

ミダフレッサ静注 0.1% (ミダゾラム)

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.4 有効性の概括評価	18
2.5.5 安全性の概括評価	40
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	55
2.5.7 参考文献	60

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL _{tot}	Total Clearance	全身クリアランス
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期

臨床検査項目

略語	和名
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

1) 薬理学的分類

ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、ベンゾジアゼピン骨格の1, 2位にイミダゾール環を有している。このイミダゾール環の塩基性窒素により酸性下で水溶性となるため、他のベンゾジアゼピン系注射薬と異なり、ミダゾラム注射薬は有機性溶媒を添加する必要がない。

本薬はジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物と同様に、抗けいれん作用、鎮静作用、抗不安作用などの薬理作用を有する。

2) てんかん重積状態

(1) 定義

国際抗てんかん連盟（ILAE, 1981）によれば、てんかん重積状態（status epilepticus ; SE）とは、「発作がある程度の長さ以上続くか、又は、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されている¹⁾。

「てんかん重積状態」という用語は狭義のてんかんのみならず、広く熱性けいれんや脳炎・脳症などの急性疾患に伴うけいれん重積状態も含まれる。

重積状態の持続時間については、動物実験の結果、てんかん放電が30分以上続くと脳に損傷が起きることから、30分²⁾とすることが一般的であった。しかし、近年では発作が10分以上³⁾又は5分以上⁴⁾続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるよう推奨されている。

てんかん重積状態はけいれん性と非けいれん性、さらに全般発作と部分発作に分類することができる（表 2.5.1-1）。強直間代発作などの運動徴候を伴う重積状態を「けいれん性てんかん重積状態」（convulsive status epilepticus）又は「けいれん重積状態」、欠神発作や複雑部分発作などの運動徴候を伴わない重積状態を「非けいれん性てんかん重積状態」（nonconvulsive status epilepticus）と呼ぶ。

表 2.5.1-1 てんかん重積状態の分類

てんかん重積状態	全般発作	部分発作
けいれん性	強直間代発作	強直間代発作（二次性全般化）
	強直発作	単純部分発作（運動徴候を伴う）
	間代発作	
	ミオクロニー発作	
非けいれん性	欠神発作	複雑部分発作

また、てんかん重積状態には、発作が持続する「連続型」と、意識の回復が認められないまま発作が反復する「群発型」がある。なお、重積状態とは別に、発作と発作の間で意識の回復があるが、発作が1日に数回から数十回発現する「頻発型」があり、「重積状態」に準じた対応が必要となる。

(2) 発症メカニズム

けいれん重積状態を誘発したモデル動物では、興奮性伝達が抑制性伝達よりも相対的に優勢となる「バランス破綻」からけいれん発作が生じるが、このけいれん性放電は海馬や海馬周辺の皮質部に限定されている。その後、けいれん性放電の発火部位に依存しない自己持続性放電が始動し（メカニズム不明）、更に自己持続性放電が定着すると過剰興奮が扁桃核、視床内側及び黒質等に伝播し難治化する。この自己持続性放電の定着は、「バランス破綻」が長時間継続した結果であり、自己持続性放電始動時に抗てんかん薬で抑制性伝達を誘導もしくは興奮性伝達を抑制すれば自己持続性放電の定着を抑制することができる⁵⁾。

(3) 基礎疾患

てんかん重積状態の原因として、様々な急性及び慢性の基礎疾患があり、急性疾患としては熱性疾患、中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎、脳症）、頭部外傷、低酸素症、薬物中毒症など、慢性疾患としては脳卒中、脳腫瘍、脳性麻痺などがある⁶⁾。これらの頻度は年齢により異なり、小児では熱性疾患、中枢神経感染症が、成人では脳卒中、脳腫瘍、薬物中毒症が多い。

国内の小児患者を対象とした臨床研究⁷⁾では、けいれん重積状態の基礎疾患として、てんかん、インフルエンザ関連脳炎・脳症、ウイルス脳炎、熱性けいれん、テオフィリン関連けいれん、特異な脳炎・脳症後てんかん、染色体異常、ミトコンドリア異常症、代謝疾患などがあり、これらの疾患のうち頻度が高かったのは、てんかん 55.9%、髄膜炎・脳炎・脳症 23.2%、熱性けいれん 11.2%などであった。

(4) 臨床症状

けいれん重積状態は、突然の意識消失、眼球固定、強直発作から間代発作に移行し、発作が持続して呼吸抑制からチアノーゼを呈する。単純部分発作重積は、意識は保たれ、上肢、顔面などに限局して持続するミオクローヌス、間代けいれんである。

非けいれん性の欠神発作重積では、自発的行動が停止し、外部からの刺激に反応しない。複雑部分発作重積では多彩な症状を呈する。意識減損による意識水準の変動や反応性低下、自発運動の減少、発語の減少、失見当、計算障害、見せかけの知的退行、異常行動、食欲低下、不眠、運動失調、歩行障害など小児では非特異的な症状を呈する。

(5) 疫学

てんかん重積状態の疫学調査について、米国での年間発症率は 100,000 人に 18.3 人であり、特に 1 歳以下の乳児と高齢者で多かったと報告されている⁸⁾。

国内では、15 歳未満の小児のけいれん重積状態の年間発症率は 100,000 人に 38.8 人と報告されており⁹⁾、米国での調査結果よりも多かった。

3) てんかん重積状態の治療

てんかん重積状態，特にけいれん重積状態では，脳機能のみならず呼吸，循環にも悪影響を及ぼし生命への危険が生ずるため，発作を直ちに止めることが最も重要である。

(1) てんかん治療ガイドライン

日本神経学会により「てんかん治療ガイドライン 2010」が作成されており，この中でてんかん（けいれん）重積状態における治療フローチャート¹⁰⁾が示されている（図 2.5.1-1）。

ジアゼパムを第一選択薬とし，ホスフェニトイン又はフェニトインを第二選択薬，フェノバルビタール静注は第一又は第二選択薬とされている。

一方，ミダゾラムは第一選択薬又は第二選択薬，あるいは全身麻酔薬として使用でき，また，ジアゼパム静注に代わり，ミダゾラムの静注ないし持続点滴という選択肢があるとされている。わが国の小児科領域ではミダゾラムはジアゼパム無効の場合の第二選択薬あるいは第一選択薬として適応外で使用されている。

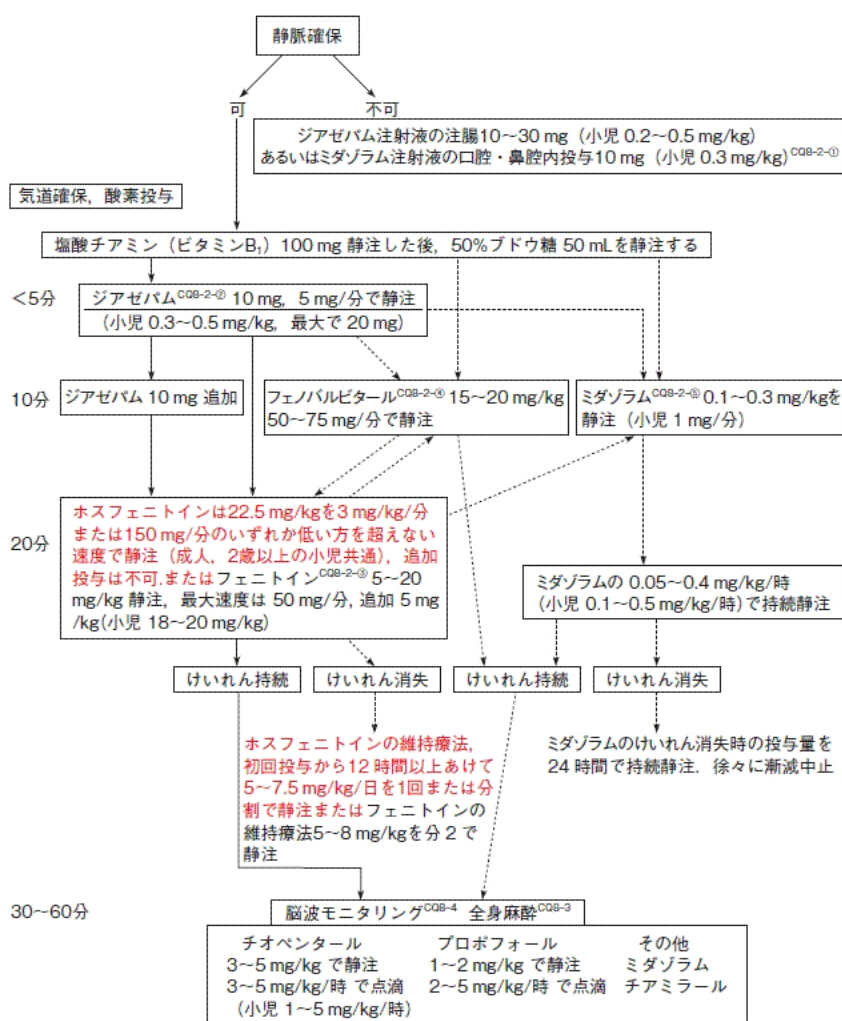


図 2.5.1-1 日本神経学会てんかん治療ガイドライン重積状態の治療フローチャート^{注)}

注)「2012年度てんかん治療ガイドライン 2010 追補版」にホスフェニトインが併記された。

(2) 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン

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」により，「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）」が提唱されている⁷⁾。

ジアゼパム静注を第一選択薬とし，ジアゼパムが無効の場合にミダゾラム静注（ボラス静注^{注)}）を行う。その結果，けいれんが持続又は再発した場合はミダゾラム持続静注を開始し，けいれんが消失するまで増量し，けいれんが消失した後も持続静注による維持療法を行う。ミダゾラムのボラス投与でけいれんが消失した場合もミダゾラムの24時間持続静注による維持療法を行う。ミダゾラム持続静注でもけいれんが持続する場合はフェニトインを投与する。

なお，当ガイドライン案の作成以降，国内ではフェノバルビタール静注薬及びホスフェニトイン静注薬がてんかん重積状態の治療薬として承認されている¹¹⁾（図 2.5.1-2）。

注) 迅速な効果を期待し，薬剤を静脈内に短時間で一度に投与すること。「持続静注」と区別して用いられる。

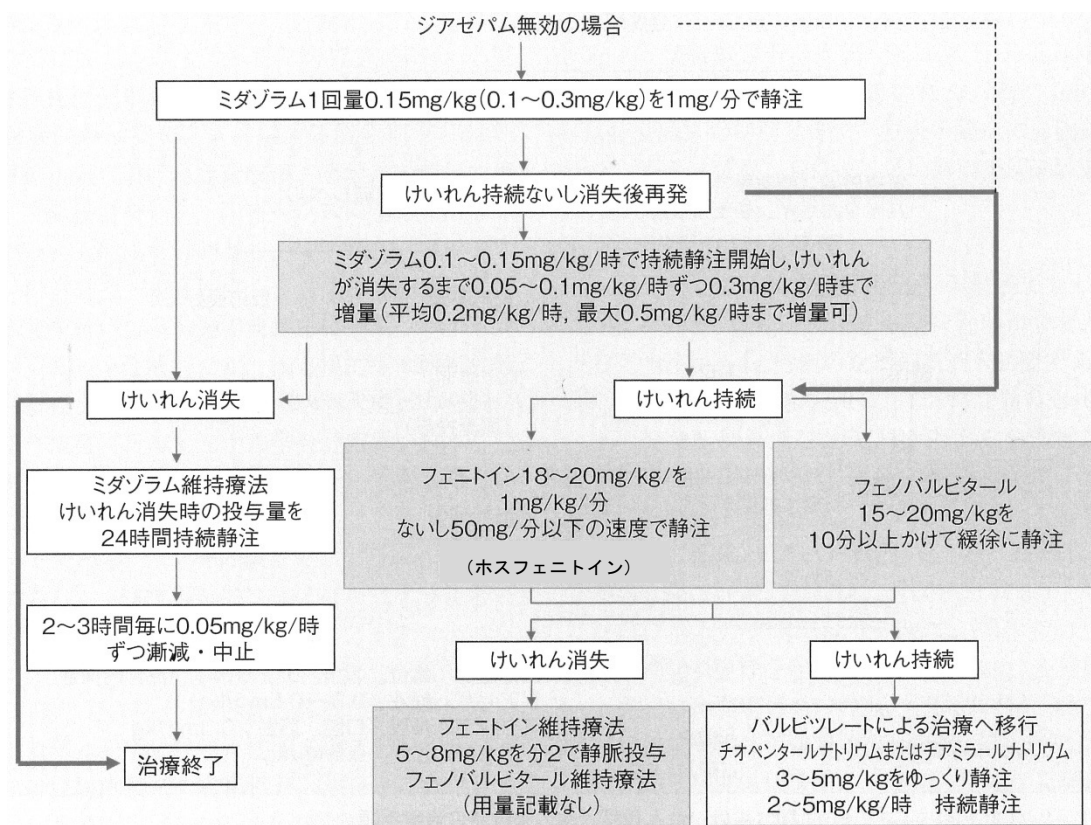


図 2.5.1-2 ジアゼパムで頓挫不可能であった場合のミダゾラム静注治療方式

(3) 既存薬の問題点

「てんかん治療ガイドライン 2010」¹⁰⁾で第一選択薬とされているジアゼパムは速効性があるものの効果に持続性がなく、また、希釈性が悪いいため持続静注投与ができない。すなわち、ジアゼパムでは、ボラス静注により発作が抑制されても、この状態を維持するための持続静注ができず、持続静注が可能な別の薬剤（ミダゾラム、ホスフェニトイン、フェニトインなど）を選択しなければならないという欠点がある。さらに、呼吸抑制や血圧低下が起こることがある。

第二選択薬とされているフェニトインには持続性はあるものの、効果発現が遅く、強アルカリ性のため血管刺激性が非常に強い。近年、ホスフェニトインが開発され、血管刺激性は軽減されたが、循環器系への影響があるため心電図モニタが必要である。

第三選択薬、第四選択薬とされているチオペンタールなどは速効性があり、持続静注も可能であるが、呼吸器系及び循環器系への影響が強く、通常、人工呼吸管理が必要である。

上記のとおり、既存の治療薬では速効性、持続性、安全性のいずれかに問題があり、初期治療に必須である速効性、強力性、安全性及び持続性のすべてを兼ね備えた治療薬が望まれている。

4) ミダゾラムの開発の経緯

(1) 国内における背景

ミダゾラムは睡眠・麻酔作用、抗不安作用、抗けいれん作用等を有する薬剤であり、海外では 1982 年にスイスで承認されて以来、催眠鎮静剤として広く使用されている。

国内でも、麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持の効能で 1988 年に承認され、その後集中治療における人工呼吸中の鎮静の効能が追加された。また、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静の効能で小児における用法・用量が 2010 年 3 月に承認され、ドルミカム[®]注射液 10mg として市販されている。

一方、ミダゾラムのてんかん重積状態に対する適応症が承認されている国はないが、海外ではミダゾラムの当該疾患を対象とした多くの臨床試験が実施され、その有効性と安全性が確認されている。また、欧州では 2011 年にミダゾラムの口腔内製剤が承認され、遷延性急性けいれん発作の第一選択薬として使用されている。

国内では、「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」において、ミダゾラムの後方視的臨床研究が実施され、速効性、強力性、安全性及び持続性（持続投与が可能）のすべての面でミダゾラムは既存の治療薬に比べて高く評価されている。これらのことから、国内の医療現場では適応外であるにもかかわらず、ミダゾラムがてんかん重積状態の治療薬として広く使用されている。

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。

このように、ミダゾラムのてんかん重積状態に対する保険償還が認められたことを受け、本剤をてんかん重積状態の第一選択薬として使用する医療機関が増えている。

(2) 学会からの要望

国内でのてんかん重積状態に対する治療薬の現状を考慮し、日本小児神経学会より 2009 年 6 月¹²⁾ 及び 2012 年 11 月¹³⁾ の 2 回にわたり、「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ている。

(3) ミダゾラムの特長

けいれん重積状態の治療にはけいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性及び持続性を兼ね備えていることが重要である。

これらの観点から、ミダゾラムの特長¹⁴⁾ について以下に記載する。

① 液性

ミダゾラムは水溶性であるため、プロピレングリコール等の溶剤を使用せずに等張な注射液を調製できることから組織刺激性が低い（ジアゼパム注射液にはプロピレングリコールが添加されている）。

② 速効性

ミダゾラムは生理的 pH では脂溶性になり、容易に脳血管関門を通過するため、効果発現が速やかである。

③ 強力性

ミダゾラムのベンゾジアゼピン受容体への親和性はジアゼパムの約 2 倍であり、薬理学的にはジアゼパムの 3～4 倍強力であるといわれている。

④ 安全性

ミダゾラムは呼吸、循環に対する影響は少なく、通常では人工呼吸管理や昇圧剤は不要であり、一般病棟での管理が可能である。また、半減期が短いため、蓄積による影響を受けず、投与中止後の回復が早い（ジアゼパムの代謝物には蓄積性がある）。

「てんかん治療ガイドライン」¹⁰⁾ にも、ミダゾラムは呼吸抑制や循環障害を起こしにくく、人工呼吸器なしに使用できることが記載されている。

⑤ 持続性

効果の持続時間は短いですが、ボラス静注で発作が抑制された後、引き続き持続静注により長時間安定した状態を維持することができる（ジアゼパムは持続静注ができない）。

⑥ 他剤無効例での効果

既存の薬剤（ジアゼパム、フェニトイン等）が無効の患者に対しても有効性が認められている。

このように、ミダゾラム静注はジアゼパム静注と同程度の有効性を有すること、ミダゾラムが持続静注可能であるのに対しジアゼパムは持続静注ができないこと、ミダゾラム静注による呼吸抑制はジアゼパム静注より弱く安全性で優れることなどから、けいれん重積状態の原因が

明らかになるまでは安全性の高いミダゾラムを第一選択にすべきであるとの専門家の意見もあり，早期承認が望まれている．

(4) ミダゾラムの国内開発

ミダゾラムの国内臨床研究及び海外臨床試験の成績，国内での治療薬の問題点，学会からの要望等を考慮し，ミダゾラムをてんかん重積状態に対する治療薬として承認を取得するために，新規ミダゾラム注射剤の開発を行うに至った．

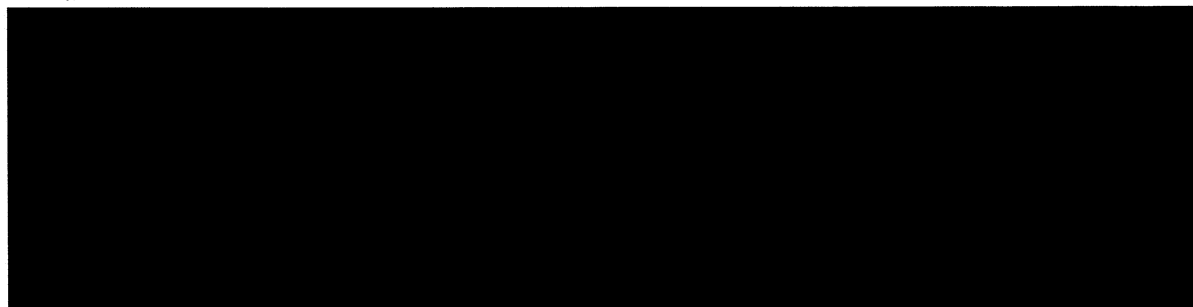
現在，適応外使用されているドルミカム[®]注射液（5 mg/mL）は，より緩徐な静脈内投与を行うために希釈して用いられているが，新規ミダゾラム注射剤は救急医療現場での利便性を考慮して希釈する必要のない濃度（1 mg/mL）の製剤とした．

5) 規制当局によるガイダンス及び助言

小児のけいれん重積状態を対象としたミダゾラム注射剤の国内開発に関して、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談¹⁵⁾を行い、助言を受けた。主な協議事項について以下に記載した。

(1) 申請データパッケージについて

<機構の意見>



[対応]

相談者は上記について了承した。

(2) 第Ⅲ相試験の治験実施計画について

a) 試験デザインについて

<機構の意見>

①

②

[対応]

上記②について、持続静注投与期に移行する基準として、ボーラス静注投与で発作が消失又は軽減した場合とした。

b) 対象患者について

<機構の意見>

①

②

③

④

⑤

[対応]

相談者は上記について了承し、上記④について、ジアゼパム無効の基準として、初発患者及び再発患者では、「0.3～0.5 mg/kg のジアゼパム静注を行い、5 分以内に発作抑制がみられなかった患者、又は発作消失後に再発した患者」、治療歴としてジアゼパムが無効であった再発患者では「過去の診療記録より、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」と設定した。

上記⑤について、実施可能性を考慮し、対象を「ミダゾラム製剤使用後 2 週間以上経過している患者」と設定した。

c) 目標症例数について

<機構の意見>

①

②

③

[対応]

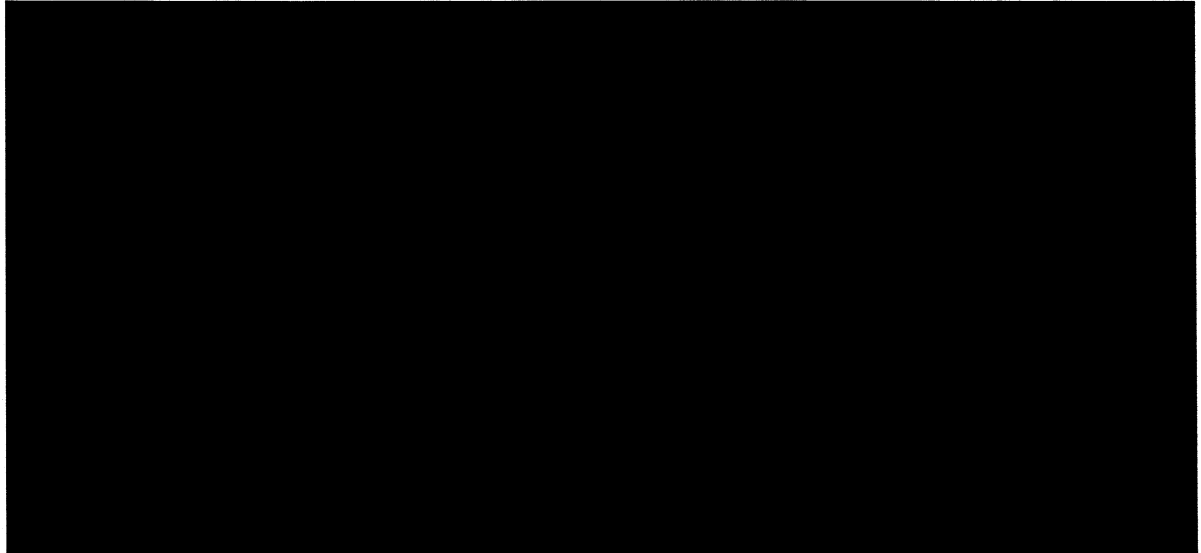
相談者は上記について了承し、上記①について、国内でのてんかん重積状態の小児患者を対象とした使用実績の発作抑制率は 69.2%であったこと、ジアゼパム無効例における第二選択薬として 50%の患者で発作が消失することは臨床的意義があるという専門医の意見から、帰無仮説として閾値 50.0%，期待値 70.0%，第一種の過誤（両側）0.05，第二種の過誤 0.20 とし、一標本の割合（2 項分布）の検定に基づき、目標症例数を 49 例と設定した。

上記②について、各患者集団の最低目標症例数を 例以上と設定した。

上記③について、年齢区分毎の最低目標症例数を 1 ヶ月～1 歳未満： 例，1 歳～5 歳： 例，6 歳～11 歳： 例，12 歳～16 歳： 例と設定した。

d) 用法・用量について

<機構の意見>



[対応]

相談者は上記について了承した。

e) 投与速度について

<機構の意見>



[対応]

相談者は上記について了承した。

f) 主要評価項目について

<機構の意見>

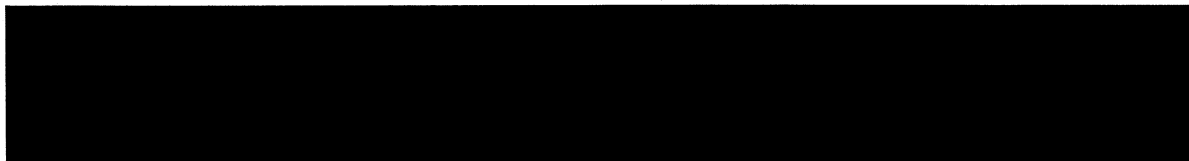


[対応]

相談者は上記について了承した。

g) 薬物動態について

<機構の意見>



[対応]

相談者は上記について了承し、持続静注投与期に移行する患者で薬物動態を測定する年齢区分毎の最低目標症例数は、1ヵ月～1歳未満： 例，1歳～5歳： 例，6歳～11歳： 例，12歳～16歳： 例と設定した。

h) 同意取得方法について

<機構の意見>

①	
②	
③	

[対応]

上記について相談者は了承し、上記③に関しては、年齢区分による同意取得方法について表 2.5.1-2 のように設定した。

表 2.5.1-2 年齢区分による同意取得方法

年齢		同意者	
		患者本人	代諾者
6歳以上		アセント文書に署名	同意文書に署名
	同意能力が欠ける等	可能な限り口頭でアセントを得る	同意文書に署名
6歳未満		可能な限り口頭でアセントを得る	同意文書に署名

6) 国内臨床試験の目的

前項の機構の助言に従い国内での臨床試験を計画した。

第Ⅲ相試験（非盲検）として、ジアゼパムの投与で発作が消失しなかったけいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象に、ミダゾラムをボラス投与したときの発作消失の有無，持続静注したときの発作再発の有無を指標として有効性について検討し，また，安全性及び薬物動態についても検討することとした．なお，非臨床試験及び臨床試験の結果から，ミダゾラムがヒトで QT/QTc 延長に起因する不整脈を惹起するリスクは低いと判断した．このため本申請にあたり QT/QTc 評価試験は実施しなかったが，国内第Ⅲ相試験は緊急時に迅速な処置ができるように呼吸・循環を適切に管理しながら実施した．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人と外国人におけるミダゾラムの薬物動態は以下の通りであった。

1) 健康成人

日本人の健康成人男子にミダゾラム 0.1～0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、ミダゾラムの消失半減期 ($t_{1/2}$) は 1.82～2.68 hr であった [資料番号 5.3.3.1-2]。

一方、海外の健康成人にミダゾラム 0.1～0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は 2.29～3.28 hr であり [資料番号 5.3.3.1-5～5.3.3.1-7]、日本人と外国人の間に大きな違いは認められなかった。

2) てんかん重積状態の小児患者

国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.3.2-1] において、日本人のてんかん重積状態の小児患者にミダゾラムをボーラス静脈内投与（投与量：0.150～0.300 mg/kg）したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は 0.999 hr (n=7) であった。また、持続静脈内投与（投与速度：0.100～0.400 mg/kg/hr）したときの全身クリアランス (CL_{tot}) は 864 mL/hr/kg (n=7) であった。

国内臨床研究（皆川ら，2006）[資料番号 5.3.3.2-2] で、日本人のてんかん重積状態の小児患者にミダゾラムをボーラス静脈内投与（投与量：0.12～0.21 mg/kg）したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は 0.25～2.29 hr, CL_{tot} は 22～657 mL/hr/kg であり、持続静脈内投与（投与速度：0.06～0.400 mg/kg/hr）したときの CL_{tot} は 87～478 mL/hr/kg であった。

なお、外国人のてんかん重積状態の小児患者における薬物動態パラメータについては報告されていない。

2.5.4 有効性の概括評価

1) 国内第Ⅲ相臨床試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1]

小児のてんかん重積状態に対して、本剤をジアゼパムに次ぐ第二選択薬と位置づけ、既知の情報に基づき推定された有効性及び安全性を確認するため、非盲検・非対照による臨床試験を実施した。

(1) 試験方法について

a) 対象

修正在胎 45 週以上のもてんかん重積状態の小児患者で、海外でのロラゼパムの臨床試験を参考に、発作の持続時間を「15 分以上」と設定したが、てんかん重積の既往歴が診療録等から確認できる患者については「5 分以上」も可能とした。

また、初発患者及び再発患者でジアゼパムにより発作が消失しなかった患者、又は治療歴として過去にジアゼパムにより発作が消失しなかった再発患者とした。

b) 主要評価項目

有効性の主要評価項目はボーラス期最終投与後の発作消失の有無とし、ボーラス投与期の発作消失の判定基準は、「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」とした。

c) 用法・用量

用法・用量は、「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）」⁷⁾を参考に設定した。

ボーラス投与では、投与速度 1 mg/分を目安に初回投与量：0.15 mg/kg、追加投与量：1 回につき 0.1～0.3 mg/kg、最大累積投与量：0.6 mg/kg とした。

持続静注では、初回投与量：0.1 mg/kg/hr、最大投与量：0.4 mg/kg/hr、増量幅：0.05～0.1 mg/kg/hr とした。

d) 症例数

国内でのてんかん重積状態の小児患者を対象とした後方視的臨床研究の成績を統合した発作抑制率（69.2%）より、本治験における発作消失率の期待値を 70%、閾値を 50.0%と設定した。帰無仮説として閾値 50.0%、期待値 70.0%、第一種の過誤（両側）0.05、第二種の過誤 0.20 とし、一標本の割合（2 項分布）の検定に基づき、目標症例数を 49 例とした。

e) 解析方法

主要評価項目の解析方法については、ボーラス期最終評価における発作消失率、その 95%信頼区間（CI）を示すとともに、帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定を行った。

(2) 試験成績について

a) 実施例数が目標に達しなかった理由

本治験の目標症例数は 49 例であったが、下記理由により治験薬投与症例の集積は困難であり、実施例数は目標に達しなかった。

- 日常診療においてミダゾラムを第一選択薬として位置付けている医療機関では、今回の治験条件であるジアゼパムを第一選択薬として投与することが困難であった。
- 重積発作は再発を繰り返す場合があることが知られているが、再発時期については予測ができない。事前同意取得患者 例のうち 例では重積発作の再発がなかった等の理由により、治験薬の投与に至らなかった。
- 第一選択薬のジアゼパムの投与により発作が消失することがあるため、治験組み入れに至らない場合があった。
- 夜間や休日等、治験協力者が不在の時間帯に対象患者が搬送されても治験責任・分担医師のみで緊急時の治験を実施することは困難であるため、治験組み入れを見送られる場合があった。
- 治験実施医療機関を受診している患者から事前同意を取得しても、重積発作が発症した際には迅速な処置が必要であるため、近くの救急対応医療機関に搬送される場合があった。
- 緊急搬送された患者に対する同意取得方法として、通常の事前同意に加え、緊急同意も設定したが、緊急同意取得症例は 例にとどまり、緊急同意の取得が困難であった。

このため、①治験実施医療機関の追加（治験開始時：〇〇施設、20〇〇年〇月：〇〇施設追加、同年〇月：〇〇施設追加）、②治験実施期間の延長（治験開始時：20〇〇年〇月まで、治験終了時：20〇〇年〇月まで）、③医療機関への患者受け入れ時間拡大（休日及び夜間等）の依頼（結果、〇〇）、④緊急同意取得による治験組み入れを実施不可としていた施設に対する緊急同意実施再検討の打診（結果、〇〇）、⑤治験調整医師から全治験責任医師等に対する文書による治験推進依頼（〇回）、⑥治験実施計画書の見直しによる選択基準の変更（ジアゼパム治療歴に関する制限緩和）等の方策を実施した。

その結果、治験開始より2019年12月までの1年10ヵ月間に事前同意取得症例として1例を登録したが、そのうち治験薬の投与に至った症例は1例で、緊急同意取得により治験薬の投与に至った1例を含めても合計36例であった。

治験依頼者としてこれ以上の症例集積は困難と判断し、目標症例数には未達であるが、治験を終了した。

b) 解析対象

治験薬が投与された 36 例のうち「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) 違反と考えられる 1 例 (治験分担医師リストに登録のない医師が治験薬を投与した/同意継続についての投与直前の代諾者への口頭確認を治験薬投与後に行った) がすべての解析対象から除外された。また、対象疾患違反であり除外基準にも該当する 1 例 (発作頻発状態) が治験実施計画書における有効性解析対象集団 (FAS) 及び治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) より除外された。その他 10 例が PPS より除外され、その理由は治験薬投与前のジアゼパム投与量の違反等であった。

その結果、FAS は 34 例、PPS は 24 例、安全性及び薬物動態の解析対象集団は 35 例となった。

c) 患者背景

FAS 対象の 34 例の患者背景を表 2.5.4-1 に示す。

性別は男 19 例 (55.9%)、女 15 例 (44.1%) であり、男児がやや多かった。

年齢は 6.02 ± 4.18 歳 (Mean $\pm$ SD) であり、その分布から 1 歳～5 歳が 17 例 (50.0%) と半数であり、6 歳～11 歳が 10 例 (29.4%) と、1 歳～11 歳で約 80%を占めた。

けいれん重積に関して、発作型は部分発作が 26 例 (76.5%) と多く、うち二次性全般化発作が 19 例 (55.9%)、その他の運動徴候を伴う発作が 7 例 (20.6%) であった。一方、全般発作は 8 例 (23.5%) であった。重積型は、連続型が 21 例 (61.8%)、群発型が 13 例 (38.2%) であった。原因疾患は、てんかんが 30 例 (88.2%) であり、症候性あるいは潜因性局在関連性てんかんが 23 例 (67.6%) と最も多かった。一方、急性疾患によるものは 4 例 (11.8%) であった。初発年齢は、1 歳未満が 11 例 (32.4%)、1 歳～5 歳が 18 例 (52.9%) であり、5 歳以下での発症が約 85%であった。

治験薬投与直前にジアゼパム静注により発作が消失しなかった症例 (対象 I) が 20 例 (58.8%)、過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発症例 (対象 II) が 14 例 (41.2%) であった。対象 I のジアゼパム累積投与量は 0.435 ± 0.312 mg/kg であった。

表 2.5.4-1 患者背景 (FAS 対象)

背景因子		例数(%)	
性別	男	19(55.9)	
	女	15(44.1)	
年齢（歳）	1 ヲ月～1 歳未満	2(5.9)	
	1 歳～5 歳	17(50.0)	
	6 歳～11 歳	10(29.4)	
	12 歳～	5(14.7)	
	Mean ± SD	6.02 ± 4.18	
	Min～Max	0.5～13.7	
けいれん重積	発作型	部分発作	26(76.5)
		二次性全般化発作	19(55.9)
		その他運動徴候を伴う発作	7(20.6)
		全般発作 ^a	8(23.5)
		間代発作	3(8.8)
		強直発作	2(5.9)
		強直間代発作	2(5.9)
	重積型	連続型	21(61.8)
		群発型	13(38.2)
	原因疾患	てんかん	30(88.2)
		症候性/潜因性局在関連性てんかん	23(67.6)
		未決定てんかん	3(8.8)
		症候性全般てんかん	2(5.9)
		特発性全般てんかん	1(2.9)
		不明	1(2.9)
		急性疾患	4(11.8)
		熱性けいれん	2(5.9)
		髄膜炎・脳炎・脳症	1(2.9)
	脳血管障害	1(2.9)	
	初発年齢	1 ヲ月～1 歳未満	11(32.4)
		1 歳～5 歳	18(52.9)
		6 歳～11 歳	5(14.7)
ジアゼパム	対象区分	対象Ⅰ（今回ジアゼパムが無効）	20(58.8)
		対象Ⅱ（過去ジアゼパムが無効）	14(41.2)
	累積投与量（mg/kg） ^b	n	20
		Mean ± SD	0.435 ± 0.312
		Min～Max	0.12～1.25

a: 強直発作と強直間代発作の重複の 1 例は内訳集計から除外

b: 対象Ⅰのみ

d) 投与量

ボーラス期 (35 例) では、初回投与量は 0.15 ± 0.01 mg/kg、追加 1 回あたりの平均投与量は 0.15 ± 0.06 mg/kg、累積投与量は 0.23 ± 0.15 mg/kg であった。

一方、持続静注期 (12 例) では、開始時投与量は 0.10 ± 0.03 mg/kg/hr、最終投与量は 0.17 ± 0.13 mg/kg/hr であった。

e) 有効性の評価結果

I) 主要評価項目

FAS 及び PPS のボーラス期最終評価における発作消失率を表 2.5.4-2 に示す。

主要評価項目である FAS での発作消失率は 88.2% (30/34 例), 95%CI は 72.5~96.7 %であり, 帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合 (2 項分布) の検定において有意な結果 ($p < 0.001$) であった。

また, PPS を対象に主要評価項目と同様の解析を実施した結果, 発作消失率は 83.3% (20/24 例), 95%CI は 62.6~95.3 %, $p=0.001$ と FAS を対象とした結果と同様であり, 結果の頑健性が認められた。

表 2.5.4-2 FAS 及び PPS のボーラス期最終評価における発作消失率

対象集団	n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%CI		p 値 ^a
				下限	上限	
FAS	34	30	88.2	72.5	96.7	<0.001
PPS	24	20	83.3	62.6	95.3	0.001

a: 帰無仮説を発作消失率 50.0%としたときの標本の割合 (2 項分布) の検定

II) 副次評価項目

① 治療最終評価における発作消失率

FAS の治療最終評価 (ボーラス期のみの症例: ボーラス期での最終評価, 持続静注期へ移行した症例: 持続静注期 24 時間観察終了時の評価あるいは持続静注期中止時の評価) における発作消失率を表 2.5.4-3 に示す。

発作消失率は 82.4% (28/34 例), 95%CI は 65.5~93.2%であった。

表 2.5.4-3 治療最終評価における発作消失率 (FAS)

n	発作消失例数	発作消失率(%)	95%CI	
			下限	上限
34	28	82.4	65.5	93.2

② 持続静注での発作消失の維持

持続静注期に移行した 12 例のうち, 11 例はボーラス投与で発作が消失した症例, 1 例はボーラス投与で発作が軽減した症例であり, 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。

③ 発作の再発

発作の再発は, ボーラス投与から後観察期に移行した症例では 19 例中 6 例 (31.6%), 持続静注から後観察期に移行した症例では 8 例中 2 例 (25.0%) にみられた。なお, 持続静注期終了後の減量過程で発作が再発した症例はなかった。

2) 海外でのジアゼパムとの比較試験 (Singhi ら, 2002) [資料番号 5.3.5.1-1]

(1) 患者背景

難治てんかん重積状態の小児患者 40 例を、ミダゾラム群 21 例、ジアゼパム群 19 例に無作為に割付けた。両群の患者背景を表 2.5.4-4 に示す。

性別、年齢、発作の既往の有無、発作型、既治療（抗てんかん薬）の有無のいずれにおいても両群間に大きな違いはなかった。原因疾患は両群とも髄膜炎が最も多かった。

表 2.5.4-4 患者背景

背景因子		例数 (%)	
		ミダゾラム (21 例)	ジアゼパム (19 例)
性別	男	18 (85.7)	13 (68.4)
	女	3 (14.3)	6 (31.6)
年齢 (ヵ月)	Mean $\pm$ SD	40.6 $\pm$ 44.3	49.6 $\pm$ 43.4
	Min ~ Max	2 ~ 138	2 ~ 132
発作の既往	あり	4 (19.0)	3 (15.8)
	なし	17 (81.0)	16 (84.2)
発作型	二次性全般化発作	14 (66.7)	16 (84.2)
	単純部分発作	2 (9.5)	2 (10.5)
	全般性強直間代発作	5 (23.8)	1 (5.3)
既治療	抗てんかん薬あり	7 (33.3)	6 (31.6)
	抗てんかん薬なし	14 (66.7)	13 (68.4)
原因疾患	髄膜炎	7 (33.3)	10 (52.6)
	細菌性髄膜炎	3 (14.3)	3 (15.8)
	遅発性新生児出血性疾患	4 (19.0)	0
	肝性脳症	1 (4.8)	1 (5.3)
	その他	6 (28.6)	5 (26.3)

(2) 投与量及び投与方法

ミダゾラム群では 0.2 mg/kg ボーラス静注後、0.12 mg/kg/hr (2.0 μ g/kg/min) で持続静注を開始し、以後、発作が消失するか、あるいは最大 0.6 mg/kg/hr (10.0 μ g/kg/min) に達するまで増量することとした。

ジアゼパム群では 0.6 mg/kg/hr (0.01 mg/kg/min) で静注開始し、以後、発作がするか、あるいは最大 6.0 mg/kg/hr (0.1 mg/kg/min) に達するまで 5 分ごとに 0.6 mg/kg/hr (0.01 mg/kg/min) ずつ増量することとした。

(3) 有効性

発作の消失，再発及び発作消失投与量を表 2.5.4-5 に示す。

ミダゾラム群 21 例中 18 例 (85.7%)，ジアゼパム群 19 例中 17 例 (89.5%) で発作が消失したが，両群間に有意差は認められなかった。静注開始から初回発作消失までに要した時間は，ミダゾラム群 15.9 ± 9.6 分 (Mean $\pm$ SD)，ジアゼパム群 15.8 ± 13.0 分であり，両群間に有意差は認められなかった。一方，投薬中の発作の再発はミダゾラム群 12 例 (57%)，ジアゼパム群 3 例 (16%) であり，有意差が認められた ($p < 0.05$)。

表 2.5.4-5 発作の消失，再発及び発作消失投与量

項目			ミダゾラム (21 例)	ジアゼパム (19 例)
発作が消失した患者 (%)			18 (85.7)	17 (89.5)
発作の初回消失に要した時間 (分)	Mean ± SD		15.9 ± 9.6	15.8 ± 13.0
	Min～Max		3～30	5～40
投与中に発作が再発した患者 (%) ^a			12 (57)	3 (16)
投与終了後に発作が再発した患者 (%)			4 (19)	3 (16)
発作の最終消失に要した時間 (分)	Mean ± SD		135 ± 222	54 ± 105
	Min～Max		2～720	3～420
投与量	初回の発作消失	Mean ± SD	0.216 ± 0.108 mg/kg/hr (3.6 ± 1.8 μg/kg/min)	1.8 ± 1.2 mg/kg/hr (0.03 ± 0.02 mg/kg/min)
		Min～Max	0.12～0.48 mg/kg/hr (2～8 μg/kg/min)	0.6～4.8 mg/kg/hr (0.01～0.08 mg/kg/min)
	再発後の発作消失	Mean ± SD	0.318 ± 0.156 mg/kg/hr (5.3 ± 2.6 μg/kg/min)	2.4 ± 1.2 mg/kg/hr (0.04 ± 0.02 mg/kg/min)
		Min～Max	0.12～0.6 mg/kg/hr (2～10 μg/kg/min)	1.2～4.8 mg/kg/hr (0.02～0.08 mg/kg/min)

a : $p < 0.05$

3) 海外でのロラゼパムとの比較試験 (McCormick ら, 1999) [資料番号 : 5.3.5.1-2]

(1) 患者背景

てんかん重積状態の小児患者 27 例において、性別は男性 17 例、女 10 例、年齢は 4.1 ± 3.6 歳であった。全症例で初回投与開始前に発作が 10 分以上続いており、初回投与開始までの発作の持続時間は 51 ± 42 分であった。性別、年齢及び初回投与開始までの発作持続時間は、両群間に有意差は認められなかった。

(2) 投与量及び投与方法

ミダゾラム群は 0.2 mg/kg をボーラス静注し、さらに発作が 5 分以上続いた場合は 0.1 mg/kg 追加投与することとした。

ロラゼパム群は 0.1 mg/kg をボーラス静注し、さらに発作が 5 分以上続いた場合 0.05 mg/kg 追加投与することとした。

(3) 有効性

初回投与後の発作消失率は、ミダゾラム群 73.3% (11/15 例)、ロラゼパム群 66.7% (8/12 例) であった。発作が抑制されなかった患者では、追加投与後の発作消失率はミダゾラム群 75% (3/4 例) であったのに対し、ロラゼパム群 0% (0/4 例) であった。

2 回投与後の発作消失率は、ミダゾラム群 93.3% (14/15 例)、ロラゼパム群 66.7% (8/12 例) であった。

4) 国内での後方視的多施設共同研究（大澤ら，2004）[資料番号 5.3.5.4-1]

小児のけいれん重積状態に対するミダゾラムの有効性及び安全性を検討するために，全国 16 施設において後方視的多施設共同研究を実施した．

(1) 患者背景

a) 年齢

全発作 358 機会の発作時年齢（Mean ± SD）は 48.6 ± 46.5 カ月であり，1 歳未満が 69 機会（19.3%），1 歳以上 3 歳未満が 123 機会（34.4%），3 歳以上 6 歳未満が 94 機会（26.3%），6 歳以上が 72 機会（20.1%）と乳幼児期の症例が多かった．

b) 原因疾患

原因疾患の内訳を図 2.5.4-1 に示す．

全発作 358 機会のうち，てんかんによるものが 195 機会であり，そのうち症候性局在関連性てんかんが 95 機会（48.7%）と最も多く，次いで乳児重症ミオクロニーてんかんなどの未決定てんかんが 57 機会（29.2%）であった．一方，急性症候性疾患によるものが 163 機会であり，そのうち髄膜炎・脳炎・脳症が 88 機会（54.0%）と最も多く，次いで熱性けいれんが 48 機会（29.4%）であった．

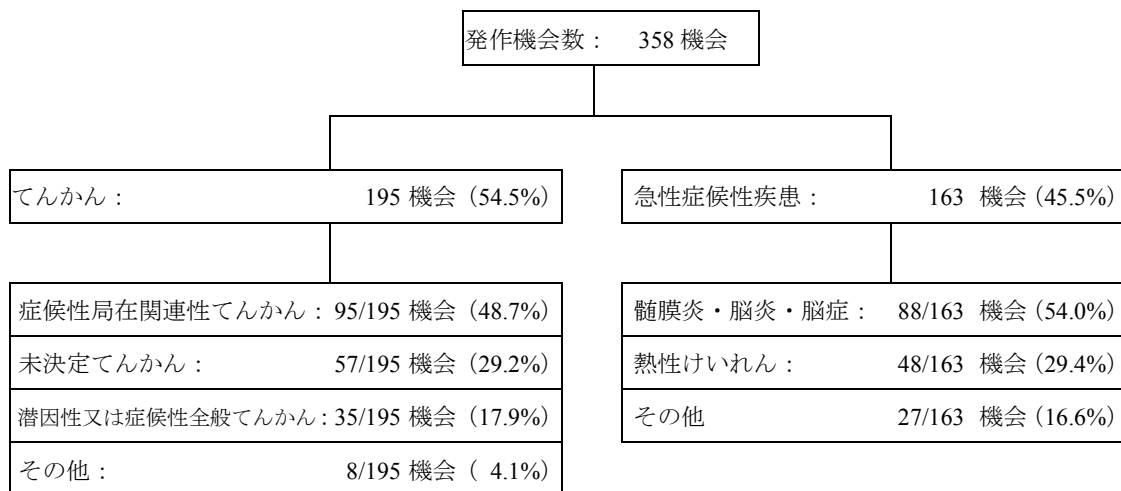


図 2.5.4-1 原因疾患

(2) 有効性

ボーラス静注，持続静注の有無別にミダゾラムの有効性を表 2.5.4-6 に示す．

ボーラス静注 286 機会のうち，発作消失 162 機会 (56.6%)，一旦消失後再燃 31 機会 (10.8%)，減少 32 機会 (11.2%)，やや減少 25 機会 (8.7%)，無効 35 機会 (12.2%)，悪化 1 機会 (0.3%) であった．

ボーラス静注で発作消失した 162 機会のうち，28 機会 (17.3%) は持続静注に移行せずにミダゾラムの投与を終了し，残り 134 機会が持続静注に移行した．持続静注に移行した 134 機会中 119 機会 (73.5%) では持続静注移行後も発作は消失していたが，15 機会 (9.3%) では，発作再燃を認めた．一方，ボーラス静注で発作が消失しなかった 124 機会のうち，100 機会が持続静注に移行し，49 機会 (39.5%) で発作の消失がみられた．

ボーラス静注を行わず持続静注から開始した 72 機会では，持続静注により 35 機会 (48.6%) で発作が消失した．

最終的に発作が消失したのは，358 機会のうちボーラス静注による 28 機会と持続静注による 203 機会の計 231 機会 (64.5%) であった．

表 2.5.4-6 投与方法と有効性

ボーラス 静注	ボーラス静注効果	発作機会数 (%)	持続静注効果 (%)		
			消失	再燃	移行せず
あり	消失	162 (56.6)	119 (73.5)	15 (9.3)	28 (17.3)
	一旦消失後再燃	31 (10.8)			
	減少	32 (11.2)			
	やや減少	25 (8.7)	49 (39.5)	51 (41.1)	24 (19.4)
	無効	35 (12.2)			
	悪化	1 (0.3)			
	小計	286	168 (58.7)	66 (23.1)	52 (18.2)
	なし	72	35 (48.6)	37 (51.4)	
	合計	358	203 (56.7)	103 (28.8)	52 (14.5)
			306 (85.5)		

5) 全有効性試験の結果の比較検討

(1) ボーラス投与での効果

a) 発作消失率

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）、臨床研究及び海外の臨床試験のうち、ミダゾラムのボーラス投与後の有効性評価が実施された試験における発作抑制効果を表 2.5.4-7 に示す。

国内の第 III 相試験ではジアゼパム無効例の第二選択薬として投与され、その発作消失率は 88.2%であり、その他第一選択又は第二選択薬以降として実施された国内臨床研究におけるミダゾラムの発作消失率は 43.1～79.2%の範囲であった。

第一選択薬として実施された海外のロラゼパム比較対照試験（McCormick ら，1999）における発作消失率はロラゼパム群の 66.7%に対し、ミダゾラム群で 93.3%と高率であった。また、海外の非対照試験（Papavasiliou ら，2009）におけるミダゾラムの発作消失率も 90.8%と高率であった。

表 2.5.4-7 ボーラス投与による発作抑制効果

	資料番号 (著者名，報告年)	国内/ 海外	試験区分	ミダゾラム 選択順位	投与群	例数	発作消失 例数	発作消失率 (%)
評価資料	5.3.5.2-1 (AF-0901-0301)	国内	非対照 第Ⅲ相	第二選択	ミダゾラム	34	30	88.2
参考資料	5.3.5.1-2 (McCormick ら， 1999)	海外	比較対照	第一選択	ミダゾラム	15	14	93.3
					ロラゼパム	12	8	66.7
	5.3.5.2-2 (Papavasiliou ら， 2009)	海外	非対照	第一選択	ミダゾラム	76 ^a	69 ^a	90.8
	5.3.5.4-1 (大澤ら，2004)	国内	臨床研究	ボーラス投与の 選択順位不明	ミダゾラム	286 ^a	162 ^a	56.6
	5.3.5.4-3 (皆川ら，2003) ^b	国内	臨床研究	ボーラス投与の 選択順位不明	ミダゾラム	61 ^a	28 ^a	45.9
	5.3.5.4-4 (浜野ら，2003)	国内	臨床研究	記載なし	ミダゾラム	53 ^a	42 ^a	79.2
	5.3.5.4-6 (菊池ら，2012)	国内	臨床研究	第一選択： 43 機会 第二選択以降： 29 機会	ミダゾラム	72 ^a	31 ^a	43.1

a: 機会数

b: けいれん頻発 24 機会を含む

b) 発作消失までに要した時間

国内第Ⅲ相試験において、ボーラス投与で発作が消失した 30 例の消失に要した時間（初回ボーラス投与開始時刻からボーラス期最終評価での発作消失時刻までの経過時間）は 13.5 ± 17.8 分であり、30 例のうち 13 例（43.3%）は 5 分以内に、27 例（90.0%）は 30 分以内に発作が消失した。

国内の臨床研究及び海外の臨床試験におけるボーラス静注後の発作消失までに要した時間を表 2.5.4-8 に示す。

国内臨床研究において、ボーラス静注後の発作消失までに要した時間について記載のあった吉川らの報告では、1 分以内で消失した症例の割合が 94.7%（71/75 機会）と高率であった。

海外の比較試験において、ジアゼパム静注との比較試験では、発作消失までに要した時間はミダゾラム群 15.9 ± 9.6 分、ジアゼパム群 15.8 ± 13.0 分と同程度であった。

バルプロ酸ナトリウム直腸投与との比較試験では、発作消失までに要した時間はバルプロ酸ナトリウム群 16.5 ± 0.8 分に対し、ミダゾラム群 4.5 ± 0.5 分と短かった。

表 2.5.4-8 ボーラス静注後の発作消失までに要した時間

資料番号 (著者名, 報告年)		国内/ 海外	試験区分	投与群	発作消失に要した時間
参考資料	5.3.5.4-2 (吉川ら, 2004)	国内	臨床研究	ミダゾラム群	1 分以内 (94.7% : 71/75 機会)
	5.3.5.1-1 (Singhi ら, 2002)	海外	比較試験	ミダゾラム群	15.9 ± 9.6 分 ^a
				ジアゼパム群	15.8 ± 13.0 分 ^a
	5.3.5.1-3 (Mahmoudian ら, 2006)	海外	比較試験	ミダゾラム群	4.5 ± 0.5 分 ^a
				バルプロ酸 ナトリウム群	16.5 ± 0.8 分 ^a

a : Mean $\pm$ SD

(2) 持続静注投与での維持効果

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）、臨床研究及び海外の臨床試験のうち、ミダゾラムの持続静注の有効性評価が実施された試験における発作抑制維持効果を表 2.5.4-9 に示す。

国内の第 III 相試験では、ボーラス投与により、発作が消失した症例のうち 11 例が、また発作が軽減した 1 例の計 12 例が持続静注期に移行し、最終的に 8 例（66.7%）が発作消失で持続静注期を終了した。

一方、海外臨床試験における発作消失/維持率は、比較試験では 20.0～85.7%、非対照試験では 54.2～100%の範囲であり、国内臨床研究における発作消失/維持率は 55.6～90.5%の範囲であった。

表 2.5.4-9 持続静注投与による発作消失/維持効果

試験番号 (著者名, 報告年)		国内/ 海外	試験区分	投与群	例数	発作消失/ 維持例数	発作消失/ 維持率(%)
資料 評価	5.3.5.2-1 (AF-0901-0301)	国内	非対照 第 III 相	ミダゾラム	12	8	66.7
	5.3.5.1-1 (Singhi ら, 2002)	海外	比較対照	ミダゾラム	21	18	85.7
参考資料				ジアゼパム	19	17	89.5
	5.3.5.1-3 (Mahmoudian ら, 2006)	海外	比較対照	ミダゾラム	19	16	84.2
				バルプロ酸 ナトリウム	19	12	63.2
	5.3.5.1-4 (Fallah ら, 2007)	海外	比較対照	ミダゾラム	10	2	20.0
				リドカイン	10	5	50.0
	5.3.5.1-5 (Mahvelati ら, 2007)	海外	比較対照	ミダゾラム	16	6	37.5
				プロポフォール	16	10	62.5
	5.3.5.2-3 (Salehi Omran ら, 2009)	海外	非対照	ミダゾラム	35	28	80.0
	5.3.5.2-4 (Rivera ら, 1993)	海外	非対照	ミダゾラム	24	24	100.0
	5.3.5.2-5 (Fayyazi ら, 2011)	海外	非対照	ミダゾラム	24	13	54.2
	5.3.5.4-1 (大澤ら, 2004)	国内	臨床研究	ミダゾラム	234 ^a	168 ^a	71.8
	5.3.5.4-3 (皆川ら, 2003) ^{b,c}	国内	臨床研究	ミダゾラム	51 ^a	34 ^a	66.7
	5.3.5.4-4 (浜野ら, 2003)	国内	臨床研究	ミダゾラム	29 ^a	21 ^a	72.4
	5.3.5.4-6 (菊池ら, 2012) ^d	国内	臨床研究	ミダゾラム	27 ^a	15 ^a	55.6
	5.3.5.4-9 (阪上ら, 2005)	国内	臨床研究	ミダゾラム	21 ^a	19 ^a	90.5

a : 機会数

b : 51 機会中 21 機会はボーラス静注をせず持続静注を実施

c : けいれん頻発 24 機会を含む

d : ボーラス静注をせず持続静注を実施した症例が含まれるか不明

6) 部分集団における結果の比較

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）、臨床研究のうち、ボーラス静注後の部分集団（内因性又は外因性要因）に関する記載のある試験を選定し、その結果について記載した。

(1) 内因性要因

a) 性別

国内第 III 相試験における性別ごとのボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-10 に示す。
性別の発作消失率は男 89.5%（17/19 例）、女 86.7%（13/15 例）と同程度であった。

表 2.5.4-10 性別ごとのボーラス期最終評価における発作消失率

項目		n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
性別	男	19	17	89.5	66.9	98.7
	女	15	13	86.7	59.5	98.3

なお、国内の臨床研究及び海外の臨床試験で、性別を要因とした結果に関する記載のあるものはなかった。

b) 年齢

国内第 III 相試験における年齢別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-11 に示す。

年齢別の発作消失率は 1 ヶ月～1 歳未満で 100%（2/2 例）、1 歳～5 歳で 76.5%（13/17 例）、6 歳～11 歳で 100%（10/10 例）、12 歳以上で 100%（5/5 例）であった。発作消失しなかった 4 例はいずれも 1～5 歳の年齢層であった。

表 2.5.4-11 年齢別のボーラス期最終評価における発作消失率

項目		n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
年齢	1 ヶ月～1 歳未満	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

国内後方視的研究における年齢別のボーラス静注後の発作消失率については、浜野ら（2003）[資料番号 5.3.5.4-4]によると、3歳未満で88.2%（15/17 機会）、3歳以上で65.0%（13/20 機会）であった。

c) 原因疾患

国内第 III 相試験における原因疾患別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-12 に示す。
発作消失率は、てんかんで90.0%（27/30 例）、急性疾患で75.0%（3/4 例）であった。

表 2.5.4-12 原因疾患別の発作消失率

項目	n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%CI	
				下限	上限
全体	34	30	88.2	72.5	96.7
てんかん	30	27	90.0	73.5	97.9
症候性/潜因性局在関連性てんかん	23	20	87.0	66.4	97.2
未決定てんかん	3	3	100.0	29.2	100.0
症候性全般てんかん	2	2	100.0	15.8	100.0
特発性全般てんかん	1	1	100.0	2.5	100.0
不明	1	1	100.0	2.5	100.0
急性疾患	4	3	75.0	19.4	99.4
熱性けいれん	2	2	100.0	15.8	100.0
髄膜炎・脳炎・脳症	1	1	100.0	2.5	100.0
脳血管障害	1	0	0.0	0.0	97.5

大澤ら（2004）[資料番号 5.3.5.4-1]による国内臨床研究における原因疾患別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-13 に示す。

原因疾患別の発作消失率は、てんかんで65.6%（128/195 機会）、急性症候性疾患で63.2%（103/163 機会）であった。

表 2.5.4-13 原因疾患別の発作消失率

原因疾患		発作機会数	発作消失機会数 (%)
てんかん	症候性局在関連てんかん	95	58 (61.1)
	未決定てんかん	57	39 (68.4)
	潜因性又は症候性全般てんかん	35	25 (71.4)
	その他	8	6 (75.0)
	小計	195	128 (65.6)
急性症候性疾患	髄膜炎・脳炎・脳症	88	50 (56.8)
	熱性けいれん	48	40 (83.3)
	その他	27	13 (48.1)
	小計	163	103 (63.2)
合計		358	231 (64.5)

d) 発作型

国内第 III 相試験の発作型別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-14 に示す。

発作型別の発作消失率は部分発作で 88.5% (23/26 例)、全般発作で 87.5% (7/8 例) と同程度であった。

表 2.5.4-14 発作型別の発作消失率

項目		n	発作 消失 例数	発作 消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
けいれん重積の 発作型分類	部分発作	26	23	88.5	69.8	97.6
	二次性全般化発作	19	17	89.5	66.9	98.7
	その他運動徴候を伴う発作	7	6	85.7	42.1	99.6
	全般発作	8	7	87.5	47.3	99.7
	間代発作	3	2	66.7	9.4	99.2
	強直発作	2	2	100.0	15.8	100.0
	強直間代発作	2	2	100.0	15.8	100.0

なお、国内の臨床研究及び海外の臨床試験で、発作型を要因としたボーラス静注後の結果に関する記載のあるものはなかった。

e) 重積型

国内第 III 相試験での重積型別のボーラス静注の発作消失率を表 2.5.4-15 に示す。

重積型別の発作消失率は連続型で 81.0% (17/21 例)、群発型で 100% (13/13 例) であった。

表 2.5.4-15 重積型別の有効性

項目		n	発作 消失 例数	発作 消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
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

なお、国内の臨床研究及び海外の臨床試験で、重積型を要因としたボーラス静注後の結果に関する記載のあるものはなかった。

f) 非けいれん性てんかん重積状態

国内第 III 相試験では、非けいれん性てんかん重積状態は発作消失の判定が困難であることから対象から除外した。

国内の臨床研究におけるけいれん性又は非けいれん性てんかん重積状態の発作消失率（持続静注投与を含む）を表 2.5.4-16 に示す。

けいれん性又は非けいれん性てんかん重積状態に対する発作消失率に大きな違いはなかった。

表 2.5.4-16 けいれん性及び非けいれん性てんかん重積状態における発作消失率

資料番号 (著者名, 報告年)	発作型	投与方法	
		ボーラス静注	持続静注
5.3.5.4-4 (浜野ら, 2003)	けいれん性	73.5 (25/34 機会)	73.7 (14/19 機会)
	非けいれん性	100 (3/3 機会)	60.0 (3/5 機会)
5.3.5.4-7 (延時ら, 2005)	非けいれん性	0 (0/7 機会)	71.4 (5/7 機会)

% (発作消失機会数/発作機会数)

海外では、Koul ら¹⁶⁾による後方視的研究において、18 例の非けいれん性を含む難治のてんかん重積状態の小児 68 例のうち 51 例にミダゾラムが投与され、ミダゾラムの投与量はボーラス静注 0.15 mg/kg、持続静注 0.06～0.42 mg/kg/hr (1～7 µg/kg/min) であった。ミダゾラムが投与された 51 例のうち 1 例の神経変性疾患を除き、50 例 (98.0%) で発作が消失した。

また、Claassen ら¹⁷⁾により、33 例の非けいれん性重積状態の成人患者を対象としてミダゾラムの持続静注が実施された結果、27 例 (81.8%) で 60 分以内に発作が消失した。

g) 発作頻発状態

国内第 III 相試験では、発作消失の判定が困難であることから発作頻発状態（発作と発作の間に意識が回復するが、発作が 1 日に数回から数十回みられる）の患者を対象から除外した。

皆川ら（2003）[資料番号：5.3.5.4-3] による臨床研究において、けいれん重積とけいれん頻発で層別した発作消失率及び有効率を表 2.5.4-17 に示す。

けいれん重積では発作消失率及び有効率は 89.7%（52/58 機会）、けいれん頻発では発作消失率は 41.7%（10/24 機会）、有効率は 75.0%（18/24 機会）であった。

表 2.5.4-17 けいれん重積とけいれん頻発別の発作消失率及び有効率

種類	発作機会数	発作消失機会数	発作消失率 (%)	有効機会数 ^a	有効率 (%)
けいれん重積	58	52	89.7	52	89.7
けいれん頻発	24	10	41.7	18	75.0
計	82	62	75.6	70	85.4

a：発作消失例とけいれん頻度が治療前の 50%以下に減少した症例を合わせた機会数

大澤ら（2003）[資料番号：5.3.5.4-1-3] による後方視的研究において、けいれん重積（連続型又は群発型）とけいれん頻発で層別した発作消失率（ボラス静注と持続静注の内訳は不明）を表 2.5.4-18 に示す。

けいれん重積の発作消失率は 66.8%（239/358 機会）、けいれん頻発の発作消失率は 53.7%（65/121 機会）であった。

表 2.5.4-18 けいれん重積とけいれん頻発別の発作消失率

種類		発作機会数	発作消失機会数	発作消失率 (%)
けいれん重積	連続型	173	118	68.2
	群発型	185	121	65.4
	小計	358	239	66.8
けいれん頻発		121	65	53.7
計		479	304	63.5

大澤ら（2005）¹⁸⁾による臨床研究において、発作頻発状態の小児 22 例 38 機会にミダゾラムが投与された。ミダゾラムの投与量はボラス静注 0.18 mg/kg（0.06～0.29 mg/kg）（18 例 34 機会）、持続静注開始量は 0.20 mg/kg/hr（0.0375～0.30 mg/kg/hr）（19 例 34 機会）であった。

発作消失率は、ボラス静注で 82.4%（28/34 機会）、持続静注で 52.9%（18/34 機会）であった。

(2) 外因性要因

a) 治療開始までに要した時間

国内第 III 相試験において、発作発症から治験薬投与までの経過時間別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-19 に示す。

発作発症から治験薬投与までの経過時間別のボーラス静注後の発作消失率は、30 分以下で 75.0% (6/8 例)、30 分超 1 時間以下で 71.4% (5/7 例)、1 時間超 2 時間以下で 100% (5/5 例)、2 時間超 3 時間以下で 100% (4/4 例)、3 時間超 6 時間以下で 100% (5/5 例)、6 時間超 12 時間以下の症例はなく、12 時間超 24 時間以下で 100% (2/2 例)、24 時間超で 100% (3/3 例) であり、発作発症から治験薬投与までの経過時間による大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-19 発作発症から治験薬投与までの経過時間別のボーラス静注の有効率

項目		n	発作 消失 例数	発作 消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
発作発症から 治験薬投与までの 経過時間	30 分以下	8	6	75.0	34.9	96.8
	30 分超 1 時間以下	7	5	71.4	29.0	96.3
	1 時間超 2 時間以下	5	5	100.0	47.8	100.0
	2 時間超 3 時間以下	4	4	100.0	39.8	100.0
	3 時間超 6 時間以下	5	5	100.0	47.8	100.0
	6 時間超 12 時間以下	0	0	-	-	-
	12 時間超 24 時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	24 時間超	3	3	100.0	29.2	100.0

なお、国内の臨床研究及び海外の臨床試験で、治療開始までの時間を要因としたボーラス静注後の結果に関する記載のあるものはなかった。

b) ジアゼパムの投与時期別の効果

国内第Ⅲ相試験におけるジアゼパムの投与時期別のボーラス静注後の発作消失率を表 2.5.4-20 に示す。

ジアゼパムの投与時期別のボーラス静注後の発作消失率は、治験組み入れ直前にジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者（対象Ⅰ）では 90.0%（18/20 例）、過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者（対象Ⅱ）では 85.7%（12/14 例）であり、同程度であった。

表 2.5.4-20 ジアゼパムの投与時期別のボーラス静注後の発作消失率

項目		n	発作 消失 例数	発作 消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
ジアゼパムの治療 ^a	対象Ⅰ	20	18	90.0	68.3	98.8
	対象Ⅱ	14	12	85.7	57.2	98.2

a：対象Ⅰ：今回ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者

対象Ⅱ：過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者

c) 選択順位別の効果

ミダゾラムの選択順位別のボーラス静注又は持続静注後の発作消失率に関する記載のあった国内臨床研究 4 報の結果を表 2.5.4-21 に示す。

ミダゾラムが第一選択として複数機会に使用された 3 報（大澤ら、吉川ら、皆川ら）の発作消失率は 74.6～85.7%であり、第二選択として用いられた 3 報（吉川ら、皆川ら、阪上ら）の発作消失率 82.4～90.0%と大きな違いはなかった。

表 2.5.4-21 選択順位別の発作消失率

選択順位	発作消失率% ^a			
	5.3.5.4-1 (大澤ら, 2004)	5.3.5.4-2 (吉川ら, 2004)	5.3.5.4-3 ^b (皆川ら, 2003)	5.3.5.4-9 (阪上ら, 2005)
第一選択	74.6 (53/71)	83.3 (35/42)	85.7 (30/35)	100 (1/1)
第二選択	62.0 (178/287)	82.4 (28/34)	85.1 (40/47)	90.0 (18/20)
第三選択		91.7 (11/12)	—	—
第四選択		100 (1/1)		
第五選択		—		
第六選択		—		
合計	64.5 (231/358)	84.3 (75/89)	85.4 (70/82)	90.5 (19/21)

a：(消失機会数/発作機会数)

b：けいれん頻発 24 機会を含む

7) 推奨用法・用量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）の結果に基づき、また参考資料のうち用法・用量に関する情報のあるもの及びガイドライン、総説文献、教科書等の情報を参考として、本剤の推奨用法・用量を下記の通り設定した（CTD2.7.3.4 項参照）。

< 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、初回投与及び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。

8) 有効性の概括評価のまとめ

- (1) 国内第 III 相試験は、ジアゼパム静注で発作が消失しなかった小児てんかん重積状態の患者を対象として実施され、主要評価項目の FAS でのボーラス静注後の発作消失率は 88.2% (30/34 例) であり、95%CI は 72.5~96.7%，帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定では有意な結果（ $p < 0.001$ ）であった。この結果は PPS を対象とした結果と同程度であった。
- (2) 第一選択又は第二選択薬以降として実施された国内臨床研究におけるボーラス静注投与後の発作消失率は 43.1 (31/72 機会) ~79.2% (42/53 機会) の範囲であった。第一選択薬として実施された海外のロラゼパム比較対照試験における発作消失率はロラゼパム群の 66.7% (8/12 機会) に対し、ミダゾラム群が 93.3% (14/15 機会) と高率であり、海外の非対照試験においてもミダゾラムの発作消失率は 90.8% (69/76 機会) と高率であった。
- (3) ボーラス静注投与後の効果発現は速やかであり、国内第 III 相試験の発作消失例 30 例では発作消失に要した時間は 13.5 ± 17.8 分であった。
- (4) 国内第 III 相試験でボーラス静注投与終了後の発作再発率は 31.6% (6/19 例) であった。
- (5) 持続静脈内投与後の発作抑制維持率は国内第 III 相試験で 66.7% (8/12 例) であった。また、海外の比較試験ではミダゾラム群及びジアゼパム群の発作抑制維持率はそれぞれ 85.7% (18/21 機会), 89.5% (17/19 機会) と同程度であり、国内臨床研究では 55.6 (15/27 機会) ~90.5% (19/21 機会) の範囲であった。
- (6) 本剤は国内第 III 相試験で対象としなかった非けいれん性重積状態や発作頻発状態に対しても有効であることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

1) 有害事象の解析

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1]

a) 有害事象及び副作用の要約

国内第Ⅲ相試験でみられた有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.5.5-1 に示す。

安全性解析対象集団 35 例において、有害事象は 13 例（37.1%）に 22 件発現し、その程度は軽度 11 例（31.4%）、高度 2 例（5.7%）であった。薬剤治療や酸素療法等の処置を行った有害事象は 5 例（14.3%）であった。

副作用は 3 例（8.6%）に 4 件発現し、すべてが軽度であった。処置を行った副作用は 2 例（5.7%）であった。

中止に至った有害事象及び副作用はなかった。

重篤な事象が 2 例（5.7%）に 4 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された。

表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の発現頻度

		有害事象			副作用		
		例数	発現率(%)	件数	例数	発現率(%)	件数
安全性解析対象例数		35			35		
有害事象/副作用		13	37.1	22	3	8.6	4
程度 ^a	軽度	11	31.4	16	3	8.6	4
	中等度	0	0.0	2	0	0.0	0
	高度	2	5.7	4	0	0.0	0
重篤な事象		2	5.7	4	0	0.0	0
中止に至った事象		0	0.0	0	0	0.0	0
処置を行った事象		5	14.3	12	2	5.7	2

a：同一症例で複数の有害事象が発現した場合、例数はより程度の重い方で集計した

b) 程度別の有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の種類を程度別にそれぞれ表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3 に示す。

主な有害事象は、発熱 3 例 (8.6%)、C - 反応性蛋白増加 2 例 (5.7%) であった。高度の有害事象は、脳梗塞、脳症、血液量減少性ショック及び播種性血管内凝固が各 1 例 (2.9%)、中等度の有害事象は気管支炎及び C - 反応性蛋白増加が各 1 例 (2.9%) であった。

副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加が各 1 例 (2.9%) であり、いずれも軽度であった。

表 2.5.5-2 程度別の有害事象

安全性解析対象例数	35				
	軽度	中等度	高度	合計	
発現症状	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	件数
有害事象 ^a	11 (31.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	13 (37.1)	22
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (11.4)	-	-	4 (11.4)	4
発熱	3 (8.6)	-	-	3 (8.6)	3
腫脹	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
神経系障害	-	-	2 (5.7)	2 (5.7)	2
脳梗塞	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
脳症	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
胃腸障害	2 (5.7)	-	-	2 (5.7)	2
下痢	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
嘔吐	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
血管障害	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
血液量減少性ショック	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.6)	-	-	3 (8.6)	3
鼻出血	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
呼吸抑制	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
上気道の炎症	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
発疹	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
代謝および栄養障害	2 (5.7)	-	-	2 (5.7)	2
低ナトリウム血症	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
代謝性アシドーシス	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
感染症および寄生虫症	-	1 (2.9)	-	1 (2.9)	1
気管支炎	-	1 (2.9)	-	1 (2.9)	1
血液およびリンパ系障害	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
播種性血管内凝固	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1
臨床検査	3 (8.6)	1 (2.9)	-	4 (11.4)	5
C - 反応性蛋白増加	1 (2.9)	1 (2.9)	-	2 (5.7)	2
AST 増加	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
単球数増加	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
血小板数減少	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1

a: 同一症例で複数の有害事象が発現した場合、例数はより程度の重い方で集計した。

表 2.5.5-3 程度別の副作用

安全性解析対象例数 発現症状	35				
	軽度	中等度	高度	合計	
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	件数
副作用 ^a	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
発熱	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
呼吸抑制	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
発疹	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
臨床検査	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1
AST 増加	1 (2.9)	-	-	1 (2.9)	1

a：同一症例で複数の有害事象が発現した場合，例数はより程度の重い方で集計した．

c) 投与時期別の有害事象及び副作用

投与時期別の有害事象及び副作用の発現例数をそれぞれ表 2.5.5-4 及び表 2.5.5-5 に示す。

有害事象の発現時期は、ボーラス期が 35 例中 3 例 (8.6%)、持続静注期が 12 例中 4 例 (33.3%)、ボーラス期のみの後観察期が 20 例中 3 例 (15.0%)、追跡期が 35 例中 3 例 (8.6%) であった。

一方、副作用の発現時期は、ボーラス期が 35 例中 2 例 (5.7%)、ボーラス期のみの後観察期が 20 例中 1 例 (5.0%) であった。

なお、同一被験者内で、複数回有害事象が発現した場合、有害事象、SOC、PT ごとに最も早い時期を集計対象とした。

表 2.5.5-4 投与時期別の有害事象

安全性解析対象例数 発現症状	35							
	ボーラス期	持続静注期	後観察期		追跡期	合計		件数
			ボーラス期のみ	持続静注移行				
			20	8				
	35	12	20	8	35	35		
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)		
有害事象	3 (8.6)	4 (33.3)	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	13 (37.1)	22	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	2 (16.7)	1 (5.0)	-	-	4 (11.4)	4	
発熱	1 (2.9)	1 (8.3)	1 (5.0)	-	-	3 (8.6)	3	
腫脹	-	1 (8.3)	-	-	-	1 (2.9)	1	
神経系障害	-	-	-	-	2 (5.7)	2 (5.7)	2	
脳梗塞	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
脳症	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
胃腸障害	1 (2.9)	-	-	-	1 (2.9)	2 (5.7)	2	
下痢	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
嘔吐	1 (2.9)	-	-	-	-	1 (2.9)	1	
血管障害	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
血液量減少性ショック	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	1 (8.3)	-	-	1 (2.9)	3 (8.6)	3	
鼻出血	-	1 (8.3)	-	-	-	1 (2.9)	1	
呼吸抑制	1 (2.9)	-	-	-	-	1 (2.9)	1	
上気道の炎症	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
皮膚および皮下組織障害	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (2.9)	1	
発疹	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (2.9)	1	
代謝および栄養障害	-	-	1 (5.0)	-	1 (2.9)	2 (5.7)	2	
低ナトリウム血症	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (2.9)	1	
代謝性アシドーシス	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
感染症および寄生虫症	-	-	-	1 (2.9)	-	1 (2.9)	1	
気管支炎	-	-	-	1 (2.9)	-	1 (2.9)	1	
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
播種性血管内凝固	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	
臨床検査	-	1 (8.3)	2 (10.0)	-	1 (2.9)	4 (11.4)	5	
C-反応性蛋白増加	-	1 (8.3)	1 (5.0)	-	-	2 (5.7)	2	
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (2.9)	1	
単球数増加	-	-	-	1 (2.9)	-	1 (2.9)	1	
血小板数減少	-	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.9)	1	

表 2.5.5-5 投与時期別の副作用

安全性解析対象例数	35						
	ボーラス期	持続静注期	後観察期		追跡期	合計	
			ボーラス期のみ	持続静注移行			
	35	12	20	8	35	35	
発現症状	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	件数
副作用	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	- -	- -	- -	- -	1 (2.9)	1
発熱	1 (2.9)	- -	- -	- -	- -	1 (2.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	- -	- -	- -	- -	1 (2.9)	1
呼吸抑制	1 (2.9)	- -	- -	- -	- -	1 (2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	- -	- -	1 (5.0)	- -	- -	1 (2.9)	1
発疹	- -	- -	1 (5.0)	- -	- -	1 (2.9)	1
臨床検査	- -	- -	1 (5.0)	- -	- -	1 (2.9)	1
アスパラギン酸	- -	- -	1 (5.0)	- -	- -	1 (2.9)	1
アミノトランスフェラーゼ増加	- -	- -	1 (5.0)	- -	- -	1 (2.9)	1

d) 投与量別の副作用

副作用として、ボーラス期に軽度の発熱及び呼吸抑制がみられたが、発現時投与量はいずれも 0.15 mg/kg であった。また、ボーラス投与後の後観察期に軽度の発疹と AST 増加がみられたが、直近のボーラス投与量はそれぞれ 0.14 mg/kg, 0.15 mg/kg であった。

(2) 国内臨床研究（大澤ら，2004）[資料番号 5.3.5.4-1]

大澤らにより実施された国内での後方視的臨床研究において、ミダゾラム治療中に 10 例の死亡が確認されたが、ミダゾラムとの因果関係が示唆された症例はなかった。

死亡以外の有害事象として、呼吸抑制が解析対象 358 機会中に 86 機会では認められた。そのうち 9 機会はミダゾラムとの関連が推定され、20 機会はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが、その他の 57 機会は原因疾患又はけいれん重積症との関連が考えられたものであった。

また、循環器系の抑制が 27 機会では認められ、そのうち 2 機会はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが、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、ミダゾラム持続静注中に浮動性めまい、激越、傾眠、流涎過多、摂食障害などが認められたが、投与終了とともに回復した。

(3) 海外比較試験 (Singhi ら, 2002) [資料番号 5.3.5.1-1]

海外で実施されたジアゼパムとの比較試験において、死亡例はミダゾラム群 21 例中 8 例、ジアゼパム群では 19 例中 2 例であった。死亡原因は脳炎によるものが 5 例、低ナトリウム血症（下痢が原因）と肝性脳症によるものが各 1 例であった。

呼吸不全のために挿管を必要とした症例はミダゾラム群 21 例中 13 例（61.9%）、ジアゼパム群 19 例中 16 例（84.2%）であり、また、血圧低下がみられた症例はミダゾラム群 21 例中 8 例（38.1%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）と、両事象ともジアゼパム群の方が多くみられた。

2) 死亡

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）

死亡例の報告はなかったが、重篤な有害事象として脳梗塞の発現が1例に認められ、約11ヵ月後に当該症例の死亡が確認された。

(2) 国内外の文献

国内外の文献に記載された死亡例を表 2.5.5-6 に示す。

海外で実施された臨床試験において13例の死亡が報告されているが、その詳細は記載されていない。

国内での臨床研究において24例の死亡が報告されているが、いずれもミダゾラムとの因果関係は否定された。

なお、文献中に症例を特定する情報はなく、人種及び投与量等に関する記載はなかった。

表 2.5.5-6 国内外の文献に記載された死亡例

資料番号 (著者名, 報告年)	国内/ 海外	文献記載事象名	死亡例数/投 与例数	MedDRA/J/15.1		因果関係
				PT	SOC	
5.3.5.1-1 (Singhi ら, 2002)	海外	died	8 例/21 例	死亡	一般・全身障害および 投与部位の状態	記載なし
		meningoencephalitis		脳炎	神経系障害	記載なし
		acute hyponatremia		低ナトリウム血症	代謝および栄養障害	記載なし
		hepatic encephalopathy		肝性脳症	神経系障害	記載なし
5.3.5.2-5 (Fayyazi ら, 2011)	海外	death	5 例/24 例	死亡	一般・全身障害および 投与部位の状態	因果関係あり
5.3.5.4-1 (大澤ら, 2004)	国内	死亡	10 例/358 機会	死亡	一般・全身障害および 投与部位の状態	因果関係なし
5.3.5.4-3 (皆川ら, 2003)	国内	死亡	2 例/45 例	死亡	一般・全身障害および 投与部位の状態	因果関係なし
5.3.5.4-11 (萩野谷, 2004)	国内	呼吸循環不全 ^a	12 例	循環虚脱	血管障害	因果関係なし
				呼吸不全	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	因果関係なし
		多臓器不全		多臓器不全	一般・全身障害および 投与部位の状態	因果関係なし
		DIC		播種性血管内凝固	血液および リンパ系障害	因果関係なし
		心室細動		心室細動	心臓障害	因果関係なし
		胸腔内出血		胸腔内出血	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	因果関係なし
		循環不全		循環虚脱	血管障害	因果関係なし
		呼吸抑制		呼吸抑制	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	因果関係なし
		代謝性アシドーシス		代謝性アシドーシス	代謝および栄養障害	因果関係なし

a: コーディング化に際し、1 事象に特定できず、2 事象として扱った。

上記の文献うち、萩野谷 [資料番号 5.3.5.4-11] は、全国調査で判明したミダゾラムによるけいれん重積治療中の死亡例について、死亡とミダゾラムとの因果関係を評価した。

ミダゾラムは12例に投与されており、その原疾患は急性脳症が10例（83.3%）、神経芽細胞腫の治療中に出血傾向、腫瘍浸潤から脳内出血のためけいれん重積となった症例が1例、溺水

後の蘇生中にけいれん重積となった症例が1例であった。死亡とミダゾラムとの因果関係は全例とも否定されており、そのうち急性脳症10例については脳症の進行による可能性も考えられた。

3) その他の重篤な有害事象

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1]

重篤な有害事象を表 2.5.5-7 に示す。

重篤な有害事象は、2例に4件認められ、脳梗塞、播種性血管内凝固、血液量減少性ショックの1例、脳症の1例であった。それぞれ、治験中止後及び後観察期終了後の追跡期の発現であり治験薬との因果関係は否定された。なお、AF-04-01は脳梗塞発現から約11ヵ月後に死亡した。

表 2.5.5-7 重篤な有害事象

被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	最終 投与量	発現時 投与量	有害 事象名	発現日 ^a	程度	持続 期間 (日)	転帰	因果 関係
AF-04-01	女	3.7	11.0	ボラス期 0.56 mg/kg (累積)	0 ^b	脳梗塞	1	高度	323	死亡	なし
						播種性血管内 凝固	1	高度	10	回復	なし
						血液量減少性 ショック	1	高度	7	回復	なし
AF-08-02	男	1.8	10.0	持続 静注期 0.10 mg/kg/hr	0 ^b	脳症	5	高度	24	回復したが 後遺症あり	なし

a: 投与開始後の発現までの日数

b: 追跡期の発現であるため

(2) 国内外の文献

国内外の文献に記載された重篤な有害事象を表 2.5.5-8 に示す。

文献中に重篤度に関する記載はないため、有害事象に関する内容から明らかに非重篤と考えられる事象を除き、重篤と判断した。また、文献中に症例を特定する情報、人種、投与量及び転帰等に関する記載はなかった。複数症例が存在する事象（呼吸抑制等）の因果関係については、より関連性が強い結果を示した。

表 2.5.5-8 重篤な有害事象

資料番号 (著者名, 報告年)	国内/ 海外	文献記載事象名	MedDRA/J/15.1		因果関係
			PT	SOC	
5.3.5.1-1 (Singhi ら, 2002)	海外	poor respiratory efforts	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
		hypotension	血圧低下	臨床検査	記載なし
5.3.5.1-2 (McCormick ら, 1999)	海外	intubation	気管内挿管	外科および内科処置	記載なし
5.3.5.1-4 (Fallah ら, 2007)	海外	intubation needing mechanical ventilation	気管内挿管	外科および内科処置	記載なし
5.3.5.1-5 (Mahvelati ら, 2007)	海外	Apnoea	無呼吸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
		bradycardia followed by cardiac arrest	心停止	心臓障害	記載なし
5.3.5.2-2 (Papavasiliou ら, 2009)	海外	respiratory depression	呼吸抑制	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
5.3.5.2-3 (Salehi Omran ら, 2009)	海外	hypotension	血圧低下	臨床検査	記載なし
		respiratory failure	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
5.3.5.2-4 (Rivera ら, 1993)	海外	slight increase in pharyngeal secretions	上気道分泌増加	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
5.3.5.2-5 (Fayyazi ら, 2011)	海外	intubated and required mechanical ventilation	気管内挿管	外科および内科処置	記載なし
			機械的換気	外科および内科処置	記載なし
5.3.5.4-1 (大澤ら, 2004)	国内	低酸素血症などの呼吸障害	低酸素症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	因果関係あり
			呼吸抑制	呼吸器、胸郭および縦隔障害	因果関係あり
		血圧循環抑制	心血管不全	心臓障害	因果関係あり
		意識変容状態	意識変容状態	神経系障害	因果関係あり
5.3.5.4-3 (皆川ら, 2003)	国内	人工呼吸管理を要した症例	機械的換気	外科および内科処置	因果関係なし
5.3.5.4-4 (浜野ら, 2003)	国内	酸素投与例	酸素補充	外科および内科処置	因果関係なし
5.3.5.4-4 (浜野ら, 2003)	国内	酸素飽和度の低下	酸素飽和度低下	臨床検査	記載なし
5.3.5.4-5 (浜野ら, 2005)	国内	呼吸の停止又は減弱	呼吸停止	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
			呼吸抑制	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
		一時的な呼吸減弱、酸素飽和度の低下のためバギング、マスクによる酸素投与を要す、不穏状態	呼吸抑制	呼吸器、胸郭および縦隔障害	記載なし
			酸素飽和度低下	臨床検査	記載なし
			酸素補充	外科および内科処置	記載なし
			落ち着きのなさ	精神障害	記載なし
5.3.5.4-9 (阪上ら, 2005)	国内	酸素投与を要する軽度の呼吸障害	呼吸障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	因果関係あり
5.3.5.4-10 (金子ら, 2005)	国内	呼吸抑制	呼吸抑制	呼吸器、胸郭および縦隔障害	因果関係あり

4) 重要な有害事象

てんかん重積状態では呼吸抑制を起こすこと、またてんかん重積状態が持続することにより血圧低下が起こることが知られている。また、ミダゾラム製剤の添付文書の警告欄に「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」と記載の上、呼吸抑制及び循環動態への注意喚起がなされていることから、これらの事象がてんかん重積患者の安全性に大きな影響を与えると考え、呼吸抑制及び循環器系の抑制に関連する事象を重要な有害事象とした。

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301 [資料番号 5.3.5.2-1]）

国内第Ⅲ相試験において、重要な有害事象として血液量減少性ショック及び呼吸抑制が各 1 例（2.9%）にみられ、副作用として呼吸抑制が 1 例（2.9%）みられた。有害事象の重篤性・程度は、血液量減少性ショックは重篤・高度、呼吸抑制は非重篤・軽度であった。

(2) 国内外の文献

安全性評価の参考資料とした国内臨床研究 [資料番号 5.3.5.4-1] 及び海外比較対照試験 [資料番号 5.3.5.1-1] の概要について、以下に記載する。

a) 国内臨床研究（大澤ら，2004）[資料番号 5.3.5.4-1]

I) 呼吸抑制

呼吸抑制が 358 機会中 86 機会（24.0%）で認められた。そのうち 9 機会（2.5%）ではミダゾラムとの関連が推定され、20 機会（5.6%）では因果関係が判定困難とされたが、残りの 57 機会については原因疾患又はけいれん重積症との関連が考えられた。

ミダゾラムとの関連が推定された 9 機会では酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。また、その他 77 機会のうち、bag&mask による補助換気を要したものが 2 機会、気管内挿管・人工呼吸管理を要したものが 71 機会であった。

II) 循環抑制

循環抑制が 358 機会中 27 機会（7.5%）で認められ、そのうち 2 機会（0.6%）はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが、その他は原因疾患によるものと判定された。

b) 海外比較対照試験（Singhi ら，2002）[資料番号 5.3.5.1-1]

I) 呼吸抑制

気道確保のため、あるい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は、ミダゾラム群 21 例中 13 例（61.9%）、ジアゼパム群 19 例中 16 例（84.2%）であった。また、換気装置を必要とした症例は、ミダゾラム群 21 例中 11 例（52.4%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

II) 血圧低下

血圧低下がみられた症例は、ミダゾラム群 21 例中 8 例（38.1%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。血圧低下がみられた症例のうち、ミダゾラム群 8 例中 5 例（62.5%）、ジアゼパム群 9 例中 4 例（44.4%）で強心療法を必要とした。

5) 臨床検査値の評価

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301 [資料番号 5.3.5.2-1]）

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの項目でも投与開始前と後観察期終了時に問題となる変化はみられなかった。

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の異常変動が 5 例にみられた。最も多く認められた異常変動項目は C-反応性蛋白（CRP）の 3 例（8.6%）であり，次いで AST（GOT）の 2 例（5.7%）であった。他の異常変動項目はいずれも 1 例（2.9%）のみであった。

(2) 国内外の文献

国内臨床研究 [資料番号 5.3.5.4-1] 及び海外比較対照試験 [資料番号 5.3.5.1-1] において，臨床検査値に関する報告はなかった。

6) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301 [資料番号 5.3.5.2-1]）

投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時点でバイタルサイン及び酸素飽和度の平均値に問題となる変化はみられなかった。

体温の異常変動が 3 例，脈拍数の異常変動が 2 例，呼吸数の異常変動が 1 例にみられた。

心電図に関して，投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時の心電図で異常と判定された症例はなかったが，中止時の心電図で異常と判定された症例が 1 例みられた。この症例は発作が消失せず他の治療法に変更された中止症例であるが，心電図異常は有害事象である血液量減少性ショックに伴う症状であると判断された。

(2) 国内外の文献

国内臨床研究 [資料番号 5.3.5.4-1] 及び海外比較対照試験 [資料番号 5.3.5.1-1] において，バイタルサイン，酸素飽和度及び心電図に関する報告はなかった。

7) 部分集団での安全性

(1) 内因性要因

国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] での内因性の患者背景別の有害事象及び副作用の発現例数を表 2.5.5-9 に示す。

原因疾患別の有害事象の発現率は、てんかんで 35.5%（11/31 例）、急性疾患で 50.0%（2/4 例）、副作用ではてんかんで 9.7%（3/31 例）、急性疾患では副作用は発現しなかった。

表 2.5.5-9 内因性の患者背景別の有害事象及び副作用の発現例数

安全性解析対象例			有害事象	副作用	
背景因子			35	35	
		n	発現例数(%)	発現例数(%)	
全例		35	13 (37.1)	3 (8.6)	
性別	男	20	8 (40.0)	2 (10.0)	
	女	15	5 (33.3)	1 (6.7)	
年齢	1 ヲ月～1 歳未満	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
	1 歳～5 歳	18	6 (33.3)	1 (5.6)	
	6 歳～11 歳	10	4 (40.0)	1 (10.0)	
	12 歳～	5	2 (40.0)	0	
けいれん重積状態	発作型分類	部分発作	26	8 (30.8)	2 (7.7)
		二次性全般化発作	19	6 (31.6)	1 (5.3)
		その他運動徴候を伴う発作	7	2 (28.6)	1 (14.3)
		全般発作	9	5 (55.6)	1 (11.1)
		間代発作	3	2 (66.7)	0
		強直発作	2	0	0
		強直間代発作	3	2 (66.7)	1 (33.3)
	重積型	連続型	21	8 (38.1)	1 (4.8)
		群発型	13	5 (38.5)	2 (15.4)
	原因疾患	てんかん	31	11 (35.5)	3 (9.7)
		症候性/潜因性局在関連性てんかん	23	8 (34.8)	2 (8.7)
		未決定てんかん	4	1 (25.0)	0
		症候性全般てんかん	2	1 (50.0)	0
		特発性全般てんかん	1	1 (100.0)	1 (100.0)
		不明	1	0	0
		急性疾患	4	2 (50.0)	0
		熱性けいれん	2	0	0
		髄膜炎・脳炎・脳症	1	1 (100.0)	0
		脳血管障害	1	1 (100.0)	0

なお、他の国内外の文献に内因性要因に関して安全性を検討した報告はなかった。

(2) 外因性要因

a) 国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）

外因性の患者背景別の有害事象及び副作用の発現例数を表 2.5.5-10 に示す。

ジアゼパムの治療別の発現率は、有害事象では対象Ⅰが 50.0%（10/20 例）、対象Ⅱが 20.0%（3/15 例）、副作用では対象Ⅰが 10.0%（2/20 例）、対象Ⅱが 6.7%（1/15 例）であった。

発作発症から治験薬投与までの経過時間別に発現率をみると、有害事象では 1 時間超 2 時間以内が 80.0%（4/5 例）と高かった。

表 2.5.5-10 外因性の患者背景別の有害事象及び副作用の発現頻度

			有害事象	副作用
安全性解析対象例			35	35
背景因子		n	発現例数(%)	発現例数(%)
ジアゼパムの治療 ^a	対象Ⅰ	20	10 (50.0)	2 (10.0)
	対象Ⅱ	15	3 (20.0)	1 (6.7)
発作発症から 治験薬投与までの 経過時間	30 分以下	9	3 (33.3)	1 (11.1)
	30 分超 1 時間以下	7	1 (14.3)	1 (14.3)
	1 時間超 2 時間以下	5	4 (80.0)	0
	2 時間超 3 時間以下	4	0	0
	3 時間超 6 時間以下	5	2 (40.0)	0
	6 時間超 12 時間以下	0	0	0
	12 時間超 24 時間以下	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	24 時間超	3	2 (66.7)	0

a：対象Ⅰ；今回ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者

対象Ⅱ；過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者

b) 国内臨床研究（大澤ら，2004）[資料番号 5.3.5.4-1]

治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、3 時間以内に治療を開始した群では 271 機会のうち 81 機会 (29.9%)、3 時間を超えて治療を開始した群では 87 機会のうち 33 機会 (37.9%) であった。呼吸抑制及び循環器系の抑制の発現頻度は 3 時間以内の群でそれぞれ 69 機会 (25.5%)、23 機会 (8.5%)、3 時間超の群で 17 機会 (19.5%)、4 機会 (4.6%) であった。

副作用の発現頻度は、3 時間以内に治療を開始した群では 35 機会 (12.9%)、3 時間を超えて治療を開始した群では 21 機会 (24.1%) であり、呼吸抑制及び循環器系の抑制の発現頻度はそれぞれ 23 機会 (8.5%) と 2 機会 (0.7%)、6 機会 (6.9%) と 0 機会であった。

表 2.5.5-11 治療開始までの時間別有害事象及び副作用の発現頻度

治療開始までの時間	≤3 時間 (n=271)	3 時間< (n=87)
有害事象 ^a	81 (29.9)	33 (37.9)
呼吸抑制	69 (25.5)	17 (19.5)
循環抑制	23 (8.5)	4 (4.6)
副作用 ^a	35 (12.9)	21 (24.1)
呼吸抑制	23 (8.5)	6 (6.9)
循環抑制	2 (0.7)	0 (0.0)

a : 機会数 (%)

8) 安全性の概括評価のまとめ

- (1) 国内第 III 相試験において、有害事象は 35 例中 13 例 (37.1%) に 22 件発現し、その程度は軽度 11 例 (31.4%)、高度 2 例 (5.7%) であった。副作用は 3 例 (8.6%) に 4 件 (発熱、呼吸抑制、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) 発現し、すべて軽度であった。重篤な事象が 2 例 (5.7%) に 4 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- (2) 海外の臨床試験で 13 例の死亡が報告されているが、その詳細は記載されていない。国内の臨床研究で 24 例の死亡が報告されているが、いずれもミダゾラムとの因果関係は否定されている。
- (3) 国内臨床研究 (大澤ら, 2004) で、呼吸抑制が 358 機会中 86 機会 (24.0%) で認められ、そのうち 9 機会 (2.5%) ではミダゾラムとの関連が推定され、酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。海外比較試験 (Singhi ら, 2002) で、気管内挿管を必要とした症例は、ミダゾラム群 21 例中 13 例 (61.9%)、ジアゼパム群 19 例中 16 例 (84.2%) であった。
- (4) 国内臨床研究 (大澤ら, 2004) で、循環抑制が 358 機会中 27 機会 (7.5%) で認められ、そのうち 2 機会 (0.6%) はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが、その他は原因疾患によるものと判定された。
- (5) 海外の比較試験 (Singhi ら, 2002) で血圧低下がみられた症例は、ミダゾラム群 21 例中 8 例 (38.1%)、ジアゼパム群 19 例中 9 例 (47.4%) であった。
- (6) 国内第 III 相試験において、臨床検査及びバイタルサインで問題となる変化はみられなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

てんかん重積状態はてんかんのみならず、熱性けいれんや脳炎・脳症などの急性期疾患に伴うけいれん重積状態も含まれる。てんかん重積状態が持続すると、神経学的後遺症を残す要因となり、脳機能だけでなく、呼吸・循環にも悪影響を及ぼし、生命への危険が生じる。なかでも、強直間代発作の重積状態は最も多くみられ、最も危険である。このため、第一次治療としては、できるだけ速やかに、かつ安全に発作を消失させ、さらに発作が再発しないよう維持することが重要である。

国内の治療ガイドラインでは、てんかん重積状態に適応をもつジアゼパム静注が第一選択薬とされているが、安全性、持続性に問題があることが指摘されており、速効性があり、安全性が高く、持続性のある治療薬が求められている。

ミダゾラム注射薬をてんかん重積状態に使用した場合のベネフィットとリスクについて以下に記載する。

1) ベネフィット

(1) ミダゾラムはジアゼパム無効例に対して高い発作消失率を示す。

国内第Ⅲ相試験〔資料番号 5.3.5.2-1〕では、仮説に基づき設定された目標症例数に達しなかったものの、ジアゼパム静注で発作が消失しなかったけいれん重積状態の小児患者を対象に、本剤をボーラス投与した際の発作消失率は 88.2% (34 例中 30 例)、95%CI は 72.5~96.7 %であり、帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合 (2 項分布) の検定において有意な結果 ($p < 0.001$) であった。

ジアゼパム静注が治験薬投与直前か過去の投与の別で発作消失率をみると、それぞれ 20 例中 18 例 (90.0%)、14 例中 12 例 (85.7%) であり、ジアゼパムの治療時期によって大きな違いはなかった。

発作型別にみると、部分発作 26 例中 23 例 (88.5%)、全般発作 8 例中 7 例 (87.5%) であり、いずれに対しても高い消失率を示した。

重積型別にみると、連続型 21 例中 17 例 (81.0%)、群発型 13 例中 13 例 (100%) であり、群発型では全例消失した。

重積状態の原因疾患別にみると、てんかん 30 例中 27 例 (90.0%)、熱性けいれんなどの急性疾患 4 例中 3 例 (75.0%) であった。

このように、ジアゼパム静注が無効な小児けいれん重積状態に対して、発作型、重積型、原因疾患によらず、ミダゾラム静注は高い発作消失率を示した。

なお、第一選択薬として実施された海外のロラゼパムとの比較対照試験 (McCormick ら) [資料番号 5.3.5.1-2] における発作消失率はロラゼパム群の 66.7% (8/12 例) に対し、ミダゾラム群で 93.3% (14/15 例) とミダゾラム群が高く、海外の非対照試験 (Papavasiliou ら) [資料番号 : 5.3.5.2-2] においてもミダゾラムの発作消失率は 90.8% (69/76 例) と高率であった。

(2) ミダゾラムには速効性があり、緊急対応が可能である。

ミダゾラムは生理的 pH では脂溶性になり、脳血管関門を速やかに通過するため、極めて速効性である¹⁹⁾。

国内第Ⅲ相試験〔資料番号 5.3.5.2-1〕において、ボーラス静注で発作が消失した 30 例の消失に要した時間は平均 13.5 分であり、13 例 (43.3%) は 5 分以内に、27 例 (90.0%) は 30 分以内に発作が消失した。

吉川らの報告〔資料番号 5.3.5.4-2〕では、小児のけいれん重積状態 89 機会にミダゾラム静注したところ、75 機会が発作が消失し、このうち 71 機会 (94.7%) は 1 分以内に消失した。

このように、ミダゾラム静注は速効性を有するため、緊急対応が可能な薬剤である。

(3) ミダゾラムは持続静注による維持療法が可能である。

ミダゾラムは半減期が短いため、ボーラス静注ではけいれん抑制効果の持続は 3～4 時間と短い、その液性から安全性に問題のある溶剤を添加する必要がなく持続静注が可能である。従って、ボーラス静注に引き続き持続静注を行うことにより長期間安定したけいれん抑制効果を維持できる。

国内第Ⅲ相試験〔資料番号 5.3.5.2-1〕において、ボーラス静注が行われた 34 例中 12 例 (35.3%) が持続静注に移行し、このうち 8 例 (66.7%) では 24 時間発作の消失が維持され、次の選択薬への切り替えの必要はなかった。

一方、ジアゼパムは希釈性が悪いことや活性代謝物の蓄積のため、通常は原液の 1 回量の投与を行う。しかし、効果の持続が短いため、発作の再発に対して 2～3 回反復投与することがあるが、効果の減弱がみられることがある¹⁴⁾。

このように、ジアゼパムとは異なり、ミダゾラムはボーラス静注で発作が消失した場合、その効果を維持して再発防止のため持続静注ができるという利点がある。これは、ボーラス静注の初期治療で有効であった同一薬剤で維持治療もできるという点で重要である。

(4) ミダゾラム 0.1%注射液は希釈する必要がなく、緊急治療に適している。

現在市販されているミダゾラム注射液は 0.5%濃度の製剤であり、医療現場では生食水か糖液で 5 倍希釈して 0.1%の濃度で使用されていることが多い²⁰⁾。この治療実態を考慮して、本剤はミダゾラム 0.1%の濃度で製剤化し、希釈せずにそのまま静注できるようにしているため、利便性が高く、緊急治療に適している。

(5) ミダゾラムの安全性は高い。

国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象 35 例のうち、有害事象は 13 例 (37.1%)、副作用は 3 例 (8.6%) にみられた。副作用として、ボーラス期に発熱、呼吸抑制が各 1 例、ボーラス期の後観察期に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が 1 例にみられたが、いずれも軽度で

あり、持続静注期に副作用はみられなかった。重篤な有害事象が2例にみられたが、それぞれ、治験中止後及び後観察期終了後の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

このように国内第Ⅲ相試験では限られた症例数ではあるが、薬剤に起因して安全性に問題となるものはなかった。

小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）⁷⁾には、既存のてんかん重積状態の治療薬（ジアゼパム、フェニトイン、バルビタール酸塩など）と比較して、呼吸・循環器系への影響等を考慮して、ミダゾラムが安全性で最も優れていると記載されている。

(6) ミダゾラムは非けいれん性てんかん重積状態や発作頻発状態にも有効である。

国内臨床試験での対象は小児のけいれん性てんかん重積状態とし、非けいれん性てんかん重積状態及び発作頻発状態（発作と発作の間に意識が回復するが、発作が1日に数回から数十回みられる）の患者については、発作消失の判定が困難であることから治験対象から除外したが、治療の必要性はあり、ミダゾラムはこれらにも有効であることが示されている。

a) 非けいれん性てんかん重積状態

国内の臨床研究（浜野ら 2003, 延時ら 2005）におけるけいれん性又は非けいれん性てんかんの発作消失率に大きな違いはなかった。

海外では、Koul ら¹⁶⁾により、小児の複雑部分発作などの非けいれん性てんかん重積状態に有効であり、Claassen ら¹⁷⁾により、成人の非けいれん性重積状態に有効であることが報告されている。

このように、ミダゾラムは非けいれん性のてんかん重積状態に対しても有効であると考えられる。

b) 発作頻発状態

皆川ら〔資料番号：5.3.5.4-3〕による臨床研究において、けいれん重積での発作消失率及び有効率は 89.7%（52/58 機会）、けいれん頻発での発作消失率は 41.7%（10/24 機会）、有効率は 75.0%（18/24 機会）であった。

大澤ら〔資料番号：5.3.5.4-1-3〕による後方視的研究において、けいれん重積の発作消失率は 66.8%（239/358 機会）、けいれん頻発の発作消失率は 53.7%（65/121 機会）であった。

大澤ら¹⁸⁾による臨床研究において、発作頻発状態の小児 22 例 38 機会にミダゾラムが投与された結果、発作消失率は、ボース静注で 82.4%（28/34 機会）、持続静注で 52.9%（18/34 機会）であった。

このように、ミダゾラムは発作頻発状態に対しても有効であると考えられる。

2) リスク

(1) 呼吸抑制

ベンゾジアゼピン系薬剤は呼吸中枢を抑制することが知られており、ミダゾラムについても副作用として呼吸抑制が報告されている。

また、対象であるてんかん重積状態では、強直間代発作などが持続する場合は、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ことが想定されるため、本剤の呼吸抑制作用は重要なリスク因子と考えられる。

国内第Ⅲ相試験〔資料番号 5.3.5.2-1〕において、ボラス投与により 35 例中 1 例（2.9%）に軽度の呼吸抑制が認められたが、これ以外に呼吸器系の有害事象はみられなかった。

大澤ら〔資料番号 5.3.5.4-1〕による国内での小児てんかん重積状態を対象とした後方視的研究では、ミダゾラムが投与された 358 機会中 86 機会（24.0%）に呼吸抑制がみられ、このうち 9 機会（2.5%）ではミダゾラムとの関連が推定された。また、この 9 機会では酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。

Singhi ら〔資料番号 5.3.5.1-1〕による難治けいれん重積状態の小児患者を対象としたミダゾラムとジアゼパムの比較試験では、呼吸障害に対して気管内挿管を必要としたものは、ミダゾラム群 21 例中 13 例（61.9%）、ジアゼパム群 19 例中 16 例（84.2%）であった。また、換気装置を必要としたものは、ミダゾラム群 21 例中 11 例（52.4%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

このように、ドルミカム[®]注射液の催眠鎮静剤としての添付文書には、呼吸抑制に関して「警告」や「使用上の注意」の記載があり、てんかん重積状態を対象とした場合にも、同様の注意喚起が必要と考えられる。

(2) 血圧低下

けいれん重積状態が発現して 30 分以内では血圧は上昇するが、30 分以上発作が持続すると血圧低下がみられることから⁷⁾、治療をする上で血圧管理は重要である。

ミダゾラムは薬理試験において血圧下降作用を有することが示されており（安全性薬理試験の項参照）、血圧低下はけいれん重積状態の治療上、重要なリスク因子と考えられる。

国内第Ⅲ相試験において、循環器系の有害事象はみられなかった。

大澤ら〔資料番号 5.3.5.4-1〕による国内での小児てんかん重積状態を対象とした後方視的研究では、ミダゾラムが投与された 358 機会中 27 機会（7.5%）に循環抑制がみられたが、このうち 2 機会（0.6%）でミダゾラムとの関連が判定困難とされ、その他は原因疾患によるものと判定された。

Singhi ら〔資料番号 5.3.5.1-1〕による難治けいれん重積状態の小児患者を対象としたミダゾラムとジアゼパムの比較試験では、血圧低下は、ミダゾラム群 21 例中 8 例（38.1%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

ドルミカム[®]注射液の催眠鎮静剤としての添付文書には、循環動態に関して「警告」や「使用上の注意」の記載があり、てんかん重積状態を対象とした場合にも、同様の注意喚起が必要と考えられる。

3) ベネフィットとリスクのまとめ

国内でのてんかん重積状態に対する第一選択薬はジアゼパムとされているが、ミダゾラム注射液は、ジアゼパムが無効と考えられる小児のてんかん重積状態に対して高い発作消失率を示し、速効性で安全性の高い薬剤であると考えられる。また、ジアゼパムでは不可能な持続療法が本剤では可能であり、初期治療と同じ薬剤で維持治療ができるという点で合理的な治療手順であり、利便性の高い薬剤であると考えられる。本剤の副作用として、呼吸抑制や血圧低下がみられることがあるが、「てんかん治療ガイドライン」¹⁰⁾には、ミダゾラムは呼吸抑制や循環障害を起こしにくく、人工呼吸器なしに使用できることが記載されており、臨床上使いやすい薬剤であると考えられる。

2.5.7 参考文献

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*.1981;22:489-501. [資料番号 5.4-1]
- 2) Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67:1542-50. [資料番号 5.4-2]
- 3) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:792-8. [資料番号 5.4-3]
- 4) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7. [資料番号 5.4-4]
- 5) Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D, Niquet J, Liu H, Suchomelova L, et al. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:20-9. [資料番号 5.4-5]
- 6) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9.
- 7) 大澤真木子, 山野恒一, 相原正男, 泉達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 他. 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. 厚生労働科学研究費補助金「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 年度研究報告書. 2005:127-94. [資料番号 5.4-7]
- 8) Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41. [資料番号 5.4-8]
- 9) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2007;48:1133-7. [資料番号 5.4-9]
- 10) 第 8 章 てんかん重積状態. In: 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 東京: 医学書院; 2010. p.72-85. [資料番号 5.4-10]
- 11) 大澤真木子, 平野嘉子, 林北見. てんかん (けいれん) 重積状態の治療. *Modern Physician*. 2012; 3:345-55. [資料番号 5.4-11]
- 12) 日本小児神経学会. 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 (2009 年 6 月 4 日) [Internet] (Accessed 2012/11/1). [資料番号 5.4-12]
Available from: <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2009midazolam.html>
- 13) 日本小児神経学会. ミダゾラムのてんかん重積状態への適応の早期承認に関する要望 (2012 年 11 月 1 日) [Internet] (Accessed 2012/11/1). [資料番号 5.4-13]
Available from: <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2012midazolam.html>
- 14) 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. *てんかん研究*. 2005; 23: 2-13. [資料番号 5.4-14]
- 15) AF-0901 医薬品第 II 相試験終了後相談記録 (薬機審長発第 〇〇〇〇 号, 平成 〇〇 年 〇〇 月 〇〇 日). [資料番号 5.4-15]
- 16) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol*. 2002;17:907-9.

- 17) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*.2001;57:1036-42. [資料番号 5.4-16]
- 18) 大澤真木子, 服部圭太, 唐木克二, 伊藤康, 舟塚真, 永木茂, 他. けいれん発作頻発状態におけるミダゾラム静注治療の有用性に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 (小児臨床研究事業)「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年度研究報告書. 2005: 33-38. [資料番号 5.4-17]
- 19) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin. Pharmacokinet*. 1998; 35: 37-47. [資料番号 5.4-58]
- 20) 皆川公夫. けいれん重積に対するミダゾラムの使用法〔適応外〕. *小児内科*. 2004; 36: 800-4. [資料番号 5.4-59]