

審議結果報告書

令和3年9月7日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ミダフレッサ静注0.1%
[一般名] ミダゾラム
[申請者名] アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年10月30日

[審議結果]

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ミダフレッサ静注0.1%
[一般名] ミダゾラム
[申請者] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年10月30日

令和3年8月4日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
9	22	長期的な <u>後遺</u> 障害を残す	長期的な <u>行為</u> 障害を残す

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和3年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ミダフレッサ静注 0.1%
[一般名] ミダゾラム
[申請者] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年10月30日
[剤形・含量] 1バイアル (10 mL) 中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の成人のてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

てんかん重積状態

(変更なし)

[用法及び用量]

静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

(下線部追加、変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年6月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ミダフレッサ静注 0.1%
[一般名]	ミダゾラム
[申請者]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	令和2年10月30日
[剤形・含量]	1バイアル(10 mL)中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	てんかん重積状態

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 静脈内投与

通常、成人には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に静脈内投与する。なお、必要に応じて1回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

通常、修正在胎 45 週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

持続静脈内投与

通常、成人には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

通常、修正在胎 45 週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

てんかん重積状態は、てんかんの発作停止機構の破綻又は異常に遷延するてんかん発作を引き起こす機構が惹起された状態であり、けいれん発作の持続時間が5分以上続いた場合にてんかん重積状態と診断し、治療を開始することが推奨されている。また、けいれん発作が30分以上持続すると長期的な後遺障害を残す可能性があるとされている（Epilepsia 2015; 56: 1515-23）。

本剤は、ミダゾラム（本薬）を有効成分とする注射剤であり、本邦では、2014年9月に「てんかん重積状態」を効能・効果とし、小児に対する用法・用量が承認されている。なお、本薬を有効成分とする薬剤として、「ブコラム口腔用液 2.5 mg、同口腔用液 5 mg、同口腔用液 7.5 mg、同口腔用液 10 mg」が2020年9月に「てんかん重積状態」を効能・効果として18歳未満の患者に対する用法・用量が承認されている。その他の本薬を有効成分とする薬剤として、「ドルミカム注射液 10 mg」¹⁾が「麻酔前投薬」、「全身麻酔の導入及び維持」、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」及び「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能・効果で承認されている（初回承認は1988年3月）。

海外において、2021年5月現在、本剤は承認されていない。ただし、本薬は1982年にスイスで承認されて以降、本邦を含む100カ国以上において承認されており、そのうち成人におけるてんかん重積状態に係る効能・効果として、本薬の筋注製剤が2018年9月に米国で、2019年2月にドイツで承認されている。

本邦では、2019年1月より15歳以上のてんかん重積状態の患者を対象に臨床試験が開始され、今般申請者は、15歳以上のてんかん重積状態の患者に対する本剤の用法・用量の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では、てんかん重積状態に係る効能・効果を有し、成人に対する用法・用量が承認されている薬剤として、フェノバルビタールナトリウム、フェニトインナトリウム、ホスフェニトインナトリウム水和物、ジアゼパム及びロラゼパム（いずれも注射剤）が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

1) 1988年の承認取得時の販売名は「ドルミカム注」であり、2005年9月に販売名が変更された。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。その他、参考資料として、公表文献、小児²⁾のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験成績等が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	AF-0901-0302 試験 5.3.5.2-1	Ⅲ	けいれん性てんかん重積状態の患者 (15 歳以上)	21	<p>ポーラス期：本剤 0.15 mg/kg（より慎重な投与が必要な場合には 0.1 mg/kg）を単回静脈内ポーラス投与する。発作が消失しない場合又は再発した場合は、本剤 0.1～0.3 mg/kg/回を発作が消失するまで又は累積投与量 0.6 mg/kg に達するまで、追加で静脈内ポーラス投与する。ポーラス期の本剤初回投与及び追加投与により発作は消失したが、既往歴等から再発の可能性があると判断された場合は、持続静注期に移行可能とした。</p> <p>持続静注期：本剤 0.1 mg/kg/h（より慎重な投与が必要な場合は 0.05 mg/kg/h）を持続静脈内投与し、発作が再発した場合、0.05～0.1 mg/kg/h ずつ最大 0.4 mg/kg/h まで増量し、持続静注期の最終投与量において 24 時間持続静脈内投与する。</p>	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験＜2019 年 1 月～2020 年 1 月＞）

15 歳以上³⁾のけいれん性てんかん重積状態⁴⁾の患者（目標症例数 20 例⁵⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、ポーラス期、持続静注期、後観察期⁶⁾及び追跡期⁷⁾から構成された。

ポーラス期の用法・用量について、本剤 0.15 mg/kg（高齢者、呼吸が不安定である患者等、より慎重な投与が必要な場合には 0.1 mg/kg）を患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に単回静脈内ポーラス投与すると設定された。初回投与後 10 分以内にけいれん発作が消失⁸⁾した場合、投与終了後から 30 分後まで経過観察を行い、けいれん発作消失の有無を判定した。本剤の初回投与後 10 分以内にけいれん発作が消失しない場合又は本剤の初回投与後 10 分以内にけいれん発作が消失したが、投与終了後 30 分以内に再発した場合、追加投与として本剤 0.1～0.3 mg/kg を静脈内ポーラス投与すると設定され、追加投与後 10 分以内にけいれん発作が消失した場合、追加投与終了後から 30 分後まで経過観察を行い、けいれん発作消失の有無を判定した。追加投与後 10 分以内にけいれん発作が消失しない場合又は追加投与後 10 分以内にけいれん発作が消失したが、追加投与終了後 30 分以内に再発した場合、さらに本剤 0.1～

2) 同意取得時に修正在胎（在胎週数＋出生後週数）45 週以上、16 歳以下の患者

3) 同意取得時に 15 歳以上の患者

4) 発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないものをてんかん重積状態と定義し、けいれん発作（明瞭な運動症状とし、微細な運動症状は含めない）の持続時間が 5 分以上であるものをけいれん性てんかん重積状態と定義した。

5) 主要評価項目の帰無仮説として閾値 40.0%、本試験での期待値 72.5%、両側有意水準 0.05、検出力 80%の条件のもと一標本の割合（二項分布）の検定に基づき算出した。

6) ポーラス期の場合：ポーラス期最終投与 30 分後からポーラス期最終投与 24 時間後まで
持続静注期へ移行した場合：持続静注期最終評価後（減量開始時）から減量終了 24 時間後まで

7) 後観察期終了時又は中止時から 1 週間

8) 意識の回復及び脳波異常の有無は問わないこととされた。

0.3 mg/kg/回をけいれん発作が消失するまで又は累積投与量 0.6 mg/kg に達するまで追加で静脈内ボラス投与すると設定された。なお、初回投与及び追加投与のいずれにおいても原則として投与終了後 10 分間の観察を行うこととするが、けいれん発作が消失しない場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、投与終了後 10 分間の観察を行わなかった理由を記録の上で、投与終了後 10 分間観察せずに追加投与を行うことも可能とされた。また、累積投与量 0.6 mg/kg に達してもけいれん発作が消失しない場合又はけいれん発作が消失した後、持続静脈内投与を開始する前に再発した場合は治験中止とされた。

ボラス期の本剤初回投与及び追加投与によりけいれん発作は消失したが、既往歴等から再発の可能性がある判断された場合は、持続静注期に移行可能とされた。

持続静注期の用法・用量について、本剤 0.1 mg/kg/h（高齢者、呼吸が不安定である患者等、より慎重な投与が必要な場合は 0.05 mg/kg/h）で投与開始し、持続静注期開始から 24 時間以内にけいれん発作が再発した場合は、0.05～0.1 mg/kg/h ずつ最大 0.4 mg/kg/h まで増量することとされ、持続静注期の最終投与量において 24 時間持続静脈内投与すると設定された。24 時間の持続静脈内投与終了後は 0.05～0.1 mg/kg/h ずつを目安に緩徐に減量することと設定された。なお、0.4 mg/kg/h まで増量してもけいれん発作が認められる場合又は持続静注期開始から 24 時間以降にけいれん発作が認められる場合は治験中止とされた。

総投与症例 21 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。ボラス期から持続静注期に移行したのは 21 例中 3 例であった。投与中止例は 11 例（持続静注期 2 例、後観察期 9 例）であり、中止理由はいずれも「治療法の変更」であり、治療変更の理由は、けいれん発作再発（8 例）、微細な運動症状（2 例）及び脳波異常（1 例）であった。

主要評価項目である有効性解析対象集団での初回投与又は追加投与を含むボラス期最終評価⁹⁾におけるけいれん発作消失率 [95%信頼区間] は 100.0 [83.9, 100.0] % (21/21 例) であり、帰無仮説をけいれん発作消失率 40%¹⁰⁾とした一標本の割合（二項分布）の検定において統計学的に有意な結果であった ($p<0.001$)。

副次評価項目とされた有効性解析対象集団でのボラス期の初回投与におけるけいれん発作消失率 [95%信頼区間] は 81.0 [58.1, 94.6] % (17/21 例) であった。また、有効性解析対象集団でのボラス期及び持続静注期を含む治療最終評価¹¹⁾におけるけいれん発作消失率 [95%信頼区間] は 90.5 [69.6, 98.8] % (19/21 例) であった。有効性解析対象集団での持続静注期の最終投与量の投与開始から 24 時間後におけるけいれん発作再発率 [95%信頼区間] は 66.7 [9.4, 99.2] % (2/3 例) であり、有効性解析対象集団での後観察期最終評価¹²⁾におけるけいれん発作再発率 [95%信頼区間] は、ボラス期から直接移行した集団で 33.3 [13.3, 59.0] % (6/18 例)、持続静注期から移行した集団で 0 [0, 97.5] % (0/1 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、57.1% (12/21 例) に認められ、このうちボラス期では 28.6% (6/21 例)、持続静注期では 100.0% (3/3 例)、後観察期及び追跡期では 38.1% (8/21 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

9) ボラス期の各評価において最も後に実施された評価（ボラス期中止時の評価を含む）

10) 18 歳以上のでんかん重積状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（N Engl J Med 2001; 345: 631-7）におけるジアゼパムでの発作消失率である 42.6%を参考に設定された。

11) 持続静注期に移行せずボラス期のみ場合はボラス期最終評価を、持続静注期へ移行した場合は持続静注期最終評価を「治療最終評価」と定義した。

12) ボラス期又は持続静注期の最終投与 24 時間後と定義した。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、28.6%（6/21例）に認められ、このうちボーラス期では23.8%（5/21例）、持続静注期では33.3%（1/3例）、後観察期及び追跡期では9.5%（2/21例）に認められた。内訳はボーラス期の血圧低下（4例）及び呼吸抑制（2例）、持続静注期のC-反応性蛋白増加（1例）、追跡期の便秘（2例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の異常変動は4例に認められ、このうちボーラス期（ボーラス期最終投与後30分）に収縮期血圧低下・拡張期血圧低下が3例、後観察期に収縮期血圧上昇・拡張期血圧上昇・脈拍数増加・体温上昇が1例に認められた。SpO₂及び心電図の異常変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、成人のてんかん重積状態に対する本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内外のガイドラインにおけるてんかん重積状態に対する推奨薬は表2のとおりであった。

表2 国内外のガイドラインにおけるてんかん重積状態に対する推奨薬

	発行者	対象	第一選択薬	第二選択薬	第三選択薬
国内	日本神経学会 (2018) ^{a)}	てんかん重積状態	成人 ・ジアゼパム静注 ・ロラゼパム静注 (静注不可の場合) ・ジアゼパム注腸 ・ミダゾラム筋注/鼻腔・口腔内	・ホスフェニトイン静注 ・フェノバルビタール静注 ・ミダゾラム静注→持続静注 ・レベチラセタム静注	・ミダゾラム持続静注 ・プロポフォール ・チオペンタール ・チアミラール
			小児 ・ジアゼパム静注 ・ロラゼパム静注 ・ミダゾラム静注 (静注不可の場合) ・ジアゼパム注腸 ・ミダゾラム筋注/鼻腔・口腔内		・ミダゾラム持続静注 ・チオペンタール ・チアミラール
	日本神経治療学会 (2012) ^{b)}	てんかん重積状態	成人 ・ジアゼパム静注 (静注不可の場合) ・ジアゼパム注腸 ・ミダゾラム鼻腔・口腔内	・フェニトイン/ホスフェニトイン静注 ・フェノバルビタール静注 ・ミダゾラム静注	・チオペンタール ・プロポフォール ・ミダゾラム持続静注 ・チアミラール
海外	National Institute for Health and Care Excellence (2020) ^{c)}	けいれん性てんかん重積状態	成人 ・ロラゼパム静注 (静注不可の場合) ・ジアゼパム注腸 ・ミダゾラム口腔内	・フェニトイン/ホスフェニトイン静注 ・フェノバルビタール静注	・プロポフォール ・ミダゾラム静注→持続静注 ・チオペンタール
	European Federation of Neurological Societies (2010) ^{d)}	全般性けいれん性てんかん重積状態	成人 ・ロラゼパム静注 ・ジアゼパム静注	(ジアゼパム静注に引き続き) ・フェニトイン/ホスフェニトイン静注	・チオペンタール/ペントバルビタール ・ミダゾラム静注→持続静注 ・プロポフォール
	Neurocritical Care Society (2012) ^{e)}	てんかん重積状態	成人 ・ロラゼパム静注 小児 ・ミダゾラム筋注 ・ジアゼパム注腸	・フェニトイン/ホスフェニトイン静注 ・バルプロ酸静注 ・レベチラセタム静注	・ミダゾラム静注→持続静注 ・ペントバルビタール ・プロポフォール ・チオペンタール
	American Epilepsy society (2016) ^{f)}	てんかん重積状態	成人 ・ミダゾラム筋注 小児 ・ロラゼパム静注 ・ジアゼパム静注 (上記使用不可の場合) ・フェノバルビタール静注 ・ジアゼパム注腸 ・ミダゾラム鼻腔・口腔内	・ホスフェニトイン静注 ・バルプロ酸静注 ・レベチラセタム静注 (上記使用不可の場合) ・フェノバルビタール静注	・第二選択薬を再投与 (以下は麻酔薬としての用量を投与) ・チオペンタール ・ミダゾラム持続静注 ・フェノバルビタール ・プロポフォール

a) てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院;2018. b) 標準的神経治療：高齢発症てんかん（神経治療 2012; 29: 457-79）

c) NICE clinical guideline 137 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>（最終確認日：2021年6月16日））

d) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult（Eur J Neurol 2010; 17: 348-55）

e) Guideline for the evaluation and management of status epilepticus（Neurocrit Care 2012; 17: 3-23）

f) Evidence based guideline Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults（Epilepsy Curr 2016; 16: 48-61）

- 本薬の静脈内ボラス投与について、国内のガイドラインでは、成人のてんかん重積状態に対して第二選択薬として推奨されている（表2）。一方、海外のガイドラインでは、本薬の静脈内ボラス投与は、成人のてんかん重積状態に対して主に第三選択薬として推奨されているが、本薬の筋肉内投与が第一選択薬として、本薬の口腔内投与が、静脈確保ができない場合の第一選択薬として推奨されるものもある（表2）。なお、国内外のガイドラインにおいて、本薬と同様のベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパム又はロラゼパムの静脈内ボラス投与が第一選択薬として推奨されているが、本薬の静脈内ボラス投与が第一選択薬として推奨されていない理由は、本薬の静脈内ボラス投与が国内外で成人のてんかん重積状態に対する適応を有していないためと推測される。
- ベンゾジアゼピン系薬剤の副作用は類似しているという報告もある一方（Seizure 2017; 47: 17-24）、本薬はジアゼパム及びロラゼパムと比較して半減期が短く、呼吸抑制や循環抑制の副作用が少ないとする報告もある（J Pharm Pract 2010; 23: 441-54）。そのため、成人のてんかん重積状態に対する本薬の適切な用法・用量が設定されれば、成人のてんかん重積状態を対象とした治療において、本薬の静脈内ボラス投与はジアゼパム及びロラゼパムと並んで第一選択薬の一つに位置付けられる可能性があると考えられる。
- なお、小児のてんかん重積状態に対しては、国内診療ガイドラインにおいて、本薬の静脈内ボラス投与は第一選択薬としてジアゼパム及びロラゼパムと同列の位置付けで記載されている。小児のてんかん重積状態に対して、ガイドライン等において本薬、ジアゼパム及びロラゼパムの明確な使い分けはなされていないが、国内診療ガイドラインでは、コクランレビューによるメタ解析（Cochrane Database Syst Rev 2014; 9: CD003723）において、本薬及びジアゼパムの静脈内ボラス投与を比較した結果、有効性及び副作用に差は認められなかった旨、本薬は半減期が短いことから無効の場合は短い時間で他剤に切り替えることが可能である旨が記載されている。
- 次に、本薬の持続静脈内投与について、国内のガイドラインでは、成人のてんかん重積状態に対して静脈内ボラス投与後の第二選択薬又は第三選択薬として推奨されている（表2）。また、海外のガイドラインでは、成人のてんかん重積状態に対して主に静脈内ボラス投与後の第三選択薬として推奨されている（表2）。
- 海外のガイドラインにおいて、難治てんかん重積状態に対する本薬の持続静脈内投与時には、集中治療室での実施、脳波モニタリング施行下での実施、気管内挿管・人工呼吸管理下での実施等が必要となる場合がある旨の注意点があるものの、本薬の持続静脈内投与により発作抑制効果を長時間維持することが期待されることから、本薬の持続静脈内投与は成人のてんかん重積状態に対して静脈内ボラス投与後の第二選択薬又は第三選択薬として位置付けられると考える。
- 以上より、成人のてんかん重積状態に対して、本薬の静脈内ボラス投与は第一選択薬又は第二選択薬として、本薬の持続静脈内投与は静脈内ボラス投与後の第二選択薬又は第三選択薬として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本薬の静脈内ボラス投与について、成人のてんかん重積状態に対して、提示された臨床試験成績並びに成人及び小児のてんかん重積状態に関する国内外のガイドラインの記載を踏まえ、新たな治療選択肢の一つとすることに特段の問題はない。
- 本薬の持続静脈内投与について、提示された臨床試験成績では症例数が限られているものの、国内外のガイドラインで成人のてんかん重積状態に対して静脈内ボラス投与後の第二選択薬又は第三

選択薬として推奨されていることから、成人のてんかん重積状態に対して静脈内ボラス投与後の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能である。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験の実施計画について

7.R.2.1.1 国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験としたことについて

申請者は、15歳以上のてんかん重積状態の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）を非盲検非対照試験としたことについて、以下のように説明している。

- てんかん重積状態、特にけいれん性てんかん重積状態では、脳機能のみならず呼吸機能及び循環機能にも悪影響を及ぼし生命の危険が生じることから、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験の実施は倫理的に困難と考えられた。
- 米国てんかん学会のガイドラインにおいて、てんかん重積状態の病態生理及び中枢神経の受容体への抗けいれん薬の作用は乳児から成人まで同様であり、年齢による治療アルゴリズムの違いはない旨が記載されていたこと（Epilepsy Curr 2016; 16: 48-61）から、15歳以上の患者を対象とした AF-0901-0302 試験では、小児患者²⁾を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: AF-0901-0301 試験）を参考に計画した。
- 国内におけるてんかん重積状態の発症頻度は、生後1カ月以上15歳未満の患者では10万人年あたり41.3人とされているが（Epilepsy Res 2011; 96: 89-95）、成人での発症頻度は報告されておらず不明である。てんかん重積状態により医療機関に緊急搬送される場合、小児とは異なり成人では必ずしも患者の同伴者がいるとは限らず、代諾者からの同意取得もできない場合が想定されること、成人ではてんかんの既往なしに突然てんかん重積状態になる場合が6割以上を占めるとの報告（臨床神経 2008; 48: 242-8）があることから、症例の集積は小児より困難と考えられた。
- AF-0901-0302 試験計画時に公表されていた成人のてんかん重積状態の患者を対象とした本薬の臨床試験¹³⁾はいずれも非盲検試験であり、非対照又は実薬対照試験であったが、いずれも本薬の有効性が示唆されており、特に本薬の持続静脈内投与は国内外のガイドラインにおいて推奨されていたことから、AF-0901-0302 試験においても非盲検非対照試験とすることに大きな問題はないと考えられた。
- てんかん重積状態の有効性評価は、明瞭な運動症状の有無により行われることから、非盲検非対照試験においても有効性評価に大きなバイアスが入るリスクは少ないと考えられた。
- 以上より、AF-0901-0302 試験は、AF-0901-0301 試験と同様に、非盲検非対照試験とした。

機構は、てんかん重積状態は緊急を要する状態であることからプラセボ対照試験の実施は困難であること、既に小児においても本剤のてんかん重積状態に対する一定の有効性が認められており、有効性評価は客観的に評価可能な指標により行われること等を踏まえると、AF-0901-0302 試験を非盲検非対照試験として実施したことに大きな問題はないと考える。

13) 参考 CTD 5.3.5.2-2: Neurol Sci 2002; 23: 177-82、参考 CTD 5.3.5.2-3: Arch Emerg Med 1987; 4: 169-72、参考 CTD 5.3.5.1-2: Epilepsia 2015; 56: 1275-85

7.R.2.1.2 国内第Ⅲ相試験の対象患者及び評価基準について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）の対象患者及び評価基準について、以下のように説明している。

- 本薬の静脈内ボラス投与は、本邦の小児のてんかん重積状態に関するガイドライン¹⁴⁾において、小児のてんかん重積状態に対する第一選択薬としてジアゼパムと併記されている。
- AF-0901-0302 試験計画時において、本邦におけるガイドライン（てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010）では成人のてんかん重積状態の治療は保険適用外である旨が記載されていたものの、本剤はてんかん重積状態に、第一選択薬、第二選択薬、あるいは全身麻酔として使用できる旨が記載されていた。
- 以上より、成人に対しても本剤の静脈内ボラス投与が第一選択薬として使用されることを想定し、AF-0901-0302 試験の対象患者にてんかん重積状態に対する前治療薬が投与されていない患者も含めることとした。
- AF-0901-0302 試験の主要評価項目について、てんかん重積状態の治療において発作の早期抑制及び再発予防の重要性は成人と小児で同様と考えられたことから、本剤の小児患者²⁾を対象とした国内第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: AF-0901-0301 試験）と同様にボラス期最終評価におけるけいれん発作消失率とした。また、AF-0901-0301 試験では、ボラス期最終評価におけるけいれん発作消失率（88.2%）の 95%信頼区間の下限值が 72.5%であったことから、15 歳以上の患者を対象とした AF-0901-0302 試験では発作消失率の期待値を 72.5%と設定した。さらに、本剤はジアゼパムと同様に第一選択薬としての位置付けを期待していることから、ジアゼパムを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験（N Engl J Med 2001; 345: 631-7）でのジアゼパムの奏効率¹⁵⁾である 42.6%（29/68 例）を参考に、発作消失率の閾値を 40%とした。
- 国際抗てんかん連盟では、けいれん発作が 30 分以上持続すると長期的な行為障害を残す可能性があること（Epilepsia 2015; 56: 1515-23）から、発作の早期抑制を主要評価項目とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- AF-0901-0302 試験の対象患者にてんかん重積状態に対する前治療薬が投与されていない患者を含めたことについて、小児のてんかん重積状態に対して、本薬の静脈内ボラス投与が第一選択薬として用いられていること、AF-0901-0302 試験計画時の本邦におけるガイドラインにおいて成人のてんかん重積状態に対して保険適用外である旨が記載されていたものの本剤は第一選択薬としても使用できる旨の記載がされていたことを踏まえると、特に問題はない。
- AF-0901-0302 試験の主要評価項目について、てんかん重積状態の治療において発作の早期抑制及び再発予防の重要性は成人と小児で同様と考えられたことから、AF-0901-0301 試験と同様にボラス期最終評価におけるけいれん発作消失率としたことに問題はない。また、AF-0901-0302 試験での発作消失率の閾値を 40%としたことについて、本剤はジアゼパムと同様に第一選択薬としての位置付けを期待していることから、ジアゼパムでの奏効率を参考に発作消失率の閾値を設定し本剤の有効性について検討したことに問題はない。

14) 熱性けいれん診療ガイドライン 2015. 診断と治療社; 2015、小児急性脳症診療ガイドライン 2016. 診断と治療社; 2016、小児てんかん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017

15) 18 歳以上のてんかん重積状態の患者に対し救急車でジアゼパム 5 mg を静脈内投与（発作が再発又は 4 分以上発作が継続した場合には同量を再投与）され、救急外来到着時にてんかん重積状態がおさまっていた割合

7.R.2.2 本剤の静脈内ボラス投与の有効性について

申請者は、本剤を静脈内ボラス投与した際の有効性について、以下のように説明している。

- 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験) では、ボラス期最終評価におけるけいれん発作消失率は 100.0% (21/21 例) であり、全例において発作消失が認められ、81.0% (17/21 例) において初回投与で発作消失が認められた。
- AF-0901-0302 試験の各被験者におけるボラス期の発作消失までの経過及び本剤の用法・用量は表 3 のとおりであった。

表 3 各被験者におけるボラス期の発作消失までの経過及び本剤の用法・用量 (AF-0901-0302 試験)

症例	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	発作発現から投与までの時間 (h)	投与	投与量 (mg/kg)	累積投与量 (mg/kg)	投与速度 (mg/分)	投与時間 (分)	投与開始から発作消失までの時間 (分)	てんかん重積状態に対する前治療薬	併用経口抗てんかん薬
1	7	男	5	2-3	初回	0.1	0.1	5	1	10	DZP	なし
2	6	女	6	>24	初回 追加①	0.15 0.1	0.15 0.25	10 6	1 1	— 14	DZP/LEV	なし
3	6	女	5	6-12	初回	0.15	0.15	7	1	2	PHT/DZP/LEV	LEV
4	5	男	9	1-2	初回	0.1	0.1	1	7	3	なし	LEV/CBZ
5	5	女	6	3-6	初回	0.1	0.1	1	6	3	なし	LEV
6	8	男	5	1-2	初回	0.1	0.1	1	5	1	なし	なし
7	7	男	6	≤0.5	初回	0.1	0.1	1	6	4	DZP	なし
8	8	男	6	≤0.5	初回	0.1	0.1	1	6	2	DZP	なし
9	8	男	6	≤0.5	初回	0.1	0.1	0	36	4	なし	LCM
10	8	女	3	1-2	初回	0.1	0.1	3	1	2	なし	LEV
11	7	女	5	≤0.5	初回	0.15	0.15	5	1	1	DZP	なし
12	6	男	6	≤0.5	初回	0.15	0.15	9	1	1	なし	PHT/CBZ/LEV/ CZP/ZNS/PER
13	3	女	2	2-3	初回	0.15	0.15	7	0.5	0	なし	ZNS/CLB/LTG/ TCF
14	1	女	3	1-2	初回	0.15	0.15	9	0.5	1	なし	PB/CLB/LEV/ PER
15	4	女	5	≤0.5	初回 追加① 追加② 追加③	0.15 0.15 0.15 0.15	0.15 0.3 0.45 0.6	0 0 0 0	10 10 10 10	— — — 75	FosPHT/LEV/D ZP	なし
16	8	女	3	1-2	初回	0.1	0.1	1	3	9	なし	VPA/LEV
17	8	男	6	0.5-1	初回	0.1	0.1	6	1	7	DZP	LEV/LCM
18	7	女	4	≤0.5	初回 追加①	0.15 0.15	0.15 0.3	12 12	0.5 0.5	— 31	なし	PB/LEV
19	4	男	6	≤0.5	初回 追加①	0.15 0.15	0.15 0.3	1 5	7 2	— 24	なし	CBZ/CLB/CZP/ PB/TPM/LTG/ PER/VPA
20	4	女	2	6-12	初回	0.1	0.1	1	2	4	DZP	CBZ/DZP/VPA
21	4	女	2	1-2	初回	0.15	0.15	1	2	3	なし	CBZ/ZNS/PB/ CZP/DZP/LTG

CBZ: カルバマゼピン、CLB: クロバザム、CZP: クロナゼパム、DZP: ジアゼパム、FosPHT: ホスフェニトイン、LCM: ラコサミド、LEV: レベチラセタム、LTG: ラモトリギン、PB: フェノバルビタール、PER: ペランパネル、PHT: フェニトイン、TCF: トリクロホス、TPM: トピラマート、VPA: バルプロ酸、ZNS: ゾニサミド

- 症例 2、15、18 及び 19 については、初回投与で発作が消失せず、追加投与が必要であった。当該症例はすべて初回投与量が 0.15 mg/kg であり、持続静注期に移行した 1 例 (症例 2) を除き発作発現から本剤投与開始までの時間が 30 分以下であった。また、症例 15 及び 18 は原因疾患が急性症候性発作の症例であり、このうち、症例 15 は追加投与が 3 回必要となり、発作消失までの時間が 75 分であったが、持続静注期には移行せず、後観察期に再発が認められた症例であった。初回投与で

発作が消失しなかった4例の患者背景について検討した結果、症例数が限られており追加投与が必要になった明確な原因は不明であった。

- 本薬の静脈内ボラス投与により脳出血及び脳挫傷手術後患者の94.0% (47/50例) で発作が消失していることが報告されていること (参考 CTD 5.3.5.4-1: 蘇生 2017; 36: 12-5) 及び AF-0901-0302 試験では初回投与で発作が消失しなかったものの、ボラス期最終評価では発作が消失していることを踏まえると、原因疾患が急性症候性発作の患者における本薬の静脈内ボラス投与の有効性について大きな懸念はないと考える。
- AF-0901-0302 試験ではてんかん重積状態に対する前治療薬が投与されていない被験者も組み入れられたが、前治療薬あり及び前治療薬なしの部分集団での初回投与での発作消失率は、それぞれ77.8% (7/9例) 及び83.3% (10/12例) であり、前治療薬なしの部分集団で有効性が減弱する傾向は認められなかった。
- 以上より、AF-0901-0302 試験において本剤の静脈内ボラス投与の有効性が認められており、本剤の静脈内ボラス投与の有効性に影響を及ぼす因子について、臨床的に問題となる懸念は認められていないものとする。

機構は、てんかん重積状態の治療においては発作の早期抑制が重要であると考えられることから、類薬の国内外臨床試験における発作消失までの時間と比較して、本剤で発作消失までの時間がより長い傾向が認められていないか、公表文献等の情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内外臨床試験における成人のてんかん重積状態に対する本薬及び類薬の発作消失率及び発作消失までの時間は表4のとおりであった。試験デザイン等が異なるため単純な比較は困難であるものの、本剤の静脈内ボラス投与における発作消失までの時間について、国内外においててんかん重積状態に対する第一選択薬であるジアゼパム及びロラゼパムの中央値と比較して明らかな差異は認められなかったことから、類薬と比較して本剤で発作消失までの時間が長くなる傾向は認められていないと考える。

表4 国内外臨床試験における成人のてんかん重積状態に対する本薬及び類薬の発作消失率及び発作消失までの時間

資料	対象	薬剤	一回投与量	最大投与量	発作消失率 (消失例数/評価例数)		発作消失時間 ^{d)} (分)
					初回	最終時点	
国内臨床試験							
AF-0901-0302 試験	成人	本剤	0.15 mg/kg	0.6 mg/kg	81.0% (17/21 例)	100.0% (21/21 例)	3.0[0, 75]
大塚ら (2019) ^{a)}	小児及び成人 ^{e)}	ロラゼパム	小児: 0.05 mg/kg 成人: 4 mg	小児: 0.12 mg/kg 成人: 12 mg	48.0% (12/25 例)	64.0% (16/25 例)	1.0[0, 10]
海外臨床試験							
Leppik ら (1983) ^{b)}	成人	ジアゼパム	10 mg	20 mg	57.6% (19/33 件) ^{g)}	75.8% (25/33 件) ^{g)}	2.0 [0, 10]
		ロラゼパム	4 mg	8 mg	78.4% (29/37 例)	89.2% (33/37 例)	3.0[0, 15]
Silbergleit ら (2012) ^{c)}	小児及び成人	本薬 ^{f)}	体重 40 kg 未満: 5 mg 体重 40 kg 以上: 10 mg		73.4% (329/448 例)		3.3
		ロラゼパム	体重 40 kg 未満: 2 mg 体重 40 kg 以上: 4 mg		63.4% (282/445 例)		1.6

a) Brain Nerve 2019; 71: 901-10、b) JAMA 1983; 249: 1452-4、c) N Engl J Med 2012; 366: 591-600

d) 中央値 [最小値, 最大値]

e) てんかん発作頻発状態 (5分以下のけいれんが1時間以内に3回以上発現している場合) を含む

f) 筋肉内投与、g) 32例での33件の発作エピソード

機構は、本剤の静脈内ボラス投与の有効性が認められており、また、類薬と比較して本剤で発作消失までの時間が長くなる傾向は認められていないと考えるとの申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 本剤の持続静脈内投与の有効性について

機構は、本剤を持続静脈内投与した際の有効性について、公表文献等の情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）では21例中3例（症例2、3及び20）が持続静注期に移行した。持続静注期に移行した被験者3例の経過及び本剤の用法・用量は表5のとおりであった。発作消失が24時間維持されたのは1例（症例20）のみであり、他の2例（症例2及び3）では再発が認められ、他の治療法への変更が必要と判断され、本剤の投与が中止された。再発が認められた2例はいずれも60歳以上の女性であり、いずれも本剤のボラス期の投与前に複数の抗てんかん薬を使用しても発作消失に至らず、発作発現から本剤投与開始までに要した時間は6時間を超えていた。これらの患者は他の抗てんかん薬で発作消失せず、60分以上発作が持続する難治性のもてんかん重積状態であった可能性があり、このような患者では再発が多くなる可能性は否定できないと考える。

表5 各被験者における持続静注期の経過及び本剤の用法・用量（AF-0901-0302 試験）

症例	年齢(歳)	性別	体重(kg)	発作発現から投与開始までの時間(h)	投与開始からの経過時間	投与量(mg/kg/h)	経過
2	6	女	6	>24	49分	0.1	持続静注期開始
					19時間40分	0.15	増量
					1日0時間45分	0.2	再発あり増量
					2日1時間0分	中止	再発後消失せず中止
3	6	女	5	6-12	43分	0.1	持続静注期開始
					21時間14分	0.15	増量
					1日0時間18分	0.2	再発あり増量
					1日0時間21分	0.25	再発後消失せず増量
					1日0時間32分	0.3	消失後再発あり増量
1日1時間26分	中止	再発後消失せず中止					
20	4	女	2	6-12	34分	0.1	持続静注期開始
					23時間27分	0.05	24時間観察期終了し再発なく減量

- 海外臨床試験に関する公表文献について、Masapuらの報告（参考 CTD 5.3.5.1-1: Indian J Crit Care Med 2018; 22: 441-8）では、16～60歳の難治てんかん重積状態の患者¹⁶⁾において、本薬の静脈内ボラス投与（0.05 mg/kg）後の持続静脈内投与（0.1～0.4 mg/kg/h）とプロポフォール投与¹⁷⁾を比較した結果、本薬投与では発作消失率 [95%信頼区間] が25.0 [5.5, 57.2] % (3/12例)、プロポフォール投与では45.5 [16.7, 76.6] % (5/11例)であり、両投与で大きな差異は認められなかった。また、Ulviらの報告（参考 CTD 5.3.5.2-2: Neurol Sci 2002; 23: 178-82）では、16～87歳の難治全般性けいれん性てんかん重積状態の患者¹⁸⁾を対象に本薬の静脈内ボラス投与（0.2 mg/kg）後に持続静脈内投与（開始用量0.06 mg/kg/h）が行われ、94.7%（18/19例）で発作が完全に消失した。

16) 第一選択薬としてのロラゼパム（0.1 mg/kg）、並びに二種類の第二選択薬（フェニトイン 15 mg/kg、バルプロ酸 20～25 mg/kg 又はレベチラセタム 30 mg/kg）を静脈内投与しても反応しなかった被験者が組み入れられた。

17) 血中濃度 1.0 µg/mL を目標として目標制御注入法（薬物動態モデルを用いて輸液ポンプの投与速度を調節し目標の血中濃度にコントロールする方法）を行い、投与中に発作が再発した場合は 20 mg をボラス投与した。

18) ジアゼパム（0.3 mg/kg を 5 分間隔で 3 回）、フェニトイン（20 mg/kg）、フェノバルビタール（20 mg/kg）を静脈内投与後、発作が消失しないことが臨床所見及び脳波検査で確認された被験者が組み入れられた。

- 以上より、AF-0901-0302 試験において持続静脈内投与が行われたのは 3 例であり、発作消失が 24 時間維持されたのは 1 例のみであったものの、本薬の持続静脈内投与については国内外のガイドラインにおいても推奨されており（表 2）、公表文献の情報も踏まえると、本剤の持続静脈内投与の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与が実施された症例数が 3 例と限られており、発作消失が 24 時間維持されたのは 3 例中 1 例のみであった。再発が認められた 2 例はいずれも、ボーラス期の投与前に他の抗てんかん薬を投与するも再発を繰り返す症例であり、発作発現から本剤投与開始までに要した時間は 6 時間超であったことから、難治性のてんかん重積状態であった可能性があることを踏まえると、AF-0901-0302 試験結果から本剤の持続静脈内投与の有効性を検討することには限界がある。
- しかしながら、国内外のガイドラインにおいては本薬の持続静脈内投与が静脈内ボーラス投与後の治療選択肢として推奨されていること、海外の公表文献において、投与例数は少数であるものの、成人のてんかん重積状態の患者に対して本薬の持続静脈内投与により発作消失が認められたことが報告されていることを踏まえると、成人のてんかん重積状態の患者に対する本剤の持続静脈内投与の有効性は期待できるとの申請者の説明に大きな問題はない。
- 以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性について

機構は、15 歳以上を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）の安全性について、小児患者²⁾を対象とした国内第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: AF-0901-0301 試験）との差異も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- AF-0901-0302 試験及び AF-0901-0301 試験における有害事象の発現状況は表 6 のとおりであり、AF-0901-0302 試験では死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。AF-0901-0301 試験では認められず、AF-0901-0302 試験で 2 例以上に認められた事象は血圧低下、便秘及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

表 6 国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況

	AF-0901-0302 試験	AF-0901-0301 試験
評価例数	21	35
すべての有害事象	12 (57.1)	13 (37.1)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	2 (5.7)
中止に至った有害事象	0	0
主な有害事象		
発熱	1 (4.8)	3 (8.6)
便秘	2 (9.5)	0
呼吸抑制	2 (9.5)	1 (2.9)
発疹	2 (9.5)	1 (2.9)
血圧低下	4 (19.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (9.5)	0
C-反応性蛋白増加	2 (9.5)	2 (5.7)

発現例数（発現割合（%））

- AF-0901-0302 試験における背景因子別の有害事象の発現割合について検討した結果は表 7 のとおりであった。80 歳以上の患者において有害事象の発現割合が 83.3% (5/6 例) であり高い傾向が認められたものの、症例数が限られており、明らかな年齢の影響は不明であった。

表 7 背景因子別の有害事象の発現割合 (AF-0901-0302 試験)

		発現割合
性別	男性	55.6 (5/9)
	女性	58.3 (7/12)
年齢	20 歳未満	100.0 (1/1)
	20 歳以上 35 歳未満	0.0 (0/1)
	35 歳以上 50 歳未満	50.0 (2/4)
	50 歳以上 65 歳未満	50.0 (2/4)
	65 歳以上 80 歳未満	40.0 (2/5)
	80 歳以上	83.3 (5/6)
てんかん重積の発作型分類	部分発作	64.7 (11/17)
	全般発作	0.0 (0/3)
	その他	100.0 (1/1)
てんかん重積型	連続型	57.1 (4/7)
	群発型	57.1 (8/14)
原因疾患	てんかん	52.6 (10/19)
	急性症候性発作 ^{a)}	100.0 (2/2)
てんかん重積状態に対する 前治療薬	あり	66.7 (6/9)
	なし	50.0 (6/12)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 脳血管障害 2 例

- 前治療薬の有無別での有害事象の発現割合は、前治療薬ありで 66.7% (6/9 例)、前治療薬なしで 50.0% (6/12 例) であり、有害事象の発現割合が異なる傾向は認められなかった。
- 以上より、小児と成人において安全性プロファイルの明らかな差異は認められず、成人において新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

機構は、提示された試験成績から、本剤の安全性について小児と成人で明らかな差異は認められていないとする申請者の説明を了承するが、AF-0901-0302 試験は評価例数が少なく、特に持続静脈内投与の症例数が限られていることから、本剤の持続静脈内投与時の安全性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2 呼吸抑制及び循環抑制について

機構は、本薬の既知のリスクとして呼吸抑制及び循環抑制が知られていることから、本剤による呼吸機能及び循環機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、呼吸機能への影響について、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験) では、呼吸抑制関連の有害事象¹⁹⁾が 9.5% (2/21 例) に認められ、事象はいずれも呼吸抑制であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されず、重症度は中等度であり、ボーラス期に発現が認められた。2 例のうち、1 例 (症例 17) は本剤投与前から支持療法として酸素療法が行われ、事象発現後に人工呼吸管理となったものの、気管内挿管は行われず回復した症例であり、もう 1 例 (症例 9) は本剤投与前に酸素療法は行われていなかったが、事象発現後に酸素投与を行い回復した症例であった。

19) MedDRA SMQ 「急性中枢性呼吸抑制 (広域)」に含まれる事象

- AF-0901-0302 試験において、臨床的に重要な呼吸数低下²⁰⁾は認められなかった。SpO₂が95%以下となった被験者の割合について、本剤投与開始前より酸素療法が実施された被験者では30.8% (4/13例)、実施されなかった被験者では50.0% (4/8例)であった。
- 本剤の初回承認後に実施された使用成績調査²¹⁾では、静脈内ボラス投与では15歳以上の4.8% (4/84例)及び15歳未満の3.7% (24/652例)、また持続静脈内投与では15歳以上の2件 (1人年あたり4.32件)、15歳未満の8件 (1人年あたり4.25件)に呼吸抑制関連の副作用が認められた。
- 本剤の国内の自発報告²²⁾においては、呼吸抑制関連の副作用として、15歳以上で呼吸障害及び呼吸停止 (各1例)が認められ、15歳未満で呼吸障害及び呼吸抑制 (各3例)、酸素飽和度低下 (2例)等が認められた。また、本薬の海外自発報告²³⁾において、15歳以上で24例、15歳未満で15例の呼吸抑制関連の副作用が認められ、主な事象は低酸素症 (15歳以上9例、15歳未満0例、以下同順)、酸素飽和度低下 (3例、5例)であった。
- 本剤による呼吸機能への影響について、添付文書の警告欄等において既に呼吸抑制に関する注意喚起がなされていることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考えるが、臨床試験において特に持続静脈内投与の症例数が限られていることから、呼吸抑制関連の有害事象については、製造販売後においても引き続き情報収集を行う。

次に、申請者は、循環機能への影響について、以下のように説明した。

- AF-0901-0302 試験では循環抑制関連の有害事象²⁴⁾の発現割合は23.8% (5/21例)であり、事象の内訳は血圧低下4例、心拍数増加1例であった。重症度は血圧低下の4例が中等度、心拍数増加が軽度であった。血圧低下の4例はボラス期、心拍数増加は持続静注期に発現が認められ、多くは投与初期に認められた。血圧低下の4例は本剤との因果関係が否定されず、全例で治療 (生理食塩水等の輸液、1例のみ昇圧剤)を要し、さらに3例では下肢挙上が行われたが、いずれも回復した。
- AF-0901-0302 試験において、臨床的に重要な収縮期血圧低下²⁵⁾、拡張期血圧低下²⁶⁾が認められた被験者の割合は19.0% (4/21例)及び9.5% (2/21例)であったが、臨床的に重要な脈拍数低下²⁷⁾が認められた被験者はいなかった。
- 本剤の初回承認後に実施された使用成績調査²¹⁾では、静脈内ボラス投与において、15歳以上の3.6% (3/84例)及び15歳未満の1.1% (7/652例)、また持続静脈内投与において、15歳以上で3件 (1人年あたり6.47件)及び15歳未満で5件 (1人年あたり2.65件)の循環抑制関連の副作用が認められた。主な事象は血圧低下 (静脈内ボラス投与：15歳以上1例、15歳未満4例、持続静脈内投与：15歳以上2件、15歳未満2件)であった。
- 本剤の国内自発報告²²⁾においては、循環抑制関連の副作用は15歳未満では認められず、15歳以上で洞性徐脈、血圧低下及び心拍数増加が各1例に認められた。また、本薬の海外自発報告²³⁾におい

20) 呼吸数が8回/分以下かつベースラインから4回/分以上の減少

21) 調査実施期間：2014年12月～2016年12月、安全性解析対象：823例 (15歳以上の102例を含む)

持続静脈内投与における曝露人年は15歳未満で1.88人年、15歳以上で0.46人年

22) 本剤の本邦承認日 (2014年9月26日) から2020年3月31日までに使用成績調査以外の国内自発報告で入手した有害事象 (出荷量等の情報から算出した推定患者数約50万例*) [*：新薬承認情報提供時に置き換え]

23) 本剤の本邦承認日 (2014年9月26日) から2020年3月31日までに本薬に関して海外自発報告で入手した110例。なお、出荷量等の情報が得られておらず、使用患者数は推定できなかった。

24) MedDRA SOC「心臓障害」、「血管障害」に含まれる事象及びHLGT「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に含まれる事象

25) 90 mmHg以下かつベースラインから20 mmHg以上の低下

26) 50 mmHg以下かつベースラインから15 mmHg以上の低下

27) 50回/分以下かつベースラインから15回/分以上の減少

て、15歳以上で21例、15歳未満で26例に、循環抑制関連の副作用が認められ、主な事象は低血圧（15歳以上11例、15歳未満19例、以下同順）、徐脈（4例、3例）であった。

- 本剤による循環機能への影響について、添付文書の警告欄等において既に循環抑制に関する注意喚起がなされていることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考えるが、臨床試験において特に持続静脈内投与の症例数が限られていることから、循環抑制関連の有害事象の発現については、製造販売後においても引き続き情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の呼吸抑制及び循環抑制に関連する有害事象について、AF-0901-0302試験においても発現が認められており、既に添付文書において注意喚起されている事象であることから、本剤を投与する際には十分に注意を払う必要がある。しかしながら、本剤は小児と同様に入院中の呼吸及び循環動態の連続的な観察が行われる状況下で投与されると考えられることから、新たな注意喚起を不要とするとの申請者の説明に現時点では問題はない。
- ただし、特に持続静脈内投与について臨床試験の検討例数が限られていることから、製造販売後においても引き続き情報収集を行うことが適切である。

7.R.3.3 中枢神経系への影響について

機構は、本剤の中枢神経系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302試験）では中枢神経系の有害事象²⁸⁾が1例（譫妄、中等度）に追跡期で認められたが、本剤との因果関係は否定されている。
- 本薬では長期間使用後の離脱症状が報告されており、日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において、長期間の継続使用では徐々に効果が減弱し、同程度の効果を持続するためには投与量が増大し、覚醒も遅延するためできるだけ早期の離脱が望ましい旨、及び漸減中止のスピードが速すぎるとかえってけいれん発作を誘発することがある旨が記載されている。
- AF-0901-0302試験では持続静注期に移行した3例において離脱症状が疑われる有害事象は認められなかった。
- 本剤の使用成績調査²¹⁾では、静脈内ボラス投与において、15歳以上の2.4%（2/84例）及び15歳未満の0.5%（3/652例）、また持続静脈内投与において15歳以上で2件（1人年あたり4.32件）、15歳未満で4件（1人年あたり2.12件）に中枢神経系の副作用が認められた。静脈内ボラス投与では傾眠（15歳以上1例、15歳未満2例、以下同順）、てんかん（1例、0例）、熱性痙攣（0例、1例）が認められ、持続静脈内投与では落ち着きのなさ（0件、1件）、傾眠（1件、2件）、てんかん（1件、0件）、筋緊張低下（0件、1件）が認められた。
- 本剤の国内の自発報告²²⁾においては、15歳以上では中枢神経系の副作用は認められず、15歳未満では傾眠（2例）、激越、失見当識、意識変容状態（各1例）が認められた。また、本薬の海外自発報告²³⁾では15歳以上で30例、15歳未満で5例の中枢神経系の副作用が報告されており、主な事象は失語症（15歳以上12例、15歳未満0例、以下同順）、激越（1例、3例）であった。

28) MedDRA SOC「精神障害」、「神経系障害」に含まれる事象及びPT「鎮静合併症」に含まれる事象

- 本剤の中樞神経系への影響については、添付文書の「重大な副作用」において離脱症状を含む依存性について既に注意喚起されており、また、「用法及び用量に関連する注意」に持続静脈内投与終了時の漸減処置についても注意喚起されていることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考えるが、臨床試験において特に持続静脈内投与の症例数が限られていることから、本剤の中樞神経系の有害事象の発現については、製造販売後においても引き続き情報収集を行う。

機構は、本剤の中樞神経系への影響について、現在の添付文書での注意喚起に加えた新たな注意喚起を不要とするとの申請者の説明を了承するが、特に持続静脈内投与について臨床試験での検討例数が限られていることから、製造販売後においても引き続き情報収集を行うことが適切と考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）はけいれん性てんかん重積状態の患者が対象とされていることから、非けいれん性てんかん重積状態の患者を本剤の投与対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内診療ガイドラインでは、非けいれん性てんかん重積状態の治療について、けいれん性てんかん重積状態に準じることとされている。
- 非けいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした本薬の海外臨床試験において、Narayanan らの報告（参考 CTD 5.3.5.2-4: Epilepsia 2007; 48: 900-6）では、6～80 歳²⁹⁾の非けいれん性てんかん重積状態の患者に対して本薬の静脈内ボラス投与（0.1～0.2 mg/kg）後に持続静脈内投与（開始用量 0.1 mg/kg/h）を行い、95.0%（19/20 例）で脳波モニタリングにおける発作性放電が消失し、80.0%（16/20 例）で脳波上の発作消失が維持された。また、Dennis らの報告（参考 CTD 5.3.5.2-5: Neurosurgery 2002; 51: 1136-44）では、55～77 歳の非けいれん性てんかん重積状態と診断された患者に抗てんかん薬が投与され³⁰⁾、発作が消失しなかった場合に本薬の静脈内ボラス投与（0.1～0.2 mg/kg）後に持続静脈内投与（0.05～0.4 mg/kg/h）が行われ、57.1%（4/7 例）で発作性放電が消失した。
- 海外の後方視的研究（Neurology 2001; 57: 1036-42）について、ジアゼパム又はロラゼパム、並びにフェニトイン、ホスフェニトイン又はフェノバルビタールが無効で 60 分以上発作が持続し、非けいれん性てんかん重積状態と診断された患者（55±19 歳（平均値±標準偏差））において、本薬の持続静脈内投与により 33 例中 28 例（85.0%）では最終的に少なくとも 24 時間発作消失を維持した。なお、本報告をもとに国内診療ガイドラインでは、非けいれん性てんかん重積状態に対して本薬はジアゼパムやフェニトインの無効例にも有効性が報告されていることが記載されている。
- 以上の点に加え、小児においても非けいれん性てんかん重積状態の患者を本剤の投与対象に含めていることを踏まえると、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」とし、非けいれん性てんかん重積状態を本剤の投与対象に含めることに問題はないと考える。

29) 15 歳未満の患者 2 例（6 歳及び 12 歳）を含む。

30) くも膜下出血の患者に対しホスフェニトイン（300 mg/日）が集中治療室入室時より投与され、非けいれん性てんかん重積と診断された時点で第一選択薬としてホスフェニトイン（10～20 mg/kg）、フェノバルビタール（10～20 mg/kg）、又はバルプロ酸（30～60 mg/kg）がガイドライン（N Engl J Med 1998; 338: 970-6）に従って静脈内投与された。その後、抗てんかん薬の血中濃度が治療域（フェニトイン 10～20 µg/mL、フェノバルビタール 20～40 µg/mL、バルプロ酸 50～100 µg/mL、カルバマゼピン 4～10 µg/mL）に維持された。

機構は、非けいれん性てんかん重積状態の患者における国内臨床試験成績はないものの、以下の点を踏まえると、非けいれん性てんかん重積状態の患者を本剤の投与対象に含めた上で、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」とすることに問題はないと考える。

- AF-0901-0302 試験では非けいれん性てんかん重積状態の患者が除外されていたものの、けいれん性てんかん重積状態の患者に対する本剤の有効性は示されており、国内診療ガイドラインにおいて非けいれん性てんかん重積状態に対する治療はけいれん性てんかん重積状態に準じるとされていること。
- 海外の公表文献において、非けいれん性てんかん重積状態の患者に対する本薬の投与により発作が消失したことが報告されており、国内診療ガイドラインの記載も踏まえると、本剤の非けいれん性てんかん重積状態に対する有効性が期待できること。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 静脈内ボラス投与の用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験）における本剤の静脈内ボラス投与の用法・用量の設定根拠について説明した上で、成人における本剤の静脈内ボラス投与の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、AF-0901-0302 試験における本剤の静脈内ボラス投与の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- AF-0901-0302 試験の用法・用量の設定においては、小児患者²⁾を対象とした国内第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: AF-0901-0301 試験）と同様の設定を基本とし、本邦におけるガイドライン（てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010）も参考に設定することとした。
- AF-0901-0302 試験では、AF-0901-0301 試験と同様に初回投与量として 0.15 mg/kg、追加投与量として 0.1~0.3 mg/kg、累積投与量として 0.6 mg/kg と設定した。
- また、日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において、高齢者では臓器機能や免疫力が低下していることから副作用が生じやすく、効果の増強、効果持続の延長等が起こり得る旨、その程度は個人差が大きく予測がつかないため、高齢者の用量は青・壮年者の 1/2~1/3 より開始した方が良い旨が記載されていた。そのため、AF-0901-0301 試験では、初回投与量を「ただし、呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合には 0.1 mg/kg から開始できる」と設定していたが、AF-0901-0302 試験では、高齢者においてより慎重な投与が必要と考え、「ただし、高齢者又は呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合には 0.1 mg/kg から開始できる」と設定した。

次に申請者は、申請用法・用量における本剤の静脈内ボラス投与の用法・用量（初回投与量、追加投与量、累積投与量）の適切性について、以下のように説明した。

- 初回投与量について、AF-0901-0302 試験の各被験者におけるボラス期の本剤の投与量は表 3 のとおりであり、半数以上の被験者（12/21 例）で 0.1 mg/kg から投与が開始されており、その理由は、「高齢者」が 8 例（症例 6~11、16 及び 17）、「呼吸抑制の予防」が 2 例（症例 1 及び 20）、「高体重に伴い高用量となることを避けるため」が 2 例（症例 4（90 kg）及び 5（64 kg））であった。初回投与量別の初回投与後の発作消失率は、0.1 mg/kg で 100.0%（12/12 例）、0.15 mg/kg で 55.6%（5/9 例）であった。また、初回投与量別の有害事象の発現割合は 0.1 mg/kg で 33.3%（4/12 例）、

0.15 mg/kg で 22.2% (2/9 例) であり、症例数が限られているものの、初回投与量が有害事象の発現割合に影響を与える傾向は認められなかった。

- 追加投与量について、AF-0901-0302 試験では 21 例中 4 例に 1～3 回の追加投与が行われ、1 回あたりの追加投与量 (平均値±標準偏差) は 0.138 ± 0.025 mg/kg であった。1 例 (症例 2) を除き、初回投与量と追加投与量は同一用量であった。また、追加投与した 4 例のうち、追加投与時に有害事象が発現した割合は 50.0% (2/4 例) であり、事象は血圧低下及び発疹が各 1 例であった。
- 累積投与量について、AF-0901-0302 試験におけるボーラス期の累積投与量 (平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]) は 0.162 ± 0.119 [0.1, 0.6] mg/kg であり、95.2% (20/21 例) の被験者において累積投与量 0.3 mg/kg 以下で発作が消失した。累積投与量として 0.6 mg/kg が投与された被験者は 1 例 (症例 15) であり、当該被験者では初回投与から 75 分後、追加投与 3 回目 (0.15 mg/kg 投与) の累積投与量が 0.6 mg/kg の投与時に発作が消失した。当該被験者では追加投与 1 回目 (0.15 mg/kg 投与) に有害事象として中等度の血圧低下が認められた。
- てんかん重積状態の患者を含むけいれん発作に対する本薬の有効性を検討した海外臨床試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3: Arch Emerg Med 1987; 4: 169-72) において、20～74 歳のけいれん発作を有する患者 20 例を対象に本薬の静脈内ボーラス投与を行った際の初回投与量は 0.04～0.35 mg/kg であり、20 例中 1 例で 0.08 mg/kg の初回投与 10 分後に追加で 0.08 mg/kg が投与されたが、発作消失率は 100.0% (20/20 例) であった。
- 国内外のガイドラインにおける成人のてんかん重積状態に対する静脈内ボーラス投与の推奨用量は表 8 のとおりであり、初回投与量、追加投与量及び累積投与量を明確に区別したガイドラインは認められなかったものの、国内では 0.1～0.3 mg/kg、海外では 0.1～0.2 mg/kg の範囲であった。海外の教科書では、治療抵抗性のてんかん重積状態に対して 0.2 mg/kg 投与後、5 分おきに追加投与量として 0.2～0.4 mg/kg、累積投与量としての上限は 2 mg/kg とされるものもみられた (Merritt's neurology. 13th ed. Wolters Kluwer; 2016. p41-6)。

表 8 国内外のガイドラインにおける成人のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用量 (静脈内ボーラス投与)

		発行者	対象	静脈内ボーラス投与の用量 (mg/kg)
国内	てんかん診療ガイドライン 2018 ^{a)}	日本神経学会 (2018)	小児・成人	0.1-0.3
	標準的神経治療：高齢発症てんかん ^{b)}	日本神経治療学会 (2012)	成人 (青・壮年)	0.1-0.3
			成人 (高齢者)	青・壮年の 1/2～1/3 の用量での開始を推奨
海外	NICE clinical guideline 137 ^{c)}	National Institute for Health and Care Excellence (2020)	成人	0.1-0.2
	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult ^{d)}	European Federation of Neurological Societies (2010)	成人	0.2

a) てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018. b) 神経治療 2012; 29: 457-79

c) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (最終確認日: 2021 年 6 月 16 日)、d) Eur J Neurol 2010; 17: 348-55

- 以上より、AF-0901-0302 試験では累積投与量として 0.3 mg/kg 超を投与された被験者は 1 例のみであったものの、海外臨床試験等において 0.3 mg/kg 超での投与経験も蓄積されており、海外の教科書において累積投与量としての上限は 2 mg/kg とされるものもみられることも踏まえると、累積投与量を 0.6 mg/kg と設定することに問題はないと考えた。したがって、15 歳以上のてんかん重積状態の患者に対する本剤の申請用法・用量として、静脈内ボーラス投与における投与量 (初回投与量、追加投与量、累積投与量) を、AF-0901-0302 試験と同様に設定 (初回投与量: 0.15 mg/kg、追加投与量: 0.1～0.3 mg/kg、累積投与量: 0.6 mg/kg) することに問題はないと考える。

- なお、日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において、高齢者では減量して開始することが推奨され、AF-0901-0302 試験における初回投与量は半数以上の被験者（12/21 例）で 0.1 mg/kg から投与が開始されていたが、既に添付文書において患者の年齢等を考慮して本剤の投与量を決定する旨及び高齢者では少量から投与を開始する等慎重に投与する旨を注意喚起しており、更なる注意喚起は不要と考えた。

機構は、小児では本剤の静脈内ボラス投与の用法・用量における投与速度の目安は 1 mg/分とされていることから、15 歳以上の患者における本剤の静脈内ボラス投与の申請用法・用量において投与速度を規定しないことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 投与速度について、小児患者²⁾を対象とした AF-0901-0301 試験では 1 mg/分を目安と設定され、用法・用量においても投与速度の目安は 1 mg/分とされている一方、15 歳以上の患者において投与速度を一律に規定すると、患者の体重によって投与に時間を要することが懸念されたことから、AF-0901-0302 試験では、投与速度に規定は設けず、患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に投与することと設定した。
- AF-0901-0302 試験の各被験者におけるボラス期の本剤の投与速度は表 3 のとおりであった。静脈内ボラス投与の投与速度（平均値±標準偏差[最小値, 最大値]）は 4.228 ± 3.781 [0.18, 12.30] mg/分（中央値: 1.838 mg/分）であり、被験者により投与速度が大きく異なっていた。
- 被験者により投与速度が異なった理由について、いずれの場合も各被験者の全身状態及び呼吸状態を観察しながら投与され、手技上の問題が投与時間に影響した被験者 1 例（症例 19）を除き、被験者の状態に問題がなければいれん発作の速やかな消失のために可能な限り速度を上げ、懸念事項を有する場合はより緩徐に投与されていたことが考えられる。静脈内ボラス投与の投与速度に影響を与える要因について、性別、年齢、体重、てんかん重積の発作型分類、てんかん重積型、てんかん重積状態の誘因/急性症候性発作の原因、けいれん発作発現から本剤投与までの経過時間について検討したが、投与速度と明らかに関連のある要因は認められなかった。以上より、投与速度の決定において具体的な要因を示すことは困難であるものの、治験担当医師が被験者の背景を含む状態を総合的に勘案した結果、被験者により投与速度が異なると考えられる。
- AF-0901-0302 試験における投与速度別の初回静脈内ボラス投与後の発作消失率について、小児における投与速度の目安である 1 mg/分で層別した結果、1 mg/分未満で 50.0%（1/2 例）、1 mg/分以上で 84.2%（16/19 例）であった。
- 投与速度が速くなった場合には、呼吸抑制や循環抑制の懸念が考えられることから、初回静脈内ボラス投与時の投与速度別の SpO₂ が 95%以下となった被験者の割合、臨床的に重要な収縮期血圧低下²⁵⁾及び拡張期血圧低下²⁶⁾の発現割合を検討し、その結果は表 9 のとおりであった。1 mg/分以上の症例では SpO₂ が 95%以下となった被験者の割合が高かった。1 mg/分以上で収縮期血圧低下が認められた 3 例（症例 6 : 1. ■ mg/分、症例 11 : 5. ■ mg/分、症例 14 : 9. ■ mg/分）において、静脈内ボラス投与開始前は収縮期血圧/拡張期血圧がそれぞれ 115/60、134/88、125/59 mmHg であったが、ボラス期に 89/50、90/64、84/46 mmHg まで低下した。また、1 mg/分以上で拡張期血圧低下が認められた 1 例（症例 13 : 7. ■ mg/分）において、静脈内ボラス投与開始前は収縮期血圧/拡張期血圧が 100/65 mmHg であったが、ボラス期に 82/50 mmHg まで低下した。1 mg/分未満の 2 例（症例 9 : 0. ■ mg/分、症例 15 : 0. ■ mg/分）のうち、収縮期血圧低下及び拡張期血圧低下が認められた

1 例（症例 15）について、静脈内ボラス投与開始前は収縮期血圧/拡張期血圧が 163/88 mmHg であったが、ボラス期に 81/42 mmHg まで低下した。

表 9 初回静脈内ボラス投与の投与速度別の SpO₂ が 95% 以下となった被験者の割合、臨床的に重要な収縮期血圧及び拡張期血圧の低下の発現割合（AF-0901-0302 試験）

投与速度	SpO ₂ 95% 以下	収縮期血圧低下 ^{a)}	拡張期血圧低下 ^{b)}
1 mg/分未満	0 (0/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
1 mg/分以上	42.1 (8/19)	15.8 (3/19)	5.3 (1/19)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下

b) 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下

- 以上より、評価に限界があるものの、投与速度が有効性及び安全性に大きく影響していないと考えたことから、申請用法・用量において、AF-0901-0302 試験と同様に「患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に静脈内投与する」と設定することが適切であると考えた。
- 一方、成人のてんかん重積状態に対して推奨される投与速度は、国内診療ガイドライン及び日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）ではいずれも 1 mg/分、海外のガイドライン（Neurocrit Care 2012; 17: 3-23）では 2 mg/分とされていた。また、本剤の初回承認後に実施された使用成績調査²¹⁾における、15 歳以上及び 15 歳未満の静脈内ボラス投与時の投与速度別の副作用の発現状況は表 10 のとおりであり、15 歳以上の投与速度 1 mg/分以上において、重篤な副作用を含む副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

表 10 使用成績調査における静脈内ボラス投与時の投与速度別の副作用の発現状況

	15 歳以上		15 歳未満	
	1 mg/分未満	1 mg/分以上	1 mg/分未満	1 mg/分以上
評価例数	18	60	178	442
すべての副作用	1 (5.6)	11 (18.3)	12 (6.7)	37 (8.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	5 (8.3)	4 (2.2)	6 (1.4)
主な副作用				
てんかん	0	2 (3.3)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	2 (0.5)
舌根沈下	0	0	1 (0.6)	2 (0.5)
傾眠	0	2 (3.3)	0	0
低血圧	0	2 (3.3)	0	0
呼吸抑制	0	2 (3.3)	1 (0.6)	5 (1.1)
呼吸障害	0	0	0	3 (0.7)
呼吸不全	0	0	1 (0.6)	2 (0.5)
発疹	0	0	0	2 (0.5)
血圧低下	0	1 (1.7)	3 (1.7)	3 (0.7)
酸素飽和度低下	0	2 (3.3)	0	5 (1.1)
C-反応性蛋白増加	1 (5.6)	0	3 (1.7)	2 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上を踏まえ、成人に対しても小児と同様に用法・用量において静脈内ボラス投与時の投与速度の目安を 1 mg/分と設定することとし、静脈内ボラス投与における用法・用量の記載を以下のとおり変更する。

[用法・用量] (下線部追加)

静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

- ただし、てんかん重積状態ではできるだけ早く臨床上及び脳波上の発作活動を停止させることが重要であり、高体重の患者においては投与速度によって投与完了までの時間が長くなり、有効性及び安全性への影響が懸念される。したがって、高体重の患者では有効性及び安全性に考慮して投与速度を調節する旨を添付文書の「用法及び用量に関連する注意」で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

- 成人のてんかん重積状態に対する本剤の静脈内ボース投与の用法・用量について、AF-0901-0302試験と同様の設定（初回投与量: 0.15 mg/kg、追加投与量: 0.1~0.3 mg/kg、累積投与量: 0.6 mg/kg）にすると申請者の説明に問題はない。一方、高齢者又は呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合について、臨床試験では初回投与量として半数以上の被験者で 0.1 mg/kg から投与が開始されていたが、既に添付文書において、患者の年齢等を考慮して本剤の投与量を決定する旨及び高齢者では少量から投与を開始する等慎重に投与する旨について注意喚起されており、当該注意喚起の内容に問題はない。
- 投与速度について、AF-0901-0302試験において、症例が少なく検討に限界があるものの、1 mg/分以上の症例では、SpO₂が95%以下となった被験者の割合が高く、臨床的に重要な収縮期血圧や拡張期血圧の低下が認められた被験者が複数例認められている。成人のてんかん重積状態に対して推奨される投与速度は、国内診療ガイドライン及び日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において1 mg/分であり、使用成績調査でも15歳以上の患者において投与速度1 mg/分以上で重篤な副作用を含む副作用の発現割合が高くなる傾向が認められている。したがって、用法・用量において成人に対しても本剤の静脈内ボース投与時の投与速度の目安を1 mg/分と設定すると申請者の説明に問題はない。また、高体重の患者については投与速度を調節することを注意喚起する旨の申請者の説明に問題はない。
- 高体重の患者の投与量について、AF-0901-0302試験において初回投与量を0.1 mg/kgに減量した患者12例のうち高体重を理由に減量されている患者が2例認められている。また、てんかん重積状態に用いられる他のベンゾジアゼピン系薬剤においては成人の用量は固定用量とされているが、本剤の成人に対する用法・用量は体重あたりの投与量であり、高体重の患者においては全身投与量が多くなる。以上を踏まえると、投与速度に加えて、投与量についても患者の体重に応じた注意が必要である。
- 以上の判断及び注意喚起の内容の適切性については、専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 持続静脈内投与の用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302試験）における本剤の持続静脈内投与の用法・用量の設定根拠について説明した上で、本剤の持続静脈内投与の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、AF-0901-0302試験における本剤の持続静脈内投与の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- AF-0901-0302試験では、小児患者²⁾を対象とした国内第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: AF-0901-0301試験）と同様の用法・用量（開始用量: 0.1 mg/kg/h、増量幅: 0.05~0.1 mg/kg/h、最大投与量: 0.4 mg/kg/h、減量幅: 0.05~0.1 mg/kg/h）と設定した。

- なお、AF-0901-0301 試験とは異なり、高齢者又は呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合の開始用量は 0.05 mg/kg/h を選択できるように規定した。

次に申請者は、申請用法・用量における本剤の持続静脈内投与の用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

- AF-0901-0302 試験では 21 例中 3 例のみで持続静脈内投与が行われ、持続静脈内投与が行われた 3 例における用法・用量は表 5 のとおりであった。持続静注期の最終投与量の投与開始から 24 時間後において発作消失が維持されたのは 3 例中 1 例（症例 20）のみであった。また、有害事象は 3 例においていずれも認められ、有害事象発現時の用量は、0.1、0.2 及び 0.3 mg/kg/h で各 1 例であった。
- 海外臨床試験における成人のてんかん重積状態に対する本薬の持続静脈内投与の用量は表 11 のとおりであった。なお、増量幅、減量幅について記載されている海外臨床試験はなかった。

表 11 海外臨床試験における成人のてんかん重積状態に対する本薬の用量（持続静脈内投与）

資料	対象	例数	開始用量 (mg/kg/h)	最大投与量 (mg/kg/h)	発作消失率 (消失例数/評価例数)
国内臨床試験					
AF-0901-0302 試験	けいれん性てんかん重積状態	3	0.1 (0.05 も可)	0.4	33.3% (1/3 例)
海外臨床試験					
Masapu ら (2018) ^{a)}	難治てんかん重積状態	12	0.10	-	25.0% (3/12 例)
Ulvi ら (2002) ^{b)}	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	19	0.06	1.26	94.7% (18/19 例)
Narayanan ら (2007) ^{c)}	非けいれん性てんかん重積状態	20	0.10	0.8	95.0% (19/20 例)
Dennis ら (2002) ^{d)}	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性くも膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	7	ほとんどの症例で 0.10	0.4	57.1% (4/7 例)

-: 記載なし

a) 参考 CTD 5.3.5.1-1: Indian J Crit Care Med 2018; 22: 441-8、b) 参考 CTD 5.3.5.2-2: Neurol Sci 2002; 23: 177-82

c) 参考 CTD 5.3.5.2-4: Epilepsia 2007; 48: 900-6、d) 参考 CTD 5.3.5.2-5: Neurosurgery 2002; 51: 1136-44

- 国内外のガイドラインにおいて、成人のてんかん重積状態に対する持続静脈内投与の推奨用量は表 12 のとおりであり、国内では 0.05～0.4 mg/kg/h、海外では 0.05～0.5 mg/kg/h の範囲であった。

表 12 国内外のガイドラインにおける成人のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用量（持続静脈内投与）

		発行者	対象	持続静脈内投与の用量 (mg/kg/h)
国内	てんかん診療ガイドライン 2018 ^{a)}	日本神経学会 (2018)	小児	0.1-0.5
			成人	0.05-0.4
	標準的神経治療：高齢発症てんかん ^{b)}	日本神経治療学会 (2012)	成人 (青・壮年)	0.05-0.4
	成人 (高齢者)		青・壮年の 1/2～1/3 の用量での開始を推奨	
海外	NICE clinical guideline 137 ^{c)}	National Institute for Health and Care Excellence (2020)	成人	0.05-0.5
	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult ^{d)}	European Federation of Neurological Societies (2010)	成人	0.05-0.4

a) てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018、b) 神経治療 2012; 29: 457-79

c) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (最終確認日: 2021 年 6 月 16 日)、d) Eur J Neurol 2010; 17: 348-55

- 以上より、本剤の持続静脈内投与の申請用法・用量を AF-0901-0302 試験と同様の用法・用量（開始用量: 0.1 mg/kg/h、増量幅: 0.05～0.1 mg/kg/h、最大投与量: 0.4 mg/kg/h、減量幅: 0.05～0.1 mg/kg/h）と設定した。なお、静脈内ボラス投与における用法・用量の記載の変更に伴い、持続静脈内投与における用法・用量の記載を以下のとおり変更する。

[用法・用量] (下線部追加)

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

- ただし、AF-0901-0302 試験では持続静注期移行例が 21 例中 3 例のみであり、持続静注期移行例が少なかった理由は明確に特定できなかったものの、AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与開始後の減量ができない規定となっていたため、安全性が特に懸念される高齢者で、持続静注期への移行は不可と判断された患者が含まれていたこと、高齢の場合は呼吸抑制が懸念されるため、国内診療ガイドラインに基づき、本剤以外の呼吸抑制のリスクが低い治療選択肢を用いる方針の医療機関があったことが理由として考えられる。また、日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において、高齢者では減量して開始することが推奨されていること、国内診療ガイドラインにおいて、持続静脈内投与の用量として 0.05～0.4 mg/kg/h が推奨され、適宜増減する旨が記載されていることを踏まえ、投与量の減量が可能となるよう注意喚起しておくことは重要と考えた。
- 既に添付文書において患者の年齢、全身状態等を考慮して本剤の投与量及び投与速度を決定する旨を注意喚起しており、持続静脈内投与時においても開始用量や最大投与量の減量を考慮する旨は注意喚起されていると考えたものの、持続静脈内投与中には患者の全身状態を考慮して投与量を適宜増減することも新たに注意喚起する必要があると考え、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において当該内容を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

- 成人のてんかん重積状態に対する本剤の持続静脈内投与の用法・用量について、AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与の症例数が 3 例と限られていることから、提示された試験成績から用法・用量の妥当性を評価することには限界があるものの、AF-0901-0302 試験における本剤の持続静脈内投与の用法・用量は海外臨床試験、国内外のガイドラインの記載の範囲内であることも踏まえると、AF-0901-0302 試験と同様の設定（開始用量: 0.1 mg/kg/h、増量幅: 0.05～0.1 mg/kg/h、最大投与量: 0.4 mg/kg/h、減量幅: 0.05～0.1 mg/kg/h）にすると申請者の説明に大きな問題はない。
- AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与開始後の減量ができない規定となっていたが、国内診療ガイドラインにおいて適宜増減する旨が記載されていることを踏まえると、患者の全身状態を考慮して投与量を適宜増減することに問題はない。
- 既に添付文書において患者の年齢、全身状態等を考慮して本剤の投与量及び投与速度を決定する旨が注意喚起されていることから、持続静脈内投与中に投与量を適宜増減することに関する注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、使用実態下における本剤の持続静脈内投与時の安全性を検討するため、15 歳以上のてんかん重積状態の患者を対象に、実施期間 3 年、目標症例数 300 例（うち、持続静脈内投与例を 59 例以上）とする一般使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、15歳以上のてんかん重積状態の患者において持続静脈内投与時の使用経験は非常に限られていることから、製造販売後においてこれらの患者に対する持続静脈内投与時の安全性について、情報収集することが重要と考えるが、製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえ最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の成人のてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は成人のてんかん重積状態における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年8月4日

申請品目

[販売名] ミダフレッサ静注 0.1%
[一般名] ミダゾラム
[申請者] アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年10月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1: AF-0901-0302 試験)成績から、本剤の静脈内ボラス投与の有効性に問題はないと考えた(審査報告(1) 7.R.2.2 参照)。一方、本剤の持続静脈内投与の有効性について、AF-0901-0302 試験では、持続静脈内投与が実施された症例数が3例と限られており、発作消失が24時間維持されたのは3例中1例のみであったこと、再発が認められた2例はいずれも、ボラス期の投与前に他の抗てんかん薬を投与するも再発を繰り返す症例であり、発作発現から本剤投与開始までに要した時間は6時間超であったことから、難治性のもてんかん重積状態であった可能性があることを踏まえると、AF-0901-0302 試験結果から本剤の持続静脈内投与の有効性を検討することには限界があると考えた(審査報告(1) 7.R.2.3 参照)。しかしながら、国内外のガイドラインにおいては本薬の持続静脈内投与が静脈内ボラス投与後の治療選択肢として推奨されていること、海外の公表文献において、投与例数は少数であるものの、成人のもてんかん重積状態の患者に対して本薬の持続静脈内投与により発作消失が認められたことが報告されていることを踏まえると、成人のもてんかん重積状態の患者に対する本剤の持続静脈内投与の有効性は期待できると考えた(審査報告(1) 7.R.2.3 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 持続静脈内投与について、AF-0901-0302 試験結果から本剤の持続静脈内投与の有効性を検討することには限界があるものの、本薬の持続静脈内投与は、国内外のガイドラインでも推奨されている。持続静脈内投与が必要になる症例は、難治性のもてんかん重積状態であり、成人のもてんかん重積状態患者に対する本剤の持続静脈内投与の医療上の必要性は高い。脳炎等の重症のもてんかん重積状態で

治療に難渋する患者において、本剤の持続静脈内投与は、治療選択肢として必須のものであると考える。

- AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与が実施された症例数が 3 例と限られていることから、製造販売後調査において持続静脈内投与の有効性に関する情報を収集することが望ましい。

以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において、持続静脈内投与の有効性に関する情報を収集できる計画とするよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した（製造販売後調査の計画については、「1.3 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.2 用法・用量について

機構は、成人のてんかん重積状態に対する本剤の用法・用量について、以下のように考えた。

- 本剤の静脈内ボラス投与の用法・用量について、AF-0901-0302 試験と同様の設定（初回投与量: 0.15 mg/kg、追加投与量: 0.1~0.3 mg/kg、累積投与量: 0.6 mg/kg）にすることに問題はない。一方、高齢者又は呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合について、臨床試験では初回投与量として半数以上の被験者で 0.1 mg/kg から投与が開始されていたが、既に添付文書において、患者の年齢等を考慮して本剤の投与量を決定する旨及び高齢者では少量から投与を開始する等慎重に投与する旨について注意喚起されており、当該注意喚起の内容に問題はない（審査報告 (1) 7.R.5.1 参照）。
- 投与速度について、AF-0901-0302 試験において、症例が少なく検討に限界があるものの、1 mg/分以上の症例では、SpO₂ が 95% 以下となった被験者の割合が高く、臨床的に重要な収縮期血圧や拡張期血圧の低下が認められた被験者が複数例認められている。成人のてんかん重積状態に対して推奨される投与速度は、国内診療ガイドライン及び日本神経治療学会による国内のガイドライン（神経治療 2012; 29: 457-79）において 1 mg/分であり、使用成績調査でも 15 歳以上の患者において投与速度 1 mg/分以上で重篤な副作用を含む副作用の発現割合が高くなる傾向が認められている。したがって、用法・用量において成人に対しても本剤の静脈内ボラス投与時の投与速度の目安を 1 mg/分と設定することに問題はない。また、高体重の患者については投与速度を調節することを注意喚起することに問題はない（審査報告 (1) 7.R.5.1 参照）。
- 高体重の患者の投与量について、AF-0901-0302 試験において初回投与量を 0.1 mg/kg に減量した患者 12 例のうち高体重を理由に減量されている患者が 2 例認められている。また、てんかん重積状態に用いられる他のベンゾジアゼピン系薬剤においては成人の用量は固定用量とされているが、本剤の成人に対する用法・用量は体重あたりの投与量であり、高体重の患者においては全身投与量が多くなる。以上を踏まえると、投与速度に加えて、投与量についても患者の体重に応じた注意が必要である（審査報告 (1) 7.R.5.1 参照）。
- 本剤の持続静脈内投与の用法・用量について、AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与の症例数が 3 例と限られていることから、提示された試験成績から用法・用量の妥当性を評価することには限界があるものの、AF-0901-0302 試験における本剤の持続静脈内投与の用法・用量は海外臨床試験、国内外のガイドラインの記載の範囲内であることも踏まえると、AF-0901-0302 試験と同様の設定（開始用量: 0.1 mg/kg/h、増量幅: 0.05~0.1 mg/kg/h、最大投与量: 0.4 mg/kg/h、減量幅: 0.05~0.1 mg/kg/h）にすることに問題はない（審査報告 (1) 7.R.5.2 参照）。

- AF-0901-0302 試験では持続静脈内投与開始後の減量はできない規定となっていたが、国内診療ガイドラインにおいて適宜増減する旨が記載されていることを踏まえ、患者の全身状態を考慮して投与量を適宜増減することに問題はない（審査報告（1）7.R.5.2 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 静脈内ボラス投与及び持続静脈内投与のいずれにおいても、年齢、体重等により許容される投与量及び投与速度が異なるため、患者の状態に応じて適宜増減することが基本となる。特にてんかん重積状態の治療では症例に応じた早急な用量調節が必要である。
- 高体重の患者について、国内外のガイドラインにおいても本薬の最大投与量等に関する一定の基準はなく、個々の患者において体重も考慮して本剤の投与量及び投与速度を調節することが望ましい。AF-0901-0302 試験において高体重を理由に減量された患者に関する情報等については、医療従事者向け資料により情報提供することが有用である。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備することが適切と判断した。また、申請者が提示した用法・用量に関連する注意の案について、以下のとおり、用法・用量に関連する注意の7.1項に体重に関する注意を追記するとともに、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の7.1項の記載を踏まえ、7.2項及び7.3項を削除するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また機構は、AF-0901-0302 試験において高体重を理由に減量された患者に関する情報等については医療従事者向け資料において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]（申請者案から下線部追加、変更）

静脈内投与

通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.15 mg/kgを静脈内投与し、必要に応じて1回につき0.1～0.3 mg/kgの範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として0.6 mg/kgを超えないこと。投与速度は1 mg/分を目安とすること。

持続静脈内投与

通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は0.4 mg/kg/時までとすること。

<用法・用量に関連する注意>（申請者案から下線部追加、取消線部削除）

7.1 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量（初回量、追加量）及び投与速度を決定すること。

~~7.2 持続静脈内投与中には、患者の全身状態を考慮して投与量を適宜増減すること。~~

~~7.3 高体重者への投与は、有効性と安全性に考慮して投与速度を調節すること。~~

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表

13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器系の抑制 循環器系の抑制 依存性 ショック、アナフィラキシー 悪性症候群 心室頻拍、心室頻脈 	<ul style="list-style-type: none"> 過鎮静 前向性健忘^{a)} 小児における逆説反応 濃度の異なる既存製剤との取り違い 	<ul style="list-style-type: none"> 低出生体重児及び新生児における安全性 持続静脈内投与における安全性（15歳以上のてんかん重積状態）^{a)}
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された安全性検討事項

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査（15歳以上のてんかん重積状態） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成、配布

a) 本申請に伴う追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、15歳以上のてんかん重積状態患者を対象として、表 15 に示す一般使用成績調査を実施すること、持続静脈内投与時の有効性に関する情報として、持続静脈内投与時の発作状況及び投与終了 24 時間後までの発作再発の有無の情報を収集することを説明した。

表 15 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療の使用実態下で本剤の持続静脈内投与を受けた患者における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	15歳以上のてんかん重積状態患者
観察期間	本剤の最終投与後 24 時間後まで
予定症例数	300 例（うち、持続静脈内投与症例を 59 例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、体重、合併症、てんかん重積の分類等） 本剤の投与状況（静脈内ボラス投与時及び持続静脈内投与時の投与量及び投与速度等） 前治療薬、併用薬の投与状況 臨床検査値（呼吸数、酸素飽和度、血圧、心拍数等） 有害事象の発現状況 静脈内ボラス投与時及び持続静脈内投与時の発作状況並びに投与終了 24 時間後までの発作再発の有無

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

てんかん重積状態

(変更なし)

[用法・用量]

静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

（下線部追加、変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standerized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO ₂	—	酸素飽和度
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018
本剤	—	ミダフレッサ静注 0.1%
本薬	—	ミダゾラム