目次

略号一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 対象疾患 7
2.5.1.2.1 予定効能・効果 7
2.5.1.2.2 てんかん重積状態 7
2.5.1.3 国内開発の経緯 14
2.5.1.4 欧州における臨床開発 15
2.5.1.5 国内における臨床開発 16
2.5.1.6 国内における臨床データパッケージ 16
2.5.1.7 参考文献 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 製剤の概要 20
2.5.2.2 生体試料分析法 20
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 20
2.5.2.4 参考文献 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 臨床試験等の概略 22
2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄 24
2.5.3.2.1 吸収 24
2.5.3.2.2 分布 25
2.5.3.2.3 代謝 25
2.5.3.2.4 排泄 25
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 25
2.5.3.3.1 1 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕 26
2.5.3.3.2 2 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕 26
2.5.3.4 PBPK 解析 27
2.5.3.4.1 1 回目の PBPK 解析（PBPK 20[redacted]） 27
2.5.3.4.2 2 回目の PBPK 解析（PBPK 20[redacted]） 27
2.5.3.5 特別な患者集団 28
2.5.3.5.1 年齢 28
2.5.3.5.2 性別 29
2.5.3.5.3 人種 29
2.5.3.5.4 肝機能障害 29
2.5.3.5.5 腎機能障害 29
2.5.3.5.6 うっ血性心不全 29
2.5.3.6 予定適応症に対する類粘膜投与時の薬力学的作用 30

2.5.3.7 薬物動態学的及び薬力学的相互作用 30
2.5.3.7.1 薬力学的相互作用 30
2.5.3.7.2 薬物動態学的相互作用 30
2.5.3.8 参考文献 30
2.5.4 有効性の概括評価 32
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験等の概略 32
2.5.4.2 試験デザイン 37
2.5.4.2.1 国内第 3 相試験 37
2.5.4.2.2 公表文献（参考資料） 38
2.5.4.3 解析方法 42
2.5.4.3.1 国内第 3 相試験 42
2.5.4.3.2 公表文献（参考資料） 42
2.5.4.4 解析対象集団及び被験者背景 43
2.5.4.4.1 国内第 3 相試験 43
2.5.4.4.2 公表文献（参考資料） 45
2.5.4.4.3 日本人患者での使用経験 47
2.5.4.5 有効性の結果 47
2.5.4.5.1 投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が投与後 30 分間認められない被験者の割合 47
2.5.4.5.2 投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が投与後 1 時間以上認められない頻度 48
2.5.4.5.3 投与後 10 分以内に発作が消失する頻度 48
2.5.4.5.4 発作消失までの時間 50
2.5.4.5.5 意識回復までの時間 51
2.5.4.5.6 発作の再発リスク 51
2.5.4.5.7 治療回ごとの効果 52
2.5.4.5.8 利便性 52
2.5.4.5.9 治療選好性 53
2.5.4.6 部分集団における有効性 54
2.5.4.6.1 年齢 54
2.5.4.6.2 性別 54
2.5.4.6.3 てんかんの原因 54
2.5.4.6.4 海外比較対照試験のメタアナリシスにおいて有効性の評価に影響を及ぼした背景因子（異質性の検定） 54
2.5.4.7 推奨用法・用量 55
2.5.4.8 有効性の結論 57
2.5.4.9 参考文献 58
2.5.5 安全性の概括評価 59
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験等の概略 59
2.5.5.2 曝露状況 63

2.5.5.2.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験） 63
2.5.5.2.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験） 63
2.5.5.2.3 海外第 2 相試験（MID001 試験） 63
2.5.5.2.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料） 64
2.5.5.2.5 日本人患者での使用経験（公表文献） 65
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 65
2.5.5.4 有害事象 66
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 66
2.5.5.4.2 日本人患者での使用経験（公表文献） 67
2.5.5.4.3 死亡 67
2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象 68
2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象 68
2.5.5.4.6 特に注目すべき有害事象 69
2.5.5.5 臨床検査値の評価 70
2.5.5.6 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 70
2.5.5.6.1 バイタルサイン 70
2.5.5.6.2 安全性に関連する他の観察項目 71
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 71
2.5.5.7.1 内因性要因 71
2.5.5.7.2 外因性要因 73
2.5.5.7.3 薬物相互作用 73
2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用 73
2.5.5.7.5 過量投与 73
2.5.5.7.6 薬物乱用 73
2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象 73
2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.5.5.8 市販後データ 73
2.5.5.9 参考文献 74
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1 治療の背景 75
2.5.6.1.1 疾患又は症状 75
2.5.6.1.2 現行の治療 75
2.5.6.2 ベネフィット 76
2.5.6.2.1 てんかん重積状態の小児患者の発作に対して有効である 76
2.5.6.2.2 利便性が高く、緊急治療に適している 78
2.5.6.3 リスク 79
2.5.6.3.1 呼吸抑制 79
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 80
2.5.6.5 補遺 80
2.5.6.6 参考文献 80

2.5.7 参考文献 82
2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献 82
2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献 82
2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献 82
2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献 82
2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献 82
2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献 82

表

表 2.5.1-1 疫学研究における小児のてんかん重積状態の原因分類 8
表 2.5.1-2 臨床データパッケージ 17
表 2.5.3.1-1 母集団薬物動態解析の解析対象被験者（SHP615-301 試験及び MID001 試験）におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量 24
表 2.5.4-1 SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） 34
表 2.5.4-2 SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（参考資料：公表文献） 35
表 2.5.4-3 解析対象集団の概略（公表文献） 46
表 2.5.5-1 SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧 60
表 2.5.5-2 SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧〔海外臨床試験（公表文献：参考資料）〕 61
表 2.5.5-3 ミダゾラム頬粘膜投与の曝露状況〔海外臨床試験（公表文献）〕 64
表 2.5.5-4 対照薬の曝露状況〔海外比較対照試験（公表文献）〕 65

図

図 2.5.1-1 てんかん重積状態の治療フローチャート 13

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
1-OH-(midazolam)	1-hydroxy (midazolam)〔1-水酸化（ミダゾラム）〕
4-OH-(midazolam)	4-hydroxy (midazolam)〔4-水酸化（ミダゾラム）〕
AUC(0-inf)	area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity〔0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-t)	area under the drug concentration-time curve from 0 to t minutes〔0 から投与後 t 分までの血漿中濃度時間曲線下面積〕
BM	buccal midazolam〔ミダゾラム頬粘膜投与〕
C(10)	drug concentration at 10 minutes after dosing〔投与後 10 分時点での血漿中濃度〕
CCDS	Company Core Data Sheet〔企業中核データシート〕
CDC	Centers for Disease Control and Prevention〔米国疾病予防管理センター〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL1/F	elimination clearance of midazolam〔ミダゾラムの中央コンパートメントクリアランス〕
CL2	elimination clearance of 1-hydroxy midazolam〔1-OH-ミダゾラムのクリアランス〕
CLP/F	apparent central clearance of the parent〔ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス〕
Cmax	maximum drug concentration〔最高血漿中濃度〕
CT	computed tomography〔コンピュータ断層撮影〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
EEG	electroencephalogram〔脳波〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
EU	European Union〔欧州連合〕
FAS	Full Analysis Set〔最大の解析対象集団〕
F_{bucc}	fraction of dose absorbed via the buccal route〔吸収過程における頬粘膜経路の寄与率〕
GABA	gamma-aminobutyric acid〔γ-アミノ酪酸〕
HHV	human herpesvirus〔ヒトヘルペスウイルス〕
ILAE	International League Against Epilepsy〔国際抗てんかん連盟〕
IM	intramuscular〔筋肉内投与〕
IMM	intramuscular midazolam〔ミダゾラム筋肉内投与〕
IN	intranasal〔鼻腔内投与〕
INM	intranasal midazolam〔ミダゾラム鼻腔内投与〕
IPA	International Pharmaceutical Abstracts〔–〕
ITT	intention to treat〔–〕
IV	intravenous〔静脈内投与〕
IVD	intravenous diazepam〔ジアゼパム静脈内投与〕
IVM	intravenous midazolam〔ミダゾラム静脈内投与〕
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
MRI	magnetic resonance imaging〔磁気共鳴画像法〕
NONMEM	nonlinear mixed effects modeling〔非線形混合効果モデル〕
PBPK	physiologically based pharmacokinetic〔生理学的薬物動態〕
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report〔定期的ベネフィット・リスク評価報告〕
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check〔予測値により補正した VPC〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PopPK	population pharmacokinetics〔母集団薬物動態〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PSUR	Periodic Safety Update Report〔定期的安全性最新報告〕
RD	rectal diazepam〔ジアゼパム直腸内投与〕
RS	respiratory syncytial (virus)〔RS（ウイルス）〕
RSE	refractory status epilepticus〔難治てんかん重積状態〕
SRSE	super-refractory status epilepticus〔超難治てんかん重積状態〕
T1/2	elimination half-life〔消失半減期〕
Tmax	time to maximal drug concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
V1/F	volume of distribution of the central compartments of the midazolam model〔ミダゾラムの中央コンパートメント分布容積〕
V3	volume of distribution of 1-hydroxy midazolam〔1-OH-ミダゾラムの分布容積〕
VCP/F	apparent central volume of distribution of the parent〔ミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積〕
Vdss	volume of distribution at steady state〔定常状態における分布容積〕
VPC	visual predictive check〔–〕
WHO	World Health Organization〔世界保健機関〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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る。

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。ミダゾラムは、脳内神経細胞のシナプス後膜上のγ-アミノ酪酸（GABA）$_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、$GABA_A$受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている[1][2][3][4]。そ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。

2.5.1.2 対象疾患

2.5.1.2.1 予定効能・効果

本剤の予定効能・効果は「てんかん重積状態」である。

2.5.1.2.2 てんかん重積状態

2.5.1.2.2.1 定義

てんかん重積状態は、国際抗てんかん連盟（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[5][6][7]。この定義は、けいれん発作が自然停止しがたくなる発作持続時間（t1）及び脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間（t2）を踏まえて提唱された。臨床研究により、てんかん発作は通常1～2分で停止することが多く、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きている。このため、けいれん発作の持続時間が5分以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるよう推奨されている。また、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、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あるとされている[5][6][7]。

2.5.1.2.2.2 分類

ILAEは、てんかん重積状態を、以下の4軸により分類することを提唱している[5][7]。

(1) 症候（semiology）：明らかな運動症候を呈する（with prominent motor symptoms）型と、それを伴わない型に分類している。前者に、けいれん性てんかん重積状態〔convulsive status epilepticus、強直間代てんかん重積状態（tonic-clonic status epilepticus）と同意語〕が含まれる。「けいれん性（convulsive）」とは「過度の異常な筋肉収縮のエピソードで、通常は両側性に生じ、持続する場合や中断する場合もある状態」を示す。この「症候

（semiology）」の分類では、けいれん性てんかん重積状態を更に、全般性、焦点性起始で両側性けいれん性てんかん重積状態に進展、焦点性か全般性か未決定の 3 つに分類している。

(2) 原因（etiology）：既知（症候性：symptomatic）と、未知（潜因性：cryptogenic）に分類している。てんかん重積状態の原因分類であるため、てんかん症候群の分類[8][9]にある特発性（idiopathic）／素因性（genetic）は採用されていない。この「原因（etiology）」の分類では、既知（症候性）を更に、（時間的な関係に基づく）急性、遠隔性、進行性、又は脳波臨床症候群により定義されるてんかん重積状態の 4 つに分類している。

(3) 脳波相関〔electroencephalogram（EEG）correlates〕：てんかん重積状態における脳波所見を記述する用語が提案されている。従来から使用されている location（全般性、片側性、両側独立性、多源性）以外に、波形や時間経過による特徴などの特性が挙げられている。

(4) 年齢（age）：新生児期（0～30 日齢）、幼児期（1 ヵ月齢～2 歳）、小児期（2 歳超～12 歳）、青年期及び成人期（12 歳超～59 歳）、高齢期（60 歳以上）の 5 つに分類されている。それぞれの年齢層に認められる脳波臨床症候群（特定の年齢層に限定的ではないが優位に認められるてんかん重積状態の発作型）が挙げられている。

ILAE の報告書[5]では、第 2 軸「原因（etiology）」の既知（症候性）について、てんかん重積状態の原因となりうる既知の疾患（構造的、代謝性、炎症性、感染性、中毒性、又は素因性病因）によって発症したてんかん重積状態を分類するための用語と位置付け、各種病因を Appendix I にリストアップしているが、このリストは包括的なものではなく、定期的に更新するとしている。従来の疫学研究における小児のてんかん重積状態の原因分類では、このリストとは少し異なる分類（表 2.5.1-1）がなされている。疫学研究において、てんかん重積状態の原因が「熱性けいれん」の場合には急性脳炎などの他の急性疾患の場合とは治療効果、予後などが異なることが明らかになっているため、「急性症候性」から独立して扱われるようになっている[7]。

表 2.5.1-1　疫学研究における小児のてんかん重積状態の原因分類

(1)	熱性けいれん （Febrile status epilepticus）	これまで神経学的に健康な小児において、髄膜炎又は脳炎などの直接的な中枢神経感染症が否定された後に、有熱性（38 ℃ 以上）疾患が唯一の誘因である場合に発症したてんかん重積状態
(2)	急性症候性 （Acute-symptomatic）	これまで神経学的に健康な小児において、脳外傷、中枢神経感染症、脳血管障害、急性びまん性脳症（主として無酸素脳症）、中毒性又は代謝性障害などの急性疾患に合併して発症したてんかん重積状態
(3)	遠隔症候性 （Remote-symptomatic）	中枢神経系の障害の既往があり、かつ急性障害は認められなかった小児に発症したてんかん重積状態
(4)	遠隔後急性症候性 （Acute-on-remote-symptomatic）	遠隔症候性の原因を有する小児において、急性の神経学的障害又は有熱性疾患に合併して発症したてんかん重積状態
(5)	潜因性／特発性てんかん関連性 （Cryptogenic/idiopathic epilepsy-related）	過去に潜因性／特発性てんかんと診断されている小児に発症したてんかん重積状態、又は当該小児の 2 回目の非誘発性発作であることから潜因性／特発性てんかんと診断されたてんかん重積状態
(6)	分類不能 （Unclassified）	上記のいずれにも分類できないてんかん重積状態

出典：日本小児神経学会 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017[7] 総論 2 表 1 を一部改変

2.5.1.2.2.3 原因

国内の小児を対象とした最近の疫学研究には、2003～2005 年にてんかん重積状態が初発の小児〔岡山市における生後 1 ヵ月（31 日）以上 15 歳未満対象〕を調査した Nishiyama らの報告[10]及び 2007～2011 年にてんかん重積状態が初発の小児（千葉県八千代市における生後 1 ヵ月以上 16 歳未満対象）を調査した森山らの報告[11]がある。

Nishiyama ら及び森山らの両調査ともに、てんかん重積状態の原因としては「熱性けいれん」の頻度が最も高かった〔それぞれ 49.2%（59/120 例）及び 62.7%（37/59 例）〕。次いで「急性症候性」の頻度が高く〔それぞれ 17.5%（21 例）及び 16.9%（10 例）〕、このうち、急性脳炎・脳症はそれぞれ 11 例及び 9 例、細菌性髄膜炎はそれぞれ 2 例及び 1 例であった。その他の原因分類の内訳は、Nishiyama らの調査では「遠隔症候性」及び「潜因性／特発性てんかん関連性」が各 10 例、「遠隔後急性症候性」が 8 例、「分類不能」が 12 例であり、ほぼ同数であった。森山らの調査では「遠隔後急性症候性」が 3 例、「遠隔症候性」及び「分類不能」が各 1 例であり、その他の 7 例は「てんかん」に分類された。なお、森山らの用いた原因分類は Nishiyama らの分類（表 2.5.1-1）などを参考とした 6 分類であり、Nishiyama らの分類の「潜因性／特発性てんかん関連性」に替えて「てんかん」が含まれた。その定義は「過去にてんかんと診断されて今回てんかん重積状態を起こしたもの、若しくは今回のてんかん重積状態においてんかんと診断されたもの」であった。

Nishiyama らの調査では、てんかん重積状態の患者 120 例のうち、主に臨床症状により突発性発疹と診断された患者は 19 例（「熱性けいれん」59 例のうち 16 例及び急性脳炎・脳症 11 例のうち 3 例）、迅速検査キットによりインフルエンザと診断された患者は 17 例（「熱性けいれん」のうち 10 例、急性脳炎・脳症のうち 4 例及び「遠隔後急性症候性」8 例のうち 3 例）であり、てんかん重積状態の原因が「熱性けいれん」又は急性脳炎・脳症のいずれの場合でも、突発性発疹及びインフルエンザが重要な感染症であることが示されている。森山らの調査では、てんかん重積状態の患者 59 例のうち、てんかん重積状態に関連すると考えられる病原体が特定された患者は 28 例（47%）であり、このうち、ヒトヘルペスウイルス（突発性発疹の原因ウイルス HHV-6 又は HHV-7）及びインフルエンザウイルスが各 7 例と最も多かった。そのほかには、肺炎球菌 4 例、ロタウイルス 3 例、RS ウイルス 2 例、ノロウイルス、溶連菌、水痘、アデノウイルス及び伝染性紅斑が各 1 例であった。

2.5.1.2.2.4 疫学

国内の小児を対象とした疫学研究における初発てんかん重積状態の 1 年あたりの発症頻度は、Nishiyama らの調査[10]では、岡山市における生後 1 ヵ月以上 15 歳未満の小児人口 10 万対発症率 42.0〔95%信頼区間（CI）[34.5, 49.5]〕であり、森山らの調査[11]では、千葉県八千代市における生後 1 ヵ月以上 16 歳未満の小児人口 10 万対発症率 41.0（95% CI [28.3, 53.7]）であった。

発症年齢の分布では、両調査とも 1 歳以上 2 歳未満が最も多かった。Nishiyama らの調査では、てんかん重積状態の患者 120 例のうち、2 歳未満の患者がほぼ半数（48.3%）を占めた。Nishiyama らの調査では年齢別の 1 年あたりの発症頻度を算出しており、小児人口 10 万対発症率（95% CI）は 2 歳未満で 157.5（[117.0, 198.0]）と高く、特に 1 歳以上 2 歳未満で 187.6

([127.2, 248.0]) と最も高かった。森山らの調査では、てんかん重積状態の患者 59 例のうち、1 歳以上 2 歳未満が最も多く 32.2%、次いで 2 歳以上 3 歳未満が 25.4%であった。

また、国内てんかん重積状態患者数を推計するため、20[redacted] 年 [redacted] 月時点で入手可能な国内の診療情報データベースである[redacted]を用い、「てんかん重積状態」の診療情報データに基づき、本剤の予定投与対象の小児患者に限定せず、成人及び高齢者を含めた患者数を推計した。その結果、過去 3 年の年間てんかん重積患者数は、20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月で [redacted] 人、20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月で [redacted] 人、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月で [redacted] 人であり、患者数は年間約 [redacted] 人と推定された。

2.5.1.2.2.5 予後

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」[7]では、海外の臨床研究やシステマティックレビューの結果に基づき、小児ではてんかん重積状態自体に関連した死亡率は低く、急性脳炎・脳症、脳血管障害などの急性症候性要因による死亡が大半であったと述べている。このことは、国内の小児を対象とした疫学研究の結果からも支持され、Nishiyama ら[10]及び森山ら[11]の両調査とも、急性期死亡例はなかった。

てんかん重積状態後の神経学的後遺症として、Nishiyama らの調査では 6.7% (8/120 例) が精神障害を伴う又は伴わない運動障害を示し、森山らの調査では 5% (3/59 例) が重度の精神運動発達退行を示した。神経学的後遺症が認められた患者のてんかん重積状態の原因別の内訳は、Nishiyama らの調査の 8 例では「急性症候性」7 例 (急性脳炎・脳症 6 例、脳梗塞 1 例) 及び「潜因性」1 例であり、森山らの調査の 3 例では急性脳症 2 例及び細菌性髄膜炎 1 例であった。Nishiyama らの調査では、神経学的後遺症が認められた患者のうち 1 例が死亡した。当該 1 例は、脳梗塞を原因とするてんかん重積状態を発症後、重度の精神障害及び運動障害を示し、その後、重度の感染症により死亡した。森山らの調査では、神経学的後遺症が認められた患者に死亡例はなかったが、発症後 4 年以上経過した調査時点でも重度の知的障害と運動障害を残し、又は症候性てんかんを併発して治療中であることが報告されている。また、森山らの調査では、初回のてんかん重積状態の後には神経学的後遺症を認めなかった患者のうち最終診断がミトコンドリア病であった 1 例は、その後、てんかん重積状態を繰り返し、多発性脳梗塞により死亡したと報告されている。

てんかん重積状態後の神経学的後遺症について、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」[7]では、海外の臨床研究やシステマティックレビューの結果に基づき、急性症候性要因に起因することが多いが、けいれん持続時間などてんかん重積状態自体の関与も示唆されていると述べている。てんかん重積状態の予後不良 (急性期死亡、神経学的後遺症、てんかん発症) に関連する、けいれん重積状態の原因以外のリスク要因、予防対策などについて、これまでの動物実験や疫学研究で得られている知見は十分ではなく、今後の課題となっている。

2.5.1.2.2.6 現在の治療選択肢

(1) 医療機関における治療

日本神経学会による「てんかん診療ガイドライン 2018」[6]に示された、てんかん重積状態の治療フローチャートを図 2.5.1-1 に示す。

「てんかん診療ガイドライン 2018」では、けいれん性てんかん重積状態を、けいれん発作の持続時間によって 3 段階（stage）に分け、各段階に応じた治療を行うことを推奨している。また、非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じる（ただし、全身麻酔の有用性は定まっていない）としている。

1）第 1 段階

けいれん発作が 5 分以上持続する場合を、早期てんかん重積状態（early status epilepticus）と呼び、治療を開始することが推奨されている。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。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」[7]でも、ジアゼパム静注及びミダゾラム静注は、推奨グレード A（行うよう強く勧められる）とされている〔ロラゼパム静注は、ガイドライン発刊（2017 年 6 月 30 日）の後に国内で製造販売承認されたため、推奨グレードは示されていない〕。また、第 1 段階において、血糖値を迅速測定し、低血糖の場合に速やかにブドウ糖の補充を行うことは、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」でも推奨されている（推奨グレード A）。

日本神経学会による治療フローチャート（図 2.5.1-1）では、第 1 段階で推奨される治療に、静脈確保が困難な場合の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。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、ミダゾラムの筋注及び鼻腔内・頬粘膜投与並びにジアゼパムの直腸内（注腸）投与は、適応外使用であるが有効で安全性が高いとし、第 1 段階の推奨グレード B（行うよう勧められる）の治療選択肢としている。乳幼児では静脈ルートを確保できない場合も少なくないため、主にそのような救急現場でのレスキュー治療として行われていると述べられている。

なお、国内で抱水クロラールの坐剤及び注腸用キットが「静脈注射が困難なけいれん重積状態」を効能・効果として承認されているが、日本神経学会による治療フローチャート（図 2.5.1-1）には含まれていない。抱水クロラール直腸内投与については、「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」でも、医療機関でのてんかん重積状態の治療について臨床報告はなく、てんかん重積状態に対する有効性や副作用の明確なエビデンスがないとして、第 1 段階で推奨される治療選択肢には含められていない。

2）第 2 段階

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を、確定したてんかん重積状態（established status epilepticus）と呼ぶ。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。ホスフェニトインはフェニトインの組織傷害性が軽減されたプロドラッグであるが、国内で使用が認可されているのは 2 歳以上である。日本神経学会による治療フローチャート（図 2.5.1-1）には記載がないがフェニトインの注射剤も小児の使用が認可されており、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」[7]では、フェニトイン静注も第 2 段階の治療選択肢として推奨されている。フェニトイン静注、

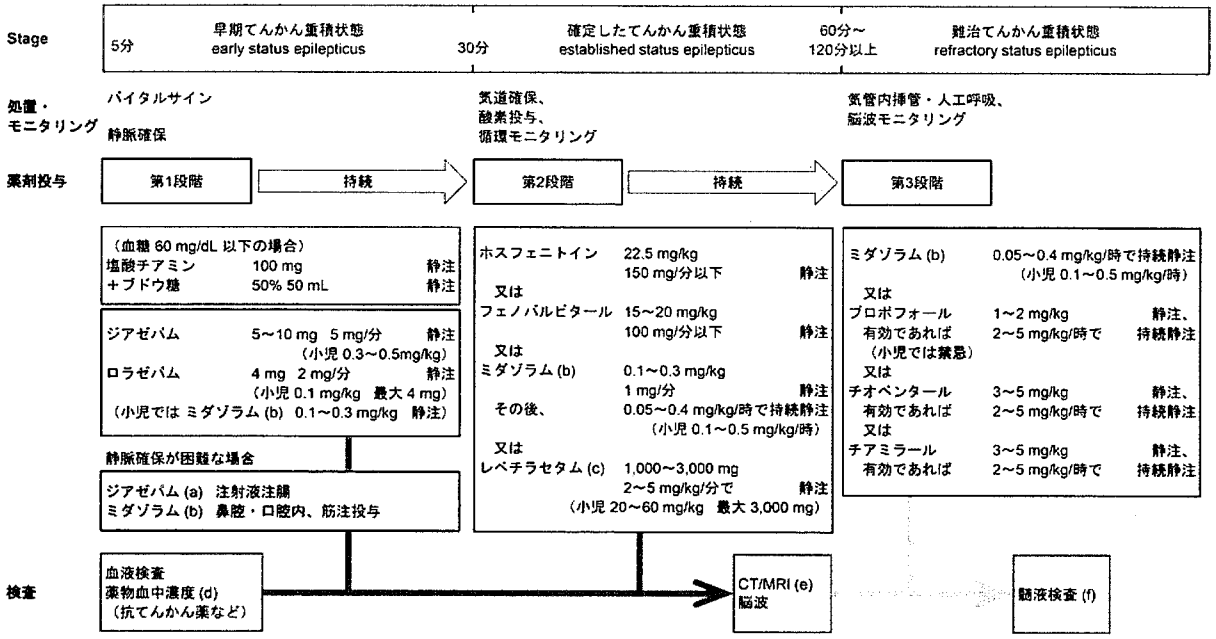
ホスフェニトイン静注及びフェノバルビタール静注はいずれも、推奨グレードBの治療選択肢とされている。

なお、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」では、参考として、海外ではバルプロ酸静注及びレベチラセタム静注も第2段階の治療選択肢として推奨されている[12]と述べているものの、国内では、バルプロ酸の静注製剤は使用できないとし（国内で製造販売承認されている剤型は経口剤のみ）、レベチラセタムはてんかん重積状態に対する適応がなく（図2.5.1-1）、推奨グレードなしとしている。

3）第3段階

第2段階の治療でけいれん発作が頓挫せず60～120分以上持続する場合を、難治てんかん重積状態〔refractory status epilepticus（RSE）〕と呼ぶ。第3段階で推奨される治療のうち、プロポフォールは小児には禁忌であるが、その他の薬剤（ミダゾラム、チオペンタール、チアミラール）については、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」[7]でも使用が推奨されている。「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」では、集中治療室における呼吸、循環、脳波モニタリングの管理下で、ミダゾラム、チオペンタール又はチアミラールの急速静注による導入後、引き続き持続静注する薬物治療（昏睡療法）について、適応外使用（ミダゾラムの場合は大量投与、チオペンタール又はチアミラールの場合は持続静注）が必要となるが有用であるとしている（いずれも推奨グレードA）。

治療フローチャート（図2.5.1-1）には含まれないが、けいれん発作が全身麻酔によっても抑制されず24時間以上持続する場合を、超難治てんかん重積状態〔super-refractory status epilepticus（SRSE）〕と呼ぶ。日本神経学会による「てんかん診療ガイドライン2018」[6]では、SRSEに対して「治療法は確立されていない」と述べており、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」[7]でも、SRSEに対して「推奨できる治療法はない。ただし、ケタミン、吸入麻酔薬、抗てんかん薬、ステロイド・免疫療法、外科的治療、ケトン食療法、脳低温療法による症例報告がある（推奨グレードC1）」と述べている（推奨グレードC1：科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい）。



出典：日本神経学会 てんかん診療ガイドライン 2018[6] CQ8-2 図 1 を一部改変

(a) ジアゼパム注射液注腸の用量は 10～30 mg（小児では 0.2～0.5 mg/kg）（保険適用外）。

(b) ミダゾラムを鼻腔・口腔内、筋注投与する場合は 0.5%注射液を 10 mg（小児では 0.3 mg/kg）使用する（保険適用外）。静注・持続静注する場合は 0.1%注射製剤が保険適用である。ミダゾラム 0.1%注射製剤の添付文書での投与量は、静脈投与 0.15 mg/kg、持続投与 0.1～0.4 mg/kg/時となっている。全身麻酔療法では適宜増減する。

(c) てんかん重積状態には保険適用外である。

(d) てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する。また、けいれん誘発性薬物（テオフィリンなど）の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する。

(e) 必要に応じて頭部磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）を行い、原因を検索する。必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する。心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが、困難であっても、治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい。

(f) 髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う。髄液一般、培養、顕鏡などのほかに、後に抗神経抗体などの検索ができるように一部を冷凍保存することが望ましい。

図 2.5.1-1 てんかん重積状態の治療フローチャート

(2) 医療機関外における治療

けいれん発作の持続時間が 5 分以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるよう推奨されている（2.5.1.2.2.1）が、国内の救急医療体制では発作開始から医療機関での治療開始までに 30 分以上経過していることが少なくないことを示す報告[13]があり、てんかん重積状態の既往のある小児の場合、重積化を防ぐために、保護者等による早期の治療介入が必要とされている。日本神経学会による治療フローチャート（図 2.5.1-1）には含まれないが、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」[7]では、病院前治療（けいれん発作に対して重積化を防ぐために医療機関受診までの早期に治療介入することを指し、予防的使用ではなく、家庭や学校など医療機関外での急性の発作に対する緊急的対応を指す）の治療選択肢についても検討し、推奨グレードを示している。

「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」では、坐剤及び注腸用キットによる抱水クロラール直腸内投与については、病院前治療の推奨グレード C1（科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい）の治療選択肢としている。抱水クロラール坐剤又は注腸用キット以外に、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、ジアゼパム坐剤及びフェノバルビタール坐剤があり、いずれの製剤も「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」

を効能・効果として承認されている。ジアゼパム坐剤については、発熱時の熱性けいれん発作予防に使用されており、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おり、病院前治療の推奨グレードC1の治療選択肢としている。フェノバルビタール坐剤については、単回投与ではけいれん抑制効果が期待できないこと、また、医療機関搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制など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ないとしている(病院前治療として推奨される治療選択肢に含まれていない)。

また、「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」では、「欧米諸国では、ミダゾラムの鼻腔内・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与、パラアルデヒド直腸内投与が家庭や地域での病院前治療として推奨されている。しかし、いずれも日本には導入されていない。」と述べ、「ミダゾラム鼻腔内・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与ともに、海外ではエビデンスレベルの高い研究があるが、現在、日本の家庭での対応に使用できる剤型はないため、推奨グレードなしとした。」と述べている。

2.5.1.3 国内開発の経緯

本剤は、てんかん重積状態の小児患者に対するミダゾラムの頬粘膜投与を目的として開発された。ミダゾラム頬粘膜投与液として1 mLあたりミダゾラムを5 mg含有する口腔用液剤であり、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。ミダゾラムは小腸と肝臓の両方で顕著な初回通過効果を受けることから、本剤の開発にあたっては、初回通過効果を回避しながら全身循環に到達できる投与経路を選択した。ミダゾラムは、製剤中では水溶性のため頬粘膜から容易に吸収され、生理的pHでは脂溶性になるため血液脳関門を容易に通過する。頬粘膜は、平滑筋が広がり可動性が低い部位であることから、口腔粘膜を介したドラッグデリバリーのために薬剤を保持するうえで望ましい投与部位である。

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始めとする複数の適応に対し、日本を含む100ヵ国以上で使用されている。現在、国内で既承認のミダゾラム製剤には、以下の2種類の製剤がある[14][15]。

(1) 「麻酔前投薬」、「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」及び「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」を効能・効果とする催眠鎮静剤として、小児及び成人に対する筋肉内投与、静脈内投与又は持続静脈内投与用の0.5%注射剤(10 mg/2 mL注射液、製品名:ドルミカム注射液10 mg、ほか後発品あり)。「全身麻酔の導入及び維持」及び「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」について小児適応はなく、「麻酔前投与薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の導入時としては修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上の小児に対して用法・用量が設定されており、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の維持時としては、より低い年齢区分の修正在胎32週未満の小児から用法・用量が設定されている。

(2) 「てんかん重積状態」を効能・効果とする抗てんかん剤として、小児に対する静脈内投与又は持続静脈内投与用の0.1%注射剤(10 mg/10 mL注射液、製品名:ミダフレッサ静注0.1%)。修正在胎45週以上の小児に対して用法・用量が設定されている。

ドルミカム注射液 10 mg（欧州の先発医薬品の製品名：Hypnovel）は、本剤と同一成分で有効成分が同濃度（ミダゾラム 5 mg/1 mL）の水溶性製剤である。

2.5.1.2.2.6 に述べたとおり、国内で早期てんかん重積状態の治療（第 1 段階）として推奨される小児の治療選択肢のうち、ミダゾラムを使用する治療には、静注、筋注及び鼻腔内・頬粘膜投与がある。2009 年 9 月に、社会保険診療報酬支払基金から「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。」（審査情報提供事例 No.111）との見解が示され、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ることとなった。その後、2014 年 9 月には「てんかん重積状態」を効能・効果とする静注用の 0.1%注射剤（ミダフレッサ静注 0.1%）が承認されたが、依然として、筋注及び鼻腔内・頬粘膜投与には 0.5%注射剤が適応外使用〔筋注は効能・効果について適応外、鼻腔内・頬粘膜投与は効能・効果及び用法・用量（投与経路）とも適応外〕されている。一方、海外では、口腔粘膜投与用のミダゾラム製剤である本剤が、乳児、幼児、小児及び青年（3 ヵ月齢以上 18 歳未満）の持続性急性けいれん発作の治療薬として、2011 年 9 月に欧州医薬品庁（EMA）から承認され（製品名：BUCCOLAM）、さらに、2012 年 9 月にはスイス、2013 年 5 月にはイスラエルでも承認されて、医療機関内における早期てんかん重積状態の治療（第 1 段階）の治療薬としてだけでなく、医療機関外での治療薬としても使用されている（ただし、3～6 ヵ月齢の乳児は医療機関での使用に限定）。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（ドラベ症候群患者家族会などの患者団体を含む）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、第 26 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2016 年 2 月 3 日）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。

2.5.1.4 欧州における臨床開発

欧州におけるミダゾラム製剤の最初の承認（1982 年）以降、適応外使用について、小児に対する催眠鎮静剤としての鼻腔内投与（投与経路について適応外）の有効性は 1988 年[16]から、小児に対する抗けいれん薬としての鼻腔内投与及び口腔内（舌下）投与（効能・効果及び投与経路のいずれも適応外）の有効性はそれぞれ 1996 年[17]及び 1997 年[18]から、報告されてきた。欧州連合（EU）での本剤の開発計画開始の前に、すでに、ミダゾラムの頬粘膜投与を急性けいれん発作に対して適応外使用している国や、適応外使用ながらもてんかんの治療として推奨しているガイドラインがあった。そのため、既承認の製剤を使用してミダゾラムを頬粘膜投与した臨床試験が多数あり、それらの公表文献から持続性急性けいれん発作を有する小児患者に対するミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性データを得ることができた。また、既承認の適応で成人及び小児にミダゾラムを全身投与した臨床使用経験は 25 年を超えており、補助的な臨床データを得ることができた。

欧州での承認申請に際して、安全性及び薬物動態を評価するために通常の待機的手術を受ける外国人小児患者を対象とした海外第2相試験（MID001試験）を実施するとともに、*in silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）を実施した。

2.5.1.5 国内における臨床開発

シャイアー・ジャパン株式会社は本剤の国内開発を進めるにあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談（番号：[redacted]）を実施した。臨床パッケージについて合意し、国内第3相試験にて想定される結果が得られた場合には、予定効能・効果を「てんかん重積状態」とし承認申請することは受け入れ可能であるとの見解を得た（1.13）。相談結果を踏まえ、得られた助言に従って国内第3相試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）を実施した。

その後、2019年1月に、武田薬品工業株式会社（当社）によるShire plc（シャイアー・ジャパン株式会社の親会社）の買収手続きが完了したことから、本統合に伴い、本剤の国内での製造販売承認申請を武田薬品工業株式会社が行うこととした。

2.5.1.6 国内における臨床データパッケージ

本製造販売承認申請における臨床データパッケージは18試験で構成した（表2.5.1-2）。

評価資料は、けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とした国内第3相試験2試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）とした。なお、SHP615-302試験については、現時点で継続中のため、2019年8月31日までに集積されたデータに基づき、本製造販売承認申請資料を作成した。

また、EUでの本剤の開発計画の下で実施された2試験（MID001試験、PBPK 20[redacted]）並びに新たに実施した *in silico* モデリング&シミュレーション1試験（PBPK 20[redacted]）を、参考資料とした。

さらに、公表文献の系統的検索・スクリーニングにより特定された臨床試験13試験を参考資料とした〔健康成人を対象に薬物動態を検討した2試験、発作を有する小児患者を対象にミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性を検討した11試験（比較対照試験7試験、非対照試験4試験。非対照試験には薬物動態も検討した1試験を含む）〕。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ

試験の識別 （国名）[添付資料番号]	対象	投与例数
評価資料		
第 3 相試験		
SHP615-301 試験〔試験期間：2017年10月～2019年8月〕 （日本）[5.3.5.2-1]	けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎52 週以上 18 歳未満で体重 5 kg 超の小児患者	SHP615 buccal：25
SHP615-302 試験〔試験期間：2018 年 4 月～(継続中)(a)〕 （日本）[5.3.5.2-2]	SHP615-301 試験を完了した、けいれん性てんかん重積状態を有する 6 ヵ月齢超 18 歳未満の小児患者	SHP615 buccal：2
参考資料		
第 2 相試験		
MID001 試験〔試験期間：20[redacted]年[redacted]月～2010年4月〕 （ドイツ）[5.3.3.2-1]	通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者	SHP615 buccal：53 （PK 評価例数：50）
その他の試験報告書		
PBPK 20[redacted] （該当せず）[5.3.5.4-1]	シミュレーションの対象：1 日齢、1 週齢、1、3 及び 6 ヵ月齢、1、2、5、10 及び 18 歳の小児	該当せず
PBPK 20[redacted] （該当せず）[5.3.5.4-2]	シミュレーションの対象:3 ヵ月齢以上 1 歳未満、1 歳以上 5 歳未満、5 歳以上 10 歳未満、10 歳以上 17 歳以下の小児及び成人	該当せず
比較対照試験（公表文献）		
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ）[5.3.5.1-1]	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳の小児患者	ミダゾラム buccal：165 ジアゼパム rectal：165
McIntyre et al., 2005 （英国）[5.3.5.1-2]	急性発作を有する 6 ヵ月齢以上の小児患者	ミダゾラム buccal：92 ジアゼパム rectal：85
Scott et al., 1999 （英国）[5.3.5.1-3]	持続性発作を有する 5～22 歳の患者	ミダゾラム buccal：14(b) ジアゼパム rectal：14(b)
Baysun et al., 2005 （トルコ）[5.3.5.1-4]	発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：23 ジアゼパム rectal：20
Ashrafi et al., 2010 （イラン）[5.3.5.1-5]	急性持続性発作を有する 3 ヵ月齢以上の小児患者	ミダゾラム(c) buccal：49 ジアゼパム rectal：49
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド）[5.3.5.1-6]	発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：60 ジアゼパム IV：60
Tonekaboni et al., 2012 （イラン）[5.3.5.1-7]	持続性発作を有する 6 ヵ月齢～14 歳の小児患者	ミダゾラム(c) buccal：32 ジアゼパム IV：60
非対照試験（公表文献）		
Muchohi et al., 2008 （ケニア）[5.3.5.2-3]	重度の熱帯熱マラリアで発作を有する 6 ヵ月齢～13 歳の小児患者	ミダゾラム buccal：8 ミダゾラム IV：13 ミダゾラム IM：12
Frelih et al., 2007 （スロベニア）[5.3.5.2-4]	重症型てんかんの患者	ミダゾラム buccal：42
Wilson et al., 2004 （英国）[5.3.5.2-5]	持続性発作の既往を有する患者	ミダゾラム buccal：20(d) ミダゾラム IN：20(d)
Kutlu et al., 2003 （トルコ）[5.3.5.2-6]	持続性発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：19
臨床薬理試験（公表文献）		
Schwagmeier et al., 1998 （ドイツ）[5.3.1.1-1]	健康成人	ミダゾラム buccal 及び IV：8（固定投与順序）
Scott et al., 1998 （英国）[5.3.4.1-1]	健康成人	ミダゾラム buccal：10

buccal：頬粘膜投与、IM：筋肉内投与、IN：鼻腔内投与、IV：静脈内投与、PK：薬物動態、rectal：直腸内投与

(a) データカットオフ日：2019年8月31日
(b) 試験に参加した被験者数（投与例数）は18例であったが、このうち10例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は28例であった。
(c) SHP615とは有効成分の塩が異なり（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）、異なる有効成分濃度（ミダゾラム10 mg/1 mL）の口腔用液剤である。
(d) ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者数は明示されていない。当該試験では、頬粘膜投与が困難な状況下では鼻腔内投与を選択することとされており、各投与経路につき、合計40例の半数ずつと仮定した。

2.5.1.7 参考文献

[1] Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:68-82.

[2] Hanson SM, Czajkowski C. Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the $GABA_A$ receptor. J Neurosci. 2008;28:3490-9.

[3] Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors. Br J Pharmacol. 2006;148:984-90.

[4] Yu O, Chiu TH, Rosenberg HC. A comparison of the effects of midazolam and pentobarbital on the dose-response of GABA-gated Cl^- influx in rat brain microsacs. Brain Res. 1988; 451: 376-80.

[5] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-23.

[6] 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編．てんかん診療ガイドライン2018．医学書院．2018．（添付なし）

[7] 日本小児神経学会監修、小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編．小児けいれん重積治療ガイドライン2017．診断と治療社．2017．（添付なし）

[8] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676-85.

[9] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389-99.

[10] Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. Epilepsy Res. 2011;96:89-95.

[11] 森山陽子、林北見、松尾映未由、渡邊肇子、白戸由理、本田隆文、武藤順子、他．小児のてんかん重積状態の疫学調査．日本小児科学会雑誌．2014;118:1336-41.

[12] Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. Drugs. 2015;75:1499-521.

[13] 菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、平田佑子、大場温子、熊谷勇治、小一原玲子、他．小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点．日本小児科学会雑誌．2015;119:1226-32.

[14] ドルミカム注射液 10 mg 医薬品インタビューフォーム　丸石製薬株式会社　2019 年 7 月改訂.（添付なし）

[15] ミダフレッサ静注 0.1% 医薬品インタビューフォーム　アルフレッサ ファーマ株式会社　2019 年 9 月改訂.（添付なし）

[16] Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. Anesthesiology. 1988;69:972-5.

[17] O'Regan ME, Brown JK, Clarke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? Dev Med Child Neurol. 1996;38:1037-45.

[18] Scott RC, Neville BG, Besag FM, Boyd SG. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? Dev Med Child Neurol. 1997;39:137-8.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤の概要

本剤（口腔用液剤）はミダゾラムの小児用頬粘膜投与製剤（5 mg/mL）として開発された市販予定製剤[redacted]であり、その製剤処方は、鎮静又は麻酔前投与を適応として既承認であるミダゾラム注射液〔Hypnovel 10 mg/2 mL（EU）及びドルミカム注射液 10 mg（日本）〕と成分が同一で有効成分が同濃度である。

本製造販売承認申請の評価資料である国内第3相試験2試験（SHP615-301試験、SHP615-302試験）及び参考資料である海外第2相試験1試験（MID001試験）では、本剤を用いた。主な臨床試験で使用されたミダゾラム頬粘膜投与製剤を表 2.7.1.1-2 に示した。

2.5.2.2 生体試料分析法

血漿試料中に含まれるミダゾラム及び1-水酸化ミダゾラム（以下、1-OH-ミダゾラム）の分析法については、フルバリデーションが行われている。本剤の薬物動態を検討した臨床試験（公表文献を含む）5試験のうち、4試験（SHP615-301試験、MID001試験、Scott et al., 1998、Muchohi et al., 2008）では高速液体クロマトグラフィーが分析に用いられ、他の1試験（Schwagmeier et al., 1998）ではガスクロマトグラフィーが用いられた（2.7.1.1.2）。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

臨床試験の公表文献2試験（小児患者を対象としたMuchohi et al., 2008及び健康成人を対象としたSchwagmeier et al., 1998）に基づいて、絶対的バイオアベイラビリティを検討した。絶対的バイオアベイラビリティは、小児患者を対象としたMuchohiの試験（Muchohi et al., 2008）では、異なる被験者に静脈内投与及び頬粘膜投与したときのAUC(0-inf)の平均値の比として、健康成人を対象としたSchwagmeierの試験（Schwagmeier et al., 1998）では、同一の被験者に静脈内投与及び頬粘膜投与したときのAUC(0-inf)の平均値の比として、それぞれ評価した。

（1）重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者33例を対象にミダゾラム（15 mg/3 mL 製剤）0.3 mg/kg を頬粘膜投与、静脈内投与又は筋肉内投与したときの薬物動態を検討した臨床試験の公表文献（Muchohi et al., 2008）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

本試験は、非無作為化、非盲検、非対照試験であった。ミダゾラムのCmaxは、頬粘膜投与群と筋肉内投与群でほぼ同時期に認められ（Tmaxの中央値：約15分）、かつ同程度であったが、静脈内投与群ではより早く認められ（Tmaxの中央値：約10分）、かつ高値であった。頬粘膜投与群のAUC(0-inf)の平均値は静脈内投与群の87%であった。

（2）健康成人8例を対象にミダゾラム5 mgを頬粘膜投与及び静脈内投与したときの薬物動態を比較した臨床試験の公表文献（Schwagmeier et al., 1998）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

本試験は、非無作為化、ダブルダミー、固定投与順序試験であり、ミダゾラム（1 mg/mL）5 mgを静脈内に単回投与した後に、1週間以上間隔を空けて、ミダゾラム（5 mg/mL）5 mg

を頬粘膜に単回投与した。ミダゾラムの Cmax は、頬粘膜投与（Tmax の平均値：約 30 分）と比較して、静脈内投与でより早く認められ（Tmax の平均値：3 分未満）、かつ高値であった。ミダゾラムを頬粘膜投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（平均値）は、74.5%であった。

2.5.2.4 参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

小児及び成人を対象にミダゾラムを頬粘膜投与したときの臨床薬理学的特性について検討した。ミダゾラムの代謝及び薬物間相互作用については、既承認の適応症及び投与経路で確認されているため、本製造販売承認申請に際して *in vitro* 試験は実施していない。

2.5.3.1 臨床試験等の概略

ミダゾラム単回頬粘膜投与時の薬物動態を検討した臨床試験は、小児患者を対象とした臨床試験 3 試験〔通常の待機的手術を受ける小児患者を対象とした海外第 2 相試験（MID001 試験）、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）及び重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者を対象とした公表文献の小規模海外臨床試験（Muchohi et al., 2008）〕及び健康成人を対象とした公表文献の小規模海外臨床試験 2 試験（Schwagmeier et al., 1998 及び Scott et al., 1998）である。また、MID001 試験において外国人小児に本剤を頬粘膜投与したときの未変化体（ミダゾラム）及び主要代謝物〔1-水酸化ミダゾラム（以下、1-OH-ミダゾラム）〕の血漿中濃度データに基づき、非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた母集団薬物動態モデリング&シミュレーション及び生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた *in silico* モデリング&シミュレーションを実施し、様々な年齢の小児にミダゾラムを頬粘膜投与したときの曝露量及び薬物動態の線形性を予測した〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）、MID001 試験（PopPK 20[redacted]）、PBPK 20[redacted] 及び PBPK 20[redacted]〕。さらに、SHP615-301 試験において日本人小児に本剤を頬粘膜投与したときのミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度データに基づき、MID001 試験の 2 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕で構築した母集団薬物動態モデルを用いた解析を実施し、外国人と日本人の薬物動態プロファイルを比較した〔SHP615-301 試験（PopPK）〕。

小児を対象としたミダゾラム頬粘膜投与の *in silico* モデリング&シミュレーション（PBPK モデルに基づく）では、0～18 歳の小児年齢範囲において、0.05～1 mg/kg の用量範囲でミダゾラム頬粘膜投与時の薬物動態の用量線形性が示された（PBPK 20[redacted]）。このことから、約 0.2 mg/kg の用量を用いた MID001 試験で得られた薬物動態プロファイルは、年齢に応じた固定用量を設定している本製造販売承認申請の推奨用量にも外挿できることが示唆された。

公表文献の臨床試験（Muchohi et al., 2008、Schwagmeier et al., 1998 及び Scott et al., 1998）は、いずれも非無作為化、非盲検デザイン〔Scott の試験（Scott et al., 1998）の二重盲検フェーズを除く〕による小規模海外臨床試験であった。Schwagmeier の試験（Schwagmeier et al., 1998）では、固定投与順序による 2 期 2 投与経路比較によりミダゾラムの頬粘膜投与と静脈内投与を比較した。

MID001 試験は、非盲検、単回投与、少数サンプリングによる薬物動態試験であり、通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者 53 例に対する前投与として、本剤を約 0.2 mg/kg〔最高 10 mg（2 mL）〕の用量で単回頬粘膜投与した。本剤を頬粘膜投与された小児被験者（男女）53 例のうち、3 例が試験を中止し、50 例が試験を完了した（3 ヵ月齢以上 2 歳未満：20 例、2 歳以上 11 歳以下：20 例、12 歳以上 18 歳未満：10 例）。薬物動態解析対象集団に採用された 50 例は治験実施計画書に規定した時点で血液検体を採取され、このうち 49 例が 4～6 検体、1 例が 3 検体を採取された。計 263 検体がミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの両方の薬物動態プロファイルの評価に用いられた。血液検体は投与後 9 分（0.15

時間）～5 時間 33 分（5.55 時間）に採取され、採取された検体全体での血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム濃度の最高値はそれぞれ 155 及び 65.1 ng/mL であった。

SHP615-301 試験は、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした医療機関又は緊急治療室における本剤頬粘膜投与による有効性、安全性及び薬物動態を検討するための国内第 3 相多施設共同非盲検試験である。投与量は、年齢に応じた固定用量を用い、以下の 4 つの年齢区分に分類された。

・2.5 mg〔3 ヵ月齢（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）

小児被験者（男女）25 例が本試験に組み入れられ、ミダゾラムを頬粘膜投与された。このうち、薬物動態解析用血液検体が採取された被験者 24 例が薬物動態解析対象集団に採用された。薬物動態解析対象集団 24 例のうち、本剤投与と同日に市販のミダゾラム製剤を併用しなかった 16 例の薬物動態データを母集団薬物動態解析に用いた。少数サンプリング法により採取した薬物動態解析用血液検体（投与後 1、3 及び 6 時間）から測定したミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度を、MID001 試験の 2 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕で構築した母集団薬物動態モデルを用いて解析した〔SHP615-301 試験（PopPK）〕。

本剤の推奨用量の妥当性が支持された上述の母集団薬物動態モデルを用いて、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの母集団薬物動態を同時に解析した。SHP615-301 試験の日本人小児被験者 16 例及び MID001 試験の外国人小児被験者 50 例（白人 48 例、黒人 1 例、アジア人 1 例）から得られた薬物動態データ（実測値）は、本モデルにより適切に記述された。MID001 試験の薬物動態データに SHP615-301 試験の薬物動態データを追加し、日本人小児被験者の薬物動態における潜在的な差異を推定した。共変量については、基本モデルに事前に組み込んだ年齢に加えて、チトクローム P450（CYP）3A4 誘導薬の併用がミダゾラムのクリアランスに影響を及ぼす共変量として、人種（日本人）が 1-OH-ミダゾラムの分布容積に影響を及ぼす共変量として、それぞれ選択された。CYP3A4 誘導薬又は阻害薬の併用状況は試験間で異なっており、人種の影響と交絡していた。

母集団薬物動態解析の解析対象被験者（SHP615-301 試験及び MID001 試験）におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量を表 2.5.3.1-1 に示した。

SHP615-301 試験の日本人小児被験者 16 例に被験者の年齢に応じて本剤 2.5～10 mg を頬粘膜に単回投与したときの、ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)の個別推定値の平均値（標準偏差）はそれぞれ 78.0（16.4）ng/mL 及び 5847（2599）ng·min/mL であった。MID001 試験及び SHP615-301 試験における本剤の投与量の中央値はそれぞれ 0.193 及び 0.382 mg/kg であった。両試験における本剤の投与量の差を考慮したとき、C(10)、Cmax 及び AUC(0-10)等の本剤の投与初期のミダゾラムの曝露量に関する薬物動態パラメータには、日本人小児と外国人小児との間で大きな差はみられなかった。一方、AUC(0-inf)等の本剤の投与後期のミダゾラムの曝露量も反映した薬物動態パラメータは、投与量で補正した場合、日本人小児と外国人小児との間で差はみられたものの、この差は人種間の差ではなく、試験集団間における

CYP3A4 誘導薬又は阻害薬の併用状況の違いによるものと考えられた。本剤による速やかな発作消失には投与初期のミダゾラムの曝露量パラメータが最も影響すると考えられる。

表 2.5.3.1-1　母集団薬物動態解析の解析対象被験者（SHP615-301 試験及び MID001 試験）におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量

試験 人種 パラメータ（単位）	中央値	平均値	標準偏差	最小値	最大値	変動係数	5 パーセンタイル値	95 パーセンタイル値
SHP615-301 試験								
日本人（N=16）								
C(10)（ng/mL）	40.6	45.2	21.3	13.4	91.4	0.471	14.9	73.6
Cmax（ng/mL）	73.1	78.0	16.4	48.2	102	0.211	56.6	101
AUC(0-10)（ng·min/mL）	276	304	149	83.6	635	0.489	97.2	510
AUC(0-60)（ng·min/mL）	3011	2965	592	1925	3783	0.200	2067	3713
AUC(0-180)(ng·min/mL）	4423	4411	1140	2989	6261	0.258	3001	6047
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	5046	5847	2599	3505	13455	0.444	3723	10241
Tmax（min）	20.5	20.5	3.31	15.5	28.0	0.161	15.5	26.5
T1/2（min）	115	136	55.0	90.6	303	0.404	94.5	223
MID001 試験								
外国人（N=50）								
C(10)（ng/mL）	21.7	27.1	23.1	0.465	91.8	0.852	1.38	67.4
Cmax（ng/mL）	62.1	67.7	24.0	21.0	129	0.355	33.7	110
AUC(0-10)（ng·min/mL）	146	177	151	2.87	604	0.855	8.49	426
AUC(0-60)（ng·min/mL）	2564	2756	1025	913	5834	0.372	1401	4439
AUC(0-180)(ng·min/mL）	4409	5057	2137	1739	11348	0.423	2874	9160
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	7332	8389	4213	2210	22944	0.502	3961	14957
Tmax（min）	23.8	23.8	4.27	16.0	33.0	0.180	17.0	30.8
T1/2（min）	191	214	106	91.5	655	0.497	103.4	409

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 5 を一部改変
C(10)：投与後 10 分時点での血漿中濃度

2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄

2.5.3.2.1 吸収

頬粘膜投与されたミダゾラムは、上大静脈に直接移行し、その後全身血液循環に入るため、肝臓での初回通過効果を受けない。本剤の母集団薬物動態モデルでは、頬粘膜からの吸収及び消化管（嚥下されたもの）からの吸収を 1 次吸収過程としてモデルに組み入れた。これら吸収部位（頬粘膜及び消化管）ごとのミダゾラムの吸収に対する寄与率には、年齢による違いが認められた。

公表文献の臨床試験 3 試験（Muchohi et al., 2008、Schwagmeier et al., 1998 及び Scott et al., 1998）で報告されているミダゾラムを頬粘膜投与したときの薬物動態データをそれぞれ 2.7.1.2.2.1（1）及び（2）並びに 2.7.2.2.5.1 に要約した。これらのデータから、ミダゾラムは頬粘膜投与後に速やかに吸収されることが示された。重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者では、ミダゾラムは頬粘膜投与後 30 分以内に Cmax に到達した。重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者（並行群間比較）では頬粘膜投与群の AUC(0-inf)の平均値は静脈内投与群の 87%であり、健康成人（固定投与順序による 2 期 2 投与経路比較）では頬粘膜投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 74.5%であった（2.5.2.3）。

2.5.3.2.2 分布

ミダゾラムは、ヒトの体内に広範に分布する。静脈内投与時及び経口投与時の分布容積は0.8～2.2 L/kg の範囲であった[1][2][3][4]。通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児被験者 50 例に本剤を約 0.2 mg/kg の用量で頬粘膜投与したとき、母集団薬物動態解析によるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの中央コンパートメント分布容積の母集団平均値は、それぞれ 49.0 及び 28.1 L/5 歳と推定された〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕。

SHP615-301 試験の母集団薬物動態解析では、ミダゾラムの体内動態は 2-コンパートメントモデルで記述された。ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス（CLP/F）及びミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積（VCP/F）はそれぞれ 0.495 L/min/3 歳及び 37.8 L/3 歳と推定された（年齢の中央値が 3 歳である集団を基準として算出）〔SHP615-301 試験（PopPK）〕。

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は、成人で約 96%であった[5]。

2.5.3.2.3 代謝

ミダゾラムは、小腸及び肝臓のいずれでも初回通過効果を大きく受ける。ミダゾラムは、小腸及び肝臓の CYP3A4/5 により、新生児では CYP3A7 により、第 1 位及び第 4 位の両方が水酸化される〔1-OH-ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム（4-OH-ミダゾラム）〕[1][2][6]。その後、これらの代謝物はグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される。1-OH-ミダゾラムは、ミダゾラムの代謝物の 50%～70%を占め、薬理活性を有すると報告されている[2][7][8]。

1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比の平均値は、年齢区分別に 3 ヵ月齢以上 1 歳未満、1 歳以上 5 歳未満、5 歳以上 10 歳未満及び 10 歳以上 18 歳未満でそれぞれ 0.85、0.59、0.46 及び 0.40 と推定された〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕。6 ヵ月齢以上 16 歳未満の小児にミダゾラムを経口投与したときの 1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比の平均値は、静脈内投与と比較して年齢区分別（6 ヵ月齢以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満）で 10%～47%高かった[9]。同様に、7～64 ヵ月齢の小児 8 例にミダゾラム 0.3 mg/kg を頬粘膜投与したときの 1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比の平均値（95%信頼区間）は 0.55（[0.07, 1.04]）であった（Muchohi et al., 2008）。

2.5.3.2.4 排泄

小児及び成人を対象にミダゾラムの代謝を評価した試験は複数報告されている（2.7.2.3.1.4）。ミダゾラムの T1/2 の平均値は、年齢区分別（3 ヵ月齢以上 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）で 2.42～4.08 時間であり、1-OH-ミダゾラムの T1/2 の平均値は、年齢区分別で 2.38～3.98 時間であった〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕。尿中代謝物は主に抱合体として排泄され、未変化体として尿中に排泄されるのは 1%未満であることが示唆された[6][10]。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

MID001 試験で得られたデータを用いて、母集団薬物動態解析を 2 回実施した。1 回目の解析は 20[redacted] 年〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕、2 回目の解析は 20[redacted] 年〔MID001 試験（PopPK

20[redacted])〕に実施した。MID001 試験（PopPK 20[redacted]）の結果によって、MID001 試験（PopPK 20[redacted]）の結果が支持された。

2.5.3.3.1 1 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

本剤を単回頬粘膜投与したときの血漿中ミダゾラム濃度のデータを 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルによりモデル化した。体重がミダゾラムの中央コンパートメントクリアランス（CL1/F）及び分布容積（V1/F）に影響を及ぼす重要な共変量として選択された。CL1/F は体重に対し非線形な増加、V1/F は体重に比例して増加すると推定された。これらの推定値は、ミダゾラムの経口投与及び静脈内投与で報告されている推定値[9]と同程度であった。ミダゾラムの最終モデルは、適合度診断プロットで明らかな偏りは認められなかった。全体として、ブートストラップ法及び VPC の結果から、本試験集団でミダゾラムの最終モデルの性能が良好であることが示された。ミダゾラムの各半減期（α 相及び β 相）は、最終モデルから得られた個々の薬物動態パラメータのベイズ推定値から被験者ごとに算出した。ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)は、最終モデルから推定された各被験者の薬物動態パラメータ値を用いてシミュレーションした薬物濃度－時間プロファイルから算出した。

血漿中 1-OH-ミダゾラム濃度のデータは、ミダゾラムのモデルに 1 次消失過程の 1-コンパートメントを加えてモデル化した。年齢が 1-OH-ミダゾラムのクリアランス（CL2）及び分布容積（V3）に対して統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として選択された。CL2 及び V3 は年齢に対し非線形な関係と推定された。1-OH-ミダゾラムの最終モデルは、適合度診断プロットで明らかな偏りは認められなかった。全体として、ブートストラップ法及び VPC の結果から、本試験集団で 1-OH-ミダゾラムの最終モデルの性能が良好であることが示された。1-OH-ミダゾラムの T1/2 は、最終モデルから得られた個々の薬物動態パラメータのベイズ推定値から被験者ごとに算出した。1-OH-ミダゾラムの Cmax、AUC(0-inf)及び Tmax は、ミダゾラムと同様の方法で最終モデルから算出した。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの Cmax は年齢及び体重に依存しないと考えられたが、ミダゾラムの AUC と年齢及び体重の間には弱い正の相関がみられた。

2.5.3.3.2 2 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

2 回目の母集団薬物動態解析の目的は、ミダゾラム頬粘膜投与時の吸収及び代謝成分を考慮し母集団薬物動態モデルを改良すること、並びに本製造販売承認申請で設定した本剤の推奨用量の妥当性をモデルのシミュレーションを基に検討することであった。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの体内動態はそれぞれ 2-及び 1-コンパートメントモデルで記述された。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのクリアランスの推定値はそれぞれ 0.628 及び 1.15 L/min/5 歳、中央コンパートメント分布容積の推定値はそれぞれ 48.9 及び 28.1 L/5 歳であった。年齢は、意味のある共変量であり、吸収過程における頬粘膜経路の寄与率（F_{bucc}）、並びにミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの両方のクリアランス及び中央コンパートメント分布容積に対して重要な影響を及ぼした。F_{bucc} の母集団平均値は約 60%であり、年齢に依存していた。F_{bucc} は、

本試験の被験者集団(3ヵ月齢以上18歳未満)のうち年齢が低い被験者から高い被験者で24%～91%の範囲と推定された。頬粘膜で吸収されなかったミダゾラムは、嚥下され、消化管から吸収されたと想定される。最終モデルのパラメータ、並びに予測値により補正したVPC（pcVPC）及びブートストラップ法から、MID001試験のすべての年齢区分で本モデルの性能が良好であることが示された。母集団薬物動態モデルのシミュレーションの結果、本製造販売承認申請で設定した本剤の推奨用量を投与した場合のミダゾラムの曝露量は、すべての年齢区分間で同程度になることが示された。これらの結果から、本製造販売承認申請の推奨用量として設定した年齢区分別の固定用量が、3ヵ月齢以上18歳未満の小児に対するミダゾラム頬粘膜投与に適していることが示唆された。

2.5.3.4 PBPK解析

本剤の開発において、PBPK評価を2回実施した（PBPK 20[redacted]及びPBPK 20[redacted]）。これらのPBPK評価について以下に要約する。1回目の解析は20[redacted]年、2回目の解析は20[redacted]年に実施した。20[redacted]年のPBPK評価では、20[redacted]年時点における最新のデータベース及びソフトウエアを使用しており、この結果によって、20[redacted]年のPBPK評価の結果が改めて支持された。

2.5.3.4.1 1回目のPBPK解析（PBPK 20[redacted]）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

*In vitro*及び*in vivo*におけるミダゾラムの代謝及び薬物動態の情報を用いた*in silico*モデリング&シミュレーション（Simcyp Pediatric）により、新生児、乳幼児及び小児に対するミダゾラム頬粘膜投与時の全身曝露量及び薬物動態の線形性を予測した。解析では、Simcyp Population-based ADME Simulator（Version[redacted]）を用いた。1日齢、1週齢、1、3及び6ヵ月齢、並びに1、2、5、10及び18歳の小児に対してミダゾラムを0.05、0.1、0.2、0.25、0.5及び1 mg/kgの用量で頬粘膜投与したときのシミュレーションを実施した。

*In vitro/in vivo*外挿法の仮定及び限界はあるものの、0～18歳の小児年齢範囲において、0.05～1 mg/kgの用量範囲でミダゾラム頬粘膜投与時の薬物動態の用量線形性が示された。このことから、約0.2 mg/kgの用量を用いたMID001試験で得られた薬物動態プロファイルは、年齢に応じた固定用量を設定している本製造販売承認申請の推奨用量にも外挿できることが示唆された。

0.05～1 mg/kgの用量範囲で投与したときの全身曝露量は、3ヵ月齢未満では他の年齢区分に比べてかなり高かったが、3ヵ月齢～18歳の間では意味のある差はみられなかった。3ヵ月齢未満の小児については、CYP3A酵素発現量の変化とともに体格も考慮する必要があるため、本剤の適切な用量選択は困難であると考えられたが、ミダゾラムの全身曝露量に対するCYP3A酵素発現量の影響は3ヵ月齢未満の小児に限定されていることから、3ヵ月齢を超える小児では代謝能の成熟度に関連する用量調整は不要と考えられた。

2.5.3.4.2 2回目のPBPK解析（PBPK 20[redacted]）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

公表文献の健康成人データを用いて、PBPKモデルを頬粘膜投与用に更に改良した。嚥下されるミダゾラムの割合を成人の値（36%）に固定し、小児患者を対象とした臨床試験（公

表文献）のデータを用いて検証した。その結果、ミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムの薬物動態のいずれについても、良好な結果が得られた。嚥下されるミダゾラムの割合を上記と同じ固定値として、MID001試験のシミュレーションによるモデルの検証を更に実施した。その結果、ミダゾラムの薬物動態はMID001試験の実測値と比較してシミュレーションで高くなる傾向がみられ、その程度は年齢が低いほど大きかった（1.49～2.85倍）。そこで、MID001試験の本剤の薬物動態で認められた実測値からの予測値の逸脱を修正するため、嚥下されるミダゾラムの割合をより高く、かつ年齢区分別に設定して（成人：36%、10歳以上17歳以下：64.5%及び3ヵ月齢以上10歳未満：89%）、頬粘膜投与モデルを改良した。その結果、MID001試験のミダゾラムの薬物動態は各年齢区分で良好に予測された。1-OH-ミダゾラムのCmax、AUC(0-inf)及び1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムのAUC(0-inf)比の改良モデルによる予測値は、11～17歳の被験者で実測値の1.5倍以内、2～10歳の被験者で2倍以内であった。

モデル検証後、ミダゾラム頬粘膜投与モデル〔初期モデル（嚥下されるミダゾラムの割合を固定）及び改良モデル（嚥下されるミダゾラムの割合を年齢区分別に設定）の両方〕を用いて、ミダゾラムを推奨用量と同じ年齢区分別の用量（10歳以上：10 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、0.25歳以上1歳未満：2.5 mg）で単回頬粘膜投与した小児被験者におけるミダゾラムの薬物動態を予測した。改良モデルから予測されたミダゾラムのCmax及びAUC(0-inf)の平均値の小児の年齢区分間の違いは最小限であった（AUC(0-inf)は最大22%、Cmaxは最大10%）。

以上、臨床データとの比較により頑健であることが示されたPBPKモデルに基づき、ミダゾラムを推奨用量と同じ年齢区分別の用量（10歳以上：10 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、0.25歳以上1歳未満：2.5 mg）で頬粘膜投与した小児被験者間でミダゾラム曝露量の予測値には大きな差がないことが示された。

2.5.3.5 特別な患者集団

特別な患者集団について、人口統計学的特性別（年齢、性別及び人種）及び合併症別（肝機能障害、腎機能障害及びうっ血性心不全）に評価した結果を以下に示した。

2.5.3.5.1 年齢

本製造販売承認申請における本剤の推奨用量は、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な在宅（医療機関外）及び緊急現場で、簡便かつ迅速な投与を可能とすることを考慮し、4段階の年齢区分別の固定用量とした（3ヵ月齢以上1歳未満：2.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、10歳以上18歳未満：10 mg）。

母集団薬物動態解析を実施し、成人と小児との間及び小児の年齢区分間で薬物動態を比較した結果〔MID001試験（PopPK 20[redacted]）〕、年齢は意味のある共変量であり、F_{bucc}、並びにミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムの両方のクリアランス及び中央コンパートメント分布容積に対して重要な影響を及ぼした。F_{bucc}は年齢に依存しており、MID001試験の被験者集団（3ヵ月齢以上18歳未満）のうち年齢が低い被験者から高い被験者で24%～91%の範囲と推定された（2.5.3.3.2）。

2.5.3.5.2 性別

男女の小児患者（男性 37 例、女性 13 例）を対象とした MID001 試験のデータを用いたミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの母集団薬物動態解析では、ミダゾラム頬粘膜投与時の薬物動態プロファイルに対する性別の明らかな影響はみられなかった〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕。

2.5.3.5.3 人種

ミダゾラムの薬物動態に及ぼす人種の影響は、MID001 試験及び SHP615-301 試験の血漿中濃度－時間関係の視覚的な比較、並びに母集団薬物動態解析により評価した。その結果、CYP3A4 誘導薬又は阻害薬の併用状況と人種の影響は交絡していたものの、日本人と外国人との間でミダゾラムの全身曝露量（表 2.5.3.1-1）に大きな差はないことが示唆されたことから、日本人小児患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。

2.5.3.5.4 肝機能障害

肝機能障害を有する小児を対象としたミダゾラムの臨床試験の報告はなかった。

成人の慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験の報告[11][12]では、慢性肝疾患によりミダゾラムの薬物動態プロファイルが変化することが示された。

2.5.3.5.5 腎機能障害

腎機能障害を有する小児を対象としたミダゾラムの臨床試験の報告はなかった。

成人の慢性腎不全患者を対象とした報告[13]では、慢性腎不全患者の非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には健康成人との差がみられなかった。したがって、これらの患者ではミダゾラムの投与量を変更する必要はないと考えられた。

2.5.3.5.6 うっ血性心不全

心不全を有する小児を対象としたミダゾラムの臨床試験の報告はなかった。

成人のうっ血性心不全患者 6 例、並びに年齢及び体重が一致する健康成人 6 例を対象とした臨床試験の報告[14]では、ミダゾラムを 1 週間の間隔で 2 回投与（3.75 mg 静脈内投与及び 7.5 mg 経口投与）したときのミダゾラムの体内動態を評価した。薬物動態解析用血液検体は各投与後 24 時間にわたり採取した。うっ血性心不全患者では、T1/2 が延長し（うっ血性心不全患者及び健康成人の平均値はそれぞれ 4～4.5 時間及び 3 時間未満）、全身クリアランスは低下し（それぞれ 376 及び 551 mL/min）、経口投与後の Cmax は上昇した（それぞれ 76 及び 42 ng/mL）。絶対的バイオアベイラビリティ（それぞれ 45%及び 41%）、Vdss（それぞれ 111 及び 108 L）及び経口投与後の Tmax（いずれも 0.9 時間）に変化はみられなかった。うっ血性心不全の主な影響はミダゾラムのクリアランスにみられ、30%減少した。ミダゾラムの忍容性は良好であり、ミダゾラムによって発現した有害事象はみられなかった。

2.5.3.6 予定適応症に対する頬粘膜投与時の薬力学的作用

健康成人にミダゾラム 10 mg を頬粘膜投与したとき、速やかに（投与後 5～10 分以内）脳へ作用することが脳波モニタリングにより示されており、この作用は静脈血中の血漿[1]中ミダゾラム濃度推移から予想される作用よりも速やかであった（Scott et al., 1998）。

2.5.3.7 薬物動態学的及び薬力学的相互作用

2.5.3.7.1 薬力学的相互作用

ミダゾラムと中枢神経抑制剤及びアルコールとの併用により、過度の鎮静及び呼吸抑制が発現する可能性がある[15]。

2.5.3.7.2 薬物動態学的相互作用

ミダゾラムは主に CYP3A4 により代謝される。本剤を単回頬粘膜投与したときの CYP3A4 阻害に起因する最大臨床作用への影響は軽微なものと考えられるが、CYP3A4 阻害薬との併用により、ミダゾラムの血漿中濃度が上昇することにより中枢神経抑制作用が増強し、過度の鎮静及び呼吸抑制が発現する可能性がある。一方、CYP3A4 誘導薬との併用により、ミダゾラムの血漿中濃度が低下することにより中枢神経抑制作用が減弱する可能性がある。

本剤と薬物間相互作用の可能性がある薬剤については、2.7.2.3.4 に示した。

2.5.3.8 参考文献

[1] de Wildt SN, Kearns GL, Hop WCJ, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:390-2.

[2] Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth. 2002;89:428-37.

[3] Dollery C. Midazolam (hydrochloride), Therapeutic drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. M175-9.

[4] Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 1989;37:267-72.

[5] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology. 1984;61:27-35.

[6] Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. Clin Pharmacokinet. 1998;35:37-47.

[7] Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of

[1] 公表文献では、濃度測定に用いた試料について「serum」と「plasma」の記載が混在しているが、採血時にヘパリンリチウム入り採血管を用いたことが報告されているため、すべての濃度測定に血漿試料が用いられたと判断した。

midazolam and its main metabolite α-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1992;51:715-28.

[8] Ziegler WH, Schalch E, Leishman B, Eckert M. Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites. Br J Clin Pharmacol. 1983;16 Suppl 1:63S-69S.

[9] Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, Kearns GL; Pediatric Pharmacology Research Unit Network. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol. 2001;41:1359-69.

[10] Midazolam Injection, USP [prescribing information]. Lake Zurich, IL, USA: Fresenius Kabi, 2017 Jun.（添付なし）

[11] Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 1989;29:272-7.

[12] MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, Brodie MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. Gut. 1986;27:190-5.

[13] Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. Anesthesiology. 1983;59:390-4.

[14] Patel IH, Soni PP, Fukuda EK, Smith DF, Leier CV, Boudoulas H. The pharmacokinetics of midazolam in patients with congestive heart failure. Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565-9.

[15] Hypnovel 10mg/2ml solution for injection [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, United Kingdom: Roche Products Limited, 2008 Feb.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験等の概略

本製造販売承認申請の臨床データパッケージにおいて本剤の有効性評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1（評価資料）及び表 2.5.4-2（参考資料：公表文献）に示した。

本剤の有効性は、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）を評価資料として評価した。SHP615-301 試験は医療機関内で治験責任医師又は治験分担医師により本剤を頬粘膜投与した試験であり、SHP615-302 試験は SHP615-301 試験の継続試験で、医療機関外で介護者により本剤を頬粘膜投与した試験である。なお、SHP615-302 試験については、現時点で継続中のため、2019 年 8 月 31 日までに集積されたデータに基づき、本製造販売承認申請資料を作成した。

また、公表文献の系統的検索・スクリーニングにより、小児の発作治療におけるミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験 11 試験の公表文献を特定して参考資料とし、評価資料を支持する有効性データを得た。

公表文献の系統的検索・スクリーニングの概略を以下に示す（詳細は 2.7.3.1.2）。

先の欧州医薬品庁（EMA）への承認申請の際には、使用するデータセットを特定するために、公表文献の系統的検索・スクリーニングが 2 回実施された（20[redacted] 年[redacted] 月に初回、20[redacted] 年[redacted] 月に追加実施）。文献検索には、MEDLINE、Embase、International Pharmaceutical Abstracts（IPA）、Cochrane Library などのデータベースが用いられた。本申請に際し、これら過去 2 回の文献検索結果を元に、小児の発作治療にミダゾラムを頬粘膜投与した臨床試験に絞り込み、9 試験の公表文献を得た。さらに、追加の海外文献検索（MEDLINE、Embase、Cochrane Library）及び国内文献検索（JMEDPlus）を実施し（20[redacted] 年[redacted] 月）、新たな公表文献の系統的検索・スクリーニングを実施した。小児の発作治療にミダゾラムを頬粘膜投与した臨床試験の公表文献で、試験方法、対象集団、投与量並びに有効性の評価項目及び結果を包括的に記述した公表文献のみをスクリーニングし、新たに 2 試験の公表文献を得た。結果、小児の発作治療におけるミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験 11 試験の公表文献を得た。

参考資料とした臨床試験 11 試験はいずれも海外試験であった。11 試験のうち 7 試験は比較対照試験であり、うち 5 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）はジアゼパム直腸内投与との比較対照試験、2 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）はジアゼパム静脈内投与との比較対照試験である。残り 4 試験（Muchohi et al., 2008、Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004、Kutlu et al., 2003）は非対照試験である。また、各試験の公表文献に加えて、欧州での申請の際に実施した、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）のメタアナリシスの結果〔Meta-analysis report, 2010（5.3.5.3-1）〕についても記載した。

なお、本申請に際して新たに実施した公表文献の系統的検索・スクリーニングにて、発作を有する日本人小児患者を対象としてミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験の報告（試験方法、対象集団、投与量並びに有効性の評価項目及び結果が包括的に記述されている臨床試験の原著論文）は認められなかったが、日本人患者での使用経験とし

て、てんかん重積状態を有する日本人患者におけるミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与時の症例報告1報（前垣らの報告[1]）も引用し、本モジュールに含めた。

表 2.5.4-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬、用法・用量	有効性の解析 対象例数	対象	試験期間、 報告の種類
SHP615-301 試験 （日本） [5.3.5.2-1]	有効性、安全性及び薬物動態	小児を対象に SHP615 を医療機関内で頬粘膜投与したときの有効性、安全性及び薬物動態	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 頬粘膜投与：年齢区分別の固定用量 〔2.5 mg：3 ヵ月齢（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〕 単回投与	25 例	けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎 52 週以上 18 歳未満で体重 5 kg 超の小児患者	2017 年 10 月～ 2019 年 8 月 治験総括報告書
SHP615-302 試験 （日本） [5.3.5.2-2]	有効性及び安全性	小児を対象に SHP615 を医療機関外で頬粘膜投与したときの有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 頬粘膜投与：年齢区分別の固定用量 〔2.5 mg：6 ヵ月齢超 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〕 単回投与	2 例	SHP615-301 試験を完了した、けいれん性てんかん重積状態を有する 6 ヵ月齢超 18 歳未満の小児患者	2018 年 4 月～ （継続中）(a) 治験総括報告書

(a) データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日

表 2.5.4-2　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（参考資料：公表文献）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、用法・用量	被験者数 （発作回数）	対象	試験期間、報告の種類
比較対照試験							
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、単盲検（患者）、比較対照試験	BM 又は RD（～0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：3～11 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10～12 歳） 単回投与	330 例 BM：165 例 RD：165 例	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳の小児患者	2005 年 11 月～2006 年 6 月 公表試験
McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM 又は RD（約 0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：6～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） 単回投与	177 例 （発作 219 回） BM：92 例 （発作 109 回） RD：85 例 （発作 110 回）	急性発作を有する 6 ヵ月齢以上の小児患者	2000 年 10 月～2004 年 2 月 公表試験
Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM 又は RD：10 mg 単回投与	18 例(b) （発作 79 回） BM：14 例 （発作 40 回） RD：14 例 （発作 39 回）	持続性発作を有する 5～22 歳の患者	試験期間不明 公表試験
Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	擬似無作為化（非標準的）、非盲検、比較対照試験	BM：0.25 mg/kg RD：年齢区分別の用量 （0.5 mg/kg：5 歳以下、0.3 mg/kg：6 歳以上） 単回投与	43 例 BM：23 例 RD：20 例	発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験
Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性、安全性及び利便性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM (a)（0.3～0.5 mg/kg）又は RD（0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：3～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） 単回投与	98 例 BM：49 例 RD：49 例	急性持続性発作を有する 3 ヵ月齢以上の小児患者	2007 年 4 月～2008 年 4 月 公表試験
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び IVD の有効性、安全性及び利便性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM：0.2 mg/kg IVD：0.3 mg/kg 単回投与	120 例 BM：60 例 IVD：60 例	発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験

表 2.5.4-2　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（参考資料：公表文献）（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、用法・用量	被験者数 （発作回数）	対象	試験期間、報告の種類
Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び IVD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM (a)：年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：6～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） IVD：0.3 mg/kg 単回投与（1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目を投与）	92 例 BM：32 例 IVD：60 例	持続性発作を有する 6 ヵ月齢～14 歳の小児患者	2007 年 10 月～2008 年 9 月 公表試験
非対照試験							
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	薬物動態、有効性及び安全性	小児を対象とした BM、IVM 及び IMM の薬物動態、有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	BM、IVM 又は IMM：0.3 mg/kg 単回投与	33 例 BM：8 例 IVM：13 例 IMM：12 例	重度の熱帯熱マラリアで発作を有する 6 ヵ月齢～13 歳の小児患者	試験期間不明 公表試験
Frelih et al., 2007 （スロベニア） [5.3.5.2-4]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM の有効性及び安全性	非盲検、非対照試験	BM：体重別用量 （<20 kg：0.4 mg/kg、≥20 kg：0.2 mg/kg） 単回投与	42 例	重症型てんかんの患者	試験期間不明 公表試験
Wilson et al., 2004 （英国） [5.3.5.2-5]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM 及び INM の有効性、安全性及び利便性	非盲検、レトロスペクティブ電話調査、非対照試験	BM 又は INM：0.2 mg/kg 単回投与	40 例(c) BM：約 20 例 INM：約 20 例	持続性発作の既往を有する患者	試験期間不明 公表試験
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM の有効性及び安全性	非盲検、非対照試験	BM：0.3 mg/kg 単回投与（1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ用法・用量で 2 回目を投与）	19 例	持続性発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験

BM：ミダゾラム頬粘膜投与、IMM：ミダゾラム筋肉内投与、INM：ミダゾラム鼻腔内投与、IVD：ジアゼパム静脈内投与、IVM：ミダゾラム静脈内投与、RD：ジアゼパム直腸内投与

(a) SHP615 とは有効成分の塩が異なり（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）、異なる有効成分濃度（ミダゾラム 10 mg/1 mL）の口腔用液剤である。

(b) 試験に参加した被験者数（投与例数）は 18 例であったが、このうち 10 例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は 28 例であった。

(c) ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者数は明示されていない。当該試験では、頬粘膜投与が困難な状況下では鼻腔内投与を選択することとされており、各投与経路につき、合計 40 例の半数ずつと仮定した。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 国内第 3 相試験

(1) 試験デザイン

SHP615-301 試験は、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象として、医療機関内で本剤を頬粘膜投与する第 3 相多施設共同介入非無作為化非盲検試験であった。また、SHP615-301 試験を完了し、本剤投与に対する忍容性及び反応性が認められた小児患者を対象として、継続試験である SHP615-302 試験を実施した。SHP615-302 試験は、医療機関外で本剤を頬粘膜投与する第 3 相多施設共同介入非無作為化非盲検継続試験であった。

(2) SHP615 の用法・用量及び投与期間

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験では、本剤を年齢区分別の固定用量で頬粘膜に単回投与した。

SHP615-301 試験では、年齢区分別の頬粘膜投与 1 回あたりの投与量は以下のとおりとした。

2.5 mg：3 ヵ月齢（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

SHP615-302 試験では、2.5 mg を投与する年齢区分を「6 ヵ月齢超 1 歳未満（かつ、体重 5 kg 超）」とし、5、7.5 及び 10 mg を投与する年齢区分は SHP615-301 試験と同一とした。

SHP615-301 試験では医療機関内で治験責任医師又は治験分担医師が本剤を投与し、SHP615-302 試験では医療機関外で介護者が投与した。

(3) 対象患者

SHP615-301 試験では、修正在胎 52 週（出生時の在胎週数＋出生後の週数）以上 18 歳未満で体重 5 kg 超の男女で、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした。SHP615-302 試験では、SHP615-301 試験を完了し、本剤投与に対する忍容性及び反応性が認められ、その後医療機関外でけいれん性てんかん重積状態を発症した 6 ヵ月齢超 18 歳未満の男女の患者を対象とした。

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験では、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を対象とした。

- 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。
- 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。
- 単発のけいれん発作が現在も 5 分以上継続している。

(4) 評価項目

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験の主要有効性評価項目は「奏効率（治療が奏効した被験者の割合）」とした。治療奏効の定義は、「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 分間認められない」とした。

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験の副次的有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合
- 発作の消失までの時間
- 意識回復までの時間
- 本剤の単回投与 10 分後に、各治験実施医療機関の手順書又はガイドラインに従い、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とする被験者の割合
- 治療が奏効しない被験者の割合

  治療が奏効しない被験者の定義は、SHP615-301 試験では「本剤の単回投与 10 分後に発作が持続している被験者及び／又は各治験実施医療機関の手順書又はガイドラインに従い追加のレスキュー薬投与を要する被験者」とし、SHP615-302 試験では「本剤の単回投与 10 分後に発作が持続している被験者及び／又は各治験実施医療機関（又は他の緊急医療機関）において追加のレスキュー薬投与を要する被験者」とした。

また、SHP615-302 試験では、探索的有効性評価項目として、本剤投与後 7 日以内に被験者の介護者（及び被験者）を対象に本剤の治療満足度について質問票を用いて聴取した。質問票では、本剤による治療の利便性（とても不便である～とても便利である）、満足度（とても不満である～とても満足している）及び投与のしやすさ（とても難しい～とても簡単である）をそれぞれ 5 段階で聴取した。また、本剤による治療の継続希望の有無（はい又はいいえ）も聴取した。

2.5.4.2.2 公表文献（参考資料）

2.5.4.2.2.1 比較対照試験

（1）試験デザイン

参考資料とした海外比較対照試験の 7 試験はいずれも、類似した一般的なデザインであり、発作を有する小児を男女問わず対象とした無作為化並行群間比較対照試験であった。ただし、Baysun の試験（Baysun et al., 2005）では、標準的な無作為化の手法でなく、投与日が奇数か偶数かによって投与薬剤が決定された。この非標準的な無作為化の手法によって偏り（バイアス）を生じるとは考えにくいものの、標準的な無作為化の手法を用いたミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）を対象としてメタアナリシスが実施された（2.5.4.3.2）。

海外比較対照試験 7 試験のうち 6 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010、Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）は、医療機関の小児救急部で実施された。残り 1 試験（Scott et al., 1999）は、重度のてんかんを有し、その他（学習障害など）の支援を必要とする小児及び若者のための療養センター（学校）で実施された。

盲検化された試験は、海外比較対照試験 7 試験のうち 1 試験（Mpimbaza et al., 2008）のみであり、当該試験は 7 試験のうち最も試験規模の大きい試験（試験全体で計 330 例に投与）であった。当該試験では、治験担当チームは被験者へ割り付けられた試験治療を知らされていなかったが被験者への割付けコードを知っていたため、偏り（バイアス）を生じる可能性

を否定できないことから単盲検（患者に対する盲検化）試験とみなされた。Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）以外の 6 試験は非盲検試験であった。

海外比較対照試験 7 試験のうち、5 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）においてジアゼパム直腸内投与に使用された用量は、医療機関の小児救急部で実施された 4 試験〔Scott の試験（Scott et al., 1999）以外の 4 試験〕では海外の承認用量に準じた用量（～0.5 mg/kg）であり、療養センターで実施された Scott の試験（Scott et al., 1999）では 10 mg であった。残り 2 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）においてジアゼパム静脈内投与に使用された用量は、海外の承認用量に準じた用量（0.3 mg/kg）であった。

(2) ミダゾラムの用法・用量及び投与期間

海外比較対照試験 7 試験はいずれも単回投与試験であった。ただし、Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）のみ、1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合には、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目の投与が実施された。また、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）及び Scott の試験（Scott et al., 1999）の 2 試験では、発作エピソードを再発した患者が試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して無作為割付けされた試験治療を受けることが可能であった。

7 試験のうち、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験及びジアゼパム静脈内投与との比較対照試験の各 1 試験（Ashrafi et al., 2010、Tonekaboni et al., 2012）は、いずれも実施国はイランで、ミダゾラムの頬粘膜投与には、本剤とは有効成分の塩が異なり（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）、異なる有効成分濃度（10 mg/1 mL）の口腔用液剤が使用された。

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験のうち 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）及びジアゼパム静脈内投与との比較対照試験のうち 1 試験（Tonekaboni et al., 2012）では、ミダゾラムの頬粘膜投与には、国内第 3 相試験と同じ 4 つの年齢区分別（ただし、設定年齢の下限及び上限は各試験の対象患者の年齢設定を反映）の固定用量（1 回あたり 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上：10 mg）が使用された。ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験のうち、残り 2 試験で使用されたミダゾラムの用量は、Scott の試験（Scott et al., 1999）では 10 mg、Bayun の試験（Baysun et al., 2005）では 0.25 mg/kg であった。Scott の試験（Scott et al., 1999）のほとんどの被験者は、年齢区分別の固定用量を設定した試験であっても 10 mg 投与の対象となる年齢であったこと（2.5.4.4.2）、また、年齢区分別の固定用量を Baysun の試験（Baysun et al., 2005）の用量 0.25 mg/kg に当てはめた場合に相当する被験者の体重は、各年齢区分の小児の体重分布の一部に重なると考えられること（2.7.3.1.3.2（2））から、国内第 3 相試験とこれらの海外比較対照試験 6 試験は用量範囲の設定が共通する試験とみなすことができる。

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験のうち 1 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では、本剤とは異なる有効成分濃度（1 mg/1 mL）のミダゾラム静注用製剤が使用された。Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）で使用された用量は 0.2 mg/kg であり、上記の試験よりも低用量に設定されていた。

(3) 対象患者

対象患者の年齢設定には、医療機関の小児救急部で実施された試験(Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010、Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012)と、療養センターで実施された試験(Scott et al., 1999)で違いがみられた。医療機関の小児救急部で実施された6試験のうち、4試験で対象年齢の下限が設定され、3ヵ月齢が2試験(Mpimbaza et al., 2008、Ashrafi et al., 2010)、6ヵ月齢が2試験(McIntyre et al., 2005、Tonekaboni et al., 2012)であった。また、6試験のうち3試験で対象年齢の上限が設定され、12歳が1試験(Mpimbaza et al., 2008)、14歳が1試験(Tonekaboni et al., 2012)であった。療養センターで実施された1試験(Scott et al., 1999)では、対象患者の年齢設定は5～22歳であった。

海外比較対照試験7試験すべてで、性別は不問であった。また、公表文献から確認できる限りにおいて、特定の人種に限定されていなかった。

7試験すべてが、診察時に発作が認められている患者を対象とした試験であった。McIntyreの試験(McIntyre et al., 2005)では、医療機関到着前に緊急治療又はレスキュー治療を受けた患者を除外しなかったため、試験治療の対象となる発作エピソードに対して前治療を受けた患者も組み入れられたが、医療機関到着前に緊急治療を受けた被験者の割合は投与群間で均衡していた(ミダゾラム頬粘膜投与群32%、ジアゼパム直腸内投与群30%)。

(4) 評価項目

海外比較対照試験7試験のうち、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の4試験(Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Scott et al., 1999)では、主要な有効性評価の指標に「発作が投与後10分以内に消失すること」が含まれた。Baysunの試験(Baysun et al., 2005)では、発作が投与後10分以内に消失したか否かを評価し、投与例数に対して投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合を算出した。Mpimbazaの試験(Mpimbaza et al., 2008)ではより厳格に、主要アウトカムを「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時間認められないこと」とし、主要評価項目として主要アウトカムを達成しなかった被験者(治療無効)の割合及び相対リスクを算出した。また、複数回の発作エピソードに対して試験治療を受けた被験者を含むScottの試験(Scott et al., 1999)では、目に見える発作が投与後10分以内に消失するか否かを発作エピソードごとに評価し、全発作エピソードに対して投与後10分以内に消失した発作の割合を算出した。McIntyreの試験(McIntyre et al., 2005)ではより厳格に、主要アウトカムを「目に見える発作が投与後10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1時間以内に認められないこと(治療奏効)」とし、治療が奏効した発作の割合(奏効率)を主要評価項目として、全発作エピソードに対する奏効率及び初回発作エピソードに対する奏効率を算出した。

海外比較対照試験7試験のうち、残り3試験では、主要な有効性評価の指標に「発作が投与後5分以内に消失すること」が含まれた。ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験であるTalukdarの試験(Talukdar and Chakrabarty, 2009)では、主要アウトカムを「すべての発作の消失」とし、すべての発作が投与後5分以内に消失することを治療奏効と定義して、治療が奏効した被験者の割合(奏効率)を算出した。ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験であ

る Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）ではより厳格に、主要アウトカムを「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こと」とし、主要アウトカムを達成した被験者の割合を算出した。また、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験で、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 回目の投与が実施された Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では、主要アウトカムを「1 回目投与後 5 分以内に目に見える発作が消失すること」とし、主要アウトカムを達成した被験者の割合及び 1 回目又は 2 回目投与後に発作が消失した（1 回目投与後 10 分以内に発作が消失した）被験者の割合を算出した。

いずれの試験でも、試験治療により評価指標とした時間内に発作が消失せず、レスキュー薬の投与が必要となった場合には、試験治療の有効性が認められないと判断された。

また、上記以外の評価項目には、発作消失までの時間、発作の再発、投与開始までの時間、心肺機能の安全性に関するパラメータ、有害事象などが含まれた。

さらに、海外比較対照試験の 7 試験のうち 2 試験では、被験者の保護者を対象とした治療及び投与経路に対する満足度の調査（Ashrafi et al., 2010）並びに治療選好性の調査（Mpimbaza et al., 2008）も実施された。

2.5.4.2.2.2 非対照試験

（1） 試験デザイン

参考資料とした海外非対照試験の 4 試験（Muchohi et al., 2008、Frelih et al., 2007、Kutlu et al., 2003、Wilson et al., 2004）はすべて、プラセボ投与又は標準治療を行う対照群を設定していない試験であった。4 試験のうち 1 試験（Muchohi et al., 2008）は、ミダゾラムの頬粘膜投与、静脈内投与及び筋肉内投与を検討するデザインであり、当該試験は非無作為化試験であった。

（2） ミダゾラムの用法・用量及び投与期間

海外非対照試験 4 試験はいずれも単回投与試験であった。ただし、Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）のみ、1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合には、同じ用法・用量で 2 回目の投与が実施された。

ミダゾラムの用量設定は、2 試験（Muchohi et al., 2008、Kutlu et al., 2003）では 0.3 mg/kg、1 試験（Wilson et al., 2004）では 0.2 mg/kg、もう 1 試験（Frelih et al., 2007）では体重 20 kg 未満は 0.4 mg/kg、20 kg 以上は 0.2 mg/kg であった。Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）では、ミダゾラムの頬粘膜投与と同一用量 0.3 mg/kg が静脈内投与及び筋肉内投与の場合にも用いられた。

（3） 対象患者

対象患者の年齢設定が公表文献に記載されていたのは、海外非対照試験 4 試験のうち 1 試験（Muchohi et al., 2008）のみであった。Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）での対象患者の年齢設定は 6 ヵ月齢～13 歳であった。

海外非対照試験の 4 試験すべてで、性別は不問であった。

また、4 試験すべてが、ミダゾラム投与時に発作が認められている患者を試験対象とした。さらに、Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）では、重度の熱帯熱マラリア患者が対象であった。

(4) 評価項目

海外非対照試験 4 試験のうち 2 試験（Muchohi et al., 2008、Kutlu et al., 2003）では、比較対照試験と同様に主要な有効性評価の指標に「発作が投与後 10 分以内に消失すること」が含まれた。Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では、他の抗けいれん薬を使用することなく投与後 10 分以内に目に見える発作が消失した場合を有効とし、ミダゾラム頬粘膜投与が有効であった被験者の割合を算出した。Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）では、主要アウトカムを「目に見える発作が投与後 10 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 6 時間以内に認められないこと（治療奏効）」とし、治療が奏効した被験者の割合及び投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合を算出した。これらの 2 試験の上記以外の評価項目には、発作消失までの時間、有害事象などが含まれた。

海外非対照試験 4 試験のうち残り 2 試験（Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004）では、発作の消失の有無を評価していたが、発作消失までの時間については評価していなかった。これらの 2 試験では、被験者の保護者を対象とした治療選好性の調査、有害事象の収集などが実施された。

2.5.4.3 解析方法

2.5.4.3.1 国内第 3 相試験

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験の有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）について実施した。FAS は、本剤の単回投与を受け、本剤投与後に治療奏効の評価が 1 回以上行われたすべての被験者とした。

SHP615-301 試験は検証的試験と位置付け、主要有効性評価項目である「奏効率（治療が奏効した被験者の割合）」について Wald 信頼区間を算出し、この両側 95%信頼区間の下限値を閾値奏効率 30%と比較した。これは、両側 5%の有意水準で奏効率と閾値奏効率を比較するのに相当する。また、Wald 検定の両側 p 値も示した。SHP615-301 試験の被験者数が 25 例（目標症例数）であれば、58.5%と想定した予想奏効率と閾値奏効率 30%との比較において、両側 5%の有意水準で検出力を 80%以上担保できると推定された。

SHP615-302 試験では、主要有効性評価項目である「奏効率（治療が奏効した被験者の割合）」について、両側 95%信頼区間を求める計画を治験実施計画書に記載していたが、投与例数が 2 例であったため、被験者のデータ一覧を示すのみとした。

2.5.4.3.2 公表文献（参考資料）

ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与との比較対照試験又はジアゼパム静脈内投与との比較対照試験では、χ^2 検定、Mann Whitney U 検定、Student の t 検定、Fisher の正確検定など、一般的な統計学的手法が用いられた。解析方法及び有意水準は事前に規定され、公表文献に記載された。各試験の解析方法は 2.7.6 に示した。

以下の選択基準を満たす試験を対象としてメタアナリシスが実施された。

(1) ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与を比較する無作為化比較対照試験である。
(2) 遷延する発作の治療を必要とする19歳以下の患者を対象としている。
(3) 投与群はミダゾラム頬粘膜投与又はジアゼパム直腸内投与のいずれかである。
(4) 評価項目に以下を含む。
- 目に見える発作が投与後10分以内に消失すること（メタアナリシスの主要アウトカム）
- 目に見える発作が投与後10分以内に消失し、かつその後1時間以内に発作の再発が認められないこと（メタアナリシスの副次的アウトカム）

欧州での申請に際して実施された公表文献の系統的検索・スクリーニング（2.7.3.1.2.1及び2.7.3.1.2.2）の結果、メタアナリシスの対象試験の選択基準を満たす試験は3試験あり、標準的な無作為化の手法を用いた試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）であった。基準（1）に基づき、非標準的な無作為化の手法を用いたBaysunの試験（Baysun et al., 2005）（2.5.4.2.2.1（1））は、メタアナリシスの対象から除外されたが、主要評価項目の感度解析に用いられた。

統計解析には、コクラン共同計画から提供されているRevMan 5（2008）が使用された。

メタアナリシスでは、固定効果モデルを用いてミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与を比較し、リスク比（相対的有効性）及びその95%信頼区間並びにp値を算出した。

各評価項目に対して異質性の検定を実施した。試験間の異質性の検討には、I^2統計量（推定される有効性の総変動が偶然よりも試験間の異質性に起因する割合、I^2統計量の値が大きいほど不均一性が高いことを示す）を用いた。異質性のχ^2検定のp値（$p<0.10$の場合、異質性ありを示す）も算出した。

2.5.4.4 解析対象集団及び被験者背景

2.5.4.4.1 国内第3相試験

(1) SHP615-301試験

医療機関内で治験責任医師又は治験分担医師により本剤を単回頬粘膜投与された25例（3ヵ月齢以上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）がFASに採用された。SHP615-301試験において、FASと安全性解析対象集団は、同一の被験者集団であった。

25例のうち、1例（10歳以上18歳未満）を除く24例が本剤の投与を完了した。1例の投与未完了の理由は、本剤の全量が口腔内両側に注入された後に少量が液漏れしたためであった。投与未完了の1例を含む25例全例が試験を完了した。

SHP615-301試験の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を2.7.3.3.1.2（1）に示した。

FAS 25例の年齢の平均値（標準偏差）は4.63（4.033）歳（範囲：0.3～17.4歳）であり、約65%（16/25例）は5歳未満であった。

性別は男性9例（36.0%）、女性16例（64.0%）であり、男性よりも女性のほうが多かった（男性は、3ヵ月齢以上1歳未満：1/3例、1歳以上5歳未満：4/13例、5歳以上10歳未満：3/7例、10歳以上18歳未満：1/2例）。

体重の平均値は、3ヵ月齢以上1歳未満（3例）で9.08 kg、1歳以上5歳未満（13例）で12.02 kg、5歳以上10歳未満（7例）で20.81 kg、10歳以上18歳未満（2例）で23.25 kgであった。体重が5 kg以下の被験者はいなかった。

てんかん発症日から同意取得日（てんかん罹患期間）及びてんかん診断日から同意取得日までの期間の平均値（標準偏差）は、それぞれ3.47（2.866）年及び2.98（2.759）年であった。てんかんの主な原因は遺伝性要因18例（72.0%）、特発性要因4例（16.0%）、構造的要因3例（12.0%）であり、代謝性要因の被験者はいなかった。てんかんの診断名（基本語）は、乳児重症ミオクロニーてんかん14例(56.0%)、てんかん8例(32.0%)、部分発作2例(8.0%)、細菌性髄膜炎1例（4.0%）、レノックス・ガストー症候群1例（4.0%）であった。

本剤投与の時点で「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」被験者は9例（36.0%）、「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」被験者は8例（32.0%）、「単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している」被験者は8例（32.0%）であり、25例全例で本剤投与前に意識消失が認められていた。発作の発症から本剤投与までの時間の平均値（標準偏差）は21.2（29.16）分であった。

安全性の解析対象集団（FASと同一の被験者集団からなる）の25例全例が、予防投与として抗けいれん薬の前治療歴があり、13例（52.0%）はてんかん重積状態に対するレスキュー投与として抗けいれん薬の前治療歴があった。また、25例全例が予防投与として抗けいれん薬を併用し、16例（64.0%）はてんかん重積状態に対するレスキュー投与として抗けいれん薬を併用した。

以上のように、目標症例数とした25例の小児に本剤が投与され、本剤投与後に治療奏効の評価が1回以上実施された。年齢区分別では、10歳以上18歳未満を除く3つの年齢区分で、目標とした3例以上の小児に本剤が投与された。10歳以上18歳未満の被験者数（2例）が年齢区分ごとの目標症例数3例に満たなかった背景として、この年齢区分ではてんかんの管理及び安定性が良好であることから、一般にレスキュー薬の使用が少ないことが治験担当医師から報告されており、本剤の投与に至る発作を発症した10歳以上18歳未満の小児が少なかった理由として考えられた。てんかん重積状態に対する緊急治療が必要な状況下で文書同意を必要とする治験の性質上、てんかん重積状態のリスクを有し、通常の診療時から保護者等が発作の症状や治療についての情報を得ている患者がSHP615-301試験に組み入れられやすいと予測されるのと合致して、臨床症状としてんかん重積状態を繰り返す特徴のある乳児重症ミオクロニーてんかんが、被験者のてんかんの診断名としては最も多かった。本剤投与の時点で持続していたてんかん重積状態の特徴として、3つの分類（2.5.4.2.1（3））のすべてで被験者が組み入れられた。

（2）SHP615-302試験

SHP615-301試験を完了し、本剤投与に対する忍容性及び反応性が認められた被験者で、SHP615-302試験へ移行し、医療機関外で介護者により本剤を単回頬粘膜投与された2例（いずれも年齢区分が5歳以上10歳未満の被験者）がFASに採用された。SHP615-302試験において、FASと安全性解析対象集団は、同一の被験者集団であった。

2例はいずれも本剤の投与を完了し、本剤の投与後に試験を中止した被験者はいなかった。

2例はいずれも男性で、被験者番号の若い順に、年齢はそれぞれ[redacted]及び[redacted]歳、体重はそれぞれ[redacted]及び[redacted]kgであった。

てんかん罹患期間は2例とも5.3年であった。てんかん診断日から同意取得日までの期間はそれぞれ4.7及び4.8年であった。てんかんの主な原因はそれぞれ遺伝性要因及び特発性要因で、診断名（基本語）はそれぞれてんかん及び乳児重症ミオクロニーてんかんであった。

本剤投与の時点で「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」被験者は1例（てんかん患者）、「単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している」被験者は1例（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であり、2例ともSHP615-301試験で本剤の投与を受けた際とてんかん重積状態の特徴は同じであった。発作の発症から本剤投与までの時間は33分（てんかん患者）及び17分（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。

2例はいずれも、予防投与として抗けいれん薬の前治療歴があり、また、予防投与として抗けいれん薬を併用した。一方で、2例とも、てんかん重積状態に対するレスキュー投与として抗けいれん薬の前治療歴はなく、併用もしなかった。

2.5.4.4.2 公表文献（参考資料）

参考資料とした海外臨床試験11試験における解析対象集団の概略を表2.5.4-3に示した。

11試験全体で、発作に対して試験治療を受けた小児は合計1012例であった。ミダゾラム頬粘膜投与を1回以上受けた被験者は、11試験全体で約524例であり、このうち、比較対照試験7試験では435例（ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験で343例、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験で92例）、非対照試験4試験では約89例であった。

表 2.5.4-3　解析対象集団の概略（公表文献）

試験の種類	比較対照	試験数	試験	解析対象例数（投与例数）			
				計	ミダゾラム頬粘膜投与	ジアゼパム	その他
比較対照試験	ジアゼパム直腸内投与	5	Mpimbaza et al., 2008	330	165	165	–
			McIntyre et al., 2005	177	92	85	–
			Scott et al., 1999	18 (a)	14	14	–
			Baysun et al., 2005	43	23	20	–
			Ashrafi et al., 2010	98	49	49	–
		計（ミダゾラムの 1 回用量）		666	343 (～0.5 mg/kg)	333	–
	ジアゼパム静脈内投与	2	Talukdar & Chakrabarty, 2009	120	60	60	–
			Tonekaboni et al., 2012	92	32	60	–
		計（ミダゾラムの 1 回用量）		212	92 (0.2～0.5 mg/kg) (b)	120	–
	計	7		878	435	453	–
非対照試験	–	4	Muchohi et al., 2008	33	8	–	25 (f)
			Frelih et al., 2007	42	42	–	
			Wilson et al., 2004	40	約 20 (c)	–	約 20 (c)
			Kutlu et al., 2003	19	19	–	
	計	4（ミダゾラムの 1 回用量）		134	約 89 (0.2～0.4 mg/kg) (d)(e)	–	
計		11		1012	約 524	453	約 45

(a) 試験に参加した被験者（投与例数）は 18 例であったが、このうち 10 例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は 28 例（ミダゾラム頬粘膜投与 14 例、ジアゼパム直腸内投与 14 例）であった。試験治療を複数回受けた被験者の発作エピソードごとの投与群は、公表文献に明示されていない。

(b) 比較対照試験のうち Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では年齢区分別の固定用量が用いられ、1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目の投与が実施された。

(c) ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム鼻腔内投与が実施されたが、投与経路別の例数は公表文献に明示されていないため、合計（40 例）の半数と仮定した。

(d) 非対照試験のうち Frelih の試験（Frelih et al., 2007）では、小児の体重 20 kg 未満で 0.4 mg/kg、20 kg 以上で 0.2 mg/kg が投与された。

(e) 非対照試験のうち Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では 0.3 mg/kg を 1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ用法・用量で 2 回目の投与が実施された。

(f) ミダゾラム静脈内投与例 13 例及びミダゾラム筋肉内投与例 12 例

参考文献とした海外臨床試験 11 試験の実施国は広範に、ヨーロッパ、アジア、アフリカにわたっており、英国 3 試験、スロベニア 1 試験、トルコ 2 試験、イラン 2 試験、インド 1 試験、ウガンダ 1 試験、ケニア 1 試験であった。

海外比較対照試験 7 試験のうち、医療機関で実施された 6 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010、Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）では、2 ヵ月齢（Baysun et al., 2005）～15 歳（McIntyre et al., 2005）の被験者が組み入れられ、全体として大半の被験者が 5 歳未満であり、6 試験すべてで 1 歳未満の被験者が含まれた。療養センターで実施された 1 試験（Scott et al., 1999）では 5～19 歳の被験者が組み入れられ、10 歳未満の被験者は 2 例のみ（5 及び 8 歳、各 1 例）であった。

海外非対照試験 4 試験のうち、医療機関で実施された 2 試験（Muchohi et al., 2008、Kutlu et al., 2003）では、1 ヵ月齢（Kutlu et al., 2003）～15 歳（Kutlu et al., 2003）の被験者が組み入れられ、全体として大半の被験者が 5 歳未満であり、2 試験とも 1 歳未満の被験者が含まれ

た。医療機関外での投与について検討された2試験（Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004）では20歳以上の被験者も含まれた（Frelihの試験では3～24歳、Wilsonの試験では3～21歳）。

すべての試験で性別は不問であった。海外比較対照試験7試験のうち、Talukdarの試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では試験全体として男性の割合が高く、約70%（全120例のうち男性82例、女性38例）であった。海外比較対照試験7試験のいずれも、ベースラインの特性に投与群間で偏りはみられなかった。

また、海外臨床試験11試験すべてで発作を有する患者が試験対象であり、全試験を通して、様々な発作型の被験者が組み入れられた。Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）では、マラリアを基礎疾患とする被験者が多かった（67.3%）。

2.5.4.4.3 日本人患者での使用経験

前垣らは、難治性てんかんでけいれん重積・群発を繰り返し、ジアゼパム坐薬が無効又は効果不十分な日本人患者に対して、ミダゾラム静注用製剤を使用した頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与の経験を報告している[1]。

報告によると、日本人患者5例に院内又は自宅でミダゾラム0.1～0.2 mg/kgが計86回（1回が2例、3、4及び77回が各1例）、単回頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与された。

日本人患者5例のうち、2例のけいれん重積にはミダゾラム投与が有効で、3例のけいれん群発には無効（2例）又は効果不明（1例）であったと報告しており、5例のうちミダゾラム投与が有効であった2例のけいれん重積患者について年齢、性別などの患者背景を含む詳細報告があった。うち1例は4歳男児であった。当該小児患者は、急性壊死性脳症に罹患して重度の脳障害を来たした患者であり、ミダゾラムの頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与による治療を開始する以前に5回のけいれん重積発作の既往があり、抗けいれん薬（カルバマゼピン及びゾニサミド）を投与されていた。その後に生じた3回の同様の発作に対して、ミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与が自宅で行われた（計3回投与）。もう1例は30歳男性であり、2歳より毎日発作が頻発し種々の抗けいれん薬に抵抗性の患者であった。ジアゼパム坐薬の効果が低下してきたため、ミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与が入院にて1回試みられ、以後、自宅にて6ヵ月間に76回のミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与が行われた（計77回投与）。

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作が投与後30分間認められない被験者の割合

SHP615-301試験の主要有効性評価項目である、医療機関内で本剤を単回頬粘膜投与したとき、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（治療が奏効した）被験者の割合は20/25例〔奏効率80.0%、両側95%信頼区間（CI）[64.3, 95.7]%〕であった。奏効率の両側95% CIの下限は、事前に設定した閾値奏効率30%を上回り、発作消失に対する本剤の有効性が統計学的に検証された。なお、治療が奏効しなかった被験者（本剤の単回投与10分後に発作が持続していた被験者及び／又は各治験実施医療機関の手順書又はガイドラインに従い追加のレスキュー薬投与を要した被験者）の割合は4/25例（16.0%、両側95% CI [1.6, 30.4]%）であった。

SHP615-302試験に参加した2例の被験者に、医療機関外で本剤を単回頬粘膜投与したとき、2例とも治療が奏効した。当該2例はいずれもSHP615-301試験で、治療が奏効した被験者であった（2.7.3.3.2.1）。

2.5.4.5.2 投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作が投与後1時間以上認められない頻度

SHP615-301試験で、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後1時間以上認められなかった被験者の割合は17/25例（68.0%）であった。SHP615-302試験では、2例とも、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後1時間以上認められなかった（2.7.3.3.2.2）。

SHP615-301試験での頻度は、参考資料としたジアゼパム直腸内投与との比較対照試験のうち、SHP615-301試験と同様の年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した2試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005）における同様の評価項目を達成した頻度と同程度であった。

Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）で、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時間認められなかった被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で69.7%（115/165例）、ジアゼパム直腸内投与群で57.0%（94/165例）であった（p=0.016）。

また、McIntyreの試験（McIntyre et al., 2005）で、目に見える発作が投与後10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1時間以内に認められなかった（治療が奏効した）発作の全発作エピソードに対する割合（奏効率）は、ミダゾラム頬粘膜投与群で56%（61/109回）、ジアゼパム直腸内投与群で27%（30/110回）であり、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

以上の2試験を対象としたメタアナリシス（Meta-analysis report, 2010）の副次的評価項目の解析結果から、投与後10分以内に目に見える発作を消失させ、かつ発作の再発をその後1時間抑制する効果は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム頬粘膜投与で統計学的に有意に高いことが示された〔Mantel-Haenszel法による重み付けリスク比（ミダゾラム頬粘膜投与／ジアゼパム直腸内投与）1.42、95% CI [1.22, 1.66]、p<0.00001〕。

類似の評価項目を評価したAshrafiの試験（Ashrafi et al., 2010）では、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かった被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で100%（49/49例）、ジアゼパム直腸内投与群で82%（40/49例）であり、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

また、海外非対照試験のMuchohiの試験（Muchohi et al., 2008）で報告されたミダゾラム頬粘膜投与による奏効率（目に見える発作が投与後10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6時間以内に認められなかった被験者の割合）は、40%であった。

2.5.4.5.3 投与後10分以内に発作が消失する頻度

SHP615-301試験で、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合は21/25例（84.0%）であった。SHP615-302試験では、2例とも、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失した（それぞれ1及び2分）（2.7.3.3.2.3）。

SHP615-301 試験での頻度は、参考資料とした海外比較対照試験 7 試験のうち、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の 4 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005）において、目に見える発作が投与後 10 分以内に消失した頻度（65%～78%）と大きな違いはなかった。

Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）で、投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合はミダゾラム頬粘膜投与群 75.8%（125/165 例）、ジアゼパム直腸内投与群 69.1%（114/165 例）であり、投与後 10 分以内に発作が消失する相対リスク（ジアゼパム直腸内投与群／ミダゾラム頬粘膜投与群）は 0.91（95% CI [0.80, 1.04]、p=0.175）であった。

McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）で、全発作エピソードに対して投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 65%（71/109 回）、ジアゼパム直腸内投与群で 41%（45/110 回）であり、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。なお、初回発作エピソードのみを評価した場合も同様の結果であった〔ミダゾラム頬粘膜投与群で 60%（56/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 42%（36/85 例）〕。

Scott の試験（Scott et al., 1999）で、全発作エピソードに対して投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 75%（30/40 回）、ジアゼパム直腸内投与群で 59%（23/39 回）であった（p=0.16）。

Baysun の試験（Baysun et al., 2005）で、投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群 78%（18/23 例）、ジアゼパム直腸内投与群 85%（17/20 例）であった（p>0.05）。

以上の 4 試験のうち Mpimbaza、McIntyre 及び Scott の 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）の計 525 例の発作 628 回を対象としたメタアナリシス（Meta-analysis report, 2010）の主要評価項目の解析結果から、投与後 10 分以内に目に見える発作を消失させる効果は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム頬粘膜投与で統計学的に有意に高いことが示された〔Mantel-Haenszel 法による重み付けリスク比（ミダゾラム頬粘膜投与／ジアゼパム直腸内投与）1.24、95% CI [1.11, 1.39]、p=0.0002〕。この結果は、Baysun の試験（Baysun et al., 2005）を含めた 4 試験による感度解析においても確認された（Mantel-Haenszel 法による重み付けリスク比 1.21、95% CI [1.09, 1.35]、p=0.0005）。

以上の 4 試験以外の海外比較対照試験では、発作が投与後 5 分以内に消失した被験者の割合が報告されている。

Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）で、投与後 5 分以内に発作が消失した被験者の割合は、当該試験で呼吸抑制を発現した被験者又は発作の再発が投与後 1 時間以内に認められた被験者はいなかったため、前項 2.5.4.5.2 に示した割合と一致し、ミダゾラム頬粘膜投与群で 100%（49/49 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 82%（40/49 例）であった（p<0.001）。

Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）で、投与後 5 分以内にすべての発作が消失した被験者の割合（奏効率）は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 85%（51/60 例）、ジアゼパム静脈内投与群で 93.3%（56/60 例）であった（p=0.142）。

Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）で、1 回目投与後 5 分以内に目に見える発作が消失した被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 40%（13/32 例）、ジアゼパム静脈内投与群で 40%（24/60 例）であった（p=0.9）。また、1 回目又は 2 回目投与後に発作が消失

した（1回目投与後10分以内に発作が消失した）被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で68.8%（22/32例）、ジアゼパム静脈内投与群で70%（42/60例）であった（p=0.9）。

また、海外非対照試験4試験のうち2試験でもミダゾラム頬粘膜投与後10分以内に目に見える発作が消失した被験者の割合が報告されており、Muchohiの試験（Muchohi et al., 2008）では63%（5/8例）、Kutluの試験（Kutlu et al., 2003）では84.2%（16/19例）であった。

参考として、前垣らは、けいれん重積発作に対してミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与が行われた日本人小児患者1例では3回中2回、日本人成人男性患者1例では77回すべてで、10分以内に発作が消失したと報告している[1]。

2.5.4.5.4 発作消失までの時間

SHP615-301試験で、本剤の単回投与後、一定の時間内に発作消失が認められる被験者の累積割合の推定値（両側95% CI）は、1分以内では20.0%（[7.1, 37.6]%）、5分以内では64.0%（[41.4, 79.8]%）、10分以内では84.0%（[60.8, 94.1]%）であった。SHP615-302試験では、2例とも、本剤の単回投与後に追加のレスキュー薬投与を要することなく、本剤の単回投与後5分以内に消失した（発作消失までの時間：それぞれ1分及び2分）（2.7.3.3.2.4）。

海外比較対照試験7試験のうち、一定時間内に発作が消失した被験者の割合を報告した試験は、2試験（Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）であった。

Baysunの試験（Baysun et al., 2005）で、投与後10分以内に発作が消失した被験者のうち投与後の一定時間内に発作が消失した被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群（18例）では3分以内が67%（12例）、3～5分以内が17%（3例）、5～10分以内が17%（3例）であり、ジアゼパム直腸内投与群（17例）では3分以内が59%（10例）、3～5分以内が23.5%（4例）、5～10分以内が18%（3例）であった。投与から発作が消失するまでの時間に投与群間で有意な差は認められなかった（p>0.05）。

Ashrafiの試験（Ashrafi et al., 2010）で、投与後の一定時間内に発作が消失した被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群（49例）では4分以内が88%（42例）であり、5分以内に49例全例の発作が消失したのに対し、ジアゼパム直腸内投与群（49例）では4分以内が49%（24例）、5分以内が82%（40例）であり、8分以内に49例全例の発作が消失した。

また、海外比較対照試験7試験のうち、Baysunの試験（Baysun et al., 2005）を除く6試験で、投与から発作消失までの時間について報告があった。

Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）で、投与から発作消失までの時間の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群で4.75（3.02, 6.52）分、ジアゼパム直腸内投与群で4.35（2.72, 6.58）分であった（p=0.518）。

McIntyreの試験（McIntyre et al., 2005）で、投与から発作消失までの時間の中央値（四分位範囲）は、全発作エピソードについて評価したとき、ミダゾラム頬粘膜投与群で8（5, 20）分、ジアゼパム直腸内投与群で15（5, 31）分であり、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に短かった（p=0.01）。なお、初回発作エピソードの

みを評価した場合も同様の結果であった〔ミダゾラム頬粘膜投与群で 10（5, 22）分、ジアゼパム直腸内投与群で 15（6, 32[2]）分、p=0.03〕。

Scott の試験（Scott et al., 1999）で、投与から発作消失までの時間の中央値（四分位範囲）は、発作エピソードを独立変数として評価したとき、ミダゾラム頬粘膜投与群で 6（4, 10）分、ジアゼパム直腸内投与群で 8（4, 12）分であった（p=0.31）。

Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）で、投与からすべての発作が消失するまでの時間の中央値は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 4 分、ジアゼパム直腸内投与群で 5 分であり、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）で、投与から発作消失までの時間の平均値 ± 標準偏差は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 1.6902±0.93 分、ジアゼパム静脈内投与群で 1.1304±0.5 分であり、ジアゼパム静脈内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に長かった（p<0.001）。

Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）で、1 回目投与から 1 回目投与後の発作消失までの時間の平均値 ± 標準偏差は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 3.76±0.39 分、ジアゼパム静脈内投与群で 2.25±0.40 分であり、ジアゼパム静脈内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で統計学的に有意に長かった（p<0.001）。一方、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は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 5.68±2.39 分、ジアゼパム静脈内投与群で 4.52±2.68 分であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.09）。

また、海外非対照試験 4 試験のうち 2 試験でも投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の投与から発作消失までの時間が報告されており、Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）では中央値 3.5 分、Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では中央値 3 分（平均値 ± 標準偏差：3.89±2.22 分）であった。

2.5.4.5.5 意識回復までの時間

SHP615-301 試験では、25 例全例で本剤投与前に意識消失が認められており、意識回復までの時間が評価された。本剤の単回投与後、一定の時間内に意識回復が認められる被験者の累積割合の推定値（両側 95% CI）は、1 分以内では 8.0%（[1.3, 22.9]%）、5 分以内では 40.0%（[20.8, 58.5]%）、10 分以内では 60.0%（[37.7, 76.5]%）、30 分以内では 68.0%（[45.0, 83.0]%）、2 時間以内では 76.0%（[52.0, 89.1]%）であった。SHP615-302 試験では、2 例とも本剤投与前に意識消失が認められており、本剤の単回投与後に追加のレスキュー薬投与を要することなく意識回復が認められた（意識回復までの時間：それぞれ 4 分及び 143 分）（2.7.3.3.2.5）。

2.5.4.5.6 発作の再発リスク

国内第 3 相試験では、投与後 6 時間までの発作再発リスクを評価した。SHP615-301 試験では、本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後 4 時間以上認められなかった被験者の割合は 36.0%（9/25 例、両側 95% CI [17.2, 54.8]%）、6 時間以上認められなかった被験者の割合は 32.0%（8/25 例、両側 95% CI [13.7, 50.3]%）であった。

---

[2] 公表文献の本文中と表中の数値の一部に齟齬がみられたため、表中の数値を記載した（本文中の記載は、33）。

SHP615-302 試験に参加した 2 例では、発作が本剤の単回投与後 6 時間以上認められなかった被験者が 1 例、本剤の単回投与後 4 時間までに認められた被験者が 1 例であった(2.7.3.3.2.6)。

また、Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）では、投与後 10 分以内の発作消失後 24 時間以内の発作再発リスクはミダゾラム頬粘膜投与群（39.1%）とジアゼパム直腸内投与群（46.3%）で同程度であり、発作再発までの時間の中央値はミダゾラム頬粘膜投与群（5.11 時間）ではジアゼパム直腸内投与群(1.81 時間)に比べて統計学的に有意に長かった(p=0.001)。

2.5.4.5.7 治療回ごとの効果

SHP615-302 試験に参加した 2 例は、2.5.4.5.1 に述べたとおり、2 例とも、SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験の両試験で治療が奏効した。

McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）及び Scott の試験（Scott et al., 1999）では複数の発作エピソード（最多回数はそれぞれ 6 回及び 24 回）について試験治療（ミダゾラム頬粘膜投与又はジアゼパム直腸内投与）を受けた被験者が含まれた。McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）では、177 例に生じた 219 回の発作エピソード（1 週間以内から 2 ヵ月以上の間隔で再発した発作を含む）に対して試験治療が無作為割付けされ、ミダゾラム頬粘膜投与が 92 例に 109 回、ジアゼパム直腸内投与が 85 例に 110 回行われた結果、主要評価項目である奏効率〔目に見える発作が投与後 10 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 1 時間以内に認められなかった（治療が奏効した）発作の割合〕は、全発作エピソードに対してミダゾラム頬粘膜投与群で 56%（61/109 回）、ジアゼパム直腸内投与群で 27%（30/110 回）であり、この結果は、初回発作エピソードに対する奏効率〔ミダゾラム頬粘膜投与群で 53%（49/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 28%（24/85 例）〕と同様であった。その他の評価項目についても全発作エピソードに対する評価と初回発作エピソードに対する評価の結果は同様であった。また、Scott の試験（Scott et al., 1999）では、18 例に生じた 79 回（各例 1～24 回）の発作エピソードに対して試験治療が無作為割付され、ミダゾラム頬粘膜投与が 14 例に 40 回、ジアゼパム直腸内投与が 14 例に 39 回行われた結果、全発作エピソードに対して投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 75%(30/40 回)、ジアゼパム直腸内投与群で 59%（23/39 回）であった。再発回数が多かった被験者では、24 回の発作に対して試験治療を受けた 1 例の場合には、投与後 10 分以内に消失した発作はミダゾラム頬粘膜投与で 10/12 回、ジアゼパム直腸内投与で 4/12 回であり、15 回の発作に対して試験治療を受けた 1 例の場合には、投与後 10 分以内に消失した発作はミダゾラム頬粘膜投与で 6/8 回、ジアゼパム直腸内投与で 6/7 回であった。

2.5.4.5.8 利便性

SHP615-302 試験で介護者（及び被験者）を対象とした質問票による調査の結果、本剤による治療の利便性についての回答（とても不便である～とても便利であるの 5 段階）は 2 例とも「とても便利である」であり、本剤の投与のしやすさについての回答（とても難しい～とても簡単であるの 5 段階）は 2 例とも「簡単である」であった。

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験である Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では、ジアゼパム静脈内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群（ミダゾラムの 1 mg/mL 静注用製剤を使用）では、投与から発作消失までの時間（平均値）は長かったが

（1.1304 分に対して 1.6902 分、p<0.001）、投与開始までに要した時間は短く（2.067 分に対して 0.9733 分、p<0.001）、総じて、発作に気づいてから発作消失までの時間が短かった（2.982 分に対して 2.3922 分、p=0.004）。

また、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験である Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）では、ジアゼパム直腸内投与群（静注用製剤をシリンジに分取して使用）に比べてミダゾラム頬粘膜投与群（口腔用液剤をシリンジに分取して使用）では投薬の準備にかかった時間（中央値）は短かった（3 分に対して 2 分、p<0.001）。この差の原因について、Ashrafi らは、直腸内投与の場合には患者を脱衣させ、投与に適した体位とする必要があるが、頬粘膜投与の場合には不要であるためと考察している。

2.5.4.5.9 治療選好性

SHP615-302 試験で介護者（及び被験者）を対象とした質問票による調査の結果、本剤による治療の満足度についての回答（とても不満である～とても満足しているの 5 段階）は 1 例が「とても満足している」、もう 1 例が「満足している」であり、本剤による治療の継続希望の有無（はい又はいいえ）は 2 例とも「はい」であった。

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験である Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）で被験者の保護者を対象とした調査の結果、治療及び投与経路に満足と回答した保護者の割合（保護者からの許容度）は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム頬粘膜投与で高かった（14%に対して 94%、p<0.001）。この結果について、Ashrafi らは、自国（イラン）では直腸内投与に比べて頬粘膜投与の社会的な許容度が大きいためと考察している。

また、Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）では、無作為割付けした試験治療（ジアゼパム直腸内投与とプラセボ頬粘膜投与の同時投与又はプラセボ直腸内投与とミダゾラム頬粘膜投与の同時投与）を、被験者及び被験者の保護者に対する盲検下で実施した後に被験者の保護者を対象としてどちらの投与経路が好ましいか調査した結果、ジアゼパム直腸内投与が好ましいとした保護者（34%）に比べてミダゾラム頬粘膜投与が好ましいとした保護者（56%）が多かった。

非対照試験の Frelih の試験（Frelih et al., 2007）では、質問票に回答があった 12 例の保護者のうち 11 例の保護者（92%）は、ジアゼパム直腸内投与よりミダゾラム頬粘膜投与が好ましいと回答した。

また、非対照試験の Wilson の試験（Wilson et al., 2004）では、ミダゾラム投与（鼻腔内又は頬粘膜投与）の医療機関外での使用について電話調査の結果、ジアゼパム直腸内投与の使用経験のある 24 例の家族のうち 20 例の家族（83%）は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム投与（鼻腔内又は頬粘膜投与）のほうが好ましいと回答した。主な理由として、個人の尊厳が保たれること（回答のあった全例から挙げられた理由）、ジアゼパム直腸内投与よりも社会的に受け入れられやすいこと、車椅子使用者に容易に投与できること、ジアゼパム直腸内投与よりも速効性があることが挙げられた。

2.5.4.6 部分集団における有効性

2.5.4.6.1 年齢

SHP615-301 試験の FAS において、年齢区分別の奏効率（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の割合）は、3 ヵ月齢以上 1 歳未満で 100%（3/3 例、両側 95% CI [29.2, 100]%）、1 歳以上 5 歳未満で 76.9%（10/13 例、両側 95% CI [46.2, 95.0]%）、5 歳以上 10 歳未満で 85.7%（6/7 例、両側 95% CI [42.1, 99.6]%）、10 歳以上 18 歳未満で 50.0%（1/2 例、両側 95% CI [1.3, 98.7]%）であった。

FAS の年齢区分別の被験者数は 10 歳以上 18 歳未満（2 例）で、年齢区分ごとの目標症例数 3 例に満たなかったが、この年齢区分の用量と同じ 10 mg が用いられた Scott の試験（Scott et al., 1999）では 18 例のうち 16 例が 10 歳以上の被験者であり、全発作エピソードの 75%が投与後 10 分以内に消失した。また、公表文献に個々の被験者の年齢が記載されている Baysun の試験（Baysun et al., 2005）及び Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では、ミダゾラムが頬粘膜投与された 10 歳以上の被験者がそれぞれ 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。新生児、乳幼児及び小児を対象にミダゾラムを頬粘膜投与したときの全身曝露量及び薬物動態の線形性を評価した *in silico* モデリング&シミュレーション〔PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）〕の結果、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（1 日齢～18 歳）の範囲で用量と薬物動態パラメータは線形の関係にあり、用量と全身曝露量の関係に、3 ヵ月齢以上 18 歳以下の小児の年齢区分間で意味のある差はみられなかった。さらに、頬粘膜投与の用量設定のための生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた *in silico* モデリング&シミュレーション〔PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）〕の結果、ミダゾラムを年齢区分別に設定した用量で頬粘膜投与したとき、3 ヵ月齢以上 17 歳以下の小児の年齢区分間でミダゾラムの曝露量の予測値には大きな差がないことが示された。以上のことから、本剤の有効性は 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の年齢区分を通して同様であると考えられた。

2.5.4.6.2 性別

SHP615-301 試験の FAS において、性別の奏効率は、男性で 88.9%（8/9 例、両側 95% CI [51.8, 99.7]%）、女性で 75.0%（12/16 例、両側 95% CI [47.6, 92.7]%）であった。

2.5.4.6.3 てんかんの原因

SHP615-301 試験の FAS において、てんかんの原因別の奏効率は、遺伝性要因で 83.3%（15/18 例、両側 95% CI [58.6, 96.4]%）、特発性要因で 100%（4/4 例、両側 95% CI [39.8, 100]%）、構造的要因で 33.3%（1/3 例、両側 95% CI [0.8, 90.6]%）であった。代謝性要因の被験者はいなかった。

2.5.4.6.4 海外比較対照試験のメタアナリシスにおいて有効性の評価に影響を及ぼした背景因子（異質性の検定）

海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験のメタアナリシス（Meta-analysis report, 2010）において、主要評価項目及び副次的評価項目の有効性の解析結果（それぞれ 2.5.4.5.3 及び 2.5.4.5.2）のいずれに対しても、異質性の検定結果は統計学的に有意であり（I^2 統計

量≥70%かつ χ^2 検定の p<0.10）、背景因子が試験間の有効性の差に影響を及ぼした可能性が示された。

メタアナリシスの副次的アウトカム（目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつその後 1 時間以内に発作の再発が認められないこと）については、Mpimbaza 及び McIntyre の 2 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005）を対象としたメタアナリシスを実施した（2.5.4.5.2）が、マラリアを基礎疾患とする被験者の組入れが Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）では多く〔血液塗抹検査でマラリア原虫陽性がミダゾラム類粘膜投与群 116/165 例（70.3%）、ジアゼパム直腸内投与群 106/165 例（64.2%）〕、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）ではなかった。

Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）では、主要アウトカムの「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 時間認められないこと」を達成しなかった被験者（治療無効）の割合及び相対リスクを、全体集団に加えてマラリア感染の有無別でも算出している。全体集団における治療無効の割合は、ミダゾラム類粘膜投与群で 30.3%（50/165 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 43.0%（71/165 例）であり、治療無効の相対リスク（ジアゼパム直腸内投与群／ミダゾラム類粘膜投与群）は 1.42（95% CI [1.06, 1.90]、p=0.016）であったのに対し、非マラリア患者集団における治療無効の割合は、ミダゾラム類粘膜投与群で 26.5%（13/49 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 55.9%（33/59 例）であり、治療無効の相対リスク（ジアゼパム直腸内投与群／ミダゾラム類粘膜投与群）は 2.11（95% CI [1.26, 3.54]、p=0.002）であった。非マラリア患者集団について、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 時間認められなかった被験者の割合は、ミダゾラム類粘膜投与群で 73.5%（36/49 例）、ジアゼパム直腸内投与群で 44.1%（26/59 例）であった。

マラリア患者を除外した部分集団〔Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）の非マラリア患者の被験者と、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）の全被験者を合わせた集団〕を対象にメタアナリシス（Meta-analysis report, 2010）を実施した結果、投与後 10 分以内に目に見える発作を消失させ、かつ発作の再発をその後 1 時間抑制する効果は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム類粘膜投与で統計学的に有意に高いことが示された〔Mantel-Haenszel 法による重み付けリスク比（ミダゾラム類粘膜投与／ジアゼパム直腸内投与）1.88、95% CI [1.47, 2.41]、p<0.00001〕。マラリア患者を除外した部分集団解析では、異質性の検定結果は有意ではなくなった（I^2 統計量=0%かつ χ^2 検定の p=0.39）ことから、マラリア感染が試験間の異質性の原因であったと考えられた。

2.5.4.7 推奨用法・用量

国内第 3 相試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）における本剤の用法・用量は、欧州で承認されている用法・用量に準じ、年齢区分別の固定用量を設定した。SHP615-301 試験では、3 ヵ月齢（修正在胎 52 週）以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg を単回類粘膜投与した。また、SHP615-302 試験では、最低年齢区分の年齢下限を 6 ヵ月齢として、SHP615-301 試験と同様の年齢区分別の固定用量を設定した。

その結果、国内第 3 相試験において、てんかん重積状態の日本人小児患者の発作に対する有効性が示された（2.5.4.5）。この結果は、海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

で、SHP615-301 試験と同様の年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を検討した 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）の結果と同様であった。また、国内第 3 相試験並びに Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）及び Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）で使用した年齢区分別の固定用量を基に体重あたりの用量範囲（～0.5 mg/kg）を検討した結果、これらの用量範囲は、その他の海外比較対照試験及び海外非対照試験の各試験で使用された用量範囲と概ね一致しており、その他の海外臨床試験の結果も、国内第 3 相試験の結果と同様であった。さらに、国内第 3 相試験において安全性にも大きな問題はみられなかった。

In silico モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）の結果、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（1 日齢～18 歳）の範囲で用量と薬物動態パラメータは線形の関係にあり、用量と全身曝露量の関係に、3 ヵ月齢以上 18 歳以下の小児の年齢区分間で意味のある差はみられなかった。したがって、少なくとも 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児では、用量と薬物動態の関係は体重によって規定されることが示唆された。実際、通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の外国人小児患者を対象に本剤を約 0.2 mg/kg となるよう頬粘膜に単回投与した海外第 2 相試験〔MID001 試験（5.3.3.2-1）〕において、ミダゾラムの AUC と年齢及び体重との間に正の相関がみられたものの、その相関は弱いものであり、臨床的に意味のある可能性は低いと考えられた。

さらに、MID001 試験の薬物動態の結果を高精度にシミュレーション可能な PBPK モデルを用いた *in silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）の結果、ミダゾラムを欧州で承認されている年齢区分別に設定した用量で頬粘膜投与したとき、3 ヵ月齢以上 17 歳以下の小児の年齢区分間でミダゾラムの曝露量の予測値には大きな差がないことが示された。

以上のことから、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られた。

民族差の影響について、外国人小児の年齢－体重データと日本人の小児・青少年期の標準体重データを比較した結果、体重（3～97 パーセンタイル）は、3 ヵ月齢以上 18 歳未満のすべての年齢層で、外国人小児と日本人小児の間で概ね同様であった（2.7.4.5.1.2）。また、2.5.3.5.3 に述べたとおり、MID001 試験及び SHP615-301 試験の母集団薬物動態解析の結果から、チトクローム P450（CYP）3A4 の誘導薬を併用している被験者においてミダゾラムの曝露が低下する傾向が確認されたものの、外国人小児と日本人小児におけるミダゾラムの薬物動態に、人種差に起因する差はみられなかった。

さらに、本剤で設定した年齢区分別の固定用量を、日本小児内分泌学会が発表している日本人の小児・青少年期の標準体重データ[2]を基に体重あたりの用量で考えると、国内外のガイドライン[3]-[10]でのミダゾラム頬粘膜投与の推奨用量の範囲 0.2～0.5 mg/ kg に概ね重なると考えられた。また、海外のガイドライン[5][7][10]でミダゾラム頬粘膜投与の最高用量は 10 mg が推奨されており、日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン 2018」[3]では成人へミダゾラムを頬粘膜投与する場合の用量として 10 mg が推奨されていることから、最も年齢が高い区分の用量を 10 mg と設定することは妥当と考えられた。

以上のことから、てんかん重積状態の日本人小児患者に対する本剤の用法・用量を欧州で承認されている用法・用量と同様とすることは妥当と考え、本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

2.5.4.8 有効性の結論

有効性評価の主たる評価資料としたSHP615-301試験で、医療機関到着時に発作状態にある日本人小児患者〔修正在胎52週以上18歳未満（かつ体重5 kg超）〕に本剤を年齢区分別の固定用量（1回あたり3ヵ月齢以上1歳未満：2.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、10歳以上18歳未満：10 mg）で単回頬粘膜投与したとき、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の割合は20/25例（奏効率80.0%、両側95% CI [64.3, 95.7]%）であった。奏効率の両側95% CIの下限は、事前に設定した閾値奏効率30%を上回り、発作消失に対する本剤の有効性が統計学的に検証された。

また、SHP615-301試験で得られた、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後1時間以上認められなかった被験者の割合〔17/25例（68.0%）〕及び投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合〔21/25例（84.0%）〕について、参考資料とした公表文献の海外臨床試験でも同様の結果が報告されており、SHP615-301試験の結果を支持するものであった。海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験では、投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作の再発が投与後1時間以内に認められない頻度及び投与後10分以内に発作が消失する頻度について、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性はジアゼパム直腸内投与に比べて高いか少なくとも同程度であることが示されている。

SHP615-302試験では、SHP615-301試験から移行した被験者2例に対して、医療機関外で介護者により本剤を年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した結果、2例とも、治療が奏効し、初回試験治療時（SHP615-301試験）と同様に有効性が示された。参考資料とした公表文献の海外臨床試験のうち、試験への再参加を認め、複数の発作エピソードに対して繰り返し試験治療（ミダゾラム頬粘膜投与又はジアゼパム直腸内投与）が無作為割付けされた試験において、すべての発作エピソードを評価した場合と初回発作エピソードのみを評価した場合とで、奏効率を始めとする結果は同様であった。

さらに、SHP615-302試験において質問票による調査の結果、被験者2例の介護者はいずれも、本剤による治療はとても便利で、本剤の投与は簡単であると感じており、本剤による治療に満足し、本剤による治療を続けたいと思ったことが確認された。参考資料とした公表文献の海外臨床試験において、ミダゾラム頬粘膜投与では、ジアゼパム静脈内投与と比べて発作に気付いてから投与開始までに要した時間が短かったこと、また、ジアゼパム直腸内投与と比べても投薬の準備にかかった時間が短かったことが報告されており、静脈ルートを確保する必要がない点及び患者を脱衣させ、投与に適した体位とする必要がない点で利便性の高さが示されている。また、被験者の保護者へのアンケート調査では、ジアゼパム直腸内投与よりミダゾラム頬粘膜投与が好ましいと回答する割合が高かった。

2.5.4.9 参考文献

[1] 前垣義弘、小倉加恵子、大野耕策．けいれん重積・群発に対する midazolam 口腔粘膜投与．脳と発達．2004;36:155-7.

[2] 一般社団法人日本小児内分泌学会．身長・体重パーセンタイル 2000 年．2019 年 8 月 1 日閲覧．http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf.

[3] 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編集．てんかん診療ガイドライン 2018．医学書院．2018．（添付なし）

[4] 日本小児神経学会監修、小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編集．小児けいれん重積治療ガイドライン 2017．診断と治療社．2017．（添付なし）

[5] NSW Health. Infants and Children - Acute Management of Seizures: Guideline. GL2018_015. 06 June 2018. [cited 2019 Oct 1]. Available from: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/Pages/doc.aspx?dn=GL2018_015

[6] Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM, Fallat ME, et al. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using GRADE Methodology. Prehosp Emerg Care. 2014;18 Suppl 1:15-24.

[7] Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: Recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013;54 Suppl 7:23-34.

[8] Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17:3-23.

[9] National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline 137. 11 January 2012. [cited 2019 Oct 1]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137.

[10] Friedman J; Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. Paediatr Child Health. 2011;16:91-7.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験等の概略

本製造販売承認申請の臨床データパッケージにおいて本剤の安全性評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2〔海外臨床試験（公表文献：参考資料）〕に示した。

本剤の安全性評価は、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象に実施した国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）及びその継続試験（SHP615-302 試験）を評価資料として検討した。なお、SHP615-302 試験については現時点で継続中のため、2019 年 8 月 31 日までに集積されたデータに基づき、本製造販売承認申請資料を作成した。また、参考資料として、通常の待機的手術を受ける外国人小児患者を対象とした海外第 2 相試験（MID001 試験）、及び公表文献の系統的検索・スクリーニング（2.5.4.1）により得られた、発作を有する外国人小児患者にミダゾラムを頬粘膜投与した海外臨床試験 11 試験を検討した。海外臨床試験（公表文献）11 試験のうち、小児の発作治療におけるミダゾラム頬粘膜投与の安全性を検討した比較対照試験は 7 試験あり、うち 5 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）はジアゼパム直腸内投与との比較対照試験、2 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）はジアゼパム静脈内投与との比較対照試験である。また、その他の 4 試験（Muchohi et al., 2008、Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004、Kutlu et al., 2003）は安全性を検討した非対照試験である。

さらに、上記の海外臨床試験（公表文献）11 試験に加え、日本人患者での使用経験として、てんかん重積状態を有する日本人患者におけるミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与時の症例報告 1 報（前垣らの報告[1]）を引用し、本モジュールに含めた。

市販後データについては、本剤の最新の定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（第 7 回調査、調査単位期間：2016 年 9 月 10 日～2019 年 9 月 9 日）（5.3.6-1）の情報を検討した。

表 2.5.5-1　SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬、用法・用量	安全性の 解析対象例数	対象	試験期間、 報告の種類
評価資料							
SHP615-301 試験 （日本） [5.3.5.2-1]	有効性、安全性及び薬物動態	小児を対象に SHP615 を医療機関内で頬粘膜投与したときの有効性、安全性及び薬物動態	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 頬粘膜投与：年齢区分別の固定用量 〔2.5 mg：3 ヵ月齢（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〕 単回投与	25 例	けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎 52 週以上 18 歳未満で体重 5 kg 超の小児患者	2017 年 10 月～ 2019 年 8 月 治験総括報告書
SHP615-302 試験 （日本） [5.3.5.2-2]	有効性及び安全性	小児を対象に SHP615 を医療機関外で頬粘膜投与したときの有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 頬粘膜投与：年齢区分別の固定用量 〔2.5 mg：6 ヵ月齢超 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〕 単回投与	2 例	SHP615-301 試験を完了した、けいれん性てんかん重積状態を有する 6 ヵ月齢超 18 歳未満の小児患者	2018 年 4 月～ （継続中）(a) 治験総括報告書
参考資料							
MID001 試験 （ドイツ） [5.3.3.2-1]	薬物動態及び安全性	小児を対象とした SHP615 頬粘膜投与の薬物動態及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 頬粘膜投与〔約 0.2 mg/kg、最高 10 mg（2 mL）〕：体重区分別の固定用量 〔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）〕 単回投与	53 例	通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者	20[redacted] 年[redacted] 月～ 2010 年 4 月 治験総括報告書

(a) データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日

表 2.5.5-2　SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧〔海外臨床試験（公表文献：参考資料）〕

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、用法・用量	被験者数 （発作回数）	対象	試験期間、報告の種類
比較対照試験							
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、単盲検（患者）、比較対照試験	BM 又は RD（～0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：3～11 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10～12 歳） 単回投与	330 例 BM：165 例 RD：165 例	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳の小児患者	2005 年 11 月～2006 年 6 月 公表試験
McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM 又は RD（約 0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：6～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） 単回投与	177 例 （発作 219 回） BM：92 例 （発作 109 回） RD：85 例 （発作 110 回）	急性発作を有する 6 ヵ月齢以上の小児患者	2000 年 10 月～2004 年 2 月 公表試験
Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM 又は RD：10 mg 単回投与	18 例(b) （発作 79 回） BM：14 例 （発作 40 回） RD：14 例 （発作 39 回）	持続性発作を有する 5～22 歳の患者	試験期間不明 公表試験
Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性及び安全性の比較	擬似無作為化（非標準的）、非盲検、比較対照試験	BM：0.25 mg/kg RD：年齢区分別の用量 （0.5 mg/kg：5 歳以下、0.3 mg/kg：6 歳以上） 単回投与	43 例 BM：23 例 RD：20 例	発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験
Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び RD の有効性、安全性及び利便性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM (a)（0.3～0.5 mg/kg）又は RD（0.5 mg/kg）： 年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：3～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） 単回投与	98 例 BM：49 例 RD：49 例	急性持続性発作を有する 3 ヵ月齢以上の小児患者	2007 年 4 月～2008 年 4 月 公表試験
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び IVD の有効性、安全性及び利便性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM：0.2 mg/kg IVD：0.3 mg/kg 単回投与	120 例 BM：60 例 IVD：60 例	発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験

表 2.5.5-2　SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧〔海外臨床試験（公表文献：参考資料）〕（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、用法・用量	被験者数 （発作回数）	対象	試験期間、報告の種類
Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM 及び IVD の有効性及び安全性の比較	無作為化、非盲検、比較対照試験	BM (a)：年齢区分別の固定用量 （2.5 mg：6～12 ヵ月齢、5 mg：1～4 歳、7.5 mg：5～9 歳、10 mg：10 歳以上） IVD：0.3 mg/kg 単回投与（1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目を投与）	92 例 BM：32 例 IVD：60 例	持続性発作を有する 6 ヵ月齢～14 歳の小児患者	2007 年 10 月～2008 年 9 月 公表試験
非対照試験							
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	薬物動態、有効性及び安全性	小児を対象とした BM、IVM 及び IMM の薬物動態、有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	BM、IVM 又は IMM：0.3 mg/kg 単回投与	33 例 BM：8 例 IVM：13 例 IMM：12 例	重度の熱帯熱マラリアで発作を有する 6 ヵ月齢～13 歳の小児患者	試験期間不明 公表試験
Frelih et al., 2007 （スロベニア） [5.3.5.2-4]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM の有効性及び安全性	非盲検、非対照試験	BM：体重別用量 （<20 kg：0.4 mg/kg、≥20 kg：0.2 mg/kg） 単回投与	42 例	重症型てんかんの患者	試験期間不明 公表試験
Wilson et al., 2004 （英国） [5.3.5.2-5]	有効性及び安全性	若年者を対象とした BM 及び INM の有効性、安全性及び利便性	非盲検、レトロスペクティブ電話調査、非対照試験	BM 又は INM：0.2 mg/kg 単回投与	40 例(c) BM：約 20 例 INM：約 20 例	持続性発作の既往を有する患者	試験期間不明 公表試験
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	有効性及び安全性	小児を対象とした BM の有効性及び安全性	非盲検、非対照試験	BM：0.3 mg/kg 単回投与（1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ用法・用量で 2 回目を投与）	19 例	持続性発作を有する小児患者	試験期間不明 公表試験

BM：ミダゾラム頬粘膜投与、IMM：ミダゾラム筋肉内投与、INM：ミダゾラム鼻腔内投与、IVD：ジアゼパム静脈内投与、IVM：ミダゾラム静脈内投与、RD：ジアゼパム直腸内投与

(a) SHP615 とは有効成分の塩が異なり（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）、異なる有効成分濃度（ミダゾラム 10 mg/1 mL）の口腔用液剤である。

(b) 試験に参加した被験者数（投与例数）は 18 例であったが、このうち 10 例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は 28 例であった。

(c) ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者数は明示されていない。当該試験では、頬粘膜投与が困難な状況下では鼻腔内投与を選択することとされており、各投与経路につき、合計 40 例の半数ずつと仮定した。

2.5.5.2 曝露状況

2.5.5.2.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした SHP615-301 試験では、本剤を 4 つの年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した（3 ヵ月齢以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg）。本剤の投与は、医療機関内で治験責任医師又は治験分担医師が実施した。

25 例（3 ヵ月齢以上 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）が本剤を投与され、安全性解析対象集団に採用された。このうち、10 歳以上 18 歳未満の 1 例を除く 24 例が本剤の投与を完了した。1 例は、本剤の全量が口腔内両側に注入された後に少量が液漏れしたため投与未完了例とした。

投与を完了した 24 例の本剤投与量は 3 ヵ月齢以上 1 歳未満 3 例で 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満 13 例で 5 mg、5 歳以上 10 歳未満 7 例で 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満 1 例で 10 mg であった。

2.5.5.2.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者（SHP615-301 試験を完了し、本剤投与に対する忍容性及び反応性が認められた患者）を対象とした SHP615-302 試験では、本剤を 4 つの年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した（6 ヵ月齢超 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg）。本剤の投与は、医療機関外で介護者が実施した。

2 例（いずれも 5 歳以上 10 歳未満）が本剤を投与され、安全性解析対象集団に採用された。これら 2 例はいずれも本剤 7.5 mg の投与を完了した。

2.5.5.2.3 海外第 2 相試験（MID001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

通常の待機的手術を受ける外国人小児患者を対象とした海外第 2 相試験（MID001 試験）では、本剤を単回頬粘膜投与した。本剤の用量は、約 0.2 mg/kg〔最高 10 mg（2 mL）〕となるよう体重区分別の固定用量で投与した〔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）〕。

53 例（3 ヵ月齢以上 2 歳未満：20 例、2 歳以上 11 歳以下：22 例、12 歳以上 18 歳未満：11 例）が本剤を投与され、intention to treat（ITT）解析対象集団（安全性解析対象集団）に採用された。

53 例のうち、48 例は 0.16～0.24 mg/kg（標的用量である 0.2 mg/kg の±20%）の用量範囲内で本剤を投与された。残りの 5 例は体重区分が 42 kg 以上であったため、本剤を 10 mg（2 mL）投与され、用量範囲は 0.10～0.15 mg/kg（標的用量の 50%～75%）であった。

2.5.5.2.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

海外臨床試験（公表文献）11 試験におけるミダゾラム頬粘膜投与の曝露状況を表 2.5.5-3 に示した。

海外臨床試験（公表文献）11 試験では、外国人小児被験者約 524 例にミダゾラムの 1 回用量として、～0.5 mg/kg 又は 10 mg 以下が単回頬粘膜投与された。このうち、338 例には年齢区分別の固定用量（1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上：10 mg）が投与された。また、約 17 例には更に計 43 回（1 例あたり 1～11 回）単回頬粘膜投与された（各被験者のミダゾラム再投与回数は明示されていない）。

表 2.5.5-3　ミダゾラム頬粘膜投与の曝露状況〔海外臨床試験（公表文献）〕

試験 [添付資料番号]	単回投与した小児例数（2 回以上投与した小児例数） 〔単回投与回数〕						
	0.2 mg/kg	0.25 mg/kg	0.3 mg/kg	0.4 mg/kg	固定用量(a)（～0.5 mg/kg）	0.6 mg/kg	10 mg
Mpimbaza et al., 2008 [5.3.5.1-1]	–	–	–	–	165 例 〔165 回〕	–	–
McIntyre et al., 2005 [5.3.5.1-2]	–	–	–	–	92 例 （約 12 例）(b) 〔109 回〕	–	–
Scott et al., 1999 [5.3.5.1-3]	–	–	–	–	–	–	14 例(c) （約 5 例）(d) 〔40 回〕
Baysun et al., 2005 [5.3.5.1-4]	–	23 例 〔23 回〕	–	–	–	–	–
Ashrafi et al., 2010 [5.3.5.1-5]	–	–	–	–	49 例 〔49 回〕	–	–
Talukdar and Chakrabarty, 2009 [5.3.5.1-6]	60 例 〔60 回〕	–	–	–	–	–	–
Tonekaboni et al., 2012 [5.3.5.1-7]	–	–	–	–	32 例 〔32 回〕(e)	–	–
Muchohi et al., 2008 [5.3.5.2-3]	–	–	8 例 〔8 回〕	–	–	–	–
Frelih et al., 2007 [5.3.5.2-4]	約 21 例 〔約 21 回〕 (f)	–	–	約 21 例 〔約 21 回〕(f)	–	–	–
Wilson et al., 2004 [5.3.5.2-5]	約 20 例 〔約 20 回〕 (g)	–	–	–	–	–	–
Kutlu et al., 2003 [5.3.5.2-6]	–	–	13 例 〔13 回〕	–	–	6 例 〔6 回〕(h)	–
投与量ごとの例数 〔投与回数〕	約 101 例 〔約 101 回〕	23 例 〔23 回〕	21 例 〔21 回〕	約 21 例 〔約 21 回〕	338 例 〔355 回〕	6 例 〔6 回〕	14 例 〔40 回〕
合計	単回投与した小児例数：約 524 例 再投与した小児例数：約 17 例 単回投与回数：約 567 回						

(a) 年齢区分別の固定用量（1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上：10 mg）。

(b) 再組入れ（再投与）例数：被験薬・対照薬の両投与群で 25 例〔ミダゾラム頬粘膜投与群のみの投与例数は公表文献に明示されていないため、約 12 例（計 25 例の半数）と仮定した〕。再投与（両投与群で計 42 回）の間隔：1 週間以内が 7 回、1 ヵ月以内が 4 回、残りは 2 ヵ月以降。最大再投与回数（いずれかの投与群）は 5 回。すなわち、最大で計 6 回投与した。

(c) すべての被験者が 5 歳以上（範囲：5～19 歳、全被験者 18 例中 16 例が 10 歳以上）であった。

(d) 再組入れ（再投与）例数：被験薬・対照薬の両投与群で 10 例〔ミダゾラム頬粘膜投与群のみの投与例数は公表文献に

明示されていないため、約5例（計10例の半数）と仮定した〕。再投与の間隔は公表文献に明示されていない。再投与11回：1例、再投与7回：1例。すなわち、計12回及び8回投与した（その他の被験者の再投与回数は公表文献に明示されていない）。

(e) 年齢区分別の固定用量が用いられ、1回目投与後5分以内に発作が消失しない場合、同じ薬剤の同じ用法・用量で2回目の投与が実施された。2回投与した被験者の例数は公表文献に明示されていない。

(f) 投与量：小児の体重20 kg未満で0.4 mg/kg、20 kg以上で0.2 mg/kg。ミダゾラム頬粘膜投与群の体重別用量ごとの投与例数は公表文献に明示されていないため、合計（42例及び42回）の半数と仮定した。

(g) ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム鼻腔内投与が実施されたが、投与経路別の例数は公表文献に明示されていないため、合計（40例及び40回）の半数と仮定した。

(h) 1回目投与後5分以内に発作が消失せず、同じ用法・用量（0.3 mg/kg）で2回目の投与が実施された例数と投与回数。

海外比較対照試験（公表文献）における対照薬の曝露状況を表2.5.5-4に示した。

表2.5.5-4　対照薬の曝露状況〔海外比較対照試験（公表文献）〕

対照薬	試験［添付資料番号］	単回投与した小児例数	単回投与回数
ジアゼパム直腸内投与	Mpimbaza et al., 2008 [5.3.5.1-1]	165例	165回
	McIntyre et al., 2005 [5.3.5.1-2]	85例	110回(a)
	Scott et al., 1999 [5.3.5.1-3]	14例	39回(a)
	Baysun et al., 2005 [5.3.5.1-4]	20例	20回
	Ashrafi et al., 2010 [5.3.5.1-5]	49例	49回
	合計	333例	383回
ジアゼパム静脈内投与	Talukdar and Chakrabarty, 2009 [5.3.5.1-6]	60例	60回
	Tonekaboni et al., 2012 [5.3.5.1-7]	60例	60回(b)
	合計	120例	120回
合計		453例	503回

(a) 発作エピソードを再発した被験者の再投与を含む。

(b) 1回目投与後5分以内に発作が消失しない場合、同じ薬剤の同じ用法・用量で2回目の投与が実施された。2回投与した被験者の例数は公表文献に明示されていない。

2.5.5.2.5 日本人患者での使用経験（公表文献）

前垣らの報告[1]では、30歳の成人患者1例を含む日本人患者5例に院内又は自宅でミダゾラム0.1～0.2 mg/kgが計86回（1回が2例、3、4及び77回が各1例）、単回頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与された。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

SHP615-301試験の安全性解析対象集団の被験者背景は、最大の解析対象集団（FAS）の被験者背景（2.5.4.4.1（1））と同じであった。SHP615-302試験の安全性解析対象集団の被験者背景は、2.5.4.4.1（2）に示した。

MID001試験では、ITT（安全性）解析対象集団53例の年齢の平均値（標準偏差）は5.91（5.38）歳（範囲：0.30～17.00歳）であり、男性（39例、73.6%）のほうが女性（14例、26.4%）よりも多く、人種は白人が94.3%（50例）、アジア人が3.8%（2例）、黒人が1.9%（1例）であった。体重の平均値（標準偏差）は26.7（22.6）kg（範囲：6.0～98.0 kg）であった（2.7.4.1.3.3）。

海外臨床試験（公表文献）11試験の被験者背景は、2.5.4.4.2に示した。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.1.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

安全性解析対象集団における有害事象（SHP615-301 試験の治験薬投与日以降に発現又は悪化した有害事象。ただし、治験薬投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く。）の発現頻度は 36.0%（9/25 例）13 件であった。

年齢区分別（用量別）では、3 ヵ月齢以上 1 歳未満（2.5 mg）で 33.3%（1/3 例）、1 歳以上 5 歳未満（5 mg）で 30.8%（4/13 例）、5 歳以上 10 歳未満（7.5 mg）で 42.9%（3/7 例）、10 歳以上 18 歳未満（10 mg）で 50.0%（1/2 例）であった。

2 例以上に発現した有害事象は呼吸抑制〔8.0%（2/25 例）〕であり、その他はいずれも 1 例のみの発現であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あり」と判定された有害事象）の発現頻度は 12.0%（3/25 例）（下痢、鎮静及び呼吸抑制が各 1 例）であった。

重度の有害事象はてんかん重積状態及び呼吸抑制の各 1 例であり、いずれも重篤と判断された。てんかん重積状態（10 歳以上 18 歳未満の 1 例）は本剤との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は未回復であった。呼吸抑制（1 歳以上 5 歳未満の 1 例）は本剤との因果関係は「関連あり」と判定され、転帰は回復であった。

2.5.5.4.1.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

安全性解析対象集団において、有害事象（SHP615-302 試験の治験薬投与日以降に発現又は悪化した有害事象。ただし、治験薬投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く。）は 2/2 例 4 件発現した。

基本語別では、傾眠 1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）、悪心、嘔吐及び上気道感染 1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）であった。いずれも軽度であり、上気道感染を除き、本剤との因果関係は「関連あり」と判定された。いずれも転帰は回復であった。

2.5.5.4.1.3 海外第 2 相試験（MID001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

ITT（安全性）解析対象集団における有害事象（治験薬投与後に発現した有害事象）の発現頻度は 73.6%（39/53 例）55 件であった。

年齢区分別の発現頻度は、3 ヵ月齢以上 2 歳未満で 80%（16/20 例）、2 歳以上 11 歳以下で 59.1%（13/22 例）、12 歳以上 18 歳未満で 90.9%（10/11 例）であり、2 歳以上 11 歳以下でやや低かった。

最も発現頻度が高かった有害事象は処置による疼痛〔58.5%（31/53 例）、いずれも術後に発現〕であり、次いで嘔吐〔15.1%（8/53 例）、治験中止に至った 1 例を除いていずれも術後に発現〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」のうち、「明らかに関連あり」、

「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）は、悪心及び嘔吐が各1例であり、いずれも治験中止に至った。

重度の有害事象は徐脈1例（3ヵ月齢以上2歳未満）であり、非重篤で、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

2.5.5.4.1.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

ミダゾラムを小児に頬粘膜投与したときの安全性を検討した海外臨床試験（公表文献）11試験で報告された有害事象のうち、試験薬との因果関係の判定が明記されている海外臨床試験（公表文献）において、ミダゾラム頬粘膜投与に起因する（関連あるかもしれない）と判定されたのは1件（そう痒症）であった。

多くの海外臨床試験（公表文献）では有害事象の発現件数は報告されていないが、重要な副作用、臨床的に問題となる有害事象若しくは重度の有害事象などがみられていないこと、又は投与群間で発現頻度に有意な差はないことが報告されていた。ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の5試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）及びジアゼパム静脈内投与との比較対照試験の2試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）では、ミダゾラム頬粘膜投与の安全性が対照薬の安全性と同程度であることが確認された（2.7.4.2.1.1（4））。

2.5.5.4.2 日本人患者での使用経験（公表文献）

前垣らの報告[1]では、30歳の成人患者1例を含む日本人患者5例に、ミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与に伴う副作用はみられなかった。

2.5.5.4.3 死亡

SHP615-301試験、SHP615-302試験及びMID001試験では、死亡例はなかった。

参考資料とした海外臨床試験（公表文献）では、以下の2試験で死亡例が報告されていた。

- Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）（ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験、実施国：ウガンダ）

  全体（ミダゾラム頬粘膜投与群及びジアゼパム直腸内投与群で各165例、計330例）で、20例（6.1%）の死亡が報告された。その内訳は、ジアゼパム直腸内投与群が12例、ミダゾラム頬粘膜投与群が8例（相対リスク1.5、95%信頼区間 [0.63, 3.57]、p=0.356）であり、すべての死亡例が基礎疾患と関連していた。死因は、重度のマラリア10例（50%）〔脳マラリア8例（40%）、重度の貧血及び複数回のけいれん発作を伴う重度のマラリア2例（10%）〕、重度の栄養障害3例（15%）、敗血症3例（15%）、肺炎2例（10%）（2例ともヒト免疫不全ウイルス感染が認められ、重度の免疫抑制の臨床徴候・症状を有していた）、髄膜炎2例（10%）であった。

- Muchohiの試験（Muchohi et al., 2008）（非対照試験、実施国：ケニア）

  重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者を対象とした本試験では、ミダゾラム0.3 mg/kgを頬粘膜投与した8例中3例及び筋肉内投与した12例中1例が死亡し、いず

れの被験者も投与後 24 時間以降に死亡に至った。4 例すべてが脳マラリア及び複数回のけいれん発作を示した患者で、3 例は入院時に低血糖であり、1 例は細菌性髄膜炎であった。すべての死亡は、重度の熱帯熱マラリアの合併症（重度の代謝性アシドーシス及び低血糖など）に起因していた。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は 12.0%（3/25 例）であった。

基本語別では、群発発作 1 例（1 歳以上 5 歳未満、5 mg）、てんかん重積状態 1 例（10 歳以上 18 歳未満、10 mg）及び呼吸抑制 1 例（1 歳以上 5 歳未満、5 mg）であり、呼吸抑制を除き、いずれも本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

呼吸抑制の重症度は重度で、本剤単回投与後に発作が改善しなかったことから、追加治療としてチオペンタールナトリウムが 3 回筋肉内投与された後に呼吸抑制を発現した。転帰は回復であった。

2.5.5.4.4.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.4.4.3 海外第 2 相試験（MID001 試験）

重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.4.4.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

重篤な有害事象の発現状況が報告された海外臨床試験（公表文献）はなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象

SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験では、原則として単回投与のため、該当する有害事象はなかった。

MID001 試験では、原則として単回投与のため、該当する有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は 3 例 4 件〔軽度の悪心及び中等度の嘔吐が 1 例（同一被験者に発現）、軽度の悪心が 1 例、並びに中等度の感情的苦悩が 1 例〕発現した。このうち 2 例 2 件（嘔吐及び悪心の各 1 例）は本剤との因果関係が否定されなかった（2.7.4.2.1.4（1）3））。

海外臨床試験（公表文献）では、試験薬投与中止及び試験中止に至った有害事象の報告はなかった。

2.5.5.4.6 特に注目すべき有害事象

本剤の投与で特に注目すべき有害事象として、呼吸抑制に関連する有害事象[3]及び頬粘膜刺激に関連する有害事象[4]について検討した。

2.5.5.4.6.1 呼吸抑制に関連する有害事象

(1) 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

呼吸抑制に関連する有害事象は、呼吸抑制が 2/25 例（8.0%、1 歳以上 5 歳未満及び 10 歳以上 18 歳未満の各 1 例）に発現した。1 歳以上 5 歳未満の 1 例に発現した呼吸抑制は、重症度は重度、重篤で、本剤との因果関係は「関連あり」と判定され、転帰は回復であった。10 歳以上 18 歳未満の 1 例に発現した呼吸抑制は、重症度は軽度、非重篤で、本剤との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

(2) 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

呼吸抑制に関連する有害事象はなかった。

(3) 海外第 2 相試験（MID001 試験）

呼吸抑制に関連する有害事象はなかった。

(4) 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

呼吸抑制の発現頻度は、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験である Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）（実施国：ウガンダ）で 1.2%〔4/330 例（ミダゾラム頬粘膜投与群 2/165 例、ジアゼパム直腸内投与群 2/165 例）〕、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）（実施国：英国）では、ミダゾラム頬粘膜投与群で総投与 109 回中 5 回、ジアゼパム直腸内投与群で総投与 110 回中 7 回に発現し、ミダゾラム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。また、非対照試験である Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）（実施国：ケニア）では、呼吸抑制は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 2/8 例（25%）、ミダゾラム静脈内投与群で 1/13 例（8%）及びミダゾラム筋肉内投与群で 1/12 例（8%）にみられ、試験全体としてはミダゾラムを投与された 4/33 例（12%）にみられた。呼吸抑制の転帰について、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）の公表文献には記載がなかったが、Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）のミダゾラム頬粘膜投与群 2 例及び Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）のミダゾラム頬粘膜投与群 2 例については治療後の回復が報告されている。その他には、臨床的に問題となる心肺障害の事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.1（4））。

以下の基本語に該当する有害事象（SHP615-301試験及びSHP615-302試験：MedDRA/J ver. 20.0、MID001試験：MedDRA/J ver. [redacted]）。なお、海外臨床試験（公表文献）についてはこの限りではない。：

[3] 呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、心停止、心肺停止

[4] 口内炎、口腔内痛、口腔内潰瘍形成

2.5.5.4.6.2 類粘膜刺激に関連する有害事象

（1） 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

類粘膜刺激に関連する有害事象はなかった。

（2） 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

類粘膜刺激に関連する有害事象はなかった。

（3） 海外第 2 相試験（MID001 試験）

類粘膜刺激に関連する有害事象はなかった。

（4） 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

局所毒性／類粘膜刺激に関連する報告はなく、類粘膜投与の忍容性は良好であった。

なお、健康成人 8 例を対象にミダゾラムの類粘膜投与及び静脈内投与の薬物動態を比較した Schwagmeier の試験〔Schwagmeier et al., 1998（5.3.1.1-1）〕（非無作為化、ダブルダミー、固定投与順序試験）では、ミダゾラムの類粘膜投与後及び静脈内投与後（プラセボ類粘膜投与後）に各 2 例で類粘膜刺激が報告された。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

SHP615-301 試験では、臨床検査値について、臨床的に意義のある平均値の変動はなかった。2 例に臨床的に問題となる臨床検査値異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ及びグルコース（生化学検査）高値、各 1 例〕がみられた。

SHP615-302 試験では、臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられなかった。

MID001 試験では、臨床検査値の安全性評価を実施しなかった。

海外臨床試験（公表文献）では、臨床検査値の安全性評価に関する報告はなかった。

2.5.5.6 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

2.5.5.6.1 バイタルサイン

2.5.5.6.1.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

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、臨床的に意義のある平均値の経時的な変動はなかった。バイタルサインでは、臨床的に問題となる血圧の異常はみられず、臨床的に問題となる脈拍、体温及び呼吸数の異常が各評価時点で 0～3 例にみられた。有害事象として呼吸抑制が 2 例報告されたが（2.5.5.4.6.1（1））、重篤な有害事象の 1 例では投与後の呼吸数に問題はなく、もう 1 例は追跡調査期間中の発現であり、呼吸抑制発現時の酸素飽和度及び呼吸数データは収集されていない。臨床的に問題となる 12 誘導心電図異常はみられなかった。

2.5.5.6.1.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

SHP615-302 試験では、臨床的に問題となるバイタルサインの異常はみられなかった。臨床的に問題となる 12 誘導心電図異常はみられなかった。酸素飽和度は、安全性解析対象集団の 2 例で 95%～100%の範囲であった。

2.5.5.6.1.3 海外第 2 相試験（MID001 試験）

MID001 試験では、臨床的に問題となるバイタルサインの変化（及びそれによる呼吸抑制の徴候）は有害事象として報告することとした。バイタルサインの変化に関する有害事象は 1 例に 1 件（重度の徐脈）発現し、本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.6.1.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

海外臨床試験（公表文献）の大半で、心肺機能のモニタリング（酸素飽和度、呼吸数、心拍数及び／又はその他のバイタルサイン）が実施された。海外比較対照試験である Talukdar and Chakrabarty の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では、投与後 0、5 及び 10 分時点のバイタルサインに異常な中枢神経系抑制、呼吸抑制、無呼吸又は不整脈はみられなかった。Scott の試験（Scott et al., 1999）では、酸素飽和度の最低値（93%）がミダゾラム頬粘膜投与群で認められたが、約 2 分間持続した後に 98%に回復した。また、海外非対照試験である Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では、被験者 19 例のすべてのバイタルサインの値は正常範囲内であった。

呼吸抑制に関連する有害事象については、2.5.5.4.6.1（4）に示した。

2.5.5.6.2 安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.2.1 再投与の安全性

SHP615-302 試験では、SHP615-301 試験から移行した 2 例に本剤を再投与した。その結果、再投与後に発現した有害事象（傾眠、悪心、嘔吐及び上気道感染が各 1 例）は、上気道感染を除いて本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度、非重篤で、転帰は回復であった。したがって、再投与の安全性に大きな問題はみられなかった。

海外臨床試験（公表文献）では、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の 2 試験（McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）で、約 17 例がミダゾラムを初回投与時と同じ用量で更に計 43 回（1 例あたり 1～11 回）単回投与された。すなわち、海外臨床試験（公表文献）で報告された 1 例あたりの投与回数は、最大で 12 回（12 回の発作）であったが、再投与に関する特定の安全性所見の報告はなかった。

日本人患者での使用経験では、前垣らの報告[1]で 3 例がミダゾラムを初回投与時と同じ用量で更に 1 例あたり 2、3 及び 76 回、単回投与されたが、ミダゾラム頬粘膜（口唇粘膜を含む）投与に伴う副作用はみられなかった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

2.5.5.7.1.1 年齢

てんかん重積状態を有する日本人小児患者に本剤を頬粘膜投与するときの推奨用量は、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児の年齢範囲に応じた体重の変化を考慮したうえで、緊急時に困難な投与前の体重測定が不要となるように、年齢区分別の固定用量（3 ヵ月齢以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg）とした。

SHP615-301 試験及び MID001 試験では、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児において、年齢区分別で有害事象の発現状況に明らかな傾向はみられなかった（2.5.5.4.1.1、2.5.5.4.1.3）。

SHP615-301 試験では 10 歳以上の被験者は 2 例であったものの、この年齢区分の用量と同じ 10 mg が用いられた Scott の試験（Scott et al., 1999）では 18 例〔延べ投与例数 28 例（ミダゾラム頬粘膜投与群 14 例、ジアゼパム直腸内投与群 14 例）〕のうち、16 例が 10 歳以上の被験者であり、臨床的に問題となる有害事象はみられなかったと報告している。また、被験者の年齢が公表文献に明示されている Baysun の試験（Baysun et al., 2005）及び Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）では、ミダゾラムが頬粘膜投与された 10 歳以上の被験者がそれぞれ 1 例及び 3 例含まれており、いずれの試験でも全体を通して臨床的に問題となる有害事象又は副作用の報告はなかった。新生児、乳幼児及び小児を対象にミダゾラムを頬粘膜投与したときのミダゾラムの全身曝露量及び薬物動態の線形性を検討した *in silico* モデリング&シミュレーション〔PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）〕の結果、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（1 日齢～18 歳）の範囲で用量と薬物動態パラメータは線形の関係にあり、用量と全身曝露量の関係は 3 ヵ月齢以上 18 歳以下の小児では年齢区分間で意味のある差はみられなかった。したがって、少なくとも 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児では、用量と薬物動態の関係は体重によって規定されることが示唆された。実際、MID001 試験において、ミダゾラムの AUC と年齢及び体重との間に正の相関がみられたものの、その相関は弱いものであり、臨床的に意味のある可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.2.1）。

さらに、MID001 試験の薬物動態の結果を高精度にシミュレーション可能な生理学的薬物動態モデルを用いた *in silico* モデリング&シミュレーション〔PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）〕の結果、ミダゾラムを年齢区分別に設定した用量で頬粘膜投与したとき、3 ヵ月齢以上 17 歳以下の小児の年齢区分間でミダゾラムの曝露量の予測値には大きな差がないことが示された。

3 ヵ月齢未満の小児におけるミダゾラムの安全性は確立されていない。*In silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）の結果、ミダゾラムを 0.05～1 mg/kg の用量範囲で単回頬粘膜投与したときの推定全身曝露量は、3 ヵ月齢未満の小児で他の年齢区分よりも高かった。ミダゾラムは、肝チトクローム P450（CYP）3A を介した代謝により主に肝臓で消失する。3 ヵ月齢未満の小児では、CYP3A 酵素の発現量や体格により推奨用量を考慮する必要があるため、この年齢層に対して適切な本剤の用量を選択することは困難である。したがって、3 ヵ月齢未満の小児を対象とした本剤の安全性評価は実施していない。

2.5.5.7.1.2 体重

本剤の推奨用法・用量が年齢区分別の固定用量であることから、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性がある内因性民族的要因として、外国人小児と日本人小児の各年齢での体重差が考えられる。世界保健機関（WHO）及び米国疾病予防管理センター（CDC）が発表している外国人小児の年齢－体重データと日本小児内分泌学会が発表している日本人の小児・青少年期の標準体重データを比較した（2.7.4.5.1.2）。その結果、体重（3～97 パーセンタイル）は、3 ヵ月齢以上 18 歳未満のすべての年齢層で、外国人小児と日本人小児の間で概ね同様であった。したがって、体重が要因となって本剤の安全性に民族差がみられる可能性は低いと考える。

2.5.5.7.2 外因性要因

本剤は緊急時に単回投与する薬剤であることから、個々の患者へ投与する際に併用薬及び食事等の外因性要因は最も重要な検討事項ではないと考える。したがって、本剤について、安全性に影響を及ぼすと考えられる外因性要因は検討していない。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

本剤はCYP3A4で代謝される。

本剤の薬物相互作用に関する情報は、2.5.3.7に要約した。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、妊娠及び授乳時の投与に関する報告はなかった。

2.5.5.7.5 過量投与

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、過量投与に関する報告はなかった。

2.5.5.7.6 薬物乱用

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、薬物乱用に関する報告はなかった。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、離脱症状及び反跳現象に関する報告はなかった。

2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する報告はなかった。

2.5.5.8 市販後データ

本剤は、2011年9月に欧州（中央審査方式）で販売承認を取得し、2019年9月現在、33ヵ国で承認取得し、[redacted]ヵ国で販売している。最新のPSUR/PBRER（調査単位期間：2016年9月10日～2019年9月9日）（5.3.6-1）における販売開始後の出荷数量に基づく推定累積投与数は7,827,268であった。

当該調査単位期間中に、本剤を充填したプレフィルドシリンジの内側キャップが外れないという不具合が発生し、欧州での販売開始後において当該キャップの誤嚥1件及び誤飲1件の計2件が発現した。これにより、欧州各国では医療従事者及び患者の保護者等に対する説明文書を発行し、注意喚起を行う措置を講じた。国内ではSHP615-301試験及びSHP615-302試験を実施中であり、2017年12月5日及び2018年1月19日に治験国内管理人[redacted]より措置報告（識別番号：N-17000280）を行ったうえで、治験責任医師及び治験実施医療機関に報告した。また、欧州各国と同様に医療従事者及び被験者の保護者等に対する説明文書

を発行し、注意喚起するとともに、医療機関外投与である SHP615-302 試験の被験者登録を一時中断した。なお、SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験では同不具合報告はなく、同事象もみられなかった。現在、欧州ではすべての製品について機能性試験を実施したうえで出荷することで当局より承認されており、同不具合及び同事象は報告されていない。また、国内では治験薬を機能性試験に適合したシリンジ製のものに置き換えることで SHP615-302 試験の被験者登録を再開した。

その他、安全性上の理由により講じた措置はなく、新たなリスクも特定していない。

以上より、当該調査単位期間中に得たベネフィット・リスクに関する情報は企業中核データシート（CCDS）と相違なく、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であるという結論を支持するものであると考える。

2.5.5.9 参考文献

[1] 前垣義弘、小倉加恵子、大野耕策．けいれん重積・群発に対する midazolam 口腔粘膜投与．脳と発達．2004;36:155-7.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

てんかん重積状態とは、発作停止機構が破綻した状態又は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り、発作型や持続時間によっては、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と定義される。けいれん発作が5分以上持続すると自然停止しがたく、長期的な神経学的後遺症のおそれがある30分以上の遷延状態に移行しやすいため、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[1][2][3]。

国内の最近の疫学研究として、小児救急患者受入れ医療機関を受診したてんかん重積状態が初発の小児患者を調査した2つの報告[4][5]があり、同様の結果が得られている。両調査とも、初発てんかん重積状態の1年あたりの発症頻度（小児人口10万対発症率）は同程度（41.0又は42.0）であり、発症年齢別の分布では1歳以上2歳未満の患者が最も多く、3歳未満の患者が全体の過半数を占めた。てんかん重積状態の原因分類別では熱性けいれん、急性症候性の順に患者が多かった。急性期死亡例は認められなかったが、神経学的後遺症が患者全体の数パーセントに認められ、そのほとんどが急性症候性要因（急性脳症・脳炎、細菌性髄膜炎、脳梗塞）によりてんかん重積状態を発症した患者であった。

2.5.6.1.2 現行の治療

医療機関における早期てんかん重積状態の治療（第1段階）として、国内で小児に対して推奨され使用可能な治療には、ジアゼパム静注、ミダゾラム静注及びロラゼパム静注がある。国内では従来、ジアゼパム静注が主な第一選択薬であったが、ミダゾラム0.1%注射剤（10 mg/10 mL注射液、製品名：ミダフレッサ静注0.1%）及びロラゼパム注射液（製品名：ロラピタ静注2 mg）がてんかん重積状態を効能・効果として承認され、それぞれ2014年12月及び2019年2月から販売されている。ジアゼパムは脂溶性で浸透圧比が高いため、血管痛や持続静脈内投与できないといった欠点があったが、水溶性製剤のミダゾラム0.1%注射剤は静脈内投与に加えて持続静脈内投与が可能である。さらに、ミダゾラム0.1%注射剤は、小児のてんかん重積状態に対する治療実態に合わせた濃度に調製されているため希釈する必要がなく、緊急時の対応薬として適している。しかしながら、これらのいずれを投与する場合も、静脈ルートを確保する必要がある。

乳幼児では静脈ルートの確保が困難な場合も少なくなく、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」[3]では、ミダゾラムの筋注及び鼻腔内・頬粘膜投与並びにジアゼパムの直腸内（注腸）投与は、適応外使用であるが有効で安全性が高い〔推奨グレードB（行うよう勧められる）〕としている。しかし、これらの治療は適応外使用であり、医薬品の適正使用、ファーマコビジランスによる適切なリスクマネジメントの観点からも適切な効能・効果、用法・用量の承認取得が望まれている。

発作が5分以上持続する場合にはてんかん重積状態の治療を始めるよう推奨されているが、国内の救急医療体制では発作開始から医療機関での治療開始までに30分以上経過していることが少なくない[6]。そのため、既にてんかんと診断され、てんかん重積状態の既往のある

小児の場合、重積化を防ぐために早期に治療を開始するには、保護者等による病院前治療が必要となる。

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、「静脈注射が困難なけいれん重積状態」を効能・効果として承認されている抱水クロラール坐剤及び注腸用キット、並びに「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」を効能・効果として承認されているジアゼパム坐剤及びフェノバルビタール坐剤がある。しかしながら、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」[3]では、抱水クロラール坐剤及び注腸用キットによる直腸内投与並びにジアゼパム坐剤については、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し、病院前治療としては推奨グレード C1（科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい）としている。また、フェノバルビタール坐剤については、単回投与ではけいれん抑制効果が期待できないこと、また、医療機関搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制など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ないとしている（てんかん重積状態の小児に対する病院前治療として推奨される治療選択肢に含まれていない）。したがって、国内では、医療機関搬送前に発作に対して重積化を防ぐ目的で使用するのに適した推奨グレードの高い治療選択肢がないのが現状である。

なお、海外では、ジアゼパムの直腸内投与製剤（注腸ゲルのプレフィルド製剤があり、国内で承認されているジアゼパム坐剤とは異なり、血中濃度が速やかに上昇するため、坐剤と比較して発作治療の目的に適している）及びミダゾラムの頬粘膜投与液が市販され、医療機関外で保護者等が小児に対して使用することが可能となっている。いずれの治療薬についても、海外では、エビデンスレベルの高い研究があり、病院前治療薬として推奨されている[3]。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 てんかん重積状態の小児患者の発作に対して有効である

有効性評価の主たる評価資料とした SHP615-301 試験で、医療機関到着時に発作状態にある日本人小児患者〔修正在胎 52 週（出生時の在胎週数＋出生後の週数）以上 18 歳未満（かつ体重 5 kg 超）〕に本剤を 4 つの年齢区分別の固定用量（3 ヵ月齢以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg）で単回頬粘膜投与したとき、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の割合（奏効率）は 80.0%〔20/25 例、両側 95%信頼区間（CI）[64.3. 95.7]%〕であった。奏効率の両側 95% CI の下限は、事前に設定した閾値奏効率 30%を上回り、発作消失に対する本剤の有効性が統計学的に検証された（2.5.4.5.1）。

SHP615-301 試験で、本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後 1 時間以上認められなかった被験者の割合は 68.0%（17/25 例）であった。この頻度は、参考資料とした海外比較対照試験のうち、同様の項目を評価した Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）及び McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）のミダゾラム頬粘膜投与群での頻度（それぞれ 69.7%及び 56%）と同程度であった。類似の評価項目として、Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）では、ミダゾラム頬粘膜投与群の全例（100%）で、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 1 時間以内に認められなか

った。これらの海外臨床試験3試験はジアゼパム直腸内投与との比較対照試験であり、いずれの試験でも、上記のミダゾラム頬粘膜投与群での頻度は各試験のジアゼパム直腸内投与群での頻度〔それぞれ57.0%(Mpimbaza et al., 2008)、27%(McIntyre et al., 2005)及び82%(Ashrafi et al., 2010)〕に比べて高かった(2.5.4.5.2)。

SHP615-301試験で、本剤の単回投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合は84.0%(21/25例)であった。この頻度は、参考資料とした海外比較対照試験のうち、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の4試験(Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005)において、ミダゾラム頬粘膜投与群で投与後10分以内に発作が消失した頻度(65%～78%)と大きな違いはなかった。これら4試験のうち、無作為化の方法が非標準的であったBaysunの試験(Baysun et al., 2005)を除く3試験を対象に実施されたメタアナリシス(Meta-analysis report, 2010)の結果、投与後10分以内に発作を消失させる効果は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム頬粘膜投与で統計学的に有意に高いことが示された〔Mantel-Haenszel法による重み付けリスク比(ミダゾラム頬粘膜投与／ジアゼパム直腸内投与)1.24、95% CI [1.11, 1.39]、p=0.0002〕。この結果は、Baysunの試験(Baysun et al., 2005)を含めた4試験による感度解析においても確認された。さらに、参考資料としたその他の海外比較対照試験(上記4試験以外の3試験では、投与後5分以内に発作が消失した被験者の割合を評価)及び海外非対照試験(全4試験のうち2試験で、投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合を評価)の結果も、国内第3相試験の結果と同様であった(2.5.4.5.3)。

これらの結果から、本剤の頬粘膜投与は、3ヵ月齢以上18歳未満のてんかん重積状態にある小児患者の発作に対して有効であることが示された。

SHP615-301試験を完了した日本人小児被験者のうち2例がSHP615-302試験に参加した。当該2例はいずれも7.5 mg投与対象(5歳以上10歳未満)であり、SHP615-301試験で、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(治療が奏効した)被験者であった。SHP615-302試験で、トレーニングを受けた介護者が、医療機関外でけいれん性てんかん重積状態を発症した被験者に対して本剤を単回頬粘膜投与したとき、2例とも治療が奏効した(2.5.4.5.1)。海外比較対照試験のうち、McIntyreの試験(McIntyre et al., 2005)及びScottの試験(Scott et al., 1999)では、複数の発作エピソード(最多回数はそれぞれ6回及び24回)について試験治療(ミダゾラム頬粘膜投与又はジアゼパム直腸内投与)に無作為割付けされた被験者が含まれるが、治療回数に伴う有効性又は安全性上の問題を示唆する報告はなかった(2.5.4.5.7及び2.5.5.6.2.1)。

このように、本剤はてんかん重積状態を再発した患者に対して使用可能であると考えられた。

以上のことから、本剤は、てんかん重積状態の小児患者の発作に対して有効な治療薬であると考えられた。

2.5.6.2.2 利便性が高く、緊急治療に適している

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。

そのため、注射液を頬粘膜投与に使用する際の準備（必要量を算出し分取する、フィルターに通す、口腔内投与用シリンジに移すなど）にかかる手間及び時間が不要で、取扱いが容易であり、人為的ミスが起こるリスクも小さく、緊急治療にも即時使用可能である。また、1回ごとの使い切りのため、複数回投与可能な液剤のように微生物等が混入する恐れがない。さらに、頬粘膜投与のため、医療機関において静脈ルートの確保が困難な状況での迅速な投与が可能である。シリンジ内の液剤全量を投与する方法は、保護者等にとっても対応しやすく、医療機関外で保護者等による投与が可能である。口腔内投与用シリンジは個別に保護用プラスチックチューブ内に封入されているため、てんかん重積状態の治療のために、患者の保護者等が携帯しやすい。

SHP615-302試験では、このようなプレフィルド頬粘膜投与製剤として本剤を被験者の介護者に提供し、医療機関外でけいれん性てんかん重積状態を発症した被験者に対して使用したときの介護者（及び被験者）の治療満足度について質問票を用いて調査した結果、本剤による治療の利便性について、被験者2例の介護者はいずれも「とても便利である」と回答し、本剤の投与のしやすさについては、いずれの介護者も「簡単である」と回答した（2.5.4.5.8）。また、本剤による治療の満足度について、被験者1例の介護者は「とても満足している」、その他の1例の介護者は「満足している」と回答し、いずれの介護者も本剤による治療を続けたいと思うと回答した（2.5.4.5.9）。

参考資料とした海外臨床試験のうち、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験であるTalukdarの試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では、ジアゼパム静脈内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群では、投与から発作消失までの時間（平均値）は長かったが（1.1304分に対して1.6902分、$p<0.001$）、投与開始までに要した時間は短く（2.067分に対して0.9733分、$p<0.001$）、総じて、発作に気づいてから発作消失までの時間が短かった（2.982分に対して2.3922分、$p=0.004$）。このように、静脈ルートの確保が困難な患者に対する緊急治療に、ミダゾラム頬粘膜投与は適している。

また、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験であるAshrafiの試験（Ashrafi et al., 2010）では、ジアゼパム直腸内投与群（静注用製剤をシリンジに分取して使用）に比べてミダゾラム頬粘膜投与群（口腔用液剤をシリンジに分取して使用）では投薬の準備にかかった時間（中央値）は短かった（3分に対して2分、$p<0.001$）。この差の原因について、Ashrafiらは、直腸内投与の場合には患者を脱衣させ、投与に適した体位とする必要があるが、頬粘膜投与の場合には不要であるためと考察している。同試験で被験者の保護者を対象とした調査の結果、治療及び投与経路に満足と回答した保護者の割合（保護者からの許容度）は、ジアゼパム直腸内投与群に比べてミダゾラム頬粘膜投与群で高かった（14%に対して94%、$p<0.001$）。この結果について、Ashrafiらは、自国（イラン）では直腸内投与に比べて頬粘膜投与の社会的な許容度が大きいためと考察している。

同様の治療選好性は、Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）でも報告されている。被験者及び被験者の保護者に対する盲検下で無作為割付けした試験治療（ジアゼパム直腸内投与とプラセボ頬粘膜投与の同時投与又はプラセボ直腸内投与とミダゾラム頬粘膜投与の同時投

与）を実施後に被験者の保護者を対象としてどちらの投与経路が好ましいか調査した結果、ジアゼパム直腸内投与が好ましいとした保護者（34%）に比べてミダゾラム頬粘膜投与が好ましいとした保護者（56%）が多かった。

また、非対照試験ではあるが、Frelih の試験（Frelih et al., 2007）では、質問票に回答があった 12 例の保護者のうち 11 例の保護者（92%）は、ジアゼパム直腸内投与よりミダゾラム頬粘膜投与が好ましいと回答した。Wilson の試験（Wilson et al., 2004）では、ミダゾラム投与（鼻腔内又は頬粘膜投与）の医療機関外での使用について電話調査の結果、ジアゼパム直腸内投与の使用経験のある 24 例の家族のうち 20 例の家族（83%）は、ジアゼパム直腸内投与に比べてミダゾラム投与（鼻腔内又は頬粘膜投与）のほうが好ましいと回答した。主な理由として、個人の尊厳が保たれること（回答のあった全例から挙げられた理由）、ジアゼパム直腸内投与よりも社会的に受け入れられやすいこと、車椅子使用者に容易に投与できること、ジアゼパム直腸内投与よりも速効性があることが挙げられた。

国内で病院前治療薬としての既存の治療選択肢は、推奨グレード C1（科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい）の抱水クロラール坐剤及び注腸用キット並びにジアゼパム坐剤のみであったことから[3]、従来の治療薬の直腸内投与に比べて本剤の頬粘膜投与は国内でも、社会的に受け入れられやすく、患者の体位によらず容易に投与でき、患者や保護者等の精神的・心理的な負担を軽減することにも役立つと考えられる。

以上のことから、本剤は利便性が高く、緊急治療に適した治療薬であると考えられた。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 呼吸抑制

ミダゾラムを含むベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制の副作用が発現する可能性がある。また、呼吸抑制は発作の合併症としても知られている。重度の呼吸不全や慢性呼吸不全又は睡眠時無呼吸症候群を有する患者では症状が悪化する可能性があることから、本剤（欧州での製品名：BUCCOLAM）の欧州製品概要[7]ではこれらの患者に対する投与を禁忌又は慎重投与としており、国内第 3 相試験でも重大な呼吸抑制を有する患者を試験対象から除外した。

安全性評価の評価資料とした SHP615-301 試験で本剤を単回頬粘膜投与されたけいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 25 例中 2 例（8.0%）に呼吸抑制が認められ、うち 1 例は重篤であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。呼吸抑制の転帰は 2 例とも回復であった。その他の呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかった。安全性評価の評価資料とした SHP615-302 試験及び参考資料とした MID001 試験で本剤を単回頬粘膜投与された被験者（それぞれ、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 2 例及び通常の待機的手術を受ける外国人小児患者 53 例）では、呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかった（2.5.5.4.6.1）。

また、安全性評価の参考資料とした海外臨床試験（公表文献）の 11 試験では、発作を有する外国人小児患者約 524 例（複数のエピソードに対して投与された約 17 例を含む）に総投与回数として約 567 回、ミダゾラムが頬粘膜投与された（2.5.5.2.4）。このうち、呼吸抑制が認められたのは、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験である Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）で 165 例中 2 例及び McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）で総投与 109 回中 5

回であり（ジアゼパム直腸内投与群ではそれぞれ 165 例中 2 例及び総投与 110 回中 7 回）、非対照試験の Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）で 8 例中 2 例であった。呼吸抑制の転帰は、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）の公表文献には記載されていなかったが、Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）のミダゾラム頬粘膜投与群 2 例及び Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）のミダゾラム頬粘膜投与群 2 例については治療後の回復が報告されている（2.5.5.4.6.1（4））。

なお、SHP615-301 試験で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告された 1 例は、本剤単回投与後に発作が改善しなかったことから、追加治療としてチオペンタールナトリウムを 3 回筋肉内投与された後に呼吸抑制を発現した（2.5.5.4.4.1）。

以上のことから、医薬品リスク管理計画書において呼吸抑制を重要な特定されたリスクとした。また、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.1.1 呼吸不全を有する患者」、「9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.7 小児等」、「10.1 併用禁忌」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」及び「13. 過量投与」の項に記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

[1] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-23.

[2] 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編. てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院. 2018. （添付なし）

[3] 日本小児神経学会監修、小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編. 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社. 2017. （添付なし）

[4] Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. Epilepsy Res. 2011;96:89-95.

[5] 森山陽子、林北見、松尾映未由、渡邊肇子、白戸由理、本田隆文、武藤順子、他．小児のてんかん重積状態の疫学調査．日本小児科学会雑誌．2014;118:1336-41.

[6] 菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、平田佑子、大場温子、熊谷勇治、小一原玲子、他．小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点．日本小児科学会雑誌．2015;119:1226-32.

[7] BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution, BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution, BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution, BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution [summary of product characteristics]. Brussels, Belgium: Shire Services BVBA, 2016 May.（添付なし）

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.7 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし。

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.8 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.9 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.9 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載