

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミダフレッサ静注 0.1%
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者 名] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ミダフレッサ静注 0.1%
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者 名]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品及び (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 8 月 8 日

[販 売 名] ミダフレッサ静注 0.1%
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者 名] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] てんかん重積状態

[用法・用量] 静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 27 日

I. 申請品目

[販売名]	ミダフレッサ注 0.1% (申請時)
[一般名]	ミダゾラム
[申請者名]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	てんかん重積状態
[申請時用法・用量]	ボーラス静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、初回投与はミダゾラム 0.15 mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与する。 投与速度は 1 mg/分を目安とし、初回投与及び追加投与の総量は 0.6 mg/kg までとする。 持続静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、0.1 mg/kg/hr より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/hr ずつ増量する。 最大投与量は 0.4 mg/kg/hr までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ミダフレッサ注 0.1% (以下、「本剤」) の有効成分であるミダゾラム (以下、「本薬」) は、1975 年に米国 F.Hoffmann-La Roche 社で合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、GABA 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA 受容体との相互作用により間接的に GABA の作用を増強する。本薬は 1982 年にスイスで承認されて以降、麻酔前投与、全身麻酔の導入及び維持、鎮静等の効能・効果で世界 100 ヶ国以上において使用されている。本邦では、1981 年から日本ロシュ株式会社により開発され、本薬を有効成分とする注射剤である「ドルミカム注射液 10 mg」¹⁾ が 1988 年 3 月に「麻酔前投薬」及び「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で承認された。その後、山之内製薬株式会社 (現アステラス製薬株式会社) に承継され、2000 年 7 月に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果が、2010 年 3 月に「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」に対する小児の用法・用量が、2013 年 12 月に「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能・効果が承認されている。

¹⁾ 1988 年の承認取得時の販売名は「ドルミカム注」であり、2005 年 9 月に販売名が変更された。

本薬注射剤がてんかん重積状態に対して承認されている国はないが、国内外で本薬のてんかん重積状態に対する臨床試験・研究の報告が集積していることを踏まえ、本邦ではてんかん重積状態に対して既存の本薬注射剤が適応外使用されてきた。これらの使用実態を踏まえ、2009年6月に日本小児神経学会より「ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望」が厚生労働大臣宛に提出され、2009年9月には社会保険診療報酬支払基金より「原則として、「ミダゾラム【注射薬】」を「けいれん重積状態を含むてんかん重積状態」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」との見解が示されている。

このような状況を踏まえ申請者は、20[]年[]月よりてんかん重積状態に対して、既存の本薬注射剤（0.5%製剤）とは異なり希釈せずに使用可能な濃度（0.1%）とした新規静注用製剤の臨床開発を開始し、今般、日本人てんかん重積患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、これまでにてんかん重積状態に関連する効能・効果を有する薬剤として、ジアゼパム注射液、フェニトイン注射液、フェノバルビタールナトリウム注射液、ホスフェニトインナトリウム注射液並びに抱水クロラル坐剤及び注射剤が承認されている。

なお、本剤の販売名について、本剤の投与経路は静脈内投与のみであることから、リスクマネジメントの観点から適切に変更するよう指示したところ、申請者は「ミダフレッサ静注 0.1%」に変更する旨を説明し、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のミダゾラムは、[]社（[]）により原薬等登録原簿（登録番号[]）に登録されており、原薬の特性、製造方法及び安定性に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験[]、[]（薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（[] HPLC）が設定されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、10 mL中に原薬 10 mg を含有する水溶性の注射剤であり、[]、[]、[]、[]及び[]が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤の製造工程は[]、[]、[]、[]、表示・包装及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、[]及び[]工程が重要工程とされている。また、[]、[]及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（浸透圧比）、確認試験（紫外吸収スペクトル、
）、pH、純度試験（HPLC）、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 1 ロット/ パイロット 2 ロット	25℃	60%RH	ガラスバイアル/ 紙箱	36 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを紙箱に入れて室温にて遮光保存するとき 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

本申請における「非臨床に関する資料」については、局所刺激性試験及び遺伝毒性試験のみが新たに実施され、その他の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する公表文献等が参考資料として提出された。本薬の非臨床プロファイルは既に広く知られていること、新用量における本薬の全身曝露量は既承認の用法・用量におけるそれを大きく上回らず、全身への影響については既存製剤における安全性情報から担保できるものと考えられたことから、本報告書では新効能に係る効力を裏付ける試験及び新剤形に係る局所刺激性試験の成績のみを記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬マレイン酸塩又は本薬の代謝物を用いた効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する公表文献が参考資料として提出された。なお、本項では新効能に係る効力を裏付ける試験成績のみを記載する。特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) けいれん重積モデル

1) ピロカルピン誘発けいれん重積発作に対する作用（参考 4.2.1.1.1-1）

脳カニューレを施したラットの黒質網様部、尾状核被殻又は側坐核に本薬 10、25 若しくは 50 nmol 又はフェニトイン 10、25、50 若しくは 100 nmol を局所投与し、15 分後にピロカルピン 375 mg/kg を腹腔内投与した。ピロカルピン投与後 2 時間の症状を観察したとき、本薬 25 nmol（尾状核被殻及び側坐核）及び 50 nmol（黒質網様部、尾状核被殻及び側坐核）並びにフェニトイン 50 nmol（尾状核被殻）投与群で、ピロカルピン投与により誘発される二次性全般化けいれんの発現率が低値を示した。

2) ソマン誘発けいれん重積発作に対する作用

マウスに HI-6²⁾ 50 mg/kg 及びメチルアトロピン硝酸塩 4 mg/kg を腹腔内投与し、5 分後にソマン 172 µg/kg を皮下投与した後、a) ソマン投与直後に本薬 25 mg/kg 及びアトロピン硫酸塩 10 mg/kg、b) ソマン投与 1 時間後にケタミン 100 mg/kg 及びアトロピン硫酸塩 10 mg/kg、2 及び 3 時間後にケタミン 50 mg/kg 及びアトロピン硫酸塩 10 mg/kg、c) ソマン投与 2 時間後にケタミン 100 mg/kg 及びアトロピン硫酸塩 10 mg/kg、3 及び 4 時間後にケタミン 50 mg/kg 及びアトロピン硫酸塩 10 mg/kg 又は d) ソマン投与 1、2 及び 3 時間後に生理食塩液を腹腔内投与し、ソマン投与後 6 時間の症状を観察したとき、b～d 群ではソマン投与 3～8 分後に 80%の個体で連続的な強いけいれん発作が認められたが、a 群ではけいれん発作の発現抑制と速やかな鎮静が誘発され、60%の個体にわずかな線維束性収縮が認められたのみであった。b 及び c 群ではケタミンの投与により鎮静が誘発され、発作は消失したが、c 群ではケタミンの追加投与までの間に発作の再発を生じた個体がみられた。また、ソマン投与 24 及び 72 時間並びに 7 日後の脳病理標本（皮質及び扁桃核）において、a 群では好酸性に染色された細胞及び活性化アストロサイトは認められず、b 及び c 群では対照群と比較して各時点での好酸性に染色された細胞数が b 群で 70～80%、c 群で 30～45%減少し、投与 7 日後の活性化アストロサイト数が b 群で 70～80%、c 群で 40%減少した（参考 4.2.1.1.1-3）。

ラットに HI-6 125 mg/kg を腹腔内投与し、30 分後にソマン 180 µg/kg を皮下投与した後、5 又は 40 分後に本薬マレイン酸塩 3 mg/kg、ジアゼパム 3 mg/kg、ロラゼパム 3 mg/kg、ペントバルビタールナトリウム 30 mg/kg、フェニトインナトリウム 75 mg/kg、ラモトリギン 18 mg/kg、バルプロ酸 400 mg/kg 又はカルバマゼピン 30 mg/kg を腹腔内投与したとき、脳波測定で確認されたソマン誘発けいれん発作の消失は、ソマン投与 5 分後の投与においてそれぞれ 9/11 例、8/9 例、5/6 例、7/11 例、0/13 例、0/6 例、2/13 例及び 0/7 例、ソマン投与 40 分後の投与においてそれぞれ 1/7 例、0/6 例、1/5 例、3/7 例、0/6 例、0/7 例、0/6 例及び 0/5 例に認められた（参考 4.2.1.1.1-2）。

3) ペンチレンテトラゾール誘発けいれん重積発作に対する作用（参考 4.2.1.1.1-4）

マウスにフェニトインナトリウム 50 mg/kg を投与し、その 2 時間後にペンチレンテトラゾール（以下、「PTZ」）100 mg/kg を皮下投与した後、18 秒以内に本薬 0.1 又は 0.2 mg/kg、ジアゼパム 0.2 又は 0.4 mg/kg 若しくは生理食塩液を筋肉内投与したとき、生理食塩液群で 90.2 ± 9.42 分間持続した間代性けいれん発作が、本薬 0.1 mg/kg 群では 1.93 ± 0.48 分、本薬 0.2 mg/kg 群では 1.43 ± 0.19 分、ジアゼパム 0.2 mg/kg 群では 7.77 ± 2.11 分、ジアゼパム 0.4 mg/kg 群では 3.85 ± 0.51 分で消失した。

4) メルカプトプロピオン酸又はフルロチル誘発けいれん重積発作に対する作用（参考 4.2.1.1.1-5）

ラットにメルカプトプロピオン酸（以下、「MPA」）0.475 mmol/kg 及びフェノキシベンザミン塩酸塩 0.05 mg を静脈内投与し、酸素吸入及びアトロピン併用下で 30 分間けいれんを持続させた後、本薬、チオペンタール、ケタミン、イソフルラン及び生理食塩液を表 1 に示す用法・用量で投与したとき、いずれの群も各薬剤投与直後にけいれん脳波が消失した。また、投与 3 日後の脳病理標本（新皮質、海馬、淡蒼球、視床下部、視床及び黒質緻密部）において、各傷害領域の面積及び好酸性に染色された神経細胞の含有率を評価したところ、本薬群では黒質緻密部における傷害領域の面積及び好酸性に染色された神経細胞の含有率が低い傾向が認められた。

²⁾ 1-[[[4-(アミノカルボニル)ピリジニオ]メトキシ]メチル]-2-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジニウム・ジクロリド。アセチルコリンエステラーゼ賦活作用を有する。末梢のムスカリン受容体のアンタゴニストであるアトロピンとともに、呼吸困難による致死を防ぐために投与されている。

ラットにフェントラミン 0.20 mg を静脈内投与した後にフルロチル (5%で 1 分間、その後 3%で 44 分間) を吸入投与し、酸素吸入及びアトロピン併用下で 45 分間けいれんを持続させた後、本薬、チオペンタール及び生理食塩液を表 1 に示す用法・用量で投与したとき、いずれの群も各薬剤投与直後にけいれん脳波が消失するとともに、投与終了後の脳病理標本 (黒質緻密部) において、本薬群では傷害領域の面積及び好酸性に染色された神経細胞の含有率の低値が認められた。

表 1 MPA 又はフルロチル誘発けいれん重複発作モデルラットを用いた試験における用法・用量

	群番号	ボーラス静脈内投与	持続静脈内投与 (2~3 時間)	吸入麻酔
MPA 誘発モデル	対照群	チオペンタール (15 mg/kg)	生理食塩液	N ₂ O : O ₂ = 50 : 50 (ボーラス投与後 2~3 時間)
	a	本薬 (25 mg/kg)	本薬 (9.7 mg/kg/hr)	麻酔なし (O ₂ のみ)
	b	チオペンタール (27 mg/kg)	チオペンタール (20.9 mg/kg/hr)	麻酔なし (O ₂ のみ)
	c	ケタミン (30 mg/kg)	ケタミン (9.12 mg/kg/hr)	麻酔なし (O ₂ のみ)
	d	4%イソフルラン (1 分間吸入)	1~2%イソフルラン (2 時間吸入)	N ₂ O : O ₂ = 50 : 50 (持続投与終了後 30~60 分間)
フルロチル 誘発モデル	対照群	チオペンタール (15 mg/kg)	生理食塩液	N ₂ O : O ₂ = 70 : 30 (ボーラス投与後 2 時間)
	A	本薬 (25 mg/kg)	本薬 (9.7 mg/kg/hr)	N ₂ O : O ₂ = 50 : 50 (ボーラス投与後 2 時間)
	B	本薬 (25 mg/kg)	本薬 (9.7 mg/kg/hr)	N ₂ O : O ₂ = 70 : 30 (ボーラス投与後 2 時間)

(2) 急性けいれんモデル

1) 最大電撃けいれんに対する作用

マウスに最大電撃けいれん (以下、「MES」) 誘発 10 又は 30 分前に本薬又はジアゼパムを経口投与したとき、本薬及びジアゼパムは強直性けいれんに対して抑制作用を示し、その 50%有効用量 (以下、「ED₅₀」) 値及び 95%信頼区間は、けいれん誘発 10 分前投与では本薬 14.8 [12.5, 17.4] mg/kg 及びジアゼパム 27.6 [23.4, 32.7] mg/kg、30 分前投与では本薬 27.8 [20.6, 38.0] mg/kg 及びジアゼパム 12.3 [9.9, 15.3] mg/kg であった (参考 4.2.1.1.1-6)。

脳カニューレを施したラットに MES 誘発 30 分前に本薬 100 又は 200 µg、フェノバルビタールナトリウム 200 又は 500 µg、フェニトイン 50、100 又は 200 µg 若しくはバルプロ酸ナトリウム 500 又は 1000 µg を脳室内投与したとき、本薬 100 及び 200 µg、フェノバルビタールナトリウム 500 µg、フェニトイン 100 及び 200 µg 並びにバルプロ酸ナトリウム 500 及び 1000 µg 投与群で強直性けいれんの持続時間が低値を示した (参考 4.2.1.1.1-7)。

ラットに MES 誘発 30 分前に本薬 50、125 又は 250 µg を髄腔内投与したとき、強直性けいれんの消失がそれぞれ 50% (4/8 例)、33% (2/6 例) 及び 70% (7/10 例) の個体に認められた。なお、250 µg 群では一過性の咀嚼行動を伴う突然の筋緊張低下が認められた (参考 4.2.1.1.1-8)。

2) PTZ 誘発けいれんに対する作用

マウスに PTZ 70 mg/kg 静脈内投与 1、15 又は 60 分前に本薬マレイン酸塩又はジアゼパムを静脈内投与し、間代性けいれんの発現抑制における ED₅₀ 値を算出したとき、両薬剤とも PTZ 投与 1 分前に投与した際に最大の抗けいれん作用を示し、本薬はジアゼパムより約 2 倍作用が強かった。両薬剤とも前処置時間 (各薬剤投与から PTZ 投与までの時間) が長くなるにつれて作用が減弱し、60 分前投与では本薬はジアゼパムよりも作用が弱かった (参考 4.2.1.1.1-6)。

マウスに PTZ 静脈内投与直前~4 時間前に本薬 1 mg/kg 又はジアゼパム 3 mg/kg を静脈内投与し、強直性けいれんの発現までに要する PTZ の投与量 (以下、「けいれん閾値」) を測定したとき、本薬

群では、PTZ 投与直前に投与した際にけいれん閾値が対照群の約 4 倍に上昇したが、けいれん閾値の上昇作用は前処置時間が長くなるにつれ減弱し、1 時間前投与では認められなかった。ジアゼパム群では、けいれん閾値の上昇作用は前処置時間 0 分～15 分にかけて減弱したが、4 時間前投与でもけいれん閾値は対照群の約 2 倍を示した（参考 4.2.1.1.1-6）。

マウスに PTZ 120 mg 腹腔内投与 10 又は 30 分前に本薬又はジアゼパムを経口投与したとき、本薬及びジアゼパムは強直性けいれんに対する抑制作用を示し、その ED₅₀ 値及び 95%信頼区間は、10 分前投与では本薬 1.8 [1.5, 2.2] mg/kg 及びジアゼパム 1.6 [1.2, 1.9] mg/kg、30 分前投与ではそれぞれ 3.8 [3.2, 4.6] mg/kg 及び 1.6 [1.2, 1.9] mg/kg であった。また、強直性けいれんに対する抑制作用と前処置時間との関係について検討したとき、本薬の作用は前処置時間 2 時間まで急速に減弱し、その後 24 時間まで、2 時間までと比較して穏やかに減弱したが、ジアゼパムの作用は一定の傾きで減弱した（参考 4.2.1.1.1-6）。

7、12、18、25 及び 90 日齢のラットに PTZ 投与直前に本薬 0.025、0.05、0.1、0.25、0.5 又は 1 mg/kg を腹腔内投与したとき、最小けいれんは、18 日齢では 0.25 mg/kg 以上、25 日齢では 0.1 mg/kg 以上、90 日齢では 1 mg/kg で発現が抑制されたが、7 及び 12 日齢では、対照群においてほとんど認められなかったのに対し、本薬群で 7 日齢の 1 mg/kg 群を除き発現が認められた。全身けいれんは、7 及び 18 日齢では 0.05 mg/kg 以上、12 日齢では 0.25 mg/kg 以上、25 日齢では 0.1 mg/kg 以上、90 日齢では 0.5 mg/kg 以上で発現が抑制された（参考 4.2.1.1.1-9）。

3) 3-MPA 誘発けいれんに対する作用（参考 4.2.1.1.1-6）

マウスに 3-MPA 48.8 mg/kg 腹腔内投与 10 又は 30 分前に本薬又はジアゼパムを経口投与したとき、3-MPA 投与により誘発される強直性けいれんに対し抑制作用を示し、その ED₅₀ 値及び 95%信頼区間は、10 分前投与では本薬で 1.3 [1.0, 1.6] mg/kg 及びジアゼパムで 1.8 [1.4, 2.2] mg/kg、30 分前投与ではそれぞれ 2.2 [1.7, 2.7] mg/kg 及び 1.4 [1.1, 1.9] mg/kg であった。

4) ストリキニーネ誘発けいれんに対する作用（参考 4.2.1.1.1-10）

ラットにストリキニーネ 3 mg/kg 皮下投与直前に本薬 0.5、1 又は 2 mg/kg を、ストリキニーネ投与 60 分前にフェニトイン 30 若しくは 60 mg/kg 又はフェノバルビタールナトリウム塩 10、20、40 若しくは 80 mg/kg を腹腔内投与したとき、本薬 2 mg/kg 群で死亡例の割合が、フェノバルビタールナトリウム塩 80 mg/kg 群で強直性けいれん発現例、全般性強直間代けいれん発現例及び死亡例の割合が減少した。

5) 興奮性アミノ酸誘発けいれんに対する作用（参考 4.2.1.1.1-11）

マウスに興奮性アミノ酸（N-メチル-D-アスパラギン酸（以下、「NMDA」）1 nmol、カイニン酸（以下、「KA」）1 nmol 又はキスカル酸（以下、「QA」）100 nmol 側脳室内投与 30 分前（フェニトインは 45 分前）に本薬、ジアゼパム、フェニトイン又はフェノバルビタールを腹腔内投与したとき、本薬は KA 誘発けいれんに対し拮抗作用を示した（ED₅₀ 値及び 95%信頼区間: 4.5 [2.4, 8.7] mg/kg）が、NMDA 及び QA 誘発けいれんに対しては 20 mg/kg までの用量で拮抗作用を示さなかった。ジアゼパムは NMDA、KA 及び QA 誘発けいれんに対して拮抗作用を示した（ED₅₀ 値及び 95%信頼区間: それぞれ 4.4 [3.5, 5.5]、2.2 [2.0, 2.5] 及び 7.8 [4.2, 13.5] mg/kg）。フェノバルビタールは KA 及び QA 誘発けいれんに対して拮抗作用を示した（ED₅₀ 値及び 95%信頼区間: それぞれ 10.5 [4.7, 23.7] 及び 22.1 [13.6, 35.9] mg/kg）が、NMDA 誘発けいれんに対しては 40 mg/kg までの用量

で拮抗作用を示さなかった。フェニトインは 80 mg/kg までの用量ですべての興奮性アミノ酸誘発けいれんに対して拮抗作用を示さなかった。

(3) 本薬の脳内移行の経時的変化 (参考 4.2.1.1.1-6、参考 4.2.1.1.3-2)

マウスに本薬又はジアゼパムを経口投与し、15 分後にニトラゼパム標識体を静脈内投与し、2 分後に脳を採取して脳内の標識体結合量を測定したとき、ニトラゼパムの結合に対する ED₅₀ 値は本薬で 5.5 mg/kg、ジアゼパムで 1.6 mg/kg であった。また、本薬又はジアゼパム 10 mg/kg を経口投与したときの投与 24 時間後までの脳内ニトラゼパム標識体結合量を同様に測定したとき、本薬によるニトラゼパム結合阻害の持続時間はジアゼパムよりも短かった。

(4) 代謝物の抗けいれん作用 (参考 4.2.1.1.1-6)

マウスに MES 誘発又は 3-MPA 48.8 mg/kg 腹腔内投与 30 分前に本薬、1-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラム及び 1,4-ジヒドロキシミダゾラム³⁾ を腹腔内投与したとき、各薬剤の抗けいれん作用の ED₅₀ 値及び 95%信頼区間は、MES モデルでそれぞれ 23.3 [17.4, 31.1] mg/kg、100 mg/kg 以上、75.6 [50.1, 114] mg/kg 及び 100 mg/kg 以上、3-MPA モデルでそれぞれ 1.2 [0.9, 1.6] mg/kg、19.1 [12.1, 30.4] mg/kg、13.9 [10.8, 18.1] mg/kg 及び約 100 mg/kg であった。

マウスに PTZ 70 mg/kg 静脈内投与 1、15 又は 60 分前に本薬マレイン酸塩、1-ヒドロキシミダゾラム又は 4-ジヒドロキシミダゾラムを静脈内投与し、間代性けいれんの発現抑制における ED₅₀ 値を算出したとき、PTZ 投与 1 分前に投与したときの抗けいれん作用は、本薬マレイン酸塩と比較してそれぞれ約 12 倍及び 100 倍弱かったが、前処置時間が長くなるにつれてその差は小さくなり、60 分前投与では本薬マレイン酸塩と代謝物との作用に有意な差は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本申請で提出された資料は公表文献のみであるが、本薬の GABA 受容体を介した薬理作用については広く知られていること、けいれん重積モデル動物及び急性けいれんモデル動物において本薬の抗けいれん作用が認められていることを踏まえると、本薬の効力について薬理的観点からは特に問題はないと考える。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静を効能・効果とした承認申請時に提出された単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、依存性試験等）に加え、新たに実施された遺伝毒性試験及び局所刺激性試験成績が提出された。なお、本項では添加剤の処方を本剤と同一とした溶液を用いた局所刺激性試験成績のみを記載する。

³⁾ 本薬 10 mg を健康成人に経口投与すると、代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラム及び 1,4-ジヒドロキシミダゾラムが、尿中にそれぞれ 63~66%、6~8%及び 2~3%の比率で認められる。ラット脳組織を用いたジアゼパム標識体に対する競合的結合試験において、本薬、1-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラム及び 1,4-ジヒドロキシミダゾラムの IC₅₀ 値は、それぞれ 4.8、4.5、12 及び 48 nmol/L であった（参考 4.2.1.1.1-6）。

(1) ウサギにおける皮内投与刺激性試験 (4.2.3.6-1)

ウサギ (JW、雄 3 例) の背部 5 ヶ所に生理食塩液 (陰性対照)、溶媒⁴⁾、本薬 0.05、0.1 及び 0.2% 溶液を 0.2 mL ずつ単回皮内投与し、投与前、投与 1、24、48 及び 72 時間後に投与部位での皮膚反応 (紅斑及び痂皮の形成並びに浮腫の形成) について Draize の評価基準に従って評価した。その結果、生理食塩液群、溶媒群及び本薬 0.05% 溶液群では皮膚反応は認められなかったが、0.1% 溶液群では投与後 24 時間に 1/3 例でごく軽度の紅斑が一過性に認められ、0.2% 溶液群では投与後 24 時間に 3/3 例でごく軽度の紅斑及び浮腫が一過性に認められた。以上より、本薬の皮内投与時の刺激性については、0.05% 溶液で刺激性なし、0.1% 溶液でごく軽微な刺激物、0.2% 溶液で軽度刺激物と判断されている。

(2) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 (4.2.3.6-2)

ウサギ (JW、雄各 3 例/群) の右眼の結膜嚢内に溶媒⁴⁾、本薬 0.05、0.1 又は 0.2% 溶液を 100 µL ずつ単回投与し、いずれの群も左眼は無処置対照とした。前眼部 (角膜、虹彩及び結膜) における刺激性変化を Draize の評価基準に従って投与後 7 日まで評価し、さらに角膜については投与 24 時間後にフルオレセイン染色を行い、角膜上皮の障害性について McDonald-Shadduck の判定基準に従って評価した。その結果、いずれの投与群においても本薬の刺激性を示唆する所見は認められず、本薬 0.05 ~ 0.2% 溶液の眼粘膜に対する一次刺激性はないものと判断されている。

(3) ウサギにおける血管内投与刺激性試験 (4.2.3.6-3)

ウサギ (JW、雄各 6 例/群) の左後耳介静脈に本薬 0.05、0.1 若しくは 0.2% 溶液又は 5% スルホプロモフタレインナトリウム溶液 (陽性対照) を、右後耳介静脈に溶媒⁴⁾ (本薬群) 又は生理食塩液 (陽性対照群) を 0.05 mL ずつ単回又は三日間反復投与 (投与後 3 分間貯留) した。肉眼的及び病理組織学的観察の結果、本薬群では発赤、腫脹、血管周囲の軽度な出血、炎症細胞浸潤等の所見が認められたが、これらは溶媒群でも認められており、注射針挿入域に局限していたことから、注射針刺入による物理的な刺激に伴うものと考えられている。一方、陽性対照群では、血栓や溶媒群及び本薬群と比較して高度な血管周囲の出血、浮腫等の刺激性変化が認められた。以上より、本薬 0.05 ~ 0.2% 溶液の血管に対する刺激性はほとんどないと判断されている。

(4) ウサギにおける筋肉内投与刺激性試験 (4.2.3.6-4)

ウサギ (JW、雄各 6 例/群) の左大腿部外側広筋に本薬 0.05、0.1 又は 0.2% 溶液若しくは 1.7% 酢酸溶液 (陽性対照) を、右大腿部外側広筋に溶媒⁴⁾ (本薬群) 又は生理食塩液 (陽性対照群) を 1 mL ずつ単回投与し、投与 2 及び 7 日後に各 3 例の大腿部外側広筋を摘出して肉眼的及び病理組織学的観察を行った。その結果、投与 2 日後に全群で投与部位での出血、炎症細胞浸潤、筋繊維の変性壊死等の所見が認められたが、生理食塩液群、溶媒群及び本薬群におけるそれらの障害性変化は投与 7 日後では軽減し、筋線維の再生又は線維化等の修復像が認められた。これらの結果を総合的に評価した結果、本薬の局所刺激性は生理食塩液及び溶媒よりも強く、陽性対照よりも弱いと考えられ、本薬 0.05 及び 0.1% 溶液の筋肉刺激性はいずれも軽度で、0.2% 溶液の刺激性は中等度と判断されている。

⁴⁾ pH 3.69 の 0.9% 塩化ナトリウム液。

<審査の概略>

機構は、筋肉内投与刺激性試験（4.2.3.6-4）成績から、本薬0.1%溶液が血管外に漏出した際に周辺の組織において刺激性を発現する可能性を踏まえ、注意喚起する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、局所刺激性試験成績からは、本薬が血管外に漏出した際の刺激性発現の可能性は否定できないが、既承認の本薬0.5%注射剤の局所刺激性試験の結果（4.2.3.6-5）も考慮すると、本剤の局所刺激性が本薬0.5%注射剤のそれを大きく上回らないと考えられることを踏まえ、既承認の本薬0.5%注射剤の添付文書を参考に、「適用上の注意」の項に、血管外に漏出した場合には投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意する旨を記載する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承した。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、新たな臨床薬理試験は実施されておらず、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）における血漿中本薬未変化体濃度データ（液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法（定量下限: 10 ng/mL）により測定）が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。

てんかん重積状態の小児患者（薬物動態解析対象例数 25 例（1 ヶ月～1 歳未満: 2 例、1～5 歳: 11 例、6～11 歳: 7 例、12 歳～14 歳: 5 例））に本剤をボーラス静脈内投与したとき⁵⁾、個々の血漿中本薬未変化体濃度⁶⁾の推移は図 1（左）のとおりであり、ボーラス静脈内投与 30 分後に 122.6 ± 249.5 ng/mL を示した。また、ボーラス静脈内投与のみの症例（16 例）のうち、2 点以上の測定値が得られた 7 例（1 ヶ月～1 歳未満: 0 例、1～5 歳: 3 例、6～11 歳: 2 例、12 歳～: 2 例）における $t_{1/2}$ は 0.999 ± 0.241 時間であり、年齢層による違いは認められなかった。

ボーラス静脈内投与を終了した患者（薬物動態解析対象例数 7 例（1 ヶ月～1 歳未満: 1 例、1～5 歳: 2 例、6～11 歳: 2 例、12 歳～: 2 例））に本剤を持続静脈内投与したとき⁷⁾、個々の血漿中本薬未変化体濃度⁸⁾の推移は図 1（右）のとおりであり、全身クリアランスは 864 ± 584 mL/hr/kg であった。

⁵⁾ ボーラス静脈内投与のみの症例（16 例）のうち測定値が得られた 14 例及び持続静注移行症例（9 例）における持続静脈内投与開始前の血漿中本薬未変化体濃度データのうちボーラス静脈内投与時のデータとして利用可能な 8 例のデータを使用した。ボーラス静脈内投与のみの症例のうち、12 例は単回投与後（0.144～0.155 mg/kg）、2 例は 2 回投与後の採血例であった。2 回投与例の初回投与量はいずれも 0.150 mg/kg であったが、16 分後に 0.100 mg/kg（累積量 0.250 mg/kg）、14 分後に 0.150 mg/kg（累積量 0.300 mg/kg）がそれぞれ追加投与された。また、持続静注移行症例のうち 7 例はボーラス期に治験薬が単回投与され（0.148～0.150 mg/kg）、1 例は治験薬が 3 回投与された（初回投与量は 0.150 mg/kg、22 分後に 0.300 mg/kg（累積量 0.450 mg/kg）、その 11 分後に 0.150 mg/kg（累積量 0.600 mg/kg）を追加投与）。

⁶⁾ 投与量 0.150 mg/kg として規格化した値。

⁷⁾ 採血時の投与量は、7 例のうち 6 例で 0.100～0.160 mg/kg/hr、1 例で 0.400 mg/kg/hr であった。

⁸⁾ 投与量 0.100 mg/kg/hr として規格化した値。

全身クリアランスにはばらつきがみられ、1ヶ月～1歳未満の1例で2010 mL/hr/kgと高値を示し、他の年齢層では423～1220 mL/hr/kgの範囲であった(5.3.5.2-1)。

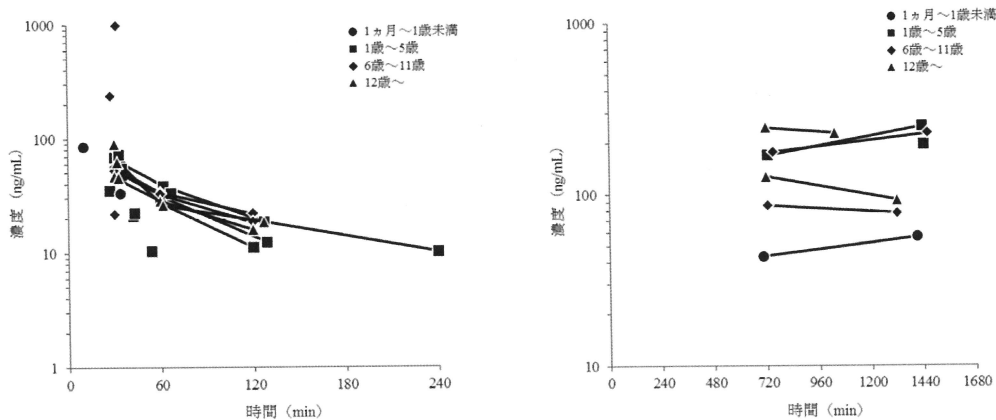


図1 個々の血漿中本薬未変化体濃度(規格化した値)の推移
(左: ボーラス静脈内投与時、右: 持続静脈内投与時)

<審査の概略>

機構は、第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験)における $t_{1/2}$ 及び全身クリアランスは、公表文献⁹⁾で報告されている値($t_{1/2}$: 1.17～4.5 時間、全身クリアランス: 281～1184 mL/hr/kg)と同程度であり、ヒトにおける本薬の薬物動態に新たな問題は認められていないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、本薬のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性について海外公表文献から一定の情報が入手可能であったこと、本邦においても小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)(5.4-7)¹⁰⁾に本薬の静脈内投与がジアゼパムに次ぐ第二選択薬と記載され、既に一定の臨床的位置付けを有していると考えられたことから、これらの有効性及び安全性を確認することを目的とする第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験)が実施され、評価資料として提出された。また、参考資料として国内外の公表文献、ガイドライン、教科書等が提出された。

(1) 第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験<20██年██月～20██年██月>)

てんかん重積状態¹¹⁾に対してジアゼパム静脈内投与が無効であった小児患者¹²⁾(目標症例数49例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬

⁹⁾ Rey E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 41: 355-357, 1991、Reed MD et al, *J Clin Pharmacol*, 41: 1359-1369, 2001、Payne K et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 37: 267-272, 1989、Mathews HML et al, *Br J Anaesth*, 61: 302-307, 1988、Muchohi SN et al, *Br J Clin Pharmacol*, 66: 529-538, 2008、Hughes J et al, *Ann Pharmacother*, 30: 27-30, 1996、Salonen M et al, *Anesth Analg*, 66: 625-628, 1987

¹⁰⁾ 本ガイドライン(案)については、推奨している薬剤の一部に本薬を含む適応外薬が含まれるため、案とされている。

¹¹⁾ 「15分以上発作が持続する患者」又は「診療録等からてんかん重積の既往歴が確認でき、5分以上発作が続く患者」。

¹²⁾ 同意取得時に修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上、16歳以下で、以下のいずれかに該当する患者。

- ・対象Ⅰ: ジアゼパム静脈内投与により発作が消失しなかった患者(累積0.3～0.5 mg/kgのジアゼパム静脈内投与を行い、5分以内に発作が消失しなかった患者、又は発作消失後に再発した患者)

- ・対象Ⅱ: 過去にジアゼパム静脈内投与により発作が消失しなかった再発患者(診療録より、直近のジアゼパム静脈内投与(累積0.3 mg/kg以上)の結果、発作が消失しなかったことが確認できる患者。

ただし、ジアゼパム1回量として10 mgを投与された患者であれば、累積投与量が0.3 mg/kgに達していなくても組み入れ可能。

物動態については「4. (i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。なお、本試験は症例集積が困難との理由から目標症例数に未達のまま終了された。

本試験はボーラス期、持続静注期、後観察期¹³⁾ 及び 1 週間の追跡期からなり、ボーラス期では、初回投与として本剤 0.15 mg/kg (呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合は 0.1 mg/kg) を静脈内投与 (投与速度: 1 mg/分を目安) し、初回投与により発作が「軽減」又は「無効」¹⁴⁾ と判定された場合は、発作が消失するまで又は累積投与量 0.6 mg/kg に達するまで、本剤 0.1~0.3 mg/kg/回を追加投与すると設定された。ボーラス投与ごとの経過観察時間は最大 30 分と設定された。ボーラス投与によって発作は消失したが既往歴等から再発の可能性があるとは判断された場合又はボーラス投与の最大累積投与量まで投与しても「軽減」と判定された場合は、持続静注期に移行することができることとされ、持続静注期では、本剤 0.1~0.4 mg/kg/hr (0.1 mg/kg/hr で投与開始し、持続静注期開始から 24 時間以内に発作が再発した場合又は発作が消失しない場合は 0.05~0.1 mg/kg/hr ずつ最大 0.4 mg/kg/hr まで増量¹⁵⁾) を持続静注期の最終発作消失後 24 時間まで持続静脈内投与すると設定された。持続静脈内投与終了後は 0.05~0.1 mg/kg/hr ずつ減量することと設定された。

総投与症例 36 例のうち GCP からの逸脱と判断された 1 例¹⁶⁾ を除外した 35 例が安全性解析対象集団であり、さらに対象疾患違反 1 例¹⁷⁾ を除外した 34 例が FAS (Full Analysis Set) であった。ボーラス期から持続静注期に移行したのは 36 例中 12 例であった。投与中止例は 7 例 (ボーラス期 3 例、持続静注期 4 例) であり、中止理由は、発作の再発等による他の治療法への変更 6 例 (ボーラス期及び持続静注期各 3 例) 及び医師判断¹⁸⁾ 1 例 (持続静注期) であった。

主要評価項目である FAS でのボーラス期最終評価時における発作消失率は 88.2% (30/34 例) (95% 信頼区間: 72.5~96.7%) であった。

副次評価項目である FAS での治療最終評価¹⁹⁾ における発作消失率は 82.4% (28/34 例) (95% 信頼区間: 65.5~93.2%) であった。また、FAS での持続静注期最終発作後 24 時間までの観察 (以下、「持

¹³⁾ ボーラス期のみの場合: ボーラス期最終評価後からボーラス期最終投与後 24 時間まで

持続静注期へ移行した場合: 持続静注期最終評価後 (減量開始時) から減量終了後 24 時間まで

¹⁴⁾ 発作の「消失」とは、運動症状の消失であり、意識の回復は問わないこととされ、以下のとおり、「消失」、「軽減」及び「無効」の 3 段階で評価された。

1) 消失: 投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分まで発作が再発しない。

2) 軽減: 以下のいずれかに該当する場合

・ 投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分までに発作が再発したが、発作の程度 (発作間隔、発作強度) が改善した。

・ 投与終了後 10 分以内に発作は消失しないが、発作の程度 (発作間隔、発作強度) が改善した。

3) 無効: 以下のいずれかに該当する場合

・ 投与終了後 10 分以内に発作は消失しない。

・ 投与終了後 10 分以内に発作は消失したが、投与終了後 30 分までに発作が再発し、発作の程度 (発作間隔、発作強度) が改善していない。

¹⁵⁾ 0.4 mg/kg/hr まで増量しても発作が消失しない場合又は持続静注期開始から 24 時間以上経過して再発が認められた場合は治験を中止した。

¹⁶⁾ 治験分担医師の指導の下ではあったが、治験分担医師・治験協力者リストに登録のない医師により治験薬の投与が行われた。また、代諾者の口頭による投与直前の同意継続の意思確認が治験薬投与後に行われた。

¹⁷⁾ 治験薬投与時の発作が除外基準に抵触する「発作頻発状態」 (発作を反復するが発作間欠期には意識が回復している状態) であった。

¹⁸⁾ 治験薬以外の本薬注射剤を誤投与したため、医師の判断により試験を中止した。

¹⁹⁾ 持続静注期に移行せずボーラス期のみの場合にはボーラス期最終評価を、持続静注期へ移行した場合は持続静注期最終評価を「治療最終評価」と定義した。

続静注時 24 時間観察」) における発作再発率²⁰⁾ は 25.0% (3/12 例) (95%信頼区間: 5.5~57.2%) であり、FAS での後観察期最終評価における発作再発率は、ボラス期から直接移行した集団で 31.6% (6/19 例) (95%信頼区間: 12.6~56.6%)、持続静注期から移行した集団で 25.0% (2/8 例) (95%信頼区間: 3.2~65.1%) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ボラス期に 8.6% (3/35 例)、持続静注期に 33.3% (4/12 例)、後観察期に 3.6% (1/28 例) 及び追跡期に 8.6% (3/35 例) 認められた。死亡は認められず²¹⁾、その他の重篤な有害事象は追跡期に脳梗塞・播種性血管内凝固・血液量減少性ショック及び脳症各 1 例の発現が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ボラス期の発熱及び呼吸抑制各 1 件、後観察期の発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件であった。

バイタルサインの異常変動は、脈拍数・呼吸数・体温上昇 (ボラス期中止時)、脈拍数上昇 (ボラス期の最終投与終了 30 分後)、体温上昇 (同 30 分後) 及び体温上昇 (同 2 時間後) が各 1 例に認められた。心電図の異常変動は、重篤な有害事象 (脳梗塞・播種性血管内凝固・血液量減少性ショック) を発現した 1 例のボラス期中止時に認められた。

(2) 国内外の教科書、総説、ガイドライン等

小児のてんかん重積状態に対して本薬の静脈内投与を主に第二又は第三選択薬として使用すること、その際の用法・用量は、初回投与として 0.1~0.3 mg/kg を投与速度 1~2 mg/分で静脈内投与し、その後 0.05~0.5 mg/kg/hr を持続静脈内投与すること等が記載されている。

【提出された資料】

- 5.4-7: 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班, *小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) -よりよい治療法を求めて-2005.3.27 版 version 8.2*, 2005
- 5.4-10: 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. *てんかん治療ガイドライン 2010*, 医学書院, 72-85, 2010
- 5.4-14: 皆川公夫, *てんかん研究*, 23: 2-13, 2005
- 5.4-18: 内山聖ら編, *標準小児科学 第7版*, 医学書院, 634-635, 2010
- 5.4-19: Kliegman RM et al editors, *Nelson textbook of pediatrics. 19th ed*, Elsevier Saunders, 2037-2039, 2011
- 5.4-22: 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班, *インフルエンザ脳症ガイドライン (改訂版)*, 23-32, 2009
- 5.4-25: Brophy GM et al, *Neurocrit Care*, 17: 3-23, 2012
- 5.4-26: 山内秀雄, *小児科*, 53: 1823-1830, 2012
- 5.4-27: 大澤真木子ら, *Modern Physician*, 32: 345-355, 2012

²⁰⁾ 持続静注時 24 時間観察終了時に「再発なし」と判断された症例以外全て (中止例含む) を、持続静注時 24 時間観察における発作再発例と定義した。

²¹⁾ 重篤な有害事象として脳梗塞・播種性血管内凝固・血液量減少性ショックを発現した 1 例に認められた脳梗塞の転帰は死亡であったが、死亡は治験中止から約 11 ヶ月後の事象であったため、本試験における死亡例として取り扱われなかった。

- 5.4-28: 今高城治, *小児内科*, 44: 1471-1575, 2012
- 5.4-29: 林北見, *小児科診療*, 74: 903-908, 2011
- 5.4-30: 大門康寿ら, *medicina*, 49: 648-651, 2012
- 5.4-36: Shorvon S et al, *Brain*, 134: 2802-2818, 2011
- 5.4-37: Nair PP et al, *J Postgrad Med*, 57: 242-252, 2011
- 5.4-38: Schreiber JM et al, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11: 195-204, 2011
- 5.4-39: Shearer P et al, *Emerg Med Clin North Am*, 29: 51-64, 2011
- 5.4-40: Friedman J, *Paediatr Child Health*, 16: 91-97, 2011
- 5.4-42: Abend NS et al, *Semin Pediatr Neurol*, 17:169-175, 2010
- 5.4-43: Rossetti AO, *Treat Options Neurol*, 12: 100-112, 2010
- 5.4-45: Knake S et al, *Epilepsy Behav*, 15: 10-14, 2009
- 5.4-46: Singh RK et al, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9: 137-144, 2009
- 5.4-47: Sivaswamy L et al, *Therapy*, 6: 41-50, 2009
- 5.4-55: *Drugs Ther Perspect*, 22: 12-16, 2006
- 5.4-56: Kälviäinen R et al, *CNS Drugs*, 19: 759-768, 2005
- 5.4-69: 音成龍司, *Brain Medical*, 20: 73-78, 2008
- 5.4-70: 宮本朋幸, *地域医学*, 22: 244-248, 2008
- 5.4-71: 浜野晋一郎, *小児科診療*, 69: 70-73, 2006
- 5.4-72: 大澤真木子ら, *小児内科*, 38: 236-243, 2006

(3) 臨床報告等

小児（新生児を除く）のてんかん重積状態に対して本薬の静脈内投与が実施された海外公表文献（比較対照試験 5 報、非対照試験 4 報）、国内公表文献（後方視的研究 21 報）が提出された。なお、本項では、海外公表文献については比較対照試験を、国内公表文献については解析対象が 50 機会以上の報告を記載する²²⁾。

1) 海外臨床試験

① Singhi S et al, *J Child Neurol*, 17: 106-110, 2002（参考 5.3.5.1-1）

外国人小児難治性てんかん重積状態患者（2 ヶ月～12 歳）を対象に、本薬及びジアゼパムの有効性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、てんかん重積状態（30 分間持続する発作又は発作間で意識の回復なしに 2 回又はそれ以上連続して起きる発作を有する）を有し、ジアゼパム 0.3 mg/kg の 2 回のボーラス静脈内投与及びフェニトイン（20 分かけて 20

²²⁾ 本項に記載しなかった文献は以下のとおり。

参考 5.3.5.2-2: Papavasiliou AS et al, *Epilepsy Behav*, 14: 661-664, 2009、参考 5.3.5.2-3: Salehi Omran MR, *Iran J Child Neurology*, 3: 21-25, 2009、参考 5.3.5.2-4: Rivera R et al, *Crit Care Med*, 21: 991-994, 1993、参考 5.3.5.2-5: Fayyazi A et al, *Iran J Child Neurology*, 5: 15-17, 2011、参考 5.3.5.4-7: 延時達朗ら, *脳と発達*, 37: 369-373, 2005、参考 5.3.5.4-8: 村上貴孝ら, *日本小児科学会雑誌*, 109: 1439-1443, 2005、参考 5.3.5.4-9: 阪上由子ら, *てんかん研究*, 23: 114-120, 2005、参考 5.3.5.4-10: 金子堅一郎ら, 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 42-46, 2005、参考 5.3.5.4-11: 萩野谷和裕, 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書, 49-53, 2004

mg/kg) の静脈内投与に引き続きベンゾジアゼピン系薬剤を複数回投与しても発作の抑制がみられなかった患者と設定された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 0.2 mg/kg をボラス静脈内投与後、0.12 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が抑制又は 0.6 mg/kg/hr に達するまで増量すると設定され、ジアゼパム群では、0.6 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が抑制又は 6 mg/kg/hr に達するまで 5 分ごとに 0.6 mg/kg/hr ずつ増量すると設定された。いずれの群も、最終発作抑制後 6 時間以上継続投与した後、12～24 時間かけて漸減すると設定された。また、発作が抑制されてから 6 時間以上消失が持続した場合に有効と判定すると設定された。

評価例数は、本薬群 21 例 (平均 3.4 歳)、ジアゼパム群 19 例 (平均 4.1 歳) であった。

有効性について、有効率は本薬群 85.7% (18/21 例)、ジアゼパム群 89.5% (17/19 例)、投与開始から最初の発作消失までの時間 (中央値 (最小値, 最大値)) は、それぞれ 15 (3, 30) 分及び 15 (5, 40) 分であり、両群間で同程度であった。一方、薬剤投与中の発作の再発は本薬群 57% (12/21 例)、ジアゼパム群 16% (3/19 例) であり、有意差が認められた。最初の発作消失に要した投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、本薬群で 0.216 ± 0.108 mg/kg/hr、ジアゼパム群で 1.8 ± 1.2 mg/kg/hr であり、再発後の発作消失に要した投与量は、それぞれ 0.318 ± 0.156 及び 2.4 ± 1.2 mg/kg/hr であった。

安全性について、死亡が本薬群 8 例、ジアゼパム群 2 例に認められ、本薬群における死亡例のうち 5 例は髄膜脳炎、1 例は下痢による低ナトリウム血症、1 例は肝性脳症が原因であった。気道確保若しくは換気装置を必要とする呼吸不全のため又はその両方により気管内挿管を必要とした症例の割合は、本薬群 61.9% (13/21 例)、ジアゼパム群 84.2% (16/19 例) であった。換気装置を必要とした症例の割合は、本薬群 52.4% (11/21 例)、ジアゼパム群 47.4% (9/19 例) であり、そのうち本薬又はジアゼパム投与開始後に換気装置を必要とした症例は、それぞれ 4 及び 3 例であった。血圧低下が本薬群 38.1% (8/21 例)、ジアゼパム群 47.4% (9/19 例) に認められ、そのうち本薬又はジアゼパム投与開始後に血圧低下を示した症例はそれぞれ 6 及び 7 例であり、それぞれ 5 及び 4 例で強心療法を必要とした。

② McCormick EM et al, *Epilepsia*, 40(suppl 7): 160, 1999 (参考 5.3.5.1-2)

外国人小児てんかん重積状態患者 (平均 4.1 歳) を対象に、第一選択薬としての本薬及びロラゼパム静脈内投与の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 0.2 mg/kg をボラス静脈内投与し、発作が 5 分以上続く場合 0.1 mg/kg を追加投与すると設定された。ロラゼパム群 (評価例数 12 例) では、ロラゼパム 0.1 mg/kg をボラス静脈内投与し、発作が 5 分以上続く場合 0.05 mg/kg を追加投与すると設定された。

評価例数は、本薬群 15 例、ロラゼパム群 12 例であった。

有効性について、初回投与後の発作消失率は、本薬群 73.3% (11/15 例)、ロラゼパム群 66.7% (8/12 例) であり、追加投与後の最終的な発作消失率は、それぞれ 93.3% (14/15 例) 及び 66.7% (8/12 例) であった。

安全性について、挿管を必要とした被験者は、本薬群 1 例、ロラゼパム群 2 例であった。

③ Mahmoudian T et al, *J Res Med Sci*, 11: 1-5, 2006 (参考 5.3.5.1-3)

外国人小児難治性てんかん重積状態患者 (2 ヶ月～18 歳) を対象に、本薬静脈内投与及びバルプロ酸ナトリウム直腸内投与の有効性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、ジアゼパム 0.3 mg/kg の静脈内投与に続き、フェニトイン 20 mg/kg のボラス静脈内投与、フェノバルビタール 20 mg/kg のボラス静脈内投与で発作が消失せず（各薬剤の投与間隔は 15～20 分）、発作が 60～90 分持続している患者と設定された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 0.4 mg/kg をボラス静脈内投与後、0.2 mg/kg/hr で 20 分間持続静脈内投与した。発作が消失した場合はさらに 6 時間継続投与した後、漸減すると設定された。バルプロ酸群では、バルプロ酸ナトリウム 20 mg/kg を直腸内投与し、20 分以内に発作が消失した場合は、最初の投与から 12 時間後を起点として、24 時間の間に 20 mg/kg を 2 回に分けて経口投与すると設定された。

評価例数は、本薬群及びバルプロ酸群ともに 19 例であった。

有効性について、投与開始 20 分後までの発作消失率は、本薬群 84.2% (16/19 例)、バルプロ酸群 63.2% (12/19 例) であり、発作消失までの時間はそれぞれ 4.5 ± 0.5 分、 16.5 ± 0.8 分であった。

安全性について、いずれの群でも副作用は認められなかった。

④ Fallah R et al, *J Pediatr Neurol*, 5: 287-290, 2007 (参考 5.3.5.1-4)

外国人小児難治性けいれん性てんかん重積状態患者 (0.1～12 歳) を対象に、本薬及びリドカイン静脈内投与の有効性及び安全性を比較するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、ジアゼパム 0.2～0.3 mg/kg をボラス静脈内投与（発作が再発した場合は 5 分後に再投与）した後、フェニトイン 15～20 mg/kg を 20 分以上かけて静脈内投与し、発作が続く場合はフェノバルビタール 10 mg/kg を 10 分以上かけて静脈内投与した場合に、発作が再発した患者と設定された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 0.15 mg/kg をボラス静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失又は 0.36 mg/kg/hr に達するまで 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量すると設定された。発作が消失した場合は 24 時間継続投与した後、2 時間ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ減量すると設定された。リドカイン群では、リドカイン 1 mg/kg を 25 mg/min の速度で静脈内投与後、発作が消失しない又は再発した場合 1 mg/kg を再投与し、その後 15 分以内に発作が消失しなければ 1 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失又は 5 mg/kg/hr に達するまで 15 分ごとに 1 mg/kg/hr ずつ増量すると設定された。発作が消失した場合は 12 時間継続投与した後、1 時間ごとに 0.5 mg/kg/hr ずつ減量すると設定された。

評価例数は、本薬群 10 例 (平均 4.2 歳)、リドカイン群 10 例 (平均 3.4 歳) であった。

有効性について、発作消失率は、本薬群 20.0% (2/10 例)、リドカイン群 50.0% (5/10 例) であった。本薬群の発作消失例 2 例は、0.12 mg/kg/hr の投与により発作が消失した。

安全性について、いずれの群においても、電解質不均衡、肝酵素上昇並びに血中尿素窒素及びクレアチニン上昇は認められなかった。本薬群 3 例で低体温及びアシドーシスが、リドカイン群 1 例で徐脈が認められた。本薬群 7 例及びリドカイン群 2 例で挿管を必要とし、集中治療室 (以下、「ICU」) 滞在時間は本薬群で 9.2 ± 5.7 日、リドカイン群で 4.6 ± 3.4 日であった。

⑤ Mahvelati F et al, *Iran J Med Sci*, 32: 74-79, 2007 (参考 5.3.5.1-5)

外国人小児難治性てんかん重積状態患者を対象に、本薬及びプロポフォール静脈内投与の有効性及び安全性を比較するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、ジアゼパム、フェニトイン及びフェノバルビタールの静脈内投与を含む第一選択薬による治療にもかか

ならず、急性発作が 60 分以上持続している患者及び 1 時間に 2 回以上発作の再発があり、発作間に意識の回復のない患者とされた。組み入れられたすべての患者は全般性強直間代発作を有し、ジアゼパム 0.3 mg/kg、フェニトイン 20 mg/kg 及びフェノバルビタール 10 mg/kg の投与を受けていた。

用法・用量は、本薬群では、原則として、本薬 0.15 mg/kg をボーラス静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失しない場合は 15 分ごとに 0.36 mg/kg/hr まで増量すると設定された。発作が抑制された場合は、24 時間継続投与し、2 時間ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ減量すると設定された。プロポフォール群では、原則として、プロポフォール 1 mg/kg を 5 分かけてボーラス静脈内投与後、発作が消失しない場合は 1 mg/kg を再投与し、その後 2 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、最大 8 mg/kg/hr まで増量すると設定された。発作が抑制された場合は、24 時間継続投与し、持続静脈内投与速度の 5% の速度で減量すると設定された。

評価例数は、本薬群 16 例（平均 3.83 歳）、プロポフォール群 16 例（平均 5.08 歳）であった。

有効性について、発作消失率は、本薬群 37.5% (6/16 例)、プロポフォール群 62.5% (10/16 例) であった。発作が消失した症例のうち、本薬群で 33.3% (2/6 例)、プロポフォール群で 20.0% (2/10 例) が投与中止後に再発を認めた。

安全性について、副作用は、本薬群で徐脈に続く心停止（蘇生された）が 1 例、血清中クレアチン・ホスホキナーゼ上昇が 1 例認められ、プロポフォール群では、血清中クレアチン・ホスホキナーゼ上昇が 5 例、血清中トリグリセリド及びコレステロール上昇が 5 例認められた。本薬群 9 例及びプロポフォール群 11 例で挿管を必要とし、ICU 滞在時間（平均値（最小値、最大値））は、本薬群で 5.37 (2, 11) 日、プロポフォール群で 7.56 (2, 22) 日であった。

2) 国内後方視的臨床研究

- ① 大澤真木子ら、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書, 42-48, 2004（参考 5.3.5.4-1）、Hayashi K et al, *Pediatr Neurol*, 36: 366-372, 2007（参考 5.3.5.4-1-2）、大澤真木子ら、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 14 年度総括・分担研究報告書, 56-63, 2003（参考 5.3.5.4-1-3）

日本人小児けいれん重積症患者（1 ヶ月以上～16 歳未満、平均 4.1 歳）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するための後方視的多施設共同研究が実施された。

本薬の用法・用量、効果判定の時期、中止基準等は各施設によって異なるものであった。

解析対象は 358 機会であり、ボーラス静脈内投与を行わずに持続静脈内投与を行った 72 機会が含まれた。ジアゼパム坐剤等による家庭及び前医での治療を先行治療選択に含めた場合、本薬を第一選択としたものが 71 機会、第二選択が 115 機会、第三選択が 94 機会、第四選択が 54 機会、第五選択が 21 機会、第六選択が 3 機会であった。

有効性について、ボーラス静脈内投与での発作消失率は 56.6% (162/286 機会) であり、持続静脈内投与に移行した 134 機会での発作消失維持率は 88.8% (119/134 機会) であった。ボーラス静脈内投与で発作再燃、減少、やや減少、無効又は悪化であった 124 機会のうち持続静脈内投与に移行した 100 機会での発作抑制率は 49.0% (49/100 機会) であり、そのうちボーラス静脈内投与無効例 35 例での持続静脈内投与による発作抑制率は 11.8% (2/17 機会) であった。また、ボーラス静脈内投与を

行わずに持続静脈内投与を行った 72 機会での発作抑制率は 48.6% (35/72 機会) であった。なお、本薬の持続静脈内投与開始時間が重積症発症から 3 時間を超えると有効性が低下し、特に原因疾患がてんかんである集団でその傾向が顕著であった。

安全性について、治療中の死亡が脳炎脳症 9 例及び脳血管障害 1 例の計 10 例で認められたが、本薬との直接の関連は示唆されなかった。低酸素血症等の呼吸障害が 24.0% (86/358 機会) で認められ、本薬の関連が推定されたのは 9 機会であり、20 機会で因果関係の判定困難、57 機会で原因疾患又はけいれん重積症との関連が考えられた。治療中に気管内挿管及び人工呼吸管理を要したのは 71 機会であった。血圧循環抑制が 7.5% (27/358 機会) で認められ、本薬との関連が推定された症例はなく、2 機会で判定困難とされ、その他は原因疾患によるものと判定された。その他、意識回復後、本薬の持続静脈内投与の間に、ふらつき、興奮、傾眠、流涎、摂食困難等が認められたが、静脈内投与終了とともに改善した。

② 吉川秀人ら、*てんかん研究*, 22: 180-185, 2004 (参考 5.3.5.4-2)、吉川秀人、*厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書*, 29-32, 2005 (参考 5.3.5.4-2-2)、Yoshikawa H et al, *Brain Dev*, 22: 239-242, 2000 (参考 5.3.5.4-2-3)、山崎佐和子ら、*脳と発達*, 32: 73-75, 2000 (参考 5.3.5.4-2-4)

日本人小児けいれん重積症患者 (1 ヶ月～16 歳、平均 3.3 歳) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するための後方視的研究が実施された。てんかん重積状態は、けいれんが 30 分以上持続する場合又は意識の回復がないままけいれんが反復する状態が 30 分以上持続する場合と定義された。

本薬は、0.05～0.4 mg/kg をボーラス静脈内投与した後、0.06～0.6 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、有効であれば 6～24 時間後から漸減を開始するとの用法・用量で投与された。

解析対象は 71 例 89 機会であり、ボーラス静脈内投与のみの例が 8 機会、ボーラス静脈内投与後持続静脈内投与に移行した例が 81 機会であった。本薬を第一選択としたものが 42 機会、第二選択が 34 機会、第三選択が 12 機会、第四選択が 1 機会であった。

有効性について、30 分以内にけいれんが停止し、投与中止後 48 時間以上発作が抑制された場合を有効としたときの有効率は、84.3% (75/89 機会) であった。有効例での本薬投与量 (平均値 (最小値、最大値)) は、ボーラス静脈内投与で 0.151 (0.06, 0.3) mg/kg であり、持続静脈内投与で 0.145 (0.06, 0.32) mg/kg/hr であった。

安全性について、副作用として興奮状態及び呼吸抑制 (各 1 例) が認められたが、気管内挿管は不要であった。

なお、同時期にけいれんを主訴として同施設に入院した症例のうち、ジアゼパムの静脈内投与を行った 159 機会では、発作消失率は 66.7% (106/159 機会) で、14 機会で呼吸抑制が認められ、挿管又は人工呼吸管理を必要とした。

③ 皆川公夫ら、*脳と発達*, 35: 484-490, 2003 (参考 5.3.5.4-3)、皆川公夫ら、*脳と発達*, 30: 290-294, 1998 (参考 5.3.5.4-3-2)、皆川公夫、*日本小児臨床薬理学会雑誌*, 10: 40-43, 1997 (参考 5.3.5.4-3-3)

日本人小児けいれん重積及びけいれん群発患者 (1 ヶ月～20.1 歳、平均 4.4 歳) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するための後方視的研究が実施された。けいれん重積は、けいれん発作又は

非けいれん性てんかん発作が 30 分以上持続する場合とされ、けいれん群発は、発作が頻繁に反復するが発作間に意識が回復する場合と定義された。

本薬は、0.15 mg/kg を基準に静脈内投与した後、引き続き 0.1～0.15mg/kg/hr を持続静脈内投与し、けいれんが消失しない又は再発した場合は消失するまで最大 0.3～0.5 mg/kg/hr まで漸増し、けいれん消失後 24 時間にわたりけいれんの再発がなく全身状態が安定した場合は漸減するとの用法・用量で投与された。

解析対象は 45 例 82 機会であり、初回静脈内投与のみで持続静脈内投与に移行しなかった例が 3 機会、持続静脈内投与移行前に 2 回反復静脈内投与した例が 7 機会、持続静脈内投与から開始した例が 21 機会であった。けいれん重積は 58 機会、けいれん群発は 24 機会であり、本薬を第一選択としたものが 35 機会、第二選択が 47 機会であった。

有効性について、初回静脈内投与による発作消失率は、けいれん重積で 56.3% (27/48 機会)、けいれん群発で 7.7% (1/13 機会) であった。一旦抑制されたけいれんが再発した場合でも増量等により最終的にけいれんが抑制された場合を発作消失として評価した場合、持続静脈内投与開始後に発作が消失したのは、けいれん重積で 45.5% (25/55 機会)、けいれん群発で 37.5% (9/24 機会) であり、持続静脈内投与開始後から最終的なけいれん消失までの時間(平均値(最小値, 最大値))は 24 (10, 45) 分であった。初回静脈内投与も含めた場合、発作消失率は、けいれん重積で 89.7% (52/58 機会)、けいれん群発で 41.7% (10/24 機会) であった。

安全性について、副作用として喘鳴が 1 例 2 機会、軽度の呼吸抑制が 1 例 1 機会認められた。レイ症候群による死亡例が 2 例、人工呼吸管理を要した例が 15 例 16 機会認められたが、いずれも本薬との関連性は認められなかった。

④ 浜野晋一郎ら、*脳と発達*, 35: 304-309, 2003 (参考 5.3.5.4-4)、浜野晋一郎ら、*埼玉小児医療センター医学誌*, 21: 77-81, 2005 (参考 5.3.5.4-4-2)、浜野晋一郎、*厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書*, 32-35, 2004 (参考 5.3.5.4-4-3)

日本人小児けいれん重積症患者(0.2～18.4 歳、平均 3.7 歳)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するための後方視的研究が実施された。

本薬は、以下の用法・用量で投与された。まず本薬 0.15～0.40 mg/kg を 1～2 分かけて静脈内投与し、軽度改善のみで完全には重積が消失しない場合には追加投与可能とされた(初期導入静注)。初期導入静注が有効で再発予防が必要と判断された場合、0.06～0.18 mg/kg/hr で持続静脈内投与開始し、発作が完全に消失するまで約 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量した。減量は 2～3 時間ごとに 0.03～0.06 mg/kg/hr ずつ行った。薬剤選択順位については、ジアゼパムを第一選択薬とし、以後は担当医の判断で本薬、リドカイン、フェニトインを適宜使用することを原則としたが、以前に本薬の有効性が確認されている症例では、2 回目以降のけいれん重積時には本薬を第一選択として使用する場合もあった。

解析対象は 45 例 62 機会であり、初期導入静注のみで持続静脈内投与に移行しなかった例が 13 機会、他剤で発作が消失し、再発予防目的で本薬の持続静脈内投与のみ行った例が 9 機会であった。

有効性について、初期導入静注での有効率²³⁾は79.2% (42/53 機会) であり、そのうち初回投与による有効率は47.2% (25/53 機会) であった。初期導入静注で発作が消失し、持続静脈内投与に移行した29 機会において、有効率は72.4% (21/29 機会) あった。なお、持続静脈内投与中に12 機会が発作が再発し、8 機会では本薬の増量により発作抑制を得た。持続静脈内投与のみの症例では、4/9 機会では発作が再発することなく本薬を投与中止することができ、再発した5 機会中1 機会では、本薬の増量により発作が消失した。

安全性について、初期導入静注では、酸素飽和度の低下が副作用として1 例2 機会認められたが、酸素吸入のみで改善した。持続静脈内投与では、2 例3 機会では酸素飽和度の低下が、1 機会では減量中に不穏状態が副作用として認められた。酸素飽和度の低下を認めた3 機会中1 機会では、本薬の持続静脈内投与後にチオペンタールが持続投与され、人工呼吸管理となり、残りの2 機会では、酸素投与が行われた。

⑤ 浜野晋一郎ら、*脳と発達*, 37: 395-399, 2005 (参考 5.3.5.4-5)、浜野晋一郎、*厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16 年度総括・分担研究報告書*, 19-22, 2005 (参考 5.3.5.4-5-2)

日本人小児けいれん性てんかん重積状態及びけいれん頻発状態患者 (0.1~18.4 歳、平均3.7 歳) を対象に、抗けいれん薬 (本薬、ジアゼパム、リドカイン、フェニトイン及びチオペンタール) の有効性及び安全性を検討するための後方視的研究が実施された。けいれん性てんかん重積状態は、けいれんが30 分以上持続する患者又は意識の回復がすることなく断続的に繰り返す患者、けいれん頻発状態は、30 分未満のけいれん発作が3 時間に1 回以上の頻度で3 回以上繰り返す患者と定義された。

本薬の用法・用量、薬剤選択順位は国内後方視的臨床研究④と同一である²⁴⁾。

解析対象は138 例177 機会であり、けいれん性てんかん重積状態が164 機会、けいれん頻発が13 機会であった。薬剤の選択順位、投与機会数、有効率²³⁾ 及び副作用発現状況は表2 のとおりであった。

表2 薬剤の選択順位、投与機会数、有効率及び副作用発現状況

	本薬	ジアゼパム	リドカイン	フェニトイン	チオペンタール
第一選択	15 機会	157 機会	4 機会	1 機会	0 機会
第二選択	54 機会	5 機会	33 機会	24 機会	0 機会
第三選択	25 機会	2 機会	19 機会	11 機会	7 機会
第四選択	5 機会	0 機会	4 機会	5 機会	7 機会
第五選択	0 機会	0 機会	0 機会	0 機会	7 機会
有効率	57.6% (57/99 機会)	36.0% (59/164 機会)	41.7% (25/60 機会)	39.0% (16/41 機会)	90.5% (19/21 機会)
副作用	8.1% (8/99 機会)	4.9% (8/164 機会)	3.3% (2/60 機会)	2.4% (1/41 機会)	81.0% (17/21 機会)
重度の副作用 ^{a)}	2 機会	4 機会	0 機会	0 機会	15 機会

a) 気管内挿管、人工呼吸装置装着等を要したもの

⑥ 菊池健二郎ら、*日本小児科学会雑誌*, 116: 687-692, 2012 (参考 5.3.5.4-6)

日本人小児けいれん性てんかん重積状態患者 (0.2~17 歳、平均3.5 歳) を対象に、抗てんかん薬 (本薬、ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトイン、リドカイン及びチオペンタール) の有効性及び安全性を検討するための後方視的研究が実施された。けいれん性てんかん重積状態は、一つの

²³⁾ 初期導入静注では投与後15 分以内に発作が消失した場合、持続静脈内投与では24 時間以上発作の再発を認めず、投与中止後48 時間以内に再発を認めなかった場合を有効と判定した。

²⁴⁾ 国内後方視的臨床研究④及び⑤は同一施設で実施されており、調査対象期間はそれぞれ1997 年10 月1 日~2001 年12 月31 日及び1997 年10 月1 日~2004 年3 月31 日であることから、一部の症例は重複している可能性が考えられる。

発作が 30 分以上持続する場合又は発作が断続的に出現し、間欠期の意識が回復しない場合と定義された。

本薬の用法・用量及び薬剤選択順位は、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）に準拠するよう周知したが、統一された規定はなかった。薬剤を静脈内投与又は持続静脈内投与し、24 時間以上けいれんの再発を認めなかった場合を有効と判定した。

解析対象は 155 例 189 機会であり、薬剤投与前に 12 機会が発作が自然消失した。抗てんかん薬の静脈内投与が行われた 177 機会における薬剤の選択順位、投与機会数、有効率及び副作用発現状況は表 3 のとおりであった。本薬のボラス静脈内投与が有効であった 31 機会の累積投与量（平均値 ± 標準偏差）は $0.26 \pm 0.16 \text{ mg/kg}$ であったのに対し、無効であった 41 機会では $0.45 \pm 0.22 \text{ mg/kg}$ であった。本薬の持続静脈内投与が有効であった 15 機会の最大投与量は $0.25 \pm 0.09 \text{ mg/kg/hr}$ であったのに対し、無効であった 12 機会では $0.24 \pm 0.11 \text{ mg/kg/hr}$ であった。

表 3 薬剤の選択順位、投与機会数、有効率及び副作用発現状況

	本薬静脈内投与		ジアゼパム	フェノバルビタール	フェニトイン	リドカイン	チオペンタール
	ボラス	持続					
第一選択	43 機会	0 機会	123 機会	5 機会	6 機会	0 機会	0 機会
第二選択	26 機会	13 機会	3 機会	14 機会	3 機会	1 機会	1 機会
第三選択	3 機会	9 機会	0 機会	14 機会	3 機会	1 機会	3 機会
第四選択	0 機会	4 機会	1 機会	3 機会	1 機会	0 機会	1 機会
第五選択	0 機会	0 機会	0 機会	2 機会	0 機会	0 機会	2 機会
第六選択	0 機会	1 機会	0 機会	0 機会	0 機会	0 機会	0 機会
有効率	43.1% (31/72 機会)	55.6% (15/27 機会)	70.1% (89/127 機会)	71.1% (27/38 機会)	38.5% (5/13 機会)	0.0% (0/2 機会)	57.1% (4/7 機会)
副作用	11.1% (8/72 機会)	37.0% (10/27 機会)	11.8% (15/127 機会)	15.8% (6/38 機会)	15.4% (2/13 機会)	0.0% (0/2 機会)	71.4% (5/7 機会)
重度の副作用 ^{a)}	1 機会	9 機会	1 機会	1 機会	0 機会	0 機会	5 機会

a) 気管内挿管、人工呼吸管理、昇圧剤の使用を要したもの

< 審査の概略 >

(1) 第Ⅲ相試験の試験計画の適切性について

1) 試験デザインについて

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）を非盲検非対照試験として実施した経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえ、第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として計画したことを説明した。

- 薬剤治療を要すると考えられるてんかん重積状態の国内患者数は、小児対象の後方視的疫学研究結果等²⁵⁾ から、年間 5000 人未満と推測された。また、てんかん重積状態という臨床的に重篤かつ緊急処置を必要とする患者が対象であり、休日及び夜間を含む救急医療現場での治験実施可能性を考慮すると、多数例の集積は困難であると考えられたこと。
- 試験計画立案当時既に、本薬の小児のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性に関する知見として、海外で実施された無作為化非盲検比較試験及び非盲検非対照試験並びに国内で実施

²⁵⁾ 大澤真木子, 厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書, 13-15, 2004、大澤真木子, 厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 9-11, 2005、平成 20 年度 厚生労働省大臣官房統計情報部「患者調査」第 39 表, 第 100 表、2008 年度医薬品市場統計 (IMS 調査)

された後方視的臨床研究の報告²⁶⁾ が得られており、国内においても適応外での一定の使用実績があったこと。

その上で申請者は、第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施するに当たり、有効性評価において一定の精度を担保するために、適切な治療効果の閾値を設定した上で、ポーラス静脈内投与時の発作消失率が当該閾値を上回ることを示す計画としたことを説明した。そして申請者は、国内後方視的研究の報告 5 報²⁷⁾ において、第Ⅲ相試験でのポーラス静脈内投与時の用量 (0.1~0.6 mg/kg)、薬剤選択順 (第二選択薬) 等の条件を満たす患者での発作抑制率は 69.2% (270/390 機会、95%信頼区間: 64.4~73.8%) であったことから第Ⅲ相試験における発作消失率の期待値を 70.0%と想定し、これらの情報及びジアゼパム無効例において半数の患者で発作が消失することは臨床的意義があるとの専門医の意見を踏まえ、閾値を 50.0%と設定したことを説明した。

2) 対象患者について

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験) における「てんかん重積状態」に係る選択基準¹¹⁾ 及び治療歴に関する選択基準¹²⁾ の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験の対象とする「てんかん重積状態」とは、国際抗てんかん連盟の「発作がある程度の長さ以上に続くか又は短い発作でも反復し、その間意識の回復がないもの」(Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, *Epilepsia*, 22: 489-501, 1981) との定義を基本としたことを説明した。そして申請者は、発作の持続時間について一定の見解はないが、ヒビのてんかん重積状態モデルを用いた試験において、重積状態が約 30 分以上持続すると不可逆的な神経損傷を引き起こされたとの報告 (Meldrum BS et al, *Arch Neurol*, 28: 10-17, 1973) 等に基づき、30 分以上とする考え方が一般的であること (Knake S et al, *Epilepsia*, 42: 714-718, 2001、Riviello JJ Jr, *Neurology*, 67: 1542-1550, 2006) を説明した。一方で申請者は、最も多くみられる全般性強直間代けいれんは、通常は数分で終息し、5 分以上持続することは稀であり、また、5 分以上持続すると自然軽快し難いとの報告 (Lowenstein DH et al, *Epilepsia*, 40: 120-122, 1999) 等に基づき、発作が 5 分以上持続した場合、治療を開始すべきとする考え方も提唱されていること (Chen JW et al, *Lancet Neurol*, 5: 246-256, 2006) を説明した。その上で申請者は、米国でのロラゼパム注射剤のてんかん重積状態に係る承認申請に用いられた臨床試験の選択基準において、全般性強直間代けいれんの持続時間は 15 分以上と規定されていたこと (U.S. Food and Drug Administration, *ATIVAN Review*, 18140/S003, 1997) を踏まえ、本剤の第Ⅲ相試験においても、てんかん重積状態の既往歴が明らかでない患者では、適切な患者選択の観点から発作の最低持続時間を 15 分と設定したことを説明した。また申請者は、ロラゼパム注射剤を用いたてんかん重積状態に対するより最近の海外臨床試験では、発作の持続時間は 5 分以上と規定されていたこと (Alldredge BK, *N Engl J Med*, 345: 631-637, 2001) を踏まえ、てんかん重積状態の既往歴が明らかな患者では、可能な限り速やかに本剤の投与が可能となるよう、発作の最低持続時間を 5 分と設定したことを説明した。

²⁶⁾ 参考 5.3.5.1-1~5.3.5.1-4、参考 5.3.5.2-4、参考 5.3.5.4-1-3、参考 5.3.5.4-2、参考 5.3.5.4-2-2、参考 5.3.5.4-4、参考 5.3.5.4-4-2、参考 5.3.5.4-4-3、参考 5.3.5.4-5、参考 5.3.5.4-5-2、参考 5.3.5.4-7、参考 5.3.5.4-8、参考 5.3.5.4-9、参考 5.3.5.4-10、参考 5.3.5.4-11、大澤真木ら、厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 33-38, 2005、Yamamoto H et al, *Brain Dev*, 29: 559-564, 2007、山本仁ら、厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 47-48, 2005

²⁷⁾ 参考 5.3.5.4-1、参考 5.3.5.4-2-2、参考 5.3.5.4-4-2、参考 5.3.5.4-5、参考 5.3.5.4-9

次に申請者は、本剤の有効性に関する既知の情報において、本薬が第一選択薬として投与されていたのは海外の一試験のみであり、国内の報告はほとんどが治療歴としてジアゼパムが無効であった患者が再発した際の第一選択薬として本薬を投与したときの成績であったことを説明した。さらに申請者は、国内の小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）では、血管確保が可能な患者では、本薬の静脈内投与はジアゼパムに次ぐ第二選択薬とされていたことより、本剤は小児てんかん重積に対する第二選択薬以降の薬剤と位置付けられると考え、第Ⅲ相試験の対象患者を、初発患者及び再発患者でジアゼパムの静脈内投与により発作をコントロールできなかった患者（対象Ⅰ）及び治療歴としてジアゼパムの静脈内投与が無効であった再発患者（対象Ⅱ）としたことを説明した。その上で申請者は、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）において、第一選択薬としてジアゼパム 0.3～0.5 mg/kg の静脈内投与が推奨されていたこと、日本神経学会によるてんかん治療ガイドライン 2002 において、ジアゼパム 0.2 mg/kg を投与後 5 分経過しても発作が止まらない場合には、再度同量を静脈内投与することが推奨されていたこと（てんかん治療ガイドライン作成小委員会, *臨床神経学*, 42: 557-597, 2002）を踏まえ、対象Ⅰの選択基準として、ジアゼパムの累積投与量を「0.3～0.5 mg/kg」、発作消失の判定時間を「5 分以内」と設定したことを説明した。そして申請者は、対象Ⅱについては、ジアゼパムの有効性を判定するためには、少なくとも小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）に記載されている最小用量以上の投与が必要と考えたことから、過去のジアゼパムの累積投与量として「0.3 mg/kg 以上」を設定したことを説明した。なお申請者は、ジアゼパムの用法・用量における成人での初回投与量は 10 mg と規定されていたことから、体重が 33 kg を超える患者が組み入れられた際の安全性を考慮し、試験開始後にジアゼパム 1 回量 10 mg を投与された患者であれば、累積投与量が 0.3 mg/kg に達していなくても組み入れ可能と変更したこと、当該変更前に組み入れられた被験者はいなかったことを説明した。

機構は、対象患者を小児に限定した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床開発を開始するにあたり、国内で実施する第Ⅲ相試験だけでなく、本薬の国内外臨床報告も利用して本剤の有効性及び安全性を評価する計画としていたが、成人てんかん重積状態患者を対象とした臨床試験は、海外で実施された 16～87 歳の難治性全般けいれん性てんかん重積状態 19 例を対象とした非盲検非対照試験（Ulvi H et al, *Neurol Sci*, 23: 177-182, 2002）及び 20～74 歳のてんかん重積状態患者 20 例を対象とした非盲検非対照試験（Galvin GM et al, *Arch Emerg Med*, 4: 169-172, 1987）の 2 報のみと極めて限られていたことを説明した。したがって申請者は、第Ⅲ相試験は小児のみを対象として実施し、本薬の国内外臨床報告も踏まえて、小児てんかん重積状態患者における本剤の有効性及び安全性を評価する計画としたことを説明した。

3) 主要評価項目について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）の主要評価項目は FAS のボーラス期最終評価時における発作消失率と設定されているが、発作消失の判定基準¹⁴⁾ の設定根拠及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験での発作消失の判定には、米国でのロラゼパム注射剤のてんかん重積状態に係る承認申請に用いられた臨床試験と同じ定義（「投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分まで発作が再発しない」(U.S. Food and Drug Administration, *ATIVAN Review*, 18140/S003, 1997)）

を用いたことを説明した。その上で申請者は、国内外の診療ガイドライン（5.4-10、5.4-23、5.4-25）では、小児又は成人のてんかん重積状態に対し、第一選択薬（ジアゼパム又はロラゼパム）の静脈内投与後 5～10 分程度で次の処置に関する判断を行うことが推奨されていることを踏まえると、発作消失の判定基準のうち「投与終了後 10 分以内に発作が消失」については、薬剤の即効性を評価する上で適切と考えることを説明した。そして申請者は、国内治療ガイドラインで第一選択薬とされているジアゼパムのてんかん重積状態に対する作用持続時間は 20～30 分と報告されていること（Treiman DM, *Epilepsia*. 30: S4-10, 1973）を踏まえると、発作消失の判定基準のうち「投与終了後 30 分までに発作が再発しない」については、効果の持続性を評価する上で適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床開発計画時に、本薬のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性に関する知見は国内外で既に集積しており、第Ⅲ相試験はそれらの既知の情報における有効性及び安全性を確認することを目的として実施されたことを踏まえると、第Ⅲ相試験を治療効果の閾値を設定した非盲検非対照試験として実施したことに大きな問題はないと考える。また機構は、第Ⅲ相試験の対象患者及び主要評価項目の設定についても大きな問題はないものとする。

（2）第Ⅲ相試験の計画変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）の目標症例数を 49 例と設定したのに対し、総投与症例数が 36 例に留まった経緯及び目標症例数未達であることの有効性評価への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験の実施時には既に本薬のてんかん重積状態に対する保険償還が認められていたこともあり、ジアゼパムではなく本薬を第一選択薬として使用する医療機関が少なからずあったこと、事前同意取得患者 〇例のうち 〇例ではてんかん重積状態の再発がなかった等の理由から治験薬の投与に至らなかったこと、夜間や休日等の治験協力者が不在の時間帯に対象患者が搬入された際は治験への組み入れが見送られる場合があったこと、事前同意を取得している場合であっても迅速な処置のため、治験実施施設以外の近隣の救急医療機関に搬送される場合があったこと、同意取得方法として事前同意に加え緊急用の同意も設定したが、緊急用の同意取得例は 〇例にとどまったこと等の理由により、症例の集積が難行したことを説明した。その上で申請者は、治験実施医療機関の追加、治験実施期間の延長、医療機関への患者受け入れ時間拡大の依頼、ジアゼパムの治療歴に関する選択基準の変更等の方策を実施したが、依然として症例の集積は困難であったため、目標症例数に未達ではあったが試験を終了したことを説明した。しかしながら申請者は、第Ⅲ相試験における FAS（34 例）での発作消失率の 95%信頼区間の下限値は閾値として設定した 50.0%を上回ったこと、試験を継続し、目標症例数 49 例まで組み入れた場合に 95%信頼区間下限値が閾値を上回らなくなるのは、発作消失例が未達例 15 例中 1 例以下の場合であることを踏まえると、未達例の結果から FAS（34 例）の結果が覆る可能性は低いことから、第Ⅲ相試験の成績により小児のてんかん重積状態に対する本剤の有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験において、試験開始後に選択基準の「ジアゼパム静脈内投与が無効」の定義¹²⁾が変更されているが、変更の経緯と有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験では、当初「過去のジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった再発患者」（対象Ⅱ）を「過去1年以内の診療録より、累積0.3 mg/kg以上のジアゼパム静注を行い、発作が消失しなかったことが確認できる患者」と定義していたが、症例集積が思わしくなかったことから、同じ小児患者が何度もてんかん重積状態を引き起こす場合、一般的に後に起こるほど難治であると考えられること等を踏まえると、過去にジアゼパムの静脈内投与が無効であった場合には、その履歴の時期によらず試験に組み入れることに問題はないとの医学専門家の意見を基に、組み入れ促進のために「診療録より、直近のジアゼパム静注（累積0.3 mg/kg以上）の結果、発作が消失しなかったことが確認できる患者」と定義を変更したことを説明した。その上で申請者は、当該選択基準の変更前後でのボーラス期の最終評価時における発作消失率は表4のとおりであり、対象Ⅱの対象例数は変更前6例、変更後8例と少なく、対象Ⅱでの結果から選択基準の変更が有効性に及ぼした影響を検討することは困難であるが、全体集団では変更前後で発作消失率に大きな差異はなかったことを踏まえると、選択基準の変更が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えることを説明した。

表4 第Ⅲ相試験ボーラス期の最終評価時における対象Ⅱの基準変更前後の発作消失率（FAS）

解析対象集団	変更前後	評価例数	発作消失例数	発作消失率 (%) [95%信頼区間]
全体	変更前	20	16	80.0 [56.3, 94.3]
	変更後	14	14	100.0 [76.8, 100.0]
対象Ⅱ ^{a)}	変更前	6	4	66.7 [22.3, 95.7]
	変更後	8	8	100.0 [63.1, 100.0]

a) 過去のジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった再発患者

機構は、目標症例数未達で試験を終了したことにより、統計学的には第Ⅲ相試験成績から期待された有効性が確認されたと結論することはできないと考える。しかしながら機構は、本邦では既に既存の本薬注射剤が適応外で使用されていること、本邦におけるてんかん重積状態患者を対象とする治験の実施体制には限界があることを考慮すると、試験を継続した場合にも短期間でさらなる症例の集積が困難であることは理解でき、目標症例数未達で本試験を終了したことはやむを得ないものとする。その上で機構は、本試験で一定の症例数のデータが集積していることを考慮すると、それらのデータが、国内外の教科書、ガイドライン及び総説の記載、臨床報告における有効性に関する成績と矛盾しないことが確認されれば、本剤の有効性について一定の結論を導くことは可能と考え、次項にてさらに検討を行った。なお機構は、ジアゼパム静脈内投与無効例に係る選択基準変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響は大きなものではないと判断した。

(3) 本剤の有効性について

1) 本剤のボーラス静脈内投与の有効性について

機構は、小児のてんかん重積状態に対して本剤をボーラス静脈内投与した際の有効性について、公表文献等の情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児のてんかん重積状態を対象とした本剤の第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験)及び本薬の国内外臨床報告(参考 5.3.5.1-1～5.3.5.1-5、参考 5.3.5.2-2～5.3.5.2-5、参考 5.3.5.4-1～5.3.5.4-11)のうち、ボーラス静脈内投与後の有効性評価が実施された試験・研究における発作消失率は表5のとおりであり、第一選択薬の位置付けで実施された海外臨床試験では発作消失率が90%を超えて

いたこと、海外で第一選択薬として推奨されているロラゼパムの静脈内投与と比較しても同程度以上の効果が認められていることを説明した。また申請者は、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)(5.4-7)では、できるだけ速やかに発作を完全抑制することが必要とされているが、第Ⅲ相試験では、ボラス静脈内投与で発作が消失した30例における発作消失に要した時間²⁸⁾の中央値(最小値, 最大値)は9.5(0, 74)分、初回投与で発作が消失した25例における発作消失に要した時間は5.0(0, 15)分であり、5分以内に発作が消失した被験者の割合は38.2%(13/34例)であったことを説明した。そして申請者は、小児のてんかん重積状態に対してジアゼパム及びロラゼパムの静脈内投与を第一選択薬として用いた海外臨床報告(Qureshi A et al, *Seizure*, 11: 141-144, 2002)²⁹⁾において、初回投与後に発作が消失した被験者における発作消失に要した時間の中央値(最小値, 最大値)は、ジアゼパム(11例)で3(0.2, 15)分、ロラゼパム(16例)で5(0.2, 15.0)分、5分以内に発作が消失した被験者の割合はそれぞれ53%(9/17例)及び42%(13/31例)であり、試験デザイン、薬剤の選択順位等が異なるため、直接的な比較は困難であるものの、本剤の第Ⅲ相試験成績と大きく異ならなかったことを説明した。

以上より申請者は、海外臨床試験及び国内外臨床研究において、小児のてんかん重積状態に対する本剤のボラス静脈内投与は臨床的に意義のある有効性を示しており、本剤の第Ⅲ相試験成績においても同様の有効性が認められていると考えることを説明した。

²⁸⁾ 初回ボラス静脈内投与開始からボラス期最終評価での発作消失までの時間。

²⁹⁾ 2つの異なる時期(期間A: 1997年9月~1998年3月、期間B: 1999年3月~2000年3月)に病院を受診した小児てんかん重積患者に対し、期間Aではジアゼパム(用法・用量: 0.3 mg/kgを静脈内投与。10分以内に発作が消失しない場合0.3 mg/kgを追加投与)を、期間Bではロラゼパム(用法・用量: 0.1 mg/kgを静脈内投与。10分以内に発作が消失しない場合0.1 mg/kgを追加投与)を投与した際のデータを収集した。なお、ジアゼパム群の65%、ロラゼパム群の59%で、病院到着までの間にジアゼパムの直腸内投与を受けていた。

表5 第Ⅲ相試験及び国内外臨床報告における小児てんかん重積状態患者での発作消失率（ボラス静脈内投与）

資料	薬剤選択順位	本薬の用法・用量	投与群（評価数）	発作消失率（消失数）
第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1)	第二選択	0.15 mg/kg (0.1 mg/kg も可) を静脈内投与し、発作が消失するまで又は累積 0.6 mg/kg に達するまで、本剤 0.1~0.3 mg/kg/回を追加投与する。	本剤 (34 例)	88.2% (30 例) ^{b)} (初回投与: 73.5% (25 例))
海外臨床報告				
McCormick ら, 1999 (参考 5.3.5.1-2)	第一選択	0.2 mg/kg を静脈内投与し、発作が 5 分以上続く場合、0.1 mg/kg を追加投与する。	本薬 (15 例)	93.3% (14 例) ^{c)} (初回投与: 73.3% (11 例))
			ロラゼパム (12 例)	66.7% (8 例) ^{c)} (初回投与: 66.7% (8 例))
Papavasiliou ら, 2009 (参考 5.3.5.2-2)	第一選択	0.1 mg/kg を静脈内投与し、発作が 5 分以上続く場合、0.1 mg/kg を最大 5 回まで追加投与する。	本薬 (76 機会)	90.8% (69 機会) ^{d)} (初回投与: 52.6% (40 機会))
国内臨床報告				
大澤ら, 2004 (参考 5.3.5.4-1)	不明	統一された規定なし。	本薬 (286 機会)	56.6% (162 機会) ^{e)}
皆川ら, 2003 (参考 5.3.5.4-3)	第一又は第二 選択	0.15 mg/kg を基準に静脈内投与する。	本薬 (61 機会 ^{a)})	45.9% (28 機会) ^{e)}
浜野ら, 2003 (参考 5.3.5.4-4)	不明	0.15~0.40 mg/kg を 1~2 分かけて静脈内投与し、軽度改善のみで完全には重積が消失しない場合には追加投与する（初期導入静注）。	本薬 (53 機会)	79.2% (42 機会) (初回投与: 47.2% (25 機会) ^{d)}
菊池ら, 2012 (参考 5.3.5.4-6)	第一選択: 43 機会 第二選択以降: 29 機会	統一された規定なし。	本薬 (72 機会)	43.1% (31 機会) ^{e)}

a) 発作が頻繁に反復するが、発作間に意識が回復する状態であった 13 機会を含む。

b) 発作消失の定義: 投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分まで発作が再発しない。

c) 発作消失の定義について記載なし。

d) 発作消失の定義: 投与後 15 分以内に発作が消失。

e) 発作消失の定義: 投与後 24 時間以上発作の再発を認めない。

2) 本剤の持続静脈内投与の有効性について

機構は、小児のてんかん重積状態に対して本剤を持続静脈内投与した際の有効性について、公表文献等の情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児のてんかん重積状態を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験) 及び本薬の国内外臨床報告 (参考 5.3.5.1-1~5.3.5.1-5、参考 5.3.5.2-2~5.3.5.2-5、参考 5.3.5.4-1~5.3.5.4-11) のうち、持続静脈内投与後の有効性評価が実施された試験・研究における発作消失率は表 6 及び表 7 のとおりであり、ほとんどの報告で 50%を上回っていたこと、海外比較試験では国内外で第一選択薬として推奨されているジアゼパムの静脈内投与と比較して同程度の効果が認められていることを説明した。なお申請者は、リドカイン又はプロポフォールとの比較試験 (参考 5.3.5.1-4、参考 5.3.5.1-5) における本薬の持続静脈内投与時の発作消失率は 50%を下回っているが、これらの試験では、対象患者が極めて難治なてんかん重積患者 (ジアゼパム、フェニトイン及びフェノバルビタール無効例) であったこと、第Ⅲ相試験と比較して用法・用量が低かったこと等が要因として考えられることを説明した。

表6 第Ⅲ相試験及び海外臨床報告における小児てんかん重積状態患者での発作消失率（持続静脈内投与）

資料	薬剤 選択順位	本薬の用法・用量	投与群（評価数）	発作消失率 （消失数）
第Ⅲ相試験 （5.3.5.2-1）	第二選択	ボーラス期終了後、0.1 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が再発した場合は発作が消失しない場合は 0.05～0.1 mg/kg/hr ずつ最大 0.4 mg/kg/hr まで増量する。最終発作消失後 24 時間まで継続投与する。	本剤（12 例）	66.7%（8 例） ^{a)}
Singhi ら, 2002 （参考 5.3.5.1-1）	第三選択	0.2 mg/kg を静脈内投与後、0.12 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が抑制又は 0.6 mg/kg/hr に達するまで増量する。最終発作抑制後 6 時間以上継続投与する。	本薬（21 例）	85.7%（18 例） ^{b)}
			ジアゼパム（19 例）	89.5%（17 例） ^{b)}
Mahmoudian ら, 2006 （参考 5.3.5.1-3）	第四選択	0.4 mg/kg を静脈内投与後、0.2 mg/kg/hr で 20 分間持続静脈内投与する。発作が消失した場合はさらに 6 時間継続投与する。	本薬（19 例）	84.2%（16 例） ^{c)}
			バルプロ酸 ナトリウム（19 例）	63.2%（12 例） ^{c)}
Fallah ら, 2007 （参考 5.3.5.1-4）	第四選択	0.15 mg/kg を静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失又は 0.36 mg/kg/hr に達するまで 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量する。発作が消失した場合は 24 時間継続投与する。	本薬（10 例）	20.0%（2 例） ^{c)}
			リドカイン（10 例）	50.0%（5 例） ^{c)}
Mahvelati ら, 2007 （参考 5.3.5.1-5）	第四選択	原則として、本薬 0.15 mg/kg を静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失しない場合は 15 分ごとに 0.36 mg/kg/hr まで増量する。発作が抑制された場合は 24 時間継続投与する。	本薬（16 例）	37.5%（6 例） ^{c)}
			プロポフォール （16 例）	62.5%（10 例） ^{c)}
Salehi Omran ら, 2009 （参考 5.3.5.2-3）	第四選択	0.15 mg/kg を静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失するまで 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ 0.36 mg/kg/hr まで増量する。発作が消失した場合は 24 時間継続投与する。	本薬（35 例）	80.0%（28 例） ^{c)}
Rivera ら, 1993 （参考 5.3.5.2-4）	第四選択	0.15 mg/kg を静脈内投与後、0.06 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が消失するまで 15 分ごとに増量する。発作が消失した場合は、12 時間消失が維持されるまで継続投与する。	本薬（24 例）	100.0%（24 例） ^{c)}
Fayyazi ら, 2011 （参考 5.3.5.2-5）	第三又は第 四選択	0.2 mg/kg を静脈内投与後、0.06～0.6 mg/kg/hr を持続静脈内投与する（低用量群）。0.6 mg/kg/hr の持続静脈内投与が無効であった場合、発作が完全に消失又は 1.8 mg/kg/hr に達するまで 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量する（高用量群）。	本薬低用量（24 例）	33.3%（8 例） ^{d)}
			本薬高用量（10 例）	50.0%（5 例） ^{d)}

a) 持続静脈内投与期終了時に発作が消失している症例の割合。

b) 発作消失の定義: 薬剤投与により発作が消失してから 6 時間以上発作消失が持続する。

c) 発作消失の定義について記載なし。

d) 良好な反応を示した症例の割合（「良好な反応」の定義については記載なし）。

表 7 第Ⅲ相試験及び国内臨床報告における小児てんかん重積状態患者での発作消失率（持続静脈内投与）

資料	薬剤 選択順位	本薬の用法・用量	投与群（評価数）	発作消失率 （消失数）
第Ⅲ相試験 （5.3.5.2-1）	第二選択	ボーラス期終了後、0.1 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が再発した場合は0.05～0.1 mg/kg/hr ずつ最大 0.4 mg/kg/hr まで増量する。最終発作消失後 24 時間まで継続投与する。	本剤（12 例）	66.7%（8 例） ^{d)}
大澤ら, 2004 （参考 5.3.5.4-1）	不明	統一された規定なし。	本薬（323 機会 ^{a)} ）	①88.8%（119 機会） ②49.0%（49 機会） ③11.8%（2 機会） ④48.6%（35 機会） ^{e)}
皆川ら, 2003 （参考 5.3.5.4-3）	第一又は第二 選択	0.15 mg/kg を基準に静脈内投与した後、引き続き 0.1～0.15mg/kg/hr を持続静脈内投与し、けいれんが消失しない又は再発した場合は消失するまで最大 0.3～0.5 mg/kg/hr まで漸増する。けいれん消失後 24 時間にわたりけいれんの再発がなく全身状態が安定した場合は漸減する。	本薬（51 機会 ^{b)} ）	66.7%（34 機会） ^{e)}
浜野ら, 2003 （参考 5.3.5.4-4）	不明	初期導入静注が有効で再発予防が必要と判断された場合、0.06～0.18 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、発作が完全に消失するまで約 15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量する。	本薬（29 機会）	72.4%（21 機会） ^{d)}
菊池ら, 2012 （参考 5.3.5.4-6）	第二選択: 13 機会 第三選択以 降: 14 機会	統一された規定なし。	本薬（27 機会 ^{c)} ）	55.6%（15 機会） ^{g)}
阪上ら, 2005 （参考 5.3.5.4-9）	第一選択: 1 機 会 第二選択: 20 機会	0.15 mg/kg を基準に静脈内投与した後、引き続き 0.2 mg/kg/hr を基準に持続静脈内投与を開始し、発作が消失するまで最大 0.3～0.5 mg/kg/hr まで漸増する。	本薬（21 機会）	90.5%（19 機会） ^{h)}

- a) ①ボーラス静脈内投与で発作が消失した集団（134 機会）、②ボーラス静脈内投与で発作再燃、減少、やや減少、無効又は悪化であった集団（100 機会）、③ボーラス静脈内投与で無効であった集団（17 機会）、④ボーラス静脈内投与を行わなかった集団（72 機会）
 b) 発作が頻繁に反復するが、発作間に意識が回復する状態であった 24 機会を含む。ボーラス静脈内投与を行わずに持続静脈内投与を行った 21 機会を含む。
 c) ボーラス静脈内投与を行わずに持続静脈内投与を行った機会が含まれるか不明。
 d) 持続静脈内投与期終了時に発作が消失している症例の割合。
 e) 発作消失の定義について記載なし。
 f) 発作消失の定義: 24 時間以上発作の再発を認めず、減量中止後 48 時間以内に再発を認めない。
 g) 発作消失の定義: 投与後 24 時間以上発作の再発を認めない。
 h) 本薬の次に他の薬剤の投与が行われなかった機会の割合。

以上より申請者は、海外臨床試験及び国内外臨床研究の成績を踏まえると、本薬のボーラス静脈内投与後に発作の再発が懸念される場合は、引き続き持続静脈内投与を行うことにより長時間安定した発作抑制効果の維持が期待できると考えられ、本剤の第Ⅲ相試験においても同様の有効性が認められていることを説明した。

機構は、「（2）第Ⅲ相試験の計画変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響について」の項で述べたとおり、統計学的には第Ⅲ相試験成績から小児のてんかん重積状態に対する本剤の有効性が確認されたとは結論できないと考えるが、集積された 34 例の有効性データは、これまでに報告されている本薬の海外臨床試験成績や国内の後方視的研究の結果と矛盾するものではなく、本剤の小児のてんかん重積状態に対する有効性を期待できると結論することは可能と考える。その上で機構は、本薬のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性については国内外の公表文献等から一定の情報が集積していること、本邦の医療現場においては既に既存の本薬注射剤が適応外使用されている状況も勘案すると、現時点で本剤を医療現場に提供することが適切と考えるが、最終的には専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

(4) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）のボーラス期最終評価における背景因子別の発作消失率は表 8 のとおりであり、部分集団間で有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、第Ⅲ相試験では実施可能性を考慮し、治験薬投与 2 週より前であれば、本薬注射剤の使用歴がある患者であっても組み入れを許容したが、使用歴の有無について情報収集を行わなかったため、本薬による前治療が本剤の有効性評価に及ぼした影響は明らかでないことを説明した。また申請者は、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）では、本薬は群発性けいれん重積状態では効果が低い場合があると記載されているが、これは本薬のボーラス静脈内投与時について言及したものであること（須貝研司, *小児科診療*, 70: 119-127, 2007）を説明した上で、第Ⅲ相試験のボーラス期最終評価における発作消失率は連続型及び群発型で同程度であったが（表 8）、ボーラス期から直接後観察期へ移行した被験者 19 例における発作再発率は、連続型で 18.2%（2/11 例）、群発型で 50.0%（4/8 例）であり、群発型の集団で高かったことを説明した。なお申請者は、けいれん重積型別の有効性について報告されていた国内臨床報告（5.3.5.4-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-8）では、各報告での重積型の定義は全く同一ではないものの、本薬のボーラス及び/又は持続静脈内投与時の重積型別の発作消失率に大きな差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験において発作消失で持続静注期を終了した症例の割合は、連続型で 71.4%（5/7 例）、群発型で 60.0%（3/5 例）であり、本剤のボーラス静脈内投与のみの場合はけいれん重積型が有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないが、持続静脈内投与に移行した場合は群発型においても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

表 8 第Ⅲ相試験のボーラス期最終評価における背景因子別の発作消失率

		評価 例数	発作消失 例数	発作消失率 (%) [95%信頼区間]
性別	男性	19	17	89.5 [66.9, 98.7]
	女性	15	13	86.7 [59.5, 98.3]
年齢	≤1ヶ月, <1歳	2	2	100.0 [15.8, 100.0]
	≥1歳, <5歳	17	13	76.5 [50.1, 93.2]
	≥6歳, <11歳	10	10	100.0 [69.2, 100.0]
	≥12歳	5	5	100.0 [47.8, 100.0]
けいれん重積の発作型 分類	部分発作	26	23	88.5 [69.8, 97.6]
	全般発作	8	7	87.5 [47.3, 99.7]
けいれん重積型	連続型	21	17	81.0 [58.1, 94.6]
	群発型	13	13	100.0 [75.3, 100.0]
原因疾患	てんかん	30	27	90.0 [73.5, 97.9]
	急性疾患 ^{a)}	4	3	75.0 [19.4, 99.4]
発作発症から本剤投与 までの経過時間	≤1時間	15	11	73.3 [44.9, 92.2]
	>1時間	19	19	100.0 [82.4, 100.0]
ジアゼパムの治療 ^{b)}	対象Ⅰ	20	18	90.0 [68.3, 98.8]
	対象Ⅱ	14	12	85.7 [57.2, 98.2]
前治療としてのジアゼ パムの累積投与量 ^{c)}	<0.306 mg/kg ^{d)}	10	9	90.0 [55.5, 99.7]
	≥0.306 mg/kg ^{d)}	10	9	90.0 [55.5, 99.7]
経口抗てんかん薬の併 用 ^{e)}	あり	31	27	87.1 [70.2, 96.4]
	なし	3	3	100.0 [29.2, 100.0]

a) 髄膜炎・脳炎・脳症 1 例、脳血管障害 1 例及び熱性けいれん 2 例

b) 対象Ⅰ：今回ジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった患者、対象Ⅱ：過去にジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった再発患者

c) 対象Ⅰのみ

d) 中央値

e) 経口抗てんかん薬の新規の使用は禁止されていたが、治験薬投与開始前より日常的に使用している場合は併用可能とされた（用法・用量の変更は不可）。

機構は、既存の本薬注射剤の添付文書では、「小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある」と注意喚起されていること、第Ⅲ相試験のボーラス期において発作が消失しなかった被験者はいずれも1～5歳であることから、これらの被験者で本剤の逆説反応によるけいれんが発現していた可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ボーラス期で発作が消失しなかった被験者4例のうち3例は治療過程で発作の軽減が認められていたこと、残りの1例については、第Ⅲ相試験では発作が悪化したか否かは記録していなかったものの、当該被験者ではボーラス期に本剤の投与を4回繰り返しており、発作が悪化した場合には他剤に切替えるのが治療の原則であることを踏まえると、当該被験者は少なくとも悪化はしていないと推測されることを説明した。したがって申請者は、これらの被験者で発作が消失しなかった要因として、逆説反応によるけいれんが関連している可能性は低いと考えることを説明した。ただし申請者は、本剤を投与してけいれん発作が悪化した際には逆説反応の可能性を考慮する必要がある、本剤の添付文書でも小児等に対して既存製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験は評価例数が少なく限られた検討ではあるものの、提示された試験成績から、けいれん重積型を除く年齢、発作型等の背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら機構は、けいれん重積型については、第Ⅲ相試験成績及び国内治療ガイドラインにおける記載を踏まえると、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できず、群発型けいれん重積状態の患者では本剤の効果が弱い可能性があることを、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。また機構は、本薬による治療経験のある被験者を組入れることは有効性評価に影響を及ぼす可能性が懸念されることから、当該被験者を組入れるのであれば、有効性評価への影響について事後的に検討可能となるよう、使用歴について適切に情報収集すべきであったと考える。なお機構は、第Ⅲ相試験において検討された被験者数は限られていることから、本剤の有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(5) 本剤の安全性について

1) 本剤の安全性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の安全性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）における背景因子別の有害事象の発現割合は表9のとおりであり、発作発症から本剤投与までの経過時間を除き、部分集団間で大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、発作発症から本剤投与までの経過時間が1時間を超えた場合に有害事象の発現割合が高くなる傾向がみられたが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、30分以下で11.1%（1/9例）、30分超1時間以下で14.3%（1/7例）、1時間超12時間以下で0%（0/14例）、12時間超24時間以下で50.0%（1/2例）、24時間超で0%（0/3例）であり、本剤投与までの経過時間が長くなるのに伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表9 第Ⅲ相試験における背景因子別の有害事象の発現割合

		発現割合
性別	男性	40.0 (8/20)
	女性	33.3 (5/15)
年齢	≥1ヶ月, <1歳	50.0 (1/2)
	≥1歳, <5歳	33.3 (6/18)
	≥6歳, <11歳	40.0 (4/10)
	≥12歳	40.0 (2/5)
けいれん重積の発作型分類	部分発作	30.8 (8/26)
	全般発作	55.6 (5/9)
けいれん重積型	連続型	38.1 (8/21)
	群発型	38.5 (5/13)
原因疾患	てんかん	35.5 (11/31)
	急性疾患 ^{a)}	50.0 (2/4)
発作発症から本剤投与までの経過時間	≤30分	33.3 (3/9)
	>30分, ≤1時間	14.3 (1/7)
	>1時間, ≤2時間	80.0 (4/5)
	>2時間, ≤3時間	0.0 (0/4)
	>3時間, ≤6時間	40.0 (2/5)
	>6時間, ≤12時間	- (0/0)
	>12時間, ≤24時間	50.0 (1/2)
	>24時間	66.7 (2/3)
ジアゼパムの治療 ^{b)}	対象Ⅰ	50.0 (10/20)
	対象Ⅱ	20.0 (3/15)
前治療としてのジアゼパムの累積投与量 ^{c)}	<0.306 mg/kg ^{d)}	60.0 (6/10)
	≥0.306 mg/kg ^{d)}	40.0 (4/10)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 髄膜炎・脳炎・脳症1例、脳血管障害1例及び熱性けいれん2例

b) 対象Ⅰ: 今回ジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった患者、対象Ⅱ: 過去にジアゼパムの静脈内投与により発作が消失しなかった再発患者

c) 対象Ⅰのみ

d) 中央値

機構は、提示された試験成績から、年齢、発作型等の背景因子が本剤の安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、第Ⅲ相試験は評価例数が少なく、限られた検討であることから、本剤の安全性に影響を与える因子については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 本剤による呼吸抑制及び循環抑制のリスクについて

機構は、本薬の既知のリスクとして呼吸抑制及び循環抑制が知られていることから、本剤による呼吸機能及び循環機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、呼吸機能への影響について、第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験) では治験薬との因果関係の否定できない非重篤・軽度の呼吸抑制が1例認められたこと、当該事象は本剤0.15 mg/kgの初回ボーラス静脈内投与開始と同時刻に発現し、支持療法 (酸素療法、補助呼吸) により23分後に回復したことを説明した。なお申請者は、当該被験者において、呼吸抑制発現時の血漿中本薬未変化体濃度は不明であるが、当該症例のボーラス静脈内投与終了60分後の血漿中濃度⁶⁾は31.6 ng/mLであり、同測定時点で測定された他の9例の血漿中濃度⁶⁾ (平均値 ± 標準偏差) 29.2 ± 8.0 ng/mLと大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験の投与前及びボーラス期最終投与30分後の呼吸数が評価された症例において、呼吸数低下³⁰⁾が認められた被験者の割合は表10のとおりであり、合計で36.0% (9/25例)に認められたこと、本剤累積投与量との明確な関係は認められなかったことを説明した。そして申請者は、呼吸数低下が認められた9例のうち8例は、投与

³⁰⁾ 本剤投与前値と比較して、最終ボーラス静脈内投与30分後の呼吸数が10%以上低下。

前に呼吸数が基準値³¹⁾の上限を超えており、本剤投与後に基準値範囲内に低下したこと、残りの1例(8歳、男児)は本剤0.15 mg/kgの投与後に呼吸数が18回/分から15回/分に低下したこと、いずれの被験者も異常変動とは判定されなかったことを説明した。また申請者は、本剤のボーラス期最終投与30分後に経皮的酸素飽和度(以下、「SpO₂」)が測定された26例のうち、SpO₂が90%未満を示した被験者は認められなかったことを説明した。なお申請者は、小児のてんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告(参考5.3.5.1-1~5.3.5.1-5、参考5.3.5.2-2~5.3.5.2-5、参考5.3.5.4-1~5.3.5.4-11)の多くで、本薬投与後に無呼吸、呼吸不全、呼吸抑制、酸素飽和度低下等の呼吸機能への影響が報告されており、一部は重篤な事象であったことを説明した。

表10 第Ⅲ相試験のボーラス期における呼吸数低下例の発現割合

本剤累積投与量 (mg/kg)	≥1ヶ月, <1歳	≥1歳, <5歳	≥6歳, <11歳	≥12歳	合計
>0, ≤0.15	0 (0/0)	40.0 (2/5)	28.6 (2/7)	50.0 (1/2)	35.7 (5/14)
>0.15, ≤0.2	0 (0/0)	33.3 (1/3)	0 (0/0)	0.0 (0/2)	20.0 (1/5)
>0.2, ≤0.3	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)	0 (0/0)	33.3 (1/3)
>0.3, ≤0.4	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.4, ≤0.5	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.5	0 (0/0)	66.7 (2/3)	0 (0/0)	0 (0/0)	66.7 (2/3)
合計	0 (0/1)	41.7 (5/12)	37.5 (3/8)	25.0 (1/4)	36.0 (9/25)

発現割合(%) (発連例数/評価例数)

呼吸数低下: 本剤投与前値と比較して、最終ボーラス静脈内投与30分後の呼吸数が10%以上低下

次に申請者は、循環機能への影響について、第Ⅲ相試験ではMedDRA SOCで心臓障害又は血管障害に分類される有害事象は血液量減少性ショック1例が認められたのみであり、当該事象は脳梗塞に起因するものと判断されていることを説明した。また申請者は、投与前及びボーラス期最終投与30分後の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数が評価された症例において、各指標の低下³²⁾が認められた症例の割合は表11のとおりであり、収縮期血圧は34.6%(9/26例)、拡張期血圧は56.0%(14/25例)、脈拍数は42.3%(11/26例)に低下が認められたが、いずれも投与前に基準値³³⁾を超える値から基準値範囲内への低下又は基準値内での変動であり、異常変動とは判定されなかったこと、本剤累積投与量との明確な関係は認められなかったことを説明した。なお申請者は、小児のてんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告(参考5.3.5.1-1~5.3.5.1-5、参考5.3.5.2-2~5.3.5.2-5、参考5.3.5.4-1~5.3.5.4-11)の多くで、本薬投与後に血圧低下、心停止、循環不全等の循環機能への影響が報告されており、一部は重篤な事象であったことを説明した。

³¹⁾ 1ヶ月以上1歳未満: 30~40回/分、1歳以上5歳以下: 20~30回/分、6歳以上11歳以下: 18~20回/分、12歳以上: 16~18回/分(内山聖ら、標準小児科学第7版、医学書院、50、2010)

³²⁾ 本剤投与前値と比較して、ボーラス最終投与30分後の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数が10%以上低下。

³³⁾ 収縮期血圧は1ヶ月以上1歳未満: 70~110 mmHg、1歳以上5歳以下: 70~120 mmHg、6歳以上11歳以下: 70~130 mmHg、12歳以上: 70~140 mmHg、拡張期血圧は1ヶ月以上1歳未満: ~70 mmHg、1歳以上5歳以下: ~70 mmHg、6歳以上11歳以下: ~80 mmHg、12歳以上: ~85 mmHg、脈拍数は1ヶ月以上1歳未満: 100~140回/分、1歳以上5歳以下: 70~110回/分、6歳以上11歳以下: 60~100回/分、12歳以上: 50~90回/分(内山聖ら、標準小児科学第7版、医学書院、50、2010)

表 11 第Ⅲ相試験のボーラス期における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数低下例の割合

本剤累積投与量 (mg/kg)	≥1ヶ月, <1歳	≥1歳, <5歳	≥6歳, <11歳	≥12歳	合計
収縮期血圧低下例					
>0, ≤0.15	0 (0/0)	40.0 (2/5)	71.4 (5/7)	50.0 (1/2)	57.1 (8/14)
>0.15, ≤0.2	0 (0/0)	0.0 (0/3)	0 (0/0)	0.0 (0/2)	0.0 (0/5)
>0.2, ≤0.3	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	25.0 (1/4)
>0.3, ≤0.4	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.4, ≤0.5	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.5	0 (0/0)	0.0 (0/3)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.0 (0/3)
合計	0.0 (0/1)	16.7 (2/12)	66.7 (6/9)	25.0 (1/4)	34.6 (9/26)
拡張期血圧低下例					
>0, ≤0.15	0 (0/0)	75.0 (3/4)	57.1 (4/7)	50.0 (1/2)	61.5 (8/13)
>0.15, ≤0.2	0 (0/0)	66.7 (2/3)	0 (0/0)	100.0 (2/2)	80.0 (4/5)
>0.2, ≤0.3	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	25.0 (1/4)
>0.3, ≤0.4	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.4, ≤0.5	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.5	0 (0/0)	33.3 (1/3)	0 (0/0)	0 (0/0)	33.3 (1/3)
合計	0.0 (0/1)	54.5 (6/11)	55.6 (5/9)	75.0 (3/4)	56.0 (14/25)
脈拍数低下例					
>0, ≤0.15	0 (0/0)	20.0 (1/5)	57.1 (4/7)	50.0 (1/2)	42.9 (6/14)
>0.15, ≤0.2	0 (0/0)	33.3 (1/3)	0 (0/0)	0.0 (0/2)	20.0 (1/5)
>0.2, ≤0.3	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	100.0 (2/2)	0 (0/0)	50.0 (2/4)
>0.3, ≤0.4	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.4, ≤0.5	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
>0.5	0 (0/0)	66.7 (2/3)	0 (0/0)	0 (0/0)	66.7 (2/3)
合計	0.0 (0/1)	33.3 (4/12)	66.7 (6/9)	25.0 (1/4)	42.3 (11/26)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の低下: 本剤投与前値と比較して、最終ボーラス静脈内投与30分後の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数が10%以上低下

その上で申請者は、第Ⅲ相試験では呼吸機能及び循環機能への大きな影響は認められなかったものの、本剤の対象であるてんかん重積状態では、強直間代発作等が持続する場合は激しい筋収縮のために無呼吸を生じており、治療薬投与前から呼吸抑制がある場合も想定されること、また、ヒヒのけいれん重積モデルで重積発生後30分を境に血圧の低下が認められるとの報告があり(5.4-7)、治療上、血圧管理は重要と考えられることを踏まえると、てんかん重積状態の治療に際し、呼吸抑制及び血圧低下は本剤の重要なリスクと考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の添付文書では、既存の本薬注射剤での記載も参考に、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがあるので、本剤投与中はパルオキシメーターや血圧計を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること等を記載し、それらのリスクについて注意喚起することを説明した。

機構は、提示された本剤の第Ⅲ相試験又は本薬の国内外臨床報告において、一定の割合で呼吸抑制及び循環抑制関連の事象が認められていること、そして各事象の重篤性を考慮すると、小児のてんかん重積状態に対して本剤を投与するには十分に注意を払う必要があると考えており、申請者が予定する注意喚起の内容は適切と判断した。なお機構は、本剤による呼吸抑制及び循環抑制関連の有害事象の発現状況については、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

(6) 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験)では、発作消失の判定が困難であることを理由として非けいれん性てんかん重積状態の患者は除外されているが、本剤の効能・効果を、非けいれん性を含めた「てんかん重積状態」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の非けいれん性てんかん重積状態に対する有効性について、浜野らの報告（参考 5.3.5.4-4-2）では、初期導入静注における有効率は、けいれん性重積状態で 73.5%（25/34 機会）、非けいれん性重積状態で 100%（3/3 機会）、持続静脈内投与における有効率は、それぞれ 73.7%（14/19 機会）及び 60.0%（3/5 機会）であったこと、延時らの報告（参考 5.3.5.4-7）³⁴⁾では難治性非けいれん性てんかん重積状態の 71.4%（5/7 機会）で重積からの脱却が認められたことを説明した。また申請者は、海外の後方視的研究において、18 例の非けいれん性を含む外国人小児てんかん重積状態患者 68 例（難治性 38 例、確定診断 30 例）のうち 51 例に本薬が静脈内投与され、神経変性疾患を有する 1 例を除く 50 例全例で発作がコントロールされたとの報告があること（Koul R et al, *J Child Neurol*, 17: 907-909, 2002）を説明した。そして申請者は、これらの報告から、本薬は非けいれん性てんかん重積状態に対しても有効であることが示唆され、非けいれん性重積状態患者を特定した安全性の情報は、延時らの報告（参考 5.3.5.4-7）のみであったが、当該報告において呼吸管理、昇圧剤又は酸素投与を必要とする副作用は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、国内外のガイドライン及び総説³⁵⁾では、非けいれん性てんかん重積状態に対してジアゼパム、ロラゼパム等のベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与が推奨されていることも考慮すると、非けいれん性てんかん重積状態を本剤の投与対象に含めることに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験では検討されていないが、提出された国内外臨床報告より、非けいれん性てんかん重積状態に対する本剤の一定の有効性は期待できると考えられること、国内外の教科書、ガイドライン等では、非けいれん性てんかん重積状態にもベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与が推奨されていることを踏まえると、本剤の効能・効果を、非けいれん性てんかん重積状態を除外せずに「てんかん重積状態」とすることは可能と考える。なお機構は、非けいれん性てんかん重積状態患者における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

（7）用法・用量について

1) ボーラス静脈内投与の用法・用量について

機構は、ボーラス静脈内投与の申請用法・用量（初回投与量: 0.15 mg/kg、追加投与量: 0.1～0.3 mg/kg、最大累積投与量: 0.6 mg/kg、投与速度: 1 mg/分を目安）の適切性について、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）での用法・用量の設定根拠を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の教科書、ガイドライン及び総説で小児てんかん重積状態に対して推奨されている本薬のボーラス静脈内投与の投与量は表 12 のとおりであり、申請用法・用量と大きく異なることを説明した。なお申請者は、最大累積投与量が明記されているものに関しては、申請用法・用量である 0.6 mg/kg を上回るものが散見されたが、それらは難治性てんかん重積状態に対し、本薬を全

³⁴⁾ ジアゼパムやフェニトインの静脈内投与が無効又は一過性の効果しかなく、非けいれん性てんかん重積状態から脱却できなかった日本人小児難治性非けいれん性てんかん重積状態患者（5～18 歳）を対象とした後方視的研究。本薬 0.15～0.3 mg/kg をゆっくり静脈内投与した後、0.1～0.2 mg/kg/hr で持続静脈内投与を開始し、脳波上の改善がなければ 30 分～1 時間ごとに（一部は 4～24 時間かけて）0.1 mg/kg ずつ 0.2～0.4 mg/kg/hr まで漸増した。治療期間は最高 7 日間とした。

³⁵⁾ National Institute for Health and Clinical Excellence, *NICE clinical guideline 137 The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 38-40, 2012, 5.4-69, Elger CE et al, *Epilepsy Behav*, 12: 501-539, 2008, Korff CM et al, *Nat Clin Pract Neurol*, 3: 505-516, 2007, Maganti R et al, *Epilepsy Behav*, 12: 572-586, 2008, Shah AM et al, *Emerg Med Australas*, 21: 352-366, 2009

身麻酔療法として使用する場合を想定しているためと考えることを説明した。その上で申請者は、ボラス静脈内投与の初回投与量及び追加投与量、最大累積投与量並びに投与速度について、それぞれ以下のとおり説明した。

表 12 国内外の教科書、ガイドライン及び総説における
小児てんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量（ボラス静脈内投与）

申請用法・用量		薬剤 選択順位	初回投与量 (mg/kg)	追加投与量 (mg/kg/回)	最大 累積投与量	投与速度
教科書						
国内	標準小児科学 (5.4-18)	第二選択 ^{a)}	0.2	-	2 mg/kg	1 mg/分
海外	Nelson Textbook of Pediatrics (5.4-19)	第四選択 ^{a)}	0.2	-	-	-
ガイドライン						
国内	てんかん治療ガイドライン 2010 (5.4-10)	第二選択	0.1-0.3	-	-	1 mg/分
	インフルエンザ脳症ガイドライン (改訂版) (5.4-22) ^{b)}	第一選択	0.15	-	2 回まで	1 mg/分
		第三選択 ^{a)}	0.1-0.3	-	-	-
	小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) (5.4-7)	第二選択	0.15 (0.1-0.3)	-	-	1 mg/分
海外	Neurocritical Care Society (5.4-25)	第三選択 ^{a)}	0.2	-	-	2 mg/分
総説						
国内	皆川, 2005 (5.4-14)、音成, 2008 (5.4-69)	第一選択	0.15 (0.1-0.3)	-	-	1 mg/分
		第二選択	0.15	-	2 回まで	1 mg/分
	山内, 2012 (5.4-26)	第三選択 ^{a)}	0.1-0.3	-	-	-
		第二選択	0.15 (0.1-0.3)	-	-	1 mg/分
		第二選択	0.1-0.3	0.1-0.3	-	1 mg/分
大澤ら, 2012 (5.4-27)、今高, 2012 (5.4-28)、林, 2011 (5.4-29)、浜野, 2006 (5.4-71)、大澤ら, 2006 (5.4-72)	第二選択	0.15 (0.1-0.3)	-	-	1 mg/分	
宮本, 2008 (5.4-70)	第二選択	0.1-0.3	-	-	1 mg/分	
海外	Shorvon S ら, 2011 (5.4-36)	第四選択 ^{c)}	0.1-0.2	-	-	-
	Nair PP ら, 2011 (5.4-37)	第三選択	0.2	-	-	-
	Schreiber JM ら, 2011 (5.4-38)	第一選択	0.2	-	-	-
		第三選択 ^{a)}	0.1-0.2	初回投与量 ± 0.1	-	-
	Shearer P ら, 2011 (5.4-39)	第三選択 ^{a)}	0.2	-	-	-
	Friedman JN ら, 2011 (5.4-40)	第一選択	0.1	-	10 mg	-
		第三選択 ^{a)}	0.15	-	8 mg	-
	Abend NS ら, 2010 (5.4-42)	第四選択 ^{a)}	0.2	0.2	10 mg	2 分以上
	Rossetti AO, 2010 (5.4-43)	第一選択	0.1-0.2	-	-	-
		第三選択	0.2	-	-	-
	Knake S ら, 2009 (5.4-45)	第三選択 ^{a)}	0.15-0.2	-	-	-
	Singh RK ら, 2009 (5.4-46)	第三選択 ^{a)}	0.15-0.3	-	-	-
	Sivaswamy L ら, 2009 (5.4-47)	第四選択	0.2	-	-	-
Drugs Ther Perspect, 2006 (5.4-55)	第三選択 ^{a)}	0.2	0.2	2 mg/kg	-	
Kälviäinen R ら, 2005 (5.4-56)	第三選択 ^{a)}	0.2	-	2 mg/kg	-	

-: 記載なし

a) 難治性けいれん重積状態

b) 急性脳症が疑われる場合

c) 全身麻酔による治療にもかかわらず発作が 24 時間以上継続している超難治性けいれん状態

① 初回投与量及び追加投与量

第Ⅲ相試験では、小児てんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告²⁶⁾における本薬のボーラス静脈内投与の多くが 0.1~0.3 mg/kg/回で実施されており、国際的に標準的と考えられる教科書等³⁶⁾でも小児及び成人のてんかん重積状態に対して 0.1~0.3 mg/kg を投与すると記載されていたことから、ボーラス静脈内投与の用量は 0.1~0.3 mg/kg/回が適切と考えた。その上で、初回投与量については固定用量を設定することが適切と考え、大澤らの報告（大澤真木子ら、厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 33-38, 2005）で初回投与量として 0.1~0.2 mg/kg の範囲で使用された症例が最も多かったこと、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）で「1 回量 0.15 mg/kg（0.1~0.3 mg/kg）」と記載されていたことを踏まえ、初回投与量は 0.15 mg/kg と設定して試験を実施した。なお、てんかん重積状態においては原疾患のために呼吸状態が不安定なこともあるため、より慎重な投与が必要な場合には、医師の判断により 0.1 mg/kg から投与開始可能とした。

その結果、第Ⅲ相試験の FAS における初回ボーラス投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は 0.15 ± 0.01（0.10, 0.16）mg/kg であり、初回投与後の発作消失率は 73.5%（25/34 例）であった。なお、初回に 0.1 mg/kg が投与された被験者は 1 例のみであった³⁷⁾。追加投与が行われた 10 例における 1 回あたりの追加ボーラス投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は 0.14 ± 0.08（0.01, 0.30）mg/kg であり、0.01~0.04 mg/kg であった 1 例を除く 9 例全例で 0.1~0.3 mg/kg の範囲内であった。追加投与回数別の発作消失率は、追加投与 1 回目で 30.0%（3/10 例）、同 2 回目で 16.7%（1/6 例）、同 3 回目で 33.3%（1/3 例）、同 4 回目で 0.0%（0/1 例）、同 5 回目で 100%（1/1 例）、合計で 60.0%（6/10 例）であった。なお、安全性について、ボーラス静脈内投与 30 分後の血漿中未変化体濃度が高値を示した被験者が 2 例（それぞれ 238.3 ng/mL 及び 987.5 ng/mL）認められた（図 1）が、いずれの被験者においても有害事象は認められなかった。

また、国内臨床研究における本薬のボーラス静脈内投与量は表 13 のとおりであり、浜野らの報告（参考 5.3.5.4-4）では、発作消失機会の 95.2%（40/42 機会）で初回投与量が 0.3 mg/kg 以下であったと報告されている。

³⁶⁾ Kliegman RM et al editors, *Nelson textbook of pediatrics. 18th ed*, Elsevier Saunders, 2474-2475, 2007、Wallace S editor, *Epilepsy in Children*, Chapman & Hall medical, 435-436, 1996、Brett EM editor, *Paediatric Neurology Third edition*, Churchill livingstone, 719-723, 1997、Shorvon S editor, *Status Epilepticus Its clinical features and treatment in children and adults*, Cambridge University Press, 30-33, 1994、Meierkord H et al, *European Journal of Neurology*, 13: 445-450, 2006、Levy RH et al editors, *Antiepileptic Drugs Fifth edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 212, 2002、Shorvon S et al editor, *The Treatment of Epilepsy Third edition*, Wiley-Blackwell, 237, 2009

³⁷⁾ 当該被験者は体重が 83.0 kg であることから、1 回投与量が 10 mg を超えることに対する安全性を考慮し、0.1 mg/kg（1 回投与量 8.3 mg）が選択された。なお、当該被験者では 3 回の追加投与（いずれも 0.1 mg/kg/回）により発作が消失した。

表 13 国内臨床研究におけるボーラス静脈内投与の投与量

	機会数	初回投与量 (mg/kg)	追加投与量 (mg/kg)	累積投与量 (mg/kg)
大澤ら, 2004 (参考 5.3.5.4-1)	286	-	-	0.25 ± 0.21 (0.03-1.15)
吉川ら, 2004 (参考 5.3.5.4-2)	89	-	-	0.154 (0.05-0.4)
皆川ら, 2003 (参考 5.3.5.4-3)	61	-	-	0.173 (0.06-0.4) ^{a)}
浜野ら, 2003 (参考 5.3.5.4-4)	53	0.22 ± 0.08 (0.15-0.40)	-	0.35 ± 0.22 (0.15-0.90) ^{b)}
浜野ら, 2005 (参考 5.3.5.4-5)	99 ^{c)}	-	-	0.38 ± 0.21
菊池ら, 2012 (参考 5.3.5.4-6)	72	-(0.10-1.0)	-(0.1-0.3)	0.37 ± 0.22 (0.10-1.0) ^{d)}
阪上ら, 2005 (参考 5.3.5.4-9)	15 (てんかん症候群)	-	-	0.255 ± 0.134
	3 (熱性けいれん)	-	-	0.225 ± 0.05

平均値 ± 標準偏差 (範囲)、-: 記載なし

a) 1 回投与: 54 機会、2 回投与: 7 機会

b) 1 回投与 32 機会、2 回投与: 15 機会、3 回投与: 6 機会

c) 持続静脈内投与機会数を含み、ボーラス静脈内投与のみの機会数は不明。

d) 投与回数は 1~5 回。回数ごとの機会数は不明。範囲については累積投与量であることは明記されていない。

なお、第Ⅲ相試験では追加投与時の投与間隔は規定しておらず、追加投与が行われた 10 例における投与間隔 (平均値 ± 標準偏差 (最小値, 最大値)) は 17.5 ± 14.6 (1, 68) 分であり、1~3 分と短い間隔で投与された被験者が 1 例³⁸⁾ 認められたが、当該被験者でボーラス期に有害事象は認められなかった。また、海外の総説の一部 (Claassen J et al, *Neurocrit Care*, 17 (Suppl 1): S73-78, 2012、Miller LC et al, *Expert Rev Neurother*, 8: 1817-1827, 2008) においては、「5 分ごとに投与する」と記載されていたものの、国内の教科書、ガイドライン及び総説では投与間隔は記載されていなかった。てんかん重積状態の治療においては発作の早期消失のために短い間隔での投与が必要になる場合も想定されることを踏まえると、第Ⅲ相試験と同様に、用法・用量においてボーラス静脈内投与における投与間隔を規定する必要はないと考える。

以上より、本剤の用法・用量におけるボーラス静脈内投与の初回投与量及び追加投与量は、第Ⅲ相試験での設定と同じく、それぞれ 0.15 mg/kg 及び 0.1~0.3 mg/kg/回と設定することが適切と考える。

② 最大累積投与量

第Ⅲ相試験では、浜野らの報告 (参考 5.3.5.4-4) において、最大累積投与量は 0.3 mg/kg 以下が 67.9%、0.5 mg/kg 以下が 88.7%と大半を占めており、最大 0.9 mg/kg まで投与されたが問題となるような副作用はみられなかったと報告されていること、医学専門家より、患者の症状によっては累積 0.6 mg/kg までの投与が必要との意見があったことを踏まえ、最大累積投与量を 0.6 mg/kg と設定して試験を実施した。

その結果、第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団における累積投与量 (平均値 ± 標準偏差 (最小値, 最大値)) は 0.23 ± 0.15 (0.14, 0.62) mg/kg であった。FAS でのボーラス期最終評価時における累積投与量別の発作消失率は表 14 のとおりであり、多くの被験者では累積 0.3 mg/kg 以下で発作が消失したが、0.3 mg/kg を超える累積投与量により発作が消失した症例も 5 例中 2 例認められた。

表 14 第Ⅲ相試験におけるボーラス期最終評価時における累積投与量別の発作消失率

累積投与量 (mg/kg)	評価例数	累積発作消失例数	累積発作消失率 (%) [95%信頼区間]
≤ 0.15	34	18	52.9 [35.1, 70.2]
≤ 0.2	34	24	70.6 [52.5, 84.9]
≤ 0.3	34	28	82.4 [65.5, 93.2]
≤ 0.4	34	29	85.3 [68.9, 95.0]
≤ 0.5	34	29	85.3 [68.9, 95.0]
≤ 0.62	34	30	88.2 [72.5, 96.7]

³⁸⁾ 当該被験者では 0.04 mg/kg が、それぞれ 1、1 及び 3 分間隔で追加投与された。

また、海外臨床試験（参考 5.3.5.2-2）では、累積 0.3 mg/kg 以下での累積発作消失率が 89.5%（68/76 機会）であり、累積 0.4～0.5 mg/kg で発作消失が認められたのは 76 例中 1 例であった。国内臨床研究における平均累積投与量は 0.154～0.38 mg/kg の範囲であり（表 13）、このうち大澤らの報告（参考 5.3.5.4-1）では、発作消失率が、累積 0.3 mg/kg 未満で 57.5%（122/212 機会）、0.3 mg/kg 以上で 54.1%（40/74 機会）、0.1 mg/kg 未満でも 71.9%（21/32 機会）であったことから、投与量と有効性に明らかな関係はなかったと報告されている。また、浜野らの報告（参考 5.3.5.4-4）では、累積投与量 0.5 mg/kg 以下で消失機会の 88.1%（37/42 機会）を占めていたと報告されている。

一方、安全性については、海外臨床試験（参考 5.3.5.2-2）では、呼吸抑制が本薬の累積投与量 0.1、0.2、0.3 及び 0.5 mg/kg でそれぞれ 7.1%（3/42 機会）、13.6%（3/22 機会）、20.0%（2/10 機会）及び 25.0%（2/8 機会）に認められ、累積投与量の増加に伴い呼吸抑制の発現割合が増加する傾向であったが、第Ⅲ相試験のボーラス期における発現時累積投与量別の有害事象の発現割合（発現例数/投与経験例数）は 0.15 mg/kg 以下で 5.7%（2/35 例）、0.15 mg/kg 超 0.2 mg/kg 以下で 5.9%（1 例/17 例）、0.2 mg/kg 超 0.3 mg/kg 以下で 0%（0 例/10 例）、0.3 mg/kg 超 0.4 mg/kg 以下で 0%（0 例/5 例）、0.4 mg/kg 超 0.5 mg/kg 以下で 0%（0 例/4 例）、0.5 mg/kg 超で 0%（0 例/4 例）であり、累積投与量と安全性に明確な関係は認められなかった。

以上より、多くの患者で 0.3 mg/kg までの累積投与量で発作が消失するものの、0.6 mg/kg まで増量することで特に問題となる副作用の発現もなく発作が消失する症例があることから、本剤の用法・用量におけるボーラス静脈内投与の最大累積投与量は 0.6 mg/kg と設定することが適切と考える。

③ 投与速度

第Ⅲ相試験では、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）で投与速度は「1 mg/分」と記載されているが、医療現場では少しでも早く発作を消失させるために医師の判断により 1 mg/分以上で投与されることも想定されたことから、「1 mg/分を目安」と設定して試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団における初回ボーラス静脈内投与の投与速度（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は 1.81 ± 1.99（0.60, 12.00）mg/分（中央値: 1.20 mg/分）で、投与速度が 3 mg/分以上であった被験者は 35 例中 4 例（3.00 mg/分（体重 19.7 kg）、4.20 mg/分（同 14.0 kg）、4.60 mg/分（同 15.0 kg）及び 12.0 mg/分（同 79.0 kg）各 1 例）であった。投与速度が 3 mg/分以上であった被験者は少なく、投与速度と安全性リスクの関係について結論することは困難であるが、投与速度別の有害事象の発現割合は、3 mg/分未満の集団で 35.5%（11/31 例）、3 mg/分以上の集団で 50.0%（2/4 例）であり、投与速度が 3 mg/分以上の集団で発現した因果関係が否定されなかった有害事象は、初回投与開始直後に発現し、発現から 23 分後に回復した軽度の呼吸抑制 1 例（投与速度 4.20 mg/分）のみであった。

以上より、本剤の用法・用量におけるボーラス静脈内投与の投与速度は、第Ⅲ相試験での設定と同じく、1 mg/分を目安と設定することが適切と考える。

機構は、第Ⅲ相試験成績、国内外の教科書、ガイドライン等の記載及び国内外臨床報告を踏まえると、ボーラス静脈内投与の申請用法・用量に特に問題はないと考える。なお機構は、静脈内投与の用

法・用量（初回投与量、追加投与量、投与間隔、最大累積投与量及び投与速度）と有効性及び安全性の関係については、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

2) 持続静脈内投与の用法・用量について

機構は、持続静脈内投与の申請用法・用量（開始用量: 0.1 mg/kg/hr、増量幅: 0.05～0.1 mg/kg/hr、最大投与量: 0.4 mg/kg/hr、減量幅: 0.05～0.1 mg/kg/hr³⁹⁾）の適切性について、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）での設定根拠を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の教科書、ガイドライン及び総説で推奨されている小児てんかん重積状態に対する本薬の持続静脈内投与の投与量は表 15 のとおりであり、申請用法・用量と大きく異なることを説明した。その上で申請者は、本剤の持続静脈内投与の開始用量、増量幅、最大投与量及び減量幅について、それぞれ以下のとおり説明した。

表 15 国内外の教科書、ガイドライン及び総説における
小児てんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量（持続静脈内投与）

申請用法・用量		薬剤 選択順位	開始用量 (mg/kg/hr)	増量幅 (mg/kg/hr)	最大投与量 (mg/kg/hr)	減量幅 (mg/kg/hr)
教科書						
国内	標準小児科学 (5.4-18)	第二選択 ^{a)}	0.1	0.05-0.1	0.4	0.05-0.1
海外	Nelson Textbook of Pediatrics (5.4-19)	第四選択 ^{a)}		0.08-0.23		-
ガイドライン						
国内	てんかん治療ガイドライン 2010 (5.4-10)	第二選択		0.1-0.5		-
	インフルエンザ脳症ガイドライン (改訂版) (5.4-22) ^{b)}	第一選択	意識状態の評価が不確実になるため、持続静脈内投与は推奨しない			-
		第三選択 ^{a)}		0.05-0.4		-
	小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) (5.4-7)	第二選択	0.1-0.15	0.05-0.1	0.5	0.05 (2-3 時間ごと)
海外	Neurocritical Care Society (5.4-25)	第三選択 ^{a)}		0.05-2		-
総説						
国内	皆川, 2005 (5.4-14)、音成, 2008 (5.4-69)	第一選択	0.1-0.5	0.1-0.3	0.5	0.05 (2-3 時間ごと)
	山内, 2012 (5.4-26)	第二選択	止癇時の静注量			-
		第三選択 ^{a)}		0.05-0.4		-
	大澤ら, 2012 (5.4-27)、今高城, 2012 (5.4-28)、林, 2011 (5.4-29)、浜野, 2006 (5.4-71) 大澤ら, 2006 (5.4-72)	第二選択	0.1-0.15	0.05-0.1	0.5	0.05 (2-3 時間ごと)
	大門ら, 2012 (5.4-30)	第二選択		0.1-0.5		-
宮本, 2008 (5.4-70)	第二選択	0.1-0.15 ^{c)}	-	0.3 ^{c)}	-	
海外	Shorvon S ら, 2011 (5.4-36)	第四選択 ^{d)}		0.05-0.23		-
	Schreiber JM ら, 2011 (5.4-38)	第三選択 ^{a)}	0.05-0.1	(15 分ごと)		-
	Shearer P ら, 2011 (5.4-39)	第三選択 ^{a)}		0.05-2.0		-
	Friedman JN ら, 2011 (5.4-40)	第三選択 ^{a)}	0.12	0.12 (5 分ごと)	1.44	0.06 (15 分ごと)
	Abend NS ら, 2010 (5.4-42)	第四選択 ^{a)}	0.1	0.2	2-3	0.05 (3 時間ごと)
	Rossetti AO, 2010 (5.4-43)	第三選択		0.1-0.6		-
	Knake S ら, 2009 (5.4-45)	第三選択 ^{a)}		0.1-0.4		-
	Singh RK ら, 2009 (5.4-46)	第三選択 ^{a)}		0.06-1.08 ^{e)}		-
	Sivaswamy L ら, 2009 (5.4-47)	第四選択		0.1-0.4		-
	Drugs Ther Perspect, 2006 (5.4-55)	第三選択 ^{a)}		0.05-2		-
	Kalviainen R ら, 2005 (5.4-56)	第三選択 ^{a)}		0.05-2		20%

-: 記載なし

a) 難治性けいれん重積状態

b) 急性脳症が疑われる場合

c) ボーラス投与後にけいれんが持続又は再発した場合（ボーラス投与によりけいれんが消失した場合は、消失時の本薬を持続静注）

d) 全身麻酔による治療にもかかわらず発作が 24 時間以上継続している超難治性けいれん状態

e) 原著では「1-18 µg/kg/h」と記載されているが、「1-18 µg/kg/min」の誤記と思われるため改変し、「mg/kg/hr」に換算。

³⁹⁾ 減量幅は用法・用量ではなく、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載されている。

① 開始用量

第Ⅲ相試験では、小児てんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告²⁶⁾及び小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）を参考に0.1 mg/kg/hrと設定して試験を実施した。

その結果、第Ⅲ相試験において持続静注期に移行した12例のうち、誤って他の本薬注射剤が投与された1例を除く11例中6例で一度も増量又は他の治療法への変更を要することなく持続静注期を終了した。また、第Ⅲ相試験の持続静注期に重篤な有害事象及び因果関係の否定できない有害事象は発現しなかった。なお、国内臨床研究における持続静脈内投与の開始用量は表16のとおりであり、平均開始用量は0.15～0.18 mg/kg/hrであった。

以上より、本剤の用法・用量における持続静脈内投与の開始用量は、第Ⅲ相試験での設定と同じく、0.1 mg/kg/hrと設定することが適切と考える。

表16 国内臨床研究における持続静脈内投与の投与量

	機会数	開始用量 (mg/kg/hr)	最大投与量 (mg/kg/hr)	投与期間
大澤ら, 2004 (参考 5.3.5.4-1)	306	0.17 ± 0.20	0.26 ± 0.25 (0.04-1.2) ^{a)}	108.6 ± 175.5 時間
吉川ら, 2004 (参考 5.3.5.4-2)	81	-	0.178 (0.06-0.6) ^{b)}	51.2 (1-240) 時間
皆川ら, 2003 (参考 5.3.5.4-3)	79	0.149 (0.05-0.3)	0.191 (0.05-0.4)	132.7 (3.0-768) 時間
浜野ら, 2003 (参考 5.3.5.4-4)	29	0.18 (0.06-0.48)	0.30 (0.06-0.60)	49.0 (4-288) 時間
	9 (持続静脈内投与のみ)	0.21 (0.09-0.48)	0.29 (0.09-0.72)	40.0 (3-140) 時間
浜野ら, 2005 (参考 5.3.5.4-5)	-	-	0.28 ± 0.15 ^{b)}	-
菊池ら, 2012 (参考 5.3.5.4-6)	27	-	0.24 ± 0.10 (0.10-0.50) ^{c)}	-
阪上ら, 2005 (参考 5.3.5.4-9)	15 (てんかん症候群)	-	0.322 ± 0.0972 ^{d)}	98.8 ± 46.7 時間
	3 (熱性けいれん)	-	0.350 ± 0.0577 ^{d)}	85.0 ± 26.4 時間
金子ら, 2005 (参考 5.3.5.4-10)	13	0.148 (0.03-0.30)	0.292 (0.10-0.60)	27.5 (14-110) 日間

平均値 ± 標準偏差 (範囲)、-: 記載なし

a) 3 mg/kg/hr の1機会を除く (原著に準ずる)。

b) 最大投与量であることは明記されていない。

c) 範囲については、最大投与量であることは明記されていない。

d) 平均投与量

② 増量幅

第Ⅲ相試験では、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）を基に、0.05～0.1 mg/kg/hrと設定して試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験において持続静注期に移行し、増量が行われた4例における1回あたりの増量幅（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は0.06 ± 0.02 (0.04, 0.10) mg/kg/hrであった。以上より、本剤の用法・用量における持続静脈内投与の増量幅は、第Ⅲ相試験での設定と同じく、0.05～0.1 mg/kg/hrと設定することが適切と考える。

③ 最大投与量

第Ⅲ相試験では、国内臨床研究（参考 5.3.5.4-1）において、持続静脈内投与量別の発作消失率は0.4 mg/kg/hr未満で72.2%（179/248機会）、0.4 mg/kg/hr以上で41.4%（24/58機会）、0.5 mg/kg/hr以上で37.1%（13/35機会）であり、0.4 mg/kg/hr以上の増量効果は期待できないと考えられたこと、0.4 mg/kg/hr未満に比べて0.4 mg/kg/hr以上の集団で呼吸抑制及び循環抑制を含む有害事象の発現割合が高かったと報告されていたことから、持続静注期の最大投与量を0.4 mg/kg/hrと設定して試験を実施した。

その結果、第Ⅲ相試験において持続静注期に移行した12例のうち、治験薬誤投与の1例を除く11例における最終投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は0.19 ± 0.13 (0.10, 0.40) mg/kg/hr、投与期間（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は24.5 ± 11.4 (2.8, 45.3) 時間であり、最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は12例中8例（66.7%）であった。また、持続静注期中の発作再発により本剤が増量された4例について、うち2例は増量により発作が消失し、その後も消失が

24 時間維持された。国内臨床研究における持続静脈内投与の平均最大投与量は 0.178～0.30 mg/kg/hr であった（表 16）。なお、国内臨床研究では持続静脈内投与が長期にわたった例も報告されているが⁴⁰⁾、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）では、発作消失後の本薬の持続静脈内投与期間は 12～24 時間と記載されており、浜野らの報告（参考 5.3.5.4-4）では、発作消失機会の 71.4%（15/21 機会）が 24 時間、90.5%（19/21）が 72 時間以内の投与期間であったことから、持続静脈内投与時は、発作再発により漫然と投与量を増やすのではなく、多くは 24 時間以内、遅くとも 72 時間までに有効性を判断すべきと記載されている。

安全性については、第Ⅲ相試験の持続静注期における発現時投与量別の有害事象の発現割合（発現例数/投与経験例数）は 0.1 mg/kg/hr 以下で 25.0%（2/8 例）、0.1 mg/kg/hr 超 0.2 mg/kg 以下で 10.0%（1/10 例）、0.2 mg/kg/hr 超 0.3 mg/kg 以下で 20.0%（1/5 例）、0.3 mg/kg/hr 超 0.4 mg/kg 以下で 0%（0/4 例）であり、発現時投与量と安全性に明確な関係は認められなかった。また、第Ⅲ相試験の持続静注期における投与時間別の有害事象の発現割合は、24 時間以下で 71.4%（5/7 例）、24 時間超で 25.0%（1/4 例）であった。大澤らの報告（参考 5.3.5.4-1）では、有害事象の発現頻度は本薬の投与期間の長期化に伴い高くなったが、呼吸及び循環抑制等の重篤な事象の頻度に投与期間との関連は認められなかったと報告されている。

以上より、本剤の用法・用量における持続静脈内投与の最大投与量は、第Ⅲ相試験での設定と同じく、0.4 mg/kg/hr と設定することが適切と考える。なお、本剤投与中は患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察するよう注意喚起していることを踏まえると、投与時間について特に注意喚起する必要はないと考える。

④ 減量幅

本薬の既存製剤において、投与量の急激な減少ないし中止により、離脱症状があらわれるおそれがあると注意喚起されていることを踏まえ、第Ⅲ相試験では、持続静注期へ移行した場合、増量幅と同一の 0.05～0.1mg/kg/hr ずつ減量すると設定して試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験において持続静注期に移行し後観察期で減量を行った被験者 7 例での減量幅（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は、 0.06 ± 0.02 （0.05, 0.10）mg/kg/hr であり、減量時に発作の再発は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意の項に「投与を終了する場合には 0.05～0.1 mg/kg/hr を目安として緩徐に減量すること」と記載することが適切と考える。

機構は、第Ⅲ相試験成績、国内外の教科書、ガイドライン等の記載及び国内外臨床報告を踏まえると、持続静脈内投与の申請用法・用量の設定及び減量に関する注意喚起に特に問題はないと考える。また機構は、持続投与時間については、第Ⅲ相試験成績、国内臨床報告等を踏まえると、添付文書において一律の規定を設ける必要はないと考える。なお機構は、本剤の持続静脈内投与の用法・用量（開始用量、増量幅、最大投与量、減量幅）と有効性及び安全性の関係については、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

⁴⁰⁾ 金子らの報告（参考 5.3.5.4-10）では、小児てんかん患者に本薬を長期投与した際の安全性を調査するため、本薬を 2 週間以上継続投与した症例（けいれん重積治療: 7 例 10 機会、合併した重症肺炎に対する呼吸管理の際の鎮静目的: 2 例 3 機会）が解析対象であった。なお、本調査では、呼吸抑制が 1 機会に認められたが、フェノバルビタール大量療法との併用及び本薬の過量投与によるものと考えられた。血液検査では、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニンキナーゼの低下が認められた。

(8) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児のてんかん重積状態に対する治療について、国内外の教科書、ガイドライン及び総説では、国内ではジアゼパム注射剤、海外ではロラゼパム注射剤が第一選択薬として推奨されているものが多いこと、このような状況を踏まえ、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）は小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）に準拠し、本剤を第二選択薬と位置付けて実施したことを説明した。一方で申請者は、一部の国内外教科書、ガイドライン及び総説（5.4-10、5.4-14、5.4-18、5.4-22、5.4-38、5.4-40、5.4-43、5.4-69）では、本薬の静脈内投与が第一選択薬の一つとして推奨されていること、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（5.4-7）では、ジアゼパムのボーラス静脈内投与は速効性で、けいれん抑制作用も強力であるが、呼吸抑制等安全性に一部問題があること、効果持続時間が短いため、長時間のけいれん抑制効果を維持することができないことが指摘されているのに対し、本薬はボーラス静脈内投与に引き続き持続静脈内投与を行うことができ、初期治療と同じ薬剤で維持治療が可能であることを説明した。また申請者は、てんかん重積状態の治療薬として、ジアゼパムの他に、ホスフェニトインやフェニトイン、フェノバルビタールも承認されているが、フェニトインは速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、不整脈等の循環器系への副作用に注意が必要であること（5.4-7）、ホスフェニトインでは血管刺激性は軽減されたものの、心電図モニターが必要であること（ホスフェニトイン添付文書）、フェノバルビタールは人工呼吸管理下で投与する必要があること（5.4-27）等の問題点があることを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が示唆されたこと、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本剤は小児のてんかん重積状態の治療に新たな選択肢を与えるものであると考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験成績及び国内外の教科書、ガイドライン、総説、臨床報告等を踏まえると、本剤は小児のてんかん重積状態の治療において新たな選択肢を与えるものであると考える。なお機構は、第Ⅲ相試験は本剤を第二選択薬と位置付けて実施されているものの、国内外の教科書、ガイドライン等には本薬を小児のてんかん重積状態の第一選択薬の一つとして推奨するものがあること、国内外臨床報告（表 5、表 6、表 7）からは、薬剤選択順位が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的と考えられることを踏まえると、製造販売後に本剤を第一選択薬として使用することを特に否定するものではないと考える。

(9) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: AF-0901-0301 試験）成績、国内外の教科書、ガイドライン、総説及び臨床報告並びに本薬の既存製剤における安全性情報を踏まえると、呼吸器系の抑制、循環器系の抑制、依存性、過敏症、悪性症候群、逆説反応、過鎮静及び低出生体重児・新生児への投与について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、患者背景（年齢、性別、体重、発作型、てんかん重積型、前治療薬等）及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、投与量及び投与速度と有効性及び安全性との関係等についても併せて情報収集する必要があると考える。さらに機構は、本剤は小児のてんかん重積状態の治療に用いる際に希釈

せずに使用可能となるよう、既存の本薬静注用製剤と異なる有効成分濃度（本剤: 0.1%、既存製剤: 0.5%）となっていることから、医療現場において取り違えが生じないように資材等を通して適切に注意喚起する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、てんかん重積状態の患者を対象に、目標症例数 300 例、1 症例当たりの観察期間を投与終了時（漸減期も含む）までとする使用成績調査を実施予定であることが説明されており、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、てんかん重積状態に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は、国内外治療ガイドラインにおいて小児のてんかん重積状態に対する治療薬として推奨されており、てんかん重積状態の治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ミダフレッサ静注 0.1%
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者 名]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

用法・用量に関する機構の考え方は、専門協議においても支持されたことから、機構は、本剤の用法・用量について、記載整備した上で以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (ii) <審査の概略> (9) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定

すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器系の抑制 循環器系の抑制 依存性 ショック、アナフィラキシー 悪性症候群 心室頻拍、心室頻脈 	<ul style="list-style-type: none"> 過鎮静 逆説反応 濃度の異なる既存製剤との取り違い 	<ul style="list-style-type: none"> 低出生体重児及び新生児における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 他の抗てんかん薬の静脈内投与による治療歴のない患者における有効性 非けいれん性てんかん重積状態における有効性 		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 医療従事者向け資料の作成、配布 濃度の異なる既存製剤との識別性の確保

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、てんかん重積状態患者を対象として、表 19 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下において本剤を「てんかん重積状態」に対して使用した患者を対象に調査し、副作用等の発現状況、有効性・安全性に影響を与える要因を把握するために実施する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	てんかん重積状態患者
観察期間	本剤投与終了 24 時間後まで
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、体重、合併症、ミダゾラム製剤の使用歴、てんかん重積の分類等） 本剤の投与状況（静脈内投与時の初回投与量・追加投与量、持続静脈内投与時の開始用量・変更後の用量等） 前治療薬の投与状況 併用薬の投与状況 呼吸数、酸素飽和度、血圧、心拍数、臨床検査値 有害事象の発現状況 静脈内投与終了時の発作の有無、持続静脈内投与開始時及び終了時の発作の有無、投与終了 24 時間後までの発作再発の有無

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のてんかん重積状態患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 審査期間の延長について

本品目については、申請者において GMP 適合性調査の受入れ体制の整備に時間を要し、GMP 適合性調査の申請が遅延したため、審査期間が延長した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	21	(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1:AF-0901-0301 試験<20 年 月~20 年 月>)	(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1:AF-0901-0301 試験<20 年 月~20 年 月>)
14	5	有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ボーラス期に 8.6% (3/35 例)、持続静注期に 33.3% (4/12 例)、後観察期に 3.6% (1/28 例) 及び追跡期に 8.6% (3/35 例) 認められた。	有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ボーラス期に 8.6% (3/35 例)、持続静注期に 33.3% (4/12 例)、後観察期に 17.9% (5/28 例) 及び追跡期に 14.3% (5/35 例) 認められた。
15	1	5.4-28: 今高城治, <i>小児内科</i> , 44: 1471-1575, 2012	5.4-28: 今高城治, <i>小児内科</i> , 44: 1471-1475, 2012
15	10	5.4-43: Rossetti AO, <i>Treat Options Neurol</i> , 12: 100-112, 2010	5.4-43: Rossetti AO, <i>Curr Treat Options Neurol</i> , 12: 100-112, 2010
20	18	レイ症候群による死亡例が 2 例、	レイ症候群による死亡例が 2 例、
24	6	小児てんかん重積に対する	小児てんかん重積状態に対する
41	12	表 15 総説/国内: 今高城, 2012 (5.4-28)	表 15 総説/国内: 今高, 2012 (5.4-28)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本剤の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] てんかん重積状態

[用法・用量] 静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。