

ミダゾラム

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	一般名:ミダゾラム 商標名:ドルミカム
b. 剤型	注射薬
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	新生児、乳児、幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	けいれん重積症、けいれん発作群発状態 成人と同一か否か:はい
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	不明 おそらく5万例は超えない
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	山之内製薬
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日 1988年3月 小児での承認 小児としての個別の承認はない
c. 海外での開発・販売企業	Hoffmann-La Roche
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	アメリカ 成人での承認 有 承認年月日 1985年12月 スイス 成人での承認 有 承認年月日 1982年9月
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ドルミカム
b. 効能・効果、対象疾患	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
c. 用法・用量	用法 (1)麻酔前投薬:0.08~0.1 mg/kgを手術前30分~1時間に筋注(増減) (2)全身麻酔の導入及び維持:0.15~0.3 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、0.03 mg/kgを少なくとも1分以上かけて静注(増減)。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。ただし、初回投与及び追加投与の総量は0.3 mg/kgまで。 b.維持: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/時の範囲が推奨される) 用法関連注意: (1)a.ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定する。特に高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じる。[作用が強く現れやすい。慎重投与の項、高齢者への投与の項参照] b.患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静および、呼吸器・循環器系の抑制に注意する c.投与は常にゆっくりと用量調節しながら行う。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。 (2)集中治療における人工呼吸中の鎮静 a.導入:過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意する[術後患者に於ける二重盲検比較試験において、0.03mg/kg又は0.06mg/kgの単回静注により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態[Ramsyの鎮静レベル6(反応なし)]に導入された]b.維持:鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与する c.全身麻酔後の患者など、患者によっては、持続静注から開始してもよい d.長期間(100時間を超える)にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討する[効果が減弱するとの報告があるため]
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	(1)警告 a.重要な基本的注意に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察できる施設においてだけ用いる[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている]b.新生児に対

	して急速静注をしてはならない〔特にフェンタニールの併用症例において、急速静注後、重度の低血圧及びけいれん発作が報告されている〕 (2) 禁忌 a. 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 b. 急性狭隅角緑内障のある患者 c. 重症筋無力症のある患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある〕d. リトナビル等 (HIV プロテアーゼ阻害剤) 及びエファビレンツ等 (HIV 逆転写酵素阻害剤) を投与中の患者〔相互作用の項参照〕e. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者 (3) 慎重投与 a. 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい〕b. 高齢者 c. 心障害、肝障害、腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強く又は長く現れるおそれがある〕d. 衰弱患者〔作用が強く又は長く現れるおそれがある〕e. 脳に器質的障害のある患者〔作用が強く現れるおそれがある〕f. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕g. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児〔小児等への投与の項参照〕h. 重症心不全患者〔投与により急激な血圧低下をきたすことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤などの蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用する〕i. 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔脱水等により体液が不足している患者では投与により血圧の低下を来しやすいので、十分な輸液、補液が行われるまで本剤の投与を行わない〕j. 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者〔血圧の低下及び心電図異常を来しやすい〕k. アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 (4) 重要な基本的注意 a. ア) 作用に個人差があるので、投与量 (初回量、追加量) 及び投与速度に注意する イ) 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下におく〔無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れることがある〕ウ) 投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具、及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておく。また、必要に応じてフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を手もとに準備しておくことが望ましい〔過量投与の項参照〕 b. 集中治療における人工呼吸中の鎮静 ア) 投与中は、気管内挿管による気道確保を行う イ) 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用する ウ) 投与中はパルスオキシメータや血圧計を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察する エ) 用法・用量の範囲で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮する〔他の鎮静剤が有用なことがある〕 (5) 相互作用 a. 併用禁忌 HIV プロテアーゼ阻害剤: リトナビル、サキナビル、アンブレナビル等、HIV 逆転写酵素阻害剤: エファビレンツ等 b. 併用注意 中枢神経抑制剤: フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール (飲酒) (中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある) カルシウム拮抗剤: 塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム シメチジン エリスロマイシン アゾール系抗菌剤: ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等 (中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある) 抗悪性腫瘍剤: 酒石酸ビンoreルビン、パクリタキセル等 (骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある) プロポフォール (麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある) リファンピシン (本剤の作用を減弱させることがある) (6) 副作用 a. ア) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入維持: 総称例数 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例 (4.7%) に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例 (1.1%)、嘔吐 34 例 (0.8%)、発汗 31 例 (0.7%) であった イ) 集中治療における人工呼吸中の鎮静: 主なものは血圧低下 28/175 例 (16%)、心電図異常 (不整脈) 15/174 例 (8.6%)、AST (GOT) 上昇 12/174 例 (6.9%)、総ビリルビン上昇 11/169 例 (6.5%)、γ-GTP 上昇 5/90 例 (5.6%) であった b. 重大な副作用ア) 依存性 (頻度不明): 連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。投与量の急激な減少ないし中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う イ) 無呼吸 (頻度不明)、呼吸抑制 (頻度不明)、舌根沈下 (0.1~5%未満): 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下が現れることがある。このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行う ウ) アナフィラキシーショック (頻度不明): アナフィラキシーショックが現れることがあるので、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う エ) 心停止 (頻度不明): 心停止が報告されている オ) 心室頻
--	--

	拍、心室性頻脈(頻度不明):心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈が現れることがあるので、投与中は循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う カ)悪性症候群(頻度不明):無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱する場合には、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共にダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全に移行することがある。 c.その他の副作用呼吸器(しゃっくり、せき、喀痰)、循環器(不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動)、精神神経系(せん妄、覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛)、消化器(悪心、嘔吐、嘔気)、肝臓(AST上昇、ALT上昇、γ GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇)、過敏症(掻痒感、紅斑、じんま疹、発疹等)、その他(体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK(CPK)上昇) (7)高齢者への投与(省略) (8)妊婦、産婦、授乳婦等への投与 a.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない]ア)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある イ)妊娠末期の妊婦への投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制が現れたとの報告がある。なお、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ニトラゼパム)で新生児に筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている ウ)分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)が現れることが、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている b.授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる[ヒト母乳中への移行が認められている] (9)小児等への投与 a.低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない b.低出生体重児及び新生児に対して急速静注をしてはならない[特にフェンタニルとの併用症例において、急速静注後、重度の低血圧症及びけいれん発作が報告されている] c.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・循環管理を行う先任者をおいて、処置中の患者の観察を行うことが望ましい d.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り、より頻繁な観察が必要である[成人に比べて幼児及び小児における血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。薬物動態の項参照] e.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[低出生体重児及び新生児では各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また本剤の呼吸器系への作用に対して脆弱である。薬物動態の項参照] (10)適用上の注意 a.投与時 ア)動注した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しない イ)急速に静注した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与する ウ)静注した場合、ときに血管痛、静脈炎が現れることがある b.調製時:略 c.輸液容器・輸液セット使用時:略 (11)過量投与 a.症状:過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である b.処置:過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与を考慮する[その他の注意の項参照] (12)その他の注意 a.フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読む ア)長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である イ)フルマゼニル投与の対象はベンゾジアゼピン系薬剤によって、覚せい遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬された中毒患者である ウ)ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある エ)投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある b.鎮痛作用を持たないので、必要ならば鎮痛剤を併用する
--	---

	(14)規制等:(向)(習)(指)(要)
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	(1)けいれん自体に対する適応がない (2)小児等への安全性は確立していない、しかし、一方で小児の薬物動態のデータはあり、慎重投与としての注意で認められている。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況: 添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 術前の sedation/anxiolysis/amnesia 目的で筋注ないし静注 気管支鏡、消化器内視鏡、膀胱鏡、心血管造影、心カテーテル、腫瘍治療、放射線手技、創傷縫合などの診断的、治療の手技において施行前または施行中の sedation/anxiolysis/amnesia 目的で単独又は他の中枢神経抑制薬と併用で静注 他の麻酔薬使用前の全身麻酔導入目的で静注。麻酔性前投薬使用下では、短時間で相対的に狭い用量範囲で麻酔導入が得られる。また、酸素と笑気による麻酔の付加薬として用いられる。 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。 用法・用量 小児では成人と比較して一般により高用量を必要とする。若年(6歳未満)では年長児と比較してより多い体重あたり用量が必要であり、より慎重なモニターが要求される。肥満の小児では理想体重で計算するべきである。麻酔やその他の鎮静剤と併用する場合には呼吸抑制、気道閉塞、低換気の高まる。小児においてこの薬剤を使用する場合には状況に応じて適切な鎮静法の専門的ガイドラインを遵守する必要がある。 間歇的静注 1. 6ヶ月未満:6ヶ月未満の挿管していない小児に対する使用経験は少ない。生理学的特性として新生児から小児のそれにいつ移行するのかは明確でない。従って推奨される用量は不明である。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、慎重な観察の元に効果をみながら少量ずつ増量すべきである。 2. 6ヶ月から5歳:初期量 0.05-0.1mg/kg。必要とする鎮静段階まで達するのに総量として0.6mg/kg まで必要とすることがあるが、通常6mgは超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気の高まる。 3. 6歳から12歳:初期量は0.025-0.05mg/kg。必要とする鎮静段階まで達するのに総量として0.4mg/kg 高用量では鎮静の遷延と低換気の高まる。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌:成分に過敏症を示す患者。ベンゾジアゼピン系薬剤は狭隅角緑内障の患者には禁忌である。適切な治療を受けている広隅角緑内障では使用できる。眼疾患のない患者ではミダゾラムによる導入後に眼圧は中程度に低下する。緑内障の患者では検討されていない。 警告:特に一般的な(in noncritical care setting)鎮静目的で使用される場合、呼吸抑制ないし呼吸停止を来すことがある。早期に発見し、適切な処置を行わないと死亡、低酸素性脳症を来すことがある。パルスオキシメーターなど呼吸・心機能の持続モニタリングを行うことのできる病院または外来で使用すべきである。器具の操作と気道確保に習熟した医師がいて、蘇生薬、適切なサイズの蘇生マスク、挿管チューブが即座に使用できるようにするべきである。小児を深く鎮静する際には処置に携わる医師以外に、専任で処置の間患者の状態を監視する医師が必要である。

	まで必要とすることがあるが、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。 4. 12歳から16歳:成人の用量と同等である。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することがあるが、通常 10mg を超えることはない。 麻薬やその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。リスクの高いまたは衰弱している小児では併用薬の有無に拘わらず、より少量を使用すべきである。 持続静注 気管内挿管下では、鎮静に導入するために 0.05-0.2mg/kg を2-3分で初回静注し、必要な効果が得られる。(急速静注は行わない) 効果を持続させるために、持続静注を行うことがある。自発呼吸下でも気管内挿管して行われる。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望ましい。薬物動態と臨床経験から、持続静注は 0.06-0.12mg/kg/hr で開始すべきである。必要に応じておよそ 25%の割合で増量、減量でき、必要な鎮静レベルを維持するために追加の静注を行うことがある。定期的に標準的なスケールを用いて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 P4503A4 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、新生児では代謝は遅延することがある。重症患者、特に麻薬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。循環動態に問題のある小児では、負荷量は少量ずつ増量し、低血圧などの循環動態の異常を慎重に観察すべきである。これらの場合には呼吸抑制のリスクも高く呼吸数と酸素飽和度の慎重な観察が必要である。 新生児 未熟児または新生児の薬理学的動態と臨床経験から、気管内挿管下に、32週未満では 0.03mg/kg/hr、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副反応をさけるために特に重要である。重症の未熟児、新生児では、特にフェンタニル併用やミダゾラムを急速に静注した場合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未熟児の既往のある例では厳重な注意が必要である。 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。 新生児に使用した場合に低血圧とけいれんに関する情報。
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	該当する Cochrane Review はない。 Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Appleton et al, で review の対象となっているが、適切な論文として採用されていない。
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、 発行年など	記載内容のサマリー
Antiepileptic Drugs . pp159 - 168 5 th 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。
Pediatr Neurol 1999;20:-259-264 Holmes GL et al	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。
L Child Neurol 1998;13: 581-587 Pellock JM	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、従来はペントバルビタールが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。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
日本の添付文書	(小児及び新生児患者:生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値、t1/2は健常成人被験者と同様又は低値であったが、新生児救命救急患者ではt1/2が顕著に延長(6.5-12時間)、CLが減少(1.2-2ml/分/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は朱雀のいずれにあるのかはとくていされていない)
アメリカの添付文書	1歳以上の小児において、単回静注後の代謝動態は成人と同等であるとする10の研究がある。体重換算でのクリアランスは(0.19-0.80L/hr/kg)と成人と同等か高い、半減期は(0.78-3.3hr)と同等か短いことが報告されている。全身麻酔又は集中治療の場面で、持続静注の間及びその後の動態は成人と同等とされている。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Singhi S et al. J Child Neurol 2002;17:106-110	ジアゼパム、フェニトインが無効であった、40例の難治性けいれん重積症に対して、ジアゼパムとミダゾラムのランダム化対照オープン試験を行った。発作抑制効果は両者で同等であったが、特に中枢神経感染症の例において、ミダゾラムでは発作の再燃と死亡率においてジアゼパムより高率であった。
Donald L et al. J Child Neurol 1999;14:602-609	難治性けいれん重積症に対するジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、ペントバルビタール、イソフルレンの有効性をメタ分析で評価した。他の薬剤と比較してジアゼパムの有効性は有意に低かった。ミダゾラムでは死亡率は有意に低かった。
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
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った。
Yoshikawa H et al. Brain Dev 2000;22:239-242	27例、38機会の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。対象の内10例16機会では第1選択であった。34機会では有効であり、重大な有害事象は認めなかった。
Koul RL et al Arch Dis Child. 1997;76:445-448	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。19例で有効であり、有害事象は認められなかった。
Igartua J et al Crit Care Med. 1999;27:1982-1985	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。
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機会では酸素飽和度の低下、1機会が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。
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。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	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。

開発が行われなかった理由	ドイツにおいては過去にけいれん重積症に適応をとっていたが、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、フォスフェニトイン、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。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
前方視的他施設共同オープン化試験	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。また、ジアゼパムの高い有効性は広く認められているために、無治療の重積症に対して第1選択として使用するには倫理的問題が生じる。従って、ジアゼパム治療に抵抗性の症例に対するオープン試験として設定することが实际的である。 安全性についてはすでに後方視的他施設共同研究が行われている。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
厚労省大澤班	山之内製薬	多施設共同研究計画への協力を得たが、企業として独自に治験を行う意志はないとのことであった。