

の有用性	別添2 (ウ) ②の該当性 について	本邦で脳性麻痺に適応のある経口筋弛緩薬の有効性と比し、A型ボツリヌス毒素の治療成績は、有意に優れた有効性を示している。すなわち短期に尖足姿勢は消失し、踵が床に着地した姿勢がとれるようになり、歩行も改善する。
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	本邦でA型ボツリヌス毒素の治療が広範に行なわれることにより、脳性麻痺児の歩行機能は有意に改善する。すなわち短下肢装具、歩行器や車椅子の必要頻度や整形外科的手術頻度は減少する。
<p>評価理由</p> <p>現在、小児脳性麻痺における下肢痙縮を十分に軽減できる治療はなく、その予後は不良である。すなわち自立歩行の困難と足関節拘縮による尖足変形が多くの場合にみられる。A型ボツリヌス毒素の治療が施行されれば下肢痙縮は改善され、尖足変形は大幅に軽減させることができる。理学療法や下肢補装具の装着も治療後にはより順調に行われるようになり、約半数の障害児は比較的早い時期に安定した自立歩行の獲得が可能となる。よって身体障害者手帳2級を要する小児脳性麻痺児の比率は減少し、また整形外科的手術件数も大幅に減少することが期待できる（論文別表8）。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
5. 優先度	有効成分中の	1 位

<p>6. 参考 情報</p>	<p>A型ボツリヌス毒素療法の安全性は高く、2004年 Naumann らによる検証報告にでも確認されている。すなわち 2003 年までの様々な疾患におけるランダム化コントロール試験の報告を検証したところ、副作用出現は治療 1425 例での約 25%に対しコントロール 884 例では約 10%であったこと、その内容は軽度から中等度の一時的かつ局所的なもので作用機序に関連したものであったこと、全身的な副作用の事例はなかったことなどが報告されている。脳性麻痺小児に限った報告では、2003年 Bakheit が欧州 17 センター 758 症例の 1594 治療における安全性が報告されている（論文別表 9 - 10）。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">別表</span>に記載願います。</p>
<p>7. 連絡 先</p>	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本小児神経学会、大澤真木子、東京女子医科大学小児科（〒162-8666 新宿区河田町 8 - 1、Tel: 03-3353-8111、Fax: 03-5379-1440、E-mail: <a href="mailto:mosawa@ped.twmu.ac.jp">mosawa@ped.twmu.ac.jp</a>）</p> <p>（日本小児神経学会、根津敦夫、横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科（〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57、Tel: 045-261-5656、Fax: 045-243-3886、E-mail: <a href="mailto:anezu@urahp.yokohama-cu.ac.jp">anezu@urahp.yokohama-cu.ac.jp</a>））</p>

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy	Flett PJ et al.	J Pediatr Child Health 1999; 35: 71-77.		小児20症例に対しランダム化コント ロール試験を行い、有意な歩行改 善、下肢変形の改善をみた。	欧州各国での脳性麻痺下肢痙縮に対 する小児投与に関する承認の根拠と なった文献。
2	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemium muscle in patients with	Sutherland DH et al.	Gait Posture 1999; 10: 1- 9.		小児20症例に対しランダム化コント ロール試験を行い、有意な歩行改 善、下肢変形の改善をみた。	欧州各国での脳性麻痺下肢痙縮に対 する小児投与に関する承認の根拠と なった文献。
3	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Botulinum toxin A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial.	Koman LA et al.	J Pediatr Orthop 2000; 20: 108-115.		米国において114小児にランダム 化二重盲検プラセボ試験を行い、有 意な歩行の改善をみた。	脳性麻痺下肢痙縮に対する小児投与 の有用性を示した文献。
4	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy.	Ubhi T et al.	Arch Dis Child 2000; 83: 481-7.		英国において小児40症例にランダム 化2重盲検コントロール試験を行い、 有意な歩行の改善をみた。	欧州各国での脳性麻痺下肢痙縮に対 する小児投与に関する承認の根拠と なった文献。
5	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy.	Cosgrove AP et al.	Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-396.		オープンラベル試験を小児26症例 に対し行い、痙縮、関節可動域、歩 行機能の有意な改善をみた。	欧州各国での脳性麻痺下肢痙縮に対 する小児投与に関する承認の根拠と なった文献。
6	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Medium-term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin A in the management of spasticity in cerebral palsy.	Boyd RN et al.	Eur J Neurol 1999; 6: s37-45.		197小児にオープンラベル試験を行 い、有意に歩行機能の改善をみた。	欧州各国での脳性麻痺下肢痙縮に対 する小児投与に関する承認の根拠と なった文献。

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
7	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial.	Koman LA et al.	Pediatrics 2001; 108: 1062-71.		米国の9センターで計207小児に多施設オープンラベル試験(欧州で承認された用法・用量を用いた)を行い、1年以上の有効性の持続と安全性を認めた。	脳性麻痺下肢痙縮に対する小児投与の有用性を示した文献。
8	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy.	Molenaers G et al.	J Bone Joint Surg 2006; 88: 161-170.		後方視的に、理学療法だけの場合とボツリヌス毒素の治療を加えた場合における7歳までの手術施行例を示した。手術施行頻度は25から10%に減少した。	ボツリヌス毒素治療にともなう脳性麻痺の長期的予後の改善を示している。
9	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment center.	Bakheit AMO	Eur J Neurol 2003; 10: 415-419.		欧州17施設における758名の小児に対する1594治療について検証。安全性と効果について後方視的に確認した。	欧州での90年代後半からの治療成績を総括した報告で、小児脳性麻痺の歩行機能改善に対する有用性と安全性を報告したものの。
10	日本小 児神経 学会	ボトック ス	A型ボツリヌ ス毒素	Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis.	Naumann M et al.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 981-990.		2003年までの様々なボツリヌス毒素治療のランダム化コントロール試験を検証し、その安全性を確認した。	ボツリヌス毒素治療の安全性を文献的に追試し確認したものである。

## 2. けいれん重積症に対するミダゾラムの有用性

### 要旨

けいれん重積症は小児科領域において頻度の高い救急疾患である。現在、日本でけいれん治療が適応症として認められ、一般的に使用されている静注製剤は、第1選択がジアゼパム（以下 DZP と略）、第2選択がフェニトイン（以下 PHT と略）、これらの治療が無効で発作の持続する、または発作の反復する状態に対して超短時間作用型バルビツレートであるペントバルビタール（以下 PTB と略）、またはチオペンタール、チアミラールを第3選択とすることが一般的である。それぞれの発作に対する「有効性」は高いことが知られているが、一方で、けいれん重積症治療薬に求められる「速効性」、「持続性」、「安全性」の点では一長一短である。臨床現場での「使用しやすさ」も含めたこの5つの要素を満たし、より安全に、より効果的に発作治療を行うことのできる薬剤が求められている。

諸外国のけいれん重積症治療ガイドラインをみても、1990年代はじめまでは DZP、PHT、PTB に加えて、フェノバルビタール（以下 PB と略）静注が第2選択として取り上げられていた。その後、DZP の代わりにロラゼパム、PHT の代わりにフォスフェニトインを選択薬剤とするものが主流になっている<sup>2)</sup>。ミダゾラム（以下 MDL と略）を取り上げているガイドラインもあるが、その位置づけは医療機関到着前に点鼻や舌下投与で有効性を期待するものと、他剤無効例での選択肢としてである<sup>3)</sup>。難治性の症例に対する選択肢は PB が半数で、その他として PTB、MDL、プロポフォル、バルプロ酸の静注が挙げられている。PB（静注用）、ロラゼパム（静注）、フォスフェニトイン、バルプロ酸（静注）は現在のところ、いずれも日本に導入されていない。また、プロポフォルはけいれん治療の適応がない。

日本では1990年代後半からけいれん重積症、けいれん発作頻発状態に対する治療目的でミダゾラムを選択する施設が増加している。しかし、この薬剤はけいれん治療が適応症と認められておらず、適応外使用医薬品（off-label use）である。

MDL がけいれん重積症の治療選択肢として議論されるのは、諸外国の標準治療となっているロラゼパム、フォスフェニトインが使用できないという、日本の特殊な事情である。しかし、一方ではそれぞれの薬理学的特性から判断すると、MDL はロラゼパム＋フォスフェニトインという治療手順と比較しても、決して遜色のない治療法である。その薬用量、有効性、安全性について十分な情報を集積することによって、日本における標準的治療法となる可能性も示唆される。

## 1) けいれん重積症治療薬の薬理学的作用と問題点

けいれん重積症では遷延する発作によって呼吸が抑制され、低酸素状態が持続している。急性脳炎・脳症、血糖・電解質代謝障害など、原因疾患による身体への影響も考慮すべき要因である。重積症治療は速やかに発作を止め、再発を防止するとともに、呼吸・循環動態に対する影響を最小限にとどめるように配慮する必要がある。

日本で第1選択薬とされるDZPは速効性で有効性も高いが、水溶性でないために持続点滴静注は困難であり、半減期も短いため発作抑制効果が持続しない問題点がある。発作再発予防には引き続きPHTを静注する必要がある。呼吸抑制や血圧低下など循環動態への影響がある。PHTは不整脈をきたす恐れがあり、急速静注は禁忌である。また、血管痛が強いため、10数分かけて緩徐に静注する必要がある。効果発現には20-30分かかるとされている。半減期が長いため効果は持続するが、一方で調節性がよくない。静脈炎を起こしやすいために、乳幼児では反復使用するには静脈確保が困難となる。鎮静、催眠作用がないため、脳炎など意識の評価が必要な病態では有用である。PTBは速効性で、そのけいれん抑制効果は強力であり、持続点滴静注も可能である。一方、静脈麻酔薬であり、呼吸抑制、血圧低下作用が強く、気管内挿管・補助呼吸や昇圧剤による支持療法が必要となることが多い。このように、適応の認められている薬剤においても、個々の使用に当たって留意すべき問題は多い。

諸外国で第1選択とされているロラゼパムはDZPと同じベンゾジアゼピン系薬剤であるが、効果はほぼ同等かそれ以上とされている。DZPと比較して半減期が長く、発作抑制効果が持続する利点がある。フォスフェニトインはPHTをリン酸エステル化した誘導体で、静注後に体内で代謝されてPHTとなる。有効性、不整脈や血圧への影響は同等とされている。水溶性で血管刺激性が低く、PHTより速い速度で静注可能であるのが利点である。

MDLは1980年代後半に抗けいれん作用について報告された。日本での適応症は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静」であり、けいれん治療は適応外使用にあたる。ベンゾジアゼピン系薬剤であり、その抗けいれん作用の機序はベンゾジアゼピン受容体に作用し、GABA受容体でのGABA親和性が増すことで、間接的にGABAの抑制作用を増強させる、とされている。水溶性であり、血管刺激性の強い添加物がないため、急速静注と持続静注が可能である。体内の生理的pHでは脂溶性となるため脳内移行も速やかであり、作用は速効性である。半減期は短いため静注後、持続静注中止後の効果消退は速やかである。副作用として呼吸抑制や血圧低下も報告されており、添付文書では気管内挿管を前提として慎重に呼吸、心拍、血圧のモニター下に使用することが記載されている。

## 2) ミダゾラムの有効性と安全性

MDL のけいれん重積症治療に関する報告は、メタ分析 1 編、DZP との比較対象研究 1 編、前方視的オープン試験 1 編、後方視的症例研究 9 編である。 Gilbert ら<sup>4)</sup> のメタ分析では DZP、PB、PHT に対して抵抗性の難治性全身性けいれん重積症に対して、DZP、MDL、PTB、イソフルレン、およびチオペンタールを比較検討している。有効率は DZP が 86%、他の 4 剤は 100%であった。 MDL の死亡率は 0%で、他の 4 剤と比較して低かった。 Singhi ら<sup>5)</sup> の急性脳炎などを対象とした比較試験では、MDL の有効性は DZP と同等であったが、発作再燃と死亡率が高かった。 その他の症例報告<sup>6)-12)</sup> ではおおむね 75-100%の有効性が報告されている。鎮静催眠作用があるが、通常の用量では持続静注の間も意識は保たれ、経口摂取も可能であることも多い。昏睡レベルまで意識水準を抑制することを目標とした場合を除くと、呼吸抑制や血圧低下は軽度であった。一般的な bolus 静注量は 0.15-0.2mg/kg、持続静注量は 0.1-0.3mg/kg/hr であった。有効血中濃度に言及した論文はない。

副作用については呼吸抑制のために気管内挿管、呼吸管理を要した症例もあるが、MDL との因果関係について明確に言及したものはない。添付文書の記載によれば、呼吸抑制、血圧低下、不整脈などの重篤な副作用以外に、悪心・嘔吐などの消化器症状、興奮、せん妄、めまいなどの神経症状、長期使用後の離脱症状などが挙げられている。

## 3) ミダゾラム使用の問題点と課題

文献検討によって、MDL のけいれん治療における有効性は明らかである。 DZP、PHT が無効の症例についても一定の有効性が認められている。 また、副作用についても添付文書に記載された範囲であり、けいれん重積症という全身状態不良な状態においても、注意深い支持療法の下に安全に使用できている。 このように、経験的には MDL の有用性は明らかである。

## 参考文献

1. 厚生労働科学研究「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」、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。平成14年度総括・分担研究報告書。主任研究者 大澤真木子
2. Treiman DM: Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 34(suppl 5):S17-S23, 1993
3. Allderedge BK: Status epilepticus. *Antiepileptic Drugs* (ed 5). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2002, pp160-168
4. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 14:602-609, 1999
5. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 17:106-110, 2000
6. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 21:991-994, 1993
7. Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 76:445-448, 1997
8. Lohr Jr A, Werneck LC. Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. *Arch Neuropsychiatr* 58:282-287, 2000
9. Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 22:239-242, 2000
10. 浜野晋一郎、田中学、望月美佳、杉山延喜、衛藤義勝：小児けいれん重積症に対するmidazolam治療の臨床的検討。 *脳と発達* 35:304-309, 2003
11. 皆川公夫、渡邊年秀：小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間のmidazolam静脈治療成績の検討。 *脳と発達* 35:484-490, 2003
12. 吉川秀人、山崎佐和子：小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討。 *てんかん研究* 22:180-185, 2004



要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要  ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	ドルミカム注 (ミダゾラム注射液)
	関係企業	アステラス製薬株式会社 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社
	剤型・規格	注射液・ ミダゾラム 10mg/2mL
	効能・効果	麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静、 <u>小児けいれん重積症</u>
	用法・用量	(1) 麻酔前投薬：成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋注。 (2) 全身麻酔の導入及び維持：成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静注し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加 (増減)。静注する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に (1 分以上の時間をかけて) 注射。 (3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静：a. 導入：初回投与は、成人にはミダゾラム 0.03 mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静注。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06 mg/kg まで。必要に応じて、0.03 mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30 mg/kg まで。 b. 維持：成人には 0.03 ～0.06 mg/kg/時から持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減。(0.03～0.18 mg/kg/時が推奨) <u>(4) 小児けいれん重積症：0.15mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静注する。必要があれば呼吸抑制等に十分注意しながら 0.3mg/kg まで追加投与。その後患者の状態をみて 0.05～0.10mg/kg/時で持続静注。</u> なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法及び小児けいれん重積の程度に応じて適宜増減する <u>〔「小児への投与」の項参照〕</u> 。
対象年齢	新生児を除く乳児、幼児又は小児	
その他	「小児等への投与」 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない(3) 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。(4) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあ	

	その他	り、より頻繁な観察が必要である。(5)低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。(6)乳・幼児において、不随意運動が発現した例が報告されている。
	別添1の類型	2)(イ)①及び4)
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	米国 成人での承認 有 承認年月日 1985年12月 (小児での承認 有 承認年月日 1996年12月) スイス 成人での承認 有 承認年月日 1982年9月
	販売名	Versed (米国)、Dormicum (スイス、ドイツなど)
	関係企業名	F. Hoffmann-La Roche Ltd、 Basel、 Switzerland
	剤型・規格	注射液・(米国) 5mg/1 mL、15mg/3mL など
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・術前の鎮静/抗不安/健忘の目的で筋注ないし静注</li> <li>・診断、治療、若しくは内視鏡検査(気管支鏡検査法、胃鏡検査、膀胱鏡、冠動脈造影法、心カテーテル、腫瘍に関する手技、放射線手技、裂傷縫合他)のための処置における鎮静/抗不安/健忘を目的として、単独又は他の中枢抑制薬と併用して処置前及び処置中に静注</li> <li>・全身麻酔の導入を目的として、他の麻酔薬の投与前に静注。麻酔を前投薬すると、比較的狭い用量範囲内で短時間のうちに、麻酔導入が得られる。ミダゾラム注は、笑気(亜酸化窒素)及び酸素による麻酔の補助剤としても使用できる(バランス麻酔)。</li> <li>・全身麻酔の一環として、又は救急医療において気管内挿管、人工呼吸下の鎮静を目的に持続静注。</li> </ul>
	用法・用量	<p>小児患者：小児では一般に成人より高用量を必要とする。幼児(6歳未満)では年長児より多い用量(mg/kg)が必要であり、より頻繁なモニタリングが必要である。肥満の小児では理想体重で用量を算出すべきである。オピオイドやその他の鎮静剤と併用する場合、呼吸抑制、気道閉塞、低換気のリスクが高まる。小児に本剤を投与する開業医は、状況に応じて適切な鎮静法の専門的ガイドラインを理解し、遵守する必要がある。</p> <p>(間歇的静注)</p> <p>1. 生後6ヶ月未満：挿管していない6ヶ月未満の小児に対する使用経験は少ない。生理学的特性が新生児から小児にいつ移行す</p>

<p>用法・用量 (つづき)</p>	<p>るのか明確でないため、推奨用量は不明である。生後6ヶ月未満の小児では特に気道閉塞や低換気に陥るリスクが高いため、慎重な観察の下、効果をみながら少量ずつ増量すべきである。</p> <p>2. 生後6ヶ月から5歳：初回投与量0.05-0.1mg/kg。目的とする鎮静段階まで達するのに必要な総量は0.6mg/kg未満であり、通常6mgは超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気のリスクがある。</p> <p>3. 6歳から12歳：初回投与量は0.025-0.05mg/kg。目的とする鎮静段階まで達するのに必要な総投与量は0.4mg/kg未満であり、通常10mgは超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気のリスクがある。</p> <p>4. 12歳から16歳：成人と同様に投与してよい。高用量では鎮静の遷延が起こりうる。この年齢層では成人より高用量を必要となることがあるが、総投与量は通常10mgを超えることはない。オピオイドやミダゾラムを含む他の鎮静剤が前投薬として使用されている場合には減量して使用すべきである。リスクの高い患者若しくは衰弱している小児では併用薬の有無に拘わらず、より低用量を使用すべきである。</p> <p>(持続静注)</p> <p>気管内挿管下での鎮静の導入には0.05-0.2mg/kgを2-3分かけて投与し、必要な効果が得られる。(急速静注は行わないこと) 効果を持続させるために、持続静注を行ってもよい。気管内挿管で、自発呼吸のできる患者において行われている。オピオイド等他の中枢神経抑制薬を併用している場合には補助呼吸を行うことが推奨される。薬物動態学的パラメータと臨床経験から、持続静注は0.06-0.12mg/kg/hrで開始すべきである(1~2μg/kg/min)。静注速度は、必要に応じて、およそ25%の割合で増減でき、目的とする鎮静レベルの増強若しくは維持するために追加の静注を行ってもよい。定期的に標準的なスケールを用いて疼痛/鎮静レベルを判定することが推奨される。エリスロマイシンその他のP450 3A4酵素活性抑制薬剤を使用している場合、肝機能障害、低心拍出量を合併する場合、新生児では代謝が遅延することがある。重症患者(特にオピオイド併用)またはミダゾラムを急速静注した場合には低血圧がみられることがある。循環動態が悪化する小児では、負荷用量は少量ずつ増量し、低血圧などの循環動態の不安定化(例えば、低血圧)を慎重に観察すべきである。これらの患者では呼吸抑制のリスクが高く、呼吸数と酸素飽和度の慎重な観察が必要である。</p>
------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>用法・用量 (つづき)</p>	<p>(新生児) 集中治療における鎮静・持続静注：気管内挿管下における未熟児または新生児の薬物動態学的パラメータと臨床経験から、32週未満では0.03mg/kg/hr (0.5μg/kg/min)、32週以降では0.06mg/kg/hrで持続静注を開始する。新生児では静注負荷は行うべきでない。治療血中濃度を得るには最初の数時間はむしろ、持続静注をより速い速度で行う。特に24時間を過ぎた後は蓄積を少なくするためにより少量を使用するように、静注量は頻回に慎重に評価すべきである。これはベンジルアルコールの代謝物に関連した有害作用を避けるために特に重要である。重症の未熟児、新生児(特にフェンタニル併用の場合)やミダゾラムの急速静注時には低血圧を来すことがある。無呼吸のリスクが高まるため、気管内挿管をしていない未熟児または超未熟児例では厳重な注意が必要である。</p>
<p>対象年齢</p>		<p>新生児、乳児、幼児、小児、成人</p>
<p>その他</p>		<p>副作用 小児に静注した場合に以下の副作用の文献報告がある。酸素飽和度低下4.6%、無呼吸2.8%、低血圧2.7%、逆説的反応2.0%、吃逆1.2%、けいれん様症状1.1%、眼振1.1%。気道に関連した反応の多くは、他の中枢神経抑制薬を併用した場合、またミダゾラムが単一の鎮静薬として使用されていない場合にみられている。</p>

<p>3. 有用性を示すエビデンスについて</p>	<p>別添2 (ア) ①の該当性について</p>	<p>該当性なし アメリカ、スイスなどで承認されているが、効能にけいれん重積症はない。</p>
	<p>別添2 (ア) ②の該当性について</p>	<p>該当性あり 多くの教科書、総説、ガイドラインに標準的治療法として記載されている。</p>

現時点まで得られているエビデンスについて

ミダゾラム治療に関するエビデンスは多くが後方視的症例報告である。教科書にも、後方視的臨床研究では有効性が認められているとしてロラゼパム、フォスフェニトイン、ペントバルビタールなどの一般的治療で抑制されない場合に、プロポフォールとならんで選択を考慮すべき薬剤であると記載されている<sup>1, 2)</sup>。Tasker<sup>3)</sup>はジアゼパムの反復静注やフェニトインあるいはペントバルビタールの静注を行うプロトコルでは時間がかかりすぎるとして、ミダゾラムを中心としたプロトコルを提唱している。Holmesら<sup>4)</sup>は、ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ペントバルビタールとミダゾラムを比較し、2剤とも発作抑制に有効であるが、低血圧、覚醒遅延、肺炎合併などの有害事象合併がペントバルビタールでは高いため、ミダゾラムの有用性が高いと報告している。Pellockら<sup>5)</sup>は、ジアゼパム、ロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ミダゾラムは有効性が期待でき、小児の難治性けいれん重積症治療の有用な選択肢であると報告した。Riveraら<sup>6)</sup>は、ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインが無効であった24例の小児のけいれん重積症に対して、前方視的にミダゾラム静注を試み、全例で有効であり呼吸循環動態に重大な影響はなかった。Koulら<sup>7)</sup>は20例のけいれん重積症(12例は多剤に抵抗性)に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究では19例で有効であり、有害事象は認められなかった。Igartuaら<sup>8)</sup>は8例(内7例は急性症候性)の難治性けいれん重積症に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究では7例で有効であり、重大な有害事象は認められなかった。本邦においても皆川ら<sup>9)</sup>、浜野ら<sup>10, 11)</sup>、吉川ら<sup>12)</sup>の報告があり、有効率は72.4-85.2%であり重大な副作用は報告されていない。厚生労働省研究班での多施設後方視的調査<sup>13)</sup>でも64.5%に有効であった。その他にも多くの有効性、安全性を示す報告がされている<sup>14, 15, 16)</sup>。

また臨床的にジアゼパムとミダゾラムの静注治療効果を比較した報告ではけいれん抑制効果に有意な差は認めないとするものもあるが<sup>17)</sup>、メタ分析ではジアゼパムはミダゾラムおよびバルビタール静注治療より効果が劣ると報告されている<sup>15)</sup>。また、ミダゾラムによる呼吸抑制などの副作用の少なさも報告されている<sup>11, 12, 16)</sup>。その他の報告においてもミダゾラムはジアゼパムより有効かつ安全であることが報告されており、第一選択薬としてはジアゼパムよりミダゾラムのほうがふさわしいという報告が多い<sup>11, 12, 15, 18, 19)</sup>。

根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当性あり けいれん重積症は生命に関わる重大な救急疾患である。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当性あり けいれん重積症は、脳障害を高率に残し重度の神経後遺症をきたす
	別添2 (イ) ③の該当性 について	該当性あり てんかん発作、熱性痙攣でも重積状態となることがあり、後遺症を残さないが日常生活において発作がおきるか予知できないため、大きな不安を抱きながら生活しなければならない。
	<p>評価理由</p> <p>小児けいれん重積症はそれ自体も脳障害を高率に残す重篤な疾患であるが、その基礎疾患として急性脳炎・脳症、化膿性髄膜炎、先天性代謝異常症、難治性てんかんなどを有していることが多く、緊急にけいれんをとめることが急務である。治療は生命に関わることもあり、保険適応外であっても薬理学的によりけいれんに有効で安全であることが知られているミダゾラムが頻用されているのが実態である。小児けいれん重積症に速やかにミダゾラムが使用されることにより、人工呼吸管理などの集中治療の頻度を減少させ、後遺症の発生も低下できると期待される。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		
4. (2) 小児科領 域におけ る医療上	別添2 (ウ) ①の該当性 について	該当性なし ジアゼパム、フェニトイン、バルビタールなどの既存の治療法は存在する。

の有用性	別添2 (ウ) ②の該当性 について	該当性あり 欧米および本邦の臨床研究によりジアゼパム等の既存の治療法より効果的で安全であるという報告がされている。
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	該当性あり 論文および学会等の発表より小児けいれん重積症に対してミダゾラムは広範に使用されている。より安全に使用するために用法、用量を適正化する必要がある。
<p>評価理由</p> <p>日本でけいれん重積症に適応の認められている薬剤はジアゼパム、フェニトイン、ペントバルビタール、サイオペンタール、サイアミラールであるが、治療中に呼吸循環動態の有害事象が出現する例があり、治療中の全身管理に慎重を期す必要がある。また、それらに対して治療抵抗性の例もみられる。海外ではロラゼパム、フォスフェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、有効性が認められているが、日本では導入されていない。従って、臨床現場では有効性が高く、かつ安全性の高い他の選択肢が求められている。ミダゾラムはその要請に応えうるベンゾジアゼピン系薬剤であり、日常的に使用されているのが実情である。</p> <p>ミダゾラムは、抗けいれん作用がジアゼパムの2-3倍で、脂質親和性があり、速やかに脳内に達するため即効的である。また半減期が短く呼吸循環抑制もほとんどみられず、安全である。水溶性であるため持続静注を初め様々な投与方法が可能であり、速効性、強力性、安全性、持続性のいずれの観点からもすぐれた抗けいれん剤であるといえる。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
5. 優先度	有効成分中の 2 位	

6. 参考 情報	<p>過去に、西ドイツにおいて「てんかん重積状態の応急処置」（成人における緊急的な治療）という適応を取得していたが、EU統合に際して他の国の承認基準に適合していなかったため、薬剤に問題はなかったが承認を取り下げざるを得ない状況であった。その他の国ではすでにロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、新たにミダゾラムを承認申請する情勢ではなかったと推察される。</p> <p>アメリカでもFDAの承認が得られていないため、日本において新たに有効性、安全性のデータを集積する必要がある。けいれん重積症は救急事態であるので、プラセボ対象試験は行えない。</p> <p>従来から日本ではけいれん重積状態に対して第一次治療はジアゼパム静注、第二次治療にフェニトイン静注が行われ、これらが無効な場合には第三次治療としてバルビタールの静注あるいは持続静注が行われてきたが、最近ではロカインやミダゾラムの持続静注が行われることが多くなった。現在第一次治療に選択されているジアゼパムの1回量静注治療は速効性と強力性に優れるが、呼吸抑制など安全性に一部問題がある。また、効果持続時間が短いため2~3回反復静注投与する場合もあるが、漸次効果は減弱し、長時間のけいれん抑制効果を維持することができないなど、安全性と持続性に問題がある。第二次治療のフェニトインについては1回量静注後効果発現まで15-30分と速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、また不整脈など心毒性があり、安全性に問題がある。持続性に関しては、効果維持時間が12時間前後と比較的長い、希釈性が悪く持続静注ができないため数日間に及ぶ安定した効果を維持することは難しい。このように、わが国において従来から行われているけいれん重積状態の第一次治療および第二次治療には安全性と効果持続性に問題があり、とくに有効性の判定に30分以上かかる場合があるなど、理想的な治療方式とはなっていないと思われる。</p> <p>ミダゾラムは1975年に米国で開発され、1982年にスイスで承認、発売されたimidobenzodiazepine系薬剤で、日本では1988年から発売され、麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静に対して適応を有する。ミダゾラムはけいれん重積状態に対する適応は承認されていないが、けいれん重積状態治療薬に必要なけいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性を兼ね備え、さらに持続性については、半減期は短い持続静注治療により長時間安定した効果を維持持続できるので、薬理学的にきわめて優れた薬剤である。</p>
	根拠となる論文・試験については、 <b>別表</b> に記載願います。



学会名： 日本小児神経学会

医薬品名： ミタゾラム

7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p><u>学会名：日本小児神経学会</u></p> <p><u>担当者：大澤真木子、林 北見</u></p> <p><u>所属：東京女子医科大学小児科</u></p> <p><u>連絡先：</u></p> <p><u>住所 東京都新宿区河田町 8-1</u></p> <p><u>電話番号 03-3353-8112 内 37308</u></p> <p><u>FAX 番号 03-5379-1440</u></p> <p><u>E-mail mosawa@ped.twmu.ac.jp</u></p>
--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本小児神経学会	ドルミカム注射薬	ミダゾラム	Chapter 44 Status Epilepticus	Teiman DM	The Treatment of Epilepsy: practice, pp688-697, 3rd ed 2001		前方視的ランダム化比較試験による評価はないが、後方視的臨床研究では有効性が認められている、として Lorazepam, fosphenytoin, pentobarbitalなどの一般的な治療で抑制されない場合に、propofolとならんで選択を考慮すべき薬剤である。	けいれん重積の治療の一つである。の代表的教科書の一つである。
2	日本小児神経学会	ドルミカム注射薬	ミダゾラム	General principles :treatment of status epilepticus	Alledredge B. K.A	Antiepileptic Drugs . pp159 -168, 5 <sup>th</sup> ed 2002		けいれん重積症の第一選択薬としてベンゾジアゼピン系薬をあげ、midazolamの報告もあるが、むしろ点鼻、頬粘膜からの吸収がよいので、入院前の治療選択肢として有用である。	欧米での小児けいれん重積症の薬物治療の基準になっている教科書の記載。
3	日本小児神経学会	ドルミカム注射薬	ミダゾラム	Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus	Tasker CR	Arch Dis Child 1998;79:78-83		従来のジアゼパム、パラアルデヒド、フェニトイン、フェノバルビタールでは時間がかかりすぎるため。ロラゼパムまたはミダゾラムを第一選択とし、その後ミダゾラムの持続静注またはフェノバルビタールへという、ミダゾラム中心の治療方針を提唱。	本邦でのミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献、教科書で引用されている。
4	日本小児神経学会	ドルミカム注射薬	ミダゾラム	Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus	Holmes GL et al	Pediatr Neurol 1999; 20: 259-264		ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ペントバルビタールとミダゾラムを比較した。2剤とも発作抑制に有効であるが、低血圧、覚醒遅延、肺炎合併などの有害事象併発がペントバルビタールでは高いため、ミダゾラムの有用性が高い。	ミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献、教科書で引用されている。

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
5	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric patients	Pellock JM	L Child Neurol 1998;13: 581-587		ジアゼパム、ロラゼパム、 フェニトイン、フェノバルビ タン重積症に対して、従来はベ ントバルビタールか全身麻酔 治療が行われていた。これら は集中治療下に行う必要があ る。ミダゾラムはこのような 状態にも有効性が期待でき、 小児の難治性けいれん重積症 治療の有用な選択肢である。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献、教科 書で引用されている。
6	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Midazolam in the treatment of status epilepticus in children	Rivera R, et al.	Crit Care Med 1993;21:991 -994		ジアゼパム、フェノバルビ タール、フェニトインが無効 であった24例の小児のけい れん重積症に対して、前方視 的にミダゾラム静注を試み、 全例で有効であった。呼吸循 環動態に重大な影響はなかつ た。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献、教科 書で引用されている。
7	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus	Koul RL, et al	Arch Dis Child 1997;76: 445-448		20例のけいれん重積症(1 2例は多剤に抵抗性)に対し てミダゾラム静注を行った後 方視的研究。19例で有効で あり、有害事象は認められな かった。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献、教科 書で引用されている。
8	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Midazolam coma for refractory status epilepticus in children	Igartua J et al	Crit Care Med. 1999;27:198 2-1985		8例(内7例は急性症候性) の難治性けいれん重積症に対 してミダゾラム静注を行った 後方視的研究。7例で有効で あり、重大な有害事象は認め られなかった。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献、教科 書で引用されている。

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
9	日本小児神経学会	ドルミカム注射液 薬	ミダゾラム	小児のけいれん重積およびけいれん頻発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討	皆川公夫、他	脳と発達 2003;35:484-490		45例、82機会のけいれん重積症およびけいれん群発に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究。有効率は全体で85.4%、てんかん群で86.4%、急性症候性で82.6%、重積例で89.7%、群発例で75.0%であった。ミダゾラムに関連する副反応は喘鳴2機会と軽度呼吸抑制1機会のみであった。	本邦でのミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献で引用されている。
10	日本小児神経学会	ドルミカム注射液 薬	ミダゾラム	小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討重症症に対するmidazolam治療の臨床的検討	浜野晋一郎、他	脳と発達 2003;35:304-309		45例53機会の小児けいれん重積症に対してミダゾラム静注療法を行った後方視的研究。初期導入静注では79.2%、その後の持続静注では72.4%で有効であった。5機会で酸素飽和度の低下、1機会で減量中の不穏状態を認めた。有効性、安全性の面で優れた薬剤である。	本邦でのミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献で引用されている。
11	日本小児神経学会	ドルミカム注射液 薬	ミダゾラム	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	浜野晋一郎、他	脳と発達 2005; 37:395-399		177機会の小児けいれん重積症の治療効果について検討した。オオペンタールはジアゼパム、ミダゾラム、リドカイン、フェニトインに比べて有効であった。ミダゾラムはジアゼパム、フェニトインに比し有効であった。有効性と安全性からけいれん重積状態の第一選択薬としてミダゾラムが考慮されるべきである。	本邦でのミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献で引用されている。