目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤 3
2.7.1.1.2 生体試料分析法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 生物薬剤学試験一覧表 7
2.7.1.2.2 個々の試験の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ 9
2.7.1.4 参考文献 10
2.7.1.5 付録 10

表

表 2.7.1.1-1　SHP615 の組成 3
表 2.7.1.1-2　主な臨床試験で使用されたミダゾラム類粘膜投与製剤 3
表 2.7.1.1-3　[redacted] を用いたミダゾラムのバリデーションデータ 4
表 2.7.1.1-4　[redacted] を用いた初回バリデーションによるミダゾラムのバリデーションデータ 4
表 2.7.1.1-5　[redacted] を用いた 1-OH-ミダゾラムのバリデーションデータ 5
表 2.7.1.1-6　[redacted] を用いた初回バリデーションによる 1-OH-ミダゾラムのバリデーションデータ 5
表 2.7.1.1-7　ミダゾラムのパーシャルバリデーションデータ 6
表 2.7.1.1-8　1-OH-ミダゾラムのパーシャルバリデーションデータ 6
表 2.7.1.1-9　バリデーションデータ（Muchohi et al., 2008） 7
表 2.7.1.2-1　重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者を対象にミダゾラム（15 mg/3 mL 製剤）0.3 mg/kg を静脈内、筋肉内又は頬粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ〔平均値（95%信頼区間）〕（Muchohi et al., 2008） 8
表 2.7.1.2-2　健康成人を対象にミダゾラム 5 mg を静脈内及び頬粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ（Schwagmeier et al., 1998） 9
表 2.7.1.5-1　ミダゾラム類粘膜投与の生物薬剤学試験一覧表 11

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）〕
AUC	area under the concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-inf)	area under the concentration-time curve from 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〕
CL	clearance〔クリアランス〕
Cmax	maximum drug concentration〔最高血漿中濃度〕
EU	European Union〔欧州連合〕
F	absolute bioavailability〔絶対的バイオアベイラビリティ〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
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〕
Vd	volume of distribution〔分布容積〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤

ミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン系の誘導体であり、1982 年 12 月に EU（Hypnovel 10 mg/2 mL）で最初に承認を取得し、日本（ドルミカム注射液 10 mg）では 1988 年 3 月に承認を取得して以来、全身投与に使用されてきた。現在、Hypnovel は小児（在胎 32 週未満の新生児を含む）及び成人を対象に、鎮静又は麻酔前投与を適応として、静脈内、筋肉内又は直腸内投与が承認されている[1]。その他、小児の術前鎮静用として、経口製剤が米国（1998 年 10 月承認、Versed 経口シロップ 2 mg/mL）及びドイツ（2007 年 1 月承認、Midazolam-ratiopharm）において承認されている。日本では 2014 年に、ミダゾラムの 0.1%注射液（ミダフレッサ静注 0.1%）がてんかん重積状態を適応として承認されている。

SHP615（口腔用液剤）（以下、本剤）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、最初に承認されたミダゾラム注射液（Hypnovel 10 mg/2 mL、Roche 社）と成分が同一で有効成分が同濃度である。

本剤の組成を表 2.7.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1-1　SHP615 の組成

成分名	配合量（/mL）	配合目的
ミダゾラム	5.00 mg	有効成分
[redacted]	[redacted] (a)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	pH 調節剤
[redacted]	[redacted]	pH 調節剤[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

(a) [redacted]

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。

表 2.7.1.1-2　主な臨床試験で使用されたミダゾラム頬粘膜投与製剤

	SHP615（市販予定製剤）[添付資料番号]
臨床薬理試験 2.7.2	MID001 試験 [5.3.3.2-1] (a)
有効性及び安全性評価に使用した試験 2.7.3 及び 2.7.4	SHP615-301 試験 [5.3.5.2-1] SHP615-302 試験 [5.3.5.2-2]

(a) 本試験の安全性データは 2.7.4 に示した。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

2.7.1.1.2.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）及び海外第 2 相試験（MID001 試験）

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。国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）及び海外第 2 相試験（MID001 試験）で採取したヒト血漿中に含まれるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの定量分析は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計により行った。この

測定法は、100 μL のサンプルを用いた場合に、0.1～100 ng/mL の濃度範囲でミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムが定量可能であり、十分にバリデートされている。バリデーション試験は、以下の要件を満たすようにデザインされている。

・Food and Drug Administration (FDA) "Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation" 2001 年 5 月

・Viswanathan CT ら　2007 年ワークショップ／会議報告書[2]

バリデーション試験は[redacted]を用いて行った。また、初回のバリデーションは、[redacted]も用いて実施し、両方の機器を実際の生体試料分析に利用できるようにした。

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのバリデーションデータは、それぞれ表 2.7.1.1-3、表 2.7.1.1-4、表 2.7.1.1-5 及び表 2.7.1.1-6 に要約した。

表 2.7.1.1-3 [redacted]を用いたミダゾラムのバリデーションデータ

ミダゾラム濃度 (ng/mL)	日内再現性		日間再現性		ミダゾラムの回収率 (%)
	精度 (%)	相対誤差 (%)	精度 (%)	相対誤差 (%)	
0.100	8.7	-6.6	9.2	-6.6	-
0.300	3.8	-6.2	3.9	-6.3	98.8
45.0	2.7	-3.3	3.9	-3.3	100.3
75.0	3.1	-5.8	4.9	-5.9	106.5
100	3.1	-4.8	4.4	-4.8	-
500 (希釈後)	2.0	2.5	5.8	2.4	-
血漿中ミダゾラムは以下の状況下で安定であった。					
室温	凍結融解安定性		-20°C		
24 時間	5 サイクル		3 ヵ月		
ミダゾラムは以下の状況下でも安定であった。					
全血	抽出物 (室温)		50v/v%メタノール水溶液中		
4 時間	28 時間		4°C で 39 日間 室温で 24 時間		
			ミダゾラム-D4 : 4°C で 19 日間		
本分析法はミダゾラムの測定に特異的であり、個別の血漿サンプル 6 検体、高脂血症及び溶血性の血漿によるマトリックス効果は認められなかった。 キャリーオーバーは許容範囲内であった。					

出典：[redacted]/091 (5.3.1.4-1)

表 2.7.1.1-4 [redacted]を用いた初回バリデーションによるミダゾラムのバリデーションデータ

ミダゾラム濃度 (ng/mL)	日内再現性		ミダゾラムの回収率 (%)
	精度 (%)	相対誤差 (%)	
0.100	6.7	-12.1	-
0.300	3.3	-4.3	105.7
45.0	3.9	-0.9	95.2
75.0	4.2	-2.0	98.6
100	4.2	-1.5	-
500 (希釈後)	2.4	8.0	-
本分析法はミダゾラムの測定に特異的であることが示され、キャリーオーバーは許容範囲内であった。			

出典：[redacted]/091 (5.3.1.4-1)

表 2.7.1.1-5 [redacted] を用いた 1-OH-ミダゾラムのバリデーションデータ

1-OH-ミダゾラム濃度（ng/mL）	日内再現性		日間再現性		1-OH-ミダゾラムの回収率（%）
	精度（%）	相対誤差（%）	精度（%）	相対誤差（%）	
0.100	6.3	1.3	8.3	1.0	-
0.300	3.4	-0.4	3.3	-0.3	105.9
45.0	3.1	3.2	4.8	3.1	100.3
75.0	3.8	-0.1	5.9	-0.1	100.7
100	4.2	-5.5	5.9	-5.5	-
500（希釈後）	2.9	8.2	6.4	8.2	-
血漿中 1-OH-ミダゾラムは以下の状況下で安定であった。					
室温	凍結融解安定性		-20°C		
24 時間	5 サイクル		3 ヵ月		
1-OH-ミダゾラムは以下の状況下でも安定であった。					
全血	抽出物（室温）		50v/v%メタノール水溶液中		
4 時間	29 時間		4°C で 39 日間 室温で 24 時間		
			1-OH-ミダゾラム-D4：4°C で 19 日間		
本分析法は 1-OH-ミダゾラムの測定に特異的であり、個別の血漿サンプル 6 検体、高脂血症及び溶血性の血漿によるマトリックス効果は認められなかった。 キャリーオーバーは許容範囲内であった。					

出典：[redacted]/091（5.3.1.4-1）

表 2.7.1.1-6 [redacted] を用いた初回バリデーションによる 1-OH-ミダゾラムのバリデーションデータ

1-OH-ミダゾラム濃度（ng/mL）	日内再現性		1-OH-ミダゾラムの回収率（%）
	精度（%）	相対誤差（%）	
0.100	14.5	11.0	-
0.300	10.1	3.7	100.8
45.0	5.6	3.6	106.3
75.0	7.0	2.0	114.8
100	3.7	-1.6	-
500（希釈後）	6.7	13.2	-
本分析法は 1-OH-ミダゾラムの測定に特異的であることが示され、キャリーオーバーは許容範囲内であった。			

出典：[redacted]/091（5.3.1.4-1）

さらに、血漿試料中に含まれるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの-80°C での長期保存の安定性評価の実施、及び再注入再現性／抽出物の安定性の延長に加えて、バッチ数の 96 サンプルから 112 サンプルへの増加をバリデートするために、フルバリデーションされた血漿試料の分析法を変更したことから、血漿試料中に含まれるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの分析法についてパーシャルバリデーションを行った。

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのパーシャルバリデーションデータは、それぞれ表 2.7.1.1-7 及び表 2.7.1.1-8 に要約した。

表 2.7.1.1-7　ミダゾラムのパーシャルバリデーションデータ

ミダゾラム濃度（ng/mL）	日内再現性	
	精度（%）	相対誤差（%）
0.100	2.4	-10.2
0.300	4.1	-2.0
45.0	3.2	5.1
75.0	2.0	3.9
100	3.7	-3.9
500（10 倍希釈後）	2.2	-0.8
-80°C での長期保存の安定性：67 日 室温での抽出物の安定性：97 時間		
キャリーオーバーは許容範囲内であった。		

出典：[redacted]/142（5.3.1.4-2）

表 2.7.1.1-8　1-OH-ミダゾラムのパーシャルバリデーションデータ

1-OH-ミダゾラム濃度（ng/mL）	日内再現性	
	精度（%）	相対誤差（%）
0.100	12.2	-2.3
0.300	4.6	6.0
45.0	4.6	7.3
75.0	9.2	10.0
100	4.8	1.0
500（10 倍希釈後）	3.3	2.2
-80°C での長期保存の安定性：67 日 室温での抽出物の安定性：97 時間		
キャリーオーバーは許容範囲内であった。		

出典：[redacted]/142（5.3.1.4-2）

2.7.1.1.2.2 健康成人 10 例を対象にペパーミント香料含有液中にミダゾラム 10 mg を含む製剤を頬粘膜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（Scott et al., 1998）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

ミダゾラムの血漿中濃度について、高速液体クロマトグラフィーにより、Lehmann 及び Boulieu の方法[3]に準じて測定した。なお、その際の変更点として、血漿中から薬物の液／液抽出を行う際に、メチル-t-ブチルエーテルを使用した。この分析法では、定量下限が 3 μg/L であり、分析法のバッチ内及びバッチ間変動は、20 μg/L で 6%～9%の範囲であった。

2.7.1.1.2.3 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）

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度は、エレクトロスプレーイオン化質量分析計を接続した高感度・高選択性の逆相高速液体クロマトグラフィーにより同時に定量した[4]。検量線は、15～600 ng/mL（ミダゾラム）及び 5～200 ng/mL（1-OH-ミダゾラム）の範囲で直線であった（$r \geq 0.995$）。小児被験者で使用されていた一般的な併用薬（抗けいれん薬、抗菌薬、解熱薬及び抗マラリア薬）による干渉は認められなかった。

4-OH-ミダゾラムは本分析法に干渉せず、またすべての試料で検出された訳ではなかった。

その他のバリデーションデータは表 2.7.1.1-9 に要約した。

表 2.7.1.1-9　バリデーションデータ（Muchohi et al., 2008）

バリデーションパラメータ	ミダゾラム		1-OH-ミダゾラム	
検出下限（ng/mL）	2		2	
定量下限（ng/mL）	5		5	
併行精度	ng/mL		ng/mL	
	40	4.4% (n=7)	30	2.4% (n=7)
	250	6.5% (n=7)	80	9.7% (n=7)
	500	1.3% (n=7)	180	4.9% (n=7)
室内再現精度	ng/mL		ng/mL	
	40	6.9% (n=7)	30	12.8% (n=7)
	250	4.1% (n=7)	80	7.5% (n=7)
	500	6.5% (n=8)	180	5.0% (n=8)

出典：Muchohi et al., 2008（5.3.5.2-3）

2.7.1.1.2.4 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）

ミダゾラムの血漿中濃度は、ガスクロマトグラフィー（Greenblatt らの方法[5]より修正）により測定した。ミダゾラムの血漿中濃度は、ミダゾラム量が 2.5～200 ng の範囲で、内標準物質とミダゾラムとのピーク高比に比例していた。ミダゾラムの分析感度は約 1～2 ng/mL であった。繰り返し分析して得られた相対標準偏差は、血漿中濃度が 25 ng/mL の場合 2%～3%、100 ng/mL の場合 7%～8%の範囲であった。ミダゾラム及び内標準物質の回収率は 90%以上であった。試料中のミダゾラム濃度は、検量線の傾きより算出した。一連の血漿抽出物ごとにこの作業を繰り返し、各試料のクロマトグラムからミダゾラムと内標準物質との面積比を計算した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験一覧表

生物薬剤学試験のデータパッケージには、以下の 2 試験を含めた。また、生物薬剤学試験の一覧表を表 2.7.1.5-1 に示した。

- 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）
- 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）

2.7.1.2.2 個々の試験の要約

2.7.1.2.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験

（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、ケニアで実施された非無作為化、非盲検、非対照試験であり、重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者 33 例（年齢の中央値：26 ヵ月齢、範囲：7～96 ヵ月齢[1]）を対象として、ミダゾラム 0.3 mg/kg を静脈内、筋肉内又は頬粘膜に単回投与したときの薬物動態を検討した。投与前、投与後 5、10、15、20、30、40 及び 60 分並びに 2、3、4、5 及び 6 時間の時点で血液検体を採取し、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度を測定した。血漿中濃度の時間推移は薬物動態モデルを用いて解析した。

薬物動態パラメータの結果を表 2.7.1.2-1 に示すとともに、表 2.7.1.5-1 に要約した。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。

本試験の安全性データを 2.7.4 に示した。

表 2.7.1.2-1　重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者を対象にミダゾラム（15 mg/3 mL 製剤）0.3 mg/kg を静脈内、筋肉内又は頬粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ〔平均値（95%信頼区間）〕（Muchohi et al., 2008）

パラメータ	静脈内投与	筋肉内投与	頬粘膜投与
例数	12	11	8
ミダゾラム			
Cmax (ng/mL)(a)	481 (358, 554)	253 (145, 475)	186 (64, 394)
Tmax (hr) (a)	0.167 (0.08, 0.167)	0.25 (0.167, 0.67)	0.27 (0.12, 0.50)
Tmax (min) (a)(b)	10 (4.8, 10.0)	15 (10.0, 40.2)	16 (7.2, 30.0)
T1/2（消失）(hr)	1.22 (0.65, 1.8)	-	-
T1/2（消失）(min)	73.2 (39, 108)	-	-
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	596 (327, 865)	608 (353, 864)	518 (294, 741)
CL (mL/min/kg) (c)	14.4 (9.2, 19.7)	-	-
Vd (L/kg)	0.85 (0.49, 1.13)	-	-
静脈内投与群との AUC(0-inf)比	-	102%	87%
1-OH-ミダゾラム(d)			
Cmax (ng/mL) (a)	64 (44, 103)	82 (18, 116)	46 (16, 102)
Tmax (hr) (a)	0.59 (0.167, 1.0)	0.67 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)
Tmax (min) (a)(b)	35 (10.0, 60.0)	40 (30.0, 120.0)	60 (30.0, 120.0)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	197 (118, 276)	270 (151, 389)	189 (61, 317)
$AUC_{1\text{-hydroxymidazolam}}$: $AUC_{midazolam}$	0.55 (0.11, 0.99)	0.49 (0.27, 0.72)	0.55 (0.07, 1.04)

出典：Muchohi et al., 2008（5.3.5.2-3）　Table 3 を一部改変

(a) 中央値（95%信頼区間）

(b) 公表文献の Table 3 には掲載されておらず、Table 3 の時間単位のデータから分単位に換算した値を示した。

(c) 公表文献では「$ml^{-1}\ min^{-1}\ kg^{-1}$」と記載されているが「mL/min/kg」の誤記と判断した。

[1] 公表文献では、本文に「range: 7–86 months」と記載されているが、表中に示されている年齢（月齢）範囲の最小値は「7」、最高値は「96」であることから、表中の値を記載した。

(d) 類粘膜投与では6例。この例数でも薬物動態パラメータは算出可能であった。

（2）健康成人8例を対象にミダゾラム5 mgを類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、健康成人8例（平均年齢25.9歳、範囲22～30歳の男女各4例）を対象とした非無作為化、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（文献に記載の平均体重68.3 kgに基づくと約0.07 mg/kgに相当）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を類粘膜に単回投与した。さらにプラセボを、ミダゾラム静脈内投与又は類粘膜投与と同時に、それぞれ類粘膜投与又は静脈内投与した。投与後3、6、9、12、15、20、30、45、60、90、120、180、240及び480分の時点で血液検体を採取し、ミダゾラムの血漿中濃度を測定した。

薬物動態パラメータの結果を表2.7.1.2-2に示すとともに、表2.7.1.5-1に要約した。類粘膜投与したミダゾラムは速やかに吸収され、30分後（範囲：15～90分）にCmax〔平均値：55.9 ng/mL（範囲：35.6～77.9 ng/mL）〕に達した。ただし、Cmaxは類粘膜投与（Tmaxの平均値：約30分）と比較して、静脈内投与ではより早く認められ（Tmaxの平均値：3分未満）、かつ高値であった。ミダゾラムを類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。

安全性について、呼吸抑制又は循環抑制などのミダゾラム過剰投与の症状は認められなかった。また、悪心又は嘔吐を発現した被験者はいなかった。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（2.7.6.1）。

表2.7.1.2-2　健康成人を対象にミダゾラム5 mgを静脈内及び類粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ（Schwagmeier et al., 1998）

投与経路	例数	Cmax (ng/mL) 平均値（範囲）	Tmax (min) 平均値（範囲）	AUC(0-inf) (ng·hr/mL) (a)	CL (mL/min)	T1/2 (min)	F (%)
静脈内投与	8	118.8 (75.7 – 155.7)	<3	250.3 (±63.0)	362.6 (±85.2)	181.5 (±69.0)	-
類粘膜投与	8	55.9 (35.6 – 77.9)	30 (15 – 90)	186.5 (±29.6)*	-	143 (±25.3)	74.5

出典：Schwagmeier et al., 1998（5.3.1.1-1）　Table 1を一部改変
特に明記しない限り、平均値 ± 標準偏差で表示した。
F：絶対的バイオアベイラビリティ
*p<0.05
(a) 公表文献の「ng·min/mL」を単位とするデータから換算した値を示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 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類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。

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 Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）では、ミダゾラム頬粘膜投与群の AUC(0-inf)の平均値は静脈内投与群の 87%であった。一方、健康成人を対象とした Schwagmeier の試験（Schwagmeier et al., 1998）では、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（2.7.1.2.2.1（1）、（2））。

2.7.1.4 参考文献

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

[2] Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, Shah VP, et al. Workshop/conference report - quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J. 2007;9,Art4:E30-42.

[3] Lehmann B, Boulieu R. Determination of midazolam and its unconjugated 1-hydroxy metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Appl. 1995;674:138-42.

[4] Muchohi SN, Ward SA, Preston L, Newton CR, Edwards G, Kokwaro GO. Determination of midazolam and its major metabolite 1'-hydroxymidazolam by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry in plasma from children. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005;821:1-7.

[5] Greenblatt DJ, Locniskar A, Ochs HR, Lauven PM. Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. Anesthesiology. 1981;55:176-9.

2.7.1.5 付録

ミダゾラム頬粘膜投与の生物薬剤学試験一覧表を表 2.7.1.5-1 に示した。

表 2.7.1.5-1　ミダゾラム類粘膜投与の生物薬剤学試験一覧表

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （評価・参考）	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	対象／被験者数 年齢の平均値（範囲）	ミダゾラム類粘膜投与時の薬物動態パラメータ 平均値（± 標準偏差）					
					Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	T1/2 (min)	F (%)	$AUC_{1\text{-}OHM}$: AUC_M
Muchohi et al., 2008 〔ケニア〕 [5.3.5.2-3] （参考）	小児を対象としたミダゾラム類粘膜投与、静脈内投与及び筋肉内投与の薬物動態、有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	ミダゾラム類粘膜投与、静脈内投与又は筋肉内投与： 0.3 mg/kg 単回投与	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 ／類粘膜投与群： 8 例（男性 4 例、女性 4 例） 年齢：26（7～64）ヵ月齢	ミダゾラム（n=8）					
					186 (64, 394) (a)	16 (7.2, 30.0) (a)(b)	518 (294, 741) (c)	-	87(d)	-
					1-OH-ミダゾラム（n=6）					
					46 (16, 102) (a)	60 (30.0, 120.0) (a)(b)	189 (61, 317) (c)	-	-	0.55 (0.07, 1.04) (c)
Schwagmeier et al., 1998 〔ドイツ〕 [5.3.1.1-1] （参考）	健康成人を対象としたミダゾラム類粘膜投与及び静脈内投与の薬物動態及び安全性の比較	非無作為化、ダブルダミー、固定投与順序試験	ミダゾラム 5 mg ミダゾラム類粘膜投与（5 mg/mL）＋プラセボ静脈内投与、及びミダゾラム静脈内投与（1 mg/mL）＋プラセボ類粘膜投与 単回投与	健康成人 ／8 例（男性 4 例、女性 4 例） 年齢：25.9（22～30）歳	ミダゾラム					
					55.9 (35.6 – 77.9) (e)	30 (15 – 90) (e)	186.5 (±29.6) (f)	143 (±25.3)	74.5	-

1-OHM：1-OH-ミダゾラム、F：絶対的バイオアベイラビリティ、M：ミダゾラム

(a) 中央値（95%信頼区間）

(b) 公表文献の時間単位のデータから分単位に換算した値を示した。

(c) 平均値（95%信頼区間）

(d) 静脈内投与群との AUC(0-inf)比

(e) 平均値（範囲）

(f) 公表文献の「ng·min/mL」を単位とするデータから換算した値を示した。

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 MID001 試験 6
2.7.2.2.2 PBPK 解析 10
2.7.2.2.3 SHP615-301 試験 13
2.7.2.2.4 小児患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験（公表文献） 15
2.7.2.2.5 健康成人を対象に薬物動態を検討した臨床試験（公表文献） 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝、排泄 16
2.7.2.3.2 内因性要因 19
2.7.2.3.3 頬粘膜投与時の薬力学的作用 25
2.7.2.3.4 薬物相互作用試験 25
2.7.2.4 特別な試験 27
2.7.2.5 参考文献 27
2.7.2.6 付録 28

表

表 2.7.2.2-1 最終モデルにおけるミダゾラムの主要薬物動態パラメータ 7
表 2.7.2.2-2 母集団薬物動態解析におけるミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ 7
表 2.7.2.2-3 最終モデルにおける 1-OH-ミダゾラムの主要薬物動態パラメータ 8
表 2.7.2.2-4 母集団薬物動態解析における 1-OH-ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ 8
表 2.7.2.2-5 健康成人を対象にペパーミント香料含有液中にミダゾラム 10 mg（約 0.15 mg/kg）を含む製剤を頬粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ（Scott et al., 1998） 16
表 2.7.2.3-1 様々な年齢層におけるミダゾラムの代謝 19
表 2.7.2.6-1 ミダゾラム頬粘膜投与の臨床薬理試験一覧表 29
表 2.7.2.6-2 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 35
表 2.7.2.6-3 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 1-OH-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 36

図

図 2.7.2.2-1　シミュレーションに基づくミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量 10
図 2.7.2.2-2　改良モデルを用いて、成人及び小児を対象にミダゾラム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)のシミュレーション（平均値、5 及び 95 パーセンタイル値） 13
図 2.7.2.3-1　薬物動態のモデル 16
図 2.7.2.3-2　ミダゾラムの吸収過程における頬粘膜経路の寄与率の推定値 17
図 2.7.2.3-3　日本人及び外国人の各母集団薬物動態パラメータの η 値の箱ひげ図 22
図 2.7.2.3-4　ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの Cmax 及び AUC に対する共変量の影響 23

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）〕
1-OHM	1-OH-midazolam〔1-OH-ミダゾラム〕
4-OH-(midazolam)	4-hydroxy (midazolam)〔4-水酸化（ミダゾラム）〕
AUC	area under the drug concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
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 min after dosing〔投与後 10 分時点での血漿中濃度〕
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〕
CLM/F	apparent central clearance of the metabolite〔1-OH-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	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〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
D1	absorption function (zero order duration of absorption)〔吸収関数（0 次吸収時間）〕
ETA	between-subject random effect〔被験者間変量効果〕
EU	European Union〔欧州連合〕
F	absolute bioavailability〔絶対的バイオアベイラビリティ〕
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〕
F_{met}	fraction of dose metabolized〔投与量に対する代謝率〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
IMM	intramuscular midazolam〔ミダゾラム筋肉内投与〕
IVM	intravenous midazolam〔ミダゾラム静脈内投与〕
ka_{bucc}	first-order rate constant for buccal absorption〔頬粘膜投与時の 1 次吸収速度定数〕
ka_{oral}	first-order rate constant for oral absorption〔経口投与時の 1 次吸収速度定数〕
M	midazolam〔ミダゾラム〕
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〕
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check〔予測値により補正した VPC〕
PD	pharmacodynamics〔薬力学（的作用）〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PopPK	population pharmacokinetics〔母集団薬物動態〕
Q/F	intercompartmental clearance〔コンパートメント間クリアランス〕
QP/F	apparent intercompartmental clearance of the parent〔ミダゾラムの見かけのコンパートメント間クリアランス〕
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〕
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase〔–〕
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〕
V2/F	volume of distribution of the peripheral compartments of the midazolam model〔ミダゾラムの末梢コンパートメント分布容積〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
V3	volume of distribution of 1-hydroxy midazolam〔1-OH-ミダゾラムの分布容積〕
VCM/F	apparent central volume of distribution of the metabolite〔1-OH-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	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〔–〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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）〕。

経口投与されたミダゾラムは初回通過効果を小腸及び肝臓の両方で大きく受けるが、頬粘膜投与されたミダゾラムは全身血液循環に直接吸収されるため、初回通過効果が最小化される。ミダゾラム塩酸塩は水溶性であり、頬粘膜から速やかに吸収される。ミダゾラムは生理的pHで脂溶性であることから、血液脳関門を通過する。また、ミダゾラムは短いT1/2（1.5～2.5時間）及び大きな血漿クリアランス（300～500 mL/min）を有することから[1]、てんかん重積状態の治療薬として適している。頬粘膜は、平滑筋が広がっており可動性が低いことから、薬剤を口腔に保持して吸収させる経口腔粘膜のドラッグデリバリーに望ましい部位である。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ミダゾラム頬粘膜投与の臨床薬理試験一覧表を表2.7.2.6-1に示した。

小児患者を対象とした頬粘膜投与時の薬物動態データは、通常の待機的手術を受ける3ヵ月齢以上18歳未満の小児患者を対象にSHP615（以下、本剤）を単回投与した海外第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に医療機関又は緊急治療室で本剤を単回投与した国内第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にミダゾラム（15 mg/3 mL製剤）を単回投与した小規模海外臨床試験（Muchohi et al., 2008）から得られた。また、健康成人を対象にミダゾラム頬粘膜投与時の薬物動態を検討した小規模海外臨床試験2試験のうち1試験ではミダゾラム静脈内投与と頬粘膜投与を比較し（Schwagmeier et al., 1998）、もう1試験ではミダゾラム頬粘膜（舌下粘膜を含む）投与のみを評価した（Scott et al., 1998）。また、NONMEMソフトウエア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Simcypソフトウエ

アを用いたPBPKモデリング&シミュレーションにより、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。

2.7.2.2.1 MID001試験

：添付資料番号5.3.3.2-1（参考）

本試験は、ドイツで実施された非盲検、単回投与、少数サンプリングによる薬物動態試験であり、本試験のデータを用いて本剤の母集団薬物動態を評価した。本試験では、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）〕となるよう体重区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した。本試験の主要目的は、小児患者に本剤を単回頬粘膜投与したときの薬物動態プロファイルを検討することである。副次的目的は、本剤を頬粘膜投与したときの追加の安全性情報（特に頬粘膜の忍容性）を収集することである。血液検体は、本剤投与後速やかに（投与後0～20分）1回採取した後、更に3回（2歳以下）又は5回（2歳超）、少数サンプリング法により採取した（採血時点：投与後20～30分、30～40分、40～50分、50～60分、60～120分、120～240分、240～360分、及び360～480分又はカニューレの除去直前のいずれか遅い時点）。ミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度を測定し、NONMEMを用いて母集団薬物動態パラメータを推定した。

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。

2.7.2.2.1.1 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）

1回目の母集団薬物動態モデル構築及び解析では、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。最終モデルから推定したミダゾラムの主要薬物動態パラメータを表2.7.2.2-1に示した。本表に示し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。

表 2.7.2.2-1　最終モデルにおけるミダゾラムの主要薬物動態パラメータ

母集団薬物動態パラメータ	平均値(a)	被験者間変動(%) (b)
CL1/F (L/min/20kg) (c)(g)(i)	0.51 (14.5)	49.7 (36.52)
V1/F (L/20kg) (c)(h)(i)	42.0 (8.64)	45.61 (22.12)
Q/F (L/min)	0.41 (15.36)	64.81 (56.43)
V2/F (L)	47.4 (36.71)	
D1 (min)	23.6 fixed	
CL1/F に対する体重の影響(d)(g)	0.63 (17.78)	-
V1/F に対する体重の影響(d)(h)	1.0 fixed	-
α 相半減期(min) (e)(f)	26.7 (13.8)	-
β 相半減期(min) (e)(f)	203.7 (86.8)	-

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 11.4.1.1-1
比例誤差：20.22% (12.49%)
CL1/F：ミダゾラムの中央コンパートメントクリアランス、D1：吸収関数（0 次吸収時間）、Q/F：コンパートメント間クリアランス、V1/F：ミダゾラムの中央コンパートメント分布容積、V2/F：ミダゾラムの末梢コンパートメント分布容積
(a) パラメータの精度は、標準誤差を平均値と比較した相対値（%）として表示した（100% × 標準誤差／平均値）。
(b) (分散)$^{1/2}$×100%として算出
(c) CL1 及び V1 の推定値は体重の中央値が 20 kg である集団を基準として算出した。
(d) アロメトリックスケーリングにおける係数の推定値
(e) 被験者ごとのベイズ推定値より算出
(f) 平均値（標準偏差）
(g) CL1/F=0.51×(体重(kg)/20)$^{0.63}$
(h) V1/F=42×(体重(kg)/20)
(i) 体重(kg)の中央値 (範囲)：17.5 (6.0 – 83.0)

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[2]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 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。ミダゾラムの Tmax は、0 次吸収関数の最終時点である 23.6 分となった。ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-2　母集団薬物動態解析におけるミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ

統計量 (N=50)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)
平均値	130.469	73.21
標準偏差	67.343	24.80
変動係数	51.616	33.88
中央値	112.556	70.21
最小値	36.804	21.38
最大値	385.763	134.79

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 11.4.1.2-1
モデルにおいて吸収過程を 0 次とし、0 次吸収時間パラメータを固定値としたため、Tmax は 23.6 分となった。

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。最終モデルから推定した 1-OH-ミダゾラムの主要薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。本表に示した 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 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。1-OH-ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-3　最終モデルにおける 1-OH-ミダゾラムの主要薬物動態パラメータ

母集団薬物動態パラメータ	平均値(a)	被験者間変動 (%) (b)
CL2 (L/min/5 歳) (c)(g)(i)	1.56 (8.72)	54.5 (23.06)
V3 (L/5 歳) (c)(h)(i)	39.2 (11.05)	79.06 (20.64)
CL2 に対する年齢の影響 (d)	0.54 (13.95)	-
V3 に対する年齢の影響 (d)	0.47 (20.70)	-
T1/2 (min) (e)(f)	19.9 (7.5)	-

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 11.4.1.1-2
付加等誤差：3.3 ng/mL (22.08%)
CL2：1-OH-ミダゾラムのクリアランス、V3：1-OH-ミダゾラムの分布容積
(a) パラメータの精度は、標準誤差を平均値と比較した相対値（%）として表示した（100% × 標準誤差／平均値）。
(b) (分散)$^{1/2}$×100%として算出
(c) CL2 及び V3 の推定値は年齢の中央値が 5 歳である集団を基準として算出した。
(d) パワーモデルにおける係数の推定値
(e) 被験者ごとのベイズ推定値より算出
(f) 平均値（標準偏差）
(g) CL2=1.56×(年齢(歳)/5)$^{0.54}$
(h) V3=39.2×(年齢(歳)/5)$^{0.47}$
(i) 年齢(歳)の中央値（範囲）：4.0 (0.3 – 17.0)

表 2.7.2.2-4　母集団薬物動態解析における 1-OH-ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ

統計量 (N=50)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
平均値	56.874	20.67	0.84
標準偏差	30.126	13.36	0.18
変動係数	52.970	64.63	20.96
中央値	45.706	15.03	0.83
最小値	22.431	6.57	0.50
最大値	174.801	63.98	1.17

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 11.4.1.2-2

年齢区分別のミダゾラムの AUC(0-inf)（中央値）は、3 ヵ月齢以上 2 歳未満、2 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 18 歳未満でそれぞれ 84.8、110.5 及び 145.8 ng·hr/mL であり、年齢区分間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0003）。年齢区分別のミダゾラムの Cmax（中央値）でも、年齢区分間の差が小さいながらも同様の傾向がみられ、年齢が低い被験者ほど低値であった（それぞれ 67.8、71.9 及び 89.2 ng/mL）。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。

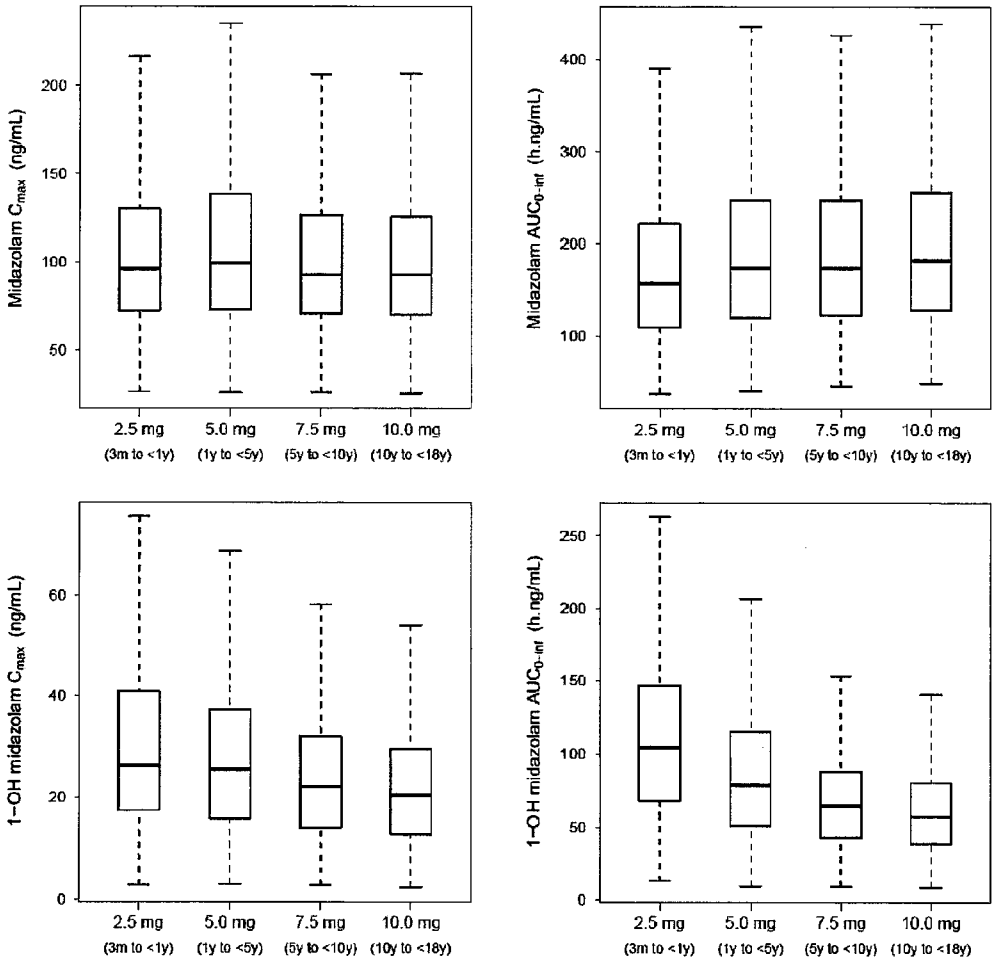
2.7.2.2.1.2 2 回目の母集団薬物動態解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

母集団薬物動態モデルを改良し、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。本モデルでは、ミダゾラムが主要代謝物 1-OH-ミダゾラムへ代謝される割合を固定し、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児に対する頬粘膜投与後の吸収経路を 2 つ組み込んだ。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。

図 2.7.2.2-1 に示したとおり、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。

1-OH-ミダゾラムの AUC(0-inf)は年齢の増加に応じて減少することが予測された（図 2.7.2.2-1）。この結果は、年齢が高い小児に比べて年齢が低い小児で 1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比がより高いことを示している（AUC(0-inf)比の平均値は 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）。これは、年齢が高い小児では、頬粘膜経路で吸収される割合が増加し、チトクローム P450（CYP）3A4 による初回通過代謝を回避する割合が増加したためと考えられた。年齢が低い小児（嚥下される投与量の割合が高いと予想される）では代謝物の曝露量が高くなることが予測されたものの、1-OH-ミダゾラムの薬理活性が比較的低い（未変化体の約 50%）ことを考慮すると、臨床的な意義は小さいと考えられる。



出典：MID001 試験（PopPK 20[redacted]）（5.3.3.5-2）Figure 9
各固定用量群 500 例分のシミュレーションに基づくミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量の分布を示す。各用量に対応する年齢区分は、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）。

図 2.7.2.2-1　シミュレーションに基づくミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量

2.7.2.2.2 PBPK 解析

本剤は、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者における持続性の急性けいれん発作の治療薬として EU にて 2011 年に承認されたミダゾラムの頬粘膜投与製剤であり、年齢に応じた臨床用量を設定している。本試験の目的は、PBPK モデルを用いて、小児集団における本剤の年齢に応じた投薬方法を可能にすることである。

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。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。

2.7.2.2.2.1 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

ゾラム類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 の用量で類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類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。

なお、早産の乳幼児 15 例を対象とした試験において、ミダゾラムを経口投与したときのクリアランスは年長の小児及び成人で報告されている値の 1/10 未満と低かった[3]。重篤な疾患を有する新生児（平均在胎週数約 33 週）にミダゾラムを持続注入した場合では、同様に低いクリアランスが満期新生児でも推定されたことが報告されている[4]。このような早産児及び満期新生児におけるミダゾラムの消失の低下は、CYP3A4 酵素発現について確認されているパターンを反映している。経口投与及び静脈内投与後のクリアランスの低さは、出生直後には肝臓及び小腸における CYP3A 活性が低いことに合致している。また、このことは、小児と比べて早産児で代謝比率が低く、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが高い（早産児 49%[3]、6 ヵ月齢以上 2 歳未満の小児 36%[5]）ことにも表れている。

2.7.2.2.2.2 2 回目の PBPK 解析（PBPK 20[redacted]）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

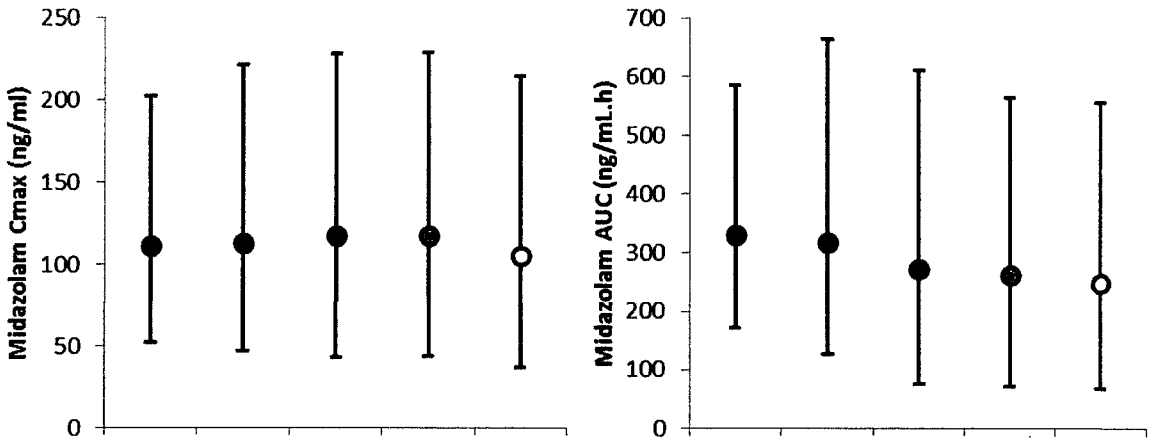
本剤のように類粘膜用の薬剤は嚥下される可能性があり、PBPK を含む生理学的モデルを確立する上で、嚥下の程度の評価が重要である。経口投与されたミダゾラムは顕著な初回通過効果を（CYP3A を介して）受けて主要代謝物 1-OH-ミダゾラムへと代謝されるため、ミダゾラムに対する 1-OH-ミダゾラムの AUC 比を、嚥下された割合の指標として用いた。したがって、本 PBPK モデルは、ミダゾラムを静脈内投与、経口投与及び類粘膜投与したときのミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態を同時に記述するよう構築した。類粘膜投与については、ミダゾラムの投与量に対して嚥下された割合を固定した場合と年齢により変化させた場合の両方を検討した。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの代謝クリアランスは、酸化的代謝及びグルクロン酸抱合をモデルに含めた。過去に報告された臨床試験（小児患者を対象とした本剤の主たる薬物動態試験である MID001 試験を含む）から得られたミダゾラムを静脈内投与、経口投与又は類粘膜投与したときのデータを、モデルの検証のために用いた。

モデル構築の過程では、最初に、静脈内投与及び経口投与したときのデータを用いて未変化体－代謝物モデルを確立し、次に、類粘膜投与のコンポーネントをモデルに統合した。

成人及び小児を対象として静脈内投与及び経口投与したときに観測された血漿中ミダゾラム濃度時間プロファイル及び薬物動態パラメータと、構築したモデルによるシミュレーション結果を比較し、健康成人及びすべての年齢の小児についてモデルの予測性能が許容できること（ほとんどの症例について 1.5 倍以内）を確認した。また、代謝物の薬物動態の予測可能性についても評価した。1-OH-ミダゾラムの薬物動態及び 1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC 比のモデル予測値は、成人及び 2 歳未満を除くすべての年齢の小児における実測値の 1.5 倍以内であった。1-OH-ミダゾラムの薬物動態の予測では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た（最大で 2.6 倍程度）。1-OH-ミダゾラムは主として UGT を介して抱合されることから、他の UGT アイソフォームの寄与及び UGT の年齢に依存した発現変化に関連する不確実性に起因していると推測された。

次に、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。2 歳未満の被験者では、頬粘膜投与したときの 1-OH-ミダゾラムの薬物動態に 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た（2 倍超）。

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。改良モデルを用いて、血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC をシミュレーションした結果を図 2.7.2.2-2 に示した。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%）。



出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2） Figure 46
対象（用量）はそれぞれ左から順に、成人（10 mg）、10 歳以上 17 歳以下（10 mg）、5 歳以上 10 歳未満（7.5 mg）、1 歳以上 5 歳未満（5 mg）及び 3 ヵ月齢以上 1 歳未満（2.5 mg）

図 2.7.2.2-2 改良モデルを用いて、成人及び小児を対象にミダゾラム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)のシミュレーション（平均値、5 及び 95 パーセンタイル値）

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。

2.7.2.2.3 SHP615-301 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）、5.3.3.5-3（評価）

本試験は、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。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）〕。本試験の薬物動態解析対象集団 24 例のうち、12 例が市販のミダゾラム製剤を併用しており、このうち 8 例が本剤投与と同日に市販のミダ

ゾラム製剤を併用（本剤投与の約 40 分後～9 時間後に使用）していた。これら 8 例は、解析に含めた場合に計算上の重大な問題が生じ、解析実行中にモデルが不安定になるため、母集団薬物動態解析から除外された。一方、通常の待機的手術を受ける小児患者を対象とした MID001 試験では、市販のミダゾラム製剤を併用した被験者はいなかった。

本試験の日本人小児被験者 16 例では、CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、ルフィナミド又はスチリペントールのいずれか）を併用していた被験者の割合は 75%（12/16 例）と高かったが、母集団薬物動態解析対象の被験者全体（本試験 16 例及び MID001 試験 50 例の合計 66 例）に対するその割合は 18.2%（12/66 例）であった。また、本試験の日本人小児被験者で CYP3A4 阻害薬を併用していた被験者の割合は 56.2%（9/16 例）とやや低かったが、多く併用された CYP3A4 阻害薬には *in vitro* で CYP3A4 誘導能も認められているスチリペントールが含まれていた。一方、MID001 試験の外国人小児被験者 50 例では、中等度・強力な CYP3A4 の誘導薬又は阻害薬を併用した被験者はいなかった。このため、対象患者、人種（日本人／外国人）、並びに CYP3A4 誘導薬及び阻害薬の併用状況に交絡の可能性が考えられた。

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〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）で構築したモデル〕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、CYP3A4 誘導剤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／外国人）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。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は表 2.7.6.11-25 に示した。

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及び 1-OH-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それぞれ表 2.7.2.6-2 及び表 2.7.2.6-3 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。

2.7.2.2.4 小児患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験（公表文献）

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）の試験結果の要約を2.7.1.2.2.1（1）に示した。

2.7.2.2.5 健康成人を対象に薬物動態を検討した臨床試験（公表文献）

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）の試験結果の要約を2.7.1.2.2.1（2）に示した。

2.7.2.2.5.1 健康成人10例を対象にペパーミント香料含有液中にミダゾラム10 mgを含む製剤を頬粘膜投与したときの薬物動態を検討した公表文献の臨床試験（Scott et al., 1998）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

本試験は、非盲検フェーズ（薬物動態及び薬力学的作用の検討）及び二重盲検フェーズ（薬力学的作用の検討）からなり、健康成人10例（23～47歳の男女各5例）を対象とした。被験者は2 mLのペパーミント香料含有液中にミダゾラム10 mg（体重65 kgの場合は約0.15 mg/kgに相当）を含む製剤又はプラセボ（ペパーミント香料含有液）を口に含んで5分間保持した後に、吐出した。非盲検フェーズでは、全例にミダゾラムを頬粘膜投与した。二重盲検フェーズでは、非盲検フェーズと同じ被験者をミダゾラム又はプラセボに無作為に割り付けた。非盲検フェーズ及び二重盲検フェーズでは、いずれも心電図、呼吸数、鼻腔通気度、血圧及び脳波を測定した。また、非盲検フェーズでのみ、静脈血中の血漿[1]中ミダゾラム濃度を投与前、投与後5、10、15、20、30、45、60、120、300及び600分に測定した。

薬物動態の結果を表2.7.2.2-5及び表2.7.2.6-1に示した。ミダゾラムは頬粘膜投与後に速やかに吸収され、Cmax及びTmaxの平均値（2×標準偏差）はそれぞれ32.73（6.4）ng/mL[2]及び48（28）分であった。その後、血漿中ミダゾラム濃度は低下し、投与後10時間までに十分に低下又は検出限界以下となった。T1/2の平均値（2×標準偏差）は202（113）分であった。全例を対象に実施した薬力学的作用の評価（脳波モニタリング）では、ミダゾラム投与後5～10分以内に8～30 Hzの周波数帯域で脳波の相対パワーに変化がみられたが、プラセボではみられなかった（詳細は2.7.2.3.3）。脳波に対する作用は静脈血中の血漿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ことから、頬粘膜投与されたミダゾラムは脳に速やかに作用することが示された。

---

[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。

[2] 公表文献では、「μg/L」の単位で記載されている。

表 2.7.2.2-5　健康成人を対象にペパーミント香料含有液中にミダゾラム 10 mg（約 0.15 mg/kg）を含む製剤を頬粘膜に単回投与したときの薬物動態パラメータ（Scott et al., 1998）

投与経路	例数	Cmax (ng/mL) (a)	Tmax (min)	T1/2 (min)
頬粘膜	10	32.73 (±6.4)	48 (±28)	202 (±113)

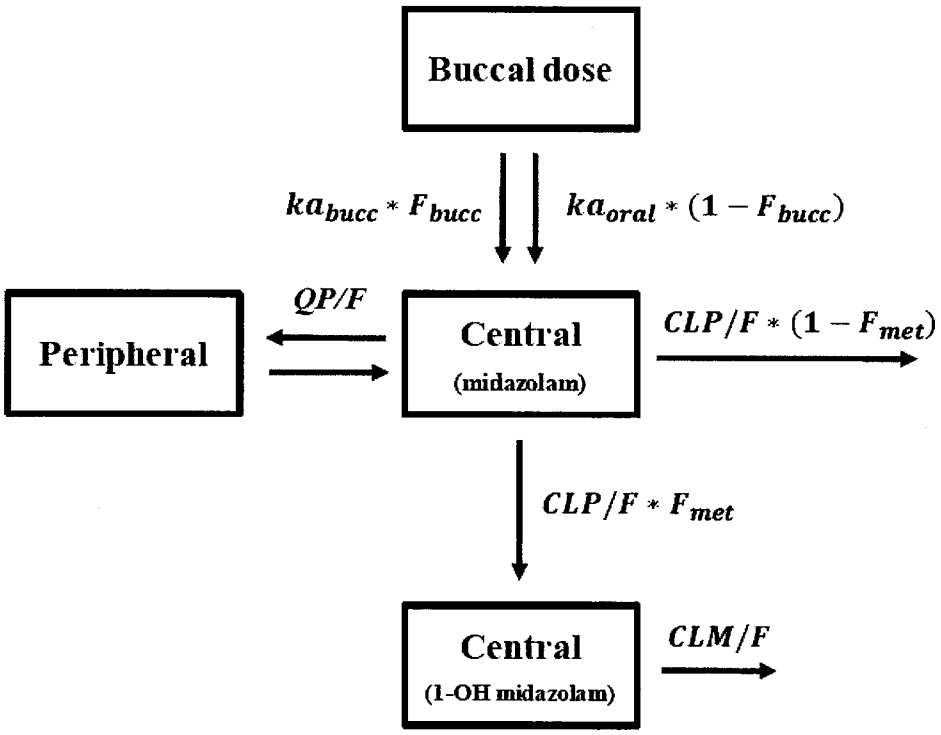
出典：Scott et al., 1998（5.3.4.1-1）
平均値（± 2 × 標準偏差）
(a) 公表文献では、「μg/L」の単位で記載されている。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.1.1 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。頬粘膜投与されたミダゾラムは、2 つの 1 次吸収過程に分かれて体内に吸収される（図 2.7.2.3-1）。

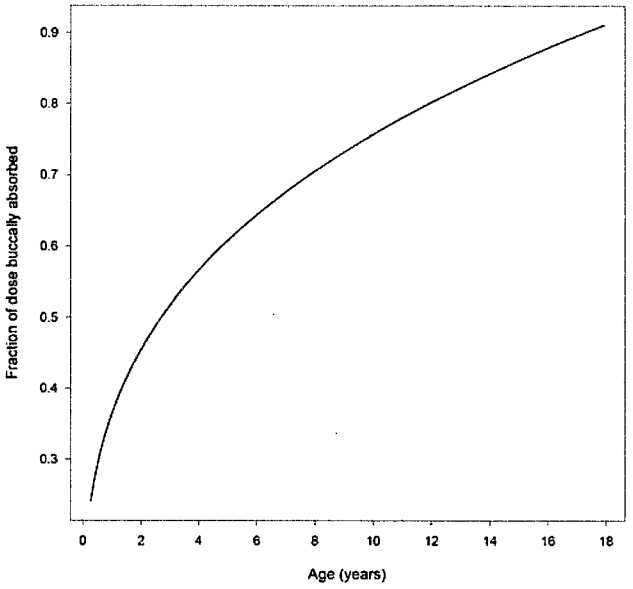


出典：MID001 試験（PopPK 20[redacted]）（5.3.3.5-2）Figure 2
頬粘膜投与後の吸収は並行する吸収過程で記述された。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム（活性代謝物）の体内動態はそれぞれ 2-及び 1-コンパートメントモデルで記述された。
CLM/F：1-OH-ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス、CLP/F：ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス、F_{bucc}：吸収過程における頬粘膜経路の寄与率、F_{met}：投与量に対する代謝率、ka_{bucc}：頬粘膜投与時の 1 次吸収速度定数、ka_{oral}：経口投与時の 1 次吸収速度定数、QP/F：ミダゾラムの見かけのコンパートメント間クリアランス

図 2.7.2.3-1　薬物動態のモデル

薬物動態のモデル（図 2.7.2.3-1）の微分方程式は、5 つの方程式（それぞれ、頬粘膜吸収過程、経口吸収過程、中央コンパートメントのミダゾラム、末梢コンパートメントのミダゾ

ラム及び中央コンパートメントの 1-OH-ミダゾラムを示す）で記述される。図 2.7.2.3-2 に示すとおり、最終モデルでは、頬粘膜からの吸収は年齢に応じて変化した。F_{bucc} は、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。これに対応する嚥下された投与量の寄与率は 76%～9%の範囲と推定できる。



出典：MID001 試験（PopPK 20[redacted]）（5.3.3.5-2）Figure 5

図 2.7.2.3-2　ミダゾラムの吸収過程における頬粘膜経路の寄与率の推定値

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表 2.7.2.6-1 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。

頬粘膜投与されたミダゾラムは一部が嚥下される。経口投与されたミダゾラムは速やかに吸収され、10 分で作用が発現する。健康成人にミダゾラムを経口投与したときの Tmax は 30 分以内（10～40 mg 投与後）[6]であり、成人にミダゾラムを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 24%～49%（約 0.1～0.41 mg/kg 投与後）である[5]。小児（6 ヵ月齢以上 16 歳未満）にミダゾラム経口シロップ（商品名：Versed）を 0.25～1.0 mg/kg の用量で投与したときの Tmax は 0.17～2.65 時間であり、小児（6 ヵ月齢以上 12 歳未満）にミダゾラム経口シロップを 0.50 mg/kg の用量で投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 36%である[5]。軽微な手術を受ける小児患者（1～10 歳）にミダゾラムを 0.15 mg/kg の用量で経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 27%と報告されている[7]。

2.7.2.3.1.2 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[3][7][8][9]。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[10]。

2.7.2.3.1.3 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）〕[3][8][12]。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[8][13][14]。

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[2]。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）。

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、2 歳以上 12 歳未満の年齢層で用量を問わずほぼ一定であり、0.67～0.75 の範囲であった。同様に、12 歳以上 16 歳未満の年齢層では、0.41～0.63 の範囲でほぼ一定であった。成人を対象とした試験では、1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比の平均値は 0.40～0.56 の範囲であった[5]。

1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムの AUC(0-inf)比は CYP3A 活性の代用指標となる可能性があるため、以上の結果から、出生時から生後数週間にかけて CYP3A4/5 活性が速やかに発達上で変化することが示唆される。これらのデータによると、新生児は代謝能がより低く、2 歳以上 12 歳未満の患者は、12 歳以上 16 歳未満の患者に比べて代謝能がわずかに高いか又は 1-OH-ミダゾラムの消失が遅いと考えられる。

2.7.2.3.1.4 排泄

成人では、未変化体として尿中に排泄されるミダゾラムは1%未満である。ミダゾラムは静脈内投与時には肝代謝により、経口投与時には肝代謝及び消化管代謝の両方によりほぼ完全に消失する[9][15]。

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（表2.7.2.3-1）。成人を対象にミダゾラムを頬粘膜投与したときのT1/2の平均値は、2つの臨床試験の報告で143（標準偏差：25.3）及び202（2×標準偏差：113）分であった（それぞれSchwagmeier et al., 1998及びScott et al., 1998）。健康成人男性を対象にミダゾラムを経口投与したときの血漿クリアランスの平均値（標準偏差）は0.51（0.18）L/hr/kgであった[16]（表2.7.2.3-1）。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[11][12]。

表2.7.2.3-1　様々な年齢層におけるミダゾラムの代謝

参考文献	年齢範囲	経口投与後の血漿クリアランス (L/hr/kg)	分布容積 (L/kg)	消失半減期 (hr)	投与経路
de Wildt et al., 2002[3] (a)(b)	早産児（在胎26～31週かつ生後3～13日齢）	0.16 (0.04 – 0.93)	1.4 (0.3 – 12.1)	7.6 (1.2 – 15.1)	経口
Jacqz-Aigrain et al., 1992[4] (a)	新生児	-	-	12 (c)	持続静脈内注入
Reed et al., 2001[2]	6ヵ月齢～15歳	2.3 (1.1)	11 (5.5)	3.5	経口
Johnson et al., 2002[8]	9ヵ月齢～12歳	2.7 (1.5)	2.2 (1.5)	0.5 (0.45)	経口
Rey et al., 1991[17]	1～5歳	-	-	2.37 (1.55) (d)	静脈内
Payne et al., 1989[7]	3～10歳	3.5 (1.2)	1.3 (0.6)	1.2 (0.3)	経口
de Wildt et al., 2000[18]	3～16歳	2.0 (1.6) (e)	4.0 (4.4) (e)	2.5 (2.3)	静脈内
Jones et al., 1994[19]	5～9歳	3.4 (0.7) (e)	-	1.8 (0.5)	静脈内
Tolia et al., 1991[20]	8～17歳	2.2 (1.1) (e)	2.2 (0.4) (e)	0.75 (0.4)	静脈内
Carrillo et al., 1998[16]	成人	0.51 (0.18)	-	2.39 (0.9)	経口

出典：Johnson et al., 2002[8] Table 4を一部改変
Johnsonらの公表文献からは、統計量が確認できなかった。
(a) Johnsonらの公表文献へ追加
(b) 中央値（範囲）
(c) 持続静脈内注入で得られた未変換値（平均値）
(d) Reyらの公表文献に記載されているデータ〔平均値（標準偏差）〕を示した。
(e) 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを0.27と仮定して静脈内クリアランスから推定した。

2.7.2.3.2 内因性要因

2.7.2.3.2.1 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）。成人と小児との間及び小児の年齢区分間における薬物動態の比較については 2.7.2.2 に示した。

MID001 試験では、本剤約 0.2 mg/kg 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 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(0-inf)と年齢（及び体重）の間には弱い正の相関がみられた。年齢区分別のミダゾラムの AUC(0-inf)（中央値）は、3 ヵ月齢以上 2 歳未満、2 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 18 歳未満でそれぞれ 84.8、110.5 及び 145.8 ng·hr/mL であり、年齢区分間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0003）。しかし、更新された母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕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、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児の年齢区分間で同程度になることが示された（図 2.7.2.2-1）。さらに、SHP615-301 試験（PopPK）において、母集団薬物動態モデルから推定した 3 ヵ月齢以上 1 歳未満、1 歳以上 5 歳未満及び 5 歳以上 10 歳未満におけるミダゾラムの曝露量は、概ね同程度であった（表 2.7.6.11-28）。

母集団薬物動態の共変量解析〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）〕では、年齢を含めることにより F_{bucc}、CLP/F、VCP/F、1-OH-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（CLM/F）及び 1-OH-ミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積（VCM/F）の被験者間変動がそれぞれ 37%、18%、34%、37%及び 16%減少した。また、基本モデルでみられた η-共変量関係は、上述のパラメータに対する共変量効果として年齢を含めることにより解消した。年齢により異なる F_{bucc} が規定されることから、低年齢の小児では頬粘膜投与したミダゾラムの一部が嚥下された可能性が示唆された。F_{bucc} は、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。これに対応する嚥下された投与量の寄与率は 76%～9%の範囲と推定できる。

2.7.2.3.2.2 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]）〕。

2.7.2.3.2.3 人種

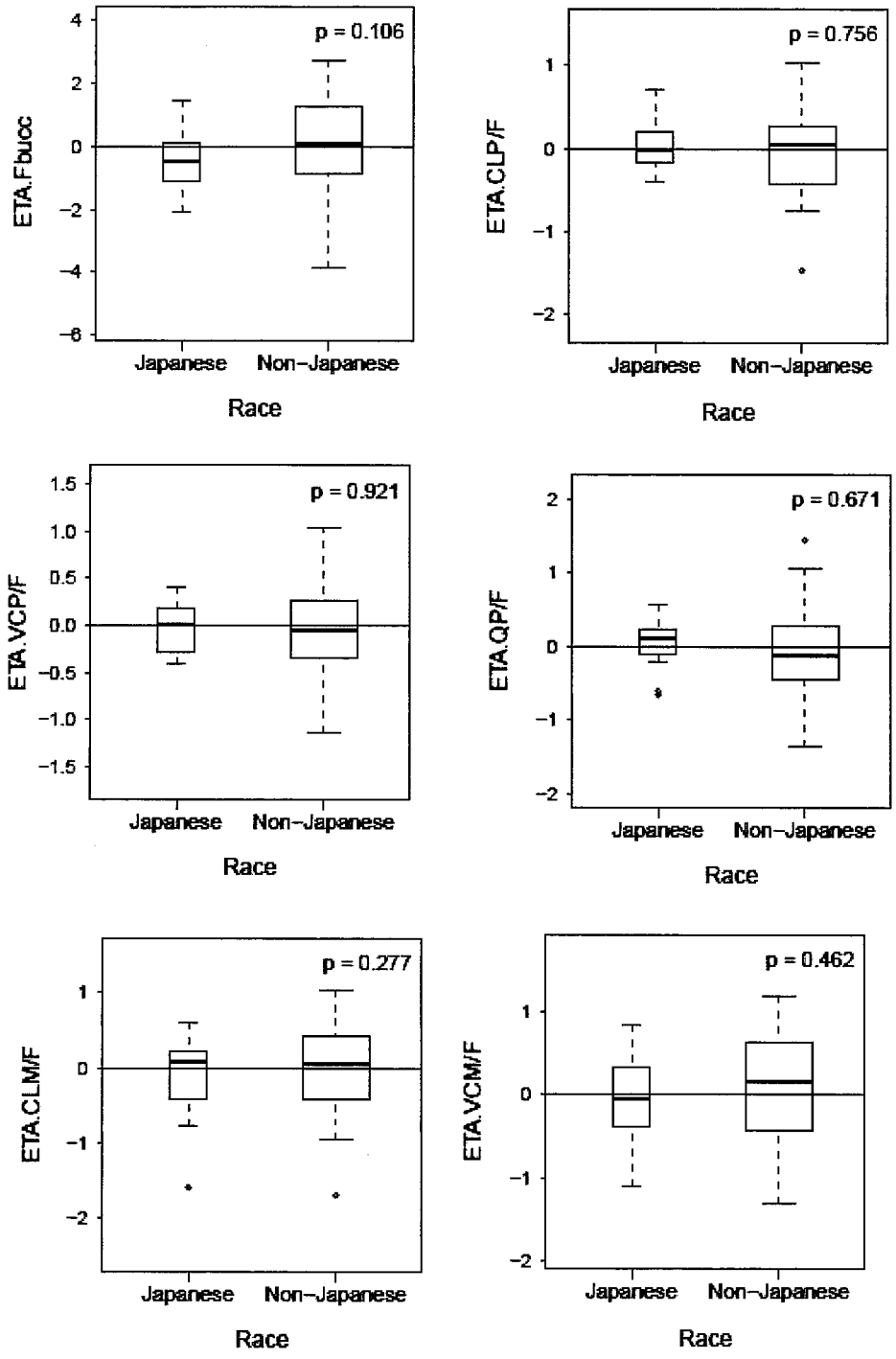
ミダゾラムの薬物動態に及ぼす人種の影響は、MID001 試験及び SHP615-301 試験の血漿中濃度－時間関係の視覚的な比較、並びに母集団薬物動態解析により評価した。

SHP615-301 試験の母集団薬物動態モデルにおける各母集団薬物動態パラメータ〔F_{bucc}、CLP/F、VCP/F、ミダゾラムの見かけのコンパートメント間クリアランス（QP/F）、CLM/F 及び VCM/F〕の日本人及び外国人の η 値の箱ひげ図を図 2.7.2.3-3 に示した。VCM/F を除くすべての母集団薬物動態パラメータの η 値の分布は、日本人と外国人で同様又は重なり合っており、これらの母集団薬物動態パラメータには日本人と外国人との間で人種差がないことが示唆された。最終モデルにおける VCM/F の η 値の分布についても、日本人と外国人との間で同様であったものの、人種（日本人）は VCM/F に対して、統計学的に有意な共変量であったことから（係数：2.42、表 2.7.6.11-25）、VCM/F は日本人の方が外国人と比べて 2.42

倍大きいことが示唆された。そこで、ミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムのCmax及びAUCに及ぼす人種（日本人）の影響を評価する目的で、固定効果（年齢、CYP3A4誘導薬の併用及び日本人／外国人）及び変量効果を用いて10000回シミュレーションした（図2.7.2.3-4）。その結果、ミダゾラムのCmax及びAUCに対して人種（日本人）は影響を及ぼさないと考えられた。一方、1-OH-ミダゾラムのAUCに対する影響は限定的であったものの、Cmaxは日本人の方が32%低いことが示唆された。1-OH-ミダゾラムのCmaxは日本人の方が若干低くなることが示唆されたものの、その差は約30%であることから、臨床的な意義は小さいと考えられた。なお、日本人において1-OH-ミダゾラムの分布容積が大きかった原因は不明であるものの、日本人小児被験者の約75%がCYP3A4誘導薬又は阻害薬を併用しており、代謝物のパラメータの推定値に影響を及ぼしている可能性が否定できないことから解釈には注意が必要と考えられた。

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〔SHP615-301試験　総括報告書（5.3.5.2-1）〕。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（表2.7.2.6-2）。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。

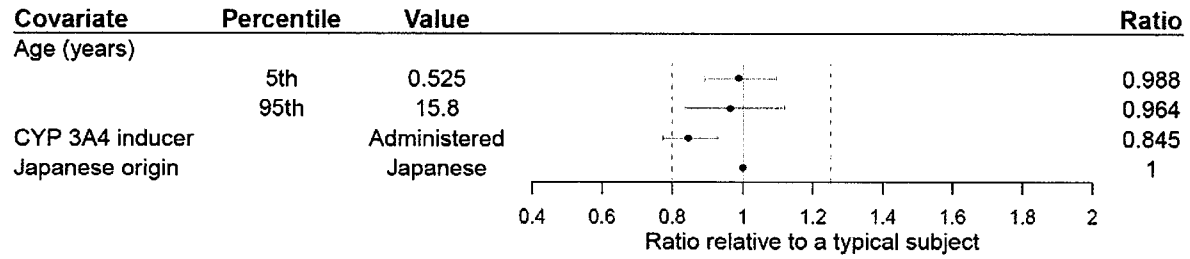
MID001試験及びSHP615-301試験において、CYP3A4誘導薬又は阻害薬の併用状況と人種の影響は交絡していたものの、日本人と外国人との間でミダゾラムの全身曝露量に大きな差はないことが示唆されたことから、日本人小児患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。



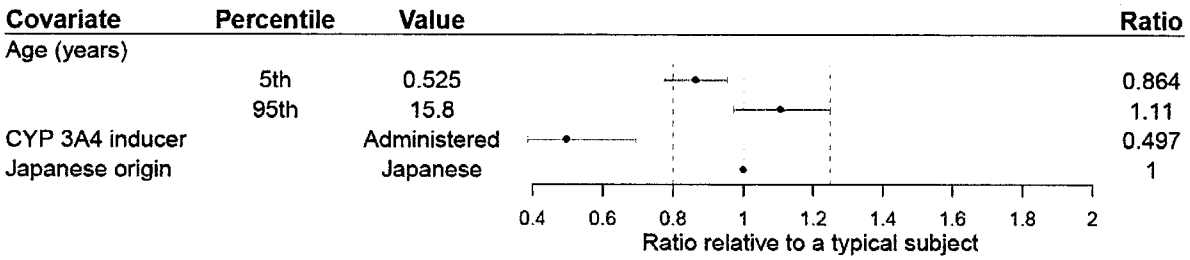
出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3） Figure 20 を一部改変
CLM/F：1-OH-ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス、CLP/F：ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス、ETA：被験者間変量効果（η）、F_{bucc}：吸収過程における頬粘膜経路の寄与率、QP/F：ミダゾラムの見かけのコンパートメント間クリアランス、VCM/F：1-OH-ミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積、VCP/F：ミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積

図 2.7.2.3-3 日本人及び外国人の各母集団薬物動態パラメータのη値の箱ひげ図

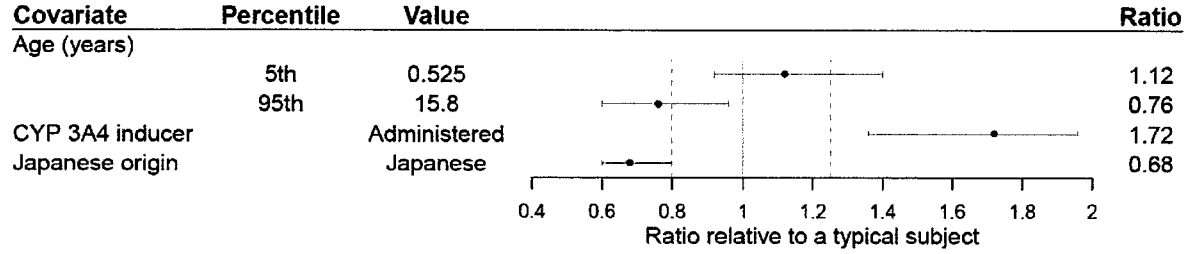
ミダゾラムの Cmax



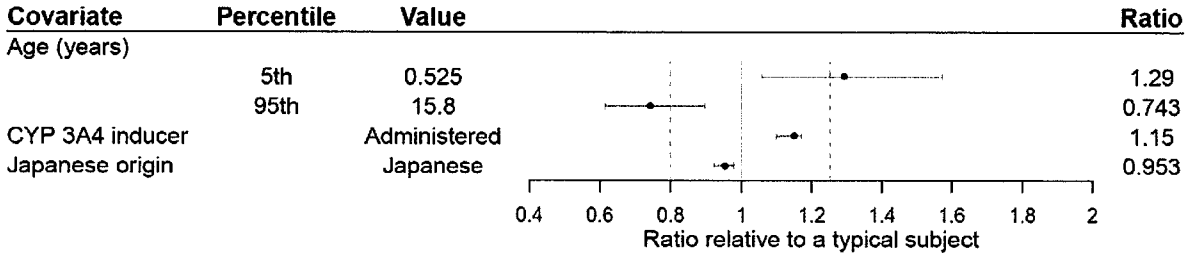
ミダゾラムの AUC



1-OH-ミダゾラムの Cmax



1-OH-ミダゾラムの AUC



出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3） Figure 8、 Figure 9、 Figure 10、 Figure 11
年齢、CYP3A4 誘導薬の併用及び人種（日本人）の影響を示す。固定効果及び変量効果を用いた 10000 回のシミュレーションに基づくミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量について、対照被験者〔年齢の中央値 3 歳、併用薬なし及び人種（外国人）〕に対する比を求めた。エラーバーは、共変量効果（中央値）の 95%信頼区間を示す。
CYP：チトクローム P450

図 2.7.2.3-4 ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの Cmax 及び AUC に対する共変量の影響

2.7.2.3.2.4 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（肝硬変）患者7例、並びに性別及び年齢が一致する健康成人7例を対象とした臨床試験の報告[21]では、ミダゾラムを単回静脈内投与(7.5 mg)及び経口投与(15 mg)したときの薬物動態を検討した。単回静脈内投与したとき、健康成人に比べて慢性肝疾患患者では、血漿中ミダゾラムのクリアランスの低下（それぞれ5.63及び3.34 mL/min/kg）及びT1/2の延長（それぞれ3.80及び7.36時間）にみられたとおり、ミダゾラムの排泄は慢性肝疾患患者で大きく遅延した。単回経口投与したミダゾラムの絶対的バイオアベイラビリティは、健康成人に比べて慢性肝疾患患者で統計学的に有意に高かった(それぞれ38%及び76%、$p<0.05$)。

また、同様に成人の慢性肝疾患（重度のアルコール性肝硬変）患者7例及び肝機能正常者8例を対象とした臨床試験の報告[22]では、肝機能正常者に比べて慢性肝疾患患者で、ミダゾラム0.075 mg/kg静脈内投与後のクリアランスは約50%低下し、T1/2は約100%延長した。

したがって、これらの試験から、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。

2.7.2.3.2.5 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。

成人の腎機能障害患者にミダゾラムを投与した報告として、限定的ではあるものの、急性腎障害患者を対象に血液濾過又は血液透析治療中のミダゾラムの体内動態を検討した報告[23][24]では、ミダゾラムが持続的な血液濾過又は血液透析により効率的に除去されないことが示唆されている。

成人の慢性腎不全患者15例、並びに年齢、性別及び体重が一致する健康成人15例を対象とした臨床試験の報告[25]では、ミダゾラム0.2 mg/kgを静脈内ボーラス投与したときの薬物動態を検討した。血漿中における非結合型分率は、慢性腎不全患者(6.5%)で健康成人(3.9%)に比べて高かった。ミダゾラム（結合型及び非結合型）の総クリアランス及び分布容積は、慢性腎不全患者で健康成人に比べて高かった。しかし、非結合型ミダゾラムの総クリアランス及び分布容積には慢性腎不全患者と健康成人で差がみられなかった。したがって、慢性腎不全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。なお、本試験では1-OH-ミダゾラムの薬物動態は評価されていない。

2.7.2.3.2.6 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[26]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。

2.7.2.3.3 頬粘膜投与時の薬力学的作用

Scott の試験（Scott et al., 1998）では、ミダゾラムの頬粘膜投与による抗けいれん薬としての薬力学的作用を特に裏づけるデータが報告されている。ミダゾラム 10 mg を頬粘膜投与した健康成人 10 例を対象に、脳波モニタリングを実施した〔銀－塩化銀脳波電極を国際 10-20 法に従って選択した箇所に配置（F3、F4、F7、F8、T5、T6、C3、C4、P3 及び P4 並びに基準として Cz と Pz の間）〕。投与前 5 分から投与後 20 分の 30 秒エポックを解析し、各エポック中の周波数帯域（1～4、4～8、8～12、12～16 及び 16～30 Hz）の脳波の相対パワーを算出した。脳波スペクトル解析の結果、ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者では投与後 5～10 分以内に 8～30 Hz の周波数帯域で脳波の相対パワーに変化がみられたが、プラセボではみられなかった。8～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーに対する、ミダゾラム頬粘膜投与と時間の交互作用は統計学的に有意であった。脳波に対する作用は静脈血の血漿[3]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り、頬粘膜投与されたミダゾラムは脳に速やかに作用することが示された。本試験で観察されたものと同様の脳波のパワースペクトル及び電圧変化は、発作の治療に対するミダゾラム静脈内投与の薬力学的作用のエビデンスとして用いられている。

2.7.2.3.4 薬物相互作用試験

ミダゾラムは主に CYP3A 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。

また、CYP3A4 は上部消化管にも発現しているため、経口投与時には頬粘膜投与時又は非経口投与時と比較して CYP3A4 阻害薬又は誘導薬との薬物動態学的相互作用が発現する可能性が高いと考えられる。頬粘膜投与した薬液の一部が嚥下され消化管で吸収される可能性が考えられるため、特に乳幼児等へ投与は副作用の発現に注意する必要がある。

2.7.2.3.4.1 CYP3A4 阻害薬

本剤の頬粘膜投与後の薬物相互作用は、以下のとおり、ミダゾラム経口投与後よりも静脈内投与後にみられる作用と類似していると考えられている。

[3] 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。

・アゾール系抗真菌薬（[1]）
  ○ケトコナゾールと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は5倍上昇し、T1/2は約3倍延長する。
  ○ボリコナゾールと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後のミダゾラム曝露量は3倍上昇し、T1/2も約3倍延長する。
  ○フルコナゾール又はイトラコナゾールと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は2～3倍上昇し、T1/2はイトラコナゾールで2.4倍、フルコナゾールで1.5倍延長する。
  ○ポサコナゾールと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は約2倍上昇する。
・マクロライド系抗生物質（[1]）
  ○エリスロマイシンと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は約1.6～2倍上昇し、T1/2は1.5～1.8倍延長する。
  ○クラリスロマイシンと併用すると、血漿中ミダゾラム濃度は最大2.5倍上昇し、T1/2は1.5～2倍延長する。
・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬（[1]）
  ○サキナビル又はその他のHIVプロテアーゼ阻害薬：プロテアーゼ阻害薬と併用すると、ミダゾラム濃度が大幅に上昇する可能性がある。ロピナビル・リトナビル配合剤と併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は5.4倍上昇し、T1/2も同程度延長する。
・カルシウム拮抗薬（[1]）
  ○ジルチアゼム：ジルチアゼム（単回投与）と併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は約25%上昇し、T1/2は43%延長する。
・アトルバスタチンと併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は対照群に比べて1.4倍上昇する（[1]）。
・グレープフルーツジュース摂取1時間後にミダゾラムを経口投与したとき、ミダゾラムのCmax及びAUCがそれぞれ56%及び52%上昇した（[5]）。

2.7.2.3.4.2 CYP3A4 誘導薬

・リファンピシン（600 mg 1日1回7日間）と併用すると、ミダゾラム静脈内投与後の血漿中ミダゾラム濃度は約60%低下し、T1/2は約50%～60%短縮する（[1]）。
・セントジョーンズワートと併用すると、血漿中ミダゾラム濃度は約20%～40%低下し、T1/2は約15%～17%短縮する。個々のセントジョーンズワート抽出物に応じてCYP3A4誘導作用も様々である（[1]）。

2.7.2.3.4.3 薬力学的薬物間相互作用

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（[1]）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 参考文献

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

[2] 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.

[3] 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.

[4] Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufils F. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. Eur J Clin Pharmacol. 1992;42:329-32.

[5] FDA 1998. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Versed (midazolam hydrochloride) oral syrup 2 mg/mL. Approval package for NDA for Versed oral syrup (Hoffmann-La Roche Inc.). FDA.

[6] Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. Br J Clin Pharmacol. 1983;16 Suppl 1:43S-49S.

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

[8] 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.

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

[10] 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.

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

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

[13] Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite α-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1992;51:715-28.

[14] 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.

[15] Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO. The pharmacokinetics of midazolam in man. Eur J Clin Pharmacol. 1981;19:271-8.

[16] Carrillo JA, Ramos SI, Agundez JAG, Martinez C, Benitez J. Analysis of midazolam and metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: probe of CYP3A. Ther Drug Monit. 1998;20:319-24.

[17] Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, Olive G. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41:355-7.

[18] de Wildt SN, Riva L, van den Anker JN, Murry DJ. Does age alter the pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam in paediatric patients? Clin Pharmacol Ther. 2000;67:104.

[19] Jones RDM, Visram AR, Chan MMY, Bacon-Shone J, Mya GH, Irwin MG. A comparison of three induction agents in paediatric anaesthesia--cardiovascular effects and recovery. Anaesth Intensive Care. 1994;22:545-55.

[20] Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. J Pediatr. 1991;119:467-71.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Swart EL, de Jongh J, Zuideveld KP, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RJM. Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration. Am J Kidney Dis. 2005;45:360-71.

[24] Bolon M, Bastien O, Flamens C, Paulus S, Boulieu R. Midazolam disposition in patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2001;41:959-62.

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

[26] 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.

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1　ミダゾラム類粘膜投与の臨床薬理試験一覧表

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （参考・評価）	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	対象／被験者数 年齢の平均値（範囲） 体重の平均値（範囲）	類粘膜投与時の薬物動態パラメータ 平均値（± 標準偏差）						
					Cmax (a) (ng/mL)	Tmax (a)	AUC(0-inf) (a) (ng·hr/mL)	クリアランス(b)	分布容積(b)	T1/2 (a) (min)	$AUC_{1\text{-}OHM}$: AUC_M
MID001 試験 （PopPK 20[redacted]） 〔ドイツ〕 [5.3.3.2-1] （参考）	小児を対象とした SHP615 類粘膜投与の PK 及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 類粘膜投与〔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	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／薬物動態解析対象集団：50 例（男性 37 例、女性 13 例） 年齢： 5.81（0.3～17.0）歳 中央値 4.0 歳 体重： 25.7（6.0～83.0）kg 中央値 17.5 kg	ミダゾラム						
					73.21 (±24.80)	23.6 min (c)	130.469 (±67.343)	CL1/F (L/min/20kg): 0.51 (14.5) (d)(e)(f)	V1/F (L/20kg): 42.0 (8.64) (d)(e)(g)	α 相: 26.7 (±13.8) (h) β 相: 203.7 (±86.8) (h)	-
					1-OH-ミダゾラム						
					20.67 (±13.36)	0.84 (±0.18) hr	56.874 (±30.126)	CL2 (L/min/5 歳): 1.56 (8.72) (d)(i)(j)	V3 (L/5 歳): 39.2 (11.05) (d)(i)(k)	19.9 (±7.5) (h)	0.46 (±0.24)

1-OHM：1-OH-ミダゾラム、CL1/F：ミダゾラムの中央コンパートメントクリアランス、CL2：1-OH-ミダゾラムのクリアランス、M：ミダゾラム、PK：薬物動態、V1/F：ミダゾラムの中央コンパートメント分布容積、V3：1-OH-ミダゾラムの分布容積

(a) 母集団薬物動態モデルにおける副次的薬物動態パラメータ

(b) 母集団薬物動態モデルにおける主要薬物動態パラメータの推定値

(c) モデルにおいて吸収過程を 0 次とし、0 次吸収時間パラメータを固定値としたため、Tmax は 23.6 分となった。

(d) パラメータの精度は、標準誤差を平均値と比較した相対値（%）として表示した（100% × 標準誤差／平均値）。

(e) CL1 及び V1 の推定値は体重の中央値が 20 kg である集団を基準として算出した。

(f) $CL1/F=0.51\times(\text{体重(kg)}/20)^{0.63}$

(g) $V1/F=42\times(\text{体重(kg)}/20)$

(h) 被験者ごとのベイズ推定値より算出

(i) CL2 及び V3 の推定値は年齢の中央値が 5 歳である集団を基準として算出した。

(j) $CL2=1.56\times(\text{年齢(歳)}/5)^{0.54}$

(k) $V3=39.2\times(\text{年齢(歳)}/5)^{0.47}$

表 2.7.2.6-1　ミダゾラム頬粘膜投与の臨床薬理試験一覧表（続き）

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （参考・評価）	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	対象／被験者数	頬粘膜投与時の薬物動態パラメータ 中央値（5 – 95 パーセンタイル値）				
					Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	T1/2 (hr)	$AUC_{1\text{-}OHM}$: AUC_M
MID001 試験 （PopPK 20[redacted]） 〔ドイツ〕 [5.3.3.5-2] （参考）	3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児に対して設定した SHP615 の推奨用量の妥当性を検討するシミュレーション	該当せず	ミダゾラムを以下の年齢区分別の固定用量で頬粘膜に単回投与したときのシミュレーション 2.5 mg：3 ヵ月齢以上 1 歳未満 5 mg：1 歳以上 5 歳未満 7.5 mg：5 歳以上 10 歳未満 10 mg：10 歳以上 18 歳未満	シミュレーションの対象：3 ヵ月齢～18 歳未満の小児／該当せず					
					ミダゾラム				
				3 ヵ月齢以上 1 歳未満	96.0 (45.8 – 207)	16.0 (5.50 – 20.5)	157 (69.6 – 379)	3.75 (2.05 – 7.41)	-
				1 歳以上 5 歳未満	99.4 (43.6 – 219)	18.5 (8.48 – 22.5)	173 (75.3 – 431)	2.83 (1.61 – 5.42)	-
				5 歳以上 10 歳未満	92.9 (44.2 – 203)	21.0 (16.0 – 24.0)	173 (81.3 – 391)	2.42 (1.47 – 4.28)	-
				10 歳以上 18 歳未満	92.9 (43.7 – 198)	22.0 (18.5 – 25)	182 (85.8 – 415)	2.26 (1.40 – 3.74)	-
					1-OH-ミダゾラム				
				3 ヵ月齢以上 1 歳未満	26.2 (8.42 – 75.3)	43.5 (28.0 – 99.0)	104 (37.2 – 279)	3.63 (2.08 – 7.0)	0.64 (0.17 – 2.23)
				1 歳以上 5 歳未満	25.5 (8.04 – 67.1)	46.0 (30.5 – 78.5)	78.1 (27.9 – 207)	2.79 (1.64 – 5.16)	0.45 (0.12 – 1.53)
				5 歳以上 10 歳未満	22.1 (7.75 – 59.5)	46.8 (31.5 – 75.0)	64.0 (24.5 – 156)	2.38 (1.48 – 4.06)	0.35 (0.10 – 1.20)
				10 歳以上 18 歳未満	20.4 (7.17 – 55.1)	47.5 (32.5 – 74.5)	57.2 (21.4 – 139)	2.23 (1.40 – 3.59)	0.30 (0.08 – 1.04)

1-OHM：1-OH-ミダゾラム、M：ミダゾラム

表 2.7.2.6-1　ミダゾラム類粘膜投与の臨床薬理試験一覧表（続き）

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （参考・評価）	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	対象／被験者数	試験成績
PBPK 20[redacted] 〔該当せず〕 [5.3.5.4-1] （参考）	様々な年齢の小児を対象としたBMでの全身曝露量及びPKの線形性	該当せず	ミダゾラムを0.05、0.1、0.2、0.25、0.5及び1 mg/kgの用量で類粘膜に単回投与したときのシミュレーション	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	モデリング&シミュレーション（Simcyp Pediatric）により、1-コンパートメントモデル及びfull PBPKモデルのいずれでも、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（1日齢～18歳）の範囲では薬物動態の非線形性はみられず、臨床用量を超える用量（4～16 mg/kg）まで非線形性の徴候はみられなかった。用量範囲0.05～1 mg/kgにおける全身曝露量は、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。
PBPK 20[redacted] 〔該当せず〕 [5.3.5.4-2] （参考）	小児集団におけるSHP615類粘膜投与の年齢に応じた投薬方法を可能にするためのPBPKモデル解析の適用	該当せず	ミダゾラムを以下の年齢区分別の固定用量で類粘膜に単回投与したときのシミュレーション 2.5 mg：3ヵ月齢以上1歳未満 5 mg：1歳以上5歳未満 7.5 mg：5歳以上10歳未満 10 mg:10歳以上17歳以下及び成人	シミュレーションの対象：3ヵ月齢～17歳の小児及び成人 ／該当せず	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で類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。

BM：ミダゾラム類粘膜投与、PBPK：生理学的薬物動態、PK：薬物動態

表 2.7.2.6-1　ミダゾラム類粘膜投与の臨床薬理試験一覧表（続き）

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （参考・評価）	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	対象／被験者数 年齢の平均値（範囲） 体重の平均値（範囲）	類粘膜投与時の薬物動態パラメータ 平均値（± 標準偏差）							
					C(10) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-10) (ng·min/mL)	AUC(0-60) (ng·min/mL)	AUC(0-180) (ng·min/mL)	AUC(0-inf) (ng·min/mL)	Tmax (min)	T1/2 (min)
SHP615-301 試験 〔日本〕 [5.3.5.2-1] （評価） [5.3.3.5-3] （評価）	小児を対象にSHP615を医療機関内で類粘膜投与したときの有効性、安全性及びPK	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 類粘膜投与：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	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 ／母集団薬物動態解析の対象被験者：16 例（男性 5 例、女性 11 例） 年齢： 2.80（0.300～7.70）歳 体重： 13.6（6.15～23.0）kg	ミダゾラム							
					45.2 (±21.3)	78.0 (±16.4)	304 (±149)	2965 (±592)	4411 (±1140)	5847 (±2599)	20.5 (±3.31)	136 (±55.0)
					1-OH-ミダゾラム							
					4.75 (±3.79)	31.3 (±19.6)	18.5 (±14.9)	1157 (±769)	3803 (±2450)	6754 (±5391)	63.6 (±15.6)	135 (±62.9)

C(10)：投与後 10 分時点での血漿中濃度、PK：薬物動態

表 2.7.2.6-1　ミダゾラム類粘膜投与の臨床薬理試験一覧表（続き）

試験の識別 〔国名〕 [添付資料番号] （参考・評価）	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	対象／被験者数 年齢の平均値（範囲）	類粘膜投与時の薬物動態パラメータ 平均値（± 標準偏差）					
					Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	T1/2 (min)	F (%)	$AUC_{1\text{-}OHM}$: AUC_M
Scott et al., 1998 〔英国〕 [5.3.4.1-1] （参考）	健康成人を対象とした BM の PD、PK 及び安全性	非盲検フェーズ（PK 及び PD）：非無作為化、非盲検試験 二重盲検フェーズ（PD）：無作為化、二重盲検による追跡調査	ミダゾラム（5 mg/mL、ペパーミント香料含有液）10 mg（体重 65 kg の場合は約 0.15 mg/kg に相当） 非盲検フェーズ：BM 二重盲検フェーズ：BM 又はプラセボ類粘膜投与 単回投与	健康成人 ／10 例（男性 5 例、女性 5 例） 年齢の範囲： 23～47 歳	ミダゾラム					
					32.73 (±6.4) (a)(b)	48 (±28) (a)	-	202 (±113) (a)	-	-
Muchohi et al., 2008 〔ケニア〕 [5.3.5.2-3] （参考）	小児を対象とした BM、IVM 及び IMM の PK、有効性及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	ミダゾラム 0.3 mg/kg BM、IVM 又は IMM 単回投与	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 ／BM 群： 8 例（男性 4 例、女性 4 例） 年齢： 26（7～64）ヵ月齢	ミダゾラム（n=8）					
					186 (64, 394) (c)	16 (7.2, 30) (c)(d)	518 (294, 741) (e)	-	87 (f)	-
					1-OH-ミダゾラム（n=6）					
					46 (16, 102) (c)	60 (30.0, 120) (c)(d)	189 (61, 317) (e)	-	-	0.55 (0.07, 1.04) (e)
Schwagmeier et al., 1998 〔ドイツ〕 [5.3.1.1-1] （参考）	健康成人を対象とした BM 及び IVM の PK 及び安全性の比較	非無作為化、ダブルダミー、固定投与順序試験	ミダゾラム 5 mg BM（5 mg/mL）＋プラセボ静脈内投与、及び IVM（1 mg/mL）＋プラセボ類粘膜投与 単回投与	健康成人 ／8 例（男性 4 例、女性 4 例） 年齢： 25.9（22～30）歳	ミダゾラム					
					55.9 (35.6 – 77.9) (g)	30 (15 – 90) (g)	186.5 (±29.6) (h)	143 (±25.3)	74.5	-

1-OHM：1-OH-ミダゾラム、BM：ミダゾラム頬粘膜投与、IMM：ミダゾラム筋肉内投与、IVM：ミダゾラム静脈内投与、F：絶対的バイオアベイラビリティ、M：ミダゾラム、PD：薬力学（的作用）、PK：薬物動態

(a) 平均値（±2×標準偏差）

(b) 公表文献では、「μg/L」の単位で記載されている。

(c) 中央値（95%信頼区間）

(d) 公表文献の「hr」を単位とするデータから換算した値を示した。

(e) 平均値（95%信頼区間）

(f) 静脈内投与群とのAUC(0-inf)比

(g) 平均値（範囲）

(h) 公表文献の「ng·min/mL」を単位とするデータから換算した値を示した。

表 2.7.2.6-2　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

表 2.7.2.6-3　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 1-OH-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）	3.10	4.75	3.79	0.405	12.2	0.798	1.13	11.9
Cmax（ng/mL）	23.8	31.3	19.6	13.6	74.6	0.626	13.6	73.4
AUC(0-10)（ng·min/mL）	12.0	18.5	14.9	1.52	47.7	0.803	4.39	46.3
AUC(0-60)（ng·min/mL）	846	1157	769	328	2849	0.665	425	2743
AUC(0-180)(ng·min/mL）	2852	3803	2450	1894	10946	0.644	1933	8293
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	5004	6754	5391	2634	24577	0.798	2790	15164
Tmax（min）	59.5	63.6	15.6	45.0	106	0.245	46.5	86.5
T1/2（min）	115	135	62.9	86.3	339	0.465	88.0	223
MID001 試験								
外国人（N=50）								
C(10)（ng/mL）	1.39	2.93	3.69	0.0366	14.4	1.26	0.110	11.4
Cmax（ng/mL）	15.3	19.3	11.3	6.79	55.5	0.586	7.98	40.3
AUC(0-10)（ng·min/mL）	5.52	11.6	14.6	0.140	56.1	1.26	0.425	45.6
AUC(0-60)（ng·min/mL）	531	732	493	219	2346	0.674	280	1599
AUC(0-180)(ng·min/mL）	1625	2022	1044	804	5576	0.516	983	3645
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	3054	3754	2228	1084	11062	0.594	1489	8100
Tmax（min）	52.2	55.2	19.4	31.5	156	0.351	37.0	80.6
T1/2（min）	186	210	101	90.6	593	0.480	103	411

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 6 を一部改変
C(10)：投与後 10 分時点での血漿中濃度

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に使用した臨床試験 4
2.7.3.1.2 公表文献の系統的検索・スクリーニング 8
2.7.3.1.3 試験デザインの概観 12
2.7.3.1.4 解析方法 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 国内第 3 相試験 21
2.7.3.2.2 海外比較対照試験（公表文献） 22
2.7.3.2.3 海外非対照試験（公表文献） 26
2.7.3.2.4 日本人患者での使用経験 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 52
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 57
2.7.3.6 参考文献 57
2.7.3.7 付録 59

表

表 2.7.3.1-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） 5
表 2.7.3.1-2　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） 6
表 2.7.3.1-3　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数及び投与例数（参考資料：公表文献） 12
表 2.7.3.3-1　国内第 3 相試験及び海外比較対照試験における主な選択基準・除外基準 29
表 2.7.3.3-2　海外非対照試験における主な選択基準・除外基準 30
表 2.7.3.3-3　年齢区分別の人口統計学的特性（SHP615-301 試験、FAS） 31
表 2.7.3.3-4　年齢区分別のベースラインの疾患特性（SHP615-301 試験、FAS） 32
表 2.7.3.3-5　年齢区分別のてんかんの診断名（SHP615-301 試験、FAS） 33
表 2.7.3.3-6　Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 35
表 2.7.3.3-7　McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 35

表 2.7.3.3-8　Scott の試験（Scott et al., 1999）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 36
表 2.7.3.3-9　Baysun の試験（Baysun et al., 2005）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 36
表 2.7.3.3-10　Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 37
表 2.7.3.3-11　Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 38
表 2.7.3.3-12　Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 38
表 2.7.3.3-13　治療奏功（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験） 39
表 2.7.3.3-14　SHP615 の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が SHP615 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（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS） 40
表 2.7.3.3-15　投与後 5 又は 10 分以内に発作が消失し、かつ発作の再発が 1 又は 6 時間以内に認められなかった頻度（参考資料：公表文献） 42
表 2.7.3.3-16　投与後 5 又は 10 分以内に発作が消失した頻度（参考資料：公表文献） 44
表 2.7.3.3-17　発作消失までの時間（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS） 46
表 2.7.3.3-18　発作消失までの時間（参考資料：公表文献） 47
表 2.7.3.3-19　投与から発作消失までの時間の要約（参考資料：公表文献） 48
表 2.7.3.3-20　意識回復までの時間（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS） 50
表 2.7.3.3-21　年齢区分別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS） 53
表 2.7.3.3-22　性別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS） 54
表 2.7.3.3-23　てんかんの原因別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS） 54
表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果 61

図

図 2.7.3.7-1　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のメタアナリシス—副次的評価項目 59
図 2.7.3.7-2　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のメタアナリシス—主要評価項目、主解析 59
図 2.7.3.7-3　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のメタアナリシス—主要評価項目、感度解析 59
図 2.7.3.7-4　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のメタアナリシス—副次的評価項目の部分集団解析 60

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration-time curve（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）
BMI	body mass index（体格指数）
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）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
IMM	intramuscular midazolam（ミダゾラム筋肉内投与）
INM	intranasal midazolam（ミダゾラム鼻腔内投与）
IPA	International Pharmaceutical Abstracts（－）
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）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物動態）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した対象集団）
RD	rectal diazepam（ジアゼパム直腸内投与）
SD	standard deviation（標準偏差）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に使用した臨床試験

本製造販売承認申請の臨床データパッケージにおいてSHP615（以下、本剤）の有効性評価に使用した臨床試験の一覧を表2.7.3.1-1（評価資料）及び表2.7.3.1-2（参考資料）に示した。

てんかん重積状態を有する日本人小児患者における本剤の有効性は、主として、本申請の評価資料である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）のデータに基づき評価した。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、2.7.3.1.2に示す手順で実施し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。

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。

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]）も引用し、本モジュールに含めた。

表 2.7.3.1-1　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 2.7.3.1-2　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 2.7.3.1-2　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。

2.7.3.1.2 公表文献の系統的検索・スクリーニング

本剤は、2011 年 9 月に、乳児、幼児、小児及び青年（3 ヵ月齢以上 18 歳未満）の持続性の急性けいれん発作の治療薬として欧州医薬品庁（EMA）から承認されている（製品名：BUCCOLAM）。その申請に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）。さらに、新たな国内外の公表文献の系統的検索・スクリーニングを、20[redacted] 年 [redacted] 月に追加で実施した。

各回の文献検索方法及びスクリーニングの基準を以下に示した。

2.7.3.1.2.1 文献検索—初回（20[redacted] 年 [redacted] 月実施）

検索したデータベース：

- MEDLINE（19[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月）
- Cochrane Library（Issue[redacted]、20[redacted] 年）
- BIOSIS Previews（19[redacted] 年～20[redacted] 年第 [redacted] 週）
- Embase（19[redacted] 年～20[redacted] 年第 [redacted] 週）
- International Pharmaceutical Abstracts（IPA）（19[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月）

検索用語：

（1） Midazolam

（2） Epilep* or seizure or convulsion or status epilepticus

（3） Child* or paediat* or pediat* or infant or young or youth or neonate or baby or adolescen* or teenage*

Medical Subject Headings 用語及びシソーラスを用いて関連語及び類義語を含めた。アスタリスクを使用することにより単語の省略を可能とした。上記（1）、（2）及び（3）の組合せによる文献検索を行った。

対象期間：

20[redacted] 年 [redacted] 又は [redacted] 月まで

検索結果：

文献検索により 1088 報（BIOSIS Previews、Embase 及び IPA：848 報、MEDLINE：212 報、Cochrane Library：28 報）が得られ、重複を除くと 801 報であった。

スクリーニング基準：

（1） 当初（欧州での申請時）のスクリーニング基準

- 0～18 歳の小児にミダゾラムを用いた臨床試験（投与経路を問わない）
- 総説以外の原著論文

文献タイトル及び要旨に基づき、上記の条件でスクリーニングした結果、27 試験が特定された。

（2）追加のスクリーニング基準（20[redacted]年[redacted]月）

・ミダゾラム頬粘膜投与を用いた臨床試験

・発作／てんかんに関連した適応症

本承認申請に際し、上記の条件で追加スクリーニングした結果、7試験が特定された。

2.7.3.1.2.2 文献検索—2回目（20[redacted]年[redacted]月実施）

検索したデータベース：

・MEDLINE（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

・Embase（19[redacted]年～20[redacted]年第[redacted]週）

・IPA（19[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月）

・Cochrane Library（Issue[redacted]、20[redacted]年）

検索用語：

（1）Midazolam

（2）Child* or paediatric or pediatric or infant or young or youth or neonate or baby or adolescen* or teenage*

（3）status epilepticus OR convulsion OR seizure OR epilepsy

アスタリスクを使用することにより単語の省略を可能とした。上記（1）、（2）及び（3）の組合せによる文献検索を行った。

対象期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで

検索結果：

文献検索により273報（Embase及びIPA：189報、MEDLINE：42報、Cochrane Library：42報）が得られ、重複を除くと257報であった。

スクリーニング基準：

・0～18歳の小児におけるミダゾラム頬粘膜投与を用いた前向き臨床試験

・発作／てんかんに関連した適応症

・総説以外の原著論文

文献タイトル及び要旨に基づき、上記の条件でスクリーニングした結果、3試験（Mpimbaza et al., 2008、Muchohi et al., 2008、Talukdar and Chakrabarty, 2009）が条件を満たした。なお、Mpimbaza et al., 2008は、初回の文献検索ですでに特定されていた。

2.7.3.1.2.3 文献検索—3回目（20[redacted]年[redacted]月実施）

（1）海外文献

検索したデータベース：

・MEDLINE（19[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

・Embase（19[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

・Cochrane Library（19[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

検索用語：

（1）midazolam or midazolam*

（2）child or infant or young adult or juvenile or newborn or adolescence or baby or Child* or paediat* or pediat* or infant or young* or youth* or neonate* or baby* or adolescen* or teenage*

（3）epilepsy or epileps* or seizure or seizure* or convulsion or convuls* or (statu* adj10 epilept*)

アスタリスクを使用することにより単語の省略を可能とし、status epilepticus については近接にあるものも検索した。上記（1）、（2）及び（3）の組合せによる文献検索を行った。

対象期間：

20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで

検索結果：

文献検索により1897報（Embase及びMEDLINE：1790報、Cochrane Library：107報）が得られ、重複を除くと1848報であった。

スクリーニング基準：

・0～18歳の小児におけるミダゾラム頬粘膜投与を用いた前向き臨床試験
・発作／てんかんに関連した適応症
・総説以外の原著論文
・英文の論文

文献タイトル及び要旨に基づき、上記の条件でスクリーニングした結果、2試験（Ashrafi et al., 2010、Tonekaboni et al., 2012）が条件を満たした。

（2）国内文献

検索したデータベース：

・JMEDPlus（19[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

検索用語：

（1）ミダゾラム or ドルミカム

（2）頬側粘膜 or 口腔粘膜 or 頬粘膜

上記（1）及び（2）の組合せによる文献検索を行った。

対象期間：

19[redacted]年から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで

検索結果：

文献検索により 41 報（原著論文・総説文献：37 報、学会報告：4 報）が得られた。

スクリーニング基準：

・0～18 歳の小児におけるミダゾラム頬粘膜投与を用いた前向き臨床試験
・発作／てんかんに関連した適応症
・総説以外の原著論文、学会報告

文献タイトル及び要旨に基づき、上記の条件でスクリーニングした結果、3 報（前垣ら, 2004[1]、中村ら, 2011[2]、山村ら, 2016[3]）が条件を満たした。中村ら及び山村らの報告[2][3]では詳細な記載はなかった。

2.7.3.1.2.4 特定された公表文献

初回の文献検索で 7 試験、2 回目及び 3 回目の文献検索で各 2 試験の計 11 試験（比較対照試験 7 試験、非対照試験 4 試験）がスクリーニング基準を満たし、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として特定された。これら 11 試験をすべて参考資料とした。倫理的な理由から、小児の発作治療におけるプラセボとの比較対照試験はなく、比較対照試験 7 試験のうち、5 試験はジアゼパム直腸内投与との比較対照試験、2 試験はジアゼパム静脈内投与との比較対照試験であった。

3 回の海外文献検索及び国内文献検索を通して、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]）を引用し、本モジュールに含めた。

参考資料とした 11 試験について、試験の種類別試験数並びにミダゾラムの頬粘膜投与例数及び 1 回用量を表 2.7.3.1-3 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 例であり、このうち約 524 例がミダゾラム頬粘膜投与を 1 回以上受けた。

表 2.7.3.1-3　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数及び投与例数
（参考資料：公表文献）

試験の種類	比較対照	試験数	試験全体の投与例数	ミダゾラム頬粘膜投与例数（ミダゾラムの1回用量）
比較対照試験	ジアゼパム直腸内投与	5 (a)	666	343　(～0.5 mg/kg)
	ジアゼパム静脈内投与	2 (b)	212	92　(～0.5 mg/kg) (e)
	計	7	878	435
非対照試験		4 (c)	134	約 89 (d)　(0.2～0.4 mg/kg) (f)(g)
計		11	1012	約 524

(a) Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010
(b) Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012
(c) Muchohi et al., 2008、Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004、Kutlu et al., 2003
(d) Wilson の試験（Wilson et al,. 2004）では、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。
(e) 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。
(f) 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。
(g) 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。

2.7.3.1.3 試験デザインの概観

2.7.3.1.3.1 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。

2.7.3.1.3.2 海外比較対照試験（公表文献）

（1） 試験デザイン

1） ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 5 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）は、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、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与とを比較する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。

5 試験のうち 4 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）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 1 試験（Mpimbaza et al., 2008）のみであり、当該試験は海外比較対照試験 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。その他の 4 試験（McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）は、非盲検試験であった。

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（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）では海外の承認用量に準じた用量（～0.5 mg/kg）であり、Scott の試験（Scott et al., 1999）では 10 mg であった。

2） ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験 2 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）は、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、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈内投与とを比較する無作為化並行群間比較対照試験であった。

2 試験とも医療機関の小児救急部で実施された。また、2 試験とも非盲検試験であった。

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

1） ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 5 試験はいずれも単回投与試験であった。ただし、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。

5 試験のうち、Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）でミダゾラムの頬粘膜投与に使用した製剤は、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）の口腔用液剤であった。

5 試験のうち 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）では、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。Scott の試験（Scott et al., 1999）では 10 mg、Baysun 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）のほとんどの患者は、年齢区分別の固定用量を適用した場合に 10 mg 投与の対象となる年齢（10 歳以上）であったこと（表 2.7.3.3-8）、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、1 歳未満（2.5 mg）では体重 10 kg、1 歳以上 5 歳未満（5 mg）では体重 20 kg、5 歳以上 10 歳未満（7.5 mg）では体重 30 kg、10 歳以上（10 mg）では体重 40 kg の被験者に投与した場合に相当し、各年齢区分の小児の体重分布（図 2.7.4.5-1、図 2.7.4.5-2）の一部に重なると考えられることから、国内第 3 相試験とこれらの海外比較対照試験 5 試験は用量範囲の設定が共通する試験とみなすことが可能と考えた。

2） ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験の 2 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）では、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。

Talukdar の試験（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ミダゾラムの頬粘膜投与に使用された。当該試験で使用された用量は 0.2 mg/kg であり、上記のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験よりも低用量に設定されていた。

Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）は、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験の Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）と実施国が同じ（いずれもイラン）であり、ミダゾラムの頬粘膜投与に同じ製剤（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）が使用された。また、用量設定についても Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）と同様に、年齢区分別の固定用量が使用された。

（3） 対象患者

1） ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 5 試験における対象患者の年齢設定は、医療機関の小児救急部で実施された 4 試験のうち 1 試験（Baysun et al., 2005）では文献中に記載がなく、3 ヵ月齢～12 歳が 1 試験（Mpimbaza et al., 2008）、3 ヵ月齢以上が 1 試験（Ashrafi et al., 2010）、6 ヵ月齢以上が 1 試験（McIntyre et al., 2005）であり、療養センターで実施された 1 試験（Scott et al., 1999）では 5～22 歳であった。

5 試験すべてで性別は不問であり、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。

5 試験すべてで、診察時に発作が認められている患者を試験対象とした。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%）。

2） ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験 2 試験における対象患者の年齢設定は、1 試験（Tonekaboni et al., 2012）では 6 ヵ月齢～14 歳であり、もう 1 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では文献中に記載されていなかった。

2 試験とも性別は不問であり、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。

2 試験とも、診察時に発作が認められている患者を試験対象とした。また、Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では、発作を発現する前 24 時間以内にジアゼパム又はその他のベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与を受けた患者は試験対象から除外された。

（4） 評価項目

1） ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 5 試験のうち、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 分以内に消失するか否かを評価し、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、すなわち、10 分を超えて発作が継続した又は 1 時間以内に発作が再発した被験者（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、発作が消失する（目に見えるてんかん現象が消失し、外部刺激に対する意図的な反応が回復した状態と定義）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。

上記以外の 1 試験（Ashrafi et al., 2010）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。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。

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、5 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） ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験 2 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。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。また、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。

2 試験とも、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、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、副作用などが含まれた。

2.7.3.1.3.3 海外非対照試験（公表文献）

（1） 試験デザイン

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。

2.7.3.1.4 解析方法

2.7.3.1.4.1 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。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、以下のすべてを満たす被験者とした。SHP615-301試験では、感度解析として、PPSを用いた解析も実施した。

- FASに含まれる被験者
- すべての適格性の基準を満たす被験者
- 電子症例報告書（eCRF）に治験薬の投与完了が記録されている被験者
- 本剤の投与後10分以内に最初の発作に対するレスキュー薬（本剤以外の抗けいれん薬）の投与を受けていない被験者

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。

2.7.3.1.4.2 海外比較対照試験（公表文献）

（1） ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）では、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）を達成しないこと（治療無効）の相対リスク（ジアゼパム直腸内投与群／ミダゾラム頬粘膜投与群）及びその両側 95%信頼区間を算出し、χ^2 検定により有意性を検討した。投与後 10 分以内に発作が消失する相対リスクについても同様に検討した。また、投与から発作消失までの時間の中央値の投与群間比較には Mann-Whitney 検定を用いた。投与後 10 分以内に発作が消失しない被験者の割合をジアゼパム直腸内投与群 41%、ミダゾラム頬粘膜投与群 25%と仮定したときの投与群間差 16%を検出力 90%、両側有意水準 5%で検出するのに必要な被験者数は各群 176 例と推定された。

McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）では、治療奏効（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）を主要アウトカムとし、全発作エピソード及び初回発作エピソードに対する奏効率並びにその両側 95%信頼区間を算出した。また、実施医療機関、年齢、てんかんの診断、発熱の合併、抗てんかん薬の使用、前治療、及び試験治療前の発作持続時間により調整したロジスティック回帰分析により治療奏効のオッズ比（ミダゾラム頬粘膜投与群／ジアゼパム直腸内投与群）及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した。投与から発作消失までの時間の中央値及び四分位範囲を算出し、投与群間比較のためハザード比及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した。奏効率を 79%及び 94%と仮定したときの投与群間差 15%を検出力 90%、両側有意水準 5%で検出するのに必要な発作エピソードの回数は各群 107 回と推定された。

Scott の試験（Scott et al., 1999）では、発作エピソードを独立変数として、2 値変数（投与後 10 分以内の発作の消失の有無）は ξ^2 検定を用いて比較し、また、連続変数（投与から発作消失までの時間）は Mann-Whitney U 検定を用いて比較し、中央値及び四分位範囲を算出した。有効性（投与後 10 分以内に発作が消失すること）の投与群間差 5%を検出力 90%で検出するのに必要な発作エピソードの回数は 54 回と推定された。

Baysun の試験（Baysun et al., 2005）では、カテゴリカル変数の投与群間比較には χ^2 検定を用いた。連続変数は平均値 ± 標準偏差（SD）で表示し、Student の t 検定を用いて比較した。$p<0.05$ を統計学的に有意と判断した。

Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）では、カテゴリカル変数の投与群間比較には χ^2 検定、又は Φ 係数及び Cramer の V を用いた。また、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。$p<0.05$ を統計学的に有意と判断した。有効性及び利便性の投与群間差を検出するのに必要な発作エピソードの回数は各群 49 回と推定された。

(2) ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では、割合の投与群間比較には χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用い、定量的データの平均値の投与群間比較には Student の t 検定を用いた。$p<0.05$ を有意と判断した。

Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では、割合の投与群間比較には χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用い、その他の数値（定量的）データの投与群間比較には対応のない Student の t 検定を用いた。p 値が 0.05 以下を統計学的に有意と判断した。

(3) メタアナリシス

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) 持続性の発作の治療を必要とする 19 歳以下の患者（性別不問）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）（2.7.3.1.3.2（1））は、メタアナリシスの対象から除外されたが、主要アウトカム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。フォレストプロットを用いて結果を図示した。

感度解析に加え、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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約を以下及び付録表 2.7.3.7-1 に示した。なお、被験者の曝露状況及び安全性データの収集方法については 2.7.4.1 に記載した。

2.7.3.2.1 国内第 3 相試験

（1） SHP615-301 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

てんかん重積状態を有する日本人小児患者 25 例に本剤を投与し、全例が FAS に採用された。

1） 主要有効性評価項目

FAS における奏効率は 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%を上回った。この結果は、両側検定で有意水準を 5%とし Wald 検定を用いて奏効率と閾値奏効率 30%を比較したときの差が有意であることを示し（$p<0.001$）、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） 副次的有効性評価項目

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 及び 6 時間以上認められなかった被験者の割合（両側 95% CI）はそれぞれ 68.0%（17/25 例、[49.7, 86.3]%）、36.0%（9/25 例、[17.2, 54.8]%）及び 32.0%（8/25 例、[13.7, 50.3]%）であった。

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。

25 例全例で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、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。

本剤の単回投与後 10 分以内に最初の発作（本剤投与の対象となった発作）が消失せず、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って、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した被験者の割合は 16.0%（4/25 例、両側 95% CI [1.6, 30.4]%）であり、治療無効率（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）も同じであった。

（2） SHP615-302 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

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、データカットオフ日（2019 年 8 月 31 日）までに、本剤を投与された 2 例が FAS に採用された。

1） 主要有効性評価項目

FAS に採用された 2 例はいずれも治療が奏効した。

2）副次的有効性評価項目

2例のうち1例は、てんかんの主な原因は遺伝性要因、診断名はてんかんで、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」被験者であった。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、発作消失及び意識回復が認められ、本剤の投与から発作消失までの時間は1分、本剤の投与から意識回復までの時間は4分であった。当該被験者では、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6時間以上認められなかった。

もう1例は、てんかんの主な原因は特発性要因、診断名は乳児重症ミオクロニーてんかんで、本剤投与の時点で「単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している」被験者であった。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、発作消失及び意識回復が認められ、本剤の投与から発作消失までの時間は2分、本剤の投与から意識回復までの時間は143分であった。当該被験者では、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1時間以上認められなかったが、その後、本剤の単回投与後4時間までに認められた。

2.7.3.2.2 海外比較対照試験（公表文献）

2.7.3.2.2.1 ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

（1）Mpimbazaの試験（Mpimbaza et al., 2008）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

持続性発作を有する小児患者330例に対して無作為割付けされた試験薬が投与された（ミダゾラム頬粘膜投与群165例、ジアゼパム直腸内投与群165例）。

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、すなわち、治療無効（10分を超えて発作が継続した又は1時間以内に発作が再発した被験者）の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群で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／ミダゾラム頬粘膜投与群）は1.42（95% CI [1.06, 1.90]、p=0.016）であった。マラリア患者集団における治療無効のリスクには、両投与群間〔ミダゾラム頬粘膜投与群31.8%（37/116例）、ジアゼパム直腸内投与群35.8%（38/106例）〕で差がなかった（相対リスク1.12、95% CI [0.78, 1.62]、p=0.534）。一方、非マラリア患者集団における治療無効のリスクは、ミダゾラム頬粘膜投与群〔26.5%（13/49例）〕に比べてジアゼパム直腸内投与群〔55.9%（33/59例）〕で統計学的に有意に高かった（相対リスク2.11、95% CI [1.26, 3.54]、p=0.002）。

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は0.91（95% CI [0.80, 1.04]、p=0.175）であった。

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）。

投与後10分以内の発作消失後1時間以内の発作再発リスクは、ミダゾラム頬粘膜投与群〔8%（10/125例）〕に比べてジアゼパム直腸内投与群〔17.5%（20/114例）〕で統計学的に有意に高かった（相対リスク2.19、95% CI [1.07, 4.50]、p=0.026）。発作消失後1時間以内

の発作再発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 25.0（2.75, 36.7）分、ジアゼパム直腸内投与群 20.0（11.0, 47.2）分であった（p=0.492）。

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%（47/120 例）〕とジアゼパム直腸内投与群〔46.3%（51/110 例）〕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）。

被験者及び被験者の保護者に対する盲検下での試験治療後に、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 111 例（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 184 例（56%）が多かった。残りの保護者は、どちらの投与経路を用いても構わないと回答した。

（2） McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

急性発作により緊急治療室に搬送された小児患者を対象とし、発作エピソード 219 回（177 例）に対して無作為割付けされた試験治療が行われた〔ミダゾラム頬粘膜投与群 109 回（92 例）、ジアゼパム直腸内投与群 110 回（85 例）〕。2 回目以降の発作は計 42 回含まれた。

主要評価項目である、全発作エピソードに対する奏効率（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発作の割合）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 56%（61/109 回）、ジアゼパム直腸内投与群 27%（30/110 回）であり、奏効率の差は 29%（95% CI [16, 41]%）で、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〔オッズ比 4.1、95% CI [2.2, 7.6]、p<0.001〕。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 53%（49/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群 28%（24/85 例）〕と同様であった（奏効率の差 25%、95% CI [11, 39]% ; オッズ比 3.5、95% CI [1.8, 7.0]、p=0.008）。

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 8（5, 20）分、ジアゼパム直腸内投与群 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（ハザード比 0.7、95% CI [0.5, 0.9]、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 10（5, 22）分、ジアゼパム直腸内投与群 15（6, 32[1]）分、ハザード比 0.7、95% CI [0.5, 0.96]、p=0.03〕。

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 65%（71/109 回）、ジアゼパム直腸内投与群 41%（45/110 回）であり、その差は 24%（95% CI [11, 37]%）で、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 60%（56/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群 42%（36/85 例）、その差 18%（95% CI [4, 33]%）〕。

---

[1] 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）。

（3）Scott の試験（Scott et al., 1999）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

持続性発作を有する患者を対象とし、発作エピソード 79 回（18 例）に対して無作為割付けされた試験治療が行われた〔ミダゾラム頬粘膜投与群 40 回（14 例）、ジアゼパム直腸内投与群 39 回（14 例）、延べ投与例数 28 例〕。

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 75%（30/40 回）、ジアゼパム直腸内投与群 59%（23/39 回）であった（p=0.16）。

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 6（4, 10）分、ジアゼパム直腸内投与群 8（4, 12）分であった（p=0.31）。投与後 10 分以内に発作が消失した被験者のみを対象として、投与から発作消失までの時間の中央値を算出した場合には各投与群 4～5 分であった。

（4）Baysun の試験（Baysun et al., 2005）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

発作を有する小児患者 43 例に対して、非標準的な無作為化の手法（投与日が奇数か偶数か）によって決定された試験薬が投与された（ミダゾラム頬粘膜投与群 23 例、ジアゼパム直腸内投与群 20 例）。

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）。

投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の発作消失までの時間は、ミダゾラム頬粘膜投与群の 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の 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）。

本試験では、投与後 10 分以内に発作が消失しない場合、2 番目の薬剤投与（ミダゾラム頬粘膜投与群にはジアゼパム、ジアゼパム直腸内投与群にはミダゾラムを投与）を行った。投与後 10 分以内に発作が消失しなかった被験者について、2 番目の薬剤投与の必要性は両投与群で同様であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。

（5）Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

急性持続性発作を有する小児 98 例に対して無作為割付けされた試験薬が投与された（ミダゾラム頬粘膜投与群 49 例、ジアゼパム直腸内投与群 49 例）。

主要アウトカム「すべての発作が投与後 5 分以内に消失し、かつ呼吸抑制[2]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」を達成した被験者の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群 49/49 例（100%）、ジアゼパム直腸内投与群 40/49 例（82%）であ

[2] Ashrafiの試験（Ashrafi et al., 2010）では、呼吸抑制は、補助呼吸（フェイスマスク又は人工呼吸器による）が必要なほどの呼吸努力の低下と定義した。

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）。

投与後の一定時間内に発作が消失した被験者は、ミダゾラム頬粘膜投与群（49 例）では 4 分以内が 42 例（88%）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 24 例（49%）、5 分以内が 40 例（82%）であり、8 分以内に 49 例全例の発作が消失した。

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）。

両投与群とも、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。

緊急治療室に入室後 2 分以内に試験薬を投与された被験者は、ミダゾラム頬粘膜投与群では 40 例（82%）、ジアゼパム直腸内投与では 11 例（22%）であった。入室後 3 分以内に試験薬を投与された被験者は、ミダゾラム頬粘膜投与群では、46 例（94%）、ジアゼパム直腸内投与群では 44 例（90%）であった。なお、ミダゾラム頬粘膜投与群では 10 例（20%）が入室後 1 分以内に投与されていた。投薬の準備にかかった時間の中央値は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 2 分、ジアゼパム直腸内投与群で 3 分であり、ジアゼパム直腸内投与（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（口腔用液剤をシリンジに分取して使用）で統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

被験者に対する治療及び投与経路について満足と回答した保護者は、ミダゾラム頬粘膜投与群で 46 例（94%）、ジアゼパム直腸内投与群で 7 例（14%）であり、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統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

2.7.3.2.2.2 ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

（1）Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（参考）

発作を有する小児患者 120 例に対して無作為割付けされた試験薬が投与された（ミダゾラム頬粘膜投与群 60 例、ジアゼパム静脈内投与群 60 例）。

奏効率（すべての発作が投与後 5 分以内に消失した被験者の割合）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）であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.142）。

治療が奏効したミダゾラム頬粘膜投与群の 51 例の発作が消失したのは投与後 5 分以内であったのに対し、治療が奏効したジアゼパム静脈内投与群の 56 例の発作が消失したのは投与後 4 分以内であった。投与から発作消失までの時間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、ミダゾラム頬粘膜投与群（1.6902±0.93 分）でジアゼパム静脈内投与群（1.1304±0.5 分）に比べて統計学的に有意に長かったが（p<0.001）、投与開始までに要した時間は、ミダゾラム頬粘膜投与群（0.9733±0.23 分）でジアゼパム静脈内投与群（2.067±0.841 分）に比べて統計学的に有意に短く（p<0.001）、総じて、発作に気づいてから発作消失までの時間は、ミダゾラム頬粘膜投与群（2.3922±1.04 分）でジアゼパム静脈内投与群（2.982±1.01 分）に比べて統計学的に有意に短かった（p=0.004）。

（2）Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

持続性発作を有する小児患者 92 例に対して無作為割付けされた試験薬が投与された（ミダゾラム頬粘膜投与群 32 例、ジアゼパム静脈内投与群 60 例）。

主要アウトカムを達成した（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 13/32 例（40%）、ジアゼパム静脈内投与群で 24/60 例（40%）であった（p=0.9）。

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 22/32 例（68.8%）、ジアゼパム静脈内投与群で 42/60 例（70%）であった（p=0.9）。

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）。

2.7.3.2.3 海外非対照試験（公表文献）

（1）Muchohi の試験（Muchohi et al., 2008）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

重度の熱帯熱マラリアで発作を有する小児患者 33 例に対してミダゾラムが単回投与された（静脈内投与群 13 例、筋肉内投与群 12 例、頬粘膜投与群 8 例）。

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[3]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、静脈内投与群 46%、筋肉内投与群 50%、頬粘膜投与群 40%であった。

ミダゾラムの単回投与後に発作が消失した被験者の割合は、静脈内投与群 13/13 例（100%）、筋肉内投与群 9/12 例（75%）、頬粘膜投与群 5/8 例（63%）であった。ミダゾラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失した被験者において、投与から発作消失までの時間の中央値は、静脈内投与群 2 分（範囲：1～6 分）、筋肉内投与群 5 分（範囲：1～5 分）、頬粘膜投与群 3.5 分（範囲：1～5 分）であった。

ミダゾラム投与後に発作が再発した被験者の割合は、静脈内投与群 6/13 例（46%）、筋肉内投与群 2/9 例（22%）、頬粘膜投与群 0/5 例（0%）であった。

[3] Muchohiの試験（Muchohi et al., 2008）では、呼吸抑制は、ミダゾラム投与後の酸素飽和度の95%未満への低下、又はバッグ付きマスクによる補助呼吸が必要なほどの呼吸努力の低下と定義した。

（2）Frelih の試験（Frelih et al., 2007）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

重症型てんかんの患者を対象とし、第 1 グループ（医療機関外での発作に対してミダゾラムを頬粘膜投与）には外来患者 34 例が組み入れられ、第 2 グループ（医療機関内でのてんかん重積状態に対してミダゾラムを頬粘膜投与）には入院患者 8 例が組み入れられた。

第 1 グループのうち、ほとんどの被験者には発作が 1.5～5 分持続した後にミダゾラムが投与され（発作型は、部分発作及び全般発作）、4 例には短時間持続する発作が連発したためにミダゾラムが投与された。第 1 グループで発作の消失が観察されたのは全体の 82.5%であった。また、治療選好性に関する質問票に対して保護者から回答が得られたのは 12/34 例（35%）のみであり、このうち 11/12 例（92%）で、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与よりも好ましい投与経路と回答された。

第 2 グループでは、8 例すべての被験者のてんかん重積状態をミダゾラム頬粘膜投与のみで消失させることに成功し、その他の薬剤の静脈内投与は不要であった。

（3）Wilson の試験（Wilson et al., 2004）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（参考）

抗けいれん薬として使用する目的で頬粘膜投与又は鼻腔内投与用ミダゾラムを処方された小児 53 例が調査の対象とされた。

ミダゾラムが使用された被験者は 40/53 例（74%）であり[4]、33/40 例（83%）でミダゾラムが有効であった。また、24 例の家族はジアゼパム直腸内投与も使用した経験があり、20/24 例の家族（83%）はミダゾラムのほうが好ましいと回答した。

（4）Kutlu の試験（Kutlu et al., 2003）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

持続性発作を有する小児患者 19 例に対して、少なくとも 1 回、ミダゾラムが頬粘膜投与された。

1 回目の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（ミダゾラム頬粘膜投与が有効であった）被験者は 16/19 例（84.2%）であった。

ミダゾラム頬粘膜投与が有効であった被験者において、投与から発作消失までの時間の平均値 ± 標準偏差は 3.89±2.22 分、中央値は 3 分（範囲：90～485 秒）であった。ミダゾラム頬粘膜投与が無効であった 3 例はいずれも、ミダゾラム投与前に発作が 30 分以上持続していた被験者（てんかん重積状態）であった。したがって、てんかん重積状態の被験者（6 例）のうち、ミダゾラム頬粘膜投与が有効であった被験者の割合（有効率）は 50%であった。一方、発作が 30 分よりも短時間の被験者（13 例）では、有効率 100%であった。

2 回目のミダゾラム頬粘膜投与を必要とした被験者は 6/19 例（31.6%）であった。

[4] 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計40例について、投与経路別の例数は公表文献に明示されていない。

2.7.3.2.4 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）。

報告によると、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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準

国内第3相試験2試験及び海外比較対照試験7試験における主な選択基準・除外基準を表2.7.3.3-1に示した。また、海外非対照試験4試験のうち、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2試験（Muchohi et al., 2008、Kutlu et al., 2003）における主な選択基準・除外基準を表2.7.3.3-2に示した。海外非対照試験4試験のうち、文献中に詳細な選択基準・除外基準の記載はなかった2試験（Frelih et al., 2007、Wilson et al., 2004）は、著者ら小児神経科医によりフォローアップ中（>2年間）の重症型てんかんの患者を対象とした医療機関外での発作又は医療機関内でのてんかん重積状態に対するミダゾラム頬粘膜投与を検討した試験（Frelih et al., 2007）及び著者らの小児病院にてフォローアップ中の持続性（>10分）の発作の既往を有する患者を対象とした医療機関外での発作に対するミダゾラム頬粘膜投与を検討した試験（Wilson et al., 2004）であった。

参考資料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。

国内第3相試験及び海外臨床試験のいずれも活動性の発作を有している患者を対象とした試験であり、海外臨床試験全体として、国内第3相試験で設定した年齢範囲を包含し、様々な発作型及び原因の患者が対象に含まれた。

表 2.7.3.3-1　国内第3相試験及び海外比較対照試験における主な選択基準・除外基準

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	年齢に関する基準	疾患特性などに関する基準
国内第3相試験		
SHP615-301 試験 （日本） [5.3.5.2-1]	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）	1. 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： a. 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 b. 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 c. 単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している 2. 医療機関到着前にてんかん発作に対する薬剤の投与を受けた患者は除外
SHP615-302 試験 （日本） [5.3.5.2-2]	6ヵ月齢超18歳未満	1.（SHP615-301 試験の上記基準1に同じ） 2. SHP615-301 試験を完了し、SHP615 投与に対する忍容性及び反応性が認められ、状態が安定して退院が可能と判断される患者
ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験		
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	3ヵ月齢～12歳	・発作が持続している状態で医療機関の小児救急部へ搬送された又は小児救急部内で5分を超えて持続する発作を有しており、試験薬投与開始時点で発作が持続している患者 ・医療機関受診前24時間以内に、ジアゼパム静脈内投与又はフェノバルビタール静脈内投与を受けていない患者
McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	6ヵ月齢以上	・急性発作が持続している状態、かつ静脈ルートが確保されていない状態で医療機関の緊急治療室へ搬送された患者 ・慢性てんかんの患者は除外しない ・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は除外しない ・部分発作又は非けいれん性発作の患者は除外（ほとんどの発作が全般性強直間代発作であると想定）
Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	5～22歳	・5分を超えて持続性の発作を有している患者 ・重度のてんかんと診断されており、過去に急性発作に対する緊急治療としてジアゼパム直腸内投与を受けたことがある患者
Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	–	・発作の型及び原因に関わらず、けいれん状態で医療機関の緊急治療室へ搬送され、発作がすでに持続していると想定される患者
Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	3ヵ月齢以上	・5分を超えて持続する、急性持続性の発作を有している患者 ・発作が持続している状態で医療機関の緊急治療室へ搬送された患者 ・すでに静脈ルートが確保されている患者は除外 ・発作の原因及び型は不問
ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験		
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	–	・原因及び持続時間に関わらず、発作エピソードを有している患者 ・発作が再発した患者の場合、最初のエピソードのみ対象 ・発作型は、部分発作、並びに全般性強直発作、間代発作及び強直間代発作を対象とし、ミオクロニー発作、脱力発作及び欠神発作は除外
Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	6ヵ月齢～14歳	・発作が5分を超えて持続している患者 ・発作型は、脱力発作、強直発作及び強直間代発作である患者 ・発作を発現する前24時間以内にジアゼパム又はその他のベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与を受けた患者は除外 ・急性狭隅角緑内障の既往を有する患者は除外 ・患者の家族が申告した履歴情報に疑義がある患者は除外

表 2.7.3.3-2　海外非対照試験における主な選択基準・除外基準

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	年齢に関する基準	疾患特性などに関する基準
非対照試験		
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	6 ヵ月齢～13 歳	・重度の熱帯熱マラリアの特徴を有する患者 ・5 分以上持続する発作を有している又は 1 時間以内に持続時間が 5 分未満の発作を 3 回以上有している患者 ・試験へ組み入れられる前にジアゼパムの投与を受けた患者は除外 ・心肺機能に問題のある患者は除外 ・試験薬投与前の血液検査で検出可能なミダゾラム濃度が確認された患者は除外
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	–	・発作を有して、医療機関の小児救急部を受診した患者 ・腎機能障害又は心機能障害を有する患者は除外 ・発作の持続時間が 5 分未満の患者は除外 ・静注導入を要する患者は除外

2.7.3.3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 国内第 3 相試験

1） SHP615-301 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

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。

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。

FAS における年齢区分別の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

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（33.3%）、1 歳以上 5 歳未満：4/13 例（30.8%）、5 歳以上 10 歳未満：3/7 例（42.9%）、10 歳以上 18 歳未満：1/2 例（50.0%）〕。

体重の平均値（標準偏差）は 3 ヵ月齢以上 1 歳未満（3 例）で 9.08（2.553） kg、1 歳以上 5 歳未満（13 例）で 12.02（1.662） kg、5 歳以上 10 歳未満（7 例）で 20.81（4.675） kg、

10 歳以上 18 歳未満（2 例）で 23.25（6.576） kg であった。体重が 5 kg 以下の被験者はいなかった（範囲：6.2～28.4 kg）。

表 2.7.3.3-3　年齢区分別の人口統計学的特性（SHP615-301 試験、FAS）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
特性	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2)	全体 (N=25)
n (%) (b)	3 (12.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	2 (8.0)	25 (100)
年齢（歳）					
平均値 (標準偏差)	0.67 (0.321)	2.56 (0.784)	7.26 (1.377)	14.80 (3.677)	4.63 (4.033)
中央値	0.80	2.70	7.60	14.80	2.80
最小値、最大値	0.3, 0.9	1.4, 4.4	5.3, 8.9	12.2, 17.4	0.3, 17.4
性別〔n (%)〕(c)					
男性	1 (33.3)	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	9 (36.0)
女性	2 (66.7)	9 (69.2)	4 (57.1)	1 (50.0)	16 (64.0)
人種〔n (%)〕(c)					
アジア人	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
民族〔n (%)〕(c)					
ヒスパニック又はラテン系以外	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
体重（kg）					
平均値 (標準偏差)	9.08 (2.553)	12.02 (1.662)	20.81 (4.675)	23.25 (6.576)	15.03 (5.824)
中央値	10.30	12.00	20.60	23.25	13.40
最小値、最大値	6.2, 10.8	9.5, 15.0	14.8, 28.4	18.6, 27.9	6.2, 28.4
身長（cm）					
平均値 (標準偏差)	71.10 (9.789)	88.45 (4.278)	112.60 (11.274)	129.00 (7.778)	96.38 (18.187)
中央値	76.50	88.00	114.40	129.00	90.00
最小値、最大値	59.8, 77.0	81.7, 98.0	94.5, 126.8	123.5, 134.5	59.8, 134.5
BMI（kg/m^2）					
平均値 (標準偏差)	17.67 (0.513)	15.30 (1.286)	16.22 (0.737)	13.81 (2.282)	15.73 (1.466)
中央値	17.60	15.24	15.97	13.81	15.74
最小値、最大値	17.2, 18.2	13.1, 17.3	15.5, 17.7	12.2, 15.4	12.2, 18.2

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.1.2 を一部改変
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。
(b) 割合は全体の症例数を分母として算出した。
(c) 割合は各年齢区分の症例数を分母として算出した。

FAS における年齢区分別のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-4 に、てんかんの診断名を表 2.7.3.3-5 に示した。

25 例の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。

表 2.7.3.3-4　年齢区分別のベースラインの疾患特性（SHP615-301 試験、FAS）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
特性	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2)	全体 (N=25)
てんかん罹患期間（年）(b)					
平均値 (標準偏差)	0.50 (0.400)	2.07 (0.908)	6.17 (1.935)	7.55 (5.303)	3.47 (2.866)
中央値	0.50	2.00	6.70	7.55	2.40
最小値、最大値	0.1, 0.9	0.4, 4.1	3.2, 8.5	3.8, 11.3	0.1, 11.3
てんかん診断日から同意取得日までの期間（年）(c)					
平均値 (標準偏差)	0.47 (0.404)	1.54 (0.841)	5.44 (1.607)	7.55 (5.303)	2.98 (2.759)
中央値	0.40	1.60	5.30	7.55	2.10
最小値、最大値	0.1, 0.9	0.4, 3.0	3.2, 7.8	3.8, 11.3	0.1, 11.3
てんかんの主な原因〔n (%)〕					
遺伝性	1 (33.3)	10 (76.9)	6 (85.7)	1 (50.0)	18 (72.0)
特発性	1 (33.3)	2 (15.4)	1 (14.3)	0	4 (16.0)
代謝性	0	0	0	0	0
構造的	1 (33.3)	1 (7.7)	0	1 (50.0)	3 (12.0)
投与前の意識消失〔n (%)〕					
あり	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
なし	0	0	0	0	0
投与前の発作の頻度／持続時間〔n (%)〕					
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	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (28.6)	1 (50.0)	9 (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	0	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	8 (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	2 (66.7)	4 (30.8)	2 (28.6)	0	8 (32.0)
発作の発症から SHP615 投与までの時間（分）					
平均値 (標準偏差)	49.3 (58.77)	21.5 (24.05)	14.7 (22.31)	0.0 (0.00)	21.2 (29.16)
中央値	27.0	8.0	5.0	0.0	5.0
最小値、最大値	5, 116	0, 68	0, 63	0, 0	0, 116

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.2.2 を一部改変
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。
(b) 同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。
(c) 同意取得日からてんかんの診断日を引いて算出した。

表 2.7.3.3-5　年齢区分別のてんかんの診断名（SHP615-301 試験、FAS）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
器官別大分類 基本語	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3) n (%)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13) n (%)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7) n (%)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2) n (%)	全体 (N=25) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (33.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	0	14 (56.0)
乳児重症ミオクロニーてんかん	1 (33.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	0	14 (56.0)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
細菌性髄膜炎	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
神経系障害	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (42.9)	2 (100)	11 (44.0)
てんかん	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	8 (32.0)
部分発作	0	1 (7.7)	1 (14.3)	0	2 (8.0)
レノックス・ガストー症候群	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.2.4 を一部改変
診断名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は全体での頻度順に並べた。
年齢区分別及び全体の各集計において、各被験者は、器官別大分類につき 1 回及び基本語につき 1 回カウントした。
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。

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。

2）SHP615-302 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

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、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〔SHP615-301

試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Listing 16.2.6.1、SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Listing 16.2.6.1］。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）海外比較対照試験（公表文献）

1）ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験

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 5 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を、試験ごとに表 2.7.3.3-6～表 2.7.3.3-10 に示した。

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 5 試験のいずれでも、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。5 試験のいずれでも、両性が同程度含まれた。全体として、年齢を除くベースラインの特性は試験間で同様であった。

また、発作の原因として様々な基礎疾患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%）。

5 試験のうち、医療機関で実施された 4 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Baysun et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）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、4 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。

表 2.7.3.3-6　Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム類粘膜投与（165 例）	ジアゼパム直腸内投与（165 例）
人口統計学的特性		
男性〔n (%)〕	84 (50.9)	82 (49.7)
年齢〔中央値 (四分位範囲)（歳）〕(a)	1.4 (10.5 ヵ月齢, 2.5)	1.5 (11.5 ヵ月齢, 3.0)
臨床的特徴		
腋窩体温〔平均値 ± 標準偏差（°C）〕	38.2±1.16	38.2±1.15
登録前 24 時間の発作回数〔中央値 (四分位範囲)〕	3 (1, 4)	2 (1, 4)
発作の分類〔n (%)〕		
発熱性（37.5°C 以上）	121 (73.3)	115 (69.7)
全般性	135 (81.8)	134 (81.2)
焦点性	30 (18.2)	31 (18.8)
臨床検査		
血液塗抹検査におけるマラリア原虫陽性〔n (%)〕	116 (70.3)	106 (64.2)
血糖値〔n, 中央値 (四分位範囲)（mg/dL）〕	160, 106 (80.1, 165.5)	162, 117 (83.0, 152.7)

出典：Mpimbaza et al., 2008（ウガンダ）（5.3.5.1-1）
(a) 公表文献では月齢で記載されている。

表 2.7.3.3-7　McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム類粘膜投与（発作 109 回）(a)	ジアゼパム直腸内投与（発作 110 回）(a)	（計 219 回）(a)
人口統計学的特性			
男性〔n (%)〕	59 (54)	64 (58)	
年齢〔中央値 (四分位範囲)（歳）〕	2 (1, 5)	3 (1, 6)	
臨床的特徴			
入院時体温〔中央値 (四分位範囲)（°C）〕	37.3 (36.2, 38.5)	37.1 (36.3, 38.1)	
過去の発作回数〔n (%)〕	78 (72)	79 (72)	
抗てんかん薬の使用あり〔n (%)〕	52 (48)	63 (57)	
医療機関到着前の緊急治療あり〔n (%)〕	35 (32)	33 (30)	
投与までの発作持続時間〔中央値 (四分位範囲)（分）〕	30 (10, 49)	41 (10, 61)	
発作の分類〔n (%)〕			
発熱性（38°C 超）、かつ抗てんかん薬の投与なし			56 (26)
発熱性（38°C 超）、かつ抗てんかん薬の投与あり			22 (10)
非発熱性、かつ抗てんかん薬の投与あり			93 (42)
その他 (b)			48 (22)

出典：McIntyre et al., 2005（英国）（5.3.5.1-2）
(a) 全発作エピソードの回数に基づくデータを示した。1 例につき 1～6 回、計 219 回の発作エピソードのうち、92 例の 109 回の発作エピソードに対してミダゾラム類粘膜投与が行われ、85 例の 110 回の発作エピソードに対してジアゼパム直腸内投与が行われた。
(b) 公表文献では、発作エピソードを 4 つのカテゴリに分類しているが、4 番目の "other" に該当する発作エピソードの回数及び全発作エピソードに占める割合は明記されていない（初回発作エピソードのみの場合も同様）。1～3 番目のカテゴリのデータに基づき「その他」のデータを算出した。

表 2.7.3.3-8　Scott の試験（Scott et al., 1999）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム類粘膜投与（発作 40 回）(c)	ジアゼパム直腸内投与（計 18 例）(b)（発作 39 回）(c)
人口統計学的特性		
男性〔n（例）(%)〕(a)	9 (50)	
年齢〔範囲（歳）〕	5 – 19 (d)	
発作の分類〔n（回）(%)〕(a)		
全般性強直間代発作	24 (60)	22 (56)
複雑部分発作	8 (20)	9 (23)
ミオクロニー発作	6 (15)	4 (10)
強直発作	2 (5)	4 (10)

出典：Scott et al., 1999（英国）（5.3.5.1-3）
(a) 公表文献に被験者全体に対する割合及び投与群別の割合の記載はない。
(b) 人口統計学的特性については、公表文献に投与群別の記載はなく、18 例の被験者全体のデータを示した。
(c) 発作の分類については、発作エピソードごとのデータを示した。1 例につき 1～24 回の発作エピソードのうち、14 例の 40 回の発作エピソードに対してミダゾラム類粘膜投与が行われ、14 例の 39 回の発作エピソードに対してジアゼパム直腸内投与が行われた。
(d) 16/18 例（89%）が 10 歳以上であった。

表 2.7.3.3-9　Baysun の試験（Baysun et al., 2005）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム類粘膜投与（23 例）	ジアゼパム直腸内投与（20 例）
人口統計学的特性		
男性〔n (%)〕	11 (48)	11 (55)
年齢〔平均値 ± 標準偏差, (範囲)（歳）〕	3.87±3.39, (2 ヵ月齢 – 12)	2.85±3.13, (4 ヵ月齢 – 9)
発作の分類〔n (%)〕(a)		
全般性強直間代発作	10 (43)	10 (50)
全般性強直発作	6 (26)	3 (15)
複雑部分発作	5 (22)	5 (25)
単純部分発作	2 (9)	1 (5)
ミオクロニー発作	0	1 (5)
抗てんかん薬の投与あり〔n (%)〕(a)	12 (52)	6 (30)

出典：Baysun et al., 2005（トルコ）（5.3.5.1-4）
(a) 公表文献に投与群別の割合の記載はない。

表 2.7.3.3-10　Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム頬粘膜投与（49 例）	ジアゼパム直腸内投与（49 例）
人口統計学的特性		
男性〔n (%)〕(a)	26 (53)	32 (65)
年齢〔中央値（歳）〕(b)	2	4
発作の分類〔n〕		
全般性強直間代発作	42	42
ミオクロニー発作	7	5
焦点性強直発作	0	1
焦点性間代発作	0	1

出典：Ashrafi et al., 2010（イラン）（5.3.5.1-5）
(a) 公表文献に投与群別の割合の記載はない。
(b) 公表文献では月齢で記載されている。

2）ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験

海外比較対照試験のうち、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験 2 試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009、Tonekaboni et al., 2012）における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を、試験ごとに表 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-12 に示した。

ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験では両性が同程度含まれたのに対し、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）であったが、性別について投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。また、発作型及び入院までの発作の持続時間についても投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。年齢及び体重について、投与群間で統計学的に有意な差（それぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.001$）がみられたものの、臨床的に大きな違いではなかった。

Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では、男性の割合がミダゾラム頬粘膜投与群に比べてジアゼパム静脈内投与群で高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった（$p=0.1$）。その他のベースラインの特性にも投与群間で偏りはみられなかった。

また、発作の原因として様々な基礎疾患の被験者が組み入れられた。

2 試験とも医療機関で実施された試験であり、Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）では 1 歳未満～12 歳の被験者が組み入れられ、このうち、1 歳未満は 53.3%（64/120 例）、5 歳以下[5]は 73.3%（88 例）であった。Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）では 6 ヵ月齢～5 歳の被験者が組み入れられた。したがって、ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験と同様、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験でも、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。

2 試験とも、入院前に治療を受けた被験者はいなかった。

[5] 公表文献では「less than 5 years of age」と記載されているが、「5 years old or less」の誤記と判断した。

表 2.7.3.3-11　Talukdar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム頬粘膜投与（60 例）	ジアゼパム静脈内投与（60 例）
人口統計学的特性		
男性〔n (%)〕(a)	42 (70)	40 (67)
年齢〔平均値 ± 標準偏差（歳）〕(b)	2.5±3.2	3.8±3.8
体重〔平均値 ± 標準偏差（kg）〕	9.6±6.5	11.6±7.0
発作の分類〔n〕		
部分発作	11	18
全般性強直間代発作	45	41
入院までの発作の持続時間(c)		
30 分以下の発作	21	28
30 分以上の発作	39	32

出典：Talukdar and Chakrabarty, 2009（インド）（5.3.5.1-6）
(a) 公表文献に投与群別の割合の記載はない。
(b) 公表文献では月齢で記載されている。
(c) 公表文献では、カテゴリ分けに記号（≤及び≥）が使われており、境界値がどちらに含まれるか明記されていない。

表 2.7.3.3-12　Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）における
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

特性	ミダゾラム頬粘膜投与（32 例）	ジアゼパム静脈内投与（60 例）
人口統計学的特性		
男性〔n (%)〕(a)	14 (44)	37 (62)
年齢〔平均値（歳）〕(b)	1.5±0.86	1.4±0.84
発作の分類〔n〕		
強直発作	9	11
強直間代発作	18	40
脱力発作	5	9

出典：Tonekaboni et al., 2012（イラン）（5.3.5.1-7）
(a) 公表文献に投与群別の割合の記載はない。
(b) 公表文献では月齢で記載されている。なお、月齢を記載した文中に、被験者全体の数値には mean、投与群別の数値には median とあるが、数値の表示形式に基づき、後者の誤記と判断した。ただし、有効性データについては「mean±SD」と明記されているが、人口統計学的データについては明記されていない。

（3）海外非対照試験（公表文献）

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～15 歳〔それぞれ 7～96 ヵ月齢[6]（Muchohi et al., 2008）及び 1 ヵ月齢～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）。

海外非対照試験では、Wilson の試験を除いて性別について報告があり、両性が同程度含まれた。

[6] 公表文献では、本文に「range: 7–86 months」と記載されているが、表中に示されている年齢（月齢）範囲の最小値は「7」、最高値は「96」であることから、表中の値を記載した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

各試験の主要な有効性の結果の一覧を表 2.7.3.7-1 に添付した。

2.7.3.3.2.1 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

国内第 3 相試験の主要有効性評価項目である奏効率について、治療無効率とともに表 2.7.3.3-13 に示した。

SHP615-301 試験で、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% 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、治療無効例）の割合は 4/25 例（治療無効率 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〔SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Listing 16.2.6.3、SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）　Listing 16.2.6.3〕。

表 2.7.3.3-13　治療奏功（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）

評価項目 試験の識別	解析対象集団	N	n (%)	95%信頼区間(a)	p 値(b)
治療が奏効した被験者（奏効率）					
SHP615-301 試験	FAS	25	20 (80.0)	64.3, 95.7	<.001
	PPS	24	19 (79.2)	62.9, 95.4	<.001
SHP615-302 試験	FAS	2	2 (-)	-	-
治療が奏効しなかった被験者（治療無効率）					
SHP615-301 試験	FAS	25	4 (16.0)	1.6, 30.4	-
	PPS	24	4 (16.7)	1.8, 31.6	-
SHP615-302 試験	FAS	2	0 (-)	-	-

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.3、Table 14.2.2.3.1 及び Table 14.2.2.3.3、並びに SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）　Listing 16.2.6.3 及び Listing 16.2.6.4 を一部改変

治療が奏効した被験者とは、（追加のレスキュー薬を要さずに）目に見える発作が SHP615 の単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかった被験者と定義した。

治療が奏効しなかった被験者とは、SHP615-301 試験では、SHP615 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と定義し、SHP615-302 試験では、SHP615 の投与 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（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した被験者と定義した。

(a) 奏効率又は治療無効率の両側 95% Wald 信頼区間を示した。

(b) 奏効率と閾値奏効率 30%を Wald 検定を用いて比較したときの両側 p 値を示した。

2.7.3.3.2.2 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

国内第 3 相試験で、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、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合を表 2.7.3.3-14 に示した。

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。

表 2.7.3.3-14　SHP615 の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が SHP615 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
（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS）

試験の識別	評価項目	N	n (%)	95%信頼区間(a)
	SHP615 の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が SHP615 の単回投与後			
SHP615-301 試験	1 時間以上認められなかった被験者	25	17 (68.0)	49.7, 86.3
	4 時間以上認められなかった被験者	25	9 (36.0)	17.2, 54.8
	6 時間以上認められなかった被験者	25	8 (32.0)	13.7, 50.3
SHP615-302 試験	1 時間以上認められなかった被験者	2	2 (－)	－
	4 時間以上認められなかった被験者	2	1 (－)	－
	6 時間以上認められなかった被験者	2	1 (－)	－

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.1.1、及び SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Listing 16.2.6.3 を一部改変
(a) 各有効性評価項目を達成した被験者の割合の両側 95% Wald 信頼区間を示した。

参考資料とした海外臨床試験における同様又は類似の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

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〔公表文献に報告された治療無効（10 分を超えて発作が継続した又は 1 時間以内に発作が再発した被験者）の割合（当該試験の主要評価項目）を、100%から引いて算出〕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で 56%（61/109 回）、ジアゼパム直腸内投与で 27%（30/110 回）であり、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（図 2.7.3.7-1）、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。

表 2.7.3.3-15　投与後 5 又は 10 分以内に発作が消失し、かつ発作の再発が 1 又は 6 時間以内に認められなかった頻度（参考資料：公表文献）

試験の識別（国名）[添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム 頬粘膜投与群 N	ミダゾラム 頬粘膜投与群 n (%)	対照群 N	対照群 n (%)
ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験					
Mpimbaza et al., 2008（ウガンダ）[5.3.5.1-1]	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 (a)	165	115 (69.7)	165	94 (57.0)
		p=0.016（χ^2 検定）(b)			
McIntyre et al., 2005（英国）[5.3.5.1-2]	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：主要評価項目）	109	61 (56)	110	30 (27)
		奏効率の差 29%, 95%信頼区間 [16, 41]% p<0.001 (c)			
Meta-analysis report, 2010 [5.3.5.3-1]	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（メタアナリシスの副次的評価項目） 解析対象：Mpimbaza 及び McIntyre の試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005）	p<0.00001 (d)			
Ashrafi et al., 2010（イラン）[5.3.5.1-5]	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（主要評価項目）	49	49 (100)	49	40 (82)
		p<0.001（χ^2 検定）			
非対照試験					
Muchohi et al., 2008（ケニア）[5.3.5.2-3]	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（奏効率：主要評価項目）	8	–(e) (40)	–	

N：解析対象例数又は発作エピソードの回数（McIntyre et al., 2005）、n：該当例数又は発作エピソードの回数（McIntyre et al., 2005）

(a) 当該試験の主要アウトカムは「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」であり、公表文献に報告された治療無効（10 分を超えて発作が継続した又は 1 時間以内に発作が再発した被験者）の割合（当該試験の主要評価項目）を、100%から引いて算出した。

(b) 治療無効の相対リスク（ジアゼパム直腸内投与群／ミダゾラム頬粘膜投与群）は 1.42、その 95%信頼区間は [1.06, 1.90] であり、χ^2 検定により p=0.016 であった。

(c) 実施医療機関、年齢、てんかんの診断、発熱の合併、抗てんかん薬の使用、前治療、及び試験治療前の発作持続時間により調整したロジスティック回帰分析により、オッズ比 4.1 及びその 95%信頼区間 [2.2, 7.6] 並びに p 値を算出した。

(d) 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 及びその 95%信頼区間 [1.22, 1.66] 並びに p 値を算出した。

(e) 公表文献には奏効率のみ記載されている。

2.7.3.3.2.3 投与後 10 分以内に発作が消失する頻度

SHP615-301 試験での治療無効例の割合は 4/25 例（16.0%）であり（表 2.7.3.3-13）、本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、追加のレスキュー薬投与も必要としなかった被験者の割合は 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（表 2.7.3.3-13）。

参考資料とした海外臨床試験における投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合又は類似の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

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（図 2.7.3.7-2）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（図 2.7.3.7-3）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、投与後 5 分以内に発作が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 1 時間以内に認められた被験者はいなかったため、前項 2.7.3.3.2.2 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。

表 2.7.3.3-16　投与後5又は10分以内に発作が消失した頻度（参考資料：公表文献）

試験の識別（国名）[添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム頬粘膜投与群 N	ミダゾラム頬粘膜投与群 n (%)	対照群 N	対照群 n (%)
ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験					
Mpimbaza et al., 2008（ウガンダ）[5.3.5.1-1]	投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合	165	125 (75.8)	165	114 (69.1)
			p=0.175 (a)		
McIntyre et al., 2005（英国）[5.3.5.1-2]	投与後10分以内に消失した発作の全発作エピソードに対する割合	109	71 (65)	110	45 (41)
			割合の差 24%, 95%信頼区間 [11, 37]% p<0.001（ロジスティック回帰分析）		
Scott et al., 1999（英国）[5.3.5.1-3]	投与後10分以内に消失した発作の全発作エピソードに対する割合	40	30 (75)	39	23 (59)
			p=0.16（ξ^2検定）		
Baysun et al., 2005（トルコ）[5.3.5.1-4]	投与後10分以内に発作が消失した被験者の割合	23	18 (78)	20	17 (85)
			p>0.05（χ^2検定）		
Meta-analysis report, 2010 [5.3.5.3-1]	投与後10分以内に目に見える発作を消失させる効果（メタアナリシスの主要評価項目） 主解析対象：Mpimbaza、McIntyre及びScottの試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999） 感度解析対象：上記3試験及びBaysunの試験（Baysun et al., 2005）		主解析　：p=0.0002 (b) 感度解析：p=0.0005 (c)		
Ashrafi et al., 2010（イラン）[5.3.5.1-5]	投与後5分以内に発作が消失した被験者の割合	49	49 (100)	49	40 (82)
			p<0.001（χ^2検定）		
ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験					
Talukdar and Chakrabarty, 2009（インド）[5.3.5.1-6]	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	60	51 (85)	60	56 (93.3)
			p=0.142（χ^2検定）		
Tonekaboni et al., 2012（イラン）[5.3.5.1-7]	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（主要評価項目）	32	13 (40)	60	24 (40)
			p=0.9（χ^2検定）		
	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	32	22 (68.8)	60	42 (70)
			p=0.9（χ^2検定）		

表 2.7.3.3-16　投与後 5 又は 10 分以内に発作が消失した頻度（参考資料：公表文献）
（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム 頬粘膜投与群 N	 n (%)	 対照群 N	 n (%)
非対照試験					
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合	8	5 (63)	–	
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	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	19	16 (84.2)	–	

N：解析対象例数又は発作エピソードの回数（McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）、n：該当例数又は発作エピソードの回数（McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）
(a) 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）0.91 及びその 95%信頼区間 [0.80, 1.04] 並びに p 値を算出した。
(b) 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 及びその 95%信頼区間 [1.11, 1.39] 並びに p 値を算出した。
(c) 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）1.21 及びその 95%信頼区間 [1.09, 1.35] 並びに p 値を算出した。

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]。

2.7.3.3.2.4 発作消失までの時間

国内第 3 相試験における発作消失までの時間を表 2.7.3.3-17 に示した。

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。発作消失までの時間の中央値は 5 分であった。

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）。

表 2.7.3.3-17　発作消失までの時間（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS）

試験の識別	評価項目		
SHP615-301 試験 (N=25)	イベントが発現した被験者〔n (%)〕	21 (84.0)	
	競合イベントが発現した被験者〔n (%)〕	4 (16.0)	
	発作消失の累積割合（%）	推定値	(95%信頼区間)
	1 分	20.0	(7.1, 37.6)
	2 分	32.0	(14.9, 50.6)
	3 分	48.0	(27.3, 66.1)
	5 分	64.0	(41.4, 79.8)
	6 分	68.0	(45.1, 82.9)
	7 分	80.0	(57.0, 91.5)
	10 分	84.0	(60.8, 94.1)
	15 分	84.0	(60.8, 94.1)
	20 分	84.0	(60.8, 94.1)
	30 分	84.0	(60.8, 94.1)
SHP615-302 試験 (N=2)	イベントが発現した被験者〔n (%)〕	2 (－)	
	競合イベントが発現した被験者〔n (%)〕	0 (－)	
	イベント発現までの時間：1 分、2 分		

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.4.1、及び SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Listing 16.2.6.4 を一部改変
発作の消失までの時間は、SHP615 投与から、最初の発作（SHP615 投与の対象となった発作）の消失又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。発作の消失をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与を競合イベントとした。
FAS の定義により、FAS に含まれるすべての被験者は最初の発作の消失日時を記録されているため、当該イベント発現の時間解析において観察打切りはない。

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 試験であり、それらの結果を表 2.7.3.3-18 に示した。

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。

表 2.7.3.3-18　発作消失までの時間（参考資料：公表文献）

試験の識別（国名）[添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム頬粘膜投与群 N	ミダゾラム頬粘膜投与群 n (%)	対照群 N	対照群 n (%)
ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験					
Baysun et al., 2005（トルコ）[5.3.5.1-4]	投与後 10 分以内に発作が消失した被験者	23	18 (78)	20	17 (85)
	うち、投与後の一定時間内に発作が消失した被験者				
	3 分以内	18	12 (67)	17	10 (59)
	3～5 分以内	18	3 (17)	17	4 (23.5)
	5～10 分以内	18	3 (17)	17	3 (18)
Ashrafi et al., 2010（イラン）[5.3.5.1-5]	投与後の一定時間内に発作が消失した被験者				
	4 分以内	49	42 (88)	49	24 (49)
	5 分以内	49	49 (100)	49	40 (82)
	8 分以内	–	–	49	49 (100)

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り、それらの結果を表 2.7.3.3-19 に示した。

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）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。

表 2.7.3.3-19　投与から発作消失までの時間の要約（参考資料：公表文献）

試験の識別（国名）[添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム 頬粘膜投与群	対照群
		N	N
ジアゼパム直腸内投与との比較対照試験			
Mpimbaza et al., 2008（ウガンダ）[5.3.5.1-1]	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	125/165 例	114/165 例
	中央値 (四分位範囲)	4.75 (3.02, 6.52) 分	4.35 (2.72, 6.58) 分
		p=0.518（Mann-Whitney 検定）	
McIntyre et al., 2005（英国）[5.3.5.1-2]	投与から発作消失までの時間	109 回	110 回
	中央値 (四分位範囲)	8 (5, 20) 分	15 (5, 31) 分
	解析対象：全発作エピソード	p=0.01（ロジスティック回帰分析）(a)	
Scott et al., 1999（英国）[5.3.5.1-3]	投与から発作消失までの時間	40 回	39 回
	中央値 (四分位範囲)	6 (4, 10) 分	8 (4, 12) 分
	解析対象：全発作エピソード	p=0.31（Mann-Whitney U 検定）	
Ashrafi et al., 2010（イラン）[5.3.5.1-5]	投与からすべての発作が消失するまでの時間	49 例	49 例
	中央値	4 分	5 分
		p<0.001（Mann-Whitney U 検定）	
ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験			
Talukdar and Chakrabarty, 2009（インド）[5.3.5.1-6]	投与後 5 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	51/60 例	56/60 例
	平均値 (標準偏差)	1.6902 (0.93) 分	1.1304 (0.5) 分
		p<0.001（Student の t 検定）	
Tonekaboni et al., 2012（イラン）[5.3.5.1-7]	1 回目投与後 5 分以内に発作が消失した被験者の 1 回目投与から 1 回目投与後の発作消失までの時間	13/32 例	24/60 例
	平均値 (標準偏差)	3.76 (0.39) 分	2.25 (0.40) 分
		p<0.001（Student の t 検定）	
	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 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	22/32 例	42/60 例
	平均値 (標準偏差)	5.68 (2.39) 分	4.52 (2.68) 分
		p=0.09（Student の t 検定）	

表 2.7.3.3-19　投与から発作消失までの時間の要約（参考資料：公表文献）（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	評価項目	ミダゾラム 頬粘膜投与群 N	対照群 N
非対照試験			
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	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	5/8 例	–
	中央値	3.5 分	
	範囲	1～5 分	
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	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	16/19 例	–
	中央値	3 分	
	平均値 (標準偏差)	3.89 (2.22) 分	
	範囲	90～485 秒	

N：解析対象例数又は発作エピソードの回数（McIntyre et al., 2005、Scott et al., 1999）
(a) 実施医療機関、年齢、てんかんの診断、発熱の合併、抗てんかん薬の使用、前治療、及び試験治療前の発作持続時間により調整したロジスティック回帰分析により、ハザード比 0.7 及びその 95%信頼区間 [0.5, 0.9] 並びに p 値を算出した。

2.7.3.3.2.5 意識回復までの時間

国内第 3 相試験における意識回復までの時間を表 2.7.3.3-20 に示した。

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。意識回復までの時間の中央値は 7 分であった。

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）。

表 2.7.3.3-20　意識回復までの時間（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験、FAS）

試験の識別	評価項目		
SHP615-301 試験 (N=25)	イベントが発現した被験者〔n (%)〕	19 (76.0)	
	競合イベントが発現した被験者〔n (%)〕	6 (24.0)	
	観察打切りとなった被験者〔n (%)〕	0	
	意識回復の累積割合（%）	推定値	(95%信頼区間)
	1 分	8.0	(1.3, 22.9)
	2 分	24.0	(9.5, 42.1)
	3 分	32.0	(14.9, 50.6)
	5 分	40.0	(20.8, 58.5)
	6 分	44.0	(24.0, 62.4)
	7 分	56.0	(34.1, 73.2)
	10 分	60.0	(37.7, 76.5)
	30 分	68.0	(45.0, 83.0)
	1 時間	68.0	(45.0, 83.0)
	2 時間	76.0	(52.0, 89.1)
SHP615-302 試験 (N=2)	イベントが発現した被験者〔n (%)〕	2 (－)	
	競合イベントが発現した被験者〔n (%)〕	0 (－)	
	イベント発現までの時間：4 分、143 分		

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.5.1、及び SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Listing 16.2.6.6 を一部改変
意識回復までの時間は、SHP615 投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、SHP615 投与から、SHP615 投与後における意識の回復又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。意識回復をイベント、意識回復前のレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与を競合イベントとした。
意識回復の時間のデータがなく、かつ、SHP615 投与後 24 時間以内にレスキュー薬が投与されていない場合、意識回復までの時間は、SHP615 投与後 24 時間の間の退院までに eCRF に何らかの評価データが記録された最も遅い時点又は被験者が退院した時点をもって観察打切りとすることとした。

2.7.3.3.2.6 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（表 2.7.3.3-14）。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。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。

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）。

2.7.3.3.2.7 治療回ごとの効果

SHP615-302 試験に参加した 2 例は、2.7.3.3.2.1 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。

2.7.3.3.2.8 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。

2.7.3.3.2.9 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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 年齢

SHP615-301 試験における年齢区分別の奏効率を表 2.7.3.3-21 に示した。

SHP615-301 試験の FAS において、年齢区分別の奏効率は、3 ヵ月齢以上 1 歳未満で 100%（3/3 例）、1 歳以上 5 歳未満で 76.9%（10/13 例）、5 歳以上 10 歳未満で 85.7%（6/7 例）、10 歳以上 18 歳未満 50.0%（1/2 例）であった。

表 2.7.3.3-21　年齢区分別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS）

評価項目	区分（年齢）(a)	N	n (%)	95%信頼区間(b)
治療が奏効した被験者（奏効率）				
	全体	25	20 (80.0)	64.3, 95.7
	3 ヵ月齢以上 1 歳未満	3	3 (100)	29.2, 100
	1 歳以上 5 歳未満	13	10 (76.9)	46.2, 95.0
	5 歳以上 10 歳未満	7	6 (85.7)	42.1, 99.6
	10 歳以上 18 歳未満	2	1 (50.0)	1.3, 98.7

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.1.2 を一部改変
治療が奏効した被験者とは、（追加のレスキュー薬を要さずに）目に見える発作が SHP615 の単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかった被験者と定義した。
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。
(b) 両側 95%信頼区間は、全体集団の奏効率については Wald 信頼区間、部分集団別の奏効率については Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した。

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。

2.7.3.3.3.2 性別

SHP615-301 試験における性別の奏効率を表 2.7.3.3-22 に示した。

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）、女性で 75.0%（12/16 例）であった。

表 2.7.3.3-22　性別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS）

評価項目	区分（性別）	N	n (%)	95%信頼区間(a)
治療が奏効した被験者（奏効率）				
	全体	25	20 (80.0)	64.3, 95.7
	男性	9	8 (88.9)	51.8, 99.7
	女性	16	12 (75.0)	47.6, 92.7

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.1.2 を一部改変
治療が奏効した被験者とは、（追加のレスキュー薬を要さずに）目に見える発作が SHP615 の単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかった被験者と定義した。
(a) 両側 95%信頼区間は、全体集団の奏効率については Wald 信頼区間、部分集団別の奏効率については Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した。

2.7.3.3.3.3 てんかんの原因

SHP615-301 試験におけるてんかんの原因別の奏効率を表 2.7.3.3-23 に示した。

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）、特発性要因で 100%（4/4 例）、構造的要因で 33.3%（1/3 例）であった。代謝性要因の被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-23　てんかんの原因別の治療奏功（SHP615-301 試験、FAS）

評価項目	区分（てんかんの原因）	N	n (%)	95%信頼区間(a)
治療が奏効した被験者（奏効率）				
	全体	25	20 (80.0)	64.3, 95.7
	遺伝性	18	15 (83.3)	58.6, 96.4
	特発性	4	4 (100)	39.8, 100
	代謝性	0	–	–, –
	構造的	3	1 (33.3)	0.8, 90.6

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.1.2 を一部改変
治療が奏効した被験者とは、（追加のレスキュー薬を要さずに）目に見える発作が SHP615 の単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかった被験者と定義した。
(a) 両側 95%信頼区間は、全体集団の奏効率については Wald 信頼区間、部分集団別の奏効率については Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した。

2.7.3.3.3.4 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 2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.2）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（2.7.3.3.2.2）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頬粘膜投与群 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、ミダゾラム頬粘膜投与群で 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／ミダゾラム頬粘膜投与群）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、ミダゾラム頬粘膜投与群で 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／ミダゾラム頬粘膜投与群）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、ミダゾラム頬粘膜投与群で 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（図 2.7.3.7-4）、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）1.88、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

（1）臨床成績

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 を単回頬粘膜投与した。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。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。

(2) 薬物動態と年齢及び体重の関係に関する検討結果

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。

(3) 民族差の影響に関する検討結果

○ 体重の民族差

本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある内因性要因は、外国人小児と日本人小児における各年齢での体重差であると考えられた。そこで、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薬物動態、有効性及び安全性に民族差がみられる可能性は低いと考えられた。

○ 薬物動態の民族差

MID001試験及びSHP615-301試験の母集団薬物動態解析の結果、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（2.7.2.3.2.3）。

(4) 国内外でのガイドラインでの推奨用量からの検討結果

日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン2018」[4]及び日本小児神経学会の「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」[5]において、ミダゾラム頬粘膜投与の用量は0.3 mg/ kg

及び 0.2～0.5 mg/ kg とされている。また、海外のガイドライン[6]-[11]においては、ミダゾラム頬粘膜投与の用量は 0.2～0.5 mg/ kg の範囲とされている。一方、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[12]を基に体重あたりの用量で考えると、概ね 0.2～0.5 mg/ kg に重なると考えられた。また、海外のガイドライン[6][8][11]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」[4]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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤は、発作エピソードごとの治療のために単回投与する製剤として開発しており、効果の持続性及び耐薬性については該当しない。再発する発作エピソードに対して繰返し使用される場合の治療回ごとの効果については 2.7.3.3.2.7 に示した。

2.7.3.6 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] 中村舞、島袋陽子、須貝みさき、日暮憲道、廣瀬伸一、松岡剛司、大府正治．ミダゾラム頬粘膜投与が有効であった PCDH 関連てんかん（EFMR）の 1 例．てんかん研究．2011;29:415.

[3] 山村亮太、久我修二、脇田翔子、紀雅之、菅田哲治．小児注射薬用量早見表の作成と使用症例．薬事新報．2016;2964:1143-7.

[4] 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）

[5] 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）

[6] 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

[7] 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.

[8] 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.

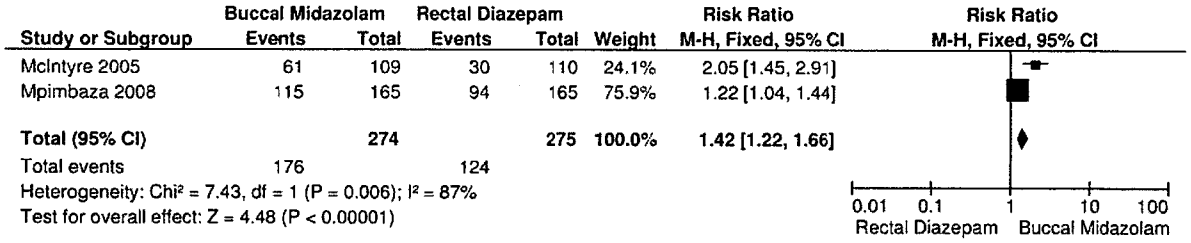
[9] Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17:3-23.

[10] 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.

[11] 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.

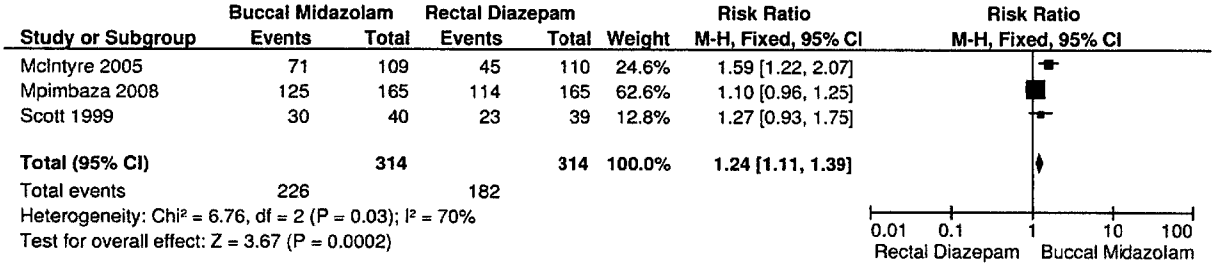
[12] 一般社団法人日本小児内分泌学会．身長・体重パーセンタイル 2000 年．2019 年 8 月 1 日閲覧．http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf.

2.7.3.7 付録



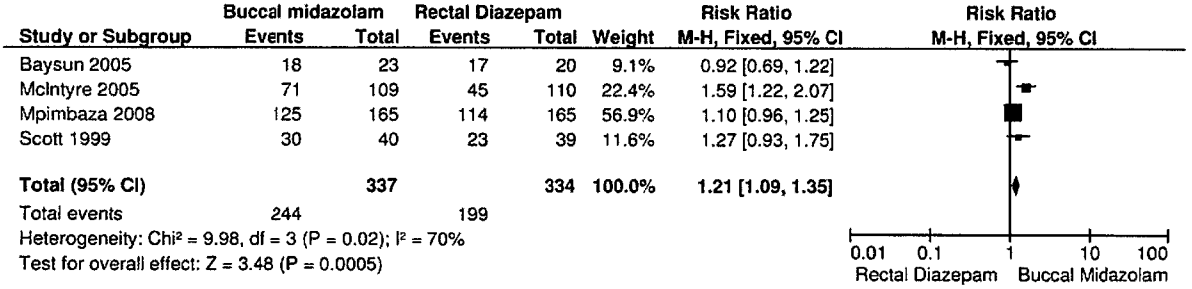
メタアナリシスの副次的アウトカムは「目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつその後 1 時間以内に発作の再発が認められないこと」とした。
複数の発作エピソードについて試験治療を受けた被験者が含まれる試験を解析に含めた。
出典：Meta-analysis report, 2010（5.3.5.3-1）Figure 3.2-2 から転載

図 2.7.3.7-1　ミダゾラム類粘膜投与と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—副次的評価項目



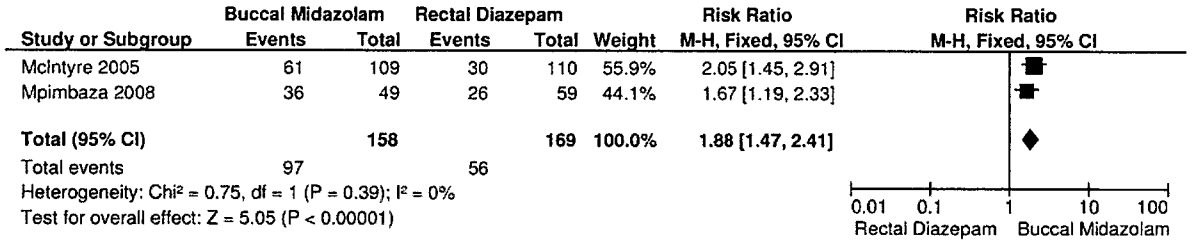
メタアナリシスの主要アウトカムは「目に見える発作が投与後 10 分以内に消失すること」とした。
複数の発作エピソードについて試験治療を受けた被験者が含まれる試験を解析に含めた。
出典：Meta-analysis report, 2010（5.3.5.3-1）Figure 3.2-1 から転載

図 2.7.3.7-2　ミダゾラム類粘膜投与と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—主要評価項目、主解析



メタアナリシスの主要アウトカムは「目に見える発作が投与後 10 分以内に消失すること」とした。
複数の発作エピソードについて試験治療を受けた被験者が含まれる試験を解析に含めた。
出典：Meta-analysis report, 2010（5.3.5.3-1）Figure 3.2-4 から転載

図 2.7.3.7-3　ミダゾラム類粘膜投与と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—主要評価項目、感度解析



メタアナリシスの副次的アウトカムは「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」とした。
複数の発作エピソードについて試験治療を受けた被験者が含まれる試験を解析に含めた。
出典：Meta-analysis report, 2010（5.3.5.3-1）Figure 3.2-3 から転載

図 2.7.3.7-4　ミダゾラム類粘膜投与と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—副次的評価項目の部分集団解析

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
国内第 3 相試験（評価資料）						
SHP615-301 試験 （日本） [5.3.5.2-1]	非無作為化、非盲検、非対照試験 医療機関内	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 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）	SHP615 頬粘膜投与 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	SHP615 頬粘膜投与：25 例 男性 9 例／女性 16 例 平均年齢（SD）：4.63（4.033）歳 年齢中央値：2.80 歳 3 ヵ月齢以上 1 歳未満： 12.0% (n=3) 1 歳以上 5 歳未満　：52.0% (n=13) 5 歳以上 10 歳未満　：28.0% (n=7) 10 歳以上 18 歳未満：　8.0% (n=2)	a. 主要：治療が奏効した（目に見える発作が単回投与後 10 分以内に消失し、かつ目に見える発作が単回投与後 30 分間認められない）被験者の割合（奏効率） b. 単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合 c. 発作消失までの時間〔発作消失した累積割合の推定値（両側 95% CI）〕 d. 意識回復までの時間〔意識回復した累積割合の推定値（両側 95% CI）〕 e. 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、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 f. 治療が奏効しない被験者の割合	a. 奏効率 80.0%（20/25 例）、奏効率の両側 95% CI [64.3, 95.7]%、p<0.001（事前に設定した閾値奏効率 30%との比較、Wald 検定） b. 68.0%（17/25 例）、36.0%（9/25 例）、32.0%（8/25 例） c. 投与後 1、5、10 分以内：20.0%（[7.1, 37.6]%）、64.0%（[41.4, 79.8]%）、84.0%（[60.8, 94.1]%）；追加のレスキュー薬投与を要することなく発作消失した被験者：21/25 例（84.0%） d. 投与後 1、2、5、10、30 分、2 時間以内：8.0%（[1.3, 22.9]%）、24.0%（[9.5, 42.1]%）、40.0%（[20.8, 58.5]%）、60.0%（[37.7, 76.5]%）、68.0%（[45.0, 83.0]%）、76.0%（[52.0, 89.1]%）；追加のレスキュー薬投与を要することなく意識回復した被験者：19/25 例（76.0%） e. 及び f. いずれも 16.0%（4/25 例）[1.6, 30.4]%

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
SHP615-302 試験 （日本） [5.3.5.2-2]	非無作為化、非盲検、非対照試験 医療機関外	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 6 ヵ月齢超 18 歳未満	SHP615 頬粘膜投与 2.5 mg： 6 ヵ月齢以上 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	SHP615 頬粘膜投与：2 例 男性 2 例 年齢：[redacted] 及び [redacted] 歳 5 歳以上 10 歳未満　：2 例	a. 主要：治療が奏効した（目に見える発作が単回投与後 10 分以内に消失し、かつ目に見える発作が単回投与後 30 分間認められない）被験者の割合（奏効率） b. 単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合 c. 発作消失までの時間 d. 意識回復までの時間 e. 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、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 f. 治療が奏効しない被験者の割合 g. SHP615 の治療満足度	a. 2/2 例 b. 2/2 例、1/2 例、1/2 例 c. 1 分、2 分 d. 4 分、143 分 e. 0/2 例 f. 0/2 例 g. 被験者 2 例の介護者に聴取した回答： 治療の利便性＝「とても便利である」2 例、 満足度＝「とても満足している」1 例、「満足している」1 例、 投与のしやすさ＝「簡単である」2 例、 SHP615 による治療の継続希望の有無＝「はい」（継続希望）2 例

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
海外比較対照試験（公表文献：参考資料）						
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	無作為化、単盲検（患者）、比較対照試験 医療機関内	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳	BM 又は RD （～0.5 mg/kg） 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 男性 84 例／女性 81 例 RD：165 例 男性 82 例／女性 83 例 年齢中央値（四分位範囲） BM：17.0（10.5, 30.0）ヵ月齢 RD：18.0（11.5, 36.0）ヵ月齢	a. 主要：治療無効（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）の割合及び相対リスク b. 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合及び相対リスク（RD／BM） c. 投与から発作消失までの時間〔中央値（四分位範囲）〕 d. 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（発作が再発した被験者の割合） e. 発作消失後 24 時間以内の発作再発までの時間（中央値） f. 保護者の治療選好性：好ましい投与経路と回答した保護者の割合	a. 全体集団 BM：30.3%（50/165 例） RD：43.0%（71/165 例） 相対リスク 1.42（95% CI [1.06, 1.90]、p=0.016） 非マラリア患者集団 BM：26.5%（13/49 例） RD：55.9%（33/59 例） 相対リスク 2.11（95% CI [1.26, 3.54]、p=0.002） b. BM：75.8%（125/165 例） RD：69.1%（114/165 例） 相対リスク 0.91（95% CI [0.80, 1.04]、p=0.175） c. BM：4.75（3.02, 6.52）分 RD：4.35（2.72, 6.58）分 （p=0.518） d. BM：39.1% RD：46.3% e. BM：5.11 時間 RD：1.81 時間 （p=0.001） f. BM が好ましい：56% RD が好ましい：34%

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	無作為化、非盲検、比較対照試験 医療機関内	急性発作を有する 6 ヵ月齢以上	BM 又は RD（約 0.5 mg/kg） 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） 男性 59 回／女性 50 回 RD：85 例（発作 110 回） 男性 64 回／女性 46 回 年齢中央値（四分位範囲） BM：2（1, 5）歳 RD：3（1, 6）歳	a. 主要：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） b. 全発作エピソードに対して 10 分以内に消失した発作の割合 c. 投与から発作消失までの時間〔中央値（四分位範囲）〕	a. BM：56%（61/109 回） RD：27%（30/110 回） 差 29%（95% CI [16, 41]%、オッズ比 4.1、95% CI [2.2, 7.6]、p<0.001） b. BM：65%（71/109 回） RD：41%（45/110 回） 差 24%（95% CI [11, 37]%、p<0.001） c. BM：8（5, 20）分 RD：15（5, 31）分 （ハザード比 0.7、95% CI [0.5, 0.9]、p=0.01）
Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	無作為化、非盲検、比較対照試験 医療機関外	持続性発作を有する 5～22 歳	BM 又は RD： 10 mg 単回投与	18 例(b)（発作 79 回） 男性 9 例／女性 9 例 BM：14 例（発作 40 回） RD：14 例（発作 39 回） 年齢範囲：5～19 歳 10 歳以上：16/18 例（89%）	a. 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 b. 投与から発作消失までの時間〔中央値（四分位範囲）〕	a. BM：75%（30/40 回） RD：59%（23/39 回） （p=0.16） b. BM：6（4, 10）分 RD：8（4, 12）分 （p=0.31）

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	擬似無作為化（非標準的）、非盲検、比較対照試験 医療機関内	発作を有する	BM： 0.25 mg/kg RD： 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 男性 11 例／女性 12 例 RD：20 例 男性 11 例／女性 9 例 平均年齢（SD） BM：3.87（3.39）歳 RD：2.85（3.13）歳 年齢範囲 BM：2 ヵ月齢～12 歳 RD：4 ヵ月齢～9 歳	a. 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合 b. 投与から発作消失までの時間（投与後の一定時間内に発作が消失した被験者の割合として評価）	a. BM：78%（18/23 例） RD：85%（17/20 例） （p>0.05） b. 3 分以内 BM：67%（12/18 例） RD：59%（10/17 例） 3～5 分以内 BM：17%（3 例） RD：23.5%（4 例） 5～10 分以内 BM：17%（3 例） RD：18%（3 例） （p>0.05）

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	無作為化、非盲検、比較対照試験 医療機関内	急性持続性発作を有する 3 ヵ月齢以上	BM (a)（0.3～0.5 mg/kg）又は RD（0.5 mg/kg） 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 男性 26 例／女性 23 例 RD：49 例 男性 32 例／女性 17 例 年齢中央値 BM：24 ヵ月齢 RD：48 ヵ月齢 1 歳未満：15 例（15%） 1～5 歳： 59 例（60%） 6～12 歳：24 例（25%）	a. 主要：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 b. 投与からすべての発作が消失するまでの時間（投与後の一定時間内に発作が消失した被験者の割合として評価） c. 投与からすべての発作が消失するまでの時間（中央値） d. 利便性：投薬の準備にかかった時間（中央値） e. 保護者の治療選好性：治療及び投与経路に満足と回答した保護者の割合	a. BM：100%（49/49 例） RD：82%（40/49 例） (p<0.001) b. BM：5 分以内に 49 例全例の発作が消失 RD：8 分以内に 49 例全例の発作が消失〔5 分以内：82%（40 例）〕 c. BM：4 分 RD：5 分 （p<0.001） d. BM：2 分 RD：3 分 （p<0.001） e. BM：94% RD：14% （p<0.001）

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	無作為化、非盲検、比較対照試験 医療機関内	発作を有する	BM：0.2 mg/kg IVD：0.3 mg/kg 単回投与	120 例 BM：60 例 男性 42 例／女性 18 例 IVD：60 例 男性 40 例／女性 20 例 平均年齢（SD） BM：30.4（38.1）ヵ月齢 IVD：45.3（45.4）ヵ月齢	a. 主要：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 b. 投与から発作消失までの時間〔平均値（SD）〕 c. 投与開始までに要した時間〔平均値（SD）〕 d. 発作に気づいてから発作消失まで（上記 c+b）の時間〔平均値（SD）〕	a. BM：85%（51/60 例） IVD：93.3%（56/60 例） （p=0.142） b. BM：1.6902（0.93）分 IVD：1.1304（0.5）分 （p<0.001） c. BM：0.9733（0.23）分 IVD：2.067（0.841）分 （p<0.001） d. BM：2.3922（1.04）分 IVD：2.982（1.01）分 （p=0.004）
Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	無作為化、非盲検、比較対照試験 医療機関内	持続性発作を有する 6 ヵ月齢～14 歳	BM (a)： 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 男性 14 例／女性 18 例 IVD：60 例 男性 37 例／女性 23 例 平均年齢 BM：18.4 ヵ月齢 IVD：17.1 ヵ月齢	a. 主要：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 b. 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 c. 1 回目投与から 1 回目投与後の発作消失までの時間〔平均値（SD）〕 d. 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〔平均値（SD）〕	a. BM：40%（13/32 例） IVD：40%（24/60 例） （p=0.9） b. BM：68.8%（22/32 例） IVD：70%（42/60 例） （p=0.9） c. BM：3.76（0.39）分 IVD：2.25（0.40）分 （p<0.001） d. BM：5.68（2.39）分 IVD：4.52（2.68）分 （p=0.09）

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
海外非対照試験（公表文献：参考資料）						
Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	非無作為化、非盲検、非対照試験 医療機関内	重度の熱帯熱マラリアで発作を有する 6 ヵ月齢～13 歳	BM、IVM 又は IMM： 0.3 mg/kg 単回投与	33 例 BM：8 例 男性 4 例／女性 4 例 IVM：13 例 男性 5 例／女性 8 例 IMM：12 例 男性 5 例／女性 7 例 年齢中央値（範囲） BM：26 ヵ月齢（7～64 ヵ月齢） IVM：27 ヵ月齢（7～39 ヵ月齢） IMM：25 ヵ月齢（9～96 ヵ月齢）	a. 主要：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） b. 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合 c. 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〔中央値（範囲）〕	a. BM：40% IVM：46% IMM：50% b. BM：63%（5/8 例） IVM：100%（13/13 例） IMM：75%（9/12 例） c. BM：3.5 分（1～5 分） IVM：2 分（1～6 分） IMM：5 分（1～5 分）
Frelih et al., 2007 （スロベニア） [5.3.5.2-4]	非盲検、非対照試験 医療機関外及び医療機関内	重症型てんかんを有する	BM： 0.4 mg/kg： <20 kg 0.2 mg/kg： ≥20 kg 単回投与	42 例 医療機関外 34 例 男性 17 例／女性 17 例 医療機関内 8 例 男性 3 例／女性 5 例 平均年齢：8 歳 年齢範囲：3～24 歳	a. 発作が消失した被験者の割合 b. 保護者の治療選好性：RD より BM が好ましいと回答した保護者の割合	a. 医療機関外 82.5% 医療機関内 100% b. 92%（質問票に回答があった 12 例の保護者うち 11 例の保護者）
Wilson et al., 2004 （英国） [5.3.5.2-5]	非盲検、レトロスペクティブ電話調査、非対照試験 医療機関外	持続性発作の既往を有する	BM 又は INM： 0.2 mg/kg 単回投与	40 例 公表文献中に性別の記載なし BM：約 20 例 INM：約 20 例(c) 年齢範囲：3～21 歳	a. 発作の消失に対して有効であった被験者の割合 b. 保護者の治療選好性：RD に比べてミダゾラム投与（INM 又は BM）のほうが好ましいと回答した家族の割合	a. 83%（33/40 例） b. 83%（RD の使用経験のある 24 例の家族のうち 20 例の家族）

表 2.7.3.7-1　SHP615 の有効性評価に使用した臨床試験の結果（続き）

試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験デザイン 及び対照の種類 試験環境	主な選択基準	投与群 投与量	解析対象例数（発作回数） 性別、年齢	主な有効性の評価項目	有効性の結果
Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	非盲検、非対照試験 医療機関内	持続性発作を有する	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 男性 9 例／女性 10 例 平均年齢（SD）：3.76（4.48）歳 年齢範囲：1 ヵ月齢～15 歳	a. 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 b. 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	a. 84.2%（16/19 例） b. 中央値 3 分、平均値（SD） 3.89（2.22）分、範囲 90～485 秒

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、
CI：信頼区間、SD：標準偏差

(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。

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3 臨床検査値の評価 37
2.7.4.3.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験） 37
2.7.4.3.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験） 37
2.7.4.3.3 海外臨床試験（公表文献：参考資料） 37
2.7.4.4 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 37
2.7.4.4.1 バイタルサイン 37
2.7.4.4.2 安全性に関連する他の観察項目 39
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 39
2.7.4.5.1 内因性要因 39
2.7.4.5.2 外因性要因 42
2.7.4.5.3 薬物相互作用 42
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 43
2.7.4.5.5 過量投与 43
2.7.4.5.6 薬物乱用 43
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 43
2.7.4.5.8 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 43
2.7.4.6 市販後データ 43
2.7.4.7 参考文献 44
2.7.4.8 付録 44

表

表 2.7.4.1-1　SHP615 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧 6
表 2.7.4.1-2　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）〕 7
表 2.7.4.1-3　安全性評価に使用した解析対象集団及びその定義 9
表 2.7.4.1-4　安全性評価項目 10
表 2.7.4.1-5　有害事象の収集期間 10

表 2.7.4.1-6　有害事象の評価対象 11
表 2.7.4.1-7　有害事象の治験薬との因果関係の判定基準 11
表 2.7.4.1-8　有害事象の重症度の分類・定義 11
表 2.7.4.1-9　使用した MedDRA のバージョン 12
表 2.7.4.1-10　SHP615 投与で特に注目すべき有害事象の定義 12
表 2.7.4.1-11　SHP615 の曝露状況（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 13
表 2.7.4.1-12　ミダゾラム類粘膜投与の曝露状況〔海外臨床試験（公表文献）〕 15
表 2.7.4.1-13　対照薬の曝露状況〔海外比較対照試験（公表文献）〕 16
表 2.7.4.1-14　年齢区分別の人口統計学的特性（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.1-15　年齢区分別のベースラインの疾患特性（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4.1-16　年齢区分別のてんかんの診断名（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-17　年齢区分別の人口統計学的特性〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 21
表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性〔海外比較対照試験（公表文献）〕 22
表 2.7.4.2-1　有害事象の年齢区分別の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-3　有害事象の重症度別の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-4　有害事象の発現時期別の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-5　有害事象の一覧（SHP615-302 試験、安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-6　有害事象の年齢区分別の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 28
表 2.7.4.2-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 28
表 2.7.4.2-8　有害事象の重症度別の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 29
表 2.7.4.2-9　重度の有害事象の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 29
表 2.7.4.2-10　ミダゾラム類粘膜投与の安全性〔海外臨床試験（公表文献）〕 30
表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-13　治験中止に至った有害事象の年齢区分別の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕 34

表 2.7.4.2-14　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）..... 35
表 2.7.4.2-15　器官別大分類別有害事象の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕..... 35
表 2.7.4.4-1　臨床的に問題となるバイタルサイン（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）..... 38

図

図 2.7.4.5-1　外国人及び日本人の小児・青少年における年齢と体重の関係（男子）..... 41
図 2.7.4.5-2　外国人及び日本人の小児・青少年における年齢と体重の関係（女子）..... 42

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration-time curve（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）
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）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
IMM	intramuscular midazolam（ミダゾラム筋肉内投与）
INM	intranasal midazolam（ミダゾラム鼻腔内投与）
ITT	intention to treat（－）
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	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version（ICH 国際医薬用語集日本語版）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
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）
SD	standard deviation（標準偏差）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に使用した試験

本製造販売承認申請の臨床データパッケージにおいてSHP615（以下、本剤）の安全性評価に使用した臨床試験の一覧を表2.7.4.1-1及び表2.7.4.1-2〔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（2.7.3.1.2）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。

国内第3相試験2試験及び海外臨床試験（公表文献）11試験について、デザイン上の特徴及び重要な試験結果を2.7.3.2に示した。また、薬物動態試験である海外第2相試験1試験については、デザイン上の特徴及び重要な試験結果を2.7.2.2.1に示した。

表 2.7.4.1-1　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 2.7.4.1-2　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 2.7.4.1-2　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。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

安全性評価に使用した試験のうち、国内外の臨床試験 3 試験〔SHP615-301 試験、SHP615-302 試験（以上、評価資料）及び MID001 試験（参考資料）〕の安全性データの評価方法を以下に示した。

（1） 安全性評価に使用した解析対象集団

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）の安全性評価に使用した解析対象集団及びその定義を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　安全性評価に使用した解析対象集団及びその定義

区分	試験	安全性評価に使用した解析対象集団	定義
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	安全性解析対象集団	SHP615 の単回投与を受けたすべての被験者（電子症例報告書における治験薬投与記録が投与完了又は投与未完了のいずれかを問わない）
	SHP615-302 試験		
海外試験（参考）	MID001 試験	ITT（安全性）解析対象集団	SHP615 頬粘膜投与を受けたすべての被験者（治験実施計画書の規定に違反したすべての被験者も含む）

ITT：intention to treat

（2） 安全性評価項目

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）の安全性評価項目を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4　安全性評価項目

区分	試験	安全性評価項目
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	主要安全性評価項目：SHP615 投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制とし、以下の評価指標を含む： ・投与 10 及び 30 分後、並びに 4、6 及び 24 時間後に測定した酸素飽和度の 92%未満への持続的低下〔すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2 分以上にわたり、室内気で 92%未満〕 ・補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加 副次的安全性評価項目： ・誤嚥性肺炎 ・Riker 鎮静－興奮スケールによる鎮静度又は興奮度 ・治験薬投与後に発現した有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、酸素飽和度及び心電図の発現頻度／モニタリング ・頬粘膜刺激の発生
	SHP615-302 試験	主要安全性評価項目：SHP615 投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制とし、以下の評価指標を含む： ・投与 30 分後*、並びに 1、4、6 及び 24 時間後に測定した酸素飽和度の 92%未満への持続的低下〔すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2 分以上にわたり、室内気で 92%未満〕 *：可能な場合に実施。 ・補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加 副次的安全性評価項目： ・誤嚥性肺炎 ・Riker 鎮静－興奮スケールによる鎮静度又は興奮度 ・治験薬投与後に発現した有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、酸素飽和度及び心電図の発現頻度／モニタリング ・頬粘膜刺激の発生
海外試験（参考）	MID001 試験	治験薬投与後に発現した有害事象、バイタルサイン（呼吸抑制の評価を含む）、頬粘膜局所の忍容性

（3）有害事象の評価方法

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）における有害事象の収集期間を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5　有害事象の収集期間

区分	試験	有害事象の収集期間
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	てんかん重積状態を発現した患者が医療機関に到着し同意文書に署名してから、又は患者が事前に同意文書に署名していた場合はその患者が医療機関でてんかん重積状態の評価と治療を受け始めてから、規定の追跡調査期間（投与後 1 週間）まで。
	SHP615-302 試験	発作が発現した時点から、規定の追跡調査期間（投与後 1 週間）まで。
海外試験（参考）	MID001 試験	手術を実施する医療機関への入院期間中、及び投与後 7 日間（医療担当者へ報告された場合）。

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）における有害事象の評価対象を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-6　有害事象の評価対象

区分	試験	有害事象の評価対象
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	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。
	SHP615-302 試験	
海外試験（参考）	MID001 試験	治験薬投与後に発現した有害事象

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）における有害事象の治験薬との因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7　有害事象の治験薬との因果関係の判定基準

区分	試験	因果関係を問わない（有害事象）	
		因果関係を否定できる	因果関係を否定できない（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	・関連なし	・関連あり
	SHP615-302 試験	・関連なし	・関連あり
海外試験（参考）	MID001 試験	・多分関連なし（Unlikely） ・関連なし（Unrelated）	・明らかに関連あり（Definite） ・多分関連あり（Probable） ・関連あるかもしれない（Possible）

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）における有害事象の重症度の分類・定義を表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-8　有害事象の重症度の分類・定義

区分	試験	分類・定義
国内試験（評価）	SHP615-301 試験 SHP615-302 試験	軽度：　通常は一過性で、最小限の処置又は治療的介入のみを必要とすることがある有害事象。当該事象は一般に日常生活の通常の活動の妨げとはならない。 中等度：　通常は特定の治療的介入によって軽減される有害事象。当該事象は日常生活の通常の活動を妨げ、不快感をもたらすが、被験者に対する危害の重大又は永続的なリスクはもたらさない。 重度：　日常生活の通常の活動の妨げとなる、臨床状態に重大な影響を及ぼす又は集中的な治療的介入を要することのある有害事象。
海外試験（参考）	MID001 試験	軽度：　事象又は症状を自覚しているが，容易に耐えられるもの。 中等度：　通常の活動に支障をきたす又は低下させる程度の不快感をもたらすもの。 重度：　通常の活動を不可能にする及び／又は被験者の生命にリスクをもたらす重大な機能障害。

国内外の臨床試験 3 試験（評価資料及び参考資料）では、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。各試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　使用した MedDRA のバージョン

区分	試験	使用した MedDRA のバージョン
国内試験（評価）	SHP615-301 試験	MedDRA/J ver. 20.0
	SHP615-302 試験	MedDRA/J ver. 20.0
海外試験（参考）	MID001 試験	MedDRA/J ver. [redacted]

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MedDRA/J：ICH 国際医薬用語集日本語版

（4）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及び頬粘膜刺激に関連する有害事象について検討した。

本剤投与で特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.1-10 に示した。

表 2.7.4.1-10　SHP615 投与で特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	定義（以下の基本語(a)に該当する有害事象(b)）
呼吸抑制に関連する有害事象	呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、心停止、心肺停止
頬粘膜刺激に関連する有害事象	口内炎、口腔内痛、口腔内潰瘍形成

(a) SHP615-301 試験：MedDRA/J ver. 20.0、SHP615-302 試験：MedDRA/J ver. 20.0、MID001 試験：MedDRA/J ver. [redacted]
(b) 海外臨床試験（公表文献）についてはこの限りではない。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 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。

安全性解析対象集団における本剤の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示した。

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。

表 2.7.4.1-11　SHP615 の曝露状況（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2)	全体 (N=25)
SHP615 の投与〔n (%)〕					
完了	3 (100)	13 (100)	7 (100)	1 (50.0)	24 (96.0)
未完了	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
投与量（mg）					
n	3	13	7	1	24
平均値（標準偏差）	2.50 (0.000)	5.00 (0.000)	7.50 (0.000)	10.00 (-)	5.63 (1.843)
中央値	2.50	5.00	7.50	10.00	5.00
最小値、最大値	2.5, 2.5	5.0, 5.0	7.5, 7.5	10.0, 10.0	2.5, 10.0

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.7
電子症例報告書に投与完了が記録されている場合、予定投与量を投与量とした。
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。

2.7.4.1.2.2 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。

2.7.4.1.2.3 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。

2.7.4.1.2.4 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類粘膜投与の曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示した。

発作を有する外国人小児被験者にミダゾラムを類粘膜投与した海外臨床試験（公表文献）11 試験の大半では、1 回の発作に対してのみミダゾラムが類粘膜投与された。しかし、少数の試験では、発作を再発した患者を試験に再組入れしたため、単回投与を 2 回以上行ったことになる。発作回数（すなわち、再投与の回数）ごとの投与例数が明らかにされていない文献もあるが、単回投与への全般的な曝露状況は総発作回数（投与回数）で示されている。また、2 試験（Tonekaboni et al., 2012、Kutlu et al., 2003）では、1 回目の投与後 5 分以内に発作が消失しない場合、同じ用法・用量で 2 回目が投与された。

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 以下が単回類粘膜投与された。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）単回類粘膜投与された（各被験者のミダゾラム再投与回数は明示されていない）。

外国人小児被験者約 524 例に対するミダゾラムの単回類粘膜投与の投与回数は合計約 567 回であり、このうち、355 回は年齢区分別の固定用量であった。

表 2.7.4.1-12　ミダゾラム類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〔ミダゾラム類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〔ミダゾラム類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。ミダゾラム類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) ミダゾラム類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 2.7.4.1-13 に示した。

表 2.7.4.1-13　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。

2.7.4.1.2.5 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。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 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年齢区分別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

安全性解析対象集団 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、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（33.3%）、1 歳以上 5 歳未満：4/13 例（30.8%）、5 歳以上 10 歳未満：3/7 例（42.9%）、10 歳以上 18 歳未満：1/2 例（50.0%）〕。

体重の平均値（標準偏差）は、3 ヵ月齢以上 1 歳未満（3 例）で 9.08（2.553）kg、1 歳以上 5 歳未満（13 例）で 12.02（1.662）kg、5 歳以上 10 歳未満（7 例）で 20.81（4.675）kg、10 歳以上 18 歳未満（2 例）で 23.25（6.576）kg であった。体重が 5 kg 以下の被験者はいなかった（範囲：6.2～28.4 kg）。

表 2.7.4.1-14　年齢区分別の人口統計学的特性（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
特性	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2)	全体 (N=25)
n (%) (b)	3 (12.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	2 (8.0)	25 (100)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	0.67 (0.321)	2.56 (0.784)	7.26 (1.377)	14.80 (3.677)	4.63 (4.033)
中央値	0.80	2.70	7.60	14.80	2.80
最小値、最大値	0.3, 0.9	1.4, 4.4	5.3, 8.9	12.2, 17.4	0.3, 17.4
性別〔n (%)〕(c)					
男性	1 (33.3)	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	9 (36.0)
女性	2 (66.7)	9 (69.2)	4 (57.1)	1 (50.0)	16 (64.0)
人種〔n (%)〕(c)					
アジア人	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
民族〔n (%)〕(c)					
ヒスパニック又はラテン系以外	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
体重（kg）					
平均値（標準偏差）	9.08 (2.553)	12.02 (1.662)	20.81 (4.675)	23.25 (6.576)	15.03 (5.824)
中央値	10.30	12.00	20.60	23.25	13.40
最小値、最大値	6.2, 10.8	9.5, 15.0	14.8, 28.4	18.6, 27.9	6.2, 28.4
身長（cm）					
平均値（標準偏差）	71.10 (9.789)	88.45 (4.278)	112.60 (11.274)	129.00 (7.778)	96.38 (18.187)
中央値	76.50	88.00	114.40	129.00	90.00
最小値、最大値	59.8, 77.0	81.7, 98.0	94.5, 126.8	123.5, 134.5	59.8, 134.5
BMI（kg/m^2）					
平均値（標準偏差）	17.67 (0.513)	15.30 (1.286)	16.22 (0.737)	13.81 (2.282)	15.73 (1.466)
中央値	17.60	15.24	15.97	13.81	15.74
最小値、最大値	17.2, 18.2	13.1, 17.3	15.5, 17.7	12.2, 15.4	12.2, 18.2

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.1.1 を一部改変
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。
(b) 割合は全体の症例数を分母として算出した。
(c) 割合は各年齢区分の症例数を分母として算出した。

安全性解析対象集団における年齢区分別のベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-15 に、てんかんの診断名を表 2.7.4.1-16 に示した。

安全性解析対象集団 25 例の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が 14 例（56.0%）、てんかんが 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。

表 2.7.4.1-15　年齢区分別のベースラインの疾患特性
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
特性	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2)	全体 (N=25)
てんかん罹患期間（年）(b)					
平均値（標準偏差）	0.50 (0.400)	2.07 (0.908)	6.17 (1.935)	7.55 (5.303)	3.47 (2.866)
中央値	0.50	2.00	6.70	7.55	2.40
最小値、最大値	0.1, 0.9	0.4, 4.1	3.2, 8.5	3.8, 11.3	0.1, 11.3
てんかん診断日から同意取得日までの期間（年）(c)					
平均値（標準偏差）	0.47 (0.404)	1.54 (0.841)	5.44 (1.607)	7.55 (5.303)	2.98 (2.759)
中央値	0.40	1.60	5.30	7.55	2.10
最小値、最大値	0.1, 0.9	0.4, 3.0	3.2, 7.8	3.8, 11.3	0.1, 11.3
てんかんの主な原因〔n (%)〕					
遺伝性	1 (33.3)	10 (76.9)	6 (85.7)	1 (50.0)	18 (72.0)
特発性	1 (33.3)	2 (15.4)	1 (14.3)	0	4 (16.0)
代謝性	0	0	0	0	0
構造的	1 (33.3)	1 (7.7)	0	1 (50.0)	3 (12.0)
投与前の意識消失〔n (%)〕					
あり	3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
なし	0	0	0	0	0
投与前の発作の頻度／持続時間〔n (%)〕					
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	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (28.6)	1 (50.0)	9 (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	0	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	8 (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	2 (66.7)	4 (30.8)	2 (28.6)	0	8 (32.0)
発作の発症から SHP615 投与までの時間（分）					
平均値（標準偏差）	49.3 (58.77)	21.5 (24.05)	14.7 (22.31)	0.0 (0.00)	21.2 (29.16)
中央値	27.0	8.0	5.0	0.0	5.0
最小値、最大値	5, 116	0, 68	0, 63	0, 0	0, 116

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.2.1 を一部改変
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。
(b) 同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。
(c) 同意取得日からてんかんの診断日を引いて算出した。

表 2.7.4.1-16　年齢区分別のてんかんの診断名（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615				
	年齢区分(a)				
器官別大分類 基本語	3 ヵ月齢以上 1 歳未満 (N=3) n (%)	1 歳以上 5 歳未満 (N=13) n (%)	5 歳以上 10 歳未満 (N=7) n (%)	10 歳以上 18 歳未満 (N=2) n (%)	全体 (N=25) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (33.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	0	14 (56.0)
乳児重症ミオクロニーてんかん	1 (33.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	0	14 (56.0)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
細菌性髄膜炎	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
神経系障害	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (42.9)	2 (100)	11 (44.0)
てんかん	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	8 (32.0)
部分発作	0	1 (7.7)	1 (14.3)	0	2 (8.0)
レノックス・ガストー症候群	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.4.2.3 を一部改変
診断名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は全体での頻度順に並べた。
年齢区分別及び全体の各集計において、各被験者は、器官別大分類につき 1 回及び基本語につき 1 回カウントした。
(a) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。

SHP615-301 試験では前治療薬（治験薬投与日前 30 日以内に受けたすべての治療薬）及び併用薬（治験薬投与から追跡調査期間の終了を含む時点までに用いられたすべての治療薬）の使用状況を調査し、安全性解析対象集団を対象として集計した。このうち、抗けいれん薬の使用状況について以下に示した。

安全性解析対象集団 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。多く使用された前治療抗けいれん薬は、予防投与がクロバザム（68.0%、17 例）及びバルプロ酸ナトリウム（64.0%、16 例）であり、レスキュー投与がジアゼパム（36.0%、9 例）及びミダゾラム（32.0%、8 例）であった。

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。併用が多かった抗けいれん薬は、予防投与がクロバザム（68.0%、17 例）及びバルプロ酸ナトリウム（64.0%、16 例）であり、レスキュー投与がミダゾラム（36.0%、9 例）及びジアゼパム（28.0%、7 例）であった。

2.7.4.1.3.2 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 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。

てんかんの発症日から同意取得日（てんかん罹患期間）は 2 例とも 5.3 年であった。また、てんかん診断日から同意取得日までの期間は、被験者番号の若い順に、それぞれ 4.7 及

び 4.8 年であり、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、てんかんの診断名（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」被験者が 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」被験者が 1 例（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。発作の発症から本剤投与までの時間はそれぞれ 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。

本剤投与対象となった発作を発症した時点では 2 例とも入院しておらず、発作の発症から治験実施医療機関へ入院するまでの時間はそれぞれ 122 分（てんかん患者）及び 49 分（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であり、本剤投与から退院までの時間はそれぞれ 6.2 時間（てんかん患者）及び 43.9 時間（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。

安全性解析対象集団 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。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る被験者又は併用した被験者はいなかった。

2.7.4.1.3.3 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年齢区分別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-17 に示した。

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。

表 2.7.4.1-17　年齢区分別の人口統計学的特性
〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

	SHP615			
	年齢区分			
特性	3 ヵ月齢以上 2 歳未満 (N=20)	2 歳以上 11 歳以下 (N=22)	12 歳以上 18 歳未満 (N=11)	全体 (N=53)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	1.27 (0.56)	5.64 (2.65)	14.91 (1.70)	5.91 (5.38)
中央値	1.50	5.00	15.00	4.00
最小値、最大値	0.30, 1.90	2.00, 11.00	12.00, 17.00	0.30, 17.00
性別〔n (%)〕				
男性	14 (70)	15 (68.2)	10 (90.9)	39 (73.6)
女性	6 (30)	7 (31.8)	1 (9.1)	14 (26.4)
人種〔n (%)〕				
白人	20 (100)	20 (90.9)	10 (90.9)	50 (94.3)
黒人	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
アジア人	0	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (3.8)
その他	0	0	0	0
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	10.2 (2.2)	22.7 (8.4)	64.8 (17.6)	26.7 (22.6)
中央値	10.0	22.0	64.0	18.0
最小値、最大値	6.0, 14.0	13.0, 48.0	39.0, 98.0	6.0, 98.0
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	78.5 (9.5)	117.5 (15.0)	170.1 (11.8)	113.8 (36.2)
中央値	80.0	122.0	170.0	107.0
最小値、最大値	57.0, 92.0	96.0, 146.0	153.0, 186.0	57.0, 186.0
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	16.51 (2.35)	15.86 (2.35)	22.15 (4.54)	17.41 (3.78)
中央値	15.95	15.05	20.50	16.00
最小値、最大値	13.50, 21.90	13.40, 22.50	16.40, 28.70	13.40, 28.70

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.1.5.1 を一部改変

2.7.4.1.3.4 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

（1）海外比較対照試験

海外比較対照試験 7 試験のうち、Scott の試験（Scott et al., 1999）を除く 6 試験が医療機関で実施された。Scott の試験（Scott et al., 1999）は、療養センターで実施された。

海外比較対照試験（公表文献）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-18 に示した。

人口統計学的特性は、いずれの試験でも投与群間で大きな違いは認められなかった。海外比較対照試験 7 試験全体の年齢範囲は、2 ヵ月齢～19 歳であった。Scott の試験（Scott et al., 1999）を除く 6 試験では、大半の被験者が 5 歳未満であった。Scott の試験（Scott et al., 1999）では、大半（18 例中 16 例）の被験者が 10 歳以上であった。性別は、Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）のジアゼパム直腸内投与群、Talkudar の試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）の両投与群及び Tonekaboni の試験（Tonekaboni et al., 2012）のジアゼパム静脈内投与群では、男性の割合が高かったが、他の 4 試験では男女の割合がほぼ同じであった。

表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性〔海外比較対照試験（公表文献）〕

試験 （国名） [添付資料番号]	性別	年齢(a)
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	BM（N=165）： 男性 84 例（50.9%） 女性 81 例（49.1%） RD（N=165）： 男性 82 例（49.7%） 女性 83 例（50.3%）	投与群別の年齢の中央値（四分位範囲）： BM（N=165）：17.0（10.5～30.0）ヵ月齢 〔1.4 歳（10.5 ヵ月齢～2.5 歳）〕 RD（N=165）：18.0（11.5～36.0）ヵ月齢 〔1.5 歳（11.5 ヵ月齢～3 歳）〕 全被験者（N=330）の年齢区分： 3 ヵ月齢～5 歳：94.8%
McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	全発作エピソードの回数 219 回の性別の内訳(b)： BM（発作 109 回）： 男性 59 回（54%） 女性 50 回（46%） RD（発作 110 回）： 男性 64 回（58%） 女性 46 回（42%）	投与群別の年齢の中央値（四分位範囲）(b)： BM（発作 109 回）：2（1～5）歳 RD（発作 110 回）：3（1～6）歳 全発作エピソードの回数 219 回の年齢区分(b)： 6～12 ヵ月齢：14 回（6%） 1～4 歳：135 回（62%） 5～9 歳：50 回（23%） 10 歳以上：20 回（9%）
Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	全被験者 18 例の性別（投与群別の内訳は未記載）： 男性 9 例（50%） 女性 9 例（50%）	全被験者 18 例の年齢範囲：5～19 歳 全被験者 18 例の年齢区分： 5～9 歳：2 例（11%） 10～19 歳：16 例（89%）
Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	BM（N=23）： 男性 11 例（48%） 女性 12 例（52%） RD（N=20）： 男性 11 例（55%） 女性 9 例（45%）	投与群別の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）： BM（N=23）：3.87±3.39 歳（2 ヵ月齢～12 歳） RD（N=20）：2.85±3.13 歳（4 ヵ月齢～9 歳） 投与群別の年齢区分： BM（N=23）　RD（N=20） 2～12 ヵ月齢：5 例（22%）　8 例（40%） 1～4 歳：9 例（39%）　5 例（25%） 5～9 歳：8 例（35%）　7 例（35%） 10～18 歳：1 例（4%）　0 例（0%）
Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	BM（N=49）： 男性 26 例（53%） 女性 23 例（47%） RD（N=49）： 男性 32 例（65%） 女性 17 例（35%）	投与群別の年齢の中央値： BM（N=49）：2 歳 RD（N=49）：4 歳 全被験者（N=98）の年齢区分： 1 歳未満：15 例（15%） 1～5 歳：59 例（60%） 6～12 歳：24 例（25%）

表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性〔海外比較対照試験（公表文献）〕（続き）

試験 （国名） [添付資料番号]	性別	年齢(a)
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	BM（N=60）： 男性 42 例（70%） 女性 18 例（30%） IVD（N=60）： 男性 40 例（67%） 女性 20 例（33%）	投与群別の年齢の平均値 ± 標準偏差： BM（N=60）：2.5±3.2 歳 IVD（N=60）：3.8±3.8 歳 全被験者（N=120）の年齢 平均値 ± 標準偏差：3.2±3.49 歳 中央値：1.5 歳 全被験者（N=120）の年齢区分： 1 歳以下：64 例（53.3%） 2～5 歳：24 例（20.0% (c)） 6～12 歳：32 例（26.7%）
Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	BM（N=32）： 男性 14 例（44%） 女性 18 例（56%） IVD（N=60）： 男性 37 例（62%） 女性 23 例（38%）	投与群別の年齢の平均値 ± 標準偏差(d)： BM（N=32）：1.5±0.86 歳 IVD（N=60）：1.4±0.84 歳 全被験者（N=92）の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）(d)： 1.5±0.84 歳（6 ヵ月齢～5 歳） 全被験者（N=92）の年齢区分： 2 歳以下：82%

BM：ミダゾラム頬粘膜投与、IVD：ジアゼパム静脈内投与、RD：ジアゼパム直腸内投与
(a) 公表文献に 12 ヵ月齢超の月齢が記載されている場合は、年齢に換算したデータを示した。
(b) 発作エピソードごとのデータを示した。
(c) 公表文献では「20.2%」と記載されているが、「20.0%」の誤記と判断した。
(d) 月齢を記載した文中に、被験者全体の数値には mean、投与群別の数値には median とあるが、数値の表示形式に基づき、後者の誤記と判断した。また、有効性データについては「mean±SD」と明記されているが、人口統計学的データについては明記されていない。

（2）海外非対照試験

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）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（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）

有害事象の年齢区分別の発現頻度を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象の発現頻度は 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。

表 2.7.4.2-1　有害事象の年齢区分別の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615									
	年齢区分(a)									
器官別大分類	3ヵ月齢以上 1歳未満 (N=3)		1歳以上 5歳未満 (N=13)		5歳以上 10歳未満 (N=7)		10歳以上 18歳未満 (N=2)		全体 (N=25)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
すべての有害事象	1 (33.3)	1	4 (30.8)	5	3 (42.9)	4	1 (50.0)	3	9 (36.0)	13
胃腸障害	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
下痢	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
感染症および寄生虫症	0	0	2 (15.4)	2	0	0	0	0	2 (8.0)	2
爪感染	0	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
上気道感染	0	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
臨床検査	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
神経系障害	0	0	2 (15.4)	2	1 (14.3)	1	1 (50.0)	2	4 (16.0)	5
鎮静	0	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
痙攣発作	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
群発発作	0	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	2	1 (4.0)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (50.0)	1	2 (8.0)	2
呼吸抑制	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (50.0)	1	2 (8.0)	2
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (4.0)	1

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.2
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は全体での発現頻度順に並べた。
年齢区分別及び全体の各集計において、各被験者は、器官別大分類につき1回及び基本語につき1回カウントした。
n：発現例数、m：発現件数
(a) 年齢はSHP615投与日から生年月日を引いて算出した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-2に示した。

治験薬との因果関係が否定できない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。

表 2.7.4.2-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	SHP615 (N=25) n (%)	 m
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	3 (12.0)	3
胃腸障害	1 (4.0)	1
下痢	1 (4.0)	1
神経系障害	1 (4.0)	1
鎮静	1 (4.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1
呼吸抑制	1 (4.0)	1

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.5
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は発現頻度順に並べた。
各被験者は、器官別大分類につき 1 回及び基本語につき 1 回カウントした。
n：発現例数、m：発現件数

有害事象の重症度別の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。

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。

表 2.7.4.2-3　有害事象の重症度別の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615 (N=25)			
器官別大分類 基本語	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	全体 n (%)
すべての有害事象	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	9 (36.0)
胃腸障害	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
下痢	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
顔面浮腫	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
感染症および寄生虫症	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
爪感染	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
上気道感染	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
臨床検査	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
アミラーゼ増加	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
神経系障害	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	4 (16.0)
鎮静	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
痙攣発作	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
群発発作	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
てんかん重積状態	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)
呼吸抑制	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
おむつ皮膚炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.8
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は全体での発現頻度順に並べた。
各被験者は、器官別大分類につき 1 回及び基本語につき 1 回最も高い重症度でカウントした。

有害事象の発現時期別の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現時期（医療機関からの退院前／退院後）は、いずれも医療機関からの退院前であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現時期別の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

	SHP615 (N=25)					
	発現時期					
	医療機関からの退院前		医療機関からの退院後		全体	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
すべての有害事象	9 (36.0)	13	0	0	9 (36.0)	13

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.15 を一部改変
同一の被験者が退院前及び退院後のカテゴリの両方にカウントされる場合がある。
n：発現例数、m：発現件数

（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）

有害事象の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象は 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。

表 2.7.4.2-5　有害事象の一覧（SHP615-302 試験、安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢、投与量	器官別大分類	基本語	発現時期 (a)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	[redacted] 歳、7.5 mg	神経系障害	傾眠	入院中	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
[redacted]	[redacted] 歳、7.5 mg	胃腸障害	悪心	入院中	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
		胃腸障害	嘔吐	入院中	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
		感染症および寄生虫症	上気道感染	退院後	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

出典：SHP615-302 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）　Listing16.2.5.1、Listing16.2.7.2 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
(a) 発現時期：医療機関への入院日より前、医療機関への入院日から退院日までの間（入院中）又は医療機関からの退院日より後（退院後）

（3）海外第 2 相試験（MID001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

有害事象の年齢区分別の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。

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。

表 2.7.4.2-6　有害事象の年齢区分別の発現頻度
〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

	SHP615			
	年齢区分			
器官別大分類 基本語	3 ヵ月齢以上 2 歳未満 (N=20) n (%)	2 歳以上 11 歳以下 (N=22) n (%)	12 歳以上 18 歳未満 (N=11) n (%)	全体 (N=53) n (%)
すべての有害事象	16 (80)	13 (59.1)	10 (90.9)	39 (73.6)
心臓障害	1 (5)	0	0	1 (1.9)
徐脈	1 (5)	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	3 (15)	5 (22.7)	5 (45.5)	13 (24.5)
消化器痛	0	0	1 (9.1)	1 (1.9)
悪心	1 (5)	1 (4.5)	3 (27.3)	5 (9.4)
嘔吐	2 (10)	5 (22.7)	1 (9.1)	8 (15.1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
悪寒	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	13 (65)	10 (45.5)	8 (72.7)	31 (58.5)
処置による疼痛	13 (65)	10 (45.5)	8 (72.7)	31 (58.5)
精神障害	2 (10)	1 (4.5)	1 (9.1)	4 (7.5)
激越	2 (10)	0	1 (9.1)	3 (5.7)
感情的苦悩	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10)	1 (4.5)	0	3 (5.7)
気管支痙攣	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
上気道分泌増加	1 (5)	0	0	1 (1.9)
閉塞性気道障害	1 (5)	0	0	1 (1.9)
血管障害	0	0	1 (9.1)	1 (1.9)
潮紅	0	0	1 (9.1)	1 (1.9)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない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。

表 2.7.4.2-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

器官別大分類 基本語	SHP615 (N=53) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (3.8)
胃腸障害	2 (3.8)
悪心	1 (1.9)
嘔吐	1 (1.9)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

有害事象の重症度別の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に、重度の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した。

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。

表 2.7.4.2-8　有害事象の重症度別の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

	SHP615 (N=53)			
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	全体 n (%)
すべての有害事象	28 (52.8)	18 (34)	1 (1.9)	39 (73.6)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1 を一部改変

表 2.7.4.2-9　重度の有害事象の発現頻度〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

器官別大分類 基本語	SHP615 (N=53) n (%)
すべての有害事象	1 (1.9)
心臓障害	1 (1.9)
徐脈	1 (1.9)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.8 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（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）におけるミダゾラム頬粘膜投与の安全性を表 2.7.4.2-10 に示した。

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。

表 2.7.4.2-10　ミダゾラム類粘膜投与の安全性〔海外臨床試験（公表文献）〕

海外比較対照試験［添付資料番号］		
ミダゾラム類粘膜投与 対 ジアゼパム直腸内投与		
	ミダゾラム類粘膜投与群	対照薬群
Mpimbaza et al., 2008 [5.3.5.1-1]	（N=165） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 1例（重度のマラリア及び複数回のけいれんを示した患者）でミダゾラム類粘膜投与12時間後に失語症がみられたが、ミダゾラムとの因果関係は「多分関連なし」と判断された。 1例（経口フェノバルビタールを併用）で重度のそう痒症1件がみられたが、経口抗ヒスタミン薬により回復した。そう痒症とミダゾラムとの因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。 呼吸抑制2例（1例は頭蓋内圧上昇を伴うてんかん重積状態を有する患者で、マンニトール及び抗生剤による治療後に完全に回復した。1例は重度のマラリア患者で、完全に回復した。）	（N=165） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 呼吸抑制2例（1例は脳マラリア患者で、発作消失後に死亡した。1例は髄膜炎患者で、蘇生法及び抗生剤による治療後に回復した。）
	死亡は全体（N=330）で20例にみられ、ジアゼパム直腸内投与群で165例中12例、ミダゾラム類粘膜投与群で165例中8例であり、すべての死亡例が基礎疾患と関連していた。	
McIntyre et al., 2005 [5.3.5.1-2]	（N=92、発作109回） 呼吸抑制：総投与109回中5回	（N=85、発作110回） 呼吸抑制：総投与110回中7回
	有害事象全体の発現頻度：報告なし 投与経路に関連した有害事象はみられなかった。	
Scott et al., 1999 [5.3.5.1-3]	（N=14）	（N=14）
	（全体：N=18） 有害事象全体の発現頻度：報告なし いずれの投与群でも臨床的に問題となる有害事象はみられなかった。	
Baysun et al., 2005 [5.3.5.1-4]	（N=23） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 1例で非発作性咳嗽（1～2分間）がみられたが、自然に回復した。	（N=20） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 1例で投与後5分時点に徐呼吸及び酸素飽和度84%がみられたが、投与後10分時点には呼吸パターンが正常な状態へ自然に回復した。
	両投与群の有害事象に有意差はみられなかった（p=0.09）。いずれの投与群でも心肺障害の有害事象はみられなかった。	
Ashrafi et al., 2010 [5.3.5.1-5]	（N=49）	（N=49）
	有害事象は報告されなかった。	
ミダゾラム類粘膜投与 対 ジアゼパム静脈内投与		
Talukdar and Chakrabarty, 2009 [5.3.5.1-6]	（N=60）	（N=60）
	いずれの投与群でも重要な副作用は報告されなかった。 投与後0、5及び10分時点のバイタルサインの結果から、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。死亡例はみられなかった。	
Tonekaboni et al., 2012 [5.3.5.1-7]	（N=32） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 激越11例 軽度の低血圧7例	（N=60） 有害事象全体の発現頻度：報告なし 激越25例 軽度の低血圧9例 無呼吸4例
	副作用について、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（激越についてp=0.5、低血圧についてp=0.4、無呼吸についてp=0.2）。死亡例はみられなかった。	

表 2.7.4.2-10　ミダゾラム類粘膜投与の安全性〔海外臨床試験（公表文献）〕（続き）

海外非対照試験［添付資料番号］	
Muchohi et al., 2008 [5.3.5.2-3]	（全体：N=33、ミダゾラム類粘膜投与群：N=8、ミダゾラム静脈内投与群：N=13、ミダゾラム筋肉内投与群：N=12） 死亡 4 例（ミダゾラム類粘膜投与群 3 例、ミダゾラム筋肉内投与群 1 例） 呼吸抑制 4 例（ミダゾラム類粘膜投与群 2 例、ミダゾラム静脈内投与群 1 例、ミダゾラム筋肉内投与群 1 例）：いずれもミダゾラム投与直後に発現し、フルマゼニルにより回復した。
Frelih et al., 2007 [5.3.5.2-4]	（N=42、いずれもミダゾラム類粘膜投与） 重度の有害事象は報告されなかった。
Wilson et al., 2004 [5.3.5.2-5]	（N=40、ミダゾラム類粘膜投与又はミダゾラム鼻腔内投与） 心肺障害の事象は検討されなかった。 小児 1 例でミダゾラム投与後に多幸症が発現した。
Kutlu et al., 2003 [5.3.5.2-6]	（N=19、いずれもミダゾラム類粘膜投与） 呼吸抑制又は心血管機能障害などのミダゾラムの臨床的に重要な副作用はみられなかった。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。

（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、ミダゾラム類粘膜（口唇粘膜を含む）投与に伴う副作用はみられなかった。

2.7.4.2.1.2 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。なお、死亡例を特定する情報が公表文献にないため、死亡例の一覧表は作成しなかった。

○ 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（ミダゾラム類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、ミダゾラム類粘膜投与群が 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 を類粘膜投与した 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1） 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-11 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-12 に示した。

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。

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	SHP615 (N=25) n (%)	 m
重篤な有害事象	3 (12.0)	3
神経系障害	2 (8.0)	2
群発発作	1 (4.0)	1
てんかん重積状態	1 (4.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1
呼吸抑制	1 (4.0)	1

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.4
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
器官別大分類はアルファベット順に並べ、基本語は発現頻度順に並べた。
各被験者は、器官別大分類につき 1 回及び基本語につき 1 回カウントした。
n：発現例数、m：発現件数

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

被験者番号	人種 性別 年齢	投与量	有害事象名（基本語）	発現日（投与後●日目）	消失日（投与後●日目）／持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 1[redacted] 歳	10 mg	てんかん重積状態	20[redacted]（投与後 1 日目）	20[redacted]（投与後 7 日目）／7 日間	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
			呼吸抑制	20[redacted]（投与後 5 日目）	20[redacted]（投与後 7 日目）／3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			てんかん重積状態	20[redacted]（投与後 7 日目）	継続中	関連なし	重度	重篤	該当せず	未回復(a)
[redacted]	日本人 女性 2[redacted] 歳	5 mg	群発発作	20[redacted]（投与後 4 日目）	20[redacted]（投与後 26 日目）／23 日間	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
			爪感染	20[redacted]（投与後 5 日目）	20[redacted]（投与後 12 日目）／8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
[redacted]	日本人 女性 2[redacted] 歳	5 mg	呼吸抑制	20[redacted]（投与後 1 日目）	20[redacted]（投与後 1 日目）／1 日間	関連あり	重度	重篤	投与量変更なし	回復

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Listing16.2.5.1、Listing16.2.7.2 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
年齢は、生年月日から SHP615 投与日までの月数を 12 で割って算出した。
有害事象発現日及び消失日は治験薬投与日を 1 日として起算した。
(a) 重篤な有害事象の追跡調査報告にて、発現後 28 日目（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復したことが確認された。

（2） 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

重篤な有害事象はなかった。

（3） 海外第 2 相試験（MID001 試験）

重篤な有害事象はなかった。

（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。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1） 治験薬投与中止に至った有害事象

1） 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

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。

2） 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

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。

3) 海外第 2 相試験（MID001 試験）

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の年齢区分別の発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した。

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。

表 2.7.4.2-13　治験中止に至った有害事象の年齢区分別の発現頻度
〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

	SHP615			
	年齢区分			
器官別大分類 基本語	3 ヵ月齢以上 2 歳未満 (N=20) n (%)	2 歳以上 11 歳以下 (N=22) n (%)	12 歳以上 18 歳未満 (N=11) n (%)	全体 (N=53) n (%)
治験中止に至った有害事象	0	2 (9.1)	1 (9.1)	3 (5.7)
胃腸障害	0	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (3.8)
悪心	0	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (3.8)
嘔吐	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
精神障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
感情的苦悩	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.9 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

4) 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 器官別大分類別有害事象

1) 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

2 例以上に発現した器官別大分類別有害事象は、「神経系障害」〔16.0%（4/25 例）〕、並びに「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔各 8.0%（2/25 例）〕であった。

表 2.7.4.2-14　器官別大分類別有害事象の発現頻度
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類	SHP615 (N=25) n (%)	m
すべての有害事象	9 (36.0)	13
神経系障害	4 (16.0)	5
感染症および寄生虫症	2 (8.0)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	2
胃腸障害	1 (4.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)	1
臨床検査	1 (4.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	1

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.2 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver. 20.0
各被験者は、器官別大分類につき 1 回カウントした。
n：発現例数、m：発現件数

2）国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

器官別大分類別有害事象は、「神経系障害」1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）であった（表 2.7.4.2-5）。

3）海外第 2 相試験（MID001 試験）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は「傷害、中毒および処置合併症」〔58.5%（31/53 例）〕及び「胃腸障害」〔24.5%（13/53 例）〕であった。

表 2.7.4.2-15　器官別大分類別有害事象の発現頻度
〔MID001 試験、ITT（安全性）解析対象集団〕

器官別大分類	SHP615 (N=53) n (%)
すべての有害事象	39 (73.6)
傷害、中毒および処置合併症	31 (58.5)
胃腸障害	13 (24.5)
精神障害	4 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.7)
心臓障害	1 (1.9)
全身障害および投与局所様態	1 (1.9)
血管障害	1 (1.9)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2 を一部改変
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（2）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及び類粘膜刺激に関連する有害事象について検討した（特に注目すべき有害事象の定義は表 2.7.4.1-10）。

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（表 2.7.4.2-1）。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（表 2.7.4.2-10）。

2) 頬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）

頬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）

頬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）

頬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、頬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頬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、ミダゾラムの頬粘膜投与後及び静脈内投与後（プラセボ頬粘膜投与後）に各 2 例で頬粘膜刺激が報告された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

SHP615-301 試験でみられたその他の重篤な有害事象の個別報告は、2.7.6 及び第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

なお、海外臨床試験（公表文献）では、死亡例及び重篤な有害事象を発現した症例を特定する情報がないため、個々の詳細は記述できなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

MID001 試験では、臨床検査値の安全性評価を実施しなかった。国内第 3 相試験（SHP615-301 試験、SHP615-302 試験）及び海外臨床試験（公表文献）における臨床検査値の評価を以下に示した。

2.7.4.3.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

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。

2.7.4.3.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられなかった。

2.7.4.3.3 海外臨床試験（公表文献：参考資料）

臨床検査値の安全性評価に関する報告はなかった。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 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）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。

臨床的に問題となるバイタルサインを評価時点別に表 2.7.4.4-1 に示した。

臨床的に問題となる血圧の異常はみられなかった。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（2.7.4.2.1.5（2）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。

表 2.7.4.4-1　臨床的に問題となるバイタルサイン
（SHP615-301 試験、安全性解析対象集団）

パラメータ	評価時点		SHP615 (N=25) n (%)
脈拍	ベースライン	(N=24)	3 (12.5)
	投与後 10 分	(N=25)	3 (12.0)
	投与後 30 分	(N=25)	2 (8.0)
	投与後 4 時間	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 6 時間	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 24 時間	(N=23)	1 (4.3)
収縮期血圧	ベースライン	(N=21)	0
	投与後 10 分	(N=24)	0
	投与後 30 分	(N=24)	0
	投与後 4 時間	(N=25)	0
	投与後 6 時間	(N=25)	0
	投与後 24 時間	(N=23)	0
拡張期血圧	ベースライン	(N=21)	0
	投与後 10 分	(N=23)	0
	投与後 30 分	(N=24)	0
	投与後 4 時間	(N=25)	0
	投与後 6 時間	(N=25)	0
	投与後 24 時間	(N=23)	0
体温	ベースライン	(N=24)	3 (12.5)
	投与後 10 分	(N=25)	3 (12.0)
	投与後 30 分	(N=25)	3 (12.0)
	投与後 4 時間	(N=25)	3 (12.0)
	投与後 6 時間	(N=25)	3 (12.0)
	投与後 24 時間	(N=23)	3 (13.0)
呼吸数	ベースライン	(N=24)	2 (8.3)
	投与後 10 分	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 30 分	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 4 時間	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 6 時間	(N=25)	1 (4.0)
	投与後 24 時間	(N=23)	0

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.5.2 を一部改変
「臨床的に問題となる」は治験担当医師の判断に基づく。

12 誘導心電図について、臨床的に意義のある平均値の経時的な変動はなかった。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。

2.7.4.4.1.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

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。

2.7.4.4.1.3 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。

2.7.4.4.1.4 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、2.7.4.2.1.5（2）1）④に示した。

2.7.4.4.2 安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.2.1 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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 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（表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-6）。

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

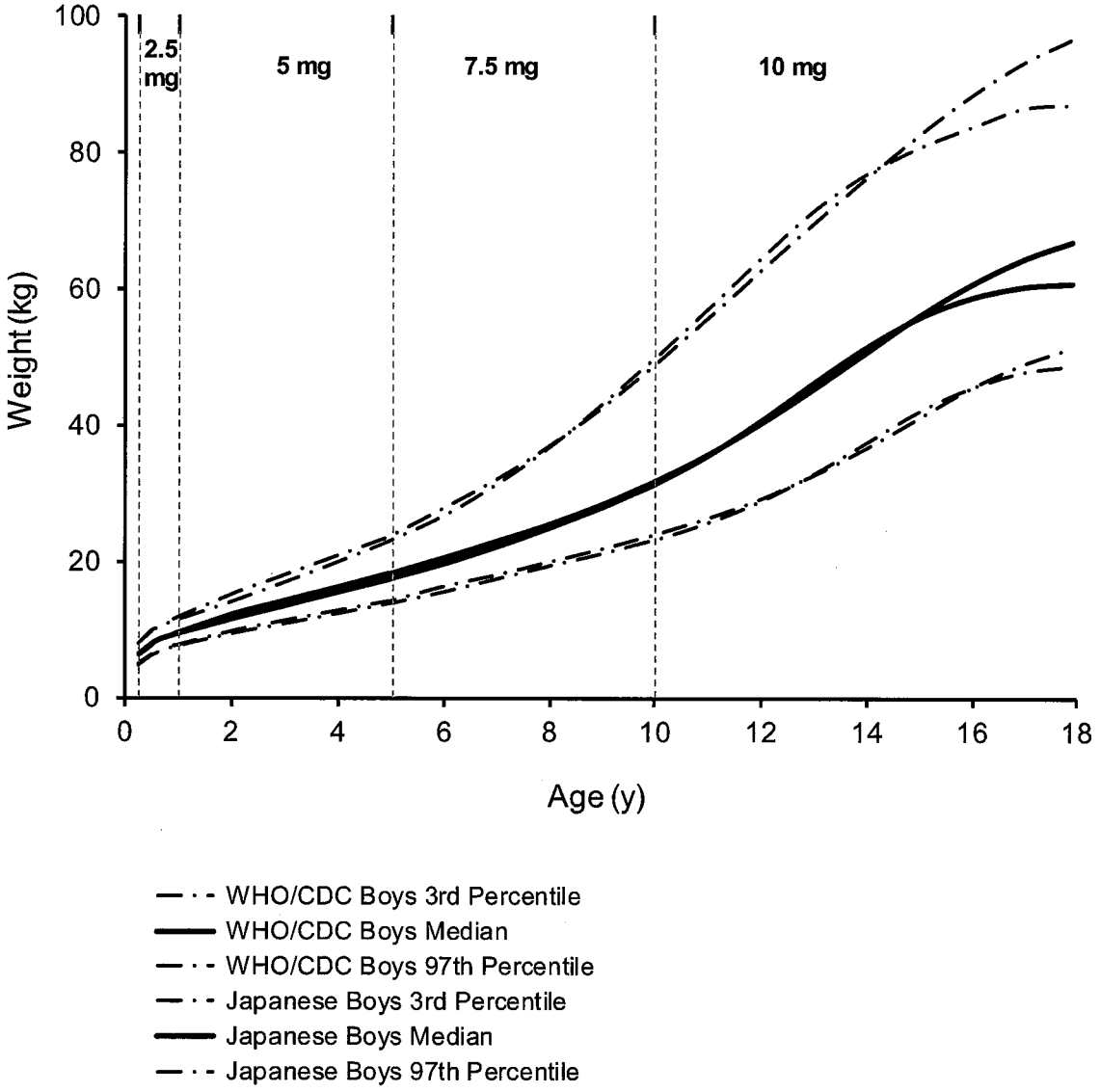
験者の年齢が公表文献に明示されているBaysunの試験（Baysun et al., 2005）及びKutluの試験（Kutlu et al., 2003）では、ミダゾラムが頬粘膜投与された10歳以上の被験者がそれぞれ1例及び3例含まれており、いずれの試験でも全体を通して臨床的に問題となる有害事象又は副作用の報告はなかった。新生児、乳幼児及び小児を対象にミダゾラムを頬粘膜投与したときのミダゾラムの全身曝露量及び薬物動態の線形性を検討した*in silico*モデリング&シミュレーション〔PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）〕の結果、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（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。

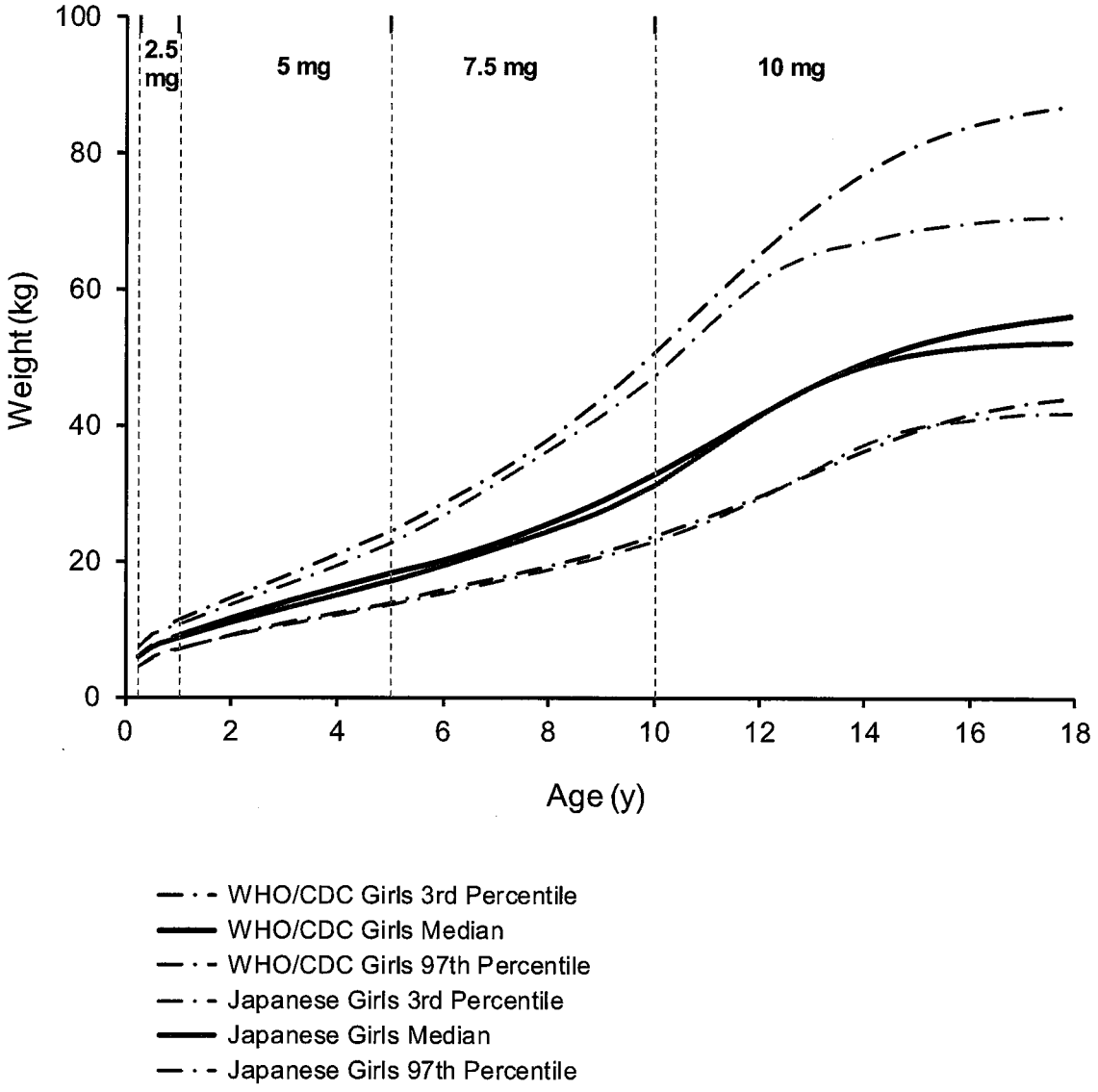
2.7.4.5.1.2 体重

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（図2.7.4.5-1、図2.7.4.5-2）。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。



出典：WHO（3ヵ月齢～5歳）[2]、CDC（6～17.9歳）[4]及び一般社団法人日本小児内分泌学会[5]のホームページの情報に基づき作成
WHO：世界保健機関、CDC：米国疾病予防管理センター

図 2.7.4.5-1　外国人及び日本人の小児・青少年における年齢と体重の関係（男子）



出典：WHO（3ヵ月齢～5歳）[3]、CDC（6～17.9歳）[4]及び一般社団法人日本小児内分泌学会[5]のホームページの情報に基づき作成
WHO：世界保健機関、CDC：米国疾病予防管理センター

図 2.7.4.5-2　外国人及び日本人の小児・青少年における年齢と体重の関係（女子）

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 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、2.7.2.3.4 に要約した。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

本剤は個々のてんかん重積状態の治療に単回投与する薬剤であり、緊急時であることから患者が自己投与することはないため、薬物依存の可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 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。

2.7.4.7 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] World Health Organization, 2006, Child Growth Standards. Weight-for-age BOYS. Birth to 5 years (percentiles). [cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_boys_0_5_percentiles.pdf?ua=1.

[3] World Health Organization, 2006, Child Growth Standards. Weight-for-age GIRLS. Birth to 5 years (percentiles). [cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_girls_0_5_percentiles.pdf?ua=1.

[4] Centers for Disease Control and Prevention, 2000, Clinical Growth Charts. Data Table of Weight-for-age Charts. [cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm.

[5] 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.

2.7.4.8 付録

該当なし。

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2
2.7.5.5 「2.7.6 個々の試験のまとめ」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

2.7.5.5 「2.7.6 個々の試験のまとめ」で使用した参考文献

2.7.6.19 参考文献に記載