目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

SHP615（以下、本剤）は、てんかん重積状態の治療を目的として開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤であり、ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ミダゾラムの遊離塩基は脂溶性物質であり、水溶性は低い。ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン環の第2位に塩基性窒素を有することにより酸性条件下で水溶性の塩を形成するため、頬粘膜投与に適した安定なミダゾラム塩酸塩溶液を生成することができる。ミダゾラムの薬理作用の特徴は、代謝的変換が速やかであるため、持続時間が短いことである。ミダゾラムは抗けいれん作用を有し、鎮静作用、睡眠誘導作用、抗不安作用及び筋弛緩作用も有する。

ミダゾラムは1982年にスイスで最初に承認されて以来、集中治療室における鎮静をはじめとする複数の適応に対し、日本を含む100ヵ国以上の国で使用されている。現在、国内では、ドルミカム注射液10 mgが麻酔前投与、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静等の効能・効果で、また、ミダフレッサ静注0.1%がてんかん重積状態の効能・効果で承認されている。

本剤は小児患者（3ヵ月以上18歳未満）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、欧州を含む33ヵ国で承認されている。本剤は1 mL当たりミダゾラム5 mgを含有する無色澄明の液であり、単回使用口腔投与用のプレフィルドシリンジとして提供される。

てんかん重積状態は、国際抗てんかん連盟〔The International League Against Epilepsy（ILAE）〕により「発作停止機構の破綻、あるいは（t1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、（t2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」と定義されている。

国内の「てんかん診療ガイドライン2018」によると、静脈確保が可能な場合、第1段階で推奨される治療のうち、小児に対して使用可能な治療は、ジアゼパム静注、ロラゼパム静注及びミダゾラム静注である。第1段階の治療でけいれん発作が頓挫せず30分以上持続する場合の第2段階で推奨される治療のうち、小児に対して使用可能な治療は、ホスフェニトイン静注及びフェノバルビタール静注である。第2段階でけいれん発作が頓挫せず60～120分以上持続する場合の第3段階で推奨される治療のうち、ミダゾラム、チオペンタール、チアミラールが小児に対して使用可能である。また、日本小児神経学会による「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」でも一部違いはあるものの概ね同様の治療が推奨されている。

一方、静脈確保が困難な場合、国内のガイドラインにおいて第1段階で推奨される治療法として、ジアゼパム注射液注腸又はミダゾラムの鼻腔・口腔内若しくは筋注投与が含まれているが、いずれも適応外使用となる。国内で小児に対して医療機関外での使用が可能な薬剤には、抱水クロラール坐剤又は注腸用キット、ジアゼパム坐剤及びフェノバルビタール坐剤がある。ジアゼパム坐剤では、急性けいれん発作発症後に治療として使用した報告は少なく、

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、挿肛後、有効血中濃度に達する時間が遅く救急治療目的には適さないとされている。

医療機関において緊急の場合や静脈ルートの確保が困難な状況での迅速な投与を可能とし、医療機関外においても保護者等による投与が可能なてんかん重積状態治療製剤として、口腔粘膜投与用のミダゾラム製剤に対する要望は国内でも高まり、2015 年に、本剤の早期承認を求める要望書が日本小児神経学会から厚生労働省の第 III 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された。その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、厚生労働省からシャイアー・ジャパン株式会社に対して「てんかん重積状態」を効能・効果とする本剤の開発が要請された。これを受けて、国内における本剤の開発に着手し、第 3 相試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）を実施し、本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の頬粘膜投与は、てんかん重積状態にある日本人小児患者の発作に対して有効な治療であり、緊急治療に適した即効性を有することが示された。また、本剤は、口腔内投与用シリンジに患者の年齢区分別の用量に応じて 1 回用量を充てんしたプレフィルド頬粘膜投与製剤として提供されることから、利便性が高く、医療機関内外での緊急治療に適した治療薬であると考えられた。

さらに、本剤を頬粘膜投与したときの安全性に大きな問題はなく、本剤を投与する際に呼吸抑制が生じる可能性はあるが、十分な注意喚起により適切に管理できると考えられた。

以上、本剤がてんかん重積状態に対する有効な治療薬であることに加え、既存の治療薬にはないベネフィットを提供できること、認められたリスクは適切に管理することが可能と考えられたことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤をてんかん重積状態の治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

以上のことから、てんかん重積状態に対する治療薬として、本剤の製造販売承認申請を行う。