

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	シャイアー・ジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-④-3
	成分名 (一般名)	Midazolam Hydrochloride (ミダゾラム塩酸塩)
	販売名	・ BUCCOLAM 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg および 10 mg oromucosal solution
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	てんかん重積状態を非経静脈的に頓挫する。すなわち病院外で患者家族による投与や、医療機関において緊急の場合あるいは静脈ルートの確保が困難な状況での迅速な投与が可能なたんかん重積治療製剤として要望する。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ミダゾラムとして、生後3ヵ月から1歳未満：2.5mg (6ヵ月までは医療機関内処置限定) 1歳から5歳未満：5mg、5歳から10歳未満：7.5mg、10歳から18歳未満：10mg を口腔内の頬粘膜 (歯肉と頬の間の空間) に向かってゆっくりと注入する。なお、必要に応じて、投与量を、半分ずつ口の両側に分割して投与する。 非医療従事者である介護者や親が投与する場合には、子どもが既にてんかんと診断されている場合にのみ使用

		され規定用量のシリンジを1本のみ投与することとする。 生後3から6カ月の乳児に対しては、呼吸停止(呼吸抑制)の危険性が高いことから、医療機関内においてのみ使用可能とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 頬粘膜と下部歯肉間に投与する
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		約 8,000 人 <推定方法> 初発てんかん重積状態はNishiyamaらの疫学研究ではその年間発生率は小児人口10万あたり42人であり、日本の0～17歳人口が約1,955万人(平成27年度人口統計より)とすると年間約8,211人の初発てんかん重積患者が存在する <sup>要望1)</sup> 。てんかん重積状態を繰り返すDravet症候群はそのオーファン薬のStiripentholの登録数からみて500人以上と推測される。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input checked="" type="checkbox"/> 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)	

療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)	<p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>てんかん重積状態(けいれんが長く続く状態)は熱性けいれんをはじめとして、脳炎、脳症、特殊なてんかん症候群で小児が陥りやすい救急治療を必要とする代表的な神経症状である。てんかんは、発作の繰り返しにより大脳皮質の神経細胞の不可逆的な障害が強まるという医学的側面がある。そのため発作が遅延し、または停止されないと認知機能の障害が懸念される。また、けいれんが長時間抑止できないと次第に呼吸状態、心血管系にも影響が及び、30分以上続いた症例では死亡率が高く、てんかん重積状態は早期に治療し終息させるべき状態である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ <input checked="" type="checkbox"/> 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>□ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>(1) 国内における小児のてんかん重積状態に対する治療薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤として、ベンゾジアゼピン系薬、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタールなどが使われている。</li> <li>・静脈内投与に関しては、2014年にミダゾラム(MDZと略)静注薬(ミダフレッサ)のてんかん重積状態への適応が承認された。</li> <li>・てんかん発作時に薬剤の静脈確保が困難な場合においては、ジアゼパム注射液の注腸投与が(注腸投与については医薬品医療機器等法の承認外の用法)行われている。</li> <li>・ジアゼパム坐薬は小児におけるてんかんのけいれん発作の治療に使用されている。</li> <li>・日本神経学会が公開しているてんかん治療ガイドライン2010<sup>要望2,3</sup>においては、小児では本薬剤であるMDZの頬粘膜内や鼻粘膜投与等が推奨されている(グレードB)。欧州では、2011年9月にミダゾラムバツカル製剤(頬粘膜投与剤)が病院外治療手段の一つとして承認され、特に子どものけいれん発作に重要な初期治療に使用されている<sup>要望4</sup>。</li> </ul> <p>(2) 現在、国内で承認されている抗てんかん薬の問題点</p>
--	--

- ・フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタールは注射剤である。緊急治療なので、速効性があり、抗けいれん作用が強力で、安全性にも優れているが、非医療従事者である介護者や親が投与できる治療薬が求められる。
- ・わが国ではジアゼパム坐薬が保険適応をうけ家庭で使用可能であるが、これは坐薬挿入後の血中濃度の上昇が遅く、しかも、全身性のけいれんを起こしている小児の下着をはずして坐薬を挿入することは必ずしも容易ではない。

(3) BUCCOLAM oromucosal solution 製剤の有用性

BUCCOLAM oromucosal solution 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg 製剤が使用可能になると、小児のてんかん重積状態の治療が家庭のみならず、医療機関到着後も血管確保までに治療を開始することができる。長時間のてんかん発作および熱性けいれんによる脳症や後遺症、命に関わるリスクを軽減できる。

BUCCOLAM oromucosal solution は少なくともジアゼパム注腸薬と同等の有効性を示す。両薬剤ともに忍容性は良好である。口腔内頬粘膜投与は取扱が容易で、注腸に比べて社会的に受け入れられ易く、口腔内投与は患者にも好まれている<sup>要望5</sup>。また BUCCOLAM oromucosal solution 製剤には4用量の製剤があり、てんかん重積状態の小児の年齢区分に合わせて使い分ける。MDZとして、①生後3ヵ月から1歳未満：2.5 mg（6ヵ月までは医療機関内処置限定）、②1歳から5歳未満：5 mg、③5歳から10歳未満：7.5 mg、④10歳から18歳未満：10 mgの製剤がある。投与方法は口腔内の頬粘膜投与である。本剤を導入することで、早期治療を可能とする利便性の大幅な向上により、てんかん重積状態の治療の大幅な改善が期待される。

備考

てんかん重積状態の定義：

元々は30分以上持続するけいれんとされていたが、最近では欧米で見直されてきており<sup>要望6,7</sup>、5分以上続く場合に“impending status epilepticus”つまり放置していると30分以上止まらなると考えられるので重積に準じた治療を開始すべきであるとされている。実際に5分以上と30分以上とでは予後のリスクは変わらない<sup>要望8</sup>。

Table 1.に16歳以下の小児におけるてんかん重積状態、けいれんの原因（疾患）を示した<sup>企業1</sup>。原因には、低酸素状態、脳血管障害、先天異常、中枢神経系（CNS）感染症、アルコール又は薬剤誘発、発熱/感染症、治療薬の変更、代謝性疾患、（頭部）外傷、腫瘍、原因不明等が含まれる。

**Table 1: Causes of Status Epilepticus [WG Status Epilepticus, 1993]<sup>企業1</sup>**

Cause of SE	Children ≤16 yrs (%)
Anoxia	5.3
Cerebrovascular	3.3
Congenital	7.0
CNS infection	4.8
Ethanol/drug-induced	2.4
Fever/infection	35.7

Medication change	19.8
Metabolic	8.2
Trauma	3.5
Tumor	0.7
Unknown	9.3

SE= Status epilepticus (てんかん重積状態)

てんかん重積状態 (Status epilepticus) は強直性または間代性の30分以上持続する全身性けいれん発作であり、完全な意識消失、尿失禁、咬舌を伴う。全般性けいれん性重積状態は、継続するけいれん発作の結果生じる代謝の異常により、重篤な全身性の生理学的変化を生じる。てんかん重積状態で生じる生理学的変化を代謝性、腎性、自律神経系、呼吸循環器系に分類しTable 2に示した<sup>企業2</sup>。

Table 2. Systemic Complications of Generalized Convulsive Status Epilepticus

Metabolic	Renal
Lactic acidosis	Acute renal failure from rhabdomyolysis* Myoglobinuria*
Hypercapnia	
Hypoglycaemia	
Hyperkalemia	
Hyponatraemia	
CSF/serum leukocytosis	
Autonomic	Cardiac/respiratory
Hyperpyrexia	Hypoxia Arrhythmia High output failure* Pneumonia
Failure of cerebral autoregulation*	
Vomiting	
Incontinence	

CSF = cerebrospinal fluid; \* Rare complications of status epilepticus.

出典 : Sirven JJ, et al. 2003<sup>企業2</sup>.

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	米国	販売名 (企業名)
	効能・効果	

る。)		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国	ガイドライ		

		ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

検索年月日：2015年11月25日

データベース：PubMedを使用した。

検索式：(midazolam OR buccolam) AND buccal AND Epilepsy

検索結果：72報

文献選定：72報の文献から MDZ の投与経路が頬粘膜投与以外の文献、Review、主として MDZ 以外の臨床研究、費用対効果の研究、英語以外の報告等は除外した。既に学会要望書で選定された臨床試験報告：7報<sup>要望 11,12,13,16,25,26</sup>、さらに2報<sup>企業 3,4</sup>の臨床試験報告を加え、小児における持続するけいれん発作に対する MDZ 頬粘膜投与の有効性と安全性について調べた (Table 3)。

<海外における臨床試験等>

1) 8報の試験の内訳は、小児の持続するけいれん発作に対してMDZを頬粘膜投与した無作為化比較試験成績(RCT)の論文は5報<sup>要望11,12,13,16,25</sup>、他の3報は比較試験<sup>企業3, 要望26</sup>、及び臨床試験<sup>企業4</sup>であり、二重盲検無作為化比較試験はなかった。これら選定した臨床試験の対象患者は持続するけいれん発作の小児であった。持続するけいれん発作の定義は、患児が病院救急部に到着した時または5分間以上のけいれん発作が持続していた場合であった。対象患者の年齢は出生直後から19歳であった。対象患者数はMDZ群で合計497例・機会、比較対照薬のDZP群で合計503例・機会であった。投与経路は、MDZでは全試験が口腔内の頬粘膜投与であり、DZP群は注腸投与<sup>要望12,13,16,26, 企業3</sup>または静脈内投与<sup>要望11,25</sup>であった。MDZ頬粘膜の投与量は0.2 mg/kg~0.5 mg/kg/dose<sup>要望11,13,26, 企業3,4</sup>、または2.5 mg~10 mg<sup>要望12,25</sup>あった。年齢別の投与量は<sup>要望12,13,25,26</sup>、2.5 mg; 3~11カ月、5 mg; 1~4歳、7.5 mg; 5~9歳、10 mg; 10歳以上であった。DZPの注腸の投与量は0.3 mg~0.5 mg/kg/doseまたは10 mgであり、静脈内投与では0.3 mg/kg/doseであった。

有効性(発作消失率: MDZ投与後10分以内にけいれん発作が消失した症例または機会)はMDZ頬粘膜投与群で65.1%<sup>要望12</sup>~100%<sup>要望26</sup>、DZP注腸投与群で40.9%<sup>要望12</sup>~82%<sup>要望26</sup>、DZP静注投与群で70%<sup>要望25</sup>~93.3%<sup>要望11</sup>であった。MDZ頬粘膜投与群のけいれん発作消失率は、DZPの注腸投与または静脈内投与群と同等であった。

副作用の発現はMDZ頬粘膜投与群では呼吸抑制<sup>要望12</sup>、搔痒<sup>要望13</sup>、興奮<sup>要望25</sup>、低血圧<sup>要望25</sup>であった。DZP注腸群で呼吸抑制<sup>要望12</sup>、DZP静注投与群で興奮<sup>要望25</sup>、低血圧<sup>要望25</sup>、無呼吸<sup>要望25</sup>であった。

Table 3. 持続するけいれん発作におけるミダゾラム頬粘膜投与 ; 有効性・安全性

No. 試験の種類	けいれん持続の定義	対象患者(年齢), 例数	用法・用量	有効性(発作消失率)	安全性
企業見解で追加した参考文献					
企業3 CS	けいれん発作(救急部に到着時)	小児(2カ月~12歳), 43例	・MDZ;頬粘膜投与, 0.25 mg/kg ・DZP;注腸投与, 0.5 mg/kg (5歳以下), 0.3 mg/kg (6歳以上)	MDZ群: 18/23例(78%), DZP群: 17/20例(85%)であり両群間に有意差を認めなかった	有害事象の発現は両群間に有意差を認めなかった(p=0.09)
企業4 CT	けいれん発作(5分間以上)	小児(1カ月~15歳), 19例	・MDZ;頬粘膜投与, 0.3 mg/kg	MDZ群:16/19例(84.2%),	臨床的に重要な副作用を認めなかった
学会の要望書で引用された参考文献					

要望 11 RCT	けいれん 発作（救 急部への 到着時）	小児（0歳 ～12歳）, 120例	・MDZ;頬粘膜投与. 0.2 mg/kg/dose. ・DZP;IV. 0.3 mg/kg/dose	MDZ群; 51/60例 (85%), DZP群; 56/60例 (93.3%)で あり両群間に有意 差を認めなかった (p=0.142) .	死亡例は両群ともな し. 副作用発現は, MDZ群; 0/60例 (0%), DZP群; 0/60 例 (0%)
要望 12 RCT	けいれん 発作（救 急部への 到着時）	小児（7カ 月～15歳, 中央値3 歳）, 177 例（219機 会）	投与量はMDZとDZPと もに: 約0.5 mg/kg (2.5 mg: 6～12ヵ月, 5 mg: 1～4 歳, 7.5 mg: 5 mg～9歳, 10 mg: 10歳以上) . ・MDZ;頬粘膜投与 ・DZP;注腸投与.	MDZ群; 71/109機 会 (65.1%). DZP群; 45/110機 会 (40.9%)	副作用（呼吸抑制） の発現は, MDZ群; 5/109機会 (5%) . DZP群; 7/110機会 (6%)
要望 13 RCT	けいれん 発作（救 急部への 到着時, または5 分間以 上）	小児（3カ 月～12 歳）, 330 例	・MDZ;頬粘膜投与. ・DZP;注腸投与 ・投与量はMDZとDZP ともに: ～0.5 mg/kg (2.5 mg: 3～11ヵ月, 5 mg: 1 ～4歳, 7.5 mg: 5～9歳, 10 mg: 10歳～12歳)	MDZ群; 125/165例 (75.8%), DZP群; 114/165例 (69.1%) であり両群間に有 意差を認めなかつ た	・副作用発現は, MDZ群; 掻痒 1/165 例 (0.6%), DZP群; 0/165例 (0%) . ・死亡例はMDZ群; 8/165例, DZP群; 12/165例で両群間に 差なし (p=0.356) . 20例の死因は, 重度 のマラリア: 10例, 脳マラリア: 8例, 重 度の貧血, 多発性け いれんを伴う重度の マラリア: 2例.
要望 16 RCT	けいれん 発作（3 分以上継 続）	小児（5歳 ～19歳）, 42例	・MDZ;頬粘膜投与. 10 mg. ・DZP;注腸投与. 10 mg	MDZ群; 30/40機会 (75%), DZP群; 23/39機会 (59%), (p=0.16)	両群とも呼吸循環器 の事象は認められな かった
要望 25 RCT	けいれん 発作（5 分以上継 続）	小児（6カ 月～14 歳）, 92例	・MDZ;頬粘膜投与. 2.5 mg ～10 mg (2.5 mg: 6～12カ 月, 5 mg: 1～4歳, 7.5 mg: 5～9歳, 10 mg: 10歳以 上.) ・DZP;IV. 0.3 mg/kg/dose	MDZ群; 22/32例 (68.8%), DZP群; 42/60例 (70%)で あり両群間に有意 差を認めなかった (P=0.9) .	MDZ群, DZP群とも 死亡例はなかった. MDZ vs DZPの副作 用は, 興奮: 11/32 例 vs 25/60例, 軽度 の低血圧: 7/32例 vs 9/60例, 無呼吸: 0/32 例 vs 4/60例であつ

					た. 両群間に差異なし.) .
要望 26 CS	けいれん 発作 (5 分以上継 続)	小児 (3カ 月~12 歳) , 98例	・MDZ;頬粘膜投与. 0.3~ 0.5 mg/kg. (2.5 mg: 3~12 ヵ月, 5 mg : 1~4 歳, 7.5 mg: 5~9 歳, 10 mg: 10 歳 以上) ・DZP;注腸投与. 0.5 mg/kg (2.5 mg:3~12ヵ月, 5 mg: 1~4 歳, 7.5 mg:5~9 歳, 10 mg: 10 歳以上)	MDZ 群 ; 49/49 例 (100%), DZP 群 ; 40/49 例 (82%)	両群とも有害反応は 認められなかった.

RCT=Randomized Controlled Trial (無作為化比較試験) ; CS=Comparative study; CT=Clinical trial; SE=Status epilepticus; MDZ=Midazolam; DZP=Diazepam; IV=静注;

**[薬物動態試験]** この文献<sup>要望27</sup>は既に日本小児神経学会の未承認薬・適応外薬の要望書において記載されているが、薬物動態パラメータをTable 4に示した。

**目的：**重度の熱帯性マラリアでけいれんを発症した小児に対してミダゾラム (MDZ) を静注、筋注または頬粘膜投与して、それらの薬物動態および臨床効果を比較検討した。

**方法：**対象患者は重度のマラリアでけいれん発作が少なくとも5分間以上持続している33例の小児(年齢:6ヵ月~13歳、体重:7.9~13.9 kg)であった。投与量はMDZ 0.3 mg/kgとし、投与経路は静注 (n=13例)、筋注 (n=12例) または頬粘膜投与 (n=8例) で単回投与とした。投与後6時間にわたり採血を行い、MDZおよびその代謝物である1'-hydroxymidazolamの血漿中濃度を測定した。

**結果：** MDZのCmax (ng/mL) の中央値 (95%CI) は静注 ; 481 (358-554)、筋注 ; 253 (145-475)、頬粘膜投与 ; 186 (64-394)であった。t<sub>max</sub>, AUC (0,∞), clearance, Vd, elimination half-lifeについてはTable 4.に示した。MDZ単回投与によるけいれん消失率、呼吸抑制の発症率は既に学会要望書に記載されている。MDZを0.3 mg/kg/doseを静注、筋注、頬粘膜内へ単回投与したときのバイオアベイラビリティは静注 : 100% (推定)、筋注102%、頬粘膜内 : 87%であり、発作消失率はそれぞれ13/13例 (100%)、9/12例 (75%)、5/8例 (63%) であった。

**結論：**小児の重度のけいれん発作に対する投与量について、筋注および頬粘膜投与でのMDZ 0.3 mg/kgは有効性がやや弱く、さらに投与量を検討すると有効性は改善されると述べている。

**Table 4. Pharmacokinetic parameters of midazolam (MDZ) following administration of a single dose (0.3 mg/kg) of MDZ intravenously (IV), intramuscularly (IM) or via the buccal cavity in children with severe malaria and convulsions**

	95% CI for the difference between means or ‡medians
--	---

Parameter	IV MDZ	IM MDZ	Buccal MDZ	IV vs IM	IV vs buccal	IM vs buccal
Number of children	12	11	8			
Midazolam						
$C_{max}$ (ng mL <sup>-1</sup> ) <sup>‡</sup>	481 (358, 554)	253 (145, 475)	186 (64, 394)	79, 322*	135, 369*	-37, 220
$t_{max}$ (h) <sup>‡</sup>	0.167 (0.08, 0.167)	0.25 (0.167, 0.67)	0.27 (0.12, 0.50)	0.0, 0.33	-0.25, 0.0	-0.16, 0.25
$t_{1/2}$ (elimination) (h)	1.22 (0.65, 1.8)	–	–			
AUC (0,∞) (ng mL <sup>-1</sup> h)	596 (327, 865)	608 (353, 864)	518 (294, 741)	-366, 340	-433, 278	-413, 233
CL (mL <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	14.4 (9.2, 19.7)	–	–			
$V_d$ (l kg <sup>-1</sup> )	0.85 (0.49, 1.13)	–	–			
Bioavailability (F)	Assume 100%	102%	87%			
1'-Hydoxymidazolam**						
$C_{max}$ (ng mL <sup>-1</sup> ) <sup>‡</sup>	64 (44, 103)	82 (18, 116)	46 (16, 102)	-29, 42	-56, 20	-24, 66
$t_{max}$ (h) <sup>‡</sup>	0.59 (0.167, 1.0)	0.67 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)	-0.67, 0.33	-0.33, 0.83	-0.33, 0.50
AUC (0,∞) (ng mL <sup>-1</sup> h)	197 (118, 276)	270 (151, 389)	189 (61, 317)	-56, 203	-139, 123	-87, 249
AUC <sub>1'-hydroxymidazolam</sub> : AUC <sub>midazolam</sub>	0.55 (0.11, 0.99)	0.49 (0.27, 0.72)	0.55 (0.07, 1.04)	-0.44, 0.55	-0.63, 0.64	0.37, 0.49*

Values are presented as mean (95% confidence interval, CI) or ‡median (95% CI). \*Statistically significantly different from the IV MDZ group. \*\*n = 6 for buccal MDZ; calculation of pharmacokinetic parameters were possible in only these number of cases.

出典：要望<sup>27</sup>. Muchohi SN, et al. Br Clin Pharmacol 2008; 66(4):529-38. Table 3.

**[薬物動態試験]** この文献<sup>要望<sup>28</sup></sup>は既に日本小児神経学会の未承認薬・適応外薬の要望書において記載されている。若く健康な成人に MDZ 5 mg を経静脈又は頬粘膜投与したとき、経静脈投与後の AUC は 15016 ng/mL・min で、頬粘膜投与後の AUC は 11191 ng/mL・min であったことから、頬粘膜投与時の生体利用効率は 74.5% と推定された。

**[BUCCOLAM製剤における推奨投与量と年齢別、薬物動態]**<sup>企業<sup>5</sup></sup>

本試験では小児50例（3ヵ月から18歳未満、男性：37例、女性：13例）に対して、外科手術の術前処置としてミダゾラムを投与した。BUCCOLAMの投与量は体重1 kg あたり0.2 mg/kg（最大投与量は 10 mg/2 mL）とし、これを口腔内の頬粘膜（歯肉と頬の間の空間）に単回投与した。MDZおよびその代謝物である1-hydroxy midazolamの血漿中濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。3ヵ月から18歳未満の小児に対するBUCCOLAMの推奨投与量とその年齢区分毎に、母集団PK 解析に基づくMDZおよびその代謝物である1-hydroxy midazolam 薬物動態パラメータをTable 5および6に示した。

**Table 5: Simulated pharmacokinetic parameters for the recommended posology in children aged 3 months to less than 18 years, based on a population pharmacokinetic study are provided in tabulated format below:**

Dose	Age	Parameter	Mean	SD
2.5 mg	3 m < 1 yr	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	168	98
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	104	46
5 mg	1 yr < 5 yrs	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	242	116
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	148	62
7.5 mg	5 yrs < 10 yrs	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	254	136
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	140	60
10 mg	10 yrs < 18 yrs	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	189	96
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	87	44

**Table 6: Summary of 1-OH midazolam PK parameters as determined by POP-PK -Study MID001**

Age group	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng.mL/h)	T <sub>max</sub> (hour)	Clearance (L/min/5 yr old)	Volume distribution (L/5 yr old)	AUC ratio (metabolite / parent)
3 months - <2 years	22.91 ± 14.8	56.84 ± 33.5	0.75 ± 0.15	np	np	0.58 ± 0.29
2 years - 11 years	18.99 ± 13.5	52.79 ± 13.5	0.86 ± 0.15	np	np	0.41 ± 0.18
12 - <18 years	19.55 ± 10.4	65.10 ± 32.0	0.96 ± 0.19	np	np	0.32 ± 0.08
Population Mean	20.67 ± 13.4	56.87 ± 30.1	0.84 ± 0.18	1.56 ± 8.72	39.2 ± 11.05	0.46 ± 0.24

Values ± SDnp = not provided

<日本における臨床試験等※>

[小児けいれん重積状態におけるミダゾラム静注療法]<sup>企業8,9,10</sup>

国内における、ミダゾラム静注療法の臨床研究は以下のとおりであった（Table 7）。

1) 吉川（2005）<sup>企業8</sup>は1997年から2002年の間に小児けいれん重積症に対してミダゾラム静注療法を行い71例、89機会の治療効果を検討した。けいれんの原因はてん

かん 43 機会、急性脳炎・脳症 17 機会、テオフィリンけいれん 12 機会、熱性けいれん重積 11 機会等であった。けいれん消失率は 75/89 機会（84.3%）であった。副作用として 1 例で呼吸抑制が認められたが挿管は不要であった。ジアゼパム静注のけいれん消失率は 106/159 例（66.7%）で、14 機会呼吸抑制を来し挿管または人工呼吸管理を必要とした。小児けいれん重積症に対するミダゾラム治療は安全かつ有効と思われた。

- 2) 大澤ら（2004）<sup>企業<sup>9</sup></sup>は、ミダゾラムのけいれん重積状態における有用性を検討するため、全国 16 施設およびその関連医療機関において後方視的多施設共同研究を行った。対象患者は小児（生後 1 ヶ月以上、16 歳未満）とし、入院のうへ MDZ 静注療法を行った。358 治療機会を研究対象とした。けいれん発作の原因はてんかん、急性症候性、脳炎・脳症であった。MDZ の投与量はボラス静注で  $0.25 \pm 0.21$  mg/kg、持続静注は  $0.26 \pm 0.25$  mg/kg/hr、持続注入期間は  $108.6 \pm 175.5$  hr であった。けいれん発作抑制は 231 機会/358 機会（64.5%）であった。有害事象として、MDZ との関連が推定されたのは呼吸障害 9 機会であったが、脳炎・脳症を中心に、治療中に気管内挿管、呼吸管理を 71 機会に要した。治療中に 10 例の死亡例があったが、MDZ に関連した死亡例はなかった。MDZ はけいれん発症早期に治療を開始すれば有効性は高く、総合的に評価してけいれん重積症に対して有用性の高い治療選択肢であると考えられた。
- 3) ミダフレッサ静注 0.1%（ミダゾラム）の国内の第 III 相試験<sup>企業<sup>10</sup></sup>（※ICH-GCP 準拠の臨床試験）は、ジアゼパム静注投与で発作が消失しなかった小児てんかん（けいれん性）重積状態の患者を対象に実施された。投与例数は目標症例数 49 例に対し 36 例（有効性評価例数 34 例、安全性評価例数 35 例）であった。ボラス期最終評価時の発作消失率は 30/34 例（88.2%）、95%信頼区間（以下、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。有害事象は 13/35 例（37.1%）に発現した。副作用は発熱、呼吸抑制、発疹、AST 増加が各 1 例（2.9%）であり、いずれも軽度であった。

**Table 7. 国内における小児けいれん重積状態におけるミダゾラム静注療法 ; 有効性・安全性**

No.	SE の定義	けいれんの原因、対象患者（年齢）、例数	用法・用量	有効性（発作消失率）	安全性

企業 8	発作 (30分 以上)	・原因; てんかん, 急性脳炎・脳症, テオフィリンけ いれん, 熱性け いれん重積, 髄 膜炎, その他. ・小児 (1 ヶ月～ 16 歳), MDZ; 71 例, DZP; 145 例	・MDZ:0.05～0.4 mg/kg IV, その後 0.06～0.6 mg/kg/hr, 持続 IV. ・DZP: IV	・MDZ:75/89 機 会 (84.3%) . ・DZP: 106/159 機会 (66.7%)	・MDZ; 145 例中に 興奮状態 1 例, 呼吸 抑制 1 例. ・DZP; 呼吸抑制 14/159 機会 (8.8%)
企業 9	発作が 連続, 又は発 作間に 意識の 回復が ない	・原因; てんかん, 急性症候性, 脳炎 脳症. ・小児 (1 ヶ月以 上, 16 歳未満, 治 療時の平均年 齢; 48.6±46.5 ヶ 月), 358 機会.	・MDZ:0.025±0.21 mg/kg ボーラス IV, そ の後 0.26±0.25 mg/kg/hr, 持続 IV.	・MDZ:231 機会 /358 機会 (64.5%)	・有害事象: 呼吸障 害 9 機会 MDZ と の関連が推定され た. ・死亡例は 10 例で あったが, MDZ に 関連していなかつ た.
企業 10 非盲 検・非 対照	発作の 持続時 間を 15 分以上 以上, 既 往歴の ある場 合は 5 分以上	・原因; てんかん, 急性疾患. ・小児 (平均年 齢; 6.02±4.18 歳), 36 例	・MDZ; ボーラス期 (35 例) では, 初回投 与量は 0.15±0.01 mg/kg, 累積投与量は 0.23±0.15 mg/kg. ・MDZ; 持続 IV 期 (12 例) では, 開始時投与 量は 0.10±0.03 mg/kg/hr, 最終投与量 は 0.17±0.13 mg/kg/hr,	・主要評価項 目, FAS での発 作消失率は, 30/34 例 (88.2%, 95%IC: 72.5～ 96.7%) (p<0.001) .	有害事象は 13/35 例 (37.1%) に 22 件 発現した. ・副作用は発熱, 呼 吸抑制, 発疹, AST 増加が各 1 例 (2.9%) であり, い ずれも軽度であつ た.

SE=Status epilepticus; MDZ= Midazolam; DZP= Diazepam; IV=静注 ;

### [けいれん重積治療中に死亡した症例の検討]

荻野谷 (2004) <sup>企業 11</sup>によると、ミダゾラムまたはリドカインのけいれん重積に対する使用の全国調査にて判明した 20 例の死亡例に対して、これら薬剤との因果関係を中心とした詳細な二次アンケートを実施した。その結果、20 例中、ミダゾラム使用は 12 例、リドカインは 8 例だった。両剤使用と患者死亡との因果関係は全例において「無し」と回答された。ミダゾラム注射剤およびリドカイン注射剤はけいれん重積患者の死亡には関連性が無く、その有用性からけいれん重積に対する治療法として有用な薬剤と考えられた (Table 8)。

**Table 8. けいれん重積治療中死亡例 (静注療法)**

No.	研究	研究結果
-----	----	------

種類	方法				
		臨床診断	人工呼吸器装着前の使用	人工呼吸器装着後の使用	患者死亡と本剤使用との因果関係
<b>ミダゾラム (MDZ)</b>					
企業 11 国内	二次アンケート調査	・対象患者；12例， ・けいれんの原因；急性脳症，神経芽細胞腫の治療中，腫瘍浸潤，溺水後の蘇生中に重積となった症例。	人工呼吸器装着前のMDZ使用；7例，有害事象；呼吸抑制；4例，MDZ投与量：0.1～0.3 mg/kg/hr，有用性；5/7例	人工呼吸器装着後のMDZ使用；10例，有害事象；8例にみられ，呼吸循環不全，多臓器不全，代謝性アシドーシス，心室細動，DICなど。 MDZ投与量：0.02～0.3 mg/kg/hr，有用性；8/10例	死亡患者とMDZ注射剤使用との因果関係は12例全例でなしと回答。
<b>リドカイン</b>					
企業 11 国内	二次アンケート調査	・対象患者；8例。 ・けいれんの原因；急性脳症，悪性リンパ腫，ALM，Down症候群，てんかん	人工装着前のリドカイン使用；6例，有害事象；呼吸抑制；2例，血圧低下；1例；リドカイン投与量：1.5～4 mg/kg/hr，有用性；3/6例	人工呼吸器装着後のリドカイン使用；4例，有害事象；1例にみられ，呼吸循環不全，多臓器不全。リドカイン投与量：1.5～4 mg/kg/hr，有用性；1/4例	死亡患者とリドカイン注射剤使用との因果関係は8例全例でなしと回答。

### [小児のけいれん重積状態に対するミダゾラム有効血中濃度の検討]

皆川（2005）ら<sup>企業12</sup>は、小児のけいれん重積状態治療におけるミダゾラムの有効血中濃度を検討するため、けいれん重積状態の治療としてミダゾラムの静注あるいは点鼻を行った小児のうち、けいれんが抑制され、ミダゾラム血中濃度の測定が可能であった8例を対象とした。けいれん消失時の血中濃度は1回量投与後の静注例で2510 ng/mL、点鼻例で257 ng/mLであった。また、けいれん消失時の持続投与量の血中濃度の測定が可能であった3例では、それぞれ2730、1720、335 (ng/mL)であった。したがって、これら5例の結果からは、けいれん重積状態に対するミダゾラム有効血中濃度は257～2730 ng/mLであり、幅が広がった（Table 9）。

**Table 9. 小児のけいれん重積状態に対するミダゾラムの有効血中濃度**

No. 種類	けいれんの原因，対象患者（年齢），例数	MDZの投与量	MDZの有効血中濃度

企業 12	てんかん、インフル エンザ脳症、ADEM、 MELAS、硬膜下水 腫。 小児（7 ヶ月～15 歳 6 ヶ月）	・点鼻例；0.33 mg/kg、 ・静注例； 1 回静注量は 0.18～0.24 mg/kg。 維持静注開始時投与量は 0.08 ～ 0.2 mg/kg/hr であった。	けいれん消失時の MDZ 血中濃度は、 ・1 回量投与の静注後の静注例で 2510 ng/mL。点鼻例で 257 ng/mL。 ・けいれん消失時の持続投与量の静注例では 2730, 1720, 335 mg/mL であり、幅が広がっ た。
----------	---	---	--

### [ミダゾラム注射剤の薬物動態]

日本人と外国人における MDZ 注射剤の薬物動態は以下の通りであった。

#### 1) 健康成人<sup>企業6</sup>

日本人の健康成人男子に MDZ 0.1～0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、MDZ の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1.82～2.68 hr であった。一方、海外の健康成人に MDZ 0.1～0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、MDZ の  $t_{1/2}$  は 2.29～3.28 hr であり、日本人と外国人の間に大きな違いは認められなかった。

#### 2) 持続するけいれん発作の小児患者<sup>企業6</sup>（※ICH-GCP 準拠の臨床試験）

日本人のてんかん重積状態の小児患者に MDZ をボーラス静脈内投与（投与量：0.150～0.300 mg/kg）したとき、MDZ の  $t_{1/2}$  は 0.999 hr (n=7) であった。また、持続静脈内投与（投与速度：0.100～0.400mg/kg/hr）したときの全身クリアランス ( $CL_{tot}$ ) は 864 mL/hr/kg (n=7) であった。

日本人の持続するけいれん発作の小児患者に MDZ をボーラス静脈内投与（投与量：0.12～0.21 mg/kg）したとき、MDZ の  $t_{1/2}$  は 0.25～2.29 hr、 $CL_{tot}$  は 22～657 mL/hr/kg であり、持続静脈内投与（投与速度：0.06～0.400 mg/kg/hr）したときの  $CL_{tot}$  は 87～478 mL/hr/kg であった。

なお、外国人の持続するけいれん発作の小児患者における薬物動態パラメータについては報告されていない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

小児の持続するけいれん発作に対してミダゾラム（MDZ）を頬粘膜投与した使用実態について、海外および国内（注射剤）の添付文書、国内外の公表文献<sup>企業 3,4, 8-12, 要望 11,12,13,16,25,26,29,</sup>、メタ・アナリシス<sup>要望 14,31</sup>、Cochrane review<sup>要望 21</sup>、国内メタ・アナリシス<sup>要望 32</sup>、ガイドライン<sup>要望 3,9,10,37</sup>、薬物動態<sup>要望 27,28, 企業 5,6,12,</sup>等により調査した。BUCCOLAM oromucosal solution 製剤は、てんかん重積状態を含む持続性のけいれん発作及び急性のけいれん発作の治療に有効であった。病院外で患者家族による投与や、医療機関において緊急の場合あるいは静脈ルート<sup>の確保が困難な状況での迅速な投与が可能</sup>な持続するけいれん発作を含むけいれん発作の治療製剤として必要であり、「未承認薬・適応外薬の要望」の記載は下記の理由により妥当であると考えられる。

<要望効能・効果について>

BUCCOLAM 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg oromucosal solution（ViroPharma）の英国、独国、仏国における添付文書での適応症は、「Treatment of prolonged, acute, convulsive seizures in infants, toddlers, children and adolescents (from 3 months to < 18 years)」と記載されている。持続するけいれん発作を発症する原因は酸素欠乏症、脳血管障害、先天性疾患、中枢神経系（CNS）感染症などである<sup>企業 1,2</sup>。米国、カナダおよび国内のガイドライン<sup>要望 3,9,10,37</sup>では、持続するけいれん発作に発展すると考えられる5分以上持続するけいれんに対して静脈確保が困難な小児の場合は、MDZ 注射液の口腔・鼻腔内投与を推奨している。

文献検索の結果、海外では小児の持続するけいれん発作に対する治療に MDZ 頬粘膜投与とジアゼパム（DZP）注腸投与・静脈内投与とを比較した無作為化試験<sup>要望 11,12,13,16,25</sup>で MDZ のけいれん発作の消失率が DZP と同等または優れていることが報告されている。国内では難治性てんかんでけいれん重積・群発を繰り返し、DZP 坐薬が無効あるいは効果不十分な5例に MDZ 口腔粘膜投与を試みた。MDZ は体重 1 kg あたり 0.1~0.2 mg を使用した。2 例のけいれん重積には有効で、10 分以内に発作が停止した<sup>要望 29</sup>。なお静脈内投与に関しては、MDZ 静注薬（ミダフレッサ）が国内で 2014 年に持続するけいれん発作への適

応が承認されている。小児のけいれん重積症に対する MDZ 静注療法の有効性・安全性は既に検討され有用性が報告されている<sup>企業 8,9,10,11</sup>。

以上のことから、BUCCOLAM oromucosal solution 製剤の要望効能・効果、小児（3 ヶ月齢から 18 歳まで）における「持続するけいれん発作」の治療は妥当であると考ええる。

#### < 要望用法・用量について >

BUCCOLAM 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg oromucosal solution (ViroPharma) の英国、独国、仏国における添付文書では、本製剤の投与経路は口腔内の頬粘膜投与である。通常、3 ヶ月から 18 歳まで小児の持続するけいれん発作に対して、その用量は年齢に応じて MDZ として 2.5 mg（生後 3 ヶ月から 1 歳）、5 mg（1 歳から 5 歳）、7.5 mg（5 歳から 10 歳）、10 mg（10 歳から 18 歳）のいずれかを、ゆっくりと頬粘膜内（歯肉と頬の間の空間）に投与する。

なお必要に応じて、投与量を半分ずつ口の両側に分割して投与する。生後 3 ヶ月から 6 ヶ月の乳児に対しては、呼吸停止（呼吸抑制）の危険性が高いことから、医療機関内においてのみ使用が可能とする。

海外の無作為化試験<sup>要望 11,12,13,16,25</sup>においても、これらの添付文書における用法・用量の範囲で実施されており、本製剤の有効性が報告されている。MDZ 口腔粘膜用液剤を小児の頬粘膜内へ投与したとき、血漿中 MDZ 濃度は投与後 30 分以内に最高値に達した。MDZ として小児患者に 0.3 mg/kg/dose を静注、筋注、頬粘膜内へ単回投与したときのバイオアベイラビリティ<sup>要望 27</sup>は静注：100%（推定）、筋注：102%、頬粘膜内：87% であり、けいれん発作消失率はそれぞれ 100%、75%、63% であった<sup>要望 27</sup>。また健常人において日本人と外国人における MDZ 注射剤の薬物動態は日本人と外国人との間に大きな違いは認めなかったと報告されている<sup>企業 6</sup>。これらの小児の持続するけいれん発作における MDZ の海外臨床試験<sup>要望 11,12,13,16,25</sup>および薬物動態<sup>企業 5</sup>のデータは欧州（EMA）の医薬品承認申請資料として使用されており、国内での小児の持続するけいれん発作の MDZ 治療の臨床試験成績を評価するため資料として使用できると考える。

要望のあった小児「てんかん重積状態を非頸静脈経由治療薬」の用法・用量は、MDZ として 2.5 mg から 10 mg を年齢に応じて頬粘膜内へ投与することは妥当と考えられた。

#### < 臨床的位置づけについて >

日本小児神経学会からの要望書にもあるとおり、欧州では 2011 年 9 月に BUCCOLAM 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, oromucosal solution 製剤は病院外治療手段の一つとして承認され、特に小児のけいれん発作に重要な初期治療に使用されている<sup>要望 4</sup>。国内では 2014 年にミダゾラム静注薬（ミダフレッサ）の小児のてんかん重積状態への適応が承認されており<sup>企業 10</sup>、その有効性及び安全性は認められている。米国のガイドラインでは<sup>要望 9,10</sup>、けいれん発作を発症し

た患児が病院救急部に到着する前にけいれんを抑制するために DZP の注腸投与より MDZ の口腔内頬粘膜投与を推奨すると記載されている。英国において、持続性、急性のけいれん発作に苦しんでおり、てんかんと診断された小児に対して BUCCOLAM 使用の費用対効果の評価を行ったところ、本製剤を使用した患児の場合、DZP 坐剤に比べて病院救急部への搬送、入院期間等が削減されたと<sup>企業7</sup>報告している。本製剤が本邦で承認された場合に想定される臨床的位置づけは、てんかん重積状態を含めたけいれん発作の患児に対して家庭のみならず、医療機関到着後も血管確保までに治療を開始することができるため、わが国では小児のけいれん発作に重要な初期治療に本製剤が DZP 坐薬に代わり第一選択薬となると期待される。

本剤を導入することで、早期治療を可能とする利便性の大幅な向上により、てんかん重積状態の治療の大幅な改善が期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に EU MAA で承認されたデータおよび国内で承認された静注剤のデータに基づき、本薬の口腔内頬粘膜投与と静注剤投与のバイオアベイラビリティおよび安全性を比較するための薬物動態試験を計画する。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

##### 1) 学会要望書－参考文献

- 要望 1) Nishiyama I, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: Incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011; 96:89-95.
- 要望 2) 大澤 真木子ら：けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科* 2006;38:236-243.
- 要望 3) 日本神経学会：てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院 2010.
- 要望 4) European medicines agency, committee for medicinal products for human use (CHMP) EMA/662938/2011 Assessment report Buccolam.
- 要望 5) Nakken KO, et al. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizure or status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 99-103.
- 要望 6) Shinanar S, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49:659-64.
- 要望 7) Wasterlain C G, et al. Definition and classification of status epilepticus. *Status epilepticus: mechanisms and management. The MIT Press* 2006 ; 11-16.

- 要望 8) FernándeZ IS, et al. Comparison of risk factors for pediatric convulsive status epilepticus when defined as seizures  $\geq 5$  min versus seizures  $\geq 30$  min. *Seizure* 2014; 23:692-698.
- 要望 9) Shah MI, et al. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management using GRADE methodology. *Prehospital Emergency Care* 2014; 18(Suppl 1):15-24).
- 要望 10) Brophy GM, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocriti Care* 2012; 17:3-23.
- 要望 11) Talukdar B, et al. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009; 31(10):744–9.
- 要望 12) McIntyre J, et al. I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9481):205–10.
- 要望 13) Mpimbaza A, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121(1):e58–e64.
- 要望 14) McMullan J, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17(6):575–82.
- 要望 15) Lahat E, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321(7253):83–6.
- 要望 16) Scott RC, et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9153):623–6.
- 要望 17) Mahmoudian T, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5(2):253–5.
- 要望 18) Friedman JN, et al. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatric Child Health* 2011; 11:91-97.
- 要望 19) Lee J, et al. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. *BC Medical Journal* 2011; 53(6):279-285.
- 要望 20) Fisgin T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: Prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17:123-126.
- 要望 21) Appleton R, et al. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2008; (3): CD001905.

- 要望 22) Children and Infant with Seizures – Acute Management. Policy Directive 2009\_065 (Review Date 16-Oct-2014) NSW Department of Health
- 要望 23) The Royal Children`s Hospital Melbourne Clinical Practice Guideline
- 要望 24) APLS Australia 2012. The Practical Approach 5th Edition, March 2012.  
[http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Afebrile\\_Seizures/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Afebrile_Seizures/)
- 要望 25) Tonekaboni SH, et al. A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children. Iran J Pediatr. 2012; 22:303-308.
- 要望 26) Ashrafi MR, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. Eur J paediatr Neurol. 2010; 14:434-438.
- 要望 27) Muchohi SN, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(4):529-38.
- 要望 28) Schwagmeier R, et al. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. Br J Clin Pharmacol 1998; 46(3):203-6.
- 要望 29) 前垣 義弘. けいれん重積・群発に対する midazolam 口腔粘膜投与. 脳と発達 2004;36(2):155-7.
- 要望 30) 九鬼 一郎. 小児てんかんのけいれん重積に対する midazolam 点鼻投与の有効性と薬物動態に関する検討. 脳と発達 2010;42(1):34-36
- 要望 31) Brigo F, et al. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Epilepsy Behav 2015. pii: S1525-5050(15)00090-6.[Epub ahead of print]
- 要望 32) 浜野 晋一郎. ミダゾラムの小児けいれん重積症における臨床的有用性. 埼玉小児医療センター医学誌.2003; 20(2):199-205.
- 要望 33) Garnock-Jones KP. Oromucosal midazolam: a review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. Paediatr Drugs 2012;14(4):251-61.
- 要望 34) Graves RC, et al. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. Am Fam Physician 2012;85(2):149-53.
- 要望 35) Lagae L, et al. Clinical practice: the treatment of acute convulsive seizures in children. Eur J Pediatr 2011;170(4):413-8.
- 要望 36) Lagae L. Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. Epileptic disord. 2014; 16(suppl 1):44-48.
- 要望 37) Northamptonshir healthcare(NHS) Guidleine for emergency rescue medication in the treatment of prolonged seizures and convulsive status epilepticus for

adults and children

- 要望 38) 山内 秀雄. 小児のけいれん重積状態への緊急対応 (総説) . 小児科. 2014;55(6): 947-56
- 要望 39) 服部 英司. けいれんに関する知識, けいれん重積の治療ガイドライン (解説/特集) . 小児内科, 2011; 43(3):400-04.
- 要望 40) 伊東 昌弘. ピンポイント小児医療, けいれん・意識障害への救急対応ミダゾラムの使い方と注意点. 小児内科. 2014; 46(9):1169-71.
- 要望 41) 辻 健史. けいれん重積・群発, けいれん重積の緊急対応. 小児科学レクチャー. 2012; 2(4):715-20.
- 要望 42) 大澤 真木子. 治療 てんかん (けいれん) 重積状態の治療. Modern Physician. 2012; 32(3):345-55.
- 要望 43) Lee DC, et al. A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe. Health Economics Review 2014; 12:4-6.

## 2) 企業見解－参考文献

- 企業 1) WG Status Epilepticus. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993; 270:854-859
- 企業 2) Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. Am Fam Physician. 2003; 68(3):469-76.
- 企業 3) Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. Clin Pediatr (Phila). 2005; 44(9):771-6.
- 企業 4) Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, et al. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. Brain Dev. 2003; 25(4):275-8.
- 企業 5) European Medicines Agency, EMA/662938/2011, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Buccolam, midazolam. Procedure No.: EMEA/H/C/002267
- 企業 6) ミダフレッサ静注 0.1% (ミダゾラム), 第 2 部, 2.5 臨床に関する概括評価. 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価
- 企業 7) Lee D, Gladwell D, Batty AJ, et al. The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam(®)) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited. Paediatr Drugs. 2013; 15(2):151-62.
- 企業 8) 吉川 秀人. 小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法. In : 厚生労働省科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業), 「小児のけいれん重積に対する薬

物療法のエビデンスに関する臨床研究」(H14 - 小児 - 004) , 分担研究報告.  
2005;29 - 32.

企業 9) 大澤 真木子, 林 北見. けいれん重積症, 発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について (後方視的多施設共同研究, 第 1 編けいれん重積症に対する効果と治療上の課題. In : 厚生労働省科学研究 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 平成 14 年度研究報告書研究課題「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」, 2004:42 - 48.

企業 10) ミダフレッサ静注 0.1% (ミダゾラム) 第 2 部, 2.5 臨床に関する概括評価.  
2.5.4 有効性の概括評価. 2.5.5 安全性の概括評価

企業 11) 萩野谷 和裕. けいれん重積治療中死亡例の検討. In : 厚生労働省科学研究 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 平成 14 年度研究報告書研究課題「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究報告書」, 2002:49 - 52.

企業 12) 皆川 公夫, 渡邊 年秀. 小児けいれん重積状態に対するミダゾラム有効血中濃度の検討. In : 厚生労働省科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業), 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」(H14 - 小児 - 004, 分担研究報告. 2005;23 - 28.