

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本救急医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	レベチラセタム
	販売名	イーケプラ点滴静注 500 mg
	会社名	ユーシービージャパン株式会社
	国内関連学会	日本救急医学会、日本蘇生学会、日本神経学会、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会、日本小児神経学会、日本神経治療学会 (選定理由) てんかん重積診療に関わる学会、てんかん診療ガイドライン、神経集中治療ガイドライン作成。今回小児に対する用法用量変更は申請しないが、日本小児神経学会はてんかん診療ガイドラインに深く関わる学会として関連学会とした。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	てんかん重積状態
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人の場合 1 回 1000~3000 mgを静脈内投与する。
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 _____ 人 <推定方法>	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	効能・効果： 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 用法・用量： レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人： 通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。 小児： 通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人： 成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。 小児： 4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以	

	下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかん重積状態は神経細胞の異常興奮により海馬 (記憶を司る脳の部位) を中心に不可逆な障害を起こすことが知られており、繰り返すことで海馬が著明に萎縮し機能障害を残していく。さらに呼吸循環に影響するため時に致命的となり、早急な救急対応とその後の集中治療を必要とする。</p> <p>1) Eugen Trinka, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. <i>Epilepsia</i>, 56(10):1515-1523, 2015¹</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>既存の治療法と比べ有効性が同等で安全性が高いと海外の臨床試験で示されており、国外だけでなく国内のガイドラインにおいてもてんかん重積状態や救急におけるてんかん診療においてすでに推奨されている。</p> <p>2) 日本神経学会てんかん診療ガイドライン 2018 日本神経学会²</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/>可 <input type="checkbox"/>不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での承認内容] 承認なし	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名) KEPPRA INJECTABLE;IV (INFUSION) (UCB Inc.)
	効能・効果	KEPPRAは経口摂取が一時的にできない場合に以下の治療の補助に適応される。 ・ てんかんを有する1ヶ月以上の患者の部分発作(1.1) ・ 12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクローヌス発作(1.2) ・ 6歳以上の特発性全般化てんかんにおける原発性全般化強直性間代性痙攣 (1.3)
用法・用量	KEPPRA静注は静注投与のみ可能(2.1) 部分発作 ・ 1～6カ月: 7 mg/kg 1日2回; 2週間ごとに7mg/kgずつ増量し21mg/kg1日2回を推奨する(2.1) ・ 6カ月～4歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し25mg/kg1日2回を推奨する(2.1) ・ 4歳～16歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し30mg/kg1日2回を推奨する (2.1) ・ 成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する(2.1) 成人及び12歳以上の若年ミオクロニーてんかん ・ 成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する (2.2) 原発性全般化強直性間代性痙攣 ・ 6歳～16歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し30mg/kg1日2回を	

			<p>推奨する (2.3)</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する (2.3)
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion (UCB Pharma SA.)
		効能・効果	<p>Keppra は成人または 16 歳以上の新規に診断された部分発作 (2 次性全般化は伴っても伴わなくてもよい) に単剤治療として適応される。</p> <p>Keppra は補助治療として以下で適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 思春期及び 4 歳以上のてんかん患者の部分発作 若年ミオクロニーてんかんの成人および 12 歳以上のミオクロニー発作 12 歳以上の特発性全般化てんかんの原発性全般化強直性間代性痙攣 <p>Keppra 静注は経口摂取が一時的に困難な患者に対する代替治療である。</p>
		用法・用量	<p>Keppra は静注でも内服でも使用開始できる。単剤治療は成人および 16 歳以上。</p> <p>250 mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500 mg 1 日 2 回に増量することを推奨する。2 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 250 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p> <p>18 歳以上の成人および 12-17 歳で体重 50kg 以上の患者の補助治療。</p> <p>500 mg 1 日 2 回から開始する。2-4 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 500 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p>
		備考	

	独国	販売名（企業名）	Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion (UCB Pharma SA.)
		効能・効果	<p>Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion (UCB Pharma SA.)</p> <p>Keppra は成人または 16 歳以上の新規に診断された部分発作（2 次性全般化は伴っても伴わなくてもよい）に単剤治療として適応される。</p> <p>Keppra は補助治療として以下で適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 思春期及び 4 歳以上のてんかん患者の部分発作 ・ 若年ミオクロニーてんかんの成人および 12 歳以上のミオクロニー発作 ・ 12 歳以上の特発性全般化てんかんの原発性全般化強直性間代性痙攣 <p>Keppra 静注は経口摂取が一時的に困難な患者に対する代替治療である。</p>
		用法・用量	<p>Keppra は静注でも内服でも使用開始できる。</p> <p>単剤治療は成人および 16 歳以上。</p> <p>250 mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500 mg 1 日 2 回に増量することを推奨する。2 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 250 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p> <p>18 歳以上の成人および 12-17 歳で体重 50kg 以上の患者の補助治療。</p> <p>500 mg 1 日 2 回から開始する。2-4 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 500 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p>
	備考		
	仏国	販売名（企業名）	Keppra (UCB Pharma SA.)
		効能・効果	<p>Keppra は静注でも内服でも使用開始できる。</p> <p>単剤治療は成人および 16 歳以上。</p>

		<p>250 mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500 mg 1 日 2 回に増量することを推奨する。2 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 250 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p> <p>18 歳以上の成人および 12-17 歳で体重 50kg 以上の患者の補助治療。</p> <p>500 mg 1 日 2 回から開始する。2-4 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 500 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p>
	用法・用量	<p>Keppra は静注でも内服でも使用開始できる。単剤治療は成人および 16 歳以上。</p> <p>250 mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500 mg 1 日 2 回に増量することを推奨する。2 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 250 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p> <p>18 歳以上の成人および 12-17 歳で体重 50kg 以上の患者の補助治療。</p> <p>500 mg 1 日 2 回から開始する。2-4 週間おきに臨床反応をみながら 1 回 500 mg ずつ増量し 1 回 1500 mg まで増量できる。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	KEPPRA INJECTABLE;IV (INFUSION) (UCB Inc.)
	効能・効果	<p>KEPPRA は経口摂取が一時的にできない場合に以下の治療の補助に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ てんかんを有する 1 ヶ月以上の患者の部分発作(1.1) ・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクローヌス発作(1.2) ・ 6 歳以上の特発性全般化てんかんにおける原発性全般化強直性間代性痙攣 (1.3)
	用法・用量	KEPPRA 静注は静注投与のみ可能(2.1)

		<p>部分発作</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1～6カ月: 7 mg/kg 1日2回; 2週間ごとに7mg/kgずつ増量し21mg/kg1日2回を推奨する(2.1) ・ 6カ月～4歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し25mg/kg1日2回を推奨する(2.1) ・ 4歳～16歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し30mg/kg1日2回を推奨する (2.1) ・ 成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する(2.1) <p>成人及び12歳以上の若年ミオクロニーてんかん</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する (2.2) <p>原発性全般化強直性間代性痙攣</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6歳～16歳: 10 mg/kg1日2回; 2週間ごとに10mg/kgずつ増量し30mg/kg1日2回を推奨する (2.3) <p>成人、16歳以上: 500 mg1日2回; 2週間ごとに500mgずつ増量し1500mg1日2回を推奨する (2.3)</p>
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	Keppra IV (UCB Pharma, Australia)
	効能・効果	<p>Keppraは以下に適応する:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4歳以上のてんかん患者で、2次性全般化の有無に関わらず部分発作の補助治療。 ・ 16歳以上のてんかん患者で、2次性全般化の有無に関わらず部分発作の単剤治療。 ・ 12歳以上の若年ミオクロニーてんかんのミオクロニー発作に対して補助治療。 ・ 4歳以上の特発性全般化てんかんの原発性全般化強直性間代性痙攣の補助治療。
	用法・用量	Keppraは静注でも経口でも治療開始できる。飽和をせずに量を変えずに直接相互移行可

			<p>能である。 1日量を2回に均等に分けて投与する。</p> <p>単剤治療 250 mg 1日2回から開始し、2週間で初回治療量である500 mg 1日2回に増量することを推奨する。2週間おきに臨床反応をみながら1回250 mgずつ増量し1回1500 mgまで増量できる。</p> <p>補助治療 18歳以上の成人および12-17歳で体重50kg以上の患者の補助治療。 500mg 1日2回から開始する。2-4週間おきに臨床反応をみながら1回500mgずつ増量し1回1500mgまで増量できる。</p>													
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 1115 1369 1993"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="408 1115 1369 1164">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1173 507 1254">米国</td> <td data-bbox="513 1173 715 1254">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="721 1173 1369 1254">The Neurocritical Care Society guidelines 1) Brophy et al., Neurocrit. Care (2012) 17, p3-23³</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 1263 715 1442">効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="721 1263 1369 1442"><u>Emergent initial therapy, urgent control therapy and treatment of refractory status epilepticus.</u> いずれも Levetiracetam Class IIb, level C としている</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 1451 715 1585">用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="721 1451 1369 1585"><u>Initial dosing: 1000-3000mg IV</u> <u>Administration rates and alternative dosing recommendations: 2-5 mg/kg/min IV</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 1594 715 1993">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="721 1594 1369 1993">2) Swisher CB, et al. Neurocrit Care. 2011;16(1):109-13.⁴ 3) Berning S, J Neurol. 2009;256(10):1634-42.⁵ 4) Eue S Epilepsy Behav. 2009;15(4):467-9.⁶ 5) Beyenburg S Gerontology. 2009;55(1):27-31.⁷ 6) Ruegg S Epilepsy Behav. 2008;12(3):477-80.⁸ 7) Rupprecht S Epilepsy Res. 2007;73(3):238-44.⁹ 8) Fattouch J. Acta Neurol Scand. 2010;121(6):418-21.¹⁰</td> </tr> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)			米国	ガイドライ ン名	The Neurocritical Care Society guidelines 1) Brophy et al., Neurocrit. Care (2012) 17, p3-23 ³		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Emergent initial therapy, urgent control therapy and treatment of refractory status epilepticus.</u> いずれも Levetiracetam Class IIb, level C としている		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>Initial dosing: 1000-3000mg IV</u> <u>Administration rates and alternative dosing recommendations: 2-5 mg/kg/min IV</u>		ガイドライン の根拠論文	2) Swisher CB, et al. Neurocrit Care. 2011;16(1):109-13. ⁴ 3) Berning S, J Neurol. 2009;256(10):1634-42. ⁵ 4) Eue S Epilepsy Behav. 2009;15(4):467-9. ⁶ 5) Beyenburg S Gerontology. 2009;55(1):27-31. ⁷ 6) Ruegg S Epilepsy Behav. 2008;12(3):477-80. ⁸ 7) Rupprecht S Epilepsy Res. 2007;73(3):238-44. ⁹ 8) Fattouch J. Acta Neurol Scand. 2010;121(6):418-21. ¹⁰
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																
米国	ガイドライ ン名	The Neurocritical Care Society guidelines 1) Brophy et al., Neurocrit. Care (2012) 17, p3-23 ³														
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Emergent initial therapy, urgent control therapy and treatment of refractory status epilepticus.</u> いずれも Levetiracetam Class IIb, level C としている														
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>Initial dosing: 1000-3000mg IV</u> <u>Administration rates and alternative dosing recommendations: 2-5 mg/kg/min IV</u>														
	ガイドライン の根拠論文	2) Swisher CB, et al. Neurocrit Care. 2011;16(1):109-13. ⁴ 3) Berning S, J Neurol. 2009;256(10):1634-42. ⁵ 4) Eue S Epilepsy Behav. 2009;15(4):467-9. ⁶ 5) Beyenburg S Gerontology. 2009;55(1):27-31. ⁷ 6) Ruegg S Epilepsy Behav. 2008;12(3):477-80. ⁸ 7) Rupprecht S Epilepsy Res. 2007;73(3):238-44. ⁹ 8) Fattouch J. Acta Neurol Scand. 2010;121(6):418-21. ¹⁰														

		<p>9) Abend NS. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2009;10(4):505-10.¹¹</p> <p>10) Uges JW. <i>Epilepsia.</i> 2009;50(3):415-21.¹²</p> <p>11) Alvarez V <i>Epilepsia.</i> 2011;52(7):1292-6.¹³</p> <p>12) Moddel G. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2009;80(6):689-92.¹⁴</p> <p>13) Gamez-Leyva G. <i>CNS Drugs.</i> 2009;23(11):983-7.¹⁵</p> <p>14) Rossetti AO. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2006;77(5):611-5.¹⁶</p> <p>15) Rossetti AO. <i>Arch Neurol.</i> 2005;62(11):1698-702.¹⁷</p> <p>16) Tripathi M. <i>Seizure.</i> 2010;19(2):109-11.¹⁸</p> <p>17) Knake S. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008;79(5):588-9.¹⁹</p> <p>18) Patel NC. <i>Seizure.</i> 2006;15(3):137-41.²⁰</p> <p>19) Gallentine WB. <i>Epilepsy Behav.</i> 2009;14(1):215-8.²¹</p>	
	備考		
	英国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	EFNS guideline 21) Meierkord et al., <i>European Journal of Neurology</i> (2010), 17 p348-355. ²²
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<u>Treatment for refractory complex partial status epilepticus</u>
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	<u>Intravenous bolus of 1000-3000 mg administered over a period of 15 min (ClassIV)</u>

		ガイドラインの根拠論文	22) Knake S. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588-589 ¹⁹ 23) Uges JW. Epilepsia 2009; 50: 415-421. ¹²
		備考	欧州神経学会のガイドライン。 (筆頭著者がドイツ所属)
仏国		ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州		ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

てんかん重積の初期治療はベンゾジアゼピン（本邦ではジアゼパム）で国内外問わず確立されているが、確実にてんかん発作の停止が必要なこと、ベンゾジアゼピンは短時間作用のためそのみでは再発の危険が高いことから、全てのてんかん重積に対して第2選択薬剤まで使用することが従来から必要とされている（ガイドライン文献 3 P.9（7 枚目）「Urgent control AED treatment following administration of short acting benzodiazepines is required in all patients who present with SE, unless the immediate cause of SE is known and definitively corrected (e.g., severe hypoglycemia).」参照）³。この第2選択薬剤として各ガイドラインで推奨され本邦で保険適応のある薬剤で使用されているのがホスフェニトインであるが、副作用が多く循環呼吸が不安定となるてんかん重積に使用する問題が生じていた。一方、レベチラセタムは安全性が高くフェニトインと有効性が同等と考えられており、てんかん重積に対してホスフェニトインと同様に推奨できるとされており、今回の要望に至った。よって Pubmed による検索にて、てんかん重積に対する治療、レベチラセタムとホスフェニトイン（またはホスフェニトインはフェニトインの徐放製剤であるためフェニトイン）の有効性、安全性を比較する論文を選定した。

なお、日本のてんかん診療ガイドライン 2018（日本神経学会監修）²では第2段階においてホスフェニトイン、フェノバルビタール、ミダゾラム又はレベチラセタムが推奨されておりフェノバルビタールやミダゾラムも考慮されるが、フェノバルビタールは鎮静作用が強くホスフェニトインやレベチラセタムと薬剤特性が異なり同様の使い方はできない。Pubmed にて 2020 年 2 月 10 日時点で検索式「(((status epilepticus[Title/Abstract]) AND levetiracetam) AND phenobarbital) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))」にて検索し 9 件を検出したがレベチラセタムとフェノバルビタールを比較する臨床試験は存在しなかった。またミダゾラムはジアゼパムと同様に短時間作用のベンゾジアゼピンであり、ホスフェニトインやレベチラセタムのように長時間にわたって再発抑制はできないことから、第一選択薬としてのジアゼパムの代替として使用することはできても、第2選択薬としてホスフェニトインやレベチラセタムと同様の位置づけでの使用はできず、海外のガイドラインでも第2選択薬剤の候補とはされていない^{3,22}。同じく Pubmed にて 2020 年 2 月 10 日時点で検索式「(((status epilepticus[Title/Abstract]) AND levetiracetam) AND midazolam) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR

clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))」にて検索し 10 件を検出したがレベチラセタムとミダゾラムを比較する臨床試験は存在しなかった。以上の検索結果と海外のガイドライン^{3,22}でも第 2 選択薬として（レベチラセタム、バルプロ酸静注を含めることはあっても）ホスフェニトインあるいはフェニトインを最終結論として推奨していることを鑑みて、レベチラセタムの有効性・安全性に関してはホスフェニトインまたはフェニトインとの比較を行うことが妥当であると考える。

Pubmed にて 2019 年 3 月 13 日時点で検索式「(((status epilepticus[Title/Abstract]) AND levetiracetam) AND phenytoin) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))))」にて検索し 25 件を検出、うち無作為化比較試験が 4 つでレベチラセタムとフェニトインを比較した RCT の結果が 3 つが該当したので以下に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) -3) いずれの臨床試験もレベチラセタムとフェニトインを比較する臨床試験であり、有効性は同等、重篤な有害事象はフェニトインで多いという結果である。

1) R.C. Mundlamuri et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE):A prospective randomised controlled study of combined treatmentwith intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproateor levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Research* 114 (2015) 52-58²³

15～65 歳のてんかん重積患者 150 人を対象に、ロラゼパムを先行投与し第 2 選択薬剤としてフェニトイン、レベチラセタム、バルプロ酸を投与する群に 50 人ずつ無作為化割り付けし、主要評価項目として痙攣停止率を評価した。痙攣停止は薬剤投与から 30 分後に痙攣の再発がなく、24 時間にわたって意識の回復があった場合あるいは意識の回復がなくても脳波で無けいれん性てんかん重積が否定された場合を痙攣停止とした。フェニトインは 20mg/kg を 20 分以上かけて、レベチラセタムは 25mg/kg を 15 分以上かけて投与された。第 2 選択薬剤投与後の痙攣停止率は順に 34/50 例 (68%)、39/50 例 (78%)、34/50 例 (68%) で有意差はみられなかった。神経学転帰も各群で差はみられなかった。有害事象としてフェニトイン群で 1 例の心停止、2 例の低血圧がみられたのに対し、レベチラセタム群では 3 例に精神障害を認めた。最終的な死亡はフェニトイン群で 6 例、レベチラセタムで 5 例であった。

2) Arunodaya R Gujjar et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 49 (2017) 8-12²⁴

16歳以上のてんかん重積患者 52 人に対し、ベンゾジアゼピン薬の静注の後に第 2 選択薬剤としてレベチラセタムを投与する群 (22 人) とフェニトインを投与する群 (30 人) に無作為化割り付けし主要評価項目として痙攣停止率を評価した。痙攣停止は見た目の痙攣停止、意識の回復と 24 時間におたる痙攣再発がないことを定義とした。フェニトインは 20mg/kg を 30 分以上かけて、レベチラセタムは 30mg/kg を 30 分以上かけて投与された。痙攣停止率はレベチラセタム 18/22 例(82%)、フェニトイン 22/30 例 (73.3%) で有意差はみられず、低血圧がフェニトインに 2 例みられたのに対し、レベチラセタムでは興奮が 2 例にみられたが重篤な合併症はみられなかった。死亡はフェニトインで 3 例 (10%)、レベチラセタムで 2 例 (9%) と報告されている。

3) Chakravarthi S et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015 Jun;22(6):959-63.²⁵

14~75 歳のてんかん重積患者 44 人に対して、ロラゼパム静注後の第 2 選択薬剤としてレベチラセタムを投与する群(22 人)とフェニトインを投与する群(22 人) に無作為化割り付けし主要評価項目として痙攣停止率を評価した。主要評価の痙攣停止は薬剤投与後 30 分以内の痙攣の停止で定義した。フェニトインは 20mg/kg を生理食塩水で溶解し最大 50mg/分の速度で、レベチラセタムは 20mg/kg を 100mg/分の速度で投与された。痙攣停止率はフェニトイン 15/22 例 (68.2%) に対しレベチラセタム 13/22 例 (59.1%) で有意差はなく、副作用 (詳細不明) がフェニトインで 2 例みられたのに対しレベチラセタムではみられなかった。死亡は両群ともに 2 例であった。

さらに 2019 年 11 月にてんかん重積に対するレベチラセタム、ホスフェニトイン、バルプロ酸を比較する規模の大きい無作為化比較試験が発表された。

4) Jaideep Kapur, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103-13. ²⁶

(Supplementary Appendix あり)

2 歳以上(最終的に 1~94 歳)のベンゾジアゼピン無効のてんかん重積患者 384 人に対して、引き続き投与する薬剤としてレベチラセタム 145 人、ホスフェニトイン 118 人、バルプロ酸 121 人に割り付けし投与され、主要評価項目として試験薬投与 60 分後時点での明らかな痙攣消失と意識の回復を評価した。ホスフェニトインはフェニトイン相当で 20mg/kg (最大 1500mg)、レベチラセタムは 60mg/kg (最大 4500mg) を投与された。痙攣停止と意識回復はレベチラセタム群 68/145 (47%)、ホスフェニトイン群 53/118 (45%)、バルプロ酸 56/121

(46%) で有意差はなく、安全性検証ではレベチラセタム、ホスフェニトイン、バルプロ酸の順に、試験薬投与から 60 分以内の致死的な低血圧が 1、4、2 例に、60 分以内の致死的な不整脈が 1、0、0 例に、60 分以内の挿管が 30、33、21 例に、60 分から 12 時間以内の痙攣再発が 16、14、14 例に、死亡が 7、3、2 例にみられた。また同じ順に、アナフィラキシーが 0、0、0 例に、呼吸抑制が 12、16、10 例に、肝酵素上昇またはアンモニア値上昇が 1、0、1 例に、パープルグローブシンドローム（フェニトインに見られる手足の虚血反応）は 0、0、0 例にみられたが、有害事象に関して群間に有意差はみられなかった。全ての有害事象ではレベチラセタム、ホスフェニトイン、バルプロ酸の順に、42.7% 45.6% 36.8% の患者におこり、意識レベルの低下は 10.0%、9.6%、7.2% に、呼吸抑制は 6.7%、12.0%、6.4% の患者におき、この 2 つが全体で最も多い有害事象であった（有害事象の詳細は文献 26 の Supplementary Appendix table.S1）。

また（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況に記載した海外のガイドライン^{3,22}の引用する文献に関して説明する。

5) Fattouch J. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(6):418–21.

平均 78 歳の高齢者のてんかん重積で、不整脈、呼吸不全、肝疾患などの背景を持ち他の薬剤が不適と考えられる患者 9 人にレベチラセタム静注を初期治療として導入した。具体的にレベチラセタムを 1500 mg を loading し 2500mg/day で維持。9 人中 8 人で重積が停止、残り 1 例も重積の軽快が得られ、全例で 24 時間の再発はなかった。心電図や検査所見における有害事象はみられなかった。1 例が最終的に死亡したが頭蓋内圧亢進に伴う脳出血によるものでてんかん重積のコントロールは得られていたとしている。

6) Uges JW. *Epilepsia.* 2009;50(3):415–21.

12 人のてんかん重積患者に対し 2500mg のレベチラセタム静注をベンゾジアゼピンとともに直ちに投与した。そのうち 11 人のてんかん重積患者（平均 60 歳）が適格として解析された。11 人中 10 人で 24 時間以内のてんかん重積の停止が得られた。有害事象として 1 例に顔面紅潮がレベチラセタム投与直後にみられたが、その他のアレルギー兆候はこの 1 例も他の患者にもみられなかった。呼吸では 1 例に酸素飽和度の 75% の低下を、1 例に無呼吸を認めた。循環系の有害事象は、収縮期血圧 90mmHg 未満の低血圧や不整脈などレベチラセタム投与後 24 時間はみられなかった。1 例に投与前から心房細動があったが心臓の状態に悪化はみられなかった。11 人中 1 人がてんかん重積治療の 9 日後に多臓器不全で死亡したが、てんかん重積時に使用した静注レベチラセタムと明らかな関連はなかったとしている。

7) Tripathi M. *Seizure.* 2010;19(2):109–11.

82 人（バルプロ酸静注を使用した 41 人とレベチラセタム静注を使用した 41 人）の難治性てんかん重積患者を抽出し後ろ向きに解析した。レベチラセタム

は 30 mg/kg を 5 mg/kg/min の速度で投与された。年齢は平均でバルプロ酸 26 歳、レベチラセタム 21 歳であった。てんかん重積の停止はバルプロ酸 26 /41(68.3%)に対しレベチラセタム 28/41 (73.2%)であり、バルプロ酸、レベチラセタムの順に挿管 13 (31.7%)vs 11 (26.8%)、ICU 滞在期間 9 日 vs 7.6 日、死亡 2 (4.8%)vs 2 (4.8%)であった。

8) Knake S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588-589.

ベンゾジアゼピン抵抗性の難治性てんかん重積 16 人 (35~90 歳) に対するレベチラセタム静注の使用経験の報告。レベチラセタムの初回投与量は平均 944 (標準偏差 396)mg、維持量は 2166 (標準偏差 1280) mg で投与され、通常は 30 分以内に投与と記載されている。全例でてんかん重積のコントロールが得られ、2 例でさらなる抗てんかん薬の投与が必要であった。全例で重篤な有害事象はみられず、生存退院した。

5) Fattouch J. Acta Neurol Scand. 2010;121(6):418-21.¹⁰

6) Uges JW. Epilepsia. 2009;50(3):415-21.¹²

7) Tripathi M. Seizure. 2010;19(2):109-11.¹⁸

8) Knake S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588-589.¹⁹

<日本における臨床試験等* >

国内におけるレベチラセタムとホスフェニトインまたはフェニトインの比較は自験例の後方視的研究のみ (後ろ向き研究であり ICH-GCP 準拠の臨床試験ではない) である²⁶。

9) Nakamura K. et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. Medicine (2017) 96:25(e7206)²⁷

15 歳以上のてんかん重積に対して、24 時間の痙攣再発に関してホスフェニトイン 81.0% [34/42 例]に対してレベチラセタム 85.1% [18/21 例] (p=0.69)と有効性は同等、有害事象がホスフェニトイン群で低血圧が 2 例に発生したがレベチラセタムには発生せず安全であった。両群とも死亡例はない。最終的に同剤への内服移行率がレベチラセタムの方が高かった。総じて、レベチラセタムはてんかん重積に対して安全な治療選択肢と考えられた。なおこの解析のなかではレベチラセタムは 1000 mg で投与されていた。

レベチラセタム静注のてんかん重積に対する保険適応はないため本邦における要望内容に係る本剤の臨床使用実態、有効性及び安全性に関する公表文献はこれ以外にない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

てんかん重積に対する第2選択薬剤同士、特にレベチラセタムとホスフェニトインを含む薬剤を比較する RCT は 3-(1)に記載した臨床試験^{1) -3)}のみでメタアナリシスが困難であるため、そのかわりとしてそれぞれの薬剤の臨床試験における成績を比較した報告があるので引用する⁴⁾。この検討ではてんかん重積に対する第2選択薬剤としての各薬剤の臨床試験における痙攣停止率（各試験により定義が異なる）に対する有効性を著者が独自の基準（ESETT グループの代表として著者が 2011 年 3 月の時点で発表されている全ての臨床試験（RCT、後ろ向き研究含む）を対象とし有効性を判定した。有効判定の基準が各試験で異なるのが大きな limitation である）でまとめたものであるが、フェニトインが 43-100%（平均 70%）の有効率であるのに対しレベチラセタムは 45-100 %（平均 70%）程度の有効率であったと解析しており有効性はほぼ同等と考えられた。一方で重篤な有害事象は血圧低下や発疹があるのに対しレベチラセタムは重篤な副作用はないとしている。レベチラセタムの用法用量は各試験で様々であるが 60mg/kg までを 10 分程度までで投与している。

1) R.C. Mundlamuri et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam - Pilot study. *Epilepsy Research* 114 (2015) 52-58²³

2) Arunodaya R Gujjar et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 49 (2017) 8-12²⁴

3) Chakravarthi S et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015 Jun;22(6):959-63.²⁵

4) Hannah R Cock. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). *Epilepsia*, 52(Suppl. 8):50-52, 2011²⁸

てんかん診療のエキスパートコンセンサス⁵⁾においても、救急外来で使用する場合においてレベチラセタムは最も推奨する抗てんかん薬であると結論されている。

「In a medically stable patient in the emergency department, when suspicion of a seizure disorder is high but the type of seizure and/or epilepsy is unclear based on available information, levetiracetam was the treatment of choice.」

5) Jerry J. Shih. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr;69:186-222.²⁹

本邦におけるてんかんの総説の中でも、てんかん重積に対するレベチラセタム

の使用に関して言及されている⁶⁾。この中でもてんかん重積に対する保険適応がないことに言及しつつ、安全性が期待でき実臨床では使用され選択肢となりうるとしている。

6) 【てんかん診療-すべての医師のための診断・治療のコツ-】 てんかんの最新治療 レベチラセタム(解説/特集) Author: 久保田 有一(TMG あさか医療センター 脳卒中・てんかんセンター脳神経外科), 中本 英俊, 川俣 貴一 Source: 日本臨床 (0047-1852)76 巻 6 号 Page952-958(2018.06)³⁰

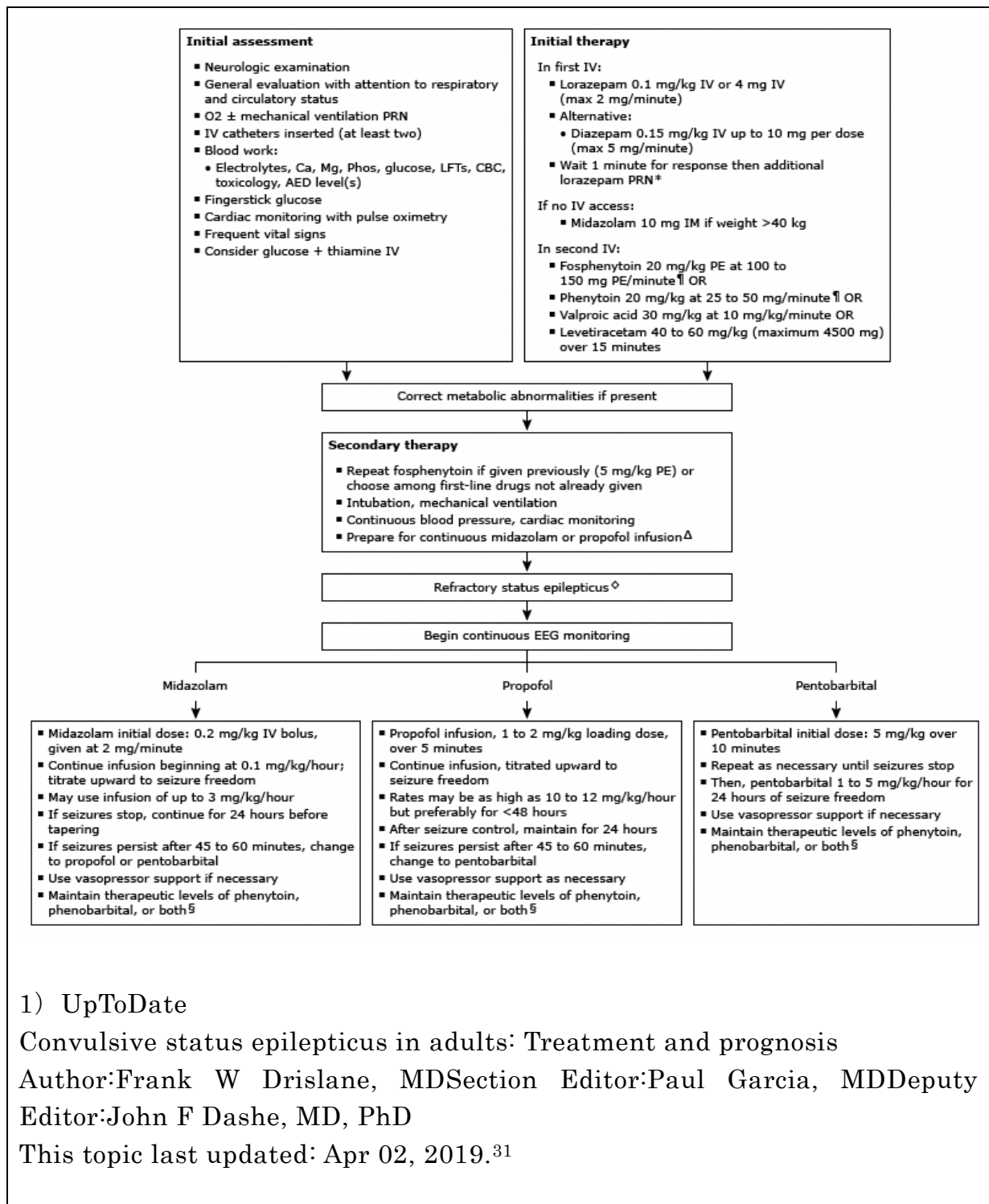
(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

最新(2019)のUpToDateにおいてもレベチラセタムをホスフェニトインと同等の第2選択薬剤として推奨している。なお投与量は60mg/kgまたは4500mgまでを推奨している。

A fosphenytoin infusion of 20 mg/kg phenytoin equivalents (PE) (or 20 mg/kg for phenytoin) should be started at 100 to 150 mg PE/min (or 25 to 50 mg/minute for phenytoin), but the infusion rate should be reduced if significant adverse effects occur. Phenytoin (but not fosphenytoin) and any of the benzodiazepines are incompatible and will precipitate if infused through the same intravenous line; the same applies to phenytoin and any fluid with glucose/dextrose. An additional dose (5 mg PE/kg fosphenytoin or 5 mg/kg phenytoin) can be given 10 minutes after the loading infusion if seizures persist. Valproic acid 20 to 40 mg/kg and levetiracetam 40 to 60 mg/kg (maximum 4500 mg) are reasonable alternatives to fosphenytoin as initial nonbenzodiazepine therapy in patients with hypersensitivities. Further dosing and administration details are provided below. (See 'Fosphenytoin and phenytoin' below and 'Valproic acid' below and 'Levetiracetam' below.)

てんかん重積診療アルゴリズムとして以下を提示しているが、その第2選択薬剤(右上段のsecond IV)にレベチラセタムが選択肢として記載されている。



(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

近年の米国のガイドラインではレベチラセタムをホスフェニトインと同等の第2選択薬剤として推奨している。なお投与量は60mg/kgまたは4500mgまでを推奨している。

Choose one of the following second line options and give as a single dose

Intravenous fosphenytoin (Level U) OR
 Intravenous valproic acid (Level B) OR
Intravenous levetiracetam(60mg/kg, max 4500mg/dose, single dose, Level U)

1) Tracy Glauser. et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline. Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents, Vol. 16, No. 1 (January/February) 2016 pp. 48-61³²

海外のガイドラインでは、米国の Neurocritical Care Society guidelines ではてんかん重積の治療としてレベチラセタムを Class IIb, level C として推奨している²⁾。このガイドラインの中では（詳細の記載はないが）多くの観察研究を根拠とし、レベチラセタムによる単アームの前向き介入試験で安全性を検証したもの^{3) 4)} やバルプロ酸との RCT により安全性、有効性を検証したもの⁵⁾ も含めて根拠としている。一方 EFNS guideline では ClassIV とし保険適応がないことを明記している⁶⁾。このガイドラインでは小規模の後ろ向き観察研究による有効性の報告⁷⁾ と先の単アームによる前向き研究⁴⁾ を根拠としてレベチラセタムを推奨している。英国の NICE ガイドラインのてんかん重積の項ではレベチラセタムの記載はない⁸⁾。

2) Brophy et al., Neurocrit. Care (2012) 17, p3-23.³

3) Fattouch J. Acta Neurol Scand. 2010;121(6):418-21. ¹⁰

4) Uges JW. Epilepsia. 2009;50(3):415-21.¹²

5) Tripathi M. Seizure. 2010;19(2):109-11.¹⁸

6) Meierkord et al., European Journal of Neurology (2010), 17 p348-355.²²

7) Knake S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588-589.¹⁹

8) Epilepsies: diagnosis and management

<https://www.nice.org.uk/Guidance/cg13729>³³

<日本におけるガイドライン等>

日本のてんかん診療ガイドライン 2018 でもレベチラセタムをホスフェニトインと同等の第 2 選択薬剤として推奨しているが、保険適応外であることを明記している。なお投与量は 1000~3000mg を推奨している。

2) 日本神経学会てんかん診療ガイドライン 2018 日本神経学会²

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 現実的にてんかん重積診療において、てんかん重積は一刻を争う救急病態であり、迅速なてんかんの停止と生命徴候の安定化が必要であるため（ホスフ

エニトインに副作用や薬剤相互作用があることを考え)、レベチラセタムを使用している施設が非常に多くなっている。2018年第46回日本救急医学会総会パネルディスカッション16「てんかん重積状態：初期診療からフォローアップまで」においてもてんかん重積に対してレベチラセタムをホスフェニトインよりも優先して使用している施設が半分を占めている（PD16-5, PD16-6, PD16-7）。

2018年第46回日本救急医学会総会パネルディスカッション16 PD16-5, PD16-6, PD16-7抄録³⁴

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) てんかん重積状態

<要望用法・用量について>

1) 成人の場合1回1000～3000mgを静脈内投与する。

(この用法・用量は日本の各施設の現場で実際に使用されているものであり、日本のガイドライン¹⁾においても同様に推奨しているものである)

<臨床的位置づけについて>

1) 国内におけるレベチラセタムとホスフェニトインの有効性比較研究においても、海外での臨床試験と同様に、有効性は同等、重篤な有害事象として血圧低下がホスフェニトインに発生したがレベチラセタムには発生せず、同剤への内服移行率がレベチラセタムの方が高かったことが示されている²⁾。てんかん重積に対する治療において、レベチラセタムをホスフェニトインの代替として、有効性が同等に副作用を少なく安全に使用できる。

1) 日本神経学会てんかん診療ガイドライン2018 日本神経学会²⁾

2) Nakamura K. et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* (2017) 96:25(e7206)²⁷

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) レベチラセタムがホスフェニトインよりも安全性が高いことは確実であると考えられる^{1,2)}。有効性も国内、国外での報告ともに同等であると考えられ^{3,4,5,6)}、保険診療として導入することを提案する。さらなる有効性・安全性の調査が必要であれば全国での実地調査(現状保険適応外だが使用されたてんかん重積に対するレベチラセタム使用症例を後ろ向きにカルテレビューし有効性と安全性を検討する、あるいは同様の症例を期限を区切って前向きに登録し有

効性と安全性を検討する)によりてんかん重積に対するレベチラセタムの有効性・安全性についての検討を行うか、保険適応の下で日本救急医学会主導研究として前向き研究(救急搬送される成人てんかん重積患者を対象にジアゼパム投与後にレベチラセタム投与とホスフェニトイン投与に無作為化割付を行い、主要評価項目を痙攣停止率とする全国多施設 RCT を行い、有効性と安全性を検討する)を行うことを検討している。

1) Hannah R Cock. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). *Epilepsia*, 52(Suppl. 8):50-52, 2011²⁹

2) Jerry J. Shih. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr;69:186-222.³⁰

3) R.C. Mundlamuri et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE):A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Research* 114 (2015) 52–58²³

4) Arunodaya R Gujjar et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 49 (2017) 8–12²⁴

5) Chakravarthi S et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015 Jun;22(6):959-63.²⁵

6) Nakamura K. et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* (2017) 96:25(e7206)²⁷

5. 備考

てんかん重積の発症率に関しては、「標準的神経治療：高齢発症てんかん」日本神経治療医学会. 神経治療.Vol. 29. No. 4 (2012) の 470 ページに以下のような記載がされている¹⁾。

「SE の大規模な疫学調査は最近行われていない。SE の年齢別頻度は、乳児と高齢者で高く、2 峰性の年齢分布が見られる。年齢別では、1 歳未満が最大頻度であるが、乳児を除外して、年齢を 1 ヶ月～ 15 歳、16 歳～ 59 歳、60 歳以上の 3 つに分類すると、高齢者での発症率が最大となる (DeLorenzo et al, 1996)²⁾。カリフォルニアでも、全身性けいれん SE の頻度は、10 万人あたり 6.2 であり、年齢別では、5 歳未満は 7.5、75 歳以上が 22.3 と最大頻度であった³⁾。

以上から、日本でも同様の発生頻度と仮定し、10 万人あたり 6 人/年として計算して国内での患者数は 12,000 万人×6/年/10 万人=7200 人/年程度と推定される。

- 1) 「標準的神経治療：高齢発症てんかん」日本神経治療医学会．神経治療.Vol. 29. No. 4 (2012) ³⁵
- 2) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al : A prospective population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46 : 1029-1035, 1996³⁶
- 3) Wu YW, Shck DW, Garcia PA et al : Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 58 : 1070-1076, 2002³⁷

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523.
2. 日本神経学会．てんかん診療ガイドライン 2018. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html. Accessed 2018.
3. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
4. Swisher CB, Doreswamy M, Gingrich KJ, Vredenburg JJ, Kolls BJ. Phenytoin, levetiracetam, and pregabalin in the acute management of refractory status epilepticus in patients with brain tumors. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):109-113.
5. Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol*. 2009;256(10):1634-1642.
6. Eue S, Grumbt M, Müller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav*. 2009;15(4):467-469.
7. Beyenburg S, Reuber M, Maraite N. Intravenous levetiracetam for epileptic seizure emergencies in older people. *Gerontology*. 2009;55(1):27-31.
8. Rüegg S, Naegelin Y, Hardmeier M, Winkler DT, Marsch S, Fuhr P. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav*. 2008;12(3):477-480.
9. Rupprecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus.

Epilepsy Res. 2007;73(3):238-244.

10. Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, et al. Intravenous Levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(6):418-421.

11. Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(4):505-510.

12. Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia.* 2009;50(3):415-421.

13. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia.* 2011;52(7):1292-1296.

14. Möddel G, Buntgen S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):689-692.

15. Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs.* 2009;23(11):983-987.

16. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):611-615.

17. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1698-1702.

18. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure.* 2010;19(2):109-111.

19. Knake S, Gruener J, Hattemer K, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(5):588-589.

20. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure.* 2006;15(3):137-141.

21. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2009;14(1):215-218.

22. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):348-355.

23. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam--Pilot study. *Epilepsy Res.* 2015;114:52-58.
24. Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure.* 2017;49:8-12.
25. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015;22(6):959-963.
26. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103-13.
(Supplementary Appendix あり)
27. Nakamura K, Inokuchi R, Daidoji H, et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7206.
28. Cock HR, Group E. Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 8:50-52.
29. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017;69:186-222.
30. 久保田 有. てんかんの最新治療 レベチラセタム. *日本臨床.* 2018;76(6):7.
31. UPTODATE
32. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61.
33. NICE guidance Epilepsies: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg137>.
34. 2018 年第 46 回日本救急医学会総会パネルディスカッション 16 PD16-5, PD16-6, PD16-7 抄録
35. 日本神経治療医学会. 標準的神経治療 : 高齢発症てんかん. *神経治療.* 2102;29(4).
36. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology.* 1996;46(4):1029-1035.

37. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002;58(7):1070-1076.