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）

2.5　臨床に関する概括評価

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　薬理学的分類 5
2.5.1.2　成人のてんかん重積状態の臨床的/病態生理学的側面 5
2.5.1.2.1　定義 5
2.5.1.2.2　分類 5
2.5.1.2.3　疫学 5
2.5.1.2.4　発症メカニズム 6
2.5.1.2.5　基礎疾患 6
2.5.1.2.6　臨床症状 6
2.5.1.2.7　治療法 6
2.5.1.3　成人のてんかん重積状態に対して試験を行ったことを支持する科学的背景 8
2.5.1.4　臨床開発計画 9
2.5.1.4.1　治験相談 9
2.5.1.4.2　承認申請に用いる臨床データパッケージ 14
2.5.1.5　関連するガイダンスの遵守状況 15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　有効性を検討した試験の概観 18
2.5.4.1.1　試験デザイン 18
2.5.4.1.2　対象集団 20
2.5.4.1.3　評価方法 21
2.5.4.2　試験成績 23
2.5.4.2.1　ボーラス投与 23
2.5.4.2.2　持続静注投与 24
2.5.4.2.3　部分集団での有効性 26
2.5.4.3　推奨用法・用量 32
2.5.4.4　有効性の概括評価のまとめ 33
2.5.5　安全性の概括評価 34
2.5.5.1　背景及び概観 34
2.5.5.2　対象集団 36
2.5.5.3　有害事象 41
2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象 41
2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 44
2.5.5.3.3　投与中止に至った有害事象 46

2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象 46
2.5.5.4　臨床検査値異常 49
2.5.5.5　その他の検査・観察項目における結果 49
2.5.5.6　部分集団での安全性 50
2.5.5.6.1　内因性要因 50
2.5.5.6.2　外因性要因 54
2.5.5.7　市販後のデータ 61
2.5.5.8　安全性の概括評価のまとめ 63
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1　治療の背景 64
2.5.6.1.1　疾患又は症状 64
2.5.6.1.2　現行の治療 64
2.5.6.2　ベネフィット 65
2.5.6.3　リスク 67
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 68
2.5.7　参考文献 69

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
95%CI	95%Confidence Interval	95%信頼区間
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
Max	Maximum	最大値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	医薬品規制用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
PT	Preferred Term	基本語
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり，ベンゾジアゼピン骨格の 1，2 位にイミダゾール環を有している．このイミダゾール環の塩基性窒素により酸性下で水溶性となるため，他のベンゾジアゼピン系注射薬と異なり，ミダゾラム注射薬は有機性溶媒を添加する必要がない．

ミダゾラムはジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物と同様に，抗けいれん作用，鎮静作用，抗不安作用などの薬理作用を有する．

2.5.1.2　成人のてんかん重積状態の臨床的/病態生理学的側面

AF-0901（以下，本剤）の目標適応症は，成人のてんかん重積状態である．

2.5.1.2.1　定義

てんかん重積状態は，国際抗てんかん連盟（ILAE）（2015 年）において「てんかん重積状態とは，発作停止機構の破綻，あるいは（t_1 時点以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である．また発作型や持続時間によっては，（t_2 時点以降に）神経細胞死，神経細胞障害，神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と提唱されている．けいれん発作の持続時間（t_1）が 5 分以上続けばてんかん重積状態と診断し，治療を始めるように推奨されている．また，動物実験の結果，てんかん放電が 30～45 分以上続くと脳に損傷が起きることから，30 分以上持続する（t_2）と長期的な後遺障害を残す可能性があるとされている [1)]．

「てんかん重積状態」という用語は，狭義のてんかんのみならず，急性症候性発作（代謝性，中毒性，器質性，感染性，炎症性などの急性中枢神経系障害と時間的に密接に関連して起こる発作）が重積化した場合も含む．

2.5.1.2.2　分類

てんかん重積状態はけいれん性と非けいれん性，さらに全般発作と部分発作に分類することができる．強直間代発作などの運動徴候を伴う重積状態を「けいれん性てんかん重積状態」，欠神発作や複雑部分発作などの運動徴候を伴わない重積状態を「非けいれん性てんかん重積状態」と呼ぶ [2)]．

2.5.1.2.3　疫学

てんかん重積状態の発症頻度は年齢層，地域，人種によって異なる．

米国 Richmond において生後 1 ヵ月以上の 30 分以上続く新規のてんかん重積状態を対象とした調査では，発症率は 100,000 人/年あたり 41 人であり，年齢層では 1 歳未満と 60 歳以上の高齢者で多かったと報告されている [3)]．

国内におけるてんかん重積状態の発症頻度は，生後 1 ヵ月以上 15 歳未満の小児を対象とした岡山県岡山市での調査で 100,000 人/年あたり 41.3 人 [4)]，生後 1 ヵ月から 16 歳未満の小児を対象

とした千葉県八千代市での調査で 100,000 人/年あたり 41.0 人[5]と報告されているが，成人での発症頻度は報告されていない．

なお，非けいれん性てんかん重積状態は，てんかん重積状態全体の約 20～25%を占めるとされる[6),7)]．

2.5.1.2.4　発症メカニズム

けいれん発作は，興奮性伝達が抑制性伝達よりも相対的に優勢となる「バランス破綻」により生じるとされる．

単回の発作がてんかん重積状態に移行する機序として，抑制性の $GABA_A$ 受容体の内在化とともに興奮性の NMDA 受容体の表在化が起こる“receptor trafficking”現象により，シナプスあたりの機能的な $GABA_A$ 受容体の数の減少及び機能的な NMDA 受容体の数の増加が起こっていると考えられている[8)]．

2.5.1.2.5　基礎疾患

てんかん重積状態の原因として，様々な急性及び慢性の基礎疾患があり，急性疾患としては熱性疾患，中枢神経感染症（髄膜炎，脳炎，脳症），頭部外傷，低酸素症，薬物中毒症など，慢性疾患としては脳卒中，脳腫瘍，脳性麻痺などがある[9)]．これらの頻度は年齢により異なり，成人では脳卒中，脳腫瘍，薬物中毒症が，小児では熱性疾患，中枢神経感染症が多い．

2.5.1.2.6　臨床症状

てんかん重積状態は，突然の意識消失，眼球固定，強直発作から間代発作に移行し，発作が持続して呼吸抑制からチアノーゼを呈する．単純部分発作重積は，意識は保たれ，上肢，顔面などに限局して持続するミオクローヌス，間代けいれんである．

非けいれん性の欠神発作重積では，自発的行動が停止し，外部からの刺激に反応しない．複雑部分発作重積では多彩な症状を呈する．意識減損による意識水準の変動や反応性低下，自発運動の減少，発語の減少，失見当，計算障害，見せかけの知的退行，異常行動，食欲低下，不眠，運動失調，歩行障害など小児では非特異的な症状を呈する．

2.5.1.2.7　治療法

てんかん重積状態では，脳機能のみならず呼吸，循環にも悪影響を及ぼし生命への危険が生じるため，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る．

てんかん重積状態の治療では，ガイドライン等のプロトコールに準拠して行った方が発作停止を得られやすいことが知られている[10)]．現在，国内においてはてんかん重積状態の診療時に主に参考にされているガイドラインとして，成人の領域では日本神経学会の監修による「てんかん診療ガイドライン 2018」[11)]が，小児科領域では日本小児神経学会の監修による「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」[12)]がある．

1) てんかん診療ガイドライン 2018

「てんかん重積状態の治療フローチャート」において，けいれん発作が 5 分以上持続する場合を「早期てんかん重積状態」，ベンゾジアゼピン系薬剤による治療で頓挫せず 30 分以上持続する場合を「確定したてんかん重積状態」，抗てんかん薬の点滴・静注などで頓挫せず 60～120 分以上持続する場合を「難治てんかん重積状態」とし，それぞれ第 1 段階，第 2 段階，第 3 段階として各段階に応じた治療を行うよう推奨されている．

第 1 段階の治療法としてベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパム又はロラゼパム（ガイドライン発出時点では未発売）の静注が，第 2 段階の治療法としてホスフェニトイン/フェニトイン，フェノバルビタール静注又はレベチラセタム静注（適応外）が，第 3 段階の治療法としてプロポフォール，チオペンタール又はチアミラールが挙げられている．

ミダゾラムに関しては，「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.」と位置付けられている．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．

2) 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017

小児（生後 1 ヵ月以上 20 歳未満）のけいれん性てんかん重積状態を対象としたガイドラインである．

医療機関受診時にけいれん発作が続いている場合の第一選択薬として，本剤又はジアゼパムの静注が推奨されている．ベンゾジアゼピン系薬剤で発作が消失した場合，発作再発予防のための薬剤追加の有効性について明確なエビデンスはないとした上で，予防的に本剤の持続静注を行う際は脳波モニタリングが推奨されている．一方，ベンゾジアゼピン系薬剤の静注で発作が消失しない場合の次の選択肢は，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であり，本剤の持続静注は第二選択薬として推奨しないとされている．難治性けいれん重積状態に対しては，ミダゾラム又はバルビツレートでの昏睡療法が有用とされている．

なお，当該ガイドライン発刊後の 2018 年 9 月に国内でロラゼパム注射液が製造販売承認されたことを受け，「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017　追加情報」が 2019 年 5 月 30 日に発出されている．追加情報では，「ロラゼパムは，海外では既にてんかん重積状態に対する第一選択薬として使用されている．本ガイドライン改訂ワーキンググループではロラゼパムの使用に関して推奨を検討している段階である．ロラゼパム使用にあたっては添付文書に記載されている用法・用量を遵守し，個々の患者の状態と医療環境に応じて適正に使用する.」とあり，本邦におけるロラゼパムの臨床的位置付けは検討中とされている．

2.5.1.3　成人のてんかん重積状態に対して試験を行ったことを支持する科学的背景

ミダゾラムは 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投与及び持続静注投与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適応として本剤の承認を取得した．

本剤の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ことから，今般，けいれん性てんかん重積状態の成人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験を計画した．

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　治験相談

本剤の開発に際し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との医薬品[redacted]相談[13]を実施した．さらに，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（評価項目及び目標症例数について）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（評価項目について）に医薬品対面助言事後相談を，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（同一の治験実施医療機関における症例数について）に医薬品事前面談を実施した．

機構の見解及び当社の対応を以下に記載する．

1)　相談事項 1：申請データパッケージについて

(1)　本剤の位置付けについて

機構の見解：

[redacted]と考える．

対応：

本剤を第一選択薬と位置付けて開発することとした．

2)　相談事項 2：成人を対象とした第 III 相試験の治験実施計画骨子（案）について

(1)　本剤の位置付けについて

機構の見解：

[redacted]と考える．ただし，[redacted]ことに留意する必要がある．

対応：

本剤を第一選択薬と位置付けて開発することとした．

(2) 対象について

機構の見解：

[redacted]と考える．

[redacted]と考える．ただし，

[redacted]と考える．

対応：

15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態で，5 分以上けいれん発作が続く患者を対象とした．

[redacted]

(3) 用法・用量について

機構の見解：

[redacted]と考える．ただし，

[redacted]と考える．

また，[redacted]したがって，

[redacted]と考える．

対応：

本試験では医薬品[redacted]相談時に提示した用法・用量を一部変更し，持続静注期の投与開始量を 0.1 mg/kg/hr とし，高齢者あるいは呼吸が不安定であるなど，より慎重な投与が必要な場合には，投与開始量 0.05 mg/kg/hr と規定した．また，持続静注期における投与量の変更（増量）は，以下の場合のみとし，増量する際は，増量前のけいれん発作消失の有無を判定することと規定した．

- けいれん発作再発時
- けいれん発作非消失（再発したけいれん発作が増量しても消失しない）時

(4) 評価項目について

＜20■年■月 ■ 日実施の医薬品■■■■■■■■相談＞

機構の見解：

■■■■■■■■

対応：

臨床上，脳波測定が必要と判断された場合はその結果（脳波異常の有無，脳波異常の内容）を収集することとした．脳波測定の結果により用量変更（増量）又は治療法の変更等の介入が必要と判断した場合は，治験を中止することとした．

(5) 目標症例数について

＜20■年■月■日実施の医薬品■相談＞

機構の見解：

■また，■と考える．

なお，■と考える．■

対応：

帰無仮説として閾値■%，期待値■%，第一種の過誤（両側）0.05，第二種の過誤 0.20 とし，一標本の割合（2 項分布）の検定に基づき，目標症例数を■例と設定したが，他の治験の実施状況及び実施可能性調査の結果等を踏まえて，■例を上回る症例数の設定が可能か検討する．

＜20■年■月■日実施の事後相談＞

機構の見解：

■

対応：

目標症例数を 20 例と設定する.

(6) 同意取得方法について

機構の見解：

[redacted]と考える.

対応：

緊急搬送された患者においても同意取得前の治験への参加は不可とした.

(7) 同一の治験実施医療機関における症例数について

＜20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の医薬品事前面談＞

機構の見解：

[redacted]と考える.

- [redacted]

対応：

[redacted]

以上の議論を経て機構の見解を踏まえ，本申請における臨床データパッケージ及び成人を対象とした国内第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）の治験実施計画を構築，実施した.

2.5.1.4.2　承認申請に用いる臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージの概略を表 2.5.1-1 に示す.

国内で 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，本剤の有効性及び安全性について検討した国内第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）を評価資料とした.

また，海外の公表文献のうち，成人のてんかん重積状態に対するミダゾラム静注の有効性又は安全性に関する情報が含まれる前方視的臨床試験 6 報を参考資料とした．さらに，国内の公表文献では，成人のてんかん重積状態を対象にミダゾラム静注の有効性又は安全性を検討した報告はなく，成人の脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんを対象にミダゾラム静注の有効性及び安全性に検討した後方視的研究 1 報を参考資料とした.

なお，AF-0901-0302 試験は原則として小児のてんかん重積状態の患者を対象とした AF-0901-0301 試験と同様の設定としたため，対象は異なるものの AF-0901-0301 試験も参考資料とし，結果を本項で示した.

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

<table>
<tr><th>対象</th><th>評価資料</th><th colspan="2">参考資料</th></tr>
<tr><td rowspan="8">成人</td><td rowspan="8">国内第 III 相試験
（AF-0901-0302 試験）</td><td rowspan="7">海外臨床試験</td><td>Masapu ら，2018</td></tr>
<tr><td>Alvarez ら，2015</td></tr>
<tr><td>Ulvi ら，2002</td></tr>
<tr><td>Galvin ら，1987</td></tr>
<tr><td>Narayanan ら，2007</td></tr>
<tr><td>Dennis ら，2002</td></tr>
<tr><td>国内臨床研究</td><td>西山，2017</td></tr>
<tr><td>小児</td><td>なし</td><td colspan="2">国内第 III 相試験
（AF-0901-0301 試験）</td></tr>
</table>

2.5.1.5　関連するガイダンスの遵守状況

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に留意し，「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」第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準並びに「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守して実施された．

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

成人のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）の実施前に，ミダゾラム製剤を静脈内投与した場合の薬物動態パラメータに対する年齢の影響について，成人に関する文献情報[17)-24)]及び小児に関する文献情報[25)-33)]を合わせて比較検討した結果，成人と小児の間に明確な差異はないと考えられたこと，本申請では，成人における本剤の用法・用量は小児と同じ予定であることから，本申請にあたり新たな臨床薬理試験は実施しなかった．

また，本剤の初回承認申請の際に，基本的な集団（新生児，小児，成人，高齢者，心・肝・腎障害者）の薬物動態プロファイル，分布，代謝，排泄及び薬物相互作用に関する資料については，CTD 2.7.2 及び CTD 1.8（薬物動態）として提出し評価されていた．

以上の理由から，本申請にあたり CTD 2.7.2 の資料は作成しなかった．

2.5.4　有効性の概括評価

本項では，ミダゾラムをボーラス投与したときのけいれん発作消失の有無，及び持続静注したときのけいれん発作再発の有無を指標として，有効性について検討する．

2.5.4.1　有効性を検討した試験の概観

2.5.4.1.1　試験デザイン

本申請の有効性評価に用いた国内臨床試験及び国内外の文献の概要を表 2.5.4-1 に示す．

表 2.5.4-1　臨床試験一覧表

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験デザイン	対象	投与量・投与方法	被験者数	試験実施期間
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	非盲検， 非対照， 多施設共同	けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.15～0.6 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr	21 例	2019.1～2020.1
参考資料	5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	海外	無作為化， 非盲検， 並行群間比較， プロポフォール対照	難治てんかん重積状態	［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス投与： 20 mg 持続静注： 血中濃度 1.0～2.5 μg/mL を維持する投与量	24 例 （ミダゾラム群：12 例， プロポフォール群：12 例）	記載なし
	5.3.5.1-2（Alvarez ら，2015）	海外	非盲検， 並行群間比較， クロナゼパム対照 ロラゼパム対照	てんかん重積状態	第一段階 [a] ［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス投与： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス投与： 0.1 mg/kg	177 例 （ミダゾラム群：23 例， クロナゼパム群：72 例， ロラゼパム群：82 例）	2013.2.～2014.3
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	非盲検	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.2 mg/kg 持続静注： 0.06 mg/kg/hr 発作消失するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量	19 例	1995 .5～2001.4
	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検	けいれん発作	ボーラス投与： 2.5 mg～発作消失まで	20 例 （てんかん重積状態：12 例）	記載なし
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	非盲検	非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.1 mg/kg/hr （開始用量）	22 例 （ミダゾラム投与例：20 例）	記載なし
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	非盲検	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.05～0.4 mg/kg/hr	8 例 （ミダゾラム投与例：7 例）	1997.11～2000.2
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	後方視的研究	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	規定なし	50 例	1990～1993

a) 第二段階，第三段階は表 2.7.6.2-1 の「投与方法」に記載

2.5.4.1.2　対象集団

評価資料及び参考資料の患者背景を表 2.5.4-2 に示す.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，有効性解析対象 21 例のうち男 9 例，女 12 例，年齢は 62.90 ± 19.49 歳であった．評価資料では例数が少数であったが，参考資料における患者背景と大きな違いはなかった.

また，原因疾患はてんかん 19 例，急性疾患 2 例であり，てんかんが多くみられたが評価資料では例数が少数であったため，比較ができなかった.

表 2.5.4-2　国内臨床試験及び国内外の文献の患者背景

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	対象	n	平均年齢 ± SD (Min～Max)	原因疾患
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	非対照第 III 相	けいれん性てんかん重積状態	男：9 女：12	62.90 ± 19.49 歳 (18.0～89.0)	てんかん： 19 例 急性症候性発作： 2 例
参考資料	5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	海外	比較対照	難治てんかん重積状態	ミダゾラム群： 男：9 女：3 プロポフォール群： 男：9 女：2	ミダゾラム群： 45 歳 (26.75～48.5) プロポフォール群： 49 歳 (30～65)	記載なし
	5.3.5.1-2（Alvarez ら，2015）	海外	比較対照	てんかん重積状態	ミダゾラム群： 男：10 女：13 クロナゼパム群： 男：42 女：30 ロラゼパム群： 男：39 女：43	ミダゾラム群： 52 ± 22.8 （記載なし） クロナゼパム群： 59.59 ± 21.71 （記載なし） ロラゼパム群： 55.57 ± 16.4 （記載なし）	記載なし
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	非盲検試験	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	男：11 女：8	40.4 歳 (16～87)	てんかん： 6 例 てんかん以外： 13 例
	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検試験	けいれん発作 [a]	男：13 女：7	49.1 歳 (20～74)	てんかん： 6 例 てんかん以外： 12 例
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	非盲検試験	非けいれん性てんかん重積状態	男：11 女：9	45.15 歳 (6～80)	記載なし
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	非盲検試験	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	男：2 女：6	68 ± 8 歳 (55～77)	動脈瘤性クモ膜下出血： 8 例
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	後方視的研究	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	男：29 女：21	61 ± 10 歳 (40～75)	脳挫傷：20 例 脳出血：24 例 脳挫傷 ＋ 脳出血：6 例

a) てんかん重積状態の患者を含む（12/20 例）.

2.5.4.1.3　評価方法

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，「けいれん発作」とは，明瞭な（overt）運動症状とし，微細な（subtle）運動症状は含めないこととした．また，「消失」とは，けいれん発作の消失とし，意識の回復及び脳波異常の有無を問わないこととした．その上で，ボーラス期（初回ボーラス投与開始時～ボーラス期最終評価）及び持続静注期（持続静注投与開始時～持続静注期最終評価）の判定基準を表 2.5.4-3 で示す通り定義した．

表 2.5.4-3　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における ボーラス期及び持続静注期の有効性判定基準

ボーラス期	持続静注期
(1)　消失 投与終了後 10 分以内にけいれん発作が消失し，投与終了後 30 分までけいれん発作が再発しない． **(2)　消失せず** 以下のいずれかに該当する場合 - 投与終了後 10 分以内にけいれん発作が消失しない． - 投与終了後 10 分以内にけいれん発作が消失したが，投与終了後 30 分までに再発した．	**1)　けいれん発作の「再発」の有無** **(1)　再発なし** 持続静注開始後に決定された最終投与量により，けいれん発作のない状態が 24 時間維持された． **(2)　再発あり** 持続静注開始後に決定された最終投与量により，けいれん発作のない状態が 24 時間維持されなかった． **(3)　評価不能** 持続静注開始後にけいれん発作の再発以外の理由（有害事象の発現等）により治験を中止し，けいれん発作のない状態が 24 時間維持されるかどうかが確認できなかった．
	2)　再発したけいれん発作の「消失」の有無 **(1)　消失** 持続静注の増量により，再発したけいれん発作が消失し，その後再発しなかった． **(2)　消失後，再発** 持続静注の増量により，再発したけいれん発作が消失したが，その後再発した． **(3)　消失せず** 持続静注の増量を行ったが，再発したけいれん発作が消失しなかった．

主要評価項目は，ボーラス期最終評価（ボーラス期の各評価において最も後に実施された評価（ボーラス期中止時の評価を含む））におけるけいれん発作消失の有無とした．解析に際しては，ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率及びその信頼区間を示すとともに，帰無仮説を消失率 40.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定を行った．

海外で実施された臨床試験の実施計画について表 2.5.4-4 に示す.

表 2.5.4-4　海外臨床試験の実施計画一覧表

資料番号 （著者名，報告年）	試験デザイン	対象	投与量・投与方法	有効性評価項目
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	無作為化， 非盲検， 並行群間比較， プロポフォール対照	難治てんかん重積状態	［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1 ～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス投与： 20 mg 持続静注： 血中濃度 1.0～2.5 μg/mL を維持する投与量	発作消失 発作消失までに要した時間 試験薬投与期間 集中治療室（ICU）滞在期間 入院期間 人工呼吸を行った期間 超難治てんかん重積状態へ移行した患者の割合 薬物中止時間
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	非盲検， 並行群間比較， クロナゼパム対照 ロラゼパム対照	てんかん重積状態	第一段階 [a] ［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス投与： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス投与： 0.1 mg/kg	難治てんかん重積状態への移行割合 発作コントロールのために要した抗けいれん薬数
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	非盲検	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.2 mg/kg 持続静注： 0.06 mg/kg/hr 発作消失するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量	発作消失 発作消失時間
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	非盲検	けいれん発作	ボーラス投与： 2.5 mg～発作消失まで	発作消失
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非盲検	非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.1 mg/kg/hr （開始用量）	臨床的及び発作性放電の消失
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	非盲検	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.05～0.4 mg/kg/hr	発作性放電の消失

a) 第二段階，第三段階は表 2.7.6.2-1 の「投与方法」に記載

2.5.4.2　試験成績

2.5.4.2.1　ボーラス投与

1)　けいれん発作抑制効果

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究のうち，ミダゾラムのボーラス投与後の有効性評価が実施された試験における発作抑制効果を表 2.5.4-5 に示す.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）（n=21），海外臨床試験（Galvin ら，1987）（n=20）では，共に全例において発作消失が認められ，けいれん発作消失率は 100.0%であった.

また，国内臨床研究（西山，2017）では，脳出血，脳挫傷手術後患者 50 例のけいれんに対して 47 例（94.0%）で発作が消失した.

表 2.5.4-5　ボーラス投与による発作抑制効果

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	対象	試験区分	n	発作消失例数	発作消失率 (%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	けいれん性てんかん重積状態	第 III 相	21	21	100.0
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	けいれん発作	非盲検	20[a]	20	100.0
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	後方視的研究	50	47	94.0

a) てんかん重積状態は 12 例

2)　けいれん発作消失に要した時間

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究のうち，ミダゾラムの初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間を表 2.5.4-6 に示す.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，初回ボーラス投与後に発作が消失した 21 例の発作消失に要した時間［平均（Mean） ± 標準偏差（SD）］は 9.6 ± 17.0 分，中央値は 3.0 分であった.

海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，ボーラス投与を実施した 20 例全例で，1 分以内に発作が消失した.

国内第 III 相試験と比較し，初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間に大きな差はなかった.

表 2.5.4-6　初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	n	ボーラス投与後，発作消失までに要した時間（分）				
					Mean	SD	Median	Min	Max
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	第 III 相	21	9.6	17.0	3.0	0	75
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検	20[a]	全症例で 1 分以内[b]に発作が消失				

a) てんかん重積状態は 12 例

b) 投与開始からすべての発作消失までに要した時間

2.5.4.2.2　持続静注投与

1)　けいれん発作消失の維持効果

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究における発作消失維持効果を表 2.5.4-7 に示す．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，持続静注期に移行したのは 3 例であり，そのうち 2 例は持続静注時 24 時間観察において発作が再発したため，発作消失を維持したのは 3 例中 1 例（33.3%）であった．再発した 2 例は持続静注開始時から 24 時間以降に発作が再発したため，治験を中止した．

一方，海外臨床試験における持続静注投与の発作消失維持率は，比較試験（Masapu ら，2018）ではミダゾラム群で 25.0%（3/12 例）であり，非盲検試験（Ulvi ら，2002）ではミダゾラム静注により 94.7%（18/19 例），非盲検試験（Narayanan ら，2007）では 80.0%（16/20 例），非盲検試験（Dennis ら，2002）では 57.1%（4/7 例）であった．

また国内臨床研究（西山，2017）では，50 例のうち 10 例にミダゾラムを持続静注投与した結果，いずれの症例もけいれん発作の再発はみられず，けいれん発作の消失が維持された．

ボーラス投与後の持続静注投与におけるけいれん発作消失維持効果は，試験間で差がみられた．しかしながら，一部の試験で例数が少なく，また試験により発作消失維持に関する基準が異なることから比較ができなかった．

表 2.5.4-7　ボーラス投与後の持続静注投与による発作消失維持効果

試験番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	発作消失維持時間	投与群	n	発作消失維持例数	発作消失維持率 (%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	非盲検，非対照，多施設共同	持続静注期の最終投与終了 24 時間後	ミダゾラム	3	1	33.3
参考資料	5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	海外	無作為化，非盲検，並行群間比較，プロポフォール対照	記載なし	ミダゾラム	12	3	25.0
					プロポフォール	11	5	45.0
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	非盲検	12～25 時間	ミダゾラム	19	18[a]	94.7
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	非盲検	記載なし	ミダゾラム	20	16[a]	80.0
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	非盲検	記載なし	ミダゾラム	7	4	57.1
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	後方視的研究	記載なし	ミダゾラム	10	10	100.0

a) 持続静注投与後の発作性放電の消失維持例数

2.5.4.2.3　部分集団での有効性

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究のうち，ボーラス期最終評価における部分集団（内因性又は外因性要因）に関する記載のある試験について示す.

1) 内因性要因

(1) 性別

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに海外臨床試験（Galvin ら，1987）のボーラス期最終評価における性別の発作消失率を表 2.5.4-8 に示す.

ボーラス期最終評価における性別の発作消失率は，いずれの試験も男女ともに 100.0%であり，性別による差はなかった.

表 2.5.4-8　性別のボーラス期最終評価における発作消失率

性別					男性			女性		
資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	投与例数	n	発作消失例数	発作消失率(%)	n	発作消失例数	発作消失率(%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	第 III 相	21	9	9	100.0	12	12	100.0
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検	20[a]	13	13	100.0	7	7	100.0

a) てんかん重積状態は 12 例

(2) 年齢

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）及び海外臨床試験（Galvin ら，1987）のボーラス期最終評価における投与時年齢別の発作消失率を表 2.5.4-9 に示す.

ボーラス期最終評価における年齢別の発作消失率はいずれの試験もすべての年齢区分において 100.0%であり，年齢による差はなかった.

表 2.5.4-9　ボーラス期最終評価における投与時年齢別の発作消失率

		評価資料			参考資料		
資料番号 （著者名，報告年）		5.3.5.2-1 （AF-0901-0302）			5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）		
国内/海外		国内			海外		
試験区分		第 III 相			非盲検		
		n	発作消失例数	発作消失率(%)	n	発作消失例数	発作消失率(%)
全体		21	21	100.0	20	20	100.0
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	0	-	-
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	4	4	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	6	6	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	4	100.0	6	6	100.0
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	4	4	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	0	-	-

(3) 原因疾患

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）のボーラス期最終評価における原因疾患別の発作消失率を表 2.5.4-10 に示す.

ボーラス期最終評価における原因疾患別の発作消失率はてんかん，急性疾患のいずれも 100.0%であった.

表 2.5.4-10　ボーラス期最終評価における原因疾患別の発作消失率

項目		n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率(%)	95%CI	
					下限	上限
全体		21	21	100.0	83.9	100.0
原因疾患	てんかん	19	19	100.0	82.4	100.0
	てんかん症候群分類					
	症候性部分てんかん	12	12	100.0	73.5	100.0
	その他部分てんかん	4	4	100.0	39.8	100.0
	症候性全般てんかん	2	2	100.0	15.8	100.0
	その他全般てんかん	1	1	100.0	2.5	100.0
	てんかん重積状態の誘因					
	なし	12	12	100.0	73.5	100.0
	あり	7	7	100.0	59.0	100.0
	発熱	2	2	100.0	15.8	100.0
	断薬後	1	1	100.0	2.5	100.0
	偶発的感染症	3	3	100.0	29.2	100.0
	その他の偶発因子	1	1	100.0	2.5	100.0
	急性症候性発作	2	2	100.0	15.8	100.0
	急性症候性発作の原因					
	脳血管障害	2	2	100.0	15.8	100.0

海外臨床試験（Galvin ら，1987）における原因疾患の内訳を表 2.5.4-11 に示す．いずれの原因疾患もボーラス投与にて全例で発作が消失した.

表 2.5.4-11　原因疾患

原因疾患	n (20 例)
アルコール離脱（%）	6 (30.0)
外傷後てんかん（%）	2 (10.0)
特発性てんかん（%）	2 (10.0)
ミオクロニーてんかん（%）	1 (5.0)
アルコール関連性てんかん（%）	1 (5.0)
脳転移（肺がん）（%）	1 (5.0)
脳転移（原発巣不明）（%）	1 (5.0)
陳旧性脳血管障害（%）	1 (5.0)
低酸素性分娩時外傷（%）	1 (5.0)
フリードリヒ失調症及び精神遅滞（%）	1 (5.0)
陳旧性脳膿瘍（%）	1 (5.0)
精神遅滞及び第 4-9 染色体転座（%）	1 (5.0)
代謝性（低血糖症）（%）	1 (5.0)

(4) 発作型

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）のボーラス期最終評価における発作型別の発作消失率を表 2.5.4-12 に示す.

ボーラス期最終評価における発作型別の発作消失率は部分発作，全般発作でいずれも 100.0%であった.

表 2.5.4-12　ボーラス期最終評価における発作型別の発作消失率

項目		n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		21	21	100.0	83.9	100.0
発作型分類	部分発作	17	17	100.0	80.5	100.0
	二次性全般化発作	13	13	100.0	75.3	100.0
	その他運動徴候を伴う発作	4	4	100.0	39.8	100.0
	全般発作	3	3	100.0	29.2	100.0
	ミオクロニー発作	1	1	100.0	2.5	100.0
	強直間代発作	2	2	100.0	15.8	100.0
	その他	1	1	100.0	2.5	100.0

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究で，発作型を要因とした発作消失率の記載のあるものはなかったため比較ができなかった.

(5) 非けいれん性てんかん重積状態における発作消失

非けいれん性てんかん重積状態の患者を対象に発作性脳波を指標とした海外臨床試験の有効率（持続静注投与を含む）を表 2.5.4-13 に示す.

なお，国内第 III 相臨床試験（治験番号 AF-0901-0302）では，発作の消失評価を「けいれん性発作」の消失と定義したことから，対象疾患をけいれん性てんかん重積状態とし，実施計画時に非けいれん性てんかん重積状態の患者を対象外とした.

海外臨床試験（Narayanan ら，2007）では，ミダゾラムをボーラス投与後に持続静注した 20 例のうち 19 例（95.0%）では脳波モニタリングにおける発作性放電が消失した．そのうち 3 例で持続静注終了後の発作性放電の再発が認められた．

また（Dennis ら，2002）では，ミダゾラムをボーラス投与後に持続静注した 7 例のうち，4 例（57.1%）では持続静注及び少なくとも 2 剤の抗てんかん薬の使用により非けいれん性てんかん重積状態の発作性放電を消失させることができた．

なお，海外臨床研究（Claassen ら，2001）[34]では，ミダゾラムを持続静注した 33 例のうち 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，そのうち 19 例（68%）では，最終投与 48 時間以内に少なくとも 1 回発作が再発した．

表 2.5.4-13　発作性脳波を指標とした発作消失率

資料番号 （著者名，報告年）	試験区分	有効性の評価方法	n	有効率	備考
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非盲検	発作性放電[a]の消失	20	95.0% （19/20 例）	持続静注投与終了後 3 例（15.0%）で発作性放電の再発．
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	非盲検	発作性放電の消失	7	57.1% （4/7 例）	-

a) 周波数，分布，又は波形の明確な進展を伴う，少なくとも 10 秒間持続する律動的放電又は棘徐波パターン．

(6) 重積型

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）のボーラス期最終評価における重積型別の発作消失率を表 2.5.4-14 に示す．

ボーラス期最終評価における重積型別の発作消失率は連続型，群発型でいずれも 100.0%であった．

表 2.5.4-14　ボーラス期最終評価における重積型別の発作消失率

項目		n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率 (%)	95%CI	
					下限	上限
全体		21	21	100.0	83.9	100.0
重積型	連続型	7	7	100.0	59.0	100.0
	群発型	14	14	100.0	76.8	100.0

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，重積型を要因としたボーラス投与後の結果に関する記載はなかったため比較ができなかった．

2) 外因性要因

(1) 治療開始までに要した時間

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）のボーラス期最終評価における発作発症から治験薬投与までの経過時間別の発作消失率を表 2.5.4-15 に示す.

ボーラス期最終評価における発作発症から治験薬投与までの経過時間別の発作消失率は，いずれも 100.0%であった.

表 2.5.4-15　ボーラス期最終評価における発作発症から治験薬投与までの経過時間別の発作消失率

項目		n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率(%)	95%CI	
					下限	上限
全体		21	21	100.0	83.9	100.0
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	8	8	100.0	63.1	100.0
	30 分超 1 時間以下	1	1	100.0	2.5	100.0
	1 時間超 2 時間以下	6	6	100.0	54.1	100.0
	2 時間超 3 時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	3 時間超 6 時間以下	1	1	100.0	2.5	100.0
	6 時間超 12 時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	12 時間超 24 時間以下	0	-	-	-	-
	24 時間超	1	1	100.0	2.5	100.0

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，治療開始までの時間を要因としたボーラス投与後の結果に関する記載はなかったため比較ができなかった.

(2) てんかん重積状態に対する前治療薬の有無

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）のボーラス期最終評価における発作発症から治験薬投与開始までのてんかん重積状態に対する前治療薬の有無別の発作消失率を表 2.5.4-16 に示す.

海外臨床試験（Galvin ら，1987）において，全例（n=20）で前治療薬投与はなく，発作消失率は 100.0%であった.

また国内臨床研究（西山，2017）では，前治療薬を投与しなかった場合及び前治療薬を投与した場合の発作消失率はそれぞれ，90.3%（28/31 例），100.0%（19/19 例）であった.

てんかん重積状態に対する前治療薬の有無別の発作消失率に大きな違いはみられなかった.

表 2.5.4-16　ボーラス期最終評価におけるてんかん重積状態に対する前治療薬の有無別の発作消失率

てんかん重積状態に対する前治療薬の有無					なし			あり		
資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	投与群（例数）	n	発作消失例数	発作消失率(%)	n	発作消失例数	発作消失率(%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	第 III 相	ミダゾラム（21 例）	12	12	100.0	9	9	100.0
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検	ミダゾラム（20 例）[a]	20	20	100.0	0	-	-
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	後方視的研究	ミダゾラム（50 例）[b]	31	28	90.3	19	19	100.0

a) てんかん重積状態は 12 例
b) 対象は脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん

3) 内因性及び外因性要因による影響のまとめ

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究におけるボーラス投与後の発作消失率に対する内因性及び外因性要因による影響について検討した．

内因性要因のうち性別，年齢，原因疾患（てんかん又はてんかん以外），発作型（部分発作又は全般発作），重積型（連続型又は群発型）については大きな違いはみられなかった．

また，ミダゾラムのボーラス投与又は持続静注投与は，けいれん性てんかん重積状態と同様に非けいれん性てんかん重積状態にも有効であることが海外臨床試験及び海外臨床研究より示唆された．

外因性要因では，発作発症から治療開始までに要した時間，てんかん重積状態に対する前治療薬の有無に大きな違いはみられなかった．

2.5.4.3　推奨用法・用量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の結果に基づき，また参考資料のうち用法・用量に関する情報のあるもの及びガイドライン，総説，教科書等の情報を参考として，本剤の推奨用法・用量を下記の通り設定した（2.7.3.4 項参照）.

＜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.

＜用法及び用量に関連する注意＞

(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.

(2) 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので，持続静脈内投与を終了する場合には 0.05～0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること.

（下線部：追記箇所）

2.5.4.4　有効性の概括評価のまとめ

本剤の有効性を検討した結果，以下のことが示された．

1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，本剤のボーラス投与後のけいれん発作消失率は 100.0%（21/21 例）であり，帰無仮説をけいれん発作消失率 40.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定において有意な結果であった（$p<0.001$）．また，海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，20 例全例において発作消失が認められ，国内臨床研究（西山，2017）では，脳出血，脳挫傷手術後患者 50 例のけいれんに対して 47 例（94.0%）で発作が消失した．
2) ミダゾラムの初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間は，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において発作が消失した 21 例では 9.6 ± 17.0 分（Mean ± SD），中央値は 3.0 分であり，海外臨床試験（Galvin ら，1987）ではボーラス投与を実施した 19 例全例で 1 分以内に発作が消失した．
3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，本剤のボーラス投与後に持続静注を実施された 3 例中 1 例（33.3%）で発作消失が 24 時間維持された．海外臨床試験におけるミダゾラム持続静注投与の発作消失維持率は，比較試験（Masapu ら，2018）では 25.0%（3/12 例），非盲検試験 3 報（Ulvi ら，2002，Narayanan ら，2007，Dennis ら，2002）ではそれぞれ 94.7%（18/19 例），80.0%（16/20 例），57.1%（4/7 例）であった．また，国内臨床研究（西山，2017）では，ミダゾラムを持続静注された 10 例全例でけいれん発作消失が維持された．
4) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では対象としなかった非けいれん性てんかん重積状態に対し，海外臨床試験（Narayanan ら，2007，及び Dennis ら，2002）では，ミダゾラムのボーラス投与後の持続静注によりそれぞれ 20 例のうち 19 例（95.0%），及び 7 例のうち 4 例（57.1%）で発作性放電の消失が認められた．また，海外臨床研究（Claassen ら，2001）では，ミダゾラムが持続静注された 33 例のうち 28 例（85.0%）で少なくとも 24 時間発作消失が維持された．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　背景及び概観

安全性を評価した臨床試験及び国内外の文献に関する一覧を表 2.5.5-1 に示す.

本項では 15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の成績を安全性の評価資料とした.

その他，海外の公表文献のうち，成人のてんかん重積状態に対するミダゾラムの安全性に関する情報が含まれる臨床試験 6 報を参考資料とした．さらに，国内の公表文献では，成人の脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんを対象とした後方視的研究 1 報を参考資料とした.

また，小児のてんかん重積状態の患者を対象とした国内臨床試験（治験番号 AF-0901-0301）を参考資料とした.

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験及び国内外文献一覧表

資料番号（治験番号）		実施国	試験デザイン及び対照の種類	対象	投与量・投与方法	被験者数	治験期間
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	日本	非盲検，非対照，多施設共同	けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.15～0.6 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr	21 例	2019.1～2020.1
参考資料	5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	インド	無作為化， 非盲検， 並行群間比較， プロポフォール対照	難治てんかん重積状態	［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス投与： 20 mg 持続静注： 血中濃度 1.0～2.5 μg/mL を維持する投与量	投与例 24 例 （ミダゾラム群：12 例， プロポフォール群：12 例） 解析対象例：23 例 （ミダゾラム群：12 例， プロポフォール群：11 例）	記載なし
	5.3.5.1-2（Alvarez ら，2015）	スイス 米国	非盲検， 並行群間比較， クロナゼパム対照 ロラゼパム対照	てんかん重積状態	第一段階[a] ［ミダゾラム］ ボーラス投与： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス投与： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス投与： 0.1 mg/kg	177 例 （ミダゾラム群：23 例， クロナゼパム群：72 例， ロラゼパム群：82 例）	2013.2～2014.3
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	トルコ	非盲検	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.2 mg/kg 持続静注： 0.06 mg/kg/hr 発作消失するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量	19 例	1995.5～2001.4
	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	オーストラリア	非盲検	けいれん発作	ボーラス投与： 2.5 mg～発作消失まで	20 例 （てんかん重積状態：12 例）	記載なし
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	インド	非盲検	非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.1 mg/kg/hr（開始用量）	22 例 （ミダゾラム投与例：20 例）	記載なし
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	米国	非盲検	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	ボーラス投与： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.05～0.4 mg/kg/hr	8 例 （ミダゾラム投与例：7 例）	1997.11～2000.2
	5.3.5.4-1（西山，2017）	日本	後方視的研究	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	規定なし	50 例	1990～1993
	5.3.5.4-2（AF-0901-0301）	日本	非盲検， 非対照， 多施設共同	小児てんかん（けいれん）重積状態	ボーラス投与： 0.15～0.6 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr	治験薬投与例：36 例 安全性解析対象集団：35 例	20[redacted]～20[redacted]

a) 第二段階，第三段階は表 2.7.6.2-1 の「投与方法」に記載

2.5.5.2　対象集団

1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302［資料番号 5.3.5.2-1］）

安全性解析対象集団 21 例の患者背景を表 2.5.5-2 に示す.

性別では男性が 9 例（42.9%），女性が 12 例（57.1%）とやや女性が多く，年齢（Mean ± SD，以下同様）は 62.90 ± 19.49 歳，体重は 51.99 ± 17.42 kg であった.

年齢分布は 20 歳未満が 1 例（4.8%），20 歳以上 35 歳未満が 1 例（4.8%），35 歳以上 50 歳未満が 4 例（19.0%），50 歳以上 65 歳未満が 4 例（19.0%），65 歳以上 80 歳未満が 5 例（23.8%），80 歳以上が 6 例（28.6%）であった.

てんかん重積状態の発作型分類は部分発作が 17 例（81.0%）と最も多く，全般発作は 3 例（14.3%），その他は 1 例（4.8%）であった．部分発作の内訳は二次性全般化発作が 13 例（61.9%），その他運動徴候を伴う発作が 4 例（19.0%）であり，全般発作の内訳は，強直間代発作が 2 例（9.5%），ミオクロニー発作が 1 例（4.8%）であった.

てんかん重積状態の重積型は，連続型が 7 例（33.3%），群発型が 14 例（66.7%）と群発型が多く，原因疾患は，てんかんが 19 例（90.5%），急性症候性発作が 2 例（9.5%）とてんかんが大多数を占めた．発作発症から治験薬投与までの経過時間の分類では，30 分以下が 8 例（38.1%）と最も多く，1 時間超 2 時間以下が 6 例（28.6%），2 時間超 3 時間以下及び 6 時間超 12 時間以下が各 2 例（9.5%），30 分超 1 時間以下，3 時間超 6 時間以下及び 24 時間超が各 1 例（4.8%）であった．てんかん重積状態の初発年齢は，20 歳未満及び 20 歳以上 35 歳未満が各 1 例（4.8%），35 歳以上 50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満及び 80 歳以上が各 5 例（23.8%），65 歳以上 80 歳未満が 4 例（19.0%）であった.

治験薬投与開始時にてんかん重積状態の原因疾患以外の合併症を有した症例は 20 例（95.2%）であった.

全例に前治療薬・併用薬があり，16 例（76.2%）では併用支持療法が実施されていた．また，てんかん重積状態に対する前治療薬は，9 例（42.9%）に使用されていた.

表 2.5.5-2　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の患者背景

ベースラインにおける背景因子		n (%)
計		21
性別	男性	9 (42.9)
	女性	12 (57.1)
年齢（歳）	20 歳未満	1 (4.8)
	20 歳以上 35 歳未満	1 (4.8)
	35 歳以上 50 歳未満	4 (19.0)
	50 歳以上 65 歳未満	4 (19.0)
	65 歳以上 80 歳未満	5 (23.8)
	80 歳以上	6 (28.6)
	n	21
	Mean ± SD	62.90 ± 19.49
	Median	65.00
	Min～Max	18.0～89.0
体重（kg）	n	21
	Mean ± SD	51.99 ± 17.42
	Median	55.00
	Min～Max	24.0～90.0
てんかん重積状態の発作型分類	部分発作	17 (81.0)
	二次性全般化発作	13 (61.9)
	その他運動徴候を伴う発作	4 (19.0)
	全般発作	3 (14.3)
	ミオクロニー発作	1 (4.8)
	強直間代発作	2 (9.5)
	その他	1 (4.8)
重積型	連続型	7 (33.3)
	群発型	14 (66.7)
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	8 (38.1)
	30 分超 1 時間以下	1 (4.8)
	1 時間超 2 時間以下	6 (28.6)
	2 時間超 3 時間以下	2 (9.5)
	3 時間超 6 時間以下	1 (4.8)
	6 時間超 12 時間以下	2 (9.5)
	12 時間超 24 時間以下	0 (0.0)
	24 時間超	1 (4.8)
てんかん重積状態の初発年齢（歳）	20 歳未満	1 (4.8)
	20 歳以上 35 歳未満	1 (4.8)
	35 歳以上 50 歳未満	5 (23.8)
	50 歳以上 65 歳未満	5 (23.8)
	65 歳以上 80 歳未満	4 (19.0)
	80 歳以上	5 (23.8)
	n	21
	Mean ± SD	60.52 ± 21.60
	Median	64.00
	Min～Max	0.0～88.0

表 2.5.5-2　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の患者背景（続き）

ベースラインにおける背景因子		n (%)
計		21
てんかん，急性症候性発作	てんかん	19 (90.5)
	てんかん症候群分類	
	症候性部分てんかん	12 (57.1)
	その他部分てんかん	4 (19.0)
	症候性全般てんかん	2 (9.5)
	その他全般てんかん	1 (4.8)
	てんかん重積状態の誘因	
	なし	12 (57.1)
	あり	7 (33.3)
	発熱	2 (9.5)
	断薬後	1 (4.8)
	偶発的感染症	3 (14.3)
	その他の偶発因子	1 (4.8)
	急性症候性発作	2 (9.5)
	急性症候性発作の原因	
	脳血管障害	2 (9.5)
治験薬投与開始時の合併症（てんかん重積状態の原因疾患は除く）	なし	1 (4.8)
	あり	20 (95.2)
前治療薬・併用薬	なし	0 (0.0)
	あり	21 (100.0)
併用支持療法	なし	5 (23.8)
	あり	16 (76.2)
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし	12 (57.1)
	あり	9 (42.9)

2) 国内外の文献

国内外の参考資料における患者背景を表 2.5.5-3 に示す.

海外臨床試験（Dennis ら，2002）及び国内臨床研究（西山，2017）ではやや平均年齢が高かった.

表 2.5.5-3　国内外の参考資料の患者背景

		参考資料						
背景因子		5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	5.3.5.1-2（Alvarez ら，2015）	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	5.3.5.4-1（西山，2017）
n		12	23	19	20	20	8[a]	50
性別 n（%）	男性	9 (75.0)	10 (43.48)	11 (57.9)	13 (65.0)	11 (55.0)	2 (25.0)	29 (58.0)
	女性	3 (25.0)	13 (56.52)	8 (42.1)	7 (35.0)	9 (45.0)	6 (75.0)	21 (42.0)
年齢（歳）	n	12	23	19	20	20	8[a]	50
	Mean ± SD	45	52 ± 22.8	40.4	49.1	45.15	68 ± 8	61 ± 10
	Min～Max	26.75～48.5	-	16～87	20～74	6～80	55～77	40～75
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし	0 (0.0)	23.0 (100.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	31 (62.0)
	あり	12 (100.0)	0 (0.0)	19 (100.0)	-	-	7 (100.0)	19 (38.0)

a) ミダゾラムが投与されなかった 1 例を含む
-：不明

3)　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

安全性解析対象集団 35 例の患者背景を表 2.5.5-4 に示す.

性別では男性が 20 例（57.1%），女性が 15 例（42.9%）とやや男性が多く，発作時の年齢は 5.91 ± 4.17 歳であった.

けいれん重積の発作型は部分発作が 26 例（74.3%）と多く，そのうち二次性全般化発作が 19 例（54.3%），その他運動徴候を伴う発作が 7 例（20.0%）であった．一方，全般発作は 9 例（25.7%）であり，そのうち強直間代発作が 3 例（8.6%），間代発作が 3 例（8.6%），強直発作が 2 例（5.7%）であった.

けいれん重積型は連続型が 21 例（60.0%），群発型が 13 例（37.1%）であった.

原因疾患はてんかんによるものが 31 例（88.6%）であり，そのうち症候性あるいは潜因性局在関連てんかんが 23 例（65.7%）と最も多く，次いで未決定てんかんが 4 例（11.4%），症候性全般てんかんが 2 例（5.7%），特発性全般てんかん及び不明が各 1 例（2.9%）であった．一方，急性疾患によるものは 4 例（11.4%）であり，そのうち熱性けいれんが 2 例（5.7%），髄膜炎・脳炎・脳症及び脳血管障害が各 1 例（2.9%）であった.

発作発症から治験薬投与までの経過時間は，30 分以下が 9 例（25.7%），30 分超 1 時間以下が 7 例（20.0%），1 時間超 2 時間以下が 5 例（14.3%），2 時間超 3 時間以下が 4 例（11.4%），3 時間超 6 時間以下が 5 例（14.3%），12 時間超 24 時間以下が 2 例（5.7%），24 時間超が 3 例（8.6%）であった.

治験薬投与直前にジアゼパム投与が無効であった症例（対象 I：前治療薬あり）が 20 例（57.1%），過去にジアゼパム投与が無効であった症例（対象 II：前治療薬なし）が 15 例（42.9%）であった.

表 2.5.5-4　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）の患者背景

ベースラインにおける背景因子		n (%)
計		35
性別	男性	20 (57.1)
	女性	15 (42.9)
年齢（歳）	1 ヵ月～1 歳未満	2 (5.7)
	1 歳～5 歳	18 (51.4)
	6 歳～11 歳	10 (28.6)
	12 歳～	5 (14.3)
	Mean ± SD	5.91 ± 4.17
	Median	5.20
	Min～Max	0.5～13.7
けいれん重積の発作型分類	部分発作	26 (74.3)
	二次性全般化発作	19 (54.3)
	その他運動徴候を伴う発作	7 (20.0)
	全般発作	9 (25.7)
	強直間代発作	3 (8.6)
	間代発作	3 (8.6)
	強直発作	2 (5.7)
けいれん重積型	連続型	21 (60.0)
	群発型	13 (37.1)
原因疾患	てんかん	31 (88.6)
	症候性あるいは潜因性局在関連性てんかん	23 (65.7)
	特発性全般てんかん	1 (2.9)
	症候性全般てんかん	2 (5.7)
	未決定てんかん	4 (11.4)
	不明	1 (2.9)
	急性疾患	4 (11.4)
	髄膜炎・脳炎・脳症	1 (2.9)
	脳血管障害	1 (2.9)
	熱性けいれん	2 (5.7)
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	9 (25.7)
	30 分超 1 時間以下	7 (20.0)
	1 時間超 2 時間以下	5 (14.3)
	2 時間超 3 時間以下	4 (11.4)
	3 時間超 6 時間以下	5 (14.3)
	6 時間超 12 時間以下	0 (0.0)
	12 時間超 24 時間以下	2 (5.7)
	24 時間超	3 (8.6)
ジアゼパムの治療（対象）[a]	対象 I	20 (57.1)
	対象 II	15 (42.9)

a) 対象 I（今回ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者），対象 II（過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者）

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象

1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では症例数が 21 例と少なく，1 例あたりの発現率が 4.8%以上となること及び非対照試験であることから「比較的よくみられる有害事象」は設定しなかったため，すべての有害事象及び副作用の発現状況を程度別にそれぞれ表 2.5.5-5 及び表 2.5.5-6 に示す.

主な有害事象は，血圧低下が 4 例（19.0%），便秘，呼吸抑制，発疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加が各 2 例（9.5%）であった．程度別では，中等度の有害事象は，血圧低下が 4 例（19.0%），呼吸抑制が 2 例（9.5%），譫妄，便秘，嘔吐，誤嚥性肺炎，尿閉，発疹，肺炎及び気道感染が各 1 例（4.8%）であった．その他の事象はすべて軽度であり，高度の有害事象はみられなかった.

主な副作用は，血圧低下が 4 例（19.0%），便秘及び呼吸抑制が各 2 例であった．中等度の副作用は，血圧低下が 4 例（19.0%），呼吸抑制が 2 例（9.5%），便秘が 1 例（4.8%）であった．軽度の副作用は，便秘及び C-反応性蛋白増加が各 1 例（4.8%）であり，高度の副作用はみられなかった.

表 2.5.5-5　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における程度別の有害事象

安全性解析対象例数	21								
発現症状	軽度		中等度		高度		合計		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
有害事象	4	(19.0)	8	(38.1)	0	(0.0)	12	(57.1)	26
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(9.5)	-	-	-	-	2	(9.5)	2
浮腫	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
発熱	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
精神障害	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
譫妄	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
胃腸障害	1	(4.8)	2	(9.5)	-	-	3	(14.3)	3
便秘	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	2	(9.5)	2
嘔吐	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(4.8)	3	(14.3)	-	-	4	(19.0)	4
呼吸抑制	-	-	2	(9.5)	-	-	2	(9.5)	2
誤嚥性肺炎	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
喘鳴	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
肝胆道系障害	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
肝機能異常	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
腎および尿路障害	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
尿閉	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	2	(9.5)	2
発疹	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	2	(9.5)	2
感染症および寄生虫症	1	(4.8)	2	(9.5)	-	-	3	(14.3)	3
結膜炎	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1
肺炎	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
気道感染	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	1
臨床検査	3	(14.3)	4	(19.0)	-	-	7	(33.3)	9
血圧低下	-	-	4	(19.0)	-	-	4	(19.0)	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(9.5)	-	-	-	-	2	(9.5)	2
C-反応性蛋白増加	2	(9.5)	-	-	-	-	2	(9.5)	2
心拍数増加	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1

表 2.5.5-6　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における程度別の副作用

安全性解析対象例数	21								
発現症状	軽度		中等度		高度		合計		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
副作用	1	(4.8)	5	(23.8)	0	(0.0)	6	(28.6)	9
胃腸障害	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	2	(9.5)	2
便秘	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	2	(9.5)	2
呼吸器，胸郭および縦隔障害	-	-	2	(9.5)	-	-	2	(9.5)	2
呼吸抑制	-	-	2	(9.5)	-	-	2	(9.5)	2
臨床検査	1	(4.8)	4	(19.0)	-	-	5	(23.8)	5
血圧低下	-	-	4	(19.0)	-	-	4	(19.0)	4
C-反応性蛋白増加	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	1

2)　国内外の文献

国内外の文献においては，発現したすべての有害事象，有害事象の発現時投与量，発現頻度及び程度に関する記載がないため，確認できた有害事象に関する状況を表 2.5.5-7 に示す.

なお，海外臨床試験（Alvarez ら，2015）の退院時の転帰である「death」及び「new morbidity」も有害事象として取り扱った.

表 2.5.5-7　国内外の文献における有害事象

資料番号 （著者名，報告年）	国内/ 海外	文献記載事象名	発現例数/ 投与例数	MedDRA/J 23.0	
				PT	SOC
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	海外	death	7/12	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態
		chest infection	5/12	下気道感染	感染症および寄生虫症
		acute kidney injury	2/12	急性腎障害	腎および尿路障害
		deranged liver function tests	6/12	肝機能検査異常	臨床検査
		electrolyte derangements	4/12	電解質失調	代謝および栄養障害
		hypotension	1/12	低血圧	血管障害
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	海外	death	1/23	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態
		new morbidity[a]	6/23	不明確な障害	一般・全身障害および投与部位の状態
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	海外	death	8/19	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態
		increase in pharyngeal secretions	4/19	上気道分泌増加	呼吸器，胸郭および縦隔障害
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	海外	報告なし	-	-	-
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	海外	died	3/20	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態
		vegetative state	1/20	失外套症候群	神経系障害
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	海外	death	7/7	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態
5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	昇圧剤を必要とする血圧低下	2/50	血圧低下	臨床検査

a) 事象名の報告はなし

3)　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

国内第 III 相試験中にみられた有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.5.5-8 に示す.

安全性解析対象集団 35 例において，有害事象の発現率は 37.1%（13/35 例），副作用の発現率は 8.6%（3 例）であった．有害事象の程度は軽度 11 例，高度 2 例であり，副作用の程度はすべてが軽度であった.

高度な有害事象は，脳梗塞，脳症，血液量減少性ショック及び播種性血管内凝固が各 1 例，中等度の有害事象は気管支炎及び C-反応性蛋白増加が各 1 例であった.

また，重篤な有害事象が 2 例に発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定された.

表 2.5.5-8　有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		35					
項目		有害事象			副作用		
		n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象/副作用		13	37.1	22	3	8.6	4
程度	軽度	11	31.4	16	3	8.6	4
	中等度	0	0.0	2	0	0.0	0
	高度	2	5.7	4	0	0.0	0
重篤な事象		2	5.7	4	0	0.0	0
中止に至った事象		0	0.0	0	0	0.0	0
処置を行った事象		5	14.3	12	2	5.7	2
死亡		0	0.0	0	0	0.0	0

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

1) 死亡

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

死亡例の報告はなかった.

(2) 国内外の文献

国内外の文献に記載された退院時の転帰を含む死亡例を表 2.5.5-9 に示す.

国内外の文献 7 報から，ミダゾラムが投与された総例数は 151 例であり，このうち 5 報で計 26 例の死亡が報告されている．資料中に死亡時の投与量等に関する記載はないため，個別事象に関する詳細については不明であるが，それぞれの概要を以下に示す.

表 2.5.5-9　国内外の文献に記載された死亡例

資料番号 （著者名，報告年）	国内/ 海外	対象	死亡例数/ 投与例数
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	海外	難治てんかん重積状態	7/12
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	海外	てんかん重積状態	1/23
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	海外	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	8/19
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	海外	難治けいれん性てんかん重積状態	0/20
5.3.5.2-4 （Narayana ら，2007）	海外	非けいれん性てんかん重積状態	3/20
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	海外	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	7/7
5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	0/50
計			26/151

a) 海外臨床試験（Masapu ら，2018）［資料番号 5.3.5.1-1］

12 例の難治てんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，7 例が死亡した．死亡率が高い理由は，超難治てんかん重積状態が多かったこと，治療開始の遅延が考えられた．

b) 海外臨床試験（Alvarez ら，2015）［資料番号 5.3.5.1-2］

23 例のてんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，1 例が死亡した．対照群ではクロナゼパム群で 72 例のうち 8 例，ロラゼパム群で 82 例のうち 11 例が死亡した．転帰（回復，副作用あり，死亡）の割合に 3 群間で有意な差は認められなかった．

c) 海外臨床試験（Ulvi ら，2002）［資料番号 5.3.5.2-2］

19 例の難治全般性けいれん性てんかん重積状態患者にミダゾラムをボーラス投与に引き続き持続静注し，8 例が死亡した．

8 例のうち 1 例は難治全般性けいれん性てんかん重積状態の発作が消失せず 5 日後に死亡した．本症例は 16 歳，女性，全般性強直間代発作であり，ミダゾラムを最大 1.26 mg/kg/hr で 12 時間投与していた．発作が消失しなかった主な原因は処置（投与開始）までの時間が 48 時間と長かったことによると考えられた．

その他 7 例はてんかん重積状態に関連する疾患により 40 日以内に死亡した．

d) 海外臨床試験（Narayanan ら，2007）［資料番号 5.3.5.2-4］

20 例の非けいれん性てんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，3 例が死亡した．死因はいずれも脳ヘルニアに関連していた．

e) 海外臨床試験（Dennis ら，2002）［資料番号 5.3.5.2-5］

7 例の抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の昏睡患者における非けいれん性てんかん重積状態患者に対してミダゾラムを投与し，7 例全例が死亡した．死因は，いずれも長期の昏睡により蘇生不可能な状態となり，人工呼吸器を取り外したことによるものであった．

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

死亡例の報告はなかった．

2) 重篤な有害事象

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

重篤な有害事象の報告はなかった．

(2) 国内外の文献

いずれの文献中にも重篤度に関する記載はなく，重篤度の判断ができないことからすべての事象を重篤として扱った．

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

重篤な有害事象を表 2.5.5-10 に示す.

重篤な有害事象は，2 例に 4 件認められ，脳梗塞，播種性血管内凝固，血液量減少性ショックの 1 例，脳症の 1 例であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された.

表 2.5.5-10　その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧表

被験者識別コード	性別	年齢（歳）	体重（kg）	最終投与量	発現時投与量	有害事象名	発現日[a]	程度	持続期間（日）	転帰	因果関係
AF-04-01	女性	3.7	11.0	ボーラス期 0.56 mg/kg	0[b]	脳梗塞	1	高度	323	死亡[c]	なし
						播種性血管内凝固	1	高度	10	回復	なし
						血液量減少性ショック	1	高度	7	回復	なし
AF-08-02	男性	1.8	10.0	持続静注期 0.10 mg/kg/hr	0[b]	脳症	5	高度	24	回復したが後遺症あり	なし

a) 投与開始後の発現までの日数

b) 追跡期の発現であるため

c) AF-04-01 は死亡例ではあるが，脳梗塞発現から死亡まで約 11 ヵ月と長期間経過していることから，有害事象による死亡とはみなさなかった

2.5.5.3.3　投与中止に至った有害事象

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

中止に至った有害事象の報告はなかった.

(2) 国内外の文献

海外臨床試験（Masapu ら，2018）で難治低血圧によりミダゾラムの持続投与を中止した報告があるが，有害事象に関する詳細（発現例数，投与量，転帰等）及び個別症例の特定ができる情報は文献中に記載されていなかった.

なお，他の海外文献では，中止症例及び中止理由を特定する情報は得られなかった.

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

中止に至った有害事象の報告はなかった.

2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象

てんかん重積状態では呼吸抑制を起こすこと，またてんかん重積状態が持続することにより血圧低下が起こることが知られている．さらにミダゾラム製剤の添付文書の警告欄に「呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること」と記載の上，呼吸抑制及び循環動態への注意喚起がなされていることから，これらの事象がてんかん重積状態患者の安全性に大きな影響を与えると考え，呼吸器系の抑制及び循環器系の抑制に関連する事象を重要な有害事象とした．なお，各事象について MedDRA での定義は行っておらず，発現した事象単位で該当性をそれぞれ判断した.

1) 呼吸器系の抑制

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

呼吸抑制が 2 例（9.5%）に認められた．重篤性・程度はいずれの事象も非重篤・中等度であり，副作用と判定された．いずれの事象もボーラス期に発現し，支持療法（酸素療法又は人工呼吸管理）を行い，全例が回復した．なお，気管挿管まで要した症例はいなかった．

(2) 国内外の文献

呼吸器系の抑制に関する有害事象の報告はなかった．

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

呼吸抑制が 1 例（2.9%）に認められた．重篤性・程度は非重篤・軽度であり，副作用と判定された．

2) 循環器系の抑制

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

血圧低下が 4 例（19.0%）に認められた．重篤性・程度はいずれの事象も非重篤・中等度であり，副作用と判定された．下肢挙上及び/又は薬剤治療（生理食塩水等の輸液，1 例のみ昇圧剤）を行い，全例が回復した．

(2) 国内外の文献

国内外文献における循環器系の抑制に関する有害事象を表 2.5.5-11 に示す．

個別症例に関する詳細については不明であるが，海外臨床試験（Masapu ら，2018），及び国内臨床研究（西山，2017）の概要について，以下に示す．

表 2.5.5-11　国内外の文献における循環器系の抑制に関する有害事象

資料番号 （著者名，報告年）	国内/ 海外	文献記載事象名	発現例数/ 投与例数	MedDRA/J23.0	
				PT	SOC
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	海外	Hypotension	1/12	低血圧	血管障害
5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	昇圧剤を必要とする血圧低下	2/50	血圧低下	臨床検査

a) 海外臨床試験（Masapu ら，2018）［資料番号 5.3.5.1-1］

低血圧が 1 例（8.3%）にみられた．

b) 国内臨床研究（西山，2017）［資料番号 5.3.5.4-1］

「ミダゾラム 10 mg + チアミラール 200 mg」投与で 1 例，及び「ジアゼパム 10 mg + ミダゾラム 10 mg」投与で 1 例に血圧低下がみられ，抗けいれん薬投与後に昇圧剤を投与された．

その他ミダゾラムを単独投与した 28 例では昇圧剤を必要とする循環器系の抑制は報告されなかった．

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

血液量減少性ショックが 1 例（2.9%）に認められた．

重篤性・程度は，重篤・高度であり，治験薬との因果関係は否定された．

2.5.5.4　臨床検査値異常

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，臨床検査の各項目のボーラス投与開始前と後観察期終了時の比較では C-反応性蛋白（CRP）の増加がみられたが，炎症反応を有する有害事象又は合併症による影響の可能性が考えられた．その他に明らかな変動がみられた項目はなかった．

国内外の文献においては，電解質異常の報告があった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）において，臨床検査で 5 例に異常変動がみられたものの，いずれの項目も問題となる変化はみられなかった．

2.5.5.5　その他の検査・観察項目における結果

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，血圧（収縮期・拡張期）は，ボーラス期に低下したが，後観察期終了時には投与開始前と同程度に回復した．脈拍数，呼吸数，体温，酸素飽和度，注射部位の所見及び心電図には治験期間中に特記すべき変動はみられなかった．

国内外の文献では，海外臨床試験（Masapu ら，2018）において，1 例に低血圧が生じ，国内臨床研究（西山，2017）において，「ミダゾラム 10 mg + チアミラール 200 mg」の 1 例及び「ジアゼパム 10 mg + ミダゾラム 10 mg」の 1 例で昇圧剤を使用した．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）において，バイタルサイン及び酸素飽和度は各評価時期で問題となる変化はみられず，注射部位の所見については手技による異常が 2 例にみられたものの，臨床的に問題と考えられる異常所見はみられなかった．また，心電図は血液量減少性ショックに伴う症状として 1 例に異常がみられたが，血液量減少性ショックは因果関係が否定されており，臨床的に問題となるものではなかった．

2.5.5.6　部分集団での安全性

2.5.5.6.1　内因性要因

1)　性別，年齢による有害事象発現頻度

(1)　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）[資料番号 5.3.5.2-1]

背景因子別有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.5.5-12 に示す.

性別による有害事象の発現率は，男 55.6%（5/9 例），女 58.3%（7/12 例），副作用の発現率は男 44.4%（4/9 例），女 16.7%（2/12 例）であった.

年齢別の有害事象の発現率は，20 歳未満が 100.0%（1/1 例），20 歳以上 35 歳未満が 0.0%（0/1 例），35 歳以上 50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満が各 50.0%（2/4 例），65 歳以上 80 歳未満が 40.0%（2/5 例），80 歳以上が 83.3%（5/6 例）であった.

年齢別の副作用の発現率は，20 歳未満，20 歳以上 35 歳未満が各 0.0%（0/1 例），35 歳以上 50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満が各 25.0%（1/4 例），65 歳以上 80 歳未満が 0.0%（0/5 例），80 歳以上が 66.7%（4/6 例）であった.

表 2.5.5-12　性別，年齢別有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		21			
		有害事象		副作用	
		発現例/対象例	(%)	発現例/対象例	(%)
性別	男性	5 / 9	55.6 %	4 / 9	44.4 %
	女性	7 / 12	58.3 %	2 / 12	16.7 %
年齢	20 歳未満	1 / 1	100.0 %	0 / 1	0.0 %
	20 歳以上 35 歳未満	0 / 1	0.0 %	0 / 1	0.0 %
	35 歳以上 50 歳未満	2 / 4	50.0 %	1 / 4	25.0 %
	50 歳以上 65 歳未満	2 / 4	50.0 %	1 / 4	25.0 %
	65 歳以上 80 歳未満	2 / 5	40.0 %	0 / 5	0.0 %
	80 歳以上	5 / 6	83.3 %	4 / 6	66.7 %

(2)　国内外の文献

性別，年齢別の有害事象の発現頻度に関する報告はなかった.

(3)　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.4-2]

性別，年齢による有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.5.5-13 に示す.

性別による有害事象の発現率は，男性 40.0%（8/20 例），女性 33.3%（5/15 例），副作用の発現率は男性 10.0%（2/20 例），女性 6.7%（1/15 例）であった.

年齢別の有害事象の発現率は，1 ヵ月～1 歳未満で 50.0%（1/2 例），1 歳～5 歳で 33.3%（6/18 例），6 歳～11 歳で 40.0%（4/10 例），12 歳以上で 40.0%（2/5 例）であった．副作用の発現率は，1 ヵ月～1 歳未満で 50.0%（1/2 例），1 歳～5 歳で 5.6%（1/18 例），6 歳～11 歳で 10.0%（1/10 例），12 歳以上で 0.0%（0/5 例）であった.

表 2.5.5-13　性別，年齢別有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		35							
		有害事象				副作用			
		発現例	/	対象例	(%)	発現例	/	対象例	(%)
性別	男性	8	/	20	40.0 %	2	/	20	10.0 %
	女性	5	/	15	33.3 %	1	/	15	6.7 %
年齢	1 ヵ月～1 歳未満	1	/	2	50.0 %	1	/	2	50.0 %
	1 歳～5 歳	6	/	18	33.3 %	1	/	18	5.6 %
	6 歳～11 歳	4	/	10	40.0 %	1	/	10	10.0 %
	12 歳～	2	/	5	40.0 %	0	/	5	0.0 %

2) 発作型，重積型及び原因疾患による有害事象発現頻度

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

発作型，重積型及び原因疾患による有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-14 に示す．

発作型別の有害事象の発現率は，部分発作で 64.7%（11/17 例），全般発作で 0.0%（0/3 例），その他で 100.0%（1/1 例），副作用の発現率は，部分発作で 35.3%（6/17 例），全般発作で 0.0%（0/3 例），その他で 0.0%（0/1 例）であった．

重積型別の有害事象の発現率は，連続型で 57.1%（4/7 例），群発型で 57.1%（8/14 例），副作用の発現率は，連続型で 14.3%（1/7 例），群発型で 35.7%（5/14 例）であった．

原因疾患別の有害事象の発現率は，てんかんで 52.6%（10/19 例），急性症候性発作で 100.0%（2/2 例），副作用の発現率は，てんかんで 26.3%（5/19 例）であり，急性症候性発作で 50.0%（1/2 例）であった．

表 2.5.5-14　発作型，重積型及び原因疾患による有害事象及び副作用発現頻度

安全性解析対象例数		21					
		有害事象			副作用		
		発現例 / 対象例		(%)	発現例 / 対象例		(%)
てんかん重積状態の発作型分類	部分発作	11	/ 17	(64.7)	6	/ 17	(35.3)
	二次性全般化発作	8	/ 13	(61.5)	4	/ 13	(30.8)
	その他運動徴候を伴う発作	3	/ 4	(75.0)	2	/ 4	(50.0)
	全般発作	0	/ 3	(0.0)	0	/ 3	(0.0)
	ミオクロニー発作	0	/ 1	(0.0)	0	/ 1	(0.0)
	強直間代発作	0	/ 2	(0.0)	0	/ 2	(0.0)
	その他	1	/ 1	(100.0)	0	/ 1	(0.0)
重積型	連続型	4	/ 7	(57.1)	1	/ 7	(14.3)
	群発型	8	/ 14	(57.1)	5	/ 14	(35.7)
てんかん，急性症候性発作	てんかん	10	/ 19	(52.6)	5	/ 19	(26.3)
	てんかん症候群分類						
	症候性部分てんかん	6	/ 12	(50.0)	4	/ 12	(33.3)
	その他部分てんかん	3	/ 4	(75.0)	1	/ 4	(25.0)
	症候性全般てんかん	0	/ 2	(0.0)	0	/ 2	(0.0)
	その他全般てんかん	1	/ 1	(100.0)	0	/ 1	(0.0)
	てんかん重積状態の誘因						
	なし	6	/ 12	(50.0)	4	/ 12	(33.3)
	あり	4	/ 7	(57.1)	1	/ 7	(14.3)
	発熱	1	/ 2	(50.0)	1	/ 2	(50.0)
	断薬後	1	/ 1	(100.0)	0	/ 1	(0.0)
	偶発的感染症	2	/ 3	(66.7)	0	/ 3	(0.0)
	その他の偶発因子	0	/ 1	(0.0)	0	/ 1	(0.0)
	急性症候性発作	2	/ 2	(100.0)	1	/ 2	(50.0)
	急性症候性発作の原因						
	脳血管障害	2	/ 2	(100.0)	1	/ 2	(50.0)

(2) 国内外の文献

発作型，重積型及び原因疾患別の有害事象及び副作用発現頻度に関する報告はなかった．

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

発作型別の有害事象の発現率は，部分発作で 30.8%（8/26 例），全般発作で 55.6%（5/9 例），副作用の発現率は，部分発作で 7.7%（2/26 例），全般発作で 11.1%（1/9 例）であった．

重積型別の有害事象の発現率は，連続型で 38.1%（8/21 例），群発型で 38.5%（5/13 例），副作用の発現率は，連続型で 4.8%（1/21 例），群発型で 15.4%（2/13 例）であった．

原因疾患別の有害事象の発現率は，てんかんで 35.5%（11/31 例），急性疾患で 50.0%（2/4 例），副作用の発現率は，てんかんで 9.7%（3/31 例）であり，急性疾患では副作用はみられなかった．

3) けいれん性/非けいれん性による有害事象発現頻度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302），小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）では，発作消失の判定が困難であることから，計画時に非けいれん性てんかん重積状態の患者を対象外とした．

国内外文献の非けいれん性てんかん重積状態患者を特定した安全性に関する報告の概要を下記に示す．

(1) Narayanan ら，2007［資料番号 5.3.5.2-4］

20 例の非けいれん性てんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，3 例が死亡した．20 例のいずれの患者も急性の中枢神経系障害に関連する非けいれん性てんかん重積状態であり，死亡した 3 例は脳ヘルニアに関連していた．また，1 例が失外套症候群となった．

(2) Dennis ら，2002［資料番号 5.3.5.2-5］

7 例の抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，7 例全例が長期の昏睡により蘇生不可能な状態となり，死亡した．死因は，いずれも長期の昏睡により蘇生不可能な状態となり，人工呼吸器を取り外したことによるものであった．

なお，Claassen らの報告[34)]では全身性のけいれん性てんかん重積状態（全例部分発作からの二次性全般化）群 17 例，非けいれん性てんかん重積状態（全例複雑部分発作）群 16 例にミダゾラムを投与し，2 群間で死亡率に有意な差はなかった．また，人口統計学的特徴及び臨床的特徴，てんかん重積状態の病因，ミダゾラム持続静注に対する反応に 2 群間で差はなかった．

4) 内因性要因による影響のまとめ

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，年齢別において，80 歳以上で有害事象の発現率が他の年齢区分に比較して高かった．一方，副作用の発現率は性別では男性，年齢別においては，80 歳以上で高かった．

国内外の文献，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）において，大きな違いはみられなかった．

また，他の内因性要因においても，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302），国内外文献，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）で大きな違いはみられなかった．

以上より，年齢及び性別において有害事象及び副作用の発現率が高かったが，一定の傾向はみられず，ミダゾラムの安全性に対し内因性要因による大きな影響はないものと考えられる．

2.5.5.6.2　外因性要因

1) 治療開始までに要した時間

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）［資料番号 5.3.5.2-1］

治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-15 に示す．

有害事象の発現率は，30 分以下で 62.5%（5/8 例），30 分超 1 時間以下で 100.0%（1/1 例），1 時間超 2 時間以下で 50.0%（3/6 例），2 時間超 3 時間以下で 0.0%（0/2 例），3 時間超 6 時間以下で 0.0%（0/1 例），6 時間超 12 時間以下で 100.0%（2/2 例），24 時間超で 100.0%（1/1 例）であった．

一方，副作用の発現率は，30 分以下で 37.5%（3/8 例），30 分超 1 時間以下で 100.0%（1/1 例），1 時間超 2 時間以下で 16.7%（1/6 例），2 時間超 3 時間以下で 0.0%（0/2 例），3 時間超 6 時間以下で 0.0%（0/1 例），6 時間超 12 時間以下で 50.0%（1/2 例），24 時間超で 0.0%（0/1 例）であった．

表 2.5.5-15　治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		21							
		有害事象				副作用			
		発現例	/	対象例	(%)	発現例	/	対象例	(%)
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	5	/	8	62.5 %	3	/	8	37.5 %
	30 分超 1 時間以下	1	/	1	100.0 %	1	/	1	100.0 %
	1 時間超 2 時間以下	3	/	6	50.0 %	1	/	6	16.7 %
	2 時間超 3 時間以下	0	/	2	0.0 %	0	/	2	0.0 %
	3 時間超 6 時間以下	0	/	1	0.0 %	0	/	1	0.0 %
	6 時間超 12 時間以下	2	/	2	100.0 %	1	/	2	50.0 %
	12 時間超 24 時間以下	-	/	0	-	-	/	0	-
	24 時間超	1	/	1	100.0 %	0	/	1	0.0 %

(2) 国内外文献

a) 海外臨床試験（Alvarez ら，2015）［資料番号 5.3.5.1-2］

てんかん重積状態の持続時間，治療開始までの時間を表 2.5.5-16 に，退院時の転帰を表 2.5.5-17 に示す．てんかん重積状態患者 23 例にミダゾラムが投与された．治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用の発現頻度は不明であるが，退院時の転帰は回復 69.57%（16/23 例），副作用あり 26.09%（6/23 例），死亡 4.35%（1/23 例）であった．

表 2.5.5-16　てんかん重積状態の持続時間，治療開始までの時間

対象例数		23
重積状態の持続時間（hr）	Median (Min～Max)	4 (0.5～209)
治療開始までの時間（min）	Median (Min～Max)	60 (10～2,880)

表 2.5.5-17　退院時の転帰

対象例数	23
回復	16 (69.57%)
副作用あり	6 (26.09%)
死亡	1 (4.35%)

b) 海外臨床試験（Ulvi ら，2002）［資料番号 5.3.5.2-2］

発作発症から治験薬投与開始までの経過時間を表 2.5.5-18 に示す．経過時間が 24 時間超であった 1 例は，難治全般性てんかん重積状態の発作が消失せず，5 日後に死亡した．主な原因は処置（投与開始）までの時間が 48 時間と長かったことによると考えられた．その他の 18 例は発作発現から投与開始までの時間が 12 時間以下であり，臨床的に問題となる変化はみられなかった．

表 2.5.5-18　発作発症から治験薬投与までの経過時間

発作発症から治験薬投与までの経過時間	n (%)
30 分以下	0 (0.0)
30 分超 1 時間以下	5 (26.3)
1 時間超 2 時間以下	3 (15.8)
2 時間超 3 時間以下	4 (21.1)
3 時間超 6 時間以下	5 (26.3)
6 時間超 12 時間以下	1 (5.3)
12 時間超 24 時間以下	0 (0.0)
24 時間超	1 (5.3)
計	19

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-19 に示す．

有害事象の発現率は，30 分以下で 33.3%（3/9 例），30 分超 1 時間以下で 14.3%（1/7 例），1 時間超 2 時間以下で 80.0%（4/5 例），2 時間超 3 時間以下で 0.0%（0/4 例），3 時間超 6 時間以下で 40.0%（2/5 例），12 時間超 24 時間以下で 50.0%（1/2 例），24 時間超で 66.7%（2/3 例）であった．

一方，副作用の発現率は，30 分以下で 11.1%（1/9 例），30 分超 1 時間以下で 14.3%（1/7 例），1 時間超 2 時間以下で 0.0%（0/5 例），2 時間超 3 時間以下で 0.0%（0/4 例），3 時間超 6 時間以下で 0.0%（0/5 例），12 時間超 24 時間以下で 50.0%（1/2 例）であった．

表 2.5.5-19　治療開始までに要した時間別の有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		35								
		有害事象					副作用			
		発現例	/	対象例	(%)		発現例	/	対象例	(%)	
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	3	/	9	33.3	%	1	/	9	11.1	%
	30 分超 1 時間以下	1	/	7	14.3	%	1	/	7	14.3	%
	1 時間超 2 時間以下	4	/	5	80.0	%	0	/	5	0.0	%
	2 時間超 3 時間以下	0	/	4	0.0	%	0	/	4	0.0	%
	3 時間超 6 時間以下	2	/	5	40.0	%	0	/	5	0.0	%
	6 時間超 12 時間以下	-	/	0	-		-	/	0	-	
	12 時間超 24 時間以下	1	/	2	50.0	%	1	/	2	50.0	%
	24 時間超	2	/	3	66.7	%	0	/	3	0.0	%

2)　投与量

(1)　国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）[資料番号 5.3.5.2-1]

発現時投与量別の有害事象及び副作用の発現例数を投与時期別にそれぞれ表 2.5.5-20，表 2.5.5-21 及び表 2.5.5-22 に示す.

ボーラス期に有害事象が認められた 6 例のうち，4 例は累積投与量 0.1 mg/kg 以下で呼吸抑制と血圧低下が発現し，残り 2 例は累積投与量 0.2 mg/kg 超 0.3 mg/kg 以下で発疹と血圧低下が発現した.

持続静注期に有害事象が認められた 3 例では，0.1 mg/kg/hr 以下，0.1 mg/kg/hr 超 0.2 mg/kg/hr 以下，0.2 mg/kg/hr 超 0.3 mg/kg/hr 以下で 1 例ずつ発現した.

後観察期に有害事象が認められた 3 例のうち 2 例はボーラス期からの移行例であり，持続静注期終了後の後観察期で有害事象が認められた 1 例の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）は減量終了後に発現した.

ボーラス期に副作用が認められた 5 例のうち，累積投与量 0.2 mg/kg 超 0.3 mg/kg 以下で血圧低下が 1 例認められたが，その他の 4 例の副作用は，0.1 mg/kg 以下で発現した.

持続静注期に副作用が認められたのは 0.2 mg/kg/hr 超 0.3 mg/kg/hr 以下で 1 例であった.

後観察期に副作用の発現はなかった.

表 2.5.5-20　ボーラス期の発現時累積投与量別有害事象の発現例数

安全性解析対象例数	21							
発現症状	発現時累積投与量（mg/kg）							合計
	≦0.1	0.1＜≦0.15	0.15＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜≦0.5	0.5＜	
	n							
有害事象	4	0	0	2	0	0	0	6
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	-	-	-	-	-	-	2
呼吸抑制	2	-	-	-	-	-	-	2
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1	-	-	-	1
発疹	-	-	-	1	-	-	-	1
臨床検査	3	-	-	1	-	-	-	4
血圧低下	3	-	-	1	-	-	-	4
副作用	4	0	0	1	0	0	0	5
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	-	-	-	-	-	-	2
呼吸抑制	2	-	-	-	-	-	-	2
臨床検査	3	-	-	1	-	-	-	4
血圧低下	3	-	-	1	-	-	-	4

表 2.5.5-21　持続静注期の発現時投与量別有害事象の発現例数

安全性解析対象例数	3					
発現症状	発現時投与量（mg/kg/hr）					合計
	≦0.1	0.1＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜	
	n					
有害事象	1	1	1	0	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	-	-	-	-	1
発熱	1	-	-	-	-	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	-	1	-	-	-	1
喘鳴	-	1	-	-	-	1
臨床検査	1	1	1	-	-	3
C-反応性蛋白増加	-	1	1	-	-	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1	-	-	1
心拍数増加	1	-	-	-	-	1
副作用	0	0	1	0	0	1
臨床検査	-	-	1	-	-	1
C-反応性蛋白増加	-	-	1	-	-	1

表 2.5.5-22　後観察期の発現時投与量別有害事象の発現例数

安全性解析対象例数	19						
発現症状	ボーラス期からの移行	発現時投与量（mg/kg/hr）					合計
		≦0.1	0.1＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜	
	n						
有害事象	2	1	0	0	0	0	3
皮膚および皮下組織障害	1	-	-	-	-	-	1
発疹	1	-	-	-	-	-	1
感染症および寄生虫症	1	-	-	-	-	-	1
気道感染	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査	-	1	-	-	-	-	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1	-	-	-	-	1
副作用	0	0	0	0	0	0	0

(2)　国内外の文献

発現時投与量別の有害事象及び副作用に関する報告はなかった.

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）［資料番号 5.3.5.4-2］

発現時投与量別の有害事象及び副作用の発現例数を投与時期別にそれぞれ表 2.5.5-23，表 2.5.5-24 及び表 2.5.5-25 に示す．なお，持続静注期に副作用は発現しなかった．

表 2.5.5-23　ボーラス期の発現時累積投与量別有害事象及び副作用の発現例数

安全性解析対象例数	35						
発現症状	発現時累積投与量（mg/kg）						
	≦0.15	0.15＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜≦0.5	0.5＜	合計
有害事象	2	1	0	0	0	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	-	-	-	-	-	1
発熱	1	-	-	-	-	-	1
胃腸障害	-	1	-	-	-	-	1
嘔吐	-	1	-	-	-	-	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	-	-	-	-	-	1
呼吸抑制	1	-	-	-	-	-	1
副作用	2	0	0	0	0	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	-	-	-	-	-	1
発熱	1	-	-	-	-	-	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	-	-	-	-	-	1
呼吸抑制	1	-	-	-	-	-	1

表 2.5.5-24　持続静注期の発現時投与量別有害事象の発現例数

安全性解析対象例数	12					
発現症状	発現時投与量（mg/kg/hr）					
	≦0.1	0.1＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜	合計
有害事象	2	1	1	0	0	4
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1	1	-	-	2
発熱	-	1	-	-	-	1
腫脹	-	-	1	-	-	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	-	-	-	-	1
鼻出血	1	-	-	-	-	1
臨床検査	1	-	-	-	-	1
C-反応性蛋白増加	1	-	-	-	-	1

表 2.5.5-25　後観察期の発現時投与量別有害事象及び副作用の発現例数

安全性解析対象例数	28						
発現症状	ボーラス期からの移行	発現時投与量（mg/kg/hr）					合計
		≦0.1	0.1＜≦0.2	0.2＜≦0.3	0.3＜≦0.4	0.4＜	
有害事象	4	1	0	0	0	0	5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	-	-	-	-	-	1
発熱	1	-	-	-	-	-	1
皮膚および皮下組織障害	1	-	-	-	-	-	1
発疹	1	-	-	-	-	-	1
代謝および栄養障害	1	-	-	-	-	-	1
低ナトリウム血症	1	-	-	-	-	-	1
感染症および寄生虫症	-	1	-	-	-	-	1
気管支炎	-	1	-	-	-	-	1
臨床検査	2	1	-	-	-	-	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	-	-	-	-	1
C-反応性蛋白増加	1	-	-	-	-	-	1
単球数増加	-	1	-	-	-	-	1
副作用	2	0	0	0	0	0	2
皮膚および皮下組織障害	1	-	-	-	-	-	1
発疹	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査	1	-	-	-	-	-	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	-	-	-	-	1

3) 前治療薬の有無による有害事象の発現頻度

(1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）[資料番号 5.3.5.2-1]

前治療薬の有無による有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-26 に示す.

前治療薬の有無による有害事象発現頻度は，なしで 12 例のうち 6 例（50.0%），ありで 9 例のうち 6 例（66.7%），副作用発現頻度は，なしで 12 例のうち 2 例（16.7%），ありで 9 例のうち 4 例（44.4%）であった.

表 2.5.5-26　前治療薬の有無による有害事象及び副作用発現頻度

安全性解析対象例数		21			
		有害事象		副作用	
		発現例/対象例	(%)	発現例/対象例	(%)
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし	6/12	50.0%	2/12	16.7%
	あり	6/9	66.7%	4/9	44.4%

(2) 国内外の文献

前治療薬の有無別の有害事象及び副作用の発現頻度に関する報告はなかった.

(3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.4-2]

前治療薬としてジアゼパムの投与の有無による有害事象及び副作用発現頻度を表 2.5.5-27 に示す.

有害事象発現頻度は，なしで 15 例中 3 例（20.0%），ありで 20 例中 10 例（50.0%），副作用発現頻度は，なしで 15 例中 1 例（6.7%），ありで 20 例中 2 例（10.0%）であった.

表 2.5.5-27　前治療薬（ジアゼパム投与）の有無による有害事象及び副作用発現頻度

安全性解析対象例数		35			
		有害事象		副作用	
		発現例/対象例	(%)	発現例/対象例	(%)
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし（対象 II）	3/15	20.0%	1/15	6.7%
	あり（対象 I）	10/20	50.0%	2/20	10.0%

4) 外因性要因による影響のまとめ

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，治験薬投与までの経過時間で有害事象及び副作用の発現に偏りはみられなかった.

国内外文献においては，治療までの時間が長いことにより死亡したとの報告があった.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）において，治療開始までに要した時間が 1 時間を超えた場合，1 時間以内より有害事象の発現率は高率であった.

その他の外因性要因において，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302），国内外文献及び小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）で大きな違いはみられなかった.

以上より，ミダゾラムの安全性に対し一定の傾向はみられず，外因性要因による大きな影響はないものと考えられる.

2.5.5.7　市販後のデータ

1) 国内市販後データ

(1) 使用成績調査

本剤は，国内では 2014 年 9 月に「てんかん重積状態」の適応で承認されている．市販後は，日常診療下において本剤を「てんかん重積状態」に対して使用した患者を対象に使用成績調査を実施し，2014 年 12 月から 2016 年 12 月までに，127 施設から 828 例が登録され，828 例分の調査票を収集し，調査を終了した．

調査票を回収した 828 例のうち，契約，プロトコール違反等の 4 例，その他 1 例の計 5 例を除外した 823 例を安全性解析対象とした．

副作用は安全性解析対象 823 例中 64 例 83 件に認められ，副作用発現症例率は 7.8%であった．なお，15 歳以上の成人は，安全性解析対象 823 例中 102 例であり，うち 12 例に副作用が認められ，副作用発現症例率は 11.8%であった．

2 例以上発現した副作用は，「呼吸抑制」11 例，「酸素飽和度低下」10 例，「血圧低下」8 例，「傾眠」6 例，「舌根沈下」4 例，「呼吸障害」3 例，「落ち着きのなさ」，「低血圧」，「無呼吸」，「呼吸不全」，「発疹」，「発熱」の各 2 例であった．1 症例において 2 件発現した「傾眠」を除き，いずれも 1 症例あたり 1 件の発現であった．なお，成人において発現した副作用は，「血圧低下」3 例，「傾眠」，「低血圧」，「呼吸抑制」，「酸素飽和度低下」の各 2 例，「てんかん」，「嘔吐」，「心停止」，「低換気」，「誤嚥性肺炎」各 1 例であり，このうち高齢者での発現は，「血圧低下」3 例，「心停止」1 例であった．

重篤症例は，「呼吸抑制」5 例，「血圧低下」3 例，「心停止」，「低血圧」，「無呼吸」，「気管支痙攣」，「低換気」，「誤嚥性肺炎」，「呼吸異常」，「呼吸性アシドーシス」，「呼吸不全」，「喘息発作重積」，「喘鳴」，「呼吸補助筋の動員」，「酸素飽和度異常」の各 1 例であり，「呼吸抑制」による死亡の 1 例を除きいずれも回復・軽快した．なお，成人において発現した重篤な副作用は「呼吸抑制」，「血圧低下」各 2 例，「心停止」，「低血圧」，「低換気」，「誤嚥性肺炎」の各 1 例であった．

(2) 国内自発報告

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重篤な副作用は，10 例発現した．その内訳を表 2.5.5-28 に示す．

「呼吸障害」2 例，「呼吸停止」，「敗血症性ショック」，「播種性血管内凝固」，「誤嚥性肺炎」，「急性腎障害」各 1 例の転帰は不明であった．その他の事象の転帰は，いずれも回復又は軽快であった．

使用上の注意から予測できない副作用は「敗血症性ショック」，「播種性血管内凝固」，「失見当識」，「呼吸補助筋の動員」，「誤嚥性肺炎」，「喘鳴」，「横紋筋融解症」，「急性腎障害」，「低体温」の各 1 例であった．

なお，重篤な副作用のうち，「呼吸補助筋の動員」，「喘鳴」の 2 事象，「敗血症性ショック」，「播種性血管内凝固」，「呼吸停止」，「誤嚥性肺炎」，「横紋筋融解症」，「急性腎障害」，「肝酵素上昇」の 7 事象はそれぞれ同一症例において発現している．

表 2.5.5-28　国内市販後自発報告　重篤副作用

器官別大分類	副作用名	n
感染症および寄生虫症	* 敗血症性ショック	1
血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	1
精神障害	* 失見当識	1
神経系障害	意識変容状態	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸障害	2
	呼吸停止	2
	* 呼吸補助筋の動員	1
	呼吸抑制	1
	* 誤嚥性肺炎	1
	* 喘鳴	1
筋骨格系および結合組織障害	* 横紋筋融解症	1
腎および尿路障害	* 急性腎障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	* 低体温	1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	肝酵素上昇	1

*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version (23.0)

2) 海外市販後データ

承認日（2014 年 9 月 26 日）から 2020 年 3 月 31 日までに海外自発報告で入手した副作用は 110 例で発現しており，重篤な副作用は 64 例での発現であった.

重篤な副作用のうち，報告が多い事象は「低血圧」19 例，「過敏症」7 例，「アナフィラキシー反応」，「トランスアミナーゼ上昇」各 5 例，「呼吸不全」，「無呼吸」各 4 例などであった．器官別大分類では，血管障害 20 例，呼吸器，胸郭および縦隔障害 17 例，免疫系障害 12 例などの事象が多く報告された.

死亡例は 3 例報告された.

2.5.5.8　安全性の概括評価のまとめ

本剤の安全性を検討した結果，以下のことが示された．

1) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において有害事象の発現率は 57.1%（12/21 例）であり，最も多く発現した有害事象は血圧低下の 4 例（19.0%），次いで便秘，呼吸抑制，発疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加が各 2 例（9.5%）であった．副作用の発現率は 28.6%（6/21 例）であり，血圧低下が 4 例（19.0%）と最も多く，便秘，呼吸抑制が各 2 例（9.5%）であった．重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡はなかった．
2) 国内外の文献 7 報でミダゾラムが投与された総例数は 151 例であり，このうち 5 報で計 26 例の死亡例が報告されているが，死亡時の投与量等，個々の詳細については不明であった．
3) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では呼吸抑制が 2 例（9.5%）にみられ，いずれも程度は中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないと判定された．
4) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では血圧低下が 4 例（19.0%）にみられ，いずれも程度は中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないと判定された．
5) 海外臨床試験（Masapu ら，2018）において，ミダゾラムを投与された 12 例のうち 1 例に血圧低下がみられた．また，国内臨床研究（西山，2017）では，ミダゾラムと他剤を併用された 22 例のうち 2 例（9.1%）で昇圧剤を必要とする血圧低下がみられたが，ミダゾラムを単独投与された 28 例ではみられなかった．
6) 国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，臨床検査値及び心電図，バイタルサイン及び酸素飽和度，注射部位の所見は各評価時期で問題となる変化はみられなかった．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

てんかん重積状態はてんかんのみならず，脳血管障害や脳炎などの急性期疾患に伴うけいれん重積状態も含まれる．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．

2.5.6.1.2　現行の治療

成人のてんかん重積状態を主な対象とした国内の治療ガイドラインでは，本剤と同じ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注が第 1 段階の治療法として推奨されている．

一方，本剤の用法・用量が承認されている小児科領域においては，本剤又はジアゼパムの静注が第一選択薬として推奨されている．実際に，2015 年度の小児（15 歳未満）のけいれん時に使用された注射剤として，ミダゾラム（本剤又は既存のミダゾラム製剤の適応外使用）が最多であったことが報告されている [35)]．

したがって，成人のてんかん重積状態に対する本剤の適切な用法・用量が設定されれば，成人を対象とした治療においても本剤がジアゼパム及びロラゼパムと並びてんかん重積状態の第 1 段階の治療において第一選択薬の一つに位置付けられる可能性が考えられる．

2.5.6.2　ベネフィット

1) 高いけいれん発作抑制効果

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，本剤のボーラス投与後のけいれん発作消失率は 100%（21/21 例）であり，帰無仮説をけいれん発作消失率 40.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定において有意な結果であった（$p<0.001$）.

また，海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，20 例全例において発作消失が認められ，国内臨床研究（西山，2017）では，脳出血，脳挫傷手術後患者 50 例のけいれんに対して 47 例（94.0%）で発作が消失した.

以上より，ミダゾラムは成人のけいれん性てんかん重積状態に対し，高いけいれん発作抑制効果を有することが示された.

2) けいれん発作抑制効果の即効性

成人のてんかん重積状態を対象とした国内外の治療ガイドラインでは，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注が第 1 選択薬として推奨されていることが多い．これは，ベンゾジアゼピン系薬剤がいずれも即効性であることが大きな理由の一つである．ミダゾラム注射液は水溶性であるが，体内の生理的 pH では脂溶性になり，脳血管関門を速やかに通過するため，極めて即効性である [36].

ミダゾラムのボーラス投与後に発作消失までに要した時間は，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において発作が消失した 21 例では 9.6 ± 17.0 分（Mean ± SD），中央値は 3.0 分であり，海外臨床試験（Galvin ら，1987）ではボーラス投与を実施した 19 例全例で 1 分以内に発作が消失した.

成人及び小児のてんかん重積状態に対してロラゼパム静注を行った国内の報告において，初回投与終了後 10 分以内，初回又は 2 回目投与終了後 10 分以内に発作が消失した患者の投与終了後から発作が消失するまでの時間（Mean ± SD）はそれぞれ 2.7 ± 3.27 分，2.4 ± 3.18 分，中央値はそれぞれ 1.0 分，1.0 分であり [37]，本剤と大きな違いはなかった.

したがって，成人のけいれん性てんかん重積状態の治療に対するミダゾラムの効果発現までの時間は，他の第一選択薬とされるベンゾジアゼピン系薬剤と大きく変わらないと考えられる.

以上より，ミダゾラムは成人のけいれん性てんかん重積状態に対する即効性を有することが示された.

3) 持続静注による効果の維持

ミダゾラムは，消失半減期が 1.82～2.68 時間（日本人の健康成人男子）と短く[17]，ボーラス投与のみによるけいれん発作抑制効果の持続は 3～4 時間と短い[36]．しかし，酸性で水溶性となるその液性から，安全性に問題のある溶剤を添加する必要がなく持続静注が可能である．したがって，ボーラス投与に引き続き持続静注を行うことにより長期間安定したけいれん抑制効果を維持することが可能となる．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，ミダゾラムのボーラス投与後に持続静注を実施された 3 例中 1 例（33.3%）でけいれん発作の消失が 24 時間維持された．

海外臨床試験におけるミダゾラム持続静注投与のけいれん発作消失維持率は，比較試験（Masapu ら，2018）では 25.0%（3/12 例），非盲検試験 3 報（Ulvi ら，2002，Narayanan ら，2007，Dennis ら，2002）ではそれぞれ 94.7%（18/19 例），80.0%（16/20 例），57.1%（4/7 例）であった．また，国内臨床研究（西山，2017）では，ミダゾラムを持続静注された 10 例全例でけいれん発作の消失が維持された．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）でボーラス投与後に持続静注期に移行した 3 例において，けいれん発作の再発の可能性があると判断された理由は，1 例が過去の治療において，けいれん発作消失後の経過観察中にけいれん発作が再燃したことがあるため，2 例が最終的にボーラス投与でけいれん発作が消失するも，発作消失までにけいれん発作再発を繰り返したためであった．したがって，患者の過去の治療経過や，患者の状態などを考慮した上で，本剤の持続静注が施行されることが望まれる．

なお，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）で，ボーラス投与でけいれん発作が消失した後に持続静注期に移行した症例が 14.3%（3/21 例）と少数であったのは，本治験における開始用量，増量条件，他剤使用条件等の規定に則することが難しかったことが一因と考えられる．

以上より，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）でボーラス投与後に持続静注期に移行した症例は少なかったものの，海外臨床試験からも，成人のけいれん性てんかん重積状態に対するミダゾラムの持続静注の発作抑制維持効果が示された．

4) 非けいれん性てんかん重積状態に対する有効性

「てんかん診療ガイドライン 2018」[11]では，「けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか」との問いに対し，けいれん性てんかん重積状態での治療フローチャートを示した上で，「非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じる」とされている．

国内第 III 相試験で対象としなかった非けいれん性てんかん重積状態に対する有効性については，海外臨床試験（Narayanan ら，2007，及び Dennis ら，2002）で，ミダゾラムのボーラス投与後の持続静注によりそれぞれ 20 例のうち 19 例（95.0%），及び 7 例のうち 4 例（57.1%）で発作性放電の消失が認められた．また，海外臨床研究（Claassen ら，2001）では，ミダゾラムが持続静注された 33 例のうち 28 例（85.0%）で少なくとも 24 時間発作消失が維持された．

このように，ミダゾラムは成人のけいれん性てんかん重積状態のみならず，非けいれん性てんかん重積状態に対しても発作抑制効果を有することが示唆された．

2.5.6.3　リスク

1) 呼吸器系の抑制

ベンゾジアゼピン系薬剤は呼吸中枢を抑制することが知られており，ミダゾラムについても副作用として呼吸抑制が報告されている．

また，対象であるてんかん重積状態では，強直間代発作などが持続する場合は，激しい筋収縮のために無呼吸を生じており，治療薬投与前から呼吸抑制があることが想定されるため，本剤の呼吸抑制作用は重要なリスク因子であると考えられる．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では呼吸抑制が 2 例（9.5%）にみられ，いずれも重篤性・程度は非重篤・中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないとされた．処置として気管挿管を要した症例はなく，酸素療法又は人工呼吸管理によっていずれも回復した．

2) 循環器系の抑制

ミダゾラムは血圧下降作用を有することが知られており，血圧低下はてんかん重積状態の治療上，重要なリスク因子と考えられる．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では血圧低下が 4 例（19.0%）に認められ，いずれも重篤性・程度は非重篤・中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないと判定された．処置として昇圧剤の投与を要したのは 1 例であり，その他の 3 例は下肢挙上及び/又は生理食塩水等の輸液投与によって回復した．

海外臨床試験（Masapu ら，2018）では，12 例の難治てんかん重積状態者にミダゾラムを投与し，1 例（8.3%）に血圧低下がみられた．また，国内臨床研究（西山，2017）では，ミダゾラムと他剤を併用された 22 例のうち 2 例（9.1%）で昇圧剤を必要とする血圧低下がみられたが，ミダゾラムを単独投与された 28 例ではみられなかった．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は，成人のてんかん重積状態に対して高い発作抑制効果と即効性を有することが示された．国内での成人のてんかん重積状態に対する第一選択薬はジアゼパム又はロラゼパムの静注とされているが，本剤はこれらと同様にてんかん重積状態の初期治療に必要な要件を満たすと考えられる．

ジアゼパムは，けいれん抑制効果の持続が 20 分と短く[38]，希釈性が悪いため，持続静注によるけいれん抑制効果維持には適していない．このため，ジアゼパム静注後にけいれん抑制効果を持続させるためには，効果持続時間の長いホスフェニトイン/フェニトイン又はフェノバルビタールをジアゼパム静注後に投与する必要がある．また，近年承認されたロラゼパム静注は，半減期が長く効果が長時間維持されるため，ロラゼパム静注の単剤投与は，ジアゼパムとホスフェニトイン/フェニトインの併用投与又はジアゼパムとフェノバルビタールの併用投与と同等の効果があるとされるが，投与中止後の患者の覚醒に時間を要することがある．

本剤は，ボーラス投与を行った後に持続静注ができるためジアゼパムと異なり，初期治療に用いた薬剤でシームレスに再発予防を目的とした治療に移行することができる．さらに，ミダゾラムはその半減期の短さから，薬剤が無効の場合に時間を浪費することなく，他の薬剤（バルビツール系薬剤等による全身麻酔）に切り替えることができる点[11]，投与中止後の患者の覚醒が約 4 時間と速い点[39]など，ジアゼパム及びロラゼパムにはない利便性を有する．

一方，呼吸器系の抑制と循環器系の抑制に関して，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では本剤の持続静注投与中には生体情報モニタ等を用いてバイタルサイン，酸素飽和度，心電図を継続的に観察することとした結果，大きな問題はみられなかった．したがって，添付文書において，「呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること．」と注意喚起することで市販後のリスクは管理可能であると考える．

以上より，成人のてんかん重積状態に対して高い発作抑制効果と即効性を有する本剤は，成人のてんかん重積状態の第 1 段階の治療において，ジアゼパム及びロラゼパムに加え新たな選択肢になり得るものであり，また，ホスフェニトイン/フェニトイン，フェノバルビタール静注等のように持続静注により発作抑制効果を長時間維持できることから，成人のてんかん重積状態の第 2 段階の治療においても新たな選択肢を与えるものである．

2.5.7 参考文献

1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus -Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.

2) Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurol. 2007;6(4):329-39.

3) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996;46(4):1029-35.

4) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. Epilepsy Res. 2011;96(1-2):89-95.

5) 森山 陽子, 林 北見, 松尾 映未由, 渡邊 肇子, 白戸 由理, 本田 隆文, 他. 小児のてんかん重積状態の疫学調査. 日本小児科学会雑誌. 2014;118(9):1336-41.

6) Celesia GG. Modern concepts of status epilepticus. JAMA. 1976;235(15):1571-4.

7) Dunne JW, Summers QA, Stewart-Wynne EG. Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in an adult general hospital. Q J Med. 1987;62(238):117-26.

8) Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. J Neurosci. 2005;25(34):7724-33.

9) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993;270(7):854-9.

10) Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. Epilepsia. 2010;51(10):2159-67.

11) 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.

12) 第 2 部 各論 (CQ1-8) . In: 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編. 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社; 2017. p. 18-52.

13) AF-0901 医薬品[redacted]相談記録（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）.

14) 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.

15) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001;345(9):631-7.

16) Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA. 1983;249(11):1452-4.

17) 花岡 一雄, 田上 恵, 稲田 豊, 山村 秀夫. Midazolam の臨床薬理学的検討 - 第 1 相試験 - . 臨床薬理. 1983;14:573-91.

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

19) Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:653-61.

20) Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. Br J Clin Pharmacol. 1983;16:43S-49S.

21) Clausen TG, Wolff J, Hansen PB, Larsen F, Rasmussen SN, Dixon JS, et al. Pharmacokinetics of midazolam and α-hydroxy-midazolam following rectal and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457-63.

22) Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357-62.

23) Bell DM, Richards G, Dhillon S, Oxley JR, Cromarty J, Sander JWAS, et al. A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1991;10:183-90.

24) MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. Gut.1986;27:190-5.

25) Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(4):355-7.

26) [redacted]. AF-0901 の第 III 相臨床試験－てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－　治験総括報告書 [AF-0901-0301].

27) 皆川 公夫, 渡邊 年秀. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の薬物動態学的検討（予報）. 脳と発達. 2006;38(4):301-3.

28) Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, et al. 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.

29) Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 1989;37(3):267-72.

30) Mathews HML, Carson IW, Lyons SM, Orr IA, Collier PS, Howard PJ, et al. A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth. 1988;61:302-7.

31) Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CRJC. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. Br J Clin Pharmacol. 2008;66(4):529-38.

32) Hughes J, Gill AM, Mulhearn H, Powell E, Choonara I. Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children. Ann Pharmacother. 1996;30(1):27-30.

33) Salonen M, Kanto J, Iisalo E, Himberg JJ. Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. Anesth Analg. 1987;66(7):625-8.

34) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. Neurology. 2001;57:1036-42.

35) 星出 まどか, 是松 聖悟, 宮田 理英, 三牧 正和, 村松 一洋, 宮本 雄策, 他. 静注用抗けいれん薬の安全使用に関する調査. 脳と発達. 2019; 51(1): 15-8.

36) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. Clin Pharmacokinet. 1998;35(1):37-47.

37) 大塚 頌子, 中里 信和, 中水流 嘉臣, 寺田 道徳. てんかん重積状態あるいはてんかん発作頻発状態の患者を対象としたロラゼパム静脈内投与時の有効性と安全性の検討. Brain Nerve. 2019;71(8):901-10.

38) Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(6):640-7.

39) 皆川 公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. てんかん研究. 2005;23(1):2-13.