緒言

ロラゼパムはベンゾジアゼピン系の薬剤であり，γ-アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid: GABA)$_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することで，GABA$_A$ 受容体自体の構造を変化させ，その結果, 抑制性神経伝達物質である GABA の親和性を増大させるため, 抗不安作用, 鎮静作用, 抗けいれん作用を発揮すると考えられている。

本邦で，ロラゼパムは 1977 年に経口剤（ワイパックス®錠 0.5 mg，同錠 1.0 mg）が承認され，現在「神経症における不安・緊張・抑うつ」ならびに「心身症（自律神経失調症，心臓神経症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」の効能・効果で市販されている。注射剤（本剤）はオランダで 1976 年に承認されて以来長く使用されており, 有効性および安全性が確立している。また，教科書，治療ガイドラインおよび総説において，本剤は効果発現時間が長く安全性に大きな問題がないことから，成人および小児に対して，第 1 選択薬として推奨されている。

てんかん重積状態（status epilepticus: SE）は，国際抗てんかん連盟（The International League Against Epilepsy: ILAE）[1]により「発作がある程度以上に続くか，または，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 発作での発作持続時間は，これまでの診療ガイドラインでは 30 分以上[2]とされており，動物実験では，てんかん放電が 30 分以上続くと脳に損傷が起きることが知られている。日本神経学会が監修したてんかん治療ガイドライン 2010 では「これまで持続時間については，動物実験の結果，てんかん放電が 30～45 分以上続くと脳に損傷が起きることから，30 分とするのが一般的であるが，世界的に受け入れられる定義ではない。近年は発作が 10 分，5 分以上続けばてんかん重積状態と診断し，治療を始めるように推奨されている。」[3]としている。

現在，てんかん重積状態の第 1 選択薬として国内で使用されているジアゼパム静注薬は，効果持続時間が 20 分程度と短いため[3]，フェニトインが続いて投与されることが多い。一方，本剤は，効果持続時間が長く，単剤投与でもジアゼパム・フェニトイン併用と同等の効果があり[4,5]，医療現場の煩雑性を解消すると期待される。

本剤については日本てんかん学会および日本小児神経学会から，てんかん重積状態に対する開発要望書が厚生労働省に提出され，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，医療上の必要性が高いと判断されたことを受けて，2010 年 12 月 13 日に出された開発要請書に基づき，本邦での開発に着手した。

本剤はてんかん重積状態患者に対して，国内外の臨床試験で有効性，安全性および忍容性が確認された。したがって，本剤は，本邦においても，推奨用法・用量において，有効で安全かつ忍容性の高い第 1 選択薬となると考えられる。

以上のことから，以下の内容にてロラピタ静注 2mg（予定）の製造販売承認申請を行う。

申請品目：ロラピタ静注 2mg

効能・効果（案）：てんかん重積状態

用法・用量（案）：通常，成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて 1 回につき 4 mg

を追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。通常，生後 3 ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて 1 回につき 0.05 mg/kg を追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。

参考文献

1 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22(4): 489-501.

2 Working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993; 270(7): 854-9.

3 第 8 章てんかん重積状態. In: 日本神経学会監修, 「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.

4 Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, et al. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: A randomized controlled trial. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14(2): 162-8.

5 Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001; 345(9): 631-7.