

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 の軽減 ・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分間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

	効能・効果	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 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 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、テタヌスによる筋スパズム、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。
--	--------------	--

	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	

	現時点まで得られているエビデンスについて 日本においては、自家製剤として注腸用剤型が開発され、適応外使用されているが、多数例での臨床的効果に関する報告は見られない。しかし、1980年代前半に日本人小児における薬物動態の報告がなされ、同成分坐剤、静注剤との比較が行われている。有効性に関わる効果発現時間が坐剤より短く、臨床的に有効で安全性も高い、とする報告がある。欧米では1970年代後半から坐剤との比較も行われ、多数例での前方視的比較研究が行われた。アメリカではFDA申請にあたり、多施設共同プラセボ対象二重盲験試験を組織し、1回使用量での安全性と有効性、反復使用による耐性化が認められず、安全性が高いことが報告されている。その他に、医療機関以外の場面で使用されることの有用性、安全性に関する報告は1990年代に多く報告されている。 従って、ジアゼパム注腸製剤の臨床的有効性、安全性は海外においてプラセボ対照二重盲験試験によって十分なエビデンスが得られており、かつ、日本人小児でも同等の効果が期待できる薬物動態であることが示されている。 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。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	<u>別添2</u> (イ) ①の該当性について	けいれん重積症は原因にもよるが死亡率は0-6%とされており、生命に重大な影響のある疾患である。
	<u>別添2</u> (イ) ②の該当性について	けいれん重積症による神経学的後遺症の発症頻度は15-30%とされており、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。
	<u>別添2</u> (イ) ③の該当性について	

	評価理由 けいれん重積症は原因にもよるが死亡率は 0-6%とされている。 早期に治療が奏功しない場合には発作症状が遷延し、呼吸、循環、代謝全般にわたる機能障害を来す可能性が高まる。 けいれん重積症による神経学的後遺症（てんかん、知的障害、運動障害、情緒行動障害）の発症頻度は 15-30%とされている。 けいれん発作遷延によって海馬の錐体細胞の脱落、海馬硬化を来することが動物実験でも証明されている。 けいれん発作群発状態によって、意識混濁、身体的疲弊をきたし、食事摂取、排泄、睡眠覚醒リズムなどの日常生活の基本的活動、および、学習その他の社会的活動に数日、時には週の単位で影響をきたすことが知られている。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。						
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="375 1137 555 1323"> 別添2 (ウ) ①の該当性について </td><td data-bbox="555 1137 1359 1323"> 家庭などの医療機関以外で使用する抗けいれん剤はジアゼパム坐剤、フェノバルビタール坐剤があるが、発作発症後に使用した場合には早期に発作を抑制する効果は乏しい。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="375 1323 555 1487"> 別添2 (ウ) ②の該当性について </td><td data-bbox="555 1323 1359 1487"> アメリカではジアゼパム坐剤が製品化されておらず、比較検討はない。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="375 1487 555 1641"> 別添2 (ウ) ③の該当性について </td><td data-bbox="555 1487 1359 1641"> 保護者、介護者でも簡便に使用できることで、けいれん発作を早期に安全に対処できるようになる。 </td></tr> </table>	別添2 (ウ) ①の該当性について	家庭などの医療機関以外で使用する抗けいれん剤はジアゼパム坐剤、フェノバルビタール坐剤があるが、発作発症後に使用した場合には早期に発作を抑制する効果は乏しい。	別添2 (ウ) ②の該当性について	アメリカではジアゼパム坐剤が製品化されておらず、比較検討はない。	別添2 (ウ) ③の該当性について	保護者、介護者でも簡便に使用できることで、けいれん発作を早期に安全に対処できるようになる。
別添2 (ウ) ①の該当性について	家庭などの医療機関以外で使用する抗けいれん剤はジアゼパム坐剤、フェノバルビタール坐剤があるが、発作発症後に使用した場合には早期に発作を抑制する効果は乏しい。						
別添2 (ウ) ②の該当性について	アメリカではジアゼパム坐剤が製品化されておらず、比較検討はない。						
別添2 (ウ) ③の該当性について	保護者、介護者でも簡便に使用できることで、けいれん発作を早期に安全に対処できるようになる。						

	評価理由 けいれん発作重積、群発状態のどちらも発症早期に対応する必要がある、日常的な介護者、養育者が簡便にかつ安全に使用することのできる成分、剤型を必要とする。現在、その条件を満たす可能性のある成分、剤型で承認のとれている製品としてはジアゼパム坐剤、フェノバルビタール坐剤がある。しかし、2剤ともその血中濃度動態から判断し、発作発症予防には有用であるが、実際に発作発症後に使用した場合には早期に発作を抑制する効果は乏しい。また、医療機関受診時にも、静注のための血管確保がきわめて困難な小児において、早期に発作抑制の可能な手段は上記の坐剤と静注製剤以外には承認されていない。 欧米ではジアゼパム坐剤が製品化されておらず、比較検討はない。他の既存のけいれん抑制治療法は静注によるものであり、保護者、介護者が早期に使用する目的に該当しない。救急救命士が救急搬送中に行う治療行為として、静注剤型以外の手段として検討されている。 熱性けいれん再発予防の目的で製剤化されたジアゼパム坐剤を、発症後の発作抑制に家庭で使いざるを得ない状況にあるが、保護者、介護者でも簡便に使用できることで、けいれん発作を早期に安全に対処できるようになる。医療機関にあっても、静注のための血管確保がきわめて困難な小児に対して、安全かつ有効な治療手段として迅速に対応ができるようになる。 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 5 位

6. 参考 情報	なし
7. 連絡 先	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 日本小児神経学会 大澤真木子、林 北見 東京女子医科大学小児科 東京都新宿区河田町 8-1 03-3353-8111 mosawa@ped.twmu.ac.jp