

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)	静注用キシロカイン 2%、点滴用キシロカイン 10% (塩酸リドカイン)
	関係企業	アストラゼネカ
	剤型・規格	静注用キシロカイン 2% (注射用・一管 5ml 中に塩酸リドカイン 100mg を含む) 点滴用キシロカイン 10% (注射用・一管 10ml 中に塩酸リドカイン 1000mg を含む)
	効能・効果	(1) 期外収縮 (心室性、上室性)、発作性頻拍 (心室性、上室性) (2) 急性心筋梗塞時及び手術に伴う心室性不整脈の予防 (3) <u>けいれん重積症、けいれん発作頻発状態の改善</u>
	用法・用量	(1) (2) に対するの用法・用量 (静注用 2%)・静脈内 1 回投与方法：塩酸リドカインとして、成人 1 回 50-100mg (1-2mg/kg) を 1-2 分間で、緩徐に静注。効果が認められない場合には、5 分後に同量を投与。また、効果の持続を期待するときには 10-20 分間隔で同量を追加投与 (1 時間内の基準最高投与量は 300mg)。 (点滴用 10%) 静脈内 1 回投与が有効で効果の持続を期待する場合に、心電図の連続監視下に点滴静注を行う。塩酸リドカインとして 1 分間に 1-2mg の速度で静注。 (3) に対するの用法・用量 <u>静注用キシロカイン 2%を用いて、1 回量 2mg/kg を、1-2 分間で緩徐に静脈内注射する。効果の持続を期待する場合に、5%ブドウ糖液で希釈して、心電図の連続監視下に点滴静注を行う。塩酸リドカインとして 2-6mg/kg/hr の速度で静注する</u>
対象年齢	成人 新生児、乳児、幼児、小児	
その他		
別添 1 の類型	2) (イ) ①	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	アメリカ合衆国 1969.10 承認
	販売名	Xylocaine
	関係企業名	Astrazeneca
	剤型・規格	Xylocaine (注射用・一管 5ml 中に塩酸リドカインとして 100mg を含む)
	効能・効果	心室性不整脈の急性期治療（特に心筋梗塞、心臓外科手術等に伴うもの）
	用法・用量	成人 1 回 静脈内投与：塩酸リドカインとして 50-100mg (0.7-1.4mg/kg) を心電図監視下で 25-50mg/分以内の速度で静注。5 分後に反復投与可能。1 時間の総投与量が 200-300mg を超えないこと。 持続投与：塩酸リドカインとして 1-4mg/kg/hr の速度で投与。 小児 比較臨床試験に基づく投与量・方法は確立していない。
	対象年齢	成人
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	
	別添2 (ア) ②の該当性について	現在までに III 相試験の報告はない。ジアゼパム無効例に対する使用経験で高い有効性が示されている。また、教科書や総説にけいれん重積の治療薬として記載されている。
現時点まで得られているエビデンスについて		
1) けいれん重積の治療として初めて用いた報告：1955年、Bernardらの報告（文献1）で、10例中7例で効果があった。		
2) ジアゼパム無効例などに対する使用経験の結果 Pascual J他(1992)の報告（文献2）は、36例の42回のけいれん重積の機会について検討し、ジアゼパム無効例に対して42回中29回（69%）で有効であった。林ら（2000）の報告（文献3）では、DZP無効のけいれん発作群発の22症例に対して、高い有効率を示した。他にも少数例の同様の報告がある。		
3) 生食との二重盲検法による小数例の比較試験 Traverner D他（文献4）が3例6機会のけいれん重積時にリドカインと生食のボトルをランダムに投与（二重盲検法）して、投与後けいれん消失時間を比較し、リドカイン投与例でけいれん抑制時間が長かったと報告した。		
5) 厚生省研究班による多施設共同研究の調査結果（文献5） けいれん重積症としてリドカインを使用した231例、261機会について後方視的に解析した。56.7%で有用であった。		
4) 教科書の記載 抗てんかん薬の教科書である、Antiepileptic Drugs 5th ed（文献6）に他の抗けいれん薬に抵抗性のけいれん重積症への有効性に言及している。治療薬の標準的参照図書であるMartindale 33th ed（文献7）のリドカインの使用法でけいれん重積症の項目が記載されている。		
5) 総説、ガイドラインの記載 Rennie JMら(2003)（文献8）は新生児けいれんの治療選択について、より重度の背景を有する症例では第2選択となると述べている。Walker LAら(1997)（文献9）は、BZP、PHT無効例でペントバルビタール使用前にリドカインを試みるガイドラインを提唱した。小児神経学会のけいれん重積症治療ガイドライン案(2005)（文献10）では、胃腸症に伴うけいれん群発などの特別なけいれん重積症に第一選択として使用することを提唱している。		
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	けいれん重積症は、可及的すみやかに止癒しなければ、死亡 もしくは重篤な後遺症を残す可能性が高い病態である。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
<p>評価理由</p> <p>けいれん重積症は種々の原因で起こるため、その予後（死亡率、後遺症の率）も基礎疾患によって異なる。一方で、長時間持続するけいれんが海馬錐体細胞死を引き起こし、呼吸障害、循環障害、代謝異常を招くことで、死亡もしくは神経後遺障害につながることもよく知られた事実である。</p> <p>1) 疫学的報告</p> <p>Aicardi ら(1970)は、1時間以上持続するけいれんの死亡率11%、神経学的後遺症53%と報告（文献11）。最近になり、予後は改善してきている。Maytal ら(1989)は、小児のけいれん重積の死亡率が3.6%、神経学的後遺症（てんかん、運動障害、学習障害、行動異常）は3歳以上では6%、1歳以下では29%に認められたと報告（文献12）。DeLorenzo ら(2000)のRichmondにおけるpopulation-based studyでは15歳以下の死亡率は3%と報告（文献13）。厚生労働省研究班（大澤班）の後方視的研究(2003)では、15歳以下の小児で688例中死亡20例（2.9%）（文献14）。</p> <p>2) 基礎的、臨床的報告</p> <p>Lothman E は総説（文献15）でけいれん重積の病態生理は複雑であり、時間経過とともに全身的な代謝的、生理的障害を起こすと同時に、けいれんの持続そのものが直接脳障害を引き起こすと述べている。</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>		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	けいれん重積は小児期に多く、神経学的後遺症を残す率も高い。治療方法として、DZP、PHT が一般的に用いられてきたが、無効な場合や一部の特殊な痙攣重積状態に対して、リドカインの有用性が報告されており、臨床現場においては、けいれん重積症の治療薬剤として広く用いられている。
	評価理由	
	1) 疫学的調査でけいれん重積症は小児における発生率が高い。Rochester における調査 (Hesdorffer DC, 1998) (文献 16) での年間発生率は 15 歳以上の成人では 10 万人あたり 16.2 人であるのに対し、15 歳未満の小児では 24.1 人であった。わが国の調査 (大塚, 2003) (文献 17) では、15 歳未満のけいれん重積状態の年間発生頻度は 10 万人あたり 37.6 人と欧米より高く、新たな小児のけいれん重積症の発生数は年間 7000 人となる。2 歳未満が 47.8% と乳幼児に多い。さらに、乳幼児期のけいれん重積では神経学的後遺症を残す率が高い (Maytal J 他, 1989) (文献 12)。治療にあたって、一般的治療薬である DZP や PHT の無効な場合も多く、麻酔の前に速やかな効果を得られるリドカインを試みる症例数は少なくない。厚生労働省班研究の調査 (文献 5) では、28 施設の 5 年間の使用数は新生児を除いて 261 回であった。	
	2) リドカイン静注の特に有効な病態	
	乳児期の特殊な病態として軽症の下痢症に伴うけいれん群発状態が知られている。けいれん重積の第 1 選択薬として用いられている DZP の効果が悪い。奥村ら (文献 18) は、DZP の有効率 38%、PB40% に対し、リドカインは 100% 有効であると報告した。厚生労働省班研究のリドカインの有効性に関する因子の多変量解析結果においても、軽症下痢に伴うけいれん群発を含むグループの有効性は有意に高いことが示された (文献 5)。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の	4 位

6. 参考 情報	<p>新生児けいれんの重積状態は、小児や成人のけいれん重積とは異なった背景を持つことが多い。リドカインは新生児けいれんに対しても、有効性が報告されている。Hellstrom ら(1988)の報告(文献 19)では、PB 無効の難治性の新生児けいれんに 83%の有効性を示していた。このような結果を踏まえて、新生児けいれんに関しては、PB に続く第 2 選択薬としてのプロトコールも提唱されている(文献 8)。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p>

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>学会名：日本小児神経学会 担当者：山野恒一 所属：大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 連絡先： 住所 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 電話番号 06-6645-3815 FAX 番号 06-6636-8737 E-mail yamano@med.osaka-cu.ac.jp</p> <p>担当者：大澤真木子 所属：東京女子医科大学小児科 連絡先： 住所 東京都新宿区河田町 8-1 電話番号 03-3353-8112 内 37308 FAX 番号 03-5379-1440 E-mail mosawa@ped.twmu.ac.jp</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	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	A new treatment of status epilepticus: intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine).	Bernhard CG 他	Arch Neurol Psychiatry 74:208- 214,1955		10例のけいれん重積症の患者にリドカイン静注による治療を行った。7例ではけいれんは頓挫もしくは減少した。2例では少量のバルビタールとの併用で減少した。1例は無効であった。	けいれん重積状態の治療薬として、始めてリドカインを用いた臨床報告である。極めて高い有効性が示されているが、比較対照試験ではなく、著者も述べるように症例数は少ない。
2	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Role of lidocaine (lignocaine) in managing status epilepticus.	Pascual J 他	J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:49- 51,1992.		36人の42回のジアゼパム静注が無効であったけいれん重積症に使用。1.5-2mg/kgを2分かけて静注した。効果がいかか再発した場合に同じ量をもう一度静注した。その後2-4mg/kg/hrで持続投与した。12回は最初の投与で完全に消失。11回はすべての投与に反応がなく、19回は最初の投与で消失するも再発したが、2回目の投与で12回は消失。残りの7回のうち5回は持続投与で消失した。	ジアゼパム無効例にリドカイン静注を行った使用経験の報告。比較臨床試験ではないが、一定のプロトコールに従って投与した結果であり、信頼性は高い。著名な教科書であるMartindaleにも引用されている。
3	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Efficacy of continuous intravenous lidocaine in the management of clusters of seizures	Hayashi K, 他	J Tokyo Wom Med Univ E32- 39, 2000		ジアゼパムの無効であったけいれん発作群発(間欠期に意識の回復する状態)の生後4ヶ月から22歳の22症例に対してリドカイン静注を行い、初回発作で基礎疾患の無い9症例中8例、てんかんとして治療中の13症例17機会では消失は3例4機会、減少が5例6機会であった。副作用が問題となった症例は無かった。(後方視的症例研究)	主として小児のけいれん群発状態に対するリドカインの使用成績。けいれんの群発するタイプの治療には、副作用なく有効性の高いことを示した論文であり、リドカインの特徴を明らかにした。
4	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Intravenous lignocaine as an anticonvulsant	Taverner D 他	Lancet 1145- 1147,1958.		3人のけいれんを頻発する患者で、生食とリドカインを入れたボトルのけいれん抑制効果を二重盲検法で比較した。6回のエピソードで、それぞれ6つずつの生食とリドカインの調合されたボトルを用意し、発作後にランダムに静注し、次のけいれんまでの抑制時間を比較した。リドカイン静注後には、次の発作が起こるまでの時間が有意に長かった。	けいれん重積症の治療に関しては二重盲検法による比較対照試験は行いにくい。本論文は方法論を工夫して、少数例ではあるが、生食との二重盲検による比較を行った。倫理的に問題のない症例に限定した小例例であるが、貴重な報告。

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	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	小児のけいれん重積 症に対するリドカインの 有用性	服部英司 他	投稿準備 中		厚生労働省研究班における多施設 共同研究。けいれん重積症に対す るリドカインの使用経験を調査票に より多施設を対象に調査した。239 人、261機会のけいれん重積症を解 析した。有用以上の効果のあった 割合は58.6%であった。多変量解 析の結果、有用性に関係する因子 として、けいれんの原因、タイプ、リ ドカインの投与方法、投与量に関係 した。	多数の専門家から構成された厚生 労働省班研究(大澤班)の関係する 病院におけるリドカインの使用経験 の後方視的研究。多くの施設の実 態を反映しており、わが国のリドカ インの使用実態を表すとともに、多 変量解析により、その有効性に関 係する因子も明らかにした論文であ る。
6	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Treatment of Status Epileptics	Levy RH et al ed.	Antiepilepti c Drugs 5th ed Lippincott Williams & Wilkins 163, 2002		他の抗けいれん薬に抵抗性のけいれ ん重積症に対してリドカインが有効で あった小規模の症例報告、新生児や 呼吸疾患を有する患者への有用性の 報告について言及しているが、他剤と 比較してより有効であることは十分に 証明されていない、と記述している。	抗てんかん剤に関する代表的な教 科書。
7	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Lignocaine	Sweetman SC編纂	Martindale 33th ed. 2004		一般的な治療法に抵抗性のけいれ ん重積症に使用。速やかな効果が 得られるが、効果を持続させるには 持続投与が必要。長時間の使用後 に減量するときけいれんを誘発 することがある。	治療薬に関する代表的な参考図書 である。
8	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Neonatal seizures and their treatment.	Rennie JM 他	Curr Opin Neurol. 2003;16:17 7-181		新生児けいれんの治療選択につい て述べている。第1選択はフェノバ ルビタールであり、およそ1/3の症 例で有効とされるが、より重度の背 景を有する症例ではフェニトインと ならんで、リドカインが第2選択とな り、新生児ではベンゾジアゼピン系 薬剤より有効である。有効な治療法 の検討をさらに進める必要がある。	新生児けいれんに関する総説の中 で、リドカインを第2選択としたプロト コールを提唱している。本誌は、定 評あるreview誌であり、影響は大き い。

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	静脈用キシロカイン2%、点滴用キシロカイン10%	塩酸リドカイン	Lidocaine in the treatment of status epilepticus.	Walker LA 他	Acad Emerg Med. 1997;4:918-922		報告された文献をreviewし、他剤無効の難治性てんかん重積症に対するリドカインの有効性を示し、ベンゾジアゼピン、フェニトインが無効であった場合に、ペンチバルビタール使用の前にリドカインを試みるガイドラインを提案している。	救急医療の分野の代表的雑誌におけるreviewである。リドカインをガイドラインの中に位置づけている。
10	日本小児神経学会	静脈用キシロカイン2%、点滴用キシロカイン10%	塩酸リドカイン	けいれん重積の治療ガイドライン(案)よりよい治療法を求めて	小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究平成15年度総括・分担研究報告	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15年度総括・分担研究報告 123-127, 2004		ジアゼパムを第一選択薬として使用し、無効例にはミダゾラムを使用することを提唱している。軽症下痢に伴うけいれん群発には、ジアゼパムは無効であり、リドカインを第一選択とすることを提唱している。	現在すすめられている日本小児神経学会でのけいれん重積症の治療に関するガイドライン作成の原案。基本的治療法以外にけいれん重積状態に合わせた薬剤選択を提案している。
11	日本小児神経学会	静脈用キシロカイン2%、点滴用キシロカイン10%	塩酸リドカイン	Status Epileptics	Aicardi J	Epilepsy in Children 2nd ed 1994		1時間以上持続する小児のけいれん重積症について検討し、死亡率11%、神経学的後遺症53%と報告した。その他の治療薬の項目でリドカインの項目を設定して使用方法を述べている。	てんかん学の世界的権威の書いた小児のてんかん学の教科書であり、この分野では広く読まれている。
12	日本小児神経学会	静脈用キシロカイン2%、点滴用キシロカイン10%	塩酸リドカイン	Low morbidity and mortality of status epilepticus in children	Maytal J 他	Pediatrics 83:323-331,1989		病院を受診した小児のけいれん重積症を対象とした調査で、死亡率3.6%、生存例の9.1%に神経学的後遺症(てんかん、運動障害、学習障害、行動異常)を認め、30%に続発性てんかんを認めた。3歳以上では神経学的後遺症の率は6%、1-3歳では11%、1歳未満では29%に認められた。	比較的最近のhospital-basedのけいれん重積の疫学調査。

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
13	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia.	DeLorenzo RJ 他	Neurology 46:1029- 1035,1996		Richmondにおける前方視的研究、 population-based study。10万人当 たりの発生率は41人。15歳以下の 小児のけいれん重積症の死亡率は 3%。	数少ない、population-based studyの 前方視的調査の論文。
14	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	けいれん重積治療中 死亡例の検討	萩野谷和裕	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 15年度 総括・分 担研究報 告書 53- 57,2004		ミダゾラム、リドカインのけいれん重 積症の使用調査の結果を解析し、 死亡症例について検討した。688全 症例のうち20例(2.9%)の死亡率で あり、13例が急性脳炎・脳症であっ た。	比較的最近のhospital-basedのけ いれん重積の調査から得られた死 亡率である。最近の世界的報告の 値とほぼ一致している。
15	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus	Lothman E	Neurology 40(suppl 2):13- 23,1990		けいれん重積は種々の原因でおこ り、異なった経過をたどるが、無治 療では深刻な生命予後に関係す る、代謝的、生理的障害を起こす。 また、そのものが脳神経の障害を 起こす。	けいれん重積のときに生体におき る変化を過去の実験結果や臨床経 験をもとに解説した総説。
16	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984	Hesodorffer DC 他	Neurology 50:735- 51,1998		1965～1984年のRochesterにおけ る初発のてんかん重積状態を発生 した患者の疫学研究。20年間の年 間発生率は10万人当たり18.3人。1 歳未満と60歳以上で高率。	population-basedの疫学調査。長期 間にわたる調査であり、信頼性が 高い。

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
17	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	日本における小児てん かん重積状態の年間 発生率に関する検討: 第1報	大塚頌子	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15年 度総括・分 担研究報 告書 13- 15,2004		岡山市の全ての小児救急病院を対象とした後方視的研究。15歳以下の小児の初発のてんかん重積状態の年間発生率は10万人当たり37.6人で、1歳未満で最も高率で、2歳未満で全体の42%が発症。発熱を伴う急性けいれんが多かった。	岡山市の小児救急病院をすべて対象とした調査であり、岡山市のけいれん重積患者をほぼ全数つかんでおり、信頼性が高い。
18	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis	Okumura A 他	Brain Dev 26:164- 167,2004		軽症下痢に伴うけいれん群発をきたした103人、110機会についての治療効果を検討した。第一選択薬の効果は、BZP 38%、PB 40%、リドカイン100%であった。	軽症下痢に伴うけいれん群発に関しては、ジアゼパムより、リドカインが有効であることを、多数例の調査で明らかにした論文。
19	日本小 児神経 学会	静脈用キ シロカイン 2%、 点滴用キ シロカイン 10%	塩酸リド カイン	Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants	Hellstrom- Westal L他	Acta Pediatr Scand 77:79- 84,1988	参考	仮死、頭蓋内出血、髄膜炎などによる難治性けいれんを来し、PBの静注が無効であった、在胎25週から43週の新生児46症例に対してリドカインを試みた。83%で有効であり、副作用は認めなかった。(後方視的症例研究)	PBが無効であった難治性の新生児けいれんに対してのリドカインの使用経験の報告。新生児けいれんに対する有効性を示した論文。

課題1 ジアゼパム注腸製剤の熱性けいれん再発予防、およびてんかん発作重積、発作群発状態に対する有用性

要旨

日本では、小児期熱性けいれんの再発予防、およびてんかん発作の治療目的でジアゼパム坐剤（ダイアップ、和光堂）が認可市販され、その有用性が知られている。しかし、有効成分の吸収には一定の時間がかかるため、実際にけいれん発作を起こしている際の治療選択肢としては限界がある。欧米では、けいれん発作の頓挫を目的として、より吸収速度の速い剤型が認可市販され、その有用性が認められている。日本においても、各医療施設において独自の院内製剤として注腸製剤が作成され、その薬物動態の検討、臨床的有用性が検討されている。しかし、これは適応外使用に相当し、製剤自体が施設によって異なり、安定性などの基礎的検討も十分になされているとはいえない。また、使用上の倫理的・法的問題点が解決されていないと同時に、大規模研究による効果、有害事象の検討もなされていないのが実態である。

小児科臨床現場ではけいれん性疾患は頻度が高く、ジアゼパム製剤の使用頻度は高いことが予想される。ここでは、注腸剤型の薬理学的特徴、有効性、安全性について国内外の文献検討を行った。

日本人小児を対象とした、けいれん発作に対する有効血中濃度、有効域あるいは最高血中濃度に達するまでの時間、有効濃度を維持できる時間などの代謝動態が検討されている。注腸溶液は静注製剤に匹敵する代謝動態を示しており、熱性けいれん発作予防の目的での効果が期待できると同時に、発作出現後に頓挫を目的に使用することにも適している。ジアゼパムには呼吸、循環抑制などの重度の副作用が懸念されるが、最高血中濃度は坐剤と同等であり、家庭など十分なモニター設備がない場合でも安全に使用できることが予想される。

欧米での臨床成績では、注腸剤では対照群を設定してない症例研究であるが、ジアゼパム静注群と比較して同等の効果があるとされている。安全性については注腸剤において軽度の呼吸抑制が認められているが、回復も早く、臨床上問題になることはなかった、とされている。

以上の検討により、注腸用製剤はけいれん発作抑制の目的に有効かつ安全な選択肢であると考えられた。

A. 研究目的

小児科の日常診療において、けいれん性疾患の管理は重要な対象である。中でも熱性けいれんは人口のおよそ3-5%に見られ、その内30-40%に再発を来すとされているため、適切な再発予防策を講じることが求められる。従来、この目的でジアゼパム坐剤（ダイアップ、和光堂）が市販され、その有用性が認められているが、坐剤使用を嫌って拒否する場合、刺激によって排便してしまい吸収が不安定になるなど、実際の使用にあたっては困難も多い。

他方、小児期には慢性疾患としてのてんかんの頻度も他の年齢層に比して高く、年齢的特徴として発作重積症や群発状態も多く見られる。この発作遷延状態による身体的影響は大きい。また、いつ発作を起こすか、という家族の不安や、集団生活への適応など社会的影響も無視できないため、発作時の効果的な対処が望まれる。現在のところ、発作出現後に家庭や施設などで行うことのできる有効な対策はなく、救急対応の可能な医療機関を受診することになる。前述のジアゼパム坐剤を使用する場合もあるが、その血中濃度上昇は遅く、発作抑制目的には十分でない。また、医療機関においても小児の静脈確保は困難な場合が少なくなく、特に発作時の対応は困難なことが多い。従来、フェノバルビタールの筋注などが行われていたが、抗けいれん作用を期待できる吸収速度で有効濃度に達することはなく、却ってその後の薬剤使用に際して呼吸循環動態に悪影響がでる恐れもあった。欧米ではその目的にかなったジアゼパムの注腸製剤が開発、市販され、その有用性が広く認められている。我が国では一部の医療機関で自家製剤として注腸用製剤を使用しているが、適応のある製剤としての市販が期待される。

以上の理由により、現在適応の認められていないジアゼパム注腸用製剤について、その有効性、安全性に

ついて検討した。

B. 研究方法

医学中央雑誌、Medline などの文献検索システムを用いて、ジアゼパム製剤の薬物動態、安全性、臨床使用成績に関する論文を収集し、検討を加えた。

C. 研究結果

1. 小児における薬物動態

ジアゼパム経口剤、注腸製剤ともに、小児における吸収、代謝動態についての研究は欧米、日本においてまとめられており、静注用製剤との比較によって、各々の特性が明らかとなっている。代表的な文献を以下にあげる。

- 1) Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular and oral administration. Hillestad L et al Clin Pharmacol Ther 1974;16:479-484
- 2) Plasma levels of diazepam after parenteral and rectal administration in children. Agurell S et al Epilepsia 1975;16:277-283
- 3) Plasma-diazepam in infants after rectal administration in solution and by suppository. Knudsen FU Acta Paediatr Scand 1977;66:563-567
- 4) Blood levels of diazepam after single rectal administration in infants and children. Dulac O et al J Pediatr 1978;93:1039-1041
- 5) 熱性けいれん患児に対する diazepam 坐剤ならびに溶液の直腸内投与の有用性に関する臨床薬理学的検討 (予報)。皆川公夫ら 脳と発達 1982;12:11-19
- 6) ジアゼパムシロップ発熱時間歇投与による熱性けいれん再発予防効果に関する薬物動態学的検討。皆川公夫ら 脳と発達 1985;17:162-167
- 7) Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. Minagawa K et al. Brain Dev 1986;8:53-59

けいれん発作に対するジアゼパムの有効血中濃度は 150-350 ng/ml がその下域とされている。現在市販されている坐剤では平均 15 分で有効域に達するが、これは熱性けいれん再発予防の目的では差し支えないが、発作自体を止める目的では遅すぎる。それに対して、注腸溶液では 5 分、4 分と短く、かつ最高血中濃度に平均 12 分で達するため、発作出現後に使用する場合には適当な代謝動態である。しかし、有効濃度域を維持できるのは平均 4 時間であるため、発作予防目的で使用するには短い。最高血中濃度はほぼ坐剤と同程度である。

以上のように、小児におけるジアゼパム製剤の薬理学的特性は、現在認可されている坐剤との比較で検討され、臨床効果として同等以上の効果が期待できることが明らかである。ジアゼパムには呼吸、循環抑制などの重度の副作用が懸念されるが、最高血中濃度も坐剤と同等であり、家庭など十分なモニター設備がない場合でも安全に使用できることが予想される。

2. 欧米での注腸用製剤の使用実績

・発作抑制効果：発作出現後に注腸剤を使用し、発作抑制効果を検討した報告は Knudsen(1979, 1985)、Hoppu(1981)、Ventura(1982)、Camfield(1989)、Kriel(1991)、Dieckmann (1994)、Alldredge(1995)、Scott(1999)がある。いずれも事前に対照群を設定してない症例研究である。効果判定の基準は報告によって異なるが、Alldredge は無処置群と比較して有意にけいれん持続時間が短い、また、Dieckmann はジアゼパム静注群と比較して同等の効果あり、としている。USA で市販されている Diastat を FDA に承認申請する際に、多施設共同ランダム化二重盲験試験が組織され、Cereghino(1995)、Mitchell(1999)らの検討によってプラセボと比較しての有用性が確認されている。

- 1) Knudsen FU . Rectal administration on diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. Anticonvulsant effect and side effects. Arch Dis Child 1979;54:855-857
- 2) Knudsen FU Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. J Pediatr 1985;106:487-490
- 3) Hoppu K et al Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. Acta Paediatr Scand 1981;70:369-372
- 4) Ventura A et al. Home treatment of seizures as a strategy for the long-term management of febrile convulsions in children. Helv Paediat Acta 1982;37:581-587
- 5) Camfield CS et al Home use of rectal diazepam to prevent status epilepticus in children with convulsive disorders. J Child Neurol 1989;4:125-126
- 6) Kriel RL et al Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis. Pediatr Neurol 1991;7:13-17
- 7) Dickmann RA Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. Ann Emerg Med 1994;23:216-224
- 8) Alldredge BK et al Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children Pediatr Neurol 1995;12:213-216
- 9) 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):623-626
- 10) Cereghino JJ et al The North American Diastat Study Group. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation; A randomized study. Neurology 1995;51:1274-1282
- 11) Mitchell WG et al The North American Diastat Group. An open-label study of repeated use of diazepam rectal gel (Diastat) for episodes of acute breakthrough seizures and clusters: safety, efficacy, and tolerance Epilepsia 1999;40: 1610-1617

・安全性について

より急速に血中濃度が上昇する注腸剤において、ジアゼパムの副作用として呼吸抑制、筋弛緩作用が問題となる。医療現場ではジアゼパムを静注する際には必ず補助呼吸を行う準備をする。10年以上の注腸使用経験のある欧米では重篤な副作用は報告されていない。軽度の一過性の興奮、過動、鎮静、失調は多く認められている。一過性の呼吸抑制が見られた報告はあるが、いずれも回復は早く、医療機関の受診も必要なかった、としている。なお、けいれん自体に呼吸抑制があるため、ジアゼパムの作用との厳密な区別は困難であろう。また、両者が呼吸抑制に相加的に作用する可能性もある。注腸剤の使用に当たっては、家族への指導が不可欠であろう。

3. 現在の保険適応

保険適応の認められている該当する剤型は国内には存在しない。

D. 考察

欧米では類似の剤形はあるものの、現在我が国で保険適応外薬品として使用されているものとは用量、剤形ともに異なる。従って、そのままの形で導入するか、現状に併せて我が国で新たに開発するかについての意見を集約する必要もある。また、文献検討で明らかのように、厳密な意味でその有効性を確認した報告がないため、より明確な結論を得るために、あらたに我が国での多施設共同研究を実施することも考慮すべきであろう。

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)	<u>注腸用剤型の販売品はない</u> 静注、筋注用製剤としてセルシン、ホリゾンなど (ジアゼパム)
	関係企業	武田薬品 (セルシン)、山之内製薬 (ホリゾン)
	剤形・規格	<u>注腸用剤型、規格はない</u> 注射液 5mg/1mlA (武田薬品のみ)、10mg/2mlA
	効能・効果	神経症における不安、緊張、抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ ・麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後 ・アルコール依存症の禁断 (離脱) 症状 てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制 <u>てんかんなどによる痙攣発作群発状態の抑制</u>
	用法・用量	<u>てんかん様重積状態、てんかんなどによる痙攣発作群発状態の抑制として、初回量として 0.3-0.5mg/kg を緩徐に直腸内に注入する。 発作抑制後に再発予防として 8 時間後に初回と同量を使用することができる。</u> 本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。 一般に成人には初回 2ml (ジアゼパムとして 10mg) を静脈内又は筋肉内にできるだけ緩徐に注射する。以後必要に応じて 3-4 時間ごとに注射する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い血管を選んで、できるだけ緩徐に (2 分以上の時間をかけて) 注射する。 1. 低出生体重児、新生児、乳児、小児には筋肉内注射しないこと 2. 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環系の抑制に注意すること。 慎重投与として (3) 乳児、幼児 [作用が強くあらわれる。]
	対象年齢	<u>新生児を除外した乳児、幼児および小児</u>

	その他	現在の指定は「向精神薬 指定医薬品 処方せん医薬品」である。 <u>対象となる小児の自宅など医療機関以外でも保存、管理と使用が可能で、かつ静注使用が不可能であるような剤型として開発されることが必要。</u>
	別添1の類型	1) 国内に同一有効成分の医薬品（静注製剤）はあるが、必要な剤型（注腸用剤型）が無い
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	1) アメリカ 添付文書に記載なし 2) ドイツ 1995.2 3) イギリス 1994.6.14
	販売名	1) Diastat (diazepam rectal gel) rectal Delivery System 2) Diazepam Destin rectal tube 3) Diazepam RecTubes
	関係企業名	1) ATHENA NEUROSCIENCES, INC South San Francisco, California 2) Desitin Arzneimittel GmbH Hamburg, Germany 3) CP Pharmaceuticals Limited Wrexham UK
	剤形・規格	1) rectal delivery system (gel) 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg 2) rectal tube (solution) 5mg, 10mg 3) rectal tube (solution) 5mg, 10mg

<p>効能・効果</p>	<p>1) the management of selected, refractory, patients with epilepsy, on stable regimens of AEDs, who require intermittent use of diazepam to control bouts of increased seizure activity 抗てんかん薬治療を受けているにもかかわらず、けいれん発作の頻度が増加し、この抑制にジアゼパムを間欠的に使う必要のある難治性のてんかん患者</p> <p>2) For the treatment of status epilepticus; For immediate treatment (acute clinical intervention) in acute states of anxiety, tension and agitation; For sedation and preparation prior to surgical or diagnostic procedures (premedication) or for use afterwards (postoperative medication); State of increased muscular tone (muscular tension); Tetany and febrile convulsions てんかん重積状態、急性の不安・緊張・興奮の抑制、手術前投薬、術後鎮静、筋緊張亢進、テタニー、熱性けいれん</p> <p>3) Diazepam rectal tubes may be used in severe or disabling anxiety and agitation; epileptic and febrile convulsions; to relieve muscle spasm caused by tetanus; as a sedative in minor surgical and dental procedures, or other circumstances in which a rapid effect is required but where intravenous injection is impracticable or undesirable. Diazepam rectal tubes may be of particular value for the immediate treatment of convulsions in children. 重度の不安・興奮、てんかん発作・熱性けいれん、テタヌスによる筋 spasms、小外科・歯科処置・その他の状況での鎮静（急速な効果発現を必要とするが、静注投与が実施困難または望ましくない場合）、特に小児のけいれん発作治療に有用である。</p>
--------------	---

学会名： 日本小児神経学会

医薬品名： ジアゼパム（注腸）

	用法・用量	1) 2-5歳 0.5mg/kg, 6-11歳 0.3mg/kg, 12歳以上 0.2mg/kg. 必要な場合には4-12時間後に再投与できる 2) 体重15kgまで 5mg 体重15kg以上10mg 3) 小児 0.5mg/kg 12時間ごとに反復投与できる 肝機能、腎機能障害のある場合には用量を減量することが必要となる。
	対象年齢	1) 2歳以上 2) 新生児と6ヵ月までの乳児は除外（病院での使用が考慮される場合を除く） 3) 1歳未満には推奨されない
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	アメリカ、イギリス、ドイツ、デンマーク、スイスなどで当該剤型が効能効果、及び用法用量を承認されている
	別添2 (ア) ②の該当性について	