目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外絶対的バイオアベイラビリティ試験（Schwagmeier et al., 1998） 8
2.7.6.2 海外第 2 相試験（MID001 試験） 11
2.7.6.3 健康成人における海外薬物動態／薬力学試験（Scott et al., 1998） 22
2.7.6.4 海外比較対照試験（Mpimbaza et al., 2008） 28
2.7.6.5 海外比較対照試験（McIntyre et al., 2005） 32
2.7.6.6 海外比較対照試験（Scott et al., 1999） 37
2.7.6.7 海外比較対照試験（Baysun et al., 2005） 41
2.7.6.8 海外比較対照試験（Ashrafi et al., 2010） 44
2.7.6.9 海外比較対照試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009） 47
2.7.6.10 海外比較対照試験（Tonekaboni et al., 2012） 50
2.7.6.11 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験） 53
2.7.6.12 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験） 86
2.7.6.13 海外非対照試験（Muchohi et al., 2008） 96
2.7.6.14 海外非対照試験（Frelih et al., 2007） 101
2.7.6.15 海外非対照試験（Wilson et al., 2004） 103
2.7.6.16 海外非対照試験（Kutlu et al., 2003） 105
2.7.6.17 *In silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]） 107
2.7.6.18 *In silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]） 112
2.7.6.19 参考文献 117

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
1-OH-(midazolam)	1-hydroxy (midazolam)〔1-水酸化（ミダゾラム）〕
4-OH-(midazolam)	4-hydroxy (midazolam)〔4-水酸化（ミダゾラム）〕
ASA	American Society of Anesthesiologists〔米国麻酔学会〕
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〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
C(10)	drug concentration at 10 minutes after dosing〔投与後 10 分時点での血漿中濃度〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CIA	Confidence Interval Analysis〔-〕
CL	clearance〔クリアランス〕
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〕
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events〔有害事象共通用語規準〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
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）〕
F	absolute bioavailability〔絶対的バイオアベイラビリティ〕
FAS	Full Analysis Set〔最大の解析対象集団〕
F_{bucc}	fraction of dose absorbed via the buccal route〔吸収過程における頬粘膜経路の寄与率〕
F_{met}	fraction of dose metabolized〔投与量に対する代謝率〕
GABA	gamma-aminobutyric acid〔γ-アミノ酪酸〕
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〕
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〕
ka_{bucc}	first-order rate constant for buccal absorption〔頬粘膜投与時の一次吸収速度定数〕
ka_{oral}	first-order rate constant for oral absorption〔経口投与時の一次吸収速度定数〕
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〕
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〕
PCDH19	protocadherin 19〔プロトカドヘリン 19〕
PD	pharmacodynamics〔薬力学（的作用）〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PopPK	population pharmacokinetics〔母集団薬物動態〕
PPS	Per Protocol Set〔治験実施計画書に適合した対象集団〕
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〕
RD	rectal diazepam〔ジアゼパム直腸内投与〕
RUVM	residual variability for the metabolite〔1-OH-ミダゾラムに関する残差変動〕
RUVP	residual variability for the parent〔ミダゾラムに関する残差変動〕
SAS	Statistical Analysis System〔–〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
T1/2	elimination half-life〔消失半減期〕
TEAE	treatment-emergent adverse event〔–〕
$Tlag_{bucc}$	lag time of buccal route〔頬粘膜投与での吸収ラグタイム〕
Tmax	time to maximal drug concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
V1/F	volume of distribution of the central compartments of the midazolam model〔ミダゾラムの中央コンパートメント分布容積〕
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〕
V3	volume of distribution of 1-hydroxy midazolam〔1-OH-ミダゾラムの分布容積〕
Vd	volume of distribution〔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〕
VPC	visual predictive check〔–〕
VPP/F	apparent peripheral volume of distribution of the parent〔ミダゾラムの見かけの末梢コンパートメント分布容積〕
WHO	World Health Organization〔世界保健機関〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類 （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	試験期間 ／施設数 ／報告の種類
1	Schwagmeier et al., 1998 （ドイツ） [5.3.1.1-1]	絶対的バイオアベイラビリティ及び安全性 （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）＋プラセボ頬粘膜投与 単回投与	健康成人 ／8 例	試験期間不明 ／1 施設 ／公表試験
2	MID001 試験 （ドイツ） [5.3.3.2-1]	PK及び安全性 （参考）	小児を対象としたSHP615頬粘膜投与のPK及び安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	SHP615 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	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	20[redacted]年[redacted]月 ～2010 年 4 月 ／1 施設 ／治験総括報告書（海外第 2 相）
3	Scott et al., 1998 （英国） [5.3.4.1-1]	健康成人における PK／PD及び安全性 （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、二重盲検試験	ミダゾラム（5 mg/mL、ペパーミント香料含有液）10 mg 非盲検フェーズ：BM 二重盲検フェーズ：BM又はプラセボ頬粘膜投与 単回投与	健康成人 ／10 例	試験期間不明 ／施設数不明 ／公表試験
4	Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ） [5.3.5.1-1]	有効性及び安全性 （参考）	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	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳の小児患者 ／330 例 BM：165 例 RD：165 例	2005 年 11 月 ～2006 年 6 月 ／1 施設 ／公表試験

番号	試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類 （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	試験期間 ／施設数 ／報告の種類
5	McIntyre et al., 2005 （英国） [5.3.5.1-2]	有効性及び安全性 （参考）	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	急性発作を有する6ヵ月齢以上の小児患者 ／177例（発作219回） BM：92例（発作109回） RD：85例（発作110回）	2000年10月～2004年2月 ／4施設 ／公表試験
6	Scott et al., 1999 （英国） [5.3.5.1-3]	有効性及び安全性 （参考）	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	持続性発作を有する5～22歳の患者 ／18例(b)（発作79回） BM：14例（発作40回） RD：14例（発作39回）	試験期間不明 ／1施設 ／公表試験
7	Baysun et al., 2005 （トルコ） [5.3.5.1-4]	有効性及び安全性 （参考）	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	発作を有する小児患者 ／43例 BM：23例 RD：20例	試験期間不明 ／1施設 ／公表試験
8	Ashrafi et al., 2010 （イラン） [5.3.5.1-5]	有効性及び安全性 （参考）	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	急性持続性発作を有する3ヵ月齢以上の小児患者 ／98例 BM：49例 RD：49例	2007年4月～2008年4月 ／2施設 ／公表試験
9	Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド） [5.3.5.1-6]	有効性及び安全性 （参考）	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	発作を有する小児患者 ／120例 BM：60例 IVD：60例	試験期間不明 ／1施設 ／公表試験
10	Tonekaboni et al., 2012 （イラン） [5.3.5.1-7]	有効性及び安全性 （参考）	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）	持続性発作を有する6ヵ月齢～14歳の小児患者 ／92例 BM：32例 IVD：60例	2007年10月～2008年9月 ／1施設 ／公表試験

番号	試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類 （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	試験期間 ／施設数 ／報告の種類
11	SHP615-301 試験 （日本） [5.3.5.2-1] [5.3.3.5-3]	有効性、安全性及び PK （評価）	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 PK	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	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 ／25 例	2017 年 10 月 ～2019 年 8 月 ／28 施設 ／治験総括報告書 （国内第 3 相）
12	SHP615-302 試験 （日本） [5.3.5.2-2]	有効性及び安全性 （評価）	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	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 ／2 例	2018 年 4 月～ （継続中）(d) ／27 施設 ／治験総括報告書 （国内第 3 相）
13	Muchohi et al., 2008 （ケニア） [5.3.5.2-3]	PK、有効性及び安全性 （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	BM、IVM 又は IMM：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 ／33 例 BM：8 例 IVM：13 例 IMM：12 例	試験期間不明 ／1 施設 ／公表試験
14	Frelih et al., 2007 （スロベニア） [5.3.5.2-4]	有効性及び安全性 （参考）	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	重症型てんかんの患者 ／42 例	試験期間不明 ／1 施設 ／公表試験
15	Wilson et al., 2004 （英国） [5.3.5.2-5]	有効性及び安全性 （参考）	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	持続性発作の既往を有する患者 ／40 例(c) BM：約 20 例 INM：約 20 例	試験期間不明 ／1 施設 ／公表試験

番号	試験の識別 （国名） [添付資料番号]	試験の種類 （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	試験期間 ／施設数 ／報告の種類
16	Kutlu et al., 2003 （トルコ） [5.3.5.2-6]	有効性及び安全性 （参考）	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）	持続性発作を有する小児患者 ／19例	試験期間不明 ／1施設 ／公表試験
17	PBPK 20[redacted] （該当せず） [5.3.5.4-1]	*In silico* モデリング&シミュレーション （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の用量で頬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	該当せず ／該当せず ／解析報告書
18	PBPK 20[redacted] （該当せず） [5.3.5.4-2]	*In silico* モデリング&シミュレーション （参考）	小児集団におけるSHP615頬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	該当せず ／該当せず ／解析報告書

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、PBPK：生理学的薬物動態、PD：薬力学（的作用）、PK：薬物動態、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。

(d) データカットオフ日：2019年8月31日

2.7.6.1 海外絶対的バイオアベイラビリティ試験（Schwagmeier et al., 1998）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration.
著者	Schwagmeier R, Alincic S, Striebel HW.
出典	Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 203-6.
目的	ミダゾラムを静脈内及び頬粘膜に投与したときの個々の健康成人における血漿中濃度プロファイルに基づき、薬物動態データを得る。また、ミダゾラムを静脈内及び頬粘膜に投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン	非無作為化、ダブルダミー、固定投与順序試験 ミダゾラムの血漿中濃度測定用血液検体を、ミダゾラム投与後 3、6、9、12、15、20、30、45、60、90、120、180、240 及び 480 分の時点で採取した。
対象	・薬剤の投与を受けていない健康な者〔米国麻酔学会（ASA）の全身状態分類で I 又は II〕 ・以下に該当する者は除外 ・慢性又は急性の薬物乱用者若しくはアルコール乱用者 ・ベンゾジアゼピン系薬剤アレルギーの者 ・女性の場合、妊娠中又は授乳中の者 ・肝機能又は腎機能低下を伴う者
被験者数	投与：8 例（ミダゾラム静脈内投与 8 例、ミダゾラム頬粘膜投与 8 例）
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム静脈内投与 ミダゾラム（1 mL=1 mg）5 mg を単回、静脈内に 30 秒かけて投与する。同時に、苦味を付けたプラセボを単回、頬粘膜投与する。 ・ミダゾラム頬粘膜投与（ミダゾラム静脈内投与後 1 週間の間隔を空けて実施する） ミダゾラム（1 mL=5 mg）5 mg を単回、頬粘膜に投与する。同時に、プラセボ 5 mL を単回、静脈内投与する。 ミダゾラム又はプラセボの頬粘膜投与時には、最初に右頬粘膜、次に左頬粘膜へ、30 秒の間隔を空けて 0.5 mL ずつ（計 1 mL）投与する。
評価項目及び評価基準	<u>薬物動態</u> ミダゾラムを静脈内又は頬粘膜に単回投与したときの ・ミダゾラムの血漿中濃度（ガスクロマトグラフィーにより測定） ・ミダゾラムの Cmax、Tmax、T1/2、AUC(0-inf)、クリアランス（CL）、頬粘膜投与の絶対的バイオアベイラビリティ（$F = AUC_{buccal}/AUC_{i.v.}$） <u>安全性</u> 頬粘膜刺激、悪心、動脈血酸素飽和度、血圧、心拍数、呼吸数
解析方法	血漿中ミダゾラム濃度の平均値 ± 標準偏差を図示した。 各薬物動態パラメータの平均値を算出し、Cmax 及び Tmax については範囲、AUC(0-inf)、CL 及び T1/2 については標準偏差とともに要約した。AUC(0-inf)については 95%信頼区間も算出した。
実施医療機関	1 施設（ドイツ）
試験期間	不明

（2）試験成績

1）試験対象集団

健康成人 8 例（男性 4 例、女性 4 例）に、ミダゾラム 5 mg が単回、静脈内投与された後に、1 週間の間隔（少なくとも 7 日間）を空けて、ミダゾラム 5 mg が単回、頬粘膜投与された。

8 例の平均年齢は 25.9 歳（範囲：22～30 歳）、平均体重は 68.3 kg（範囲：48～87 kg）、平均身長は 179 cm（範囲：165～194 cm）であった。

2）薬物動態

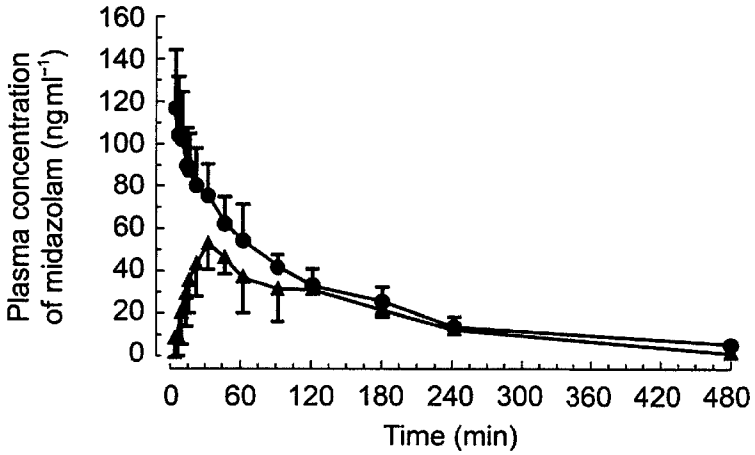
血漿中ミダゾラム濃度の経時推移を図 2.7.6.1-1 に、ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

血漿中ミダゾラム濃度は、頬粘膜投与後 30 分（範囲：15～90 分）で Cmax〔平均値 55.9 ng/mL（範囲：35.6～77.9 ng/mL）〕に達した。

AUC(0-inf) の平均値（標準偏差）[1]は、静脈内投与時に 15016（3778）ng·min/mL、頬粘膜投与時に 11191（1777）ng·min/mL であった。AUC(0-inf)の 95%信頼区間は、静脈内投与時に[11858, 18174] ng·min/mL、頬粘膜投与時に[9705, 12677] ng·min/mL であり、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の平均値は 74.5%であった。

静脈内投与時の CL の平均値（標準偏差）は 362.6（85.2）mL/min であった。

T1/2 の平均値（標準偏差）は、静脈内投与時に 181.5（69.0）分、頬粘膜投与時に 143（25.3）分であり、95%信頼区間 [2]は、静脈内投与時に[123.8, 239.2] 分、頬粘膜投与時に[121.8, 164.2] 分であった。



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、それぞれミダゾラム 1 mg/1 mL 及び 5 mg/1 mL を用いて単回投与
出典：Schwagmeier et al., 1998（5.3.1.1-1）　Figure 1 を転載

図 2.7.6.1-1　血漿中ミダゾラム濃度の経時推移（平均値 ± 標準偏差）

[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、静脈内投与時の平均値：15017、頬粘膜投与時の標準偏差：1778）。

[2] 公表文献では「The approximate 95% confidence interval was 123.8 min to 239.2 min and 121.8 min to 164.2 min for the AUC following i.v. and buccal midazolam, respectively.」と記載されているが、AUC(0-inf) の95%信頼区間については前の段落に既出であり、当該文中のAUCはT1/2（文献中の表記では$t_{1/2,z}$）の誤記と判断した。

表 2.7.6.1-2　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

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·min/mL)	CL (mL/min)	T1/2 (min)	F (%)
静脈内投与	8	118.8 (75.7 – 155.7)	<3	15016 (±3778)	362.6 (±85.2)	181.5 (±69.0)	-
頬粘膜投与	8	55.9 (35.6 – 77.9)	30 (15 – 90)	11191 (±1777)*	-	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

3）安全性

いずれの被験者にも、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。ミダゾラム投与後に頬粘膜刺激を訴えた被験者は、頬粘膜投与後に 2 例（それぞれ 15 及び 30 分間）、静脈内投与後（プラセボ頬粘膜投与後）に 2 例（それぞれ 6 及び 20 分間）であった。

ミダゾラムの静脈内投与後及び頬粘膜投与後のいずれにおいても、臨床的に問題となる動脈血酸素飽和度、血圧又は心拍数の変動は認められなかった。

4）結論

本試験で得られた薬物動態データから、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は高く、確実な血漿中濃度が認められた。

2.7.6.2 海外第 2 相試験（MID001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児を対象とした SHP615 頬粘膜投与の非盲検単回投与薬物動態試験
治験の目的	主要目的： 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者を対象に SHP615 を頬粘膜に単回投与したときの薬物動態を検討する。 副次的目的： ミダゾラム頬粘膜投与の既知の安全性プロファイルに照らして、追加の安全性情報（特に頬粘膜の忍容性）を収集する。
治験の種類	第 2 相試験
治験デザイン	単施設、非盲検、単回投与、少数サンプリング、薬物動態試験 血液検体は、SHP615 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）。
対象	通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の男女で、ミダゾラムの前投与が必要と治験担当医師が判断した者。
被験者数	計画：約 50～75 例（50 例以上） 適切な年齢別コホートとするため、年齢区分別に層別組入れした。各年齢区分で必要な被験者数（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）を達成するまで組み入れを継続した。 【設定根拠】過去の経験に基づいて設定し、正式な被験者数の算出は実施していない。頑健な母集団薬物動態モデルを構築する（パラメータを正確に推定する）ために少なくとも 150～200 の血液検体が必要であり、被験者数 50 例であれば必要検体数を採取可能と考えた。ただし、検体採取時に問題が発生した場合には、組入れ被験者数を増やすこととした。 投与：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）
投与方法・投与量及び投与期間	SHP615（5 mg/mL）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頬粘膜に単回投与する〔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）〕。 ロット番号：0908008 及び 1002017
評価項目及び評価基準	薬物動態 〔主要薬物動態パラメータ〕 1. ミダゾラム 吸収関数、クリアランス、分布容積 2. 1-水酸化ミダゾラム（以下、1-OH-ミダゾラム） クリアランス 〔副次的薬物動態パラメータ〕 ・ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム Tmax、Cmax、AUC、T1/2 （ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度は、十分にバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析計により定量分析した。） 安全性 ・治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） ・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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	解析対象集団 ・Intention to treat（ITT）解析対象集団（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被験者もすべて含む） ・薬物動態解析対象集団：薬物動態パラメータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱・違反なく試験を完了した被験者 薬物動態解析 薬物動態解析には、薬物動態解析対象集団を用いた。 母集団薬物動態解析では、異なる被験者から得られたすべてのデータを非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いて同時に解析し、各被験者における薬物動態パラメータを推定した。 未変化体（ミダゾラム）及び主要代謝物（1-OH-ミダゾラム）の両方について評価し、記述した。いずれのデータも Statistical Analysis System（SAS）データセットから出力し NONMEM 解析に用いた。通常の ADVAN サブルーチンを用いた。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態解析は逐次的に実施した。 最終解析の主要解析には NONMEM ver. 7.1 を用いたが、すべてのモデルのセットアップ、実行及び評価には、NONMEM のグラフィカルインターフェースツールとして開発された PLT Tools ver. 2.3 を用いた。出力及び図の描画には、PLT Tools ver. 2.3 を R ver. 2.10.1 ソフトウェアとともに用いた。また、視覚化を補助するためにその他の描画ソフトウェアも用いた。 その他の要約、中間解析及び副次的解析には SAS ver. 9.13 を用いた。 データ間の変動は平均値、標準偏差及び中央値で示し、データの範囲は検体数、最小値及び最大値で示した。また、カテゴリカルデータは例数及び百分率で示した。 特に明記しない限り、データは全体及び年齢区分別（3 ヵ月齢以上 2 歳未満、2 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳未満）に要約した。 薬物動態の解析における統計学的な有意水準は 5%（両側）とした。 安全性解析 安全性解析には、ITT（安全性）解析対象集団を用いた。 有害事象は MedDRA ver.[redacted] で読み替え、器官別大分類及び基本語別に要約した。 安全性（薬物動態との関連性を含む）は専門家により評価された。有害事象の治験薬との因果関係及び重症度は、WHO 毒性基準を用いて評価した。治験薬との因果関係は、治験責任医師により明らかに関連あり（Definite）、多分関連あり（Probable）、関連あるかもしれない（Possible）、多分関連なし（Unlikely）及び関連なし（Unrelated）の 5 段階で判定され、このうち明らかに関連あり、多分関連あり又は関連あるかもしれないと判定された有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」、多分関連なし又は関連なしと判定された有害事象を「治験薬との因果関係が否定できる有害事象」に分類した。 頬粘膜の治験薬投与部位に関連する有害事象は、特定して、別途集計することとした。
実施医療機関	[redacted] 1 施設（ドイツ）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月 19 日～2010 年 4 月 28 日

(2) 試験成績

1) 試験対象集団

① 被験者の内訳とその取扱い

スクリーニングを受けた 53 例全例を組み入れ、全例に SHP615 を頬粘膜に単回投与した（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）。SHP615 の単回投与を受けた 53 例のうち、3 例が血液検体採取前に試験を中止し、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）。3 例の試験中止の理由は、有害事象 2 例（悪心及び嘔吐が各 1 例）及び追加の前投与を必要とする激越 1 例であった。

SHP615 の単回投与を受けた 53 例全例が ITT（安全性）解析対象集団に採用され、このうち血液検体を採取された 50 例が薬物動態解析対象集団に採用された。

② 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

薬物動態解析対象集団 50 例の年齢の平均値（範囲）は 5.81 歳（0.3～17 歳）であり、ITT（安全性）解析対象集団 53 例でも同様であった〔5.91 歳（0.3～17 歳）〕。すべての年齢区分で治験実施計画書に規定した被験者数が組み入れられ、試験を完了したため、3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児において薬物動態の評価が可能であった。

薬物動態解析対象集団の大部分（74%）は男性で、女性は 26%であったが、すべての年齢区分に均等に組み入れられた。ITT（安全性）解析対象集団でも同様の傾向であった（男性：73.6%、女性：26.4%）。治験責任医師により体重が臨床的に問題であると判断された被験者はいなかった。薬物動態解析対象集団 50 例のうち、48 例（96%）は白人であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

	3 ヵ月齢以上 2 歳未満 (N=20)	2 歳以上 11 歳以下 (N=20)	12 歳以上 18 歳未満 (N=10)	全体 (N=50)
身長 (cm)				
平均値 ± 標準偏差	78.5±9.5	119.0±15.1	168.6±11.2	112.7±35.8
体重 (kg)				
平均値 ± 標準偏差	10.2±2.2	23.3±8.6	61.5±14.5	25.7±20.8
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	1.27±0.56	5.90±2.61	14.70±1.64	5.81±5.27
中央値	1.50	5.00	15.00	4.00
性別〔n (%)〕				
男性	14 (70)	14 (70)	9 (90)	37 (74)
女性	6 (30)	6 (30)	1 (10)	13 (26)
人種〔n (%)〕				
白人	20 (100)	19 (95)	9 (90)	48 (96)
黒人	0	1 (5)	0	1 (2)
アジア人	0	0	1 (10)	1 (2)
その他	0	0	0	0

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 11.2.1

2） 薬物動態（PopPK 20[redacted]）

薬物動態解析対象集団 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、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。

血漿中濃度推移から、ミダゾラムの吸収は速やかで、2 相性の消失である可能性が示唆された。一方、血漿中 1-OH-ミダゾラム濃度の上昇は、より緩やかであった。これらはミダゾラムの既知の薬物動態プロファイル[1][2]と一致していた。

① 主要薬物動態パラメータ

最終モデルにおけるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの主要薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

SHP615 を類粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラム濃度のデータは、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）に影響を与える共変量として選択された。CL1/F は体重に対し非線形な増加、V1/F は体重に比例して増加すると推定された。これらの推定値は、ミダゾラムの経口投与及び静脈内投与で報告されている推定値[2]と同程度であった。

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。

ミダゾラムの最終モデル及び 1-OH-ミダゾラムを加えた最終モデルは、いずれも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及び 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。

表 2.7.6.2-3　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（Run number: Bucc39）
（薬物動態解析対象集団）

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：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：中央コンパートメント分布容積、V2/F：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)

表 2.7.6.2-4　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
（Run number：Bucc90a）（薬物動態解析対象集団）

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：クリアランス、V3：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)

② 副次的薬物動態パラメータ

母集団薬物動態解析におけるミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータをそれぞれ表2.7.6.2-5及び表2.7.6.2-6に示した。なお、ミダゾラム及び1-OH-ミダゾラムのT1/2はそれぞれ表2.7.6.2-3及び表2.7.6.2-4に示した。

副次的薬物動態パラメータであるミダゾラムのAUC及びCmax、並びに1-OH-ミダゾラムのAUC、Cmax及びTmax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。

表2.7.6.2-5　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（薬物動態解析対象集団）

統計量 (N=50)	AUC (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。

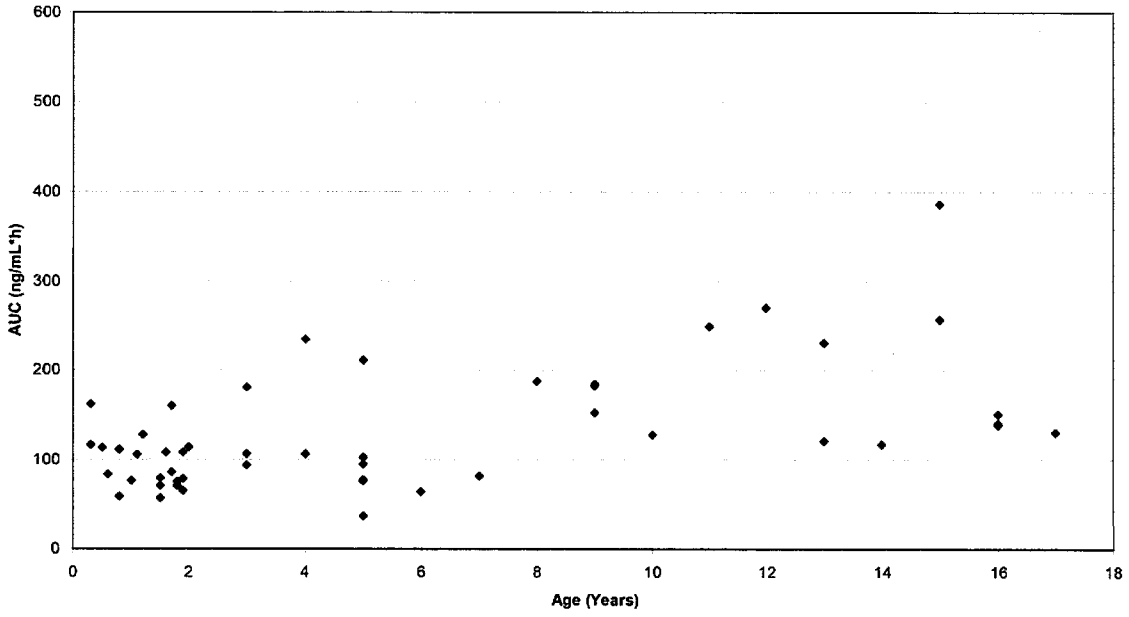
表2.7.6.2-6　母集団薬物動態解析における1-OH-ミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

統計量 (N=50)	AUC (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

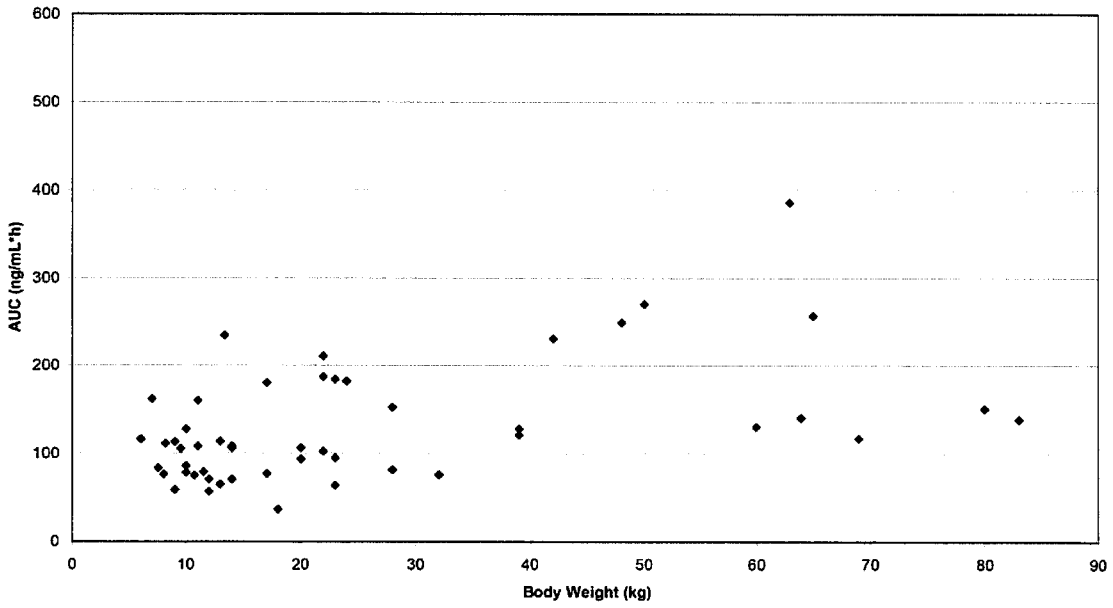
年齢及び体重に対するミダゾラムのAUCの散布図をそれぞれ図2.7.6.2-1及び図2.7.6.2-2に、年齢区分別のミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ及びその箱ひげ図をそれぞれ表2.7.6.2-7及び図2.7.6.2-3に示した。

ミダゾラムのCmax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。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。年齢区分別のミダゾラムのAUC（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）。



出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Appendix 16.1.9.2.2 Appendix 2 Figure 3

図 2.7.6.2-1　年齢に対するミダゾラムの AUC の散布図



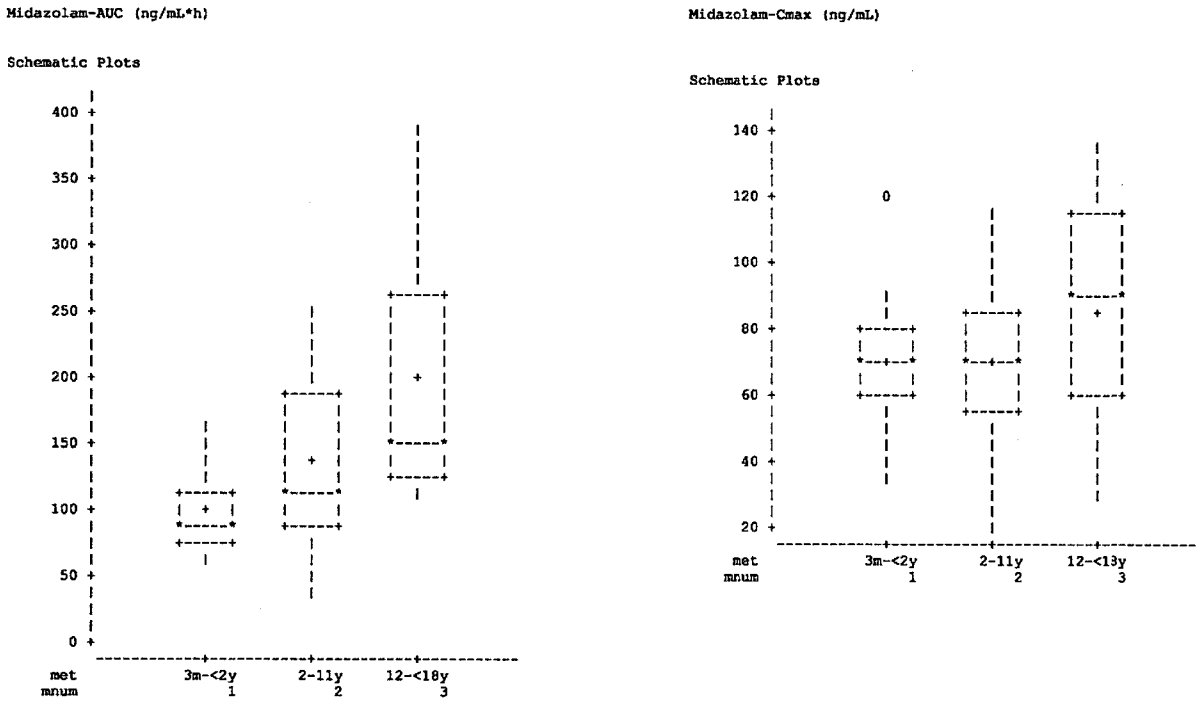
出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Appendix 16.1.9.2.2 Appendix 2 Figure 7

図 2.7.6.2-2　体重に対するミダゾラムの AUC の散布図

表 2.7.6.2-7　年齢区分別のミダゾラムの副次的薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

年齢区分	統計量	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)
3 ヵ月齢以上 2 歳未満	例数	20	20
	平均値	95.845	70.05
	標準偏差	30.429	19.20
	変動係数	31.748	27.41
	中央値	84.823	67.82
	最小値	56.972	36.00
	最大値	162.093	121.75
2 歳以上 11 歳以下	例数	20	20
	平均値	133.223	70.35
	標準偏差	60.329	23.84
	変動係数	45.284	33.88
	中央値	110.515	71.93
	最小値	36.804	21.38
	最大値	248.716	117.42
12 歳以上 18 歳未満	例数	10	10
	平均値	194.206	85.26
	標準偏差	88.646	34.20
	変動係数	45.645	40.11
	中央値	145.780	89.19
	最小値	117.498	31.72
	最大値	385.763	134.79
	統計量/p 値	F=9.66/p=0.0003* 年齢区分間で有意な差あり	F=1.51/p=0.2321 有意な差なし

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.2.4.4



出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Appendix 16.1.9.2.2 Appendix 2 Figure 13

図 2.7.6.2-3　年齢区分別のミダゾラムの AUC 及び Cmax の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

3）安全性

① 治験薬の曝露状況

SHP615 を投与した 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 SHP615 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、SHP615 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 有害事象

ITT（安全性）解析対象集団における TEAE の概要及び発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

TEAE は全体で 39 例（73.6%）55 件発現した。年齢区分別の TEAE の発現頻度は、12 歳以上 18 歳未満で 90.9%（10/11 例）、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）であった。重篤な TEAE はなかった。

発現頻度の高かった TEAE は、処置による疼痛〔31 例（58.5%）31 件、すべて術後に発現〕及び嘔吐〔8 例（15.1%）8 件、1 例を除きすべて術後に発現〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE（「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）」、「多分関連なし（Unlikely）」、「関連なし（Unrelated）」のうち、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された TEAE）は 2 例（3.8%）2 件（悪心及び嘔吐）発現した。

TEAE の重症度別の発現頻度は、軽度が 52.8%（28 例 32 件）、中等度が 34%（18 例に 22 件）及び重度が 1.9%（1 例 1 件）であった。重度の TEAE は徐脈 1 例（3 ヵ月齢以上 2 歳未満）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中止に至った TEAE について、原則として単回投与のため、該当する有害事象はなく、治験中止に至った TEAE は 3 例（5.7%）4 件発現し、軽度の悪心及び中等度の嘔吐が 1 例（同一被験者に発現、2 歳以上 11 歳以下）、軽度の悪心が 1 例（12 歳以上 18 歳未満）、並びに中等度の感情的苦悩が 1 例（2 歳以上 11 歳以下）であった。このうち 2 例 2 件（嘔吐及び悪心の各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

TEAE の発現状況に年齢との関連性は認められなかった。

表 2.7.6.2-8　TEAE の概要〔ITT（安全性）解析対象集団〕

		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 TEAE		16 (80)	13 (59.1)	10 (90.9)	39 (73.6)
治験薬との因果関係	否定できない(a)	0	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (3.8)
	否定できる(b)	16 (80)	13 (59.1)	9 (81.8)	38 (71.7)
重症度	軽度	12 (60)	10 (45.5)	6 (54.5)	28 (52.8)
	中等度	5 (25)	6 (27.3)	7 (63.6)	18 (34)
	重度	1 (5)	0	0	1 (1.9)
治験中止に至った TEAE		0	2 (9.1)	1 (9.1)	3 (5.7)

出典：MID001 試験　総括報告書（5.3.3.2-1）　Table 14.3.1.1

(a) 治験薬との因果関係が否定できない：「明らかに関連あり（Definite）」、「多分関連あり（Probable）」又は「関連あるかもしれない（Possible）」

(b) 治験薬との因果関係が否定できる：「多分関連なし（Unlikely）」又は「関連なし（Unrelated）」

表 2.7.6.2-9　TEAE の発現頻度〔ITT（安全性）解析対象集団〕

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 TEAE	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

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

③ 呼吸抑制

TEAE として報告された呼吸抑制（臨床的に問題となるバイタルサインの変化）はなかった。

④ 頬粘膜局所の忍容性

頬粘膜局所の刺激又は忍容性に関連した TEAE はなかった。

⑤ 薬物動態と安全性の関連性

本試験期間中に安全性上の懸念は認められず、SHP615 を頬粘膜投与したときの薬物動態と安全性に関連性は示されなかった。

4） 結論

構築した薬物動態モデルにより、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態を十分に予測できた。薬物動態パラメータの推定値は、過去に報告されているミダゾラムの経口投与及び静脈内投与時での値と同程度であった。ミダゾラムの Cmax は年齢に依存しないと考えられたが、AUC では年齢区分間で弱い正の相関がみられ、統計学的に有意な差が認められた。しかしながら、この差が臨床的に意味のある可能性は低いと考えられた。

本試験期間中に安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.3 健康成人における海外薬物動態／薬力学試験（Scott et al., 1998）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics.
著者	Scott RC, Besag FM, Boyd SG, Berry D, Neville BG.
出典	Epilepsia. 1998; 39: 290-4.
目的	健康成人 10 例を対象にミダゾラムを頬粘膜（舌下粘膜を含む）投与することにより、静脈血中のミダゾラム濃度を検出でき、脳波の変化を検出できるか確認する。また、ミダゾラムを頬粘膜（舌下粘膜を含む）投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検フェーズ（薬物動態及び薬力学的作用の検討）：非無作為化、非盲検試験 二重盲検フェーズ（薬力学的作用の検討）：無作為化、二重盲検試験 非盲検フェーズの 6～8 週間後に同じ被験者を対象として二重盲検フェーズを実施した。 非盲検フェーズでは、ミダゾラムの血漿[1]中濃度測定用血液検体（静脈血）を、ミダゾラム投与前、投与後 5、10、15、20、30、45、60、120、300 及び 600 分の時点で採取した。 非盲検フェーズ及び二重盲検フェーズでは、国際 10-20 法に従って選択した箇所（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）に銀－塩化銀脳波電極を装着して 10 チャンネルの脳波を測定した。ミダゾラム投与前 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。12～16 Hz の周波数帯域に睡眠紡錘波が混入するのを避けるため、覚醒状態での脳波に限って脳波スペクトル解析を行った。脳波モニタリングの最初の 20 分間にはすべての被験者が覚醒状態であった。
対象	試験参加前に、臨床検査、完全な血球計数検査、クレアチニン、電解質及び心電図において正常であったことが確認されている健康成人
被験者数	投与：10 例
投与方法・投与量及び投与期間	・非盲検フェーズ： ミダゾラム 10 mg を単回、頬粘膜（舌下粘膜を含む）投与する。 （以下、「（舌下粘膜を含む）」を省略） ・二重盲検フェーズ： ミダゾラム 10 mg 又はプラセボを単回、頬粘膜投与する。 2 mL の試験薬〔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（ペパーミント香料を添加したミダゾラム静脈内投与製剤 5 mg/mL）又はペパーミント香料含有液（ペパーミント香料を添加した水、プラセボ）〕を口に含んで 5 分間保持した後に吐出する。
評価項目及び評価基準	薬物動態 ・ミダゾラムの血漿中濃度（高速液体クロマトグラフィーにより測定） ・ミダゾラムの Cmax、Tmax、T1/2 薬力学 周波数帯域の脳波の相対パワー

[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。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び 評価基準（続き）	安全性 有害事象、心肺機能（心電図、胸式及び腹式呼吸運動、鼻腔通気、動脈血圧など）
解析方法	統計解析には、SPSS version 6 を用いた。 血漿中ミダゾラム濃度の平均値、中央値、四分位範囲、標準偏差を算出し、箱ひげ図を用いて血漿中濃度の経時推移を示した。個々の被験者の Cmax、Tmax 及び T1/2 を求め、各薬物動態パラメータの平均値、標準偏差を算出した。 個々の被験者の 8～30Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーについて、血漿中ミダゾラム濃度に対する散布図を示し、Spearman の相関係数を求めた。 ミダゾラム又はプラセボの投与前 5 分～投与後 20 分のエポックごとに、8～30Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーの平均値を算出し、経時的に図示した。 非盲検フェーズの血漿中ミダゾラム濃度及び脳波データの経時的な変化の有無の検討には、一元配置分散分析を用い、二重盲検フェーズのミダゾラム投与による脳波データの経時的な変化の有無の検討には、二元配置分散分析を用いた。
実施医療機関	不明（英国）
試験期間	不明

（2）試験成績

1）試験対象集団

健康成人 10 例（男性 5 例、女性 5 例）に、非盲検フェーズにおいてミダゾラム 10 mg が単回、頬粘膜投与された。その後、二重盲検フェーズにおいて、ミダゾラム 10 mg 又はプラセボが単回、頬粘膜投与された [2]。

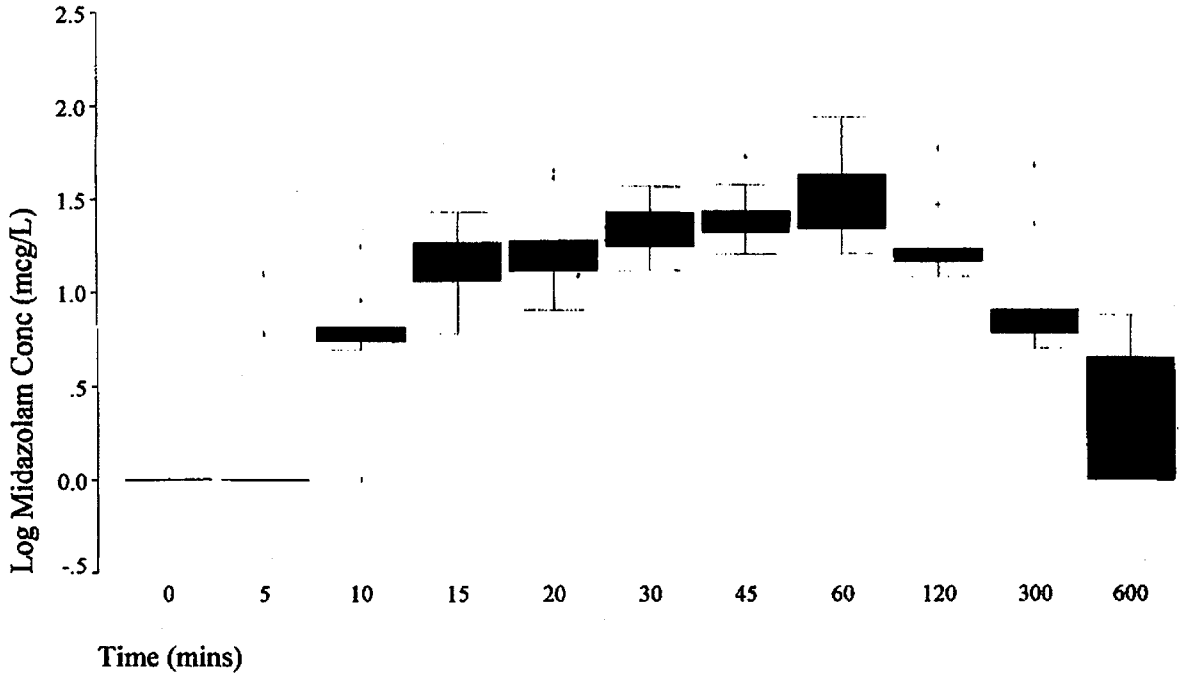
10 例の年齢の範囲は 23～47 歳であった。

2）薬物動態

血漿中ミダゾラム濃度の経時推移を図 2.7.6.3-1 に、ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示した。

ミダゾラムは頬粘膜投与後速やかに吸収され、血漿中ミダゾラム濃度は最初の 15～20 分間に速やかに上昇した。血漿中ミダゾラム濃度が 5 μg/L〔γ-アミノ酪酸（GABA）$_A$受容体にミダゾラムが結合するときに達しているとされる静脈血中のミダゾラム濃度〕に達するまでの時間は、10 例のうち 2 例では 5 分以内、7 例では 10 分以内であり、1 例のみ 15 分であった。血漿中ミダゾラム濃度の上昇は投与後 20 分から 60 分にかけてみられたが、この間の上昇は統計学的に有意ではなかった（20～60 分の一元配置分散分析：p=0.0912）。ミダゾラムの Cmax 及び Tmax の平均値 ± 2 × 標準偏差はそれぞれ 32.73±6.4 μg/L 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。

[2] 公表文献には、二重盲検フェーズにおけるミダゾラム又はプラセボへの割付け比を含む割付け方法の詳細及び実際の投与例数の内訳は明記されていない。



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 を含む製剤を頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラム濃度の中央値を横線、四分位範囲を箱、全データ範囲をひげ、外れ値（平均値から標準偏差の 2 倍超）を + で示した。
出典：Scott et al., 1998（5.3.4.1-1）　Figure 1 を転載

図 2.7.6.3-1　血漿中ミダゾラム濃度の経時推移

表 2.7.6.3-2　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 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

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

平均値（± 2 × 標準偏差）

3）薬力学

非盲検フェーズにおける個々の被験者の 8～30Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーについて、血漿中ミダゾラム濃度に対する散布図を図 2.7.6.3-2 に示した。また、二重盲検フェーズにおける 8～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワー（平均値）の経時推移を図 2.7.6.3-3 に示した。

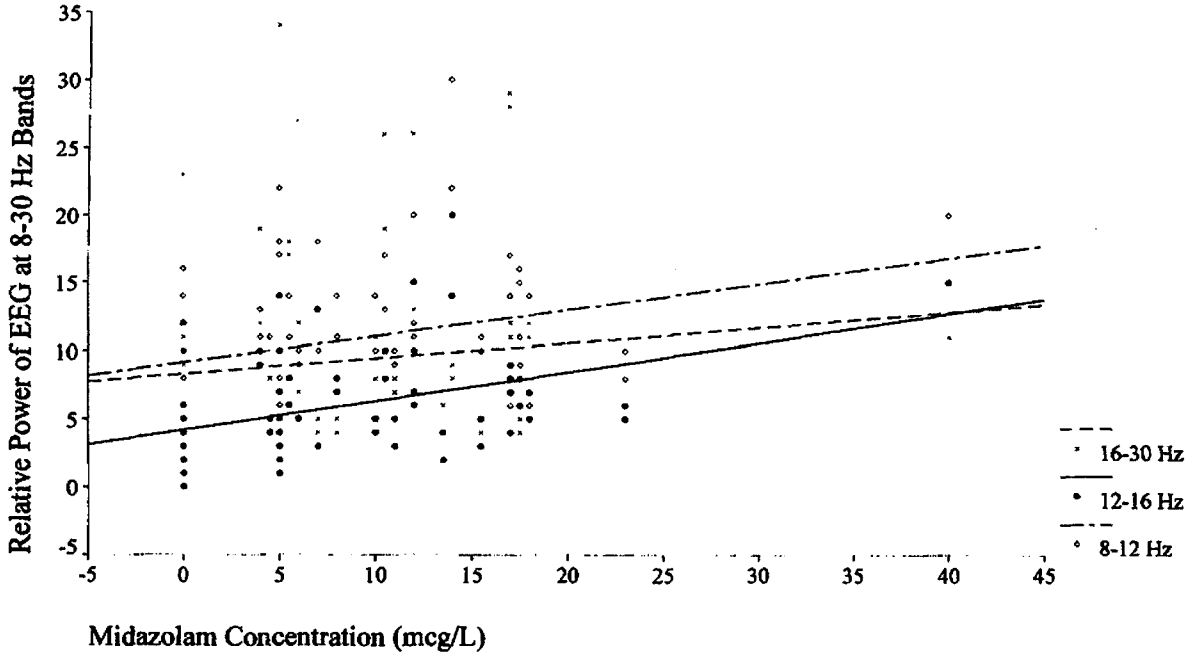
非盲検フェーズの脳波データを解析した結果、ミダゾラム頬粘膜投与により、投与後の最初の 5 分間に 8～12 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーに減少がみられた後、8～12、12～16 及び 16～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーの増加がみられた（一元配置分散分析：8～30 Hz のいずれの周波数帯域についても $p<0.001$）。統計学的に有意な変化は、投与後 10 分以内に認められた。8～12、12～16 及び 16～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーの増加と血漿中ミダゾラム濃度に相関性が認められた（Spearman 相関係数：8～12 Hz について $R=0.29$ 及び $p=0.015$、12～16 Hz について $R=0.44$ 及び $p<0.001$、16～30 Hz について $R=0.25$ 及び $p=0.037$）。4～8 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーと血漿中ミダゾラム濃度との相関性は認められなかった（$R=0.03$ 及び $p=0.8180$）。

二重盲検フェーズでも同様の結果が得られたが、投与後初期における 8～12 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーの減少は明瞭ではなかった。

ミダゾラムを頬粘膜投与され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統計学的に有意な増加がみられた（一元配置分散分析：8～30 Hz のいずれの周波数帯域についても $p<0.001$）。一方、プラセボを頬粘膜投与された被験者では統計学的に有意な変化はみられなかった（一元配置分散分析：8～12 Hz について $p=0.6951$、12～16 Hz について $p=0.9862$、16～30 Hz について $p=0.7365$）。

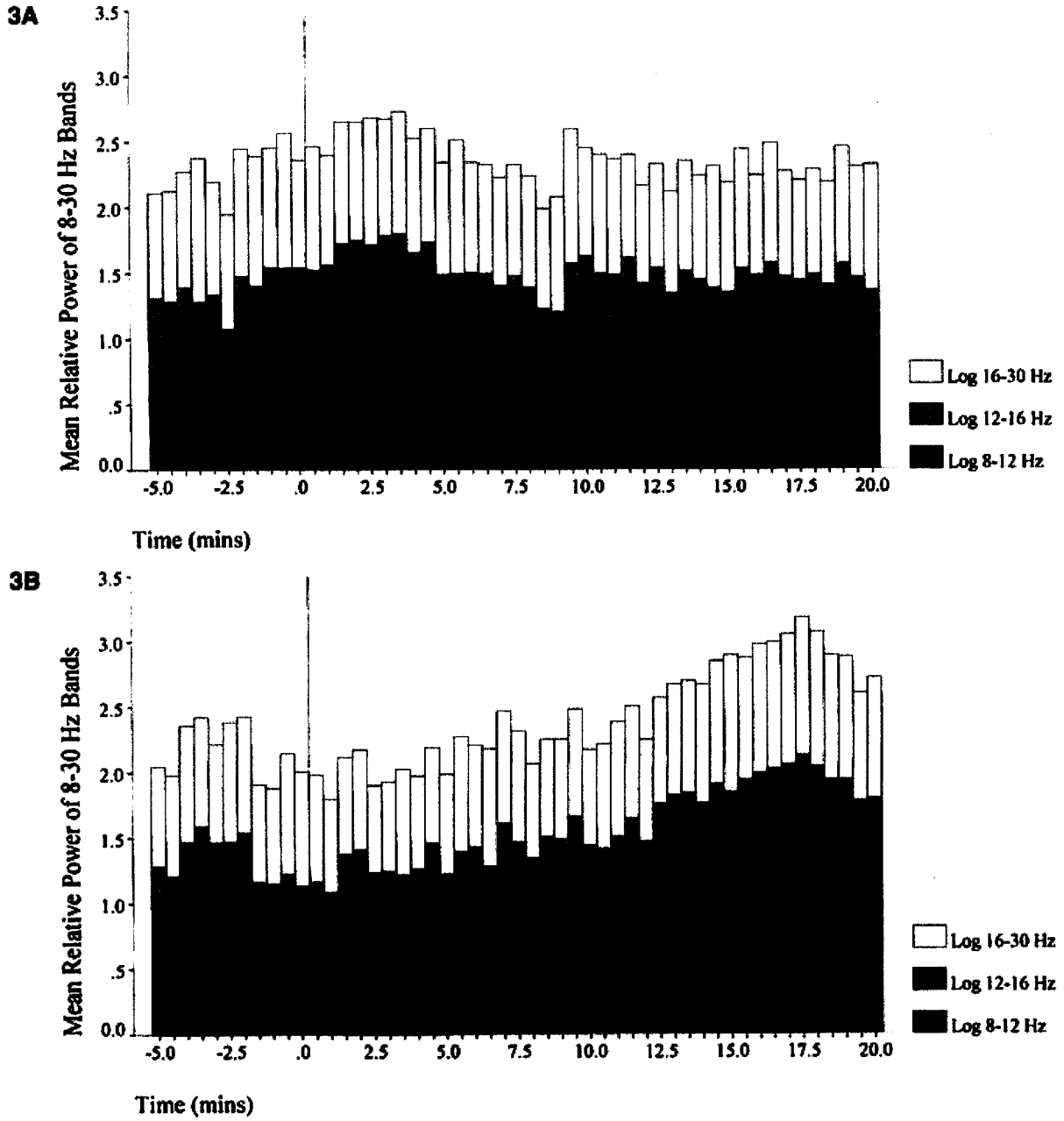
4～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーに対する時間の影響がミダゾラムの影響を受けているか否かを、二元配置分散分析により検討した。その結果、4～8 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワーに対しては、統計学的に有意な時間と薬剤の交互作用は認められなかったが（$p=0.6510$）、8～30 Hz の周波数帯域で脳波の相対パワーに対しては、統計学的に有意な時間と薬剤の交互作用が認められた（$p<0.001$）。

以上により、ミダゾラム頬粘膜投与後 5～10 分以内に 8～30 Hz の周波数帯域で脳波の変化が認められ、脳波に対する作用は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。静脈血中のミダゾラムが投与後 5 分の時点では被験者 10 例中 8 例で検出できなかったことは、ミダゾラムの頬粘膜（舌下粘膜を含む）から緩徐に吸収されることを示しているのではなく、動脈循環から脳及び脂肪へのクリアランスが速やかであるために投与初期の静脈血中の濃度が動脈血中よりも低くなった可能性があると考えられた。



出典：Scott et al., 1998（5.3.4.1-1）　Figure 2 を転載

図 2.7.6.3-2　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 を含む製剤を頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラム濃度に対する脳波の相対パワーの散布図（非盲検フェーズ）



3A：プラセボ（ペパーミント香料含有液）、3B：ミダゾラム（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）
ミダゾラム又はプラセボの投与時点を縦線で示した。
出典：Scott et al., 1998（5.3.4.1-1）　Figure 3 を転載

図 2.7.6.3-3　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 を含む製剤又はペパーミント香料含有液を頬粘膜に単回投与したときの 8～30 Hz の周波数帯域の脳波の相対パワー（平均値）の経時推移（二重盲検フェーズ）

4）安全性

臨床的に問題となる心肺機能に関する有害事象は発現しなかった。

酸素飽和度の最低値は 83%であり、17 秒間持続した後、正常値に回復した。

被験者 10 例のうち 7 例が入眠した。睡眠の開始時点はミダゾラム投与後 30～45 分の間であった。

5） 結論

本試験の結果から、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。したがって、ミダゾラム頬粘膜投与は、発作に対する緊急治療におけるジアゼパム直腸内投与の代替法となりうることが示唆された。

2.7.6.4 海外比較対照試験（Mpimbaza et al., 2008）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial.
著者	Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J.
出典	Pediatrics. 2008; 121: e58-64.
目的	ウガンダ人小児の持続性発作の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ジアゼパム直腸内投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、単盲検（患者）、比較対照試験
対象	・3 ヵ月齢～12 歳 ・けいれん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
被験者数	計画：352 例 【設定根拠】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。 投与：330 例（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） 300 例登録後に実施された中間データレビューにて、効果安全性評価委員会が有意な投与群間差を確認し、試験の中止を勧告したため、330 例が登録された時点で試験が中止された。
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム（Roche 社製剤）を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する（～0.5 mg/kg）。同時に、ジアゼパムプラセボを単回、直腸内投与する。 2.5 mg：3～11 ヵ月齢 5 mg：　1～4 歳 7.5 mg：5～9 歳 10 mg：10～12 歳 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパム（Roche 社製剤）を、上記のミダゾラムと同じ年齢区分別の固定用量で単回、直腸内投与する（～0.5 mg/kg）。同時に、ミダゾラムプラセボを単回、頬粘膜投与する。
評価項目及び評価基準	有効性 〔主要評価項目〕 ・治療無効の割合及び相対リスク 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 分を超えてけいれん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は、治療無効と判断し、ジアゼパムを静脈内投与する。 〔副次的及びその他の評価項目〕 ・投与後 10 分以内にけいれん発作が消失した被験者の割合及び相対リスク ・投与からけいれん発作消失までの時間（投与後 10 分以内にけいれん発作が消失した被験者について評価する） ・投与後 10 分以内の発作消失後 1 又は 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） ・発作再発までの時間（発作消失後 1 及び 24 時間以内についてそれぞれ評価する） ・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

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	安全性 呼吸抑制のリスク、有害事象、死亡 呼吸抑制は、酸素飽和度の 92%未満への持続的低下、又は補助呼吸が必要なほどの呼吸努力の低下と定義する。
解析方法	Intention to treat 解析を行った。解析には、SPSS 12 及び Stata 8.0 を用いた。中央値の投与群間比較には Mann-Whitney 検定を用いた。治療無効の相対リスクの評価には χ^2 検定を用いた。
実施医療機関	Pediatric emergency unit of Mulago Hospital (the national referral hospital), Kampala. 1 施設（ウガンダ）
試験期間	2005 年 11 月～2006 年 6 月

（2）試験成績

1）試験対象集団

スクリーニングされた 525 例のうち 330 例が適格と判断されて登録され、無作為割付けされた（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）。330 例全例が試験を完了し、主要評価項目の解析対象に採用された。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.4-2 に示した。

登録例の約半数（ミダゾラム頬粘膜投与群 50.9%、ジアゼパム直腸内投与群 49.7%）が男性であった。また、登録例の大半（94.8%）が 3 ヵ月齢～5 歳の小児であった。269 例（81.5%）が全般発作であり、このうち 249 例（92.5%）が強直間代発作、18 例（6.9%）が強直発作であった。また、3 例がミオクロニーれん縮を呈した。

最もよくみられた基礎疾患はマラリアであった（被験者全体の 67.3%が血液塗抹検査においてマラリア原虫陽性）。基礎疾患の臨床診断名としては、重度のマラリア（脳マラリアを除く）が最もよくみられ（ミダゾラム頬粘膜投与群 91 例、ジアゼパム直腸内投与群 80 例、以下同順）、次いで脳マラリア（23 例、25 例）、細菌性髄膜炎（8 例、10 例）、肺炎（7 例、9 例）、てんかん（6 例、7 例）であった。

表 2.7.6.4-2　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（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)（ヵ月齢）〕	17.0 (10.5, 30.0)	18.0 (11.5, 36.0)
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 時間のけいれん発作回数〔中央値 (四分位範囲)〕	3 (1, 4)	2 (1, 4)
けいれん発作の分類〔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)

2） 有効性

① 主要評価項目

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%信頼区間（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）。

② 副次的及びその他の評価項目

投与後 10 分以内にけいれん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 分以内にけいれん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。

投与からけいれん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（四分位範囲）[1]はミダゾラム頬粘膜投与群〔5.11（1.08, 10.3）時間〕ではジアゼパム直腸内投与群〔1.81（0.56, 3.48）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。

3） 安全性

ミダゾラム頬粘膜投与群の 1 例（2 歳、女性、重度のマラリアと複数回のけいれん発作を示して入院）で、ミダゾラム頬粘膜投与 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（unlikely to be related）」と判定された。

---

[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（本文中の四分位範囲の記載は、ミダゾラム頬粘膜投与群「1.08–10.0」、ジアゼパム直腸内投与群「0.93–3.48」）。

また、ミダゾラム頬粘膜投与群の別の1例（経口フェノバルビタールを併用）で、重度のそう痒症がみられたが、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（possibly related）」と判定された。

呼吸抑制は、被験者全体で4/330例（1.2%）にみられ、ミダゾラム頬粘膜投与群及びジアゼパム直腸内投与群で各2/165例であった。ミダゾラム頬粘膜投与群の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。ミダゾラム頬粘膜投与群のもう1例は重度のマラリア患者で、当該被験者も完全に回復した。ジアゼパム直腸内投与群の1例は脳マラリア患者で、発作消失後に死亡した。ジアゼパム直腸内投与群のもう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、被験者全体で20/330例にみられ、ミダゾラム頬粘膜投与群8/165例及びジアゼパム直腸内投与群12/165例であった（相対リスク1.5、95% CI [0.63, 3.57]、p=0.356）。死因は、重度のマラリア10例〔50%（脳マラリア8例、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）〕、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。

4）結論

ウガンダ人小児の発作の治療において、ミダゾラム頬粘膜投与の安全性はジアゼパム直腸内投与と同程度であり、有効性はジアゼパム直腸内投与よりも高かった。

2.7.6.5 海外比較対照試験（McIntyre et al., 2005）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial.
著者	McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I.
出典	Lancet. 2005; 366: 205-10.
目的	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て、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性をジアゼパム直腸内投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較対照試験 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を許容した。
対象	・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）
被験者数	計画：発作エピソードの回数として 220 回 【設定根拠】奏効率を 79%及び 94%（過去の文献報告に基づく）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。また、呼吸抑制の発現頻度をジアゼパム直腸内投与群 9%（過去の試験の文献報告に基づく）及びミダゾラム頬粘膜投与群 0%（発現頻度を利用可能な過去の試験の文献報告なし）と仮定したときの投与群間差 9%を検出するのに必要な発作エピソードの回数は各群 110 回と推定された。 投与：219 回（ミダゾラム頬粘膜投与群 109 回、ジアゼパム直腸内投与群 110 回） 〔被験者数として 177 例（ミダゾラム頬粘膜投与群 92 例、ジアゼパム直腸内投与群 85 例）〕
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム（塩酸塩として溶解した注射剤）を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する（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 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパムを、上記のミダゾラムと同じ年齢区分別の固定用量で単回、直腸内投与する（約 0.5 mg/kg）。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要評価項目〕 ・奏効率（治療が奏効した発作の割合） 主要アウトカムを「治療奏効」とし、治療奏効は、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と定義する。 10 分の時点で依然として発作が継続しており、被験者の静脈ルートが確保された場合にはロラゼパム（100 μg/kg）を静脈内投与し、その他の追加の薬剤を実施医療機関のプロトコール又はガイドラインに従って投与する。この段階でロラゼパム又は他の抗けいれん薬を必要とした場合には、治療無効と判断する。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	〔その他の評価項目〕 ・投与から発作消失までの時間 ・投与後 10 分以内に消失した発作の割合 ・ロラゼパム静脈内投与を必要とした発作の割合 ・投与後 10 分以内に消失したが、1 時間以内に再発し治療を必要とした発作の割合 安全性 呼吸抑制、有害事象 呼吸抑制は、治験薬投与後の酸素飽和度の低下、又は補助呼吸（フェイスマスク又は気管挿管による）が必要なほどの呼吸努力の低下と定義する。
解析方法	解析には SPSS version 11.0 を用いた。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を用いた。 複数回登録された被験者のバイアスを避けるため、全発作エピソードと初回発作エピソードの両方について評価した。
実施医療機関	Emergency room of following hospitals: Alder Hey Children's Hospital, Liverpool; Derbyshire Children's Hospital; Queen's Medical Centre, Nottingham; and Birmingham Children's Hospital, Birmingham. 計 4 施設（英国）
試験期間	2000 年 10 月～2004 年 2 月

(2) 試験成績

1) 試験対象集団

スクリーニングされ、適格と判断された発作エピソード 219 回（177 例）に対して無作為割付けされた試験薬が投与された〔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、219 回の発作のうち、1 回目の発作は 177 回（81%）、2 回目の発作は 25 回（11%）、3 回目の発作は 10 回（5%）、4 回目の発作は 4 回（2%）、5 回目の発作は 2 回（1%）、6 回目の発作は 1 回（<1%）であった。試験薬を 2 回以上再投与された被験者は 25 例であり、2 回目以降の 42 回の発作のうち、再投与の間隔が 1 週間以内は 7 回、1 週間超 1 ヵ月以内は 4 回であり、残りは 2 ヵ月以降であった。

全発作エピソードの回数に基づく人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.5-2 に示した。

全発作エピソード 219 回のうち約半数〔123 回（56%）〕が男性の発作エピソードであり、全被験者 177 例の約半数〔98 例（55%）〕が男性であった。被験者の年齢分布は就学前の低年齢に偏った傾斜分布を示し、年齢の中央値（四分位範囲）は 3（1, 5）歳、範囲は 7 ヵ月齢～15 歳であった。全発作エピソード 219 回のうち大半の 135 回（62%）が 1～4 歳の発作エピソードであり、6～12 ヵ月齢 14 回（6%）、5～9 歳 50 回（23%）、10 歳以上 20 回（9%）であった。全発作エピソード 219 回のうち「発熱性（38°C 超）、かつ抗てんかん薬の投与なし」が 56 回（26%）、「発熱性、かつ抗てんかん薬の投与あり」が 22 回（10%）、「非発熱性、かつ抗てんかん薬の投与あり」が 93 回（42%）であり、全被験者 177 例のうち「発熱性、かつ抗てんかん薬の投与なし」が 54 例（31%）、「発熱性、かつ抗てんかん薬の投与あり」が 13 例（7%）、「非発熱性、かつ抗てんかん薬の投与あり」が 57 例（32%）であった。

「その他」に分類された53例のうち24例は、発作の既往がない又は基礎疾患が不明の被験者であった。

なお、本試験では、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が組み入れられた。該当する発作エピソード（医療機関到着前の緊急治療あり）が試験治療の対象となった全発作エピソードに占める割合は68/219回〔31%（ジアゼパム直腸内投与67回、パラアルデヒド直腸内投与1回)〕であり、その内訳は、ミダゾラム頬粘膜投与群35/109回(32%)、ジアゼパム直腸内投与群33/110回（30%）であった。初回発作エピソードに対する医療機関到着前の緊急治療は50例に認められ、その内訳は、ミダゾラム頬粘膜投与群28/92例(30%)、ジアゼパム直腸内投与群22/85例（26%）であった。

表 2.7.6.5-2　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（発作109回）(a)（計219回）(a)	ジアゼパム直腸内投与（発作110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)	

(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頬粘膜投与が行われ、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。

2）有効性

① 主要評価項目

目に見える発作が投与後10分以内に消失し、かつ呼吸抑制を発現することなく、発作の再発が1時間以内に認められなかった（治療が奏効した）発作の全発作エピソードに対する割合（奏効率）は、ミダゾラム頬粘膜投与群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%信頼区間（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）。

② その他の評価項目

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〕。

投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、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 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]%）〕。

ロラゼパム静脈内投与を必要とした発作の割合は、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 33%（36/109 回）、ジアゼパム直腸内投与群 57%（63/110 回）であり、その差は 24%（95% CI [12, 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低かった。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 36%（33/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群 55%（47/85 例）、その差 19%（95% CI [5, 35]%）〕。

投与後 10 分以内に消失したが、1 時間以内に再発し治療を必要とした発作の割合は、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 14%（10/71 回）、ジアゼパム直腸内投与群 33%（15/45 回）であり、その差は 19%（95% CI [4, 36]%）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低かった（p=0.02）。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 13%（7/56 例）、ジアゼパム直腸内投与群 34%（12/31 例）、その差 22%（95% CI [4, 40]%）、p=0.02〕。

3）安全性

呼吸抑制について、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 5/109 回（5%）、ジアゼパム直腸内投与群 7/110 回（6%）で発現し、その差は 2 回（95% CI [-4, 8]回）であった。初回発作エピソードのみを評価した場合は、ミダゾラム頬粘膜投与群 4%（4/92 例）、ジアゼパム直腸内投与群 7%（6/85 例）、その差 3%（95% CI [-4, 10]%）であった。呼吸抑制が認められた延べ 12 例のうち、5 例は発作の既往歴がなく、5 例はてんかんと診断され、抗てんかん薬を少なくとも 1 剤投与されていた被験者であった。また、医療機関到着前の緊急治療として介護者又は救急医療隊員によるジアゼパム直腸内投与が行われた後に試験薬が投与された 67 回の発作のうち、呼吸抑制が発現したのは 5 回（7%）であった。

[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）。

呼吸抑制に対する処置として挿管を必要とした被験者は5例（ミダゾラム頬粘膜投与群2例、ジアゼパム直腸内投与群3例）であり、その後の発作の管理は集中治療室にて継続された。

試験全体として、投与経路に関連した有害事象はみられなかった。

4）結論

急性発作により医療機関に搬送された小児患者において、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与よりも有効であり、ジアゼパム直腸内投与に比べて呼吸抑制の発現頻度を上昇させることはなかった。

2.7.6.6 海外比較対照試験（Scott et al., 1999）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial.
著者	Scott RC, Besag FM, Neville BG.
出典	Lancet. 1999; 353: 623-6.
目的	発作の急性期治療におけるミダゾラムの液剤の頬粘膜投与とジアゼパムの液剤の直腸内投与との間で、有効性及び有害事象に違いがあるか検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較対照試験 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を許容した。
対象	・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
被験者数	計画：発作エピソードの回数として 54 回 【設定根拠】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。 投与：79 回（ミダゾラム頬粘膜投与群 40 回、ジアゼパム直腸内投与群 39 回） 〔被験者数として 18 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）〕
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム 10 mg（2 mL）を単回、頬粘膜投与する。 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパム 10 mg を単回、直腸内投与する。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> ・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 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）か否かを評価し、試験薬投与後 10 分間、発作が持続した場合は、試験薬投与は無効であったと判断し、他の薬剤を投与する。 ・看護師到着から投与までの時間 ・投与から発作消失までの時間 ・発作の総持続時間 <u>安全性</u> 投与後 30 分間の酸素飽和度、投与後 30 分間の血圧、有害事象
解析方法	解析には、SPSS version 6 を用いた。 発作エピソード別の比較では、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。 被験者別の比較では、両方の試験治療を 1 回以上受けた被験者において、各被験者の最初のミダゾラム頬粘膜投与と最初のジアゼパム直腸内投与を対応させることができた 9 例を対象に対応させた解析を行い、同一被験者内で比較した。また、2 回目以降の試験治療を受けた各被験者におけるミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与の連続する試験治療を対応させた解析も行った。2 値変数は McNemar の検定を用いて比較し、連続変数は Wilcoxon の記号付き順位和検定を用いて比較した。すべての被験者の初回発作エピソードにおける試験治療の有効性（投与後 10 分以内の発作の消失）は ξ^2 検定を用いて比較した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	再発回数が多く、試験治療の回数が多かった被験者（24 及び 15 回、各 1 例）については個別に、2 値変数は ξ^2 検定を用いて比較し、また、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。 その他の評価項目の解析には Mann-Whitney U 検定を用いた。
実施医療機関	St Piers Lingfield, Lingfield, Surrey. 1 施設（英国）
試験期間	不明

（2）試験成績

1）試験対象集団

スクリーニングされ、適格と判断された発作エピソード 79 回（18 例）に対して無作為割付けされた試験薬が投与された〔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）〕。個々の被験者が試験治療を受けた発作エピソードの回数は、18 例のうち、1 回が 8 例、2 回が 4 例、4 回が 2 例、8 回が 2 例、15 回が 1 例、24 回が 1 例であった。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。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.6-2 に示した。

全被験者 18 例の半数（9 例）が男性であった。年齢範囲は 5～19 歳で、10 歳以上が大半（16 例）を占め、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。発作型は、投与群間で同様であった。また、投与群に関わらず、すべての被験者が抗てんかん薬の治療を受けていた。

表 2.7.6.6-2　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（発作 40 回）(b)	ジアゼパム直腸内投与（計 18 例）(a)（発作 39 回）(b)
人口統計学的特性		
男性〔n（例）〕	9	
年齢〔範囲（歳）〕	5 – 19 (c)	
発作の分類〔n（回）〕		
全般性強直間代発作	24	22
複雑部分発作	8	9
ミオクロニー発作	6	4
強直発作	2	4

(a) 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。
(b) 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頬粘膜投与が行われ、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。
(c) 16/18 例が 10 歳以上であった。

2）有効性

① 発作エピソード別の比較

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。

発作の総持続時間の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 17（12, 20）分、ジアゼパム直腸内投与群 15（13, 20）分であった（p=0.61）。

② 被験者別の比較

各被験者の最初のミダゾラム頬粘膜投与と最初のジアゼパム直腸内投与を 9 例について対応させた解析の結果、投与後 10 分以内の発作消失（p=0.38）及び投与から発作消失までの時間（p=0.28）について、試験治療間で統計学的に有意な差は認められなかった。なお、対応させた試験治療間で、発作型は同じであった。

連続する試験治療をすべて対応させた解析でも、投与後 10 分以内の発作消失（p=0.18）及び投与から発作消失までの時間（p=0.32）について、試験治療間で統計学的に有意な差は認められなかった。

各被験者の初回発作エピソードにおける投与後 10 分以内の発作消失（p=1.00）には、試験治療間で統計学的に有意な差は認められなかった。

③ 再発回数が多かった被験者における比較

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 回であった（p=0.10）。また、投与から発作消失までの時間には、試験治療間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.11）。当該被験者では、全般性強直間代発作を投与後 10 分以内に消失させる効果は、ジアゼパム直腸内投与よりもミダゾラム頬粘膜投与が高かった（p=0.03）。

また、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（p=0.75）。また、投与から発作消失までの時間には、試験治療間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=1.00）。

以上のいずれの解析でも、試験治療の有効性は、発作型による影響を受けなかった。

看護師到着から投与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 2（1, 4）分、ジアゼパム直腸内投与群 2（1, 3）分であった（p=0.81）。

3）安全性

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。

収縮期血圧の低下量の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 11（2.5, 28.0）mmHg、ジアゼパム直腸内投与群 6（1.5, 14.0）mmHg であった（p=0.15）。

拡張期血圧の低下量の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 10.0（2.0, 19.0）mmHg、ジアゼパム直腸内投与群 8.5（3.0, 20.0）mmHg であった（p=0.74）。

酸素飽和度の中央値（四分位範囲）は、両投与群ともに 97（96, 98）%であった。酸素飽和度の最低値は 93%であり、ミダゾラム頬粘膜投与群で認められた。この酸素飽和度の低下は約 2 分間持続した後に 98%に回復した。

4）結論

ミダゾラム頬粘膜投与は、発作の急性期治療において、ジアゼパム直腸内投与と少なくとも同程度に有効であった。口腔を介した投与法は、社会的な許容度及び利便性がより高く、医療機関外で発症した持続性の発作に対して選好される治療法になりうると考えられる。

2.7.6.7 海外比較対照試験（Baysun et al., 2005）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures.
著者	Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK.
出典	Clin Pediatr (Phila). 2005; 44: 771-6.
目的	ミダゾラム頬粘膜投与が、緊急治療の場及び家庭などの医療機関外で発作を発現した小児に対する実用的かつ安全性の高い治療薬の選択肢となるか評価する。
試験デザイン	擬似無作為化（非標準的）、非盲検、比較対照試験 投与日が偶数の場合はミダゾラムを頬粘膜に単回投与し、奇数日の場合にはジアゼパムを直腸内に単回投与した。試験薬投与後 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。1 例につき 1 回の発作エピソードについてのみ、試験参加を許容した。
対象	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
被験者数	計画：不明 投与：43 例（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）
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム 0.25 mg/kg〔Dormicum（ミダゾラム 15 mg/3 mL）アンプルを使用〕を単回、頬粘膜投与する。 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパム（Diazepam Desitin rectal tube 10 mg）を、以下の年齢区分別の用量で単回、直腸内投与する。 0.5 mg/kg：5 歳以下 0.3 mg/kg：6 歳以上
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> ・投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合 けいれん発作が投与後 10 分以内に消失するか否かを観察し、発作の消失が観察された場合に試験薬の有効性が認められたと定義する。 ・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する） ・2 番目の薬剤投与の必要性 <u>安全性</u> 心拍数、呼吸数、血圧、有害事象
解析方法	すべての解析に SPSS for Windows, version 8.0 を用いた。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。
実施医療機関	Emergency room of Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Ankara. 1 施設（トルコ）
試験期間	不明

（2）試験成績

1）試験対象集団

実施医療機関の緊急治療室へ搬送された 43 例が適格と判断され、非標準的な無作為化の手法（投与日が奇数か偶数か）によって投与薬剤が決定された（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）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

被験者の約半数〔ミダゾラム頬粘膜投与群 48%（11 例）、ジアゼパム直腸内投与群 55%（11 例）〕が男性であった。年齢の平均値±標準偏差は、ミダゾラム頬粘膜投与群 3.87±3.39 歳（範囲：2 ヵ月齢～12 歳）、ジアゼパム直腸内投与群 2.85±3.13 歳（範囲：4 ヵ月齢～9 歳）であった。

最もよくみられたけいれん発作の型は、両投与群とも全般性強直間代発作であった。性別、年齢、発作型及び抗てんかん薬の使用について、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（$p>0.05$）。

表 2.7.6.7-2　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（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〕		
全般性強直間代発作	10	10
全般性強直発作	6	3
複雑部分発作	5	5
単純部分発作	2	1
ミオクロニー発作	0	1
抗てんかん薬の投与あり〔n〕	12	6

2）有効性

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（$p>0.05$）。

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、ミダゾラム頬粘膜投与の 5 例では、2 番目の薬剤としてジアゼパム投与後 10 分以内に計 4 例で発作が消失し、発作消失までの時間は 1～3 分以内が 2 例、3～5 分以内が 1 例、5～10 分以内が 1 例であった。ジアゼパム直腸内投与群の 3 例では、2 番目の薬剤としてミダゾラム投与後 10 分以内に計 2 例で発作が消失し、発作消失までの時間は 3～5 分以内が 1 例、5～10 分以内が 1 例であった。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（$p>0.05$）。2 番目の薬剤投与でも投与後 10 分以内に発作が消失しなかった被験者は各投与群 1 例の計 2 例であり、てんかん重積状態に対する治療として、1 例にはミダゾラム静脈内投与、もう 1 例にはフェニトイン静脈内投与が行われた。

3）安全性

ミダゾラム頬粘膜投与群では、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。ジアゼパム直腸内投与群では、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。有害事象について、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（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。

4）結論

ミダゾラム頬粘膜投与は、安全性が高く、ジアゼパム直腸内投与と同様に、重度の発作に対する有効で実用的な治療法であると考えられた。

2.7.6.8 海外比較対照試験（Ashrafi et al., 2010）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children.
著者	Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, Mirzaei M, Kompani F.
出典	Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14: 434-8.
目的	急性持続性けいれん発作を有する小児を対象として、発作のコントロールにおけるミダゾラム頬粘膜投与の有効性、安全性及び利便性を、ジアゼパム直腸内投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較対照試験
対象	・3 ヵ月齢以上 ・5 分を超えて持続する、急性持続性のけいれん発作を有している患者 ・けいれん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 ・発作の原因及びけいれん発作の型は不問
被験者数	計画：発作エピソードの回数として各群 49 回 【設定根拠】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。 投与：98 例（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）
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム〔口腔用液剤（Epistatus：マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）〕を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する（0.3～0.5 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 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパム（静注用製剤）を、上記のミダゾラムと同じ年齢区分別の固定用量で単回、直腸内投与する（0.5 mg/kg）。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要評価項目〕 ・すべてのけいれん発作が投与後 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 主要アウトカムを「すべてのけいれん発作が投与後 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なかった場合、治療無効と判断してジアゼパム静脈内投与（標準治療）を行う。 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する。 〔その他の評価項目〕 ・投与からすべてのけいれん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についての評価を含む） ・利便性：投薬の準備にかかった時間 ・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 <u>安全性</u> 有害事象

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	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。$p<0.05$ を有意と判断した。
実施医療機関	Emergency rooms of Children's Medical Centre and Bahrami hospital, Tehran. 計 2 施設（イラン）
試験期間	2007 年 4 月～2008 年 4 月

（2）試験成績

1）試験対象集団

実施医療機関の緊急治療室へ搬送された 98 例が適格と判断され、無作為割付けされた（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）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.8-2 に示した。

被験者全体のうち男性は 58/98 例（59%）で、ミダゾラム頬粘膜投与群 26/49 例、ジアゼパム直腸内投与群 32/49 例であり、性別に関して投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.218）。年齢分布は、1 歳未満 15 例（15%）、1～5 歳 59 例（60%）、6～12 歳 24 例（25%）であった。年齢の中央値は、ミダゾラム頬粘膜投与群（24 ヵ月齢）ではジアゼパム直腸内投与群（48 ヵ月齢）よりも低かったが、年齢に関して統計学的に有意な差はなかった（p=0.217）。

最もよくみられた発作型は、両投与群とも全般性強直間代発作（各群 42 例）であった。その他にみられた発作型は、ミオクロニー発作がミダゾラム頬粘膜投与群 7 例及びジアゼパム直腸内投与群 5 例、焦点強直発作がジアゼパム直腸内投与群 1 例、焦点間代発作がジアゼパム直腸内投与群 1 例であった。発作型に関して投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.506）。

表 2.7.6.8-2　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〕	26	32
年齢〔中央値〕	24 ヵ月齢	48 ヵ月齢
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

2）有効性

①主要評価項目

すべてのけいれん発作が投与後 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 49/49 例（100%）、ジアゼパム直腸内投与群 40/49 例（82%）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）。

② その他の評価項目

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。

投与からすべてのけいれん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群では 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（$p<0.001$）。この差の原因については、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された。

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（$p<0.001$）。この結果については、試験実施国（イラン）において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された。

3）安全性

被験者のバイタルサインを管理する中で、いずれの投与群でも有害事象は認められなかった。

4）結論

小児の急性持続性けいれん発作のコントロールにおいて、特に、乳児の場合など静脈ルートの確保が困難な状況下で、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与と同程度に有効であり、ジアゼパム直腸内投与に比べて利便性が高いと考えられる。

2.7.6.9 海外比較対照試験（Talukdar and Chakrabarty, 2009）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial.
著者	Talukdar B, Chakrabarty B.
出典	Brain Dev. 2009; 31: 744-9.
目的	小児のけいれん発作のコントロールにおいて、その原因に関わらず、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性、安全性及び利便性を、けいれん発作に対する標準治療であるジアゼパム静脈内投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較対照試験
対象	・原因及び持続時間に関わらず、けいれん発作エピソードを有している患者 ・けいれん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
被験者数	計画：不明 投与：120 例（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）
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム 0.2 mg/kg（ミダゾラム 1 mg/mL を含有する静注用製剤）を単回、頬粘膜投与する。 ・ジアゼパム静脈内投与群 ジアゼパム 0.3 mg/kg を単回、静脈内投与する。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要評価項目〕 ・奏効率（治療が奏効した被験者の割合） 主要アウトカムを「すべてのけいれん発作の消失」とし、治療奏効は、すべてのけいれん発作が投与後 5 分以内に消失することと定義する。投与後 5 分までにけいれん発作が消失しなかった場合を治療無効と判断する。治療無効例は、けいれん発作をコントロールするための試験実施部門の標準プロトコールに従って管理する。 〔その他の評価項目〕 ・緊急治療室到着時の最初に発作に気づいた時点（時点 A）から投与開始（時点 B）までに要した時間（時点 B－時点 A：投与開始までに要した時間） ・時点 B からすべてのけいれん発作消失（時点 C）までの時間（時点 C－時点 B：投与から発作消失までの時間） ・時点 A から時点 C までの時間（時点 C－時点 A：発作に気づいてから発作消失までの時間） ・治療無効例におけるけいれん発作のコントロール <u>安全性</u> 副作用
解析方法	解析には、SPSS 12.05 for Windows 及び Epistat を用いた。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。
実施医療機関	1 施設（インド）
試験期間	不明

（2） 試験成績

1） 試験対象集団

試験実施医療機関の小児緊急治療室を受診した120例が適格と判断され、無作為割付けされた（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）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表2.7.6.9-2に示す。

被験者全体のうち男性は82/120例であった。年齢分布は、1歳未満64例（53.3%）、2～5歳24例（20.0%[1]）、6～12歳32例（26.7%）であり、5歳以下[2]が88例（73.3%）であり、低年齢に偏った傾斜分布を示し、年齢の平均値±標準偏差は3.2±3.49歳、中央値1.5歳であった。ミダゾラム頬粘膜投与群とジアゼパム静脈内投与群は、性別、発作型、入院までのけいれん発作の持続時間に関して同様であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

被験者のけいれん発作は様々な基礎疾患に起因しており、よくみられた疾患は両投与群で同様であった。いずれの被験者も、入院前に治療薬の投与を受けていなかった。

表2.7.6.9-2　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〕	42	40
年齢〔平均値±標準偏差〕	30.4±38.1ヵ月齢	45.3±45.4ヵ月齢
体重〔平均値±標準偏差〕	9.6±6.5 kg	11.6±7.0 kg
発作の分類〔n〕		
部分発作	11	18
全般性強直間代発作	45	41
入院までのけいれん発作の持続時間(a)		
30分以下のけいれん発作	21	28
30分以上のけいれん発作	39	32

(a) 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。

2） 有効性

① 主要評価項目

投与後5分以内にすべてのけいれん発作が消失した（治療が奏効した）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）。

② その他の評価項目

治療が奏効したミダゾラム頬粘膜投与群の51例のけいれん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例のけいれん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] 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。

[2] 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。

（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）。

試験薬による治療無効例は、標準プロトコールに従って管理された。ミダゾラム頬粘膜投与群の治療無効例 9 例（15%）のうち 7 例はジアゼパム静脈内投与、1 例はフェニトイン静脈内投与、もう 1 例はミダゾラム静脈内投与による治療が奏効し、ジアゼパム静脈内投与群の治療無効例 4 例（6.7%）のうち 2 例はカルシウム静脈内投与、1 例はフェノバルビタール静脈内投与、もう 1 例はミダゾラム静脈内投与による治療が奏効した。

3）安全性

いずれの投与群でも、重要な副作用はみられなかった。

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。また、死亡はみられなかった。

4）結論

本試験の結果から、ミダゾラム頬粘膜投与は、小児の急性けいれん発作のコントロールにおいて標準治療であるジアゼパム静脈内投与と概ね同程度に有効であり、特に静脈ルートの確保が困難な場合にはジアゼパム静脈内投与の代替治療として使用可能であることが示唆された。静脈ルートの確保に問題がある状況下では、ミダゾラム頬粘膜投与が第 1 選択肢となる可能性がある。

2.7.6.10 海外比較対照試験（Tonekaboni et al., 2012）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children.
著者	Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofrani M.
出典	Iran J Pediatr. 2012; 22: 303-8.
目的	イラン人小児のけいれん発作のコントロールにおいて、その原因に関わらず、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性及び安全性を、急性発作エピソードの治療法として最もよく認められているジアゼパム静脈内投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較対照試験
対象	・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
被験者数	計画：不明 投与：92 例（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）
投与方法・投与量及び投与期間	・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム口腔用液剤（Epistatus：マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する。 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 ・ジアゼパム静脈内投与群 ジアゼパム（静注用製剤）0.3 mg/kg を単回、静脈内投与する。 なお、1 回目投与後 5 分以内に発作が消失しない場合に、同じ薬剤の同じ用法・用量で 2 回目の投与を行う。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要評価項目〕 ・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、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 回目の投与を行う。その後も発作が持続し、1 回目投与後 10 分以内に発作が消失しない場合を治療無効と判断し、二次治療の抗てんかん薬としてフェノバルビタール又はフェニトインを使用する。 〔その他の評価項目〕 ・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 ・1 回目投与から 1 回目投与後の発作消失までの時間 ・1 回目投与から 2 回目投与後の発作消失までの時間 ・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 <u>安全性</u> バイタルサイン（心拍数、呼吸数、血圧、ヘモグロビン酸素飽和度）、副作用

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	SPSS version 17.0 をほとんどの解析に用いた。 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。
実施医療機関	the pediatric emergency ward of Mofid Children's Hospital, Tehran 1 施設（イラン）
試験期間	2007 年 10 月～2008 年 9 月

（2）試験成績

1）試験対象集団

スクリーニングされた 271 例のうち 92 例が適格と判断され、無作為割付けされた〔ミダゾラム頬粘膜投与群 32 例（34.8%）、ジアゼパム静脈内投与群 60 例（65.2%）〕。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.10-2 に示す。

被験者全体のうち男性は 51/92 例（55.4%）で、ミダゾラム頬粘膜投与群 14/32 例、ジアゼパム静脈内投与群 37/60 例であり、性別に関して投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.1）。年齢の平均値は 17.5±10.1 ヵ月齢[1]（範囲：6～60 ヵ月齢）で、ミダゾラム頬粘膜投与群 18.4±10.3 ヵ月齢、ジアゼパム静脈内投与群 17.1±10.1 ヵ月齢であり、年齢に関して投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.6）。被験者全体の 82%が 24 ヵ月齢以下であった。体重の平均値は 10.6±2.73 kg[1]（範囲：6～18 kg）であった。

発作型は、強直発作 20 例（21.8%）、強直間代発作 58 例（63%）、脱力発作 14 例（15.2%）であった。発作型に関して投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.5）。発作の原因は、特発性てんかん 64 例（70%）、熱性けいれん 9 例（10%）、潜因性又は症候性てんかん 19 例（20%）であった。

入院前に何らかの治療を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.6.10-2　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〕	14	37
年齢〔平均値〕(a)	18.4±10.3 ヵ月齢	17.1±10.1 ヵ月齢
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

(a) 公表文献では、年齢（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。

[1] 公表文献では、被験者全体の年齢（月齢）について「The mean age was 17.5±10.1 months」、体重について「with mean weight of 10.6±2.73kg」と記載されている。

2）有効性

① 主要評価項目

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）。

② その他の評価項目

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）。1回目投与から2回目投与後の発作消失までの時間（ミダゾラム頬粘膜投与群で8.44±0.39分、ジアゼパム静脈内投与群で7.54±0.60分）も、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）。

3）安全性

重要な副作用として、激越がミダゾラム頬粘膜投与群（32例）の11例及びジアゼパム静脈内投与群（60例）の25例にみられ、軽度の低血圧がミダゾラム頬粘膜投与群7例及びジアゼパム静脈内投与群9例にみられた。さらに、無呼吸がジアゼパム静脈内投与群4例に認められたが、ミダゾラム頬粘膜投与群では認められなかった。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）。

上記に含まれなかった被験者では、すべてのバイタルサインパラメータは正常範囲内に維持された。

全体として、死亡例はみられなかった。

4）結論

小児の急性けいれん発作の治療において、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性はジアゼパム静脈内投与と同程度であり、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。

2.7.6.11 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）、5.3.3.5-3（評価）

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とした医療機関又は緊急治療室における SHP615 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第 3 相多施設共同非盲検試験
治験の目的	主要目的： けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関内において SHP615 を頬粘膜投与したときの有効性を評価する。 副次的目的： けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関内において SHP615 を頬粘膜投与したときの安全性及び薬物動態を評価する。
治験の種類	第 3 相試験
治験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験
対象	1. 対象：けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者 2. 選択基準： 以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 (1) 治験薬投与時に、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）の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は、除外とした。 (2) 治験実施計画書に規定されている手順を開始する前に、本治験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書（及び Shire 社の方針と国の規制に従い該当する場合は、アセント文書）への署名を得た患者。患者が発作の治療のために医療機関を受診するより前に、治験担当医師が通常診療時に患者の親、保護者又は法定代理人が同意文書に署名しておくことも可能とした。 (3) 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 3. 除外基準： 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 妊娠中、妊娠が疑われる又は授乳中の女性 (2) 重度の外傷（頭部に限らない）が発作の原因である患者 (3) 違法薬物又は急性アルコール中毒による発作を有する患者 (4) 違法薬物又はアルコール離脱による発作の再発が既知又は疑われる患者 (5) 心因性の発作の既往を有する患者 (6) 重度の脳炎又は髄膜炎による発作を有すると治験担当医師が判断した患者 (7) ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、非反応性又は禁忌の患者（すなわち、臨床的に重大な呼吸抑制、重度の急性肝不全、重症筋無力症、睡眠時無呼吸症候群、閉塞隅角緑内障の病歴がある患者又はベンゾジアゼピン系薬剤と併用禁忌であると治験担当医師が判断した薬剤を使用中の患者）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(8) ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用歴がある患者 (9) 過去のミダゾラム全身療法（ミダフレッサ、ドルミカムなど）で反応性が認められなかったと医療従事者が判断した患者 (10) 緊急手術及び全身麻酔／挿管を要する患者 (11) 顕著な低血圧及び不整脈（2 度又は 3 度の房室ブロック、心室性頻脈など）を有する患者 (12) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬又は HIV 逆転写酵素阻害薬の投与を受けている患者 (13) 病院又は医療機関受診時に低血糖（グルコース<60 mg/dL）を有する患者 (14) 重度の脳無酸素症（脳性麻痺を除く）を有すると医療従事者が判断する患者 (15) 本治験に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断する治験薬を使用していた、又は臨床試験（ワクチン試験を含む）に組み入れられたことのある患者 (16) 医療機関に到着する前にてんかん発作に対する薬剤の投与を受けた患者 (17) 迷走神経刺激装置が装着されている患者
被験者数	計画：約 25 例（各年齢区分につき 3 例以上） 【設定根拠】被験者数 25 例であれば、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。 投与：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）
投与方法・投与量及び投与期間	SHP615 を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する。 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 は、1 mL あたりミダゾラムを 5 mg 含有する無色澄明で調製不要な口腔用液剤であり、単回使用口腔内投与用のプレフィルドシリンジ（年齢区分別の用量に応じて色分け）として提供される。シリンジの全量を、下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入する。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入する。すべての治験薬は治験責任医師又は治験分担医師が投与する。 ロット番号：PR170410.002、PR170410.003、PR180101.001、PR180101.002、PR180101.004、PR181019.001、PR181019.002、PR181019.003、PR181019.004
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要有効性評価項目〕 ・奏効率（治療が奏効した被験者の割合） 治療奏効は、以下のとおり定義する。 ・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 分間認められない。 〔副次的有効性評価項目〕 ・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 ・けいれん発作の消失までの時間 ・意識回復までの時間 ・SHP615 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は、SHP615 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定義する。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	安全性 〔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 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 ・Treatment-emergent adverse event（TEAE）、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 薬物動態（母集団薬物動態解析） ・ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラム（1-OH-ミダゾラム）の血漿中濃度（十分にバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析計により定量分析） ・薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC、T1/2 など：母集団薬物動態解析を用いて推定する）
解析方法	解析対象集団 ・スクリーニングされた解析対象集団：同意文書（及びアセント文書）への署名が得られたすべての被験者。 ・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）。 ・最大の解析対象集団（FAS）：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、SHP615 の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。すなわち、以下の 2 つの条件を満たす被験者。 1. すべての被験者が満たすべき条件:SHP615 の投与日時及び最初の発作(SHP615 投与の対象となった発作）の消失日時がすべて記録されている。 2. SHP615 の単回投与後 10 分以内に最初の発作が消失し、かつ発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかったが、SHP615 の投与後に発作が再発した記録がある被験者が満たすべき条件：SHP615 の単回投与後 6 時間以内で最初に発作の再発が認められた日時が記録されている。 ・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS に含まれる被験者のうち、すべての適格性基準を満たし、電子症例報告書に治験薬の投与完了が記録され、かつ SHP615 の投与後 10 分以内に最初の発作に対するレスキュー薬(SHP615 以外の抗けいれん薬)の投与を受けていない被験者。 ・薬物動態解析対象集団：SHP615 の単回投与を受け、SHP615 の投与後に薬物動態解析用血液検体を 1 回以上採取されたすべての被験者。 有効性解析 すべての有効性解析に、FAS を用いた。信頼区間については特記しない限り、両側 95%信頼区間とした。 主要有効性評価項目である奏効率について 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。また、奏効率について、年齢区分、性別及びてんかんの原因に基づく部分集団解析を実施した。各部分集団の奏効率については、サンプルサイズが小さいことを考慮し、Clopper-Pearson 正確信頼区間を算出した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	副次的有効性評価項目のうち、被験者の割合に関する評価項目については、主要有効性評価項目と同様に Wald 信頼区間を算出した。時間に関する評価項目（発作の消失までの時間、意識回復までの時間）については、SHP615 の単回投与後の所定の時間が経過するまでの累積割合の推定値及びその両側 95%信頼区間を算出した。副次的有効性評価項目についても年齢区分、性別及びてんかんの原因に基づく部分集団解析を実施した。 主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目のそれぞれについて、FAS と同様に PPS を対象とした解析も実施した。PPS を対象とした奏効率の解析では、両側 Wald 検定による名目上の両側 p 値を示し、この感度解析に関して多重性の調整は行わなかった。 安全性解析 安全性解析には、安全性解析対象集団を用いた。有害事象は MedDRA（ver. 20.0）を用いて読み替えた。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）を TEAE と定義した。TEAE の発現例数、頻度及び件数を器官別大分類及び基本語別に被験者全体及び年齢区分別に集計した。治験薬との因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。重篤な TEAE、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE 及び最も高い重症度別の TEAE について、器官別大分類及び基本語別に集計した。誤嚥性肺炎、呼吸抑制及び頬粘膜刺激性に関する有害事象についても集計した。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、Riker 鎮静－興奮スケール及び酸素飽和度の実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約した。 母集団薬物動態解析 本治験の薬物動態解析対象集団 24 例うち、SHP615 投与と同日に市販のミダゾラム製剤を併用しなかった 16 例のデータを MID001 試験データに追加して、母集団薬物動態モデル〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）（5.3.3.5-2）〕を更新し、本治験の各被験者における薬物動態パラメータを推定した。本治験及び MID001 試験の試験ごとに、解析対象被験者におけるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量（各試験の解析対象被験者全体及び本治験の年齢ごと）を算出した。
代表施設名及び実施施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 28 施設
治験期間	2017 年 10 月 23 日～2019 年 8 月 19 日

2）試験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール

評価	投与期間（SHP615 投与後の時間）									追跡調査
	スクリーニング／ベースライン	0 分	10 分	30 分（±5 分）	1 時間（±10 分）	3 時間（±30 分）	4 時間（±30 分）	6 時間(a)（±30 分）	24 時間(b)（±30 分）	1 週間（±1 日）
同意文書／アセント	X(c)									
選択／除外基準	X									
被験者背景	X									
病歴／処置歴	X									
てんかん重積状態の確認	X									
発作症状の評価(d)	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Riker 鎮静－興奮スケール	X	X		X	X		X	X	X	
臨床検査(e)	X(f)						X		X	
SHP615 投与		X								
薬物動態解析用検体採取(g)					X	X		X		
頬側口腔内評価(h)					X		X	X		
バイタルサイン(i)	X		X	X			X	X	X	
酸素飽和度(j)	X		X	X			X	X	X	
12 誘導心電図	X(k)			X	X		X	X	X	
支持療法		X							X	
身体所見(l)		X								X
併用薬	X	X	X(a)						X	X
有害事象のモニタリング		X	X(a)						X	X

(a) 安全性のモニタリング及び血液検体採取のため、最短で投与後 6 時間の観察期間を設けた。それ以外の場合は、治験実施医療機関の標準的な手順によりモニタリングした。
(b) 被験者がまだ退院していない場合は、投与後 24 時間の評価を実施した。被験者が退院している場合は、有害事象及び併用薬の評価のため電話による追跡調査を行った。必要に応じて、持続中の有害事象について追加評価するため再来院するよう被験者に求めることとした。
(c) 初回同意取得から発作までに 3 ヵ月以上経過している場合は、入院の時点で治療の前に親、保護者又は法定代理人は最新の同意書に再署名しなければならないこととした。
(d) 発作の症状は、医師の臨床的判断及び治験実施医療機関の手順書に基づき評価した。
(e) 臨床検査は、血清生化学検査及び尿検査（スクリーニング／ベースライン時点の妊娠可能な女性の尿妊娠検査を含む）を含む。
(f) 血糖値は院内検査機関又は検査キットで測定することができることとした。
(g) 薬物動態解析用検体は、SHP615 投与後 1、3 及び 6 時間に採取した。
(h) 頬側口腔における SHP615 を投与した頬と歯肉線の間の発赤、炎症及び潰瘍形成の有無を確認し、所見を症例報告書の身体所見ページに記録した。
(i) バイタルサインは単回測定の仰臥位血圧、脈拍、呼吸数及び体温を含む。
(j) ベースラインでの酸素飽和度は、緊急治療室において（可能であれば室内気で）測定し記録することとした。医学的理由により室内気で酸素飽和度を測定できない場合は、その理由を記録することとした。酸素療法を実施した場合は、酸素飽和度並びに酸素投与方法及び酸素投与量も記録することとした。
(k) 被験者が 12 誘導心電図を測定可能な安定した状態の場合。
(l) 身体所見は、0 分（投与時）から投与後 6 時間までのいずれかの可能な時点で実施することとした。

（2） 試験成績

1） 試験対象集団

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.11-3 に示した。

てんかん重積状態を有する日本人小児患者 80 例の親、保護者又は法定代理人から同意を取得（該当する場合は小児患者本人からもアセントを取得）し、このうち適格性が確認された 25 例に SHP615 を投与した（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）。なお、1 例に同意取得に関する逸脱が認められた（治験実施医療機関の同意説明文書の改訂があったが、適切な時期に改訂版での再同意が取得されていなかった）。

SHP615 の単回投与を受けた 25 例のうち、1 例（10 歳以上 18 歳未満）を除く 24 例が SHP615 の投与を完了した（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：1 例）。1 例の投与未完了の理由は、SHP615 の全量が口腔内両側に注入された後に少量が液漏れしたためであった。投与未完了の 1 例を含む 25 例全例が試験を完了した。

SHP615 の単回投与を受けた 25 例全例が安全性解析対象集団及び FAS に採用された。FAS の 25 例うち、SHP615 の投与未完了の 1 例（4.0%）を除く 24 例が PPS に採用された。また、薬物動態解析用血液検体を採取できなかった被験者 1 例を除く 24 例が薬物動態解析対象集団に採用された。薬物動態解析対象集団から除外された 1 例では、緊急のために、薬物動態解析用血液検体を SHP615 投与後 1、3 及び 6 時間のいずれの時点でも採取できなかった。

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳及び解析対象集団

項目	SHP615 n (%)
スクリーニングされた解析対象集団	80
スクリーニング脱落	55
SHP615 投与前の同意撤回（スクリーニング脱落以外）	0
安全性解析対象集団	25 (100)
最大の解析対象集団（FAS）	25 (100)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	24 (96.0)
PPS から除外された被験者	1 (4.0)
PPS から除外された理由：	
適格性基準を満たしていない	0
SHP615 の投与未完了	1 (4.0)
SHP615 の投与後 10 分以内に、最初の発作に対して追加のレスキュー薬（他の抗けいれん薬）を投与	0
薬物動態解析対象集団	24 (96.0)
試験完了	25 (100)
試験未完了	0

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.1.1、Table 14.1.2.2 を一部改変
各解析対象集団の%は、安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
PPS から除外された被験者及びその理由の%は、FAS の被験者数を分母として算出した。

② 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

a）人口統計学的特性

FAS における年齢区分別の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-4 に示した。なお、本治験における FAS は、安全性解析対象集団と同一の被験者集団であった。

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

性別は男性 9 例（36.0%）、女性 16 例（64.0%）で、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 2.7.6.11-4　年齢区分別の人口統計学的特性（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。

b）他の基準値の特性

FAS における年齢区分別のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.11-5 に、てんかんの診断名を表 2.7.6.11-6 に示した。なお、前述のとおり、本治験における FAS は、安全性解析対象集団と同一の被験者集団であった。

FAS 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〔細菌性髄膜炎によりてんかんを発症したと診断された 1 例は、その約 1 年後に難治性てんかん（基本語：てんかん）を発症したと診断されたため、両診断名の集計に含まれる〕。

SHP615 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 SHP615 投与前に意識消失が認められた。発作の発症から SHP615 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 2.7.6.11-5　年齢区分別のベースラインの疾患特性（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 2.7.6.11-6　てんかんの診断名（FAS）

	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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。

③ 前治療薬及び併用薬

本治験では前治療薬（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。

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) 有効性

① 主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である奏効率を表 2.7.6.11-7 に示した。

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SHP615の有効性が統計学的に検証された。

PPSにおける奏効率は79.2%（19/24例、両側95% CI [62.9, 95.4]%）であり、閾値奏効率30%との比較で有意差が認められた（p<0.001）。FASと同様の結果であり、結果の頑健性が認められた。

また、FASを対象とした部分集団解析において、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。性別の奏効率は、男性88.9%（8/9例）、女性75.0%（12/16例）であった。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 2.7.6.11-7　治療奏効（FAS、PPS）

評価項目 解析対象集団	部分集団 カテゴリー	N	n (%)	95%信頼区間 (a)	p値 (b)
治療が奏効した被験者（奏効率）					
FAS	−	25	20 (80.0)	64.3, 95.7	<.001
	年齢区分 (c)				
	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	−
	性別				
	男性	9	8 (88.9)	51.8, 99.7	−
	女性	16	12 (75.0)	47.6, 92.7	−
	てんかんの原因				
	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	−
PPS	−	24	19 (79.2)	62.9, 95.4	<.001

出典：SHP615-301試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.3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。
(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。
(c) 年齢はSHP615投与日から生年月日を引いて算出した。

② 副次的有効性評価項目

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1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合

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を表2.7.6.11-8に示した。

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時間以上認められなかった被験者の割合は68.0%（17/25例、両側95% CI [49.7, 86.3]%）であった。

また、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。

表2.7.6.11-8　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（FAS）

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			
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

出典：SHP615-301試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.1.1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。

b）けいれん発作の消失までの時間

けいれん発作の消失までの時間を表2.7.6.11-9に示した。

SHP615単回投与後も発作に対して追加のレスキュー薬を投与された被験者は4/25例（16.0%）であり、残りの21/25例（84.0%）はすべて、SHP615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けいれん発作の消失が認められた被験者であった。SHP615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。

表2.7.6.11-9　けいれん発作の消失までの時間（FAS）

評価項目	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)

出典：SHP615-301試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.4.1を一部改変
けいれん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。

c）意識回復までの時間

意識回復までの時間を表 2.7.6.11-10 に示した。

25 例全例で SHP615 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。SHP615 単回投与後、意識回復前にレスキュー薬を投与された被験者は 6/25 例（24.0%）であり、残りの 19/25 例（76.0%）はすべて、SHP615 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被験者であった。SHP615 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。

表 2.7.6.11-10　意識回復までの時間（FAS）

評価項目	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)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.5.1 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電子症例報告書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。

d）SHP615 の単回投与 10 分後に、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

SHP615 の単回投与後 10 分以内に最初の発作（SHP615 投与の対象となった発作）が消失せず、SHP615 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]%）であった。

e）治療が奏効しなかった被験者の割合

治療が奏効しなかった被験者の割合を表 2.7.6.11-11 に示した。

治療が奏効しなかった被験者（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、治療無効例）の割合（治療無効率）は 16.0%（4/25 例、両側 95% CI [1.6, 30.4]%）であった。

表 2.7.6.11-11　治療が奏効しなかった被験者の割合（FAS）

評価項目 解析対象集団	部分集団 カテゴリー	N	n (%)	95%信頼区間 (a)
治療が奏効しなかった被験者（治療無効率）				
FAS	−	25	4 (16.0)	1.6, 30.4
	年齢区分 (b)			
	3ヵ月齢以上1歳未満	3	0	0 , 70.8
	1歳以上5歳未満	13	2 (15.4)	1.9, 45.4
	5歳以上10歳未満	7	1 (14.3)	0.4, 57.9
	10歳以上18歳未満	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	性別			
	男性	9	1 (11.1)	0.3, 48.2
	女性	16	3 (18.8)	4.0, 45.6
	てんかんの原因			
	遺伝性	18	2 (11.1)	1.4, 34.7
	特発性	4	0	0 , 60.2
	代謝性	0	−	−, −
	構造的	3	2 (66.7)	9.4, 99.2

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.3.2 を一部改変
治療が奏効しなかった被験者とは、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（追加のレスキュー薬投与を要したのが SHP615 投与後のどの時点かによらない）と定義した。
(a) 両側 95%信頼区間は、全体集団の治療無効率については Wald 信頼区間、部分集団別の治療無効率については Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した。
(b) 年齢は SHP615 投与日から生年月日を引いて算出した。

3）安全性

① 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団における SHP615 の曝露状況を表 2.7.6.11-12 に示した。

安全性解析対象集団 25 例のうち、10 歳以上 18 歳未満の 1 例を除く 24 例が SHP615 の投与を完了した。

投与を完了した 24 例の SHP615 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 2.7.6.11-12　SHP615 の曝露状況（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 有害事象の概要

TEAE の年齢区分別の概要を表 2.7.6.11-13 に示した。

安全性解析対象集団 25 例全体で、TEAE の発現頻度は 36.0%（9/25 例）、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の発現頻度は 12.0%（3/25 例）であった。死亡例はなかった。重篤な TEAE の発現頻度は 12.0%（3/25 例）であった。重度の TEAE の発現頻度は 8.0%（2/25 例）であった。

年齢区分別（用量別）では、TEAE の発現頻度は 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。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の発現頻度は、3 ヵ月齢以上 1 歳未満で 33.3%（1/3 例）、1 歳以上 5 歳未満で 15.4%（2/13 例）であり、5 歳以上 10 歳未満の 7 例、10 歳以上 18 歳未満の 2 例では発現しなかった。重篤な TEAE の発現頻度は、1 歳以上 5 歳未満の 15.4%（2/13 例）及び 10 歳以上 18 歳未満の 50.0%（1/2 例）であった。重度の TEAE の発現頻度は、1 歳以上 5 歳未満の 7.7%（1/13 例）及び 10 歳以上 18 歳未満の 50.0%（1/2 例）であった。

表 2.7.6.11-13　TEAE の年齢区分別の概要（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)	
カテゴリー	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
すべての TEAE	1 (33.3)	1	4 (30.8)	5	3 (42.9)	4	1 (50.0)	3	9 (36.0)	13
重篤な TEAE	0	0	2 (15.4)	2	0	0	1 (50.0)	1	3 (12.0)	3
死亡に至るもの	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長を必要とするもの	0	0	2 (15.4)	2	0	0	1 (50.0)	1	3 (12.0)	3
永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天異常／先天性欠損を来たすもの	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医学的に重要な事象	0	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (4.0)	1
治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE	1 (33.3)	1	2 (15.4)	2	0	0	0	0	3 (12.0)	3
重度の TEAE	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (50.0)	2	2 (8.0)	3
治験薬投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2.1
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。

③ 有害事象

すべての TEAE の年齢区分別の発現頻度を表 2.7.6.11-14 に示した。

基本語別で 2 例以上に発現した TEAE は呼吸抑制（8.0%、2/25 例）のみであり、1 歳以上 5 歳未満及び 10 歳以上 18 歳未満の各 1 例の発現であった。

表 2.7.6.11-14　TEAE の年齢区分別の発現頻度（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)	
器官別大分類 基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
すべての TEAE	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「関連あり」と判定された TEAE の発現頻度を表 2.7.6.11-15 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の発現頻度は、下痢、鎮静及び呼吸抑制が各 4.0%（1/25 例）であった。

表 2.7.6.11-15　治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の発現頻度
（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「関連あり」と判定された TEAE	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

TEAE の重症度別の発現頻度を表 2.7.6.11-16 に示した。

重度の TEAE の発現頻度は、てんかん重積状態及び呼吸抑制が各 4.0%（1/25 例）であった。呼吸抑制は 1 歳以上 5 歳未満の 1 例であり、重篤で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、転帰は回復であった。てんかん重積状態は 10 歳以上 18 歳未満の 1 例であり、重篤で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は未回復であった。

表 2.7.6.11-16　TEAE の重症度別の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	SHP615 (N=25) 軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	全体 n (%)
すべての TEAE	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。
n：発現例数

TEAE の発現時期別の発現頻度を表 2.7.6.11-17 に示した。

TEAE 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 2.7.6.11-17　TEAE の発現時期別の発現頻度（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 TEAE	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ー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

④ 死亡

死亡例はなかった。

⑤ 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現頻度を表 2.7.6.11-18 に、重篤な TEAE を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.11-19 に示した。

重篤な TEAE の発現頻度は、群発発作、てんかん重積状態及び呼吸抑制が各 4.0%（1/25 例）であり、このうち呼吸抑制は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。呼吸抑制は 1 歳以上 5 歳未満の 1 例であり、重症度は重度で、転帰は回復であった。てんかん重積状態は 10 歳以上 18 歳未満の 1 例であり、重症度は重度で、転帰は未回復であった。群発発作は 1 歳以上 5 歳未満の 1 例であり、重症度は中等度で、転帰は回復であった。

表 2.7.6.11-18　重篤な TEAE の発現頻度（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 TEAE	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 2.7.6.11-19　重篤な TEAE を発現した被験者の一覧（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。

以下に、重篤な TEAE の詳細を叙述した。

（1）てんかん重積状態（被験者番号：[redacted]、男性、1[redacted]歳）

経過：

同意取得日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

てんかんの既往歴は細菌性髄膜炎（診断名：細菌性髄膜炎後の後遺症）及びてんかん（診断名：難治性てんかん）であった。その他の既往歴及び合併症はなかった。重篤な TEAE 発現までに使用した併用薬は、クロナゼパム、トピラマート、ラコサミド、ラモトリギン、ルフィナミド、ファモチジン、トリクロホスナトリウム、ソリタ-T2 号輸液、塩化ナトリウム、ミダゾラム（静脈内投与）、抱水クロラール、ホスフェニトインナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、レベチラセタム、エネーボ配合経腸用液、リドカイン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、ソルデム 3A 輸液、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ケタミン塩酸塩、グリセロール、チオペンタールナトリウムであった。

被験者は細菌性髄膜炎後の後遺症の経過観察を受けていた。　※投与日前日　、ステロイドパルス療法のため被験者は入院し、1 日目のステロイド療法が実施された。※投与日当日、群発発作が発現し、SHP615 10 mg を単回頬粘膜投与した。群発けいれんが安定しなかったため、ミダゾラムを静脈内投与し、その後ミダゾラムを持続静脈内投与した（0.1 mg/kg/hr で開始し、0.2 mg/kg/hr へ増量）。抱水クロラールの直腸内投与も開始した。　※投与後2日目、ミダゾラムを 0.3 mg/kg/hr へ増量し、フェノバルビタール及びレベチラセタムの持続静脈内投与を開始した。ホスフェニトインナトリウムの静脈内投与も開始した。　※投与後3日

目、ミダゾラム投与を 0.5 mg/kg/hr で維持した。 ※投与後4日目 、ミダゾラムを 0.3 mg/kg/hr へ減量した。 ※投与後5日目 、ステロイドパルス療法 2 日目、ケタミンを静脈内投与したが、気道からの分泌過多のため中止した。 ※投与後6日目 、ステロイドパルス療法 3 日目、リドカイン持続静脈内投与を開始したが、発作が消失しなかったため中止した。 ※投与後7日目 、チオペンタールを静脈内投与したが、発作は持続した。集中治療室へ入室となり（重度のてんかん重積状態のため、入院延長）、気管内挿管管理下でチオペンタール、ミダゾラム及びケタミンを持続静脈内投与した。発作が消失し、脳波上の発作活動が消失した。 ※投与後8日目 、脳波に棘波活動が認められ、核磁気共鳴画像法では問題は認められなかった。 ※投与後12日目 、低血圧（収縮期血圧 70 mmHg）のため、ドパミンを投与開始したが、心機能の心エコーデータは正常であった。 ※投与後14日目、 チオペンタールを投与中止し、チアミラールナトリウムを投与開始した。ガバペンチン及びプランルカストも投与開始した。 ※投与後15日目 、収縮期血圧が 65～70 mmHg となり、バソプレシンを投与開始した。 ※投与後20日目 、チアミラールナトリウムを減量した。 ※投与後21日目、 チアミラールナトリウムを減量し、ガバペンチンを投与中止した。スルチアムを投与開始した。 ※投与後23日目 、チアミラールナトリウムを投与中止したが、発作が再発したため投与再開した。 ※投与後24日目 、バソプレシンを投与中止した。 ※投与後26日目 、チアミラールナトリウムを減量し、ミダゾラムを 0.3 mg/kg/hr へ増量した。 ※投与後27日目 、チアミラールナトリウムを投与中止したが、発作は認められなかった。 ※投与後29日目 、抜管し、ネーザルハイフロー酸素療法を開始した。 ※投与後30日目 、ミダゾラムを 0.18 mg/kg/hr へ減量した。 ※投与後31日目 、ミダゾラムを 0.15 mg/kg/hr へ減量した。 ※投与後33日目 、ミダゾラムを 0.13 mg/kg/hr へ減量した。ネーザルハイフロー酸素療法を中止した。 ※投与後34日目 、ミダゾラムを 0.11 mg/kg/hr へ減量した。レベチラセタムを投与中止した。集中治療室から高度治療室へ移動となった。同日、てんかん重積状態は回復した。

因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解：
治験担当医師は、てんかん重積状態と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。他の要因：既存症の進行。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：
治験依頼者は、治験担当医師の見解に同意し、てんかん重積状態と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験依頼者は、てんかん重積状態は既存症の進行と関連がある可能性がより高いと考えた。

(2) 群発発作（被験者番号：[redacted]、女性、2[redacted] 歳）
経過：
同意取得日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。
てんかんの既往歴はてんかん（診断名：PCDH19 関連症候群）であった。その他の既往歴はウイルス感染及びウイルス性上気道感染、合併症は便秘、発達性会話障害及び不眠症であった。重篤な TEAE 発現までに使用した併用薬は、ゾニサミド、ラクトミン、酸化マグネシ

ウム、ラメルテオン、臭化カリウム、レベチラセタム、ニトラゼパム、ホスフェニトインナトリウム、ソルデム 3A 輸液、ジアゼパム、ミダゾラム（静脈内投与）であった。

※投与日4日前　、自宅にて群発発作が発現し、ジアゼパムを直腸内投与した。 ※投与日当日　、群発発作が半日に 1 回程度繰り返し発現した。被験者が来院し、治験担当医師により入院を要すると判定された。同日 15:00 頃、発作は 1 時間に 5 回程度発現した。治験担当医師は被験者がすべての選択基準を満たすと判断し、SHP615 5 mg を単回頬粘膜投与した。SHP615 投与後、発作は消失した。 ※投与後2日目　、朝、群発発作が発現した。ビデオ脳波記録を実施した。夕方、発作が再発し、ホスフェニトインナトリウムを持続静脈内投与した。

※投与後3日目　、朝、群発発作が再発した。ミダゾラムを持続静脈内投与した。発作は消失しなかったが、症状は徐々に安定した。 ※投与後4日目　、2:00、群発発作（中等度、グレード 2）が発現し、発作回数が増加した。強い発作が 10 分間隔で繰り返し発現した。5:40 頃、ミダゾラム（1.5 mg）を静脈内投与し、ミダゾラム（2.5 mL/hr まで増量）を持続静脈内投与した。7:00 頃、症状は安定した。ミダゾラムを増量する必要があり、全身観察下で治療を継続する必要があったため、他院への転院を要すると治験担当医師により判断された（群発発作のため、入院を必要とした）。同日、他院へ転院となり、治療のため入院を継続した。入院後、増量した用量でミダゾラム持続静脈内投与を継続した。 ※投与後8日目　及び ※投与後16日目 、抗てんかん薬の用量調節（臭化カリウムをそれぞれ 0.5 g/日から 0.6 g/日へ、及び 0.6 g/日から 0.7 g/日へ用量調節）のため、被験者の父親が来院した。減量した用量でミダゾラム持続静脈内投与を継続した。 ※投与後22日目　、ミダゾラム持続静脈内投与を中止した。発作発現時には発作に対してジアゼパムを直腸内投与した。 ※投与後24日目　、抗てんかん薬について治験担当医師と相談するため、被験者の両親が来院した。発作の頻度は低下した。

※投与後26日目　、発作の頻度は低下し、他院医師により被験者の退院が判断された。治験担当医師により症状は日間変動の範囲内に回復したと判断された。同日、被験者は退院となり、治験担当医師により群発発作は回復したと判断された。

因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解：

治験担当医師は、群発発作と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。他の要因：治験下での疾患進行。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

治験依頼者は、治験担当医師の見解に同意し、群発発作と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験依頼者は、群発発作はてんかん重積状態の基礎症状の進行と関連がある可能性がより高いと考えた。

(3) 呼吸抑制（被験者番号：[redacted]、女性、2[redacted] 歳）

経過：

同意取得日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

てんかんの既往歴は乳児重症ミオクロニーてんかん（診断名：ドラベ症候群）であった。その他の既往歴及び合併症はなかった。重篤な TEAE 発現までに使用した併用薬は、クロバ

ザム、レベチラセタム、レボカルニチン、スチリペントール、チオペンタールナトリウム及びバルプロ酸ナトリウムであった。

※投与日当日　13時43分、SHP615 5 mgを単回投与したが、発作が持続したため、チオペンタールナトリウムを3回投与（13時54分に37.5 mg筋肉内投与、13時59分及び14時5分に各25 mg静脈内投与）した。その後、発作は消失し、呼吸抑制が発現した。呼吸抑制の重症度は重度（CTCAEグレード3）であった。同日、集中治療室に入院となった。解熱治療として、アセトアミノフェン静脈内投与、冷却及び気管内挿管を実施した。同日、呼吸抑制は回復した。 ※投与後2日目　に高度治療室に、 ※投与後3日目　に小児病棟に移動となり、 ※投与後4日目　に退院となった。

因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解：
治験担当医師は、呼吸抑制と治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：
ドラベ症候群に対する前治療薬を有する被験者の症例である。被験者は、最初に投与されたSHP615に反応せず、チオペンタールナトリウムを投与されて呼吸抑制を発現したため集中治療室に移動となった。重要な併用薬は、スチリペントール、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム及びクロバザムであった。治験依頼者は、呼吸抑制はけいれん性疾患の治療目的で使用した多剤の薬物相互作用の結果であり、SHP615のみが原因ではないと考えた。治験依頼者は、呼吸抑制の進行に対するSHP615の寄与を否定できないため、呼吸抑制と治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

⑥ 他の重要な有害事象

a）治験薬投与中止に至った有害事象

本治験では、原則として単回投与のため、該当するTEAEはなかった。

⑦ 臨床検査値

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）の高値、各1例〕がみられた。

⑧ バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目

a）バイタルサイン

バイタルサインの実測値を評価時点別に表2.7.6.11-20に示した。

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。

表 2.7.6.11-20　バイタルサインの実測値（安全性解析対象集団）

パラメータ	評価時点		SHP615 (N=25) 平均値 (標準偏差)
脈拍（回／分）	ベースライン	(N=24)	133.2 (31.80)
	投与後 10 分	(N=25)	133.6 (30.80)
	投与後 30 分	(N=25)	124.0 (21.10)
	投与後 4 時間	(N=25)	118.7 (22.28)
	投与後 6 時間	(N=25)	111.9 (23.70)
	投与後 24 時間	(N=23)	113.5 (19.16)
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	(N=21)	105.0 (16.31)
	投与後 10 分	(N=24)	100.7 (12.67)
	投与後 30 分	(N=24)	96.8 (12.60)
	投与後 4 時間	(N=25)	96.7 (9.46)
	投与後 6 時間	(N=25)	99.3 (13.02)
	投与後 24 時間	(N=23)	95.8 (10.45)
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	(N=21)	61.7 (15.66)
	投与後 10 分	(N=23)	59.3 (11.50)
	投与後 30 分	(N=24)	56.2 (9.82)
	投与後 4 時間	(N=25)	55.2 (9.77)
	投与後 6 時間	(N=25)	59.2 (15.90)
	投与後 24 時間	(N=23)	57.3 (9.85)
体温（°C）	ベースライン	(N=24)	37.37 (0.917)
	投与後 10 分	(N=25)	37.32 (1.135)
	投与後 30 分	(N=25)	37.49 (1.028)
	投与後 4 時間	(N=25)	37.37 (0.951)
	投与後 6 時間	(N=25)	37.24 (1.069)
	投与後 24 時間	(N=23)	37.10 (0.797)
呼吸数（回／分）	ベースライン	(N=24)	32.8 (10.64)
	投与後 10 分	(N=25)	33.1 (10.63)
	投与後 30 分	(N=25)	31.0 (7.35)
	投与後 4 時間	(N=25)	29.4 (6.83)
	投与後 6 時間	(N=25)	29.0 (9.03)
	投与後 24 時間	(N=23)	27.9 (8.15)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.5.1 を一部改変

臨床的に問題となるバイタルサインを評価時点別に表 2.7.6.11-21 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は、各評価時点で 0～3 例にみられた。TEAE として呼吸抑制が 2 例報告されたが、重篤な TEAE 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 2.7.6.11-21　臨床的に問題となるバイタルサイン（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。

b）12 誘導心電図

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。

c）酸素飽和度

酸素飽和度（室内気）の実測値を評価時点別に表 2.7.6.11-22 に示した。

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。

表 2.7.6.11-22　酸素飽和度（室内気）の実測値（安全性解析対象集団）

評価時点		SHP615 (N=25) 平均値 (標準偏差)
ベースライン	(N=17)	94.6 (9.03)
投与後 10 分	(N=15)	98.1 (1.98)
投与後 30 分	(N=16)	97.8 (1.91)
投与後 4 時間	(N=22)	97.7 (1.49)
投与後 6 時間	(N=22)	97.4 (1.50)
投与後 24 時間	(N=21)	98.0 (1.36)

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.6.3 を一部改変

⑨ 呼吸抑制

本治験の主要安全性評価項目である呼吸抑制の解析結果を表 2.7.6.11-23 に示した。

SHP615 投与後 24 時間以内に呼吸抑制がみられた被験者の割合は 4.0%（1/25 例、両側 95% CI [0, 11.7]%）であった。この 1 例でみられた呼吸抑制は、補助換気を使用するような努力呼吸の増加であった。当該事象は、重度かつ重篤な TEAE であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.6.11-23　呼吸抑制の解析結果（安全性解析対象集団）

項目	SHP615 (N=25) n (%)	95%信頼区間
呼吸抑制	1 (4.0)	0, 11.7
酸素飽和度の持続的低下(a)	0	0, 0
補助換気を使用するような努力呼吸の増加(b)	1 (4.0)	0, 11.7

出典：SHP615-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.1

両側 Wald 95%信頼区間を示した。

以下のいずれかの発現を呼吸抑制と定義した。

(a) 投与後 24 時間以内に発現した、酸素飽和度の 92%未満への持続的低下（2 分以上にわたり、室内気で 92%未満）

(b) 投与後 24 時間以内に開始した、補助換気を使用するような努力呼吸の増加（MedDRA 基本語が「呼吸抑制」の有害事象として示される）

⑩ Riker 鎮静－興奮スケールによる鎮静度又は興奮度

Riker 鎮静－興奮スケールスコアの中央値は、ベースラインで 1.0 であり、SHP615 投与後 30 分、並びに 1、4、6 及び 24 時間では 4.0 に増加した。

⑪ 頬粘膜刺激

安全性解析対象集団 25 例のうち 24 例は、SHP615 投与後 1、4 及び 6 時間の頬粘膜に異常はみられなかった。1 例に異常（口腔カンジダ症）がみられたが、SHP615 投与前からの合併症であった。

4）薬物動態（母集団薬物動態解析）

本治験で得られた日本人小児の薬物動態データを MID001 試験データに追加して、母集団薬物動態モデル〔MID001 試験（PopPK 20[redacted]）（5.3.3.5-2）〕を更新した。

MID001 試験の薬物動態解析対象集団は、当該試験の治験実施計画書に規定した時点（投与後 0 時間から投与後 8 時間又はカニューレの除去直前のいずれか遅い時点まで）で血液検体を採取された 50 例であった。

本治験の薬物動態解析対象集団である 24 例のうち 8 例は、SHP615 投与と同日に市販のミダゾラム製剤を併用（SHP615 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。年齢区分別では、母集団薬物動態解析対象となった被験者 16 例（3 ヵ月齢以上 1 歳未満：3 例、1 歳以上 5 歳未満：8 例、5 歳以上 10 歳未満：5 例）に、10 歳以上 18 歳未満の被験者は含まれなかった（当該年齢区分の被験者 2 例はいずれも市販のミダゾラム製剤を併用していたため）。また、16 例の被験者の薬物動態データのうち、1 例の 1 時点のミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度値が前の時点の濃度値又は他の被験者の時点を揃えた濃度値と比較して異常に高いと判断され、母集団薬物動態解析から除外された。

① 人口統計学的特性及び併用薬

母集団薬物動態解析に用いられた本治験の 16 例及び MID001 試験の 50 例における人口統計学的特性及び併用薬を表 2.7.6.11-24 に示した。

本治験の日本人被験者 16 例でチトクローム P450（CYP）3A4 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 例）と高かったが、母集団薬物動態解析対象の被験者全体（本治験 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、本治験の日本人被験者 16 例で CYP3A4 阻害薬を併用していた被験者の割合は 56.2%（9 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。

表 2.7.6.11-24　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）における人口統計学的特性及び併用薬

	MID001 試験 N=50	SHP615-301 試験 N=16	2 試験合計 N=66
年齢（歳）〔中央値 [範囲]〕	4.00 [0.300, 17.0]	2.80 [0.300, 7.70]	3.00 [0.300, 17.0]
体重（kg）〔中央値 [範囲]〕	17.5 [6.00, 83.0]	13.6 [6.15, 23.0]	14.4 [6.00, 83.0]
BMI（kg/m^2）〔中央値 [範囲]〕	16.2 [13.4, 28.7]	16 [14.4, 18.2]	16 [13.4, 28.7]
性別〔n (%)〕			
男性	37 (74)	5 (31.2)	42 (63.6)
女性	13 (26)	11 (68.8)	24 (36.4)
人種〔n (%)〕			
日本人	0 (0)	16 (100)	16 (24.2)
外国人	50 (100)	0 (0)	50 (75.8)
年齢〔n (%)〕			
3 ヵ月齢以上 1 歳未満	6 (12)	3 (18.8)	9 (13.6)
1 歳以上 5 歳未満	20 (40)	8 (50)	28 (42.4)
5 歳以上 10 歳未満	12 (24)	5 (31.2)	17 (25.8)
10 歳以上 18 歳未満	12 (24)	0 (0)	12 (18.2)
CYP3A4 誘導薬			
併用なし	50 (100)	4 (25)	54 (81.8)
併用あり	0 (0)	12 (75)	12 (18.2)
CYP3A4 阻害薬			
併用なし	50 (100)	7 (43.8)	57 (86.4)
併用あり	0 (0)	9 (56.2)	9 (13.6)
CYP3A4 誘導薬及び阻害薬			
併用なし	50 (100)	7 (43.8)	57 (86.4)
併用あり	0 (0)	9 (56.2)	9 (13.6)

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 2 を一部改変
CYP：チトクローム P450

② モデル構築結果

MID001 試験の薬物動態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルを、本治験の 16 例及び MID001 試験の 50 例のデータを用いて更新した。共変量探索を経て構築された最終モデルにおいて、更新前のモデルの構造は、各パラメータへの年齢の影響も考慮に入れた形で維持された。さらに本モデルでは、CYP3A4 の誘導薬の併用がミダゾラムのクリアランスに影響を及ぼす共変量として、人種（日本人／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。各パラメータの推定値を表 2.7.6.11-25 に示した。

表 2.7.6.11-25　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

パラメータ（単位）	母平均 点推定値（相対標準誤差（%））	個体間変動（%） 点推定値（相対標準誤差（%））
F_{bucc}	$0.548 \times (Age/3)^{0.285}$ (10.2)	211 (48.0)
ka_{bucc}（1/min）	0.133 (15.3)	-
ka_{oral}（1/min）	0.125 (17.2)	-
$Tlag_{bucc}$（min）	11.3 (2.40)	-
CLP/F（L/min/3 歳）(a) CYP3A4 誘導作用を受ける場合	$0.495 \times (Age/3)^{0.390}$ × 2.28 (11.4)	46.9 (22.8)
VCP/F（L/3 歳）(a)	$37.8 \times (Age/3)^{0.527}$ (10.8)	45.4 (19.4)
QP/F（L/min）	0.511 (14.1)	68.0 (40.5)
VPP/F（L）	54.8 (21.6)	-
F_{met}	0.7 固定値	-
CLM/F（L/min/3 歳）(a)	$0.754 \times (Age/3)^{0.634}$ (10.8)	57.9 (24.1)
VCM/F（L/3 歳）(a) 日本人の場合	$22.0 \times (Age/3)^{0.426}$ × 2.42 (12.8)	66.7 (18.0)
RUVP	0.170 (13.2) (b)	-
RUVM	0.259 (8.24) (b)	-

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 3 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、CYP：チトクローム P450、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}：頬粘膜投与時の一次吸収速度定数、ka_{oral}：経口投与時の一次吸収速度定数、*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、*RUVM*：1-OH-ミダゾラムに関する残差変動、*RUVP*：ミダゾラムに関する残差変動、$Tlag_{bucc}$：頬粘膜投与での吸収ラグタイム、*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、*VPP/F*：ミダゾラムの見かけの末梢コンパートメント分布容積、-：該当せず

(a) 個体間変量効果の相関は、*CLP/F* と *VCP/F* 間で 0.766（相対標準誤差 22%）、*CLM/F* と *VCM/F* 間で 0.687（相対標準誤差 24%）であった。

(b) *RUVP* 及び *RUVM* については、相対標準誤差に替えて変動係数を示した。

③ 副次的薬物動態パラメータ推定

構築された最終モデルから、各被験者における副次的薬物動態パラメータ（C(10)、Cmax、AUC(0-inf)、AUC(0-10)、AUC(0-60)、AUC(0-180)、Tmax、T1/2）のベイズ推定値を、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムについて求めた。本治験及び MID001 試験の被験者における集計結果をミダゾラムについて表 2.7.6.11-26 に、1-OH-ミダゾラムについて表 2.7.6.11-27 に示し、本治験の被験者における年齢区分別の集計結果をミダゾラムについて表 2.7.6.11-28 に、1-OH-ミダゾラムについて表 2.7.6.11-29 に示した。

表 2.7.6.11-26　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	SD	最小値	最大値	CV	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、CV：変動係数、SD：標準偏差

表 2.7.6.11-27　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	SD	最小値	最大値	CV	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、CV：変動係数、SD：標準偏差

表 2.7.6.11-28　母集団薬物動態解析の解析対象被験者（SHP615-301 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年齢区分別記述統計量

年齢区分 ［投与量］ パラメータ（単位）	中央値	平均値	SD	最小値	最大値	CV	5 パーセンタイル値	95 パーセンタイル値
3 ヵ月齢以上 1 歳未満								
［2.5 mg］（N=3）								
C(10)（ng/mL）	39.8	32.5	14.1	16.2	41.4	0.436	18.5	41.3
Cmax（ng/mL）	59.3	69.0	26.9	48.2	99.4	0.391	49.3	95.4
AUC(0-10)（ng·min/mL）	266	220	98.0	108	287	0.445	123	285
AUC(0-60)（ng·min/mL）	2115	2513	859	1925	3498	0.342	1944	3360
AUC(0-180)（ng·min/mL）	3005	3990	1720	2989	5976	0.431	2991	5679
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	4133	7174	5441	3934	13455	0.758	3954	12523
Tmax（min）	20.5	20.2	2.52	17.5	22.5	0.125	17.8	22.3
T1/2（min）	162	201	89.6	137	303	0.446	139.4	289
1 歳以上 5 歳未満								
［5.0 mg］（N=8）								
C(10)（ng/mL）	46.6	50.3	24.5	15.4	91.4	0.486	20.8	83.1
Cmax（ng/mL）	72.3	79.8	16.4	61.8	102	0.206	63.5	101
AUC(0-10)（ng·min/mL）	310	341	174	102	635	0.510	133	576
AUC(0-60)（ng·min/mL）	2808	2997	585	2236	3783	0.195	2348	3743
AUC(0-180)（ng·min/mL）	4197	4271	1013	3071	5502	0.237	3166	5427
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	4948	5231	1559	3505	7454	0.298	3607	7231
Tmax（min）	20.5	20.1	3.57	15.5	26.0	0.178	15.5	24.9
T1/2（min）	115	130	37.6	97.7	196	0.290	99.5	191
5 歳以上 10 歳未満								
［7.5 mg］（N=5）								
C(10)（ng/mL）	54.0	44.7	19.5	13.4	59.5	0.435	18.4	59.3
Cmax（ng/mL）	76.4	80.6	10.1	71.9	94.3	0.126	71.9	93.0
AUC(0-10)（ng·min/mL）	359	296	131	83.6	391	0.444	118	391
AUC(0-60)（ng·min/mL）	3065	3186	359	2755	3690	0.113	2811	3629
AUC(0-180)（ng·min/mL）	4670	4888	1069	3659	6261	0.219	3762	6144
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	5363	6036	2037	4055	9170	0.337	4190	8709
Tmax（min）	20.0	21.5	3.74	18.5	28.0	0.174	18.8	26.6
T1/2（min）	98.7	107	24.6	90.6	151	0.229	91.7	141

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 7 を一部改変
C(10)：投与後 10 分時点での血漿中濃度、CV：変動係数、SD：標準偏差

表 2.7.6.11-29　母集団薬物動態解析の解析対象被験者（SHP615-301 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年齢区分別記述統計量

年齢区分 ［投与量］ パラメータ（単位）	中央値	平均値	SD	最小値	最大値	CV	5 パーセンタイル値	95 パーセンタイル値
3 ヵ月齢以上 1 歳未満								
［2.5 mg］（N=3）								
C(10)（ng/mL）	1.76	1.83	0.497	1.37	2.35	0.272	1.41	2.29
Cmax（ng/mL）	13.6	17.0	5.83	13.6	23.7	0.344	13.6	22.7
AUC(0-10)（ng·min/mL）	6.83	7.08	1.88	5.34	9.07	0.265	5.49	8.85
AUC(0-60)（ng·min/mL）	490	590	202	457	822	0.342	460	789
AUC(0-180)(ng·min/mL）	2026	2239	419	1970	2723	0.187	1975	2653
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	4453	5606	2172	4255	8112	0.387	4275	7746
Tmax（min）	73.5	70.2	11.9	57.0	80.0	0.169	58.7	79.4
T1/2（min）	160	214	109	143	339	0.508	144.4	321
1 歳以上 5 歳未満								
［5.0 mg］（N=8）								
C(10)（ng/mL）	6.00	6.76	4.06	2.01	12.2	0.600	2.34	12.05
Cmax（ng/mL）	38.9	43.0	20.6	20.6	74.6	0.478	21.7	74.0
AUC(0-10)（ng·min/mL）	23.3	26.4	16.0	7.64	47.7	0.605	8.97	47.1
AUC(0-60)（ng·min/mL）	1505	1604	795	662	2849	0.495	735	2800
AUC(0-180)(ng·min/mL）	4424	5246	2734	2577	10946	0.521	2719	9708
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	6459	9103	6818	4026	24577	0.749	4208	20184
Tmax（min）	59.0	60.6	11.3	45.0	75.5	0.186	46.4	74.6
T1/2（min）	114.8	126	33.2	90.0	185	0.263	92.3	174
5 歳以上 10 歳未満								
［7.5 mg］（N=5）								
C(10)（ng/mL）	2.76	3.29	2.79	0.405	7.86	0.849	0.728	6.97
Cmax（ng/mL）	15.8	21.4	11.7	14.6	42.1	0.549	14.7	37.5
AUC(0-10)（ng·min/mL）	10.6	12.8	11.0	1.52	30.8	0.857	2.77	27.26
AUC(0-60)（ng·min/mL）	584	782	526	328	1685	0.673	376	1497
AUC(0-180)(ng·min/mL）	1974	2433	998	1894	4210	0.410	1904	3797
AUC(0-inf)（ng·min/mL）	2944	3686	1221	2634	5250	0.331	2675	5152
Tmax（min）	59.5	64.6	23.8	47.0	106	0.369	47.7	96.8
T1/2（min）	90.3	102	29.0	86.3	154	0.283	86.8	142

出典：SHP615-301 試験（PopPK）（5.3.3.5-3）　Table 8 を一部改変
C(10)：投与後 10 分時点での血漿中濃度、CV：変動係数、SD：標準偏差

5）結論

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 25 例に医療機関内で SHP615 を単回、頬粘膜投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。

FAS における奏効率は 80.0%（20/25 例、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 SHP615 の有効性が統計学的に検証された。また、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 時間以上認められなかった被験者の割合は 68.0%（17/25 例、両側 95% CI [49.7, 86.3]%）であった。SHP615 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は、1 分以内では 20.0%（両側 95% CI [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]%）と推定された。

安全性評価では、TEAE の発現頻度は 36.0%（9/25 例）であり、2 例以上に発現した TEAE は呼吸抑制（8.0%、2/25 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重

篤な TEAE として呼吸抑制（重度）が 1 例に発現したが、発現日同日に回復した。それ以外の重篤な TEAE はいずれも疾患進行によるものと判断された。死亡例はなかった。

母集団薬物動態解析を用いた薬物動態評価において、本治験及び MID001 試験の被験者データを良好に説明するモデルが構築された。CYP3A4 の誘導薬併用によるミダゾラムのクリアランス増加が確認されたものの、ミダゾラムの全身曝露量に対する人種間での類似性が確認された。

以上より、日本人小児患者に医療機関で SHP615 を頬粘膜投与したときの有効性が認められ、安全性に大きな問題はなかった。

2.7.6.12 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とした医療機関外における SHP615 頬粘膜投与の第 3 相多施設共同非盲検継続試験
治験の目的	主要目的： けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関外において SHP615 を頬粘膜投与したときの有効性を評価する。 副次的目的： けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関外において SHP615 を頬粘膜投与したときの安全性を評価する。 探索的目的： 被験者の健康アウトカムは以下とする： · SHP615 投与後 7 日以内の簡易質問票による治療満足度の評価。
治験の種類	第 3 相試験
治験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検、継続試験
対象	1. 対象：けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者 2. 選択基準： 以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 (1) SHP615-301 試験を完了し、医療機関及び／又は緊急治療室において 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 (2) 治験薬投与時に、6 ヵ月齢超 18 歳未満の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は、除外とした。 (3) てんかん重積状態の患者が SHP615-301 試験期間中に医療機関及び／又は緊急治療室において最初の状態安定化後、本治験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書及びアセント文書（該当する場合）への署名を得た患者。また該当する場合、患者は参加前に同意文書を提出することとした。 (4) 患者の親、保護者又は法定代理人が適切なトレーニング／教育を受けており、本治験へ参加する資格があると治験担当医師が判断し、かつ以下の事項を行う意思があること： · SHP615 を適切に投与する。 · 患者日誌に発作と SHP615 投与に関する情報（発作の発現時刻、発作のタイプ、SHP615 投与に要した時間、SHP615 投与から発作消失までの時間など）を記録する。 · 患者の安全確保に必要な指示に従う。 (5) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態（二次性全般化発作の重積状態を含む）が治験薬投与開始時点で持続している患者： · けいれんが 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

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準： 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 妊娠中、妊娠が疑われる又は授乳中の女性 (2) 重度の外傷（頭部に限らない）が発作の原因である患者 (3) 違法薬物又はアルコール離脱による発作の再発が既知又は疑われる患者 (4) 違法薬物又は急性アルコール中毒による発作を有する患者 (5) 心因性の発作の既往を有する患者 (6) 重度の脳炎又は髄膜炎による発作を有すると治験担当医師が判断した患者 (7) ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、非反応性又は禁忌の患者（すなわち、臨床的に重大な呼吸抑制、重度の急性肝不全、重症筋無力症、睡眠時無呼吸症候群、閉塞隅角緑内障の病歴がある患者又はベンゾジアゼピン系薬剤と併用禁忌であると治験担当医師が判断した薬剤を使用中の患者） (8) ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用歴がある患者 (9) 過去のミダゾラム全身療法（ミダフレッサ、ドルミカムなど）で反応性が認められなかった患者 (10) 緊急手術及び全身麻酔／挿管を要する患者 (11) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬又は HIV 逆転写酵素阻害薬の投与を受けている患者 (12) 重度の脳無酸素症（脳性麻痺を除く）を有すると医療従事者が判断する患者 (13) 本治験に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断する治験薬を使用していた、又は臨床試験（ワクチン試験を含む）に組み入れられたことのある患者 (14) 迷走神経刺激装置が装着されている患者
被験者数	計画：6 例以上 【設定根拠】目標症例数（6 例以上）は、統計学的根拠ではなく試験の実行可能性を考慮して推定した。 最大症例数(a)：約 25 例 推定最小症例数：25×0.585（医療機関における予想奏効率(b)）×0.4（スクリーニング期間中の予想脱落率 60%）＝約 6 例 (a) 本継続試験における評価可能例数は、SHP615-301 試験における SHP615 の実際の有効性及び安全性に依存する。 (b) 文献報告されている海外臨床試験の試験データに基づき、医療機関における予想奏効率は控えめに 58.5%と推定した。これは、世界各国の臨床試験で報告された奏効率の最小値に近い値である。 投与：2 例（5 歳以上 10 歳未満：2 例） （データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）
投与方法・投与量及び投与期間	SHP615 を、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与する。 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 SHP615 は、1 mL あたりミダゾラムを 5 mg 含有する無色澄明で調製不要な口腔用液剤であり、単回使用口腔内投与用のプレフィルドシリンジ（年齢区分別の用量に応じて色分け）として提供される。シリンジの全量を、下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入する。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入する。事前にトレーニングを受けた介護者が被験者に SHP615 を投与する。 介護者に対しては事前に、その発作に対して SHP615 の投与が適切であるかを確認した後に SHP615 を投与するよう指示し、また、SHP615 を投与する前に救急搬送を手配し、発作が消失した場合にも、SHP615 投与後直ちに被験者を治験実施医療機関へ搬送させるよう指示した。 ロット番号：PR180102.003

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	有効性 〔主要有効性評価項目〕 ・奏効率（治療が奏効した被験者の割合） 治療奏効は、以下のとおり定義する。 ・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 分間認められない。 〔副次的有効性評価項目〕 ・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 ・けいれん発作の消失までの時間 ・意識回復までの時間 ・SHP615 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は、SHP615 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定義する。 〔探索的有効性評価項目〕 ・SHP615 の治療満足度 安全性 〔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 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 ・Treatment-emergent adverse event（TEAE）、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
解析方法	解析対象集団 ・スクリーニングされた解析対象集団：同意文書（及びアセント文書）への署名が得られたすべての被験者。 ・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）。 ・最大の解析対象集団（FAS）：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、SHP615 の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。すなわち、以下の 2 つの条件を満たす被験者。 1. すべての被験者が満たすべき条件：SHP615 の投与日時及び最初の発作（SHP615 投与の対象となった発作）の消失日時がすべて記録されている。 2. SHP615 の単回投与後 10 分以内に最初の発作が消失し、かつ発作が SHP615 の単回投与後 30 分間認められなかったが、SHP615 の投与後に発作が再発した記録がある被験者が満たすべき条件：SHP615 の単回投与後 6 時間以内で最初に発作の再発が認められた日時が記録されている。 ・治験実施計画書に適合した集団（PPS）：FAS に含まれる被験者のうち、すべての適格性基準を満たし、電子症例報告書に治験薬の投与完了が記録され、かつ SHP615 の投与後 10 分以内に最初の発作に対するレスキュー薬（SHP615 以外の抗けいれん薬）の投与を受けていない被験者。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	有効性解析 有効性データについて記述統計量を用いて集計する計画及び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。主要及び副次的有効性評価項目について、FAS を用いてデータ一覧を作成した。探索的有効性評価項目である SHP615 の治療満足度については、安全性解析対象集団を用いてデータ一覧を作成した。ただし、質問票の自由記入欄への回答は、説明可能なものではないと考えられるため、一覧表には含めなかった。 安全性解析 安全性データについて記述統計量を用いて集計する計画を治験実施計画書に記載していたが、被験者数が少ないことから被験者のデータ一覧を示すのみとした。安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いてデータ一覧を作成した。 有害事象は MedDRA（ver. 20.0）を用いて読み替えた。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）を TEAE と定義した。治験薬との因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。
代表施設名及び実施施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 27 施設
治験期間	2018 年 4 月 23 日～継続中（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

2）試験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.12-2 に示した。

表 2.7.6.12-2　試験スケジュール

評価	スクリーニング	投与期間（SHP615 投与後の時間）								追跡調査
		医療機関外				医療機関内				1 週間（±1 日）
				SHP615 投与後の時間						
		発作の発症	発症 5 分後	10 分	30 分（±5 分）	1 時間（±10 分）	4 時間（±30 分）	6 時間(a)（±30 分）	24 時間(b)（±30 分）	
同意文書／アセント	X									
選択／除外基準	X									
被験者背景	X									
病歴／処置歴	X									
介護者への患者日誌及び教育資材の提供	X									
介護者に対するトレーニング／教育	X									
投与方法の指示文書と年齢に応じた用量の SHP615 の処方	X									
治療満足度に関する調査										X
発作症状の評価／日誌への記録		X		X	X	X	X	X	X	X
医療機関外における SHP615 投与			X							
Riker 鎮静－興奮スケール					X(c)	X(c)	X(c)	X(c)	X	
バイタルサイン(d)		X(e)		X(c)	X(c)	X(c)	X(c)	X(c)	X	
酸素飽和度(f)					X(c)	X(c)	X(c)	X(c)	X	
12 誘導心電図(g)					X(c)	X(c)	X(c)	X(c)	X	
臨床検査評価(h)								X(c)		
頬側口腔内評価(i)						X(c)	X(c)	X(c)		
身体所見			X(j)						X	
支持療法		X	X(k)						X	
併用薬の記録	X	X	X(k)						X	X
有害事象のモニタリング／記録		X	X(k)						X	X

(a) 安全性のモニタリング及び血液検体採取のため、最短で投与後 6 時間の観察期間を設けた。それ以外の場合は、治験実施医療機関の標準的な手順によりモニタリングした。

(b) 被験者がまだ退院していない場合は、投与後 24 時間の評価を実施した。被験者が退院している場合は、有害事象及び併用薬の評価のため電話による追跡調査を行った。必要に応じて、持続中の有害事象について追加評価するため再来院するよう被験者に求めることとした。

(c) 被験者が治験実施医療機関に到着している場合に実施した。

(d) バイタルサインは単回測定の仰臥位血圧、脈拍、呼吸数及び体温を含む。バイタルサインに関する情報の収集は、医療機関外において又は医療機関への搬送後、できる限り速やかに開始した。

(e) 被験者の親、保護者又は法定代理人は治験薬の投与前に呼吸数を測定した。

(f) 酸素飽和度は医療機関への到着時から（可能であれば室内気で）測定することとした。医学的理由により室内気で酸素飽和度を測定できない場合は、その理由を記録することとした。酸素療法を実施した場合は、酸素飽和度並びに酸素投与方法及び酸素投与量も記録することとした。
(g) 心電図は医療機関への到着時に実施した。
(h) 臨床検査は、血清生化学検査及び尿検査を含む。尿妊娠検査は妊娠可能な女性被験者に対し実施した。
(i) 頬側口腔における SHP615 を投与した頬と歯肉線の間の発赤、炎症及び潰瘍形成の有無を確認し、所見を症例報告書の身体所見ページに記録した。
(j) 身体所見は、医療機関到着時から投与後 6 時間までのいずれかの可能な時点で実施することとした。
(k) 医療機関到着時及び当該期間中適宜実施することとした。

（2） 試験成績

1） 試験対象集団

① 被験者の内訳とその取扱い

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た日本人小児患者 9 例の親、保護者又は法定代理人から、本継続試験への参加の同意（該当する場合は小児患者本人からのアセント）を取得した。同意取得した 9 例のうち、データカットオフ日（2019 年 8 月 31 日）までに、医療機関外においてけいれん性てんかん重積状態を発症し、介護者により SHP615 を投与された被験者は 2 例（いずれも年齢区分が 5 歳以上 10 歳未満の被験者）であった。

医療機関外において SHP615 の単回投与を受けた 2 例はいずれも、SHP615 の投与を完了し、SHP615 の投与後に試験を中止した被験者はいなかった。

これら 2 例はいずれも安全性解析対象集団及び FAS に採用された。また、いずれも、PPS の採用基準を満たす被験者であった。

② 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

a） 人口統計学的特性

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。

なお、FAS に採用された被験者は、安全性解析対象集団に採用された被験者 2 例と同一であった。

b） 他の基準値の特性

てんかん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。

SHP615 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）であった。発作の発症から SHP615 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。

SHP615 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、SHP615 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。

③ 前治療薬及び併用薬

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ていた。一方で、いずれの被験者もてんかん重積状態に対するレスキュー投与としての抗けいれん薬の前治療及び併用投与はなかった。

2） 有効性

① 主要有効性評価項目

FAS 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

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1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合

FAS 2例は、いずれも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時間以上認められなかった。また、このうち1例（てんかん患者）は発作がSHP615の単回投与後6時間以上認められず、その他の1例（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）はSHP615の単回投与後4時間までに発作が認められた。

b） けいれん発作の消失までの時間

FAS 2例は、いずれもSHP615の単回投与後に追加のレスキュー薬は投与されず、SHP615の単回投与後10分以内に発作が消失した。SHP615投与から発作消失までの時間は、それぞれ1分（てんかん患者）及び2分（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。

c） 意識回復までの時間

FAS 2例は、いずれもSHP615投与前に意識消失が認められており、SHP615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。SHP615投与から意識回復までの時間は、それぞれ4分（てんかん患者）及び143分（乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。

d） SHP615の単回投与10分後に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

FAS 2例はいずれも治療が奏効し、該当する被験者はいなかった。

e） 治療が奏効しなかった被験者の割合

FAS 2例はいずれも治療が奏効し、該当する被験者はいなかった。

③ 探索的有効性評価項目

SHP615投与後7日以内に、被験者の介護者（及び被験者）を対象にSHP615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、SHP615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、SHP615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。

利便性について、被験者2例の介護者はいずれも「とても便利である」と回答した。満足度について、被験者1例の介護者は「とても満足している」、その他の1例の介護者は「満足している」と回答した。投与のしやすさについて、いずれの介護者も「簡単である」と回答した。また、SHP615による治療の継続希望の有無について、いずれの介護者も「はい」（継続希望）と回答した。

3）安全性

① 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団2例は、いずれもSHP615 7.5 mgが投与された。

② 有害事象

TEAEの一覧を表2.7.6.12-3に示した。

安全性解析対象集団の2例に4件のTEAEがみられた。

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、SHP615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。

死亡及びその他の重篤なTEAEはなかった。治験薬投与中止に至ったTEAEについて、本試験は原則として単回投与のため、該当する有害事象はなかった。

表2.7.6.12-3　TEAEの一覧（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 臨床検査値

臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられなかった。

④ バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目

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。

⑤ 呼吸抑制

本試験の主要安全性評価項目である呼吸抑制について、SHP615 投与後 24 時間以内に呼吸抑制がみられた被験者はいなかった。

⑥ Riker 鎮静－興奮スケールによる鎮静度又は興奮度

Riker 鎮静－興奮スケールスコアは、被験者 1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）で投与後 1 時間のスコア 5「興奮している」から投与後 4 及び 6 時間のスコア 4「平穏で協力的」に推移した。また、他の 1 例（[redacted] 歳、7.5 mg）では投与後 30 分及び 1 時間のスコア 2「非常に鎮静している」から投与後 4 及び 6 時間のスコア 3「鎮静している」、投与後 24 時間のスコア 4「平穏で協力的」に推移した。

⑦ 頬粘膜刺激

SHP615 投与後 1、4 及び 6 時間の頬粘膜に異常はみられなかった。

4） 結論

SHP615-301 試験を完了し、SHP615 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た継続試験として、けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関外において SHP615 を単回頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を評価した。

SHP615-301 試験から移行した被験者 2 例に対して、医療機関外で介護者により SHP615 を年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与した結果、2 例とも治療が奏効し、SHP615-301 試験で最初に本剤を投与したときと同様に有効性が示された。2 例とも、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 時間以上認められなかった。

安全性評価では、2 例とも TEAE を発現したが、死亡及びその他の重篤な TEAE はなく、いずれも軽度で転帰は回復であり、安全性に大きな問題はなかった。

さらに、探索的な評価として、被験者の介護者（及び被験者）を対象に SHP615 の治療満足度を調査した結果、医療機関外における SHP615 による治療は、介護者にとって利便性及び満足度が高く、投与が簡単であった。また、いずれの介護者も SHP615 による治療の継続を希望した。

2.7.6.13 海外非対照試験（Muchohi et al., 2008）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions.
著者	Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CR.
出典	Br J Clin Pharmacol. 2008; 66: 529-38.
目的	重度の熱帯熱マラリアでけいれん発作を有するケニア人小児の治療においてミダゾラムを静脈内投与、筋肉内投与又は頬粘膜投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非無作為化、非盲検、非対照試験 ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラム（1-OH-ミダゾラム）の血漿中濃度測定用血液検体を、ミダゾラム投与前、投与後 5、10、15、20、30、40 及び 60 分並びに 2、3、4、5 及び 6 時間の時点で採取した。
対象	・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 分以上持続するけいれん発作を有している又は 1 時間以内に持続時間が 5 分未満のけいれん発作を 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
被験者数	計画：投与経路ごとに 12 例 【設定根拠】薬物動態評価に必要な例数として設定された。 投与：33 例（ミダゾラム静脈内投与群 13 例、ミダゾラム筋肉内投与群 12 例、ミダゾラム頬粘膜投与群 8 例）
投与方法・投与量及び投与期間	ミダゾラム（Dormicum 15 mg/3 mL、F. Hoffmann-La Roche 社製剤）0.3 mg/kg を単回、静脈内、筋肉内又は頬粘膜のいずれかに投与する。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 〔主要評価項目〕 ・奏効率（治療が奏効した被験者の割合） 主要アウトカムは「治療奏効」とする。治療奏効は、目に見えるけいれん発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ呼吸抑制を発現することなく、けいれん発作の再発が 6 時間以内に認められないことと定義する。 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する。 〔その他の評価項目〕 ・投与後 10 分以内にけいれん発作が消失した被験者の割合 ・投与からけいれん発作消失までの時間 ・けいれん発作が再発した被験者の割合 ・抗けいれん薬による治療を必要とした被験者の割合 <u>安全性</u> 有害事象、心肺機能に対する影響、死亡

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	薬物動態 ミダゾラムを静脈内、筋肉内又は頬粘膜に単回投与したときの ・ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度（逆相高速液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化質量分析計により同時定量） ・ミダゾラムの Cmax、Tmax、T1/2、AUC(0-inf)、クリアランス（CL）、分布容積（Vd）、筋肉内又は頬粘膜投与群の静脈内投与群との AUC(0-inf) 比 ・1-OH-ミダゾラムの Cmax、Tmax、AUC(0-inf) ・$AUC_{1\text{-hydroxymidazolam}}$：$AUC_{midazolam}$
解析方法	薬物動態パラメータは、平均値若しくは中央値（95%信頼区間）又は中央値（範囲）により要約した。薬物動態パラメータの平均値又は中央値の投与群間の差の 95%信頼区間を、Confidence Interval Analysis（CIA）を用いて算出した。 人口統計学的特性及び薬物動態パラメータの投与群間比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。解析には Stata version 9.0 を用いた。$p<0.05$ を統計学的に有意と判断した。
実施医療機関	The paediatric high dependency unit of Kilifi District Hospital 1 施設（ケニア）
試験期間	不明

(2) 試験成績

1) 試験対象集団

小児高度治療室に入院し、適格性が確認された被験者 33 例が試験に組み入れられ、ミダゾラムを単回投与された（静脈内投与群 13 例、筋肉内投与群 12 例、頬粘膜投与群 8 例）。

全被験者 33 例の年齢の中央値は 26 ヵ月齢（範囲：7～96 ヵ月齢[1]）であり、静脈内投与群 13 例では 27 ヵ月齢（範囲：7～39 ヵ月齢）、筋肉内投与群 12 例では 25 ヵ月齢（範囲：9～96 ヵ月齢）、頬粘膜投与群 8 例では 26 ヵ月齢（範囲：7～64 ヵ月齢）であった。男性は、静脈内投与群 5/13 例、筋肉内投与群 5/12 例、頬粘膜投与群 4/8 例であった。人口統計的特性及び入院時の臨床検査値に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。本試験の被験者の背景は、重度のマラリアを有して入院する小児患者の多くと同様であった。

2) 有効性

① 主要評価項目

奏効率（目に見えるけいれん発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ呼吸抑制を発現することなく、けいれん発作の再発が 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。

② その他の評価項目

ミダゾラムの単回投与後にけいれん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 分以内にけいれん発作が消失した被験者において、投与からけいれん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。

---

[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。

ミダゾラム投与後にけいれん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。

他の抗けいれん薬として、パラアルデヒド、フェノバルビタール、フェニトイン及びチオペンタールを必要とした被験者の割合は、静脈内投与群では 13 例中それぞれ 3、4、3 及び 1 例（それぞれ 23%、31%、23%及び 8%）、筋肉内投与群では 12 例中それぞれ 1、4、3 及び 0 例（それぞれ 8%、33%、25%、0%）、頬粘膜投与群では 8 例中それぞれ 0、3、3 及び 0 例（それぞれ 0%、38%、38%及び 0%）であった。2/33 例のけいれん発作は、使用したすべての抗けいれん薬に対して難治性であった。

3）安全性

呼吸抑制が認められた被験者は 4/33 例であり、その内訳は静脈内投与群 1/13 例（8%）、筋肉内投与 1/12 例（8%）、頬粘膜投与群 2/8 例（25%）であった。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。

死亡した被験者は 4/33 例であり、その内訳は静脈内投与群 0/13 例（0%）、筋肉内投与 1/12 例（8%）、頬粘膜投与群 3/8 例（38%）であった。いずれの被験者も投与後 24 時間以降に死亡に至った。死亡した 4 例すべてが脳マラリアで、複数回のけいれん発作を示した患者であった。3 例は入院時に低血糖であり、さらに、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。

4）薬物動態

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.13-1 に、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-2 に示した。

1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度の経時推移は、ミダゾラムの血漿中濃度の経時推移と並行した。ミダゾラムに対する 1-OH-ミダゾラムの AUC(0-inf)比は、3 投与経路で 0.49～0.55 であった。

4-水酸化ミダゾラム（4-OH-ミダゾラム）の血漿中濃度は、3 投与経路のすべての被験者で定量下限値を下回った。

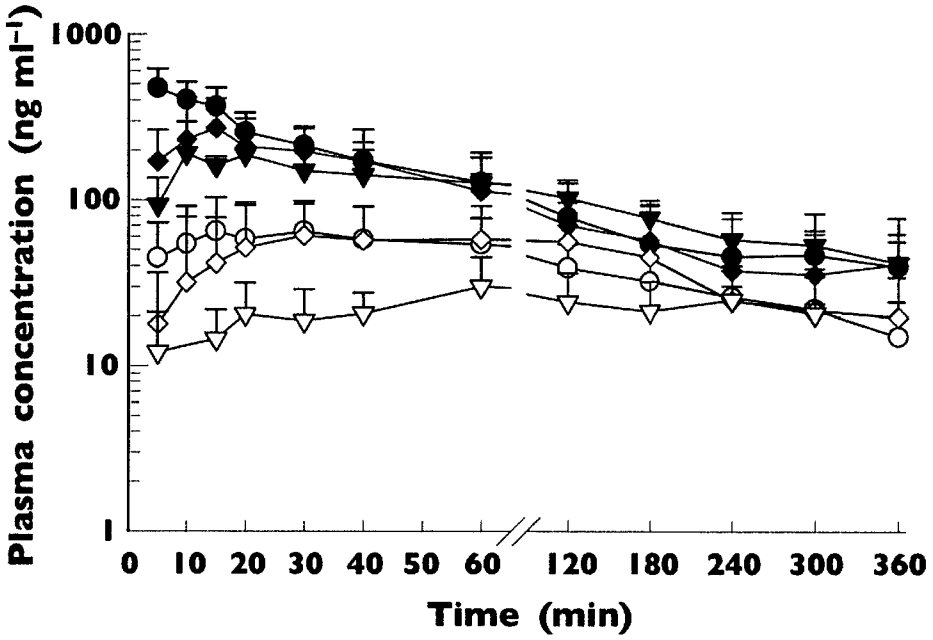
ミダゾラムは、筋肉内及び頬粘膜へ投与後速やかに吸収された。ミダゾラムの Cmax の中央値（範囲）は、静脈内投与群 481 ng/mL（258～616 ng/mL）、筋肉内投与群 253 ng/mL（96～696 ng/mL）、頬粘膜投与群 186 ng/mL（64～394 ng/mL）であり、Tmax の中央値（範囲）は、静脈内投与群 10 分（5～15 分）、筋肉内投与群 15 分（5～60 分）、頬粘膜投与群 16 分[2]（5～40 分）であった。ミダゾラムの Cmax は、静脈内投与群と比較して筋肉内投与群及び頬粘膜投与群で統計学的に有意に低かったが、筋肉内投与群と頬粘膜投与群の間に有意な差は認められなかった。筋肉内投与群及び頬粘膜投与群でけいれん発作が消失しなかった被験

[2] 公表文献の本文中と表中の数値に齟齬がみられたが、図（Figure 2、本m2.7.6には引用していない）に示されたデータを基に本文中の数値の誤記であることを確認したため、表中の数値に基づき記載した。

者におけるミダゾラムの Cmax（それぞれ 96～360 及び 185～394 ng/mL）は、各投与群の 95%信頼区間内であった。

ミダゾラムの AUC(0-inf)の平均値（95%信頼区間）は、静脈内投与群 596 ng·hr/mL（[327, 865] ng·hr/mL）、筋肉内投与群 608 ng·hr/mL（[353, 864] ng·hr/mL）、頬粘膜投与群 518 ng·hr/mL（[294, 741] ng·hr/mL）であり、筋肉内投与群で静脈内投与群の 102%、頬粘膜投与群で静脈内投与群の 87%であった。

また、静脈内投与群で算出したミダゾラムの Vd の平均値は 0.85 L/kg、CL の平均値は 14.4 mL/min/kg、T1/2 の平均値（95%信頼区間）は 1.22 時間（[0.65, 1.8] 時間）であった。



重度のマラリアでけいれん発作を有する小児患者を対象にミダゾラム 0.3 mg/kg を静脈内（n=12；●=ミダゾラム、○=1-OH-ミダゾラム）、筋肉内（n=11；◆=ミダゾラム、◇=1-OH-ミダゾラム）又は頬粘膜（n=8；▼=ミダゾラム、▽=1-OH-ミダゾラム）に単回投与
出典：Muchohi et al., 2008（5.3.5.2-3）　Figure 1 を転載

図 2.7.6.13-1　ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度の経時推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.13-2　重度のマラリアでけいれん発作を有する小児患者を対象にミダゾラム 0.3 mg/kg を静脈内、筋肉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〔平均値（95%信頼区間）〕

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) (b)	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。

(d) 頬粘膜投与では 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。

5）結論

ミダゾラムを推奨用量 0.3 mg/kg で静脈内、筋肉内又は頬粘膜へ投与した結果、速やかに Cmax に到達し（Tmax は静脈内投与群で約 10 分、筋肉内投与群及び頬粘膜投与群で約 15 分）、臨床的に重要な心肺機能への影響はほとんど見られなかった。ミダゾラムの単回投与後速やか（10 分以内）な発作の消失が、静脈内投与群 13/13 例（100%）、筋肉内投与群 9/12 例（75%）及び頬粘膜投与群 5/8 例（63%）で認められた。ミダゾラムの筋肉内投与及び頬粘膜投与は地方の保健施設においてより実用的と考えられるが、本試験で検討した用量での有効性は静脈内投与よりも低いとみられ、1 回用量を変更することでミダゾラムの筋肉内投与及び頬粘膜投与の有効性を改善できる可能性はあると考えられる。

2.7.6.14 海外非対照試験（Frelih et al., 2007）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Buccal midazolam use for acute treatment of seizures.
著者	Frelih J, Župančič N, Kolenc J, Rogelj M, Neubauer D.
出典	Paediatr Croat. 2007; 51(Supl 1): 149-51.
目的	保護者に提供し医療機関外で発作を消失させるための治療薬として、また、医療機関内で入院患者のてんかん重積状態の治療薬として、ミダゾラムの頬粘膜投与を検討する。また当該投与経路を使用することに対する保護者の反応を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	小児神経科医（実施医療機関の 3 名のうち 1 名）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（外来のみでフォローアップ中の患者又は入院で管理されることもある患者）
被験者数	投与：42 例（外来患者 34 例、入院患者 8 例）
投与方法・投与量及び投与期間	ミダゾラム（Dormicum 50 mg/10 mL）を、以下の体重別用量で単回、頬粘膜投与する。 <20 kg：0.4 mg/kg ≥20 kg：0.2 mg/kg
評価項目及び評価基準	有効性 ・発作が消失した被験者の割合 ・保護者の治療選好性：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保護者の割合 安全性 有害事象
解析方法	該当せず
実施医療機関	1 施設（スロベニア）
試験期間	不明

（2） 試験成績

1） 試験対象集団

第 1 グループには外来患者 34 例（男性 17 例、女性 17 例）が組み入れられ、第 2 グループには入院患者 8 例（男性 3 例、女性 5 例）が組み入れられた。

年齢の平均値は 8±2.3 歳[1]（範囲：3～24 歳）であった。

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。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%）のみであった。

第 2 グループの被験者には、医療機関内でてんかん重積状態に対してミダゾラムが投与された。ミダゾラム頬粘膜投与が無効であった場合に備えて、すべての被験者で事前に静脈ルートが確保された。

[1] 公表文献では「mean: 8 years ± 2.3 years」と記載されている。

2）有効性

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。

治療選好性に関する質問票に対して回答が得られた保護者のうち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）安全性

重度の有害事象の報告はなかった。

4）結論

本試験の結果から、医療機関外での発作の急性期治療や緊急状況でのプライマリーケア小児科医による発作の急性期治療のために、ミダゾラム頬粘膜投与は有用な治療法であると考える。

2.7.6.15 海外非対照試験（Wilson et al., 2004）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Nasal/buccal midazolam use in the community.
著者	Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME.
出典	Arch Dis Child. 2004; 89: 50-1.
目的	医療機関外で持続性発作を消失させる上でのミダゾラム頬粘膜投与又は鼻腔内投与の有効性、安全性及び利便性を調査する。また、過去にジアゼパム直腸内投与を使用したことのある家族を対象としてどちらが好ましい治療であるかを検討する。
試験デザイン	非盲検、レトロスペクティブ電話調査、非対照試験
対象	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
被験者数	投与：40 例（ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム鼻腔内投与）
投与方法・投与量及び投与期間	ミダゾラム（10 mg/2 mL の静脈内投与用製剤）0.2 mg/kg を単回、頬粘膜投与する。ただし、以下の状況下では鼻腔内投与を選択する。 ・以前の発作で多量の唾液が分泌されている場合 ・小児が投与に抵抗している場合 ・意識変容を伴う焦点発作の場合（このような状況では通常、ミダゾラムが飲み込まれてしまう）
評価項目及び評価基準	有効性 ・発作の消失に対して有効であった被験者の割合 ・保護者の治療選好性：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家族の割合 安全性 有害事象
解析方法	該当せず
実施医療機関	1 施設（英国）
試験期間	不明

（2） 試験成績

1） 試験対象集団

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、年齢範囲は 3～21 歳であった。53 例のうち、特別支援学校に通う小児は 30 例、普通学級に通う小児は 20 例であった。発作の分類は、熱性けいれん 1 例、全般発作 11 例、症候性部分発作 30 例、潜因性部分発作 11 例であった。

2） 有効性

ミダゾラムが使用された被験者は 40/53 例（74%）であり[1]、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。その主な理由として、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

[1] 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。

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。

40 例のうちミダゾラムが無効であった 7 例について調査した結果、7 例のうち 2 例は、ジアゼパム直腸内投与にも反応しなかった。別の 1 例に対しては、保護者がミダゾラムを「予防的」（推奨されない）に 1 回使用したのみであった。また、別の 1 例では、ミダゾラムが唾液とともに失われたと保護者が考えていた。7 例のうち 1 例を除き、ミダゾラムは頬粘膜投与された。

24 家族のうちジアゼパム直腸内投与のほうが好ましいと回答した 4 家族の理由は、2 家族では、ジアゼパム直腸内投与に慣れており夜間の投与が簡単であることを挙げ（ただし、このうち 1 家族では昼間の使用のためにミダゾラムを携帯していた）、別の 1 家族ではミダゾラム投与後に多幸症が発現したことを挙げ、もう 1 家族は、ミダゾラムを頬粘膜投与し、その幾分かが唾液とともに失われたと感じたと回答した。

3）安全性

1 例でミダゾラム投与後に多幸症が発現した。

4）結論

頬粘膜投与又は鼻腔内投与されたミダゾラムは、医療機関外における持続性発作に対して有効な治療薬であり、調査対象としたコホートのほとんどの家族から、ジアゼパム直腸内投与よりも好まれていた。

2.7.6.16 海外非対照試験（Kutlu et al., 2003）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children.
著者	Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H.
出典	Brain Dev. 2003; 25: 275-8.
目的	持続時間が 5 分を超える発作を有する様々な年齢の小児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する。
試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	・けいれん発作を有して、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
被験者数	投与：19 例
投与方法・投与量及び投与期間	ミダゾラム〔希釈していない薬剤（1 mL=5 mg）を使用〕0.3 mg/kg を、単回、頬粘膜投与する。なお、1 回目投与後 5 分以内にけいれん発作が消失しない場合に、同じ用法・用量で 2 回目の投与を行う。
評価項目及び評価基準	有効性 ・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 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判断する。1 回目投与後 5 分以内にけいれん発作が消失しなかった場合には、同じ用法・用量で 2 回目の投与を行う。1 回目投与後 10 分以内にけいれん発作が消失しない場合には、他の抗けいれん薬を投与する。 30 分を超えて持続する発作はてんかん重積状態として記録する。 ・投与から発作消失までの時間（投与後 10 分以内に発作が消失した被験者について評価する） 安全性 バイタルサイン（心拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度）、副作用
解析方法	解析には、SPSS 9.05 を用いた。連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて比較し、カテゴリカル変数は Fisher の正確検定を用いて比較した。Spearman 相関係数を算出し、パラメータ間の関連性を検討した。$p<0.05$ を有意と判断した。
実施医療機関	Pediatric emergency ward in Turgut Ozal Medical Center, Malatya 1 施設（トルコ）
試験期間	不明

（2）試験成績

1）試験対象集団

実施医療機関の小児救急部を受診した 19 例が適格と判断され、少なくとも 1 回、ミダゾラムを頬粘膜投与された。

被験者 19 例のうち 9 例が男性であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 3.76±4.48 歳（範囲：1 ヵ月齢～15 歳）であった。

発作の既往を有する被験者は 12 例で、抗てんかん薬の投与（様々な併用投与を含む）を受けている被験者は 10 例であった（フェノバルビタール 3 例、カルバマゼピン 1 例、フェニトインナトリウム 1 例、クロナゼパム 2 例及びバルプロ酸ナトリウム 7 例）。また、年間の発作頻度は、2 回未満 2 例、2～10 回 6 例、10 回超 4 例であった。

けいれん発作の原因は、特発性てんかん 10 例、熱性けいれん 2 例、電解質失調 2 例、低酸素性虚血性脳症 1 例及び中枢神経系感染 4 例であった。ミダゾラム投与前の発作持続時間の平均値 ± 標準偏差は 21.95±12.4 分、中央値は 24 分（範囲：5～45 分）であった。19 例のうち 13 例は持続性けいれんであり、6 例（31.6%）はてんかん重積状態（発作が 30 分以上持続）と診断された。なお、てんかん重積状態の被験者全例に対して、ミダゾラムの 1 回目投与から 10 分経過後に抗けいれん薬が静脈内投与された。発作型は、全般性強直間代発作 6 例、脱力発作 1 例、全般性強直発作 2 例、全般ミオクロニー発作 3 例、全般性間代発作 2 例、二次性全般化発作 2 例及び複雑部分発作 3 例であった。

2）有効性

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、けいれん発作が 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。焦点発作と全般発作の間で、けいれん発作エピソードの消失に違いはなかった。

発作の持続時間と発作消失までの時間に相関性が認められた（$r=0.76$、$p<0.001$）。また、発作の持続時間とミダゾラムの有効性（投与後 10 分以内の目に見える発作の消失）にも統計学的に有意な関連性が認められた（$p<0.05$）。一方で、発作消失とその他のパラメータ（年齢、性別、発作型及び年間の発作頻度）には関連性は認められなかった（$p>0.05$）。

3）安全性

呼吸抑制又は心血管機能障害などのミダゾラムの副作用はみられなかった。また、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。

4）結論

ミダゾラム 0.3 mg/kg 頬粘膜投与は、本試験において緊急治療の場で小児の持続性発作を消失させるのに有効で、臨床的に重要な副作用を伴わなかったことから、すべての年齢の小児患者に有効な治療法となる可能性がある。

2.7.6.17 *In silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	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の検討
治験の目的	様々な年齢の小児を対象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するため、*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る。具体的には： ・1 日齢、1 週齢、1、3 及び 6 ヵ月齢、並びに 1、2、5、10 及び 18 歳の小児を対象にミダゾラムを 0.05、0.1、0.2、0.25、0.5 及び 1 mg/kg の用量で頬粘膜投与したときの薬物動態の線形性を検討する。
治験の種類	*In silico* モデリング&シミュレーション
治験デザイン	該当せず
対象	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
被験者数	該当せず
投与方法・投与量及び投与期間	ミダゾラムを 0.05、0.1、0.2、0.25、0.5 及び 1 mg/kg の用量で頬粘膜に単回投与したときのシミュレーション。 頬粘膜投与後の全身曝露量のシミュレーションでは、過去のミダゾラム頬粘膜投与試験で得られた Tmax（0.27～0.5 時間）に基づき、0 次速度過程の 20 分間注入として頬粘膜投与を再現した。なお、過去の試験で得られたミダゾラム頬粘膜投与の絶対的バイオアベイラビリティ（F=0.75）に基づき、モデルに入力する用量は 0.0375、0.075、0.15、0.1875、0.375 及び 0.75 mg/kg とした。
評価項目及び評価基準	AUC、Cmax、Tmax
解析方法	Simcyp Population-Based ADME simulator (Version [redacted])を用いた。 1-コンパートメントモデル及び生理学的薬物動態（PBPK）モデル（full PBPK モデルを選択）に基づき、完全な薬物濃度－時間推移を予測した。各年齢区分につき、1-コンパートメントモデルでは 10 例で試行回数 10 回（バーチャル被験者数 100 例）、full PBPK モデルでは 4 例で試行回数 5 回（バーチャル被験者数 20 例）[1]でシミュレーションした。すべてのシミュレーションで被験者の女性の割合を 50%と設定した。投与後、血漿中濃度が 0 に戻り AUC(0-inf)を正確に算出できるよう、シミュレーションは投与後 20 日目まで継続した。
実施医療機関	該当せず
治験期間	該当せず

（2） 試験成績

1） 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

シミュレーションに用いた被験者の年齢区分別の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.17-2 に示した。

[1] PBPK 20[redacted]の報告書のMETHODSでは、full PBPKモデルの試行回数及び各試行の被験者数は「5 trials of 5 subjects (25 virtual subjects)」と記載されているが、「5 trials of 4 subjects (20 virtual subjects)」の誤記であることが判明したため修正した。

表 2.7.6.17-2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（中央値）

年齢	体重 (kg)	体表面積 (m^2)	肝重量 (g)	肝臓1gあたりのミクロソーム重量 (mg/g)	アルブミン (g/L)	CYP3A4/5 (pmol/mg)(a)	肝血流量 (L/hr)
1日齢	3.66	0.23	134	25	34.2	5.4	8.6
1週齢	3.84	0.24	139	25	36.0	23.7	8.9
1ヵ月齢	4.55	0.27	158	25	37.6	57.6	10
3ヵ月齢	6.14	0.33	205	25	38.9	89.2	12.4
6ヵ月齢	7.82	0.39	260	25.2	40.4	106	15.2
1歳	9.87	0.47	326	25.4	40.4	119	18.8
2歳	12.1	0.55	382	26.3	41.3	128	23.4
5歳	20.1	0.80	592	28.9	42.3	135	40.7
10歳	30.9	1.11	853	32.6	43.0	137	71
18歳	65.4	1.74	1540	36.1	43.5	139	89

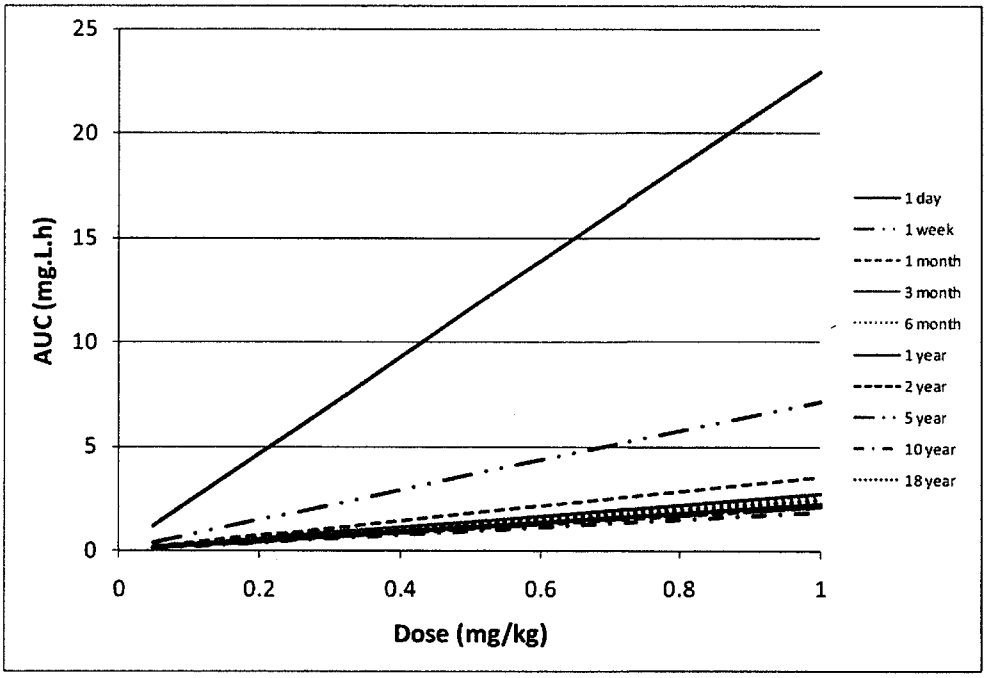
出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）　Table 5
(a) 17%の頻度で発生するチトクローム P450（CYP）3A5 の発現を含む

2）薬物動態の線形性

① 1-コンパートメントモデル

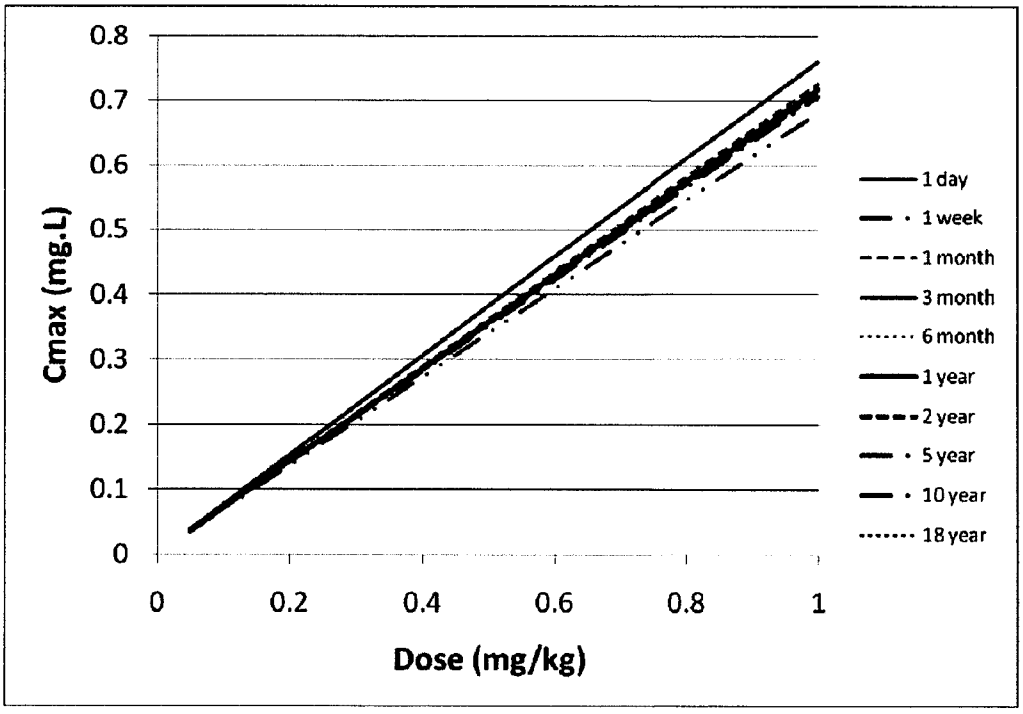
ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの AUC 及び Cmax について、1-コンパートメントモデルに基づきシミュレーションした結果と、用量及び年齢との関係をそれぞれ図 2.7.6.17-1 及び図 2.7.6.17-2 に示した。

AUC 及び Cmax ともに用量線形性が示され、検討した用量（0.05～1 mg/kg）及び年齢（1日齢～18 歳）の範囲でミダゾラムの代謝は飽和しないことが示唆された。各年齢区分で代謝が飽和し AUC 及び Cmax が非線形性を示す用量を特定するために、1 mg/kg を超える用量でシミュレーションした。その結果、1-コンパートメントモデルでは、1 日齢及び 18 歳の年齢区分ともに、約 8 mg/kg までの用量では肝固有代謝クリアランスに明らかな経時的変化はみられなかった。更に高用量である 16 mg/kg では、AUC が用量比から予測される値を 5%超えて増加した。なお、Tmax（0.4 時間）に用量による影響はみられなかった。



出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）　Figure 2A

図 2.7.6.17-1　ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの AUC を
1-コンパートメントモデルに基づきシミュレーションした結果と用量及び年齢との関係
（中央値、各年齢区分 10 例でそれぞれ 10 回試行）



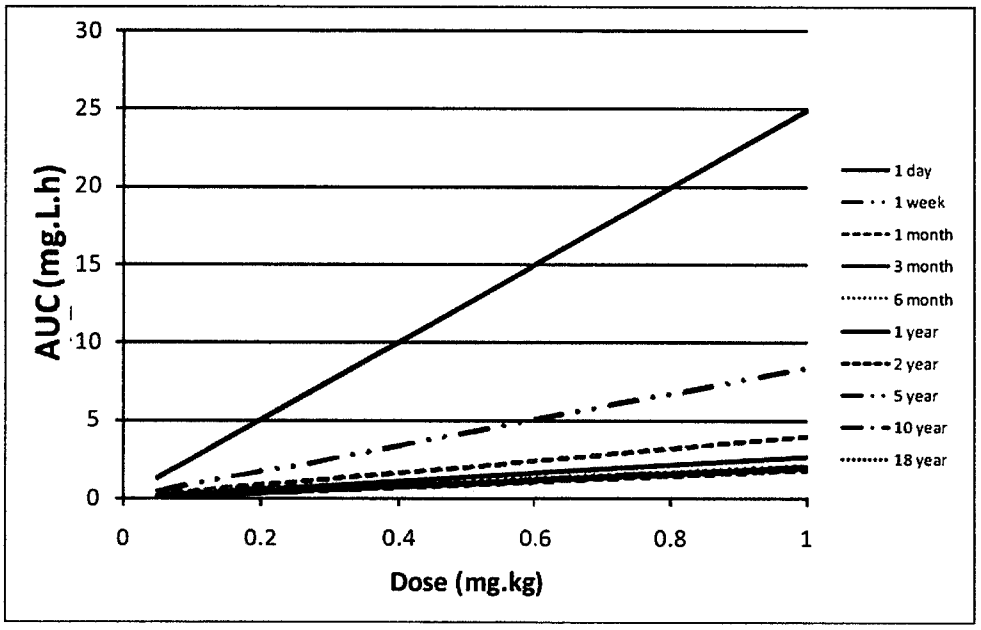
出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）　Figure 2B

図 2.7.6.17-2　ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの Cmax を
1-コンパートメントモデルに基づきシミュレーションした結果と用量及び年齢との関係
（中央値、各年齢区分 10 例でそれぞれ 10 回試行）

② Full PBPK モデル

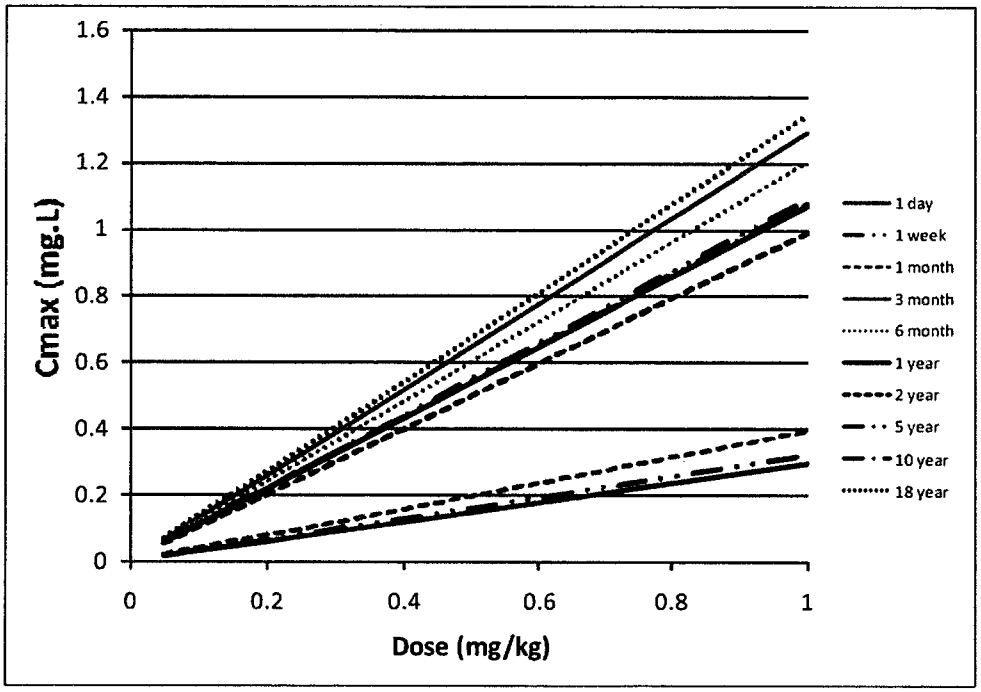
ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの AUC 及び Cmax について、full PBPK モデルに基づきシミュレーションした結果と、用量及び年齢との関係をそれぞれ図 2.7.6.17-3 及び図 2.7.6.17-4 に示した。

Full PBPK モデルにおいても、1-コンパートメントモデルと同様に、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、AUC 及び Cmax の用量に対する非線形性は示唆されなかった。18 歳の被験者を対象とした 1 mg/kg を超える高用量でのシミュレーションにおいて、AUC は 16 mg/kg を投与したとき、Cmax は 4～8 mg/kg を投与したときに非線形性が示唆された。Tmax は用量に関わらず一定（0.46 時間）であった。



出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）　Figure 4A
PBPK 20[redacted] の報告書の Figure 4A では、full PBPK モデルの試行回数及び各試行の被験者数は「10 trials of 10 subjects」と記載されているが、「5 trials of 4 subjects」の誤記であることが判明したため修正した。

図 2.7.6.17-3　ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの AUC を full PBPK モデルに基づきシミュレーションした結果と用量及び年齢との関係（中央値、各年齢区分 4 例でそれぞれ 5 回試行）



出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-1）　Figure 4B
PBPK 20[redacted] の報告書の Figure 4B では、full PBPK モデルの試行回数及び各試行の被験者数は「10 trials of 10 subjects」と記載されているが、「5 trials of 4 subjects」の誤記であることが判明したため修正した。

図 2.7.6.17-4　ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したときの Cmax を full PBPK モデルに基づきシミュレーションした結果と用量及び年齢との関係（中央値、各年齢区分 4 例でそれぞれ 5 回試行）

3）体重換算用量と全身曝露量の関係の検討

ミダゾラムを 0.05～1 mg/kg の用量範囲で頬粘膜に単回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。

4）結論

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。

2.7.6.18 *In silico* モデリング&シミュレーション（PBPK 20[redacted]）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

（1） 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	小児集団において SHP615 の投薬方法を可能にするための生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析の適用
治験の目的	以下により、PBPK モデル解析を適用し、小児集団における SHP615 の年齢に応じた投薬方法を可能にする。 ・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）に対する未変化体－代謝物 PBPK モデルを構築し、頬粘膜投与用に改良する。 ・MID001 試験で SHP615 を投与した小児被験者のデータを用いて PBPK モデルを検証する。 ・PBPK モデルを適用し、小児被験者に SHP615 を推奨用量と同じ年齢区分別の用量で投与したときのミダゾラムの薬物動態を予測する。
治験の種類	*In silico* モデリング&シミュレーション
治験デザイン	該当せず
対象	3 ヵ月齢～17 歳の小児及び成人
被験者数	該当せず
投与方法・投与量及び投与期間	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 17 歳以下及び成人
評価項目及び評価基準	Cmax、AUC(0-inf)
解析方法	Simcyp Population-Based Simulator (Version [redacted])を用いて、PBPK モデル構築及びシミュレーションを実施した。 モデルの構築では、最初に SHP615 を静脈内投与及び経口投与したときの未変化体－代謝物構造モデルを構築し、次に頬粘膜投与のコンポーネントをモデルに統合した。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。 モデルの検証及び改良では、過去に報告された臨床試験（小児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、経口投与及び頬粘膜投与したときのデータを用いた。 モデルの構築及び検証では、年齢及び性別を可能な限り実際の被験者に対応させたバーチャル被験者を用いてシミュレーションした。 モデルの適用では、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）の両方を用いてシミュレーションし、対象は男女比 1:1 のバーチャル被験者 1000 例とした。
実施医療機関	該当せず
治験期間	該当せず

（2） 試験成績

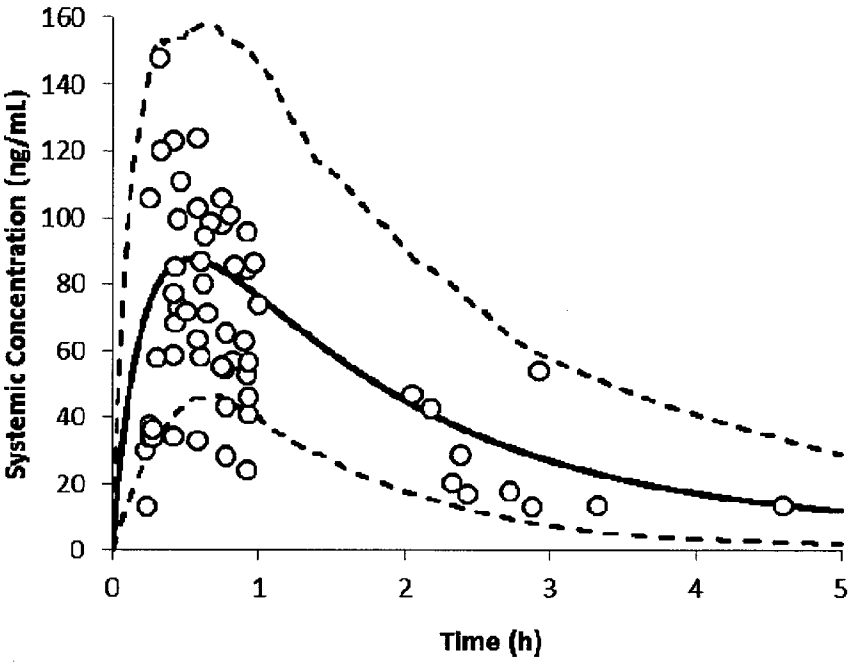
1） 改良モデルの予測性能

改良モデルの予測性能について、MID001 試験で SHP615 を投与した小児被験者のデータを用いて検討した。

青年（11～17 歳）、小児（2～10 歳）又は乳児（3.6 ヵ月齢～1 歳）を対象にミダゾラムを 10 mg（青年）又は 0.2 mg/kg（小児及び乳児）の用量で頬粘膜に単回投与したときの血漿中

ミダゾラムの薬物動態について、血漿中濃度－時間推移の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験）を図 2.7.6.18-1（青年）、図 2.7.6.18-2（小児）及び図 2.7.6.18-3（乳児）に、Cmax 及び AUC(0-inf)の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験の母集団薬物動態モデル推定値］を表 2.7.6.18-2（青年）、表 2.7.6.18-3（小児）及び表 2.7.6.18-4（乳児）に示した。また、改良 PBPK モデルの予測性能を表 2.7.6.18-5 に示した。

青年（11～17 歳）、小児（2～10 歳）及び乳児（3.6 ヵ月齢～1 歳）のいずれでも、改良モデルに基づいてシュミレーションしたミダゾラムの血漿中濃度－時間推移は、MID001 試験の実測値とよく一致した。また、血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)の予測値は、すべてのシミュレーション（青年、小児及び乳児で各 20 回試行）で実測値（母集団薬物動態モデル推定値）の 1.5 倍以内であり、いずれの年齢区分でも良好な予測性能を示した。



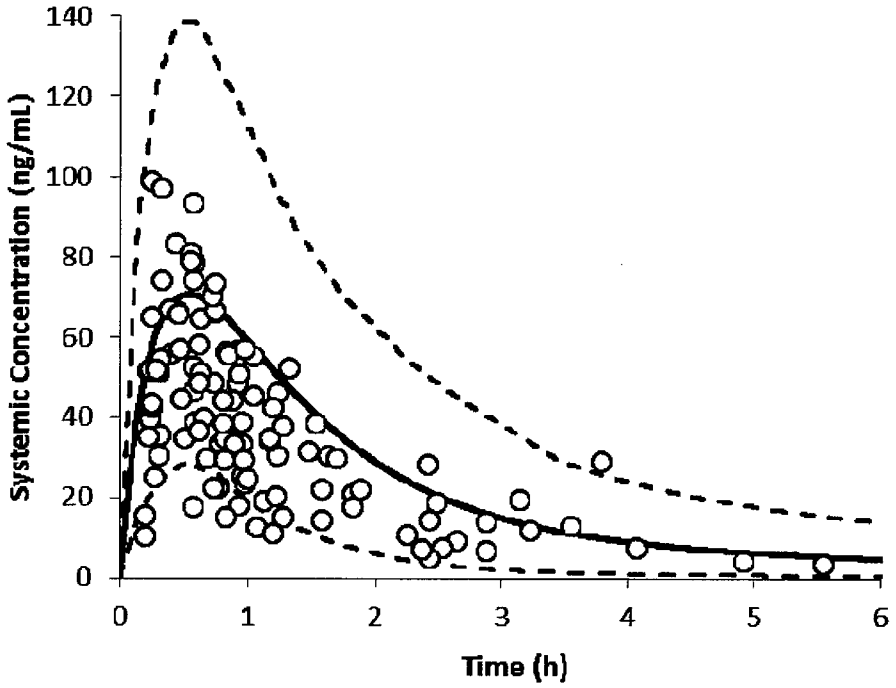
出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Figure 39
実線：予測値（平均値）、点線：予測値（5 及び 95 パーセンタイル値）、丸印：実測値（MID001 試験）
各試行 n=10、試行回数 20 回（バーチャル被験者 n=200）

図 2.7.6.18-1　青年（11～17 歳）を対象にミダゾラム 10 mg を頬粘膜に単回投与したときの投与後 5 時間までのミダゾラムの血漿中濃度－時間推移の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験）

表 2.7.6.18-2　青年（11～17 歳）を対象にミダゾラム 10 mg を頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験の母集団薬物動態モデル推定値）

	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)
予測値		
バーチャル被験者全体（n=200）	91.9	243
試行別の範囲（各試行 n=10、試行回数 20 回）	74.7 – 124	183 – 291
実測値（母集団薬物動態モデル推定値）（n=10）	89.1	217

出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Table 20 を一部改変
平均値



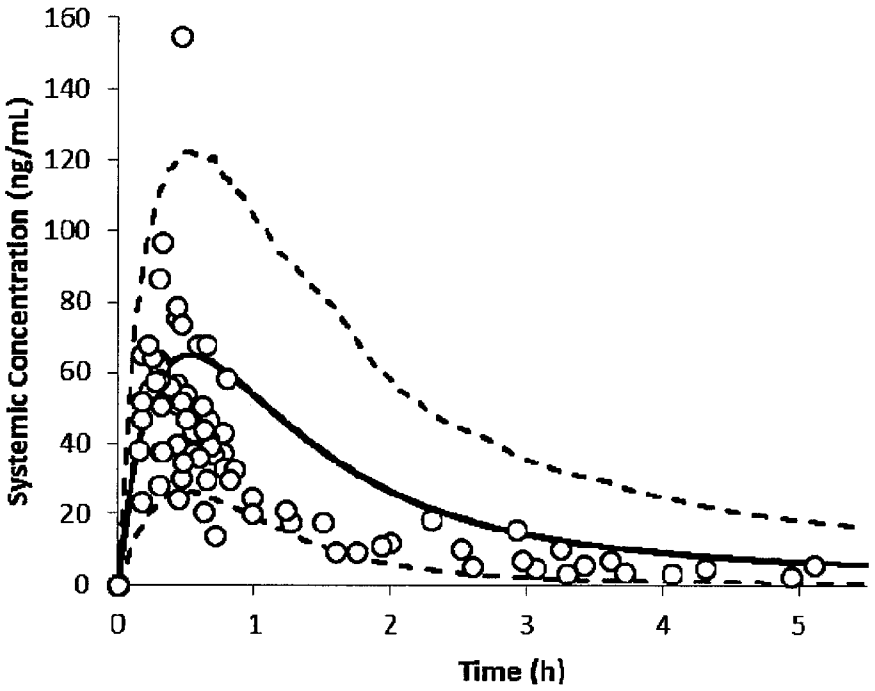
出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Figure 41
実線：予測値（平均値）、点線：予測値（5 及び 95 パーセンタイル値）、丸印：実測値（MID001 試験）
各試行 n=19、試行回数 20 回（バーチャル被験者 n=380）

図 2.7.6.18-2　小児（2～10 歳）を対象にミダゾラム 0.2 mg/kg を頬粘膜に単回投与したときの投与後 6 時間までのミダゾラムの血漿中濃度－時間推移の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験）

表 2.7.6.18-3　小児（2～10 歳）を対象にミダゾラム 0.2 mg/kg を頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験の母集団薬物動態モデル推定値）

	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)
予測値		
バーチャル被験者全体（n=380）	73.1	165
試行別の範囲（各試行 n=19、試行回数 20 回）	63.4 – 85.1	126 – 196
実測値（母集団薬物動態モデル推定値）（n=19）	69.7	135

出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Table 21 を一部改変
平均値



出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Figure 43
実線：予測値（平均値）、点線：予測値（5 及び 95 パーセンタイル値）、丸印：実測値（MID001 試験）
各試行 n=20、試行回数 20 回（バーチャル被験者 n=400）

図 2.7.6.18-3　乳児（3.6 ヵ月齢～1 歳）を対象にミダゾラム 0.2 mg/kg を頬粘膜に単回投与したときの投与後 5.5 時間までのミダゾラムの血漿中濃度－時間推移の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験）

表 2.7.6.18-4　乳児（3.6 ヵ月齢～1 歳）を対象にミダゾラム 0.2 mg/kg を頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)の予測値（改良モデルに基づく）及び実測値（MID001 試験の母集団薬物動態モデル推定値）

	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)
予測値		
バーチャル被験者全体（n=400）	67.2	157
試行別の範囲（各試行 n=20、試行回数 20 回）	54.9 – 87.5	137 – 204
実測値（母集団薬物動態モデル推定値）（n=20）	70.1	105

出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Table 22 を一部改変
PBPK 20[redacted] の報告書 Table 22 では、バーチャル被験者全体、各試行及び実測値の被験者数はそれぞれ「n=200」、「n=10」及び「n=10」と記載されているが、報告書の本文、Figure 43、Figure 44 及び Figure A.7.2.3 の記載からそれぞれ「n=400」、「n=20」及び「n=20」の誤記と判断した。
平均値

表 2.7.6.18-5　改良 PBPK モデルの予測性能（MID001 試験の結果との比較）

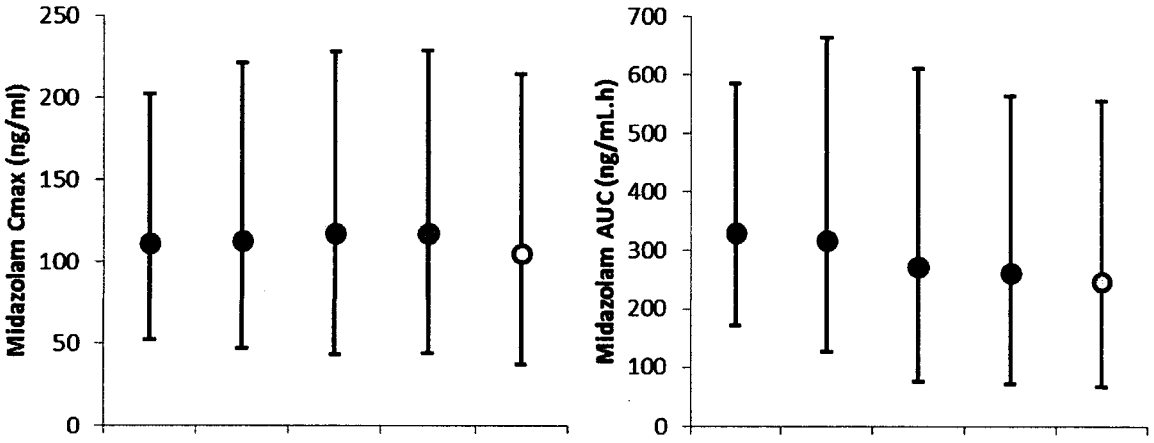
被験者（年齢の範囲）	ミダゾラムの薬物動態パラメータの予測値／実測値（MID001 試験の母集団薬物動態モデル推定値）	
	Cmax	AUC(0-inf)
青年（11～17 歳）	1.03	1.12
小児（2～10 歳）	1.05	1.22
乳児（3.6 ヵ月齢～1 歳）	0.96	1.50

出典：PBPK 20[redacted]（5.3.5.4-2）　Table 23 を一部改変
平均値

2）改良モデルによるシミュレーション

嚥下されるミダゾラムの割合を年齢区分別に設定（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%）した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年齢区分別の用量（成人及び 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、3 ヵ月齢以上 1 歳未満：2.5 mg）で頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-inf)をシミュレーションした結果を図 2.7.6.18-4 に示した。

ミダゾラム曝露量の予測値は小児で成人に比べて減少し、AUC(0-inf)の平均値は最大で 25%（3 ヵ月齢以上 1 歳未満）減少した。小児間の比較では、最大で 22%の減少であった（10 歳以上 17 歳以下に対する 3 ヵ月齢以上 1 歳未満）。Cmax の平均値の違いは小さく、成人に比べて最大で 5%（3 ヵ月齢以上 1 歳未満）低下した。小児間の比較では、最大で 10%の低下であった（1 歳以上 5 歳未満及び 5 歳以上 10 歳未満に対する 3 ヵ月齢以上 1 歳未満）。



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 2.7.6.18-4　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年齢区分別の用量で頬粘膜に単回投与したときの血漿中ミダゾラムの 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）

3）結論

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。

2.7.6.19 参考文献

[1] 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.

[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.