ミダフレッサ静注 0.1%

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

アルフレッサ ファーマ株式会社

2.2 緒言

ミダゾラムは催眠・鎮静作用，抗不安作用，抗けいれん作用などを有するイミダゾベンゾジアゼピン誘導体の薬剤で，1982 年 9 月にスイスで承認されて以来 100 ヵ国以上で催眠，鎮静等の効能で承認，販売されており，本邦においても 1988 年 3 月に承認，販売されている．

ミダゾラムは麻酔，鎮静薬として承認された薬剤でありながら，その抗けいれん作用にも着目されていた．ミダゾラムのてんかん重積状態に対する有用性については，国内では厚生労働科学研究費補助金による「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」において，速効性，強力性，安全性及び持続性のすべての面で既存の治療薬に比べ高く評価されていた．

そこで当社は，小児のてんかん重積状態の患者を対象に，ミダゾラムをボーラス静注及び持続静注したときの有効性及び安全性並びに薬物動態について検討する目的で，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけ臨床試験を実施した．その結果，小児のてんかん重積状態に対する有効性が示され，安全性で大きな問題となる所見は認められなかったことから，製造販売承認申請を行い，2014 年 9 月にてんかん重積状態を効能・効果とするミダフレッサ静注 0.1%（以下，本剤）の承認を取得した．

本剤の初回承認申請に際しては，てんかん重積状態の患者に対する有効性・安全性を小児患者において検討したため，小児に対する用法・用量のみが承認されている．しかし，本剤の第 4 回安全性定期報告（2016 年 11 月 28 日提出）において，使用成績調査で 15 歳以上（成人）の患者への投与が 89 例中 15 例（16.9%）を占めていたことに対し，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）安全第二部より，「適正使用の観点から，15 歳以上に対する用法・用量の追加など企業として適切に対応いただきたい」との見解が示された．

上記機構の見解を受け，当社は本剤の成人適応の必要性等について医師へのウェブ調査（アンケート形式）を行った．その結果，15 歳以上（成人）の患者においても本剤の医療上の必要性は高いと考えられた．

てんかん重積状態は，てんかんのみならず，脳卒中，脳血管障害，脳腫瘍などの脳疾患に起因する場合も含まれる．てんかん重積状態が持続すると，神経学的後遺症を残す要因となり，脳機能だけでなく，呼吸・循環にも悪影響を及ぼし，生命への危険が生じる．なかでも，強直間代発作の重積状態は最も多くみられ，最も危険である．このため，第一次治療としては，できるだけ速やかに，かつ安全に発作を消失させ，さらに発作が再発しないよう維持することが重要である．

米国てんかん学会のてんかん発作重積状態の治療ガイドライン（2016）では，「てんかん重積状態の病態生理及びニューロン受容体への抗けいれん薬の作用は，乳児から成人まで同じ」とされている[1)]．本剤は小児てんかん重積状態に対して，速効性，強力性及び持続静注による持続性が示されており，成人に対しても同様の有効性が期待できる．なお，米国では 2018 年に成人におけるてんかん重積状態を適応症とするミダゾラム筋肉内投与製剤が承認されている．

また，日本神経学会の「てんかん治療ガイドライン 2018」では，「ミダゾラムはてんかん重積状態に，第 1 段階，第 2 段階の治療薬，あるいは全身麻酔薬として使用できる」と記載され，第

1 段階の治療においては，「ジアゼパム静注の代わりにミダゾラム 0.1%注射液を使用することも可能であり，小児では第 1 段階として使用されることが多い」とされている．さらに，「コクランレビューによるメタ解析ではミダゾラム静注とジアゼパム静注との比較で有効性及び副作用に有意差はなかった」とされている [2].

以上を踏まえ，本邦においては，15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象に，本剤をボーラス静注及び持続静注したときの有効性及び安全性について検討する目的で，非盲検法による臨床試験を実施した．その結果，本剤は 15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者に対して，有効性が示され，安全性の面でも忍容可能と考えられた．

このため，当該用法及び用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした．

2.2.1　参考文献

1) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016; 16(1): 48-61. ［資料番号 5.4-1］

2) 第 8 章てんかん重積状態. In:「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018. p.76-90.［資料番号 5.4-2］