

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；日本小児神経学会、日本てんかん学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；日本てんかん協会) <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	日本小児神経学会、日本てんかん学会 (選定理由) てんかん重積治療に関わることが多いため
	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。)	20-60 mg/kgを 15 分間かけて (最大投与量 3,000 mg) 静脈投与
	備考	(特記事項等)
<input checked="" 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	約 <u>6,300</u> 人 <推定方法> 日本国内の疫学研究 (Epilepsy Res 2011;96:89-95. ¹⁾) によると初発てんかん重積状態は、小児人口 10 万あたり 42 人という年間発生	

象患者数、推定方法についても記載する。)	率であり、日本の15歳未満の人口が約1500万人（令和3年人口推計 ² より）とすると年間約6,300人の初発てんかん重積患者が存在する。
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する）</p> <p>効能又は効果</p> <p>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</p> <p>○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p>○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</p> <p>用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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	<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>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>ILAE (International League Against Epilepsy) は、2015年にてんかん重積状態について「発作停止機構または開始機構の機能不全によりもたらされた異常な発作遷延状態である。発作の型と持続時間に依存して、神経細胞死、損傷及び神経回路網の異常を含む長期的な後遺症をきたす」と定義している (Epilepsia, 2015;56(10):1515-1523.³⁾。また、小児けいれん重積ガイドライン⁴CQ1「けいれん発作に対して重積化を防ぐために早期に治療介入することは必要か」に対して「けいれん発作が5分以上持続すると自然終息しにくく、30分以上の遷延状態に移行しやすいため、早期に治療介入が必要である。＜推奨グレードB＞」と記載がある。</p> <p>以上のことから、てんかん重積状態は早急な救急対応とその後の集中治療を必要とする。</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既に推奨されている (小児けいれん重積治療ガイドライン⁴、てんかん診療ガイドライン⁵)。</p>
<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>	<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>
<p>備考</p>	

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]	
	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)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否かは不明
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否かは不明
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否は不明
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否は不明
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否は不明
豪州	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	公的医療保険での保険償還の対象か否は不明
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)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	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	ガイドライ	Glaser T et al., Evidence-Based Guideline: Treatment

IV-157

<p>に関する承認がない適応外薬についてののみ、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>国</p>	<p>ン名</p>	<p>of Convulsive <u>Status Epilepticus</u> in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Epilepsy Curr. Jan-Feb 2016;16(1):48-61.⁶</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>Convulsive status epilepticus</u> second therapy phase(20-40min)</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>60mg/kg</u>, max: 4500mg/dose, single dose, LevelU</p>
		<p>ガイドライ ンの根拠論 文</p>	<p>Misra UK et al., Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: A randomized, open labeled pilot study J Neurol2012; 259: 645-648.⁷</p>
		<p>備考</p>	
	<p>英 国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>不明</p>
		<p>ガイドライ ンの根拠論 文</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>独 国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>不明</u></p>

	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	
仏 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)	不明
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	
加 国	ガイドライ ン名	Helman A et al., Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases December, 2019. https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus . Accessed [08/25/2021] ⁸
	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 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	<u>Levetiracetam 60mg/kg IV, max 4500mg</u> In adults and <u>children</u> with persistent benzodiazepine refractory generalized convulsive SE, it was found that there was no difference between the use of levetiracetam, fosphenytoin and valproate in seizure cessation and improved alertness by 60 minutes.
	ガイドライ ンの根拠論 文	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 Apr 11;395(10231):1217-1224. ⁹
豪	ガイドライ	NSW Guideline : Infants and Children-Acute

	州	ン名	Management of Seizures. 3 rd Edition, Issue date : February-2016. (New South Wales, Australia) ¹⁰
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Status epilepticus
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>20mg/kg (maximum dose 1 g) in infants and children</u> <u>40mg/kg (maximum dose 3 g) for adolescents and adults</u> <u>Infusion time is 15 minutes. May be diluted in 0.9% Sodium Chloride or glucose 5%</u>
		ガイドラインの根拠論文	Wheless J W., Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study. Journal of Child Neurology 2009; 24(8):946-51. ¹¹ Gustafson M et al., Review of over 400 intravenous levetiracetam administrations in pediatric patients ages newborn through 11 years of age. Epilepsia 2007;48 (Supplement 6, October): 383. ¹² Wheless JW et al., Treiman DM. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. Epilepsia 2008;49 (Supplement 9):74-78. ¹³
	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>

Pubmed を用いて 2021 年 8 月 24 日時点で以下の検索式にて検索し 25 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 9 報が該当した。

((status epilepticus[Title/Abstract]) AND levetiracetam) AND (phenytoin OR fosphenytoin) AND (pediatrics[tiab] OR children[tiab]) 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])))

また、米国ガイドラインの根拠文献 1 報、豪州のガイドラインの根拠文献 23 報の概要も併せて概要を記す。

＜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(BZD)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(LEV)とフェニトイン(PHT)／ホスフェニトイン(fPHT)、バルプロ酸(VPA)を静脈内に持続的に投与して有効性と安全性を比較した前向き研究であり、PHT/fPHTとの直接比較の報告が6報(1-6)、PHT/fPHT及びVPAとの3群間比較が3報(7-9)だった。対象となる患者の背景、各被験薬の用量や投与に要する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LEV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試験(1-7)、小児と成人が混在する試験(8-9)の順に記載したが、結果として成人と小児でLEV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。また、LEVのてんかん治療における使用では眠気や興奮性、精神症状等の副作用が指摘されることが多いが、重積を対象とした短期間で重篤な副作用のみが評価される試験では指摘されていない。下記に詳細を記載する。

1) 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 May 25;393(10186):2125-2134.¹⁴

【試験方式】LEVとPHTによる非盲検無作為化比較試験

【対象】BZD系薬剤が無効であった6ヶ月～18歳の小児てんかん重積患者286名

【用法・用量】

LEV(152例)は40mg/kgを5分間かけて(最大投与量2,500mg)

PHT(134例)は20mg/kgを20分以上かけて(最大投与量2,000mg)

いずれも持続投与

【有効性評価】

＜主要評価項目＞

BZD系薬剤が無効であった6ヶ月～18歳の小児てんかん重積患者のうち、無作為化後に二次加療を必要としなかった人と同意の提供が得られなかった人を除いた治療意図集団での無作為化からけいれん重積発作停止までの時間中央値はLEV群35分、PHT群45分(ログランク検定 $p=0.2$)

ハザード比(HR)は1.2(95% CI 0.91 - 1.60; $p=0.2$)

＜副次的評価項目＞

評価項目	LEV群 (%)	PHT群 (%)	相対リスク [RR](95%CI)	p値
試験治療後の抗てんかん薬追加	37.5	37.3	1.01 (0.74 - 1.36)	0.97

IV-157

治験治療後の持続発作に対する急速麻酔導入	30.0	35.1	0.83 (0.59 – 1.16)	0.27
小児 ICU への入院	63.8	53.7	1.19 (0.97 – 1.45)	0.08

最終的なけいれん発作消失率は LEV 群で 70%、PHT 群で 64%であった(統計的評価記載なし)。

【安全性評価】

有害事象

	LEV 群(n=132)		PHT 群(n=130)	
	イベント	患者数	イベント	患者数
全事象	20	16(12%)	23	18(14%)
興奮	11	11(8%)	4	4(3%)
低血圧	2	2(2%)	3	3(2%)
血管外漏出	0	0	4	4(3%)
頻脈	1	1(<1%)	3	3(2%)
皮疹	2	2(2%)	1	1(<1%)
高血圧	0	0	2	2(2%)

PHT 群の 1 例が致死的な低血圧をきたし重篤な有害事象として報告された。

【結論】 LEV は PHT に対して非劣性であり、小児けいれん重積治療における第二選択抗けいれん薬としての可能性が示唆された。

2) 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 May 25;393(10186):2135-2145.*¹⁵

【試験方式】 LEV と PHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 BZD 系薬剤が無効で、第二選択薬が必要と判断された 3 ヶ月～16 歳の小児てんかん重積患者 233 人

【用法・用量】

LEV (119 例) 40 mg/kg を 5 分間かけて (最大投与量 3,000 mg)

PHT (114 例) 20 mg/kg を 20 分間かけて (最大投与量 1,000 mg)

いずれも持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

被験薬投与終了 5 分後 (LEV 投与開始 10 分後、PHT 投与開始 25 分後) の痙攣消失率

PHT 群では 60%、LEV 群では 50%

(リスク差 -9.2%[95% CI -21.9 – 3.5]; p = 0.16)

IV-157

両群に差はなかった。

<副次的評価項目>

評価指標	PHT 群	LEV 群	リスク差 (95%CI)	p 値
試験薬注入開始 2 時間後の加療なし発作消失率	62(54%)	61(51%)	-3.1 (-15.9 – 9.7)	0.63
試験薬注入開始後 2 時間以内の加療	42(37%)	48(40%)	3.5 (-9.0 – 16.0)	0.58
試験薬注入開始後 2 時間までの発作消失率 (加療の有無問わず)	89(78%)	86(72%)	-5.8 (-16.9 – 5.3)	0.31
発作停止までの時間	22(9-49)	17(5-30)	-5.0 (-13.5 – 3.5)	0.25
挿管	21(18%)	31(26%)	7.6 (-3.0 – 18.3)	0.16
ICU 治療率	34(30%)	39(33%)	2.9 (-9.0 – 14.9)	0.63
ICU 入室期間(時間)	20(14-29)	33(22-61)	12.8 (-2.8 – 28.2)	0.11
入院期間(時間)	47(27-76)	52(37-77)	4.7 (-5.8 – 15.2)	0.38

いずれの項目も両群間に有意な差異はなかった。

【安全性評価】

試験薬治療後 2 時間以内の有害事象

有害事象	PHT 群	LEV 群	リスク差 (95% CI)	p 値
呼吸器、心血管系有害事象	42(37%)	55(47%)	9.8 (-2.9 – 22.4)	0.13
死亡	0	0	記載なし	
アレルギー反応	4(4%)	0	記載なし	
血管外漏出	3(3%)	1(1%)	記載なし	

試験薬治療 2 時間後以降の有害事象

有害事象	PHT 群	LEV 群	リスク差 (95% CI)	p 値
呼吸器、心血管系有害事象	26(23%)	24(20%)	-2.5 (-13.1 – 7.9)	0.65
死亡	1(1%)	0	記載なし	
アレルギー反応	3(3%)	3(3%)	-0.1 (-4.2 – 4.0)	0.97

血管外漏出	4(4%)	2(2%)	-1.8 (-5.9 – 2.3)	0.38
-------	-------	-------	----------------------	------

両群において有意な差異はなく、治験と関連付けられる重篤な有害事象は観察されなかった。PHT 群において治験 27 日後に死亡例(1 例)があったが、治験薬によるものではないと結論付けられた。

【結論】 小児てんかん重積治療の第二選択薬において、LEV は PHT に対して非劣性であった。

3) 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 Oct;15(4):468-472.¹⁶

【試験方式】 LEV と PHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 ジアゼパム (DZP) が無効であった 1～14 歳小児てんかん重積患者 600 人

【用法・用量】

LEV (300 例) 40 mg/kg を 15 分間かけて (最大投与量 500 mg)

PHT (300 例) 20 mg/kg を 30 分間かけて (最大投与量 250 mg)

いずれも持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

被験薬投与終了 30 分後のけいれん発作消失率

LEV 群では 92.7%、PHT 群では 83.3%(カイ 2 乗検定 p=0.0128)

<副次的評価項目>

記載なし

【安全性評価】

呼吸器、循環器、精神神経系を中心に投与開始から投与終了後 1 時間観察

LEV 群では 0 例、PHT 群では 8 例(2.7%)観察された(カイ 2 乗検定 p=0.122)

いずれも重篤ではなかった。

PHT 群有害事象は循環器抑制 2 例(0.7%)、呼吸器系抑制 6 例(2.0%)であった。

【結論】 BZD 系薬剤が無効であった小児てんかん重積患者において、LEV は PHT より有効であることが示唆された。

4) Wani G et al., Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus

J Family Med Prim Care. 2019 Oct 31;8(10):3367-3371.¹⁷

【試験方式】 LEV と PHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 ミダゾラム (MDZ) が無効であった 1 ヶ月～12 歳の小児てんかん重積患者 104 人

【用法・用量】

LEV (52 例) は 40 mg/kg を 10 分間かけて投与

PHT (52 例) は 20 mg/kg を 20 分間かけて投与

けいれん発作が再発した場合は、同じ薬剤を 10 mg/kg を追加投与

それでもけいれん発作が消失しない場合は VPA20 mg/kg を 20 分間かけて投与

【有効性評価】

<主要評価項目設定なし>

試験薬投与開始 40 分後から 24 時間後までのけいれん消失率

LEV 群で 96.2%、PHT 群で 59.6% (t 検定 $p=0.0001$)

試験薬投与開始 40 分後から 24 時間後までの発作再発率

LEV 群で 3.8%、PHT 群で 34.6% (t 検定 $p=0.0001$)

【安全性評価】

有害事象は両群ともに認められなかった。

【結論】 小児のてんかん重積発作から 24 時間の発作コントロールに関して LEV は PHT に対して有効性が高く、小児てんかん重積治療第二選択薬として有効であり、安全であった。

5) Nalisetty S et al., Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus

Indian J Pediatr. 2020 Jul;87(7):512-519.¹⁸

【試験方式】 LEV と fPHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 ロラゼパム (LZP) が無効であった 2 ヶ月～18 歳の小児てんかん重積患者 61 人

【用法・用量】

LEV (32 例) は 40 mg/kg (最大投与量 3,000 mg)

fPHT (29 例) PHT 換算量として 20 mg/kg (最大投与量 1,000 mg)

いずれも 10 分間かけて持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

試験薬を投与しても発作抑制が達成されず、発作抑制のために抗てんかん薬を追加した件数 LEV 群 2 件、fPHT 群 9 件(カイ 2 乗検定 $p=0.0001$)

発作抑制のための抗てんかん薬追加に関しては、LEV 群で有意に少なかった。

<副次的評価項目>

評価指標	LEV 群	fPHT 群	P 値
発作停止までの時間	13.3±4.5	16.2±7.8	0.07
原因疾患の発症期間	1.9±1.7	2.9±2.3	0.052

人工呼吸器装着件数	2	3	0.560
人工呼吸器装着期間(日)	0.4±1.3	0.4±1.9	0.986
ICU 入室期間(日)	3.3±2.1	3.6±4	0.706
入院期間(日)	6.2±4	6.6±6.3	0.749
治療に用いた抗てんかん薬数	2(中央値)	2(中央値)	
24 時間以内の発作再発	3	2	0.725
退院までに使用した 抗てんかん薬数	1(中央値)	1(中央値)	0.708
再入院件数	3	1	0.350

【安全性評価】

低血圧や不整脈等の有害事象は両群いずれにおいても観察されなかった。

【結論】 BZD 系薬剤抵抗性の小児てんかん重積治療において LEV は fPHT に対して有効性が高いことが示唆されたが、多施設での大規模治験が必要である

6) Handral et al., Levetiracetam versus Fosphenytoin in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Controlled Trial

J Pediatr Neurosci. 2020 Jul-Sep;15(3):252-256.¹⁹

【試験方式】 LEV と fPHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 LZP が無効であった 1 か月～18 歳の小児てんかん重積患者 116 名

【用法・用量】

fPHT 群 (58 例) は 30 mg/kg を 20 分かけて

LEV 群 (58 例) は 30 mg/kg を 10 分かけて

いずれも持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

試験薬剤投与終了時点での発作消失率と、投与後 48 時間以内の発作再発率
fPHT 群 93.1%、LEV 群 91.4% (t 検定 $P=1.000$)

<副次的評価項目>

試験薬剤投与後 48 時間の発作抑制率

fPHT 群 22.4%、LEV 群 17.2%

試験薬剤投与終了後 24 時間以内の事象発生率

評価事象	fPHT 群	LEV 群
イノトロープの必要性	3.4%	1.7%
挿管の必要性	5.2%	1.7%

いずれも統計的評価の記載なし

【安全性評価】

fPHT 群で徐脈が 1 例 (1.7%) 観察されたが、LEV 群では認められなかった。

【結論】 ロラゼパム抵抗性の小児てんかん重積治療において LEV は fPHT に対して有効性については非劣性であり、副作用はより少ない傾向にあった。

7) 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 Mar 15;57(3):222-227.²⁰

【試験方式】PHT、VPA及びLEVによる二重盲検無作為化比較試験

【対象】LZPが無効であった3ヶ月～12歳の小児てんかん重積患者102人

【用法・用量】

PHT (35例)、VPA(35例)、LEV (32例)

いずれの薬剤も20 mg/kgを20分間かけて持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

投与終了15分後のけいれん発作消失率

PHT群89%、VPA群83%、LEV群94% (P値0.38)

3群間で有意な差は見られなかった

<副次評価項目>

評価指標	PHT群	VPA群	LEV群	P値
発作消失までの時間(分)	3 (1.2)	3.2 (1.4)	3.1 (1.3)	0.42
発作再発による抗てんかん薬追加投与率	26%	14%	13%	0.35
気管挿管率	20%	14%	9%	0.47
気管挿管期間(日)	2 (1.2)	7 (5.5)	3 (1.7)	0.08
ICU入室率	43%	20%	19%	0.04
ICU滞在期間(日)	4 (2.4)	10 (4.5)	6 (3.7)	0.005
入院期間(日)	6.1 (4.1)	5.5 (5.4)	7(7.4)	0.55

ICU滞在期間は、PHT群で有意に短かった。

【安全性評価】

重篤な有害事象は観察されなかった。VPA群で1例死亡があったが、他の要因によるもので、試験薬が原因ではないと結論付けられた

【結論】LZP抵抗性の小児てんかん重積治療においてPHT、VPA、LEVは同等の有効性を示した。本中間解析をもって、試験は途中で中止された。

8) Kapur J et al., Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus

N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.²¹ (ESETT)

【試験方式】LEV、fPHT及びVPAによる二重盲検無作為化比較試験

【対象】BZD系薬剤が無効であった2歳以上のてんかん重積患者384人(うち20歳以下は158名)

【用法・用量】

IV-157

LEV (145 例うち 20 歳以下 56 例) は 60 mg/kg(最大 4,500 mg)
 fPHT (118 例うち 20 歳以下 49 例) は PHT 換算量で 20 mg/kg (最大 1,500 mg)
 VPA(121 例うち 20 歳以下 53 例)は 40 mg/kg (最大 3,000 mg)

いずれも 10 分間かけて持続投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

試験薬剤投与 60 分後にけいれん消失及び意識が回復した割合

LEV で 68 例 (47%)、fPHT 群で 53 例 (45%)、VPA 群で 56 例 (46%)

いずれも 20 歳以下での割合は記載なし

<副次的評価項目>

評価指標	LEV 群	fPHT 群	VPA 群
ICU 入室率	60%	59.3%	58.7%
ICU 入室期間 (日)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)
入院期間 (日)	3(1-7)	3(1-6)	3(2-6)
試験薬剤投与開始から 発作停止までの時間 (分)	10.5 (5.7 - 15.5)	11.7 (7.5 - 20.9)	7.0 (4.6 - 14.9)

いずれも 20 歳以下での割合は記載なし

【安全性評価】

<重篤な有害事象>

評価指標	LEV 群	fPHT 群	VPA 群
致死的な低血圧	1(0.7%)	4 (3.2%)	2(1.6%)
致死的な不整脈	1(0.7%)	0	0
気管内挿管	30(20.0%)	33(26.4%)	21(16.8%)
けいれん発作再発	16(10.7%)	14(11.2%)	14(11.2%)
急性アナフィラキシー	0	0	0
急性呼吸抑制	16(10.7%)	16(12.8%)	10(8.0%)
肝腎代謝異常	1(0.7%)	0	1(0.8%)
パープルグローブ症候群	0	0	0
死亡	7(4.7%)	3(2.4%)	2(1.6%)

いずれも 20 歳以下での割合は記載なし

いずれの群間でも有意な差は認められなかった。

<その他有害事象>

有害事象	LEV 群	fPHT 群	VPA 群	合計
全体	42.7%	45.6%	36.8%	41.8%
けいれん	20.0%	20.0%	18.4%	19.5%
意識レベル低下	10.0%	9.6%	7.2%	9.0%

呼吸抑制	6.7%	12.0%	6.4%	8.3%
低血圧	2.7%	5.6%	4.8%	4.3%

いずれも 20 歳以下での割合は記載なし

いずれの群間でも有意な差は認められなかった。

【結論】 BZD 系抵抗性のでんかん重積患者において、LEV、fPHT、VPA の有効性及び安全性は同等であった。

9) 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 Apr 11;395(10231):1217-1224.⁹

【試験方式】 LEV、fPHT 及び VPA による二重盲検無作為化比較試験

Kapur et al., (上記 8) の試験を 1 年間延長し行ったもの

【対象】 BZD 系薬剤が無効であった 2 歳以上のてんかん重積患者 462 人(うち 18 歳未満の小児 225 人)計 478 例

【用法・用量】

LEV 群 (180 例うち小児 85 例) は 60 mg/kg(最大 4,500 mg)

fPHT 群 (149 例うち小児 71 例) は PHT 換算量で 20 mg/kg (最大 1,500 mg)

VPA 群 (149 例うち小児 69 例) は 40 mg/kg (最大 3,000 mg)

【有効性評価】

<主要評価項目>

試験薬剤投与 60 分後にけいれん消失および意識が回復した割合 (95%CI)

小児では LEV 群 52% (41-62)、fPHT 群 44% (33-55)、VPA 群 37% (19-59)

3 群間に有意な差はみられなかった

<副次的評価項目>

小児のみのデータ

評価指標	LEV 群	fPHT 群	VPA 群
ICU 入室率	62%	63%	62%
ICU 入室期間 (日)	1(0 - 2)	1(0 - 2)	1(0 - 2)
入院期間 (日)	2(1 - 3)	2(1 - 3)	2(1 - 4)

3 群間に有意な差はみられなかった

【安全性評価】

小児のみのデータ

評価指標	LEV 群	fPHT 群	VPA 群
試験薬剤投与 60 分以内の致死的な低血圧	0	2(3%)	3(4%)
試験薬剤投与 60	0	0	0

分以内の致死的な不整脈			
急性呼吸抑制	5(6%)	13(18%)	7(10%)
気管内挿管	7(8%)	24(33%)	8(11%)
急性発作再発	8(9%)	11(15%)	6(9%)
死亡	1(1%)	0	1(1%)

気管内挿管の割合が fPHT 群で 33% と高かった。

その他の項目に関して 3 群間に有意な差はなかった。

死亡例に関する詳細な記載はなし

【結論】 BZD 系抵抗性のもてんかん重積治療において LEV、fPHT、VPA は同等の有効性を示した。

【ガイドライン引用】 加国ガイドライン(引用文献番号記載なし)

<日本における臨床試験等* >

該当なし

<各国ガイドラインの根拠文献>

1) Misra UK et al., Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open pilot study

J Neurol 2012; 259: 645-648.⁷

【試験方式】 LEV 及びロラゼパム (LZP) による非盲検無作為化パイロット試験

【対象】 けいれん性重積患者 79 人 (うち小児の人数は不明)

【用法・用量】

LEV 群 (79 例中 38 例) 20 mg/kg を 15 分かけて投与

LZP 群 (79 例中 41 例) 0.1 mg/kg を 2~4 分かけて投与

【有効性評価】

<主要評価項目>

臨床的発作の停止割合

LEV 群 67.3%、LZP 群 75.6% で両群に統計的差異はなかった

<副次的評価項目>

24 時間の発作抑止持続率

LEV 群 79.3%、LZP 群 67.7% で両群に統計的差異はなかった

【安全性評価】

評価指標	LEV 群 (人)	LZP 群
低血圧	2	8
呼吸不全	5	10
肺炎	8	7
気管挿管	4	10

死亡	10	9
気管挿管及び呼吸不全に関しては LEV 群で少ない傾向にあった		
【結論】		
てんかん重積に対して LEV は LZP と同等な有効性が示唆された		
【ガイドライン引用】 米国ガイドライン引用文献番号 30		
2) Wheless J W., Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study.		
Journal of Child Neurology 2009; 24(8):946-51. ¹¹		
【試験方式】 LEV の急速投与の安全性に関する非盲検前向き単施設研究		
【対象】 4 歳から 32 歳の焦点てんかん患者 45 名（うち小児の人数は不明）		
【用法・用量】 各群 15 名		
LEV20 mg/kg を 5 分かけて投与		
LEV40 mg/kg を 5 分かけて投与		
LEV60 mg/kg を 6 分かけて投与		
【有効性評価】		
記載なし		
【安全性評価】		
<副作用>		
痒みのない皮疹 1 名		
注入部位の痛み 2 名		
（上記全て 60 mg/kg 群）		
<投与中の血圧異常>		
観察されなかった		
【結論】		
急速静注による投与の安全性が示唆された		
【ガイドライン引用】 豪州ガイドライン引用文献番号 8		
3) Gustafson M et al., Review of over 400 intravenous levetiracetam administrations in pediatric patients ages newborn through 11 years of age.		
Epilepsia 2007;48 (Supplement 6, October): 383. ¹²		
【試験方式】 後方視的電子カルテ情報解析		
【対象】 新生児～12 歳未満 48 人で LEV 静注剤が使用されたデータ 401 例		
【用法・用量】 3.24～51.47 mg/kg		
【有効性評価】		
記載なし		
【安全性評価】		
<副作用>		
錯乱、運動失調、騒ぐ、舞踏様行動（各 1 例）、眠気 7 例		

<死亡>

LEV 静注投与が要因とされる死亡例はなし

【結論】

およそ 30 mg/kg で 15 分以上かけて投与される LEV は小児患者にとって忍容性が高いと示唆された

【ガイドライン引用】 豪州ガイドライン引用文献番号 10

4) Wheless JW et al., Treiman DM. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus.

Epilepsia 2008;49 (Supplement 9):74-78.¹³

【ガイドライン引用】 豪州ガイドライン引用文献番号 20

本文献はレビューであり、4 報の症例報告を引用している。結論としては、これらは予備的な結果であり、前向き試験が必要であると記載されている。下記 5) ~ 8) にその引用文献を示すが、全て成人での報告である。豪州ガイドライン内では、10 EVIDENCE BASE FOR USE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS にて "Experience of levetiracetam as a second line drug for continuing seizures is limited but encouraging." と記載されており、さらには Levetiracetam の項目にて、"However, prospective data describing the use of levetiracetam in infants and children is limited. A prospective study is being undertaken to compare the efficacy of IV phenytoin and levetiracetam as second line treatment for continuing status epilepticus despite two doses of benzodiazepines." との記載もあり、具体的な文献の引用はされていない。

5) Knake S et al., Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588-589.²²

【試験方式】 症例報告

【対象】 BZD 系薬剤が無効であった 16 名の成人てんかん重積患者における 18 機会

【用法・用量】 250~1,000mg

【有効性評価】

18 機会中 16 機会に LEV を最後の薬剤として発作コントロールがなされた

【安全性評価】

重篤な副作用は観察されなかった

6) Schulze-Bonhage A et al., Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam – a case report.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 931-933.²³

【試験方式】 症例報告

【対象】 29 歳女性てんかん重積患者

【用法・用量】 1,000mg を 2 回

【有効性評価】

発作コントロールがなされた

【安全性評価】

治療に関連する副作用は観察されなかった

7) Farooq MU et al., IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus.

Neurocrit Care 2007; 7:36–39.²⁴

【対象】 2名の高齢男性てんかん重積患者

【用法・用量】 1,000mg

【有効性評価】

発作コントロールがなされた

【安全性評価】

記載なし

8) Abend NS et al., Intravenous levetiracetam terminates refractory focal status epilepticus.

Neurocrit Care 2009; 10:83–86.²⁵

【対象】 23歳男性てんかん重積患者

【用法・用量】 1840 mg, 30 mg/kg

【有効性評価】

発作コントロールがなされた

【安全性評価】

副作用は観察されなかった

※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

上記(1)で行った Pubmed 検索で検出された 25 件のうち、レベチラセタムの成績に言及している Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等に該当する 3 報を以下に記載した。

1) Li L et al., Levetiracetam versus phenytoin for the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Seizure. 2020 May; 78: 43-48.²⁶

【概要】 BZD 系薬剤が無効であったてんかん重積に対する LEV 静注剤の効果について、PHT 静注剤との比較によるシステマティックレビュー及びメタ解析を行った。

【対象】 無作為化試験 7 つ、小児及び成人を含む計 1028 人の患者データ

【用法・用量】

LEV20~60mg/kg (最大 4,500mg) を 5~30 分以上かけてまたは 100mg/min

PHT20mg/kg (最大 1,500~2,000mg) を 20~30 分以上かけてまたは 50mg/min

【有効性及び安全性評価】

LEV による発作抑制率は、PHT/fPHT と比較して有意な差異はなかった。

(RR, 1.02; 95%CI, 0.92 - 1.13) エビデンスレベル中程度

これらの結果は小児のみのデータの解析でも類似していた。

(具体的な数値の記載はなし)

良好な機能的転帰も差異なし(RR, 1.05; 95 % CI, 0.90–1.23)

救命治療受診率にも差異なし(RR, 1.09; 95 % CI, 0.95–1.24)

あらゆる原因を含む死亡率にも差異なし(RR, 1.09; 95 % CI, 0.55–2.16)

【結論】

中程度のエビデンスながら、てんかん重積状態が確立された患者の発作停止において、LEV の PHT に対する非劣性性が示唆された。

2) Xue T et al., Levetiracetam versus Phenytoin for the Pharmacotherapy of Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

CNS Drugs. 2020 Dec;34(12):1205-1215.²⁷

【概要】 BZD 抵抗性のでんかん重積に対する LEV 静注剤の有効性、安全性について、PHT/fPHT との比較によるシステマティックレビューとメタ解析

【対象】 12 の無作為化試験から小児及び成人を含む計 1850 人の患者

【用法・用量】

LEV 20~60mg/kg

PHT/fPHT 18~20mg/kg

【有効性及び安全性評価】

<全体での解析>

けいれん発作抑制率は、LEV 群で有意に高かった(75.2% vs. 67.8%; Risk Ratio [RR] 1.14, 95% confidence interval [CI] 1.05 - 1.25, $p = 0.003$)

良好な機能的転帰は両群で差異はなかった(mRS = 0–3; RR 1.10, 95% CI 0.97–1.26, $p = 0.14$)

副作用発現率は LEV 群で低かった(17.8% vs. 21.4%; RR 0.82, 95% CI 0.70 - 0.97, $p = 0.02$)

ICU 入室率(RR 1.01, 95% CI 0.88 - 1.16, $p = 0.15$)、死亡率(RR 1.03, 95% CI 0.52 - 2.01, $p = 0.94$)に両群で差異はなかった

<サブグループ解析>

LEV 群を投与量が 30 mg/kg 以上か未満でわけた場合、高用量群でけいれん発作抑制までの時間が短い傾向にあった(RR 1.15, 95% CI 1.00–1.32, $p = 0.05$)

18 歳未満の小児のデータ解析では、けいれん発作抑制率は、LEV 群で有意に高かったが(RR 1.13, 95% CI 1.02–1.25, $p = 0.02$)、副作用発現率は両群で差異はなかった(RR 0.56, 95% CI 0.29–1.09, $p = 0.09$)

【結論】 BZD 系薬剤抵抗性てんかん重積患者において、LEV は PHT よりも有効性及び安全性が高い

3) Klowak JA et al., Levetiracetam Versus Phenytoin or Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta-Analysis *Pediatr Crit Care Med.* 2021 Mar 10. doi:10.1097/PCC.0000000000002703. ²⁸

【概要】 BZD 抵抗性の小児てんかん重積に対する LEV と PHT/fPHT を比較した無作為化比較試験のデータをあつめてプール解析を行った

【対象】 7つの無作為化比較試験から計 1,575 人

【用法・用量】

LEV 20~60mg/kg (最大 500~4,500mg) を 5~20 分以上かけて

PHT/fPHT 20mg/kg (最大 250~1,500/2,000mg) を 7~40 分以上かけて

【有効性及び安全性評価】

評価指標	解析対象人数 (対象 RCT)	統計的評価 RR (95%CI)
けいれん発作抑制までの時間	613 (4)	mean difference, -3.11 min (-6.67 to 0.45)
早期発作消失率 (試験薬剤使用後 20-40 分)	697 (5)	1.09 (0.95 - 1.26)
遅い発作消失 (試験薬剤使用後 1-3 時間)	1119 (3)	1.05 (0.93 - 1.18)
治療抵抗性	803 (5)	0.90 (0.67-1.21)
ICU 入室率	1403 (6)	1.00 (0.84-1.19)
挿管	801 (5)	0.67 (0.35-1.26)
低血圧	421 (2)	0.46 (0.10-2.14)
呼吸抑制	809 (3)	0.28 (0.12-0.69)
血管外漏出	494 (2)	0.22 (0.04-1.28)

呼吸抑制の副作用のみ LEV 群で有意に少なく、それ以外は両群で差異はみられなかった。ただし、どれもエビデンスレベルは低かった。

【結論】

エビデンスレベルは低いものの、小児の BZD 系薬剤抵抗性てんかん重積患者において LEV と PHT の有効性は同等である。呼吸抑制については LEV でより少なくなる可能性がある。

(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>

<日本における教科書等>

1) てんかん専門医ガイドブック ²⁹ では、小児けいれん性てんかん重積状態

に対する薬物治療の選択においてステップ 3 (Established SE) でレベチラセタム 静注 20 (~50) mg/kg/日と記載されている。

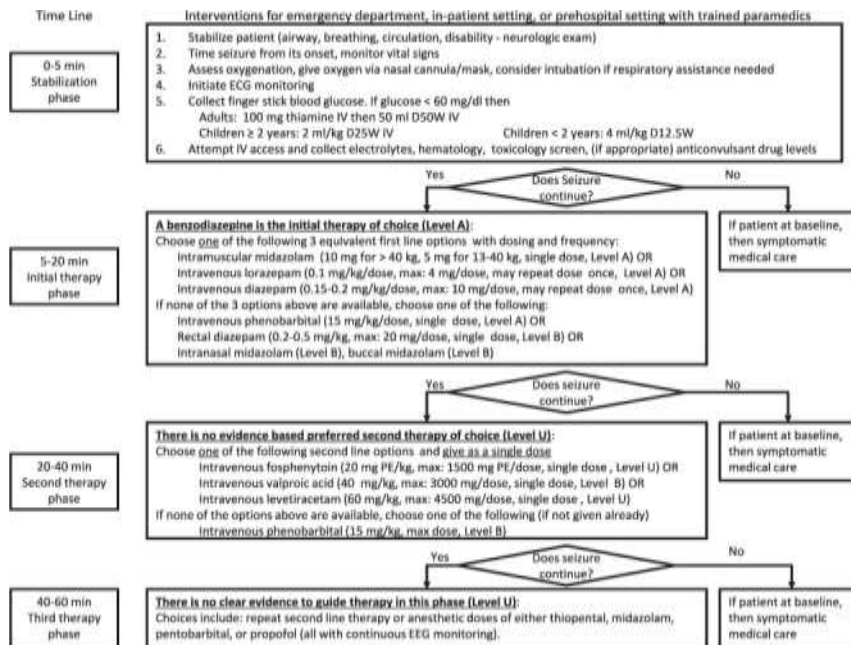
(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国

Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy⁶

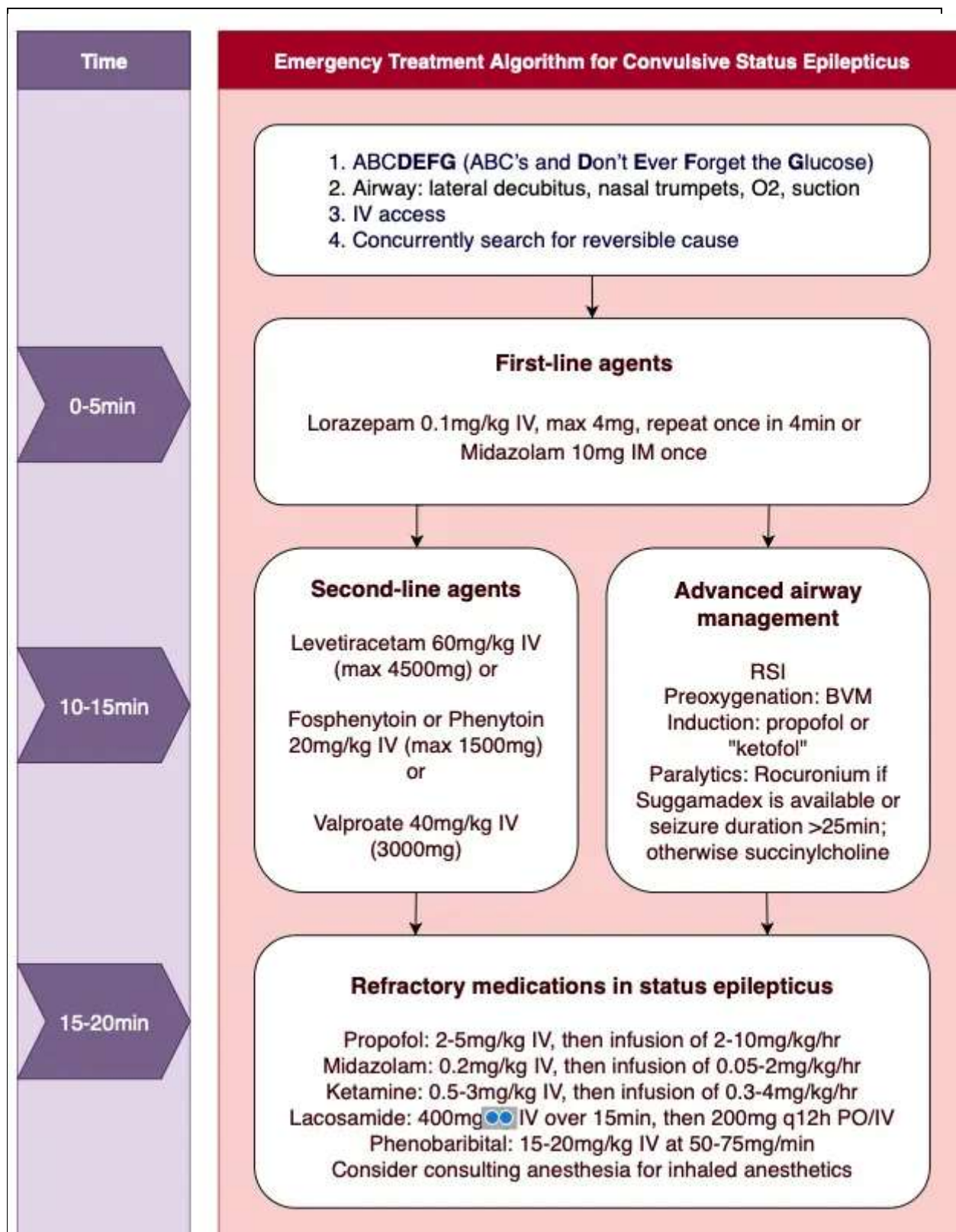
てんかん重積状態が 20 分以上経過し、~~BZD~~系薬剤が無効であった場合、60mg/kg、最大 4500mg までを単回投与 (Level U)



2) 加国

Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases.⁸

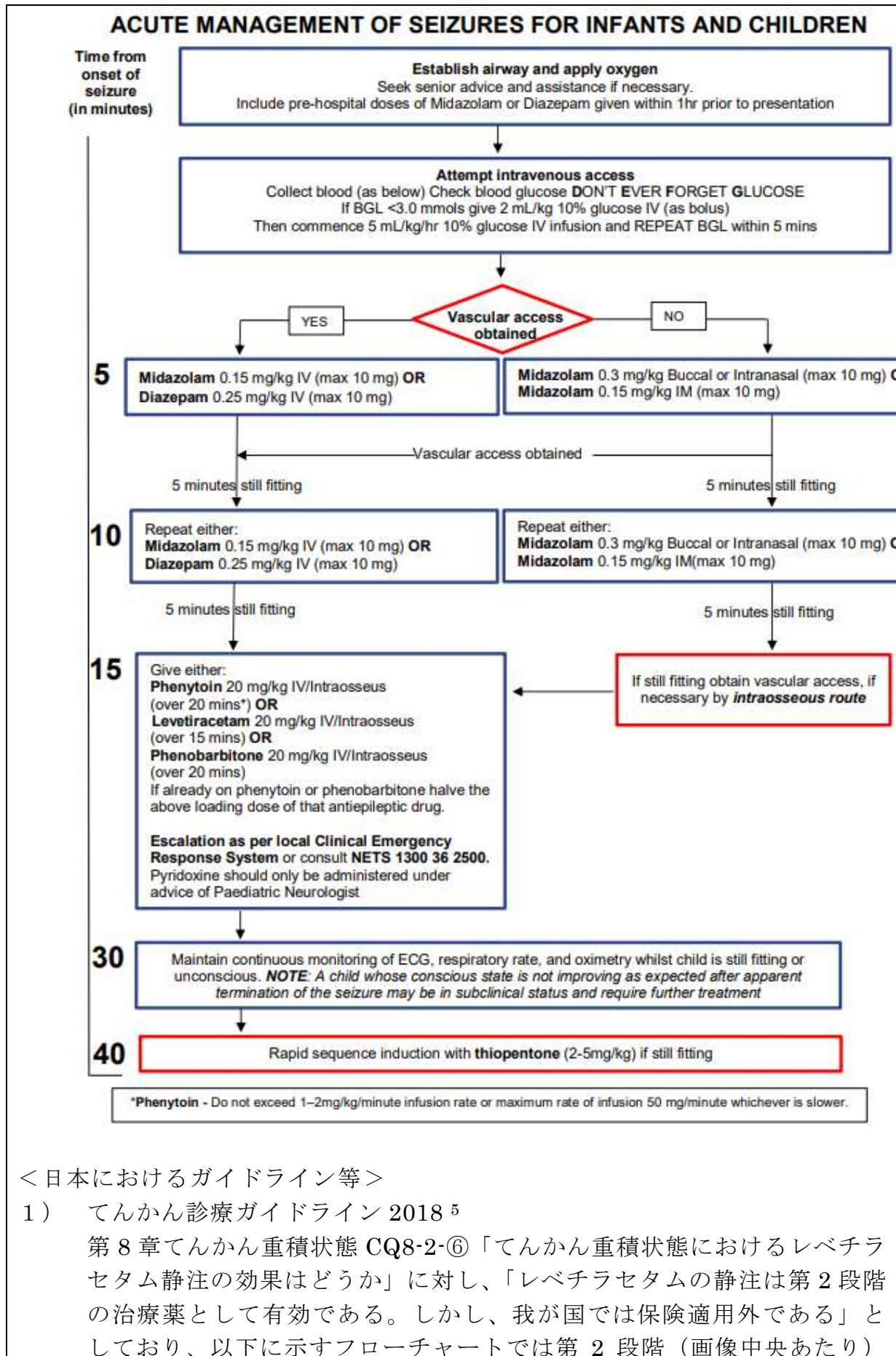
LZP または DZPMDZ が無効であった場合の二次治療として、60 mg/kg で最大 4500mg を単回投与



3) 豪州

NSW Guideline : Infants and Children-Acute Management of Seizures.
 3rd Edition.¹⁰

MDZ または DZP を 2 回投与しいずれも無効であった場合、20mg/kg を 15 分以上かけて投与



<日本におけるガイドライン等>

1) てんかん診療ガイドライン 2018⁵

第8章てんかん重積状態 CQ8-2-⑥「てんかん重積状態におけるレベチラセタム静注の効果はどうか」に対し、「レベチラセタムの静注は第2段階の治療薬として有効である。しかし、我が国では保険適用外である」としており、以下に示すフローチャートでは第2段階（画像中央あたり）

でレベチラセタムは小児 20~60 mg/kg、最大 3,000 mgとなっている。



(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
国内での小児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。

松浦ら、小児の頻発発作とてんかん重積状態に対する levetiracetam 静注療法の有効性と安全性

てんかん研究. 2019; 36(3): 630-636.³⁰

【概要】経口投与が困難な小児期の頻発発作やてんかん重積状態に対する LEV 静注療法の有効性と安全性についての後方視的検討

【対象】2016年1月から2018年3月に意識障害のために経口投与が困難な小児 (中央値 3.3 歳 [0 ~ 17.1]) の頻発発作やてんかん重積状態に対して LEV 静注薬を投与した 38 例、44 機会 (うち重積は 18 機会)

【用法・用量】平均 20.9 ± 6.3 mg/kg/回を 20 分間かけて

【有効性及び安全性評価】LEV 静注後に 20 分経過した後から 12 時間以上、発作消失が持続した場合を有効と定義し、てんかん重積に対する有効率は (9/18 機会) で有効率は 50%であった。副作用は 1 例、投与後に体幹失調を認めたが、24 時間後には自然軽快した。重度の副作用は認めなかった。

【結論】小児のてんかん重積状態に対する LEV 静注療法の有効率は 50%であり、高い安全性を確認できた。

美里ら，小児てんかん重積状態における levetiracetam 静注製剤および fosphenytoin 静注製剤の有効性の比較

小児科臨床. 2020; 73(2): 189-193.³¹

【概要】小児てんかん重積状態に対する LEV 静注製剤および fPHT 静注製剤の投与量、発作型、有効性及び安全性の後方視的検討

【対象】2012年1月から2019年1月までに、てんかん重積状態を呈し MDZ 静注投与後に LEV 静注製剤または fPHT 静注製剤を静注投与した4歳から15歳までの入院患者14名（中央値5.3歳）

次の項目に該当する症例は除外した。①非けいれん性発作を発症した症例，②新規の脳の器質的画像異常を認めた症例，③肝機能異常を認めた症例，④腎機能異常を認めた症例，⑤電解質異常を認めた症例，⑥発作急性期の治療として MDL 静注製剤，LEV 静注製剤，FOS 静注製剤以外の抗てんかん薬を使用した症例，⑦脳炎／脳症と診断した症例，⑧4歳未満の症例。

【投与量】

LEV 静注投与（5例）10 mg/kgが4例、15 mg/kgが1例

fPHT 静注投与（9例）21.4 mg/kg～22.5 mg/kg

【有効性】

	LEV	fPHT
12時間以上発作が消失（著効）	5	7
2～3時間の発作消失は認めた（有効）	0	1
全く効果がなし（無効）	0	1

副作用は LEV 群で嘔吐1件、頭痛1件、fPHT 群で傾眠2件、ジスキネジア1件がそれぞれ観察された。いずれの薬剤とも投与後の意識状態は保たれ経口摂取が可能な状態であった。

【結論】LEV 静注製剤は fPHT 静注製剤と同様に小児てんかん重積状態に対する有効性が期待できることが示唆された。今後前方視的な検討が望まれる。

松浦ら，欠神発作重積状態に対して levetiracetam 静注が有効であった2例
脳と発達 2018; 50: 439-40³²

【概要】欠神重積発作状態に対して LEV 静注を投与した2例の症例報告

【対象】いずれも13歳女子

【投与量】

症例1：1回20 mg/kg dose を8時間の中で3回（合計60 mg/kg投与）

症例2：1回15 mg/kg dose を1時間の中で2回（合計30 mg/kg投与）

【有効性】

両例ともに異常脳波改善、意識改善

【副作用】

両例ともバイタルサインの著しい変動、興奮、眠気、発作の悪化等は認められなかった

【考察】

LEV は催奇形性が低いこと、静注では短期間で最大量まで増量が可能であることから、LEV を選択した

【結論】

小児欠神発作重積状態に対して LEV 静注は有用であった

松浦ら, 小児の頻発発作と遷延性発作に対する levetiracetam 静注療法の薬物動態

日本小児救急医学会雑誌 2019; 18(1): 53-58³³

【概要】

小児の頻発発作及び遷延性発作に対して LEV 静注投与した際の有効性、安全性、薬物動態について解析したもの

【対象】

頻発発作や遷延性発作を呈し意識障害のために経口投与が困難な小児 27 例 (30 機会)

【用量】

10 mg/kg (3 機会)、20 mg/kg (21 機会)、30 mg/kg (6 機会) いずれも 20 分間で投与

【有効性】 (静注終了後 30 分以内に発作消失かつ 12 時間以上発作消失持続) 頻発発作では 41.2% (7/17 機会)

遷延性発作では 61.5% (8/13 機会)

遷延性発作のうち「発作が 30 分以上持続し続けていた状態で LEV を静注した症例 (重積に相当)」での有効例は (4/9 機会) であり、発作消失までの中央値は 15 (8-20) 分であった

【安全性】

副作用は認めなかった

【血中濃度】

いずれの投与量でも血中濃度と静注後時間にそれぞれ強い相関を認めた

【考察】

LEV 静注量の初回投与量に関しては、米国のでんかん重積ガイドラインでは 60 mg/kg とされている一方で、本邦の添付文書の用法・用量では 1 日 20mg/kg を 2 回にわけると記載され、10 mg/kg と低用量である。添付文書の用法・用量の箇所の後半には、4 歳以上の小児の 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないことと記載されている。そのため 10-30 mg/kg/回の単回投与で発作抑制が得られない場合でも LEV を追加投与すること、LEV 静注で発作が軽減する場合には 12 時間を待たずに早期に内服治療を開始することを検討すべきと考える。LEV

の半減期に関しては、成人では 7.1 時間であるが、4 歳から 12 歳の小児では 4.9 時間とより短い。本邦の LEV 静注療法の初回投与量が低用量であること、小児の半減期が短いことから、1 回投与量の増量や 1 日投与回数の増加も検討すべき課題と考えられた。

【結論】

小児において LEV10-30mg/kg/回の単回投与では 12 時間以内に内服の推奨濃度を下回る可能性が高いことが考えられた。

なお、本邦での 4 歳以上の小児の承認用量は、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。症状により適宜増減できるが、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。となっている。

(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) 近年の無作為化比較試験 (3. (1) 参照)、及び国内ガイドブック (3. (3) 参照)、国内ガイドライン (3. (4) 参照) の記載内容を踏まえ、本薬の小児のてんかん重積状態に対する有用性は医学薬学上公知であると考えられることから以下 (下線部) の効能・効果を設定することが妥当と判断した。

てんかん重積状態

<要望用法・用量について>

1) 近年の無作為化比較試験 (3. (1) 参照) は設定用量や投与時間にばらつきがあるが、試験開催国のガイドラインに準拠していると思われる。本邦の LEV 静注剤インタビューフォームでの経口剤との薬物動態パラメータの比較試験では安全かつ良好な忍容性が確認されており、15 分かけた投与が望ましいとされている³⁴。

豪州ガイドラインでは年齢区分別の用量が設定されている¹⁰。また、米国および欧州の小児における LEV 静注剤承認用量は、年齢区分別に用量が記載されているが、いずれの年齢区別でも体重をもとに投与量を算出することとなっている。³⁴

小児神経疾患患者に対する抗てんかん発作薬の投与は、疾患によって身体発達の遅延・退行が認められるため、症例ごとの体重をもとに投与量を設定している。したがって、年齢別区分ではなく体重別投与量が望ましいと判断される。またさらに、本邦のガイドブック (3. (3) 参照)、国内ガイドライン (3. (4) 参照) の記載内容、及び現在の国内で認可されている用量³⁴などから、下記の用法・用量 (下線部) を設定することが妥当と判断した。

20-60 mg/kgを15分間かけて（最大投与量 3,000mg）

<臨床的位置づけについて>

1) 米国、加国、豪州及び本邦ガイドライン^{5,6,8,10}への記載があること、また、複数の無作為化比較試験^{9, 14~21}でも有効性が一定程度認識されている現状から、てんかん重積患者に対する二次療法として、LEV 静脈内投与が望ましい

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内外のガイドライン^{5,6,8,10}への記載や複数の無作為化比較試験^{9,14~21}において一定程度有効性が確認されていること、また、てんかん重積状態に対するLEV投与の安全性・有効性は既承認の効能・効果での投与時と大きく異なるものではなく、従来の使用時と同様の注意喚起があれば管理可能であると考えられるため、公知申請がのぞましい

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Nishiyama I, et al.
An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: Incidence, etiologies, and outcomes.
Epilepsy Res 2011;96:89-95.
- 2) 令和3年人口推計 (<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html> 2021年10月29日時点)
- 3) Trinka E 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.
- 4) 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 日本小児神経学会監修 診断と治療社
- 5) 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 医学書院
- 6) Glauser T et al., Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy
Epilepsy Curr. Jan-Feb 2016;16(1):48-61.
- 7) Misra UK et al., Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: A randomized, open labeled pilot study

- J Neurol 2012; 259: 645–648.
- 8) Helman A et al., Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases December, 2019.
<https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus>.
 Accessed [08/25/2021] 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 [08/25/2021]
 - 9) 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 Apr 11;395(10231):1217-1224.
 - 10) NSW Guideline : Infants and Children-Acute Management of Seizures. 3rd Edition, Issue date : February-2016. (New South Wales, Australia)
 (<http://cedd.org.au/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/Infants-and-Children-Acute-Management-of-Seizures.pdf> [2022 年 1 月 31 日時点])
 - 11) Wheless J W., Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study.
 Journal of Child Neurology 2009; 24(8):946-51.
 - 12) Gustafson M et al., Review of over 400 intravenous levetiracetam administrations in pediatric patients ages newborn through 11 years of age.
 Epilepsia 2007;48 (Supplement 6, October): 383.
 - 13) Wheless JW et al., The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus.
 Epilepsia 2008;49 (Supplement 9):74-78.
 - 14) 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 May 25;393(10186):2125-2134.
 - 15) 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 May 25;393(10186):2135-2145.
 - 16) 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 Oct;15(4):468-472.
- 1 7) Wani G et al., Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus
J Family Med Prim Care. 2019 Oct 31;8(10):3367-3371.
 - 1 8) Nalisetty S et al., Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus
Indian J Pediatr. 2020 Jul;87(7):512-519.
 - 1 9) Handral et al., Levetiracetam versus Fosphenytoin in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Controlled Trial
J Pediatr Neurosci. 2020 Jul-Sep;15(3):252-256.
 - 2 0) 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 Mar 15;57(3):222-227.
 - 2 1) Kapur J et al., Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus
N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113. (ESETT)
 - 2 2) Knake S et al., Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588–589.
 - 2 3) Schulze-Bonhage A et al., Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam – a case report.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 931–933.
 - 2 4) Farooq MU et al., IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus.
Neurocrit Care 2007; 7:36–39.
 - 2 5) Abend NS et al., Intravenous levetiracetam terminates refractory focal status epilepticus.
Neurocrit Care 2009; 10:83–86.
 - 2 6) Li L et al., Levetiracetam versus phenytoin for the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
Seizure. 2020 May; 78: 43-48.
 - 2 7) Xue T et al., Levetiracetam versus Phenytoin for the Pharmacotherapy of Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

- CNS Drugs. 2020 Dec;34(12):1205-1215.
- 28) Klowak JA et al., Levetiracetam Versus Phenytoin or Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta-Analysis
Pediatr Crit Care Med. 2021 Mar 10.
doi:10.1097/PCC.0000000000002703.
- 29) てんかん専門医ガイドブック改訂第2版 日本てんかん学会編集
診断と治療社 2019年 (pp.185-192)
- 30) 松浦ら, 小児の頻発発作とてんかん重積状態に対する levetiracetam 静注療法の有効性と安全性
てんかん研究. 2019; 36(3): 630-636.
- 31) 美里ら, 小児てんかん重積状態における levetiracetam 静注製剤および fosphenytoin 静注製剤の有効性の比較
小児科臨床. 2020; 73(2): 189-193.
- 32) 松浦ら, 欠神発作重積状態に対して levetiracetam 静注が有効であった2例
脳と発達 2018; 50: 439-40
- 33) 松浦ら, 小児の頻発発作と遷延性発作に対する levetiracetam 静注療法の薬物動態
日本小児救急医学会雑誌 2019; 18(1): 53-58
- 34) レベチラセタム静注剤インタビューフォーム
(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1139402>)