

衛 研 発 第 3 5 0 3 号
平 成 1 5 年 9 月 2 6 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] ホリゾン注射液 10mg
[一般名] ジアゼパム
[申請者名] 山之内製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 3 月 29 日
[剤形・含量] 注射剤；1 管(2mL)中に日局ジアゼパム 10mg を含有する。
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 15 年 9 月 26 日

[販 売 名] ホリゾン注射液 10mg
[一 般 名] ジアゼパム
[申請者名] 山之内製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 3 月 29 日
[審査結果]

提出された資料、公表文献等から有機リン中毒、カーバメート中毒に対する本剤の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会に報告することが妥当であると判断した。

[効能又は効果] 神経症における不安・緊張・抑うつ
 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ
 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、
 分娩時
下記状態における痙攣の抑制
 てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒
 （下線部：今回追加）

[用法及び用量] 本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には、初回 2mL（ジアゼパムとして 10mg）を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて 3～4 時間ごとに注射する。なお、静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2 分以上をかけて）注射する。

審査報告(1)

平成 14 年 12 月 16 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] ホリゾン注射液 10mg
- [一般名] ジアゼパム
- [有効成分名] 日局ジアゼパム
- [申請者名] 山之内製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] 注射剤；1 管(2mL)中に日局ジアゼパム 10mg を含有する。
- [申請時効能又は効果] ・神経症における不安・緊張・抑うつ
- ・下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ^の軽減
 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、
 分娩時
- ・下記状態におけるけいれんの抑制
 てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメイト中毒
 （下線部：今回追加）
- [申請時用法及び用量] 本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には初回 2mL（ジアゼパムとして 10mg）を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後必要に応じて 3～4 時間ごとに注射する。なお、静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2 分以上をかけて）注射する。（本申請における変更はない）

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター（審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は以下のようであった。

イ. 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

ジアゼパムは、ホフマン・ラ・ロシュ社（米国）によって合成、開発されたベンゾジアゼピン誘導体であり、本邦では錠剤及び散剤が 1964 年にまず承認され、その後、山之内製薬（株）と武田薬品工業（株）によりジアゼパム 10mg 注射剤が申請され、1969 年 8 月に承認された。現在の効能・効果は、「神経症における不安・緊張・抑うつ」、「下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ^の軽減：麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時」、「てんかん様重積状態における痙攣の抑制」となっている。

日本救急医学会は平成 10 年 11 月 11 日に、ジアゼパム（本剤の有効成分）を有機リン、カーバメイト中毒

に対する解毒剤として承認するよう厚生大臣宛てに要望書を提出した。本邦では、有機リン、カーバメート中毒に伴う痙攣の抑制を効能・効果とする薬剤は承認されていない。

このような状況を踏まえ、申請者は、有機リン、カーバメート中毒による痙攣の抑制に対する本剤の有効性及び安全性について検討し、文献調査等を行った結果、本剤の当該効能・効果に対する臨床的有用性は認められると判断し、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、有機リン、カーバメート中毒による痙攣の抑制を効能・効果として追加する製造承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤は、申請者が把握している限りでは海外において米国、英国、フランス等 48 ヶ国で販売されており、英国では中毒時のけいれんについても効能・効果に記載されている。

なお、本申請は効能追加に係るものであり、口項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）、八項（安定性に関する資料）、二項（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料）に関する新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

本申請では、薬理作用に関する新たな試験は実施されておらず、公表論文が参考資料として提出された。

（１）効力を裏付ける試験

以下の資料が提出された。

参考資料ホ-1：Shin TM *et al*, *Neurosci Biobehav Rev*, 15: 349-362, 1991

参考資料ホ-2：Shih TM *et al*, *J Biomed Sci*, 6: 86-96, 1999

参考資料ホ-3：McDonough-Jr JH *et al*, *Fundam Appl Toxicol*, 13: 256-276, 1989

参考資料ホ-4：Murphy MR *et al*, *Aviat Space Environ Med*, 64(2): 110-115, 1993

参考資料ホ-5：Bokonjæ D & Rosiæ N, *Arh Hig Rada Toksikol*, 42(4): 359-365, 1991

ラットに HI-6 (125 mg/kg、ip) ([[[4-aminocarbonyl]-yridino]methoxy]methyl)-2-[(hydroxyimino)methyl]pyridinium dichloride) : アセチルコリンエステラーゼ再活性化剤) 存在下でソマン (180 µg/kg : 有機リン化合物) を皮下投与し痙攣を誘発させる試験で、ジアゼパム (本薬、1.25 ~ 10.0 mg/kg) をソマン投与の 30 分前に筋肉内投与した場合には、ジアゼパム 10.0 mg/kg の用量においてのみ、ソマン投与から痙攣誘発までの時間が延長された以外は変化を認めなかった。しかしながら、HI-6 の他に硫酸アトロピン (2、4、8 又は 16 mg/kg、im) を筋肉内投与し同様の試験を実施した場合には、ジアゼパムの用量に依存して痙攣の発現は抑制された。ジアゼパムの痙攣抑制作用の ED₅₀ 値は、それぞれ 0.490、0.257、0.132、0.075 mg/kg であり、硫酸アトロピンの用量に依存して低下した (参考資料ホ-1)。

ラットに HI-6 (125mg/kg、ip) 存在下でソマン (180 µg/kg) を皮下投与し痙攣を誘発させる試験で、ジアゼパム (3.0 mg/kg) を痙攣誘発開始 5 分後及び 40 分後に腹腔内投与した際の抗痙攣作用は、それぞれ 8/9 匹及び 0/6 匹でみられ、痙攣誘発から 40 分後に投与した場合の抗痙攣作用は大きく減弱していた。また、Electroencephalographic (EEG) でのソマン誘発性痙攣に対するジアゼパムの抗痙攣作用の ED₅₀ 値は、ソマン投与の 30 分前にジアゼパムを筋肉内投与した場合に 1.43 mg/kg であり、ソマン誘発性痙攣開始 5 分後にジアゼパムを筋肉内投与した場合には 8.94 mg/kg であった (参考資料ホ-2)。

ラットにソマン（85 µg/kg）を皮下投与し、その5分後に2-PAM（25 mg/kg：oxime pralidoxime）及びアトロピン（vehicle、1.0、3.2、10.0又は32.0 mg/kgのいずれか）とジアゼパム（vehicle、0.1、0.32、1.0又は3.2 mg/kgのいずれか）を筋肉内投与した試験で、死亡率は、アトロピン及びジアゼパムの用量が増加するに従い減少し、アトロピンの用量が一定の場合にはジアゼパムの用量が増加するに従い死亡率は減少した。また、この試験で薬物投与16日目に各グループの脳をホルマリンで固定し、病理組織学的な変化から脳の各部位（大脳皮質、梨状皮質、視床核、扁桃核、海馬）について神経病理スコア（ネクロシスや軟化組織の程度でスコア化）をみると、ジアゼパムは濃度依存的に各部位での平均スコアを低下させた。アトロピン単独では高用量（32.0 mg/kg）投与においてのみ神経病理スコアは低下した（参考資料ホ-3）。

サルに平衡機能訓練（Primate Equilibrium Platform (PEP) task）を施しベースラインを測定した上で、3日後にソマン（46 µg/kg）、アトロピン（0.4 mg/kg）及び2-PAM（25.7 mg/kg）を筋肉内に投与し、痙攣を誘発させる試験で、ソマン投与後1分以内にジアゼパム（0.3 mg/kg）を筋肉内投与（投与後5時間まで必要に応じてアトロピンとジアゼパムが追加投与された）すると、ソマン投与後12時間後あるいは24時間後におけるPEPの変化は対照群に比べ小さく、PEP障害が抑制された。一方、ソマン投与後2日目以降においては、対照群と比較してジアゼパム投与群においてPEP障害が持続する結果となったが、両群とも死亡した動物のデータは含まれておらず、ソマンに高感受性の動物は対照群では死亡し、ジアゼパム群では生存している可能性が有ること、対照群で生存できた動物はソマンに低感受性であり、PEP障害が早期に改善した可能性があることから、ジアゼパム群では見かけ上対照群に比べてPEP障害が持続したのではないかと推察された（参考資料ホ-4）。

ラットにソマン（70.0 µg/kg）、サリン（130.0 µg/kg）及びVX（14.0 µg/kg）を皮下投与し痙攣を誘発する試験で、これら有機リン系化合物の投与10分前にジアゼパムを投与し、痙攣を誘発する動物数からジアゼパムの痙攣抑制作用のED₅₀を求めると、ソマンに対して6.1 µmol/kg、サリンに対して9.0 µmol/kg、VXに対して15.3 µmol/kgであった。また、各種解毒薬（アトロピン、HI-6、ジアゼパム）を有機リン系化合物の皮下投与直前に筋肉内投与し、これら解毒剤の保護効果を保護指数（有機リン系化合物の投与24時間後の各種解毒剤投与群でのLD₅₀/非投与群でのLD₅₀）を指標として評価された。アトロピン（10 mg/kg）及びHI-6（10 mg/kg）の併用で保護指数は、ソマンに対して1.65、サリンに対して2.06、VXに対して18.3となった。これらの併用群にジアゼパム（2.5 mg/kg）を追加で投与した際の保護指数は、ソマンに対して1.94、サリンに対して9.1、VXに対して36.4であり、ジアゼパムによりサリン及びVXに対する保護作用が増強した。（ジアゼパムの用量が0.5あるいは5.0 mg/kgの場合もほぼ同様の結果であった。）アトロピン、HI-6及びジアゼパムの併用によるサリン及びVXに対する保護作用は、フルマゼニル（10 mg/kg：ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）を同時に腹腔内投与することで減弱した（サリン：3.8、VX：22.09）（参考資料ホ-5）。

（2）作用機序

申請者は本剤の作用機序について以下のように考察した。

ラットに有機リン化合物（ソマン（7 µg/kg）、サリン（100 µg/kg）又はパラオキシソン（0.23 µg/kg））を暴露させると脳内アセチルコリン又はコリン量が上昇するが、ジアゼパム（4 mg/kg、ip）を予め投与しておくことコリン濃度の上昇が抑制されること（参考資料ホ-11：Flynn CJ & Wecker L, *Biochem Pharmacol*, 35(18): 3115-3121, 1986）、ラットキンドリングモデルで、電気刺激により脳内アセチルコリン濃度が上昇するが予めジアゼパム（2.5 mg/kg、ip）を投与しておくこと、アセチルコリン濃度の上昇が抑制されること（参考資料ホ

-13 : Baptista T et al, *Neurosci Lett*, 167: 133-136, 1994) サルのソマン (18 μ g/kg) 誘発痙攣において、ジアゼパム (2 mg/kg、iv) を投与すると痙攣 (electroencephalogram (EEG) activity : 脳波活性) は直ちに消失したこと (参考資料ホ-14 : Lipp JA, *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*, 32: 557-560, 1972) などから、ジアゼパムは有機リン化合物の抗コリンエステラーゼ作用による脳内アセチルコリン濃度上昇を抑制することで薬効を発現すると考えられる。

審査センターは、提出された資料は、痙攣誘発前に予めジアゼパムを投与した際の結果が多く、事後に投与した試験もソマン投与後 5 分以内にジアゼパムを投与するという実験であり、痙攣に対するジアゼパムの治療効果を評価する上で不十分な点もある。しかしながら、本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 (厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請であり、ジアゼパムの抗痙攣作用については、Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th edition, McGraw-Hill, 2001) 等の薬理書でも記載されていることから、特に大きな問題ではないと判断した。また、抗コリンエステラーゼ阻害による中毒に対して、本薬は同様の作用を有するものと推察されるが、カーバメート系化合物に対する本薬の薬理作用について直接的なデータは示されていないと考える。(効能・効果の妥当性についてはト項参照)

へ . 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請では、吸収、分布、代謝、排泄に関する新たな試験は実施されていない。審査センターは、本申請で用法・用量における変更はないが、本申請効能が、既承認効能と異なり急性中毒時での適用であり、症状の程度においては大量に使用される場合も想定されることから、ジアゼパムの薬物動態について公表文献等を調査し、再度整理するよう申請者に求めた。

その結果、申請者から以下のような公表論文が参考資料として提出され、へ項の記載について整備された。

参考資料へ-1 : Harris M, *Mil Med*, 165(4): iii, 2000

参考資料へ-2 : Bauer J et al, *CNS Drugs*, 1: 26-44, 1994

参考資料へ-3 : Bühner M et al, *Clin Pharmacol Ther*, 48: 555-567, 1990

参考資料へ-4 : Hung OR et al, *Can J Anaesth*, 43: 450-455, 1996

参考資料へ-5 : Saletu B et al, *Int Clin Psychopharmacol*, 3: 287-323, 1988

参考資料へ-6 : James M et al, *J Assoc Physic India*, 46: 972-973, 1998

参考資料へ-7 : Ishikawa T et al, *Jap J Psychiatr Neurol*, 42: 759-761, 1988

参考資料へ-8 : FINDER RL et al, *Compendium*, 14: 972, 974, 976-980, 1993

参考資料へ-9 : Browne TR, *Neurology*, 40(suppl.2): 28-32, 1990

参考資料へ-10 : Treiman DM, *Epilepsia*, 30(suppl.2): S4-S10, 1989

参考資料へ-11 : Mandelli M et al, *Clin Pharmacokinet*, 3: 72-91, 1978

参考資料へ-12 : Hvidberg EF et al, *Clin Pharmacokinet*, 1: 161-188, 1976

参考資料へ-13 : 島田英世他, *薬物の体内動態と薬物療法*, 廣川書店, pp32-43, 1996

参考資料へ-14 : Herman RJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 42: 147-155, 1996

参考資料へ-15 : Mould DR et al, *Clin Pharmacol Ther*, 58: 35-43, 1995

- 参考資料へ-16 : Greenblatt DJ et al, *Clin Pharmacol Ther*, 45: 356-365, 1989
- 参考資料へ-17 : Iwaya N et al, *Jpn J Psychiatr Neurol*, 43: 675-684, 1989
- 参考資料へ-18 : Cloyd JC et al, *Epilepsia*, 39: 520-526, 1998
- 参考資料へ-19 : Ishizaki T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 58: 155-164, 1995
- 参考資料へ-20 : Andersson T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 79-85, 1990
- 参考資料へ-21 : 高田寛治, *改訂薬物動態学*, 薬業時報社, pp133-134, pp301, pp324, 1996
- 参考資料へ-22 : Ridd MJ et al, *Clin Pharmacol Ther*, 45: 506-512, 1989
- 参考資料へ-23 : Shargel L et al, *Applied Biopharmaceutics Pharmacokinetics (3rd ed)*, Applenton & Lange, pp103-104, pp594-595, 1993
- 参考資料へ-24 : Fink M, *Convuls Ther*, 10: 236, 1994
- 参考資料へ-25 : 加藤隆一他, *薬物代謝学 (第2版)*, 東京化学同人, pp174-175, 2000
- 参考資料へ-26 : 山本郁夫, *薬物代謝学辞典*, 廣川書店, pp22, 1996
- 参考資料へ-27 : Andersson T et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 39: 51-54, 1990
- 参考資料へ-28 : Lefebvre RA et al, *Clin Pharmacol Ther*, 52: 458-463, 1992
- 参考資料へ-29 : Kamali F et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 44: 365-367, 1993
- 参考資料へ-30 : Meyer BH et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30: 117-121, 1992
- 参考資料へ-31 : Walton NY & Treiman DM, *Epilepsy Res*, Suppl 11: 123-139, 1996
- 参考資料へ-32 : Friedman H et al, *Clin Pharmacol Ther*, 52: 139-150, 1992

(1) 用量

神経ガスによる痙攣に対してジアゼパムを用いる場合には、10 mg (合計 30 mg まで) の筋肉内投与が、てんかん様重積状態の治療には初回用量 10 ~ 20 mg、最大用量 40 mg までの静脈内投与が推奨されている(参考資料へ-1 ~ 2)。

(2) ヒトにおける血漿中薬物濃度

1) 静脈内投与

健康成人男性 (12 例、外国人) に、ジアゼパムを静脈内投与した時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は、0.1 mg/kg 投与時でそれぞれ $1.12 \mu\text{g/mL}$ 及び、 $33.9 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、0.2 mg/kg 投与時でそれぞれ $2.39 \mu\text{g/mL}$ 及び $66.6 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ であった (参考資料へ-15)。

健康成人男女 (11 例、外国人) に、ジアゼパム 0.15 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与した時の血漿中未変化体の分布容積 (V_d) 及び全身クリアランス (CL) は、それぞれ 1.24L/kg 及び 0.50mL/min/kg であった (参考資料へ-16)。

健康成人男性 (6 例、日本人) にジアゼパム 5 mg を 10 分間かけて静脈内投与し、2 コンパートメントモデルにより算出した未変化体の消失相の半減期 ($t_{1/2}$) は 28.1 時間、 CL は 618.4mL/min 、 V_d は 373.1mL/kg であった (参考資料へ-17)。

健康成人男性 (20 例、外国人) にジアゼパム 7.5 mg を 2 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は 584ng/mL 、AUC は $6.48 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 44.5 時間であった (参考資料へ-18)。

上記の他、参考資料として提出した資料を総括し、申請者は、健康成人にジアゼパムを静脈内投与したと

き、血漿中未変化体濃度は 2~3 相性を示して推移し、分布相の半減期 ($t_{1/2}$) は 20.4~60 分、 $t_{1/2}$ は 9~96 時間、Vd は約 0.32~2.0 L/kg、CL は 0.3~0.8 mL/min/kg であると説明した (参考資料へ-8~12)。

2) 筋肉内投与

健康成人男性 (4 例、外国人) にジアゼパム 10 mg を 1 分間かけて筋肉内投与 (midazolam 5 mg を併用) したとき、血漿中未変化体の Cmax は 199 ng/mL、Tmax は 33.8 分であった (参考資料へ-4)。

健康成人男女 (15 例、外国人) にジアゼパム 10 mg を筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の Cmax は 0.073~0.770 μ g/mL、Tmax は 0.5~8 時間であった (参考資料へ-5)。

上記の他、申請者は、筋肉内投与した場合の吸収率は低く、ばらつきも大きいと考えられているが (参考資料へ-11)、バイオアベイラビリティ (BA) は 1.03 (参考資料へ-4) との報告もあると説明した。

さらに申請者は、ジアゼパムを経口投与した場合には、速やかにほぼ完全に吸収され、BA は約 94~100 % であり、単回投与時と反復投与時で $t_{1/2}$ 及び経口クリアランス (CL/F) に有意差は認められていないことも併せて説明した (参考資料へ-11、参考資料へ-13~14)。

(3) 特別な集団における静脈内投与時の薬物動態

チトクローム P450 (CYP) 2C19 の poor metabolizer (PM) で高い血漿中未変化体濃度を示し (参考資料へ-19~20)、PM での CL は、extensive metabolizer の 0.43~0.52 倍であること、高齢者では非高齢者に比べ Vd の増大が原因と考えられる $t_{1/2}$ の延長がみられること (参考資料へ-11、参考資料へ-14)、肝硬変患者では健康成人に比べ Vd の増大、 $t_{1/2}$ の延長及び CL の減少がみられること (参考資料へ-21)、妊産婦での非結合型薬物の CL は健康成人女性と同程度であったこと (参考資料へ-22) 等が説明された。

(4) 分布

ジアゼパムの血漿蛋白結合率は 96.8~98.6 % と高く、結合蛋白質はアルブミンであり、非結合率は総薬物濃度に依存しなかったこと (参考資料へ-11、参考資料へ-13)、胎児及び新生児における血漿蛋白結合率は 84 % であり健康成人に比べ低値であったこと (参考資料へ-11)、高齢者 (特に女性)、妊産婦、肝疾患患者あるいは腎疾患患者では非結合型分率が上昇し、高齢者では赤血球との結合性低下が示唆されていること (参考資料へ-21~23) 等が説明された。

また、成人にジアゼパムを静脈内投与した場合、投与後 10 秒以内に脳内に移行し、投与後 8 分で脳内薬物濃度は最高値に達すること、脳脊髄液中濃度について反復投与の影響は認められていないことについても説明された (参考資料へ-11、参考資料へ-24)。

(5) 代謝及び排泄

ジアゼパムは主に肝臓において CYP2C19 により N-脱メチル化を受け、主に薬理活性を有するデスメチルジアゼパム (partial agonist であり効力はジアゼパムの 1/2~1/5 (Randall LO et al, *Curr Ther Res*, 7: 590-606, 1965)) に代謝され、さらに水酸化、グルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄されること、CYP3A4 によるテマゼパムの産生、その他、芳香環水酸化体の生成も認められた (参考資料へ-25~26) が、静脈内投与時の血漿中代謝物はデスメチルジアゼパムのみが確認されていること (参考資料へ-12)、ジアゼパムはほとん

どが代謝により消失し、経口投与時の尿中未変化体排泄率は 1～2 % であること（参考資料へ-12～13）が説明された。

（6）薬物相互作用

健康成人男性において、オメプラゾール、シメチジン及びシプロフロキサシン併用時に、ジアゼパムの CL は低下し、 $t_{1/2}$ は延長するが、Vd には影響がないと報告されている（参考資料へ-19～20、参考資料へ-27、参考資料へ-29）。また、ラベプラゾール、ランソプラゾールあるいはフェロジピン併用下ではジアゼパムの CL、 $t_{1/2}$ 、Vd には影響がないと報告されている（参考資料へ-19、参考資料へ-28～30）。なお、フェロジピン併用時には血漿中デスメチルジアゼパム濃度が上昇する傾向が認められた（参考資料へ-30）。

（7）濃度応答

てんかん様重積状態における全身痙攣での本剤の有効血中濃度は 30～200 ng/mL であるとの報告（参考資料へ-31）、健康成人で血漿中未変化体濃度と脳波あるいは DSST の間に相関性が認められたとの報告（参考資料へ-32）、ジアゼパム 5 mg 錠を約 750 錠誤飲した男性での血清及び尿中未変化体濃度は、治療開始時の意識消失状態において 4083 μ g/mL 及び 3800 μ g/mL、30 日目に回復して退院した時点では 595 μ g/mL 及び 1225 μ g/mL であるとの報告（参考資料へ-6）等が示された。

審査センターは、本申請の対象患者における薬物動態が十分に検討されているわけではないが、本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請であり、用法・用量を変更するものではなく、臨床的な使用経験もあると考えられることから、特に大きな問題はないと考えるが、添付文書における注意喚起、情報提供等のあり方については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい（用法・用量の妥当性についてはト項参照）。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績 >

本申請に対しては、新たな臨床試験は実施されておらず、以下のような公表論文、ガイドライン等が提出された。

参考資料ト-1：Ellenhorn's *Medical Toxicology* (2nd ed), Williams & Wilkins, Ellenhorn MJ ed. 1267-1291, 1996

参考資料ト-2：Volans AP, *J Accid Emerg Med*, 13: 202-206, 1996

参考資料ト-3：Jeyaratnam J& Maroni M, *Toxicology*, 91: 15-27, 1994

参考資料ト-4：de-Garbino JP et al, *Clin Toxicology*, 35(4): 333-343, 1997

参考資料ト-5：Sidell FR et al, *Medical Aspects of Chemical & Biological Warfare*, Borden Institute, 1997

参考資料ト-6：Organophosphorus Pesticides, Carbaryl, *INTOX*, IPCS/WHO, 2002

参考資料ト-7：Suzuki T et al, Nozaki H et al, *Lancet(letter to the editor)*, 345: 980-981, 1995

参考資料ト-8：野崎博之他, *救急医学*, 19(12): 173-176, 1995

参考資料ト-9：野崎博之他, *日救急医会関東誌*, 16(2): 214-215, 1995

参考資料ト-10：関島良樹他, *臨床神経学*, 35(11): 1241-1245, 1995

- 参考資料ト-11：井上忠夫, *月刊薬事*, 37(7): 151-156, 1995
参考資料ト-12：松井征男, *感染防止*, 5(4): 2-7, 1995
参考資料ト-13：Jovanović D et al, *Hum Exp Toxicol*, 9: 49-51, 1990
参考資料ト-14：Tracey JA & Gallagher H, *Hum Exp Toxicol*, 9: 99-100, 1990
参考資料ト-15：Singh S et al, *Int J Clin Pharmacol Therapeut*, 33(11): 628-630, 1995
参考資料ト-16：Kušić R et al, *Hum Exp Toxicol*, 10: 113-118, 1991
参考資料ト-17：Braidă D & Sala M, *CNS Drug Rev*, 7(4): 369-386, 2001

(1) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国際的に標準的とされる教科書および学会による診療ガイドライン等

米国兵士がジアゼパム 10 mg を含有する自動注射器を携帯し、抗コリンエステラーゼに対する抗痙攣のために使用する旨（参考資料ト-1）、有機リン中毒に対する痙攣に対してジアゼパムを使用（参考資料ト-4）し、1回 10～20 mg を必要に応じて繰り返し投与する旨（参考資料ト-2）、痙攣に対する処置としてジアゼパムを使用し（参考資料ト-5）1回につき成人では 5～10 mg（小児では 2～5 mg）を静脈内、皮下または直腸内に投与し、必要があれば繰り返し投与する旨（参考資料ト-3、参考資料ト-6）の記載が、各成書やガイドラインにおいて認められる。

(2) 臨床成績の概要（症例報告）

本申請に係る国内の臨床成績として、地下鉄サリン事件、松本サリン事件の際にサリン中毒患者に対してジアゼパムが投与された 1412 症例に関する資料が提出され、海外での 81 症例に関する資料も提出された。なお、国内症例の中毒物質はサリン、投与経路は吸入が主と考えられた。一方、海外症例では有機リンの種類は様々で、投与経路も自殺目的による内服の他、様々な経路によるものであった。

1) 国内症例

29 歳男性が地下鉄サリン事件に遭遇、約 1 時間後に昏睡状態で入院し、気管内挿管等の処置を受け、アトロピン 0.5 mg、ジアゼパム 5 mg および PAM（pralidoxime）1000 mg が静脈内注射された。さらに 10～30 分後にアトロピン 4 mg およびジアゼパム 20 mg が追加投与された。コリンエステラーゼ活性は入院時に 16 IU/L であったが、入院 3 時間後には 151 IU/L まで回復した。入院後約 4 時間半で患者は意識を回復、2 日間アトロピンが投与され（総量 15 mg）、1 週間後に後遺症なく退院した。ジアゼパムの併用により、中枢神経系のサリンの作用を抑え、後遺症を残さず退院できたものと考察された（参考資料ト-7～9）。

19 歳男性が自宅にて深夜松本サリン事件に遭遇、翌日午後 1 時頃、自宅で意識不明の状態で見られ、入院した。入院時に痙攣を認め、気管内挿管等の処置を受け、ジアゼパム 20 mg 投与後（投与経路記載なし）から急速に意識が回復した。ジアゼパムは総量として 40 mg が投与された。また、入院後 12 時間より第 5 病日までアトロピンの静脈内注射および経口投与が行われた。本症例は、ほぼ後遺症なく第 18 病日に退院した。ジアゼパムが痙攣治療に対して有効であったと記載されている。抗コリンエステラーゼ活性は当初 21 IU/L まで低下していたが、1 ヶ月後には回復したと記載されている。（参考資料ト-10）

地下鉄サリン事件に遭遇したサリン中毒患者 1410 名について、事件後 1 週間のうちに治療が施され、全症

例に呼吸管理、アトロピン投与（重症例における使用量は 2.5～9mg）が行われ、重症の 4 症例には PAM（5～13 g）が併用され、また 3 例には痙攣に対してジアゼパム 10 mg が静脈内注射された。転帰としては、ほぼ心肺停止状態で入院した 3 例中、1 例が死亡、1 例が脳死状態、残る 1 例は軽快退院であったと報告されているが、ジアゼパムが投与された患者の転帰については記載されていない（参考資料ト-11～12）。

2) 海外症例：

20 歳男性が自殺目的で 40 % dimethoate を 10 mL 皮下注射し、16 時間後に覚醒状態で入院した。筋線維束攣縮がみられた。10 分毎にアトロピン 1 mg が皮下投与され、HI-6（4 g/日）の静脈内注射に加え、ジアゼパム 20 mg が筋肉内に注射された。数時間後に筋線維束攣縮は消失し、24 日後に患者は軽快し退院した（参考資料ト-13）。

21 歳男性が、phosmet 500 mL を内服し、傾眠状態で入院した。筋線維束攣縮がみられ、入院後 24 時間以内に 2 回痙攣を来した。アトロピン 1.2 mg とジアゼパム 10 mg が静脈内注射された。さらに glycopyrrolate と PAM が投与された。集中治療室を退室するまで midazolam の持続静脈内注射またはボーラス静脈内注射が継続された。入院 15 日後に本症例は神経症状なく退院した。また別の症例（29 歳男性）は、コップ半分の isofenphos を内服して入院した。アトロピンと PAM が投与された。また、呼吸管理中は、筋弛緩目的で vecronium が、鎮静目的にてジアゼパムが投与された（36 時間）。退院後 2 週間に、患者は多発神経障害を発症し、下肢の感覚障害と筋力低下がみられたが、原因は特定されなかった（参考資料ト-14）。

1990 年～1992 年に、有機リン中毒で 18 症例（男性 10 例、女性 8 例；平均年齢（±標準偏差）は 24.3±9.1 歳）が入院した。7 例では薬剤が特定されなかったが、18 例中 15 例は自殺目的による中毒であった。治療は、アトロピンのボーラス静脈内注射、PAM の投与、呼吸管理などであった。また、興奮や痙攣に対して pancronium とジアゼパムが投与された。転帰は、4 例が死亡と記載されている（参考資料ト-15）。

有機リン中毒患者 60 例（男性 21 例、女性 39 例）のうち 52 例が自殺目的、残りは職業的暴露による中毒であり、ジアゼパムが抗痙攣薬として、10 mg 筋肉内注射あるいは 5 mg 経口投与され、HI-6 及びアトロピンが治療開始時より併用投与された。治療中、20 % の症例で BUN とクレアチニンの上昇がみられた。また、重症の中毒患者では血清酵素（ALT、AST、LDH、hydroxybutyrate dehydrogenase、 γ -GTP、5'-nucleotidase）の上昇がみられた。転帰としては、全症例が、腎機能および肝機能正常な状態で退院した。ジアゼパム使用については、200 症例以上の経験から、中枢神経症状を最小限にするために有効であると記載されている（参考資料ト-16）。

以上のように、国内における有機リン中毒に対するジアゼパム使用の報告は、松本サリン事件及び地下鉄サリン事件の被害者に対する使用であり、サリン以外の有機リンによる中毒に対する使用例は不明であった。一方、海外症例報告では、ほとんどが殺虫剤等として市販されている有機リンの液剤であり、その種類は多岐にわたっていた。有機リン中毒としての症状及び治療は画一的であり、治療初期より十分量のアトロピンを投与し、その他の解毒剤として PAM 等を併用し、さらに痙攣や興奮などの中枢神経障害に対してジアゼパムを投与するという点は、国内外で共通していると考えられた。

< 審査センターにおける審査の概略 >

(1) 有効性について

1) 効能・効果について

海外の教科書、総説およびガイドラインでは、ジアゼパムの主な作用は抗痙攣作用であると記載されている。一方、国内外の症例報告では、興奮等の痙攣以外の中枢神経症状に対してもジアゼパムが投与された例がみられた。審査センターは、ジアゼパム（本剤の有効成分）が、有機リン中毒の痙攣を抑制する作用については、臨床的な使用経験から確認されているものとする。なお、いくつかの症例報告では、ジアゼパムが有機リンの中枢神経に対する作用を抑制する効果が期待されるとする記載がみられるが、臨床研究によるデータはみられず、臨床経験あるいは動物実験（参考資料ホ-1、参考資料ホ-4）等の結果から考察されており、十分な根拠となりえるほど知見は集積されておらず、現時点では推測の域を出ないものとする。

今回の申請効能・効果は「有機リン中毒、カーバメート中毒におけるけいれんの抑制」であり、前述の教科書、ガイドライン等と大きく異なる記載ではないが、カーバメート中毒に対する直接的なデータは示されておらず非臨床の成績としても直接的なデータは示されていない（ホ項参照）。

審査センターは、有機リン中毒とカーバメート中毒の特徴の差異を、薬理学的あるいは臨床症状から整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、カーバメートによる中毒に対してジアゼパムが使用された症例に関する報告を見つけることは出来なかったが、INTOX 毒物情報パッケージではカーバメートによる不安の対処にジアゼパムの投与が推奨されていること（参考資料ト-6）、カーバメート化合物の脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害作用は、有機リン化合物に比べて弱いものの、カーバメート化合物による痙攣誘発の機序は、脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害によるアセチルコリン濃度の上昇であると考えられ、有機リン化合物による痙攣と同様であると考えられること（参考資料ト-17、参考資料ホ-15）を説明し、これら両化合物による中毒は同一の直線上にあり、ジアゼパムはカーバメート中毒による痙攣に対しても有効性を示すものとする旨を回答した。

また申請者は、日本救急医学会に対して確認したところ、カーバメート化合物と有機リン化合物の作用を区別する必要はないとの認識であった旨を併せて回答した。

審査センターは、カーバメート中毒については、直接的なデータは示されていないものの、これら両化合物による中毒には、コリンエステラーゼの阻害が関与しており、神経毒による中毒症状として捉えることができるのではないかと考える。しかしながら、効能・効果の記載において「カーバメート」を明記することが適切であるかについては、より検討が必要であると考えており、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) 用法・用量について

国際的教科書、総説及びガイドラインの記載では、ジアゼパムの投与量は成人では1回につき5～20 mg、投与経路は静脈内注射、皮下注射あるいは直腸内投与が推奨されている。小児に対する用法・用量は一つのガイドライン（参考資料ト-3）で記載があり、1回につき2～5 mgを静脈内注射、皮下注射または直腸内投与と記載されている。使用回数等については「必要に応じて」との記載のみであり、投与最大量を記載したものはなかった。

国内外の症例報告においては、投与量及び経路として、10～20 mg/回を静脈内注射、10 mg/回を筋肉内注射あるいは5 mg/回を経口投与などが用いられている。また、ジアゼパムではないが、同じベンゾジアゼピン系薬剤であるmidazolamを持続静脈内注射したとする記載もみられた。一日最大投与量あるいは投与回数等の記載は1例（総投与量40 mg）を除いてみられなかったが、投与時に呼吸抑制に注意する旨の記載がみ

られた。

今回の申請効能・効果における用法・用量は、既承認用法・用量と同じく「本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には初回 2 mL (ジアゼパムとして 10 mg) を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて 3~4 時間ごとに注射する」と設定されている。

審査センターは、現在設定されている用法・用量は、提出資料にみられる使用法の範囲内であり、投与対象及び状態によって用量を適宜増減することで、国内外の症例における使用法をほぼ包括することが可能であると考え、基本的に現在の用法・用量を変更する必要はないと判断する。しかしながら、今回の適応である中毒時の緊急的な使用においては、本剤が大量に投与されることも想定され、本剤の最大投与量、最大投与回数等について何らかの情報等を記載する必要があるかという点については専門協議においてさらに検討することとしたい。

3) その他

提出資料等の記載によれば、有機リン中毒の治療の主体は、あくまで十分量のアトロピンを投与することである。従って、本剤はアトロピン及び PAM 等の解毒剤と併用する必要がある。また、痙攣のみられない患者に対して投与した際に痙攣予防効果が得られるかどうかは、提出された資料から判断できない。したがって審査センターは、本剤の適正使用のために、有機リン中毒治療における標準的治療法等の情報提供が必要と考え、専門協議での検討を参考に、添付文書での記載、医療機関向けパンフレットの作成等について申請者に対応を求めることが必要と判断する。

(2) 安全性について

1) 既知の有害事象

ジアゼパムの重大な副作用としては、依存性、舌根沈下による気道閉塞、刺激興奮、錯乱、循環性ショック等が添付文書に記載されている。また、その他の副作用として、眠気、ふらつき、振戦等の精神神経系症状、黄疸等の肝臓症状、顆粒球減少、白血球減少等の血液症状、血圧低下等の循環器症状、悪心、嘔吐等の消化器症状、発疹等の過敏症、その他倦怠感、脱力感、浮腫等が記載されている。

提出された国内外の症例報告では、上記に挙げたようなジアゼパムによると考えられる有害事象の記載はみられなかった。国内症例報告(参考資料ト-11 及び参考資料ト-12)では、サリン中毒症例のうち、ほぼ心肺停止状態で入院した 3 例中、1 例が死亡、1 例が脳死状態となったとの記載があるが、これらの症例におけるジアゼパムの使用は不明であり、また非常に重篤な状態であったことから、ジアゼパムによる有害事象と考える根拠は特にないと審査センターは考える。

海外症例報告(参考資料ト-15)では、有機リン中毒の 18 例中、4 例が死亡したとされるが、死因等是不明であり、別の海外症例報告(参考資料ト-16)において、ジアゼパム、HI-6 及びアトロピンが治療開始時より投与され、20%の症例で BUN とクレアチニンの上昇がみられ、重症の中毒患者では血清酵素(ALT、AST、LDH、hydroxybutyrate dehydrogenase、 γ -GTP、5'-nucleotidase)の上昇がみられたと記載されている。これらの症例は全例が他剤との併用例であり、また、有機リン中毒自体の影響もあり、検査値異常がジアゼパムを原因とする有害事象であったかどうかの判断は困難である。肝機能障害は既知の副作用であるが、腎機能障害の記載はない。なお、全例で検査値異常は一過性との記載であった。

2) 未知の有害事象

海外症例報告(参考資料ト-14)の1例が退院2週間後に多発神経障害を発症し、下肢の感覚障害と筋力低下がみられた。この症状がジアゼパムによるものかどうかは不明であるが、有機リンに神経毒性があることから、ジアゼパムによる未知の有害事象とは断定できないと審査センターは考える。また、別の海外症例報告(参考資料ト-16)では、重症患者にBUNとクレアチニンの上昇がみられたが、原疾患の重症度に依存していると思われ、ジアゼパムによるものとは考えにくい。

以上より、審査センターは、提出された資料において、ジアゼパムによる未知の有害事象が発現した可能性は低いと考える。

3) 特殊な症例に対する使用

ジアゼパムは、急性狭隅角緑内障のある患者、重症筋無力症のある患者、ショック・昏睡・バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者、並びにリトナビルを投与中の患者に対する投与が禁忌と設定されている。今回の申請効能・効果は、中毒疾患に対する治療であるという性格から、これらの禁忌をそのまま本申請効能に対して適用すべきか否かについては、専門協議における検討を踏まえ判断することとしたい。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、提出された資料(公表文献等)から、本剤の有機リン中毒における痙攣の抑制に対する有効性及び安全性は、医学薬学的に公知であると判断する。

しかしながら、効能・効果の記載方法、添付文書等での記載内容については整備が必要であり、詳細については専門協議での検討を踏まえ判断することとしたい。

専門委員の意見を参考として特に問題がないと判断できる場合には、本剤に追加効能を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 15 年 9 月 19 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 効能・効果の妥当性について

国内症例はサリン中毒の患者における情報のみであり、有機リン中毒、あるいはカーバメート中毒の患者に対して本剤を使用した症例の結果ではなく、本来であれば本剤の有効性及び安全性は臨床試験等を実施して検討すべきであるが、本申請での効能・効果は、事故、自殺等により引き起こされる中毒に対して使用されるものであり、発現時期、患者数等を予測することは困難であり、臨床試験が実施されていないことについてはやむをえないものであると考えるが、提出された資料が、申請している効能・効果に対して十分な根拠となりえるのか、整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本来であれば臨床試験を実施した上で評価すべきであるが、本申請での効能・効果で本剤の投与対象となるのは、有機リン系農薬による自殺企図の患者等であり、その中でも痙攣を発現する生命の危機に瀕した重篤な患者であり、実行上及び倫理面の問題から臨床試験の実施は不可能であると考え、症例報告等を収集した結果、国内ではサリン中毒の症例について詳細な情報が収集できたこと、これらサリン中毒は有機リン中毒と作用機序が同様であり、サリン中毒の症例に対する本剤の有効性及び安全性を評価することで、他の有機リン中毒等に対する評価も可能であると考えたことを説明した。

審査センターは、カーバメート中毒に対しても本剤を投与することが適切かについて、さらに情報を収集して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本中毒センター(<http://www.j-poison-ic.or.jp>)の集計によると、2002年に殺虫剤による中毒は、451件報告され、そのうち「有機リン及びその合剤」によるものが281件、「カーバメート系及びその合剤」によるものが47件報告されていること、カーバメート系化合物は、可逆的なコリンエステラーゼ阻害薬であり、その阻害作用は有機リン系化合物と比較すると弱いものの、カーバメート中毒の機序は、有機リン中毒と同様であると考えられることを説明し、カーバメート中毒に対しても本剤を投与することが有用であると考える旨を回答した。

審査センターは、今回の申請で本剤の投与対象となるのは、痙攣を誘発している生命の危機に瀕した患者のみであり、臨床試験の実施が困難であること、サリン中毒患者に対する本剤の使用について確認でき、作用機序も踏まえると、サリン中毒患者での情報をもとに評価することは可能と考えられること、海外では有機リン中毒に対する本剤の使用が確認できたこと、これらの情報はカーバメート中毒に対する評価においても利用可能であると考えられることなどから、提出された資料から、本剤の有機リン中毒及びカーバメート中毒に対する有効性及び安全性が確認されていると考えて差し支えないと判断した。なお申請時の「カーバメート中毒」との記載については、農薬における記載方法等も参考にすると「カーバメート中毒」とすることが適切と考える。

また審査センターは、今回の申請は中毒時に緊急的に投与される場合を対象としており、禁忌の記載について変更する必要があるか検討したが、本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号(厚生

省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請であり、禁忌と設定されている患者へ投与した際の安全性を担保するだけの根拠は提示されていないこと、緊急時には医師が本剤の必要性を判断していると考えことから、現時点で変更するだけの根拠は提示されていないと判断した。

(2) 用法・用量の妥当性について

今回の申請効能・効果に対しては、その緊急性・重篤性を考慮すると、承認用法・用量を超えて使用される可能性があることから、更なる注意喚起等が必要ないかについて申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤投与時には呼吸器系の抑制等に注意が必要であり、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること」及び「有機リン中毒、カーバメート中毒における痙攣に対して投与する場合は、必ず呼吸状態の把握及び確保を行うこと」を追記すると回答した。また、申請者は最大投与量としては海外でジアゼパムの総量として 230 mg までの使用経験が報告されていることを説明した。

審査センターは、本剤の高用量を投与した際の安全性については、十分注意する必要があると考えるが、本剤を使用する医師が、患者の状態を観察しながら、十分な対策をとった上で使用される場合においては、特に問題はないと判断した。なお、本剤の最大投与量については、添付文書に記載するだけの根拠はないと考えるが、国内外での使用経験等に関する情報については、別途申請者が臨床現場へ情報提供すべきであるとする。

(3) 市販後調査について

本剤の有機リン中毒、カーバメート中毒に対する使用状況を市販後に確認することが必要と考え、申請者に市販後調査の実施について検討するよう求めた。

申請者は、中毒患者を対象とした調査であることから、その症例数及び発生状況を予測できず、プロスペクティブな調査を実施することは困難であるが、本剤を有機リン中毒、カーバメート中毒に対して使用した症例が確認された場合には、その症例をレトロスペクティブに調査し、患者背景、使用量、処置方法、有害事象等の情報を収集すること、対象症例を漏れなく調査するため、本剤納入施設に対して文書による協力を要請し、医薬情報担当者による定期的な追跡を実施するとともに、日本救急医学会に対しても、調査への協力を依頼する予定であることを回答した。

審査センターは、本申請の対象患者の特殊性から、レトロスペクティブな調査であることはやむをえないものとするが、本邦における本剤の有機リン中毒及びカーバメート中毒への使用実態を把握するため、関係者が協力して調査を遂行することが必要であり、そのため申請者は、必要な情報を適切に医療現場、関連学会等へ提供することが重要であるとする。

なお、有機リン中毒の治療の主体は、あくまで十分量のアトロピンを投与することであり、本剤はアトロピン及び PAM 等と併用する必要がある旨を明確化するため、添付文書、「重要な基本的注意」の項が改訂され、また、「薬物動態」及び「薬効薬理」の項についても、参考となる情報が整理され追記された。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、今回追加申請された適用を承認して差し支えないと判断した。本件は医薬品第一部会に報告する。