

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ユーシービージャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-74
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	てんかん重積状態
	用法・用量 (要望された 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。)	

<p>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。）</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 { <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない { <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし } (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤は海外のいずれの国においても「てんかん重積状態」の適応を有せず、そのため、治験は今までに全く実施されていない。本剤のてんかん重積状態の適応を取得するためには、用量探索試験及び検証試験が必要と考えられ、これらの試験を GCP 下で実施した場合には、相当の年月を必要とし、要望に応えるのに時間を要する。また、海外においては特許期間も終了し、国内においても再審査期間が終了しており、新たな投資と時間を要する治験実施による開発は困難と考える。 ただし、要望書に記載のとおり、公表文献・成書等、多くの有効性・安全性データが実臨床において、国内外において蓄積されており、また、国内外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おり、更には製造販売後調査において効能外ながら集積されているデータを集計、活用することによる公知申請であれば要請に応えることが可能と考える。 また、国内のガイドラインには小児に関する記載があり、公表文献等もあることから、小児への適応を含めるのが望ましいと考える。 </p>

<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>□ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>■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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</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, 2015</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米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>■ウ 欧米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>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</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</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該</p>	<p>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		

当国の承認内容を記載する。）	米国	販売名（企業名）	
		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に対する補助療法(1.2) <p>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に対する補助療法(1.3)</p>
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		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>250mg1日2回から開始し、2週間で初回治療量である500mg1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250mgずつ増量し1回1500mg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>500mg1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>4-11歳、12-17歳で体重50kg未満の患者の補助療法</p> <p>10mg/kg1日2回から開始する。2週間おきに臨床反応をみながら増量し30mg/kg1日2回まで増量できる。増量及び減量は2週間に10mg/kgまで。体重50kg以上の小児は成人と同じ用量を用いる。</p>

		備考	
独国		販売名（企業名）	
		効能・効果	
		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>250mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500mg 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 250mg 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>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>4-11 歳、12-17 歳で体重 50kg 未満の患者の補助療法</p> <p>10 mg/kg 1 日 2 回から開始する。2 週間おきに臨床反応をみながら増量し 30 mg/kg 1 日 2 回まで増量できる。増量及び減量は 2 週間に 10mg/kg まで。体重 50kg 以上の小児は成人と同じ用量を用いる。</p>
	備考		
仏国		販売名（企業名）	Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion (UCB Pharma SA.)
		効能・効果	
		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>250mg 1 日 2 回から開始し、2 週間で初回治療量である 500mg 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 250mg 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>500mg 1 日 2 回から開始する。2-4 週間おき</p>

		<p>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>4-11 歳、12-17 歳で体重 50kg 未満の患者の補助療法</p> <p>10 mg/kg 1 日 2 回から開始する。2 週間おきに臨床反応をみながら増量し 30 mg/kg 1 日 2 回まで増量できる。増量及び減量は 2 週間に 10mg/kg まで。体重 50kg 以上の小児は成人と同じ用量を用いる。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	pdp-levETIRAcetam Levetiracetam for injection Solution, 100 mg/mL, Intravenous (PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.)
	効能・効果	<p>成人：経口摂取が一時的にできない場合に適応される。</p> <p>小児：経口摂取が一時的にできない場合に以下の治療に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● てんかんを有する 1 ヶ月以上の小児患者の部分発作 ● 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 <p>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</p>
	用法・用量	<p>レベチラセタムは静注でも経口でも治療開始できる。増量を必要とせず、直接相互移行可能である。</p> <p>18 歳以上の成人および 12-17 歳で体重 50kg 以上の患者</p> <p>500mg 1 日 2 回から開始する。2 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>生後 1 ヶ月から 6 ヶ月の患者の補助療法</p> <p>7 mg/kg 1 日 2 回から開始する。2 週間おきに臨床反応をみながら増量し 21 mg/kg 1 日 2 回まで増量できる。増量及び減量は 2 週間に 7 mg/kg まで。</p>

		生後 6 ヶ月から 4 歳未満及び 4-11 歳、12-17 歳で体重 50kg 未満の患者の補助療法 10 mg/kg 1 日 2 回から開始する。2 週間おきに臨床反応をみながら増量し 30 mg/kg 1 日 2 回まで増量できる。増量及び減量は 2 週間に 10mg/kg まで。
	備考	
	豪国	販売名（企業名） Hospira™ Levetiracetam concentrate for IV infusion (Pfizer Australia Pty Ltd)
	効能・効果	
	用法・用量	<p>Keppra は静注でも経口でも治療開始できる。増量を必要とせず、直接相互移行可能である。</p> <p>1 日量を 2 回に均等に分けて投与する。</p> <p>単剤治療 250mg 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>4-11 歳、12-17 歳で体重 50kg 未満の患者の補助療法 10 mg/kg 1 日 2 回から開始する。2 週間おきに臨床反応をみながら増量し 30 mg/kg 1 日 2 回まで増量できる。増量及び減量は 2 週間に 10mg/kg まで。</p>
備考		
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)	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <p>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)</p>	

<p>に関する承認がない適応外薬についての、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>	米 国	ガイドライ ン名	
		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	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitals contract with Medicare to furnish acute inpatient hospital care and agree to accept pre-determined acute IPPS rates as payment in full. • The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) assigns discharges to diagnosis-related groups (DRGs). A DRG is a grouping of similar clinical conditions (diagnoses) and the service procedures furnished during the inpatient hospital stay. The patient's principal diagnosis and up to 24 secondary diagnoses, including any comorbidities or complications, determine the DRG assignment. • Payment does not change based on specific drugs or services used. Therefore, all products are technically "covered" or "available" if the hospital chooses to use them.
	英 国	ガイドライ ン名	NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults" (http://www.nnuh.nhs.uk/publication/generalised-convulsive-status-epilepticus-in-adults-management-of-v3-1), Accessed [12/07/2020]. ¹
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	<u>NHS Foundation Trust: Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	<u>Levetiracetam iv (60mg/kg, max 4500mg/dose, single dose)</u>

		<p>ガイドライ ンの根拠論 文 (後日提出 予定)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993 Aug 18; 270 (7): 854-859. ² • Appleton R, Sweeney A, ChoonaraI, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Dev-Med-Child-Neurol. 1995 Aug; 37(8): 682-688. ³ • Sherperd SM, Management of status epilepticus. Emerg-Med-Clin-North-Am. 1994 Nov; 12(4): 941-961. ⁴ • McIntyre J; Robertson S.; Norris E; Appleton R; Whitehouse W; Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial'. Lancet 2005; 366:205-210. ⁵ • Berg A.; Berkovik, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: 2005-2009 ILAE commission and classification. Epilepsia 2010;51:676-685. ⁶ • Patient Safety Alert; Risk of death and severe harm from error with injectable phenytoin. NHS Improvement November 2016. ⁷ • Glauser T; Shinnar S 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 2016;16:48-61. ⁸ • https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakotecontraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-ofpregnancy-prevention-programme-are-met, Accessed [12/07/2020]. ⁹
	備考	LEV IV is covered by the NHS
独 国	ガイドライ ン名	
	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	<ul style="list-style-type: none"> • LEV UCB i.v. is used by hospitals only and is reimbursed by the Statutory Health Insurance (public insurance). • No restrictions in reimbursement. • DRGs are used. A flat rate for a specific DRG which included also medication.
	仏 国	ガイドライ ン名	Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. H. Outin et al., Annales françaises de médecine d'urgence Vol. 10, page 151, Published online: 07/07/2020. ¹⁰
		効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	<u>Generalized tonic-clonic status epilepticus (état de mal épileptique tonico-clonique généralisé)</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所)	<u>Levetiracetam: 30 - 60 mg/kg in 10 minutes, without exceeding 4000 mg</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	No references cited.
		備考	<ul style="list-style-type: none"> • Levetiracetam IV are all used in hospital in France. • They are all fully reimbursed by National social security, (no out of pocket money from patients). • Hospital are fully covered for the use, as drug cost are integrated in the DRG adapted for the treatment of epileptic patients.
	加 国	ガイドライ ン名	Helman, A. Koblic, P. Reid, A. Kovacs, G. Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases. December, 2019.

		https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus . Accessed [11/11/2020] ¹¹
	効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	<u>Second line treatment for 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>Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500mg</u>
	ガイドライ ンの根拠論 文	No references cited.
	備考	<ul style="list-style-type: none"> • The most common healthcare funding method in Canada is global budgets, where a fixed payment amount is allocated to a provider (such as a health authority or a hospital) to cover operating expenses for a period of time, usually one year. In most provinces, governments allocate funding to health authorities through a global budget, and many health authorities, in turn, use global budgets to fund specific groups of services. In Canada, most hospitals, long-term care facilities, publicly-funded rehabilitation facilities and mental and public health programs are funded under global budgets. • This would include hospital pharmacy budgets. Hospitals contract for high volume drugs through group purchasing organizations and those contract prices are confidential. • The Pharmacy and Therapeutics Committee, or equivalent, at each hospital evaluates drug therapies for addition to the hospital formulary and in establishing medication-use policies and procedures. • So each hospital P&T committee would determine specifically how Pdp-levetiracetam for Injection or

			any other drug could be used within the hospital.
豪 州	ガイドライ ン名		Jones CL, Koios J. Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective. Intern Med J. 2016 Apr;46(4):500-503. ¹²
	効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)		<u>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>Levetiractam iv 20mg/kg</u>
	ガイドライ ンの根拠論 文 (後日提出 予定)		Selection of references: <ul style="list-style-type: none"> • Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. Pract Neurol 2014; 14: 194–197. ¹³ • Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol 2010; 17: 348–355. ¹⁴ • Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al- Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003723. ¹⁵ • Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on status epilepticus. Epilepsia 2008; 49: 1277–1285. ¹⁶ • Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. J Neurol 2012; 259: 645–648. ¹⁷ • Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised

		<p>controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam–Pilot study. <i>Epilepsy Res</i> 2015; 114: 52–58. ¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: a prospective study. <i>Epilepsy Res</i> 2015; 114: 13–22. ¹⁹ Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. <i>Epilepsia</i> 2011; 52: 1292–1296. ²⁰
	備考	Keppra IV was listed in hospital formularies and covered by the hospital budget.

(新たな情報及び修正が必要な情報を記載した。灰色網かけ部は、学会要望に記載内容である。また英国及び豪州のガイドラインの根拠論文については、後日提出予定です。)

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>

PubMed を用いて 2020 年 10 月 28 日時点で以下の検索式にて検索し 43 件を検出した。それらの中から、無作為化比較試験の原著論文としてレベチラセタムと他薬の成績を含む 11 報（灰色網かけ部の学会要望に記載された 3 報を含む）が該当したので以下に記載した。

((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])))

<海外における臨床試験等>

いずれの臨床試験も海外で実施され、てんかん重積状態に対してまずベンゾジアゼピン系の薬剤処置を行い、セカンドラインとしての治療が必要と判断した場合にレベチラセタムとフェニトインまたはホスフェニトイン、バルプロ酸を静脈内に持続的に投与して有効性と安全性を比較する前向き研究であり、フェニトインとの直接比較の報告が 7 報、ホスフェニトイン及びバルプロ酸との 3 群間比較が 3 報、フェニトイン及びバルプロ酸との 3 群間比較が 1 報だった。対象となる患者の背景、各被験薬の用量や投与応時間など試験の条件は各報告

で異なるものの、同一報告内でレベチラセタムと他薬を比較した場合に総じて有効性及び安全性は他薬と同程度であると思われた。対象年齢として小児と成人が混在する試験(1、2)、成人が主対象の試験(3-5*)、小児試験(6-11)の順に記載したが、結果として成人と小児でレベチラセタムの有効性及び安全性の結果に大きな違いは報告されていない。

*: 3-5 は学会の要望書の情報を利用

1) Kapur J et al., Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13. (ESETT) ²¹

対象年齢は 2 歳以上、ベンゾジアゼピン無効のてんかん重積患者 384 例に対して、無作為化盲検試験としてレベチラセタム(145 例)、ホスフェニトイン(118 例)、バルプロ酸(121 例)のいずれも静注剤が 10 分間かけて投与された。被験薬の投与量と最大投与量はレベチラセタムが 60mg/kg(最大 4500mg)、ホスフェニトインがフェニトイン換算量で 20mg/kg(最大 1500mg)、バルプロ酸が 40mg/kg(最大 3000mg)であった。主要評価項目は各被験薬投与 60 分後に痙攣消失及び意識が回復した割合として評価し、レベチラセタム群で 68 例(47%)、ホスフェニトイン群で 53 例(45%)、バルプロ酸群で 56 例(46%)だった。安全性に関して、致死的な低血圧、致死的な不整脈、気管内挿管、痙攣再発、死亡等の発現率を評価したが、いずれの群にも有意な差は認められなかった。

2) Chamberlain JM et al., Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 395: 1217-1224. (ESETT) ²²

上記 1) の試験をさらに約 1 年間期間を延長して計 478 例、内訳としてレベチラセタム群(180 例)、ホスフェニトイン群(149 例)、バルプロ酸群(149 例)として本報告では年齢層別に有効性と安全性を検証した。年齢層は 18 歳未満の小児(229 例)、18~65 歳の成人(196 例)、65 歳を超える高齢者(53 例)の 3 段階に区分し、レベチラセタム群には順に 86 例、74 例、20 例が、ホスフェニトイン群には順に 73 例、58 例、18 例が、バルプロ酸群には順に 70 例、64 例、15 例が各群でほぼ均等に割り付けられた。主要評価項目としての治療成功率(60 分後に痙攣消失及び意識が回復した割合)に 3 被験薬間及び年齢層別に違いはなかった。安全性に関しては小児での気管内挿管の割合がホスフェニトイン群で 33%と高く、レベチラセタム群で 8%、バルプロ酸群では 11%だったが、それ以外の安全性に関しては 3 被験薬間及び年齢層別に違いはなかった。

3) Mundlamuri RC 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* 2015; 114: 52–58.

15～65 歳のでんかん重積患者 150 人を対象に、ロラゼパム処置後に第 2 選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、レベチラセタムを投与する群に各 50 人を無作為に割り付けし、主要評価項目として痙攣消失率を評価した。痙攣消失は薬剤投与から 30 分間に痙攣の再発がなく、24 時間に渡り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非けいれん性てんかん重積が否定された場合と定義した。フェニトインは 20mg/kg を 20 分以上かけて、バルプロ酸は 15mg/kg を 15 分以上かけて、レベチラセタムは 25mg/kg を 15 分以上かけて投与した。各被験薬投与後の痙攣消失率は順に 34 例(68%)、34 例(68%)、39/50 例(78%)で群間に有意差はなかった。急性の副作用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、バルプロ酸群では具体的な記載がなく、レベチラセタム群では 3 例に発作後精神病を認めた。治療 1 ヶ月後までの最終的な死亡はフェニトイン群で 6 例、バルプロ酸群で 4 例、レベチラセタム群で 5 例であった。

4) Gujjar AR et al., Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 2017; 49: 8–12.

16 歳以上のでんかん重積の患者 52 人が対象で、ベンゾジアゼピン処置後に第 2 選択薬剤としてレベチラセタム(22 例)とフェニトイン(30 例)を無作為に割り付けし、主要評価項目として痙攣消失率を評価した。痙攣消失の定義は見た目の痙攣停止、意識の回復と 24 時間に渡り痙攣再発がないこととした。レベチラセタムは 30mg/kg、フェニトインは 20mg/kg をいずれも 30 分以上かけて持続投与した。痙攣消失率はレベチラセタム群で 18/22 例(82%)、フェニトイン群で 22/30 例(73%)と差がなかった。有害事象としてレベチラセタム群では 1 例に血小板減少症、他の 1 例に興奮と不安が発現し、フェニトイン群では 2 例に低血圧が認められた。死亡はレベチラセタム群で 2 例(9%)、フェニトイン群で 3 例(10%)だった。

5) Chakravarthi S et al. , Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 959-63.

14～75 歳のでんかん重積患者 44 人に対して、ロラゼパム静注後の第 2 選択薬としてレベチラセタム(22 例)とフェニトイン(22 例)を無作為に割り付けし、主要評価項目として薬剤投与後 30 分以内の痙攣消失率を評価した。フェニトインは 20mg/kg を最大 50mg/分の速度で、レベチラセタムは 20mg/kg を 100mg/分の速度で持続的に投与した。痙攣消失率はフェニトイン群で 15/22 例(68.2%)に対し、レベチラセタム群は 13/22 例 (59.1%) で有意差はなく、詳細の記述がないが副作用ありと判定された例がフェニトイン群で 2 例あり、レベチラセタム群はなかった。死亡は両群ともに 2 例だった。

6) Lyttle MD et al. , Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2019; 393: 2125-2134. (EcLiPSE) ²³

2 用量のベンゾジアゼピンが無効で、第 2 選択薬が必要と判断した 6 ヶ月～18 歳の小児てんかん重積患者 286 人が対象となった。レベチラセタム(152 例)またはフェニトイン(134 例)の各群に無作為割り付けし、レベチラセタムは 40 mg/kg を 5 分間かけて(最大投与量 2.5g)、フェニトインは 20mg/kg を少なくとも 20 分以上かけて(最大投与量 2g)持続投与し有効性と安全性を検証した。主要評価項目は痙攣重積状態の停止までの時間とし、中央値はレベチラセタム群では 35 分、フェニトイン群では 45 分だった。最終的にレベチラセタム群の 70%、フェニトイン群の 64%で痙攣が消失したが、両群間に差はなかった。有害事象発現率はレベチラセタム群で 12%、フェニトイン群で 14%であり、レベチラセタム群では興奮が 8%、フェニトイン群では興奮(3%)と血管外溢出(3%)が事象として多かった。レベチラセタム群で続いてフェニトインによる治療を受けた 1 例で死亡があり、フェニトイン群の 1 例が致死的な低血圧を来し重篤な有害事象として報告された。

7) Dalziel SR et al. , Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 393: 2135-2145. (ConSEPT) ²⁴

2 用量のベンゾジアゼピンが無効で、第 2 選択薬が必要と判断した 3 ヶ月～16 歳の小児てんかん重積患者 233 人が対象となった。レベチラセタム(119 例)またはフェニトイン(114 例)の各群に無作為割り付けし、レベチラセタムは 40 mg/kg を 5 分間かけて(最大投与量 3g)、フェニトインは 20mg/kg を 20 分間かけて(最大投与量 1g)持続投与し有効性と安全性を評価した。主要評価項目は被験薬投与終了 5 分後の痙攣消失の有無とし、レベチラセタム群では投与開始 10 分後、フェニトイン群では投与開始 25 分後に有効性として痙攣消失率を評価した。その後も必要に応じてレベチラセタム群にはフェニトインが、フェニトイン群にはレベチラセタムが同様の投与量、投与時間で使用された。痙攣消失率はレベチラセタム群で 50%、フェニトイン群で 60%と両群に差はなかった。有害事象は投与開始 2 時間までとそれ以降に分けて各項目の発現率を比較したが両群で差はみられなかった。

8) Noureen N et al. , Clinical Efficacy and Safety of Injectable Levetiracetam Versus Phenytoin as Second-Line Therapy in the Management of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Children: An Open-Label Randomized Controlled Trial. J Clin Neurol. 2019; 15: 468-472. ²⁵

ジアゼパム無効の 1～14 歳の小児てんかん重積患者 600 人が対象となりレベチラセタム(300 例)またはフェニトイン(300 例)の各群に無作為割り付けした。レ

ベチラセタムは 40 mg/kg を 15 分間かけて(最大投与量 500mg)、フェニトインは 20mg/kg を 30 分間かけて(最大投与量 250mg)となるよう持続投与した。主要評価項目は被験薬投与終了 30 分後の痙攣消失の有無とし、レベチラセタム群で 92.7%、フェニトイン群で 83.3%に有効性が確認できたが両群に差はなかった。有害事象は呼吸器、循環器、精神神経系を中心に投与開始時から投与終了後 1 時間観察したが、フェニトイン群で 2.7%(循環器系の抑制が 0.7%、呼吸器系の抑制が 2.0%)に発現し、レベチラセタム群では発現しなかった。

9) Wani G et al. , Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8: 3367-3371. ²⁶

ミダゾラム無効の 1 ヶ月～12 歳の小児てんかん重積患者 104 人が対象となりレベチラセタム(52 例)またはフェニトイン(52 例)の各群に無作為割り付けした。レベチラセタムは 40 mg/kg を 10 分間かけて、フェニトインは 20mg/kg を 20 分間かけて投与した。痙攣が認められた場合には両薬剤共に 10mg/kg が追加され、さらに痙攣が残存する場合には 20mg/kg のバルプロ酸が追加された。その結果、投与開始後 40 分後には両群の全例で痙攣が消失した。その後 24 時間後までの痙攣消失率はレベチラセタム群で 96.2%、フェニトイン群で 59.6%とレベチラセタム群で有効性が高かった。有害事象は両群ともに全く認められなかった。主要評価項目に関する記載なし。

10) Nalissety S et al., Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. *Indian J Pediatr*. 2020; 87: 512-519. ²⁷

ロラゼパムに抵抗性を示す 2 ヶ月～18 歳の小児てんかん重積患者 61 人が対象となり、レベチラセタム(32 例)またはホスフェニトイン(29 例)の各群に無作為割り付けした。レベチラセタム(最大投与量 3g)は 40 mg/kg を、ホスフェニトインはフェニトイン換算量として 20mg/kg(最大投与量 1g)をいずれも 10 分間かけて投与し、その後 20 分間は発作の消失状況とその潜時を評価した。痙攣抑制のために追加の抗てんかん薬が試みられた患者はレベチラセタム群で 2 例、ホスフェニトイン群で 9 例とホスフェニトイン群が多かった。痙攣消失までの潜時や予後(人工呼吸の必要性、小児救急治療室等の入院日数、24 時間以内の発作再発等)には両群で差がなかった。低血圧や不整脈等の急性の有害事象は発現しなかった。

11) Vignesh V et al., Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatr*. 2020; 57: 222-227. ²⁸

ロラゼパムに抵抗性を示す 3 ヶ月～12 歳の小児てんかん重積患者 102 人が対象となり、フェニトイン(35 例)、バルプロ酸(35 例)またはレベチラセタム(32 例)

の各群に無作為割り付けた。いずれの被験薬も 20mg/kg を 20 分間かけて投与し、投与終了 15 分後の痙攣消失を主要評価項目とし、副次評価項目は痙攣消失までの時間、有害事象発現率、追加の抗てんかん薬等とした。主要評価項目の達成率はフェニトイン群で 89%、バルプロ酸群で 83%、レベチラセタム群で 94%と 3 群間に違いがなく、計画の途中で試験は中止された。副次評価項目に関しても 3 群間で差はなかった。

<日本における臨床試験等※>
該当なし

※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

1)

(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>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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) 国内での臨床試験成績について
国内で実施された臨床試験はない。

2) 国内での臨床使用実態について
国内におけるイーケプラ点滴静注の製造販売後調査からのてんかん重積の症例数については、2020年10月の再審査申請時点での調査票実収集症例数 2,515 例から安全性解析対象除外症例を除いた、部分発作集団での安全性 Sub-Group 解析対象症例数は 1,576 例、強直間代発作集団での安全性 Sub-Group 解析対象症例数は 119 例である。この内、本剤の使用理由として重積、NCSE (non-convulsive status epilepticus) の文字を含む症例数は、部分発作 122 例、

強直間代発作 10 例であり、合計 129 例（3 例は両集団での重複）であった。

国内でのてんかん重積患者に対するレベチラセタムの使用実態に関する報告としては、以下のものがある。

Nakamura et al., Changes in Real-world Practice Patterns of Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus: A Nationwide Observational Study in Japan. *Neurol Med Chir* 2020(60) 156-163. ²⁹

フェニトイン／ホスフェニトインの静脈内投与は、てんかん重積(SE)患者に対する第二選択肢として推奨されている。レベチラセタムの静脈内投与は、フェニトイン／ホスフェニトインの静脈内投与と同等の有効かつ安全な治療法であると認識されている。しかし、レベチラセタムの静脈内投与は、ほとんどの国の健康保険制度で SE の治療法として認められていない。本研究のため我々は、全国的な入院患者データベースを用いて SE 治療用の抗てんかん薬について、実臨床における診療パターンの調査を実施した。日本の診断群分類入院患者データベースを使用し、2011 年 3 月から 2018 年 3 月までの間に SE により緊急入院したすべての症例を特定した。また、抗てんかん薬療法の患者の特性及び診療パターンを記述した。本研究の解析では、31,472 例を検討した。二次療法として、レベチラセタムの静脈内投与の使用が 2016 年から急速に増加し、2017 年には 35%の症例がレベチラセタムの静脈内投与を受けた。対照的に、フェニトイン／ホスフェニトインの静脈内投与の使用は 2016 年から減少した。入院中の死亡者数は、年々減少した。24 時間以内の死亡者数、入院期間、薬物性肝炎、又は薬物性発疹は、年々変化しなかった。日本の健康保険制度ではレベチラセタムを用いた SE 治療が補償されないが、レベチラセタムの静脈内投与は SE の二次療法として劇的に増加している。我々は、健康保険の適用範囲を拡大し、レベチラセタムの静脈内投与による SE 治療を含めるよう提案する。

Nakamura et al., Levetiracetam vs. Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Status Epilepticus: Propensity Score Matching Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Front Neurol* 2020(11) 615. ³⁰

日本の診断群分類入院患者データベースを用いた観察研究により、2011 年 3 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までの間に SE により入院し、入院日にジアゼパムの静脈内投与を受けた成人患者を特定した。入院日にレベチラセタムの静脈内投与を受けた患者をレベチラセタム群とし、入院日にホスフェニトインの静脈内投与を受けた患者をホスフェニトイン群とした。傾向スコアによるマッチングを実施し、レベチラセタム群及びホスフェニトイン群で得られた結果を比較した。解析では、5,667 例の患者のデータを検討した。全体で 1,403 例（25%）にレベチラセタムが投与され、4,264 例（75%）にホスフェニトインが投与されていた。傾向スコアによる 1 対 1 のマッチングにより、1,363 組のペアができ

た。入院中の死亡率に有意差は認められなかった（5.2%対 5.1%、オッズ比 1.03、95%信頼区間 0.73~1.46）。レベチラセタム群での入院日の昇圧剤の使用率は、ホスフェニトイン群に比べて有意に低かった（3.2%対 4.9%、オッズ比 0.63、95%信頼区間 0.43~0.92）。総入院費用を含むその他の副次的結果に有意差は認められなかった。成人 SE 患者において、レベチラセタムはホスフェニトインとの比較で入院日の昇圧剤使用率の有意な低下と関連していた。

（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 1000~3000 mgを静脈内投与する。(投与速度は 2~5mg/kg/分で静脈内投与する)。4 歳以上の小児の場合 1 回 20-60mg/kg を静脈内投与し、最大 3000mg とする。

(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、成人及び 4 歳以上の小児に対し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) Nakamura K. et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* (2017) 96:25(e7206)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

国内における SE の大規模な疫学調査は行われていないため、日本全国での SE の有病患者数は報告されていないが、約 3200 万人の情報（2020 年 8 月末現在）を含む Medical Data Vision 社（以下 MDV 社）の DPC 病院データベース（"MDV analyzer", データ期間 2008.4~2020.8, 調査日 2020.11.10）を用いて調べたところ、全身性けいれんの可能性がある確定診断名てんかん重積（ICD 10 コード

G41.0 大発作性てんかん重積（状態）,G41.9 てんかん重積（状態），詳細不明）を有する患者 23,353 名（男性 13223 名、女性 10130 名）を同定した。よって、現在国内での全身性けいれんの可能性がある SE 累積患者数は約 10 万人程度（23,353×4）と推定されるところを考えると考える。同 MDV 社の DPC 病院データベースの直近 1 年間（2019.9~2020.8）を用いて調べたところ、全身性けいれんの可能性がある確定診断名てんかん重積（ICD 10 コード G41.0,G41.9）を有する患者 6,377 名（男性 3,593 名、女性 2,784 名）を同定した。

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults"
(<http://www.nnuh.nhs.uk/publication/generalised-convulsive-status-epilepticus-in-adults-management-of-v3-1>) , Accessed [12/07/2020]
- 2) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993 Aug 18; 270 (7): 854-859.
- 3) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Dev-Med-Child-Neurol. 1995 Aug; 37(8): 682-688.
- 4) Sherperd SM, Management of status epilepticus. Emerg-Med-Clin-North-Am. 1994 Nov; 12(4): 941-961.
- 5) McIntyre J; Robertson S.; Norris E; Appleton R; Whitehouse W; Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial'. Lancet 2005; 366:205-210.
- 6) Berg A.; Berkovik, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: 2005-2009 ILAE commission and classification. Epilepsia 2010;51:676-685.
- 7) Patient Safety Alert; Risk of death and severe harm from error with injectable phenytoin. NHS Improvement November 2016.
- 8) Glauser T; Shinnar S 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 2016;16:48-61.
- 9) Drug Safety Update

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakot-e-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>, Accessed [11/11/2020]

- 10) Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. H. Outin et al., *Annales françaises de médecine d'urgence* Vol. 10, page 151, Published online: 07/07/2020.
- 11) Helman, A. Koblic, P. Reid, A. Kovacs, G. Emergency Management of Status Epilepticus. *Emergency Medicine Cases*. December, 2019. <https://emergencymedicines.com/status-epilepticus>. Accessed [11/11/2020]
- 12) Jones CL, Koios J. Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective. *Intern Med J*. 2016 Apr;46(4):500-503.
- 13) Jones S, Pahl C, Trinkka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014; 14: 194–197.
- 14) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
- 15) Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al- Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003723.
- 16) Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinkka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1277–1285.
- 17) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012; 259: 645–648.
- 18) Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS 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.
- 19) Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: a prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13–22.
- 20) Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and

- levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292–1296.
- 21) Kapur J et al., Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13. (ESETT)
 - 22) Chamberlain JM et al., Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 395: 1217-1224. (ESETT)
 - 23) Lyttle MD et al. , Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2019; 393: 2125-2134. (EcLiPSE)
 - 24) Dalziel SR et al. , Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393: 2135-2145. (ConSEPT)
 - 25) Noureen N et al. , Clinical Efficacy and Safety of Injectable Levetiracetam Versus Phenytoin as Second-Line Therapy in the Management of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Children: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Clin Neurol*. 2019; 15: 468-472.
 - 26) Wani G et al. , Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8: 3367-3371.
 - 27) Nalisetty S et al., Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. *Indian J Pediatr*. 2020; 87: 512-519.
 - 28) Vignesh V et al., Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatr*. 2020; 57: 222-227.
 - 29) Nakamura et al., Changes in Real-world Practice Patterns of Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus: A Nationwide Observational Study in Japan. *Neurol Med Chir* 2020(60) 156-163.
 - 30) Nakamura et al., Levetiracetam vs. Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Status Epilepticus: Propensity Score Matching Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Front Neurol* 2020(11) 615.