

(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-157
	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。)	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。)

<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 <u>6,115 人</u>          &lt;推定方法&gt;          日本国内の疫学研究（Epilepsy Res 2011;96:89-95.<sup>1)</sup> 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 人という年間発生率であり、日本の 15 歳未満の人口が約 1456 万人（令和 5 年人口推計<sup>2</sup>より）とすると年間約 6,115 人の初発てんかん重積患者が存在する。</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                      ]</p> <p><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                      ]</p> <p>（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 type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）</p> <p>レベチラセタムのてんかん重積状態に対する適応症は、すでに成人において日本救命救急学会より未承認・適応外検討会議を通じて要望（要望番号：IV-74）があり、令和 4 年 12 月 23 日に公知申請にて成人のてんかん重積状態に対する適応を取得している。本剤の小児に対する適応も成人と同様に、本邦及び海外におけるガイドライン、保険償還、論文及びテキストブック等での取り扱いは同様であり、多くのデータが蓄積されており、本剤の小児てんかん重積状態に対する有効性及び安全性は確立していると考えられる。</p> <p>また、要望者である日本小児神経学会、日本てんかん学会及び日本てんかん協会においても、「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」とし、「国内外のガイドラインへの記載や複数の無作為化比較試験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」と評価されていることから、ユーシービージャパン株式会社としても公知申請での開発が可能であると考えられる。</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl;">（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 style="writing-mode: vertical-rl;">「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><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</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.<sup>3)</sup>）。</p> <p>また、小児けいれん重積治療ガイドライン 2017<sup>4</sup> CQ1「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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</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<sup>4</sup>、てんかん診療ガイドライン<sup>5</sup>）。</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

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	All payers are paying full WAC cost for LEVETIRACETAM, and in general are not covering/paying for branded (even for approved indications)
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Not reimbursed but patients receive it free in the hospitals with local formulary LEV recommendation
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Reimbursement in the hospital setting is covered by DRG (Diagnosis Related Groups) budget
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Not reimbursed but patients receive it for free in hospitals
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	For in-patient (hospitalized) use the drug if fully covered and free to patients
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Not reimbursed but patients receive it free in the hospitals with local formulary LEV

		recommendation	
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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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 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	
	英 国	ガイドライ ン名	Review of the new APLS guideline (2021): Management of the Convulsing <u>Child</u> <sup>6</sup>  NICE guideline Published: 27 April 2022 Epilepsies in <u>children, young people</u> and adults <sup>7</sup> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng217">https://www.nice.org.uk/guidance/ng217</a>
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	<u>Convulsive Status Epilepticus</u>
用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)		LEVETIRACETAM 40mg/kg IV/IO (max 3g) Infusion over 5minutes Third line treatment after 2nd benzodiazepine	
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. <sup>8</sup>	
備考			
独	ガイドライ		

	国	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	
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 ( <u>Except Newborns</u> ) <sup>9</sup>	
	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	—	
	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. <a href="https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus">https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus</a> . Accessed [02/08/2023] <sup>10</sup>	
	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 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	

	所)	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. <sup>8</sup>
	備考	
豪 州	ガイドライ ン名	NSW Guideline: Infants and Children-Acute Management of Seizures. 3 <sup>rd</sup> Edition, Issue date : February-2016. (New South Wales, Australia) <sup>11</sup>
	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. <sup>12</sup> 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. <sup>13</sup> 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. <sup>14</sup>
	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 2023 年 1 月 19 日時点で以下の検索式にて検索し 31 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、英国及び加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 3 報の概要も併せて記す。

1)

<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. <sup>15</sup>

【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 40 mg/kg を 5 分間かけて (最大投与量 2,500 mg)

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

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
治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
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. <sup>16</sup>

**【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)

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(分)	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】**

治験薬治療後 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	

治験薬治療 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. 17

**【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 >

被験薬による有害事象又は重篤な有害事象 (主要安全性結果)

**【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. <sup>18</sup>**

**【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. <sup>19</sup>**

**【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、多施設での大規模試験が必要である

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. 20

【試験方式】 LEV と fPHT による非盲検無作為化比較試験

【対象】 LSP 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. 21**

**【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	<i>P</i> 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.<sup>22</sup> (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】

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. 8**

**【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 分以内の致死的な不整脈	0	0	0
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】** 英国及び加国ガイドライン(引用文献番号記載なし)

1)

<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) 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. <sup>12</sup>

**【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

2) 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. <sup>13</sup>

【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

3) 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. <sup>14</sup>

【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4)～7)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。

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

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588–589. <sup>23</sup>

【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機会で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

5) 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. <sup>24</sup>

【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

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

Neurocrit Care 2007; 7:36–39. <sup>25</sup>

【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

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

Neurocrit Care 2009; 10:83–86. <sup>26</sup>

【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 31 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 7 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. <sup>27</sup>

【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. <sup>28</sup>

**【概要】** BZD 抵抗性のて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. <sup>29</sup>

**【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】**

LEV20~60mg/kg (最大 500~4,500mg) を 5~20 分以上かけて

PHT/fPHT20mg/kg (最大 250~2,000mg) 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。

4 ) Puneet J et al., Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and network meta-analyses Seizure. 2022 Nov;102:74-82. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.017. Epub 2022 Sep 26.<sup>30</sup>

**【概要】**ベンゾジアゼピン耐性てんかん重積(SE)の患者(生後>1 カ月)を対象としたすべてのランダム化比較試験を選択し、有効性及び安全について従来型およびネットワークメタアナリシス(NMA)を実施した。

**【対象】**17 のランダム化比較試験 (NMA では 16) から計 3,454 レコード 17 試験の内訳は 10 試験が小児、6 試験が成人、1 試験が小児及び成人

**【用法・用量】**

レベチラセタム : < 30mg/kg を低用量、> 30mg/kg を高用量と定義

バルプロ酸 : < 30mg/kg を低用量、> 30mg/kg を高用量と定義

フェノバルビタール、フェニトイン及びホスフェニトインの情報の記載はない

**【有効性及び安全性評価】**

フェノバルビタール及び高用量レベチラセタムは、60 分以内の発作停止に関してフェニトインよりも有意に優れていた。ネットワークランキングは、研究された介入の中でフェノバルビタールが最高である可能性が最も高いことを示し、高用量のレベチラセタムと高用量のバルプロ酸がそれに続いた。ペアワイズ比較では、フェノバルビタールは挿管の必要性和心血管不安定のリスクが高いことが分かった。レベチラセタムは、フェニトインよりも良好な安全性プロファイルを有していた。

**【結論】**

フェノバルビタールは、ベンゾジアゼピン抵抗性てんかん重積状態の患者において、投与後 60 分以内に発作を止める最も効果的な薬剤であるように思われる。高用量のレベチラセタム、高用量のバルプロエート及びフェニトインはおそらく同等に有効である。

5) Suresh KA, Renu. S, Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenytoin as Second Line Antiseizure Medication for Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

J Trop Pediatr. 2021 May 17;67(2):fmab014. doi: 10.1093/tropej/fmab014.<sup>31</sup>

【概要】小児けいれん状態てんかん重積(SE)のセカンドライン抗てんかん発作薬(ASM)としてのフェニトイン(PHT)と比較したレベチラセタム(LEV)の有効性と安全性を評価した。

【対象】12 のランダム化比較試験から計 2293 人

【用法・用量】

フェニトイン：20～30mg/kg を 1 mg/ml の速さで 10～20 分かけて投与

レベチラセタム：20～60mg/kg を 5～20 分かけて投与

【有効性及び安全性評価】

5-60 分以内の発作の停止は、両方の薬剤で類似していた[LEV で 82%対 PHT で 77.5%、リスク比(RR)= 1.04、95%信頼区間(95%CI)0.97-1.11、p = 0.30]。

1-24 時間以内の発作再発は、LEV と比較して PHT の方が高かった(16.6% vs 9.7%、RR = 0.63、95%CI 0.44-0.90、p = 0.01)。

PHT 群では挿管と人工呼吸器を必要とする小児の割合が高かった(21.4% vs 14.2%、RR = 0.54、95%CI 0.30-0.98、p = 0.04)。5 分以内の発作の停止、発作の停止を達成する時間、および心血管の不安定性は、両方の薬で類似していた。

【結論】

LEV の有効性は、小児痙攣 SE のセカンドライン ASM として PHT と同様であり、1～24 時間の間の発作再発と挿管及び機械的換気の必要性は、LEV と比較して PHT で有意に高かった。

6) Qasem AA et al., Comparison of Safety and Effectiveness between Levetiracetam and Phenytoin in the Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A meta-analysis

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 May 9.<sup>32</sup>

【概要】小児てんかん重積症の治療におけるレベチラセタムとフェニトインの安全性と有効性を評価するために、メタアナリシスが実施された。子供の発作終結と再発のイベントについて、固定効果モデルとランダム効果モデルを使用したオッズ比が計算された。

【対象】15 のランダム化比較試験から計 3,340 人

**【用法・用量】**

記載なし

**【有効性及び安全性評価】**

24 時間以内の発作終了の発生率は、レベチラセタムで 76.9%、フェニトインで 70.5%であった。レベチラセタムは、フェニトインよりも発作終了イベントの数が多かった( $P = 0.005$ 、 $I2 = 66\%$ )。24 時間以内の発作の再発率は、レベチラセタムで 10%、フェニトインで 15.6%であった。フェニトインは、レベチラセタムよりも発作再発事象の数が有意に多かった( $P = 0.00007$ 、 $I2 = 21\%$ )。

**【結論】**

レベチラセタムの有効性及び安全性は、てんかん重積状態の小児におけるフェニトインの有効性及び安全性よりも優れている。

7) Rui S et al., Efficacy and safety of levetiracetam versus phenytoin as second-line drugs for the treatment of children with convulsive status epilepticus: a Meta analysis

Chin J Contemp Pediatr. 2021 Apr;23(4):356-362.<sup>33</sup>

**【概要】** 小児の痙攣性てんかん重積(CSE)の治療のためのセカンドライン薬としてのレベチラセタム(LEV)とフェニトイン(PHT)の有効性と安全性を比較したランダム化比較試験について、英語と中国語の電子データベースを検索し、メタアナリシスを行った。

**【対象】** 7 のランダム化比較試験から計 1434 人

**【用法・用量】**

フェニトイン：20mg/kg

レベチラセタム：20～40mg/kg

**【有効性及び安全性評価】**

PHT 群と比較して、LEV 群は CSE の有意に高い制御率( $RR=1.12$ 、 $95\%CI:1.00-1.24$ 、 $P=0.05$ )を達成したが、24 時間以内のてんかんの再発率( $RR=0.82$ 、 $95\%CI:0.22-3.11$ 、 $P=0.77$ )およびさらなる抗てんかん薬療法の割合( $RR=0.97$ 、 $95\%CI:0.64-1.45$ 、 $P=0.87$ )。有害事象の発生率に両群間で有意差はなかった( $RR=0.77$ 、 $95\%CI:0.55-1.09$ 、 $P=0.15$ )。

**【結論】**

LEV は、CSE の子供の治療において PHT よりも優れた臨床効果を有し、有害事象の発生率を増加させない。



### (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>

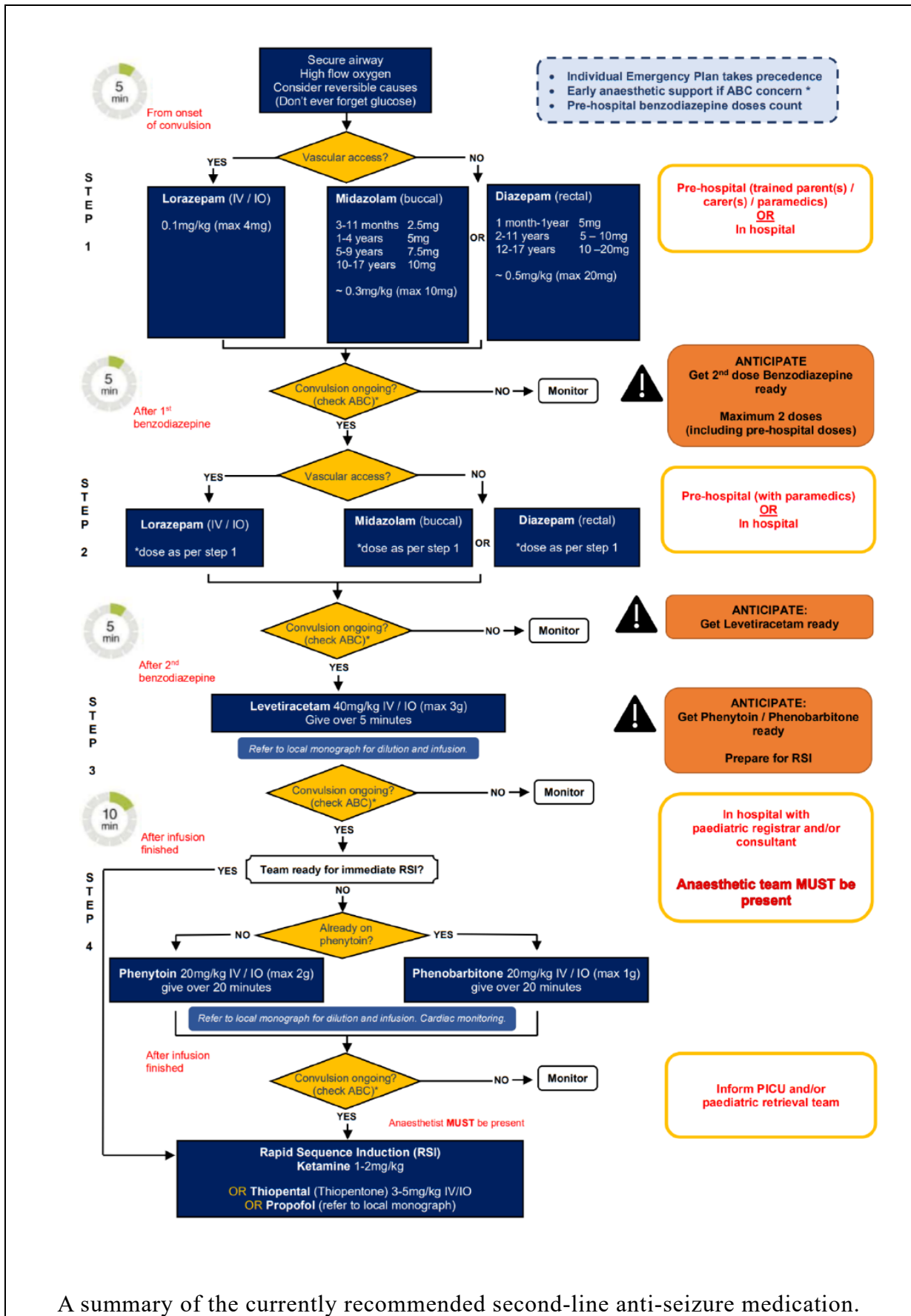
1) てんかん専門医ガイドブック<sup>34</sup>では、小児けいれん性てんかん重積状態に対する薬物治療の選択においてステップ3 (Established SE) でレベチラセタム 静注 20 (~50) mg/kg/日と記載されている。

### (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) UK

NEW Advanced Paediatric Life Support (APLS) algorithm on management of the convulsing child<sup>6</sup>



A summary of the currently recommended second-line anti-seizure medication.

Medication	Route	Dose	Directions for Administration	Pharmacokinetics	Adverse effects	Special considerations
Levetiracetam	IV/IO	40mg/kg (max 3g)	Dilute 1:1 with 0.9% sodium chloride (max 50mg in 1mL) and infused over 5 minutes	Time to peak 15 minutes Plasma half-life 7+/- 1 hour	Somnolence, dizziness, possible psychosis (low risk)	None

効能・効果：Convulsive status epilepticus, second therapy phase

用法・用量：Levetiracetam 40mg/kg, max: 3g/dose, over 5 minutes

## 2) 仏国

Management of Status Epilepticus in the Prehospital Setting, in the Emergency Department and in Intensive Care Unit (Except Newborns)<sup>9</sup>

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。

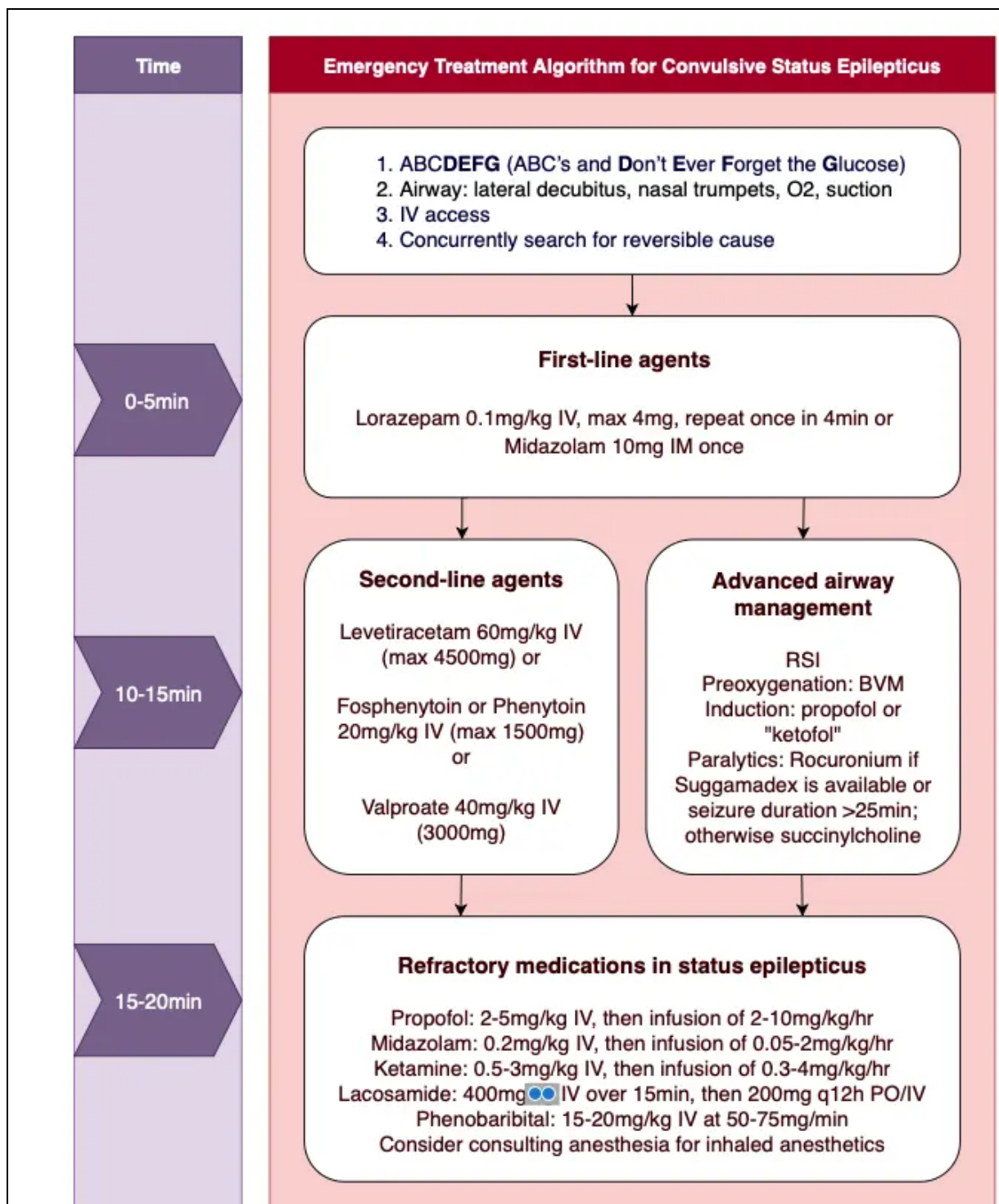
効能・効果：Generalized tonic-clonic status epilepticus

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

## 3) 加国

Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases.<sup>10</sup>

LZP または MDZ 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



効能・効果 : Second line treatment for status epilepticus

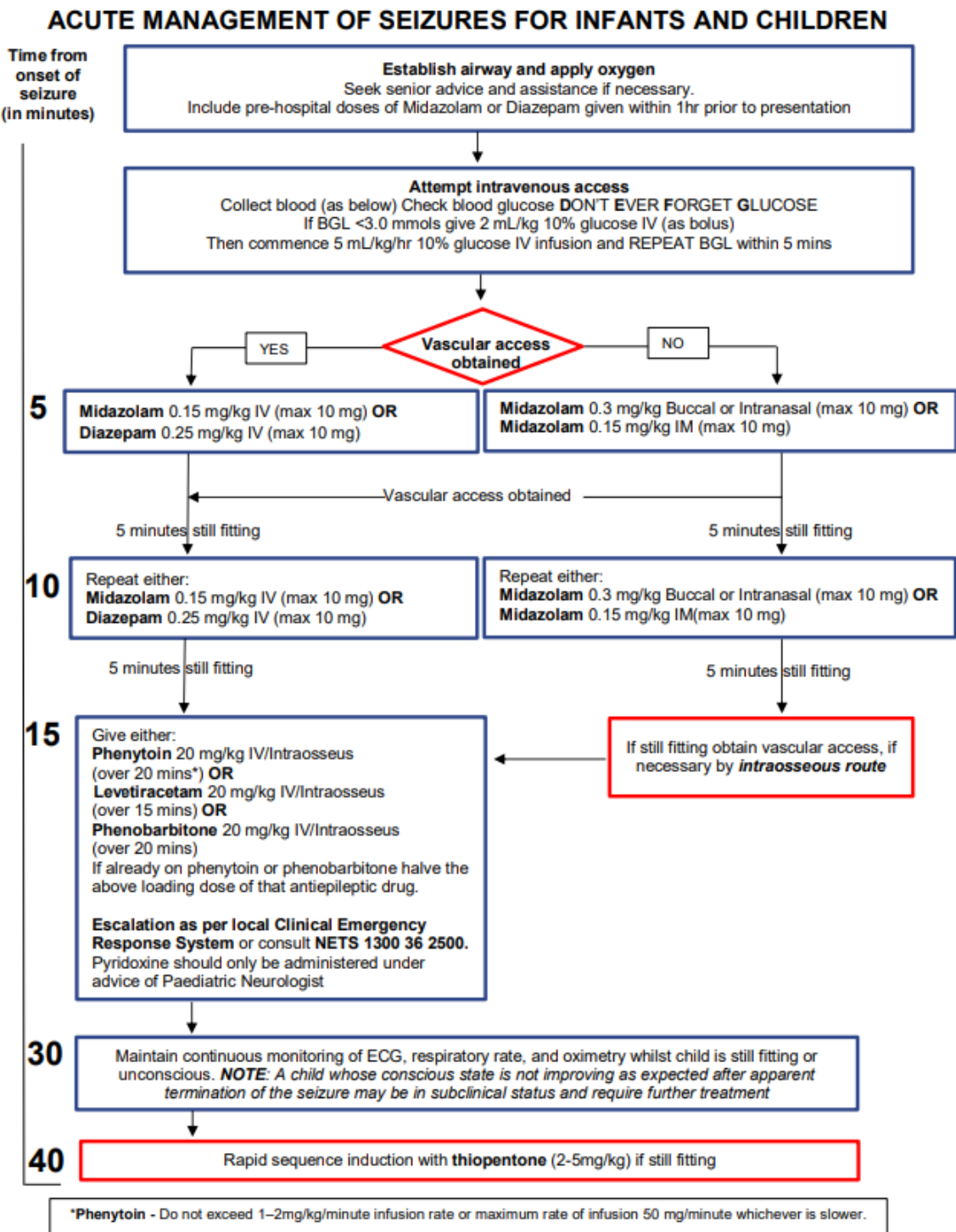
用法・用量 : Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500 mg

4) 豪州

NSW Guideline : Infants and Children-Acute Management of Seizures. 3rd Edition. <sup>11</sup>

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



効能・効果：Status epilepticus

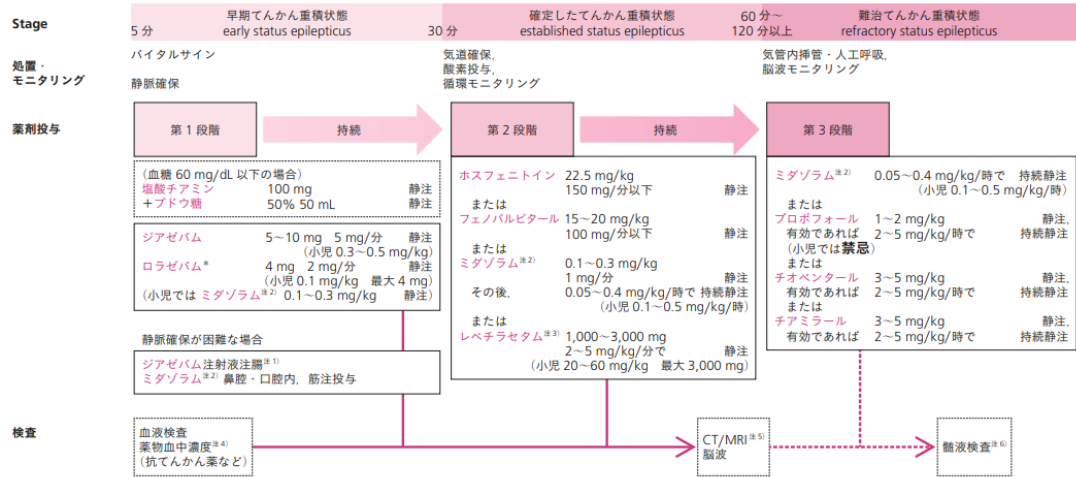
用法・用量：Levetiracetam iv 20mg/kg over 15 mins

<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 2018<sup>5</sup>

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。



注1) ジアゼパム注射液注腸の用量は 10~30 mg (小児では 0.2~0.5 mg/kg) (保険適用外)。  
 注2) ミダゾラムを鼻腔・口腔内、筋注投与する場合は 0.5% 注射液を 10 mg (小児では 0.3 mg/kg) 使用する (保険適用外)。静注・持続静注する場合は 0.1% 注射剤が保険適用である。ミダゾラム 0.1% 注射剤の添付文書での投与量は、静脈投与 0.15 mg/kg、持続投与 0.1~0.4 mg/kg/時となっている。全身麻酔療法では適宜増減する。  
 注3) てんかん重積状態には保険適用外である。  
 注4) てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する。また、けいれん誘発性薬物 (テオフィリンなど) の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する。  
 注5) 必要に応じて頭部 MRI または CT を行い原因を検査する。必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する。心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが、困難であっても、治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい。  
 注6) 髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う。髄液一般、培養、顕鏡などのほかに、後に抗神経抗体などの検査ができるように一部を冷凍保存することが望ましい。  
 \* : ロラゼパム静注製剤は、2017年12月現在、わが国では未発売である。

図1 | てんかん重積状態の治療フローチャート (文献1)~5)より作成)

効能・効果：てんかん重積状態

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

(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.<sup>35)</sup>

【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. <sup>36</sup>

【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: 439-40 <sup>37</sup>

【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): 53-58<sup>38</sup>

【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、米国のて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回に分けると記載され、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。

また、小児を含む国内におけるイーケプラ点滴静注の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部分発作122例、強直間代発作10例、合計129例（3例は両集団での重複）の患者から10例、21件の副作用が報告された。その内容は肝機能異常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、播種性血管内凝固、ショック、リンパ球数減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、白血球数増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心房細動、発作性頻脈、血中アルカリホスファターゼ増加がそれぞれ1件であった。

#### (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) 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<sup>39</sup>。

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<sup>11</sup>。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。<sup>39</sup>

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。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<sup>39</sup>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) 英国、仏国、加国、豪州及び本邦ガイドライン<sup>5-7, 9-11</sup>への記載があること、また、複数の無作為化比較試験<sup>8, 15-22</sup>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<sup>5-7, 9-11</sup>への記載や複数の無作為化比較試験<sup>8, 15-22</sup>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

<その他>

1)

#### 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 5 年人口推計 (<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html> 2023 年 2 月 20 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) Review of the new APLS guideline (2021): Management of the Convulsing Child
  - 7) NICE guideline Published: 27 April 2022. Epilepsies in children, young people and adult
  - 8) 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) Management of Status Epilepticus in the Prehospital Setting, in the Emergency Department and in Intensive Care Unit (Except Newborns)
  - 10) Helman A et al., Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases December, 2019.  
<https://emergencymedicines.com/status-epilepticus>.  
Accessed [02/06/2023]
  - 11) 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])
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.

- 1 5) 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.
- 1 6) 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.
- 1 7) 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 8) 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 9) Nalissetty 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.
- 2 0) 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 1) 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 2) 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 3) Knake S et al., Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:588–589.
- 2 4) 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 5) Farooq MU et al., IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus.

- Neurocrit Care 2007; 7:36–39.
- 2 6) Abend NS et al., Intravenous levetiracetam terminates refractory focal status epilepticus.  
Neurocrit Care 2009; 10:83–86.
- 2 7) 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 8) 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.
- 2 9) 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.
- 3 0) Puneet J et al., Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and network meta-analyses  
Seizure. 2022 Nov;102:74-82. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.017. Epub 2022 Sep 26.
- 3 1) Suresh KA, Renu. S, Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenytoin as Second Line Antiseizure Medication for Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials  
J Trop Pediatr. 2021 May 17;67(2):fmab014. doi: 10.1093/tropej/fmab014.
- 3 2) Qasem AA et al., Comparison of Safety and Effectiveness between Levetiracetam and Phenytoin in the Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A meta-analysis  
CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 May 9.
- 3 3) Rui S et al., Efficacy and safety of levetiracetam versus phenytoin as second-line drugs for the treatment of children with convulsive status epilepticus: a Meta analysis  
Chin J Contemp Pediatr. 2021 Apr;23(4):356-362.
- 3 4) 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)
- 3 5) 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.

3 6) 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.

3 7) 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

3 8) 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

3 9) レベチラセタム静注剤インタビューフォーム

([https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/820110\\_1139402A1025\\_1\\_011\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/820110_1139402A1025_1_011_1F.pdf))