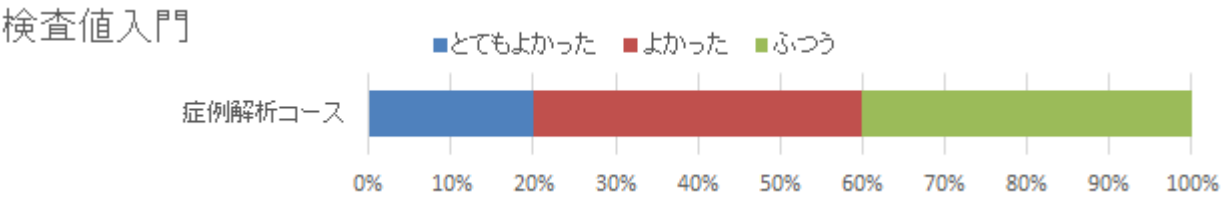


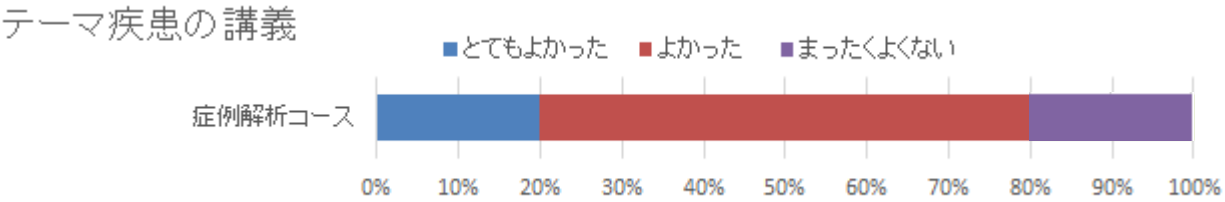
【　事前課題の e-ラーニング講義について（機構からの参加者のみ）】











【　感想　】

新たに得られた知識

・患者さんの視点に立った薬の選択（価格等も大切）
・薬物動態、文献評価から薬剤を検討する。
・薬物動態の基本的な考え方。抗てんかん薬の薬物動態の計算。
・SOAP による分析方法。抗てんかん薬の使い分け、副作用。
・医療経済的な視点（コストパフォーマンスなど）で考えること。
医薬品を評価するための知識
各薬剤の特徴を丁寧にディスカッションする。
抗てんかん薬のエビデンス
抗てんかん薬のガイドラインを確認できました。
抗てんかん薬の選択方法について
てんかんの非劣性試験について特に評価方法について理解が深まりました。
非劣性の評価方法
部分てんかんの薬物選択について
目標症例数や非劣性マージンなど、試験に設定された値を評価すること。
薬物動態学からの薬剤特性の判断（非結合型薬物濃度を見た方が良いもの）
薬物動態の変動要因に対する考え方
薬物の血中濃度に影響する様々な因子について大いに学びました。

深まった学び

評価方法や解析など、プリセプターとしての望み理解したつもりになっていた点を学び直す。
また講師・運営委員の先生方から学びを得ることが出来ました。
・てんかん患者さんとご家族への指導が重要であること。
・経済的な面を含めた薬剤提案が必要であること（自立支援医療）
・#プロブレムの立て方、SOAP を漏れなくチェックする方法
・プロブレムリストの作り方
・SOAP の書き方
SOAP の症例解析では、プロブレムを漏れなく挙げ、様々な可能性を SGD で検討することができ。
今までは症例をみてから薬について検討していましたが、薬の特徴を理解してから症例を見ることで、見えてくるものが違うと感じました。また、注目する事を SOAP を使い整理することでより客観的な判断ができやすくなることが分かりました。
薬を選択するうえで経済面も考慮しなければならないこと
検査値、モニタリング項目について。
ENT 後の長期目標についての考え方。
検査値の見方。
データ、事実に基づく薬物治療 plan の立案方法。
薬物動態
症例について深く読み取る術を学びました。
処方された薬剤を多方面から分析すること
統計解析の内容
薬剤切替えのタイミング

論文を批判的に評価する重要性
回答なし

理解不十分なこと

PK のパラメータについての理解が不十分でした。
PMDA などの資料から薬物動態パラメータの抽出を実際に行うこと
アルツハイマー型認知症患者のてんかん治療のエビデンス
抗てんかん薬の漸増・減、間隔
てんかん、認知症など、精神系疾患の考え方
統計解析が今までより理解できたが、まだまだ理解不十分。
薬剤師たちからこそ薬物の視点から処方を検討できる能力を養わないといけないと改めて感じました。
薬物動態の計算に必要なデータの意味、計算方法、データの抽出方法について。もう少し理解するのに時間を要する。
薬物動態を学ばずに受講してしまった。
文献評価も学ばず、今後これらを勉強していきたい。
回答なし（5 名）

今後の学び（重点課題）

自身で気づく、評価することが、委員の先生方に比べてまだまだと感じます。
・判断方法を学んだので、実臨床で活かすことが重要と感じた。
・右プロブレムに対しての SOAP をもれなく考えるために、別の症例絵も自分で SOAP のマスターファイルを作成し活用できればと考えている。
アルツハイマー型認知症にチアするてんかん薬の薬剤選択。
多くの論文を読み、批判的に評価する習慣を身に着けていきたい
検査値を知る事が出来ない薬局に置いても活用できる知識を教えて頂きたいです。
抗てんかん薬のエビデンスの入手方法
個々の薬物についての薬物動態の知識。
症例を解析する力を養う。
文献を総合的に批判的吟味できるようになって、患者さんに外装できるようになりたい。
薬物動態の基礎を重点的に学び、臨床での薬物治療に活かす。
データ・事実に基づき合理的に薬物治療を Dr.に提案できるようになること。
薬物療法の提案基準について
論文をもっと読んで新しい知識を入れていくべきと感じました。
回答なし（2 名）

その他

非常に意味のある WS ですので、特に地方で人数を集められるといいと思います。
一度参加した方への声かけ、そこからの口こみなどが増えるといいかと思います。
・高齢者に対する薬物治療のアプローチ
・開催場所について　大学のどこの棟か、どこの教室かまでお知らせいただくと分かり易かったです。かなり迷いました。

・心不全
・抗血小板薬
SOAP に利用するエビデンスやガイドラインがあれば事前に知らせてもらえたら有難いと思います。
病態評価と薬部 t 治療の大切さを学ばせて頂きました。
回答なし（8 名）