


未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>学会 (学会名； 日本小児神経学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>患者団体 (患者団体名；</p> <p>1. ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP</p> <p>2. 公益社団法人 日本てんかん協会</p> <p>3. cdk15japan らぶはんず (cdk15遺伝子変異症候群患者家族会)</p> <p>4. しゃぼん玉の会(ドラベ症候群の患者及びその家族の会))</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Midazolam (ミダゾラム)</p>
	<p>販売名</p>	<p>BUCCOLAM oromucosal solution</p>
	<p>会社名</p>	<p>ViroPharma Limited</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本てんかん学会。 (選定理由) てんかん重積状態の非静脈経由治療薬として</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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 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、</p>

	<p>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が可能とする。</p>	
<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>小児に関する要望</p>	 <p>頬粘膜と下部歯肉の間に投与する</p>
<p>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。)</p>	<p>約 7000 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 0～14 歳人口が 約 1600 万人（平成 27 年度人口統計より）とすると年間約 6720 人の初発てんかん重積患者が存在する¹⁾。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。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患) (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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。けいれんが長く</p>	

るものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）

続くほど成長期の脳へ非可逆的な損傷を与えて、重篤な後遺症を残す。またけいれんが長時間抑止できないと次第に呼吸状態、心血管系にも影響はおよび、30分以上続いた症例では死亡率は高く、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。

2013年の人口動態調査においては、てんかんを死因とする報告が638例、てんかん重積状態を死因とする報告が138例報告されていることから、毎年、難治性てんかんの発作による多くの死者が生じていることが明らかである

2. 医療上の有用性

イ 欧米など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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

てんかん重積状態に対するミダゾラム静注薬の有用性は欧米では古くから報告されており、国内においても長年静注薬が適応外使用されていた。そのため本邦のてんかん重積状態のガイドラインにおいても第二選択薬としてあげられていた^{2,3)}が、静脈内投与に関しては、ミダゾラム静注薬(ミダフレッサ)が2013年にてんかん重積状態への適応が認可された。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 2010³⁾においては、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)、小児においては、本要望薬剤であるミダゾラム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認可され、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⁴⁾。わが国では、ジアゼパム坐薬が保険適応をうけ長年家庭で使用可能であるが、これは座薬挿入後の血中濃度の上昇が遅く、しかも、全身けいれんを起こしている児の下着をはずして坐剤を挿入することは必ずしも容易ではない。現在、てんかん重積状態の患者が病院搬送された際の病院収容時間は全国平均39.6分であり実際に病院で処置が行われるまでには50分要するといわれている。さらに、小児の血管確保は容易ではなく、成人のようにすぐに病院に到着すれば静脈注射によるけいれん頓挫が可能とも限らない。一方でミダゾラムバツカル製剤が使用可能になると、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。すなわち、上述の長時間のてんかん発作による脳症や後遺症、命に関わるリスクを軽減できる。欧米において既存薬でよく使用されているジアゼパム注腸薬との比較では同等な有効性がすでに米国で成人において検証済みであり、安全性はジアゼパム注腸に勝った⁵⁾。

備考	<p>てんかん重積状態 元々は30分以上持続するけいれんとされていたが、最近は欧米で見直されてきており^{6,7)}、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分以上とでは予後は変わらない⁸⁾。</p> <p>添付文書あり (4.ドルミカム添付文書)</p>

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	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での承認内容]		
(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	BUCCOLAM (ViroPharma Limited)
		効能・効果	急性及び持続性けいれん発作
用法・用量		頬粘膜投与 通常、生後3月から18歳まで小児における、遷延する痙攣発作に対して、年齢に応じてミダゾラム2.5mg(生後3月から1歳)、5.0mg(1歳から5歳)、7.5mg(5歳から10歳)、10mg(10歳から18歳)のいずれかを、ゆっくりと頬粘膜(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。 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ヵ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	

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、該当国に			る。	
		備考	添付文書あり (1. 英国添付文書)	
	独国	販売名 (企業名)	BUCCOLAM (ViroPharma Limited)	
		効能・効果	英国と同様	
		用法・用量	英国と同様	
		備考	添付文書あり (2. 独国添付文書)	
	仏国	販売名 (企業名)	BUCCOLAM (ViroPharma Limited)	
		効能・効果	英国と同様	
		用法・用量	英国と同様	
		備考	添付文書あり (3. 仏国製品説明書)	
	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、該当国に	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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に下線)		
米	ガイ ド ラ イ ン 名	9. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management using GRADE methodology. Shah MI et al. Prehospital Emergency Care 2014;18(Suppl 1):15-24 10. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Brophy GM et al. Neurocriti Care 2012;17:3-23		
	効 能 ・ 効 果 (ま たは 効 能 ・ 効 果 に 関 連 の 記 載	効能・効果 1. 小児の病院前けいれん治療プロトコールとして、小児けいれん重積の第一選択肢として、 非静脈ルート (non-IV) による薬剤投与を推奨する。(エビデンスの質：中等度 推奨の度合い：強い) 病院前けいれん抑制のためにジアゼパムの注腸より、ミダゾラムの経頬粘膜投与をより推奨する。(エビデンスの質：低い 推奨の度合い：強い) ミダゾラムの経頬粘膜、経鼻粘膜、筋注投与の推奨は、その有効性デ		

<p>チェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p>箇所)</p>	<p>ータと両親あるいは プロバイダーが注腸投与よりこれらの投与経路をより望むことに基づいている。ミダゾラム の経頬粘膜投与を支持する有効性データが最も多い。 いくつかの報告では、発作抑制までに要する時間を静注と代替経路とで比較している。ベ ンゾジアゼピン投与は静注のほうが投与から効果発現までに要する時間はより短い、非静 脈経路からの投与と比較して、静脈確保に多くの時間を要する。そのため、治療決断から発 作収束までの時間は非静脈経路によるほうが同等かより短い時間となることを示している。こ れは、特にミダゾラムを筋注、経鼻粘膜、経頬粘膜投与する場合に示されている。 2. 多くの抗てんかん薬がけいれん重積症に対する第一選択薬として研究されてきたが、エビ デンスの高い専門家のコンセンサスは、ベンゾジアゼピンが緊急治療の第一選択薬である。 静脈ルートからの投与が望ましいが、経静脈投与が困難な場合には筋注、注腸、経鼻粘膜、 経頬粘膜から投与可能である。ミダゾラムは筋注、経鼻粘膜、経頬粘膜投与が用いられる。</p>
	<p>用法・用量 ・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>用法・用量 1. 患者治療アルゴリズムとして、救急治療チームの到着時にけいれんが続いている場合、血 糖値を測定し 60mg/dl 以上であれば、ミダゾラム 0.2mg/kg を経頬粘膜、筋注または経鼻粘膜 として投与する。発作の遷延または再発の場合、静脈ラインが確保されていない場合は再 度ミダゾラムの経頬粘膜、筋注または経鼻粘膜投与を行う。 2. 経頬粘膜投与時には 0.5mg/kg を、経鼻腔粘膜投与時には 0.2mg/kg を、最大投与量 10mg で 使用する。重篤な副反応としては、呼吸抑制、血圧低下が生じうる。</p>
	<p>ガイドライン</p>	<p>11. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized control trial. Brain Dev.</p>

	<p>の根 拠論 文</p>	<p>2009;31(10):744-9.</p> <p>12. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara 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.</p> <p>13. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. 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.</p> <p>14. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. 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.</p> <p>15. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomized study. BMJ. 2000;321(7253):83-6.</p> <p>16. Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet. 1999;353(9153):623-6.</p> <p>17. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. Epilepsy Behav. 2004;5(2):253-5.</p>
	<p>備 考</p>	
<p>英 国</p>	<p>ガ イ ド ラ イ ン 名</p>	
	<p>効</p>	

Ⅲ－④－3

		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	

Ⅲ－④－3

		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	<p>ガイドライン名</p> <p>18. Friedman JN et al. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. Paediatric Child Health 2011;11:91-97</p> <p>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</p>
	効 能 ・効 果	<p>効能・効果</p> <p>1. Canadian Paediatric Society の Acute Care Committee から出されたガイドライン。 病 院前治療は地域の実情によって治療選択肢は異なるが、ロラゼパム経類</p>

	<p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>粘膜あるいは注腸、</p> <p>ミダゾラム経頬粘膜あるいは経鼻粘膜、ジアゼパム注腸が選択肢に含まれている。 静脈ルートが確保できない場合、ミダゾラムの経頬粘膜あるいは経鼻粘膜投与が第一選択肢とする</p> <p>報告がある。</p> <p>2. ベンゾジアゼピン系薬剤は即効性であり、けいれん重積症治療の第一選択肢である。 ミダゾラムは即効性の水溶性ベンゾジアゼピンであり、経静脈的に投与でき、また、経鼻または経頬粘膜投与で迅速に吸収される。 いくつかの研究により、急性けいれん発作を起した小児において、ミダゾラムの経頬粘膜または経鼻投与はジアゼパムの注腸より有効であることが示されている。</p>
	<p>用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>用法・用量</p> <p>迅速な静脈ルートが確保できない場合、ミダゾラム経頬粘膜投与 (0.5mg/kg, max 10mg) 又は経鼻 (0.2mg/kg, max 10mg) 又はジアゼパム注腸 (0.5mg/kg, max 10mg)。 ベンゾジアゼピンは5分後に再度投与できる。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>13. 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;17:575-582.</p> <p>15. Lahat E et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: Prospective randomised study. BMJ 2000;321:83-86.</p> <p>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.</p> <p>21. Appleton Ret al. Drug management for acute tonic-clonic</p>

		convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD001905.
	備考	
豪州	ガイドライン名	<p>22. Children and Infant with Seizures - Acute Management. Policy Directive 2009_065 (Review Date 16-Oct-2014) NSW Department of Health</p> <p>23. The Royal Children`s Hospital Melbourne Clinical Practice Guideline</p> <p>24. APLS Australia 2012. The Practical Approach 5th Edition, March 2012. http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Afebrile_Seizures/</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>1. ミダゾラムは望ましい投与ルート（経頬粘膜と注腸の比較）と有効性の点で、静脈ルートが確保される前の第一選択肢としてジアゼパムに替わるものとされている。ミダゾラムは当初難治性けいれん重積状態に対する第二選択肢とされていたが、0.1-0.3mg/kg 静注後1分以内に、また筋注後5-10分で多くの発作が抑制されるきわめて高い有効なことが示されている。NSW Ambulance Service はミダゾラム点鼻と筋注をけいれん重積症の第一選択肢としている。ミダゾラムの経頬粘膜投与はジアゼパム注腸と比較してより有効であることが示されている。</p> <p>2. けいれん発作が持続している、あるいは発症時期が確認されていない場合、治療アルゴリズムと薬剤用量を参照して積極的に治療すべきである。これは、家族やパラメディックによる病院到着前のベンゾジアゼピン系薬剤投与を含む。</p>
	用法・用量 (ま	1. ミダゾラム経頬粘膜投与の至適用量は明確にされていない。McIntyreの報告で0.5mg/kgの単回投与は呼吸抑制のリスクを最小限にすることが示されている。既存のガイドラインに示されているより少ない0.3mg/kgは5分後に再投与することが許容される。

	たは 用 法・ 用 量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	2. ミダゾラム 経頬粘膜 0.3mg/kg (Max 10mg) 点鼻 0.2-0.5mg/kg (max 10mg) ¹¹⁾
	ガイ ドラ イン の 根 拠 論 文	12. McIntyre Lancet 2005;366:205-210
	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>

2015年4月8日PubMedにより検索を行った。midazolam, randomized control study, epilepsy では2000年を最古に19文献が検索されたが該当する小児の非経静脈投与製剤を扱っていたのが2文献のみであった。そこで、検索用語をmidazolam, buccal, epilepsy と変更し2015年以前の文献をすべて検索したところ、71文献が得られた。この中から英文雑誌の入手可能な小児に関連する論文23文献を選択し、内容を確認して無作為化比較試験であるものを上記を含み4編選択した。さらに23編の論文の中で引用されている Randomized Control Trial に該当する論文を1文献追加し、比較試験との記載のみであり無作為かどうか不明の1文献も追加した。また薬物動態に関する論文はbuccal, midazolam, pharmacokineticus で検索したところ7文献あり、そのうち唯一小児を扱った1編と、入手可能な成人の文献1編を選択した。国内における臨床試験等については医学中央雑誌によって検索したが、エビデンスのある論文は2文献のみであり（これも後方視的症例検討であり比較コントロール試験ではない）、海外の文献をメタアナリシスした和文を覗くとハンドサーチで加えた総説である。

<海外における臨床試験等>

1) [無作為化比較試験]2007年から2008年にテヘランの1つの小児病院で実施されたランダム化比較試験。6か月から14歳までの92例についてミダゾラム頬粘膜投与（32例）とジアゼパム静注（60例）の効果を比較した。ミダゾラム群では68.8%が、ジアゼパム群では70%が10分以内に発作収束した。投与開

始から発作収束までに要した時間に有意差はなかった。両群に重大な有害事象を認めなかった。ミダゾラム頬粘膜投与は発作抑制においてジアゼパム静注と同等の有効性と安全性を示した。

(Tonekaboni SH et al. Iran J Pediatr. 2012²⁵⁾)

2) [無作為化比較試験] 小児科に来院した 120 症例の痙攣発作に対する経静脈投与のジアゼパム (0.3mg/kg) と頬粘膜投与のミダゾラム (0.2mg/kg) の効果を比較した無作為化臨床比較試験。年齢内訳は 1 歳以下 64 人 (53.3%) 2 歳から 5 歳 24 人 (20.2%) 6 歳から 12 歳 32 人 (26.7%) であった。5 分以内に痙攣発作を止めた割合は、それぞれ 93.3% と 85% で統計学的有意差を認めなかった ($p=0.142$)。痙攣発作時からコントロールするまでに要した時間は、有意に頬粘膜投与のミダゾラム群で短かったが ($p=0.004$)、これはジアゼパムを経静脈投与するまでに時間を要したためと考えられた。投与後 10 分以内に呼吸抑制、中枢抑制、心拍減弱、無呼吸等の副反応を認めた症例はいなかった。死亡例もなし。2 群間に副反応に関する有意な差は認められず、経静脈投与するためのルートが確保されていない場合には、頬粘膜投与のミダゾラムが代替的に第一選択薬となりうることが示唆された (Talukdar B, Brain Dev. 2009¹¹⁾)。

3) [無作為化比較試験] ウガンダにおける 330 名の生後 3 月から 12 歳までの小児において、遷延する痙攣発作に対して注腸投与のジアゼパムと頬粘膜投与のミダゾラムの有効性と安全性を比較した単純盲検の無作為化臨床試験。10 分以内の痙攣コントロールの治療失敗率は、それぞれ 43.0%、30.3% とミダゾラム群で低かった。痙攣発作の原因としてはマラリアが最も多かったが、非マラリア症例に限った 10 分以内の痙攣コントロールの治療失敗率は、それぞれ 55.9%、26.5% とさらにミダゾラム群で低かった。両治療群で呼吸抑制の発生頻度は稀であった。頬粘膜投与のミダゾラムは注腸投与のジアゼパムと比較して、安全にかつより効果的にウガンダ人の小児における痙攣発作を治療しえた (Mpimbaza A, Pediatrics. 2008¹³⁾)。

4) [無作為化比較試験] 生後 7 ヶ月から 15 歳 (中央値 3 歳) の小児における発熱性痙攣発作の緊急治療で、注腸投与のジアゼパムと口腔内投与のミダゾラムの安全性と有用性を比較した他施設無作為化比較試験。投与量は年齢によって 2.5-10.0mg を使用。同意が得られた 177 名の患者における 219 事例に対する、痙攣発作開始後 10 分以内の発作コントロールと 1 時間以内の呼吸抑制がない治療成功率を評価した。結果、治療成功率は、それぞれ 27%、56% と、ミダゾラム投与群で約 3 割、治療成功率が高く、初回の発作に限った評価でも同様の結果であった。呼吸抑制の発生率はミダゾラム 5%、ジアゼパム 6% であり、2 群間に差はなく、ロジスティック回帰分析を用いて、施設、年齢、てんかんの診断、抗てんかん薬、前治療、治療前の発作時間で補正した結果においても、

頬粘膜投与のミダゾラムが注腸投与のジアゼパムよりも治療効果が高かった。
(McIntyre J, Lancet. 2005¹²⁾)

5) [無作為化比較試験] 重症てんかん小児患者 224 人 (5 歳から 22 歳) が生活する居住施設で、42 名 (5 歳-19 歳) の患者からあらかじめ同意をとり、5 分以上持続する痙攣発作に対して無作為に注腸投与の液状ジアゼパムと口腔内投与の液状ミダゾラムを使用して、安全性と有用性を比較した。発作が 10 分以上持続する場合には、主治医により追加治療が実施された。看護師が治療を開始するために診療を開始してからの経過時間、治療を開始してからの痙攣発作が止まるまでの時間、呼吸循環器系への合併症を有効性の指標とした。発作コントロール率は、それぞれ 59% (23/39 機会)、75% (30/40 機会) と口腔内投与のミダゾラム群で高かった ($p=0.16$)。看護師が到着してから薬剤投与までの時間は約 2 分で、薬剤投与から発作コントロールまでの時間は 2 群間で差は見られなかった。臨床的に重大な呼吸循環器系の合併症は認めなかった。平均血圧低下はミダゾラムが 11mg Hg、ジアゼパムが 6mHg、酸素飽和度の平均は両群ともに 97%を保ち、最低はミダゾラム投与例の 93%であった。頬粘膜投与のミダゾラムは看護師や介護職員にも普遍的に受け入れ可能であった。これらのことから、頬粘膜投与のミダゾラムは急性期てんかん発作の治療方法として、少なくとも注腸投与のジアゼパムと同等以上の効果があり、頬粘膜投与はより社会的に受け入れられやすく、簡便であることから、医療機関外での長時間持続する痙攣発作の治療としてより好ましいと考えられる。(Scott RC, Lancet. 1999¹⁶⁾)

6) [比較試験] 3か月から12歳までの98例について、ミダゾラム頬粘膜投与 (0.3-0.5mg/kg) とジアゼパム注腸 (0.5mg/kg) とを比較した。ミダゾラム群の100%、ジアゼパム群の82%が5分以内に発作収束した。投与開始から収束までに要した時間は有意に短かった ($p < 0.001$)。両群ともに呼吸抑制の副作用はみられなかった。ミダゾラム群の家族の94%は治療とその投与法に満足と回答したが、ジアゼパム群では14%であり、ミダゾラム頬粘膜投与は有意に家族の受け入れが良好であった ($p < 0.001$)。ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム注腸と同等の効果を得られ、また、静脈ルートが確保しがたい状況において、小児の遷延する発作治療においてより簡便である。2007年から2008年にテヘランの2つの小児病院において実施された。研究デザインは記されていない。(Ashrafi MR et al. Eur J paediatr Neurol 2010²⁶⁾)

7) [薬物動態試験] ミダゾラムの静脈内投与、筋肉注射、頬粘膜投与の臨床薬物動態に関する検討。33 人 (年齢 6 ヶ月~13 歳) の重症マラリアで 5 分以上持続する痙攣発作に対して、0.3mg/kg のミダゾラムを上記 3 つの経路 (それぞれ、13 人、12 人、8 人) で投与し、投与後 6 時間までのミダゾラムと代謝物で

ある 1'-hydroxymidazolam の血中濃度を比較した。結果、Cmax はそれぞれ、481 (258-616), 253 (96-696) and 186 (64-394) ng/ml、静脈内投与、筋肉注射、頬粘膜投与の最大血中濃度に達するまでの時間は 10 (5-15), 15 (5-60) and 10 (5-40) 分だった。薬物動態の指標となる AUC (濃度曲線下面積) と 95%信頼区間の範囲は、それぞれ 596 (327, 865), 608 (353, 864) and 518 (294, 741) ng/ml・h だった。ミダゾラム 1 回投与による発作停止率は、100, 75, 63%で、呼吸抑制をそれぞれ 1, 1, 2 名 (合計 12%) に認めた。この率は他の報告よりかなり高く、痙攣の重篤度にも影響されていると考えた。また死亡例が 4 例認められたが、ミダゾラム投与 24 時間以降であり、投与との関連性は無いと考えた。推奨量のミダゾラムにより迅速に血中濃度の上昇を認め、医療機関外では筋肉注射、頬粘膜投与がより実践的であるが、投与経路による用量調整によって治療結果が改善する可能性がある。

(Muchohi SN, et al, 2008²⁷⁾)

8) [薬物動態試験] 8 名の若く健康なボランティア (22 歳~30 歳; 平均 25.9 歳) において、5mg のミダゾラムを経静脈と頬粘膜投与後の血中濃度から薬物動態を調査。頬粘膜投与の調査は経静脈投与の調査 1 週間後に実施した。血中濃度測定のための採血は、投与後 8 時間実施した。頬粘膜投与による最大血中濃度は 55.91 (35.6-77.9) ng/ml で、投与後約 30 (15-90) 分を要した。経静脈投与後の AUC (濃度曲線下面積) は 15016 ng/ml・min で、頬粘膜後の AUC 11191 ng/ml・min であったため、生体利用率は 74.5%と推計された。頬粘膜投与のミダゾラムは、高い生体利用率を持ち、安定的な血中濃度の上昇を得られることから、投与経路の利点から臨床応用が期待される。(小児の薬物動態試験を扱った論文は他に見つからなかった。)

(Schwagmeier R, 1998²⁸⁾)

<日本における臨床試験等^{*}>

1) 難治性てんかんで痙攣重積発作もしくは群発発作を繰り返し、ジアゼパム坐薬が無効あるいは効果不十分な症例 5 例に文書で同意を取得し、ミダゾラムの頬粘膜投与を試みた臨床試験報告。1 回の投与量を 0.1-0.2mg/kg とし、ミダゾラムは注射製剤をアンプルからシリンジでニュキ取り、ガラス片等を濾過した後キャップ付き陽気に移し替えて病棟あるいは自宅で冷蔵保存した。重積発作の 2 例では 10 分以内に発作コントロールが可能であった。痙攣群発を示す 3 例においては、2 例で発作コントロール不能、1 例で効果不明であった。無効の 2 例はいずれも乳児重症ミオクロニーてんかんであり、うち 1 例はミダゾラムの持続静注投与が有効であった。有効無効を問わず副作用は認めなかった。(前垣義弘, 脳と発達, 2004²⁹⁾)

2) けいれん重積発作の既往があり、ジアゼパム投与（静脈もしくは坐薬投与）が無効であった症例を対象とし、小児てんかんのけいれん重積に対するミダゾラム点鼻投与の有効性と薬物動態を検討した。点鼻投与はミダゾラム静注薬であるドルミカムを原液のまま1mlシリンジで薬液を吸い（ミダゾラムとして5mg含有）、必要量を半量ずる鼻腔内に投与した。投与量は0.1-0.3mg/kgを目安に血管確保が困難な場合に追加投与した。その結果、14例32機会が該当症例となった。ミダゾラム点鼻投与は有効性が高く（完全に痙攣が止まった率65%）、速効性（平均5.7分）があり、投与量（平均0.26mg/kg）では、副作用としては口腔内分泌過多を2機会認めたのみであり、呼吸抑制は認めず安全性が確認できた。経時的な濃度測定が可能であった症例では、10分以内に急速な血中濃度の上昇が認められた。投与方法が簡単で安全に使用できるため、小児救急現場において有用な手段と考えられた。

（九鬼一郎，脳と発達，2009³⁰⁾）

※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

2008年のCochrane reviewによれば頬粘膜投与のミダゾラムは56%の患者で急性の強直間代けいれんをコントロールしたのに対し、直腸経由のジアゼパムでは27%の患者の発作コントロールにとどまり、前者の方が有用であったので静脈経路が確保できない場合の第一選択はミダゾラムの経頬粘膜投与である。（Appleton R et al. Cochrane Database Syst Rev 2008²¹⁾）

メタ・アナリシス

1. 1950年から2009年の英文文献で5分以上続く小児及び成人のけいれんにおける非経静脈的ミダゾラム投与（頬、鼻）と静脈内または非経静脈的ジアゼパム投与の比較をメタアナリシスした結果、6文献774例が解析に値し（randomized control study）全例が小児のけいれんであった。

結果

- 1) 全ての経路でミダゾラムはジアゼパムに発作抑制率で勝った
- 2) 3つの文献628人の比較で頬粘膜投与のミダゾラムは直腸投与のジアゼパムに勝った
- 3) 頬粘膜投与のミダゾラムによる発作抑制までの時間は経静脈的ジアゼパム投与と同等であり、投与開始までにかかる時間は後者より早かった
- 4) 副作用は呼吸抑制0.7%のみであり、ジアゼパムより少なかった。

（McMullan J, Acad Emerg Med. 2010¹⁴⁾）

2. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)とMEDLINEを用いて注腸投与のジアゼパムと経静脈投与以外のミダゾラムに関する無作為化比較試験を検索した、メタ・アナリシスの系統的総説。19の研究における

アゼパムよりも、社会的に受け入れられやすい投与方法であり、薬剤吸収データがより予測しやすい等、いくつかの有利な点があることから、経静脈投与以外の治療が求められる環境で、小児の急性痙攣発作に対する第一選択薬であると断言できる。(Garnock-Jones KP, Paediatr Drugs. 2012³³⁾)

6) [総説]繰り返す熱性痙攣の予防に対して、継続的な抗てんかん薬の内服は一般に推奨されないが、発熱に伴う難治性の痙攣発作に対しては、経静脈投与のロラゼパムと頬粘膜投与のミダゾラムが第一選択薬となる。

(Graves RC, Am Fam Physician. 2012³⁴⁾)

7) [総説]致死率を低下させ、合併症を減らすためには、長時間持続するけいれん発作の適切な早期治療が重要である。医療機関を受診する前のベンゾジアゼピン系薬剤による治療が一般的であり、経腸投与のジアゼパムが頻回に実施されているが、経口投与や鼻腔粘膜投与のミダゾラムやロラゼパムがより一般的になっている。また経口粘膜投与はより簡便で高い効果を発揮するため、より好ましい方法である。小児のてんかん治療における治療方針において、痙攣発作に対する緊急治療の方針は重要な課題である。そのような方針は患児の両親や介護者に具体的に指導、教育される必要がある。

(Lagae L, Eur J Pediatr. 2011³⁵⁾)

8) [総説]小児の持続性痙攣発作に対するベンゾジアゼピンの使用についてまとめた。静注投与の第一選択薬として、今昔をとわず認められているが、家庭や学校等病院到着前の緊急治療としては使用出来ない。そこで最近注腸、頬粘膜、鼻粘膜からの投与の利便性、安全性が注目されている。注腸は社会的に困難なことが多く、頬粘膜、鼻粘膜投与が望ましいが、現在のところの集計ではミダゾラムの投与が第一選択されている。

(Lagae L, Epileptic disorder. 2014³⁶⁾)

(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) UpToDate®

Management of convulsive status epilepticus in children

Author

Angus Wilfong, MD

This topic last updated: Mar 17, 2015.

Overview of the treatment of seizures and epileptic syndromes in children

Author

Angus Wilfong, MD

This topic last updated: Mar 13, 2015.

Ⅲ－④－3

小児における発作遷延場合、抗てんかん薬は静注で投与するが、病院救急部への搬送に要する時間、静脈ルートの確保に要する時間のために治療開始が遅れることが余儀なくされる。そのため、注腸、頬粘膜、鼻粘膜、舌下などの経粘膜投与の選択機会が増えている。経粘膜投与はより迅速な発作抑制が可能で、家庭や救急現場で使用出来るためより早期の治療開始が可能となる。

ジアゼパムで大規模の経験が集積されているが、ミダゾラムの頬粘膜投与がそれと同等の有効性と安全性を示すことが認められるようになった。

ジアゼパム注腸は遷延するまたは頻発する発作の救急治療において、静脈ルートが容易には確保できない場合の第一選択肢である。また、家庭における遷延する発作、反復する熱性痙攣の治療となる。

ミダゾラムの頬粘膜投与はジアゼパム注腸より有効で、静脈ルートが確保できる前の病院救急部での初期治療として勧められる。救急現場で非医療者が使用可能な製剤認可されれば、病院前治療の第一選択肢となると思われる。

ミダゾラム経頬粘膜投与 0.2mg/kg 最大 10mg

McIntyre J et al. Lancet 2005¹²⁾

McMullan J et al. Acad Emerg Med. 2010¹⁴⁾

<日本における教科書等>

1) 下記、(5)における本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態を参照のこと。

(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) Northamptonshire healthcare (NHS) Guideline for emergency rescue medication in the treatment of prolonged seizures and convulsive status epilepticus for adults and children³⁷⁾.

NHSのガイドライン; 頬粘膜経由のミダゾラム投与を直腸経由のジアゼパムよりも推奨している。頬粘膜は直腸粘膜同様に血流豊富であり、直接血液内に吸収される。しかも患者に苦痛を与えず、2-5分で効果を発揮し、2時間の短い半減期で体内に長く残らない。患者を横臥させることなく投与できる。そこで放置すれば30分以上のてんかん重積状態に発展すると考えられる5分以上けいれんの続く小児に舌の歯茎と頬粘膜の間に投与する。これに対してジアゼパムの直腸投与はそちらをより好む人またはブッコラムが入手困難な時に限ると明記されている。

只、投与には使用する前に医師または訓練を受けた専門看護師によるトレーニングを受けること。

2) Treating prolonged or repeated seizures and convulsive status epilepticus. (National Institute for Health and Care Excellence, United

Kingdom. 2015)

地域社会で1時間に3回以上繰り返す又は5分以上遷延する全身性強直間代発作に対しては、緊急治療を要する。過去に遷延する又は繰り返す痙攣発作の病歴がある小児患者にだけ処方される頬粘膜投与のミダゾラムが第一選択薬となる。ジアゼパムの使用がより望ましい患者や頬粘膜投与のミダゾラムが使用できない場合には、注腸投与のジアゼパムが用いられる。既に経静脈投与のためのルートが確保されていて、蘇生に必要な設備が利用可能であれば、経静脈投与のロラゼパムが用いられる。

3) カナダ、British Columbia のガイドライン：5分以上続く小児のけいれんの場合には全ててんかん重積状態としての治療が必要であり、その第一選択剤はロラゼパムの静注であるが、ラインの確保が困難な場合は、頬粘膜からまたは鼻粘膜からのミダゾラム投与または直腸からのジアゼパム投与が第一選択である。(Lee J et al. GBCMJ 2011²⁰⁾)

下記フォローチャート添付

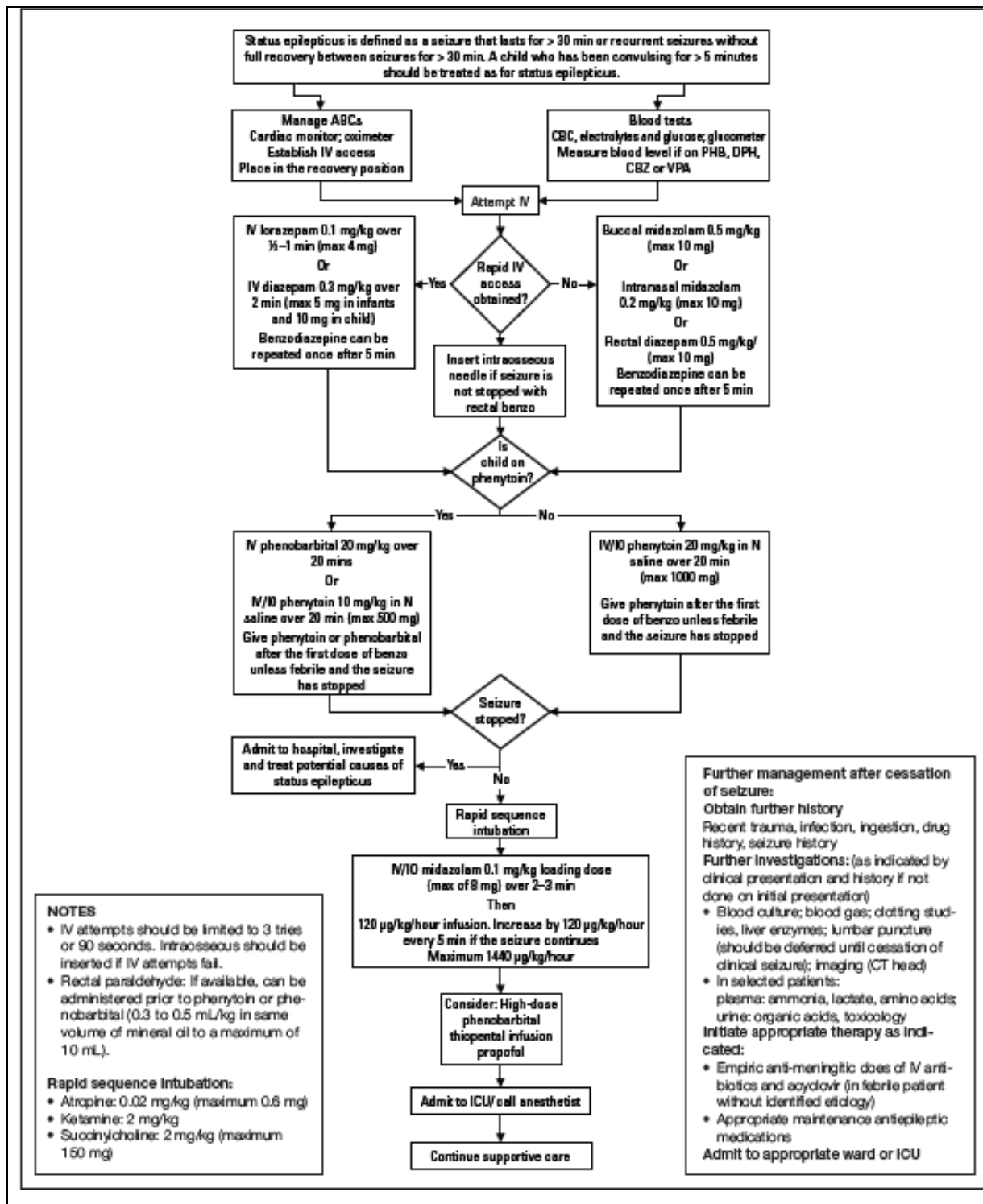
<日本におけるガイドライン等>

下記のガイドラインは両者ともに血管確保が困難な場合として注射薬のミダゾラムの点鼻または口腔内投与を推奨しているが、用法として適応外使用である。しかも注射薬としてミダフレッサの保険適応が通ったため、ミダゾラム自体の使用が困難である（ミダフレッサは濃度が低いために狭粘膜投与に適さない）

1) てんかん治療ガイドライン 第8章 てんかん重積状態（日本神経学会. 2010³⁾)

てんかん重積状態に対して静脈確保ができない場合には、ジアゼパム注射液(0.2-0.5mg/kg, 最大 10-30mg)の注腸、小児の場合は、ミダゾラム注射液(0.3mg/kg, 最大 10mg)の口腔・鼻腔内投与も推奨される（注腸・筋注も可）。

2) 大澤真木子ら小児内科 2006²⁾



(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) 小児のけいれん重積状態への救急対応（総説）（小児科．2014³⁵⁾

けいれん発作は5分以上継続する遷延状態になると、自然消退しにくくなるため薬物による治療的介入が必要となる。ミダゾラムの点鼻投与（0.5mg/kg：ドルミカムとして1ml/kg）、頬粘膜投与（0.2mg/kg：ドルミカムとして0.4ml/kg）、

は静脈確保前の治療としてエビデンスが高い。いずれの治療も危惧される呼吸抑制等の副反応はまれである。これに対して既存のジアゼパム座薬は血中濃度が有効域に達するまでに15-30分かかるので来院後にけいれんを速やかに停止させる目的としては不適切である。(総説であり、具体的症例蓄積ではない)

2) 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, 2011³⁶⁾)

初期治療には、ジアゼパム静注(0.3-0.5mg/kg)、ミダゾラム静注(0.1mg/kg-0.3mg/kg)に続いて、フェニトイン、フェノバルビタールを用いる。血管確保できない場合の初期治療には、ミダゾラムの鼻腔内/頬粘膜投与(0.3mg/kg)もしくはジアゼパム注腸(0.5mg/kg)が有効である。ミダゾラムの静注では一回投与で56.6%, 持続投与を含めると64.5%の有効率である。(この文献には安全性は述べていない。)

3) 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, 2014³⁷⁾)

ジアゼパム無効時のけいれんに対し、ミダゾラムの静注(0.3mg/kg)は有効で、セカンドラインで使用される薬剤である。静注困難時にはミダゾラムの口腔内・鼻腔内投与(0.1-0.3mg/kg)でも可能である。この場合はミダゾラム注射薬(10mg/2ml)を1mlのシリンジで吸い、鼻腔では両側に半量ずつ投与する。養育者が鼻腔・口腔に投与する事も可能である。10分以内に効果が認められる。重大な副作用の頻度は不明であるが、ミダゾラム投与時は呼吸・循環管理に注意し、救急蘇生剤を準備しておくこと、さらに持続投与時には継続的なモニター管理が必要である。(総説であり、具体的症例蓄積ではない)

4) けいれん重積・群発 けいれん重積の救急対応(小児科学レクチャー, 2012³⁸⁾)

薬剤治療の第一選択薬は、ジアゼパムの静注である。ジアゼパム静注で頓挫できない場合、ミダゾラム静注、フェノバルビタール静注、ホスフェニトイン静注などを行う。静脈ルートが確保できない場合、ミダゾラムの鼻腔・口腔投与(0.3mg/kg)、筋注、ジアゼパム静注用の注腸(0.5mg/kg)を行う。呼吸抑制に注意する。(総説であり、具体的症例蓄積ではない)

5) 治療 てんかん(けいれん)重積状態の治療(modern Physician, 2012³⁹⁾)

てんかん(けいれん)重積状態は、乳幼児と高齢者に多い。原因は多用で有り、予後は、基本的に原疾患に左右され、治療に際しては複雑な要因が関与するので絶対的方法はない。けいれん発作が長く続くほど止まりにくくなり、その後の脳の発達に影響する。EUでは2011年9月にミダゾラムの口腔内投与が認められた。わが国でも早急な開発・承認が待ち望まれる。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 難治性てんかんや熱性痙攣重積症のような急性の長時間痙攣発作に対して、頬粘膜に投与するためのミダゾラム製剤は、より簡便かつ短時間で薬剤の投与が可能であり、その効能・効果は国際的にも第一選択薬として認められている。特に痙攣発作の発達途上の脳に与える悪影響は大きく緊急かつ速やかに発作を屯坐する必要がある。そのためには長時間の痙攣発作が予想される小児に対しては家庭で初期治療がなされる必要がある(病院までの搬送時間や処置に対する時間を鑑みて)。また幼小児においては痙攣発作中の静脈確保が容易ならざることも多く、その場合の初期治療としても必要性が高い。要望されたミダゾラムの頬粘膜投与の代替薬として国際的に使用される、ジアゼパム注射液の注腸投与は、現在、国内で医薬品医療機器等法での承認がない使用方法である。国内で承認された製剤であるジアゼパム坐薬は速効性がないため、目前の痙攣発作に対する有効性は乏しい。

そのような国内の状況下において、ミダゾラムの頬粘膜投与については、多数の臨床比較試験等の結果から、経静脈投与以外の方法で使用されるジアゼパムの注腸投与等、その他の既存の薬剤と比較して、より優れた効能・効果を有していることから、要望の妥当性は高い。

<要望用法・用量について>

1) 要望にあるミダゾラムの頬粘膜からの投与用法は、経静脈的投与が困難な場合の痙攣発作に対する薬剤の投与方法であり、多くの臨床試験の結果に鑑みれば、薬剤の吸収、安全性、効果発現までの時間の短縮の観点から、最も適切な用法であると考えられる。要望の容量は、年齢から推定される体重に準じて設定されており、安全に使用が可能とされる 0.5mg/kg を超えないと考えられることから妥当な容量であると考えられる。また、薬剤投与によって稀に呼吸抑制等の副反応が生じるリスクが生じるが、同薬剤を投与しないことで生じる、持続する痙攣発作による生命、合併症、医療資源、精神的負担等への影響は、投与による副反応のリスクと比して著しく重いと考えられること等から、要望の用法・容量の妥当性は高い。

<臨床的位置づけについて>

1) 難治性てんかん患者や熱性痙攣重積症等、痙攣発作のコントロールが困難な患者に対して、本要望の製剤を使用することにより、より簡便かつ効果的に痙攣発作を止めることが可能になると考えられる。本製剤を患者の自宅等で使用することができれば、患者の生命、神経学的予後やその家族・介護者の生活の質を向上させるのみならず、発作時の救急外来受診の頻度を低減し、かつ救急医療の負担を軽減すること等による、医療費の抑制効果も期待できる。実際に海外の文献で buccolam によるコストカットの報告がある⁴⁰⁾。また、医療機

関内外を問わず、本製剤により、より短時間に痙攣発作をコントロールすることが可能になると考えられ、患者の痙攣発作により生じうる脳症等の重篤な合併症を減らし、患者の予後を改善することが可能となることから、社会全体に対する意義も大きいと考えられる。

また、ミダゾラムが第3種向精神薬に指定されていることから、上記のように医療機関外で本製剤を使用するために、難治性てんかん等の本製剤を必要とする患者が適切な場所で簡便に使用できるよう、現在の薬剤に対する取扱い方法について、必要に応じて、整理を行うことが望ましい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ミダゾラム静注薬ミダフレッサのてんかん重積状態への効果安全性の治験が実施され承認されている。

また口腔内、鼻粘膜投与については、文献に列挙したように、国内ではすでに既存のミダゾラム注射薬（商品名；ドルミカムなど）を適応外使用しての成績調査が多数存在し、口腔内投与用に開発された本製剤は外国のエビデンスにより有効性・安全性が現在のジアゼパム坐薬より優れているので、本邦での公知申請御願ひします。

5. 備考

本邦において、同一成分で剤形違いの「ドルミカム注射液 10mg」が麻酔前投薬として承認されている。また、同一成分で濃度が薄く剤形違いの「ミダフレッサ静注 0.1%」がてんかん重積状態治療薬として承認されている。
添付文書あり（4.ドルミカム添付文書、5.ミダフレッサ添付文書）

ドラベ症候群患者会 Dravet Syndrome JPからの追記

本要望書は学会と患者家族会がともに科学的知見に基づき、点鼻または頬粘膜投与が可能なミダゾラム製剤の承認を求めるものであるが、本要望書とは別に患者会の意見として、下記の点を可能な限り考慮していただくことを求めたい。

・難治性重症てんかんに苦しむ患者にできるだけ広い範囲の年齢で製剤使用を承認すること。

（欧州では適用が18歳未満であるが、18歳以上であっても治療困難な状況が続いている事があるため）

・製剤が社会生活において広く利用が可能となるように、安全性が確認できる範囲で、本剤を使用できる職種や範囲に制限を設けないこと。

（保育・教育施設、デイサービス、ヘルパー等での現在のジアゼパム坐剤と同様に使用して頂くため）

6. 参考文献一覧

- 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.
- 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 38:236-243, 2006
- 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
- 4) European medicines agency, committee for medicinal products for human use (CHMP) EMA/662938/2011 Assessment report Buccolam
- 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.
- 6) Shinanar S et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49:659-64
- 7) Wasterlain CG et al.: Definition and classification of status epilepticus. *Status epilepticus: mechanisms and management*. The MIT Press 2006 ; 11-16
- 8) Fernandez IS et al. Comparison of risk factors for pediatric convulsive status epilepticus when defined as seizures >5 min versus seizures >30 min. *Seizure* 2014;23:692-698.
- 9) Shah MI et al. Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management using GRADE methodology. *Prehospital Emergency Care* 2014;18(Suppl 1):15-24.
- 10) Brophy GM et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocriti Care* 2012;17:3-23.
- 11) Talukdar B et al. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized control trial. *Brain Dev* 2009;31(10):744-9.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 16) Scott RC et al Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):623-6.
- 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.
- 18) Friedman JN et al. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatric Child Health* 2011;11:91-97.
- 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.
- 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.
- 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.

- 22) Children and Infant with Seizures - Acute Management. Policy Directive 2009_065 (Review Date 16-Oct-2014) NSW Department of Health
- 23) The Royal Children`s Hospital Melbourne Clinical Practice Guideline
- 24) APLS Australia 2012. The Practical Approach 5th Edition, March 2012. http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Afebrile_Seizures/
- 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.
- 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.
- 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.
- 28) Schwagmeier R et al. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. Br J Clin Pharmacol 1998;46(3):203-6.
- 29) 前垣義弘. けいれん重積・群発に対する midazolam 頬粘膜投与. 脳と発達 2004;36(2):155-7.
- 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
- 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]
- 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. 2004;20(2):199-205.
- 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.

34) Graves RC et al. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. Am Fam Physician 2012;85(2):149-53.

35) Lagae L et al. Clinical practice: the treatment of acute convulsive seizures in children. Eur J Pediatr 2011;170(4):413-8.

36) Lagae L. Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. Epileptic disord. 2014;16(suppl 1)44-48.

37) Northamptonshir healthcare(NHS) Guidleine for emergency rescue medication in the treatment of prolonged seizures and convulsive status epilepticus for adults and children

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.

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.

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.

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.

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.

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.