

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

レベチラセタム

てんかん重積状態

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	日本救急医学会	
要望内容	効能・効果	てんかん重積状態
	用法・用量	成人の場合1回1000～3000 mgを静脈内投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

てんかん重積状態は、てんかんの発作停止機構の破綻又は異常に遷延するてんかん発作を引き起こす機構が惹起された状態であり、けいれん発作の持続時間が5分以上続いた場合に治療を開始することが推奨されている^{1), 2)}。けいれん発作が30分以上持続すると脳機能障害等の後遺障害を残す可能性が指摘されており³⁾、日常生活に著しい影響を及ぼすことが想定されるため、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

米国（Neurocritical Care Society⁴⁾等）、英国（NHS Foundation Trust⁵⁾等）、独国（欧州神経学会⁶⁾等）、仏国（フランス救急医療学会⁷⁾等）、加国（Emergency Medicine Cases⁸⁾等）及び豪州（Intern Med J⁹⁾等）の診療ガイドラインの記載内容、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2019; 381: 2103-13¹⁰⁾、Lancet 2020; 395: 1217-24¹¹⁾等）において、レベチラセタム（以下、「本薬」）はホスフェニトイン又はバルプロ酸と同程度の有効性が示されており、同等以上の安全性が示されていると報告されていること等から、欧米等では、てんかん重積状態による緊急の場合等における標準的療法に位置づけられている。また、本邦においてもてんかん

重積状態に対して推奨されていること³⁾も踏まえると、国内における有用性が期待できると考えられるため、「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」に該当すると考える。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、米国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、英国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、独国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
4) 仏国	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、仏国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、加国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、豪州の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. ⁴⁾
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	Levetiractam 1,000 - 3,000 mg IV、 Peds: 20-60 mg/kg IV

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsy Behav 2009; 15: 467-9¹²⁾ • Epilepsia 2011; 52: 1292-6¹³⁾ • Seizure 2010; 19: 109-11¹⁴⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults" ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam iv (60 mg/kg, max 4500 mg/dose, single dose)
ガイドラインの根拠論文	• Epilepsy Currents 2016; 16: 48-61 ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. ⁶⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Refractory complex partial status epilepticus
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Intravenous bolus of 1000 - 3000 mg administered over a period of 15 min
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 588-9¹⁶⁾ • Epilepsia 2009; 50: 415-21¹⁷⁾
備考	欧州神経学会が公表したガイドライン (筆頭著者がドイツ所属)
4) 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. ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Generalized tonic-clonic status epilepticus (état de mal épileptique tonico-clonique généralisé)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam: 30 - 60 mg/kg in 10 minutes, without exceeding 4000 mg

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	—
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases. ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Second line treatment for status epilepticus
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500 mg
ガイドラインの根拠論文	—
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective ⁹⁾
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)	Levetiractam iv 20 mg/kg
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003723 ¹⁸⁾ • Epilepsy Res 2015; 114: 13-22 ¹⁹⁾ • Epilepsia 2011; 52: 1292-6 ¹³⁾
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Kapur J, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13. ¹⁰⁾

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状態の患者を対象に、本薬（本薬群：145 例）、ホスフェニトイン（fPHT 群：118 例）、又はバルプロ酸（VPA 群：121 例）を投与したときの有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬では 60 mg/kg（最大 4500 mg）、ホスフェニトインではフェニトイン相当で 20 mg/kg（最大 1500 mg）、バルプロ酸では 40 mg/kg（最大 3000 mg）とされた。

有効性の主要評価項目は、抗けいれん薬の追加投与なく、被験薬投与開始 60 分後までの意識レベルの回復を伴う臨床的に明らかなけいれん発作の消失であった。主要評価項目を満たした被験者の割合は、本薬群 47%（68/145 例）、fPHT 群 45%（53/118 例）、VPA 群 46%（56/121 例）であった。なお、本試験の被験者数は最大 795 例とされていたが、中間解析の結果において無効中止基準（各群の有効性に大きな差異がなく、最も有効又は無効な薬剤を検出できる可能性が低いと判断された場合）に該当したため早期に中止となった。

安全性について、一部の被験者では、被験薬投与開始から 60 分以内に致命的な低血圧（本薬群 1 例、fPHT 群 4 例、VPA 群 2 例、以下同順）、被験薬投与から 60 分以内に致死的な不整脈（1 例、0 例、0 例）、被験薬投与から 60 分以内に気管内挿管（30 例、33 例、21 例）、被験薬投与後 60 分から 12 時間以内にけいれん再発（16 例、14 例、14 例）、死亡（7 例、3 例、2 例）が認められたが、これらのイベントについて、いずれの群間においても大きな差は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 42.7%、fPHT 群 45.6%、VPA 群 36.8%に認められ、被験薬投与後 60 分以内のけいれん再発（30 例、25 例、23 例）、意識レベル低下（15 例、12 例、9 例）、呼吸抑制（10 例、15 例、8 例）等が認められた。

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: 1217-24. ¹¹⁾

てんかん重積状態の患者を対象とした報告 1) の試験期間をさらに約 1 年間延長して本薬群、fPHT 群及び VPA 群を比較する無作為化試験の長期追跡観察が行われ、年齢層別（18 歳未満：229 例、18～65 歳：196 例、65 歳超：53 例、以下同順）の有効性と安全性を検討した。各群の被験者数の内訳は、本薬群 180 例（86 例、74 例、20 例）、fPHT 群 149 例（73 例、58 例、18 例）、VPA 群 149 例（70 例、64 例、15 例）であり、ほぼ均等であった。

年齢層別の有効性の主要評価項目（被験薬投与開始後 60 分以内に抗けいれん薬の追加投与がなく意識の回復を伴う臨床的に明らかなけいれん発作の消失）を満たした被験者の割合は、本薬群で 52%、44%、37%、fPHT 群で 49%、46%、35%、VPA 群で 52%、46%、47% であり、3 被験薬間及び年齢層別に違いはなかった。

安全性の主要評価項目（致死的な低血圧及び不整脈）を満たした被験者は、致死的な低血圧が本薬群では0%、0%、5%、fPHT群で3%、3%、6%、VPA群で4%、0%、0%に認められ、また致死的な不整脈は本薬群で0%、1%、0%、fPHT群で0%、0%、0%、VPA群で0%、0%、0%であり、3被験薬間及び年齢層による違いは認められなかった。小児で気管内挿管が行われた被験者の割合はfPHT群（33%）が、本薬群（8%）及びVPA群（11%）よりも高かったが、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: 52-8.²⁰⁾

てんかん重積状態に対する第二選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、本薬の有効性を比較する前方視的ランダム化比較試験が実施された。15～65歳のでんかん重積状態の患者150例が、ロラゼパム投与後の第二選択薬として、フェニトイン（PHT）群、バルプロ酸（VPA）群、本薬群（各群50例）に無作為に割り付けられた。また、第二選択薬が無効な場合は、第三、第四選択薬として他剤を投与することとされた。用法・用量は、フェニトインは20 mg/kg（800～1600 mg）を20分以上かけて、バルプロ酸は30 mg/kg（1200～2400 mg）を15分以上かけて、本薬は25 mg/kg（1000～2000 mg）を15分以上かけて投与することとされた。けいれん消失は薬剤投与から30分間にけいれんの再発がなく、24時間に渡り大幅な意識の回復がみられた場合、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状態が否定された場合と定義した。

有効性について、第二選択薬としての各被験薬を投与した際のけいれん消失率は、PHT群68%（34/50例）、VPA群68%（34/50例）、本薬群78%（39/50例）であり、いずれの群間においても有意な差はなかった。

安全性について、急性期での主な副作用として、PHT群で1例の心停止、2例の低血圧が認められ、VPA群では具体的な記載がなく、本薬群では3例に発作後精神病が認められた。治療1カ月時点での死亡例はPHT群で6例、VPA群で4例、本薬群で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: 8-12.²¹⁾

16歳以上のてんかん重積状態の患者52例が、ベンゾジアゼピン投与後の第二選択薬として、本薬群（22例）、フェニトイン（PHT）群（30例）に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は30 mg/kg、フェニトインは20 mg/kgをいずれも30分以上かけて持続投与された。主要評価項目としてけいれん消失率が評価され、けいれん消失の定義は、けいれんが停止し、意識の改善と24時間以内にけいれんの再発がないこととされた。

有効性について、けいれん消失率は本薬群で82%（18/22例）、PHT群で73%（22/30例）であり、投与群間で有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象として本薬群では、1例に一過性の血小板減少症、他の1例に一過性の興奮と不安が発現し、PHT群では2例に一過性の低血圧が認められた。死亡は本薬群で2例(9%)、PHT群では3例(10%)であり、いずれの死亡例も被験薬の副反応ではなく、原疾患の悪化によるものであった。

5) Chakravarthi S, et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. J Clin Neurosci 2015; 22: 959-63.²²⁾

14~75歳のてんかん重積状態の患者44例が、ロラゼパム静注後の第二選択薬として、本薬群(22例)、フェニトイン(PHT)群(22例)に無作為に割り付けられた。用法・用量は、フェニトインは20 mg/kgを最大50 mg/分の速度で、本薬は20 mg/kgを100 mg/分の速度で持続的に投与された。主要評価項目として薬剤投与開始後30分以内のけいれん消失率が評価された。

有効性について、けいれん消失率はPHT群で15/22例(68.2%)、本薬群は13/22例(59.1%)であり、群間で有意差はなかった。

安全性について、詳細な記述はないものの副作用ありと判定された例がPHT群で2例認められ、本薬群は認められなかった。換気補助を要した被験者の割合はPHT群で27.3%(6/22例)、本薬群は18.2%(4/22例)であり、死亡は両群ともに2例であった。

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: 2125-34.²³⁾

2用量のベンゾジアゼピンが無効で、第二選択薬の投与が必要と判断された生後6カ月から18歳の小児てんかん重積状態の患者286例が、本薬群(152例)又はフェニトイン(PHT)群(134例)に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は40 mg/kg(最大投与量2.5 g)を5分間かけて、フェニトインは20 mg/kg(最大投与量2 g)を少なくとも20分以上かけて持続投与された。

有効性について、主要評価項目はランダム化から治療医の判断による全ての連続した律動的な間代運動が停止するまでの時間とされ、中央値は本薬群では35分、PHT群では45分だった。最終的にけいれんが消失した被験者の割合は、本薬群で70%、PHT群で64%であり、群間に有意差はなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群で12%(16/132例)、PHT群で14%(18/130例)であり、主な事象は、本薬群では興奮(8%(11/132例))、PHT群では興奮及び血管外溢出(各3%(4/130例))であった。本薬投与後にフェニトインの投与を受けた1例が死亡したが被験薬との関連は否定された。被験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は、致死的な低血圧及び意識レベルの低下を伴う部分発作の増加がPHT群の1例に認められた。

7) 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: 512-9.²⁴⁾

ロラゼパムの治療抵抗性を示す2カ月～18歳のでんかん重積状態の患者61例が、本薬群(32例)又はホスフェニトイン(fPHT)群(29例)に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は40 mg/kg(最大投与量3 g)を、ホスフェニトインはフェニトイン換算量として20 mg/kg(最大投与量1 g)をいずれも10分間かけて投与された。

有効性について、臨床的な発作が消失するまでの時間は、本薬群13.3±4.5分、fPHT群16.2±7.8分であり、群間で有意差はなかった。

安全性について、低血圧や不整脈等の被験薬投与60分以内の急性の有害事象は認められなかった。予後(人工呼吸管理を要した例数、人工呼吸管理を要した期間、小児集中治療室等の入院日数、けいれんによる再入院を要した例数等)について、群間で差は認められなかった。

<国内における報告>

国内で実施された臨床試験はない。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Cock HR. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). *Epilepsia* 2011; 52: 50-2.²⁵⁾

てんかん重積状態に対する第二選択薬としての各薬剤の臨床試験におけるけいれん停止率について、ESETT グループの代表である著者が独自の基準で2011年3月の時点までに発表された全ての臨床試験(RCT、後ろ向き研究含む)を対象として、有効性を判定し、まとめた。なお、当該検討において対象とした試験間で試験デザインやけいれん停止率の定義が異なっていたことから、有効性の推察には限界があることに留意する必要がある。検討対象の患者数は本薬498例、フェニトイン315例であり、著者がまとめた有効率の結果は、本薬45～100%(平均70%)、フェニトイン43～100%(平均70%)であり、両薬剤の有効性はほぼ同様と考えられた。一方で、フェニトインでは重篤な有害事象は血圧低下や発疹があるのに対し、本薬は重篤な副作用はないとしている。本薬の用法用量は各試験で様々であるが60 mg/kgまでを10分程度までで投与している。

2) Shih JJ, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 186-222.²⁶⁾

救急外来で使用する場合において本薬は最も推奨する抗てんかん薬であると結論されている。

3) 久保田有一 他. 【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) . 日本臨床 2018; 76: 952-8.²⁷⁾

てんかん重積状態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記載されている。

(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>

1) 2022 の UpToDate

Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis Author:Frank W Drislane, MD

Section Editor: Paul Garcia, MD Deputy Editor:John F Dashe, MD, PhD

This topic last updated: Jan 10, 2022.²⁸⁾

てんかん重積状態の診療アルゴリズムにおいて、ベンゾジアゼピン系薬剤の治療開始と同時に、別の静脈投与ラインで非ベンゾジアゼピン系薬剤を投与することが推奨されており、本薬はホスフェニトインと同等に非ベンゾジアゼピン系薬剤の選択肢として記載されている。なお、用量は 60 mg/kg 又は 4500 mg までを推奨する旨が記載されている。

(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) Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus.⁴⁾

てんかん重積状態の緊急初期治療には、ベンゾジアゼピン (ロラゼパム、ミダゾラム、ジアゼパム等) の静注が第一選択薬である。発作が消失しない場合の第二選択薬として、一般的に使用される好ましい薬剤は、ホスフェニトイン/フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、本薬の静注又は持続注入ミダゾラムが推奨されている。なお、非けいれん性てんかん重積状態及びけいれん性てんかん重積状態に対する薬物療法に違いはない。

効能・効果 : Status epilepticus

用法・用量 : Levetiracetam 1,000-3,000 mg IV、Peds: 20-60 mg/kg IV、2-5 mg/kg/min

2) NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults"⁵⁾

けいれん性てんかん重積状態の治療で推奨されている薬剤は、第一選択薬としてミダゾラム口腔用液、ロラゼパム静注、ジアゼパム静注である。発作がコントロールできない場合は、第二選択薬としてフェニトインが、フェニトインが禁忌である場合はバルプロ酸ナトリウム静注、本薬静注、フェノバルビタール静注が推奨されている。非けいれん性てんかん重積状態は診断及び管理が異なるため、専門家へのコンサルタントが推奨されている。

効能・効果：Generalized Convulsive Status epilepticus

用法・用量：Levetiracetam iv (60 mg/kg, max 4500 mg/dose, single dose)

3) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults.⁶⁾

けいれん性てんかん重積状態（GCSE）の治療は、ロラゼパム又はジアゼパムの静脈内投与とそれに続くフェニトインの投与であり、発作が10分以上続く場合にはロラゼパム又はジアゼパムの追加投与を行う。難治性GCSEには、麻酔用量のバルビツール酸塩、ミダゾラム又はプロポフォールによって治療される。非けいれん性てんかん重積状態における初期治療は発作型及び原因によって異なる。複雑部分発作重積の初期治療は全般性けいれん性てんかん重積状態と同じ方法で行う。しかし、複雑部分発作重積が治療抵抗性であることが判明した場合は、麻酔薬の代わりに、本薬、フェノバルビタール、バルプロ酸等の非麻酔薬の静注を行う。軽微なてんかん重積状態の場合の多くは、麻酔薬の静注を要する。

効能・効果：benzodiazepine-refractory Complex partial Status Epilepticus

用法・用量：Intravenous bolus of 1000-3000 mg administered over a period of 15 min

4) Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit.⁷⁾

全般性強直間代発作（GTCSE）のてんかん重積状態に対して、第一選択薬としてベンゾジアゼピン（直接静脈内クロナゼパムまたは筋肉内ミダゾラム）の使用が推奨されている。臨床的にGTCSEが持続する場合は、クロナゼパム静注を5分後に繰り返し、この2回目の静注の5分後にさらにGTCSEが持続する場合は、第二選択薬としてバルプロ酸ナトリウム、（ホス-）フェニトイン、フェノバルビタール又は本薬を投与することが推奨されている。非けいれん性てんかん重積状態の診断及び治療の課題について、サポートするエビデンスが少ないが、けいれん性てんかん重積状態と比較して治療の緊急性は低いことが記載されている。

効能・効果：Generalized tonic-clonic status epilepticus (état de mal épileptique tonico-clonique généralisé)

用法・用量：Levetiracetam: 30 - 60 mg/kg in 10 minutes, without exceeding 4000 mg

5) Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases.⁸⁾

てんかん重積状態の第二選択薬として、本薬、ホスフェニトイン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムの単回投与が推奨されている。

効能・効果：Second line treatment for status epilepticus

用法・用量：Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500 mg

6) Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective⁹⁾

てんかん重積状態の治療のためのアルゴリズムに、第二選択薬として本薬が推奨されて

いる。

効能・効果：Status epilepticus

用法・用量：Levetiractam iv 20mg/kg over 15 mins

<日本におけるガイドライン等>

7) 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン 2018.³⁾

けいれん性てんかん重積状態の治療フローチャートにおいて、本薬がホスフェニトインと同等の第二選択薬として推奨されている。また、非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じる旨が記載されている。

効能・効果：てんかん重積状態

用法・用量：成人の場合 1 回 1000～3000 mg を静脈内投与（投与速度は 2～5 mg/kg/分）

小児の場合 1 回 20～60 mg/kg を静脈内投与、最大 3000 mg

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績は報告がないが、レトロスペクティブな検討による本薬の使用実態が 6 報²⁹⁻³⁴⁾あり、うち 2 報では、てんかん重積状態に対して、要望された用法・用量で本薬が投与された。また、既承認の効能効果を対象とした本薬の製造販売後調査における本要望内容の使用経験は、以下のとおりであった。

2020 年 10 月の再審査申請時点での調査票実収集症例数 2515 例のうち、本剤の使用理由に「重積」又は「NCSE (non-convulsive status epilepticus)」の文字を含む調査票の例数は 129 例（部分発作 122 例及び強直間代発作 10 例、3 例重複）であった。副作用が 10 例で報告され、重篤な副作用は 5 例（肝機能異常 2 例、播種性血管内凝固・ショック、貧血及び心房細動各 1 例）であった。また、非けいれん性てんかん重積に本剤が投与された症例は 4 例であり、うち 1 例で有害事象（白血球数増加）が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された無作為化比較試験において、本薬は他の第二選択薬（ホスフェニトイン、バルプロ酸）と同程度の有効性が示されており、欧米等では、てんかん重積状態にあ

る緊急の場合等での標準的療法に位置づけられている。また、国内において使用実態をまとめた報告が6報²⁹⁻³⁴⁾あり、国内の診療ガイドライン³⁾においても、本薬はてんかん重積状態に対して推奨されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、てんかん重積状態に対する本薬の有効性は期待できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、本薬の安全性は他の第二選択薬（ホスフェニトイン、バルプロ酸）と同様であった。

国内における4件の文献では重篤な副作用の報告はなく、国内製造販売後調査において、てんかん重積状態に使用された129例において10例で副作用が報告され、主な副作用は肝機能異常3件、血小板数減少3件、貧血2件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2件であった。

検討会議は以下のように考える。

上記のてんかん重積状態に対する本薬の安全性に関する内容は、本薬の既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されており、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。したがって、てんかん重積状態に対して本薬を使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、本薬のてんかん重積状態に対する有効性が認められている（「7.（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、本薬の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本薬の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7.（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、てんかん重積状態に対する本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）

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

てんかん重積状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】（下線部追記）

〈てんかん重積状態〉

・診療ガイドラインを参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬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ことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定することが妥当と判断した。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）

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1000 mg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20 mg/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50 kg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3000 mg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1000 mg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60 mg/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20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

〈てんかん重積状態〉

成人の場合1回1000～3000 mgを静脈内投与（投与速度は2～5 mg/kg/分で静脈内投与する）するが、1日最大投与量は3000 mgとする。

【設定の妥当性について】

本薬の1000～3000 mg投与は国内で使用されている用量であり、国内外の診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、当該用法・用量は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬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。安全性について、国内外の公表文献等で認められたてんかん重積状態に対する本薬投与時の有害事象は、本薬の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本薬の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 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: 1515-23.
- 2) Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631-7.
- 3) てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018.、てんかん診療ガイドライン 2018 追補版. https://neurology-jp.org/guidelinem/epgl/tenkan_2018_tuiho_cq8-2.pdf (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 4) Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/NEUROCRITICALCARE/b8b3b384-bfb9-42af-bb55-45973d5054a4/UploadedImages/Documents/Guidelines/SE_Guidelines_NC_S_0412.pdf (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 5) NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults"
- 6) H Meierkord, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348-55.
- 7) H Outin, et al. Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. *Ann Fr Med Urgence* 2020; 10: 151-86.
- 8) Helman A, et al. Emergency Management of Status Epilepticus. *Emergency Medicine Cases*. December, 2019. <https://emergencymedicinescases.com/status-epilepticus>. (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 9) Jones CL, Koios J. Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective. *Intern Med J* 2016; 46: 500-3.
- 10) Kapur J, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13.
- 11) 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: 1217-24.
- 12) Eue S, et al. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 467-9.
- 13) Alvarez V, et al. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292-6.
- 14) Tripathi M, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a

- developing country. *Seizure* 2010; 19: 109-11.
- 15) 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 Society. *Epilepsy Currents* 2016; 16: 48-61.
 - 16) Knake S, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588-9.
 - 17) Uges JW, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50: 415-21.
 - 18) Prasad M, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003723.
 - 19) Atmaca MM, et al. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: a prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13-22.
 - 20) 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: 52-8.
 - 21) Gujjar AR, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 2017; 49: 8-12.
 - 22) Chakravarthi S, et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 959-63.
 - 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: 2125-34.
 - 24) 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: 512-9.
 - 25) Cock HR. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). *Epilepsia* 2011; 52: 50-2.
 - 26) Shih JJ, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 186-222.
 - 27) 久保田有一 他. 【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) . *日本臨床* 2018; 76: 952-8.
 - 28) UPTODATE (This topic last updated: Jan 10, 2022)
 - 29) Nakamura K, et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* 2017; 96: 25(e7206).
 - 30) Nakamura K, 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: 156-63.
 - 31) Nakamura K, et al. Levetiracetam vs. Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Status

Epilepticus: Propensity Score Matching Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Front Neurol* 2020; 615.

- 32) 美里周吾 他. 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: 189-93.
- 33) 松浦隆樹 他. 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: 630-6.
- 34) Nagano M, et al. Blood concentration of levetiracetam after bolus administration in patients with status epilepticus. *Seizure: Eur J Epilepsy* 2021; 89: 41-4.