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）

2.7.3　臨床的有効性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.3.3.1　試験対象集団 43
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 47
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.4.1　臨床成績 56
2.7.3.4.2　推奨用法・用量に関する教科書等の情報 60
2.7.3.4.3　推奨用法・用量のまとめ 68
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 69
2.7.3.6　付録 72

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
95%CI	95%Confidence Interval	95%信頼区間
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
NICU	Neurological Intensive Care Unit	神経学的集中治療室
Q1	1st quartile	第 1 四分位数
Q3	3rd quartile	第 3 四分位数
SD	Standard Deviation	標準偏差
STESS	Status Epilepticus Severity Score	-

-：該当なし

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

1)　有効性評価に用いた国内臨床試験及び国内外の参考文献資料

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一覧を表 2.7.3.1-1 に示す.

本項では，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の成績を有効性の評価資料とした.

また，評価資料として外挿可能な臨床試験は国内外で実施されていないため，表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示す手順に従い抽出した国内外の文献を参考資料とした.

表 2.7.3.1-1　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	ボーラス静注： 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］ ボーラス静注： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス静注： 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］ ボーラス静注： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス静注： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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

なお，国内外の公表文献の検索方法及び抽出基準を以下に示す.

2) 国内の公表文献

国内の公表文献の検索方法を表 2.7.3.1-2 に示す.

表 2.7.3.1-2　国内文献の検索方法

データベース	医学中央雑誌
文献発行年	1983 年以降
検索実施日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
検索式	(((((Midazolam/TH or ミダゾラム/AL)) and (((けいれん性発作/TH or けいれん/AL)) or ((てんかん/TH or てんかん/AL))))) and (PT=症例報告・事例除く)) and (CK=成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～))

上記条件に該当した 34 件から以下の抽出基準をすべて満たす 1 報を国内文献の参考資料とした．なお，該当の 1 報（西山，2017）の対象は脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんであり，てんかん重積状態が対象ではないが，ミダゾラムの抗けいれん作用を示すため，参考資料とした.

＜国内文献の抽出基準＞

(1) 抗けいれん作用を目的としてミダゾラムの静注投与が行われているもの.
(2) 20 歳以上の患者が主な対象とされているもの.
(3) ミダゾラム静注単独での有効性が評価されているもの.

3) 海外の公表文献

海外の公表文献の検索方法を表 2.7.3.1-3 に示す.

表 2.7.3.1-3　海外文献の検索方法

データベース	EMBASE.com
文献発行年	1974 年以降
検索実施日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
検索式	(('midazolam'/exp OR midazolam) AND (epilepsy OR convulsion OR seizure)) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) NOT (retrospective_study OR case_report)

上記条件に該当した 510 件から以下の抽出基準をすべて満たす 6 報を海外文献の参考資料とした.

＜海外文献の抽出基準＞

(1) ミダゾラムの静注投与が行われているもの.
(2) 20 歳以上の患者が主な対象とされているもの.
(3) 対象が「status epilepticus」であると明記されているもの.
(4) 前方視的研究で，ミダゾラム静注単独での有効性が評価されているもの.
(5) 英語の論文.

以上，国内で実施された 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第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）の報告書を評価資料とし，国内文献 1 報，海外文献 6 報及び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（AF-0901-0301 試験）の報告書を参考資料とした.

なお，「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」では，上記の評価資料及び参考資料に加え，国内外のガイドライン，総説文献，教科書等も引用した.

4) 国内第 III 相試験及び海外臨床試験の実施計画

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の実施計画は，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）を参考に，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言の結果を踏まえ作成した．評価資料並びに海外臨床試験の実施計画について以下に示す．

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

本治験は，米国てんかん学会のガイドライン[1)]において，「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で同じであり，年齢によって治療アルゴリズムが異なるわけではない」とされていること，また国内で用いられているてんかん重積状態に対する治療薬の成人用量と小児用量に大きな違いはないこと等から，AF-0901-0301 試験と同様の治験デザインとした．

目的は，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，AF-0901 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，有効性及び安全性について検討することとし，非盲検・非対照の多施設共同試験を実施した．

対象は，同意取得時の年齢が 15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者で，てんかん重積状態とは「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」とし（ILAE，1981）[2)]，けいれん発作［明瞭な（overt）運動症状とし，微細な（subtle）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した（ILAE，2015）[3)]．

また，急性症候性発作が重積化した場合も含み，発作が持続している状態を「連続型」，短い発作を反復する状態を「群発型」とした．

有効性の主要評価項目はボーラス最終投与後の発作消失の有無とし，ボーラス期のけいれん発作消失の判定基準は，「投与終了後 10 分以内に発作が消失し，投与終了後 30 分まで発作が再発しない」と定義した．

用法・用量は，ボーラス投与では，初回投与量を 0.15 mg/kg（慎重投与が必要な場合は，0.1 mg/kg，投与速度については緩徐に投与），追加投与量は 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg，最大累積投与量は 0.6 mg/kg とし，持続静注では，開始量を 0.1 mg/kg/hr（慎重投与が必要な場合は，0.05 mg/kg/hr），最大投与量は 0.4 mg/kg/hr，増量幅は 0.05～0.1 mg/kg/hr，持続静注へ移行した場合の後観察期の減量時では 0.05～0.1 mg/kg/hr ずつ減量することとした．

症例数については，小児を対象とした国内第 III 相臨床試験（AF-0901-0301 試験）のボー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（95%CI）下限値（72.5%）を参考に，当該治験におけるけいれん発作消失率の期待値を 72.5%と設定した．また，成人のてんかん重積状態に対するジアゼパム又はロラゼパムの治療効果を示した海外臨床試験 5 報[4)-8)]のうち，ジアゼパムの発作消失率の下限値を参考に，本治験におけるけいれん発作消失率の閾値を 40.0%と設定した．

以上より，帰無仮説として閾値 40.0%，期待値 72.5%，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 20 例とした.

主要評価項目の解析方法については，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.

(2) 海外臨床試験

海外で実施された臨床試験の実施計画について表 2.7.3.1-4 に示す.

表 2.7.3.1-4　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］ ボーラス静注： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス静注： 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］ ボーラス静注： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス静注： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス静注： 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為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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

評価資料である 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した国内第 III 相試験，参考資料である海外臨床試験，及び国内臨床研究の結果を以下に示す．

参考資料である海外臨床試験のうち 2 報（Narayanan ら，2007），（Dennis ら，2002）は非けいれん性てんかん重積状態，国内臨床研究の 1 報（西山，2017）は脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんが対象であった．この 3 報を除き，いずれも成人のけいれん性てんかん重積状態を対象にミダゾラム投与したものであった．なお，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）の結果については 2.7.6.9 項に記載する．

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

(1)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す．

21 例に治験薬がボーラス投与され，このうち 3 例が持続静注期に移行した．持続静注期では 2 例が中止し，後観察期にはボーラス期のみの 18 例と持続静注期からの 1 例の計 19 例が移行した．後観察期では 9 例（ボーラス投与のみ：8 例，持続静注期移行：1 例）が中止し，治験全体として完了例は 10 例，中止例は 11 例（持続静注期：2 例，後観察期：9 例）であった．中止例を含む全例が追跡期へ移行し，追跡期での中止例はなかった．

治験薬を投与された 21 例全例が有効性解析対象となった．

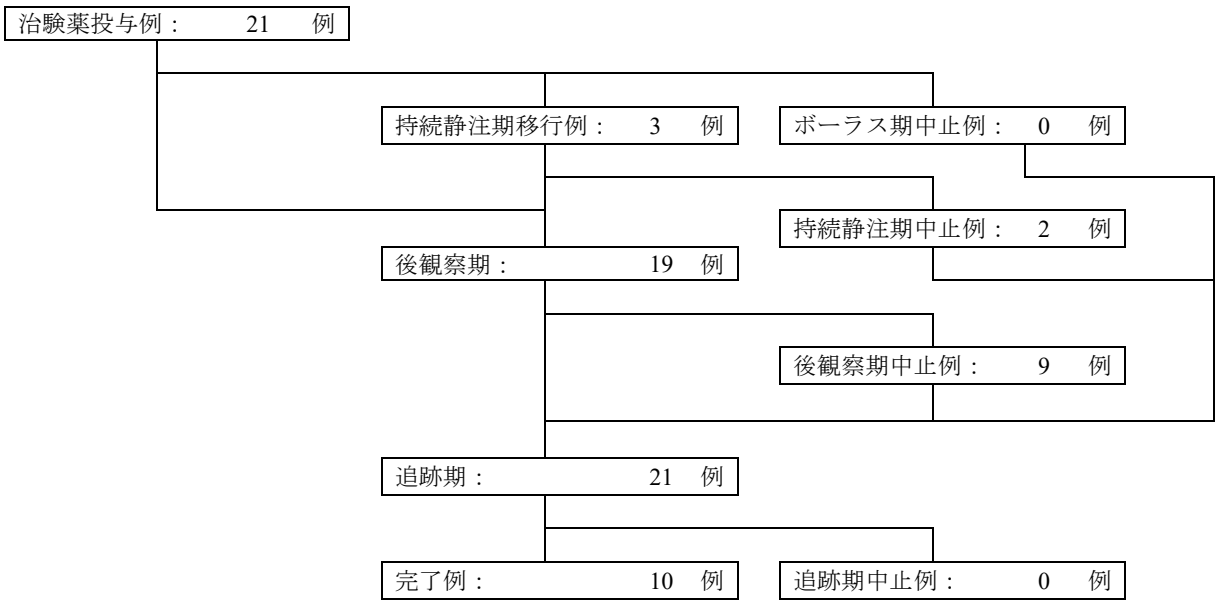


図 2.7.3.2-1　症例の内訳

(2) 患者背景

患者背景を表 2.7.3.2-1 に示す.

性別は男性が 9 例（42.9%）女性が 12 例（57.1%）と女性がやや多く，年齢は 62.90 ± 19.49 歳［平均（Mean）±標準偏差（SD），以下同様］，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する症例は 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 2.7.3.2-1　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 2.7.3.2-1　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)

(3) 投与量

各評価時期における治験薬の投与量を表 2.7.3.2-2 に示す.

ボーラス期の初回投与量は 0.121 ± 0.025 mg/kg，初回ボーラス投与の投与速度は 4.228 ± 3.781 mg/分，追加 1 回あたりの投与量は 0.138 ± 0.025 mg /kg，累積投与量は 0.162 ± 0.119 mg /kg であった．なお，高齢者あるいは呼吸が不安定であるなどの理由で，安全性の観点から初回ボーラス投与量が 0.15 mg/kg ではなく 0.10 mg/kg が投与された症例は 21 例中 12 例であった.

持続静注期の開始時投与量は，全例（3 例）で 0.100 mg/kg/hr であった．そのうち，2 例は発作が再発し増量したが，1 回あたりの平均漸増量は 2 例とも 0.050 mg/kg/hr であった．また全例の持続静注の最終投与量は 0.200 ± 0.100 mg/kg/hr であった.

持続静注期に移行し，後観察期で減量を行った 1 例の 1 回あたりの平均漸減量は 0.050 mg/kg/hr であった.

表 2.7.3.2-2　各評価時期における投与量

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Min	Max
ボーラス期	初回ボーラス投与量（mg/kg）	21	0.121	0.025	0.100	0.10	0.15
	初回ボーラス投与速度（mg/分）	21	4.228	3.781	1.838	0.18	12.30
	追加 1 回あたりの平均投与量（mg/kg）	4	0.138	0.025	0.150	0.10	0.15
	ボーラス期最終投与量（mg/kg）	21	0.119	0.025	0.100	0.10	0.15
	累積投与量（mg/kg）	21	0.162	0.119	0.100	0.10	0.60
持続静注期	開始時投与量（mg/kg/hr）	3	0.100	0.000	0.100	0.10	0.10
	1 回あたりの平均漸増量（mg/kg/hr）	2	0.050	0.000	0.050	0.05	0.05
	持続静注期最終投与量（mg/kg/hr）	3	0.200	0.100	0.200	0.10	0.30
後観察期 [a]	1 回あたりの平均漸減量（mg/kg/hr）	1	0.050	-	0.050	0.05	0.05

a) 持続静注期へ移行しなかった症例は除く

(4) 主要評価項目

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率を表 2.7.3.2-3 に示す.

けいれん発作消失率は 100.0%（21/21 例），95%CI は 83.9～100.0%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）.

表 2.7.3.2-3　ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率

n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率（%）	95%CI		p 値 [a]
			下限	上限	
21	21	100.0	83.9	100.0	<0.001

a) 帰無仮説を発作消失率 40.0%としたときの一標本の割合（2 項分布）の検定

(5) 副次的評価項目

a) 治療最終評価

l) 治療最終評価におけるけいれん発作消失率

治療最終評価（ボーラス期のみの場合は，ボーラス期最終評価，持続静注期へ移行した場合は，持続静注期最終評価）における発作消失率を表 2.7.3.2-4 に示す.

治療最終評価におけるけいれん発作消失率は 90.5%（19/21 例），95%CI は 69.6～98.8%であった.

表 2.7.3.2-4　治療最終評価におけるけいれん発作消失率

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
21	19	90.5	69.6	98.8

II) 治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率を表 2.7.3.2-5 に示す.

治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率は，いずれの背景因子においても高く，大きな差はみられなかった.

表 2.7.3.2-5　治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

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	19	90.5	69.6	98.8
性別	男性	9	9	100.0	66.4	100.0
	女性	12	10	83.3	51.6	97.9
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	2	50.0	6.8	93.2
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	47.8	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	54.1	100.0
てんかん重積状態の発作型分類	部分発作	17	15	88.2	63.6	98.5
	二次性全般化発作	13	11	84.6	54.6	98.1
	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
重積型	連続型	7	6	85.7	42.1	99.6
	群発型	14	13	92.9	66.1	99.8
てんかん，急性症候性発作	てんかん	19	17	89.5	66.9	98.7
	てんかん症候群分類					
	症候性部分てんかん	12	11	91.7	61.5	99.8
	その他部分てんかん	4	3	75.0	19.4	99.4
	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	11	91.7	61.5	99.8
	あり	7	6	85.7	42.1	99.6
	発熱	2	2	100.0	15.8	100.0
	断薬後	1	0	0.0	0.0	97.5
	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
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	1	50.0	1.3	98.7
	12 時間超 24 時間以下	0	-	-	-	-
	24 時間超	1	0	0.0	0.0	97.5

b) ボーラス期

I) 初回又は追加投与ごとの評価におけるけいれん発作消失率

ボーラス投与ごとのけいれん発作消失率を表 2.7.3.2-6 に示す.

初回ボーラス投与でのけいれん発作消失率は 81.0%（17/21 例），95%CI は 58.1～94.6%であり，初回ボーラス投与で高いけいれん発作消失率が認められた.

追加投与を行った症例の 75.0%（3/4 例）は追加投与 1 回目で発作は消失し，残り 1 例は追加投与 3 回目で発作は消失した.

表 2.7.3.2-6　ボーラス投与ごとのけいれん発作消失率

ボーラス投与回	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
初回ボーラス投与	21	17	81.0	58.1	94.6
追加ボーラス投与 1 回目	4	3	75.0	19.4	99.4
追加ボーラス投与 2 回目	1	0	0.0	0.0	97.5
追加ボーラス投与 3 回目	1	1	100.0	2.5	100.0

II) ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率

ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率を表 2.7.3.2-7 に示す.

累積投与量別の累積けいれん発作消失率は 0.15 mg/kg 以下で 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下で 95.2%（20/21 例）であった．また，1 例は，最高累積投与量 0.6 mg/kg により，けいれん発作が消失した.

なお，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と判断された 12 例は，初回ボーラス投与量 0.1 mg/kg でけいれん発作が消失した.

表 2.7.3.2-7　ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率

累積投与量（mg/kg）	n	累積けいれん発作消失例数	累積けいれん発作消失率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	21	12	57.1	34.0	78.2
≦0.15	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.2	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.3	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.4	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.5	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.6	21	21	100.0	83.9	100.0

III) ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率

ボーラス期最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率を表 2.7.3.2-8 に示す.

ボーラス期最終評価時において全例でけいれん発作が消失していたため，背景因子によるけいれん発作消失率に差はみられなかった.

表 2.7.3.2-8 ボーラス期最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

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
性別	男性	9	9	100.0	66.4	100.0
	女性	12	12	100.0	73.5	100.0
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	47.8	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	54.1	100.0
てんかん重積状態の発作型分類	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
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
てんかん，急性症候性発作	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
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
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし	12	12	100.0	73.5	100.0
	あり	9	9	100.0	66.4	100.0

IV) ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失までの時間

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作が「消失」である症例に対し，初回ボーラス投与開始時刻からボーラス期最終評価でのけいれん発作の消失時刻までの経過時間をけいれん発作消失時間とした．ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失時間を表 2.7.3.2-9 に示す．

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失例（21 例）のけいれん発作消失時間は中央値が 3.0 分，Mean ± SD は，9.6 ± 17.0 分であった．

表 2.7.3.2-9　ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失時間

発作消失時間（分）	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
	21	9.6	17.0	3.0	2.0	9.0	0	75

c) 持続静注期

I) 持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率

持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率を表 2.7.3.2-10 に示す.

持続静注時 24 時間観察終了時の「けいれん発作再発の有無」について,「再発なし」と判断された症例以外全症例（中止例含む）を持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例と定義した.

持続静注期へ移行した 3 例中，持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例は 2 例で，1 例は持続静注期開始用量の 0.1 mg/kg/hr でけいれん発作は再発しなかった．けいれん発作が再発した 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.

表 2.7.3.2-10　持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率

持続静注量（mg/kg/hr）	n[a]	けいれん発作再発例数	けいれん発作再発率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	1	0	0.0	0.0	97.5
0.1＜≦0.2	1	1	100.0	2.5	100.0
0.2＜≦0.3	1	1	100.0	2.5	100.0
0.3＜≦0.4	0	-	-	-	-
0.4＜	0	-	-	-	-
全例	3	2	66.7	9.4	99.2

a) 最終投与量別の例数とした

II) 持続静注量ごとのけいれん発作消失率

持続静注期にけいれん発作が再発した 2 例（持続静注期投与開始量は 0.1 mg/kg/hr）を対象とした持続静注量ごとのけいれん発作消失率を表 2.7.3.2-11 に示す.

持続静注期にけいれん発作が再発した 2 例はいずれも持続静注期でのけいれん発作の消失はみられなかった.

表 2.7.3.2-11　持続静注量ごとの評価におけるけいれん発作消失率

持続静注量（mg/kg/hr）	n[a]	けいれん発作消失例数[b]	けいれん発作消失率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	0	-	-	-	-
0.1＜≦0.2	2	0	0.0	0.0	84.2
0.2＜≦0.3	1	0	0.0	0.0	97.5
0.3＜≦0.4	0	-	-	-	-
0.4＜	0	-	-	-	-
全例	2	0	0.0	0.0	84.2

a) 投与経験例数（持続静注期に発作が再発していない症例を除く）とした

b) 同じ投与量幅で複数の評価があった場合,「非消失」を優先した

d)　後観察期

I)　後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

後観察期最終評価（ボーラス期又は持続静注期の最終投与終了 24 時間後）におけるけいれん発作再発率及びボーラス期，持続静注期別の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率を表 2.7.3.2-12 及び表 2.7.3.2-13 に示す.

けいれん発作消失後に後観察期に移行した 19 例の後観察期最終評価における発作再発率は 31.6%（6/19 例）であった．また，後観察期への移行前の投与区分別では，ボーラス期のみで後観察期に移行した症例でのけいれん発作再発率は 33.3%（6/18 例）であり，持続静注期から後観察期へ移行した症例ではけいれん発作再発例は認められなかった.

表 2.7.3.2-12　後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

n	発作再発例数	発作再発率（%）	95%CI	
			下限	上限
19	6	31.6	12.6	56.6

表 2.7.3.2-13　ボーラス期，持続静注期別の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

投与区分	n	発作再発例数	発作再発率（%）	95%CI	
				下限	上限
ボーラス期のみ	18	6	33.3	13.3	59.0
持続静注期移行	1	0	0.0	0.0	97.5

II)　持続静注期後減量中におけるけいれん発作再発率

持続静注期後に減量を行った症例は 1 例であり，減量中にけいれん発作は再発しなかった.

e) 脳波

脳波一覧表を表 2.7.3.2-14 に示す.

21 例中 9 例で脳波測定が実施された.

9 例中 1 例は，脳波により非けいれん性てんかん重積状態の間欠期を示唆する所見［Lateralized periodic discharges（P4）］があり，他の治療法への変更が必要と判断されたため，治験を中止した.

表 2.7.3.2-14　脳波一覧表

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-02-01	男性 7[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 14:56	投与 1 日目 14:57	投与 1 日目 16:17	投与 1 日目 16:43	基礎波 11 Hz 40 μV 程度の α 波が少量出現．背景徐波あり．4 Hz．突発波なし．
AF-06-03	女性 6[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 11:22	投与 1 日目 11:23	投与 2 日目 10:40	投与 2 日目 11:10	覚醒が促されると 7 - 8c／s 20 - 30 μV θ 波が左半球優位に記録され，傾眠になると不規則な θ 波が現れる．全体に左半球で振幅が高く，徐波も左半球で目立つ．右または左側頭葉優位の sharp wave がときどき認められる．abnormal19 - 680
		持続静注期	開始時 増量 1 増量 2 増量 3 増量 4	投与 1 日目 12:05 投与 2 日目 08:36 投与 2 日目 11:40 投与 2 日目 11:43 投与 2 日目 11:54	投与 2 日目 12:48			
AF-07-01	男性 5[redacted] 9[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 9:38	投与 1 日目 9:45	投与 1 日目 13:45	投与 1 日目 14:05	左大脳の background は，後頭部有意に 10 - 12 Hz の α 波が出現し，閉眼で抑制される．左大脳には明らかな徐波や速波は認めない．右大脳は F8 を焦点として sharp wave が周期的（約 0.3 Hz）に出現しており，多くが slow wave を伴っている．sharp wave は時折 spike wave にも見える．
AF-07-06	男性 7[redacted] 6[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 10:07	投与 1 日目 10:13	投与 1 日目 10:54	投与 1 日目 11:14	基礎律動は 8 Hz で右優位．poorly - organized，30 秒に 1 回左側頭部に θ 波あり．てんかん性放電なし 軽度異常脳波

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-14　脳波一覧表（続き）

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-07-07	男性 8[redacted] 6[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 14:39	投与 1 日目 14:45	投与 1 日目 16:25	投与 1 日目 16:40	後頭部優位律動は 9 - 10 Hz で両側 slightly poor. 徐波は右中心部から頭頂部に間欠性徐波を 30 秒に 1 回以上の間隔で認める．てんかん性放電や周期性発射は認めない．この脳波所見は右中心頭頂部において器質的異常を示唆する．
AF-07-11	女性 8[redacted] 3[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 12:48	投与 1 日目 12:49	投与 1 日目 15:44	投与 1 日目 16:06	Moderately abnormal , Awake & Drowsy poorly - organized posterior dominant rhythm Intermittent , irregular , delta , regional , P4 ／ O2 ／ T6 Intermittent , irregular , delta , regional , C3 ／ P3 Intermittent, quasirhythmic, delta, regional, bilateral, Frontopolar #.note アーチファクト混入．既定のモンタージュで脳波記録されておらず, 判読しづらい記録状態. 明瞭な発作間欠期てんかん性放電を指摘できないが, P4／O2／T6 に鋭一過波を認める．
AF-07-12	女性 7[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 9:54	投与 1 日目 9:55	投与 1 日目 13:24	投与 1 日目 13:40	Lateralized periodic discharges（P4）

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-14　脳波一覧表（続き）

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-12-01	女性 4[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回 追加 1 追加 2 追加 3	投与 1 日目 14:02 投与 1 日目 14:26 投与 1 日目 14:46 投与 1 日目 15:07	投与 1 日目 14:12 投与 1 日目 14:36 投与 1 日目 14:56 投与 1 日目 15:17	投与 1 日目 15:57	投与 1 日目 16:52	＜COMMENT＞ 左＞右で両側性に sharp wave 様の波形 2 回程度認められました．てんかんの可能性があります．
AF-15-07	女性 4[redacted] 2[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 11:37	投与 1 日目 11:39	投与 1 日目 10:53	投与 1 日目 17:13	ジアゼパム静注後一時的におさまっていたが，再び左上肢のけいれんが始まり，さらに次第に左肩まで上がる間代になっていく．脳波はこれに一致して連続的に不規則な左側頭部からの spike が，1 - 1.5 秒間隔で次第に振幅をまし，poly spike や時折 alphoid activity を混じながら出現する．けいれんが強くなったために，AF-0901 を 2.6 mg 静注したところみためのけいれんは治まったが，てんかん発射は頻度や振幅はさがったものの続いている．その後左手の先のみの subtle seizure もみられはじめたため，30 分後からミダゾラム注射剤の持続点滴を開始した．
		持続静注期	開始時	投与 1 日目 12:11	-			
		後観察期	減量 1	投与 2 日目 11:04	投与 2 日目 13:45			

*：新薬承認情報提供時に置き換え

(6) 結論

主要評価項目であるボーラス期最終評価時におけるけいれん発作消失率は 100.0%（21/21 例），95%CI は 83.9～100.0%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（$p < 0.001$）.

治療最終評価（ボーラス期のみの場合：ボーラス期最終評価，持続静注期へ移行した場合：持続静注期最終評価）におけるけいれん発作消失率は 90.5%（19/21 例），95%CI は 69.6～98.8%であった.

ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率は，0.15 mg/kg 以下で 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下で 95.2%（20/21 例）であった．また，1 例は累積投与量の上限 0.6 mg/kg により，けいれん発作が消失した.

ボーラス投与でけいれん発作が消失し，持続静注期へ移行した 3 例中，持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例は 2 例であった．残り 1 例はけいれん発作の消失が維持された.

ボーラス期又は持続静注期の最終評価において発作が消失し，後観察期に移行した 19 例の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率は 31.6%（6/19 例）であり，ボーラス期のみ，持続静注期移行例のけいれん発作再発率はそれぞれ 33.3%（6/18 例）及び 0.0%（0/1 例）であった.

以上より，治験薬投与例 21 例の結果から，AF-0901 は本治験で設定した用法用量で，15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態に対して有効であることが確認された.

2) 海外臨床試験

(1) 成人難治てんかん重積状態の患者を対象としたプロポフォール目標制御注入法との比較試験（Masapu ら，2018）［資料番号：5.3.5.1-1］

a) 患者背景

解析対象集団の患者背景を表 2.7.3.2-15 に示す.

24 例が試験に組み入れられ，ミダゾラム群又はプロポフォール群に無作為に割付けられた．プロポフォール群の 1 例が試験途中で被験者都合により退院したため，最終的にミダゾラム群 12 例及びプロポフォール群 11 例が解析対象となった.

患者背景において，両群間に有意な差が認められる因子はなかった.

表 2.7.3.2-15　患者背景

背景因子			ミダゾラム群	プロポフォール群	p 値 [b]
n			12	11	-
年齢（歳）		Mean (Min～Max)	45 (26.75～48.5)	49 (30～65)	0.273
性別	男性	n (%)	9 (75.0)	9 (82.0)	1.00
	女性	n (%)	3 (25.0)	2 (18.0)	
てんかん患者 n（%）			3 (25.0)	3 (27.3)	1.00
発作型	全般性強直間代発作	n (%)	3 (25.0)	5 (45.5)	0.316
	複雑部分発作	n (%)	8 (66.7)	6 (55.5)	
第二選択の抗てんかん薬を開始するまでのけいれん持続時間（hr）		Mean (Min～Max)	24 (3.75～66)	48 (24～72)	0.231
STESS[a]		Mean (Min～Max)	3 (2～3)	3 (2～4)	0.392

a) Status Epilepticus Severity Score．カットオフ値 3 以上としたときに陽性的中率 37.5%で死亡を予測する

b) 定量的データは Mann-Whitney の U 検定，定性的データは Fisher's exact test

b) 投与量及び投与方法

I) ミダゾラム群

0.05 mg/kg をボーラス投与した上で，引き続き 0.1 mg/kg/hr で持続静注を開始する．持続静注投与中に発作の再発が認められた場合，0.05 mg/kg をボーラス投与する．発作が 15 分間に 4 回以上再発した場合又は発作が 15 分間消失しなかった場合は，持続静注の投与量を 0.1 mg/kg/hr 増量する．0.4 mg/kg/hr の持続静注でも発作が消失しなかった場合，超難治てんかん重積状態であるとみなし，治療失敗と判定する．その後，試験薬の投与を中止し，チオペンタールナトリウム 3 mg/kg をボーラス投与した上で引き続きチオペンタールナトリウムを 3～5 mg/kg/hr を持続静注する．48 時間発作の消失を維持できた場合，12 時間毎に 1 mg ずつ減量する．

II) プロポフォール群

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）を開始する．投与中に発作が再発した場合は 20 mg をボーラス投与する．発作が 15 分以内に 4 回以上再発した場合又は発作が 15 分間消失しなかった場合，血中濃度が 0.5 μg/mL 増加するように投与量を増量する．血中濃度が 2.5 μg/mL に達しても発作が消失しなかった場合，超難治てんかん重積状態であるとみなし，治療失敗と判定する．その後，試験薬の投与を中止し，チオペンタールナトリウム 3 mg/kg をボーラス投与した上で引き続きチオペンタールナトリウム 3～5 mg/kg/hr を持続静注する．48 時間発作の消失を維持できた場合，12 時間毎に血中濃度が 0.3 μg/mL ずつ減量する．

なお，いずれの群においても，減量中のいずれかの段階で発作が再発した場合，減量を中止し，減量中止時点の一つ前の用量に増量し，そこから 24 時間投与を継続する．この 24 時間の間に発作がなかった場合は減量を再開する．5 回連続して減量に失敗した場合，試験薬による治療失敗と判定する．

c) 有効性

主要評価項目として，試験薬によって発作が消失した患者は，ミダゾラム群で 3/12 例（25%），プロポフォール群で 5/11 例（45%）であり，両群間に有意な差はなかった（p = 0.4，Fisher's exact test）.

副次評価項目の結果を表 2.7.3.2-16 に示す.

試験薬投与開始後から最初の発作消失までに要した時間，最終的に発作が消失するまでの試験薬投与期間，ICU 滞在期間，人工呼吸を行った期間及び超難治てんかん重積状態へ移行した割合に両群間で有意な差はなかった（それぞれ p = 0.107，p = 0.08，p = 0.17，p = 0.14，Mann-Whitney の U 検定，及び p = 0.667，Fisher's exact test）.

薬物中止時間はミダゾラム群で中央値 96 時間（95%CI：83～108 時間），プロポフォール群で中央値 120 時間（95%CI：98～141 時間）であり，試験薬投与開始後から中止までの時間の中央値に両群間で有意な差はなかった（p = 0.8，ログランク検定）.

入院期間の中央値［第 1 四分位数（Q1）～第 3 四分位数（Q3）］は，ミダゾラム群で 20.5 日（15.75～43.25 日），プロポフォール群で 11 日（6～13.5 日）であり，プロポフォール群で有意に短かった（p = 0.02，Mann-Whitney の U 検定）.

表 2.7.3.2-16　副次評価項目

評価項目		ミダゾラム群	プロポフォール群	p 値
n		12	11	-
試験薬投与開始後から最初の発作消失までに要した時間（分）	Median (Q1～Q3)	20 (15～27.5)	15 (10～20)	0.107[a]
最終的に発作が消失するまでの試験薬投与期間（日）	Median (Q1～Q3)	5 (4～12)	4 (3～4.5)	0.08[a]
ICU 滞在期間（日）	Median (Q1～Q3)	15 (14.25～23)	11 (6～13.5)	0.17[a]
人工呼吸を行った期間（日）	Median (Q1～Q3)	14.5 (14～23)	9 (4.5～12.5)	0.14[a]
超難治てんかん重積状態へ移行した割合（%）	-	75	63.6	0.667[b]
薬物中止時間（時）	Median (95%CI)	96 (83～108)	120 (98～141)	0.8[c]
入院期間（日）	Median (Q1～Q3)	20.5 (15.75～43.25)	11 (6～13.5)	0.02[a]

a) Mann-Whitney の U 検定

b) Fisher's exact test

c) ログランク検定

(2) 成人のてんかん重積状態患者に対するクロナゼパム静注，ロラゼパム静注との比較対照試験（Alvarez ら，2015）［資料番号：5.3.5.1-2］

a) 患者背景

各群の患者背景を表 2.7.3.2-17 に示す.

試験を実施した 177 例のうち，第一段階の治療薬としてミダゾラムを投与されたのは 23 例，クロナゼパムを投与されたのは 72 例，ロラゼパムを投与されたのは 82 例であった.

性別は男性が 91 例，女性が 86 例，平均年齢は 56.79 歳であった．てんかん重積状態における発作型は，全般性けいれん性発作が 99 例，意識障害を伴う焦点性発作が 49 例，意識障害を伴わない焦点性発作が 18 例，昏睡を伴う非けいれん性発作が 9 例，ミオクロニー発作が 1 例，欠神発作が 1 例であった.

表 2.7.3.2-17　患者背景

背景因子			ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群	全体
n			23	72	82	177
年齢（歳）		Mean ± SD	52 ± 22.8	59.59 ± 21.71	55.57 ± 16.4	56.79 ± 19.66
性別	男性	n (%)	10 (43.48)	42 (58.33)	39 (47.56)	91 (51.41)
	女性	n (%)	13 (56.52)	30 (41.67)	43 (52.44)	86 (48.59)
STESS		Mean ± SD	2.73 ± 1.21	2.79 ± 1.65	2.36 ± 1.68	2.58 ± 1.62
致死的になり得る病因あり		n (%)	10 (43.38)	30 (41.67)	37 (45.12)	77 (43.5)
病院到着前に発症		n (%)	22 (95.65)	54 (75.00)	62 (75.61)	138 (77.97)
発作型 n (%)	欠神発作		0 (0)	1 (1.39)	0 (0)	1 (0.56)
	ミオクロニー発作		0 (0)	1 (1.39)	0 (0)	1 (0.56)
	意識障害を伴わない焦点性発作		1 (4.35)	8 (11.1)	9 (10.98)	18 (10.17)
	意識障害を伴う焦点性発作		4 (17.39)	22 (30.56)	23 (28.05)	49 (27.68)
	全般性けいれん性発作		17 (73.91)	38 (52.78)	44 (53.66)	99 (55.93)
	昏睡を伴う非けいれん性発作		1 (4.35)	2 (2.78)	7 (7.32)	9 (5.08)
重積状態の持続時間（時間）		Median (Min～Max)	4 (0.5～209)	9.5 (0.37～408)	50 (0～312)	27.8 (0～408)
治療までの時間（分）		Median (Min～Max)	60 (10～2,880)	92.5 (5～4,320)	50 (5～7,200)	60 (5～7,200)

b) 投与量及び投与方法

各群における投与量を表 2.7.3.2-18 に示す.

第一段階におけるミダゾラム群のボーラス投与量の中央値は 7.5 mg，最小値～最大値は 1.5～30 mg であった.

表 2.7.3.2-18　投与量

投与群		ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群
n		23	72	82
第一段階のボーラス投与量（mg）	Median (Min～Max)	7.5 (1.5～30)	1 (0.25～7.5)	2 (1～12)

c) 有効性

第一段階における各群の投与量の過不足（十分，不十分），難治てんかん重積状態への移行割合及び治療に要した抗けいれん薬の数を表 2.7.3.2-19 に示す.

難治てんかん重積状態に移行した割合は，ミダゾラム群で 39.13%（9/23 例），クロナゼパム群で 43.06%（31/72 例）及びロラゼパム群で 82.93%（68/82 例）であり，移行割合に有意な差が認められた（$p<0.001$，χ^2 検定）.

てんかん重積状態の抑制に要した抗けいれん薬の数（Mean ± SD）は，ミダゾラム群で 3 ± 1.47，クロナゼパム群で 2.69 ± 1.38 及びロラゼパム群で 3.73 ± 1.41 であり，抗けいれん薬の数に有意な差が認められた［$p<0.001$，分散分析（ANOVA）］.

第一段階におけるミダゾラム群での投与量の過不足（十分，不十分）間での難治てんかん重積状態への移行割合を比較したが，有意な差は認められなかった（$p = 0.795$，χ^2 検定）．また，クロナゼパム群においても同様に有意な差は認められなかった（$p = 0.165$，χ^2 検定）．他方，ロラゼパム群では有意な差が認められた（$p = 0.04$，χ^2 検定）.

表 2.7.3.2-19　有効性評価項目

投与群		ミダゾラム群		クロナゼパム群		ロラゼパム群		p 値 （検定法）
n		23		72		82		
投与量の過不足		十分 [a]	不十分	十分 [b]	不十分	十分 [c]	不十分	
		11	12	52	20	10	72	
難治てんかん重積状態への移行 n (%)		9 (39.13)		31 (43.06)		68 (82.93)		< 0.001 (χ^2 検定)
		4 (36.36)	5 (41.67)	25 (48.8)	6 (30)	6 (60)	62 (86.1)	
要した抗けいれん薬の数（Mean ± SD）		3 ± 1.47		2.69 ± 1.38		3.73 ± 1.41		< 0.001 (ANOVA)
0～2	n (%)	5 (45.45)	6 (50)	23 (44.23)	13 (65)	3 (30)	10 (13.9)	
3～4		6 (54.44)	2 (16.67)	23 (44.23)	6 (30)	5 (50)	42 (58.33)	
5 以上		0 (0)	4 (33.33)	6 (11.54)	1 (5)	2 (20)	20 (27.78)	

a) 0.15 mg/kg が投与された場合に十分と定義

b) 0.015 mg/kg が投与された場合に十分と定義

c) 0.1 mg/kg が投与された場合に十分と定義

(3) 成人の難治全般性けいれん性てんかん重積状態に対するミダゾラム持続静注の有効性評価（Ulvi ら，2002）［資料番号：5.3.5.2-2］

a) 患者背景

てんかん重積状態の原因疾患別内訳を表 2.7.3.2-20 に，発作型別内訳を表 2.7.3.2-21 に示す．

てんかん重積状態患者 19 例のうち，性別は男性 11 例，女性 8 例であった．平均年齢は 40.4 歳（Min～Max：16～87 歳），平均体重は 65.7 kg（Min～Max：46～80 kg），抗てんかん薬による治療を受けている患者 6 例，初発の患者 13 例であった．

表 2.7.3.2-20　原因疾患別内訳

原因疾患	n（19 例）
難治特発性てんかん	4
心停止による無酸素性虚血性脳損傷	3
特発性てんかん	2
ウイルス性脳炎	2
出血性脳卒中による大脳半球内血腫	1
虚血性脳卒中	1
下垂体腺腫	1
外傷後てんかん	1
慢性腎不全	1
結核性髄膜炎	1
不明	2

表 2.7.3.2-21　発作型別内訳

発作型	n（19 例）
全般性強直間代発作	17
二次性全般化強直間代発作	2

b) 投与量及び投与方法

ミダゾラムの持続投与量は平均 0.48 mg/kg/hr（Min～Max：0.18～1.26 mg/kg/hr），持続投与時間は平均 14.5 時間（Min～Max：12～25 時間）であった．

c) 有効性

ミダゾラム持続静注による治療成績を表 2.7.3.2-22 に示す．

ミダゾラム持続静注により 19 例中 18 例（94.7%）で発作が完全に消失した．ミダゾラムの投与開始からすべての発作が消失するまでの時間は平均 45 分（Min～Max：5～120 分），発作消失時のミダゾラムの持続静注投与量は平均 0.44 mg/kg/hr（Min～Max：0.18～0.72 mg/kg/hr）であった．残りの 1 例についてはミダゾラム 1.26 mg/kg/hr を 12 時間持続静注したが発作は消失しなかった．その主な原因は処置（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．なお，ミダゾラム持続静注中止後は，ただちに高用量のペントバルビタールの投与を開始した．

表 2.7.3.2-22　ミダゾラム持続静注による治療成績

症例番号	性別	年齢（歳）	病因	発作型	発作発現から投与開始までの時間（hr）	静注開始後，発作消失までの時間（min）	最大持続投与量（mg/kg/hr）	持続投与時間（hr）	転帰
1	男性	16	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	4.0	90	0.72	14	発作消失後，完全回復
2	男性	18	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	6.0	45	0.48	13	発作消失後，完全回復
3	女性	73	ウイルス性脳炎	全般性強直間代発作	6.0	60	0.48	13	発作消失後，急性呼吸窮迫症候群により死亡
4	男性	52	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	3.0	70	0.60	13	発作消失後，死亡
5	男性	39	下垂体腺腫	全般性強直間代発作	1.5	5	0.60	12	発作消失後，肺水腫により死亡
6	男性	87	出血性脳卒中による大脳半球内血腫	全般性強直間代発作	1.0	20	0.48	14	発作消失後，脳ヘルニアにより死亡
7	女性	25	不明	全般性強直間代発作	3.5	16	0.24	25	発作消失後，完全回復
8	男性	44	外傷後てんかん	二次性全般化強直間代発作	2.5	6	0.60	16	発作消失後，完全回復
9	男性	46	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	1.0	5	0.60	16	発作消失後，敗血症により死亡
10	男性	67	虚血性脳卒中	全般性強直間代発作	4.5	12	0.24	15	発作消失後，神経障害を伴い退院
11	女性	40	ウイルス性脳炎	全般性強直間代発作	3.0	40	0.48	21	発作消失後，完全回復
12	女性	19	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	2.0	40	0.36	13	発作消失後，完全回復
13	男性	22	特発性てんかん	全般性強直間代発作	1.0	70	0.36	13	発作消失後，完全回復
14	女性	27	特発性てんかん	全般性強直間代発作	1.75	120	0.42	14	発作消失後，完全回復
15	女性	60	慢性腎不全	全般性強直間代発作	1.0	25	0.24	12	発作消失後，慢性腎不全により死亡
16	男性	73	結核性髄膜炎	全般性強直間代発作	12.0	45	0.18	13	発作消失後，神経障害を伴い退院
17	男性	24	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	0.75	120	0.60	14	発作消失後，敗血症により死亡
18	女性	20	難治特発性てんかん	二次性全般化強直間代発作	2.25	30	0.24	13	発作消失後，完全回復
19	女性	16	不明	全般性強直間代発作	48.0	-	1.26	12	発作が消失せず死亡

(4) けいれん発作に対するミダゾラム持続静注の有効性評価（Galvin ら，1987）［資料番号：5.3.5.2-3］

a) 患者背景

患者背景を表 2.7.3.2-23 に示す．

全被験者 20 例のうち，男性 13 例，女性 7 例であった．平均年齢は 49.1 歳（Min～Max：20～74 歳），平均体重は 62.9 kg（Min～Max：26～120 kg）であった．てんかん重積状態の患者は 12 例であった．原因疾患ではアルコール離脱けいれんによるものが 6 例と多かった．併用抗てんかん薬ではフェニトインが 12 例と多かった．

表 2.7.3.2-23　患者背景

背景因子			n (%)
性別	男性		13 (65.0)
	女性		7 (35.0)
年齢（歳）	20 歳未満		0 (0.0)
	20 歳以上 35 歳未満		4 (20.0)
	35 歳以上 50 歳未満		6 (30.0)
	50 歳以上 65 歳未満		6 (30.0)
	65 歳以上 80 歳未満		4 (20.0)
	80 歳以上		0 (0.0)
	Mean		49.1
	Min～Max		20～74
体重（kg）	Mean		62.9
	Min～Max		26～120
てんかん重積状態の有無	あり		12 (60.0)
	なし		8 (40.0)
原因疾患	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)
併用抗てんかん薬	フェニトイン	あり	12 (60.0)
		なし	8 (40.0)
	フェノバルビタール	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	カルバマゼピン	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	クロナゼパム	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	バルプロ酸ナトリウム	あり	1 (5.0)
		なし	19 (95.0)

b) 投与量及び投与方法

ミダゾラムのボーラス投与量の平均は 8.25 mg であり，Min～Max は 2.5～15.0 mg（0.04～0.35[a] mg/kg）であった．1 例で 5.0 mg （0.08[a] mg/kg）ボーラス静注 10 分後に再度 5.0 mg（0.08[a] mg/kg）ボーラス静注された．

a) 原著の個別用量及び体重からの導出値

c) 有効性

全症例で 1 分以内に発作が消失した．

(5) 非けいれん性てんかん重積状態患者における有効性評価（Narayanan ら，2007）［資料番号：5.3.5.2-4］

a) 患者背景

神経学的集中治療室（NICU）にて非けいれん性てんかん重積状態と診断された 22 例のうちミダゾラムを投与された 20 例の平均年齢は 45.15 歳（6～80 歳：15 歳未満の小児 2 例を含む）で男性 11 例，女性 9 例であった．

b) 投与量及び投与方法

ミダゾラム 0.1～0.2 mg/kg をボーラス静注，引き続き 0.1 mg/kg/hr を開始用量として持続静注した（Min～Max：0.02～0.8 mg/kg/hr）．持続静注投与時間の中央値は 24 時間であった．

c) 有効性

ミダゾラムが持続静注された 20 例のうち 19 例で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，発作性放電が消失しなかった 1 例は持続静注投与量を 0.8 mg/kg/hr に増量しても 36 時間以上発作が持続した．

(6) 抗てんかん薬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における有効性評価（Dennis ら，2002）［資料番号：5.3.5.2-5］

a) 患者背景

277 例のクモ膜下出血患者のうち，worst Hunt-Hess grade が IV あるいは V であった 8 例の患者が動脈瘤性クモ膜下出血発症の平均 18 日後（Min～Max：5～38 日後）に非けいれん性てんかん重積状態と診断され，本試験に組み込まれた．全 8 例とも初発の患者であった．8 例のうち，男性は 2 例，女性は 6 例で，年齢（Mean ± SD）は 68 ± 8 歳（Min～Max：55～77 歳）であった．また，8 例のうち 1 例はミダゾラム未投与であった．

非けいれん性てんかん重積状態と診断された 8 例には，まず抗てんかん薬（フェニトイン，フェノバルビタール，バルプロ酸，カルバマゼピン）が投与され，発作が消失しなかった 7 例にミダゾラムが投与された．

b) 投与量及び投与方法

ミダゾラムの投与量はボーラス静注が 0.1～0.2 mg/kg であり，持続静注の開始用量はほとんどの症例で 0.1 mg/kg/hr（Min～Max：0.05～0.4 mg/kg/hr）であった．

c) 有効性

ミダゾラムが投与された 7 例のうち，4 例では少なくとも 2 剤の抗てんかん薬及びミダゾラムの投与（ボーラス静注に引き続き持続静注）により非けいれん性てんかん重積状態の発作を消失させることができたが，3 例ではミダゾラムの投与時間を延ばしても消失させることができなかった．

3) 国内臨床研究

(1) 脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんに対するミダゾラム静注の有効性（西山，2017）

［資料番号：5.3.5.4-1］

a) 患者背景

患者背景を表 2.7.3.2-24 に示す.

全被験者 50 例のうち，男性 29 例，女性 21 例であった．年齢（Mean ± SD）は，61 ± 10（Min～Max：40～75）歳であった.

表 2.7.3.2-24　患者背景

背景		n (%)
性別	男性	29 (58.0)
	女性	21 (42.0)
年齢（歳）	Mean ± SD	61 ± 10
	Min～Max	40～75
原因	脳挫傷	20 (40.0)
	脳出血	24 (48.0)
	脳挫傷+脳出血	6 (12.0)
搬送時意識レベル	I-3	8 (16.0)
	II-10	6 (12.0)
	II-20	11 (22.0)
	II-30	13 (26.0)
	III-100	5 (10.0)
	III-200	7 (14.0)
既往歴	高血圧	32 (64.0)
	心筋梗塞	9 (18.0)
	狭心症	7 (14.0)
	心臓弁膜症	9 (18.0)
	脳梗塞	9 (18.0)
	脳出血	4 (8.0)
	糖尿病	16 (32.0)
	肝硬変	8 (16.0)
	腎不全（透析）	2 (4.0)
	腎機能障害	11 (22.0)
	喘息	5 (10.0)
	抗凝固剤服用	27 (54.0)
術後人工呼吸	あり	28 (56.0)

b) 有効性

けいれんに対する薬剤投与状況とミダゾラムによるけいれん発作消失効果を表 2.7.3.2-25 に示す.

けいれん発作時にミダゾラムのみでけいれんが消失したのは 28 例（56.0%），他剤が無効であった後にミダゾラムでけいれんが消失したのは 19 例（38.0%）であった．ミダゾラムが無効であった 3 例（6.0%）は，いずれもチアミラールでけいれんが消失した.

表 2.7.3.2-25　けいれんに対する薬剤投与状況とミダゾラムによるけいれん発作消失効果

投与方法	n	ミダゾラムによるけいれん発作消失効果	備考
ミダゾラム 5 mg → チアミラール 250 mg	1	無効	
ミダゾラム 10 mg → チアミラール 200 mg	2	無効	
ミダゾラム 2-5 mg	12	消失	
ミダゾラム 2-5 mg → ミダゾラム 5 mg	6	消失	
ミダゾラム 2-5 mg → ミダゾラム 5 mg → ミダゾラム 5 mg	10	消失	消失後，ミダゾラム 1～2.5 mg/h を 5-24 時間持続静注
フェノバルビタール 100 mg 筋注 → ミダゾラム 5 mg	4	消失	
チアミラール 100 mg → ミダゾラム 10 mg	5	消失	
チアミラール 200 mg → ミダゾラム 5 mg	2	消失	
チアミラール 200 mg → ミダゾラム 10 mg	1	消失	
ジアゼパム 5 mg → ミダゾラム 10 mg	4	消失	
ジアゼパム 10 mg → ミダゾラム 5 mg	2	消失	
ジアゼパム 10 mg → ミダゾラム 10 mg	1	消失	
計	50		

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

評価資料は国内第 III 相試験（治験番号：AF-0901-0302）のみであり，参考資料とした海外臨床試験及び国内臨床研究とは試験方法等が異なるため直接的な比較は困難であるが，これらの試験結果についても併せて示す.

2.7.3.3.1　試験対象集団

評価資料及び参考資料の患者背景を表 2.7.3.3-1 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 2.7.3.3-1　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）.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

ミダゾラムの発作消失効果等について，国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の結果と海外臨床試験及び国内臨床研究の結果を比較した．

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 2.7.3.3-2 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 2.7.3.3-2　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

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の記載がある国内第 III 相試験及び海外臨床試験の結果を表 2.7.3.3-3 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（Mean ± 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，ボーラス静注後の発作消失までに要した時間に大きな差はなかった.

表 2.7.3.3-3　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	ボーラス静注後，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) 持続静注投与

(1) けいれん発作消失維持効果

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 2.7.3.3-4 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），（Narayanan ら，2007）では 80.0%（16/20 例），（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 例にミダゾラムの持続静注が投与されたが，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.

ボーラス静注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 2.7.3.3-4　ボーラス静注後の持続静注投与による発作消失維持効果

資料番号（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

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

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 2.7.3.3-5 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 2.7.3.3-5　ボーラス期最終評価における性別の発作消失率

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 2.7.3.3-6 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 2.7.3.3-6　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 2.7.3.3-7 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 2.7.3.3-7　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 2.7.3.3-8 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 2.7.3.3-8　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 2.7.3.3-9 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 2.7.3.3-9　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 2.7.3.3-10 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．なお，3 例では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）[9]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 2.7.3.3-10　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 2.7.3.3-11 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 2.7.3.3-11　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静注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 2.7.3.3-12 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 2.7.3.3-12　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静注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 2.7.3.3-13 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 2.7.3.3-13　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静注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静注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.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　臨床成績

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の結果，並びに参考資料のうち用法・用量に関する情報のあるものを参考として記載した．

1) ボーラス投与

(1) 初回投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における初回投与量は 0.121 ± 0.025 mg/kg であり，21 例中 9 例が 0.15 mg/kg，12 例が 0.1 mg/kg であった．初回ボーラス投与でのけいれん発作消失率は 81.0%（17/21 例）であった．

参考資料のうち，けいれん性発作への初回投与量について記載のある海外臨床試験 1 報（Galvin ら，1987）の初回投与量を表 2.7.3.4-1 に示す．

表 2.7.3.4-1　海外非盲検試験におけるボーラス投与の初回投与量

資料番号 （著者名，報告年）	n	Mean ± SD （mg/kg）	Min～Max （mg/kg）	発作消失率
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	20[a]	記載なし	0.04～0.35	100.0%（20/20 例）

a) てんかん重積患者は 20 例のうち 12 例

(2) 投与速度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における 21 例の初回投与速度は 4.228 ± 3.781 mg/分，中央値は 1.838 mg/分であり，最小投与速度は 0.18 mg/分，最大投与速度は 12.30 mg/分であった．

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，投与速度の結果に関する記載はなかった．

(3) 追加 1 回当たりの投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では 21 例のうち 4 例に 1～3 回の追加投与が行われ，うち 1 例では最高累積投与量の 0.6 mg/kg まで追加投与された．追加 1 回あたりの平均投与量は 0.138 ± 0.025 mg/kg であった．

海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，ミダゾラムをボーラス投与した 20 例のうち 1 例で 0.08 mg/kg ボーラス静注 10 分後に再度 0.08 mg/kg ボーラス静注した．

(4) 累積投与量の上限

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における 21 例の累積投与量は 0.162 ± 0.119 mg/kg であり，最小累積投与量は 0.1 mg/kg，最大累積投与量は 0.6 mg/kg であった．

累積投与量別の発作消失率を表 2.7.3.4-2 に示す．

累積投与量 0.15 mg/kg 以下の累積発作消失率は 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下では 95.2%（20/21 例），最大累積投与量 0.6 mg/kg で 100.0%（21/21 例）消失した．

表 2.7.3.4-2　ボーラス期最終評価における累積投与量別の発作消失率

累積投与量 (mg/kg)	n	累積けいれん発作消失例数	累積けいれん発作消失率(%)	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	21	12	57.1	34.0	78.2
≦0.15	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.2	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.3	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.4	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.5	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.6	21	21	100.0	83.9	100.0

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，累積投与量別の発作消失率に関する記載はなかった．

(5) ボーラス投与終了後の発作再発

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，ボーラス投与で発作が消失し持続静注を行わず，後観察期へ移行した 18 例のうち 6 例（33.3%）で発作の再発がみられた．

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，ボーラス投与終了後の発作再発に関する記載はなかった．

2) 持続静注投与

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，ボーラス投与で発作が消失した 21 例のうち 3 例（14.3%）が持続静注期へ移行した．

移行理由は，1 例は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 例は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．

(1) 開始時投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）ではボーラス投与で発作が消失し，持続静注期へ移行した 3 例の開始量は全例 0.10 mg/kg/hr であった．

参考資料のうち，持続静注投与の開始量について記載のある海外臨床試験の持続静注投与の開始量を表 2.7.3.4-3 に示す．

海外臨床試験における開始量は 0.06 mg/kg/hr であった．

表 2.7.3.4-3　海外臨床試験における持続静注投与の開始量

資料番号 （著者名，報告年）	対象	n	開始量 （mg/kg/hr）
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	難治てんかん重積状態	12	0.10
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	19	0.06
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非けいれん性てんかん重積状態	20	0.10
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	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	ほとんどの症例で 0.10

(2) 1 回当たりの漸増量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）においてボーラス静注で発作が消失し，持続静注期に移行した症例のうち 2 例で 2 回～4 回の増量が行われた．1 回当たりの漸増量は 2 例とも 0.05 mg/kg/hr であった．

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，増量幅に関する記載はなかった．

(3) 投与量の上限

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）で持続静注期へ移行した 3 例の最終投与量は 0.200 ± 0.100 mg/kg/hr で最大投与量は 0.30 mg/kg/hr であった．

持続静注開始量投与後，一度も発作が再発せず持続静注期を終了した症例が 1 例，増量により発作が一旦消失したがその後再発し中止した症例が 2 例であった．

参考資料のうち，持続静注の最大投与量について記載のある海外臨床試験 3 報の持続静注最大投与量を表 2.7.3.4-4 に示す．

海外臨床試験における持続静注の最大投与量は，0.4～1.26 mg/kg/hr であった．

表 2.7.3.4-4　海外臨床試験における持続静注の投与量の上限

資料番号 （著者名，報告年）	対象	n	Mean （mg/kg/hr）	Min～Max （mg/kg/hr）	発作消失率 （%）
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	19	0.48	0.18～1.26	94.7 （18/19 例）
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非けいれん性てんかん重積状態	20	-	0.02[a]～0.8	95.0 （19/20 例）
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	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	-	0.05～0.4	57.1 （4/7 例）

a) 規定の開始用量より低い理由は不明

(4) 1 回当たりの漸減量

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症例のうち 1 例で後観察期に 1 回の減量（0.05 mg/kg/hr）が行われ，減量時に発作の再発はなかった．

なお参考資料のうち，海外臨床試験及び国内臨床研究では，減量幅の結果に関する記載はなかった．

(5) 持続静注投与終了後の発作再発

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，持続静注から後観察期に移行した症例 1 例では後観察期に発作は再発しなかった．

なお参考資料のうち，持続静注投与終了後のけいれん発作再発に関する記載のあるものは海外臨床試験（Narayanan ら，2007）のみであった．当該試験でミダゾラムが持続静注された 20 例のうち，19 例で脳波モニタリングにおいて発作性放電が消失した．そのうち 3 例で持続静注終了後に発作性放電の再発が認められた．

2.7.3.4.2　推奨用法・用量に関する教科書等の情報

国内外の教科書，ガイドライン及び総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量を表 2.7.3.4-5 に示す.

1) ボーラス投与

(1) 初回投与量

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される初回投与量は，国内では 0.1 mg/kg，海外では 0.1～0.2 mg/kg であった.

一方，総説においては，国内外では 0.1～0.3 mg/kg であり，海外では 5 mg 又は 10 mg とするものがみられた.

(2) 投与速度

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される投与速度は，国内ではいずれも 1 mg/分，海外では 2 mg/分であった.

一方，総説においては，国内では 1 mg/分，海外では 2～5 mg/分並びに最大 4 mg/分とするものがみられた.

(3) 追加 1 回当たりの投与量

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される追加 1 回当たりの投与量は，国内では 0.1～0.3 mg/kg，海外では 0.2～0.4 mg/kg であった.

一方，総説においては，国内では 0.15 mg/kg，海外では 0.1～0.4 mg/kg とするものがみられ，難治性てんかん重積状態では，ICU 管理下で 0.2～5 mg/kg とするものがみられた.

(4) 累積投与量の上限

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される累積投与量の上限は，国内では記載がなく，海外では難治性てんかん重積状態に投与した 2 mg/kg であった.

一方，総説においては，国内では 0.3 mg/kg，海外では 2 mg/kg，10 mg とするものがみられた.

教科書，ガイドライン及び総説において，0.3 mg/kg を超える用量を推奨する文献は，難治性のてんかん重積状態に対して全身麻酔療法として使用する場合のものがみられた.

2) 持続静注投与

投与量が範囲で記載されている文献の場合，「(1) 開始時投与量」については，投与量範囲の下限値，「(3) 投与量の上限」については上限値を検討対象とした．

(1) 開始時投与量

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される開始時投与量は，国内ではいずれも 0.05～0.10 mg/kg/hr，海外では 0.05～0.2 mg/kg/hr であった．

一方，総説においては，国内では 0.05～0.10 mg/kg/hr，海外では 0.05～0.2 mg/kg/hr であった．

(2) 1 回当たりの漸増量

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される 1 回当たりの漸増量は，国内では記載がなく，海外では 0.05～0.10 mg/kg/hr であった．

一方，総説においては，国内外で 0.05～0.10 mg/kg/hr であった．

(3) 投与量の上限

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される投与量の上限は国内では 0.40 mg/kg，海外では 0.40～2.9 mg/kg/hr であった．

一方，総説においては，国内では 0.40～0.50 mg/kg/hr，海外では 0.4～2.9 mg/kg/hr 又は 10 mg/hr であった．

教科書，ガイドライン及び総説において，0.40 mg/kg を超える用量を推奨する文献は，難治性のてんかん重積状態に対して全身麻酔療法として使用する場合のものがみられた．

(4) 1 回当たりの漸減量

国内外の教科書，ガイドライン及び総説において，成人に対して推奨される 1 回当たりの漸減量は国内外のいずれにおいても詳細な記載はなかった．

以上より，本剤の申請用法・用量におけるボーラス静注及び持続静注の投与量は，難治性のてんかん重積状態に対する全身麻酔療法として使用する場合は，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）での設定用法・用量とは異なる傾向がみられるものの，てんかん重積状態に対しては国内外の教科書，ガイドライン及び総説における推奨用量と異なる傾向は認められなかった．

表 2.7.3.4-5　国内外の教科書・ガイドライン・総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量

種類	地域	教科書名又はタイトル	発行者又は著者・出典	対象	臨床的位置付け	ボーラス静注（mg/kg）				持続静注（mg/kg/hr）			
						初回投与量	投与速度	追加 1 回当たりの投与量	累積投与量の上限	開始時投与量	1 回当たりの漸増量	投与量の上限	1 回当たりの漸減量
教科書	海外	Harrison's principles of internal medicine. 20th ed.[10]	McGraw-Hill Education（2018）	成人	第一選択薬	0.2	-	-	-	-			
					第三選択薬	0.2	-	-	-	0.2-0.6			
		Goldman-Cecil medicine. 26th ed.[11]	Elsevier（2020）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	-	-	-	-	0.1-0.4			
		Merritt's neurology. 13th ed.[12]	Wolters Kluwer（2016）	小児・成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2	2 mg/分	0.2-0.4（5 分毎に）	2	0.05-2.9			
		Adams and Victor's principles of neurology. 11th ed.[13]	McGraw-Hill Education（2019）	成人	第三選択薬	0.2	-	-	-	0.1-0.4			
ガイドライン	国内	てんかん診療ガイドライン[14]	日本神経学会（2018）	小児	第一選択薬	-	-	0.1-0.3	-	0.1-0.5			
				成人	第二選択薬		1 mg/分			0.05-0.4			
		標準的神経治療：高齢発症てんかん[15]	日本神経治療学会（2012）	成人（青・壮年）	第一選択薬	-	1 mg/分	0.1-0.3	-	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[16]	National Institute for Health and Care Excellence（2020）（UK）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.1-0.2	-	-	-	0.05-0.5			
		EFNS guideline on the management of status epilepticus in adult[17]	European Federation of Neurological Societies（2010）（欧州）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2	-	-	-	0.05-0.4			
		Guideline for the evaluation and management of status epilepticus[18]	Neurocritical Care Socoety（2012）（米国）	小児・成人	第三選択薬（難治けいれん重積状態）	0.2	2 mg/分	-	-	0.05-2			
					（難治けいれん重積状態の Breakthrough SE）	0.1-0.2				-	0.05–0.1（3–4 時間毎に）	-	-

表 2.7.3.4-5　国内外の教科書・ガイドライン・総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量（続き）

種類	地域	教科書名又はタイトル	発行者又は著者・出典	対象	臨床的位置付け	ボーラス静注（mg/kg）				持続静注（mg/kg/hr）			
						初回投与量	投与速度	追加 1 回当たりの投与量	累積投与量の上限	開始時投与量	1 回当たりの漸増量	投与量の上限	1 回当たりの漸減量
総説	国内	抗痙攣薬 [19]	山賀 聡之ら レジデントノート. 2018;20(11)増刊:45-53.	成人	第一選択薬	0.15	1 mg/分	-	-	-	-	-	-
					第三選択薬	0.1-0.3	-	-	-	0.05-0.4			
				小児	第一選択薬	0.15	1 mg/分	0.15 （5 分毎に）	-	-	-	-	-
					第三選択薬	0.2	-	-	-	0.05	0.05 （脳波モニタリング下）	2	0.5
		てんかん重積の診断と治療 [20]	岩崎 真樹ら Neurol Surg. 2018;46(8):657-62.	成人	第二選択薬	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	0.05-0.4			
		てんかん重積状態の治療 [21]	溝渕 雅広ら Clin Neurosci. 2017;35(7):869-72.	成人	第二選択薬	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	-			
				成人	第三選択薬（難治てんかん重積）	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	0.05-0.4			
				小児	第一選択薬	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	-			
					第二選択薬	-	-	-	-	0.1-0.5 （0.3 を超える場合，ICU 管理が必要）			
		全身痙攣重積状態とその初療 [22]	永山 正雄 日本神経救急学会雑誌. 2015;27(2):8-9.	成人	第三選択薬	0.2 （ICU 管理下）	-	-	-	0.05-0.5 （ICU 管理下）			

表 2.7.3.4-5　国内外の教科書・ガイドライン・総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量（続き）

種類	地域	教科書名又はタイトル	発行者又は著者・出典	対象	臨床的位置付け	ボーラス静注（mg/kg）				持続静注（mg/kg/hr）			
						初回投与量	投与速度	追加 1 回当たりの投与量	累積投与量の上限	開始時投与量	1 回当たりの漸増量	投与量の上限	1 回当たりの漸減量
総説	国内	てんかん重積状態（けいれん性）[23]	山内 秀雄ら 別冊 日本臨牀. 2014;新領域別症候群シリーズ No.31:277-81.	小児・成人（けいれん遷延状態・けいれん性重積状態）	第一選択薬	0.15	1 mg/分	0.15	0.3	止痙時の静注量/hr（再発が強く予想される場合）			
		痙攣発作・重積状態 [24]	中原 邦晶ら 救急医学. 2011;35(10)増刊:1406-10.	成人	第三選択薬	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	0.05-0.5[a]（気管挿管，人工呼吸が必要）			
										-	0.05-0.1	-	-
				小児	第二選択薬	0.1-0.3	1 mg/分	-	-	0.05-0.5[a]（気管挿管，人工呼吸が必要）			
										-	0.05-0.1	-	-
		てんかん発作重積状態 [25]	立澤 賢孝ら 精神科治療学. 2010;25 増刊:358-9.	成人（けいれん性てんかん重積状態（強直間代発作重積））	第三選択薬	-	-	-	-	0.1（人工呼吸管理下）	-	-	-

a) 平均 0.2 mg/kg/hr

表 2.7.3.4-5　国内外の教科書・ガイドライン・総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量（続き）

種類	地域	教科書名又はタイトル	発行者又は著者・出典	対象	臨床的位置付け	ボーラス静注（mg/kg）				持続静注（mg/kg/hr）			
						初回投与量	投与速度	追加 1 回当たりの投与量	累積投与量の上限	開始時投与量	1 回当たりの漸増量	投与量の上限	1 回当たりの漸減量
総説	海外	From international guidelines to real-world practice consensus on investigations and management of status epilepticus in adults: A modified delphi approach[26]	Limotai C ら J Clin Neurosci. 2020;72:84-92.（タイ）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.1	2 mg/分	0.1	-	0.05-2	0.05-0.1（3-4 時間毎に）	-	-
		Therapeutic coma for the treatment of status epilepticus: Timing, choice of drug, and impact on prognosis[27]	Alvarez V ら Z Epileptol. 2018;31:262-6.（スイス）	成人（難治てんかん重積状態）	第一選択薬	0.1-0.3	-	-	-	0.1-2.0			
		Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus[28]	Zaccara G ら Seizure. 2017;47:17-24.（イタリア）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2	2 mg/分	0.2-0.4	2	0.1	-	2	-
		Management and early treatment of status epilepticus in adults and children[29]	Altındağ E ら Turk Noroloji Dergisi. 2017;23:155-61.（トルコ）	成人	第三選択薬（難治～超難治てんかん重積状態）	0.1-0.3（ICU 管理下）	4 mg/分	-	-	0.05-4（ICU 管理下）			
				小児	第三選択薬（難治～超難治てんかん重積状態	0.2（ICU 管理下）	-	0.2（Breakthrough SE の場合，15 分後に追加投与）	-	初回：0.06 ボーラス追加後：0.5 （ICU 管理下）			
		Pharmacologic treatment of status epilepticus[30]	Trinka E ら Expert Opin Pharmacother. 2016;17(4):513-34.（オーストリア）	小児・成人	第三選択薬	0.1-0.3	最大 4 mg/分	-	-	発作性放電の消失に十分な用量（通常 0.05-0.4）			
		Treatment of convulsive status epilepticus[31]	Grover EH ら Curr Treat Options Neurol. 2016;18(3):11.（米国）	小児・成人	第二選択薬	0.2 mg/kg or 10 mg	-	0.2-0.4（5 分毎に）	2	0.1	0.05-2.9		
				小児・成人（難治てんかん重積状態，超難治てんかん重積状態）	第一選択薬	0.2	-	-	10 回	-	0.1-2.9		

表 2.7.3.4-5　国内外の教科書・ガイドライン・総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量（続き）

種類	地域	教科書名又はタイトル	発行者又は著者・出典	対象	臨床的位置付け	ボーラス静注（mg/kg）				持続静注（mg/kg/hr）			
						初回投与量	投与速度	追加 1 回当たりの投与量	累積投与量の上限	開始時投与量	1 回当たりの漸増量	投与量の上限	1 回当たりの漸減量
総説	海外	Current treatment for generalized convulsive status epilepticus in adults[32]	Tsai LK ら Acta Neurol Taiwan. 2015;24(4):108-15. （台湾）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2（ICU 管理下）	-	-	-	0.05-0.4（ICU 管理下）			
		Pharmacotherapy for status epilepticus[33]	Trinka E ら Drugs. 2015;75:1499-521. （オーストリア）	小児・成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.1-0.3	最大 4 mg/分	-	-	脳波のバーストサプレッションの維持に十分な用量（通常 0.05-0.4）			
		Managing the generalised tonic-clonic seizure and preventing progress to status epilepticus: A stepwise approach[34]	Dionisio S ら Intern Med J. 2013;43:739-46. （オーストラリア）	全般強直間代発作	第一選択薬	-	2.5-5 mg/分	-	10 mg	0.05	30 分毎に増量	10 mg/hr	-
					第三選択薬（難治てんかん重積状態）	5 mg	-	-	-	0.05	30 分毎に増量	10 mg/hr	-
		Treatment strategies for refractory status epilepticus[35]	Holtkamp M Curr Opin Crit Care. 2011;17:94-100. （ドイツ）	成人（難治けいれん性てんかん状態）	第一選択薬	0.2	-	-	-	0.1-0.4			
		Management of status epilepticus in adults[36]	Rabinstein AA Neurol Clin. 2010;28:853-62. （米国）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2	-	0.2-5 mg/kg（ICU 管理下）		-			
		Treatment options in the management of status epilepticus[37]	Rossetti AO Curr Treat Options Neurol. 2010;12:100-12. （スイス）	成人	第三選択薬（難治てんかん重積状態）	0.2	-	-	-	0.1-0.6			
		Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients[38]	Tesoro EP ら J Pharm Pract. 2010;23(5):441-54. （米国）	成人	第一選択薬	0.2（ICU 管理下）	2 mg/分	-	-	-			
					第四選択薬（難治てんかん重積状態）	-	-	-	2	0.05-2（ICU 管理下）			

なお，国内外の総説の検索方法及び抽出手順を以下に示す.

国内総説の検索方法を表 2.7.3.4-6 に示す.

表 2.7.3.4-6　国内総説の検索方法

データベース	医学中央雑誌
文献発行年	[redacted]～20[redacted]年
検索式	((((((てんかん重積状態/TH or てんかん重積/AL)) and ((薬物療法/TH or 薬物療法/AL)))) and (PT=解説,総説))) and (DT=[redacted]:20[redacted])

上記条件に該当した 378 件から以下の抽出基準をすべて満たす 7 報を国内総説の対象とした.

＜国内総説の抽出基準＞
(1) ミダゾラムのボーラス静注又は持続静注の用法・用量について記載があるもの.
(2) 成人が対象のもの.

海外総説の検索方法を表 2.7.3.4-7 に示す.

表 2.7.3.4-7　海外総説の検索方法

データベース	EMBASE.com
文献発行年	[redacted]～20[redacted]年
検索式	status epilepticus AND drug therapy AND humans AND midazolam AND review

上記条件に該当した 507 件から以下の抽出基準をすべて満たす 13 報を海外総説の対象とした.

＜海外総説の抽出基準＞
(1) ミダゾラムのボーラス静注又は持続静注の用法・用量について記載があるもの.
(2) 成人が対象のもの.
(3) 英文の論文

2.7.3.4.3　推奨用法・用量のまとめ

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，総説文献，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.

＜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）

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302），海外の臨床試験及び国内の臨床研究において，効果の持続，耐薬性あるいは効果の減弱等についての記載はなかった．なお，参考として本剤の持続静注投与時の曝露状況及び発作の再発状況について以下に記載する．

1) 持続静注投与時の曝露状況

国内第 III 相試験及び参考資料のうち持続静注投与時の曝露状況について記載のある海外臨床試験，国内の臨床研究における曝露状況を表 2.7.3.5-1 に示す.

国内第 III 相試験では，持続静注投与開始から 24 時間以内にけいれん発作が再発した場合には，最大投与量（0.4 mg/kg/hr）まで増量できることとし，発作消失から 24 時間後までけいれん発作再発の有無について観察した.

海外臨床試験及び国内臨床研究に持続静注投与の曝露状況に関する結果の記載はなかったが，けいれん発作再発時の投与方法が規定されていた.

海外臨床試験（Masapu ら，2018）では，けいれん発作に対する効果が認められた場合はけいれん発作再発時に 0.1 mg/kg/hr を増量し，最大 0.4 mg/kg/hr まで増量を繰返した．また，（Ulvi ら，2002）では，0.06 mg/kg/hr で持続静注を開始し，発作が消失するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量する．海外臨床試験（Narayanan ら，2007）では，0.1 mg/kg/hr で持続静注を開始し，臨床症状や脳波状態により増量すると記載されていた.

なお，海外臨床試験（Dennis ら，2002）及び国内臨床研究（西山，2017）では，持続静注のけいれん発作再発時の投与方法に関する記載はなかった.

表 2.7.3.5-1　持続静注投与時の曝露状況

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	投与例数	持続静注量（mg/kg/hr）		
					Mean ± SD	Min～Max
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	3	開始量	0.10	0.10～0.10
				最終投与量	0.20 ±0.10	0.10～0.30
参考資料	5.3.5.1-1 (Masapu ら，2018)	海外	12	開始量	0.10	-
				最終投与量	-	-
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	19	開始量	0.06	-
				最終投与量 [a]	0.44	0.18～0.72
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	20	開始量	0.10	-
				最終投与量	-	0.02～0.8
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	7	開始量	0.10 [b]	
				最終投与量	-	0.05～0.4
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	10	開始量	-	-
				最終投与量	-	1.0～2.5 mg/hr

a) 発作消失に要した持続静注投与量

b) ほとんどの症例で持続静注の開始量は 0.1 mg/kg/hr

2) 持続静注投与中の発作の再発

国内の第 III 相試験，臨床研究及び海外の臨床試験のうち，持続静注投与中の発作再発率について記載のある試験の発作再発率を表 2.7.3.5-2 に示す.

国内第 III 相試験においてボーラス投与で発作が消失し持続静注期に移行した 3 例のうち，持続静注開始後，少なくとも 1 回以上発作が再発した症例は 2 例であった.

一方，海外臨床試験及び国内臨床研究における持続静注投与中の発作再発率は，0.0%～75.0%であった.

表 2.7.3.5-2　持続静注投与中の発作の再発

	資料番号 （著者名，報告年）	国内/ 海外	試験 区分	投与群	n	発作 再発 例数	発作 再発率 (%)
評価資料	5.3.5.2-1 （AF-0901-0302）	国内	非対照 第 III 相	ミダゾラム	3	2	66.6
参考資料	5.3.5.1-1 (Masapu ら，2018)	海外	比較対照	ミダゾラム	12	9[a]	75.0
				プロポフォール	11	6[a]	63.6
	5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	海外	非盲検	ミダゾラム	19	0	0.0
	5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	海外	非盲検	ミダゾラム	20	3[b]	15.0
	5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	海外	非盲検	ミダゾラム	7	0[b]	0.0
	5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	後方視的 研究	ミダゾラム	10	0	0.0

a) 超難治てんかん重積状態へ移行した割合

b) 持続静注投与後の発作性放電の再発

以上，持続静注投与時における効果の持続，耐薬性あるいは効果の減弱等について記載されている参考資料はなかった.

なお，日本神経治療学会の監修による「標準的神経治療：高齢発症てんかん」[15]では，下記の報告があるが効果の持続，耐薬性等との関係については明らかでなかった.

(1) 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，覚醒も遅延すること.

(2) できるだけ早期の離脱が望ましいが，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こと.

2.7.3.6　付録

付表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

資料番号	実施国	試験開始日 試験終了日	デザイン 対照の種類	投与方法，投与経路 投与量	試験の目的	被験者数	男性/女性 年齢の平均値 ± SD （Min～Max）	患者の診断名	有効性の主要評価項目
5.3.5.1-1	インド	記載なし	無作為化， 非盲検， 並行群間比較， プロポフォール対照	＜ミダゾラム＞ ボーラス静注：0.05 mg/kg 持続静注：0.1～0.4 mg/kg/hr ＜プロポフォール＞ ボーラス静注：20 mg 持続静注：血中濃度 1.0～2.5 μg/mL 維持する投与量	有効性 安全性	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）	ミダゾラム群： 9/3 45 (26.75～48.5) プロポフォール群： 9/2 49 (30～65)	難治てんかん重積状態	・発作消失が成功した割合
5.3.5.1-2	スイス 米国	2013 年 2 月 ～2014 年 3 月	非盲検， 並行群間比較， クロナゼパム対照 ロラゼパム対照	第一段階 ＜ミダゾラム＞ ボーラス静注：0.15 mg/kg ＜クロナゼパム＞ ボーラス静注：0.015 mg/kg ＜ロラゼパム＞ ボーラス静注：0.1 mg/kg	有効性 安全性	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）	ミダゾラム群： 10/13 52 ± 22.8 クロナゼパム群： 42/30 59.59 ± 21.71 ロラゼパム群： 39/43 55.57 ± 16.4	てんかん重積状態	・難治てんかん重積状態への移行割合 ・てんかん重積状態をコントロールするために要した抗てんかん薬の数
5.3.5.2-1	日本	2019 年 1 月 ～2020 年 1 月	非盲検， 非対照， 多施設共同	ボーラス静注：0.15～0.6 mg/kg 持続静注：0.1～0.4 mg/kg/hr	有効性 安全性	21 例	9/12 62.90 ± 19.49	けいれん性てんかん重積状態	・ボーラス期最終評価における発作消失
5.3.5.2-2	トルコ	1995 年 5 月 ～2001 年 4 月	非盲検	ボーラス静注：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	有効性 安全性	19 例	11/8 40.4 (16～87)	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	・発作消失 ・発作消失時間
5.3.5.2-3	オーストラリア	記載なし	非盲検	ボーラス静注：2.5 mg～発作消失まで	有効性 安全性	20 例 （てんかん重積状態：12 例）	13/7 49.1 (20～74)	けいれん発作	・発作消失
5.3.5.2-4	インド	記載なし	非盲検	ボーラス静注：0.1～0.2 mg/kg 持続静注：0.1 mg/kg/hr（開始用量）	有効性 安全性	22 例 （投与例 20 例）	11/9 45.15(6[a]～80)	非けいれん性てんかん重積状態	・臨床的及び発作性放電の消失
5.3.5.2-5	米国	1997 年 11 月 ～2000 年 2 月	非盲検	ボーラス静注：0.1～0.2 mg/kg 持続静注：0.05～0.4 mg/kg/hr	有効性 安全性	8 例 （投与例：7 例）	2/6 68 ± 8(55～77)	抗てんかん薬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	・発作性放電の消失

a) 15 歳未満の小児 2 例を含む

付表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

資料番号	実施国	試験開始日 試験終了日	デザイン 対照の種類	投与方法，投与経路 投与量	試験の目的	被験者数	男性/女性 年齢の平均値 ± SD (Min～Max)	患者の診断名	有効性の主要評価項目
5.3.5.4-1	日本	1990 年～ 1993 年	後方視的研究	規定なし	有効性 安全性	50 例	29/21 61 ± 10 (40～75)	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	・けいれん消失
5.3.5.4-2	日本	20■年■月 ～20■年■月	非盲検， 非対照， 多施設共同	ボーラス静注：0.15～0.6 mg/kg 持続静注：0.1～0.4 mg/kg/hr	有効性 安全性 薬物動態	投与例：36 例 有効性解析対象集団：34 例	19/15 6.02 ± 4.18 (0.5～13.7)	小児てんかん重積状態	・ボーラス期最終評価における発作消失

付表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果

資料番号 （著者名，報告年）		国内/ 海外	試験 区分	発作消失効果 （ボーラス）	発作消失効果 （ボーラス+持続静注）
評価資料	5.3.5.2-1 （AF-0901-0302）	国内	非対照	100.0%（21/21 例）	持続静注期に 24 時間発作消失維持された割合 33.3%（1/3 例）
参考資料	5.3.5.1-1 （Masapu ら,2018）	海外	比較 対照	－	ミダゾラム群：25%（3/12 例） プロポフォール群：45%（5/11 例）
	5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	海外	比較 対照	第一段階ならびに第二段階の薬剤投与に反応し，難治てんかん重積状態に移行しなかった割合 ミダゾラム群：60.9%（14/23 例） クロナゼパム群：56.9%（41/72 例） ロラゼパム群：17.1%（14/82 例）	－
	5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	海外	非対照	－	94.7%（18/19 例）
	5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	海外	非対照	100.0%（20/20 例）	－
	5.3.5.2-4 （Narayanan ら 2007）	海外	非対照	－	発作性放電が消失した割合 95.0%（19/20 例）
	5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	海外	非対照	－	発作性放電が消失した割合 57.1%（4/7 例）
	5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	臨床研究	94.0%（47/50 例）	100.0%（10/10 例）
	5.3.5.4-2 （AF-0901-0301）	国内	非対照	88.2%（30/34 例）	持続静注期に 24 時間発作消失維持された割合 66.7%（8/12 例）

参考文献一覧

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.

2) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981;22:489-501.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med. 1998;339(12):792-8.

7) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. J Neurol. 2012;259:645-8.

8) Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. Epilepsia. 2015;56(8):1275-85.

9) 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.

10) Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p.3050-68.

11) Wiebe S. The epilepsies. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.2358-70, 2370.e1, 2370.e2.

12) Roh D, Claassen J. Seizures and status epilepticus. In: Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, editors. Merritt's neurology. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p.41-6.

13) Epilepsy and other seizure disorders. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, editors. Adams and Victor's principles of neurology. 11th ed. International ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.332-73.

14) 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.

15) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療：高齢発症てんかん. 神経治療. 2012;29(4):457-79.

16) National Institute for Health and Care Excellence (UK). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline 137. [published 2012 Jan 11, last updated 20[redacted]; cited 20[redacted]]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137.

17) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol. 2010;17:348-55.

18) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guideline for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.

19) 山賀 聡之, 志馬 伸朗. 2. 抗痙攣薬. レジデントノート. 2018;20(11)増刊:45-53.

20) 岩崎 真樹, 池谷 直樹, 木村 唯子, 飯島 圭哉, 金子 裕. てんかん重積の診断と治療. Neurol Surg. 2018;46(8):657-62.

21) 溝渕 雅広, 濵内 朗子, 佐光 一也. てんかん重積状態の治療. Clin Neurosci. 2017;35(7):869-72.

22) 永山 正雄. II-2-1 全身痙攣重積状態とその初療. 日本神経救急学会雑誌. 2015;27(2):8-9.

23) 山内 秀雄, 阿部 裕一. てんかん重積状態（けいれん性）. 別冊 日本臨牀. 2014;新領域別症候群シリーズ No.31:277-81.

24) 中原 邦晶, 北原 孝雄.痙攣発作・重積状態. 救急医学. 2011;35(10)増刊:1406-10.

25) 立澤 賢孝, 吉野 相英, 野村 総一郎. 9. てんかん発作重積状態. 精神科治療学. 2010;25 増刊:358-9.

26) Limotai C, Boonyapisit K, Suwanpakdee P, Jirasakuldej S, Wangponpattanasiri K, Wongwiangiunt S, et al. From international guidelines to real-world practice consensus on investigations and management of status epilepticus in adults: A modified delphi approach. J Clin Neurosci. 2020;72:84-92.

27) Alvarez V, Rossetti AO. Therapeutic coma for the treatment of status epilepticus: Timing, choice of drug, and impact on prognosis. Z Epileptol. 2018;31:262-6.

28) Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P; convulsive status epilepticus study group of the uslcentro Toscana, Italy. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. Seizure. 2017;47:17-24.

29) Altındağ E, Erdoğan FF, Tezer İ, Özkara Ç. Management and early treatment of status epilepticus in adults and children. Turk Noroloji Dergisi. 2017;23:155-61.

30) Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohracher A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(4):513-34.

31) Grover EH, Nazzal Y, Hirsch LJ. Treatment of convulsive status epilepticus. Curr Treat Options Neurol. 2016;18(3):11.

32) Tsai LK, Liou HH. Current treatment for generalized convulsive status epilepticus in adults. Acta Neurol Taiwan. 2015;24(4):108-15.

33) Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. Drugs. 2015;75:1499-521.

34) Dionisio S, Brown H, Boyle R, Blum S. Managing the generalised tonic-clonic seizure and preventing progress to status epilepticus: A stepwise approach. Intern Med J. 2013;43:739-46.

35) Holtkamp M. Treatment strategies for refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care. 2011;17:94-100.

36) Rabinstein AA. Management of status epilepticus in adults. Neurol Clin. 2010;28:853-62.

37) Rossetti AO. Treatment options in the management of status epilepticus. Curr Treat Options Neurol. 2010;12:100-12.

38) Tesoro EP, Brophy GM. Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. J Pharm Pract. 2010;23(5):441-54.

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）

2.7.4　臨床的安全性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.4　臨床的安全性 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2　有害事象 16
2.7.4.2.1　有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 23
2.7.4.2.1.2　死亡 24
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 26
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 27
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.6　有害事象のまとめ 31
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 33
2.7.4.3　臨床検査値の評価 34
2.7.4.3.1　臨床検査値の変動 34
2.7.4.3.2　臨床検査値評価のまとめ 38
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 39
2.7.4.4.1　バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度 39
2.7.4.4.2　心電図 43
2.7.4.4.3　注射部位の所見 43
2.7.4.4.4　バイタルサイン，酸素飽和度，心電図及び注射部位の所見のまとめ 43
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 45
2.7.4.5.1　内因性要因 45
2.7.4.5.2　外因性要因 49
2.7.4.5.3　薬物相互作用 55
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 55
2.7.4.5.5　過量投与 55
2.7.4.5.6　薬物乱用 56
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 56
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
2.7.4.6　市販後データ 57
2.7.4.7　付録 64

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Max	Maximum	最大値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
PT	Preferred Term	基本語
Q1	1 st quartile	第 1 四分位数
Q3	3 rd quartile	第 3 四分位数
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

臨床検査項目

略語	和名
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	尿素窒素
Ca	カルシウム
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
Cl	クロール
CRP	C-反応性蛋白
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
K	カリウム
LDH	乳酸脱水素酵素
Na	ナトリウム
RBC	赤血球数
WBC	白血球数

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1) 安全性を評価した試験

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 2.7.4.1-1 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.

その他評価資料として外挿可能な臨床試験は国内外で実施されていないため，表 2.7.4.1-2 に示す手順に従い抽出し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，成人のてんかん重積状態を対象にミダゾラムの安全性を検討した報告はないが，抗けいれん作用を目的にミダゾラムを投与した際の安全性を示すため，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.

参考資料の安全性情報については 2.7.6 項に記載したが，医薬品への曝露，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び特別な患者集団等については本項にも重複記載した.

表 2.7.4.1-1　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	ボーラス静注： 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］ ボーラス静注： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr ［プロポフォール］ ボーラス静注： 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］ ボーラス静注： 0.15 mg/kg ［クロナゼパム］ ボーラス静注： 0.015 mg/kg ［ロラゼパム］ ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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	ボーラス静注： 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

表 2.7.4.1-2　国内外の文献（安全性評価の参考資料）の抽出条件

<table>
<tr><th></th><th>国内文献</th><th>海外文献</th></tr>
<tr><td>抽出条件</td><td>＜第 1 条件＞
<table><tr><td>データベース</td><td>医学中央雑誌</td></tr><tr><td>文献発行年</td><td>1983 年～</td></tr><tr><td>検索実施日</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr><tr><td>検索式</td><td>(((((Midazolam/TH or ミダゾラム/AL)) and (((けいれん性発作/TH or けいれん/AL)) or ((てんかん/TH or てんかん/AL))))) and (PT=症例報告・事例除く)) and (CK=成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～))</td></tr><tr><td>検索結果</td><td>34 件</td></tr></table>＜第 2 条件＞
以下の基準をすべて満たすもの
・抗けいれん作用を目的としてミダゾラムの静注が行われているもの.
・20 歳以上の患者が主な対象とされているもの.
・ミダゾラム静注単独での安全性が評価されているもの.</td><td>＜第 1 条件＞
<table><tr><td>データベース</td><td>EMBASE.com</td></tr><tr><td>文献発行年</td><td>1974 年～</td></tr><tr><td>検索実施日</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr><tr><td>検索式</td><td>(('midazolam'/exp OR midazolam) AND (epilepsy OR convulsion OR seizure)) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) NOT (retrospective_study OR case_report)</td></tr><tr><td>検索結果</td><td>510 件</td></tr></table>＜第 2 条件＞
以下の基準をすべて満たすもの
・ミダゾラムの静注が行われているもの.
・20 歳以上の患者が主な対象とされているもの.
・対象が「status epilepticus」であると明記されているもの.
・前方視的研究で，ミダゾラム静注単独での安全性が評価されているもの.
・英文の論文.</td></tr>
<tr><td>抽出結果</td><td>1 報</td><td>6 報</td></tr>
</table>

2)　治験薬との因果関係

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302），国内外の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）における治験薬との因果関係の判定基準（区分）を表 2.7.4.1-3 に示す.

因果関係を問わないものを「有害事象」，因果関係を否定できないものを「副作用」とした.

表 2.7.4.1-3　治験薬との因果関係

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">治験番号</th><th colspan="2">因果関係を問わない（有害事象）</th></tr>
<tr><th>因果関係なし</th><th>因果関係を否定できない（副作用）</th></tr>
<tr><td>評価資料</td><td>AF-0901-0302</td><td>・関連がない</td><td>・明らかに関連がある
・おそらく関連がある
・関連があるかもしれない</td></tr>
<tr><td rowspan="2">参考資料</td><td>Masapu ら，2018
Alvarez ら，2015
Ulvi ら，2002
Galvin ら，1987
Narayanan ら，2007
Dennis ら，2002
西山，2017</td><td colspan="2">因果関係に関する記載なし</td></tr>
<tr><td>AF-0901-0301</td><td>・関連がない</td><td>・明らかに関連がある
・おそらく関連がある
・関連があるかもしれない</td></tr>
</table>

3) 有害事象の程度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）及び小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）における有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1-4 に示す.

その他，国内外の文献については有害事象の程度に関する記載はなかった.

表 2.7.4.1-4　有害事象の程度

程　度	基　準
軽　度	日常生活に特に支障をきたさない
中等度	日常生活に支障をきたす
高　度	日常生活がほとんどおくれない

4) 有害事象用語の統一

有害事象の用語は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 23.0 の日本語版（MedDRA/J）の基本語（PT）を用いた.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

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

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示す.

以下の手順に従いミダゾラムの投与を行った.

(1) ボーラス静注

初回投与量は 0.15 mg/kg（慎重投与が必要な場合には 0.1 mg/kg）とし，患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に投与した．発作が消失しない場合には，累積投与量は 0.6 mg/kg を上限として 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で増量可能とした.

なお，ボーラス静注によって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には，持続静注期に移行できることとした.

(2) 持続静注

投与開始量は 0.1 mg/kg/hr（慎重投与が必要な場合には 0.05 mg/kg/hr）とし，発作消失が維持されている間は投与量を変更せず，24 時間観察を行った.

24 時間観察期間中に発作が再発した場合は，発作が消失するまで 0.05～0.1 mg/kg/hr ずつ増量し（最大投与量 0.4 mg/kg/hr），消失から改めて 24 時間観察を行った.

また，24 時間観察後は 0.05～0.1 mg/kg/hr を目安に緩徐に減量し，投与を終了することとした.

表 2.7.4.1-5　曝露状況

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Min	Max
ボーラス期	初回ボーラス投与量（mg/kg）	21	0.121	0.025	0.100	0.10	0.15
	初回ボーラス投与速度（mg/分）	21	4.228	3.781	1.838	0.18	12.30
	追加 1 回あたりの平均投与量（mg/kg）	4	0.138	0.025	0.150	0.10	0.15
	ボーラス期最終投与量（mg/kg）	21	0.119	0.025	0.100	0.10	0.15
	累積投与量（mg/kg）	21	0.162	0.119	0.100	0.10	0.60
持続静注期	開始時投与量（mg/kg/hr）	3	0.100	0.000	0.100	0.10	0.10
	1 回あたりの平均漸増量（mg/kg/hr）	2	0.050	0.000	0.050	0.05	0.05
	持続静注期最終投与量（mg/kg/hr）	3	0.200	0.100	0.200	0.10	0.30
後観察期 [a]	1 回あたりの平均漸減量（mg/kg/hr）	1	0.050	-	0.050	0.05	0.05

a) 持続静注へ移行しなかった症例は除外

2) 国内外の文献

(1) 海外文献

ミダゾラムのボーラス静注による曝露状況を表 2.7.4.1-6 に，持続静注による曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示す.

また，曝露状況の記載がない文献については規定された投与方法を表 2.7.4.1-8 に示す.

表 2.7.4.1-6　ボーラス静注時の曝露状況

資料番号 （著者名，報告年）	n	投与量（mg）		
		Mean	Min	Max
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	23	7.5[a]	1.5	30
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	20	8.25	2.5 (0.04 mg/kg)	15.0 (0.35 mg/kg)

a) Median

表 2.7.4.1-7　持続静注時の曝露状況

資料番号 （著者名，報告年）	n	持続静注投与量（mg/kg/hr）			持続静注投与時間（hr）		
		Mean	Min	Max	Mean	Min	Max
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	19	0.48	0.18	1.26	14.5	12	25
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	20	-	0.02	0.8	24[a]	-	-
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	7	-	0.05	0.4	-	-	-

a) Median

- : 不明

表 2.7.4.1-8　規定された投与方法

資料番号 （著者名，報告年）	n	投与方法		持続静注の 投与時間（hr）
		ボーラス静注量（mg/kg）	持続静注量（mg/kg/hr）	
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	12	開始量：0.05 追加量：0.05	開始量：0.1，上限量：0.4	48
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	23	-	昏睡状態にする	
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	19	0.2	-	-
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	20	0.1～0.2	-	-
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	7	0.1～0.2	-	24

- : 表 2.7.4.1-6，表 2.7.4.1-7 に曝露状況を記載

(2) 国内臨床研究（西山，2017）［資料番号 5.3.5.4-1］

薬剤曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す.

なお，本文献における曝露状況は，各症例でけいれんに対して使用されたすべての薬剤を包括して記載していることから，ミダゾラム以外の薬剤についても記載した.

表 2.7.4.1-9　けいれんに対する薬剤曝露状況

投与量（投与方法）[a]	n
ミダゾラム 5 mg→チアミラール 250 mg	1
ミダゾラム 10 mg→チアミラール 200 mg	2
ミダゾラム 2～5 mg	12
ミダゾラム 2～5 mg→ミダゾラム 5 mg	6
ミダゾラム 2～5 mg→ミダゾラム 5 mg→ミダゾラム 5 mg→ミダゾラム 1～2.5 mg/h（持続静注）	10
フェノバルビタール 100 mg（筋注）→ミダゾラム 5 mg	4
チアミラール 100 mg→ミダゾラム 10 mg	5
チアミラール 200 mg→ミダゾラム 5 mg	2
チアミラール 200 mg→ミダゾラム 10 mg	1
ジアゼパム 5 mg→ミダゾラム 10 mg	4
ジアゼパム 10 mg→ミダゾラム 5 mg	2
ジアゼパム 10 mg→ミダゾラム 10 mg	1

a) （）なしはボーラス静注

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

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す.

表 2.7.4.1-10　各評価時期における曝露状況

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Min	Max
ボーラス期	初回ボーラス投与量（mg/kg）	35	0.15	0.01	0.15	0.10	0.16
	初回ボーラス投与速度（mg/分）	35	1.81	1.99	1.20	0.60	12.00
	追加 1 回あたりの平均投与量（mg/kg）	10	0.15	0.06	0.15	0.03	0.23
	ボーラス期最終投与量（mg/kg）	35	0.15	0.04	0.15	0.01	0.30
	累積投与量（mg/kg）	35	0.23	0.15	0.15	0.14	0.62
持続静注期	開始時投与量（mg/kg/hr）	12	0.10	0.03	0.10	0.00[b]	0.15
	1 回あたりの平均漸増量（mg/kg/hr）	4	0.06	0.01	0.06	0.05	0.08
	持続静注期最終投与量（mg/kg/hr）	12	0.17	0.13	0.11	0.00[b]	0.40
後観察期[a]	1 回あたりの平均漸減量（mg/kg/hr）	7	0.06	0.02	0.05	0.05	0.10

a) 持続静注へ移行しなかった症例は除外

b) 持続静注期に治験薬以外のミダゾラム製剤が誤投与された症例

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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 2.7.4.1-11 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［平均（Mean） ± 標準偏差（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 2.7.4.1-11　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 2.7.4.1-11　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ついて患者背景を表 2.7.4.1-12 に示す.

Dennis らの試験及び西山の試験ではやや平均年齢が高かった.

表 2.7.4.1-12　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 2.7.4.1-13 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 2.7.4.1-13　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）

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

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

(1)　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-1 に示す.

安全性解析集団 21 例において，有害事象の発現率は 57.1%（12/21 例），副作用の発現率は 28.6%（6/21 例）であった．有害事象の程度は中等度が 8 例，軽度が 4 例であり，高度の有害事象はなかった．副作用は中等度が 5 例，軽度が 1 例であった.

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．処置を行った有害事象は 10 例 17 件認められ，そのうち 6 例 8 件は副作用と判断された.

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		21					
項目		有害事象			副作用		
		n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象/副作用		12	57.1	26	6	28.6	9
程度	軽度	4	19.0	12	1	4.8	2
	中等度	8	38.1	14	5	23.8	7
	高度	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤な事象		0	0.0	0	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		10	47.6	17	6	28.6	8
死亡		0	0.0	0	0	0.0	0

(2)　程度別の有害事象及び副作用

a)　有害事象

程度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示す.

主な有害事象は血圧低下 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 4 例（19.0%），呼吸抑制 2 例（9.5%），譫妄，便秘，嘔吐，誤嚥性肺炎，尿閉，発疹，肺炎及び気道感染各 1 例（4.8%），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.

表 2.7.4.2-2　程度別の有害事象の発現頻度

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

b)　副作用

程度別の副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示す.

主な副作用は血圧低下 4 例（19.0%），便秘及び呼吸抑制各 2 例（9.5%）であった．程度別では中等度の副作用は，血圧低下 4 例（19.0%），呼吸抑制 2 例（9.5%），便秘 1 例（4.8%），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 2.7.4.2-3　程度別の副作用の発現頻度

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

(3) 発現時期別の有害事象及び副作用

a) 有害事象

発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示す.

各投与時期別の有害事象の発現頻度は，ボーラス期が 6 例，持続静注期が 3 例，後観察期（ボーラス期のみ）が 1 例であった．また，追跡期に 2 例の有害事象が発現した.

表 2.7.4.2-4　発現時期別の有害事象の発現頻度

安全性解析対象例数	21												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
有害事象	6	(28.6)	3	(14.3)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	12	(57.1)	26
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	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	-	-	-	-	-	-	-	-	3	(14.3)	3	(14.3)	3
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	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	2	(9.5)	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	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	4	(19.0)	3	(14.3)	-	-	-	-	-	-	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	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	-	-	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

b) 副作用

発現時期別の副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示す.

各投与時期別の副作用の発現頻度は，ボーラス期が 5 例，持続静注期が 1 例であった.

表 2.7.4.2-5　発現時期別の副作用の発現頻度

安全性解析対象例数	21												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
副作用	5	(23.8)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(28.6)	9
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	2	(9.5)	2
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	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	4	(19.0)	1	(4.8)	-	-	-	-	-	-	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

(4) 発現時投与量別の有害事象及び副作用

a) 有害事象

発現時投与量別の有害事象の発現例数を表 2.7.4.2-6，表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示す. なお，投与時期ごとに投与量単位が異なるため，投与時期別・発現時投与量別に示した.

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 以下で各 1 例発現した.

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.

表 2.7.4.2-6　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

表 2.7.4.2-7　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

表 2.7.4.2-8　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

b) 副作用

発現時投与量別の副作用の発現例数を投与期別にそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す．なお，期ごとに投与量単位が異なるため，投与時期別・発現時投与量別に示した．

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 例にみられ，残りの 4 例は 0.1 mg/kg 以下で呼吸抑制と血圧低下が発現した．

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 以下の 1 例であった．

後観察期に副作用の発現は認められなかった．

表 2.7.4.2-9　ボーラス期の発現時累積投与量別副作用の発現例数

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							
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 2.7.4.2-10　持続静注期の発現時投与量別副作用の発現例数

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					
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

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を表 2.7.4.2-11 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 2.7.4.2-11　国内外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 2.7.4.2-12，SOC，PT 別の有害事象及び副作用を付表 2.7.4.7-1 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が 11 例，高度が 2 例であり，副作用はすべて軽度であった．死亡及び中止に至った有害事象はなかった．

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 2.7.4.2-12　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

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

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．

なお，本試験中にみられた程度別の全有害事象及び全副作用は表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示している．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）についても同様に，設定しなかった．

国内外の文献においては，発現率についての報告が不十分なため「比較的よくみられる有害事象」は設定できなかった．

2.7.4.2.1.2　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 2.7.4.2-13 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，それぞれの概要を下記に示す.

表 2.7.4.2-13　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

(1) 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.

(2) 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（p=0.12，Fisher's exact test）.

(3) 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静注に引き続き，持続静注し，8 例が死亡した．死亡例を表 2.7.4.2-14 に示す．

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．

表 2.7.4.2-14　死亡例

症例番号	性別	年齢	病因	発作型	最大持続投与量（mg/kg/hr）	持続投与時間（hr）	転帰
3	女性	73	ウイルス性脳炎	全般性強直間代発作	0.48	13	発作消失後，急性呼吸窮迫症候群により死亡
4	男性	52	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	0.60	13	発作消失後，死亡
5	男性	39	下垂体腺腫	全般性強直間代発作	0.60	12	発作消失後，肺水腫により死亡
6	男性	87	出血性脳卒中による大脳半球内血腫	全般性強直間代発作	0.48	14	発作消失後，脳ヘルニアにより死亡
9	男性	46	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	0.60	16	発作消失後，敗血症により死亡
15	女性	60	慢性腎不全	全般性強直間代発作	0.24	12	発作消失後，慢性腎不全により死亡
17	男性	24	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	0.60	14	発作消失後，敗血症により死亡
19	女性	16	不明	全般性強直間代発作	1.26	12	発作が消失せず死亡

(4) 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．

(5) 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．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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 2.7.4.2-15 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 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象

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

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1) 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) 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．さらに本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の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

a) 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．

b) 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．

c) 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

a) 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．

b) 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 2.7.4.2-16 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 2.7.4.2-16　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/J 23.0	
				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

I) 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%）に認められた．

II) 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．

ミダゾラム単独投与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．

c) 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．

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

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

器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-17 に示す.

安全性解析対象例 21 例のうち，有害事象は 12 例（57.1%）にみられた．主な有害事象は臨床検査が 7 例（33.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害が 4 例（19.0%），胃腸障害，感染症および寄生虫症が各 3 例（14.3%）であった.

副作用は 6 例（28.6%）にみられ，臨床検査が 5 例（23.8%），胃腸障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害が各 2 例（9.5%）であった.

表 2.7.4.2-17　SOC 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			
SOC	有害事象		副作用	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	7	(33.3)	5	(23.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(19.0)	2	(9.5)
胃腸障害	3	(14.3)	2	(9.5)
感染症および寄生虫症	3	(14.3)	-	-
皮膚および皮下組織障害	2	(9.5)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(9.5)	-	-
精神障害	1	(4.8)	-	-
肝胆道系障害	1	(4.8)	-	-
腎および尿路障害	1	(4.8)	-	-
計	12	(57.1)	6	(28.6)

2) 国内外の文献

表 2.7.4.2-11 に掲載の国内外文献における有害事象について，発現件数の SOC 別の集計を表 2.7.4.2-18 に示す．なお，個別症例の特定ができる情報が文献中に記載されていなかったため，SOC 単位での件数で示した.

一般・全身障害および投与部位の状態が最も多く 32 件，臨床検査 8 件，感染症および寄生虫症 5 件，代謝および栄養障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害各 4 件，腎および尿路障害 2 件，血管障害，及び神経系障害が各 1 件であった.

表 2.7.4.2-18　SOC 別の有害事象の発現件数

SOC	n
一般・全身障害および投与部位の状態	32
臨床検査	8
感染症および寄生虫症	5
代謝および栄養障害	4
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4
腎および尿路障害	2
血管障害	1
神経系障害	1

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

SOC 別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-19 に示す.

安全性解析対象例 35 例のうち，有害事象は 13 例（37.1%）にみられた．主な有害事象は一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査が各 4 例（11.4%），呼吸器，胸郭および縦隔障害が 3 例（8.6%）であった.

副作用は 3 例（8.6%）にみられ，一般・全身障害および投与部位の状態，呼吸器，胸郭および縦隔障害，皮膚および皮下組織障害が各 1 例（2.9%）であった.

表 2.7.4.2-19　SOC 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			
SOC	有害事象		副作用	
	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(11.4)	1	(2.9)
臨床検査	4	(11.4)	1	(2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(8.6)	1	(2.9)
神経系障害	2	(5.7)	-	-
胃腸障害	2	(5.7)	-	-
代謝および栄養障害	2	(5.7)	-	-
血管障害	1	(2.9)	-	-
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	1	(2.9)
感染症および寄生虫症	1	(2.9)	-	-
血液およびリンパ系障害	1	(2.9)	-	-
計	13	(37.1)	3	(8.6)

2.7.4.2.1.6　有害事象のまとめ

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における有害事象の発現率は 57.1%（12/21 例）であり，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）の有害事象の発現率 37.1%（13/35 例）に比して高い傾向がみられた．

一方，国内外の文献においては，有害事象の発現率に関する記載はなかった．

主な有害事象は国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，血圧低下 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%）であり，小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）においては，発熱 3 例（8.6%），C-反応性蛋白増加 2 例（5.7%）であった．

1) 有害事象の程度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における有害事象発現例 12 例の程度は，軽度 4 例，中等度 8 例であり，高度な有害事象はみられなかった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）における有害事象発現例 13 例の程度は，軽度 11 例，高度 2 例であり，高度な有害事象は脳梗塞，血液量減少性ショック，播種性血管内凝固が 1 例に，脳症が 1 例にみられた．

一方，国内外の文献においては，有害事象の程度に関する記載はなかった．

2) 有害事象の発現時期

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，ボーラス期に有害事象が発現した症例は 6 例，持続静注期は 3 例，後観察期（ボーラス期のみ）は 1 例であった．また，追跡期に 2 例の有害事象が発現した．有害事象の発現時期について，ボーラス期の発現頻度が高かったが，本治験では持続静注へ移行した症例が少ないため，傾向は判断できなかった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）においては，ボーラス期に有害事象が発現した症例は 3 例，持続静注期に初めて有害事象が発現した症例は 4 例，ボーラス期のみの後観察期及び追跡期に初めて有害事象が発現した症例は各 3 例であった．

一方，国内外の文献においては，有害事象の発現時期に関する記載はなかった．

3) 投与量別の有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，ボーラス期，持続静注期，後観察期のいずれも，投与量と有害事象の発現に明らかな関連性はみられなかった．小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）においては，ボーラス期，持続静注期，後観察期いずれも，投与量と有害事象の発現に明らかな関連はみられなかった．

一方，国内外の文献においては，有害事象と投与量に関する記載はなかった．

4) 死亡例

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，死亡例の報告はなかった．

国内外の文献においては，表 2.7.4.2-13 に示す 151 例のうち 26 例の死亡の報告があった．26 例全例が海外の報告であり，国内での死亡例の報告はなかった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）においては，死亡例の報告はなかった．

5) 重篤な有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，重篤な有害事象の報告はなかった．

国内外の文献においては，表 2.7.4.2-11 に示す重篤な有害事象がみられた．主に死亡 26 例，肝機能検査異常 6 例，下気道感染 5 例，電解質失調 4 例，上気道分泌増加 4 例，血圧低下 3 例，急性腎障害 2 例であり，因果関係はいずれも不明であった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）おいて，重篤な有害事象が 2 例に発現し，脳梗塞，播種性血管内凝固，血液量減少性ショックが 1 例に，脳症が他の 1 例に認められた．いずれも治験薬との因果関係は否定された．

6) 中止を要する有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，中止に至った有害事象は認められなかった．

国内外の文献においては，海外臨床試験（Masapu ら，2018）で難治低血圧により持続投与を中止した報告があるが，文献中に個別事象に関する情報はなかった．

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，中止に至った有害事象は認められなかった．

7) 重要な有害事象

呼吸抑制，循環器系の抑制に関連する有害事象を重要な有害事象とした．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，血圧低下が 4 例（19.0%），呼吸抑制が 2 例（9.5%）にみられた．重篤性・程度は，いずれの症例も非重篤・中等度であった．

国内外の文献においては，低血圧 1 例，血圧低下 2 例の報告があったが，いずれも文献中に個別事象に関する情報はなかった．

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，呼吸抑制が 1 例（2.9%）にみられた．重篤性・程度は非重篤・軽度であった．

8) 器官別の有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，主に一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害，皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症，臨床検査にみられた．

国内外の文献においては，主に臨床検査，一般・全身障害および投与部位の状態，呼吸器，胸郭および縦隔障害，感染症および寄生虫症，代謝および栄養障害にみられた．

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，主に一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査，呼吸器，胸郭および縦隔障害にみられた．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，重篤な有害事象はみられなかった．

国内外の文献においては，いずれの文献中にも重篤度に関する記載はなかった．

小児を対象とした国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）でみられた重篤な有害事象について，症例の詳細を 2.7.6 項に記述した．

参照先を表 2.7.4.2-20 に示す．

表 2.7.4.2-20　個別有害事象の文章による説明

治験番号	資料番号	参照先
AF-0901-0301	5.3.5.4-2	2.7.6.9

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　臨床検査値の変動

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

各評価時期における臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の要約統計量を表 2.7.4.3-1 に，後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差に関する要約統計量を表 2.7.4.3-2 に示す.

ボーラス投与開始前と比べ後観察期終了時で CRP の平均値が増加し，CRP の変化量（後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差）の中央値は 0.0450 mg/dL であった．CRP の平均値の増加は，炎症反応を有する有害事象又は合併症がみられた 2 例の影響による可能性が考えられた.

その他，ボーラス投与開始前と後観察期終了時の比較で検査値に明らかな変動がみられた項目はなかった.

表 2.7.4.3-1　各評価時期における臨床検査値の要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
RBC（×10⁴/μL）	投与開始前	21	426.8	75.9	433.0	386.0	466.0	229	561
	後観察終了時	18	422.9	52.4	423.0	386.0	467.0	328	531
Hb（g/dL）	投与開始前	21	12.95	2.60	13.00	11.50	13.60	8.1	17.5
	後観察終了時	18	12.87	1.90	12.40	12.00	13.80	10.1	17.0
Ht（%）	投与開始前	21	38.85	7.13	38.40	35.70	40.70	23.0	51.0
	後観察終了時	18	38.84	4.96	37.60	35.70	41.00	30.7	49.8
WBC（/μL）	投与開始前	21	7445.7	3185.1	6600.0	5470.0	9300.0	3320	16500
	後観察終了時	18	7102.2	2868.1	5800.0	5100.0	9100.0	3800	14700
血小板数（×10⁴/μL）	投与開始前	21	23.51	11.15	21.60	16.00	28.10	3.6	52.2
	後観察終了時	18	20.04	8.07	20.40	16.00	26.50	3.9	31.9
Na（mEq/L）	投与開始前	21	138.9	4.4	140.0	136.0	142.0	127	144
	後観察終了時	18	139.2	3.8	140.5	138.0	142.0	131	143
K（mEq/L）	投与開始前	21	4.19	0.50	4.20	3.80	4.50	3.4	5.1
	後観察終了時	18	4.02	0.43	4.00	3.80	4.20	3.4	5.3
Cl（mEq/L）	投与開始前	21	102.6	4.1	104.0	101.0	105.0	91	108
	後観察終了時	18	103.7	5.0	105.0	101.0	107.0	91	110
Ca（mg/dL）	投与開始前	20	9.08	0.53	9.00	8.70	9.35	8.2	10.0
	後観察終了時	18	8.89	0.44	8.85	8.60	9.30	8.1	9.7
ALT (GPT)（U/L）	投与開始前	21	18.7	7.5	17.0	13.0	25.0	8	31
	後観察終了時	18	17.0	7.5	16.5	12.0	23.0	5	31
AST (GOT)（U/L）	投与開始前	21	24.0	6.7	26.0	18.0	29.0	13	35
	後観察終了時	18	21.4	7.2	20.0	15.0	27.0	9	35
γ-GTP（U/L）	投与開始前	21	55.2	57.5	29.0	16.0	73.0	13	235
	後観察終了時	18	55.8	56.5	29.0	13.0	87.0	10	210
総ビリルビン（mg/dL）	投与開始前	21	0.548	0.262	0.500	0.300	0.700	0.10	1.00
	後観察終了時	18	0.551	0.274	0.550	0.300	0.700	0.10	1.00
LDH（U/L）	投与開始前	21	204.7	58.0	213.0	163.0	236.0	108	349
	後観察終了時	18	182.2	60.6	162.5	142.0	236.0	96	324
CK (CPK)（U/L）	投与開始前	21	116.1	182.9	73.0	37.0	107.0	23	886
	後観察終了時	18	135.7	233.0	67.5	49.0	134.0	24	1048
BUN（mg/dL）	投与開始前	21	13.263	5.205	12.700	11.000	16.800	2.00	24.00
	後観察終了時	18	11.478	4.636	12.000	9.000	14.000	1.00	21.00
ALP（U/L）	投与開始前	21	292.5	127.0	260.0	196.0	408.0	120	571
	後観察終了時	18	273.1	110.6	251.0	184.0	369.0	131	481
クレアチニン（mg/dL）	投与開始前	21	0.684	0.253	0.670	0.540	0.880	0.21	1.16
	後観察終了時	18	0.649	0.285	0.635	0.420	0.780	0.21	1.15
総タンパク（g/dL）	投与開始前	21	7.10	0.86	7.00	6.50	7.60	5.8	8.8
	後観察終了時	18	6.67	0.69	6.65	6.20	6.90	5.7	8.5
アルブミン（mg/dL）	投与開始前	21	3933.3	671.8	3900.0	3500.0	4300.0	2600	5500
	後観察終了時	18	3672.2	412.7	3650.0	3400.0	4000.0	2900	4200
CRP（mg/dL）	投与開始前	21	1.0400	1.6112	0.0900	0.0500	1.2600	0.030	4.820
	後観察終了時	18	1.6961	2.6114	0.5350	0.0800	2.2500	0.020	9.200

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差に関する要約統計量

検査項目	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
RBC（×10⁴/μL）	18	-21.3	21.7	-16.5	-30.0	-8.0	-82	15
Hb（g/dL）	18	-0.70	0.77	-0.50	-1.00	-0.30	-3.2	0.5
Ht（%）	18	-1.84	2.33	-1.25	-2.70	-0.60	-8.4	1.5
WBC（/μL）	18	-406.7	1943.2	-655.0	-1300.0	100.0	-3700	4260
血小板数（×10⁴/μL）	18	-2.35	3.17	-1.70	-2.60	-0.10	-11.6	2.0
Na（mEq/L）	18	0.1	1.5	0.0	-1.0	1.0	-2	4
K（mEq/L）	18	-0.17	0.41	-0.20	-0.40	0.10	-0.9	0.5
Cl（mEq/L）	18	1.3	1.7	1.0	0.0	2.0	-1	5
Ca（mg/dL）	17	-0.28	0.33	-0.20	-0.50	0.00	-1.1	0.2
ALT (GPT)（U/L）	18	-2.1	3.1	-1.0	-3.0	-1.0	-13	1
AST (GOT)（U/L）	18	-1.9	3.6	-1.5	-3.0	0.0	-12	5
γ-GTP（U/L）	18	-2.8	6.0	-2.0	-3.0	0.0	-25	5
総ビリルビン（mg/dL）	18	0.013	0.123	0.000	0.000	0.020	-0.20	0.40
LDH（U/L）	18	-20.7	40.1	-13.0	-41.0	7.0	-126	28
CK (CPK)（U/L）	18	14.0	54.6	-2.0	-8.0	11.0	-53	162
BUN（mg/dL）	18	-1.384	2.495	-1.000	-4.000	0.000	-5.10	3.60
ALP（U/L）	18	-27.8	25.6	-18.5	-44.0	-11.0	-90	4
クレアチニン（mg/dL）	18	-0.029	0.068	-0.015	-0.060	0.010	-0.21	0.10
総タンパク（g/dL）	18	-0.54	0.59	-0.45	-0.90	-0.10	-2.4	0.1
アルブミン（mg/dL）	18	-366.7	367.8	-250.0	-500.0	-100.0	-1400	100
CRP（mg/dL）	18	0.7284	1.3489	0.0450	0.0100	0.5900	-0.100	4.380

また，臨床検査値異常変動例の一覧表を表 2.7.4.3-3 に示す.

臨床検査値の異常変動が 5 例 10 件認められた．最も多く認められた異常変動項目は CRP 増加の 3 例であり，次いで CK（CPK）上昇の 2 例であった．他の異常変動項目はいずれも 1 例であった．その他に明らかな変動がみられた項目はなかった.

表 2.7.4.3-3　臨床検査異常変動例の一覧表

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	検査項目	単位	ボーラス投与開始前	後観察期終了時/中止時		追跡調査時	
				測定値	測定値	異常変動	測定値	異常変動
AF-06-02	女性 6■ 6■	CRP	mg/dL	4.18	11.63	あり	7.58	あり
AF-06-03	女性 6■ 5■	CK (CPK)	U/L	171	487	あり	77	なし
		CRP	mg/dL	0.05	4.70	あり	6.93	あり
							0.23	なし
AF-08-03	男性 6■ 6■	WBC	/μL	16500	14700	あり	6400	なし
							6300	なし
		CRP	mg/dL	1.98	5.75	あり	3.35	あり
							0.16	なし
AF-13-02	女性 8■ 3■	ALT (GPT)	U/L	12	13	なし	44	あり
		AST (GOT)	U/L	27	27	なし	57	あり
		γ-GTP	U/L	29	29	なし	126	あり
		ALP	U/L	260	260	なし	341	あり
AF-15-07	女性 4■ 2■	CK (CPK)	U/L	29	168	あり	17	なし

2) 国内外の文献

個別症例に関する記載は不明であるが海外臨床試験（Masapu ら，2018）において，有害事象としてミダゾラム投与例 12 例に電解質失調が 4 例（33.3%）発現したとの報告があった．一方，海外臨床試験（Ulvi ら，2002）においては，ミダゾラムを投与した 19 例において電解質及び血糖はミダゾラム持続静注前から持続静注 12 時間後でいずれも正常範囲内であったとの報告があった.

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

臨床検査の異常変動が 5 例 18 件にみられた．最も多く認められた異常変動項目は CRP 増加の 3 例であり，次いで AST（GOT）増加の 2 例であった．他の異常変動項目はいずれも 1 例のみであった．AST（GOT）増加がみられた 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかったが，その後の追跡調査で回復を確認した.

臨床検査のいずれの項目でも投与開始前と後観察期終了時に問題となる変化はみられなかった.

2.7.4.3.2　臨床検査値評価のまとめ

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 CRP 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．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度

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

バイタルサインの要約統計量及びボーラス投与開始前から各評価時期までの差に関する要約統計量を表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2 に示す.

血圧（収縮期・拡張期）は，ボーラス期（ボーラス期最終投与後 30 分）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．また，脈拍数，呼吸数及び体温には，治験期間中に特記すべき変動はみられなかった.

酸素飽和度には治験期間中に特記すべき変動はみられなかった．また，個々の症例においても異常変動はみられなかった.

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	投与開始前	20	132.1	21.7	127.5	118.5	149.0	93	174
	ボーラス期	20	103.4	20.3	99.0	89.0	112.0	80	153
	後観察終了時	18	129.4	22.3	130.5	116.0	144.0	92	167
拡張期血圧（mmHg）	投与開始前	20	77.8	20.2	79.5	62.5	88.0	42	121
	ボーラス期	20	62.9	13.2	64.0	50.0	74.5	42	86
	後観察終了時	18	76.6	14.8	76.0	64.0	91.0	53	105
脈拍数（bpm）	投与開始前	20	92.2	25.1	87.0	71.5	115.5	55	132
	ボーラス期	20	79.5	18.3	80.0	67.0	93.0	41	108
	後観察終了時	18	82.4	19.9	84.5	66.0	90.0	47	126
呼吸数（回/分）	投与開始前	20	20.6	8.4	19.5	15.5	24.5	10	44
	ボーラス期	20	19.0	6.9	17.5	15.0	21.5	8	36
	後観察終了時	18	18.9	5.7	18.5	16.0	22.0	6	34
体温（°C）	投与開始前	20	36.87	0.64	36.70	36.45	37.20	35.9	38.7
	ボーラス期	19	36.61	0.85	36.60	36.30	37.00	34.2	38.6
	後観察終了時	18	36.86	0.72	36.95	36.50	37.20	35.0	38.3

表 2.7.4.4-2　バイタルサインのボーラス投与開始前から各評価時期までの差に関する要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	ボーラス期	19	-26.9	24.9	-28.0	-40.0	-18.0	-82	33
	後観察終了時	17	-1.6	29.8	11.0	-21.0	18.0	-57	48
拡張期血圧（mmHg）	ボーラス期	19	-14.5	18.4	-13.0	-24.0	-2.0	-46	23
	後観察終了時	17	-2.9	20.4	-1.0	-24.0	12.0	-35	37
脈拍数（bpm）	ボーラス期	19	-12.9	14.3	-14.0	-24.0	-2.0	-42	7
	後観察終了時	17	-3.6	15.5	-7.0	-11.0	5.0	-42	20
呼吸数（回/分）	ボーラス期	19	-1.3	9.5	0.0	-4.0	4.0	-34	13
	後観察終了時	17	-1.2	8.9	0.0	-3.0	2.0	-28	14
体温（°C）	ボーラス期	18	-0.19	0.60	-0.10	-0.40	0.10	-1.6	1.1
	後観察終了時	17	0.12	0.65	0.20	-0.40	0.70	-1.3	1.1

また，バイタルサインの異常変動例の一覧表を表 2.7.4.4-3 に示す．

バイタルサインの異常変動は 4 例にみられた．その内訳は，3 例がボーラス期（ボーラス期最終投与後 30 分）の収縮期血圧低下及び拡張期血圧低下，1 例が後観察期終了時の収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇，脈拍数増加及び体温上昇であった．4 例のうち，AF-08-03 の異常変動は，後観察期に発現した有害事象である気道感染に随伴する症状であり，気道感染は偶発症と判断され，治験薬との因果関係は否定された．

バイタルサインに関連する有害事象（バイタルサインの異常変動を含む）として，上記のバイタルサインの異常変動が 4 例，呼吸抑制が 2 例，発熱が 1 例，心拍数増加が 1 例報告された．

表 2.7.4.4-3　バイタルサインの異常変動例

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	検査項目	単位	評価時期	測定値	異常変動
AF-07-05	男性 8[redacted] 5[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	115	-
				ボーラス期	89	あり
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	60	-
				ボーラス期	50	あり
AF-07-09	男性 8[redacted] 6[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	93	-
				ボーラス期	80	あり
				中止時	104	なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	50	-
				ボーラス期	48	あり
				中止時	74	なし
AF-08-03	男性 6[redacted] 6[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	118	-
				ボーラス期	100	なし
				後観察期[a]	166	あり
				追跡調査	120	なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	76	-
				ボーラス期	67	なし
				後観察期[a]	94	あり
				追跡調査	68	なし
		脈拍数	bpm	ボーラス投与開始前	77	-
				ボーラス期	83	なし
				後観察期[a]	97	あり
				追跡調査	60	なし
		体温	℃	ボーラス投与開始前	37.2	-
				ボーラス期	37.6	なし
				後観察期[a]	37.9	あり
				追跡調査	36.8	なし
AF-12-01	女性 4[redacted] 5[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	163	-
				ボーラス期	81	あり
				中止時	118	なし
				追跡調査	106	なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前	88	-
				ボーラス期	42	あり
				中止時	53	なし
				追跡調査	52	なし

a) ボーラス期最終投与終了後 24 時間

2) 国内外の文献

個別症例に関する詳細については不明であるが，バイタルサイン，酸素飽和度について記載のあった海外臨床試験 2 報及び国内臨床研究 1 報の概要を下記に示す.

(1) 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，有害事象として 1 例に低血圧がみられた.

(2) 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投与し，血圧，心拍数，酸素飽和度，呼吸状態に関していずれも臨床的に意義ある変化はなかった.

(3) 国内臨床研究（西山，2017）［資料番号 5.3.5.4-1］

50 例の脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん患者にミダゾラムを投与し，「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．ミダゾラム単独投与では昇圧剤を必要とする循環器系の抑制は生じなかった.

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

バイタルサイン及び酸素飽和度の変動の一覧表を表 2.7.4.4-4 に示す.

投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時でバイタルサイン及び酸素飽和度の平均値に問題となる変化はみられなかった.

体温の異常変動が 3 例，脈拍数の異常変動が 2 例，呼吸数の異常変動が 1 例にみられた.

表 2.7.4.4-4　バイタルサイン及び酸素飽和度異常変動の一覧表

被験者識別コード	性別 年齢 体重	検査項目	測定時期	測定値	異常変動
AF-04-01	女性 3 歳 11.0 kg	脈拍数（bpm）	投与開始前	147	-
			中止時（ボーラス期）	202	あり
		呼吸数（回/分）	中止時（ボーラス期）	41	あり
		体温（℃）	中止時（ボーラス期）	41.0	あり
AF-09-11	男性 2 歳 14.0 kg	脈拍数（bpm）	投与開始前	126	-
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	154	あり
AF-09-12	男性 7 歳 14.0 kg	体温（℃）	投与開始前	37.5	-
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	36.9	なし
			ボーラス期最終投与終了後 2 時間	38.0	あり
			後観察期終了時	36.9	なし
AF-19-01	女性 9 歳 34.1 kg	体温（℃）	投与開始前	36.1	-
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	37.6	あり
			ボーラス期最終投与終了後 2 時間	37.2	なし
			後観察期終了時	36.6	なし

2.7.4.4.2　心電図

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

心電図の判定において，異常変動はみられなかった．

なお，ボーラス投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分及び後観察期終了時の判定が共に異常であった 1 例は合併症の上室性期外収縮によるものと判断された．

2) 国内外の文献

心電図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］

投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時の心電図で異常と判定された症例はなかったが，中止時の心電図で異常（頻脈）と判定された症例が 1 例みられた．当該症例はボーラス期に発作が消失せず他の治療法に変更された症例であるが，心電図異常は重篤な有害事象（血液量減少性ショック）に伴う症状であると判断された．

2.7.4.4.3　注射部位の所見

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

注射部位の異常所見はみられなかった．

2) 国内外の文献

注射部位の所見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］

注射部位に異常所見ありと判定された症例は 2 例で，いずれも持続静注期にみられた．1 例は腫脹がみられ，もう 1 例は腫脹と圧痛がみられたが，いずれも翌日までに回復した．なお，2 例とも手技によるものと判断された．

2.7.4.4.4　バイタルサイン，酸素飽和度，心電図及び注射部位の所見のまとめ

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，ボーラス期に血圧（収縮期・拡張期）が低下したが，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．

国内外の文献においては，海外臨床試験（Masapu ら，2018）で 1 例に低血圧が生じ，国内臨床研究（西山，2017）で「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 例に昇圧剤を使用した．一方，ミダゾラム単独投与で昇圧剤の投与を必要とした症例はなかった．

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，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．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

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]

性別，年齢別による有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示す.

性別による有害事象の発現率は，男性 55.6%（5/9 例），女性 58.3%（7/12 例）であり，副作用の発現率は男性 44.4%（4/9 例），女性 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 2.7.4.5-1　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，年齢別による有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-2 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）であり，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 2.7.4.5-2　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］

発作型，重積型及び原因疾患による有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-3 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）であり，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）であり，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）であり，副作用の発現率は，てんかんで 26.3%（5/19 例）であり，急性症候性発作では 50.0%（1/2 例）であった.

表 2.7.4.5-3　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］

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）であり，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）であり，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）であり，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の発現頻度

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[1)]らの報告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，年齢別では，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，年齢別では 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）においては，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．

2.7.4.5.2　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の発現頻度を表 2.7.4.5-4 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 2.7.4.5-4　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 2.7.4.5-5 に，退院時の転帰を表 2.7.4.5-6 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 2.7.4.5-5　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 2.7.4.5-6　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 2.7.4.5-7 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 例は発作発症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 2.7.4.5-7　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の発現頻度を表 2.7.4.5-8 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），24 時間超で 0.0%（0/3 例）であった.

表 2.7.4.5-8　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 2.7.4.5-9，表 2.7.4.5-10 及び表 2.7.4.5-11 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 1 例の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が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 以下の 1 例であった.

後観察期に副作用の発現はなかった.

表 2.7.4.5-9　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 2.7.4.5-10　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 2.7.4.5-11　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 2.7.4.5-12，表 2.7.4.5-13 及び表 2.7.4.5-14 に示す．なお，持続静注期に副作用は発現しなかった．

表 2.7.4.5-12　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 2.7.4.5-13　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 2.7.4.5-14　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の発現頻度を表 2.7.4.5-15 に示す．前治療薬の有害事象の発現頻度は，なしで 12 例のうち 6 例（50.0%），ありで 9 例のうち 6 例（66.7%），副作用の発現頻度は，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 2.7.4.5-15　前治療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の発現頻度を表 2.7.4.5-16 に示す．有害事の象発現頻度は，なしで 15 例のうち 3 例（20.0%），ありで 20 例のうち 10 例（50.0%），副作用の発現頻度は，なしで 15 例のうち 1 例（6.7%），ありで 20 例のうち 2 例（10.0%）であった．

表 2.7.4.5-16　前治療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る死亡例 1 例が報告された．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）では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かった．

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，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．

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤は主として CYP3A4 で代謝される．そのため，CYP3A4 で代謝される薬剤と併用した場合，競合的阻害作用により，本剤又は併用薬剤の血漿中濃度が上昇する場合がある．

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において本剤との薬物相互作用に関する報告はなかった．また，市販後についても新たな注意喚起が必要となる安全性管理情報の入手はなかった．なお，2014 年 9 月の承認以降，本剤の薬物相互作用に関する試験は実施していない．

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において妊婦及び授乳時の使用に関する報告はなかった．また，「てんかん重積状態」に対して使用した患者を対象に調査した使用成績調査（調査期間：2014 年 12 月 17 日～2016 年 12 月 31 日）（以下，国内使用成績調査とする）においても妊婦及び授乳時の使用に関する報告はなかった．現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに，海外の自発報告では胎児死亡 4 例，胎児徐脈 2 例，胎児発育不全，胎盤障害，羊水過少，抗リン脂質抗体症候群，絨毛膜下血腫，子癇前症，動脈管開存症各 1 例の報告があるものの，国内の自発報告では妊婦及び授乳時の安全性に関する報告はない．上記試験以外に本剤の臨床試験で妊娠及び授乳時の使用に関する調査は実施していない．

海外での措置としては，米国で，3 歳未満の小児及び第 3 トリメスターの妊婦の手術や処置における全身麻酔薬，鎮静薬の長期又は反復使用が小児の脳の発達に影響を及ぼすおそれがあることから，2016 年 12 月に添付文書の改訂を米国食品医薬品局（FDA）が勧告し，2017 年 4 月には，当該勧告に基づく添付文書改訂が FDA により承認された．また，Health Canada は FDA の勧告を受け，医療機関に対し，小児の脳の発達に及ぼす影響ついての情報提供を行った．

しかしながら，3 歳未満の小児及び第 3 トリメスターの妊婦を含む，幼少期又は妊婦におけるミダゾラムの使用が小児の脳の発達にどの程度の影響を及ぼすかについては，明確ではないことから，当該情報をもって国内で市販されているミダフレッサ静注の添付文書は改訂していない．なお，妊婦及び授乳婦への投与については，国内で市販されているミダフレッサ静注の添付文書（2020 年 3 月改訂版）において，「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい.」並びに「授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること.」と記載し，注意喚起している．

2.7.4.5.5　過量投与

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において，対象患者への過量投与の報告はなかった．また，国内使用成績調査においても過量投与の報告はなく，市販後においても，国内外共に現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに過量投与の症例報告はない．上記試験以外に本剤の臨床試験で過量投与に関する調査は実施していない．

2.7.4.5.6　薬物乱用

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において，対象患者での薬物乱用の報告はなかった．また，国内使用成績調査においても薬物乱用の報告はなかった．現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに，海外では薬物使用障害，企図的製品誤用が疑われる症例の各 1 例の報告があるものの，国内では薬物依存又は薬物乱用が疑われる症例は報告されていない．上記試験以外に本剤の臨床試験で薬物乱用に関する調査は実施していない．

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において，対象患者での離脱症状の報告はなく，反跳現象は調査していない．また，国内使用成績調査においても，離脱症状及び反跳症状の報告はなかった．現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに，海外では 1 例薬物離脱症候群が疑われる症例の報告があるものの，国内では離脱症状及び反跳現象が疑われる症例は報告されていない．

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

15 歳以上の国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）並びに過去に実施された本剤の国内の臨床試験において，自動車運転及び機械操作能力の低下及び精神機能の障害に関する情報は得られていない．

市販後においては，精神機能の障害に関して，現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに，国内使用成績調査で落ち着きのなさが 2 例，国内自発報告で失見当識，激越が各 1 例報告されている．

また，傾眠も現在（2020 年 3 月 31 日時点）までに国内で使用成績調査及び自発報告あわせて 8 例報告されており，これらの事象の発現により自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性は否定できないと考える．上記試験以外に本剤の臨床試験で自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する調査は実施していない．

2.7.4.6　市販後データ

1) 国内市販後データ

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．

再審査期間は 2018 年 9 月に終了し，20[redacted]年[redacted]月に医薬品再審査申請書を提出し，2020 年 3 月に医薬品再審査通知書を受領した．

(1) 使用成績調査

副作用の集計に際して，重篤度，因果関係において医師判断と企業判断に差異のある症例（医師が非重篤と判断しているが「副作用の重篤度分類基準」等を参考に企業により重篤と判断した等）があったが，本検討においては，使用成績調査票に記載された医師の判断に基づいた．

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．

当該調査期間中にみられた副作用・感染症の発現状況を表 2.7.4.6-1 に示す．

副作用は安全性解析対象 823 例のうち 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」，「呼吸不全」，「無呼吸」，「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」，「呼吸不全」，「呼吸性アシドーシス」，「喘鳴」，「呼吸異常」，「呼吸補助筋の動員」，「誤嚥性肺炎」，「無呼吸」，「喘息発作重積」，「気管支痙攣」，「低換気」，「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．「呼吸抑制」による死亡症例の詳細については，表 2.7.4.6-2 に示す．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」，「誤嚥性肺炎」，「低換気」の各 1 例であった．

表 2.7.4.6-1　使用成績調査　副作用・感染症発生状況

安全性解析対象例数	823	
発現状況	計	重篤
	n (%)	n
副作用	64 (7.8%)	15
代謝および栄養障害	2 (0.2%)	
* 代謝性アシドーシス	1 (0.1%)	
* 高アミラーゼ血症	1 (0.1%)	
精神障害	2 (0.2%)	
落ち着きのなさ	2 (0.2%)	
神経系障害	8 (1.0%)	
傾眠	6 (0.7%)	
* 筋緊張低下	1 (0.1%)	
* てんかん	1 (0.1%)	
心臓障害	2 (0.2%)	1
頻脈	1 (0.1%)	
心停止	1 (0.1%)	1
血管障害	2 (0.2%)	1
低血圧	2 (0.2%)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	28 (3.4%)	12
呼吸抑制	10 (1.2%)	4
* 呼吸抑制	1 (0.1%)	1
呼吸不全	2 (0.2%)	1
* 呼吸性アシドーシス	1 (0.1%)	1
喀痰増加	1 (0.1%)	
* 喘鳴	1 (0.1%)	1
* 呼吸異常	1 (0.1%)	1
いびき呼吸	1 (0.1%)	
* 低酸素症	1 (0.1%)	
呼吸障害	3 (0.4%)	
* 呼吸補助筋の動員	1 (0.1%)	1
* 誤嚥性肺炎	1 (0.1%)	1
無呼吸	2 (0.2%)	1
* 喘息発作重積	1 (0.1%)	1
* 気管支痙攣	1 (0.1%)	1
低換気	1 (0.1%)	1
* 頻呼吸	1 (0.1%)	
* 呼吸系ガス交換障害	1 (0.1%)	
胃腸障害	5 (0.6%)	
嘔吐	1 (0.1%)	
舌根沈下	4 (0.49%)	
皮膚および皮下組織障害	3 (0.4%)	
蕁麻疹	1 (0.1%)	
発疹	2 (0.2%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.2%)	
発熱	2 (0.2%)	

*：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)

表 2.7.4.6-1　使用成績調査　副作用・感染症発生状況（続き）

安全性解析対象例数	823	
発現状況	計	重篤
	n (%)	n
副作用	64 (7.8%)	15
臨床検査 *　酸素飽和度低下	23 (2.8%) 8 (1.0%)	4
酸素飽和度低下	2 (0.2%)	
*　C-反応性蛋白増加	1 (0.1%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)	
*　血圧低下	2 (0.2%)	2
血圧低下	6 (0.7%)	1
心拍数減少	1 (0.1%)	
心拍数増加	1 (0.1%)	
*　酸素飽和度異常	1 (0.1%)	1
血圧上昇	1 (0.1%)	
*　呼吸数増加	1 (0.1%)	

*：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)

表 2.7.4.6-2　呼吸抑制による死亡症例の詳細

副作用名：呼吸抑制	使用理由：てんかん（けいれん）重積状態	
性別：男性	年齢：不明	
合併症：可逆性後白質脳症症候群	併用薬：レベチラセタム	前治療薬：ミダゾラム（本剤以外）

時期	経過
本剤投与開始 3 日前	ミダゾラム（本剤以外）0.02 mg/kg/時で投与開始
本剤投与開始 1 日目	
5 時 00 分	酸素飽和度：99%
13 時 00 分	併用支持療法として酸素療法開始
13 時 15 分頃	てんかん（けいれん）重積状態となった
13 時 15 分	ミダゾラム（本剤以外）の投与終了
13 時 20 分	本剤 0.1 mg/kg にて静脈内投与を開始し，同時刻に投与終了，発作消失
13 時 30 分	本剤 0.04 mg/kg/時にて持続静脈内投与，呼吸抑制が発現
	処置として酸素療法（酸素投与）
15 時 00 分	発作再発
	酸素飽和度：88%
（時刻不明）	本剤 0.05 mg/kg にて静脈内投与
（時刻不明）	本剤静脈内投与終了
15 時 03 分	発作消失
16 時 00 分	発作再発
16 時 00 分頃	本剤 0.05 mg/kg にて静脈内投与し，同時刻に投与終了
16 時 03 分	発作消失
17 時 30 分	発作再発
17 時 30 分頃	本剤 0.05 mg/kg にて静脈内投与し，同時刻に投与終了
17 時 33 分	発作消失
18 時 00 分	酸素飽和度：95%
18 時 50 分	発作再発
18 時 53 分	発作消失
本剤投与開始 2 日目	15 時 00 分より，本剤 0.02 mg/kg/時にて持続静脈内投与
不明	発作消失状態で本剤持続静脈内投与終了
本剤投与開始 8 日目	酸素療法終了
本剤投与開始 14 日目	死亡

＜担当医コメント＞
薬剤以外の要因：原疾患/てんかん重積
原病による呼吸不全も認めたが，本剤投与直後の呼吸抑制は薬剤性と考えられた．
直接の死因ではない．もともとターミナル．どこまでが薬剤性の呼吸不全であるかどうかはわからない．

(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 2.7.4.6-3 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 2.7.4.6-3　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 例発現した．投与された患者数は不明であるため，発現率を求めることはできなかった．海外市販後の重篤副作用の一覧を表 2.7.4.6-4 に示す．

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 例等であった．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 例等の事象が多く報告された．

死亡例は 3 例報告された．死亡症例一覧表を表 2.7.4.6-5 に示す．

表 2.7.4.6-4　海外市販後　重篤副作用一覧表

器官別大分類	副作用名	n
感染症および寄生虫症	* ブドウ球菌性敗血症	1
	* 創傷感染	1
	* 敗血症	1
	* 敗血症性ショック	1
	* 肺炎	1
血液およびリンパ系障害	* 抗リン脂質抗体症候群	1
免疫系障害	アナフィラキシー反応	5
	* 過敏症	7
代謝および栄養障害	* 電解質失調	3
	* 代謝性アシドーシス	2
精神障害	* 薬物使用障害	1
神経系障害	* ジストニア	1
	* ニューロミオパチー	1
	* 可逆性後白質脳症症候群	1
	* 昏睡	1
	* 新生児脳室周囲出血	1
	* 全身性強直性間代性発作	1
	* 低酸素性虚血性脳症	1
	* 脳梗塞	1
	* 部分発作	1
心臓障害	* チアノーゼ	1
	* 期外収縮	1
	* 徐脈	1
	徐脈	2
	心停止	1
	不整脈	1
	* 房室ブロック	1
	* ストレス心筋症	1
	心室性期外収縮	1
血管障害	* 静脈炎	1
	* 低血圧	11
	低血圧	8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸窮迫	1
	* 呼吸性アシドーシス	1
	呼吸不全	4
	呼吸抑制	3
	* 喉頭痙攣	1
	* 低酸素症	1
	* 非心原性肺水腫	1
	無呼吸	4
	* 気管支狭窄	1
胃腸障害	舌浮腫	1
皮膚および皮下組織障害	* 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	2
筋骨格系および結合組織障害	* ループス様症候群	1
	* 横紋筋融解症	1
腎および尿路障害	* 急性腎障害	1
	* 高カルシウム尿症	3

*：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)

表 2.7.4.6-4　海外市販後　重篤副作用一覧表（続き）

器官別大分類	副作用名	n
妊娠，産褥および周産期の状態	* 子癇前症	1
	* 胎盤障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	* 悪性高熱	1
	* 状態悪化	1
	* 多臓器機能不全症候群	1
	* 死亡	1
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	5
	* 肝機能検査値上昇	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	* 心電図 PR 延長	1
	* 心電図異常	1
	* 血中乳酸増加	1
	血中クレアチニン増加	1
傷害，中毒および処置合併症	* 創離開	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)

表 2.7.4.6-5　海外市販後　死亡症例一覧

No.	性別	年齢	投与量	症状	発現時期	転帰	備考
1	女性	不明	不明	死亡	不明	死亡	原疾患：悪性新生物，肝不全 他の被疑薬：meperidine
2	男性	13 歳	3.2 mg/kg/h	低血圧 多臓器機能不全症候群 トランスアミナーゼ上昇	不明 不明 不明	死亡 死亡 不明	原疾患：てんかん重積状態，熱性感染症関連てんかん症候群 併用療法：ケトン食
3	男性	5 歳	0.01 mg/kg/h	期外収縮 徐脈 激越	6 時間後 6 時間後 不明	死亡 死亡 不明	合併症：ジフテリア，呼吸不全，閉塞性気道障害，心筋炎，肺炎 併用療法：機械的換気

2.7.4.7　付録

付表 2.7.4.7-1　AF-0901-0301 試験　SOC，PT 別の有害事象及び副作用一覧表

安全性解析対象例数	35					
発現症状	有害事象			副作用		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象	13	(37.1)	22	3	(8.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(11.4)	4	1	(2.9)	1
発熱	3	(8.6)	3	1	(2.9)	1
腫脹	1	(2.9)	1	-	-	-
神経系障害	2	(5.7)	2	-	-	-
脳梗塞	1	(2.9)	1	-	-	-
脳症	1	(2.9)	1	-	-	-
胃腸障害	2	(5.7)	2	-	-	-
下痢	1	(2.9)	1	-	-	-
嘔吐	1	(2.9)	1	-	-	-
血管障害	1	(2.9)	1	-	-	-
血液量減少性ショック	1	(2.9)	1	-	-	-
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(8.6)	3	1	(2.9)	1
鼻出血	1	(2.9)	1	-	-	-
呼吸抑制	1	(2.9)	1	1	(2.9)	1
上気道の炎症	1	(2.9)	1	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	1	1	(2.9)	1
発疹	1	(2.9)	1	1	(2.9)	1
代謝および栄養障害	2	(5.7)	2	-	-	-
低ナトリウム血症	1	(2.9)	1	-	-	-
代謝性アシドーシス	1	(2.9)	1	-	-	-
感染症および寄生虫症	1	(2.9)	1	-	-	-
気管支炎	1	(2.9)	1	-	-	-
血液およびリンパ系障害	1	(2.9)	1	-	-	-
播種性血管内凝固	1	(2.9)	1	-	-	-
臨床検査	4	(11.4)	5	1	(2.9)	1
C-反応性蛋白増加	2	(5.7)	2	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	1	1	(2.9)	1
単球数増加	1	(2.9)	1	-	-	-
血小板数減少	1	(2.9)	1	-	-	-

参考文献一覧

1) 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.

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）

2.7.5　参考文献

アルフレッサ ファーマ株式会社

2.7.5　参考文献

2.7　臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す.

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2　臨床薬理試験：該当なし

2.7.3　臨床的有効性：「参考文献一覧」の項

2.7.4　臨床的安全性：「参考文献一覧」の項

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

臨床試験一覧表

CTD 章番号	資料番号 [a]	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	頁
2.7.6.1	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（外国人）	＜ミダゾラム＞ ボーラス静注： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1 ～0.4 mg/kg/hr ＜プロポフォール＞ ボーラス静注： 20 mg 持続静注： 血中濃度 1.0～2.5 μg/mL 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）	5
2.7.6.2	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（外国人）	第一段階 [b] ＜ミダゾラム＞ ボーラス静注： 0.15 mg/kg ＜クロナゼパム＞ ボーラス静注： 0.015 mg/kg ＜ロラゼパム＞ ボーラス静注： 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）	11
2.7.6.3	5.3.5.2-1[a] （AF-0901-0302）（評価資料）	非盲検，非対照，多施設共同	けいれん性てんかん重積状態（日本人）	ボーラス静注： 0.15～0.6 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr	21 例	16
2.7.6.4	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（外国人）	ボーラス静注： 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	62
2.7.6.5	5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	非盲検	けいれん発作（外国人）	ボーラス静注： 2.5 mg～発作消失まで	20 例 （てんかん重積状態：12 例）	66
2.7.6.6	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（外国人）	ボーラス静注： 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）	69
2.7.6.7	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（外国人）	ボーラス静注： 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）	72
2.7.6.8	5.3.5.4-1 （西山，2017）	後方視的研究	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん（日本人）	-	50 例	75
2.7.6.9	5.3.5.4-2 （AF-0901-0301）	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（日本人）	ボーラス静注： 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 有効性解析対象集団：34 例 安全性解析対象集団：35 例	78

a) 5.3.5.2-1 以外はすべて参考資料

b) 第二段階，第三段階は表 2.7.6.2-1 の「投与方法」に記載

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
95%CI	95%Confidence Interval	95%信頼区間
CLtot	Total Clearance	全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GCS	Glasgow Coma Scale	-
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
Max	Maximum	最大値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
mRS	modified Rankin Scale	-
NICU	Neurological Intensive Care Unit	神経学的集中治療室
PT	Preferred Term	基本語
Q1	1 st quartile	第 1 四分位数
Q3	3rd quartile	第 3 四分位数
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STESS	Status Epilepticus Severity Score	-
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期

-：該当なし

臨床検査項目

略語	和名
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	尿素窒素
Ca	カルシウム
CK(CPK)	クレアチニンキナーゼ（クレアチニンホスホキナーゼ）
Cl	クロール
CRP	C-反応性蛋白
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
K	カリウム
LDH	乳酸脱水素酵素
Na	ナトリウム
RBC	赤血球数
WBC	白血球数

CTD 章番号：2.7.6.1

資料番号：5.3.5.1-1（参考資料）

標題：A Comparative Study of Midazolam and Target-Controlled Propofol Infusion in the Treatment of Refractory Status Epilepticus

著者：Masapu D, Gopala Krishna KN, Sanjib S, Chakrabarti D, Mundlamuri RC, Manohar N, et al.

出典：Indian J Crit Care Med. 2018;22(6):441–8

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法

項目	内容
目的	成人の難治てんかん重積状態を対象として，ミダゾラムとプロポフォール目標制御注入法（target-controlled infusion：TCI）の有効性及び安全性を比較検討する.
試験デザイン	非盲検，無作為化，並行群間比較
対象	選択基準 ・成人（16～60 歳）の患者 ・第一選択薬のロラゼパム静注（0.1 mg/kg）及び第二選択薬（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，いずれも静注）のうちの 2 剤を投与しても反応せず，難治てんかん重積状態と診断された患者（病因は問わない） 除外基準 ・試験薬に対するアレルギーを有することが既知の患者 ・冠動脈疾患の既往のある患者 ・臨床的に又は二次元心エコーにより，明らかな左室機能不全が認められる患者 ・低血圧の患者
被験者数	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）

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項目	内容
投与方法	＜ミダゾラム群＞ 0.05 mg/kg をボーラス投与した上で，引き続き 0.1 mg/kg/hr で持続静注を開始する．持続静注投与中に発作の再発が認められた場合，0.05 mg/kg をボーラス投与する．発作が 15 分間に 4 回以上再発した場合又は発作が 15 分間消失しなかった場合は，持続静注の投与量を 0.1 mg/kg/hr 増量する．増量後に発作が再発した場合は上記の手順を繰り返す．発作に対して効果があった場合は同じ用量で投与を継続する． 0.4 mg/kg/hr の持続静注でも発作が消失しなかった場合，超難治てんかん重積状態であると見なし，治療失敗と判定する．その後，試験薬の投与を中止し，チオペンタールナトリウム 3 mg/kg をボーラス投与した上で引き続きチオペンタールナトリウムを 3～5 mg/kg/hr を持続静注する． 48 時間発作の消失を維持できた場合，12 時間毎に 1 mg ずつ減量する． ＜プロポフォール群＞ 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，目標の血中薬物濃度にコントロールする方法）を開始する．投与中に発作が再発した場合は 20 mg をボーラス投与する．発作が 15 分以内に 4 回以上再発した場合又は発作が 15 分間消失しなかった場合，血中濃度が 0.5 μg/mL 増加するように投与量を増量する．増量後に発作が再発した場合は上記の手順を繰り返す．発作に対して効果があった場合は同じ用量で投与を継続する．発作消失に要したプロポフォールの血中濃度を記録する． 血中濃度が 2.5 μg/mL に達しても発作が消失しなかった場合，超難治てんかん重積状態であるとみなし，治療失敗と判定する．その後，試験薬の投与を中止し，チオペンタールナトリウム 3 mg/kg をボーラス投与した上で引き続きチオペンタールナトリウム 3～5 mg/kg/hr を持続静注する． 48 時間発作の消失を維持できた場合，12 時間毎に血中濃度が 0.3 μg/mL ずつ減少するように投与量を減量する． いずれの群においても，減量中のいずれかの段階で発作が再発した場合には減量を中止し，減量中止時点の一つ前の用量に増量し，そこから 24 時間投与を継続する．この 24 時間の間に発作がなかった場合は減量を再開する．5 回連続して減量に失敗した場合，試験薬による治療は失敗と判定する．
併用薬	第二選択薬として投与された抗てんかん薬
観察・検査及びその時期	難治てんかん重積状態と診断後，迅速に病歴，身体所見，全身検査及び神経学的状態評価を行った．気管挿管を実施時に，心電図，パルスオキシメトリ及び非侵襲的血圧測定を開始した．中心静脈カニューレによりルートを確保し，侵襲性動脈血圧モニタリングを行った．血行動態データは 6 時間毎に収集し，動脈血ガス分析と共に生化学的及び血液学的検査結果を少なくとも 1 日 1 回及び指示された時期に記録した．

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	有効性 1) 主要評価項目：試験薬により発作の消失が成功した割合 2) 副次評価項目： (1) 試験薬投与開始後から最初の発作消失までに要した時間 (2) 最終的に発作が消失するまでの試験薬投与期間 (3) 集中治療室（ICU）滞在期間 (4) 入院期間 (5) 人工呼吸を行った期間 (6) 超難治てんかん重積状態へ移行した患者の割合 (7) 薬物中止時間 安全性 1) 呼吸器感染症（CDC ガイドライン[a]に準拠） 2) 急性腎障害（RIFLE 基準[b]に準拠） 3) 昇圧剤の要否 4) 肝機能障害 5) 電解質異常
解析方法	定量的データには Mann-Whitney の U 検定を，定性的データには Fisher's exact test を用いた．薬物中止時間は Kaplan-Meier 法を用いて分析し，群間比較にはログランク検定を用いた．有意水準は $p < 0.05$ とした．
主任研究者	Masapu D
代表施設名	Departments of Neuroanaesthesia and NeuroCritical Care, National Institute of Mental Health and Neurosciences（インド）
試験期間	記載なし

a) Guideline for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia

b) Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease

2) 患者背景

24 例が試験に組み入れられ，ミダゾラム群又はプロポフォール群に無作為に割付けられた．プロポフォール群の 1 例が試験途中で被験者都合により退院したため，最終的にミダゾラム群 12 例及びプロポフォール群 11 例が解析対象となった．

患者背景を表 2.7.6.1-2 に示す．

患者背景において，両群間に有意な差が認められた因子はなかった．

表 2.7.6.1-2　患者背景

背景因子			ミダゾラム群	プロポフォール群	p 値 [b]
n			12	11	-
年齢（歳）		Mean (Min～Max)	45 (26.75～48.5)	49 (30～65)	0.273
性別	男性	n (%)	9 (75.0)	9 (82.0)	1.00
	女性	n (%)	3 (25.0)	2 (18.0)	
てんかん患者 n（%）			3 (25.0)	3 (27.3)	1.00
発作型	全般性強直間代発作	n (%)	3 (25.0)	5 (45.5)	0.316
	複雑部分発作	n (%)	8 (66.7)	6 (55.5)	
第二選択の抗てんかん薬を開始するまでのけいれん持続時間（hr）		Mean (Min～Max)	24 (3.75～66)	48 (24～72)	0.231
STESS[a]		Mean (Min～Max)	3 (2～3)	3 (2～4)	0.392

a) Status Epilepticus Severity Score．カットオフ値 3 以上としたときに陽性的中率 37.5%で死亡を予測する

b) 定量的データは Mann-Whitney の U 検定，定性的データは Fisher's exact test

3) 有効性

主要評価項目として，試験薬によって発作が消失した患者は，ミダゾラム群で 12 例のうち 3 例（25%），プロポフォール群で 11 例のうち 5 例（45%）であり，両群間に有意な差はなかった（p = 0.4，Fisher's exact test）.

副次評価項目の結果を表 2.7.6.1-3 に示す.

試験薬投与開始後から最初の発作消失までに要した時間，最終的に発作が消失するまでの試験薬投与期間，ICU 滞在期間，人工呼吸を行った期間及び超難治てんかん重積状態へ移行した割合に両群間で有意な差はなかった（それぞれ p = 0.107，p = 0.08，p = 0.17，p = 0.14，Mann-Whitney の U 検定，及び p = 0.667，Fisher's exact test）.

薬物中止時間はミダゾラム群で中央値 96 時間［95%信頼区間（95%CI）：83～108 時間］，プロポフォール群で中央値 120 時間（95%CI：98～141 時間）であり，試験薬投与開始後から中止までの時間の中央値に両群間で有意な差はなかった（p = 0.8，ログランク検定）.

入院期間の中央値［第 1 四分位数（Q1）～第 3 四分位数（Q3）］は，ミダゾラム群で 20.5 日（15.75～43.25 日），プロポフォール群で 11 日（6～13.5 日）であり，プロポフォール群で有意に短かった（p = 0.02，Mann-Whitney の U 検定）.

表 2.7.6.1-3　副次評価項目

評価項目		ミダゾラム群	プロポフォール群	p 値
n		12	11	-
試験薬投与開始後から最初の発作消失までに要した時間（分）	Median (Q1～Q3)	20 (15～27.5)	15 (10～20)	0.107[a]
最終的に発作が消失するまでの試験薬投与期間（日）	Median (Q1～Q3)	5 (4～12)	4 (3～4.5)	0.08[a]
ICU 滞在期間（日）	Median (Q1～Q3)	15 (14.25～23)	11 (6～13.5)	0.17[a]
人工呼吸を行った期間（日）	Median (Q1～Q3)	14.5 (14～23)	9 (4.5～12.5)	0.14[a]
超難治てんかん重積状態へ移行した割合（%）	-	75	63.6	0.667[b]
薬物中止時間（時）	Median (95%CI)	96 (83～108)	120 (98～141)	0.8[c]
入院期間（日）	Median (Q1～Q3)	20.5 (15.75～43.25)	11 (6～13.5)	0.02[a]

a) Mann-Whitney の U 検定

b) Fisher's exact test

c) ログランク検定

4) 安全性

安全性評価項目の結果を表 2.7.6.1-4 に示す.

死亡例，低血圧，徐脈及び昇圧剤の使用など全ての評価項目で両群間に有意な差はなかった（それぞれ p = 0.6，p = 0.317，p = 0.217 及び p = 0.089，Fisher's exact test）.

両群の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.

表 2.7.6.1-4　安全性評価項目

評価項目	ミダゾラム群	プロポフォール群	p 値 [a]
n	12	11	-
死亡率（%）	58.3	72.7	0.6
胸部感染症（%）	41.7	45.5	0.85
急性腎障害（%）	16.7	27.3	0.64
肝機能検査異常（%）	50	72.7	0.4
電解質異常（%）	33.3	18.2	0.44
低血圧（%）	8.3	27.3	0.317
徐脈（%）	0	18.2	0.217
昇圧剤の使用（%）	41.7	81.8	0.089

a) Fisher's exact test

5) まとめ

成人の難治てんかん重積状態患者 23 例を対象として，ミダゾラムのボーラス投与及び持続静注 12 例とプロポフォール目標制御注入法 11 例の有効性及び安全性を比較検討した.

発作が消失した患者は，ミダゾラム群で 12 例のうち 3 例（25%），プロポフォール群で 11 例のうち 5 例（45%）であり，両群間に有意な差はなかった.

死亡率等の安全性の評価項目で両群間に有意な差はなかった．両群の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.

以上，成人の難治てんかん重積状態に対するミダゾラムのボーラス投与及び持続静注の有効性はプロポフォール目標制御注入法と同程度であり，安全性においても大きな違いは認められなかった.

CTD 章番号：2.7.6.2

資料番号：5.3.5.1-2（参考資料）

標題：Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison

著者：Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al.

出典：Epilepsia. 2015;56(8):1275-85

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法

項目	内容
目的	成人のてんかん重積状態に対する第一段階の治療薬としてのクロナゼパム静注の有効性をロラゼパム静注，ミダゾラム静注と比較検討する.
試験デザイン	非盲検，並行群間比較
対象	選択基準 ・16 歳以上 ・てんかん重積状態（原因は問わないが無酸素状態後のてんかん重積状態は除く）により研究実施医療機関である米国とスイスの三次医療センターに入院した患者（連続調査方式） ・持続するてんかん発作又は発作と発作の間に完全には回復が認められない群発するてんかん発作が，5 分を超えて起こった患者
被験者数	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）

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項目	内容
投与方法	第一段階 ・クロナゼパム 0.015 mg/kg 又はミダゾラム 0.15 mg/kg 又はロラゼパム 0.1 mg/kg のボーラス投与（スイス） ・ロラゼパム 0.1 mg/kg 又はジアゼパム 0.25 mg/kg 又はミダゾラム 0.15 mg/kg のボーラス投与（米国） 第二段階 ・フェニトイン/ホスフェニトイン 20 mg/kg 又はバルプロ酸 20～30 mg/kg 又はレベチラセタム 20～30 mg/kg のボーラス投与（又は米国のみフェノバルビタール 10～20 mg/kg を 50～100 mg/分の速度でボーラス投与） 第三段階 ・けいれん性てんかん重積状態の場合：ミダゾラム及び/又はプロポフォール又はバルビツール酸塩を用いて昏睡状態にする ・重度の意識障害を伴わない焦点性のてんかん重積状態の場合：鎮静作用のない抗けいれん薬（フェニトイン/ホスフェニトイン 20 mg/kg 又はバルプロ酸 20～30 mg/kg 又はレベチラセタム 20～30 mg/kg 又はラコサミド 200～400 mg）の追加ボーラス投与
評価項目	有効性（主要評価項目） （1）第一段階のベンゾジアゼピン系薬剤と，その後の第二段階の薬剤投与に反応しなかった場合を難治てんかん重積状態と定義し，難治てんかん重積状態への移行割合を比較した. （2）てんかん重積状態をコントロールするために要した抗てんかん薬の数を，「1 又は 2」,「3 又は 4」及び「5 以上」の 3 つに分類し，評価した. 安全性（副次評価項目） 死亡率
解析方法	χ^2 検定，分散分析（ANOVA），Fisher's exact test，Kruskal-Wallis 検定，t 検定，Wilcoxon 順位和検定，logistic 回帰分析
主任研究者	Alvarez V
代表施設名	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois（スイス） Brigham and Women’s Hospital（米国） Massachusetts General Hospital（米国） Beth Israel Deaconess Medical Center（米国）
試験期間	2013 年 2 月～2014 年 3 月

2) 患者背景

試験を実施した 4 施設の合計 177 例のうち，第一段階の治療薬としてミダゾラムを投与されたのは 23 例，クロナゼパムを投与されたのは 72 例，ロラゼパムを投与されたのは 82 例であった．

各群の患者背景を表 2.7.6.2-2 に示す．

性別は男性が 91 例，女性が 86 例，平均年齢は 56.79 歳であった．てんかん重積状態における発作型は，全般性けいれん性発作が 99 例，意識障害を伴う焦点性発作が 49 例，意識障害を伴わない焦点性発作が 18 例，昏睡を伴う非けいれん性発作が 9 例，ミオクロニー発作が 1 例，欠神発作が 1 例であった．

表 2.7.6.2-2　患者背景

背景因子			ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群	全体
n			23	72	82	177
年齢（歳）		Mean ± SD	52 ± 22.8	59.59 ± 21.71	55.57 ± 16.4	56.79 ± 19.66
性別	男性	n (%)	10 (43.48)	42 (58.33)	39 (47.56)	91 (51.41)
	女性	n (%)	13 (56.52)	30 (41.67)	43 (52.44)	86 (48.59)
STESS		Mean ± SD	2.73 ± 1.21	2.79 ± 1.65	2.36 ± 1.68	2.58 ± 1.62
致死的になり得る病因あり		n (%)	10 (43.38)	30 (41.67)	37 (45.12)	77 (43.5)
病院到着前に発症		n (%)	22 (95.65)	54 (75.00)	62 (75.61)	138 (77.97)
発作型 n (%)	欠神発作		0 (0)	1 (1.39)	0 (0)	1 (0.56)
	ミオクロニー発作		0 (0)	1 (1.39)	0 (0)	1 (0.56)
	意識障害を伴わない焦点性発作		1 (4.35)	8 (11.1)	9 (10.98)	18 (10.17)
	意識障害を伴う焦点性発作		4 (17.39)	22 (30.56)	23 (28.05)	49 (27.68)
	全般性けいれん性発作		17 (73.91)	38 (52.78)	44 (53.66)	99 (55.93)
	昏睡を伴う非けいれん性発作		1 (4.35)	2 (2.78)	7 (7.32)	9 (5.08)
重積状態の持続時間（時間）		Median (Min～Max)	4 (0.5～209)	9.5 (0.37～408)	50 (0～312)	27.8 (0～408)
治療までの時間（分）		Median (Min～Max)	60 (10～2,880)	92.5 (5～4,320)	50 (5～7,200)	60 (5～7,200)

3) 投与量及び投与方法

各群における投与量を表 2.7.6.2-3 に示す．

第一段階におけるミダゾラム群のボーラス投与量の中央値は 7.5 mg，最小値（Min）～最大値（Max）は 1.5～30 mg であった．

表 2.7.6.2-3　投与量

投与群		ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群
n		23	72	82
第一段階のボーラス投与量（mg）	Median (Min～Max)	7.5 (1.5～30)	1 (0.25～7.5)	2 (1～12)

4) 有効性

第一段階における各群の投与量の過不足（十分，不十分），難治てんかん重積状態への移行割合及び治療に要した抗けいれん薬の数を表 2.7.6.2-4 に示す.

難治てんかん重積状態に移行した割合は，ミダゾラム群で 39.13%（9/23 例），クロナゼパム群で 43.06%（31/72 例）及びロラゼパム群で 82.93%（68/82 例）であり，移行割合に有意な差が認められた（$p < 0.001$，χ^2 検定）.

てんかん重積状態の抑制に要した抗けいれん薬の数［平均（Mean） ± 標準偏差（SD）］は，ミダゾラム群で 3 ± 1.47，クロナゼパム群で 2.69 ± 1.38 及びロラゼパム群で 3.73 ± 1.41 であり，抗けいれん薬の数に有意な差が認められた（$p < 0.001$，ANOVA）.

第一段階におけるミダゾラム群での投与量の過不足（十分，不十分）間での難治てんかん重積状態への移行割合を比較したが，有意な差は認められなかった（$p = 0.795$，χ^2 検定）．また，クロナゼパム群においても同様に有意な差は認められなかった（$p = 0.165$，χ^2 検定）．他方，ロラゼパム群では有意な差が認められた（$p = 0.04$，χ^2 検定）.

表 2.7.6.2-4　有効性評価項目

投与群		ミダゾラム群		クロナゼパム群		ロラゼパム群		p 値 （検定法）
n		23		72		82		
投与量の過不足		十分 [a]	不十分	十分 [b]	不十分	十分 [c]	不十分	
		11	12	52	20	10	72	
難治てんかん重積状態への移行 n (%)		9 (39.13)		31 (43.06)		68 (82.93)		< 0.001 (χ^2 検定)
		4 (36.36)	5 (41.67)	25 (48.8)	6 (30)	6 (60)	62 (86.1)	
要した抗けいれん薬の数（Mean ± SD）		3 ± 1.47		2.69 ± 1.38		3.73 ± 1.41		< 0.001 (ANOVA)
0～2	n (%)	5 (45.45)	6 (50)	23 (44.23)	13 (65)	3 (30)	10 (13.9)	
3～4		6 (54.44)	2 (16.67)	23 (44.23)	6 (30)	5 (50)	42 (58.33)	
5 以上		0 (0)	4 (33.33)	6 (11.54)	1 (5)	2 (20)	20 (27.78)	

a) 0.15 mg/kg が投与された場合に十分と定義

b) 0.015 mg/kg が投与された場合に十分と定義

c) 0.1 mg/kg が投与された場合に十分と定義

5) 安全性

各群における退院時の転帰を表 2.7.6.2-5 に示す.

退院時の転帰の割合は，ミダゾラム群で回復 69.57%（16/23 例），副作用あり 26.09%（6/23 例），死亡 4.35%（1/23 例），クロナゼパム群で回復 48.61%（35/72 例），副作用あり 40.28%（29/72 例），死亡 11.11%（8/72 例）及びロラゼパム群で回復 37.8%（31/82 例），副作用あり 48.78%（40/82 例），死亡 13.41%（11/82 例）であり，3 群間で有意な差は認められなかった（p = 0.12，Fisher's exact test）.

表 2.7.6.2-5　退院時の転帰

投与群	ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群	p 値（検定法）
n	23	72	82	
回復	16 (69.57)	35 (48.61)	31 (37.8)	0.12 （Fisher's exact test）
副作用あり	6 (26.09)	29 (40.28)	40 (48.78)	
死亡	1 (4.35)	8 (11.11)	11 (13.41)	

n (%)

各群における気管挿管を要した例数，入院期間を表 2.7.6.2-6 に示す.

気管挿管を要した割合は，ミダゾラム群で 13.04%（3/23 例），クロナゼパム群で 9.72%（7/72 例）及びロラゼパム群で 19.51%（16/82 例）であり，3 群間で有意な差は認められなかった（p = 0.223，Fisher's exact test）.

入院期間の中央値は，ミダゾラム群で 7.23 日（Min～Max：0～40.29 日），クロナゼパム群で 8.55 日（Min～Max：0～72 日）及びロラゼパム群で 9 日（Min～Max：1.94～60.03 日）であり，3 群間で有意な差は認められなかった（p = 0.913，Kruskal-Wallis 検定）.

表 2.7.6.2-6　各群における気管挿管を要した例数，入院期間

投与群		ミダゾラム群	クロナゼパム群	ロラゼパム群	p 値 （検定法）
n		23	72	82	
気管挿管を要した例数	n (%)	3 (13.04)	7 (9.72)	16 (19.51)	0.223 （Fisher's exact test）
入院期間（日）	Median (Min～Max)	7.23 (0～40.29)	8.55 (0～72)	9 (1.94～60.03)	0.913 （Kruskal-Wallis 検定）

6) まとめ

成人のてんかん重積状態患者 177 例を対象に，第一段階の治療薬としてミダゾラム（23 例），クロナゼパム（72 例）及びロラゼパム（82 例）を投与したときの有効性及び安全性を比較検討した.

難治てんかん重積状態への移行割合及びてんかん重積状態の抑制に要した抗けいれん薬の数は，3 群間で有意差が認められた.

他方，死亡率，気管挿管及び入院期間は，3 群間で有意な差は認められなかった.

CTD 章番号：2.7.6.3

治験番号：AF-0901-0302

資料番号：5.3.5.2-1

標題：AF-0901 の第 III 相臨床試験
－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非盲検試験－

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法

項目	内容
目的	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，AF-0901 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．また，安全性について検討する.
治験デザイン	非盲検，非対照，多施設共同
被験者数	目標症例数：有効性解析対象例として 20 例 ［目標症例数の設定根拠］ 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）［資料番号：5.4-1］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．したがって，小児と成人のてんかん重積状態に対するけいれん発作抑制効果は大きく異なることはないと考えられることから，小児のてんかん重積状態患者を対象とした AF-0901-0301 試験［資料番号：5.3.5.4-2］のボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率の 95%信頼区間下限値を参考に，当該治験におけるけいれん発作消失率の期待値を 72.5%と設定した．また，成人のてんかん重積状態に対するジアゼパム又はロラゼパムの治療効果を示した海外臨床試験 5 報［資料番号：5.4-15，5.4-16，5.4-25，5.4-26，5.4-27］のうち，ジアゼパムの発作消失率の下限値を参考に，本試験におけるけいれん発作消失率の閾値を 40.0%と設定した. 以上より，帰無仮説として閾値 40.0%，期待値 72.5%，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 20 例とした.
対象疾患	けいれん性てんかん重積状態 てんかん重積状態とは「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」とし（ILAE，1981）［資料番号：5.4-24］，けいれん発作［明瞭な（overt）運動症状とし，微細な（subtle）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する（ILAE，2015）［資料番号：5.4-3］. また，急性症候性発作が重積化した場合も含み，発作が持続している状態を「連続型」，短い発作を反復する状態を「群発型」とする.

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項目	内容
選択基準	以下の選択基準をすべて満たしている患者を対象とする. 1) 初回ボーラス投与開始時に 5 分以上けいれん発作が続いている患者 2) 15 歳以上の患者（同意取得時） 3) 本治験の参加について，本人又は代諾者より文書同意が得られた患者
除外基準	以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外とする. 1) 心因性非てんかん発作の既往がある又は合併する患者 2) 治験薬投与前 2 週間以内にミダゾラム製剤を使用した患者 3) 妊娠中，あるいは妊娠している可能性のある女性患者，授乳中の女性患者，又は同意取得日から治験期間終了まで有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない妊娠可能な女性患者 ［有効性の高い避妊法とは，経口避妊剤，コンドーム，子宮内避妊用具，又は避妊手術（患者又はパートナー）とする.］ 4) アルコール依存又は薬物依存がある患者，又はその既往がある患者 5) 急性閉塞隅角緑内障の患者 6) 重症筋無力症のある患者 7) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤等），エファビレンツ，及びコビシスタットを含有する製剤を投与中の患者 8) ショックの患者，昏睡の患者，バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者 （昏睡は，Japan Coma Scale 300 又は Glasgow Coma Scale 合計 3 点を基準とする.） 9) ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症のある患者 10) 高度な肝，腎又は心疾患のある患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」にてグレード 2 以上を目安とする） 11) 他の医薬品の治験に参加し治験薬を投与中の患者，又は治験開始前 4 ヵ月以内に他の医薬品の治験に参加し治験薬を投与された患者 12) 医療機器の治験に参加し，最終評価終了後 4 ヵ月以上経過していない患者 13) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	AF-0901　10 mg/10 mL 注射液 注射剤（製造番号[redacted]） 1 バイアル（10 mL）中にミダゾラム 10 mg を含有する無色澄明の液剤
治験期間	本治験では，初回ボーラス投与開始時から追跡期終了時までの期間を「治験期間」とし，表 2.7.6.3-2 に示す通り，「ボーラス期」，「持続静注期」，「後観察期」及び「追跡期」をそれぞれ定義する.

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項目	内容
投与方法	投与方法： けいれん性てんかん重積状態の患者に AF-0901 のボーラス投与を行い，ボーラス期において，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と判断された場合，持続静注期へ移行することができることとした． 投与量： ＜ボーラス投与＞ ボーラス投与量は以下の通りとし，患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に投与する． ・初回投与量：0.15 mg/kg（ただし，高齢者あるい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 から開始することができる．） ・追加投与量：1 回につき 0.1～0.3 mg/kg ・最大累積投与量：0.6 mg/kg ＜持続静注＞ 持続静注量は以下の通りとする．けいれん発作の消失が維持されている間は，投与量を変更しないこととする． ・投与開始量：0.1 mg/kg/hr（ただし，高齢者あるい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 0.05 mg/kg/hr から開始することができる．） ・増量幅：0.05～0.1 mg/kg/hr ずつ ・最大投与量：0.4 mg/kg/hr ＜持続静注期へ移行した場合の後観察期の減量＞ ・減量幅：0.05～0.1 mg/kg/hr を目安として緩徐に減量する．（ただし，持続静注期最終投与量が 0.1 mg/kg/hr 以下の場合，減量過程を経ずに投与を終了することができる．）

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項目	内容
併用薬・併用療法の規定	1)　併用禁止薬，併用禁止療法 ボーラス期，持続静注期及び後観察期を通して下記薬剤の投与又は医療機器の使用は行わないこととした． (1)　抗けいれん作用を有する薬剤の静注，筋注，鼻腔・口腔内及び直腸内投与 a)　催眠鎮静薬，抗不安薬（ジアゼパム，フルニトラゼパム等） b)　抗てんかん薬（ロラゼパム，フェニトインナトリウム，フェノバルビタールナトリウム，レベチラセタム等） c)　全身麻酔剤（チアミラールナトリウム，チオペンタールナトリウム，プロポフォール等） d)　その他の抗けいれん作用を有する薬剤（リドカイン塩酸塩等） (2)　ミダゾラムとの併用が禁忌とされている薬剤 a)　HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤等） b)　エファビレンツ，及びコビシスタットを含有する製剤 (3)　他の治験薬 (4)　治験機器 2)　併用制限薬 ボーラス期，持続静注期及び後観察期を通して，下記の抗けいれん作用を有する薬剤（内服薬）の新規投与は行わないこととした． 治験薬投与開始前より日常的に使用している薬剤の場合，後観察期終了まで用法・用量を変更しないことを条件に併用可能とした． (1)　催眠鎮静薬，抗不安薬（抱水クロラール，ジアゼパム，ニトラゼパム，ブロマゼパム，ロラゼパム等） (2)　抗てんかん薬（フェノバルビタール，フェニトイン，クロナゼパム，クロバザム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム，ゾニサミド，ラモトリギン，レベチラセタム，トピラマート，ガバペンチン，ペランパネル，ラコサミド等） (3)　その他の抗けいれん作用を有する薬剤 3)　併用注意薬 下記薬剤を併用する場合には十分に注意することとした． (1)　中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体，麻薬性鎮痛剤等） (2)　MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩） (3)　CYP3A4 で代謝される薬剤（クロバザム等） (4)　CYP3A4 に対する競合的阻害作用を有する薬剤（カルシウム拮抗薬，シメチジン，マクロライド系抗生剤，アゾール系抗真菌剤等） (5)　抗悪性腫瘍剤（ビノレルビン酒石酸塩，パクリタキセル等） (6)　CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン等）
観察・検査及びその時期	治験の流れを図 2.7.6.3-1 に，ボーラス投与のみの場合，持続静注期へ移行する場合及び中止時期別の観察･検査・評価項目及びその時期（許容範囲）を表 2.7.6.3-3，表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示す．

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	有効性： 1) 主要評価項目 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 2) 副次評価項目 (1) 治療最終評価（ボーラス期又は持続静注期）におけるけいれん発作消失の有無 (2) ボーラス期 a) 初回又は追加投与ごとの評価におけるけいれん発作消失の有無 b) ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失までの時間 (3) 持続静注期 a) 持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発の有無 b) 持続静注量ごとの評価におけるけいれん発作消失の有無 (4) 後観察期 a) 後観察期最終評価（ボーラス期又は持続静注期の最終投与終了 24 時間後）におけるけいれん発作再発の有無 b) 持続静注期後減量中におけるけいれん発作再発の有無 (5) 脳波 安全性： 1) 有害事象（有害事象名，重篤度，程度，発現時期，投与量，処置，転帰，転帰日，治験薬との因果関係） 2) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度，心電図 3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査） 4) 注射部位の所見

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項目	内容
統計解析法	1) 有効性 有効性解析対象集団は，以下の全ての基準を満たすものとした． (1) GCP 違反例でない． (2) 対象疾患がけいれん性てんかん重積状態である． (3) 治験薬の投与が 1 回以上行われている． (4) 治験薬投与開始後に有効性に関する評価が 1 回以上行われている． 主要評価項目の統計手法： 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． 2) 安全性 安全性解析対象集団は，以下の全ての基準を満たすものとした． (1) GCP 違反例でない． (2) 治験薬の投与が 1 回以上行われている． (3) 治験薬投与開始後に安全性に関する観察・評価が 1 回以上行われている． a) 有害事象，副作用 症状別（MedDRA/J/PT）に重篤度，程度，処置，治験薬との因果関係，発現時投与量，発現時期（期別）について集計した．また，有害事象並びに副作用について発現率を求めた．なお，ボーラス期の発現時投与量については，発現時点までの累積投与量とした． b) バイタルサイン，臨床検査，酸素飽和度 検査時期別に要約統計量を求めた．
代表施設名	[redacted] 他　計 19 施設
試験期間	2019 年 1 月～2020 年 1 月

表 2.7.6.3-2　治験期間の定義

区分	ボーラス投与のみの場合	持続静注期へ移行する場合
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	初回ボーラス投与開始時 ～持続静注投与開始時 ※ 持続静注はボーラス期最終評価から 2 時間以内に開始
持続静注期	-	持続静注投与開始時～持続静注期最終評価
後観察期	ボーラス期最終評価後 ～24 時間観察終了時 (24 時間観察終了時の基点はボーラス期最終投与終了時とする)	持続静注期最終評価後（減量開始時） ～減量終了後 24 時間観察終了時
追跡期	後観察期の終了時～1 週間後の安全性確認実施時	

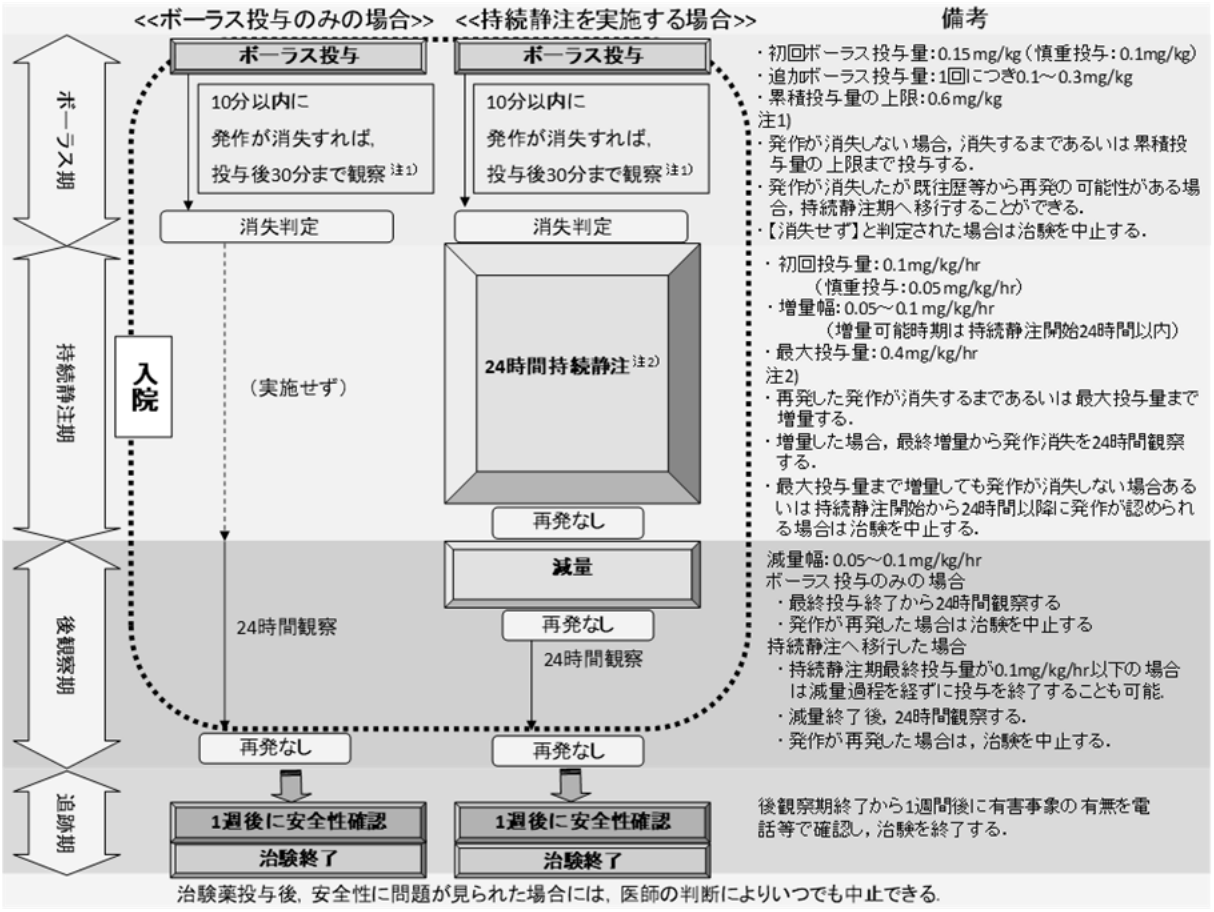


図 2.7.6.3-1　治験の流れ

表 2.7.6.3-3　観察・検査・評価項目及びその時期（ボーラス投与のみの場合）

観察・検査・評価項目	投与開始前		ボーラス期		後観察期	追跡期
			初回/追加投与終了後		最終投与終了後	後観察期終了後
			10 分	30 分	24 時間	1 週間
許容範囲		発作発症～投与開始	0～10 分	30～35 分	22～36 時間	4～10 日
同意取得	●					
患者背景		●				
重積状態に関する情報		●				
けいれん発作症状		●	←―	――	―→	
評価			●	―→	●	
注射部位の所見				●	●	
有害事象			←―	――	――	―→
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図		●[a]		●	●	
臨床検査		●[a]			●	
前治療薬		●				
併用薬・併用支持療法			←―	――	―→	

臨床上の必要性に応じて実施

脳波測定			←―	――	―→	

a) 以下の条件をいずれも満たす場合，けいれん発作発症から同意取得までの間に測定した結果（バイタルサイン，酸素飽和度，心電図）又は採血した検体に関する結果（臨床検査）を投与開始前のデータとして使用することができる．

I) 通常診療の範囲内において，けいれん発作発症から同意取得までの間に測定した結果又は採血した検体に関する結果が存在する．

II) I)の使用について，患者又は代諾者より同意が得られている．

表 2.7.6.3-4　観察・検査・評価項目及びその時期（持続静注期へ移行する場合）

観察・検査・評価項目	投与開始前		ボーラス期		持続静注期			後観察期			追跡期
			初回/追加投与終了後		投与開始時/増量時	増量前	最終投与量決定後	減量時	減量終了後		後観察期終了後
			10 分	30 分			24 時間		0	24 時間	1 週間
許容範囲		発作発症～投与開始	0～10 分	30～35 分	0～10 分	－	22～36 時間	－	0～30 分	22～36 時間	4～10 日
同意取得	●										
患者背景		●									
重積状態に関する情報		●				●					
けいれん発作症状		●	←	―	―	―	―	―	―	→	
評価			●	→		●	●		●	●	
注射部位の所見				●	●		●			●	
有害事象			←	―	―	―	―	―	―	→	
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図		●[a]		●	←	b	―	―	―	●	
臨床検査		●[a]								●	
前治療薬		●									
併用薬・併用支持療法			←	―	―	―	―	―	―	→	
臨床上の必要性に応じて実施											
脳波測定			←	―	―	―	―	―	―	→	

a) 以下の条件をいずれも満たす場合，けいれん発作発症から同意取得までの間に測定した結果（バイタルサイン，酸素飽和度，心電図）又は採血した検体に関する結果（臨床検査）を投与開始前のデータとして使用することができる．

I) 通常診療の範囲内において，けいれん発作発症から同意取得までの間に測定した結果又は採血した検体に関する結果が存在する．

II) I)の使用について，患者又は代諾者より同意が得られている．

b) 生体情報モニタ等を用いて継続的に観察し，異常を記録する．

表 2.7.6.3-5　観察・検査・評価項目及びその時期（中止時期別）

観察・検査・評価項目	中止時期 [a]				
	ボーラス期	持続静注期		後観察期	
	中止時点	中止時点 [b]	減量終了時 [c]	中止時点	減量終了時 [d]
けいれん発作症状の評価	●	●		●	
注射部位の所見	●	●	▲	●	▲
有害事象（追跡期含む）	●	●	●	●	●
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図	●	●	▲	●	▲
臨床検査	●	●		●	
併用薬・併用支持療法	●	●	▲	●	▲

▲：被験者の負担を考慮し，可能な範囲で実施する．

a) 許容範囲は以下の通り

中止後/減量終了後に他の処置を実施する場合：他の処置の実施前

中止後/減量終了後に他の処置を実施しない場合：中止後/減量終了後 10 分以内

b) 治験薬の減量を行いながら投与を終了する場合には，減量開始時点を中止時点とする．

c) 治験薬の減量を行いながら投与を終了する場合のみ

d) 持続静注期後の減量中に治験を中止し，減量を継続する場合のみ

2)　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.3-2 に示す.

21 例に治験薬がボーラス投与され，このうち 3 例が持続静注期に移行した．持続静注期では 2 例が中止し，後観察期にはボーラス期のみの 18 例と持続静注期からの 1 例の計 19 例が移行した．後観察期では 9 例（ボーラス投与のみ：8 例，持続静注期移行：1 例）が中止し，治験全体として完了例は 10 例（ボーラス投与のみ：10 例，持続静注期移行：0 例），中止例は 11 例（持続静注期：2 例，後観察期：9 例）であった．中止例を含む全例が追跡期へ移行し，追跡期での中止例はなかった.

治験薬が投与された 21 例全例が有効性ならびに安全性解析対象となった.

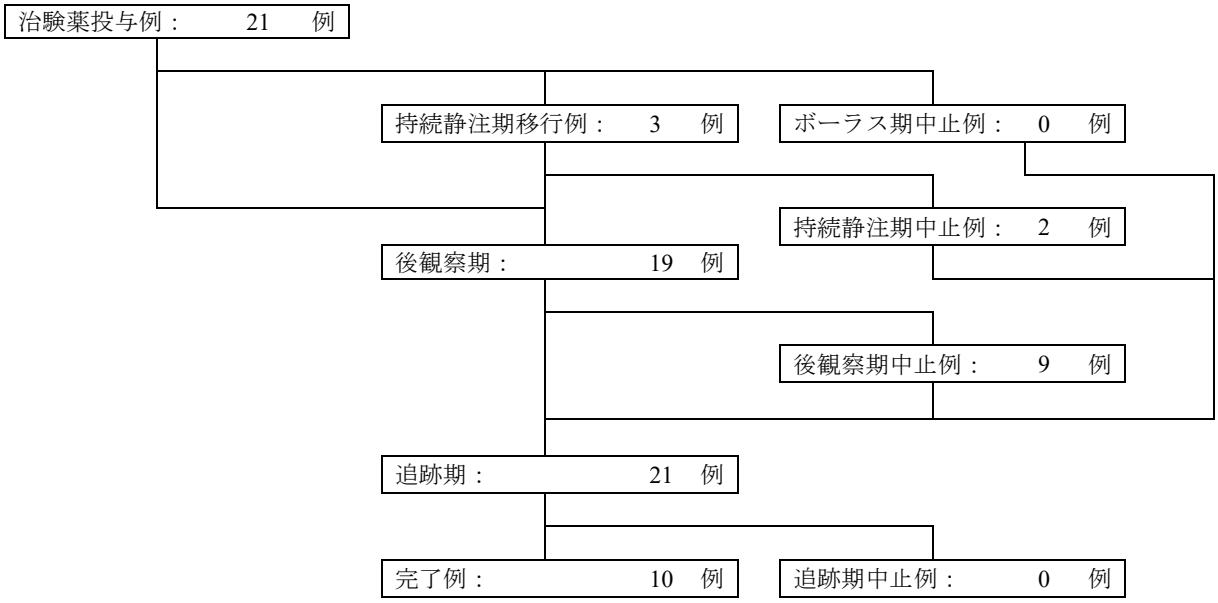


図 2.7.6.3-2　症例の内訳

中止症例 11 例の中止理由を表 2.7.6.3-6 に示す.

中止理由は中止時期を問わず全例とも「治療法の変更」であった．その要因は，けいれん発作再発のため 8 例，微細な（subtle）運動症状のため 2 例，脳波異常のため 1 例であった.

表 2.7.6.3-6　中止理由

中止理由	中止時期及び症例数						
	ボーラス期	持続静注期	後観察期		追跡期		計
			ボーラス期のみ	持続静注移行	ボーラス期のみ	持続静注移行	
治療法の変更	0	2	8	1	0	0	11

3) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.3-7 に示す.

性別は男性が 9 例（42.9%），女性が 12 例（57.1%）とやや女性が多く，年齢は 62.90 ± 19.49 歳（Mean ± SD，以下同様），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する症例は 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 2.7.6.3-7　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 2.7.6.3-7　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)

4) 投与量

各評価時期における治験薬の投与量を表 2.7.6.3-8 に示す.

ボーラス期の初回投与量は 0.121 ± 0.025 mg/kg，初回ボーラス投与速度は 4.228 ± 3.781 mg/分，追加 1 回あたりの投与量は 0.138 ± 0.025 mg/kg，累積投与量は 0.162 ± 0.119 mg/kg であった．高齢者あるいは呼吸が不安定であるなど，安全性の観点から初回ボーラス投与量が 0.15 mg/kg ではなく 0.1 mg/kg が投与された症例は 21 例のうち 12 例であった.

持続静注期の開始時投与量は全例（3 例）で 0.100 mg/kg/hr であった．そのうち，2 例はけいれん発作が再発し増量したが，1 回あたりの平均漸増量は 2 例とも 0.050 mg/kg/hr であった．また，全例（3 例）の持続静注の最終投与量は 0.200 ± 0.100 mg/kg/hr であった.

持続静注期へ移行し，後観察期で減量を行った 1 例の 1 回あたりの平均漸減量は 0.050 mg/kg/hr であった.

表 2.7.6.3-8　各評価時期における投与量

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Min	Max
ボーラス期	初回ボーラス投与量（mg/kg）	21	0.121	0.025	0.100	0.10	0.15
	初回ボーラス投与速度（mg/分）	21	4.228	3.781	1.838	0.18	12.30
	追加 1 回あたりの平均投与量（mg/kg）	4	0.138	0.025	0.150	0.10	0.15
	ボーラス期最終投与量（mg/kg）	21	0.119	0.025	0.100	0.10	0.15
	累積投与量（mg/kg）	21	0.162	0.119	0.100	0.10	0.60
持続静注期	開始時投与量（mg/kg/hr）	3	0.100	0.000	0.100	0.10	0.10
	1 回あたりの平均漸増量（mg/kg/hr）	2	0.050	0.000	0.050	0.05	0.05
	持続静注期最終投与量（mg/kg/hr）	3	0.200	0.100	0.200	0.10	0.30
後観察期 [a]	1 回あたりの平均漸減量（mg/kg/hr）	1	0.050	-	0.050	0.05	0.05

a) 持続静注期へ移行しなかった症例は除く

5) 有効性

(1) 有効性解析対象集団の症例フロー

有効性解析対象集団の症例フローを図 2.7.6.3-3 に示す.

21 例にボーラス投与が行われたが，ボーラス期に中止した症例はなく，持続静注期へ移行した症例は 3 例，持続静注期には移行せず後観察期に移行した症例は 18 例であった．ボーラス期から後観察期に移行した 18 例のうち，8 例が後観察期に中止し，10 例が治験を完了した.

一方，持続静注期へ移行した 3 例のうち 2 例が持続静注期に中止し，1 例が後観察期に移行して投与量を減量した後，減量終了後の 24 時間観察中に中止した.

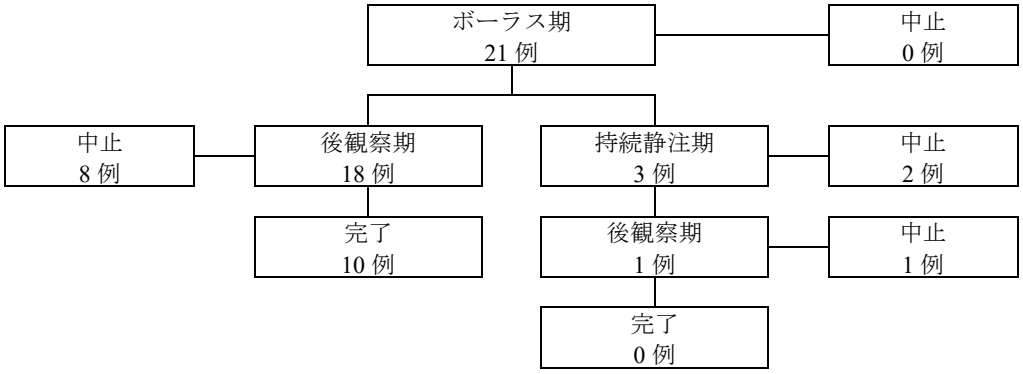


図 2.7.6.3-3　有効性解析対象集団の症例フロー

(2) 主要評価項目

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-9 に示す.

けいれん発作消失率は 100.0%（21/21 例），95%CI は 83.9～100.0%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）.

表 2.7.6.3-9　ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失率

n	けいれん発作消失例数	けいれん発作消失率 (%)	95%CI		p 値 [a]
			下限	上限	
21	21	100.0	83.9	100.0	<0.001

a) 帰無仮説を発作消失率 40.0%としたときの一標本の割合（2 項分布）の検定

(3) 副次評価項目

a) 治療最終評価

l) 治療最終評価におけるけいれん発作消失率

治療最終評価（ボーラス期のみの場合：ボーラス期最終評価，持続静注期へ移行した場合：持続静注期最終評価）におけるけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-10 に示す.

治療最終評価におけるけいれん発作消失率は 90.5%（19/21 例），95%CI は 69.6～98.8%であった.

表 2.7.6.3-10　治療最終評価におけるけいれん発作消失率

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
21	19	90.5	69.6	98.8

II) 治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-11 に示す.

治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率は，いずれの背景因子においてもけいれん発作消失率が高かったため，大きな差はみられなかった.

表 2.7.6.3-11　治療最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

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	19	90.5	69.6	98.8
性別	男性	9	9	100.0	66.4	100.0
	女性	12	10	83.3	51.6	97.9
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	2	50.0	6.8	93.2
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	47.8	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	54.1	100.0
てんかん重積状態の発作型分類	部分発作	17	15	88.2	63.6	98.5
	二次性全般化発作	13	11	84.6	54.6	98.1
	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
重積型	連続型	7	6	85.7	42.1	99.6
	群発型	14	13	92.9	66.1	99.8
てんかん，急性症候性発作	てんかん	19	17	89.5	66.9	98.7
	てんかん症候群分類					
	症候性部分てんかん	12	11	91.7	61.5	99.8
	その他部分てんかん	4	3	75.0	19.4	99.4
	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	11	91.7	61.5	99.8
	あり	7	6	85.7	42.1	99.6
	発熱	2	2	100.0	15.8	100.0
	断薬後	1	0	0.0	0.0	97.5
	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
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	1	50.0	1.3	98.7
	12 時間超 24 時間以下	0	-	-	-	-
	24 時間超	1	0	0.0	0.0	97.5

b) ボーラス期

I) 初回又は追加投与ごとの評価におけるけいれん発作消失率

ボーラス投与ごとのけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-12 に示す.

初回ボーラス投与でのけいれん発作消失率は 81.0%（17/21 例），95%CI は 58.1～94.6%であり，初回ボーラス投与で高いけいれん発作消失率がみられた.

追加投与を行った症例の 75.0%（3/4 例）は追加投与 1 回目で発作は消失し，残り 1 例は追加投与 3 回目で消失した.

表 2.7.6.3-12　ボーラス投与ごとのけいれん発作消失率

ボーラス投与回	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
初回ボーラス投与	21	17	81.0	58.1	94.6
追加ボーラス投与 1 回目	4	3	75.0	19.4	99.4
追加ボーラス投与 2 回目	1	0	0.0	0.0	97.5
追加ボーラス投与 3 回目	1	1	100.0	2.5	100.0

II) ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率

ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率を表 2.7.6.3-13 に示す.

累積投与量別の累積けいれん発作消失率は 0.15 mg/kg 以下で 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下で 95.2%（20/21 例）であった．また，1 例は，累積投与量の上限 0.6 mg/kg により，けいれん発作が消失した.

なお，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と判断された 12 例は，初回ボーラス投与量の 0.1 mg/kg でけいれん発作が消失した.

表 2.7.6.3-13　ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率

累積投与量（mg/kg）	n	累積けいれん発作消失例数	累積けいれん発作消失率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	21	12	57.1	34.0	78.2
≦0.15	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.2	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.3	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.4	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.5	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.6	21	21	100.0	83.9	100.0

III)　ボーラス期最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

ボーラス期最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-14 に示す.

ボーラス期最終評価時において全例でけいれん発作が消失していたため，背景因子によるけいれん発作消失率に差はみられなかった.

表 2.7.6.3-14　ボーラス期最終評価における背景因子別のけいれん発作消失率

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
性別	男性	9	9	100.0	66.4	100.0
	女性	12	12	100.0	73.5	100.0
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	47.8	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	54.1	100.0
てんかん重積状態の発作型分類	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
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
てんかん，急性症候性発作	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
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
てんかん重積状態に対する前治療薬の有無	なし	12	12	100.0	73.5	100.0
	あり	9	9	100.0	66.4	100.0

IV) ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失までの時間

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作が「消失」である症例に対し，初回ボーラス投与開始時刻からボーラス期最終評価でのけいれん発作の消失時刻までの経過時間をけいれん発作消失時間とした．ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失時間を表 2.7.6.3-15 に示す．

ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失例（21 例）のけいれん発作消失時間は中央値が 3.0 分，Mean ± SD は 9.6 ± 17.0 分であった．

表 2.7.6.3-15　ボーラス期最終評価におけるけいれん発作消失時間

発作消失時間（分）	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
	21	9.6	17.0	3.0	2.0	9.0	0	75

c) 持続静注期

I) 持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率

持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率を表 2.7.6.3-16 に示す.

持続静注時 24 時間観察終了時の「けいれん発作再発の有無」について,「再発なし」と判定された症例以外の全症例（中止例含む）を持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例と定義した.

持続静注期へ移行した 3 例のうち，持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例は 2 例で，1 例は持続静注期開始用量の 0.1 mg/kg/hr でけいれん発作は再発しなかった．けいれん発作が再発した 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.

表 2.7.6.3-16　持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発率

持続静注量（mg/kg/hr）	n[a]	けいれん発作再発例数	けいれん発作再発率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	1	0	0.0	0.0	97.5
0.1＜≦0.2	1	1	100.0	2.5	100.0
0.2＜≦0.3	1	1	100.0	2.5	100.0
0.3＜≦0.4	0	-	-	-	-
0.4＜	0	-	-	-	-
全例	3	2	66.7	9.4	99.2

a) 最終投与量別の例数とした

II) 持続静注量ごとの評価におけるけいれん発作消失率

持続静注期にけいれん発作が再発した 2 例（持続静注期投与開始量は 0.1 mg/kg/hr）を対象とした持続静注量ごとの評価におけるけいれん発作消失率を表 2.7.6.3-17 に示す.

持続静注期にけいれん発作が再発した 2 例はいずれも持続静注期でのけいれん発作の消失はみられなかった.

表 2.7.6.3-17　持続静注量ごとの評価におけるけいれん発作消失率

持続静注量（mg/kg/hr）	n[a]	けいれん発作消失例数[b]	けいれん発作消失率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	0	-	-	-	-
0.1＜≦0.2	2	0	0.0	0.0	84.2
0.2＜≦0.3	1	0	0.0	0.0	97.5
0.3＜≦0.4	0	-	-	-	-
0.4＜	0	-	-	-	-
全例	2	0	0.0	0.0	84.2

a) 投与経験例数（持続静注期に発作が再発していない症例を除く）とした

b) 同じ投与量幅で複数の評価があった場合,「非消失」を優先した

d)　後観察期

I)　後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

後観察期最終評価（ボーラス期又は持続静注期の最終投与終了 24 時間後）におけるけいれん発作再発率及びボーラス期，持続静注期別の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率を表 2.7.6.3-18 及び表 2.7.6.3-19 に示す.

けいれん発作消失後に後観察期に移行した 19 例の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率は 31.6%（6/19 例）であった．また，後観察期への移行前の投与区分別では，ボーラス期のみで後観察期に移行した症例でのけいれん発作再発率は 33.3%（6/18 例）であり，持続静注期から後観察期へ移行した症例ではけいれん発作再発例はみられなかった.

表 2.7.6.3-18　後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

n	発作再発例数	発作再発率（%）	95%CI	
			下限	上限
19	6	31.6	12.6	56.6

表 2.7.6.3-19　ボーラス期，持続静注期別の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率

投与区分	n	発作再発例数	発作再発率（%）	95%CI	
				下限	上限
ボーラス期のみ	18	6	33.3	13.3	59.0
持続静注期移行	1	0	0.0	0.0	97.5

II)　持続静注期後減量中のけいれん発作の再発について

持続静注期後に減量を行った症例は 1 例であり，減量中にけいれん発作は再発しなかった.

e) 脳波

脳波一覧表を表 2.7.6.3-20 に示す.

21 例のうち 9 例で脳波が測定された.

9 例のうち 1 例は，脳波測定により非けいれん性てんかん重積状態の間欠期を示唆する所見［Lateralized periodic discharges（P4）］があり，他の治療法への変更が必要と判断されたため，治験を中止した.

表 2.7.6.3-20　脳波一覧表

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-02-01	男性 7[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 14:56	投与 1 日目 14:57	投与 1 日目 16:17	投与 1 日目 16:43	基礎波 11 Hz 40μV 程度の α 波が少量出現．背景徐波あり．4 Hz．突発波なし．
AF-06-03	女性 6[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 11:22	投与 1 日目 11:23	投与 2 日目 10:40	投与 2 日目 11:10	覚醒が促されると 7 - 8c／s 20 - 30μV θ 波が左半球優位に記録され，傾眠になると不規則な θ 波が現れる．全体に左半球で振幅が高く，徐波も左半球で目立つ．右または左側頭葉優位の sharp wave がときどき認められる．abnormal19 - 680
		持続静注期	開始時	投与 1 日目 12:05	投与 2 日目 12:48			
			増量 1	投与 2 日目 08:36				
			増量 2	投与 2 日目 11:40				
			増量 3	投与 2 日目 11:43				
			増量 4	投与 2 日目 11:54				
AF-07-01	男性 5[redacted] 9[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 9:38	投与 1 日目 9:45	投与 1 日目 13:45	投与 1 日目 14:05	左大脳の background は，後頭部有意に 10 - 12 Hz の α 波が出現し，閉眼で抑制される．左大脳には明らかな徐波や速波は認めない．右大脳は F8 を焦点として sharp wave が周期的（約 0.3 Hz）に出現しており，多くが slow wave を伴っている．sharp wave は時折 spike wave にも見える．
AF-07-06	男性 7[redacted] 6[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 10:07	投与 1 日目 10:13	投与 1 日目 10:54	投与 1 日目 11:14	基礎律動は 8 Hz で右優位．poorly - organized，30 秒に 1 回左側頭部に θ 波あり．てんかん性放電なし 軽度異常脳波

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3-20　脳波一覧表（続き）

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-07-07	男性 8[redacted] 6[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 14:39	投与 1 日目 14:45	投与 1 日目 16:25	投与 1 日目 16:40	後頭部優位律動は 9 - 10 Hz で両側 slightly poor. 徐波は右中心部から頭頂部に間欠性徐波を 30 秒に 1 回以上の間隔で認める. てんかん性放電や周期性発射は認めない. この脳波所見は右中心頭頂部において器質的異常を示唆する.
AF-07-11	女性 8[redacted] 3[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 12:48	投与 1 日目 12:49	投与 1 日目 15:44	投与 1 日目 16:06	Moderately abnormal , Awake & Drowsy poorly - organized posterior dominant rhythm Intermittent , irregular , delta , regional , P4 ／ O2 ／ T6 Intermittent , irregular , delta , regional , C3 ／ P3 Intermittent, quasirhythmic, delta, regional, bilateral, Frontopolar #.note アーチファクト混入. 既定のモンタージュで脳波記録されておらず, 判読しづらい記録状態. 明瞭な発作間欠期てんかん性放電を指摘できないが, P4／O2／T6 に鋭一過波を認める.
AF-07-12	女性 7[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 9:54	投与 1 日目 9:55	投与 1 日目 13:24	投与 1 日目 13:40	Lateralized periodic discharges（P4）

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3-20　脳波一覧表（続き）

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	投与時期	治験薬投与開始日時～終了日時			脳波測定開始日時～終了日時		脳波所見内容
			投与回数	開始日時*	終了日時*	開始日時*	終了日時*	
AF-12-01	女性 4[redacted] 5[redacted]	ボーラス期	初回 追加 1 追加 2 追加 3	投与 1 日目 14:02 投与 1 日目 14:26 投与 1 日目 14:46 投与 1 日目 15:07	投与 1 日目 14:12 投与 1 日目 14:36 投与 1 日目 14:56 投与 1 日目 15:17	投与 1 日目 15:57	投与 1 日目 16:52	＜COMMENT＞ 左＞右で両側性に sharp wave 様の波形 2 回程度認められました．てんかんの可能性があります．
AF-15-07	女性 4[redacted] 2[redacted]	ボーラス期	初回	投与 1 日目 11:37	投与 1 日目 11:39	投与 1 日目 10:53	投与 1 日目 17:13	ジアゼパム静注後一時的におさまっていたが，再び左上肢のけいれんが始まり，さらに次第に左肩まで上がる間代になっていく．脳波はこれに一致して連続的に不規則な左側頭部からの spike が，1 - 1.5 秒間隔で次第に振幅をまし，poly spike や時折 alphoid activity を混じながら出現する．けいれんが強くなったために，AF-0901 を 2.6 mg 静注したところみためのけいれんは治まったが，てんかん発射は頻度や振幅はさがったものの続いている．その後左手の先のみの subtle seizure もみられはじめたため，30 分後からミダゾラム注射剤の持続点滴を開始した．
		持続静注期	開始時	投与 1 日目 12:11	-			
		後観察期	減量 1	投与 2 日目 11:04	投与 2 日目 13:45			

*：新薬承認情報提供時に置き換え

6) 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用は，MedDRA/J version: 22.1 における器官別大分類（SOC）及び PT に基づき集計した．

同一症例内で同じ SOC 又は PT の有害事象又は副作用が複数回発現した場合には，最も重い程度，最も早い発現時期並びにその時点での発現時投与量，最も強い因果関係の事象として取り扱った．

また，有害事象の治験薬との因果関係は，4 段階（関連がない，関連があるかもしれない，おそらく関連がある，明らかに関連がある）で判定され，「関連がない」を除いた治験薬との因果関係が否定できない事象を「副作用」とした．

a) 有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3-21 に示す．

21 例において，有害事象の発現率は 57.1%（12/21 例），副作用の発現率は 28.6%（6/21 例）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みられなかった．処置を行った有害事象は 10 例に 17 件みられ，そのうち 6 例 8 件は副作用と判断された．

表 2.7.6.3-21　有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		21					
項目		有害事象			副作用		
		n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象/副作用		12	57.1	26	6	28.6	9
程度	軽度	4	19.0	12	1	4.8	2
	中等度	8	38.1	14	5	23.8	7
	高度	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤な事象		0	0.0	0	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		10	47.6	17	6	28.6	8
死亡		0	0.0	0	0	0.0	0

b) 程度別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を程度別にそれぞれ表 2.7.6.3-22 及び表 2.7.6.3-23 に示す.

有害事象の内訳，血圧低下が 4 例（19.0%）で最も多く，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%），その他はいずれも 1 例（4.8%）であった.

程度別では中等度の有害事象は，血圧低下 4 例（19.0%），呼吸抑制 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%），その他の事象は全て軽度であり，高度の有害事象はみられなかった.

副作用の内訳は，血圧低下が 4 例（19.0%）で最も多く，次いで便秘及び呼吸抑制が各 2 例（9.5%），C-反応性蛋白増加が 1 例（4.8%）であった.

程度別では中等度の副作用は，血圧低下 4 例（19.0%），呼吸抑制 2 例（9.5%），便秘 1 例（4.8%），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 2.7.6.3-22　程度別有害事象の発現頻度

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 2.7.6.3-23　程度別副作用の発現頻度

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

c) 因果関係別の有害事象の発現頻度

治験薬との因果関係別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-24 に示す.

「明らかに関連がある」と判断されたのは，呼吸抑制及び血圧低下が各 1 例（4.8%），「おそらく関連がある」と判断されたのは，血圧低下 2 例（9.5%），「関連があるかもしれない」と判断されたのは，便秘 2 例（9.5%），呼吸抑制，血圧低下及び C-反応性蛋白増加が各 1 例（4.8%）であった.

表 2.7.6.3-24　因果関係別有害事象の発現頻度

安全性解析対象例数	21										
発現症状	関連がない		関連があるかもしれない		おそらく関連がある		明らかに関連がある		合計		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
有害事象	6	(28.6)	2	(9.5)	2	(9.5)	2	(9.5)	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	-	-	2	(9.5)	-	-	-	-	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	2	(9.5)	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	4	(19.0)	4
呼吸抑制	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	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	2	(9.5)	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	2
発疹	2	(9.5)	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	2
感染症および寄生虫症	3	(14.3)	-	-	-	-	-	-	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	2	(9.5)	2	(9.5)	2	(9.5)	1	(4.8)	7	(33.3)	9
血圧低下	-	-	1	(4.8)	2	(9.5)	1	(4.8)	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	1	(4.8)	1	(4.8)	-	-	-	-	2	(9.5)	2
心拍数増加	1	(4.8)	-	-	-	-	-	-	1	(4.8)	1

d) 発現時期別の有害事象及び副作用の発現例数

発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3-25 及び表 2.7.6.3-26 に示す.

有害事象の発現時期は，ボーラス期が 6 例，持続静注期が 3 例，後観察期（ボーラス期のみ）が 1 例であった．また，追跡期に 2 例で有害事象が発現した.

副作用の発現時期は，ボーラス期が 5 例，持続静注期が 1 例であった.

表 2.7.6.3-25　発現時期別有害事象の発現頻度

安全性解析対象例数	21												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
有害事象	6	(28.6)	3	(14.3)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	12	(57.1)	26
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	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	-	-	-	-	-	-	-	-	3	(14.3)	3	(14.3)	3
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	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	2	(9.5)	1	(4.8)	-	-	-	-	1	(4.8)	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	4	(19.0)	3	(14.3)	-	-	-	-	-	-	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	-	-	1	(4.8)	-	-	1	(4.8)	-	-	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 2.7.6.3-26　発現時期別副作用の発現頻度

安全性解析対象例数	21												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
副作用	5	(23.8)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(28.6)	9
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	2	(9.5)	2
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(9.5)	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	4	(19.0)	1	(4.8)	-	-	-	-	-	-	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

e)　発現時（累積）投与量別の有害事象及び副作用の発現例数

発現時（累積）投与量別の有害事象の発現例数を表 2.7.6.3-27，表 2.7.6.3-28 及び表 2.7.6.3-29，副作用を表 2.7.6.3-30 及び表 2.7.6.3-31 に示す．なお，投与時期ごとに投与量単位が異なるため，投与時期別・発現時（累積）投与量別に示した．

l)　有害事象

ボーラス期に有害事象が発現した 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発現した 3 例では，発現時投与量 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 以下で各 1 例に有害事象が発現した．

後観察期に有害事象が発現した 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みられた 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．

表 2.7.6.3-27　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

表 2.7.6.3-28　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

表 2.7.6.3-29　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

II) 副作用

ボーラス期に副作用が発現した 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 例にみられ，残りの 4 例は 0.1 mg/kg 以下で呼吸抑制と血圧低下が発現した.

持続静注期に副作用が発現したのは，発現時投与量 0.2 mg/kg/hr 超 0.3 mg/kg/hr 以下の 1 例であった.

後観察期に副作用の発現はなかった.

表 2.7.6.3-30　ボーラス期の発現時累積投与量別副作用の発現例数

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							
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 2.7.6.3-31　持続静注期の発現時投与量別副作用の発現例数

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					
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

f) 患者背景因子別の有害事象及び副作用の発現頻度

患者背景因子別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3-32 に示す.

性別の発現率は，有害事象では男性 55.6%（5/9 例），女性 58.3%（7/12 例），副作用では男性 44.4%（4/9 例），女性 16.7%（2/12 例）であった.

年齢別の発現率は，有害事象では 20 歳未満で 100.0%（1/1 例），35 歳以上 50 歳未満で 50.0%（2/4 例），50 歳以上 65 歳未満で 50.0%（2/4 例），65 歳以上 80 歳未満で 40.0%（2/5 例），80 歳以上で 83.3%（5/6 例）であった．副作用では 35 歳以上 50 歳未満で 25.0%（1/4 例），50 歳以上 65 歳未満で 25.0%（1/4 例），80 歳以上で 66.7%（4/6 例）であった.

てんかん重積状態の発作型分類別の発現率は，有害事象では部分発作で 64.7%（11/17 例），全般発作で 0.0%（0/3 例），副作用では部分発作で 35.3%（6/17 例），全般発作で 0.0%（0/3 例）であった.

てんかん重積状態の重積型別の発現率は，有害事象では連続型で 57.1%（4/7 例），群発型で 57.1%（8/14 例），副作用では連続型で 14.3%（1/7 例），群発型で 35.7%（5/14 例）であった.

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

表 2.7.6.3-32　背景因子別有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		有害事象		副作用	
		21		21	
		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)
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)
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	-	0 / 0	-
	24 時間超	1 / 1	(100.0)	0 / 1	(0.0)
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)

g) 重篤な有害事象及び副作用

重篤な有害事象及び副作用はなかった.

h) 中止に至った有害事象及び副作用

中止に至った有害事象及び副作用はなかった.

i) 処置を行った有害事象及び副作用の発現頻度

処置を行った有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3-33 に示す.

処置を行った有害事象が 10 例 17 件に発現し，そのうち 6 例 8 件が副作用と判断された.

血圧低下の処置は，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，全例で回復した．また呼吸抑制の処置は，支持療法（酸素療法又は人工呼吸管理）を行い，全例で回復した．なお，気管挿管まで要した症例はいなかった.

表 2.7.6.3-33　処置を行った有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数	有害事象			副作用		
	21			21		
発現症状	n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象/副作用	10	(47.6)	17	6	(28.6)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
発熱	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
精神障害	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
譫妄	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	3	(14.3)	3	2	(9.5)	2
便秘	2	(9.5)	2	2	(9.5)	2
嘔吐	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(14.3)	3	2	(9.5)	2
呼吸抑制	2	(9.5)	2	2	(9.5)	2
誤嚥性肺炎	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
尿閉	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
発疹	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	3	(14.3)	3	0	(0.0)	0
結膜炎	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
肺炎	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
気道感染	1	(4.8)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	4	(19.0)	4	4	(19.0)	4
血圧低下	4	(19.0)	4	4	(19.0)	4

(2) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度，心電図

a) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）

I) 要約統計量

バイタルサインの要約統計量及びボーラス投与開始前から各評価時期までの差に関する要約統計量を表 2.7.6.3-34 及び表 2.7.6.3-35 に示す．

血圧（収縮期・拡張期）は，ボーラス期（ボーラス期最終投与後 30 分）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，呼吸数及び体温には，治験期間中に特記すべき変動はみられなかった．

表 2.7.6.3-34　バイタルサインの要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	投与開始前	20	132.1	21.7	127.5	118.5	149.0	93	174
	ボーラス期	20	103.4	20.3	99.0	89.0	112.0	80	153
	後観察終了時	18	129.4	22.3	130.5	116.0	144.0	92	167
拡張期血圧（mmHg）	投与開始前	20	77.8	20.2	79.5	62.5	88.0	42	121
	ボーラス期	20	62.9	13.2	64.0	50.0	74.5	42	86
	後観察終了時	18	76.6	14.8	76.0	64.0	91.0	53	105
脈拍数（bpm）	投与開始前	20	92.2	25.1	87.0	71.5	115.5	55	132
	ボーラス期	20	79.5	18.3	80.0	67.0	93.0	41	108
	後観察終了時	18	82.4	19.9	84.5	66.0	90.0	47	126
呼吸数（回/分）	投与開始前	20	20.6	8.4	19.5	15.5	24.5	10	44
	ボーラス期	20	19.0	6.9	17.5	15.0	21.5	8	36
	後観察終了時	18	18.9	5.7	18.5	16.0	22.0	6	34
体温（°C）	投与開始前	20	36.87	0.64	36.70	36.45	37.20	35.9	38.7
	ボーラス期	19	36.61	0.85	36.60	36.30	37.00	34.2	38.6
	後観察終了時	18	36.86	0.72	36.95	36.50	37.20	35.0	38.3

表 2.7.6.3-35　バイタルサインのボーラス投与開始前から各評価時期までの差に関する要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	ボーラス期	19	-26.9	24.9	-28.0	-40.0	-18.0	-82	33
	後観察終了時	17	-1.6	29.8	11.0	-21.0	18.0	-57	48
拡張期血圧（mmHg）	ボーラス期	19	-14.5	18.4	-13.0	-24.0	-2.0	-46	23
	後観察終了時	17	-2.9	20.4	-1.0	-24.0	12.0	-35	37
脈拍数（bpm）	ボーラス期	19	-12.9	14.3	-14.0	-24.0	-2.0	-42	7
	後観察終了時	17	-3.6	15.5	-7.0	-11.0	5.0	-42	20
呼吸数（回/分）	ボーラス期	19	-1.3	9.5	0.0	-4.0	4.0	-34	13
	後観察終了時	17	-1.2	8.9	0.0	-3.0	2.0	-28	14
体温（°C）	ボーラス期	18	-0.19	0.60	-0.10	-0.40	0.10	-1.6	1.1
	後観察終了時	17	0.12	0.65	0.20	-0.40	0.70	-1.3	1.1

II) 異常変動

バイタルサインの異常変動例の一覧を表 2.7.6.3-36 に示す.

バイタルサインの異常変動が 4 例にみられた．その内訳は，3 例がボーラス期（ボーラス期最終投与後 30 分）の収縮期血圧低下及び拡張期血圧低下，1 例が後観察期終了時の収縮期血圧上昇，拡張期血圧上昇，脈拍数増加及び体温上昇であった．4 例のうち，AF-08-03 の異常変動は，後観察期に発現した有害事象である気道感染に随伴する症状であり，気道感染は偶発症と判断され，治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.3-36　バイタルサインの異常変動例

被験者識別コード	性別 年齢（歳） 体重（kg）	検査項目	単位	評価時期	測定値	異常変動
AF-07-05	男性 8[redacted] 5[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期	115 89	- あり
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期	60 50	- あり
AF-07-09	男性 8[redacted] 6[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 中止時	93 80 104	- あり なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 中止時	50 48 74	- あり なし
AF-08-03	男性 6[redacted] 6[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 後観察期[a] 追跡調査	118 100 166 120	- なし あり なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 後観察期[a] 追跡調査	76 67 94 68	- なし あり なし
		脈拍数	bpm	ボーラス投与開始前 ボーラス期 後観察期[a] 追跡調査	77 83 97 60	- なし あり なし
		体温	℃	ボーラス投与開始前 ボーラス期 後観察期[a] 追跡調査	37.2 37.6 37.9 36.8	- なし あり なし
AF-12-01	女性 4[redacted] 5[redacted]	収縮期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 中止時 追跡調査	163 81 118 106	- あり なし なし
		拡張期血圧	mmHg	ボーラス投与開始前 ボーラス期 中止時 追跡調査	88 42 53 52	- あり なし なし

a) ボーラス期最終投与終了後 24 時間

b) 酸素飽和度

酸素飽和度の要約統計量を表 2.7.6.3-37 に示す.

酸素飽和度には治験期間中に特記すべき変動はみられなかった．また，個々の症例においても異常変動はみられなかった.

表 2.7.6.3-37　酸素飽和度の要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
酸素飽和度(%)	投与開始前	20	95.5	6.9	97.0	95.5	98.0	67	100
	ボーラス期	20	97.6	2.4	98.0	96.5	99.5	93	100
	後観察終了時	18	96.6	2.0	97.0	95.0	98.0	93	100

c) 心電図

心電図の判定において異常変動はみられなかった.

なお，ボーラス投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分及び後観察期終了時の判定がともに異常であった 1 例は，合併症の上室性期外収縮によるものと判断された.

(3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

a) 各評価時期の臨床検査値

各評価時期における臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の要約統計量を表 2.7.6.3-38 に，後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差に関する要約統計量を表 2.7.6.3-39 に示す．

ボーラス投与開始前と比べ後観察期終了時で CRP の平均値が増加し，CRP の変化量（後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差）の中央値は 0.0450 mg/dL であった．CRP の平均値増加は，炎症反応を有する有害事象又は合併症がみられた 2 例の影響による可能性が考えられた．

その他，ボーラス投与開始前と後観察期終了時の比較で検査値に明らかな変動がみられた項目はなかった．

表 2.7.6.3-38　各評価時期における臨床検査値の要約統計量

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
RBC（×10⁴/μL）	投与開始前	21	426.8	75.9	433.0	386.0	466.0	229	561
	後観察終了時	18	422.9	52.4	423.0	386.0	467.0	328	531
Hb（g/dL）	投与開始前	21	12.95	2.60	13.00	11.50	13.60	8.1	17.5
	後観察終了時	18	12.87	1.90	12.40	12.00	13.80	10.1	17.0
Ht（%）	投与開始前	21	38.85	7.13	38.40	35.70	40.70	23.0	51.0
	後観察終了時	18	38.84	4.96	37.60	35.70	41.00	30.7	49.8
WBC（/μL）	投与開始前	21	7445.7	3185.1	6600.0	5470.0	9300.0	3320	16500
	後観察終了時	18	7102.2	2868.1	5800.0	5100.0	9100.0	3800	14700
血小板数（×10⁴/μL）	投与開始前	21	23.51	11.15	21.60	16.00	28.10	3.6	52.2
	後観察終了時	18	20.04	8.07	20.40	16.00	26.50	3.9	31.9
Na（mEq/L）	投与開始前	21	138.9	4.4	140.0	136.0	142.0	127	144
	後観察終了時	18	139.2	3.8	140.5	138.0	142.0	131	143
K（mEq/L）	投与開始前	21	4.19	0.50	4.20	3.80	4.50	3.4	5.1
	後観察終了時	18	4.02	0.43	4.00	3.80	4.20	3.4	5.3
Cl（mEq/L）	投与開始前	21	102.6	4.1	104.0	101.0	105.0	91	108
	後観察終了時	18	103.7	5.0	105.0	101.0	107.0	91	110
Ca（mg/dL）	投与開始前	20	9.08	0.53	9.00	8.70	9.35	8.2	10.0
	後観察終了時	18	8.89	0.44	8.85	8.60	9.30	8.1	9.7
ALT (GPT)（U/L）	投与開始前	21	18.7	7.5	17.0	13.0	25.0	8	31
	後観察終了時	18	17.0	7.5	16.5	12.0	23.0	5	31
AST (GOT)（U/L）	投与開始前	21	24.0	6.7	26.0	18.0	29.0	13	35
	後観察終了時	18	21.4	7.2	20.0	15.0	27.0	9	35
γ-GTP（U/L）	投与開始前	21	55.2	57.5	29.0	16.0	73.0	13	235
	後観察終了時	18	55.8	56.5	29.0	13.0	87.0	10	210
総ビリルビン（mg/dL）	投与開始前	21	0.548	0.262	0.500	0.300	0.700	0.10	1.00
	後観察終了時	18	0.551	0.274	0.550	0.300	0.700	0.10	1.00
LDH（U/L）	投与開始前	21	204.7	58.0	213.0	163.0	236.0	108	349
	後観察終了時	18	182.2	60.6	162.5	142.0	236.0	96	324

表 2.7.6.3-38　各評価時期における臨床検査値の要約統計量（続き）

検査項目	評価時期	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
CK (CPK)（U/L）	投与開始前	21	116.1	182.9	73.0	37.0	107.0	23	886
	後観察終了時	18	135.7	233.0	67.5	49.0	134.0	24	1048
BUN（mg/dL）	投与開始前	21	13.263	5.205	12.700	11.000	16.800	2.00	24.00
	後観察終了時	18	11.478	4.636	12.000	9.000	14.000	1.00	21.00
ALP（U/L）	投与開始前	21	292.5	127.0	260.0	196.0	408.0	120	571
	後観察終了時	18	273.1	110.6	251.0	184.0	369.0	131	481
クレアチニン（mg/dL）	投与開始前	21	0.684	0.253	0.670	0.540	0.880	0.21	1.16
	後観察終了時	18	0.649	0.285	0.635	0.420	0.780	0.21	1.15
総タンパク（g/dL）	投与開始前	21	7.10	0.86	7.00	6.50	7.60	5.8	8.8
	後観察終了時	18	6.67	0.69	6.65	6.20	6.90	5.7	8.5
アルブミン（mg/dL）	投与開始前	21	3933.3	671.8	3900.0	3500.0	4300.0	2600	5500
	後観察終了時	18	3672.2	412.7	3650.0	3400.0	4000.0	2900	4200
CRP（mg/dL）	投与開始前	21	1.0400	1.6112	0.0900	0.0500	1.2600	0.030	4.820
	後観察終了時	18	1.6961	2.6114	0.5350	0.0800	2.2500	0.020	9.200

表 2.7.6.3-39　臨床検査値の後観察期終了時におけるボーラス投与開始前からの差に関する要約統計量

検査項目	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
RBC（$\times10^4$/μL）	18	-21.3	21.7	-16.5	-30.0	-8.0	-82	15
Hb（g/dL）	18	-0.70	0.77	-0.50	-1.00	-0.30	-3.2	0.5
Ht（%）	18	-1.84	2.33	-1.25	-2.70	-0.60	-8.4	1.5
WBC（/μL）	18	-406.7	1943.2	-655.0	-1300.0	100.0	-3700	4260
血小板数（$\times10^4$/μL）	18	-2.35	3.17	-1.70	-2.60	-0.10	-11.6	2.0
Na（mEq/L）	18	0.1	1.5	0.0	-1.0	1.0	-2	4
K（mEq/L）	18	-0.17	0.41	-0.20	-0.40	0.10	-0.9	0.5
Cl（mEq/L）	18	1.3	1.7	1.0	0.0	2.0	-1	5
Ca（mg/dL）	17	-0.28	0.33	-0.20	-0.50	0.00	-1.1	0.2
ALT (GPT)（U/L）	18	-2.1	3.1	-1.0	-3.0	-1.0	-13	1
AST (GOT)（U/L）	18	-1.9	3.6	-1.5	-3.0	0.0	-12	5
γ-GTP（U/L）	18	-2.8	6.0	-2.0	-3.0	0.0	-25	5
総ビリルビン（mg/dL）	18	0.013	0.123	0.000	0.000	0.020	-0.20	0.40
LDH（U/L）	18	-20.7	40.1	-13.0	-41.0	7.0	-126	28
CK (CPK)（U/L）	18	14.0	54.6	-2.0	-8.0	11.0	-53	162
BUN（mg/dL）	18	-1.384	2.495	-1.000	-4.000	0.000	-5.10	3.60
ALP（U/L）	18	-27.8	25.6	-18.5	-44.0	-11.0	-90	4
クレアチニン（mg/dL）	18	-0.029	0.068	-0.015	-0.060	0.010	-0.21	0.10
総タンパク（g/dL）	18	-0.54	0.59	-0.45	-0.90	-0.10	-2.4	0.1
アルブミン（mg/dL）	18	-366.7	367.8	-250.0	-500.0	-100.0	-1400	100
CRP（mg/dL）	18	0.7284	1.3489	0.0450	0.0100	0.5900	-0.100	4.380

b) 臨床検査異常変動例の一覧表

臨床検査異常変動例の一覧を表 2.7.6.3-40 に示す.

臨床検査値の異常変動が 5 例 10 件にみられた. 最も多くみられた異常変動項目は CRP 増加の 3 例であり, 次いで CK (CPK) 上昇の 2 例であった. 他の異常変動項目はいずれも 1 例であった. その他に明らかな変動がみられた項目はなかった.

表 2.7.6.3-40 臨床検査異常変動例

被験者識別コード	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	検査項目	単位	ボーラス投与開始前	後観察期終了時/中止時		追跡調査時	
				測定値	測定値	異常変動	測定値	異常変動
AF-06-02	女性 6[redacted] 6[redacted]	CRP	mg/dL	4.18	11.63	あり	7.58	あり
AF-06-03	女性 6[redacted] 5[redacted]	CK (CPK)	U/L	171	487	あり	77	なし
		CRP	mg/dL	0.05	4.70	あり	6.93	あり
							0.23	なし
AF-08-03	男性 6[redacted] 6[redacted]	WBC	/μL	16500	14700	あり	6400	なし
							6300	なし
		CRP	mg/dL	1.98	5.75	あり	3.35	あり
							0.16	なし
AF-13-02	女性 8[redacted] 3[redacted]	ALT (GPT)	U/L	12	13	なし	44	あり
		AST (GOT)	U/L	27	27	なし	57	あり
		γ-GTP	U/L	29	29	なし	126	あり
		ALP	U/L	260	260	なし	341	あり
AF-15-07	女性 4[redacted] 2[redacted]	CK (CPK)	U/L	29	168	あり	17	なし

(4) 注射部位の所見

規定の評価時期のいずれにおいても, 注射部位の異常所見は全例でみられなかった.

7) まとめ

(1) 有効性

主要評価項目であるボーラス期最終評価時におけるけいれん発作消失率は 100.0%（21/21 例），95%CI は 83.9～100.0%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（$p < 0.001$）.

治療最終評価（ボーラス期のみの場合：ボーラス期最終評価，持続静注期へ移行した場合：持続静注期最終評価）におけるけいれん発作消失率は 90.5%（19/21 例），95%CI は 69.6～98.8%であった.

ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積けいれん発作消失率は，0.15 mg/kg 以下で 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下で 95.2%（20/21 例）であった．また，1 例は累積投与量の上限 0.6 mg/kg により，けいれん発作が消失した.

ボーラス投与でけいれん発作が消失し，持続静注期へ移行した 3 例のうち，持続静注時 24 時間観察におけるけいれん発作再発例は 2 例であった．残り 1 例はけいれん発作の消失が維持された.

ボーラス期又は持続静注期の最終評価において発作が消失し，後観察期に移行した 19 例の後観察期最終評価におけるけいれん発作再発率は 31.6%（6/19 例）であり，ボーラス期のみ，持続静注期移行例のけいれん発作再発率はそれぞれ 33.3%（6/18 例）及び 0.0%（0/1 例）であった.

(2) 安全性

有害事象は，治験薬を投与した全例（21 例）のうち 12 例（57.1%）に 26 件発現し，その程度は，中等度が 8 例（38.1%），軽度が 4 例（19.0%）であり，高度な有害事象はみられなかった.

最も多く発現した有害事象は血圧低下の 4 例（19.0%）であり，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，便秘及び呼吸抑制が各 2 例（9.5%）であった.

患者背景因子別の有害事象では「80 歳以上」で有害事象の発現率が 83.3%（5/6 例）と他の年齢区分に比して高かった．一方，副作用の発現率は，性別では「男性」で 44.4%（4/9 例），年齢別では「80 歳以上」で 66.7%（4/6 例）と高かった.

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった．処置を行った有害事象は 10 例 17 件に発現し，そのうち 6 例 8 件は副作用と判断された.

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.

臨床検査値は異常変動が 5 例 10 件みられた．臨床検査値のボーラス投与開始前と後観察期終了時の比較では，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.

また，注射部位の異常所見は全例でみられなかった.

治験薬投与例 21 例の結果から，AF-0901 は 15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態に対して有効であることが確認された．一方，安全性に関しては，有害事象は発現したものの，高度なものはなく，血圧低下や呼吸抑制などは適切な処置により回復に至ったこと，並びに高齢者等に対しては，慎重投与・バイタルサインの経時的な観察等を実施することにより忍容可能であると考えられた．

CTD 章番号：2.7.6.4

資料番号：5.3.5.2-2（参考資料）

標題：Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus

著者：Ulvi H, Yoldas T, Müngen B, Yigiter R

出典：Neurol Sci. 2002;23:177-82

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法

項目	内容
目的	成人の難治全般性けいれん性てんかん重積状態に対するミダゾラム持続静注の有効性及び安全性を検討する.
試験デザイン	非盲検
対象	選択基準 難治全般性けいれん性てんかん重積状態患者： ジアゼパム 0.3 mg/kg（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 静注後，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患者 除外基準 複雑部分発作てんかん重積状態患者
被験者数	19 例
投与方法	ミダゾラム 0.2 mg/kg をボーラス静注し，引き続き直ちに 0.06 mg/kg/hr で持続静注する．以後，15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr ずつ発作が消失するまで増量する． 発作が消失した場合，さらに 12 時間持続静注を維持する．臨床上発作が観察されない，あるいは脳波上異常所見が観察されなくなった場合，減量する（15 分ごとに 0.06 mg/kg/hr）.
評価項目	有効性 ・発作の消失 ・発作消失までの時間 安全性 ・有害事象 ・血圧，心拍数，酸素飽和度，呼吸状態，鼻咽頭分泌物 ・臨床検査
解析方法	記載なし
主任研究者	Ulvi H
代表施設名	Firat Medical Center（トルコ）
試験期間	1995 年 5 月～2001 年 4 月

2) 患者背景

てんかん重積状態の原因疾患別内訳を表 2.7.6.4-2 に，発作型別内訳を表 2.7.6.4-3 に示す．

てんかん重積状態患者 19 例のうち，男性 11 例，女性 8 例であった．平均年齢は 40.4 歳（Min～Max：16～87 歳），平均体重は 65.7 kg（Min～Max：46～80 kg），抗てんかん薬による治療を受けている患者 6 例，初発の患者 13 例であった．

表 2.7.6.4-2　原因疾患別内訳

原因疾患	n（19 例）
難治特発性てんかん	4
心停止による無酸素性虚血性脳損傷	3
特発性てんかん	2
ウイルス性脳炎	2
出血性脳卒中による大脳半球内血腫	1
虚血性脳卒中	1
下垂体腺腫	1
外傷後てんかん	1
慢性腎不全	1
結核性髄膜炎	1
不明	2

表 2.7.6.4-3　発作型別内訳

発作型	n（19 例）
全般性強直間代発作	17
二次性全般化強直間代発作	2

3) 投与量及び投与方法

ミダゾラムの持続投与量は平均 0.48 mg/kg/hr（Min～Max：0.18～1.26 mg/kg/hr），持続投与時間は平均 14.5 時間（Min～Max：12～25 時間）であった．

4) 有効性

ミダゾラム持続静注による治療成績を表 2.7.6.4-4 に示す．

ミダゾラム持続静注により 19 例のうち 18 例（94.7%）で発作が完全に消失した．これら 18 例について，ミダゾラムの投与開始から全ての発作が消失するまでの時間は平均 45 分（Min～Max：5～120 分），発作消失に要したミダゾラムの持続静注投与量は平均 0.44 mg/kg/hr（Min～Max：0.18～0.72 mg/kg/hr）であった．

残りの 1 例については，ミダゾラムを最大 1.26 mg/kg/hr まで増量して 12 時間持続静注したが発作は消失しなかった．その主な原因は処置（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．ミダゾラム持続静注中止後は，ただちに高用量のペントバルビタールの投与を開始した．

表 2.7.6.4-4　ミダゾラム持続静注による治療成績

症例番号	性別	年齢（歳）	病因	発作型	発作発現から投与開始までの時間（hr）	静注開始後，発作消失までの時間（min）	最大持続投与量（mg/kg/hr）	持続投与時間（hr）	転帰
1	男性	16	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	4.0	90	0.72	14	発作消失後，完全回復
2	男性	18	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	6.0	45	0.48	13	発作消失後，完全回復
3	女性	73	ウイルス性脳炎	全般性強直間代発作	6.0	60	0.48	13	発作消失後，急性呼吸窮迫症候群により死亡
4	男性	52	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	3.0	70	0.60	13	発作消失後，死亡
5	男性	39	下垂体腺腫	全般性強直間代発作	1.5	5	0.60	12	発作消失後，肺水腫により死亡
6	男性	87	出血性脳卒中による大脳半球内血腫	全般性強直間代発作	1.0	20	0.48	14	発作消失後，脳ヘルニアにより死亡
7	女性	25	不明	全般性強直間代発作	3.5	16	0.24	25	発作消失後，完全回復
8	男性	44	外傷後てんかん	二次性全般化強直間代発作	2.5	6	0.60	16	発作消失後，完全回復
9	男性	46	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	1.0	5	0.60	16	発作消失後，敗血症により死亡
10	男性	67	虚血性脳卒中	全般性強直間代発作	4.5	12	0.24	15	発作消失後，神経障害を伴い退院
11	女性	40	ウイルス性脳炎	全般性強直間代発作	3.0	40	0.48	21	発作消失後，完全回復
12	女性	19	難治特発性てんかん	全般性強直間代発作	2.0	40	0.36	13	発作消失後，完全回復
13	男性	22	特発性てんかん	全般性強直間代発作	1.0	70	0.36	13	発作消失後，完全回復
14	女性	27	特発性てんかん	全般性強直間代発作	1.75	120	0.42	14	発作消失後，完全回復
15	女性	60	慢性腎不全	全般性強直間代発作	1.0	25	0.24	12	発作消失後，慢性腎不全により死亡
16	男性	73	結核性髄膜炎	全般性強直間代発作	12.0	45	0.18	13	発作消失後，神経障害を伴い退院
17	男性	24	心停止による無酸素性虚血性脳損傷	全般性強直間代発作	0.75	120	0.60	14	発作消失後，敗血症により死亡
18	女性	20	難治特発性てんかん	二次性全般化強直間代発作	2.25	30	0.24	13	発作消失後，完全回復
19	女性	16	不明	全般性強直間代発作	48.0	-	1.26	12	発作が消失せず死亡

5) 安全性

19 例のうち 8 例が死亡した．8 例のうち 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 日後に死亡したが，その他の 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．

ミダゾラム持続静注により血圧，心拍数，酸素飽和度，呼吸状態に関して臨床的に問題となる変化はみられなかった．4 例（21.0%）でわずかに咽頭分泌物の増加がみられたが，全例，頻繁な吸引処置により改善した．血清電解質及び血糖は，ミダゾラム持続静注前及び持続静注 12 時間後でいずれも正常範囲内であった．

6) まとめ

ジアゼパム，フェニトイン及びフェノバルビタールを静注するも発作が消失しない成人の難治全般性けいれん性てんかん重積状態患者 19 例を対象に，ミダゾラム持続静注の有効性及び安全性を検討した．

ミダゾラム持続静注により 19 例のうち 18 例（94.7%）で発作が完全に消失し，ミダゾラムの投与開始から全ての発作が消失するまでの時間は平均 45 分（Min～Max：5～120 分）であった．

19 例のうち 8 例が死亡した．8 例のうち 1 例は難治全般性てんかん重積状態の発作が消失せず死亡し，その他の 7 例はてんかん重積状態に関連する疾患により死亡した．血圧，心拍数，酸素飽和度，呼吸状態に臨床的に問題となる所見はみられず，血清電解質及び血糖値はいずれも正常範囲内であった．

以上，ミダゾラムは難治全般性けいれん性てんかん重積状態に対して有効かつ安全な薬剤であった．

CTD 章番号：2.7.6.5

資料番号：5.3.5.2-3（参考資料）

標題：Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control

著者：Galvin GM, Jelinek GA

出典：Arch Emerg Med. 1987;4:169-72

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法

項目	内容
目的	けいれん発作を有する患者を対象に，ミダゾラム静注の有効性及び安全性を検討する.
試験デザイン	非盲検
対象	選択基準 ・13 歳以上の患者 ・救急科でけいれん発作を有する患者又はてんかん重積状態で搬送された患者
被験者数	20 例（てんかん重積状態 12 例）
投与方法	ミダゾラム 2.5 mg をボーラス静注し，以後，けいれん発作が消失するまで増量する.
評価項目	有効性 ・発作の消失 安全性 ・有害事象 ・血中アルコール濃度と血清中抗てんかん薬濃度
解析方法	記載なし
主任研究者	Galvin GM
代表施設名	Fremantle Hospital（オーストラリア）
試験期間	記載なし

2) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.5-2 に示す.

全被験者 20 例のうち，男性 13 例，女性 7 例であった．平均年齢は 49.1 歳（Min～Max：20～74 歳），平均体重は 62.9 kg（Min～Max：26～120 kg）であった．てんかん重積状態の患者は 12 例，原因疾患ではアルコール離脱けいれんによるものが 6 例と多かった．併用抗てんかん薬ではフェニトインが 12 例と多かった.

表 2.7.6.5-2　患者背景

背景因子			n (%)
性別	男性		13 (65.0)
	女性		7 (35.0)
年齢（歳）	20 歳未満		0 (0.0)
	20 歳以上 35 歳未満		4 (20.0)
	35 歳以上 50 歳未満		6 (30.0)
	50 歳以上 65 歳未満		6 (30.0)
	65 歳以上 80 歳未満		4 (20.0)
	80 歳以上		0 (0.0)
	Mean		49.1
	Min～Max		20～74
体重（kg）	Mean		62.9
	Min～Max		26～120
てんかん重積状態の有無	あり		12 (60.0)
	なし		8 (40.0)
原因疾患	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)
併用抗てんかん薬	フェニトイン	あり	12 (60.0)
		なし	8 (40.0)
	フェノバルビタール	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	カルバマゼピン	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	クロナゼパム	あり	2 (10.0)
		なし	18 (90.0)
	バルプロ酸ナトリウム	あり	1 (5.0)
		なし	19 (95.0)

3) 投与量及び投与方法

ミダゾラムのボーラス投与量の平均は 8.25 mg であり，Min～Max は 2.5～15.0 mg（0.04～0.35[a] mg/kg）であった．1 例で 5.0 mg（0.08[a] mg/kg）ボーラス静注 10 分後に再度 5.0 mg（0.08[a] mg/kg）ボーラス静注された．

a) 原著の個別用量及び体重からの導出値

4) 有効性

全症例で 1 分以内に発作が消失した．

5) 安全性

重大な心機能低下はみられなかった．

6) まとめ

ミダゾラムは，けいれん発作又はてんかん重積状態患者の緊急治療において有効な薬剤であると考えられた．

Galvin ら，1987

CTD 章番号：2.7.6.6

資料番号：5.3.5.2-4（参考資料）

標題：Nonconvulsive status epilepticus in a neurological intensive care unit: profile in a developing country

著者：Narayanan JT, Murthy JMK

出典：Epilepsia. 2007;48(5):900-6

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法

項目	内容
目的	神経学的集中治療室（NICU）における非けいれん性てんかん重積状態の発現頻度とミダゾラムの有効性を検討する.
試験デザイン	非盲検
対象	選択基準 精神状態に変化をきたし，NICU に搬入された患者で，救急脳波検査もしくは持続脳波モニタリングにより非けいれん性てんかん重積状態と診断された患者 ・非けいれん性てんかん重積状態：脳波の連続性又はほぼ連続性の発作性放電に伴う少なくとも 30 分間継続する精神状態のベースラインからの変化と定義した.
被験者数	22 例（ミダゾラム投与例 20 例）
投与方法	ミダゾラム 0.1～0.2 mg/kg を 5 分以上かけてボーラス投与し，引き続き 0.1 mg/kg/hr を開始用量とし持続静注する．持続静注の用量は，臨床症状や脳波の状態により増量もしくは減量する. 12 時間発作が観察されなければ 4～6 時間かけて漸減する．その後再発した場合には持続静注を再開し上記対応を繰り返し，更なる発作が 24～48 時間観察されなければ漸減する.

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	有効性 臨床的及び発作性放電の消失を治療目標とした. ・発作性放電：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と定義した. 安全性 ・入院直後から 30 日間での死亡率 ・3 ヶ月のフォローアップ時の modified Rankin Scale[a]（mRS）スコア
解析方法	記載なし
主任研究者	Narayanan JT
代表施設名	Department of Neurology, The Institute of Neurological Sciences, CARE Hospital（インド）
試験期間	記載なし

a) grade 0（無症候）
grade 1（症候はあっても明らかな障害はない）
grade 2（軽度の障害）
grade 3（中等度の障害）
grade 4（中等度から重度の障害）
grade 5（重度の障害）
grade 6（死亡）

2) 患者背景

NICU にて非けいれん性てんかん重積状態と診断された 22 例のうち，ミダゾラムを投与された 20 例の平均年齢は 45.15 歳（6～80 歳：15 歳未満の小児 2 例を含む）で男性 11 例，女性 9 例であった.

3) 投与量及び投与方法

ミダゾラム 0.1～0.2 mg/kg をボーラス静注，引き続き 0.1 mg/kg/hr を開始用量として持続静注した（Min～Max：0.02～0.8 mg/kg/hr）. 持続静注投与時間の中央値は 24 時間であった.

4) 有効性

ミダゾラムが持続静注された 20 例のうち 19 例で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，発作性放電が消失しなかった 1 例は持続静注投与量を 0.8 mg/kg/hr に増量しても 36 時間以上発作が持続した.

5) 安全性

ミダゾラムが投与された 20 例は，いずれ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った．20 例のうち 3 例が脳ヘルニアに関連して死亡した．また，1 例が植物状態となった．残りの 16 例のうち，8 例が mRS=0，6 例が mRS=1～2，2 例が mRS=3 であった．mRS=0 の患者の病因リスク因子には，てんかん 2 例，既往病変による症候性 2 例，潜在性 1 例，薬物及び代謝 3 例が含まれた．

6) まとめ

NICU で非けいれん性てんかん重積状態と診断された患者 22 例のうち 20 例にミダゾラム（ボーラス静注後，持続静注）が投与された．ミダゾラム投与により，19 例で発作性放電が消失した．そのうち 16 例ではその後の発作性放電の再発は見られなかったが，3 例で持続静注終了後に発作性放電が再発した．また，残り 1 例は持続静注量を 0.8 mg/kg/hr に増量しても発作性放電が持続した．

ミダゾラム投与を行った 20 例は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，そのうち死亡した 3 例は脳ヘルニアに関連していた．

CTD 章番号：2.7.6.7

資料番号：5.3.5.2-5（参考資料）

標題：Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage

著者：Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA

出典：Neurosurgery. 2002;51(5):1136-44

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法

項目	内容
目的	抗てんかん薬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の発生頻度と臨床的特徴を検討する.
試験デザイン	非盲検
対象	選択基準 ・動脈瘤性クモ膜下出血で NICU に入院した患者 ・入院後 48 時間以上生存していた患者 ・動脈瘤性クモ膜下出血後，持続脳波モニタリングにて非けいれん性てんかん重積状態と診断された患者 ・入院中の worst Hunt-Hess grade[a] が IV あるいは V の患者 除外基準 ・非動脈瘤性クモ膜下出血患者 ・頭部外傷あるいは動静脈奇形破裂に起因するクモ膜下出血患者 ・クモ膜下出血発症後 14 日を超えて入院している患者 ・18 歳未満の患者
被験者数	8 例（ミダゾラム投与例 7 例）
投与方法	他の抗てんかん薬（フェニトイン，フェノバルビタール，バルプロ酸，カルバマゼピン）を投与しても発作が持続する場合，非けいれん性てんかん重積状態の治療開始 2～24 時間後にミダゾラム 0.1～0.2 mg/kg をボーラス投与し，続いてミダゾラム 0.05～0.4 mg/kg/hr を持続静注する. 発作のない状態が 24 時間維持されれば，持続静注量を 4 時間かけて 20%/hr ずつ減量する.

a) Grade I（無症状か，最小限の頭痛及び軽度の項部硬直をみる）
Grade II（中等度から強度の頭痛，項部硬直をみるが，脳神経麻痺以外の神経学的失調はみられない）
Grade III（傾眠状態，錯乱状態又は軽度の巣症状を示すもの）
Grade IV（昏迷状態で，中等度から重篤な片麻痺があり，早期除脳硬直および自律神経障害を伴うこともある）
Grade V（深昏睡状態で除脳硬直を示し，瀕死の様相を示すもの）

表 2.7.6.7-1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	有効性 ・発作性放電の消失 安全性 ・退院時の生命状態（生存又は死亡） ・入院期間
解析方法	定量的データにはパラメトリックな方法として t 検定，ノンパラメトリックな方法として Mann-Whitney の U 検定，定性的データは Fisher's exact test を用いた．有意水準は $p < 0.01$ とした．
主任研究者	Dennis LJ
代表施設名	Division of Critical Care Neurology, Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University（米国）
試験期間	1997 年 11 月～2000 年 2 月

2) 患者背景

277 例のクモ膜下出血患者のうち，worst Hunt-Hess grade が IV あるいは V であった 8 例の患者が動脈瘤性クモ膜下出血発症の平均 18 日後（Min～Max：5～38 日後）に非けいれん性てんかん重積状態と診断され，本試験に組み込まれた．全 8 例とも初発の患者であった．8 例のうち，男性は 2 例，女性は 6 例で，年齢（Mean ± SD）は 68 ± 8 歳（Min～Max：55～77 歳）であった．また，8 例のうち 1 例はミダゾラム未投与であった．

非けいれん性てんかん重積状態と診断された 8 例には，まず抗てんかん薬（フェニトイン，フェノバルビタール，バルプロ酸，カルバマゼピン）が投与され，発作が消失しなかった 7 例にミダゾラムが投与された．

3) 投与量及び投与方法

ミダゾラムの投与量はボーラス静注が 0.1～0.2 mg/kg であり，持続静注の開始用量はほとんどの症例で 0.1 mg/kg/hr（Min～Max：0.05～0.4 mg/kg/hr）であった．

4) 有効性

ミダゾラムを投与した 7 例のうち，4 例では少なくとも 2 剤の抗てんかん薬及びミダゾラムの投与（ボーラス静注に引き続き持続静注）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が，3 例ではミダゾラムを長期間投与しても消失させることができなかった．

5) 安全性

ミダゾラムを投与した 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．

ミダゾラムを投与した 7 例の非けいれん性てんかん重積状態と診断された日から死亡前の Glasgow Coma Scale（GCS）スコアを表 2.7.6.7-2 に示す．

非けいれん性てんかん重積状態と診断された日の平均は 7.86（Min～Max：7～9），死亡前の平均は 4.57（Min～Max：3～8）であった．

ミダゾラム未投与例の 1 例を含む 8 例の入院期間の中央値は 48.0 日であった．

表 2.7.6.7-2　非けいれん性てんかん重積患者（n = 7）の GCS スコア

評価時期	Mean	Min～Max
非けいれん性てんかん重積状態と診断された日	7.86	7～9
治療後の最良値	7.14	3～9
死亡前	4.57	3～8

6) まとめ

抗てんかん薬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 8 例のうち 7 例に対し，ミダゾラムを投与（ボーラス静注に引き続き持続静注）したところ，4 例では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が，残り 3 例はミダゾラムを長時間投与しても消失させることはできなかった．また，最終的に，ミダゾラムを投与した 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．

CTD 章番号：2.7.6.8

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）

標題：脳出血，脳挫傷手術後患者の痙攣に対するミダゾラムの使用経験

著者：西山 友喜

出典：蘇生. 2017;36(1):12-5

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法

項目	内容
目的	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれんに対するミダゾラム静注の有効性を検討する.
試験デザイン	後方視的研究
対象	脳出血，脳挫傷で緊急手術を施行，術後集中治療室に入室し，初回けいれん発作が生じ，ミダゾラムが投与された成人患者
被験者数	50 例
投与方法	規定なし
評価項目	有効性 　けいれん消失効果 安全性 　呼吸・循環への影響
解析方法	規定なし
主任研究者	西山 友貴
代表施設名	原田病院
試験期間	1990 年～1993 年

2) 患者背景

患者背景を表 2.7.6.8-2 に示す.

全被験者 50 例のうち，男性 29 例，女性 21 例であった．年齢（Mean ± SD）は，61 ± 10（Min～Max：40～75）歳であった.

表 2.7.6.8-2　患者背景

背景		n (%)
性別	男性	29 (58.0)
	女性	21 (42.0)
年齢(歳)	Mean ± SD	61 ± 10
	Min～Max	40～75
原因	脳挫傷	20 (40.0)
	脳出血	24 (48.0)
	脳挫傷+脳出血	6 (12.0)
搬送時意識レベル	I-3	8 (16.0)
	II-10	6 (12.0)
	II-20	11 (22.0)
	II-30	13 (26.0)
	III-100	5 (10.0)
	III-200	7 (14.0)
既往歴	高血圧	32 (64.0)
	心筋梗塞	9 (18.0)
	狭心症	7 (14.0)
	心臓弁膜症	9 (18.0)
	脳梗塞	9 (18.0)
	脳出血	4 (8.0)
	糖尿病	16 (32.0)
	肝硬変	8 (16.0)
	腎不全（透析）	2 (4.0)
	腎機能障害	11 (22.0)
	喘息	5 (10.0)
	抗凝固剤服用	27 (54.0)
術後人工呼吸	あり	28 (56.0)

脳挫傷に対して外減圧術，脳出血に対して血腫除去術を施行した．全症例緊急手術後，直ちに集中治療室に入室し，人工呼吸あるいはマスクによる酸素投与を行った.

けいれん予防として全症例フェニトイン 125 mg を 1 日 2 回投与した．集中治療室入室から初回けいれん発作までの時間（Mean ± SD）は，133 ± 93（Min～Max：15～365）分であったが，けいれん発症から薬剤投与までの正確な時間は不明であった．初回投与から 2 回目投与までの時間は約 3～10 分であった.

3) 有効性

けいれんに対する薬剤投与状況とミダゾラムによるけいれん発作消失効果を表 2.7.6.8-3 に示す.

けいれん発作時にミダゾラムのみでけいれんが消失したのは 28 例（56.0%），他剤が無効であった後にミダゾラムでけいれんが消失したのは 19 例（38.0%）であった．ミダゾラムが無効であった 3 例（6.0%）は，いずれもチアミラールでけいれんが消失した.

表 2.7.6.8-3　けいれんに対する薬剤投与状況とミダゾラムによるけいれん発作消失効果

投与方法	n	ミダゾラムによるけいれん発作消失効果	備考
ミダゾラム 5 mg → チアミラール 250 mg	1	無効	
ミダゾラム 10 mg → チアミラール 200 mg	2	無効	
ミダゾラム 2-5 mg	12	消失	
ミダゾラム 2-5 mg → ミダゾラム 5 mg	6	消失	
ミダゾラム 2-5 mg → ミダゾラム 5 mg → ミダゾラム 5 mg	10	消失	消失後，ミダゾラム 1～2.5 mg/h を 5-24 時間持続静注
フェノバルビタール 100 mg 筋注 → ミダゾラム 5 mg	4	消失	
チアミラール 100 mg → ミダゾラム 10 mg	5	消失	
チアミラール 200 mg → ミダゾラム 5 mg	2	消失	
チアミラール 200 mg → ミダゾラム 10 mg	1	消失	
ジアゼパム 5 mg → ミダゾラム 10 mg	4	消失	
ジアゼパム 10 mg → ミダゾラム 5 mg	2	消失	
ジアゼパム 10 mg → ミダゾラム 10 mg	1	消失	
計	50		

4) 安全性

抗けいれん薬投与後，新たに人工呼吸を行った症例はなかった．抗けいれん薬投与後に昇圧剤を投与した症例は，チアミラール 200 mg 投与後が 1 例，ミダゾラム 10 mg + チアミラール 200 mg 投与後が 1 例及びジアゼパム 10 mg + ミダゾラム 10 mg 投与後が 1 例であり，ミダゾラム単独投与では昇圧剤を必要とする血圧低下はみられなかった.

5) まとめ

脳出血，脳挫傷に対する手術後にけいれん発作が生じた患者（50 例）を対象に，ミダゾラム静注の有効性について後方視的に検討した.

けいれん発作時にミダゾラムのみでけいれんが消失したのは 28 例（56.0%），他剤が無効であった後にミダゾラムでけいれんが消失したのは 19 例（38.0%）であった．ミダゾラムが無効であった 3 例（6.0%）は，いずれもチアミラールでけいれんが消失した.

抗けいれん薬投与後，新たに人工呼吸を行った症例はなく，ミダゾラム単独投与では昇圧剤を必要とする血圧低下はみられなかった.

以上，ミダゾラムは脳出血，脳挫傷手術後のけいれんに対して有効である可能性が示唆された.

CTD 章番号：2.7.6.9

治験番号：AF-0901-0301

資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）

標題：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－

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法

項目	内容
目的	てんかん重積状態の小児患者を対象に，AF-0901 をボーラス投与したときの発作消失の有無，持続静注したときの発作再発の有無を指標として有効性について検討する．また安全性及び薬物動態について検討する.
試験デザイン	非盲検，非対照，多施設共同
被験者数	目標症例数：有効性解析対象例として 49 例
対象疾患	てんかん（けいれん）重積状態
選択基準	以下の選択基準をすべて満たしている患者 1) 「15 分以上発作が続く患者」又は「診療録等からてんかん重積の既往歴が確認でき，5 分以上発作が続く患者」 2) 下記のいずれかに該当する患者 ・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 （累積 0.3～0.5 mg/kg のジアゼパム静注を行い，5 分以内に発作が消失しなかった患者，又は発作消失後に再発した患者） ・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 （診療録より，直近のジアゼパム静注（累積 0.3 mg/kg 以上）の結果，発作が消失しなかったことが確認できる患者. ただし，ジアゼパム 1 回量として 10 mg を投与された患者であれば，累積投与量が 0.3 mg/kg に達していなくても組み入れ可能とする.） 3) 同意取得時（緊急同意含む）に修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）16 歳以下の患者 4) 本治験の参加について，代諾者より文書同意が得られた患者

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項目	内容
除外基準	以下の除外基準のいずれかに抵触する患者 1) 新生児けいれんの患者 2) 非けいれん性重積状態及び発作頻発状態の患者 3) 治験薬投与前 2 週間以内にミダゾラム製剤を使用した患者 4) 妊娠中，あるいは妊娠している可能性のある女性患者，授乳中の女性患者，又は同意取得日から治験終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性患者 5) アルコール依存又は薬物依存がある患者，又はその既往がある患者 6) 急性狭隅角緑内障のある患者 7) 重症筋無力症のある患者 8) HIV プロテアーゼ阻害剤及び HIV 逆転写酵素阻害剤を投与中の患者 9) ショックの患者，昏睡の患者，バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者 10) ミダゾラム，又はベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症のある患者 11) 高度な肝，腎又は心疾患のある患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）にてグレード 2 以上の症状を目安とする） 12) 他の治験に参加している患者，又は治験開始前 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 13) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	AF-0901　10 mg/10 mL 注射液（製造番号[redacted] 又は[redacted]） 1 バイアル（10 mL）中にミダゾラム 10 mg を含有する無色澄明の液剤
投与方法	投与方法： 被験者全例に AF-0901 のボーラス投与を行い，以下の場合は持続静注へ移行できることとした. 1) ボーラス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. 2) ボーラス投与の最大累積投与量（0.6 mg/kg）を投与しても発作は消失せず「軽減」と判定された場合. 投与量： ＜ボーラス投与期＞（投与速度：1 mg/分を目安） 初回投与量：0.15 mg/kg（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 から開始できることとした） 追加投与量：1 回につき 0.1～0.3 mg/kg 最大累積投与量：0.6 mg/kg ＜持続静注期＞ 投与開始量：0.1 mg/kg/hr 最大投与量：0.4 mg/kg/hr 増量幅：0.05～0.1 mg/kg/hr ＜持続静注へ移行した場合の後観察期の減量＞ 減量幅：0.05～0.1 mg/kg/hr

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項目	内容
併用薬の規定	1)　併用禁止薬 ボーラス期，持続静注期及び後観察期を通して下記薬剤の投与は行わないこととした． (1)　抗けいれん作用を有する薬剤の静注及び直腸内投与 a)　催眠鎮静薬，抗不安薬 b)　抗てんかん薬 c)　麻酔剤 d)　その他の抗けいれん作用を有する薬剤 (2)　ミダゾラムとの併用が禁忌とされている薬剤 a)　HIV プロテアーゼ阻害剤 b)　HIV 逆転写酵素阻害剤 (3)　抗けいれん作用を有する薬剤（内服薬）の新規投与．ただし，治験薬投与開始前より日常的に使用している場合には併用可能としたが，その用法・用量は変更しないこととした． a)　催眠鎮静薬，抗不安薬 b)　抗てんかん薬 c)　その他の抗けいれん作用を有する薬剤 (4)　他の治験薬 2)　併用注意薬 下記薬剤を併用する場合には十分に注意することとした． (1)　中枢神経抑制剤 (2)　MAO 阻害剤 (3)　CYP3A4 に対する競合的阻害作用を有する薬 (4)　抗悪性腫瘍剤 (5)　リファンピシン
観察・検査及びその時期	治験の流れを図 2.7.6.9-1 に，ボーラス投与のみの場合，持続静注へ移行する場合及び中止時期別の観察･検査・評価項目（血漿中薬物濃度測定含む）及びその時期（許容範囲）を表 2.7.6.9-2，表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す．

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	有効性： 1) 主要評価項目 ボーラス期最終評価における発作消失の有無 2) 副次評価項目 (1) 治療最終評価における発作消失の有無 (2) ボーラス期 a) 各評価における発作消失の有無 b) ボーラス期最終評価における発作消失時間 (3) 持続静注期 a) 持続静注時 24 時間観察における発作再発の有無 b) 各評価における発作消失の有無 c) 持続静注期移行時残存発作に対する発作消失の有無 d) 持続静注期移行時残存発作に対する発作消失時間 (4) 後観察期 a) 後観察期最終評価における発作再発の有無 b) 持続静注期後減量過程における発作再発の有無 安全性： 1) 有害事象（有害事象名，重篤度，程度，発現時期，投与量，処置，転帰，転帰日，治験薬との因果関係） 2) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度，心電図 3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定性）） 4) 注射部位の所見 薬物動態： AF-0901 の血漿中未変化体濃度
分析方法	治験薬の血漿中未変化体濃度は，LC/MS/MS 法により定量した．
解析方法	有効性： 主要評価項目は，ボーラス期最終評価における発作消失率とその正確な 95%CI を示すとともに，帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定を行った．検定における有意水準は両側確率 5%，信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした． 安全性： 有害事象，副作用は，発現率を求めた．また，バイタルサイン，臨床検査，酸素飽和度は，定性検査を除き，検査時期別に要約統計量を求めた． 薬物動態： 血漿中濃度データを用いて，モデル非依存的な薬物動態パラメータを算出した．
代表施設名	[redacted]
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

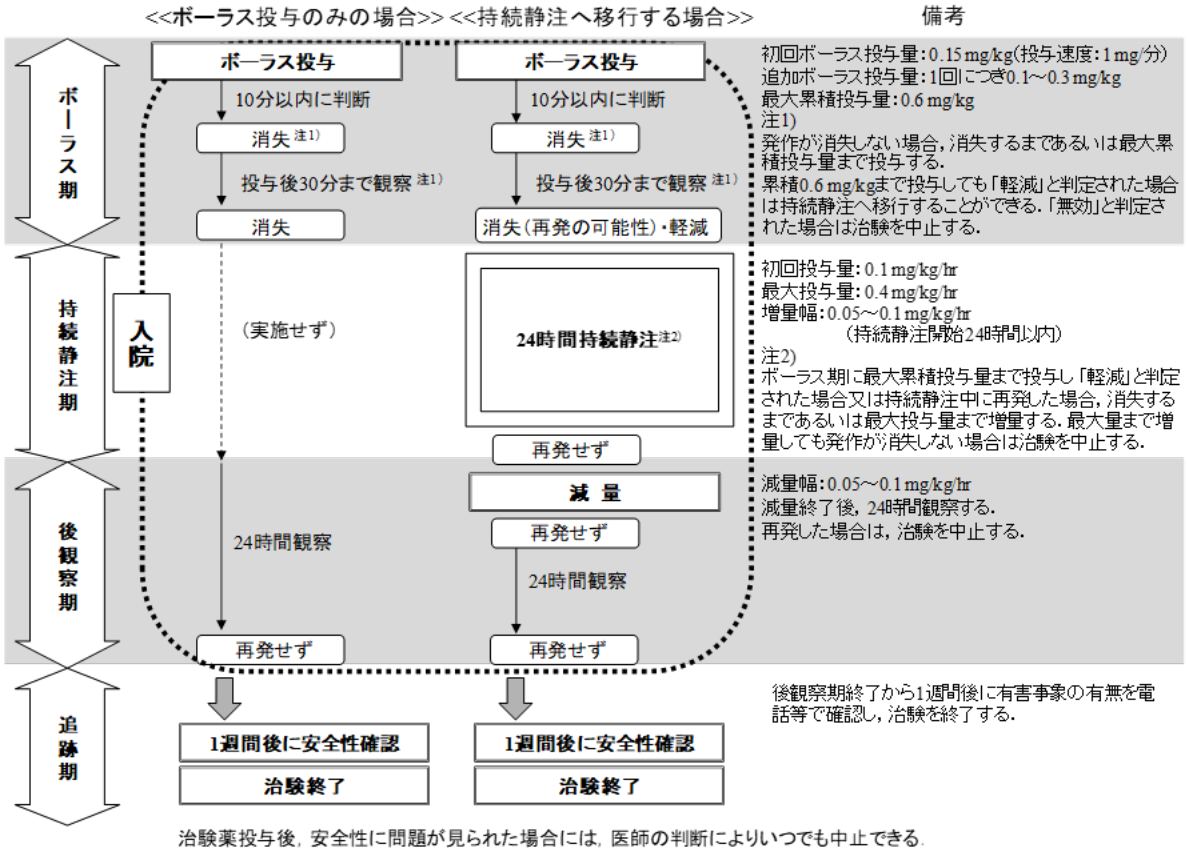


図 2.7.6.9-1　治験の流れ

表 2.7.6.9-2　観察・検査・評価項目及びその時期（ボーラス投与のみの場合）

観察・検査・評価項目	投与開始前	ボーラス期		後観察期		追跡期
		初回/追加投与終了後		最終投与終了後		後観察期終了後
		10 分	30 分	2 時間	24 時間	1 週
許容範囲	－	0～10 分	30～35 分	1～3 時間	22～36 時間	4～10 日
同意取得	●					
患者背景	●					
重積状態に関する情報		●				
発作症状	●	←―	――	――	―→	
評価		●	―→		●	
注射部位の所見			●	●	●	
有害事象		←―	――	――	―→	
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図	●		●	●	●	
臨床検査 [a]	●				●	
前治療薬	●					
併用薬・併用支持療法		←―	――	――	―→	

	最終投与終了後			
	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
許容範囲	+5 分	±10 分	±10 分	±10 分
血漿中薬物濃度 [b]	●	●	●	●

a) 投与前の尿検査は可能な症例で実施する．
　また，投与前に尿検査を実施しなかった症例は，投与後の尿検査は実施しない．

b) 可能な症例で実施する．
　発作が消失せずに中止した症例，及び気管内挿管を要する呼吸抑制あるいは昇圧剤を要する血圧低下が発現した症例では，その時点で採血を行う．

表 2.7.6.9-3　観察・検査・評価項目及びその時期（持続静注へ移行する場合）

観察・検査・評価項目	投与開始前	ボーラス期		持続静注期			後観察期			追跡期
		初回/追加投与終了後		投与開始時/増量時	最終発作消失時/増量前	最終発作消失後	減量時	減量終了後		後観察期終了後
		10 分	30 分			24 時間		0	24 時間	1 週
許容範囲	—	0～10 分	30～35 分	0～10 分	—	22～36 時間	—	0～30 分	22～36 時間	4～10 日
同意取得	●									
患者背景	●									
重積状態に関する情報				●						
発作症状	●	←	―	―	―	―	―	―	→	
評価		●	→		●	●		●	●	
注射部位の所見			●	●		●			●	
有害事象		←	―	―	―	―	―	―	→	
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図	●		●	←	―	[a]	―	―	●	
臨床検査 [b]	●								●	
前治療薬	●									
併用薬・併用支持療法		←	―	―	―	―	―	―	→	

	持続静注期		
	投与開始前	発作消失後	
		12 時間	24 時間
許容範囲	—	12～13 時間	22～36 時間
血漿中薬物濃度 [c]	●[d]	●[e]	●[f]

a) 生体情報モニタ等を用いて継続的に観察し，異常を記録する．

b) 投与前の尿検査は可能な症例で実施する．
また，投与前に尿検査を実施しなかった症例は，後観察期の尿検査は実施しない．

c) 可能な症例で実施する．
発作が消失せずに中止した症例，及び気管内挿管を要する呼吸抑制あるいは昇圧剤を要する血圧低下が発現した症例では，その時点で採血を行う．

d) ボーラス期最終評価が軽減の場合は，採血を行わない．

e) 持続静注期に発作が再発し増量した場合には，増量による発作消失から 12 時間後に改めて採血を行う．

f) 持続投与終了直前（減量開始前）に採血を行う．

表 2.7.6.9-4　観察・検査・評価項目及びその時期（中止時期別）

観察・検査・評価項目	中止時期				
	ボーラス期	持続静注期		後観察期	
	中止時点	中止時点 [a]	減量終了時 [b]	中止時点	減量終了時 [c]
発作症状の評価	●	●		●	
注射部位の所見	●	●	●	●	●
有害事象	●	●	●	●	●
バイタルサイン，酸素飽和度，心電図	●	●	●	●	●
臨床検査	●	●		●	
併用薬・併用支持療法	●	●	●	●	●

a) 治験薬の減量を行いながら投与を終了する場合には，減量開始時点を中止時点とする

b) 治験薬の減量を行いながら投与を終了する場合のみ

c) 減量中に治験を中止し，減量を継続する場合のみ

2) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.9-2 に示す.

36 例に治験薬が投与された．36 例のうち 12 例が持続静注期に移行，3 例がボーラス期に中止，21 例がボーラス期から後観察期に移行した．また，持続静注期に移行した 12 例のうち，4 例が持続静注期に中止，8 例が後観察期に移行した．後観察期移行例はボーラス期からの移行例と持続静注期からの移行例をあわせ計 29 例であったが，後観察期で中止した症例は 10 例（ボーラス期からの移行例：8 例，持続静注期からの移行例：2 例）であった.

治験全体として完了例は 19 例，中止例は 17 例であった.

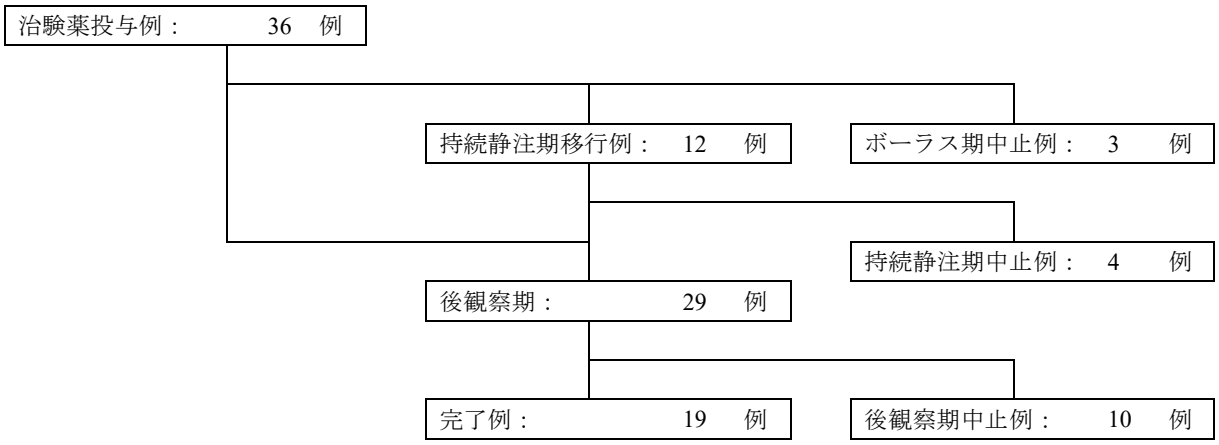


図 2.7.6.9-2　症例の内訳

中止症例 17 例の中止理由を表 2.7.6.9-5 に示す.

17 例のうち発作の再発等により他の治療法へ変更したものが 14 例と最も多く，次いで治験責任医師又は治験分担医師が中止と判断したものが 2 例，除外基準に抵触したものが 1 例であった．医師が中止と判断した 2 例のうち持続静注期に中止した 1 例は持続静注を開始したが，治験薬以外のミダゾラム製剤が誤投与されていたことが判明したため中止となった．後観察期に中止した 1 例は熱誘発性のけいれんを有する被験者の 39.5℃ の発熱に対し，併用禁止薬（ジアゼパム）の投与が必要と判断されたため中止となった．また，除外基準に抵触した 1 例は，治験薬投与時の発作が除外基準に該当する発作頻発状態であったことが後観察期に判明したため中止となった.

表 2.7.6.9-5　中止理由

中止理由	中止時期及び症例数					計
	ボーラス期	持続静注期	後観察期			
			ボーラス期のみ	持続静注移行	小計	
同意撤回	0	0	0	0	0	0
除外基準に抵触	0	0	1	0	1	1
有害事象の発現	0	0	0	0	0	0
発作の再発等による他の治療法への変更	3	3	6	2	8	14
医師が中止を判断	0	1	1	0	1	2
小計	3	4	8	2	10	17

3)　解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.9-3 に，各解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6.9-6 に示す.

治験薬が投与された 36 例のうち GCP 違反が 1 例に認められ（「治験分担医師・治験協力者リスト」に登録のない医師が治験薬を投与/同意継続についての投与直前の代諾者への口頭確認を治験薬投与後に実施した），全ての解析対象（有効性，安全性，薬物動態）から除外された.
また，対象疾患違反が 1 例に認められ（治験薬投与時の発作が除外基準に該当する発作頻発状態であった），有効性解析対象集団より除外された.

その結果，有効性解析対象集団は 34 例，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は 35 例であった.

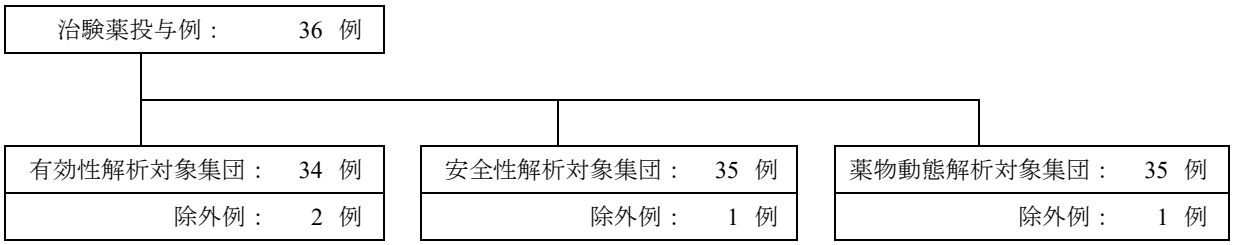


図 2.7.6.9-3　解析対象集団の内訳

表 2.7.6.9-6　各解析対象集団からの除外理由

該当項目		例数	採否		
			有効性	安全性	薬物動態
GCP 違反例	実施体制違反/同意取得違反	1	×	×	×
対象疾患違反例	対象疾患違反/除外基準違反	1	×	○	○

○：採用　　×：除外

4) 目標症例数未達での治験終了について

本治験は，国内におけるてんかん重積状態の小児患者を対象とした後方視的臨床研究の成績をもとに目標症例数 49 例と設定し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最初の症例の同意を取得し，治験を開始した．しかし，治験薬投与症例の集積は捗らず，治験実施医療機関の追加，選択基準の変更，治験期間の延長等の対策を講じたが，目標症例数には達しなかった．このため，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のうえ，治験薬投与症例の集積は未達であるが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の追跡調査終了を以って治験を終了した．

5) 患者背景

有効性解析対象集団の患者背景を表 2.7.6.9-7 に示す．

性別は男が 19 例（55.9%），女が 15 例（44.1%）であった．

発作時年齢（Mean ± SD，以下同様）は 6.02 ± 4.18 歳，体重は 19.90 ± 16.99 kg であった．年齢分布は 1 ヵ月～1 歳未満が 2 例（5.9%），1 歳～5 歳が 17 例（50.0%），6 歳～11 歳が 10 例（29.4%），12 歳以上が 5 例（14.7%）であった．

けいれん重積の発作型は部分発作が 26 例（76.5%）と多く，そのうち二次性全般化発作が 19 例，その他運動徴候を伴う発作が 7 例であった．一方，全般発作は 8 例（23.5%）であり，そのうち間代発作が 3 例，強直発作が 2 例，強直間代発作が 2 例であった．

けいれん重積型は，連続型が 21 例（61.8%），群発型が 13 例（38.2%）であった．

原因疾患は，34 例のうち，てんかんによるものが 30 例（88.2%）であり，そのうち症候性あるいは潜因性局在関連性てんかんが 23 例と最も多く，次いで未決定てんかんが 3 例，症候性全般てんかんが 2 例，特発性全般てんかんが 1 例，不明が 1 例であった．一方，急性疾患によるものは 4 例（11.8%）であり，そのうち熱性けいれんが 2 例，髄膜炎・脳炎・脳症及び脳血管障害が各 1 例であった．

発作発症から治験薬投与までの経過時間は，30 分以下が 8 例（23.5%），30 分超 1 時間以下が 7 例（20.6%），1 時間超 2 時間以下が 5 例（14.7%），2 時間超 3 時間以下が 4 例（11.8%），3 時間超 6 時間以下が 5 例（14.7%），12 時間超 24 時間以下が 2 例（5.9%），24 時間超が 3 例（8.8%）であった．

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 I）が 20 例（58.8%），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（対象 II）が 14 例（41.2%）であった．対象 I のジアゼパム累積投与量は 0.435 ± 0.312 mg/kg であった．

表 2.7.6.9-7　患者背景（有効性解析対象集団）

ベースラインにおける背景因子		n (%)
計		34
性別	男	19 (55.9)
	女	15 (44.1)
年齢（歳）	1 ヵ月～1 歳未満	2 (5.9)
	1 歳～5 歳	17 (50.0)
	6 歳～11 歳	10 (29.4)
	12 歳～	5 (14.7)
	n	34
	Mean ± SD	6.02 ± 4.18
	Median	5.25
	Min～Max	0.5～13.7
体重（kg）	n	34
	Mean ± SD	19.90 ± 16.99
	Median	15.50
	Min～Max	6.0～83.0
けいれん重積の発作型分類	部分発作	26 (76.5)
	二次性全般化発作	19 (55.9)
	その他運動徴候を伴う発作	7 (20.6)
	全般発作 [a]	8 (23.5)
	間代発作	3 (8.8)
	強直発作	2 (5.9)
	強直間代発作	2 (5.9)
けいれん重積型	連続型	21 (61.8)
	群発型	13 (38.2)
原因疾患	てんかん	30 (88.2)
	症候性あるいは潜因性局在関連性てんかん	23 (67.6)
	未決定てんかん	3 (8.8)
	症候性全般てんかん	2 (5.9)
	特発性全般てんかん	1 (2.9)
	不明	1 (2.9)
	急性疾患	4 (11.8)
	熱性けいれん	2 (5.9)
	髄膜炎・脳炎・脳症	1 (2.9)
	脳血管障害	1 (2.9)

a) 1 例は強直発作と強直間代発作を有していたため下位の内訳集計から除外

表 2.7.6.9-7　患者背景（有効性解析対象集団）（続き）

ベースラインにおける背景因子		n (%)
計		34
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	8 (23.5)
	30 分超 1 時間以下	7 (20.6)
	1 時間超 2 時間以下	5 (14.7)
	2 時間超 3 時間以下	4 (11.8)
	3 時間超 6 時間以下	5 (14.7)
	6 時間超 12 時間以下	0
	12 時間超 24 時間以下	2 (5.9)
	24 時間超	3 (8.8)
けいれん重積の初発年齢	1 ヵ月～1 歳未満	11 (32.4)
	1 歳～5 歳	18 (52.9)
	6 歳～11 歳	5 (14.7)
治験薬投与開始時の合併症	無	8 (23.5)
	有	26 (76.5)
ジアゼパムの治療（対象）[a]	対象 I	20 (58.8)
	対象 II	14 (41.2)
ジアゼパムの累積投与量（mg/kg）[b]	n	20
	Mean ± SD	0.435 ± 0.312
	Median	0.306
	Min～Max	0.12～1.25
前治療薬・併用薬	無	0
	有	34 (100.0)

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

b) 対象 I のみ対象

6) 投与量

安全性解析対象集団の各評価時期における治験薬の投与量を表 2.7.6.9-8 に示す.

ボーラス期の初回投与量は 0.15 ± 0.01 mg/kg，追加 1 回あたりの投与量は 0.15 ± 0.06 mg/kg，累積投与量は 0.23 ± 0.15 mg/kg であった．初回ボーラス投与の投与速度は 1.81 ± 1.99 mg/分であった．なお，体重を考慮し，安全性の観点から初回投与量が 0.15 mg/kg ではなく，0.10 mg/kg が投与された症例が 1 例あった.

持続静注期に移行した 12 例の開始時投与量は 0.10 ± 0.03 mg/kg/hr，発作が再発し増量した症例の 1 回あたりの漸増量は 0.06 ± 0.01 mg/kg/hr，持続静注の最終投与量は 0.17 ± 0.13 mg/kg/hr であった.

持続静注期後，後観察期で漸減した症例における 1 回あたりの漸減量は 0.06 ± 0.02 mg/kg/hr であった.

表 2.7.6.9-8　各評価時期における投与量（安全性解析対象集団）

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Min	Max
ボーラス期	初回ボーラス投与量（mg/kg）	35	0.15	0.01	0.15	0.10	0.16
	初回ボーラス投与速度（mg/分）	35	1.81	1.99	1.20	0.60	12.00
	追加 1 回あたりの平均投与量（mg/kg）	10	0.15	0.06	0.15	0.03	0.23
	ボーラス期最終投与量（mg/kg）	35	0.15	0.04	0.15	0.01	0.30
	累積投与量（mg/kg）	35	0.23	0.15	0.15	0.14	0.62
持続静注期	開始時投与量（mg/kg/hr）	12	0.10	0.03	0.10	0.00[b]	0.15
	1 回あたりの平均漸増量（mg/kg/hr）	4	0.06	0.01	0.06	0.05	0.08
	持続静注期最終投与量（mg/kg/hr）	12	0.17	0.13	0.11	0.00[b]	0.40
後観察期[a]	1 回あたりの平均漸減量（mg/kg/hr）	7	0.06	0.02	0.05	0.05	0.10

a) 持続静注へ移行しなかった症例は除外

b) 持続静注期に治験薬以外のミダゾラム製剤が誤投与された症例

7) 有効性

(1) 有効性解析対象集団における症例の内訳

有効性解析対象集団の内訳を図 2.7.6.9-4 に示す.

ボーラス投与が行われた 34 例のうちボーラス期に中止した症例は 3 例，持続静注期に移行した症例は 12 例，持続静注期には移行せず後観察期に移行した症例は 19 例であった．後観察期に移行した 19 例のうち，7 例が後観察期に中止し，12 例が治験を完了した.

一方，持続静注期に移行した 12 例のうち 4 例が持続静注期に中止し，8 例が後観察期に移行した．後観察期に移行した 8 例すべてにおいて，減量投与が行われた後，24 時間の観察に移行した．減量投与中に中止した症例はなかったが，その後 2 例が中止し，6 例が治験を完了した.

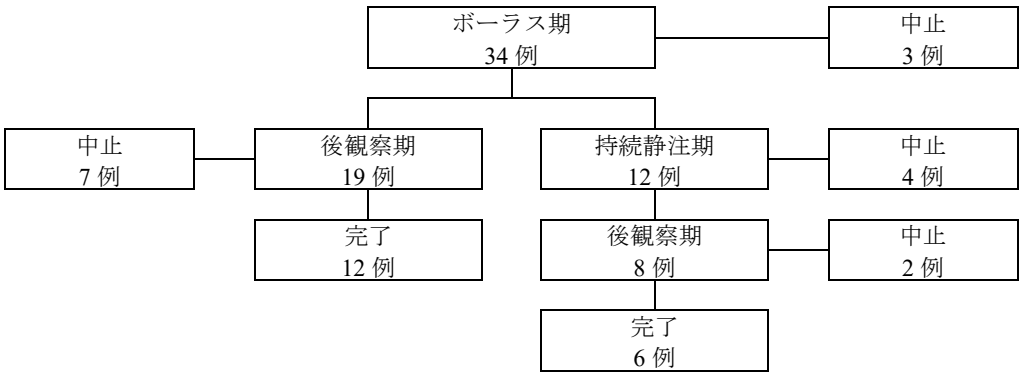


図 2.7.6.9-4　症例の内訳（有効性解析対象集団）

(2) 主要評価項目

有効性解析対象集団のボーラス期最終評価における発作消失率を表 2.7.6.9-9 に示す.

有効性解析対象集団での発作消失率は 88.2%（30/34 例），95%CI は 72.5～96.7%であり，帰無仮説を発作消失率 50.0%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（$p < 0.001$）であった.

表 2.7.6.9-9　ボーラス期最終評価における発作消失率（有効性解析対象集団）

n	発作消失例数	発作消失率（%）	95%CI		p 値 [a]
			下限	上限	
34	30	88.2	72.5	96.7	< 0.001

a) 帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定

(3) 副次評価項目

a) 治療最終評価における発作消失率

有効性解析対象集団の治療最終評価（ボーラス期のみの症例：ボーラス期最終評価，持続静注期へ移行した症例：持続静注期 24 時間観察終了時の評価あるいは持続静注期中止時の評価）における発作消失率を表 2.7.6.9-10 に示す.

発作消失率は 82.4%（28/34 例），95%CI は 65.5～93.2%であった.

表 2.7.6.9-10　治療最終評価における発作消失率（有効性解析対象集団）

n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%CI	
			下限	上限
34	28	82.4	65.5	93.2

b) ボーラス期

I) 初回及び追加投与における発作消失率

有効性解析対象集団の初回ボーラス投与での発作消失率は 73.5%（25/34 例）であった．また，追加ボーラス投与での発作消失率は 60.0%（6/10 例）であった．なお，追加ボーラス投与を行った 10 例のうち 9 例は初回ボーラス投与で発作が消失しなかった症例，1 例は初回ボーラス投与で消失と判定されたにもかかわらず，後観察期で発作が再発した際に追加ボーラス投与を行い発作が消失した症例であった.

II) 患者背景別の発作消失率

有効性解析対象集団におけるボーラス期最終評価における患者背景別の発作消失率を表 2.7.6.9-11 に示す.

性別の発作消失率は男 89.5%（17/19 例），女 86.7%（13/15 例）と同程度であった.

年齢別の発作消失率は 1 ヵ月～1 歳未満で 100%（2/2 例），1 歳～5 歳で 76.5%（13/17 例），6 歳～11 歳で 100%（10/10 例），12 歳以上で 100%（5/5 例）であった.

ジアゼパムの治療別の発作消失率は，対象 I では 90.0%（18/20 例），対象 II では 85.7%（12/14 例）であった.

けいれん重積の発作型別の発作消失率は部分発作で 88.5%（23/26 例），全般発作で 87.5%（7/8 例）と同程度であった.

けいれん重積型別の発作消失率は連続型で 81.0%（17/21 例），群発型で 100%（13/13 例），原因疾患別の発作消失率はてんかんで 90.0%（27/30 例），急性疾患で 75.0%（3/4 例）であった.

表 2.7.6.9-11　ボーラス期最終評価における患者背景別の発作消失率（有効性解析対象集団）

項目		n	発作消失例数	発作消失率(%)	95%CI	
					下限	上限
全体		34	30	88.2	72.5	96.7
性別	男	19	17	89.5	66.9	98.7
	女	15	13	86.7	59.5	98.3
年齢	1 ヵ月～1 歳未満	2	2	100.0	15.8	100.0
	1 歳～5 歳	17	13	76.5	50.1	93.2
	6 歳～11 歳	10	10	100.0	69.2	100.0
	12 歳～	5	5	100.0	47.8	100.0
ジアゼパムの治療（対象）[a]	対象 I	20	18	90.0	68.3	98.8
	対象 II	14	12	85.7	57.2	98.2
けいれん重積の発作型分類	部分発作	26	23	88.5	69.8	97.6
	二次性全般化発作	19	17	89.5	66.9	98.7
	その他運動徴候を伴う発作	7	6	85.7	42.1	99.6
	全般発作	8	7	87.5	47.3	99.7
	間代発作	3	2	66.7	9.4	99.2
	強直発作	2	2	100.0	15.8	100.0
	強直間代発作	2	2	100.0	15.8	100.0
けいれん重積型	連続型	21	17	81.0	58.1	94.6
	群発型	13	13	100.0	75.3	100.0
原因疾患	てんかん	30	27	90.0	73.5	97.9
	症候性あるいは潜因性局在関連性てんかん	23	20	87.0	66.4	97.2
	未決定てんかん	3	3	100.0	29.2	100.0
	症候性全般てんかん	2	2	100.0	15.8	100.0
	特発性全般てんかん	1	1	100.0	2.5	100.0
	不明	1	1	100.0	2.5	100.0
	急性疾患	4	3	75.0	19.4	99.4
	熱性けいれん	2	2	100.0	15.8	100.0
	髄膜炎・脳炎・脳症	1	1	100.0	2.5	100.0
	脳血管障害	1	0	0.0	0.0	97.5
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	8	6	75.0	34.9	96.8
	30 分超 1 時間以下	7	5	71.4	29.0	96.3
	1 時間超 2 時間以下	5	5	100.0	47.8	100.0
	2 時間超 3 時間以下	4	4	100.0	39.8	100.0
	3 時間超 6 時間以下	5	5	100.0	47.8	100.0
	6 時間超 12 時間以下	0	-	-	-	-
	12 時間超 24 時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	24 時間超	3	3	100.0	29.2	100.0
けいれん重積の誘因（てんかん患者のみ）	無	23	20	87.0	66.4	97.2
	有	7	7	100.0	59.0	100.0

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

III) 累積投与量別の発作消失率

有効性解析対象集団のボーラス期最終評価における累積投与量別の累積発作消失率を表 2.7.6.9-12 に示す.

累積投与量が 0.15 mg/kg 以下の累積発作消失率は 52.9%（18/34 例），0.2 mg/kg 以下では 70.6%（24/34 例），0.3 mg/kg 以下では 82.4%（28/34 例）であったが，0.3 mg/kg を超える累積投与量により発作が消失した症例も 5 例のうち 2 例認められた.

なお，ボーラス期最終評価において非消失であった 4 例のうち 1 例はボーラス期最大投与量（累積 0.6 mg/kg）に至らず累積 0.25 mg/kg で中止した.

表 2.7.6.9-12　ボーラス期最終評価における累積投与量別の発作消失率（有効性解析対象集団）

累積投与量（mg/kg）	n	累積発作消失例数	累積発作消失率（%）	95%CI	
				下限	上限
≦0.15	34	18	52.9	35.1	70.2
≦0.2	34	24	70.6	52.5	84.9
≦0.3	34	28	82.4	65.5	93.2
≦0.4	34	29	85.3	68.9	95.0
≦0.5	34	29	85.3	68.9	95.0
≦0.616	34	30	88.2	72.5	96.7

IV) 発作消失に要した時間

有効性解析対象集団のうちボーラス投与で発作が消失した 30 例の発作消失に要した時間（初回ボーラス投与開始時刻からボーラス期最終評価での発作消失時刻までの経過時間）を表 2.7.6.9-13 に示す.

発作消失に要した時間は 13.5 ± 17.8 分，中央値は 9.5 分であり，30 例のうち 13 例（43.3%）は 5 分以内に，27 例（90.0%）は 30 分以内に発作が消失した．発作消失に 74 分を要した症例は，体重が 83 kg であり 1 回の投与に要する時間が長く，また 3 回の追加投与が必要であったためである.

表 2.7.6.9-13　ボーラス投与で発作が消失した 30 例の発作消失に要した時間（有効性解析対象集団）

発作消失に要した時間（分）	n	Mean	SD	Median	Min	Max
	30	13.5	17.8	9.5	0	74

c) 持続静注期

有効性解析対象集団の持続静注期に移行した 12 例のうち，11 例はボーラス投与で発作が消失した症例，1 例はボーラス投与で発作が軽減した症例であった．

ボーラス投与で発作が消失し，持続静注期に移行した 11 例のうち，持続静注開始後一度も発作が再発せず持続静注期を終了した症例は 5 例であった．発作が再発したが治験薬の持続静注量の増量により発作が消失し，持続静注期を終了した症例は 2 例，増量により発作が一旦消失したがその後再発し持続静注期に中止した症例が 2 例，発作が再発し治験責任医師が他剤による治療が必要と判断し増量せずに治験を中止した症例が 1 例であった．なお，残り 1 例は持続静注を開始したが，その後治験薬以外のミダゾラム製剤が誤投与されていることが判明したため中止となった．

また，ボーラス投与で発作が軽減し持続静注期に移行した 1 例は，持続静注開始 1 分後に発作が消失し，その後再発することなく持続静注期を終了した．

最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は，12 例のうち 8 例（66.7%）であった．

d) 後観察期

有効性解析対象集団の後観察期最終評価における発作再発率を表 2.7.6.9-14 に示す．

後観察期に移行した 27 例のうち後観察期に発作が再発した症例は 27 例のうち 8 例（29.6%）であった．ボーラス投与から後観察期に移行した症例では 19 例のうち 6 例（31.6%），持続静注から後観察期に移行した症例では 8 例のうち 2 例（25.0%）で後観察期に発作が再発した．なお，持続静注から後観察期に移行した 8 例すべてにおいて，減量投与が行われた後，24 時間の観察に移行したが，減量過程で発作が再発した症例はなかった．

表 2.7.6.9-14　後観察期最終評価における発作再発率（有効性解析対象集団）

投与区分	n	発作再発例数	発作再発率（%）	95%CI	
				下限	上限
ボーラス期のみ	19	6	31.6	12.6	56.6
持続静注移行	8	2	25.0	3.2	65.1
計	27	8	29.6	13.8	50.2

e) 完了症例の割合

有効性解析対象集団のうちボーラス期又は持続静注期の最終評価において発作が消失し，また後観察期に移行後も発作が再発しなかった完了症例の割合は，ボーラス投与のみの症例で 54.5%（12/22 例），持続静注に移行した症例で 50.0%（6/12 例），計 52.9%（18/34 例）であった．

8) 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用は，医薬品規制用語集日本語版（MedDRA/J）version:15.1 における SOC 及び PT に基づき集計した．

同一症例内で，同じ SOC 又は PT の有害事象又は副作用が複数回発現した場合には，最も重い程度，最も早い発現時期並びにその時点での発現時投与量，最も強い因果関係の事象として取り扱った．

また，有害事象の因果関係は，4 段階（関連がない，関連があるかもしれない，おそらく関連がある，明らかに関連がある）で判定され，「関連がない」を除いた因果関係が否定できない事象を「副作用」とした．

a) 有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.9-15 に示す．

安全性解析対象集団 35 例において，有害事象は 13 例（37.1%）に 22 件発現し，その程度は軽度 11 例（31.4%），高度 2 例（5.7%）であった．薬剤治療や酸素療法等の処置を行った有害事象は 5 例（14.3%）であった．

副作用は 3 例（8.6%）に 4 件発現し，すべてが軽度であった．処置を行った副作用は 2 例（5.7%）であった．

中止に至った有害事象及び副作用はなかった．重篤な事象が 2 例（5.7%）に 4 件発現したが，いずれも治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された．

表 2.7.6.9-15　有害事象及び副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

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

b) 有害事象及び副作用の種類

有害事象及び副作用の種類を程度別にそれぞれ表 2.7.6.9-16 及び表 2.7.6.9-17 に示す.

主な有害事象は，発熱 3 例（8.6%），C-反応性蛋白増加 2 例（5.7%）であった．高度の有害事象は，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（2.9%），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（2.9%）であった.

副作用は，発熱，呼吸抑制，発疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（2.9%）であり，いずれも軽度であった.

表 2.7.6.9-16　程度別の有害事象

安全性解析対象例数	35								
発現症状	軽度		中等度		高度		合計		
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		件数
有害事象	11	(31.4)	0	(0.0)	2	(5.7)	13	(37.1)	22
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(11.4)	-	-	-	-	4	(11.4)	4
発熱	3	(8.6)	-	-	-	-	3	(8.6)	3
腫脹	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
神経系障害	-	-	-	-	2	(5.7)	2	(5.7)	2
脳梗塞	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
脳症	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
胃腸障害	2	(5.7)	-	-	-	-	2	(5.7)	2
下痢	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
嘔吐	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
血管障害	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
血液量減少性ショック	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(8.6)	-	-	-	-	3	(8.6)	3
鼻出血	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸抑制	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
上気道の炎症	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発疹	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
代謝および栄養障害	2	(5.7)	-	-	-	-	2	(5.7)	2
低ナトリウム血症	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
代謝性アシドーシス	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
感染症および寄生虫症	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	1
気管支炎	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	1
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
播種性血管内凝固	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
臨床検査	3	(8.6)	1	(2.9)		-	4	(11.4)	5
C-反応性蛋白増加	1	(2.9)	1	(2.9)		-	2	(5.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
単球数増加	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
血小板数減少	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1

表 2.7.6.9-17　程度別の副作用

安全性解析対象例数	35								
発現症状	軽度		中等度		高度		合計		
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		件数
副作用	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発熱	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸抑制	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発疹	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
臨床検査	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1

c)　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-18 に示す.

重篤な有害事象が 2 例に認められた．1 例は脳梗塞，播種性血管内凝固，血液量減少性ショックが治験中止後に発現し，当該症例は約 11 ヵ月後に死亡した．残る 1 例は脳症が後観察期終了後の追跡期に発現した．いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された.

表 2.7.6.9-18　重篤な有害事象

被験者識別コード	性別 年齢 体重	PT	発現時期	重篤度	程度	処置	転帰	持続日数	因果関係
AF-04-01	女 3 歳 11.0 kg	脳梗塞	追跡期	重篤	高度	あり	死亡	323	なし
		播種性血管内凝固	追跡期	重篤	高度	あり	回復	10	なし
		血液量減少性ショック	追跡期	重篤	高度	あり	回復	7	なし
		代謝性アシドーシス	追跡期	非重篤	軽度	あり	回復	6	なし
AF-08-02	男 1 歳 10.0 kg	脳症	追跡期	重篤	高度	あり	回復したが後遺症あり	24	なし
		C－反応性蛋白増加	持続静注期	非重篤	中等度	あり	回復	4	なし
		気管支炎	後観察期	非重篤	中等度	あり	回復	7	なし
		単球数増加	後観察期	非重篤	軽度	あり	回復	2	なし

d)　中止に至った有害事象及び副作用

中止に至った有害事象及び副作用はなかった.

e) 患者背景別の有害事象及び副作用

患者背景別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.9-19 に示す.

性別の発現率は，有害事象では男 40.0%（8/20 例），女 33.3%（5/15 例），副作用では男 10.0%（2/20 例），女 6.7%（1/15 例）であった.

年齢別の発現率は，有害事象では 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．副作用では，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）であった.

ジアゼパムの治療別の発現率は，有害事象では対象 I で 50.0%（10/20 例），対象 II では 20.0%（3/15 例），副作用では対象 I で 10.0%（2/20 例），対象 II では 6.7%（1/15 例）であった.

けいれん重積の発作型別の発現率は，有害事象では部分発作で 30.8%（8/26 例），全般発作で 55.6%（5/9 例），副作用では部分発作で 7.7%（2/26 例），全般発作で 11.1%（1/9 例）であった.

けいれん重積型別の発現率は，有害事象では連続型で 38.1%（8/21 例），群発型で 38.5%（5/13 例），副作用では連続型で 4.8%（1/21 例），群発型で 15.4%（2/13 例）であった.

原因疾患別の発現率は，有害事象ではてんかんで 35.5%（11/31 例），急性疾患で 50.0%（2/4 例），副作用ではてんかんで 9.7%（3/31 例），急性疾患では副作用の発現はなかった.

表 2.7.6.9-19　患者背景別の有害事象及び副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

			有害事象		副作用	
安全性解析対象例数			35		35	
		n	n (%)		n (%)	
性別	男	20	8	(40.0)	2	(10.0)
	女	15	5	(33.3)	1	(6.7)
年齢	1 ヵ月～1 歳未満	2	1	(50.0)	1	(50.0)
	1 歳～5 歳	18	6	(33.3)	1	(5.6)
	6 歳～11 歳	10	4	(40.0)	1	(10.0)
	12 歳～	5	2	(40.0)	0	
ジアゼパムの治療（対象）[a]	対象 I	20	10	(50.0)	2	(10.0)
	対象 II	15	3	(20.0)	1	(6.7)
けいれん重積の発作型分類	部分発作	26	8	(30.8)	2	(7.7)
	二次性全般化発作	19	6	(31.6)	1	(5.3)
	その他運動徴候を伴う発作	7	2	(28.6)	1	(14.3)
	全般発作	9	5	(55.6)	1	(11.1)
	間代発作	3	2	(66.7)	0	
	強直発作	2	0		0	
	強直間代発作	3	2	(66.7)	1	(33.3)
けいれん重積型	連続型	21	8	(38.1)	1	(4.8)
	群発型	13	5	(38.5)	2	(15.4)
原因疾患	てんかん	31	11	(35.5)	3	(9.7)
	症候性あるいは潜因性局在関連性てんかん	23	8	(34.8)	2	(8.7)
	未決定てんかん	4	1	(25.0)	0	
	症候性全般てんかん	2	1	(50.0)	0	
	特発性全般てんかん	1	1	(100.0)	1	(100.0)
	不明	1	0		0	
	急性疾患	4	2	(50.0)	0	
	熱性けいれん	2	0		0	
	髄膜炎・脳炎・脳症	1	1	(100.0)	0	
	脳血管障害	1	1	(100.0)	0	
発作発症から治験薬投与までの経過時間	30 分以下	9	3	(33.3)	1	(11.1)
	30 分超 1 時間以下	7	1	(14.3)	1	(14.3)
	1 時間超 2 時間以下	5	4	(80.0)	0	
	2 時間超 3 時間以下	4	0		0	
	3 時間超 6 時間以下	5	2	(40.0)	0	
	6 時間超 12 時間以下	0	-		-	
	12 時間超 24 時間以下	2	1	(50.0)	1	(50.0)
	24 時間超	3	2	(66.7)	0	
けいれん重積の誘因（てんかん患者のみ）	無	23	7	(30.4)	2	(8.7)
	有	8	4	(50.0)	1	(12.5)

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

f) 時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.9-20 及び表 2.7.6.9-21 に示す.

ボーラス期に有害事象が発現した症例は 35 例のうち 3 例（8.6%），持続静注期に初めて有害事象が発現した症例は 4 例（11.4%），ボーラス期のみの後観察期及び追跡期に初めて有害事象が発現した症例が各 3 例（8.6%）であった.

一方，ボーラス期に副作用が発現した症例は 2 例（5.7%），ボーラス期のみの後観察期に初めて副作用が発現した症例が 1 例（2.9%）であった.

表 2.7.6.9-20　発現時期別の有害事象の発現頻度

安全性解析対象例数	35												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
有害事象	3	(8.6)	4	(11.4)	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(8.6)	13	(37.1)	22
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	2	(5.7)	1	(2.9)	-	-	-	-	4	(11.4)	4
発熱	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	-	-	-	-	3	(8.6)	3
腫脹	-	-	1	(2.9)		-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
神経系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(5.7)	2	(5.7)	2
脳梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
脳症	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
胃腸障害	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	2	(5.7)	2
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
嘔吐	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
血液量減少性ショック	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(2.9)	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	3	(8.6)	3
鼻出血	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸抑制	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
上気道の炎症	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発疹	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
代謝および栄養障害	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	2	(5.7)	2
低ナトリウム血症	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
代謝性アシドーシス	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	1
気管支炎	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	1
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
播種性血管内凝固	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1
臨床検査	-	-	1	(2.9)	2	(5.7)	-	-	1	(2.9)	4	(11.4)	5
C-反応性蛋白増加	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	-	-	-	-	2	(5.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
単球数増加	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	1	(2.9)	1
血小板数減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1	(2.9)	1

表 2.7.6.9-21　発現時期別の副作用の発現頻度

安全性解析対象例数	35												
発現症状	ボーラス期		持続静注期		後観察期				追跡期		合計		
					ボーラス期のみ		持続静注移行						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	件数
副作用	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発熱	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
呼吸抑制	1	(2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
発疹	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
臨床検査	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.9)	1

g) 投与量別の有害事象及び副作用

発現時投与量別の有害事象及び副作用の発現例数を表 2.7.6.9-22，表 2.7.6.9-23 及び表 2.7.6.9-24 に示す．なお，持続静注期に副作用の発現はなかった．

ボーラス期に有害事象が認められた 3 例では累積投与量 0.2 mg/kg 以下で発現した．持続静注期に有害事象が認められた 4 例では投与量 0.3 mg/kg/hr 以下で発現した．後観察期に有害事象が認められた 5 例のうち 4 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 例では有害事象は減量終了後に発現した．

表 2.7.6.9-22　ボーラス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	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 2.7.6.9-23　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 2.7.6.9-24　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

(2) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度，心電図

a) バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），酸素飽和度

投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時でバイタルサイン及び酸素飽和度に問題となる変化はみられなかった．

バイタルサイン及び酸素飽和度の異常変動例の一覧を表 2.7.6.9-25 に示す．

脈拍数の異常変動が 2 例，呼吸数の異常変動が 1 例，体温の異常変動が 3 例にみられた．体温の異常変動がみられた 1 例（AF-19-01）で治験薬との因果関係は否定されなかったが，ボーラス期最終投与終了後 2 時間で回復した．

表 2.7.6.9-25　バイタルサイン・酸素飽和度異常変動例

被験者識別コード	性別 年齢 体重	検査項目	測定時期	測定値	異常変動
AF-04-01	女 3 歳 11.0 kg	脈拍数（bpm）	投与開始前	147	－
			中止時（ボーラス期）	202	あり
		呼吸数（回/分）	中止時（ボーラス期）	41	あり
		体温（°C）	中止時（ボーラス期）	41.0	あり
AF-09-11	男 2 歳 14.0 kg	脈拍数（bpm）	投与開始前	126	－
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	154	あり
AF-09-12	男 7 歳 14.0 kg	体温（°C）	投与開始前	37.5	－
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	36.9	なし
			ボーラス期最終投与終了後 2 時間	38.0	あり
			後観察期終了時	36.9	なし
AF-19-01	女 9 歳 34.1 kg	体温（°C）	投与開始前	36.1	－
			ボーラス期最終投与終了後 30 分	37.6	あり
			ボーラス期最終投与終了後 2 時間	37.2	なし
			後観察期終了時	36.6	なし

b) 心電図

投与開始前，ボーラス期最終投与後 30 分，ボーラス期最終投与後 2 時間，後観察期終了時の心電図で異常と判定された症例はなかったが，中止時の心電図で異常（頻脈）と判定された症例が 1 例みられた．当該症例はボーラス期に発作が消失せず他の治療法に変更された症例であるが，心電図異常は重篤な有害事象（血液量減少性ショック）に伴う症状であると判断された．

(3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定性））

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の異常変動例の一覧を表 2.7.6.9-26 に示す．

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の異常変動が 5 例にみられた．そのうち，AST（GOT）増加がみられた 1 例（AF-19-01）で治験薬との因果関係が否定されなかったが，その後の追跡調査で回復を確認した．

表 2.7.6.9-26　血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査異常変動例

被験者識別コード	性別 年齢 体重	検査項目	ボーラス投与開始前	後観察期終了時/中止時		追跡調査時	
			測定値	測定値	異常変動	測定値	異常変動
AF-04-01	女 3 歳 11.0 kg	WBC (/μL)	－	33500	あり	－	－
		Ca (mg/dL)	－	7.3	あり	－	－
		ALT (GPT) (U/L)	－	34	あり	－	－
		AST (GOT) (U/L)	－	304	あり	－	－
		γ-GTP (U/L)	－	74	あり	－	－
		LDH (U/L)	－	2590	あり	－	－
		ALP (U/L)	－	1032	あり	－	－
		CRP (mg/dL)	－	2.63	あり	－	－
		糖	－	2+	あり	－	－
		蛋白	－	3+	あり	－	－
		潜血	－	2+	あり	－	－
AF-08-02	男 1 歳 10.0 kg	単球 (%)	9.5	11.0	あり	－	－
		CRP (mg/dL)	0.65	0.88	あり	－	－
AF-09-01	男 2 歳 16.0 kg	血小板数 ($\times 10^4$/μL)	12.6	9.8	あり	21.5	なし
AF-10-02	男 13 歳 79.0 kg	Na (mEq/L)	140	130	あり	138	なし
		Cl (mEq/L)	101	94	あり	101	なし
		CRP (mg/dL)	1.82	2.86	あり	1.10	なし
AF-19-01	女 9 歳 34.1 kg	AST (GOT) (U/L)	24.7	40.2	あり	21.7	なし

(4) 注射部位の所見

注射部位に異常所見ありと判定された症例は 2 例で，いずれも持続静注期にみられた．1 例は腫脹がみられ，もう 1 例は腫脹と圧痛がみられたが，いすれも翌日までに回復した．なお，2 例とも手技によるものと判断された．

9) 薬物動態

治験薬が投与された 36 例から，GCP 違反例 1 例を除いた 35 例を薬物動態解析対象集団としたが，うち 9 例が未採血例，1 例が持続静注期に治験薬以外のミダゾラム製剤投与後の採血であった．このため，これら 10 例を除いた 25 例について解析を行った．

(1) ボーラス投与時におけるミダゾラムの血漿中濃度推移

ボーラス投与後（投与量は 0.150 mg/kg に規格化）の年齢層別血漿中ミダゾラム濃度の時間推移を図 2.7.6.9-5 に示す．

投与 30 分後の血漿中濃度は 122.6 ± 249.5 ng/mL となり，その後は速やかに消失した．

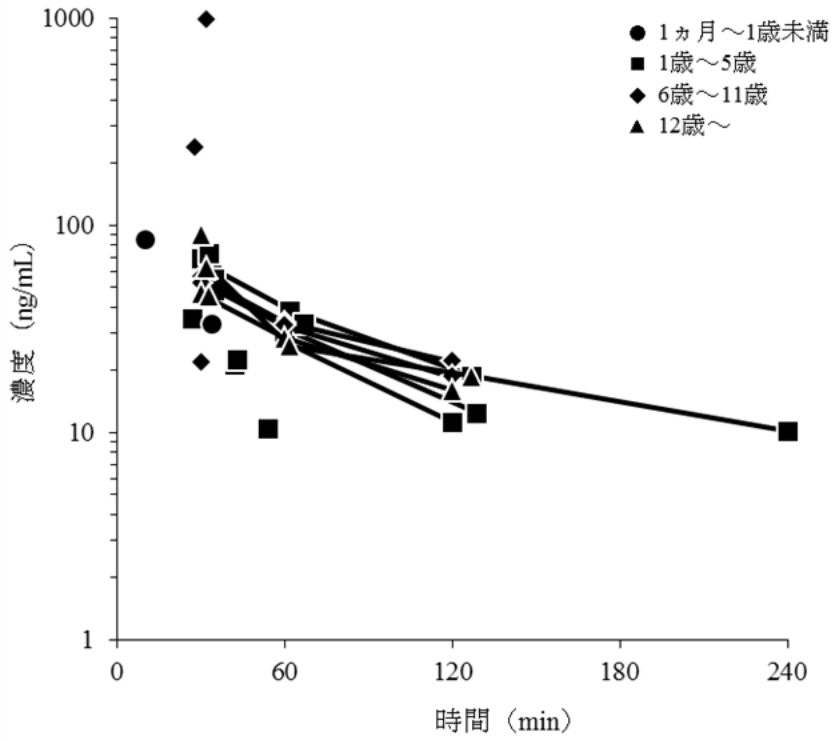


図 2.7.6.9-5　ボーラス投与後の年齢層別血漿中ミダゾラム濃度推移
（投与量は 0.150 mg/kg で規格化）

注）ボーラス投与のみの症例（16 例）のうち測定値（定量限界未満を除く）が得られた 14 例のデータを使用した．このうち 12 例は単回投与後（0.144~0.155 mg/kg），2 例は 2 回投与後の採血例であった．2 回投与例の初回投与量はいずれも 0.150 mg/kg であったが，16 分後に 0.100 mg/kg（累積量 0.250 mg/kg），14 分後に 0.150 mg/kg（累積量 0.300 mg/kg）がそれぞれ追加投与された．

また，持続静注移行症例（9 例）における持続静注開始前の血漿中濃度データのうちボーラス投与時のデータとして利用可能な 8 例の測定値も使用した．このうち 7 例はボーラス期に治験薬が単回投与され（0.148~0.150 mg/kg），1 例は治験薬が 3 回投与された（初回投与量は 0.150 mg/kg，22 分後に 0.300 mg/kg（累積量 0.450 mg/kg），その 11 分後に 0.150 mg/kg（累積量 0.600 mg/kg）を追加投与）．

(2) 持続静注時におけるミダゾラムの血漿中濃度推移

持続静注開始後（投与量は 0.100 mg/kg/hr で規格化）の年齢層別血漿中ミダゾラム濃度を図 2.7.6.9-6 に示す.

持続静注期に 2 回採血を行った症例では，初回と 2 回目の血漿中濃度に大きな違いはみられず，投与後 12 時間までにミダゾラムの血漿中濃度は定常状態に達していたと考えられた.

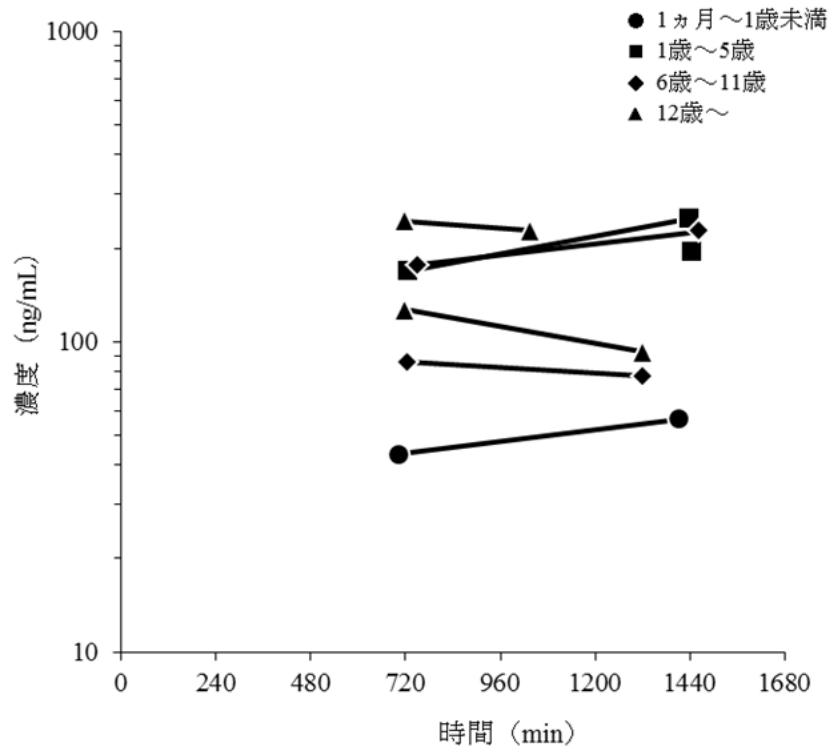


図 2.7.6.9-6　持続静注開始後の年齢層別血漿中ミダゾラム濃度推移
（投与量は 0.100 mg/kg/hr で規格化）

注）持続静注移行症例（9 例）のうち，持続静注開始後に採血を実施した症例（7 例）のデータ（持続静注開始前にのみ採血を実施した 2 例を除く）を使用した．採血時の投与量は 7 例のうち 6 例では 0.100~0.160 mg/kg/hr，1 例では 0.400 mg/kg/hr であった.

(3) ミダゾラムの薬物動態パラメータ

a) 消失半減期

ボーラス投与時の血漿中ミダゾラムの消失半減期（$t_{1/2}$）を表 2.7.6.9-27 に示す.

個体別 $t_{1/2}$（Mean ± SD）は 0.999 ± 0.241 hr であり，ボーラス投与後の全データを用いて求めた $t_{1/2}$（0.987 hr）とほぼ同様の値であった．年齢層による違いは認められなかった.

表 2.7.6.9-27　ボーラス投与時の消失半減期

年齢層	$t_{1/2}$ (hr)
1 ヵ月～1 歳未満（n = 0）	-
1 歳～5 歳（n = 3）	0.938 ± 0.395
6 歳～11 歳（n = 2）	1.09 (1.02, 1.16)
12 歳～（n = 2）	1.00 (1.00, 1.00)
計（n = 7）	0.999 ± 0.241

n = 2 の場合は Mean（Min, Max）で示す.
n≧3 の場合は Mean ± SD で示す.

b) 全身クリアランス

持続静注時の全身クリアランス（CL_{tot}）を表 2.7.6.9-28 に示す.

個体別 CL_{tot} は 864 ± 584 mL/hr/kg であった．CL_{tot} にはばらつきがみられ，1 ヵ月～1 歳未満の 1 例で 2010 mL/hr/kg と高値を示し，他の年齢層では 423～1220 mL/hr/kg の範囲内であった．年齢層による明確な傾向は確認できなかった.

表 2.7.6.9-28　持続静注時の全身クリアランス

年齢層	CL_{tot} (mL/hr/kg)
1 ヵ月～1 歳未満（n = 1）	2010
1 歳～5 歳（n = 2）	494 (478, 510)
6 歳～11 歳（n = 2）	858 (496, 1220)
12 歳～（n = 2）	668 (423, 912)
計（n = 7）	864 ± 584

n = 1 の場合は個別値で示す.
n = 2 の場合は Mean（Min, Max）で示す.
n = 7 の場合は Mean ± SD で示す.

10) まとめ

(1) 有効性

主要評価項目である有効性解析対象集団でのボーラス期最終評価時における発作消失率は88.2%（30/34 例），95%CI は 72.5～96.7%であり，帰無仮説を発作消失率 50.0%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（$p < 0.001$）であった．患者背景別の発作消失率はいずれの背景因子でも大きな違いはみられなかった．ボーラス期の累積投与量別にみると，発作消失例のほとんどが 0.3 mg/kg 以下であったが，0.3 mg/kg を超える累積投与量により発作が消失した症例も 5 例のうち 2 例認められた．

ボーラス投与で発作が消失又は軽減し，持続静注期に移行した 12 例のうち，最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は 8 例（66.7%）であった．

ボーラス期又は持続静注期の最終評価において発作が消失し，また後観察期に移行後も発作の再発がみられなかった症例は，ボーラス投与のみの症例で 22 例のうち 12 例（54.5%），持続静注に移行した症例で 12 例のうち 6 例（50.0%）であり，合計 34 例のうち 18 例（52.9%）であった．

(2) 安全性

安全性解析対象集団 35 例において，有害事象は 13 例（37.1%）に 22 件発現し，そのほとんどは軽度であった．主な有害事象は，発熱 3 例（8.6%），C-反応性蛋白増加 2 例（5.7%）であった．副作用は 3 例（8.6%）に 4 件発現した．その内容は，発熱，呼吸抑制，発疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加ですべてが軽度であった．

中止に至った有害事象及び副作用はなかった．重篤な有害事象が治験中止後及び後観察期終了後の追跡期に 2 例（5.7%）4 件発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

ボーラス期，持続静注期及び後観察期のいずれにおいても，投与量と有害事象及び副作用の発現に明らかな関連はみられなかった．

バイタルサイン，酸素飽和度，臨床検査，心電図及び注射部位の所見に大きな問題はみられなかった．

(3) 薬物動態

ボーラス投与時の血漿中ミダゾラム濃度は，ボーラス投与 30 分後に 122.6 ± 249.5 ng/mL となり，その後は速やかに消失した．また，持続静注開始後の血漿中未変化体濃度は，投与後 12 時間までに定常状態に達していたと考えられた．

ボーラス投与時における血漿中ミダゾラムの個体別 $t_{1/2}$ は 0.999 ± 0.241 hr であり，ボーラス投与後の全データを用いて求めた $t_{1/2}$（0.987 hr）とほぼ同様の値であった．年齢層による違いは認められなかった．

持続静注時の個体別 CL_{tot} は 864 ± 584 mL/hr/kg であった．CL_{tot} にはばらつきがみられ，1 ヵ月～1 歳未満の 1 例で 2010 mL/hr/kg と高値を示し，他の年齢層では 423～1220 mL/hr/kg の範囲内であった．年齢層による明確な傾向は確認できなかった．

以上より，ジアゼパムが無効と考えられる小児のてんかん重積状態に対して，本剤は高い発作消失率を示し，安全性において大きな問題となるものはなかった．