

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ブコラム口腔用液2.5 mg、同口腔用液5 mg、同口腔用液
7.5 mg、同口腔用液10 mg
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日

[審 議 結 果]

令和2年8月27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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年8月17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] プコラム口腔用液 2.5 mg、同口腔用液 5 mg、同口腔用液 7.5 mg、同口腔用液 10 mg
[一般名] ミダゾラム
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL、1.0 mL、1.5 mL 又は 2.0 mL) 中にミダゾラム 2.5 mg、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を含有する口腔用液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 454 号、令和2年2月13日付け薬生薬審発 0213 第2号)
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] てんかん重積状態
[用法及び用量] 通常、修正在胎 52 週 (在胎週数+出生後週数) 以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年7月13日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ブコラム口腔用液 2.5 mg、同口腔用液 5 mg、同口腔用液 7.5 mg、同口腔用液 10 mg
[一般名] ミダゾラム
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL、1.0 mL、1.5 mL 又は 2.0 mL) 中にミダゾラム 2.5 mg、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を含有する口腔用液剤
[申請時の効能・効果] てんかん重積状態
[申請時の用法・用量] 通常、生後3カ月以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5 mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5 mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5 mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10 mg を頬粘膜投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 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	36
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	36

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 mLあたり原薬5 mgを含有する水性の口腔用液剤である。製剤には、 、 、 及び が添加剤として含まれる。製剤は、ポリプロピレン製シリンジに薬液を充填したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、 、 、 、表示、包装、試験及び保管工程からなり、重要工程として、 、 及び 工程が設定されている。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。

2.2.3 製剤の管理

製剤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、HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

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	3ロット	25℃	60%RH	淡褐色ポリプロピレン製シリンジ	24カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、淡褐色ポリプロピレン製シリンジに充填し、室温保存するとき2.5 mg 製剤では18 カ月、5 mg、7.5 mg 及び10 mg 製剤では24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 製剤の安定性について

機構は、20 年製造ロットを用いた安定性試験において、一部の規格の逸脱が報告されたことから、当該試験成績について、逸脱の原因も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、20 年製造ロットを用いた安定性試験について、以下のように説明した。

- 20 年製造ロットは、製造方法変更のためのバリデーション用に製造したロットであり、上市予定製剤と一部の製造工程（ 工程等）が異なる。
- 他の製造ロットの安定性試験ではチップキャップを下にしてシリンジを垂直方向に保管して実施したのに対し、20 年製造ロットを用いた安定性試験では二次包装を行わなかったため、シリンジを水平方向に保管して実施した。
- 20 年製造ロット（各用量3ロット、ただし7.5 mg 製剤のみ1ロット）を用いた加速試験において、3カ月時点では2.5 mg 製剤の純度試験（類縁物質）、5 mg 及び7.5 mg 製剤の含量、6カ月時点では2.5 mg 製剤の含量、性状、純度試験（類縁物質）及び総真菌数、5 mg、7.5 mg 及び10 mg 製剤の含量、性状及び純度試験（類縁物質）で規格値からの逸脱が認められた。また、長期保存試験においては、9カ月時点で5 mg 製剤の含量で規格値からの逸脱が認められた。

次に、申請者は、各項目における逸脱の原因について、それぞれ以下のように説明した。

- 含量：シリンジ構成部品からの本薬抽出実験⁸⁾を行い、5～10 mg 製剤に使用される 3 mL シリンジの構成部品から含量低下した量の 26～72%の本薬を回収した。抽出実験に使用したシリンジ本数が少なく、本薬の抽出量にばらつきは認められたが、シリンジの構成部品から低下した含量の最大 72%の本薬が抽出されたこと、特にプランジャーロッドストッパーから抽出されたことから、プランジャーロッドストッパーに本薬が吸収されたことが含量低下の主な原因と考える。チップキャップを下にして垂直方向に保管した場合には、シリンジ内の空気によってプランジャーロッドストッパーに薬液は接触しないが、水平方向に保管した場合にはプランジャーロッドストッパーに薬液が接触することから、製剤を水平方向に保管したことにより規格値を逸脱する含量低下が認められた可能性がある。また、■■■■工程の変更等の他の原因も検討したが、シリンジ構成部品への本薬の吸収以外に異常は認められなかった。なお、2.5 mg 製剤に使用される 1 mL シリンジは 3 mL シリンジとプランジャーロッドストッパーの材質が異なり、シリンジ構成部品からの本薬抽出量はわずかであり、2.5 mg 製剤の 1 ロットにおける加速試験 6 カ月時点での含量 (■■■ mg/mL) は規格下限値 (■■■ mg/mL) よりわずかに低かったが、残りの 2 ロットでは規格の範囲内 (■■■～■■■ mg/mL) であった。
- 類縁物質：本剤の規格及び試験方法に設定する純度試験と変更前の純度試験の両方の試験方法で測定を行った。変更前の純度試験においては保持時間の短いいくつかのピークが共溶出したが、これらのピークの同定はできず、類縁物質増加の原因は特定できなかった。一方で、本剤の規格及び試験方法に設定する純度試験においては、個々の類縁物質は規格の範囲内であった。
- 性状：薬液に■■■が認められ、高い保存温度が影響した可能性があるが、原因は特定されていない。紫外可視吸光度測定を行い、スペクトルパターンの評価を今後実施して検討する予定であり、2.5 mg 製剤のスペクトルのみが異なる場合には、プランジャーロッドストッパーからの抽出物である可能性、すべての用量のスペクトルが同じである場合には共通の類縁物質が生じている可能性がある。
- 総真菌数：規格逸脱調査では実験室エラーは確認されておらず、原因を特定できなかった。なお、同じ試料を再度試験した結果、規格に適合した。

機構は、本剤の保管方法及び今後の製剤の安定性に関する検討について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本剤の保管方法について、20■■■年製造ロット以外のロットを用いたこれまでの安定性試験においては、含量の規格の逸脱は確認されていないことも踏まえ、本邦ではチップキャップを下にして垂直方向にした状態で本剤を供給及び保管するように、包装容器に保管方向を明記する等の注意喚起を行うことを説明した。

次に、申請者は、実施中又は実施予定の製剤の安定性に関する検討について、以下のように説明した。

- 上市予定製剤と同一の製造方法の 2020 年製造ロット (各用量 1 ロット) を用いた加速試験及び長期保存試験を 2020 年■月■日に開始しており、3 カ月時点の試験成績は 20■■■年■月■日までに得ら

8) 加速試験条件下 (40°C/75%RH) ■カ月間水平方向に保管した 5 mg 製剤■本 (■ロット) を用いて、以下の各試験液につき定量法で本薬含量を測定した。なお、抽出溶媒にはメタノール又はアセトンを使用した。

試験液 A：シリンジから排出した薬液

試験液 B：薬液排出後、シリンジ内をリンスした液

試験液 C：プランジャーロッドストッパーをメスフラスコに入れ、抽出溶媒中で超音波処理した液

試験液 D：シリンジ外筒をいくつかに分割し、抽出溶媒で超音波処理した液

れる予定である。加えて、上市予定製剤と同一の製造方法の2.5 mg、5 mg及び10 mg製剤を用いた加速試験（各2ロット）及び長期保存試験（各1ロット）も今後実施予定である。

- 上市予定製剤と同一の製造方法の製剤（各用量1ロット）を用いて2018年及び2019年の年次安定性試験として長期保存試験を実施中である。
- 現在の■■■■社製シリンジからプランジャーロッドストッパーの材質が異なる■■■■社製シリンジに変更する計画であり、チップキャップを下にした状態及び薬液とプランジャーロッドストッパーの接触が最大となるチップキャップを上にした状態での加速試験条件下の予備安定性試験も含めて■■■■社製シリンジの材質の適合性評価を行う。

機構は、本剤の供給及び保管について包装容器に保管方向を明記する等の注意喚起が行われること、今後、以下の点を含め、保管する方向を管理する必要のない製剤の開発を引き続き検討し、可能な限り速やかに切り替える等、適切な対応がとられることを前提とすれば、本剤の対象疾患は希少かつ重篤な疾患であることを考慮して、提示された製剤の有効期間は受入れ可能であると考える。

- 2020年製造ロットを用いて2020年■月■日に開始した加速試験の3カ月時点の試験成績において20■■年製造ロットと同様の含量低下傾向及び規格の逸脱が認められないことを製造販売開始前までに確認すること。
- 上市予定製剤と同一の製造方法で製造した2.5 mg、5 mg及び10 mg製剤各2ロットで追加の加速試験を可能な限り速やかに開始し、長期保存試験や2020年■月■日に開始した加速試験も含め20■■年製造ロットと同様の含量低下傾向及び規格の逸脱が認められないことを確認すること。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の新たな非臨床薬理試験は実施されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収及び代謝に関する試験成績が提出された。本薬の分布、代謝及び排泄に関しては、既承認の本薬注射剤（販売名：ドルミカム®注射液10 mg、ミダフレッサ®静注0.1%）の承認審査時に評価されていることから、主な試験のみを記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性ウサギ（4例/群）に本薬0.25 mg/kgを単回舌下又は静脈内投与したとき、血漿中の本薬未変化体濃度は表2のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは127%であった（参考CTD 4.2.2.2-2: Eur J Pharm Biopharm 2012; 81: 178-83）。

表2 雄性ウサギに本薬を経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	評価例数	AUC _{0-∞} (ng·min/mL)	CL (L/min)	V _{d,ss} (L)	t _{1/2} (min) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	t _{max} (min) ^{a)}
静脈内	4	7250 ± 1210	0.14 ± 0.02	14 ± 5	88 [67, 144]	314 [240, 470]	-
舌下	4	9210 ± 2440	-	-	83 [72, 91]	63 [55, 82]	23 [15, 30]

平均値±標準偏差、

a) 中央値 [最小値, 最大値]

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、本薬の全身毒性については既承認の本薬注射剤において評価されていることから、本申請においては小児への頬粘膜投与時の安全性を補完することを目的に、幼若ラットにおける経口投与毒性試験の成績が評価資料として提出された。

5.1 単回投与毒性試験

幼若ラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 3）。急性症状として中枢神経系抑制に関連する一般状態の変化が認められた。

表 3 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (CD BR、2 週齢)	経口	0 ^{a)} 、10 ^{a)} 、20 ^{a)} 、40 ^{a)} 、60 ^{a)} 0 ^{b)} 、10 ^{b)} 、20 ^{b)} 、40 ^{b)} 、60 ^{b)}	死亡 ^{c)} : 0 ^{a)} (8/10 例)、0 ^{b)} (2/10 例)、60 ^{a)} mg/kg (10/10 例)、60 ^{b)} mg/kg (9/10 例) ≥10: 自発運動低下、遅延正向反射、筋弛緩、呼吸抑制、正向反射の消失、振戦	60	4.2.3.1-4

a) 溶媒: チェリーシロップ

b) 溶媒: トウティフルッティシロップ

c) 本薬群及び溶媒群において死亡が認められており、製剤中の大量のソルビトールにより組織から体液が胃・腸管腔へ移動することにより生じた溶媒による影響と考えられた。本薬群で溶媒群に比べわずかに死亡率が増加しているが、鎮静作用により対応行動がとれなかったことが原因であると考察されている。

5.2 反復投与毒性試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 4）。主な所見として自発運動の低下が認められた。

表 4 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD、2 週齢)	経口	2 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、10	≥5: 自発運動低下、コレステロールの増加、肝重量増加	- ^{b)}	4.2.3.2-2

a) 溶媒: チェリーシロップ

b) 無毒性量は求められていない。

c) トキシコキネティクスは実施されていない。ラットにおいて忍容性がみられた用量 10 mg/kg は、小児における頬粘膜投与での予定用量 2.5~10 mg に対して、体重換算で約 6~21 倍、体表面積換算で 1.4~5 倍に相当する。

5.3 局所刺激性試験

頬粘膜における局所刺激性を評価する試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 頬粘膜における局所刺激性について

申請者は、以下に示す非臨床試験や臨床試験を踏まえ、本剤の本薬濃度 (0.5%) において、頬粘膜に対する刺激性の懸念は低いことから、頬粘膜における局所刺激性を評価する試験を実施しなかったことを説明した。

- 0.5%の本薬溶液 (pH3.3) をウサギ眼瞼に点眼投与したとき、結膜に軽度の充血が 1/3 例に一過性に認められたのみで「実質的に陰性」と判断されていることが報告されており (薬理と治療 1985; 13:

1041-59)、重層扁平上皮の被覆から成る頬粘膜と組織学的に共通する眼粘膜に投与した結果から、局所刺激性に大きな懸念は認められていないこと。

- 幼若ラットを用いた本薬の毒性試験において 40 mg/kg までの用量を単回経口投与したとき、剖検時に肉眼的変化を認めず、10 mg/kg までの用量で 2 週間投与しても投与部位である胃の肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において投与に関連する変化は観察されなかったこと (5.1 及び 5.2 参照)。
- けいれん性てんかん重積状態の小児患者に本剤を頬粘膜投与した国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験及び CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験) 及び小児を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.3.2-1: MID001 試験) において、頬粘膜刺激に関連する有害事象⁹⁾の報告は認められなかったこと (7.R.3.1 参照)。
- 本剤は酸性の製剤であり、エアロゾルでの頬粘膜投与及び鼻腔内投与がなされた小児において、咳嗽、空嘔吐、咽頭痛等の局所刺激性症状が報告 (Ann Emerg Med 2011; 58: 323-9) されており、誤って気道への曝露が生じた場合には酸刺激による局所刺激性症状が生じる可能性があるが、溶液での頬粘膜投与である本剤は気道への曝露は起こりにくいと考えられること。

機構は、本剤の本薬濃度 (0.5%) において、頬粘膜に対する刺激性の懸念は低いとの申請者の説明を了承し、提出された毒性試験成績において、特段の問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の本薬未変化体濃度及び 1-OH 体濃度は LC/MS/MS (定量下限: 0.1 ng/mL) にて測定された。主な臨床試験では市販予定製剤が使用された。

6.1.1 バイオアベイラビリティ

重度の熱帯熱マラリアによるけいれん発作を有する 7 カ月～5 歳の外国人患児 (薬物動態評価例数: 静脈内投与 12 例、頬粘膜投与 8 例) を対象に、本薬 (5 mg/mL) 0.3 mg/kg を静脈内又は頬粘膜に単回投与したとき、血漿中本薬未変化体の C_{max} の平均値 [95%CI] はそれぞれ 481 [358, 554] 及び 186 [64, 394] ng/mL、 AUC_{∞} の平均値 [95%CI] はそれぞれ 596 [327, 865] 及び 518 [294, 741] ng·h/mL であり、頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 87%であった (参考 CTD 5.3.5.2-3: Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 529-38)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 8 例) を対象に、本薬 5 mg (1 mg/mL を 5 mL) を静脈内又は本薬 5 mg (5 mg/mL を 1 mL) を頬粘膜に単回投与したとき、血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ 118.8 [75.7, 155.7] 及び 55.9 [35.6, 77.9] ng/mL (平均値 [最小値, 最大値])、 AUC_{∞} はそれぞれ 250.3 ± 63.0 及び 186.5 ± 29.6 ng·h/mL (平均値 ± 標準偏差) であり、頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 74.5%であった (参考 CTD 5.3.1.1-1: Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 203-6)。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 (生後 3 カ月 (修正在胎 52 週) ～18 歳) を対象とした国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験) 及び PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3: PopPK Report 301 study) の成績が提出された。また、参考資料として、小児を対象とした海外第Ⅱ相

9) MedDRA PT 「口内炎」、「口腔内痛」、「口腔内潰瘍形成」に該当する事象

試験（参考 CTD 5.3.3.2-1: MID001 試験）、海外の公表文献¹⁰⁾等が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみ記載する。

6.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3: PopPK Report 301 study)

海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-1 : MID001 試験）及び国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）で得られた本薬未変化体及び主要代謝物である 1-OH 体の血漿中濃度データ（66 例、308 測定点）を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬未変化体はラグタイムありの 1 次速度の吸収及び 1 次消失を示す 2-コンパートメントモデルにより記述され、1-OH 体は 1 次消失を示す 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量探索の結果¹¹⁾、未変化体では CL/F に対して年齢及び CYP3A4 誘導剤の有無、Vc/F に対して年齢が共変量として選択され、1-OH 体では CL/F に対して年齢、Vc/F に対して年齢及び人種（日本人/外国人）が共変量として選択された。PPK 解析により算出した SHP615-301 試験における日本人患児の年齢区分別の血漿中の未変化体及び 1-OH 体の薬物動態パラメータの推定値は表 5 のとおりであった。

表 5 日本人患児に本剤を頬粘膜投与したときの年齢区分別の未変化体及び 1-OH 体の薬物動態パラメータの推定値

	年齢区分	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min) ^{a)}	t _{1/2} (min)	AUC _∞ (ng·min/mL)
未変化体	生後 3 カ月以上 1 歳未満	3	69.0 ± 26.9	20.5 [17.5, 22.5]	201 ± 89.6	7174 ± 5441
	1 歳以上 5 歳未満	8	79.8 ± 16.4	20.5 [15.5, 26.0]	130 ± 37.6	5231 ± 1559
	5 歳以上 10 歳未満	5	80.6 ± 10.1	20.0 [18.5, 28.0]	107 ± 24.6	6036 ± 2037
1-OH 体	生後 3 カ月以上 1 歳未満	3	17.0 ± 5.83	73.5 [57.0, 80.0]	214 ± 109	5606 ± 2172
	1 歳以上 5 歳未満	8	43.0 ± 20.6	59.0 [45.0, 75.5]	126 ± 33.2	9103 ± 6818
	5 歳以上 10 歳未満	5	21.4 ± 11.7	59.5 [47.0, 106]	102 ± 29.0	3686 ± 1221

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

用法・用量は、生後 3 カ月以上 1 歳未満には本剤 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満には本剤 5 mg、5 歳以上 10 歳未満には本剤 7.5 mg を単回頬粘膜投与するとされた。なお、10 歳以上の血漿中濃度データは得られていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態の比較について

国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）の用量が、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-1: MID001 試験）に基づき設定されていたことから、機構は、日本人と外国人における薬物動態の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3) より算出した日本人及び外国人小児患者における本薬未変化体及び 1-OH 体の薬物動態パラメータについては、1-OH 体の Vc/F のみに人種が共変量として選択されており、それ以外の薬物動態パラメータでは人種は共変量として選択されなかった。
- 日本人では外国人と比べて 1-OH 体の Vc/F が 2.42 倍大きいことが推定された。
- しかしながら以下の点を踏まえると、本剤の薬物動態において民族差が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

➤ PPK 解析に用いられた外国人患児を対象とした海外 MID001 試験及び日本人患児を対象とした国内 SHP615-301 試験において、カルバマゼピン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、ルフィナミド、スチリペントール等の CYP3A4 誘導剤が併用された割合は、日本人で 75%、外国人で 0%

10) 参考 CTD 5.3.4.1-1: Epilepsia 1998; 39: 290-4、参考 CTD 5.3.5.2-3: Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 529-38、参考 CTD 5.3.1.1-1: Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 203-6

11) 頬粘膜から吸収される割合、CL/F 及び Vc/F に対する共変量として年齢を組み込んだ上で、体重、性別、日本人/外国人、CYP3A4 誘導剤の有無、CYP3A4 阻害剤の有無について検討された。

であり、CYP3A4 誘導剤の併用状況の差異が、1-OH 体の薬物動態パラメータの推定値に影響を及ぼした可能性がある。

- ▶ PPK 解析を用いて人種（日本人／外国人）が 1-OH 体の C_{max} 及び AUC_{∞} に及ぼす影響をシミュレーション¹²⁾した結果、1-OH 体の AUC_{∞} は日本人で約 5% 低下し、 C_{max} の差異も日本人で 32% 低下することが予測され、1-OH 体の活性は未変化体の約 50% であることを考慮すると、薬物動態の民族差が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- ▶ 本薬は主に CYP3A4 により代謝されるが、個体差や人種差に寄与する CYP3A4 の遺伝多型は報告されていない。

以上より、日本人と外国人における本薬及び 1-OH 体の薬物動態に差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 年齢区分別の固定用量とすることについて

申請用法・用量において本剤の用量は年齢区分別の固定用量として設定されていることから、機構は、臨床薬理学的観点から各年齢区分における用量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、以下のように説明した。

- 個々の体重に基づく投与が困難である在宅（医療機関外）及び緊急な治療を要する状況において、簡便かつ迅速な投与を可能とすることを考慮し、国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）では、欧州の承認用法・用量（本剤を生後 3 カ月以上 1 歳未満には 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満には 5 mg、5 歳以上 10 歳未満には 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満には 10 mg）を参考に、同様の年齢区分別の固定用量とした。また、各年齢区分における用量については、各年齢区分における標準体重等の情報を参考に、当時の国内ガイドライン（てんかん診療ガイドライン 2010. 診断と治療社; 2010）において本薬で推奨されている 0.3 mg/kg と同程度となるように設定した。
- 本剤を単回頬粘膜投与したときの薬物動態について、PBPK モデル¹³⁾を用いてシミュレーション¹⁴⁾した結果、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} は表 6 のとおりであり、年齢区分ごとの曝露量に大きな差異は認められなかった。

表 6 PBPK モデルを用いてシミュレーションした本剤頬粘膜投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータの推定値

年齢区分	用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
生後 3 カ月以上 1 歳未満	2.5	105 [37.2, 214]	248 [67.8, 556]
1 歳以上 5 歳未満	5	117 [43.8, 229]	263 [72.1, 564]
5 歳以上 10 歳未満	7.5	117 [42.8, 228]	274 [76.9, 611]
10 歳以上 18 歳未満	10	113 [46.5, 221]	318 [126, 663]

平均値 [5%タイル値、95%タイル値]

- PPK 解析（CTD 5.3.3.5-3）を用いて推定した年齢区分別に用量を固定した際の血漿中の本薬未変化体濃度の薬物動態パラメータについて、年齢による大きな差異は認められなかった（表 5）。

以上より、年齢区分別に設定された用量について臨床薬理学的観点から特段の問題はないと考える。

12) 10000 回のモンテカルロシミュレーションにより、対照患者（年齢の中央値 3 歳、併用薬なし及び外国人）に対する C_{max} の比を算出した。

13) 解析には Simcyp version 17 が使用された。本薬の吸収モデルには一次吸収モデルを選択し、頬吸収と嚥下されて経口吸収される場合についてそれぞれ設定された。嚥下され下部消化管から経口吸収される割合については、海外第Ⅱ相試験に基づき、成人：36%、10 歳以上 17 歳以下：64.5%及び生後 3 カ月以上 10 歳未満：89%と設定された。分布モデルには full PBPK モデルを選択した。吸収以外の本薬の薬物パラメータ、生理学的パラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

14) 年齢区分ごとに、男女の比率は 1:1 で 1000 例分のモンテカルロシミュレーションを行った。

機構は、国内 SHP615-301 試験は生後 3 カ月（修正在胎 52 週）以上かつ体重 5 kg 超の患者を対象として実施されたことを踏まえ、体重が 5 kg 以下の患者に対しても年齢区分別の固定用量とすることが適切であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の投与対象となる年齢のうち、最低年齢である生後 3 カ月の男児び女児の体重の 3 パーセントイルは、日本人の小児・青少年期の標準体重データ¹⁵⁾でそれぞれ 4.85 及び 4.57 kg と報告されている。体重の 3 パーセントイルを基に当該年齢区分での本剤の投与量 2.5 mg の体重換算量を計算すると、男児及び女児でそれぞれ 0.52 及び 0.55 mg/kg となり、国内外ガイドライン（小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017、Prehosp Emerg Care. 2014; 18 Suppl 1: 15-24 等）における本薬類粘膜投与の推奨用量の範囲である 0.2~0.5 mg/kg と大きく異なる。
- 本薬類粘膜投与時の C_{max} は本薬静脈内投与時の C_{max} の 39~47%と報告されており（6.1.1 参照）、既承認の本薬静注剤（ミダフレッサ[®]静注 0.1%）の投与 1 回あたりの用量は最大 0.3 mg/kg であることから、本剤を 0.55 mg/kg で投与した場合の C_{max} は既存の本薬静注剤の C_{max} を超えないと推測される。また、ミダフレッサ[®]静注 0.1%の累積用量の上限は 0.6 mg/kg であること及び類粘膜投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが 74.5%（6.1.1 参照）であったことから、本剤を 0.55 mg/kg で類粘膜投与した場合の AUC は既承認の本薬静注剤の累積用量に対する AUC の範囲内と推測される。
- 体重 5 kg 以下の患者に対する本剤の投与実績のデータは得られていないが、欧州の添付文書においては体重の下限に関する注意喚起を設定せずに使用されており、体重 5 kg 以下の患者に対する懸念等は報告されていない。

以上より、生後 3 カ月以上 1 歳未満で 5 kg 以下の患者に対する用法・用量について注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

体重が 5 kg 以下の患者における投与実績のデータは得られていないが、生後 3 カ月（修正在胎 52 週）以上で体重が 5 kg 以下の患者に本剤 2.5 mg を投与したときの曝露量は既承認の本薬静注剤における承認用法・用量の曝露の範囲を大きく超えないと考えられることから、5 kg 以下の患者に対する用量を 2.5 mg とすることは可能との申請者の考えについて、臨床薬理学的観点から大きな問題はない。なお、申請用法・用量の適切性については、臨床試験成績等も踏まえて、引き続き議論する（7.R.5 参照）。

6.R.3 肝機能障害患者の注意喚起について

機構は、既承認の本薬静注剤では重度の肝機能障害を有する患者は禁忌に設定されていないが、本剤では重度の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定した理由について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤を肝機能障害患者に投与した際の血中濃度について検討した公表文献等はなく、肝機能障害患者における本剤のリスクを既承認の本薬静注剤と比較することは困難であるが、現時点では既承認の本薬静注剤と比較して本剤で肝機能障害患者におけるリスクが高いという情報は得られていないことを説明した。

15) 厚生労働省 人口動態調査（平成 28 年 10 月 1 日）

その上で申請者は、以下の点を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定したことを説明した。

- 肝機能障害患者に本薬を投与したときの薬物動態に関する公表文献は複数報告¹⁶⁾されている。健康成人及び肝硬変患者(各7例)に本薬7.5mgを単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度について、AUC(平均値±標準偏差)はそれぞれ298±25及び543±93 µg·mL/h、CL(平均値±標準偏差)はそれぞれ5.63±0.43及び3.34±0.60 mL/min/kg、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差)はそれぞれ3.80±0.61及び7.36±1.22 hであり、肝硬変患者において本薬の排泄は遅延したとの報告がある(J Clin Pharmacol 1989; 29: 272-7)。また、健康成人(8例)及び重度のアルコール性肝硬変患者(7例)に本薬0.075 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度について、CL(平均値±標準偏差)はそれぞれ10.4±1.3及び5.4±1.0 mL/min/kg、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差)はそれぞれ1.6±0.3及び3.9±0.8 hであり、健康成人と比較して重度のアルコール性肝硬変患者においてCLは約1/2倍となり、 $t_{1/2}$ は約2倍になったとの報告がある(Gut 1986; 27: 190-5)。
- したがって、重度の肝機能障害を有する患者では本薬の消失が遅延し、中枢神経系抑制作用が増強又は遷延する可能性があると考えられる。
- 欧州では、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬及び催眠薬の添付文書に関するガイドライン(European Medicines Agency, Summary of Product Characteristics for Benzodiazepines as Anxiolytics or Hypnotics, 5/318/EEC as amended, 65/65/EEC as amended, 1994)において、重度の肝機能障害患者では脳症を引き起こす可能性があるために投与対象には含めないことが記載されており、当該ガイドラインに準じて、欧州の本剤の添付文書では、重度の肝機能障害を有する患者は禁忌に設定されている。

機構は、以下のように考える。

- 公表文献等の情報から本剤を重度の肝機能障害患者に投与したときの排泄が遅延する可能性があることから、肝機能障害を有する患者では本剤の排泄が遅延する可能性について添付文書において注意喚起する必要がある。
- 重度の肝機能障害患者を禁忌に設定する必要性について、本剤の用量は体重当たりの用量が臨床試験計画当時の国内ガイドライン(てんかん診療ガイドライン2010. 医学書院; 2010)において本薬で推奨されている0.3 mg/kgと同程度となるように設定されており(6.R.2 参照)、既承認の本薬静注剤では重度の肝機能障害患者は禁忌に設定されていない。
- しかしながら、本剤はシリンジ液剤の全量を頬粘膜に投与する製剤であり、既承認の本薬静注剤の体重換算用量ではなく、年齢区分別の固定用量とされていることから、同じ年齢区分においても体重が低い患者では既承認の本薬静注剤より曝露が高くなる可能性もある。一方、本薬静注剤は医療機関において体重換算用量で投与する製剤であり、重度の肝機能障害患者に投与して曝露が高くなり副作用が生じた場合においても、即座の対応が可能である。
- 以上及び本剤は頬粘膜投与の製剤であり医療機関外でも投与されることを踏まえると、重度の肝機能障害患者を禁忌に設定することに問題はないと考えるが、本剤は緊急な治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤でもあることから、禁忌に設定することの必要性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

16) J Clin Pharmacol 1989; 29: 272-7、Gut 1986; 27: 190-5、J Zhejiang Univ Sci B 2014; 15: 743-9、Br J Clin Pharmacol 2014; 77: 160-9

6.R.4 薬物相互作用の注意喚起について

機構は、既承認の本薬注射剤では併用注意にグレープフルーツジュースは設定されていないが、本剤で併用注意に設定した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- グレープフルーツジュース摂取後に本薬を静脈内投与したところ、本薬の薬物動態及び薬力学的作用には影響がなかったという報告（Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 20-8）がある。
- 静脈内又は筋肉内に投与される既承認の本薬注射剤とは異なり、本剤は頬粘膜投与であるため、一部は嚥下されて腸管で吸収される可能性がある。
- 現時点でグレープフルーツジュースを飲んだ後に本剤を投与した際の曝露量に関する公表文献等の情報はなく、曝露量の増加の程度は不明であるものの、腸管におけるグレープフルーツジュースの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性がある。

以上より、グレープフルーツジュースを併用注意に設定した。

機構は、本剤は頬粘膜投与製剤であるが、一部は嚥下され消化管からも吸収される可能性があり、グレープフルーツジュースとの併用により CYP3A4 で代謝される本剤の薬物動態が影響を受ける可能性があると考え、グレープフルーツジュースを併用注意に設定する旨の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。その他参考資料として、海外第 II 相試験 1 試験の成績及び海外で実施された臨床試験の公表文献が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	SHP615-301 試験 5.3.5.2-1	III	けいれん性てんかん重積状態を有する患者 (修正在胎 52 週以上 18 歳未満)	25	単回頬粘膜投与 2.5 mg : 生後 3 カ月 (修正在胎 52 週) 以上 1 歳未満 5 mg : 1 歳以上 5 歳未満 7.5 mg : 5 歳以上 10 歳未満 10 mg : 10 歳以上 18 歳未満	有効性 安全性 薬物動態
	国内	SHP615-302 試験 5.3.5.2-2	III	けいれん性てんかん重積状態を有する患者 (生後 6 カ月超 18 歳未満)	3	単回頬粘膜投与 2.5 mg : 生後 6 カ月超 1 歳未満 5 mg : 1 歳以上 5 歳未満 7.5 mg : 5 歳以上 10 歳未満 10 mg : 10 歳以上 18 歳未満	有効性 安全性
参考	海外	MID001 試験 5.3.3.2-1	II	待機的手術を受ける生後 3 カ月以上 18 歳未満の小児	53	4.5 kg 未満 : 投与しない 4.5~6.2 kg : 1 mg (0.2 mL) 6.3~8.5 kg : 1.5 mg (0.3 mL) 8.6~11 kg : 2 mg (0.4 mL) 11.1~15 kg : 2.5 mg (0.5 mL) 15.1~20 kg : 3.5 mg (0.7 mL) 21~31 kg : 5 mg (1 mL) 32~41 kg : 7.5 mg (1.5 mL) 42 kg 以上 : 10 mg (2 mL)	薬物動態 安全性

7.1 国内第 III 相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験<2017 年 10 月~2019 年 8 月>)

生後3カ月（修正在胎52週）以上18歳未満で体重5kg超のけいれん性てんかん重積状態を有する¹⁷⁾日本人患者（目標症例数25例¹⁸⁾を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、けいれん性てんかん重積状態時に、生後3カ月（修正在胎52週）以上1歳未満の被験者には本剤2.5mg、1歳以上5歳未満の被験者には本剤5mg、5歳以上10歳未満の被験者には本剤7.5mg、10歳以上18歳未満の被験者には本剤10mgを医療機関において単回頬粘膜投与¹⁹⁾すると設定された。投与後24時間の治療期間及び治験薬投与から7日間のフォローアップ期間が設定された。

総投与症例25例全例が安全性解析対象集団及びFASであった。中止例は認められなかった。

主要評価項目であるFASにおける奏効率²⁰⁾ [95%CI] は80.0 [64.3, 95.7] % (20/25例) であり、95%CIの下限値は事前に規定した閾値 (30%) ²¹⁾を上回った。

副次評価項目であるFASにおける発作が本剤投与後1時間以上、4時間以上、及び6時間以上認められなかった被験者の割合 [95%CI] は、それぞれ68.0 [49.7, 86.3] % (17/25例)、36.0 [17.2, 54.8] % (9/25例)、及び32.0 [13.7, 50.3] % (8/25例)であった。また、本剤投与後、1分以内、2分以内、3分以内、5分以内、6分以内、7分以内及び10分以内に発作消失が認められた被験者の累積割合の推定値 [95%CI] は、それぞれ20.0 [7.1, 37.6]、32.0 [14.9, 50.6]、48.0 [27.3, 66.1]、64.0 [41.4, 79.8]、68.0 [45.1, 82.9]、80.0 [57.0, 91.5] 及び84.0 [60.8, 94.1] %であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与例の36.0% (9/25例)に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は3例（群発発作、てんかん重積状態及び呼吸抑制各1例）に認められ、呼吸抑制（1例）については、治験薬との因果関係は否定されていない。

本剤との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12.0% (3/25例)に認められ、その内訳は下痢、鎮静及び呼吸抑制、各1例であった。

バイタルサイン（脈拍、血圧、体温及び呼吸数）、12誘導心電図及び酸素飽和度について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験<2018年4月～継続中(データカットオフ2019年8月)>)

17) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態（二次性全般化発作の重積状態を含む）が、治験薬投与開始時点で持続している患者

- ・けいれん性てんかん発作が1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん性発作が継続している
- ・意識が回復することなく連続して2回以上のけいれん性てんかん発作が発現し、現在もけいれん性発作が継続している
- ・単発のけいれん性てんかん発作が5分以上継続している

18) 生後3カ月（修正在胎（在胎週数+出生後週数）52週）以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満の各年齢区分につき3例以上

19) 歯肉と頬の内側の空間に緩徐に注入した。場合により、用量を分割して口腔内の両側に半量ずつ注入した。

20) 目に見える発作が治験薬の単回投与後10分以内に停止し、かつ目に見える発作が治験薬の単回投与後30分間認められなかった被験者の割合

21) 発作消失の定義が同様であり本薬頬粘膜投与とジアゼパム直腸投与時の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（Mpimbazaらの臨床試験（参考CTD 5.3.5.1-1）、McIntyreらの臨床試験（参考CTD 5.3.5.1-2）、Scottらの臨床試験（参考CTD 5.3.5.1-3））におけるジアゼパム群での有効率が27～59%であったことから、奏効率の閾値は30%と設定された。

国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）を完了した生後 6 カ月超 18 歳未満のけいれん性 てんかん重積状態を有する¹⁷⁾日本人患者を対象に、医療機関外において保護者等²²⁾が本剤を頬粘膜投与した際の有効性及び安全性を評価するため、多施設共同非盲検非対照継続試験が実施された。

用法・用量は、生後 6 カ月超 1 歳未満の被験者には本剤 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の被験者には本剤 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の被験者には本剤 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の被験者には本剤 10 mg を単回頬粘膜投与¹⁹⁾すると設定された。投与後 24 時間の治療期間とその後 1 週間のフォローアップ期間で構成された。

本剤投与例 2 例²³⁾が安全性解析対象集団及び FAS であった。中止例は認められなかった。

主要評価項目である奏効率について、FAS の 2 例はいずれも奏効した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は本剤投与例 2 例全例に認められ、死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。本剤との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 2 例全例に認められ、内訳は傾眠及び悪心・嘔吐、各 1 例であった。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び酸素飽和度について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 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、以下のように説明した。

- てんかん重積状態は、「発作停止機構の破綻、あるいは (t1²⁴) 時点以降の) 異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また、発作型や持続時間によっては、(t2²⁵) 時点以降に) 神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と国際抗てんかん連盟 (ILAE) において定義されている (Epilepsia 2015; 56: 1515-23)。
- てんかん発作は通常 1~2 分以内で停止することが多いが、けいれん発作が 5 分以上持続すると自然停止しにくく、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになっている (てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018)。また、けいれん発作が 30 分以上持続すると長期的な後遺障害を残す可能性が指摘されており、国内外のガイドラインでは、けいれん発作が 5 分以上持続する場合には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 (Epilepsia 2015; 56: 1515-23、てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018)。
- てんかん診療ガイドライン (てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018) では、ジアゼパム静脈内投与及びロラゼパム静脈内投与と並び、本薬静脈内投与が小児患者を含む早期てんかん重積状態の第一選択薬として推奨されている。小児けいれん重積治療ガイドライン (小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017) においても、ジアゼパム静脈内投与と本薬静脈内投与が

22) 適切なトレーニング/教育を受け、本試験へ参加する資格があると試験担当医師が判断し、かつ以下の事項を行う意思がある患者の親、保護者又は法定代理人

・本剤投与を適切に行い、患者の安全確保に必要な指示に従う。

・患者日誌に発作と本剤投与に関する情報（発作の発現時刻、発作のタイプ、本剤投与に要した時間、本剤投与から発作消失までの時間など）を記録する。

23) 3 例目 (てんかん患者) に対して投与され、治療薬は奏効した。本剤単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤単回投与後 1 時間以上認められなかったが、単回投与後 4 時間までに発作が認められた。本剤投与から発作消失までの時間及び意識回復までの時間はいずれも 5 分であった。有害事象 (臨床検査値異常を含む) は認められなかった (20██ 年 █ 月 █ 日時点)。

24) けいれん発作が自然停止しがたくなる発作持続時間

25) 脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間

第一選択薬として推奨されている。ただし、緊急的な治療を要する状況や乳幼児では、静脈確保が困難な場合も多いことから、両ガイドラインにおいて、静脈確保が困難な場合の治療として、ジアゼパム注腸や小児での本薬の鼻腔・口腔内投与及び筋注が、いずれも適応外使用であるが、推奨されている。

- 本邦において、発作開始から医療機関における治療開始までに 30 分以上経過していることが多いことが報告されている（日本小児科学会雑誌 2015; 119: 1226-32）。てんかん重積状態の既往のある小児において、重積化を防ぐために早期に治療を開始するためには、医療機関への搬送前に保護者等により投与することが必要になる。
- 現在、てんかん重積状態に対して医療機関外で使用可能な治療薬として、抱水クロラールの坐剤及び注腸液、ジアゼパムの坐剤及びフェノバルビタールの坐剤があるが、抱水クロラール及びジアゼパムは、急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとされている。また、フェノバルビタールは、単回投与ではけいれん抑制効果が期待できないこと、医療機関搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制等の有害事象を強めるおそれもあることから、急性けいれん発作治療の目的では推奨されていない（小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017）。
- 国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）において、医療機関内でけいれん性てんかん重積状態の患者に本剤を投与したとき、本剤の有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。なお、海外臨床試験²⁶⁾において、本薬の頬粘膜投与はジアゼパムの静脈内投与と比較して有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことが報告されている（7.R.2.2 参照）。また、国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）において、医療機関外で保護者等がけいれん性てんかん重積状態の患者に本剤を投与したとき、本剤の有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。
- 本剤は、欧州を含む 33 の国又は地域において、3 カ月以上 18 歳未満の小児患者に対し、持続性の急性けいれん性発作に対する治療を効能・効果として承認され、医療機関内における早期てんかん重積状態の治療の治療薬としてだけでなく、医療機関外で投与可能な治療薬として使用されている²⁷⁾。さらに、本薬頬粘膜投与は、海外の主なガイドライン（Paediatr Child Health 2011; 16: 91-7、NICE ガイドライン）において、医療機関外での治療選択肢として推奨されている。
- 以上より、頬粘膜投与製剤である本剤は、既存の本薬製剤と比較して静脈確保が必要ない製剤として、てんかん重積状態の小児に対する第一選択薬のうち、新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、本剤は既存の本薬製剤と比較して静脈確保が必要ない製剤として、てんかん重積状態の小児に対する第一選択薬として、新たな治療選択肢の一つになり得ると考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）の試験デザインについて

申請者は、国内 SHP615-301 試験を非盲検非対照試験として実施したことについて、以下のように説明している。

- てんかん重積状態は重篤かつ患者数が非常に限定されている希少な疾患である。

26) Talukdar 及び Chakrabarty の臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-6）、Tonekaboni らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-7）

27) 生後 3～6 カ月の乳児は医療機関での使用に限定

- 小児てんかん重積状態の患者を対象として実施された既承認の本薬静注剤の臨床試験の実施状況等を参考に、本剤の治験実施可能性の検討を行った結果、実現可能な症例組入れ速度は2年で1施設1症例、施設数は約20施設程度と想定され、組入れ可能な症例数は20例程度であった。
- 本薬頬粘膜投与による小児のてんかん重積状態の治療に関して、十分な有効性及び安全性に関する臨床試験の公表文献が蓄積し、それらの試験成績をもとに欧州では本剤が承認されていることから（European Medicines Agency, Assessment report, EMA/662938/2011, 2011）、非盲検非対照試験であっても、それらの試験結果と比較することで本剤の有効性及び安全性は説明可能と考えた。
- なお、既承認の本薬静注剤及びロラゼパム静注剤のてんかん重積状態に係る臨床試験においても、国内臨床試験では国内外の公表文献とガイドラインにおける第一選択薬又は第二選択薬との位置付けから、国内臨床試験は非盲検非対照試験として実施されていた（平成26年8月8日付けミダフレッサ静注0.1%審査報告書、平成30年8月14日付けロラピタ静注2mg審査報告書）。

機構は、国内 SHP615-301 試験における選択基準、並びに主要評価項目における発作消失の定義及び閾値設定について、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、まず選択基準について、検討にあたり以下の点を考慮したことを説明し、てんかん重積状態に係る選択基準は適切であったと考えることを説明した。

- 国内 SHP615-301 試験の選択基準では、「けいれん性のてんかん発作が1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん性発作が継続している状態」、「意識が回復することなく連続して2回以上のけいれん性のてんかん発作が発現し、現在もけいれん性発作が継続している状態」又は「単発のけいれん性のてんかん発作が5分以上継続している状態」のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態（二次性全般化発作の重積状態を含む）と設定した。
- 発作型について、本申請において参考資料とした欧州の承認申請に用いられた海外臨床試験のうち、Mpimbaza らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-1）、Scott らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-3）及び Baysun らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-4）で評価された発作型の大多数は全般性強直間代発作であった。そのため、これらの海外臨床試験との比較可能性を担保するため、国内 SHP615-301 試験では意識消失を伴う全般性の強直間代発作（二次性全般化発作のてんかん重積状態を含む）を対象とした。
- けいれん発作の回数及び持続時間について、試験計画当時、国際抗てんかん連盟において、てんかん重積状態は「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」と定義されていた（Epilepsia 1981; 22: 489-501）。そのため、意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し継続していること及びけいれん発作が5分以上継続していることを設定した。
- 群発発作又は発作頻発状態について、てんかん重積状態への進展が危惧される状態であり（Epilepsia 1996; 37 Suppl 1: S74-80）、NICE ガイドラインでは、群発発作又は発作頻発状態に対して、てんかん重積状態と同等の対応が推奨されている。そのため、けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している患者も対象とした。

次に申請者は、主要評価項目における発作消失の定義について、検討にあたり以下の点を考慮したことを説明し、主要評価項目における発作消失の定義は適切であったと考えることを説明した。

- 主要評価項目では、発作消失の定義として、「目に見える発作が治験薬の単回投与後10分以内に停止し、かつ目に見える発作が治験薬の単回投与後30分間認められないこと」とした。

- 目にみえる発作としたことについて、試験計画当時に参考にしたてんかん治療ガイドライン 2010（てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010）では、第一選択薬や第二選択薬（ジアゼパム、フェニトイン等）で抑制されない難治性てんかん重積状態における全身麻酔療法について脳波モニタリングに関する記載はあるものの、第一選択薬や第二選択薬による治療の効果判定における脳波モニタリングの必要性は記載されていない。また、脳波検査は特殊技能を必要とするため脳波検査技師と機器が必要であり、けいれん性てんかん重積状態を診る救急の場では、目にみえる発作を有する患者において第一段階の治療で脳波検査を行うことは、実施可能性の観点から困難と考えられる。したがって、目にみえる発作の有無により発作消失を評価することとした。
- 発作停止までの判定時間を 10 分としたことについて、本薬の海外臨床試験²⁸⁾では、主要な有効性評価の指標の一つに、発作が投与後 10 分以内に消失することが設定されていた。これらの臨床試験が実施された当時、ジアゼパム注腸は、てんかん重積状態に対する非静脈投与経路として標準的な治療薬の一つであったと考えられるが、10 分以内に効果を示すことが報告されていた（Epilepsia 1992; 33: 353-8、Ann Emerg Med 1994; 23: 216-24）。また、既承認の本薬静注剤及びピロラゼパム静注剤のてんかん重積状態に係る臨床試験においても、発作停止の判定時間が 10 分と設定されていた。したがって、てんかん重積状態に対する治療薬としての効果を評価する上で、発作停止の判定時間を 10 分とすることは妥当と考え設定した。
- 発作抑制時間を 30 分としたことについて、てんかん重積状態の第一選択薬であるジアゼパムの作用持続時間は 20～30 分と報告されている（Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 640-7、Epilepsia 1989; 30 Suppl 2: S4-10）。そのため、効果の持続性の評価にあたり本剤投与後 30 分後まで目にみえる発作活動が認められないことと設定した。

さらに申請者は、有効性の判断基準について、検討にあたり以下の点を考慮したことを説明し、閾値を 30%と設定したことは適切であったと考えることを説明した。

- 国内 SHP615-301 試験と発作消失の定義が同様であり、本薬類粘膜投与とジアゼパム注射液直腸投与時の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験²⁹⁾において、ジアゼパム群の有効率は 27～59%であった（表 8）。
- そのため、約 30%の有効率は臨床的に意義のある最小効果に相当すると考え、国内 SHP615-301 試験の閾値を 30%と設定し、主要評価項目である奏効率の両側 95%CI の下限値が、臨床的に少なくとも達成すべき閾値（30%）を上回った場合に、発作消失に対する本剤の有効性が示されたと判定することとした。

7.R.2.2 国内外臨床試験における本剤の有効性について

機構は、本剤を類粘膜投与した際の有効性について、国内第Ⅲ相試験及び本剤又は本薬の類粘膜投与に関する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、まず、国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）及び本薬の海外臨床試験成績に関する公表文献において、小児けいれん性てんかん重積状態に対して、医療機関内で本薬が類粘膜投与されたときの有効性は表 8 のとおりであり、いずれの試験も臨床的に意義のある有効性を示しており、

28) Mpimbaza らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-1）、McIntyre らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-2）、Baysun らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-4）、Scott らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-3）

29) Mpimbaza らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-1）、McIntyre らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-2）、Scott らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-3）

本剤の国内 SHP615-301 試験成績では海外臨床試験と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。

表 8 国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験成績に関する公表文献における医療機関内での本薬類粘膜投与の有効性

資料	投与群	用量 ^{a)}	例数(発作回数)、年齢	発作消失率	発作消失までの時間 ^{b)}
国内 SHP615-301 試験	本薬類粘膜投与	2.5 mg : 生後 3 カ月 (修正在胎 52 週) 以上 1 歳未満 (かつ体重 5 kg 超) 5 mg : 1 歳以上 5 歳未満 7.5 mg : 5 歳以上 10 歳未満 10 mg : 10 歳以上 18 歳未満	25 例、生後 3 カ月以上 1 歳未満 (3 例)、1 歳以上 5 歳未満 (13 例)、5 歳以上 10 歳未満 (7 例)、10 歳以上 18 歳未満 (2 例)	80.0% (20/25 例) ^{c)}	1 分以内 : 20.0% (5/25 例) 5 分以内 : 64.0% (16/25 例) 10 分以内 : 84.0% (21/25 例)
Mpimbaza ら (参考 CTD 5.3.5.1-1)	本薬類粘膜投与	2.5 mg : 生後 3~11 カ月 5 mg : 1~4 歳	165 例 生後 17.0 (10.5, 30.0) カ月 ^{d)}	69.7% (115/165 例) ^{e)}	4.75 (3.02, 6.52) 分
	ジアゼパム直腸内投与	7.5 mg : 5~9 歳 10 mg : 10~12 歳	165 例 生後 18.0 (11.5, 36.0) カ月 ^{d)}	57.0% (94/165 例) ^{e)}	4.35 (2.72, 6.58) 分
McIntyre ら (参考 CTD 5.3.5.1-2)	本薬類粘膜投与	2.5 mg : 生後 6~12 カ月 5 mg : 1~4 歳	92 例 (発作 109 回) 2 (1, 5) 歳 ^{d)}	56.0% (61/109 回) ^{e)}	8 (5, 20) 分
	ジアゼパム直腸内投与	7.5 mg : 5~9 歳 10 mg : 10 歳以上	85 例 (発作 110 回) 3 (1, 6) 歳 ^{d)}	27.3% (30/110 回) ^{e)}	15 (5, 31) 分
Scott ら (参考 CTD 5.3.5.1-3)	本薬類粘膜投与	10 mg	14 例 (発作 40 回) 5~19 歳	75.0% (30/40 回) ^{f)}	6 (4, 10) 分
	ジアゼパム直腸内投与		14 例 (発作 39 回) 5~19 歳	59.0% (23/39 回) ^{f)}	8 (4, 12) 分 ^{g)}
Baysun ら (参考 CTD 5.3.5.1-4)	本薬類粘膜投与	0.25 mg/kg	23 例、3.87 ± 3.39 歳 ^{d)}	78.3% (18/23 例) ^{f)}	3 分以内 67% (12/18 例)
	ジアゼパム直腸内投与	0.5 mg/kg : 5 歳以下 0.3 mg/kg : 6 歳以上	20 例、2.85 ± 3.13 歳 ^{d)}	85.0% (17/20 例) ^{f)}	3 分以内 59% (10/17 例)
Ashrafi ら (参考 CTD 5.3.5.1-5)	本薬類粘膜投与	2.5 mg : 生後 3~12 カ月 5 mg : 1~4 歳	49 例、生後 24 カ月 (中央値)	100% (49/49 例) ^{h)}	4 分 (中央値)
	ジアゼパム直腸内投与	7.5 mg : 5~9 歳 10 mg : 10 歳以上	49 例、生後 48 カ月 (中央値)	81.6% (40/49 例) ^{h)}	5 分 ^{g)} (中央値)
Talukdar 及び Chakrabarty (参考 CTD 5.3.5.1-6)	本薬類粘膜投与	0.2 mg/kg	60 例、生後 30.4 ± 38.1 カ月 ^{d)}	85.0% (51/60 例) ^{h)}	1.69 ± 0.93 分
	ジアゼパム静脈内投与	0.3 mg/kg	60 例、生後 45.3 ± 45.4 カ月 ^{d)}	93.3% (56/60 例) ^{h)}	1.13 ± 0.50 分
Tonekaboni ら (参考 CTD 5.3.5.1-7)	本薬類粘膜投与	2.5 mg : 生後 6~12 カ月 5 mg : 1~4 歳 7.5 mg : 5~9 歳 10 mg : 10 歳以上	32 例、生後 18.4 カ月 (平均値)	40.6% (13/32 例) ^{f)}	3.76 ± 0.39 分
	ジアゼパム静脈内投与	0.3 mg/kg	60 例、生後 17.1 カ月 (平均値)	40.0% (24/60 例) ^{f)}	2.25 ± 0.40 分
Muchohi ら (参考 CTD 5.3.5.2-3)	本薬類粘膜投与	0.3 mg/kg	8 例、生後 26 カ月 (中央値) (生後 7~64 カ月)	62.5% (5/8 例) ^{f)}	3.5 分 (中央値)
	本薬静脈内投与		13 例、生後 27 カ月 (中央値) (生後 7~39 カ月)	100% (13/13 例) ^{f)}	2 分 (中央値)
	本薬筋肉内投与		12 例、生後 25 カ月 (中央値) (生後 9~96 カ月)	75.0% (9/12 例) ^{f)}	5 分 (中央値)
Kutlu ら (参考 CTD 5.3.5.2-6)	本薬類粘膜投与	0.3 mg/kg	19 例、3.763 ± 4.48 歳 ^{d)}	84.2% (16/19 例) ^{f)}	3.89 ± 2.22 分

- a) Tonekaboni ら及び Kutlu らの臨床試験では 1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同薬剤を同一用法・用量で 2 回目投与。その他の臨床試験はすべて単回投与。
- b) 投与から発作消失までの時間 (中央値 (四分位範囲) 又は平均値 ± 標準偏差) 又は投与後の一定時間内に発作が消失した被験者の割合
- c) 目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ目に見える発作がその後 30 分間認められない被験者の割合
- d) 中央値 (四分位範囲) 又は平均値 ± 標準偏差
- e) 目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ発作の再発がその後 1 時間認められない被験者の割合
- f) 発作が投与後 10 分以内に消失した被験者の割合
- g) すべての発作が投与後 5 分以内に消失し、かつ呼吸抑制を発現することなく、発作の再発が投与後 1 時間以内に認められない被験者の割合
- h) すべての発作が投与後 5 分以内に消失した被験者の割合
- i) 目に見える発作が 1 回目投与後 5 分以内に消失した被験者の割合

次に、申請者は、医療機関外での投与における本剤又は本薬の頬粘膜投与の有効性について、以下のように説明し、てんかん重積状態に対する医療機関外での投与における本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

- 医療機関外での投与における本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）において、小児けいれん性てんかん重積状態に対して、医療機関外で本剤が投与された症例は3例であり（データカットオフ 20■■年■月■日）、いずれも本剤単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤単回投与後 30 分まで認められず奏効した。
- 本薬の医療機関外での投与が行われた Frelih らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.2-4）及び Wilson らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.2-5）において、小児けいれん性てんかん重積状態に対して、医療機関外での本薬頬粘膜投与の有効性が認められている（表 9）。

表 9 海外臨床試験成績に関する公表文献における医療機関外での本薬頬粘膜投与の有効性

資料	投与群	用量	例数（発作回数）、年齢	発作消失率
Frelih ら（参考 CTD 5.3.5.2-4）	本薬 頬粘膜投与	0.4 mg/kg : 20 kg 未満 0.2 mg/kg : 20 kg 以上	42 例（医療機関外 34 例、医療機関内 8 例）、3~24 歳	医療機関外 82.4% (28/34 例) ^{a)} 医療機関内 100% (8/8 例) ^{a)}
Wilson ら（参考 CTD 5.3.5.2-5）	本薬頬粘膜又は 鼻腔内投与	0.2 mg/kg	40 例	医療機関外 82.5% (33/40 例) ^{b)}

a) 発作が消失した被験者の割合

b) 目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ発作の再発がその後 1 時間認められない被験者の割合

7.R.2.3 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、以下のように検討し、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は認められていないと考えることを説明した。

- 国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）における背景因子別の奏効率は表 10 のとおりであり、各部分集団の例数が少なく検討には限界があるものの、年齢別の「10 歳以上 18 歳未満」の部分集団を除き、いずれの部分集団における奏効率も全体の奏効率（80%）と大きな差異はみられなかった。
- 「10 歳以上 18 歳未満」の部分集団において奏効率が全体の奏効率よりやや低い結果であったが、評価例数が少なく、被験者背景に一定の傾向はなかったことから、要因は不明であった。しかしながら、いずれの部分集団においても奏効率の点推定値は、国内 SHP615-301 試験における有効性判定の閾値である 30%²¹⁾を超えていた。

表 10 背景因子別の有効率(FAS)

		評価例数	発作消失例数	奏効率 ^{a)} (%) [95%CI] ^{b)}
性別	男	9	8	88.9 [51.8, 99.7]
	女	16	12	75.0 [47.6, 92.7]
年齢区分	生後3カ月以上1歳未満	3	3	100.0 [29.2, 100.0]
	1歳以上5歳未満	13	10	76.9 [46.2, 95.0]
	5歳以上10歳未満	7	6	85.7 [42.1, 99.6]
	10歳以上18歳未満	2	1	50.0 [1.3, 98.7]
本剤の体重換算投与量(mg/kg)	≤0.3mg/kg	3	2	66.7 [9.430, 99.160]
	>0.3mg/kg, ≤0.5mg/kg	19	15	78.9 [54.435, 93.948]
	>0.5mg/kg	3	3	100.0 [29.240, 100.0]
てんかん重積の種類	連続型 ^{c)}	8	7	87.5 [47.349, 99.684]
	群発型 ^{d)}	17	13	76.5 [50.101, 93.189]
発作発症から本剤投与までの経過時間	≤30分	19	16	84.2 [60.422, 96.617]
	>30分	6	4	66.7 [22.278, 95.673]
治療抵抗性が示唆される ^{e)} 既往歴及び合併症	あり	19	14	73.7 [48.797, 90.853]
	なし	6	6	100 [54.074, 100]
前治療としてのレスキュー薬の使用	あり	13	11	84.6 [54.553, 98.079]
	なし	12	9	75.0 [42.814, 94.514]
経口抗てんかん薬の併用数 ^{f)}	1剤	0	0	0 [-, -]
	2剤	5	5	100.0 [47.818, 100]
	3剤以上	20	15	75.0 [50.895, 91.343]

a) 治療が奏効した被験者とは、(追加のレスキュー薬を要せずに)目に見える発作が本剤の単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作が本剤の単回投与後30分間認められなかった被験者と定義

b) Clopper-Pearson 正確信頼区間

c) 連続型とは、本剤投与時点で「けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している」及び「意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している」被験者

d) 群発型とは、本剤投与時点で「単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している」被験者

e) MedDRA/J Ver2.0で、「アンゲルマン症候群、脳奇形、染色体異常、皮質異形成、ドラベ症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、急性脳症、全前脳胞症、難治性てんかん、レノックス・ガストー症候群、脳回欠損、ミトコンドリア脳筋症、未分化神経外胚葉性腫瘍、ラスマッセン脳炎、結節性硬化症、ウエスト症候群、髄膜炎」に該当する既往歴及び合併症

f) 本剤投与当日に併用していた経口抗てんかん薬の薬剤数

機構は、国内 SHP615-301 試験に組み入れられた10歳以上18歳未満の被験者は2例と少数であったことから、10歳以上18歳未満の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 5～22歳の持続性けいれん発作を有するてんかん患者を対象に、国内 SHP615-301 試験における10歳以上18歳未満の用量と同じ本薬10mgが投与されたScottらの臨床試験(参考CTD 5.3.5.1-3)では、全発作エピソードの75%が投与後10分以内に消失したことが報告されている。評価対象となった18例のうち16例が10歳以上の被験者で、79件の発作エピソードのうち77件が10歳以上の被験者に認められたものであることから、年齢別の発作消失率は不明であるが、10歳以上の被験者の発作の大部分が本薬投与により消失したものと推測される。
- また、Baysunらの臨床試験(参考CTD 5.3.5.1-4)及びKutluらの臨床試験(参考CTD 5.3.5.2-6)では、本薬が頬粘膜投与された10歳以上の持続性けいれん発作を有する被験者がそれぞれ1例及び3例含まれており、いずれの被験者でも投与後10分以内に発作が消失したことが報告されている。
- 生後3カ月以上18歳未満の本薬の曝露量の予測値に、年齢による大きな差異は認められていない(6.R.2参照)。
- 以上より、本剤の有効性は10歳以上18歳未満の小児においても10歳未満の小児と同様に期待できると考える。

機構は、7.R.2.1～3を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

- 国内第Ⅲ相試験 (SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験) における検討例数は限られているものの、国内第Ⅲ相試験成績及び海外臨床試験成績に関する公表文献から、本薬類粘膜投与の有効性は示されていると考える。
- 国内 SHP615-301 試験における検討例数は少ないものの、提示された試験成績からは、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。
- なお、医療機関外での投与の適切性については 7.R.6 の項で引き続き議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬類粘膜投与の安全性について

機構は、本薬類粘膜投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤を類粘膜投与した国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、ほとんどの事象は軽度で、国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験) において認められたてんかん重積状態及び呼吸抑制 (各 1 例) のみ高度の事象であった。
- 重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験) では認められず、国内 SHP615-301 試験において群発発作、てんかん重積状態及び呼吸抑制が各 1 例認められたが、呼吸抑制を除き本剤との因果関係は否定されている (呼吸抑制の症例の詳細は、7.R.3.3 の項参照)。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) は国内 SHP615-301 試験では 3 例 (下痢、鎮静及び呼吸抑制、各 1 例)、国内 SHP615-302 試験では 2 例 (傾眠及び悪心・嘔吐、各 1 例) 認められた。

表 11 国内第Ⅲ相試験における本剤類粘膜投与時の有害事象の発現状況

	SHP615-301 試験	SHP615-302 試験
評価例数	25	2
すべての有害事象	9 (36.0)	2 (100)
死亡	0	0
重篤な有害事象	3 (12.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
主な事象		
呼吸抑制	2 (8.0)	0
下痢	1 (4.0)	0
悪心	0	1 (50.0)
嘔吐	0	1 (50.0)
顔面浮腫	1 (4.0)	0
爪感染	1 (4.0)	0
上気道感染	1 (4.0)	1 (50.0)
アミラーゼ増加	1 (4.0)	0
鎮静	1 (4.0)	0
傾眠	0	1 (50.0)
痙攣発作	1 (4.0)	0
群発発作	1 (4.0)	0
てんかん重積状態	1 (4.0)	0
おむつ皮膚炎	1 (4.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 既承認の本薬静注剤 (販売名: ミダフレッサ®静注 0.1%) の添付文書において、承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35 例中 3 例 (8.6%) に 4 件の副作用 (発熱、呼吸抑制、発疹、AST (GOT) 上昇) が認められた旨が記載されている。

- 本剤が投与された国内第Ⅲ相試験（SHP615-301 試験及び CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）及び海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-1: MID001 試験）、並びに本薬類粘膜投与の海外臨床試験³⁰⁾において、本薬の類粘膜刺激に関連する有害事象⁹⁾の報告は認められなかった。
- 以上より、本剤の類粘膜投与の安全性プロファイルが、本薬静脈内投与と大きく異なる可能性は低いと考える。

機構は、医療機関外での投与における本剤の安全性について、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、以下のように説明した。

- 医療機関外での投与が実施された国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）において、本剤が投与された3例（データカットオフ 20██年██月██日）のうち、本剤との因果関係を否定できない有害事象が2例（傾眠及び悪心・嘔吐各1例）に認められたものの、いずれの事象も軽度であり1～2日で回復した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、また臨床的に問題となるバイタルサインの異常は認められなかった。
- 本薬が類粘膜投与された海外臨床試験について、Frelih らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.2-4）において、3～24歳を対象として外来診療で認められた重篤な有害事象の発現はなく、安全性に問題は認められなかった。また、国内において、4歳の小児1例に自宅で本薬類粘膜投与（口唇粘膜を含む）が行われ、副作用は認められなかったとの報告がある（脳と発達 2004; 36: 155-7）。
- 海外の製造販売後安全性情報³¹⁾において、医療機関外での本剤の取り扱いの不備による重篤な投与過誤の報告は少なく、医療機関外での本剤の取り扱いが直接の原因となった重篤な副作用や死亡の報告は認められていない。
- 以上より、医療機関外で本剤を投与したとき、特段の安全性の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の類粘膜投与の安全性プロファイルが、本薬静脈内投与と大きく異なる可能性は低いとの申請者の説明を了承するが、呼吸抑制及び循環抑制関連の有害事象及び中枢神経系の事象については7.R.3.3及び7.R.3.4の項において議論する。また、医療機関外での本剤投与時の安全性について、国内 SHP615-302 試験、提示された海外臨床試験、海外の製造販売後安全性情報等から、医療機関外での投与における本剤の安全性に大きな問題は認められていないと考えるが、製造販売後に医療機関外における投与を可能とする患者の要件や適正使用策については、7.R.6において議論する。

7.R.3.2 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、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）における背景因子別の有害事象の発現割合は表12のとおりであり、性別及び抗てんかん薬の併用数別の有害事象の発現割合において、部分集団間で有害事象の発現割合が異なる傾向が認められた。

30) 表8及び表9の海外臨床試験

31) Periodic Safety Update Report（対象期間：2016年9月10日～2019年9月9日、推定累積投与数7,827,268）

- 性別について、「男児」と比較して「女児」の集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、個々の事象の発現状況に大きな差異はなく、また、いずれの集団においても認められた事象のほとんどは軽度から中等度の事象であった。重篤な有害事象は、「男児」の集団でてんかん重積状態（1例）、「女児」の集団で群発発作及び呼吸抑制（各1例）であり、性別により有害事象の発現状況が異なる明らかな傾向は認められなかった。
- 抗てんかん薬の併用数について、「2剤」と比べて「3剤以上」の集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、個々の事象の発現状況に大きな差異はなく、また、いずれの集団においても認められた事象のほとんどは軽度から中等度の事象であった。重篤な有害事象は、「2剤」の集団で群発発作（1例）、「3剤以上」の集団でてんかん重積状態及び呼吸抑制（各1例）であり、抗てんかん薬の併用数により有害事象の発現状況が異なる明らかな傾向は認められなかった。

以上より、性別及び抗てんかん薬の併用数が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 12 背景因子別の有害事象の発現割合

	発現割合	
性別	男	22.2 (2/9)
	女	43.8 (7/16)
年齢区分	修正在胎 52 週以上 1 歳未満	33.3 (1/3)
	1 歳以上 5 歳未満	30.8 (4/13)
	5 歳以上 10 歳未満	42.9 (3/7)
	10 歳以上 18 歳未満	50.0 (1/2)
本剤の体重換算投与量(mg/kg)	0.3mg/kg 以下	33.3 (1/3)
	0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下	36.8 (7/19)
	0.5mg/kg 超	33.3 (1/3)
てんかん重積の種類	連続型 ^{a)}	50.0 (4/8)
	群発型 ^{b)}	29.4 (5/17)
発作発症から本剤投与までの経過時間	30 分以内	31.6 (6/19)
	30 分超	50.0 (3/6)
前治療としてのレスキュー薬の使用	あり	30.8 (4/13)
	なし	41.7 (5/12)
抗てんかん薬の併用数	1 剤	0 (0/0)
	2 剤	20.0 (1/5)
	3 剤以上	40.0 (8/20)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、国内 SHP615-301 試験に組み入れられた症例数が少なく、限られた検討であるものの、部分集団間で有害事象の発現状況が異なる明らかな傾向は認められていないとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 呼吸抑制及び循環抑制について

機構は、本薬の既知のリスクとして呼吸器系の抑制作用及び循環器系の抑制作用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、まず、呼吸機能への影響について、以下のように説明した。

- 呼吸抑制に関連する有害事象³²⁾は、国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験) では、呼吸抑制が 2/25 例 (8.0%) に発現し、このうち重篤な有害事象は 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。重篤な呼吸抑制が認められた症例 (2 歳 ■ カ月、女児) について、本剤 5mg 単回投与後に発作が改善せず、本剤投与 11 分後から約 5 分間隔でチオペンタールナトリウムを 3 回投与され発作が消失した後に呼吸抑制が発現し、本剤投与約 40 分後に集中治療室で気管内挿管及び解熱治療が施され、本剤投与約 40 分後から 10 時間後まで人工呼吸管理下で治療され、同日中に

32) MedDRA PT 「呼吸抑制」、「無呼吸」、「呼吸停止」、「心停止」、「心肺停止」に該当する有害事象

呼吸抑制は回復した。気管内挿管に伴い、フェンタニルクエン酸塩、本薬及びロクロニウム臭化物が静脈内投与された。当該被験者の酸素飽和度はスクリーニング時では82%であったが、本剤投与10及び30分後では100%であった。国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）では、呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかった。

- 呼吸数低下³³⁾が認められた被験者の割合について、国内 SHP615-301 試験では、本剤 2.5 mg 投与で 66.7% (2/3 例)、5 mg 投与で 46.2% (6/13 例)、7.5 mg 投与で 50.0% (3/6 例) に認められ、10 mg 投与では認められなかった。国内 SHP615-302 試験では、呼吸数低下は認められなかった。
- 本薬が頬粘膜投与された海外臨床試験について、投与回数あたりの呼吸抑制の発現割合は Mpimbaza らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-1）で本薬頬粘膜投与群に 1.2% (2/165 例)、ジアゼパム直腸内投与群に 1.2% (2/165 例)、McIntyre らの臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-2）で本薬頬粘膜投与群に 4.6% (5/109 回)、ジアゼパム直腸内投与群に 6.4% (7/110 回) であり、本薬頬粘膜投与群とジアゼパム直腸内投与群で同程度であった。
- 海外の製造販売後安全性情報³¹⁾において、呼吸抑制に関連する有害事象³²⁾は 25 件 (0.32 件/10 万投与) (うち 24 件が重篤) 認められ、このうち最も多く報告された事象は呼吸停止及び呼吸抑制で、呼吸停止は 10 件 (0.13 件/10 万投与) (すべて重篤)、呼吸抑制は 10 件 (0.13 件/10 万投与) (うち 9 件が重篤) であった。
- 本剤による呼吸抑制のリスクについて、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性があるとしてされている (グッドマン・ギルマン薬理書 (上) ー薬物治療の基礎と臨床, 廣川書店; 2003. p567-600) 。
- 既承認の本薬静注剤 (ミダフレッサ®静注 0.1%) の添付文書において、呼吸不全の患者等は禁忌に設定されていないが、警告欄で、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、使用上の注意で、高度重症患者、呼吸予備能力の制限されている患者には慎重に投与すること、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れることがあるので、本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくことが注意喚起されている。
- 以上より、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性があること、国内 SHP615-301 試験において重篤な有害事象として呼吸抑制が認められていること、本薬は頬粘膜投与であり医療機関外でも投与されることから、添付文書において、重度の呼吸不全を有する患者は禁忌とするとともに、本剤投与前には呼吸抑制等の緊急事態への対応への準備を行う必要がある旨の注意喚起を行う。

次に申請者は、循環機能への影響について、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験 (SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験) において、循環抑制関連の有害事象³⁴⁾は、認められなかった。国内 SHP615-301 試験において収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数低下³³⁾を認めた被験者の割合は表 13 のとおりであった。国内 SHP615-302 試験において、臨床的に問題となるような血圧低下や脈拍数低下は認められなかった。

33) ベースライン値と比較して、投与後 30 分以内の測定値が 10%以上低下

34) MedDRA SOC 「心臓障害」又は「血管障害」に含まれる事象

表 13 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数低下の発現割合 (SHP615-301 試験)

	収縮期血圧低下	拡張期血圧低下	脈拍数低下
2.5 mg	2/3 (66.7)	3/3 (100)	1/3 (33.3)
5 mg	4/11 (36.4)	5/11 (45.5)	6/13 (46.2)
7.5 mg	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	4/6 (66.7)
10 mg	1/2 (50.0)	0/2	0/2

該当例数/評価例数 (割合 (%))

- 海外の製造販売後安全性情報³¹⁾において、循環抑制関連の有害事象³⁴⁾は心臓障害が 13 件 (0.17 件/10 万投与) (すべて重篤) 認められ、このうち最も多く報告された事象は頻脈 4 件 (0.05 件/10 万投与) (すべて重篤) であった。血管障害は、21 件 (0.27 件/10 万投与) (うち 15 件が重篤) 認められ、このうち最も多く報告された事象は低血圧 9 件 (0.11 件/10 万投与) (うち 7 件が重篤) であった。
- 本薬の心循環器系に対する作用は末梢血管抵抗の減弱による二次的変化であるとされている (グッドマン・ギルマン薬理書 (上) - 薬物治療の基礎と臨床. 廣川書店; 2003. p499-500)。
- 既承認の本薬静注剤 (ミダフレッサ®静注 0.1%) の添付文書では、重大な副作用として心停止、心室頻拍、心室性頻脈が記載されているが、本剤の海外製造販売後安全性情報において心停止の報告数は少なく、心室頻拍及び心室性頻脈の報告はない。
- 以上より、国内臨床試験において循環抑制関連の有害事象は認められず、本剤の循環機能への影響に用量依存性は認められていないこと、また、本薬の既承認製剤と比較して本剤で循環抑制のリスクが特に高くなる傾向は認められないことから、既承認の本薬静注剤と同様の注意喚起を行う。
- なお、本薬は中枢神経の抑制作用を有するため、バイタルサインが抑制された状態においては、薬理作用が増強され、呼吸抑制や血圧低下等の副作用の発現が助長される可能性が考えられることから、既承認の本薬静注剤では、ショック、昏睡、バイタルサインの抑制が見られる急性アルコール中毒患者が禁忌にされており、本剤においても同様の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

- 循環抑制に関して、本薬の既承認製剤と比較して本剤で循環抑制のリスクが特に高くなる傾向は認められないことから、既承認の本薬静注剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の説明に問題はない。
- 呼吸抑制に関して、本剤投与前には呼吸抑制等の緊急事態への対応への準備を行う必要がある旨の注意喚起を行うこと、本剤は医療機関外においても投与されることを踏まえ、重度の呼吸不全を有する患者は禁忌とする旨の申請者の説明に問題はないと考えるが、本剤は緊急な治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤でもあることから、重度の呼吸不全を有する患者は禁忌とするものの必要性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 中枢神経系への影響について

機構は、既承認の本薬静注剤 (ミダフレッサ®静注 0.1%) の添付文書では、小児等において逆説反応が起りやすい旨が注意喚起されていることから、本剤による中枢神経系への影響及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、中枢神経系への影響について、以下のように説明した。

- 中枢神経系の有害事象³⁵⁾は、てんかん重積状態の小児患者対象の国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験) において鎮静、痙攣発作、群発発作、及びてんかん重積状態が各 1 例、国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験) において傾眠 1 例が認められ、小児対象の海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2-1: MID001 試験) において激越 3 例、感情的苦悩 1 例が認められた。そのうち、重篤な事象は国内 SHP615-301 試験で 2 例 (群発発作及びてんかん重積状態) 認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。
- 本薬が頬粘膜投与された海外臨床試験について、Tonekaboni らの臨床試験 (参考 CTD 5.3.5.1-7) では、激越が本薬群で 11/32 例、ジアゼパム静脈内投与群で 25/60 例に認められた。
- 海外製造販売後安全性情報³¹⁾において、神経系障害に該当する事象は 103 件 (1.32 件/10 万投与) 及び精神障害に該当する事象は 70 件 (0.89 件/10 万投与) であった。

次に申請者は、逆説反応に対する注意喚起の必要性について、以下のように説明した。

- 本剤の国内外の臨床試験において生じた神経系障害の有害事象のうち、逆説反応³⁶⁾と考えられる事象の発現は報告されず、海外の製造販売後安全性情報³¹⁾での発現状況は重篤 1 件、非重篤 2 件の合計 3 件であった。本薬頬粘膜投与と逆説反応との関連を示す報告はなく、逆説反応は本薬の処置前投与や周術期の鎮静・鎮痛目的として投与された際に報告されている (Ann Emerg Med 1999; 34: 483-91、Paediatr Anaesth 2004; 14: 924-30 等)。
- 逆説反応は主に本薬を高用量又は急速に投与した際に起こると報告されており (Patient Prefer Adherence 2013; 7: 27-34)、頬粘膜投与では発現しにくいと考えられる。
- 以上より、国内第Ⅲ相試験 (SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験) 及び海外の製造販売後安全性情報において中枢神経系の有害事象が認められていることから、本剤の投与により中枢神経系の有害事象が発現する可能性について、添付文書において注意喚起する必要はあると考えるが、逆説反応について、既承認の本薬静注剤の添付文書と同様の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 国内第Ⅲ相試験及び海外の製造販売後安全性情報において中枢神経系の有害事象が認められていることから、本剤の投与により中枢神経系の有害事象が発現する可能性について、添付文書において注意喚起するとの申請者の説明を了承する。
- 逆説反応について、ベンゾジアゼピン系薬剤の中でも、本薬、トリアゾラム、ジアゼパム、アルプラゾラム等の高力価で効果発現が早く短時間作用型のもので発現しやすいこと (臨床精神薬理 2008; 11: 253-9)、及び中枢神経系の脆弱性は逆説反応のリスクが高いとされており (臨床精神薬理 2008; 11: 253-9)、本剤の投与対象である小児てんかん重積状態の患者は中枢神経系の脆弱性を有していると考えられる。
- したがって、逆説反応についても、本剤の添付文書において既承認の本薬静注剤と同様の注意喚起が必要と考えるが、注意喚起の必要性については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.5 妊婦等への投与について

35) MedDRA SOC 「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象

36) MedDRA PT 「薬剤逆説反応」に該当する有害事象

機構は、本薬注射剤の添付文書において、新生児に奇形、離脱症状、新生児仮死等の報告等があるとの情報提供とともに「投与しないことが望ましい」と規定されているが、本剤では「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と規定することが適切と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 妊娠中にてんかん発作を起こすことにより胎児は低酸素状態になると考えられ、そのことにより、切迫流産や切迫早産が起こることがあると報告されている。
- 妊婦自身もてんかん重積状態の継続により後遺障害等のリスクが考えられる。
- したがって、個々の患者の病態や治療環境等を考慮の上、医師により本剤の処方の要否が判断されることが適切と考えられることから、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と規定した。

機構は、申請者の説明に加え、本剤のようにてんかん重積状態の緊急治療の目的で医療機関外で使用可能な薬剤として、抱水クロラルの坐剤及び注腸液、ジアゼパムの坐剤及びフェノバルビタールの坐剤があるが、いずれの薬剤も即効性や単回投与でのけいれん抑制効果に課題があるとされており（小児けいれん重積治療ガイドライン2017. 診断と治療社;2017）、妊娠が判明したとしても他剤の使用が困難なケースがあることも考えられることから、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）では、けいれん性てんかん重積状態患者のみを対象として実施されたことから、本剤の効能・効果を、非けいれん性てんかん重積状態を含めた「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、以下のように説明した。

- 非けいれん性てんかん重積状態は、けいれん性てんかん重積状態ほど致死性ではないものの、小児の非けいれん性てんかん重積状態における致死率は20%近くであるとの報告もあり（脳外誌 2016; 25: 229-35）、また不可逆的な知的障害や行動異常を来す恐れがあるため、強力かつ速やかな治療を要するとされている（脳と発達 2005; 37: 369-73）。
- 国内外の診療ガイドライン³⁷⁾及び公表文献等³⁸⁾において、非けいれん性てんかん重積状態に対する治療は、けいれん性てんかん重積状態の治療に準じるとされており、非けいれん性てんかん重積状態の治療法は、けいれん性てんかん重積状態の治療法と大きく変わらないと考える。
- 成人のてんかん重積状態等を有する患者を対象に本薬類粘膜投与又はジアゼパム注射液直腸内投与したときの有効性及び安全性を検討した海外臨床研究（Acta Neurol Scand 2011; 124: 99-103）において、投与から発作消失までの時間は表14のとおりであり、非けいれん性てんかん重積状態における発作消失までの時間に、本薬類粘膜投与とジアゼパム注射液直腸内投与間で差異は認められなかった。また、ジアゼパム注射液直腸内投与との比較において、本薬類粘膜投与において、類粘膜投与による苦みの後味が認められたことを除き、大きな差異は認められなかった。

37) てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院;2018、NICE ガイドライン、EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults、Eur J Neurol 2010; 17: 348-55

38) Epilepsy 2017; 11: 19-25、Emerg Med Australas 2009; 21: 352-66、Expert Opin Pharmacother 2016; 17: 513-34、Neurologist 2007; 13(6 Suppl 1): S62-73、Epileptic Disord 2007; 9: 353-412、Expert Rev Neurother 2008; 8: 1817-27

表 14 投与から発作消失までの時間

	エピソード (回)	投与までの平 均時間 (分)	投与から発作消失 ^{a)} までの時間 (分)	
			本薬類粘膜投与	ジアゼパム注射液直腸内投与
けいれん性てんかん重積状態	14	6.2	2.8 [1.5, 5]	5.0 [2, 10]
非けいれん性てんかん重積状態	20	20.7	9.30 [3, 20]	9 [3, 20]
けいれん性連続発作	23	28.2	6.25 [5, 7]	5.5 [4, 30]
非けいれん性連続発作	23	26.0	7.10 [2, 15]	7.8 [2, 20]

平均値 [最小値、最大値]

a) 外見上、発作の消失が確認できたもの

- 本剤とは投与経路が異なるが、成人のてんかん重積状態の患者に本薬 2.5～15 mg を鼻粘膜投与した後方視的研究において、42 例中 24 例が他の薬剤を投与せずに発作が消失し、そのうち 15 例が非けいれん性てんかん重積状態であったこと、安全性について特に問題となる安全性上の懸念は認められなかったことが報告されている (Ann Clin Transl Neurol 2019; 6: 2413-25)。なお、本薬を鼻腔内投与したときのバイオアベイラビリティは約 72.5～83%と報告され、本薬を類粘膜投与したときのバイオアベイラビリティ (74.5～87%、6.1.1 参照) と同程度であり、両投与経路における曝露量は類似していると考えられる。
- 本邦の後方視的研究において、小児てんかん重積状態患者 45 例に 62 回のてんかん重積状態 (非けいれん性てんかん重積状態 5 回を含む) に対して本薬を静脈内投与した報告において、けいれん性及び非けいれん性のてんかん重積状態に対する有効率は、初期導入静注 (0.15～0.40 mg/kg) でそれぞれ 73.5%及び 100%、持続静注 (0.06～0.18 mg/kg/hr から開始し、15 分程度ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ増量) でそれぞれ 73.7%及び 60.0%であり、非けいれん性てんかん重積状態で特に問題となる安全性上の懸念となる報告はなかった (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)。また、日本人小児難治性非けいれん性てんかん重積状態の患者 5 例に対して本薬 0.15～0.3 mg/kg を静注後、0.1～0.2 mg/kg/hr で持続静注 (脳波上の改善がなければ 4～24 時間かけて 0.1 mg/kg ずつ 0.2～0.4 mg/kg まで漸増) したときの有効率は投与機会 7 回のうち 5 回で非けいれん性てんかん重積状態を脱し、問題となるような呼吸抑制、低血圧等は認められなかった (脳と発達 2005; 37: 369-73)。
- 本薬静注剤においても、本邦での臨床試験ではけいれん性てんかん重積状態の患者を対象に試験が実施されているが (平成 26 年 8 月 8 日付けミダフレッサ静注 0.1%審査報告書)、非けいれん性てんかん重積状態を含め、効能・効果は「てんかん重積状態」として承認されている。
- 以上より、本剤は非けいれん性てんかん重積状態に対する有効性が期待できると考えられ、本剤の安全性に特段の懸念がないと考えられることから、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」とし、本剤の投与対象に非けいれん性てんかん重積状態患者を含めることは適切と考える。

機構は、以下の点を踏まえると、効能・効果に、非けいれん性てんかん重積状態の患者を含めることに問題はないと考える。

- 小児の非けいれん性てんかん重積状態において不可逆的な知的障害や行動異常を来す恐れがあるため、速やかな治療を要するとされており、国内外の診療ガイドラインにおいて、非けいれん性てんかん重積状態に対する治療は、けいれん性てんかん重積状態の治療に準じるとされていること。
- 国内第Ⅲ相試験や海外臨床試験において、けいれん性てんかん重積状態の患者における本薬の有効性が認められていること (7.R.2 参照)。

- 非けいれん性てんかん重積状態の患者に本薬を静脈内投与した場合において、特に安全性上の懸念となる報告はなく、本薬静注剤においても非けいれん性てんかん重積状態を含めた「てんかん重積状態」で承認されていること。

ただし、本剤は静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤であり、医療機関外での使用も想定され(7.R.1 参照)、医療機関外において非けいれん性てんかん重積状態の患者にも投与される可能性があるが、非けいれん性てんかん重積状態の診断には医師との連携が重要と考えることから、医療機関外における投与の適切性については、7.R.6 において議論する。

なお、機構は、本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量「通常、生後3ヵ月以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」の適切性について、以下のように説明している。

- 発作を起こしている患者に対して、個々の体重に基づく投与が困難である在宅（医療機関外）及び緊急な治療を要する状況において、簡便かつ迅速な投与を可能とすることを考慮し、欧州では体重換算用量ではなく、4段階の年齢区分別の固定用量（生後3ヵ月以上1歳未満：2.5mg、1歳以上5歳未満：5mg、5歳以上10歳未満：7.5mg、10歳以上18歳未満：10mg）で承認されている。
- 本邦における開発においても欧州での承認用法・用量を参考に、国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）の用量を年齢区分別の固定用量（生後3ヵ月（修正在胎52週）以上1歳未満：2.5mg、1歳以上5歳未満：5mg、5歳以上10歳未満：7.5mg、10歳以上18歳未満：10mg）とした。国内SHP615-301試験及び国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）において、日本人小児てんかん重積状態患者に対する有効性が認められ（7.R.2参照）、安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.3参照）。また、国内SHP615-301試験の設定用量で頬粘膜投与した場合での本薬未変化体の曝露量の予測値において、小児の年齢区分間で大きな差はなかった（6.2.1及び6.R.2参照）。
- 外国人小児の年齢-体重データ³⁹⁾と日本人の小児・青少年期の標準体重データ⁴⁰⁾を比較した結果、生後3ヵ月以上18歳未満の年齢区分で違いは認められていない。また、日本人の小児・青少年期の標準体重データを基に、申請用量における体重当たりの用量を算出した場合（0.16～0.57mg/kg）、国内外のガイドライン（小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017、Prehosp Emerg Care. 2014; 18 Suppl 1: 15-24 等）における本薬頬粘膜投与の推奨用量の範囲である0.2～0.5mg/kgに概ね重なった。
- また、海外のガイドライン（Paediatr Child Health 2011; 16: 91-7等）で小児の本薬頬粘膜投与の最高用量として10mgが推奨されており、国内のガイドライン（てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018）における成人に本薬を頬粘膜投与する場合の用量として10mgが推奨されていることから、10歳以上18歳未満の年齢における用量を10mgと設定することは妥当と考える。

39) https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/（最終確認日 2019年12月4日）、https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm（最終確認日 2019年12月4日）

40) http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html（日本小児内科学会 HP、最終確認日 2019年8月1日）

- なお、対象年齢を18歳未満までとしたことについて、海外においても本剤の18歳以上の適応が承認されていないこと、未承認薬・適応外薬検討会議での要望内容が18歳未満を対象としていたことを踏まえ、18歳未満のてんかん重積状態を対象として開発を行った。国内外のガイドライン（てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院; 2018、標準的神経治療：高齢発症てんかん. 神経治療、NICEガイドライン）において、本薬類粘膜投与は成人及び小児のいずれに対しても静脈確保が困難な場合の治療法として推奨されている。18歳以上のてんかん重積状態の患者を対象とした本剤の国内臨床試験は行われておらず、有効性及び安全性は確立していないことについて、添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤の申請用法・用量は、年齢別の固定用量であることから、体重換算用量ではなく年齢区分ごとの固定用量に設定することについて、年齢に比して体重が軽い患者においても同一用量とすることが適切であるのかを含め、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 SHP615-301 試験に組み入れられた被験者のうち、年齢に比して低体重⁴¹⁾の被験者は5例認められ、これらの被験者における体重換算用量は0.36～0.54 mg/kgであった。当該被験者のうち、3例に有害事象が発現し、重篤な有害事象が1例（てんかん重積状態）に認められたが、いずれも治療薬との因果関係は否定されている。国内 SHP615-301 試験全体における Riker 鎮静－興奮スケールの平均値は投与後30分以降3以上で推移した一方、年齢に比して低体重の被験者のうち2例では投与後6時間まで「覚醒不能」又は「非常に鎮静している」で推移したが、年齢に比して低体重の被験者で低値を示す明らかな傾向は認められなかった。したがって、年齢に比して低体重の患者においても特段の安全性上の懸念は示されていない。
- 以上より、本剤の推奨用量を、体重換算用量ではなく年齢区分ごとの固定用量に設定することは適切と考える。

機構は、国内 SHP615-301 試験が修正在胎52週以上を対象として実施されていることから、本剤の年齢の下限を修正在胎52週とする必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 乳幼児における本薬のクリアランスは年長の小児及び成人と比べて低いことが報告されており（Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 390-2、Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 329-32）、出生直後における CYP3A 酵素の活性が低いことにより修正在胎52週未満の小児では本剤の曝露量が増大する可能性が考えられたこと、また、幼若動物を用いた毒性試験において中枢神経系の抑制作用が認められており（5.1 及び 5.2 参照）、若年例の小児において本薬の中枢神経抑制作用が強くなる可能性もあるため、国内 SHP615-301 試験における投与対象は修正在胎52週以上とした。
- 17例の早生児（6例は在胎28週未満の超早産児）を含む39例の日本人新生児けいれん患者を対象とした臨床研究において、22例に対して本薬を急速静注、持続静注又は急速静注と持続静注の併用で投与したとき、本薬の効果や有害事象について在胎週数と必ずしも関連はなかったことが報告されている（脳と発達 2006; 38: 5-9）。また、海外において在胎30～41週で生まれた新生児6例（出生後1～9日）の難治性新生児けいれん発作に対して、本薬0.15 mg/kg を静脈内投与後、0.1～

41) 体重が標準体重（脚注40)のデータ)の3パーセント以下又は体重換算投与量が0.5 mg/kg 超

0.4 mg/kg/h で持続静注したとき、いずれの患者でもバイタルサイン（血圧及び脈拍数）は変化せず、有害事象は認められなかったことが報告されている（Clin Neuropharmacol 1996; 19: 165-70）。

- 生後 3 カ月以上在胎 52 週未満の乳児に対する本剤の投与実績に関するデータは得られていないが、定期的安全性最新報告（PSUR）³¹⁾において、早産児の患者に 3,407 回程度投与されていると推測される⁴²⁾ものの、PSUR では他の年齢層と比較して、低年齢層でベネフィット・リスクが異なるような報告はない。
- 以上より、生後 3 カ月で修正在胎 52 週未満の乳児に本剤を投与した場合に本薬の全身曝露量が高くなる可能性はあるものの、修正在胎 52 週未満の乳児に本薬が投与され安全性に問題がなかったとの報告があり、欧州では用法・用量の年齢下限を生後 3 カ月として修正在胎週数は考慮せず上市以来使用されている。また、国内では生後 6 カ月未満の乳児への本剤の投与は医療機関内で行われ、患者は医師の監視下にあることを踏まえると、用法・用量の年齢下限を修正在胎 52 週以上とする必要はないと考える。したがって、年齢下限を生後 3 カ月とすることに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 提示された臨床試験成績、国内外ガイドライン等を踏まえると、体重換算用量ではなく年齢区分ごとの固定用量に設定することに大きな問題はない。また、18 歳以上のてんかん重積状態の患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は現時点では確立していないことから、添付文書で注意喚起を行うとの申請者の説明に大きな問題はない。
- 年齢下限について、欧州では用法・用量の年齢下限を生後 3 カ月として修正在胎週数及び体重の下限値は記載せず使用されているものの、生後 3 カ月で修正在胎 52 週未満の乳児に本剤を投与した場合、本薬全身曝露量が高くなる可能性及び中枢神経系への抑制作用が若年齢の小児においてより高くなる可能性がある。生後 3 カ月以上修正在胎 52 週未満の乳児に対する本剤の投与実績に関するデータがないこと、本邦は海外と比較して周産期死亡率が極めて低いことを踏まえると、用法・用量の年齢下限を生後 3 カ月ではなく、修正在胎 52 週以上とすることが適切と考えるが、本剤は緊急な治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤でもあることから、用法・用量の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 本剤の追加投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験）において、てんかん重積状態の患者に本剤が単回投与され、有効性が確認されているが、本剤が追加投与される可能性の有無について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内ガイドラインでは、てんかん重積状態における第一段階の治療選択肢はベンゾジアゼピン系薬剤（本薬、ジアゼパム又はロラゼパム）の静脈内投与であり、静脈確保が困難な場合にジアゼパム

42) 日本産婦人科学会によると早産は在胎期間 22～36 週での出産と定義され、全妊娠の約 5%に発生とされていることから、生後 3 カ月の早産児は修正在胎 34～48 週であり、少なくとも早産児は生後 3 カ月の時点において修正在胎 52 週未満に該当する。厚生労働省の人口動態調査によると、平成 28 年 10 月 1 日現在で 1 歳未満 1,001,000 人（男子 514,000 人、女子 487,000 人）と報告されており、そのうち、本剤の適応となる生後 3 カ月以上 1 歳未満は概算で 750,750 人、生後 3 カ月は概算で 83,417 人と算出される。早産の発生率より、生後 3 カ月のうち 4,171 人が早産児であると推測され、これは、本剤の適応となる生後 3 カ月以上 1 歳未満の人口のうち 0.56%にあたる。生後 3 カ月以上 1 歳未満の人口における早産児の割合が日本と同程度かつ 1 人あたりの使用シリンジ数が早産児と早産児以外で同一であったと仮定する。

注射液の直腸内投与や本薬の口腔内投与等が推奨されている（てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018）。

- 本剤を投与しても発作が改善しない又は短時間で再発した場合は、医師の判断で第二段階の治療選択肢の投与が開始される可能性が高いと考えられるが、第二段階の治療選択肢はいずれも静脈内投与（本薬の静脈内投与及び持続静脈内投与を含む）であると考えられ、引き続き静脈確保が困難な場合は、医師の判断に従って本剤が追加投与される可能性も考えられる。
- Tonekaboni らの臨床試験⁴³⁾（参考 CTD 5.3.5.1-7）では、本薬類粘膜単回投与後 5 分以内に発作が消失しない場合には、同じ用法・用量で追加投与が実施された。追加投与が行われた 19 例のうち 9 例の被験者で発作が消失し、発作消失時間は表 15 のとおりであり、本薬類粘膜投与の追加投与による有効性が認められた。また、Kutlu らの臨床試験⁴⁴⁾（参考 CTD 5.3.5.2-6）では、19 例に本薬 0.3 mg/kg が単回類粘膜投与され、投与後 5 分以内にけいれん発作が消失しない場合に、同じ用法・用量で追加投与が行われ、追加投与がなされた 6 例中少なくとも 3 例は有効であった。
- 以上より、本剤が追加投与される可能性は高くはないと考えられるものの、発作が消失しない場合は追加投与される可能性はあると考える。なお、本剤は医療機関外でも投与可能な薬剤であるため、過量投与を防ぐために、医療機関外において医師の指導なく追加投与を行うことは適切ではないと考えることから、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

表 15 発作消失時間（Tonekaboni らの臨床試験）

パラメータ	本薬類粘膜投与群	ジアゼパム静脈内投与群	P 値
1 回目投与後の発作消失までの時間（分）	3.76 ± 0.39	2.25 ± 0.4	<0.001
1 回目投与から 2 回目投与後の発作消失までの時間（分）	8.44 ± 0.39	7.54 ± 0.60	<0.001
1 回目投与から 1 回目又は 2 回目投与後の発作消失までの時間（分）	5.68 ± 2.39	4.52 ± 2.68	0.09

平均値 ± 標準偏差

機構は、追加投与がなされる場合の投与間隔について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内ガイドライン（てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018）では、第一段階の治療選択肢として推奨される本薬静脈内投与の用量は 0.1～0.3 mg/kg（小児）、第二又は第三段階となった場合でも 0.1～0.5 mg/kg/時（小児）と設定されており、静脈内投与において、第二段階に移行した場合の投与量は、第一段階における投与量以上の本薬が投与されることが想定されているが、第一段階と第二段階の投与間隔に関する記載はない。
- 既承認の本薬静注剤（ミダフレッサ®静注 0.1%）の添付文書においても、0.15 mg/kg を静脈内投与し、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ことが可能とされているものの、前回投与時からどの程度の時間間隔をあけて投与するのかは規定されていない。
- 以上のとおり、国内ガイドラインにおける静脈内投与の第二段階での治療方法及び既承認の本薬静注剤における添付文書を踏まえると、てんかん重積状態に対する追加投与は患者の状態に合わせて、

43) 医療機関内において、持続性発作を有する生後 6 カ月～14 歳に対して、本薬類粘膜投与群では本薬口腔用液剤（Epistatus：マレイン酸塩として本薬を溶解）を、年齢区分別の固定用量（生後 6～12 カ月：2.5 mg、1～4 歳：5 mg、5～9 歳：7.5 mg、10 歳以上：10 mg）で単回類粘膜投与、ジアゼパム静脈内投与群ではジアゼパム（静注用製剤）0.3 mg/kg を単回、静脈内投与し、1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合に、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目の投与を実施した。

44) 医療機関内において、持続性発作を有する小児に対して、本薬 0.3 mg/kg を単回類粘膜投与し、1 回目投与後 5 分以内にけいれん発作が消失しない場合に、同じ用法・用量で 2 回目の投与を行った。

医師により慎重に判断されるものと考えられ、本剤の追加投与においても、特定の投与間隔を設定せず、医師が患者の状態によりベネフィット・リスクを考慮して判断することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の追加投与に際しては、呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるため、患者の状態を十分に確認しながら追加投与の可否を慎重に判断する必要がある。医療機関内での投与であれば、追加投与により呼吸抑制及び循環抑制が現れたとしても速やかな対応が可能であると考えられるが、医療機関外での投与の場合は速やかな対応が困難であることを考慮すると、医療機関外において追加投与を行うことは適切ではない。したがって、医療機関外で追加投与を行わないよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。
- 追加投与する場合の投与間隔について、特定の投与間隔を設定しないとの申請者の考えに大きな問題は無いと考える。

以上の医療機関外における追加投与の必要性及び本剤の追加投与に際しての投与間隔に関する注意喚起の必要性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 本剤の適正使用について

7.R.6.1 医療機関外における投与を可能とする患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験) において医療機関内での投与により本剤の有効性及び忍容性が確認された患者において、国内第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験) において医療機関外で保護者等による投与が可能とされていたことから、医療機関外で投与可能とする患者を医療機関内で本剤の有効性及び忍容性が確認された患者に限定する必要性を含め、医療機関外の投与を可能とする患者及び医療機関外で本剤を投与した後の対応について説明するよう申請者に求めた。申請者は、まず、医療機関外の投与を可能とする患者について、以下のように説明した。

- 国内 SHP615-302 試験計画当時は、医療機関内外における日本人での本薬類粘膜投与のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性は確立していなかったことから、国内 SHP615-301 試験において有効性が確認され、安全性に問題がみられなかった患者を国内 SHP615-302 試験に組み入れることとした。また、医療機関外で本剤の投与を可能とする年齢は6カ月以上とし、生後3~6カ月の乳幼児は呼吸抑制のリスクが高いことから、綿密な医学的管理機能と蘇生用機器を備えた病院内でのみ投与する計画とした。
- その後、国内 SHP615-301 試験において本剤の有効性が示され、安全性に問題は認められなかった (7.1 参照)。また、国内 SHP615-302 試験における投与例は3例と少ないものの、投与方法が教育・指導された保護者等が医療機関外で投与したときに、有効性が確認されており、安全性上特段の懸念も認められていない (7.2 参照)。
- 海外臨床試験 (参考 CTD 5.3.5.2-4) においても、投与方法を教育・指導された保護者等が医療機関外で投与しても、医療機関内で医療従事者等が投与した際 (参考 CTD 5.3.5.1-1~7, 5.3.5.2-3, 6) と同等の有効性がみられ、安全性上特段の懸念はみられていない。
- 以上より、保護者等に本剤の投与方法を教育・指導することにより、医療機関外で本剤を初めて投与する患者でも、国内 SHP615-301 試験と同程度の有効性が期待でき、安全性も確保可能と考える。ただし、安全性の観点から医療機関外における投与は生後6カ月以上の小児とする必要があると考え、添付文書において注意喚起を行う。

次に、申請者は、医療機関外で本剤を投与した後の対応について、本剤投与により発作消失が認められない場合や呼吸抑制等が起こった場合に適切な対応ができるよう、本剤投与後には、原則として救急搬送を手配し、例えば浅表性呼吸や呼吸停止、異常な言動等の有無を含め、本剤投与後に認められた個々の患者の症状を考慮した上で、医療機関に救急搬送することが適切であると考えを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験では非けいれん性てんかん重積状態の患者における検討がなされていないことから、医療機関外において本剤を非けいれん性てんかん重積状態に用い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、以下のように説明した。

- 非けいれん性てんかん重積状態の治療について、てんかん診療ガイドライン 2018（てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018）には、けいれん性てんかん重積状態に準じるとされている。また、非けいれん性てんかん重積状態は、けいれん性てんかん重積ほど致死的ではないものの、不可逆的な知的障害や行動異常を来す恐れがあり、速やかな治療を要するとの報告（脳と発達 2005; 37: 369-73）があり、非けいれん性てんかん重積状態であっても、迅速に治療を開始することが重要であり、医療機関外で治療を行う必要性はあると考える。
- 非けいれん性てんかん重積状態は、発作型により、単純部分発作重積状態、複雑部分発作重積状態、欠神発作重積状態、及び subtle status を含む昏睡状態におけるてんかん重積状態に分類される（診断と治療 2017; 105: 35-41）。
- 非けいれん性てんかん重積状態の鑑別診断には脳波検査が必須であること（脳外誌 2016; 25: 229-35）、昏睡状態におけるてんかん重積状態は医師でなければ判断できないことから、初発の非けいれん性てんかん重積状態や昏睡状態におけるてんかん重積状態は、医療機関外での治療対象にはならないと考える。
- 一方、単純部分発作重積状態、複雑部分発作重積状態及び欠神発作重積状態においては、繰り返し同様の症状の非けいれん性てんかん重積が起こることから、一度脳波検査で診断された後に同様の状態がみられた場合には、脳波検査を実施せずに非けいれん性てんかん重積状態と判断されている。そのため、医師と保護者等の間で臨床症状の共通認識が得られれば、医療機関外において保護者等が非けいれん性てんかん重積状態を判断することは可能と考えられる。
- 豪州では、発作が生じた患者に対して、医療機関外における保護者等による本薬の頬粘膜投与が推奨されており、てんかん重積状態に対する第一選択薬として、けいれん性のみならず非けいれん性てんかん重積状態にも推奨されている（Australian Prescriber 2017; 40: 23-5）。
- 以上より、非けいれん性てんかん重積状態患者に医療機関外で本剤を投与することは適切であると考え。

機構は、以下のように考える。

- 医療機関外で本剤を投与した後の対応について、本剤投与後は、原則として救急搬送を手配し、本剤投与後に認められた個々の患者の症状を考慮した上で、医療機関に救急搬送することが適切であるとの申請者の考えに問題はない。ただし、医療機関外における本剤の使用に際しては、救急搬送の必要性について保護者等と医師が十分に連携した上で判断することが重要であることから、その旨を添付文書等で注意喚起する必要がある。

- 上述した連携が適切にとられるのであれば、本剤には呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるものの、本剤は緊急な治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤であることから、本剤の医療機関外における投与を可能とする患者を、医療機関内で安全性及び忍容性が確認された患者に限定しないとの申請者の考えは理解できる。なお、医療機関外における投与は生後6カ月以上の患者に限定する旨の申請者の考えに問題はない。
 - 非けいれん性てんかん重積状態の患者に対する医療機関外での投与について、重度の意識障害や無呼吸発作を伴うような一部の非けいれん性てんかん重積状態に対して、本剤を医療機関外で投与する臨床的意義はあると考えるため、医療機関外で非けいれん性てんかん重積状態に対する本剤の投与を可能とする申請者の考えに特段の問題はない。ただし、医療機関外での投与に際しては、保護者等へ適切な教育・指導がなされる必要があること、個々の患者での非けいれん性てんかん重積状態の重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、本剤が医療機関外でも投与可能であると医師により適切に判断された患者にのみリスク・ベネフィットを踏まえて本剤が投与される必要がある。
- 以上の医療機関外における投与を可能とする患者については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 本剤の適正使用策について

機構は、本剤は医療機関外において、保護者等がてんかん重積状態であることを判断し投与を行う場合があることから、本剤の適正使用策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の適正使用のための方策として、以下のように説明した。

- 医療従事者向けの方策として、本剤を納入する際、本剤の使用法、注意事項等の適正使用に関する情報について医師に情報提供を行い、適正使用を依頼する。また、本剤の処方時には、医師から保護者等に対し、本剤の使用法、注意事項等、適正使用に関する情報について、指導するよう周知する。
- 患者や保護者等向けの方策として、患者向け情報提供資材を作成し、投与方法や症状を考慮した救急搬送の必要性等について情報提供するとともに、医師による指導を受けた上で本剤を使用するよう添付文書において注意喚起する。学校の職員等による本剤の使用にあたっての事前の指導について、本剤処方にあたり、保護者等が患者向け情報提供資材とともに本剤投与の際の留意事項をまとめた指示書を医師から受け取り、保護者等から学校の職員等に対して当該資料を渡して説明をする等、てんかんの治療薬として学校等で既に使用されている坐薬と同様の対応が必要と考える。救急搬送時には本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示するよう注意喚起する。
- 使用期限切れや年齢区分の変更に伴う本剤の回収については、患者向け情報提供資材に使用期限や本剤の年齢区分に関する情報を記載するとともに、使用期限が過ぎた薬剤は使用せず、医療機関に持参するように情報提供する。
- 医師と保護者等の間で本剤投与の際の留意事項をまとめて確認できる情報提供資材を作成し、本剤を処方した医療機関と異なる医療機関へ患者が搬送された場合に、搬送先の医療機関が、患者の治療に必要な診療情報を得られるようにする。

機構は、申請者の適正使用のための方策に大きな問題はないと考えるが、本剤では呼吸抑制等のリスクが認められており、緊急事態に備えた上で使用することが重要であることから、医療機関外での投与

に対しては十分な情報提供を徹底する必要があると考える。本剤の適正使用のための方策については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、実施期間2年、非けいれん性てんかん重積状態患者又は医療機関外で投与されたてんかん重積状態患者を対象に、目標症例数100例、1症例当たりの観察期間を本剤投与後1日とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、使用成績調査では、本剤の国内第Ⅲ相試験に組み入れられた症例数が極めて限られていることを踏まえると、主に医療機関外で投与されたてんかん重積状態患者非けいれん性てんかん重積状態患者に加えて、追加投与されたてんかん重積状態患者等についても、検討する必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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考える。本品目は、本邦におけるてんかん重積状態に対する新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、機構は、肝機能障害患者、呼吸不全患者及び逆説反応の注意喚起、効能・効果、用法・用量、医療機関外における投与、本剤の適正使用のための方策並びに製造販売後の検討事項については専門協議においてさらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年8月13日

申請品目

[販売名] ブロラム口腔用液 2.5 mg、同口腔用液 5 mg、同口腔用液 7.5 mg、同口腔用液 10 mg
[一般名] ミダゾラム
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験、CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）成績及び海外臨床試験成績に関する公表文献から、本薬本粘膜投与の有効性は示されていると機構は考えた（審査報告(1) 7.R.2 参照）。また、効能・効果について、国内第Ⅲ相試験はけいれん性てんかん重積状態患者のみを対象に実施されたが、国内外の診療ガイドラインにおいて、非けいれん性てんかん重積状態に対する治療は、けいれん性てんかん重積状態の治療に準じるとされていること、非けいれん性てんかん重積状態の患者に本薬を静脈内投与した場合に特に安全性上の懸念となる報告はないこと等から、効能・効果に、非けいれん性てんかん重積状態を含めることに問題はないと機構は考えた（審査報告(1) 7.R.4 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

中枢神経系への影響について、逆説反応は、ベンゾジアゼピン系薬剤の中でも、本薬、ジアゼパム等の高力価で効果発現が早く短時間作用型のもので発現しやすいこと、中枢神経系の脆弱性は逆説反応のリスクが高いとされており、本剤の投与対象である小児てんかん重積状態の患者は中枢神経系の脆弱性を有していると考えられることから、機構は、本剤の添付文書において、逆説反応について既承認の本薬注射剤と同様の注意喚起が必要と考えた（審査報告(1) 7.R.3.4 参照）。以上の機構の判断は専門委員に支持された。

呼吸抑制について、機構は、本剤投与前には呼吸抑制等の緊急事態への対応の準備を行う必要がある旨の注意喚起を行うことに問題はないと考えた。以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、重度の呼吸不全を有する患者を禁忌とすることについて、機構は、医療機関外においても本剤が投与されることを踏まえると問題はないと考えるが、本剤は緊急な治療を要する状況において静脈確保が困難な

場合に使用可能な薬剤でもあることから、重度の呼吸不全を有する患者を禁忌とすることの必要性について、臨床上問題となる可能性がないか専門協議において確認が必要と考えた（審査報告（1）7.R.3.3 参照）。専門協議において、専門委員から以下の意見が示され、重度の呼吸不全患者を禁忌とすることは臨床上問題があると考えられるため、禁忌とする必要はないとの意見で一致した。

- 重度の呼吸不全患者において、けいれん重積状態により呼吸状態が悪化しており、かつ静脈確保が困難な場合は、本剤の投与によりけいれんが頓挫し呼吸状態が改善する場合も考えられ、その場合並行して呼吸への補助も行う必要がある。
- 重度の呼吸不全患者においても、気管切開により呼吸管理が可能な患者も存在することから、呼吸管理が適切に行える状況下であれば、本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合もあると考えられる。
- 重度の呼吸不全を有する患者でも、医療機関において十分な監視と対応の準備がなされていれば、本剤の投与は可能と考えるが、呼吸停止に対応できない環境下では本剤の投与をすべきではない。

以上を踏まえ機構は、呼吸不全を有する患者に投与する場合には、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ投与する旨の注意喚起を添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 重度の肝機能障害患者について

重度の肝機能障害患者について、既承認の本薬静注剤では禁忌に設定されていないが、本剤は年齢別の固定用量であり、同じ年齢区分においても体重が低い患者では既承認の本薬静注剤よりも曝露が高くなる可能性があること、本剤は医療機関外でも投与されることを踏まえ、機構は、重度の肝機能障害を有する患者を禁忌と設定することに問題はないと考えた。一方、本剤は緊急の治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤でもあることから、機構は、重度の肝機能障害を有する患者を禁忌とすることの必要性について、臨床上問題となる可能性がないか専門協議において確認が必要と考えた（審査報告（1）6.R.3 参照）。専門協議において、専門委員から以下の意見が示された。

- 本剤はけいれん重積状態に緊急時に投与する薬剤であるため、重度の肝機能障害を有する患者を、血中濃度が上昇する可能性から禁忌とすることは、臨床上問題があると考えられる。そのため、肝機能障害のある患者には血中濃度が上昇し呼吸抑制等の副作用が出現する可能性を考慮して投与するように注意喚起することが適切と考える。
- 医療機関において十分な監視と対応の準備が行われていれば、本剤の投与は可能と考える。

以上を踏まえ機構は、重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ投与する旨の注意喚起を添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

年齢区分ごとの固定用量で実施された国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: SHP615-301 試験、CTD 5.3.5.2-2: SHP615-302 試験）成績、国内外ガイドライン等を踏まえると、機構は、年齢区分ごとの固定用量に設定することに大きな問題はないと考えた。一方、年齢下限について、欧州では用法・用量の年齢下限を生後3カ月として修正在胎週数は記載せず使用されているものの、生後3カ月で修正在胎52週未満の乳児に本剤を投与した場合、本薬全身曝露量が高くなる可能性及び中枢神経系への抑制作用が若年齢の小

児においてより高くなる可能性があること、生後 3 カ月以上修正在胎 52 週未満の乳児に対する本剤の投与実績に関するデータがないこと、本邦は海外と比較して周産期死亡率が極めて低いことを踏まえると、機構は、用法・用量の年齢下限を修正在胎 52 週以上とすることが適切と考えた（審査報告 (1) 7.R.5.1 参照）。また、本剤の追加投与について、呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるため、患者の状態を十分に確認しながら追加投与の可否を慎重に判断する必要があること、医療機関外での投与の場合は呼吸抑制及び循環抑制に対する速やかな対応が困難であることを考慮すると、機構は、医療機関外において追加投与を行うことは適切ではないと考えた（審査報告 (1) 7.R.5.2 参照）。追加投与する場合の投与間隔について、機構は、特定の投与間隔を設定しないとの申請者の考えに大きな問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、用法・用量に関連する注意等に以下の内容を注意喚起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]

通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。

<用法・用量に関連する注意>

保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1 回分（シリンジ 1 本）のみの投与とするよう指導すること。

<重要な基本的注意>

本剤を追加投与（シリンジ 2 本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、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。

1.5 適正使用について

1.5.1 医療機関外における投与を可能とする患者について

本剤の適正使用について、以下の機構の考え（審査報告 (1) 7.R.6.1 参照）は、専門委員に支持された。

- 本剤投与後は、原則として救急搬送を手配し、本剤投与後に認められた個々の患者の症状を考慮した上で、医療機関に救急搬送することが適切である。
- 医療機関外における本剤の使用に際しては、救急搬送の必要性について保護者等と医師が十分に連携した上で判断することが重要であることから、その旨を添付文書等で注意喚起する必要がある。
- 上述した連携が適切にとられるのであれば、本剤には呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるものの、本剤は緊急の治療を要する状況において静脈確保が困難な場合に使用可能な薬剤であることから、本剤の医療機関外での投与を医療機関内で安全性及び忍容性が確認された患者に限定する必要はない旨の申請者の考えは理解できる。なお、医療機関外における投与は生後 6 カ月以上の患者に限定することに問題はない。

- 重度の意識障害や無呼吸発作を伴うような一部の非けいれん性てんかん重積状態に対して、本剤を医療機関外で投与する臨床的意義はあると考えるため、医療機関外で非けいれん性てんかん重積状態に対する本剤の投与を可能とすることに問題はない。ただし、保護者等へ適切な教育・指導がなされる必要があること、個々の患者での非けいれん性てんかん重積状態の重症度や患者の医療環境を考慮して、本剤が医療機関外でも投与可能であると適切に判断された患者にのみリスク・ベネフィットを踏まえて本剤が投与される必要がある。

1.5.2 本剤の適正使用策について

本剤では呼吸抑制等のリスクが認められており、緊急事態に備えた上で使用することが重要であることから、医療機関外での投与に対しては十分な情報提供を徹底する必要があると機構は考えた（審査報告(1) 7.R.6.2 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- 学校だけでなく、保育園、幼稚園でも使用頻度が高くなることが想定されることから、当該施設の教職員への本剤の使用方法の説明を保護者等に一任することは保護者に係る負担が大きく十分な指導が行われない可能性があるため、医療従事者向け資材や患者向け資材を充実させるとともに、保護者が説明しても、当該施設の教職員が本剤について不明な点がある場合等には、患者の主治医等に相談するのが良い。
- 頬粘膜投与の口腔用液剤はこれまでに承認されていないことから、医療従事者、保護者並びに保育園、幼稚園及び学校等の教職員が事前に投与の練習ができるように、見本があると良い。

1.5.1 及び 1.5.2 を踏まえ機構は、添付文書の注意喚起及び適正使用策について、上述の対応を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 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16に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表17に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表16 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"> • 呼吸抑制 	<ul style="list-style-type: none"> • 前向き健忘 • 乱用又は薬剤違法流用 • 誤嚥又は誤嚥性肺炎 • シリンジキャップの誤飲・誤嚥による息詰まり • 薬物相互作用による中枢神経抑制作用の増強 • 循環器系の抑制 • ショック、アナフィラキシー • 悪性症候群 • 心室頻拍及び心室頻脈 • 過鎮静 • 逆説反応 	<ul style="list-style-type: none"> • 非けいれん性てんかん重積状態患者の安全性 • 医療機関外投与での安全性 • 追加投与での安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 17 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追加の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 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

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、非けいれん性てんかん重積状態の患者、医療機関外で本剤投与を受ける患者及び本剤が追加投与された患者を対象として、表 18 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療の使用実態下での非けいれん性てんかん重積状態患者、てんかん重積状態患者のうち医療機関外で本剤の投与を受けた患者についての安全性及び有効性を検討する。また、やむを得ず本剤が追加投与された患者について、可能な限り安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> 非けいれん性てんかん重積状態患者 医療機関外で本剤の投与を受けたてんかん重積状態患者 本剤が追加投与されたてんかん重積状態患者
観察期間	6 カ月間
予定症例数	非けいれん性てんかん重積状態患者及び医療機関外で本剤の投与を受けたてんかん重積状態患者については、安全性評価症例数として各 25 例 本剤が追加投与されたてんかん重積状態患者については可能な限り収集する
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（生年月、性別、体重、てんかん重積状態の種類、合併症等） 前治療薬、併用薬 本剤の投与状況 発作の消失の有無 発作の再発の有無 呼吸抑制及びチアノーゼ、バイタルサイン、脳波検査 有害事象

2. 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
36	9	医療機関外で投与されたてんかん重積状態患者非けいれん性てんかん重積状態患者	医療機関外で投与されたてんかん重積状態患者及び非けいれん性てんかん重積状態患者

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で承認申請された効能・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。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

てんかん重積状態

[用法・用量]

通常、修正在胎52週（在胎週数＋出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent Central Clearance	見かけの中央コンパートメントクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master File	原薬等登録原簿
NICE ガイドライン		Clinical guideline 137. 11 January 2012. https://www.nice.org.uk/guidance/cg137 (最終確認日: 2020年6月14日)
1-OH 体	1-hydroxy midazolam	1-水酸化ミダゾラム
PBPK	Physiologically-based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative Humidity	相対湿度
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
V _c /F	Apparent Central Volume of Distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
V _{d,ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ブコラム口腔用液 2.5 mg、同口腔用液 5 mg、同口腔用液 7.5 mg、同口腔用液 10 mg
本薬		ミダゾラム