

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗けいれん剤
ミダゾラム口腔用液

ブコラム[®]口腔用液 2.5mg
ブコラム[®]口腔用液 5mg
ブコラム[®]口腔用液 7.5mg
ブコラム[®]口腔用液 10mg

BUCCOLAM[®] OROMUCOSAL SOLUTION

剤形	口腔用液
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ブコラム口腔用液 2.5mg：1シリンジ（0.5mL）中ミダゾラム 2.5mg ブコラム口腔用液 5mg：1シリンジ（1.0mL）中ミダゾラム 5mg ブコラム口腔用液 7.5mg：1シリンジ（1.5mL）中ミダゾラム 7.5mg ブコラム口腔用液 10mg：1シリンジ（2.0mL）中ミダゾラム 10mg
一般名	和名：ミダゾラム（JAN） 洋名：Midazolam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年9月25日 薬価基準収載年月日：2020年11月18日 販売開始年月日：2020年12月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2020年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
(1) 和名.....	4
(2) 洋名.....	4
(3) 名称の由来.....	4
2. 一般名.....	4
(1) 和名（命名法）.....	4
(2) 洋名（命名法）.....	4
(3) ステム（stem）.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	15
(3) 用量反応探索試験	15
(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	24
(6) 治療的使用	24
(7) その他	25
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 薬理作用	34
(1) 作用部位・作用機序	34
(2) 薬効を裏付ける試験成績	35
(3) 作用発現時間・持続時間	36
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	37
(1) 治療上有効な血中濃度	37
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	37
(3) 中毒域	39
(4) 食事・併用薬の影響	39
2. 薬物速度論的パラメータ	39
(1) 解析方法	39
(2) 吸収速度定数	39
(3) 消失速度定数	39
(4) クリアランス	39

(5) 分布容積.....	40
(6) その他.....	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	40
(1) 解析方法.....	40
(2) パラメータ変動要因.....	40
4. 吸収.....	40
5. 分布.....	40
(1) 血液－脳関門通過性.....	40
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	40
(3) 乳汁への移行性.....	40
(4) 髄液への移行性.....	40
(5) その他の組織への移行性.....	41
(6) 血漿蛋白結合率.....	41
6. 代謝.....	41
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	41
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	41
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	41
7. 排泄.....	42
8. トランスポーターに関する情報.....	42
9. 透析等による除去率.....	42
10. 特定の背景を有する患者.....	42
11. その他.....	44

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	45
2. 禁忌内容とその理由.....	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	46
5. 重要な基本的注意とその理由.....	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	50
(2) 腎機能障害患者.....	51
(3) 肝機能障害患者.....	51
(4) 生殖能を有する者.....	51
(5) 妊婦.....	52
(6) 授乳婦.....	52
(7) 小児等.....	53
(8) 高齢者.....	53
7. 相互作用.....	53
(1) 併用禁忌とその理由.....	54
(2) 併用注意とその理由.....	55
8. 副作用.....	58
(1) 重大な副作用と初期症状.....	58
(2) その他の副作用.....	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59
10. 過量投与.....	59
11. 適用上の注意.....	59

12. その他の注意.....	60
(1) 臨床使用に基づく情報.....	60
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	60
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	61
(1) 薬効薬理試験.....	61
(2) 安全性薬理試験.....	61
(3) その他の薬理試験.....	62
2. 毒性試験.....	62
(1) 単回投与毒性試験.....	62
(2) 反復投与毒性試験.....	63
(3) 遺伝毒性試験.....	64
(4) がん原性試験.....	64
(5) 生殖発生毒性試験.....	64
(6) 局所刺激性試験.....	66
(7) その他の特殊毒性.....	66
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	67
2. 有効期間.....	67
3. 包装状態での貯法.....	67
4. 取扱い上の注意.....	67
5. 患者向け資材.....	67
6. 同一成分・同効薬.....	67
7. 国際誕生年月日.....	67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	68
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	68
11. 再審査期間.....	68
12. 投薬期間制限に関する情報.....	68
13. 各種コード.....	68
14. 保険給付上の注意.....	68
X I . 文献	
1. 引用文献.....	69
2. その他の参考文献.....	70
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	71
2. 海外における臨床支援情報.....	72
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	74
(1) 粉碎.....	74
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	74
2. その他の関連資料.....	74

略語集

略語	略語内容
CYP	チトクローム P450
FAS	最大の解析対象集団
GABA	γ -アミノ酪酸
HEK	ヒト胎児腎
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC ₅₀	50%阻害濃度
LVmax dP/dt	左室圧上昇最高速度
MedDRA	ICH 国際医薬用語集

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブコラム®口腔用液 2.5mg・5mg・7.5mg・10mg（以下、ブコラム）は、「てんかん重積状態」の治療を目的としてアイルランドのシャイアー社（現武田薬品工業株式会社）が開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤である。

海外では、欧州をはじめ世界 30 カ国以上で持続性急性けいれん発作を有する患者に対する治療薬として承認され、医療機関外で保護者等が小児に対して使用することも可能となっている。

（2020年2月現在）

このような背景から、医療機関のみならず、医療機関外での保護者等による投与が可能なたんかん重積状態の治療薬として、2015年にブコラムの早期承認を求める要望書が日本小児神経学会から厚生労働省の「第Ⅲ回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で提出された。

その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て、厚生労働省からシャイアー・ジャパン株式会社に対して「てんかん重積状態」を効能又は効果とするブコラムの開発が要請された。

これを受け、シャイアー・ジャパン株式会社はブコラムの開発に着手し、国内第Ⅲ相試験 [SHP615-301 試験¹⁾（検証試験）及び SHP615-302 試験（継続試験）²⁾] を実施し、本剤の有効性及び安全性が示された。

国内におけるブコラムの開発はシャイアー・ジャパン株式会社が行ってきたが、武田薬品工業株式会社が国内における本剤の製造販売承認申請を行い、その後、2020年9月に、「てんかん重積状態」の効能又は効果として製造販売承認を取得した。なお、本剤は2020年2月に、希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) ブコラムは、2011年以降、30カ国以上で承認されている（2020年2月現在）。

（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

(2) ブコラムは、小児てんかん重積状態患者に対する奏効率*が 80.0%であった。

[国内第Ⅲ相試験（検証試験、SHP615-301 試験）¹⁾]

- ・けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象に、医療機関内でブコラムを頬粘膜投与した国内第Ⅲ相試験（検証試験、SHP615-301 試験）¹⁾において、主要評価項目である奏効率*は 80.0%であった。なお、けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象に、医療機関外でブコラムを頬粘膜投与した国内第Ⅲ相試験（継続試験、SHP615-302 試験）²⁾において、2例中2例で治療が奏効*した。

※：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後 30 分間認められない」と定義した。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(3) ブコラムは、ガイドラインにおいて治療の選択肢として位置づけられている。

- ・小児けいれん重積治療ガイドライン 2017³⁾において、日本での病院初期治療に位置づけられている。
- 英国の NICE ガイドライン⁴⁾では、病院前治療及び病院初期治療に位置づけられている。

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

(4) 重大な副作用としては呼吸抑制（無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等）が発現するおそれがある。また、主な副作用（発現頻度 1%以上）として、鎮静、傾眠、悪心、嘔吐の発現が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ブコラムは、国内初のミダゾラム類粘膜投与のプレフィルドシリンジ[※]で、医療従事者／介護者による投与が可能である^{注)}。

・小児患者の年齢に応じて、4種の異なるプレフィルドシリンジ[※]がある。

※：薬剤があらかじめ充填された類粘膜投与用シリンジ

注) 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり指導や確認を行う必要がある。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料：ブコラム患者説明用下敷き ・患者向け資料：ブコラム使い方ガイドブック	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年12月時点)

本剤は「てんかん重積状態」[令和2年2月13日、指定番号：(R2薬)第454号]を予定される
効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 前向き健忘 乱用又は薬剤違法流用 誤嚥又は誤嚥性肺炎 シリンジキャップの誤飲・誤嚥による息詰まり 薬物相互作用による中枢神経抑制作用の増強 循環器系の抑制 ショック、アナフィラキシー 悪性症候群 心室頻拍及び心室頻脈 過鎮静 逆説反応 	<ul style="list-style-type: none"> 非けいれん性てんかん重積状態患者の安全性 医療機関外投与での安全性 追加投与での安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（ブコラム患者説明用下敷き）の作成及び提供 患者向け資材（ブコラム使い方ガイドブック）の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブコラム口腔用液 2.5mg

ブコラム口腔用液 5mg

ブコラム口腔用液 7.5mg

ブコラム口腔用液 10mg

(2) 洋名

BUCCOLAM OROMUCOSAL SOLUTION

(3) 名称の由来

ミダゾラム「Midazolam」を頬粘膜投与「Buccal」できる薬剤として、ブコラムと命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミダゾラム（JAN）

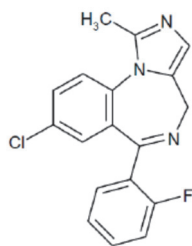
(2) 洋名（命名法）

Midazolam（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

ジアゼパム誘導体：-azepam（x）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量：325.77

5. 化学名（命名法）又は本質

8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SHP615、TAK-815

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：白色又は黄色みを帯びた結晶性粉末

(2) 溶解性

アセトン又はエタノールに溶解やすく、メタノールにやや溶解やすく、水にほとんど溶解しない。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：161℃～164℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬のリテスト期間は5年である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法

電位差滴定法

液体クロマトグラフィー





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔用液

(2) 製剤の外観及び性状

販売名・外観	ブコラム口腔用液 2.5mg 
	ブコラム口腔用液 5mg 
	ブコラム口腔用液 7.5mg 
	ブコラム口腔用液 10mg 
性状	無色澄明の液
pH	2.9～3.7

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブコラム 口腔用液 2.5mg	ブコラム 口腔用液 5mg	ブコラム 口腔用液 7.5mg	ブコラム 口腔用液 10mg
有効成分	1 シリンジ (0.5mL) 中 ミダゾラム 2.5mg	1 シリンジ (1.0mL) 中 ミダゾラム 5mg	1 シリンジ (1.5mL) 中 ミダゾラム 7.5mg	1 シリンジ (2.0mL) 中 ミダゾラム 10mg
添加剤	pH 調節剤			

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある分解生成物、元素不純物は管理閾値未満であり、遺伝毒性不純物については、リスクはないと判断された。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件			製剤 (mg)	包装形態 ^{a)}	保存期間	結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	25±2	60±5	暗所	2.5、5、 7.5、10	チップキャップ付 き淡褐色ポリプロ ピレンシリンジ	24 ヶ月	規格内
中間的試験	30±2	65±5				12 ヶ月	規格内
加速試験	40±2	75±5				6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光安定性)	室温	—	120 万 lx・h 及び 200W・h/m ²	2.5、10	プラスチックチュ ープに保存した淡 褐色ポリプロピレ ンシリンジ	—	規格内

測定項目：性状、確認試験（光安定性試験のみ HPLC で実施）、pH、類縁物質、微生物限度、定量法

a) 本剤（2.5mg）は 1mL のシリンジ、本剤（5mg、7.5mg 及び 10mg）は 3mL のシリンジを用いる。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ブコラム口腔用液 2.5mg〉

0.5mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 5mg〉

1.0mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 7.5mg〉

1.5mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 10mg〉

2.0mL×4 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次容器

- ・シリンジ、プランジャー：ポリプロピレン
- ・プランジャーストッパー：スチレンブタジエンゴム又はポリイソプレン
- ・チップキャップ：ポリエチレン

二次容器

- ・キャップ、チューブ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

<解説>

本剤は、てんかん重積状態の治療を目的として開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤である。ミダゾラムは、脳内神経細胞のシナプス後膜上の γ -アミノ酪酸 (GABA)_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA_A 受容体と GABA の親和性を増加させ、GABA の抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられ^{5~8)}、抗けいれん作用を有している。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 18 歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1 参照]

5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、投与可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与すること。

<解説>

5.1 18 歳以上のてんかん重積状態の患者を対象とした本剤の国内臨床試験は行われておらず、有効性及び安全性は確認できていないことから設定した。

5.2 国内臨床試験 (SHP615-301 試験¹⁾ 及び SHP615-302 試験²⁾) では、非けいれん性てんかん重積の患者はいなかったこと、及び非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、個々の患者での非けいれん性てんかん重積状態の重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、本剤が医療機関外でも投与可能であると医師により適切に判断された患者にのみリスク・ベネフィットを踏まえて本剤が投与される必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、修正在胎 52 週 (在胎週数+出生後週数) 以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。

<解説>

本剤の用法及び用量の妥当性を確認するため、欧州で承認されている用法及び用量に準じ、年齢区分別の固定用量 (修正在胎*52 週以上 1 歳未満 : 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満 : 5mg、5 歳以上 10 歳未満 : 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満 : 10mg を単回頬粘膜投与) を設定した国内第Ⅲ相試験 (SHP615-301 試験)¹⁾ を実施した。

その結果、国内第Ⅲ相試験において、てんかん重積状態の日本人小児患者の発作に対する有効性が示された。この結果は、国内第Ⅲ相試験と同様の年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を検討した海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験 3 試験^{9~11)} の結果と同様であった。さらに、安全性にも大きな問題はみられなかった。

※ 修正在胎週数＝出生時の在胎週数＋出生後の週数として計算する。

正常分娩で3ヵ月齢の小児の場合、妊娠から分娩までの週数（40週）に出産後の週数（12週）を加えた期間（受胎後週数）は52週になる。通常より早い出産の場合は、3ヵ月齢であっても受胎後週数52週まで本剤の使用はできない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ミダゾラムは小腸と肝臓の両方で顕著な初回通過効果を受けることから、本剤の開発にあたっては、初回通過効果を回避しながら全身循環に到達できる投与経路を選択した。頬粘膜は、平滑筋が広がり可動性が低い部位であることから、口腔粘膜を介したドラッグデリバリーのために薬剤を保持するうえで望ましい投与部位である。

本剤の用法及び用量の妥当性を確認するため、欧州で承認されている用法及び用量に準じ、年齢区分別の固定用量（3ヵ月齢〔修正在胎52週〕以上1歳未満：2.5mg、1歳以上5歳未満：5mg、5歳以上10歳未満：7.5mg、10歳以上18歳未満：10mgを単回頬粘膜投与）を設定した国内第Ⅲ相試験（SHP615-301試験）¹⁾を実施した結果、てんかん重積状態の日本人小児患者の発作に対する有効性が示された。この結果は、海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験3試験^{9~11)}の結果と同様であった。また、国内第Ⅲ相試験では安全性においても大きな問題はみられなかった。

In silico モデリング解析及びシミュレーション（PBPK20■■■）の結果、3ヵ月以上18歳未満の小児において、用量と薬物動態パラメータは線形の関係にあり、体重換算用量と薬物動態パラメータの関係は年齢区分間で大きな違いはないと予測された。さらに、海外第Ⅱ相試験（MID001試験）¹²⁾の薬物動態の結果を、*in silico* モデリング解析及びシミュレーション（PBPK20■■■）を実施した結果、ミダゾラムを欧州で承認されている年齢区分別に設定した用量で頬粘膜投与したとき、小児の年齢区分間でミダゾラムの曝露量の予測値の違いは小さかった。以上のことから、推奨用量を体重換算用量ではなく年齢区分ごとの固定用量に設定することは適切と考えられた。民族差の影響について、欧米人と日本人の小児及び青少年における年齢－体重データを比較した結果、体重は、3ヵ月齢以上18歳未満のすべての年齢層で日本人と欧米人の間で概ね同様であった。

さらに、年齢区分別の固定用量を日本小児内分泌学会が発表している小児・青少年期の標準体重データ¹³⁾を基に体重あたりの用量で考えると、国内外のガイドラインでのミダゾラム頬粘膜投与の推奨用量の範囲（0.2～0.5mg/kg）に概ね重なると考えられた。また、海外のガイドライン^{14~16)}でミダゾラムの最高用量は10mgが推奨されており、日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン2018」¹⁷⁾でも成人への用量は10mgが推奨されていることから、最も年齢が高い区分の用量を10mgと設定することは妥当と考えられた。

以上のことから、てんかん重積状態の日本人小児患者に対する本剤の用法及び用量を欧州で承認されている用法及び用量と同様とすることは妥当と考え、本剤の用法及び用量を「通常、修正在胎52週（在胎週数＋出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与すること。体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与すること。
- 7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導すること。[8.4.4 参照]
- 7.3 本剤は頬粘膜より吸収されるため、投与時に可能な限り本剤を飲み込まないように注意すること。

<解説>

- 7.1 本剤は頬粘膜吸収により作用する薬剤であることから、頬粘膜投与時の注意事項として設定した。基本的に片側に全量投与するが、患者の体格や用量に応じ、両側の頬粘膜に半量ずつ投与可能である。
- 7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合の注意事項として、具体的な用法及び用量として1回分の投与量（投与本数）を明確に指導する必要があるため設定した（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4.4」の項参照）。
- 7.3 本剤は頬粘膜からの吸収により、肝臓での初回通過効果を受けず全身血液循環に入ることが意図した薬剤であることから設定した。また、本剤はCYP3A4で代謝されるが、CYP3A4は消化管にも発現している。本剤の頬粘膜投与において薬液の一部が嚥下され消化管で吸収された場合、経口投与のCYP3A4阻害剤との薬物動態学的相互作用が発現する可能性が高いと考えられるため注意すること（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■ 評価資料

試験の識別 (国名)	対象 (例数)	試験の種類	試験デザイン	用法及び用量
第Ⅲ相 SHP615-301 試験 ¹⁾ (日本)	けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎52週以上18歳未満で体重5kg超の小児患者 ／25例	有効性、安全性、PK	非無作為化、非盲検、非対照試験	本剤年齢区分別の固定用量 2.5mg：3ヵ月齢（修正在胎52週）以上1歳未満（かつ体重5kg超）、5mg：1歳以上5歳未満、7.5mg：5歳以上10歳未満、10mg：10歳以上18歳未満 単回頬粘膜投与
第Ⅲ相 SHP615-302 試験 ²⁾ (日本)	SHP615-301 試験を完了した、けいれん性てんかん重積状態を有する6ヵ月齢超18歳未満の小児患者 ／2例	有効性、安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	本剤年齢区分別の固定用量 2.5mg：6ヵ月齢超1歳未満（かつ体重5kg超）、5mg：1歳以上5歳未満、7.5mg：5歳以上10歳未満、10mg：10歳以上18歳未満 単回頬粘膜投与

■ 参考資料

試験の識別 (国名)	対象 (例数)	試験の種類	試験デザイン	用法及び用量
第Ⅱ相 MID001 試験 ¹²⁾ (ドイツ)	通常の待機的手術を受ける3ヵ月齢以上18歳未満の小児患者 ／53例	PK、安全性	非無作為化、非盲検、非対照試験	本剤 [約 0.2mg/kg、最高 10mg (2mL)]：体重区分別の固定用量 4.5kg 未満：投与しない、4.5～6.2kg：1mg (0.2mL)、6.3～8.5kg：1.5mg (0.3mL)、8.6～11kg：2mg (0.4mL)、11.1～15kg：2.5mg (0.5mL)、15.1～20kg：3.5mg (0.7mL)、21～31kg：5mg (1mL)、32～41kg：7.5mg (1.5mL)、42kg 以上：10mg (2mL) 単回頬粘膜投与
その他の試験報告書				
PBPK20■■■ (該当せず)	シミュレーションの対象：1日齢、1週齢、1、3及び6ヵ月齢、1、2、5、10及び18歳の小児 ／該当せず	In silico モデリング & シミュレーション	該当しない	ミダゾラムを0.05、0.1、0.2、0.25、0.5及び1mg/kgの用量で頬粘膜に単回投与したときのシミュレーション
PBPK20■■■ (該当せず)	シミュレーションの対象：3ヵ月齢～17歳の小児及び成人 ／該当せず	In silico モデリング & シミュレーション	該当しない	ミダゾラムを以下の年齢区分別の固定用量で頬粘膜に単回投与したときのシミュレーション 2.5mg：3ヵ月齢以上1歳未満 5mg：1歳以上5歳未満 7.5mg：5歳以上10歳未満 10mg：10歳以上17歳以下及び成人

PBPK：生理学的薬物動態

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数＋出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

試験の識別 (国名)	対象 (例数)	試験の種類	試験デザイン	用法及び用量
臨床薬理試験 (公表文献)				
Schwagmeier et al., 1998 ¹⁸⁾ (ドイツ)	健康成人 ／8例	絶対的バイ オアベイラ ビリティ、安 全性	非無作為化、ダ ブルダミー、固 定投与順序試 験	ミダゾラム 5mg BM (5mg/mL) + プラセボ静脈内 投与、及び IVM (1mg/mL) + プラ セボ類粘膜投与 単回投与
Scott et al., 1998 (英国)	健康成人 ／10例	健康成人に おける PK/PD、安全 性	非盲検フェー ズ (PK 及び PD) : 非無作為 化、非盲検試験 二重盲検フェ ーズ (PD) : 無 作為化、二重盲 検試験	ミダゾラム (5mg/mL、ペパーミ ント香料含有液) 10mg 非盲検フェーズ : BM 二重盲検フェーズ : BM 又はプラ セボ類粘膜投与 単回投与
比較対照試験 (公表文献)				
Mpimbaza et al., 2008 ⁹⁾ (ウガンダ)	持続性発作を有 する3ヵ月齢～12 歳の小児患者／ 330例 BM : 165例 RD : 165例	有効性、 安全性	無作為化、単盲 検 (患者)、比 較対照試験	BM 又は RD (～0.5mg/kg) : 年齢 区分別の固定用量 2.5mg : 3～11ヵ月齢、5mg : 1～4 歳、7.5mg : 5～9歳、10mg : 10～ 12歳 単回投与
McIntyre et al., 2005 ¹⁰⁾ (英国)	急性発作を有す る6ヵ月齢以上の 小児患者 ／177例 (発作219 回) BM : 92例 (発作 109回) RD : 85例 (発作 110回)	有効性、 安全性	無作為化、非盲 検、比較対照試 験	BM 又は RD (約 0.5mg/kg) : 年齢 区分別の固定用量 2.5mg : 6～12ヵ月齢、5mg : 1～4 歳、7.5mg : 5～9歳、10mg : 10 歳以上 単回投与
Scott et al., 1999 ²⁰⁾ (英国)	持続性発作を有 する5～22歳の患 者 ／18例 ^{a)} (発作79 回) BM : 14例 (発作 40回) RD : 14例 (発作 39回)	有効性、 安全性	無作為化、非盲 検、比較対照試 験	BM 又は RD : 10mg 単回投与
Baysun et al., 2005 ²¹⁾ (トルコ)	発作を有する小 児患者 ／43例 BM : 23例 RD : 20例	有効性、 安全性	擬似無作為化 (非標準的)、 非盲検、比較対 照試験	BM : 0.25mg/kg RD : 年齢区分別の用量 0.5mg/kg : 5歳以下、 0.3mg/kg : 6歳以上 単回投与

PK : 薬物動態、PD : 薬力学 (的作用)、BM : ミダゾラム類粘膜投与、RD : ジアゼパム直腸内投与

a) 試験に参加した被験者数 (投与例数) は 18 例であったが、このうち 10 例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は 28 例であった。

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週 (在胎週数+出生後週数) 以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を類粘膜投与する。」である。

試験の識別 (国名)	対象 (例数)	試験の種類	試験デザイン	用法及び用量
Ashrafi et al., 2010 ¹¹⁾ (イラン)	急性持続性発作を 有する3ヵ月齢以 上の小児患者 ／98例 BM：49例 RD：49例	有効性、 安全性	無作為化、非盲 検、比較対照試 験	BM ^{b)} (0.3～0.5mg/kg) 又は RD (0.5mg/kg) : 年齢区分別の固定用量 2.5mg：3～12ヵ月齢、5mg：1～4 歳、7.5mg：5～9歳、10mg：10 歳以上) 単回投与
Talukdar and Chakrabarty, 2009 ²²⁾ (インド)	発作を有する小 児患者 ／120例 BM：60例 RD：60例	有効性、 安全性	無作為化、非盲 検、比較対照試 験	BM：0.2mg/kg IVD：0.3mg/kg 単回投与
Tonekaboni et al., 2012 ²³⁾ (イラン)	持続性発作を有 する6ヵ月齢～14 歳の小児患者／ 92例 BM：32例 IVD：60例	有効性、 安全性	無作為化、非盲 検、比較対照試 験	BM ^{b)} ：年齢区分別の固定用量 2.5mg：6～12ヵ月齢、5mg：1～4 歳、7.5mg：5～9歳、10mg：10 歳以上) IVD：0.3mg/kg 単回投与(1回目投与後5分以内 に発作が消失しない場合、同じ薬 剤の同じ用法及び用量で2回目を 投与)
非対照試験 (公表文献)				
Muchohi et al., 2008 ²⁴⁾ (ケニア)	重度の熱帯熱マラ リアで発作を有す る6ヵ月齢～13歳 の小児患者 ／33例 BM：8例 IVM：13例 IMM：12例	PK、有効性、 安全性	非無作為化、非 盲検、比較対照 試験	BM、IVM 又は IMM：0.3mg/kg 単回投与
Frelih et al., 2007 ²⁵⁾ (スロベニア)	重症型てんかんの 患者 ／42例	有効性、 安全性	非盲検、比較対 照試験	BM：体重別用量 < 20kg：0.4mg/kg、≥ 20kg： 0.2mg/kg) 単回投与
Wilson et al., 2004 ²⁶⁾ (英国)	持続性発作の既 往を有する患者 ／40例 ^{c)}	有効性、 安全性	非盲検、レトロ スペクティブ 電話調査、非対 照試験	BM 又は INM：0.2mg/kg 単回投与
Kutlu et al., 2003 ²⁷⁾ (トルコ)	持続性発作を有 する小児患者 ／19例	有効性、 安全性	非盲検、非対照 試験	BM：0.3mg/kg 単回投与(1回目投与後5分以内 に発作が消失しない場合、同じ用 法及び用量で2回目を投与)

BM：ミダゾラム頬粘膜投与、RD：ジアゼパム直腸内投与、IMM：ミダゾラム筋肉内投与、INM：ミダゾラム鼻腔内投与、IVD：ジアゼパム静脈内投与、IVM：ミダゾラム静脈内投与、PK：薬物動態

b) SHP615 とは有効成分の塩が異なり (マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解)、異なる有効成分濃度 (ミダゾラム 10mg/1mL) の口腔用液剤である。

c) ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者数は明示されていない。当該試験では、頬粘膜投与が困難な状況下では鼻腔内投与を選択することとされており、各投与経路につき、合計 40 例の半数ずつと仮定した。

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週 (在胎週数+出生後週数) 以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

■ 頬粘膜投与時の薬力学的試験（外国人データ）¹⁹⁾

健康成人 10 例にミダゾラム 10mg 又はプラセボを単回頬粘膜投与して脳波モニタリングを実施したところ、ミダゾラムを頬粘膜投与された被験者では投与後 5～10 分以内に、8～30Hz の周波数帯域で脳波の相対パワーに変化がみられた（8～30Hz のいずれの周波数帯域についても $p < 0.001$ 、一元配置分散分析）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（SHP615-301 試験）¹⁾（医療機関内投与）

目的	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関内においてプロラムを頬粘膜投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する。											
評価例数	安全性解析対象集団 ^{※1} 及び最大の解析対象集団（FAS） ^{※2} ：25 例（体重範囲 6.2～28.4kg） （3 ヶ月齢以上 1 歳未満：3 例、1 歳以上 5 歳未満：13 例、5 歳以上 10 歳未満：7 例、10 歳以上 18 歳未満：2 例）											
試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験											
選択基準	<p>けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者以下のすべての基準を満たす者を対象とした。</p> <p>(1) プロラム投与時に、修正在胎 52 週（出生時の在胎週数＋出生後の週数）以上 18 歳未満（かつ体重 5kg 超）の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は除外した。</p> <p>(2) 治験実施計画書に規定されている手順を開始する前に、本試験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書（及びシャイアー社の方針と国の規制に従い該当する場合は、アセント文書）への署名を得た患者。</p> <p>(3) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態（二次性全般化発作の重積状態を含む）がプロラム投与開始時点で持続している患者： a. けいれんが 1 時間以内に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している b. 意識が回復することなく連続して 2 回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している c. 単発のけいれん発作が現在も 5 分以上継続している</p>											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中、妊娠が疑われる又は授乳中の女性 ・重度の外傷（頭部に限らない）が発作の原因である患者 ・心因性の発作の既往を有する患者 ・ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、非反応性又は禁忌の患者 ・過去のミダゾラム全身療法（ミダフレッサ、ドルミカムなど）で反応性が認められなかったと医療従事者が判断した患者 等 											
投与方法	<p>プロラムを、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>プロラム投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 ヶ月齢（修正在胎 52 週）以上 1 歳未満（かつ、体重 5kg 超）</td> <td>2.5mg</td> </tr> <tr> <td>1 歳以上 5 歳未満</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>5 歳以上 10 歳未満</td> <td>7.5mg</td> </tr> <tr> <td>10 歳以上 18 歳未満</td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>プロラムは、シリンジの全量を下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入した。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入した。プロラムは、治験責任医師又は治験分担医師が投与した。</p>		年齢	プロラム投与量	3 ヶ月齢（修正在胎 52 週）以上 1 歳未満（かつ、体重 5kg 超）	2.5mg	1 歳以上 5 歳未満	5mg	5 歳以上 10 歳未満	7.5mg	10 歳以上 18 歳未満	10mg
年齢	プロラム投与量											
3 ヶ月齢（修正在胎 52 週）以上 1 歳未満（かつ、体重 5kg 超）	2.5mg											
1 歳以上 5 歳未満	5mg											
5 歳以上 10 歳未満	7.5mg											
10 歳以上 18 歳未満	10mg											

評価項目	有効性	主要評価項目 (検証項目)	奏効率（治療が奏効した ^{※3} 被験者の割合）
		副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・プロラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がプロラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合 ・けいれん発作の消失までの時間 ・意識回復までの時間 ・プロラムの単回投与 10 分後に、進行中のでんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者の割合 ・治療が奏効しなかった被験者^{※4} の割合
	安全性	主要評価項目	<p>プロラム投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制（以下の評価指標を含む）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 10 及び 30 分後、並びに 4、6 及び 24 時間後に測定した酸素飽和度の 92%未満への持続的低下 [すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2 分以上にわたり、室内気で 92%未満] ・補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加
		副次評価項目	Treatment-emergent adverse event (TEAE) ^{※5} 、バイタルサイン、酸素飽和度 等
解析計画	有効性解析	<p>すべての有効性解析に、FAS を用いた。</p> <p>主要評価項目（検証項目）である奏効率について Wald 信頼区間を算出し、この両側 95%信頼区間の下限値を閾値奏効率 30%と比較した。また、Wald 検定の両側 p 値も示した。さらに、奏効率について、年齢区分及びてんかんの原因に基づくサブグループ解析を実施した。各サブグループの奏効率については、サンプルサイズが小さいことを考慮して、Clopper-Pearson 正確信頼区間を算出した。</p> <p>副次評価項目のうち、被験者の割合に関する評価項目については、Wald 信頼区間を算出した。時間に関する評価項目（発作の消失までの時間、意識回復までの時間）については、プロラムの単回投与後の所定の時間が経過するまでの累積割合の推定値及びその両側 95%信頼区間を算出した。副次評価項目についても年齢区分及びてんかんの原因に基づくサブグループ解析を実施した。</p>	
	安全性解析	<p>安全性解析には、安全性解析対象集団を用いた。有害事象は MedDRA (ver.20.0) を用いて読み替えた。TEAE の発現例数、頻度及び件数を器官別大分類及び基本語別に被験者全体及び年齢区分別に集計した。治験薬との因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。</p>	

※1：安全性解析対象集団：プロラムの単回投与を受けたすべての被験者（電子症例報告書におけるプロラム投与記録が投与完了又は投与未完了のいずれかを問わない）。

※2：FAS：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、プロラムの投与後に治療奏効の評価が 1 回以上行われたすべての被験者

※3：治療奏効は、「目に見える発作がプロラムの単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作がプロラムの単回投与後 30 分間認められない」と定義した。

※4：プロラムの単回投与 10 分後に発作が持続している被験者及び／又は追加のレスキュー薬投与を要した被験者

※5：プロラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象（ただし、プロラム投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く）を TEAE と定義した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

a) 患者背景 (FAS)

特性		年齢区分 ^a				全体 (n=25)
		3 ヶ月齢以上 1 歳未満 (n=3)	1 歳以上 5 歳未満 (n=13)	5 歳以上 10 歳未満 (n=7)	10 歳以上 18 歳未満 (n=2)	
例数 ^b		3 (12.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	2 (8.0)	25 (100)
年齢 (歳)		0.67±0.321	2.56±0.784	7.26±1.377	14.80±3.677	4.63±4.033
性別 ^c	男性	1 (33.3)	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	9 (36.0)
	女性	2 (66.7)	9 (69.2)	4 (57.1)	1 (50.0)	16 (64.0)
体重 (kg)		9.08±2.553	12.02±1.662	20.81±4.675	23.25±6.576	15.03±5.824
てんかん罹患期間 (年) ^d		0.50±0.400	2.07±0.908	6.17±1.935	7.55±5.303	3.47±2.866
てんかんの 主な原因	遺伝性	1 (33.3)	10 (76.9)	6 (85.7)	1 (50.0)	18 (72.0)
	特発性	1 (33.3)	2 (15.4)	1 (14.3)	0	4 (16.0)
	代謝性	0	0	0	0	0
	構造的	1 (33.3)	1 (7.7)	0	1 (50.0)	3 (12.0)
てんかんの 診断名 (基本語)	乳児重症ミオクロ ニーてんかん	1 (33.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	0	14 (56.0)
	細菌性髄膜炎 ^e	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
	てんかん	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	8 (32.0)
	部分発作	0	1 (7.7)	1 (14.3)	0	2 (8.0)
	レノックス・ガスト ー症候群	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.0)
投与前の意識消失あり		3 (100)	13 (100)	7 (100)	2 (100)	25 (100)
投与前の発 作の頻度/ 持続時間	けいれんが 1 時間 以内に 3 回以上発 現し、現在もけいれ ん発作が継続して いる	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (28.6)	1 (50.0)	9 (36.0)
	意識が回復するこ となく連続して 2 回以上のけいれん が発現し、現在もけ いれん発作が継続 している	0	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (50.0)	8 (32.0)
	単発のけいれん発 作が現在も 5 分以 上継続している	2 (66.7)	4 (30.8)	2 (28.6)	0	8 (32.0)
発作の発症 からブコラ ム投与まで の時間 (分)		49.3±58.77	21.5±24.05	14.7±22.31	0.0±0.00	21.2±29.16
	中央値 [最小値, 最大値]	27.0 [5, 116]	8.0 [0, 68]	5.0 [0, 63]	0.0 [0, 0]	5.0 [0, 116]

例数 (%) / 平均値 ± 標準偏差

- a: 年齢はブコラム投与日から生年月日を引いて算出した。
- b: 割合は全体の症例数を分母として算出した。
- c: 割合は各年齢区分の症例数を分母として算出した。
- d: 同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。
- e: 細菌性髄膜炎によりてんかんを発症したと診断された 1 例は、その約 1 年後に難治性てんかん (基本語: てんかん) を発症したと診断されたため、両診断名の集計に含まれる。

b) 奏効率（治療が奏効^{※1}した被験者の割合）【主要評価項目（検証項目）、サブグループ解析】
 奏効率は、80.0%（20/25 例、両側 95%信頼区間：64.3-95.7%）であり、奏効率の両側 95%信頼区間の下限（64.3%）が事前に設定した閾値奏効率（30%）を下回らなかったことから、ブコラムの有効性が統計学的に検証された。
 また、サブグループ解析において、てんかんの原因別の奏効率は、遺伝性要因で 83.3%（15/18 例）、特発性要因で 4/4 例、構造的要因で 1/3 例であった。

■ 奏効率（FAS）【主要評価項目（検証項目）】

	例数	奏効した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}	p 値 ^{※3}
奏効率（治療が奏効 ^{※1} した被験者の割合）	25	20 (80.0)	64.3-95.7	<0.001

※1：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後 30 分間認められない」と定義した。

※2：Wald 信頼区間

※3：奏効率と閾値奏効率 30%を Wald 検定を用いて比較したときの両側 p 値

■ 年齢区分別及びてんかんの原因別奏効率（FAS）【サブグループ解析】

サブグループカテゴリー		例数	奏効した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※4}
年齢区分 ^{※5}	3 ヶ月齢以上 1 歳未満	3	3	— ^{※6}
	1 歳以上 5 歳未満	13	10 (76.9)	46.2-95.0
	5 歳以上 10 歳未満	7	6	— ^{※6}
	10 歳以上 18 歳未満	2	1	— ^{※6}
てんかんの原因	遺伝性	18	15 (83.3)	58.6-96.4
	特発性	4	4	— ^{※6}
	代謝性	0	— ^{※7}	— ^{※7}
	構造的	3	1	— ^{※6}

※4：Clopper-Pearson 正確信頼区間

※5：年齢はブコラム投与日から生年月日を引いて算出した。

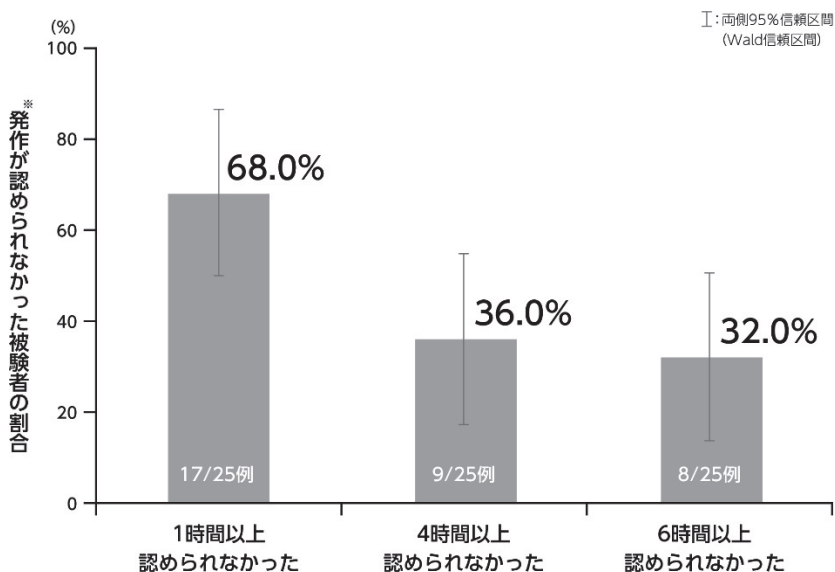
※6：例数が 10 例未満のため非表示

※7：該当患者なしのため非表示

c) ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後 1 時間以上認められなかった被験者の割合は 68.0%（17/25 例、両側 95%信頼区間：49.7-86.3%）であった。
 また、4 時間以上認められなかった被験者の割合は 36.0%（9/25 例、両側 95%信頼区間：17.2-54.8%）、6 時間以上認められなかった被験者の割合は 32.0%（8/25 例、両側 95%信頼区間：13.7-50.3%）であった。

■ ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合 (FAS)

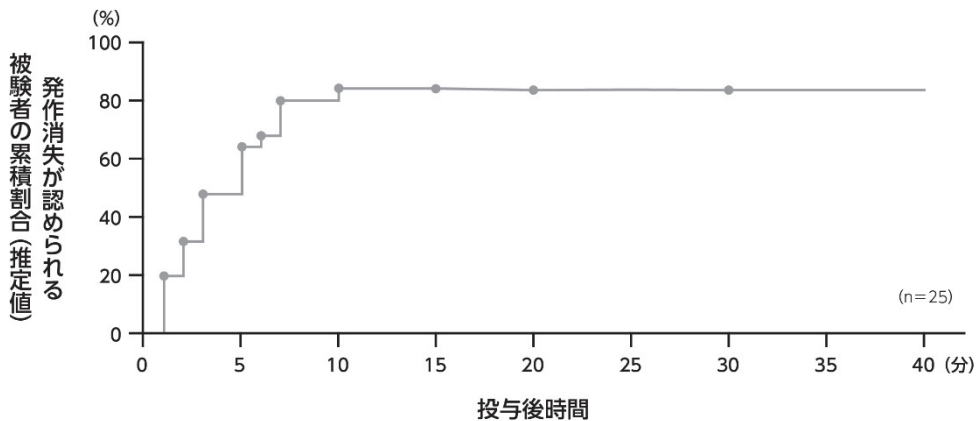


※：ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合

d) けいれん発作の消失までの時間※【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後、一定の時間内に発作消失が認められる被験者の累積割合の推定値（両側 95%信頼区間）は、1 分以内では 20.0%（7.1-37.6%）、5 分以内では 64.0%（41.4-79.8%）、10 分以内では 84.0%（60.8-94.1%）であった。

■ 一定の時間内に発作消失が認められる被験者の累積割合の推定値 (FAS)

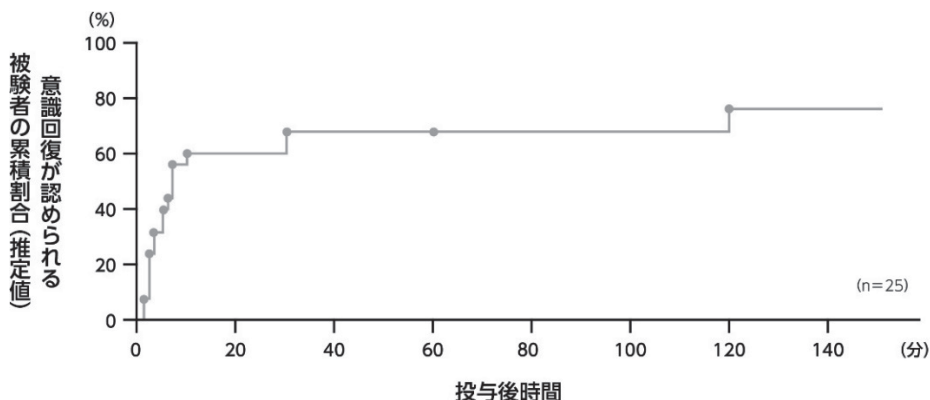


※：ブコラム投与から、最初の発作（ブコラム投与の対象となった発作）の消失又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。発作の消失をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与を競合イベントとした。

e) 意識回復までの時間*【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後、一定の時間内に意識回復が認められる被験者の累積割合の推定値（両側95%信頼区間）は、1分以内では8.0%（1.3-22.9%）、5分以内では40.0%（20.8-58.5%）、10分以内では60.0%（37.7-76.5%）、30分以内では68.0%（45.0-83.0%）、2時間以内では76.0%（52.0-89.1%）であった。

■一定の時間内に意識回復が認められる被験者の累積割合の推定値（FAS）



※：ブコラム投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、ブコラム投与から、ブコラム投与後における意識の回復又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。意識の回復をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与を競合イベントとした。意識回復の時間のデータがなく、かつ、ブコラム投与後24時間以内にレスキュー薬が投与されていない場合、意識回復までの時間は、ブコラム投与後24時間の間の退院までに電子症例報告書に何らかの評価データが記録された最も遅い時点又は被験者が退院した時点をもって観察打ち切りとすることとした。

f) ブコラムの単回投与10分後に、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者の割合【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後10分以内に最初の発作（ブコラム投与の対象となった発作）が消失せず、ブコラムの単回投与10分後に、各治験実施医療機関の手順書又はガイドラインに従って、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者は、16.0%（4/25例、両側95%信頼区間：1.6-30.4%）であった。

g) 治療が奏効しなかった被験者*1の割合【副次評価項目、サブグループ解析】

治療が奏効しなかった被験者の割合（治療無効率）は16.0%（4/25例、両側95%信頼区間：1.6-30.4%）であった。

また、サブグループ解析において、年齢区分別の治療無効率は、1歳以上5歳未満で15.4%（2/13例）、5歳以上10歳未満で1/7例、10歳以上18歳未満1/2例であり、1歳未満では治療が奏効しなかった被験者はいなかった。てんかんの原因別の治療無効率は、遺伝性要因で11.1%（2/18例）、構造的要因で2/3例であり、特発性要因では治療が奏効しなかった被験者はいなかった。

■ 治療が奏効しなかった被験者の割合（FAS）

サブグループカテゴリー		例数	奏効しなかった例数 (%)	95%信頼区間*2
全体		25	4 (16.0)	1.6-30.4
年齢区分*3	3ヵ月齢以上1歳未満	3	0	—*4
	1歳以上5歳未満	13	2 (15.4)	1.9-45.4
	5歳以上10歳未満	7	1	—*4
	10歳以上18歳未満	2	1	—*4
てんかんの原因	遺伝性	18	2 (11.1)	1.4-34.7
	特発性	4	0	—*4
	代謝性	0	—*5	—*5
	構造的	3	2	—*4

※1：ブコラムの単回投与10分後に発作が持続している被験者及び/又は追加のレスキュー薬投与を要した被験者

※2：全体集団はWald信頼区間、サブグループはClopper-Pearson 正確信頼区間

※3：年齢はブコラム投与日から生年月日を引いて算出した。

※4：例数が10例未満のため非表示

※5：該当患者なしのため非表示

h) 発作の発症からブコラム投与までの時間別の有効性【その他の測定項目、サブグループ解析】
 発作の発症から本剤投与までの時間（30分以内、30分超）別の有効率及びその95%信頼区間を下記に示す。

■ 発作の発症からブコラム投与までの時間別の有効率

カテゴリー	例数	奏効 ^{※1} した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}
発作の発症からブコラム投与までの時間			
30分以内	19	16 (84.2)	60.442-96.617
30分超	6	4	22.278-95.673

※1：治療が奏効した被験者とは、本剤単回投与後10分以内に目に見える発作が消失し、かつ、本剤単回投与後30分間目に見える発作が認められなかった被験者と定義した。

※2：Clopper-Pearson 正確信頼区間

i) 体重換算投与量別の有効性【その他の測定項目、サブグループ解析】

体重換算投与量（0.3mg/kg以下、0.3mg/kg超0.5mg/kg以下、0.5mg/kg超）別の有効率及びその95%信頼区間を下記に示す。

■ 体重換算投与量

カテゴリー	3ヵ月以上 1歳未満	1歳以上 5歳未満	5歳以上 10歳未満	10歳以上 18歳未満	総計
ブコラムの体重換算投与量	例数				
0.3mg/kg以下	2		1		3
0.3mg/kg超0.5mg/kg以下	1	12	5	1	19
0.5mg/kg超		1	1	1	3
総計	3	13	7	2	25

■ 体重換算投与量別の有効率

カテゴリー	例数	奏効 ^{※1} した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}
ブコラムの体重換算投与量			
0.3mg/kg以下	3	2	9.430-99.160
0.3mg/kg超0.5mg/kg以下	19	15 (78.9)	54.435-93.948
0.5mg/kg超	3	3	29.240-100.000

※1：治療が奏効した被験者とは、本剤単回投与後10分以内に目に見える発作が消失し、かつ、本剤単回投与後30分間目に見える発作が認められなかった被験者と定義した。

※2：Clopper-Pearson 正確信頼区間

j) てんかん発作重積（連続型、群発型）別の有効性【その他の測定項目、サブグループ解析】

てんかん発作重積（連続型、群発型）別の有効率及びその95%信頼区間を下記に示す。

■ てんかん発作重積（連続型、群発型）別の有効率

カテゴリー	例数	奏効 ^{※1} した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}
てんかん発作重積の種類			
連続型 ^{※3}	8	7	47.349-99.684
群発型 ^{※4}	17	13 (76.5)	50.101-93.189

※1：治療が奏効した被験者とは、本剤単回投与後10分以内に目に見える発作が消失し、かつ、本剤単回投与後30分間目に見える発作が認められなかった被験者と定義した。

※2：Clopper-Pearson 正確信頼区間

※3：単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。

※4：けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している、及び意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。

k) 安全性

i) 副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE^{*}）【副次評価項目】

安全性解析対象集団 12.0% (3/25 例) に副作用が認められ、その内訳は、下痢 4% (1/25 例)、鎮静 4% (1/25 例) 及び呼吸抑制 4% (1/25 例) であった。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意 5.1」の項参照）

重篤な副作用は、呼吸抑制 1 例（4.0%、1 歳以上 5 歳未満）であり、死亡は認められなかった。なお、本試験においてプロラムは原則として単回投与のため、投与中止に至った副作用は認められなかった。

※：プロラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象（ただし、プロラム投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く）を TEAE と定義した。

ii) プロラム投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制【主要評価項目】

プロラム投与後 24 時間以内に呼吸抑制がみられた被験者は、安全性解析対象集団 25 例中 1 例（4.0%、両側 95%信頼区間：0-11.7%）であった。この 1 例でみられた呼吸抑制は、補助換気を使用するような努力呼吸の増加であり、重度かつ重篤な副作用で、転帰は回復であった。

iii) 体重換算投与量別の治験薬との因果関係を問わない有害事象【サブグループ解析】

体重換算投与量別（0.3mg/kg 以下、0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下、0.5mg/kg 超）の治験薬の因果関係を問わない有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

有害事象の発現割合は「0.3mg/kg 以下」で 3 例中 1 例、「0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下」で 36.8% (7/19 例)、「0.5mg/kg 超」で 3 例中 1 例であった。重篤な有害事象は「0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下」の群発発作、てんかん重積状態及び呼吸抑制各 1 例であった。

■ 体重換算投与量

カテゴリー	3 ヶ月以上 1 歳未満	1 歳以上 5 歳未満	5 歳以上 10 歳未満	10 歳以上 18 歳未満	総計
投与量 (mg)	2.5	5	7.5	10	
プロラムの体重換算投与量	例数				
0.3mg/kg 以下	2		1		3
0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下	1	12	5	1	19
0.5mg/kg 超 *		1	1	1	3
総計	3	13	7	2	25

*最大体重換算投与量：0.53763mg/kg

■ 体重換算投与量別の因果関係を問わない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	体重換算投与量		
	0.3mg/kg 以下 (n=3)	0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下 (n=19)	0.5mg/kg 超 (n=3)
全体	0	3 (15.8)	0
神経系障害	0	2 (10.5)	0
群発発作	0	1 (5.3)	0
てんかん重積状態	0	1 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.3)	0
呼吸抑制	0	1 (5.3)	0

MedDRA/J (Ver 20.0)

例数 (%)

■ 体重換算投与量別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	体重換算投与量		
	0.3mg/kg 以下 (n=3)	0.3mg/kg 超 0.5mg/kg 以下 (n=19)	0.5mg/kg 超 (n=3)
全体	1	7 (36.8)	1
胃腸障害	1	0	0
下痢	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.3)	0
顔面浮腫	0	1 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (10.5)	0
爪感染	0	1 (5.3)	0
上気道感染	0	1 (5.3)	0
臨床検査	0	0	1
アミラーゼ増加	0	0	1
神経系障害	0	4 (21.1)	0
鎮静	0	1 (5.3)	0
痙攣発作	0	1 (5.3)	0
群発発作	0	1 (5.3)	0
てんかん重積状態	0	1 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.5)	0
呼吸抑制	0	2 (10.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.3)	0
おむつ皮膚炎	0	1 (5.3)	0

MedDRA/J (Ver 20.0)

例数 (%)

iv) 低体重又は体重換算投与量の多い被験者における有害事象【サブグループ解析】

日本小児内分泌学会の身長・体重パーセンタイル 2000 年のデータ¹³⁾に基づき、低体重（体重が 3 パーセンタイル以下）又は本剤の体重換算投与量の多い（0.5mg/kg 超）被験者について、体重が 3 パーセンタイル超及び本剤の体重換算投与量が 0.5mg/kg 以下の被験者と比較して、呼吸抑制、過鎮静の有無等の安全性を検討した。

本試験の安全性解析対象集団 25 例において、低体重又は体重換算投与量の多い被験者は 5 例であった。そのうち、3 例に有害事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。このうち、症例番号 2 において発現したてんかん重積状態は、ブコラムを投与しても症状が安定せず、ブコラム投与後 7 日目に重篤と判断された（追跡調査報告にてブコラム投与 33 日目に回復を確認）。また、同症例において、他のてんかん重積状態治療薬による加療が開始された後、ブコラム投与 5 日目に軽度の呼吸抑制が発現し、発現 2 日後に回復した。これらの症例において、呼吸抑制、過鎮静に関連する有害事象は見られなかった。

■ 低体重又は体重換算投与量の多い被験者（安全性解析対象集団）

症例	性別	年齢 (歳)	用量 (mg)	体重 (kg)	体重標準 投与量 (mg/kg)	有効性	意識回復ま での時間*1 (分)	有害事象 (基本語)
1	男性	1.4	5	9.5	0.52632	奏効	7	-
2	男性	12.2	10	27.9	0.35842	無効	38	てんかん重積状態 呼吸抑制
3	男性	5.3	7.5	14.8	0.50676	奏効	410	アミラーゼ増加
4	女性	17.4	10	18.6	0.53763	奏効	5	-
5	女性	6.5	7.5	16.1	0.46584	奏効	21	痙攣発作

MedDRA/J (Ver 20.0)

※1：意識回復までの時間は、ブコラム投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、ブコラム投与後における意識の回復又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のいずれか最初の発現までの時間として算出した。症例番号 2 並びに 3 についてはレスキュー薬（他の抗けいれん薬）投与までの時間

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内第Ⅲ相試験 (SHP615-302 試験)²⁾ (医療機関外投与)

目的	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関外においてプロラムを頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を評価する。(データカットオフ日：2019年8月31日)											
評価例数	安全性解析対象集団 ^{※1} 及び最大の解析対象集団 (FAS) ^{※2} ：SHP615-301 試験を完了した患者のうち、2例 ^{※3}											
試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検、継続試験											
選択基準	<p>けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 以下のすべての基準を満たす者を対象とした。</p> <p>(1) SHP615-301 試験を完了し、医療機関及び／又は緊急治療室においてプロラム投与に対する忍容性及び反応性が認められ、状態が安定して退院が可能と判断される患者。</p> <p>(2) プロラム投与時に、6ヵ月齢超 18歳未満の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は除外した。</p> <p>(3) てんかん重積状態の患者が SHP615-301 試験期間中に医療機関及び／又は緊急治療室において最初の状態安定化後、本試験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書及びアセント文書 (該当する場合) への署名を得た患者。</p> <p>(4) 患者の親、保護者又は法定代理人が適切なトレーニング／教育を受けており、本試験へ参加する資格があると治験担当医師が判断し、かつ以下の事項を行う意思があること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロラムを適切に投与する。 ・患者日誌に発作とプロラム投与に関する情報 (発作の発現時刻、発作のタイプ、プロラム投与に要した時間、プロラム投与から発作消失までの時間など) を記録する。 ・患者の安全確保に必要な指示に従う。 <p>(5) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態 (二次性全般化発作の重積状態を含む) がプロラム投与開始時点で持続している患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している。 ・意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。 ・単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。 											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中、妊娠が疑われる又は授乳中の女性 ・重度の外傷 (頭部に限らない) が発作の原因である患者 ・心因性の発作の既往を有する患者 ・ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、非反応性又は禁忌の患者 ・過去のミダゾラム全身療法 (ミダフレッサ、ドルミカムなど) で反応性が認められなかった患者 等 											
投与方法	<p>プロラムを、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>プロラム投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月齢超 1歳未満 (かつ、体重 5kg 超)</td> <td>2.5mg</td> </tr> <tr> <td>1歳以上 5歳未満</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>5歳以上 10歳未満</td> <td>7.5mg</td> </tr> <tr> <td>10歳以上 18歳未満</td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>プロラムは、シリンジの全量を下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入した。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入した。事前にトレーニングを受けた介護者が被験者にプロラムを投与した。</p> <p>介護者に対しては事前に、その発作に対してプロラムの投与が適切であることを確認した後、プロラムを投与するよう指示し、また、プロラムを投与する前に救急搬送を手配し、発作が消失した場合にも、プロラム投与後直ちに被験者を治験実施医療機関へ搬送させるよう指示した。</p>		年齢	プロラム投与量	6ヵ月齢超 1歳未満 (かつ、体重 5kg 超)	2.5mg	1歳以上 5歳未満	5mg	5歳以上 10歳未満	7.5mg	10歳以上 18歳未満	10mg
年齢	プロラム投与量											
6ヵ月齢超 1歳未満 (かつ、体重 5kg 超)	2.5mg											
1歳以上 5歳未満	5mg											
5歳以上 10歳未満	7.5mg											
10歳以上 18歳未満	10mg											

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週 (在胎週数+出生後週数) 以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

評価項目	有効性	主要評価項目	奏効率（治療が奏効 ^{※4} した被験者の割合）
		副次評価項目	・プロラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がプロラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合 ・けいれん発作の消失までの時間 ・意識回復までの時間 等
		探索的評価項目	プロラムの治療満足度
	安全性	主要評価項目	プロラム投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制（以下の評価指標を含む） ・投与 30 分後（可能な場合に実施）、並びに 1、4、6 及び 24 時間後に測定した酸素飽和度の 92%未満への持続的低下 [すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2 分以上にわたり、室内気で 92%未満] ・補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加
		副次評価項目	TEAE ^{※5} 、バイタルサイン 等
解析計画	有効性解析	被験者数が少ないことから、主要及び副次評価項目について、FAS を用いた。探索的評価項目であるプロラムの治療満足度については、安全性解析対象集団を用いた。	
	安全性解析	被験者数が少ないことから、安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いてデータ一覧を作成した。有害事象は MedDRA (ver. 20.0) を用いて読み替えた。治験薬との因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。	

※1：安全性解析対象集団：プロラムの単回投与を受けたすべての被験者（電子症例報告書におけるプロラム投与記録が投与完了又は投与未完了のいずれかを問わない）。

※2：FAS：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、プロラムの投与後に治療奏効の評価が 1 回以上行われたすべての被験者。

※3：3 例目（てんかん患者）に対してプロラムが投与され奏効した。プロラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がプロラムの単回投与後 1 時間以上認められなかったが、プロラムの単回投与後 4 時間までに発作が認められた。プロラム投与から発作消失までの時間及び意識回復までの時間はいずれも 5 分であった。有害事象（臨床検査値異常を含む）は認められなかった（2020 年 1 月 31 日時点）（本症例はデータカットオフ以降に投与され、照会事項の回答として承認審査の過程で評価された）。

※4：治療奏効は、「目に見える発作がプロラムの単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作がプロラムの単回投与後 30 分間認められない」と定義した。

※5：プロラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象（ただし、プロラム投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く）を TEAE と定義した。

a) 患者背景 (FAS)

特性	てんかん ^{a)} 患者 (n=1)	乳児重症ミオクロニー てんかん ^{a)} 患者 (n=1)
性別	男性	男性
てんかん罹患期間 ^{b)} (年)	5.3	5.3
てんかんの主な原因	遺伝性	特発性
プロラム投与時点の発作の頻度/持続時間	けいれんが 1 時間以内に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している	単発のけいれん発作が現在も 5 分以上継続している
発作の発症からプロラム投与までの時間 (分)	33	17
発作の発症から治験実施医療機関へ入院するまでの時間 (分)	122	49
プロラム投与から退院までの時間 (時間)	6.2	43.9

a) 診断名は基本語

b) 同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。

b) 奏効率（治療が奏効[※]した被験者の割合）【主要評価項目】

FAS 2 例は、いずれも治療が奏効した。

※：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後 10 分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後 30 分間認められない」と定義した。

c) ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後 1、4 又は 6 時間以上認められなかった被験者の割合【副次評価項目】

FAS 2 例は、いずれもブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラム単回投与後 1 時間以上認められなかった。

てんかん患者の 1 例は、発作がブコラムの単回投与後 6 時間以上認められず、乳児重症ミオクロニーてんかん患者の 1 例は、ブコラムの単回投与後 4 時間までに発作が認められた。

d) けいれん発作の消失までの時間^{※1}、意識回復までの時間^{※2}【副次評価項目】

FAS 2 例は、いずれもブコラムの単回投与後に追加のレスキュー薬は投与されず、ブコラムの単回投与後 10 分以内に発作が消失した。ブコラム投与から発作消失までの時間は、てんかん患者で 1 分、乳児重症ミオクロニーてんかん患者で 2 分であった。

また、FAS 2 例は、いずれもブコラム投与前に意識消失が認められており、ブコラムの単回投与後に追加のレスキュー薬投与を要することなく意識回復が認められた。ブコラム投与から意識回復までの時間は、てんかん患者で 4 分、乳児重症ミオクロニーてんかん患者で 143 分であった。

※1：ブコラム投与から、最初の発作（ブコラム投与の対象となった発作）の消失又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。発作の消失をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与を競合イベントとした。

※2：ブコラム投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、ブコラム投与から、ブコラム投与後における意識の回復又はレスキュー薬（他の抗けいれん薬）の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。

意識回復の時間のデータがなく、かつ、ブコラム投与後 24 時間以内にレスキュー薬が投与されていない場合、意識回復までの時間は、ブコラム投与後 24 時間の間の退院までに電子症例報告書に何らかの評価データが記録された最も遅い時点又は被験者が退院した時点をもって観察打ち切りとすることとした。

e) ブコラムの治療満足度【探索的評価項目】

ブコラム投与後 7 日以内に、被験者の介護者を対象に「ブコラムの治療満足度」について質問票を用いて聴取した。質問票では、ブコラムによる治療の利便性（とても不便である～とても便利である）、満足度（とても不満である～とても満足している）及び投与のしやすさ（とても難しい～とても簡単である）をそれぞれ 5 段階で聴取した。また、ブコラムによる治療の継続希望の有無（はい又はいいえ）も聴取した。治療の利便性について、被験者 2 例の介護者はいずれも「とても便利である」と回答した。満足度について、被験者 1 例の介護者は「とても満足している」、その他の 1 例の介護者は「満足している」と回答した。投与のしやすさについて、いずれの介護者も「簡単である」と回答した。また、ブコラムによる治療の継続希望の有無について、いずれの介護者も「はい」（継続希望）と回答した。

■ 介護者の回答（安全性解析対象集団）

治療の利便性	とても便利である	2/2 例
満足度	とても満足している	1/2 例
	満足している	1/2 例
投与のしやすさ	簡単である	2/2 例
ブコラムによる治療の継続希望の有無	「はい」（継続希望）	2/2 例

f) 安全性

i) 副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE※）【副次評価項目】

2 例中 2 例に副作用が認められ、その内訳は、傾眠が 1 例（てんかん患者）、悪心及び嘔吐が 1 例（いずれも乳児重症ミオクロニーてんかん患者）であった。

重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

なお、本試験においてブコラムは原則として単回投与のため、投与中止に至った副作用は認められなかった。

※：ブコラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象（ただし、ブコラム投与後 1 週間を超えて発現した有害事象を除く）を TEAE と定義した。

ii) ブコラム投与後 24 時間以内に発生した呼吸抑制【主要評価項目】

安全性解析対象集団 2 例とも、ブコラム投与後 24 時間以内に呼吸抑制はみられなかった。

<参考資料>

①海外比較対照試験（医療機関内投与）（公表文献：Talkudar et al., 2009）²²⁾

目的	小児のけいれん発作のコントロールにおいて、その原因に関わらず、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性、安全性及び利便性を、けいれん発作に対する標準治療であるジアゼパム静脈内投与と比較検討する。		
評価対象	120例（ミダゾラム頬粘膜投与群 60例、ジアゼパム静脈内投与群 60例）		
試験デザイン	単施設（インド）、無作為化、非盲検、比較対照試験		
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原因及び持続時間に関わらず、けいれん発作エピソードを有している患者 ・けいれん発作が再発した患者の場合、最初のエピソードのみ対象 ・部分発作、全般性強直発作、間代発作及び強直間代発作の患者 		
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ミオクロニー発作、脱力発作及び欠伸発作の患者 		
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム 0.2mg/kg（ミダゾラム 1mg/mL を含有する静注用製剤）を単回、頬粘膜投与する。 ・ジアゼパム静脈内投与群 ジアゼパム 0.3mg/kg を単回、静脈内投与する。 		
評価項目	有効性	主要評価項目	奏効率（治療が奏効した被験者の割合） 主要アウトカムを「すべてのけいれん発作の消失」とし、治療奏効は、すべてのけいれん発作が投与後5分以内に消失することと定義する。投与後5分までにけいれん発作が消失しなかった場合を治療無効と判断する。治療無効例は、けいれん発作をコントロールするための試験実施部門の標準プロトコルに従って管理する。
		その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・緊急治療室到着時の最初に発作に気づいた時点から投与開始までに要した時間 ・投与開始からすべてのけいれん発作消失までの時間 ・緊急治療室到着時の最初に発作に気づいた時点からすべてのけいれん発作消失までの時間
	安全性	副作用	
解析計画	解析には、SPSS 12.05 for Windows 及び Epistat を用いた。割合の投与群間比較は χ^2 検定又は Fisher の正確検定を行い、定量的データの平均値の投与群間比較は Student の t 検定を用いた。p<0.05 を有意と判断した。		

a) 患者背景

特性	ミダゾラム 頬粘膜投与群 (60例)	ジアゼパム 静脈内投与群 (60例)	
男性（例数）	42	40	
年齢（ヵ月、平均値±標準偏差）	30.4±38.1	45.3±45.4	
体重（kg、平均値±標準偏差）	9.6±6.5	11.6±7.0	
発作の分類（例数）	部分発作	11	18
	全身性強直間代発作	45	41
入院までのけいれん発作の 持続時間※	30分以下のけいれん発作	21例	28例
	30分以上のけいれん発作	39例	32例

※：公表文献では、カテゴリ分けに記号（ \leq 及び \geq ）が使われており、境界値がどちらに含まれるか明記されていない。

b) 奏効率※【主要評価項目】

投与後5分以内にすべてのけいれん発作が消失した（治療が奏効した）被験者の割合（奏効率）は、ミダゾラム頬粘膜投与群で85%（51/60例）、ジアゼパム静脈内投与群で93.3%（56/60例）であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.142）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

c) 最初のけいれん発作から投与開始までの時間

患者の緊急治療室到着後、最初にけいれん発作に気づいた時点から投与開始までに要した時間（平均値±標準偏差）において、ミダゾラム頬粘膜投与群（0.9733±0.23 分）は、ジアゼパム静脈内投与群（2.067±0.841 分）に比べて統計学的に有意に短かった（ $p<0.001$ ）。

d) 投与開始からすべてのけいれん発作消失までの時間

投与開始からすべてのけいれん発作消失までの時間（平均値±標準偏差）において、ミダゾラム頬粘膜投与群（1.6902±0.93 分）は、ジアゼパム静脈内投与群（1.1304±0.5 分）に比べて統計学的に有意に長かった（ $p<0.001$ ）。

e) 最初のけいれん発作からすべてのけいれん発作消失までの時間

患者の緊急治療室到着後、最初にけいれん発作に気づいた時点からすべてのけいれん発作消失までの時間（平均値±標準偏差）において、ミダゾラム頬粘膜投与群（2.3922±1.04 分）は、ジアゼパム静脈内投与群（2.982±1.01 分）に比べて統計学的に有意に短かった（ $p=0.004$ ）。

f) 安全性

i) 副作用

ミダゾラム頬粘膜投与群、ジアゼパム静脈内投与群ともに重要な副作用はみられなかった。

ii) バイタルサイン

投与後 0、5 及び 10 分時点のバイタルサインの結果から、異常な中枢神経系抑制、呼吸抑制、無呼吸又は不整脈はみられなかった。また、死亡はみられなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

<参考資料>

②海外比較対照試験（医療機関外投与）（公表文献：Scott et al., 1999）²⁰⁾

目的	発作の急性期治療におけるミダゾラムの液剤の頬粘膜投与とジアゼパムの液剤の直腸内投与との間で、有効性及び有害事象に違いがあるか検討する。	
評価対象	18例（ミダゾラム頬粘膜投与群 14例、ジアゼパム直腸内投与群 14例） 全被験者 18例の半数（9例）が男性であった。年齢範囲は5～19歳で、10歳以上が16例、10歳未満は2例（5及び8歳、各1例）であった。	
試験デザイン	単施設（英国）、無作為化、非盲検、比較対照試験 発作エピソードを再発した患者が試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して無作為割付けされた試験治療を受けることを許容した。	
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・5～22歳の患者 ・5分を超えて持続性の発作を有している患者 ・重度のてんかんと診断されており、過去に急性発作に対する緊急治療としてジアゼパム直腸内投与を受けたことがある患者 	
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ミダゾラム頬粘膜投与群 ミダゾラム 10mg（2mL）を単回、頬粘膜投与する。 ・ジアゼパム直腸内投与群 ジアゼパム 10mg を単回、直腸内投与する。 	
評価項目	有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・治療成功率：全発作エピソードに対して投与後 10 分以内に消失した発作の割合 発作が消失する（目に見えるてんかん現象が消失し、外部刺激に対する意図的な反応が回復した状態と定義）か否かを評価し、試験薬投与後 10 分間、発作が持続した場合は、試験薬投与は無効であったと判断し、他の薬剤を投与する。 ・看護師到着から投与するまでの時間 ・投与から発作消失までの時間 ・発作の総持続時間
	安全性	有害事象、投与後 30 分間の酸素飽和度、血圧等
解析計画	解析には、SPSS version 6 を用いた。2 値変数には χ^2 検定、連続変数には Mann-Whitney 検定を使用した。同患者内での治療効果比較として 2 値変数には McNemar 検定が使用され、連続変数にはウィルコクソンの符号順位検定が使用された。	

a) 患者背景

特性	ミダゾラム頬粘膜投与	ジアゼパム直腸内投与	
	計 18 例 ^{a)}		
	発作 40 回 ^{b)}	発作 39 回 ^{b)}	
男性（例数）	9		
年齢（歳、範囲）	5-19 ^{c)}		
発作の分類 （回数）	全般性强直間代発作	24	22
	複雑部分発作	8	9
	ミオクロニー発作	6	4
	強直発作	2	4

a) 公表文献に投与群別の記載はなく、18例の被験者全体のデータを示した。

b) 発作の分類については、発作エピソードごとのデータを示した。1例につき1～24回の発作エピソードのうち、14例の40回の発作エピソードに対してミダゾラム頬粘膜投与が行われ、14例の39回の発作エピソードに対してジアゼパム直腸内投与が行われた。

c) 16/18例が10歳以上であった。

b) 治療成功率（投与後 10 分以内に消失した発作の割合）

投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群 75%（30/40 回）、ジアゼパム直腸内投与群 59%（23/39 回）で統計学的に有意差は認めなかった（ $p=0.16$ ）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

c) 発作消失までの時間

投与から発作消失までの時間の中央値（四分位範囲）は、発作エピソードを独立変数として評価したとき、ミダゾラム頬粘膜投与群 6（4, 10）分、ジアゼパム直腸内投与群 8（4, 12）分であった（ $p=0.31$ ）。

d) 看護師到着から投与開始までの時間

看護師到着から投与までの時間（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 2（1, 4）分、ジアゼパム直腸内投与群 2（1, 3）分であった（ $p=0.81$ ）。

e) 発作の持続時間

発作の総持続時間の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 17（12, 20）分、ジアゼパム直腸内投与群 15（13, 20）分であった（ $p=0.61$ ）。

f) 安全性

i) 有害事象

ミダゾラム頬粘膜投与群、ジアゼパム直腸内投与群ともに臨床的に問題となる有害事象はみられなかった。

ii) 血圧

収縮期血圧の低下量の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 11.0（2.5, 28.0）mmHg、ジアゼパム直腸内投与群 6.0（1.5, 14.0）mmHg であった（ $p=0.15$ ）。

拡張期血圧の低下量の中央値（四分位範囲）は、ミダゾラム頬粘膜投与群 10.0（2.0, 19.0）mmHg、ジアゼパム直腸内投与群 8.5（3.0, 20.0）mmHg であった（ $p=0.74$ ）。

iii) 酸素飽和度

酸素飽和度の中央値（四分位範囲）は、両群ともに 97（96, 98）%であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

<参考>

③海外比較対照試験（医療機関外投与）（公表文献：Moretti et al., 2019）²⁸⁾

目的	小児の持続的なけいれん発作に対し、ジアゼパム直腸内投与を対照として、病院前治療（レスキュー治療）におけるミダゾラム頬粘膜投与の有効性を比較検討する。
評価対象	けいれん発作の既往歴のある小児 135 例のうち、ミダゾラム頬粘膜投与が 42 例、ジアゼパム直腸内投与が 93 例に処方され、そのうちミダゾラム頬粘膜投与群 16 例、ジアゼパム直腸内投与群 17 例において、医療機関外で（レスキュー治療）被験薬が投与された。
試験デザイン	単施設（フランス）、比較対照試験、診療録を用いた後ろ向き研究
選択基準	・けいれん発作、熱性けいれん発作、てんかん重積状態、てんかん及び／又は意識消失の診断を受けており、かつレスキュー薬としてミダゾラム頬粘膜投与又はジアゼパム直腸投与が処方された 6 ヶ月～18 歳の患者
試験方法	ミダゾラム頬粘膜投与群にはミダゾラムを注射筒で頬粘膜投与し、ジアゼパム直腸内投与群にはジアゼパムを注腸投与した。ミダゾラム投与量に関して、体重換算であるが用量については不明である。
評価項目	有効性 ・けいれん発作持続時間 ・入院の割合（短期入院・通常入院・ICU）
解析計画	定量データには平均値±標準偏差を用い、有意水準は 5%とした。投与群間比較は多変量解析と単変量解析により解析された。

a) けいれん発作持続時間

けいれん発作持続時間において、ミダゾラム頬粘膜投与群（10.3 分）は、ジアゼパム直腸内投与群（48.4 分）と比較して統計学的に有意に短かった（ $p=0.0004$ ）。また、30 分以上持続するてんかん又はけいれん重積状態について、ミダゾラム頬粘膜投与群（1/16 例）は、ジアゼパム直腸内投与群（11/17 例）と比較して統計学的に有意に少なかった（ $p=0.0008$ ）。

b) 入院の割合

入院の割合は、ミダゾラム頬粘膜投与群 12.5%（2/16 例）、ジアゼパム直腸内投与群 47.1%（8/17 例）で両群間には統計学的に有意な差はなかった（ $p=0.06$ ）。

c) 本研究の主な限界

- i) 後ろ向き単一施設による研究である。
- ii) 追跡時に脱落したか、参加を拒否した患者の割合が高く、これにより患者背景にバイアスを引き起こした可能性がある。
- iii) ジアゼパム又はミダゾラムの選択は、臨床医の好み、習慣的薬物選択、及びレスキュー薬をいつ処方すべきかについての明確な推奨がないことに影響された可能性がある。
- iv) 患者には多様な神経学的診断がついているにもかかわらずサンプルサイズが比較的小さい。
- v) アンケートへの回答は親と介護者の記憶に基づいている。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

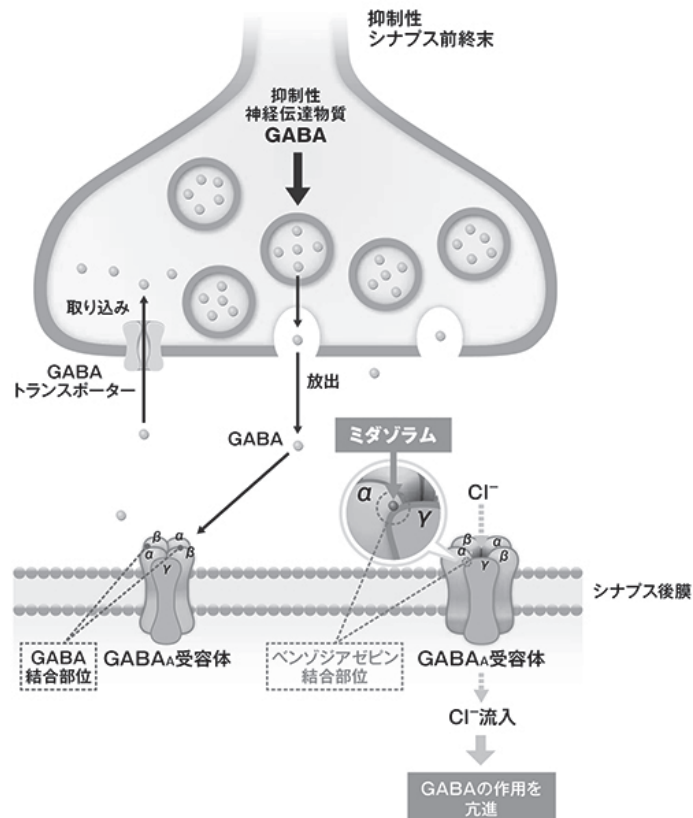
注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

脳内における重要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）は、神経細胞のシナプス後膜上のGABA_A受容体に結合すると、クロロイオンチャネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムはGABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位^{*}に結合し、GABA_A受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている^{5~8)}。

※：αサブユニットとγサブユニットの境界部分

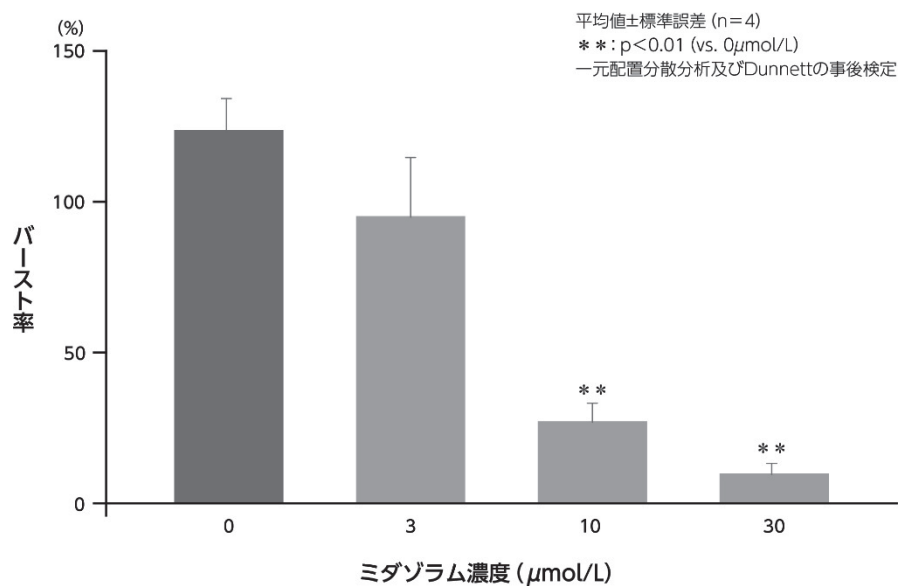


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 発作活性の抑制 (*in vitro*)

発作活性を示すモルモット海馬切片モデルにおいて、ミダゾラム 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で有意な発作活性抑制作用が認められた ($p < 0.01$ 、一元配置分散分析及びDunnnettの事後検定)。

■ ソマン誘発性バーストの変化 (*in vitro*)



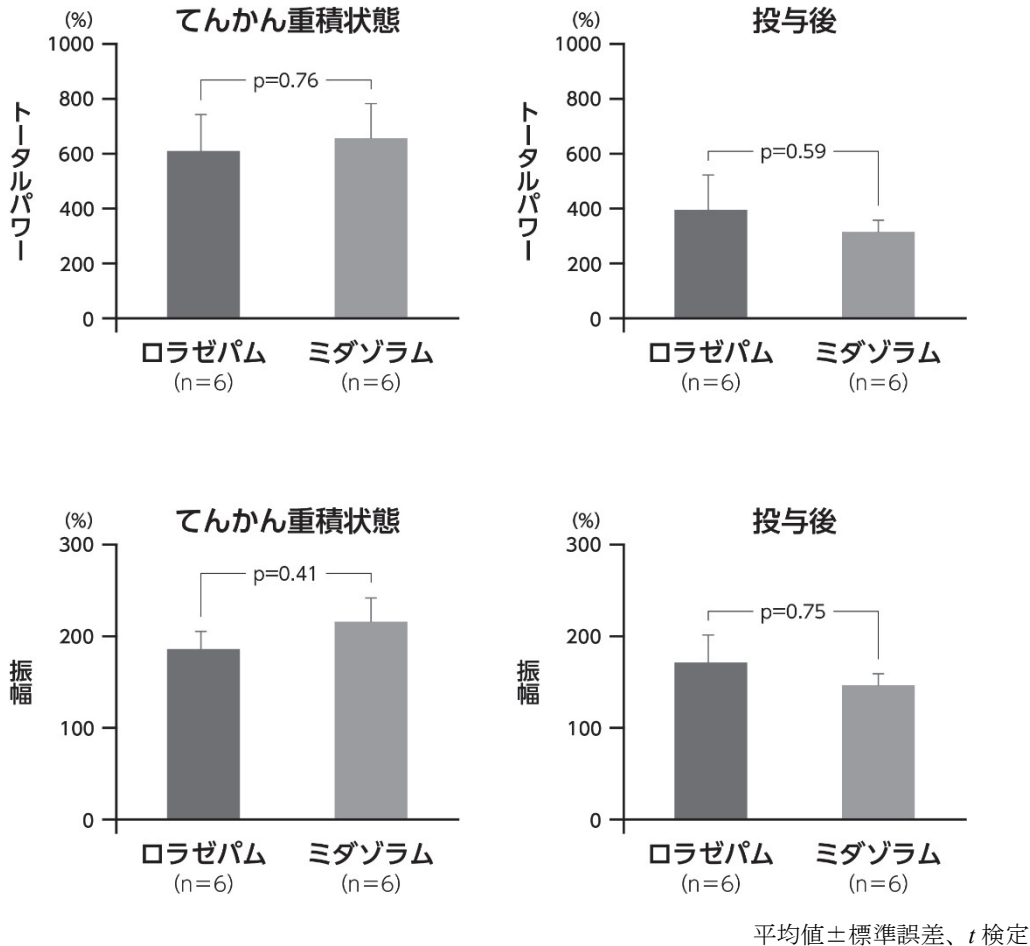
【試験方法】有機リン酸 (OP) 誘発性発作活性を示す雄の Dunkin Hartley モルモット (n=4) の海馬切片モデルに、ミダゾラム (3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、ソマン (OP の一種) 誘発性バーストの変化を評価した。

(承認時資料 : 2020 年 9 月)

2) てんかん重積発作モデルにおける検討 (マウス)

てんかん重積発作モデルにおいて、ミダゾラムとロラゼパムは投与後 1 時間の評価期間中に、脳波のてんかん波形様活動のトータルパワー並びに振幅への影響に有意な差を認めなかった (各々 $p=0.59$ 、 $p=0.75$ 、 t 検定) ²⁹⁾。

■ てんかん重積発作モデルマウスの脳波へのミダゾラム又はロラゼパム投与の影響



【試験方法】 8 週齢の雄 C57BL/6 マウス (1 群当たり 6 匹) の脳波をベースラインとして 10 分間記録後、扁桃核内にカイニン酸を 0.3 μ g 投与し、てんかん重積状態を誘導した。発作誘発の 40 分後にミダゾラム 8mg/kg 又はロラゼパム 8mg/kg を腹腔内投与し、さらに 1 時間にわたり脳波を評価した。

3) その他の発作モデルにおける抗けいれん作用の検討

①ラットのペンチレンテトラゾール誘発性発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与は血漿中濃度依存的な発作抑制作用を示した ³⁰⁾。

②ラットの直接電気皮質刺激発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与は血中濃度依存的な抗けいれん活性を示した ³¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

■ 単回投与

1) けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者¹⁾

けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者（16例）に本剤 2.5～10mg（年齢区分別用量）を単回で頬粘膜投与したときの母集団薬物動態解析の結果、血漿中ミダゾラムの個別推定値の最高血漿中濃度（ C_{max} ）の平均値（標準偏差）は 78.0（16.4）ng/mL、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）の平均値（標準偏差）は 20.5（3.31）分、 AUC_{∞} の平均値（標準偏差）は 5847（2599）ng·min/mLであった。

■ ミダゾラム頬粘膜投与後の薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量

	中央値 [5パーセンタイル値-95パーセンタイル値]	平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	73.1 [56.6-101]	78.0±16.4
AUC_{∞} (ng·min/mL)	5046 [3723-10241]	5847±2599
t_{max} (min)	20.5 [15.5-26.5]	20.5±3.31
$t_{1/2}$ (min)	115 [94.5-223]	136±55.0

n=16

C_{max} ：最高血漿中濃度 AUC_{∞} ：0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間 $t_{1/2}$ ：消失半減期

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

2) 健康成人（外国人データ）¹⁸⁾

健康成人（8例）にミダゾラム 5mg を頬粘膜投与したとき、30分後（範囲：15-90分）にC_{max}に到達した。

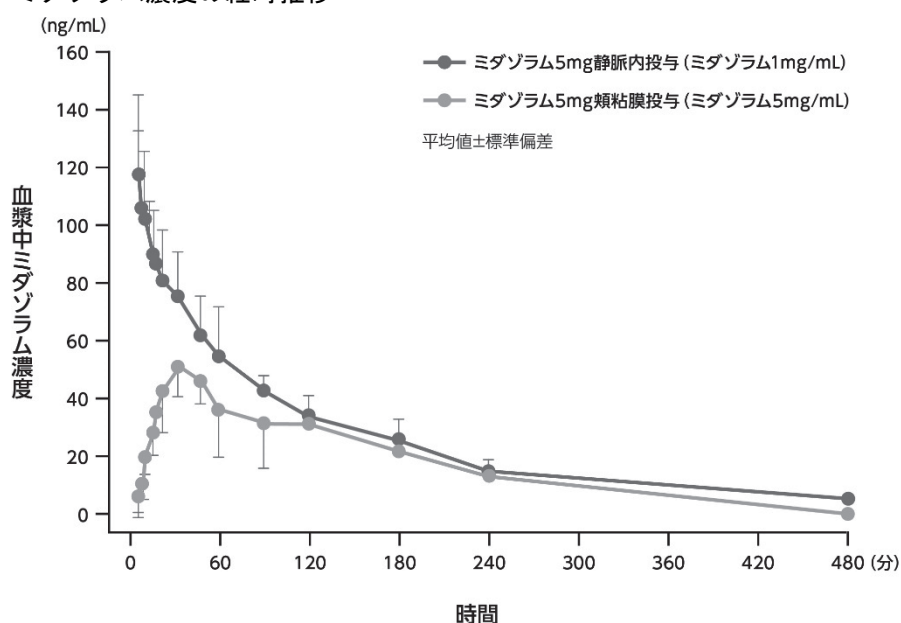
■ ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	ミダゾラム 5mg 頬粘膜投与 (ミダゾラム 5mg/mL) (n=8)	ミダゾラム 5mg 静脈内投与 (ミダゾラム 1mg/mL) (n=8)
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	55.9 [35.6-77.9]	118.8 [75.7-155.7]
t _{max} (min) ^{a)}	30 [15-90]	<3
AUC (ng·h/mL) ^{b), c)}	186.5±29.6	250.3±63.0
t _{1/2} (min) ^{b)}	143±25.3	181.5±69.0

a) 平均値 [範囲] b) 平均値±標準偏差

c) 公表文献の「ng·min/mL」を単位とするデータから換算した値を示した

■ 血漿中ミダゾラム濃度の経時推移



注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

3) 小児マラリア重症患者（外国人データ）²⁴⁾

小児マラリア重症患者（8例）にミダゾラム 0.3mg/kg を頬粘膜投与したとき、16分（中央値）後にC_{max}に到達した。頬粘膜投与時のAUC_∞の平均値は、静脈内投与（12例）の87%であった（バイオアベイラビリティ）。

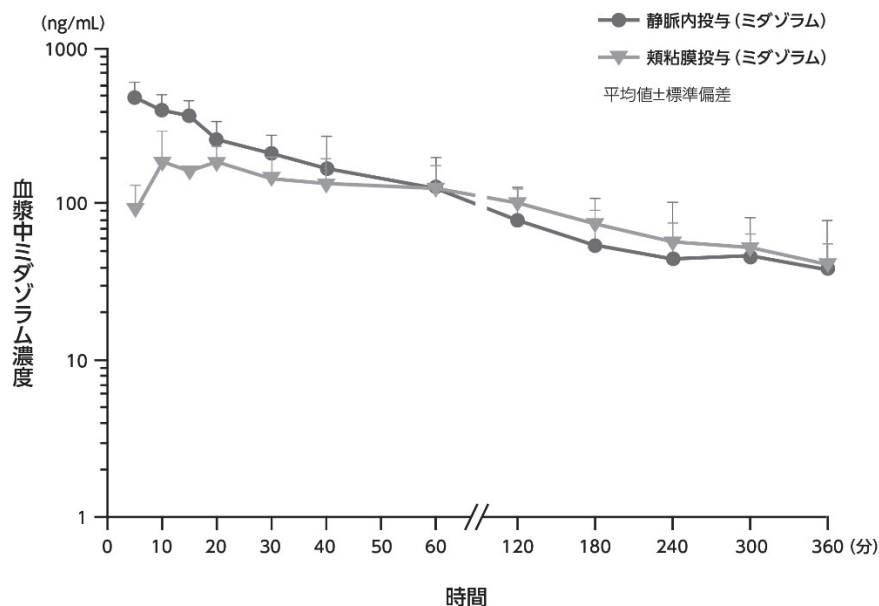
■ ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	ミダゾラム頬粘膜投与 (n=8)	ミダゾラム静脈内投与 (n=12)
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	186 [64-394]	481 [358-554]
AUC _∞ (ng·h/mL) ^{b)}	518 [294-741]	596 [327-865]
静脈内投与群との比 (%)	87	—
t _{max} (min) ^{a), c)}	16 [7.2-30.0]	10 [4.8-10.0]

a) 中央値 [95%信頼区間] b) 平均値 [95%信頼区間]

c) 公表文献の「hr」を単位とするデータから換算した値を示した

■ 血漿中ミダゾラム濃度の経時推移



注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

ミダゾラム頬粘膜投与時の一次吸収速度定数 (1/min) の点推定値 (相対標準誤差 (%)) は、0.133 (15.3) であった¹⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした SHP615-301 試験¹⁾ の母集団薬物動態解析では、ミダゾラムの見かけの中央コンパートメントクリアランス (CLP/F) は 0.495L/min/3歳と推定された (年齢の中央値が3歳である集団を基準として算出)。

(5) 分布容積

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき、母集団薬物動態解析によるミダゾラムの中央コンパートメント分布容積（V1/F）の母集団平均値は49.0L/5歳と推定された（外国人データ）¹²⁾。

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象としたSHP615-301試験の母集団薬物動態解析では、ミダゾラムの見かけの中央コンパートメント分布容積（VCP/F）は37.8L/3歳と推定された（年齢の中央値が3歳である集団を基準として算出）¹⁾。

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

SHP615-301試験¹⁾の日本人小児の薬物動態データをMID001試験データに追加して、MID001試験¹²⁾で構築された母集団薬物動態モデル〔非線形混合効果モデル（NONMEM）〕を更新して薬物動態パラメータを推定した。

(2) パラメータ変動要因

CYP3A4の誘導薬の併用がミダゾラムのクリアランスに影響を及ぼす共変量として、人種（日本人/外国人）が1-OH-ミダゾラムの分布容積に影響を及ぼす共変量として、それぞれ選択された。CYP3A4の誘導薬併用によるミダゾラムのクリアランス増加が確認されたものの、ミダゾラムの全身曝露量に対する人種間での類似性が確認された。

（承認時資料：2020年9月）

4. 吸収

健康成人（8例）にミダゾラム5mgを頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値）は、74.5%であった（外国人データ）¹⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

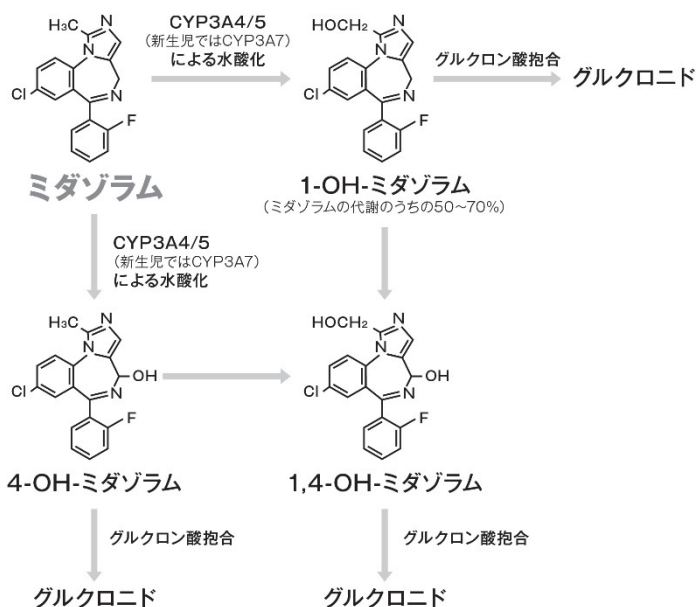
ミダゾラムの血漿蛋白結合率は、成人で約 96%であった（外国人データ）³²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミダゾラムは CYP3A4/5（新生児では CYP3A7）によって水酸化され^{33~35)}、グルクロン酸抱合を経て尿中に排泄される（外国人データ）。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

■ ミダゾラムの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

頬粘膜投与されたミダゾラムは、上大静脈に直接移行し、その後全身血液循環に入るため、肝臓での初回通過効果を受けない。なお、一部嚥下されて、消化管から吸収されるものは消化管及び肝臓で初回通過を受けると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1-OH-ミダゾラムは薬理活性物質であり、ミダゾラムの代謝物の 50~70%を占める^{34, 36, 37)}。

小児患者（50 例）にミダゾラム約 0.2mg/kg を頬粘膜投与したときの 1-OH-ミダゾラム/ミダゾラムの AUC_∞比の平均値は、年齢区分別（3 ヶ月齢以上 1 歳未満、1 歳以上 5 歳未満、5 歳以上 10 歳未満、10 歳以上 18 歳未満）で 0.40~0.85 であった（外国人データ）¹²⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

7. 排泄

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの薬物動態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにおいて、血漿中ミダゾラムの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値は、年齢区分別（3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）で2.42～4.08時間であった（外国人データ¹²⁾。

成人では、未変化体として尿中への排泄は1%未満であった（外国人データ³⁵⁾。経口投与後、ミダゾラムは肝代謝及び消化管代謝により消失した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 心不全患者

成人のうっ血性心不全患者（6例）、並びに年齢及び体重が一致する健康成人（6例）にミダゾラム3.75mgを静脈内投与及びミダゾラム7.5mgを経口投与したとき、 $t_{1/2}$ はうっ血性心不全患者で4.0～4.5時間、健康成人で3時間未満であり、静脈内投与後の全身クリアランスはうっ血性心不全患者で健康成人に比べ低下した（376mL/min vs. 551mL/min）（ $p < 0.05$ 、Student's t test）。

経口投与後の C_{max} はうっ血性心不全患者で76ng/mL、健康成人で42ng/mLであり、 t_{max} はいずれも0.9時間であった（外国人データ³⁸⁾。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3、9.1.4」の項参照）

■ ミダゾラム静脈内投与又はミダゾラム経口投与後の薬物動態パラメータ

	ミダゾラム静脈内投与		ミダゾラム経口投与	
	うっ血性心不全患者 (n=5 ^{※1)}	健康成人 (n=6)	うっ血性心不全患者 (n=6)	健康成人 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	111±38	100±36	76±36	42±15
クリアランス (mL/min)	376±92*	551±155	—	—
t_{max} (h)	—	—	0.9	0.9
$t_{1/2}$ ^{※2} (h)	4.5	2.9	4.0	2.8

平均値±標準偏差

※1：6例中1例に夾雑ピークが認められ、血漿中ミダゾラム濃度が測定できなかった。

※2：調和平均

*： $p < 0.05$ (vs. 健康成人) Student's t test

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

2) 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者（15例）にミダゾラム 0.2mg/kg を静脈内ボラス投与したとき、非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には、年齢、性別及び体重が一致する健康成人（15例）との有意な差がみられなかった（各々 $p \geq 0.05$ 、 $p \geq 0.05$ 、Student's *t* test）（外国人データ）³⁹⁾。

■ ミダゾラム静脈内ボラス投与後の非結合型ミダゾラムの薬物動態パラメータ

	慢性腎不全患者 (n=14)	健康成人 (n=14)	p 値 (Student's <i>t</i> test)
クリアランス (mL/min/kg)	189±27	176±24	≥0.05
分布容積 (L/kg)	63.5±6.8	55.6±5.7	≥0.05
t _{1/2} (h)	4.58±0.75	4.93±1.08	0.26

平均値±標準誤差

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

3) 肝機能障害患者

成人の慢性肝疾患（肝硬変）患者（7例）にミダゾラム 7.5mg を静脈内投与したとき、血漿中ミダゾラムのクリアランスは、性別及び年齢が一致する健康成人（7例）よりも低下し（3.34mL/min/kg vs. 5.63mL/min/kg）、t_{1/2}は延長した（7.36 時間 vs. 3.80 時間）（各々 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、Student's *t* test）（外国人データ）⁴⁰⁾。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3.1」の項参照）

■ ミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	肝硬変患者 (n=7)	健康成人 (n=7)	p 値 (Student's <i>t</i> test)
クリアランス (mL/min/kg)	3.34±0.60	5.63±0.43	<0.01
t _{1/2} (h)	7.36±1.22	3.80±0.61	<0.05

平均値±標準誤差

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

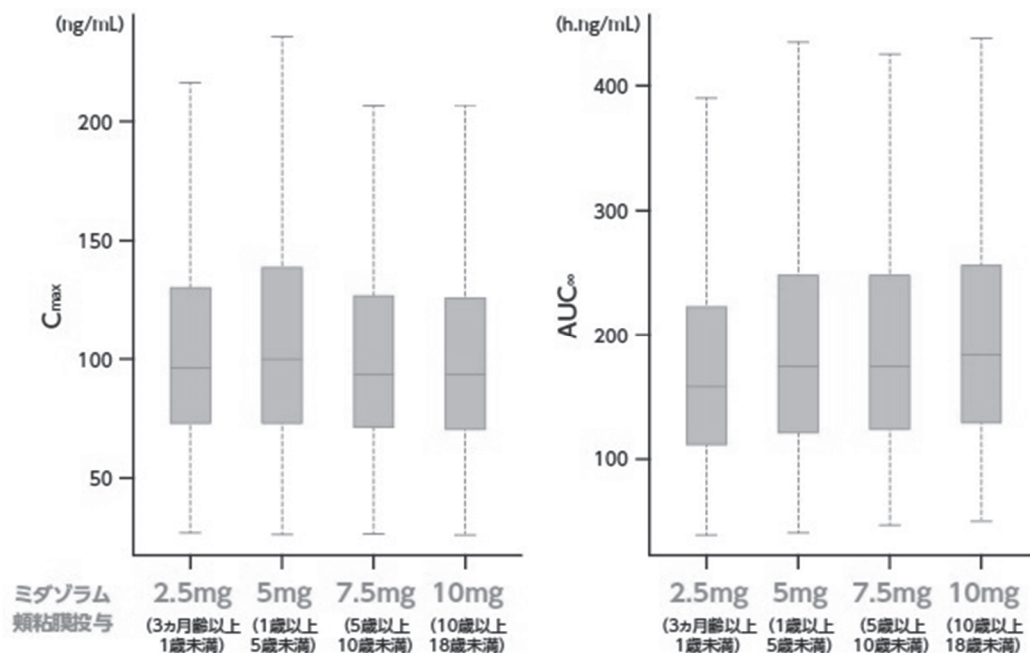
注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。」である。

11. その他

年齢別の曝露量（外国人データ）¹²⁾

通常の待機的手術を受ける3ヵ月齢以上18歳未満の小児患者に、本剤0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの薬物動態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルのシミュレーションの結果、本剤の推奨用量を投与した場合の年齢別のミダゾラムの曝露量は、下図のとおりであった。

■ シミュレーションに基づく年齢別のミダゾラム曝露量



各固定用量群 500 例分のシミュレーションに基づくミダゾラムの曝露量の分布を示す。

各用量に対応する年齢区分は、3ヵ月齢以上1歳未満で2.5mg、1歳以上5歳未満で5mg、5歳以上10歳未満で7.5mg、10歳以上18歳未満で10mg。

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「てんかん重積状態」である

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を交付する際には、本剤交付前に保護者又はそれに代わる適切な者が自己投与できるよう、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を保護者又はそれに代わる適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。[8.4 参照]

<解説>

以下の理由により、保護者等が本剤について十分に理解することが重要である旨を特に注意喚起することが必要であるため設定した。

- ・本剤を初めて投与する患者についても保護者等により医療機関外で投与される可能性があること。
- ・国内ではこれまでに本剤のような頬粘膜投与の口腔用液剤は承認されていないこと。
- ・頬粘膜投与は特殊な手法であること。
- ・本剤では呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されることを踏まえると、副作用が発現した場合にきわめて重大な事故につながる可能性があること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重症筋無力症を有する患者 [重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者
- 2.3 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤）、エファビレンツ及びコビスタットを含有する製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.5 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 [呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。]

<解説>

- 2.1 ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有することから、重症筋無力症の症状を悪化させる可能性があるため設定した。
- 2.2 医薬品全般に対する注意事項である。本剤の成分に対し、アナフィラキシー等の過敏症の既往がある患者については、再投与により再発する可能性が高いことから設定した。
- 2.3 本剤は CYP3A4 で代謝されることから、これらの薬物による CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 10.1」の項参照）。
- 2.4 本剤は抗コリン作用を有することから、急性閉塞隅角緑内障の患者では、散瞳により眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.5 これらの患者では、呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがあり、また 18 歳未満の患者であってもアルコール依存や急性アルコール中毒のリスクを有する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておくとともに、本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 3～6 ヶ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監督下においてのみ行うこと。[9.7.2、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤を追加投与（シリンジ2本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。
- 8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり、医師は保護者又はそれに代わる適切な者に対して、以下の点について指導すること。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、以下の投与方法及び使用方法並びに副作用及びその対処方法等について理解し、事前に医師と十分に連携し、救急搬送の必要性を保護者又はそれに代わる適切な者が判断できることを確認した上で本剤を交付すること。[1.参照]
- 8.4.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。
- 8.4.2 医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。
- 8.4.3 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10分以内に発作が停止しない場合や薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送すること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示すること。
- 8.4.4 本剤投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しないこと。[7.2 参照]
- 8.4.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、患者の呼吸数及び脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないか等、患者の状態を注意深く観察するとともに、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備えること。[11.1.1 参照]
- 8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、危険を伴う機械の操作等に從事させないよう注意すること。

<解説>

- 8.1 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が発現する可能性がある。また、本剤の国内第Ⅲ相試験〔SHP615-301 試験¹⁾ 及び SHP615-302 試験²⁾ (2019年8月31日時点)〕では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として呼吸抑制が4.0% (1/25例) にみられた。これらのことから、呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)。
- 8.2 一般的に乳幼児では代謝能及び器官機能が未成熟であることから、年齢が低い乳幼児では遅発性の呼吸抑制が発現する可能性が考えられる。したがって、3～6ヵ月の患者に投与する場合は、投与後の観察を慎重かつ継続的に行う必要があると考え、医療従事者の監督下でのみ投与することとし、その際は、蘇生に必要な器具を準備した上で投与するよう設定した(「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7.2」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)。

■ 年齢別有害事象発現状況 (薬剤との因果関係なしと判断された事象も含む)

	年齢区分				全体 (N=25)
	3ヵ月齢以上 1歳未満 (N=3)	1歳以上 5歳未満 (N=13)	5歳以上 10歳未満 (N=7)	10歳以上 18歳未満 (N=2)	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
すべての有害事象	1	4 (30.8)	3	1	9 (36.0)
胃腸障害	1	0	0	0	1 (4.0)
下痢	1	0	0	0	1 (4.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	0	0	1	0	1 (4.0)
顔面浮腫	0	0	1	0	1 (4.0)
感染症および寄生虫症	0	2 (15.4)	0	0	2 (8.0)
爪感染	0	1 (7.7)	0	0	1 (4.0)
上気道感染	0	1 (7.7)	0	0	1 (4.0)
臨床検査	0	0	1	0	1 (4.0)
アミラーゼ増加	0	0	1	0	1 (4.0)
神経系障害	0	2 (15.4)	1	1	4 (16.0)
鎮静	0	1 (7.7)	0	0	1 (4.0)
痙攣発作	0	0	1	0	1 (4.0)
群発発作	0	1 (7.7)	0	0	1 (4.0)
てんかん重積状態	0	0	0	1	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	0	1 (7.7)	0	1	2 (8.0)
呼吸抑制	0	1 (7.7)	0	1	2 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1 (4.0)
おむつ皮膚炎	0	0	1	0	1 (4.0)

MedDRA/J ver. 20.0

- 8.3 国内臨床試験 (SHP615-301 試験¹⁾ 及び SHP615-302 試験²⁾) では追加投与に関するデータは得られておらず、追加投与の有効性及び安全性は確立していないこと、及び本剤の追加投与に際しては、呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるため、患者の状態を十分に確認しながら追加投与の可否を慎重に判断する必要があることから設定した。

8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合の注意事項として、事前に医師による指導が必要であるため設定した（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）。

以下に、保護者等への指導時に活用する資材と活用方法を示す。

資材名	活用方法
取扱説明書	投与方法が記載されている。製品本体のプラスチックチューブに貼付されているため、投与時にも確認可能。
ブコラム患者説明用下敷き（RMP資材*）	保護者等に提示して本剤の投与方法等を説明する。
ブコラム使い方ガイドブック（RMP資材*）	保護者等が自宅へ持ち帰り、投与前や投与時に参照する。
ブコラム投与方法ムービー	保護者等が視聴し、本剤の投与方法や注意点について理解する。
ブコラム発作マネジメント共有シート	医師と保護者等の間で、本剤投与の際の留意事項をまとめて確認できる。
形状見本	保護者等に対して、投与方法を指導する際に用いる。保護者等が医療機関外で練習することも可能。シリンジには薬剤・プラセボ等は充填されない。

*RMP 資材とは、ブコラムの医薬品リスク管理計画書において、通常実施される添付文書情報の提供に加え「追加のリスク最小化活動」として設定された資材である。（RMP 資材の説明：製薬協 RMP マークのご案内 <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rmp5.html>）

8.4.1 保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の適切な使用方法について理解した上で本剤を使用するよう設定した。

てんかん重積発作はいつでも起こりうるため、本剤を投与する場合に備え、保護者又はそれに代わる適切な者に対し、ブコラム使い方ガイドブックや取扱説明書を熟読する、ブコラム投与方法ムービーを繰り返し視聴する、形状見本で投与方法を確認するなどして、日頃から本剤の使用方法について理解しておくよう指導すること。

8.4.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合の注意事項として、てんかん重積状態の治療対象であること（発作が5分以上続く等）を確認した上で投与する必要があるため設定した。

「てんかん診療ガイドライン 2018」¹⁷⁾において、けいれん発作の持続時間が5分以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を開始するように推奨されていることから、一般的な投与判断の目安は発作開始5分後であるが、投与のタイミングを含むてんかん重積状態の判別方法については、個々の患者の病態にあわせて医師が判断し、保護者等へ指導する必要がある。なお、保護者等への指導については、説明用資材を通じて、投与時の対応等を指導すること。なお、国内第Ⅲ相試験での治験組み入れ（本剤投与）基準は以下のとおりである。

以下の特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態が、治験薬投与開始時点で持続している患者。

- ・けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している。
- ・意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。
- ・単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。

■ てんかん重積の種類別の有害事象発現状況（薬剤との因果関係なしと判断された事象も含む）

	連続型*	群発型**
	(n=8)	(n=17)
	例数 (%)	例数 (%)
全体	4	5 (29.4)
胃腸障害	0	1 (5.9)
下痢	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.9)
顔面浮腫	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1	1 (5.9)
爪感染	0	1 (5.9)
上気道感染	1	0
臨床検査	1	0
アミラーゼ増加	1	0
神経系障害	1	3 (17.6)
鎮静	0	1 (5.9)
痙攣発作	1	0
群発発作	0	1 (5.9)
てんかん重積状態	0	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (5.9)
呼吸抑制	1	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.9)
おむつ皮膚炎	0	1 (5.9)

MedDRA/J ver. 20.0

* 単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。

** けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している、及び意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。

- 8.4.3 発作が停止しない場合は重篤な状態に陥る可能性がある。また本剤には呼吸抑制のリスクがあるため、本剤投与後に発作がおさまらない場合や呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合等に、救急搬送が遅延することがないように設定した。また、救急搬送時に医療従事者が適切な処置を検討する際の重要な情報として、直近の本剤の投与状況を医療従事者に提示するよう保護者等に指導すること。
- 8.4.4 過量投与を防止するため設定した（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」の項参照）
- 8.4.5 呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）。
- 国内臨床試験では、重篤な呼吸抑制及び非重篤で軽度の鎮静が各1例（4.0%）で報告されている（「VIII. 8. 副作用 ■副作用一覧」の項参照）。
- 8.5 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性があることから、重大な事故を防止するため設定した。なお、本剤の国内臨床試験においても、軽度の鎮静及び傾眠の報告がある（「VIII. 8. (2) その他の副作用 11.2」の項参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸不全を有する患者

本剤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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者

必要時に救急蘇生のための医療機器等の使用が可能な状況下でのみ本剤を投与すること。本剤投与により呼吸状態が悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 心不全を有する患者

本剤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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.1 参照]

9.1.4 心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）

本剤のクリアランスが低下し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。[16.6.1 参照]

9.1.5 衰弱患者

低用量の投与を考慮すること。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者

9.1.7 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、血圧低下を来すおそれがある。

9.1.8 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

9.1.1 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性があることから、呼吸不全が悪化する可能性があるため特に注意が必要である。

当該患者においては救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。

呼吸抑制の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

9.1.2 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性があることから、呼吸機能障害又は睡眠時無呼吸症候群が悪化する可能性があるため特に注意が必要である。

当該患者においては救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。

呼吸抑制の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

9.1.3 うっ血性心不全患者では、ミダゾラムのクリアランスが低下し、 $t_{1/2}$ が延長したとの報告³⁸⁾がある（「VII. 10. 特定の背景を有する患者 1」）の項参照）。

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがあることから特に注意が必要である。

当該患者においては救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。

9.1.4 9.1.3 項と同様、うっ血性心不全患者では、ミダゾラムのクリアランスが低下し、 $t_{1/2}$ が延長したとの報告があることから、心疾患を有する患者では中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。

- 9.1.5 一般的に、衰弱患者では、薬物の作用が強くあらわれる可能性が考えられることから設定した。
- 9.1.6 ベンゾジアゼピン系の薬剤は依存性を有することが知られていることから設定した。
- 9.1.7 重症の水分又は電解質障害がある急性期患者で脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来すおそれがあることから設定した。
- 9.1.8 脳に器質的障害のある患者では、作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全を有する患者

本剤の排泄が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

<解説>

成人では、慢性腎不全患者にミダゾラムをボラスで静注した際、非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には健康成人との差は見られないという報告があるが³⁹⁾、腎機能障害患者では、腎での活性代謝物の排泄が遅延し、中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

本剤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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延して呼吸の抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.3 参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害患者

本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

<解説>

9.3.1 慢性肝疾患 (肝硬変) を有する患者 (成人) へのミダゾラム静脈内投与により、クリアランスが低下し、 $t_{1/2}$ が延長したとの報告⁴⁰⁾があることから、特に重度の肝機能障害を有する患者では、中枢神経系抑制作用が増強又は遷延する可能性があると考えられるため特に注意が必要である。

当該患者においては、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者 3)」の項参照)。

9.3.2 本剤は、主に肝臓で代謝される³³⁾ことから、肝機能障害患者では本剤の代謝が遅延し、中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[11.1.1 参照]

- (1) 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。
- (2) 妊娠末期の妊婦へ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、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

<解説>

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。

また、他のベンゾジアゼピン系薬剤では、上記のように妊娠中に投与した際、新生児への影響が報告されている。

一方、妊娠中にてんかん発作を起こすことにより胎児が低酸素状態になると考えられ、そのことにより切迫流産や切迫早産が起こることがあると報告されていること及び妊婦自身もてんかん重積状態の継続により後遺障害等のリスクが考えられることから、妊婦に対してはベネフィット・リスクを考慮して投与する必要があるため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。ミダゾラムの静脈内投与では、乳汁中への移行が報告されており、他のベンゾジアゼピン系薬剤を投与し授乳した際、新生児への影響が報告されていることから、授乳しないことが望ましいため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 0～3 ヶ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6 ヶ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制があらわれるおそれがある。
[8.2、11.1.1 参照]

9.7.3 小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

<解説>

9.7.1 0～3 ヶ月の乳幼児を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

9.7.2 一般的に乳幼児では代謝能及び器官機能が未成熟であることから、年齢が低い小児では遅発性の呼吸抑制が発現する可能性が考えられる。したがって、3～6 ヶ月の患者に投与する場合は、投与後の観察を慎重かつ継続的に行う必要があると考え、医療従事者の監督下でのみ投与することとし、その際は、蘇生に必要な器具を準備した上で投与するよう設定した（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）。

呼吸抑制の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

9.7.3 中枢神経系の脆弱性を持つ患者はベンゾジアゼピン系薬剤の投与により逆説反応が起こりやすいとの報告があり、本剤の投与対象である小児てんかん重積状態の患者は中枢神経系の脆弱性を有していると考えられることから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

<解説>

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される（「VII. 6. 代謝」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 ノービア、カレトラ ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト アタザナビル硫酸塩 レイアタツツ ホスアンプレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ ダルナビルを含有する製剤 プリジスタ、プリジスタナイーブ、 プレジコビックス、シムツーザ エファビレンツ ストックリン コビススタットを含有する製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジ コビックス、シムツーザ [2.3 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制 を起こすおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、 本剤の血中濃度が上昇す る。

<解説>

HIV プロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ及びコビススタットを含有する製剤との併用により、これらの薬剤が有する CYP3A4 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇して本剤の中樞神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強する可能性があり、過度の鎮静や呼吸抑制を来すおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、 ベンゾジアゼピン系薬剤、 麻薬性鎮痛剤、麻酔剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒） ⁴¹⁾	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、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おそれがある。	これらの薬剤の中枢神経抑制作用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強される可能性がある。
主に CYP3A4 で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
CYP3A4 を阻害する薬剤 ⁴¹⁾ 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 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩、 ジルチアゼム塩酸塩 シメチジン アトルバスタチンカルシウム水和物 等	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 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。	本剤がチトクローム P450 を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
グレープフルーツジュース ⁴¹⁾	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	グレープフルーツジュースの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4 を誘導する薬剤 ⁴¹⁾ カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン、 リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血中濃度が減少する。
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがある。	本剤がドパミン作動性神経系に影響を及ぼす可能性がある。
キサンチン製剤 テオフィリン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キサンチンにより本剤の作用が阻害される可能性がある。

<解説>

●中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール（飲酒）

フェノチアジン誘導体等の中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤又はアルコールとの併用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強する可能性があり、過度の鎮静や呼吸抑制を来すおそれがあるため設定した。

*ベンゾジアゼピン系薬剤との併用について：

国内第Ⅲ相試験（SHP615-301 試験）¹⁾ では、6 例で本剤投与当日にジアゼパム坐剤が投与された。以下に詳細を示す。

国内臨床試験において、本剤投与当日にジアゼパム坐剤が投与された症例で発現した有害事象は、両薬剤の併用により呼吸抑制等の副作用のリスク上昇を示唆するものではないが、ジアゼパム坐剤との併用により、本剤の中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから、ジアゼパム坐剤の最新の添付文書で半減期等を確認し、併用可否及び併用時のバイタルサイン等のモニタリング要否を検討すること。

	ジアゼパム坐剤		有害事象							
	投与目的	投与タイミング	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤/ 非重篤	本剤に 対する処置	転帰
1		ブコラム投与の 約7時間半前	群発発作	4日目	26日目	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
			爪感染	5日目	12日目	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
2	レスキュー 一投与	ブコラム投与の 約5時間半後	発現なし							
3		ブコラム投与の 約4時間半前	発現なし							
4		ブコラム投与の 約9時間前	発現なし							
5		ブコラム投与と 同日(時間不明)	発現なし							
6	予防投与	ブコラム投与と 同日(時間不明)	発現なし							

有害事象名：MedDRA/J ver. 20.0

有害事象発現日及び消失日の投与後日数は、治験薬（ブコラム）投与日を1日として算出

●主に CYP3A4 で代謝される薬剤

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、主に CYP3A4 で代謝される薬剤（カルバマゼピン、クロバザム、トピラマート等）との併用により、CYP3A4 による代謝が競合的に阻害されて本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあることから設定した。

●CYP3A4 を阻害する薬剤

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することで中枢神経抑制作用があらわれるおそれがあるため設定した。

●抗悪性腫瘍剤

本剤はチトクローム P450 の阻害作用を有するため、抗悪性腫瘍剤（ビノレルビン酒石酸塩、パクリタキセル等）との併用により、これらの薬剤の代謝が阻害されて抗悪性腫瘍剤の血中濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるため設定した。

● グレープフルーツジュース

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、グレープフルーツジュースの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することで中枢神経抑制作用があらわれるおそれがあるため設定した。

● CYP3A4 を誘導する薬剤

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が減少することで中枢神経抑制作用が減弱する可能性があるため設定した。

● ドパミン作動薬

ベンゾジアゼピン系薬剤について、動物実験においてドパミン作動性神経を抑制する、又は細胞外ドパミン濃度を下げるといった報告があること、臨床においてベンゾジアゼピン系薬剤とレボドパとの併用によりパーキンソン病が悪化した報告及び改善した報告があることから、本剤がドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。

● キサンチン製剤

本剤とキサンチン製剤との併用に関する公表文献はないが、他のベンゾジアゼピン系薬剤とキサンチン製剤との薬物相互作用に関する文献によると、ジアゼパムとカフェインとの併用によりジアゼパムの血中濃度が 20% 減少するとの報告があり、また機序は明らかではないが、カフェインやテオフィリンがベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静作用等に対して拮抗作用があると報告されていることから、当該薬剤との併用により本剤の作用が減弱する可能性があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤の国内第Ⅲ相試験成績（SHP615-301 試験¹⁾、SHP615-302 試験²⁾）及び海外臨床試験（公表文献情報を含む）における報告を踏まえ、企業中核安全性情報に基づき設定した。

承認時までの臨床試験において本剤の投与を受けた症例での副作用発現状況を以下に示す。

■副作用一覧（SHP615-301 及び 302 試験の併合）

解析対象例数	25 例
副作用発現例数	5 例
副作用発現頻度（%）	20.0%

器官別大分類 基本語	副作用の発現頻度 (n=25)
	例数（%）
全体	5 (20.0)
胃腸障害	1 (4.0)
下痢	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)
嘔吐	1 (4.0)
神経系障害	1 (4.0)
鎮静	1 (4.0)
傾眠	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)
呼吸抑制	1 (4.0)

MedDRA/J ver.20.0

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（4.0%）

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。[8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1 参照]

<解説>

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制が発現する可能性がある。また、本剤の国内第Ⅲ相試験では治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、重篤な呼吸抑制が 4.0%（1/25 例）にみられた。呼吸抑制は、その転帰や重篤性から特に注意を要する事項であるため設定した（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2、8.4.5」、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2」及び「Ⅷ. 10. 過量投与 13.1」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～10%	頻度不明
神経系障害	鎮静、傾眠	意識レベルの低下
胃腸障害	悪心、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、じん麻疹、血管浮腫

<解説>

本剤の国内第Ⅲ相試験でみられた副作用の発現頻度に基づき示した。本剤の海外臨床試験（公表文献情報を含む）及び海外の製造販売後にみられた副作用は頻度不明として示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱状態、嗜眠、運動失調、筋緊張低下、低血圧又は呼吸抑制があらわれるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある。[11.1.1 参照]

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与することも考慮すること。

<解説>

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与により、中枢神経抑制作用が増強する可能性が考えられるため設定した。

本剤の拮抗剤としてフルマゼニルがある。本剤の過量投与が明白又は疑われた際には投与を考慮すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は1回投与分の規定量を充填した頬粘膜投与用のプレフィルドシリンジであり、その他の投与経路には用いないこと。

14.1.2 本剤は注射剤ではないため、針、静脈内投与用チューブ又はその他の非経口投与用器具をシリンジに装着しないこと。

14.1.3 本剤の偶発的な吸引を避けるため、咽頭気管へ挿入しないこと。

14.1.4 誤飲・誤嚥を避けるため、本剤投与前にシリンジキャップを外し、確実に2つのキャップ（赤色キャップとその内側の白色キャップ）が外れていることを確認すること。

14.1.5 使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管するよう指導すること。[20.参照]

<解説>

本剤の欧州添付文書を踏まえ、一般的な注意事項として設定した。

使用済みシリンジの廃棄においては自治体のルールに従い廃棄すること。医療機関外で投与した際は、使用済みのシリンジを医療従事者に提示するよう指導すること（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4.3」項参照）。

使用期限が切れたり、年齢が上がって投与量が変更になる前に、未使用の製品を持って医療機関等を受診し、新しい製品の処方を受けるよう指導すること。

本剤について冷蔵保存条件における長期安定性試験は実施していないので、常温で保存すること。本剤の有効成分がシリンジの構成部品（プランジャー先端ゴム部分）に吸収されるおそれがあるため、保管の際は透明ケースにいれ、プラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管すること。



ふた側を
上向きにして
立てて保管

ブコラム®の保管で気をつけることは？

ブコラムを保管するときは、以下の点に注意してください。

- ブコラムは、お子さんの手の届かないところに保管し、直射日光を避け、室温で保存してください。



- ブコラムは、冷蔵庫や冷凍庫に入れないでください。



- シリンジは、プラスチックチューブに封入された状態で、ふた部分を上にして立てて保存してください。箱に入れて保管するなど、倒れないように注意しましょう。

有効成分がシリンジの構成部品（プランジャー先端ゴム部分）に吸収されるおそれがあるため、違う容器に入れかえないでください。



- プラスチックチューブに書かれている使用期限を守ってください。使用期限が過ぎた場合や、年齢が上がって投与するお薬の量を増やす必要がある場合（3ページ参照）は、お手元のお薬は使用せず、医療機関に持参してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見
中枢神経系	緑色蛍光蛋白質-M 系統 (GFP-M) 遺伝子導入マウス	腹腔内	ミダゾラム： 50mg/kg/日、 ケタミン： 100mg/kg/日 生後8～12日の5日間	雌雄：8	新生児マウスへのミダゾラム又はケタミンの反復曝露により、連投直後（生後13日）には樹状突起棘成熟が障害されるが、その影響は更なる生後発達の間に消失すると考えられた（生後30日）。
心血管系	HEK293細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	<i>in vitro</i>	HEK293細胞： 1、3、10、30、 100μmol/L、 アフリカツメガエル卵母細胞： 10、30、100、 200、300、 1000μmol/L	HEK293細胞：5～10、 アフリカツメガエル卵母細胞：6～9	ミダゾラムは、Kv1.5電流を阻害し、IC ₅₀ 値はHEK293細胞では17μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞では104μmol/Lであった。ミダゾラムは、Kv1.5チャネルの50%活性化電圧に影響を及ぼさなかったが、不活性化曲線の負のシフトが観察された。
	イヌ／NI	静脈内、経口	最大10mg/kg (NI)	性別：NI 例数：NI	ミダゾラムは、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 (hERG) チャネルの細胞表面発現に対して影響を及ぼさなかったが、hERGチャネルを阻害し、IC ₅₀ 値はHEK293細胞で13.6μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞では170μmol/Lであった。
	イヌ／雑種	静脈内	ミダゾラムマレイン酸塩： 0.25、1、10.0 mg/kg ジアゼパム： 0.5、1.0、2.5 mg/kg	性別：NI 例数：NI	覚醒下の腎性高血圧イヌに、異なる用量のミダゾラム（最大10mg/kgまで）を経口又は静脈内投与した結果、血圧を有意に変化させなかったが、特に高用量で心拍数の軽度の増加が観察された。バルビツール酸塩麻酔下のイヌに、ミダゾラムを静脈内投与した結果、収縮期大動脈血圧、拡張期大動脈血圧、平均動脈血圧及びピーク時左室圧が用量に依存して軽度低下した。心拍数は、すべての用量で減少を示した。
呼吸器系	イヌ／雑種	静脈内	0.1、0.3、1 mg/kg	雌雄： 0.1、0.3 mg/kg：5 1mg/kg：4	覚醒下のイヌにおいて、ミダゾラムマレイン酸塩は、3用量すべてで心拍数を10～20%増加させ、1.0及び10.0mg/kgで平均動脈血圧を約10～20%低下させた。心拍出量は、ミダゾラムマレイン酸塩の3用量すべてで10～12%増加し、左室圧上昇最高速度 (LV _{max} dP/dt) は2高用量で13～16%減少した。局所冠動脈血流量、全身又は冠動脈血管抵抗に影響は認められなかった。
呼吸器系	イヌ／雑種	静脈内	0.1、0.3、1 mg/kg	雌雄： 0.1、0.3 mg/kg：5 1mg/kg：4	呼吸数に影響は認められなかった。

NI：情報なし

(承認時資料：2020年9月)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び 例数/群	特記所見
ICR マウス	経口	0、256、320、 400、500	雄：10 雌：10	≥256mg/kg：自発運動低下、よろめき歩 行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激へ の反応性低下、腹臥/横臥静止状態、体 重減少/増加抑制 ≥320mg/kg：睡眠様状態、流涙 500mg/kg：雄 5 例及び雌 4 例死亡
	静脈内	0、100、200	雄：10 雌：10	≥100mg/kg：よろめき歩行、歩行困難、 自発運動低下、呼吸数低下、外的刺激へ の反応性低下、腹臥/横臥静止状態 200mg/kg：睡眠様状態、流涙
	筋肉内	0、25、50	雄：10 雌：10	≥25mg/kg：自発運動低下、よろめき歩 行、外的刺激への反応性低下、腹臥/横 臥静止状態、呼吸数低下、流涙
SD ラット	経口	0、131、164、205、 256、320、 400、500	雄：10 雌：10	≥131mg/kg：自発運動低下、よろめき歩 行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激へ の反応性低下、腹臥/横臥静止状態、睡 眠様状態、体重減少/増加抑制、摂餌量 減少 LD ₅₀ (mg/kg)：雄 294、雌 215
	静脈内	0、60、100	雄：10 雌：10	≥60mg/kg：自発運動低下、よろめき歩 行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激へ の反応性低下、腹臥/横臥静止状態、睡 眠様状態、流涙、体重減少/増加抑制、 摂餌量減少 100mg/kg：雌 1 例死亡
	筋肉内	0、25、50	雄：10 雌：10	≥25mg/kg：自発運動低下、よろめき歩 行、呼吸数低下、外的刺激への反応性低 下、腹臥/横臥静止状態、流涙 50mg/kg：体重増加抑制
幼若ラット (2 週齢)	経口	0、10、20、40、 60	雄：5 雌：5	中枢神経系の抑制に一致する一般状態 の変化が、すべてのミダゾラム投与ラッ トで観察された。一般状態の変化の重症 度は用量の増加に伴い増加した。 10、20、40mg/kg：投与 1 日後に、ミダ ゾラムの作用からの回復 60mg/kg (30mL/kg)：ミダゾラム群及び 溶媒対照群の両方で死亡(死因はソルビ トールの大量投与による脱水症であり、 さらに、ミダゾラムの鎮静作用により適 切な対応行動がとれなかったことによ るものと考えられた) 最大非致死量：40mg/kg (20mL/kg)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び 例数/群	特記所見
ビーグル犬	経口 (漸増用量)	3、10、30、100	性別：NI 例数：NI	<p>≥3mg/kg：嘔吐、粘液便、グルコース低下、AST 上昇</p> <p>≥10mg/kg：運動失調、方向感覚消失、放心状態、流涎、自発運動低下</p> <p>100mg/kg：白血球（多形核白血球及びリンパ球）数増加、ALT 及び ALP の上昇</p>
	経口 (致死量)	100、300	4	<p>300mg/kg：投与後 1、5 及び 8 日に 4 例中 3 例死亡</p> <p>100 及び 300mg/kg：運動失調、ALP 上昇、血清尿素窒素及び ALT の上昇</p>
	静脈内 (単用量)	10	性別：NI 例数：NI	筋弛緩、舌舐めずり、流涎、運動失調、起立不能、水泳動作、踏み直り反射消失、放心状態、失見当識動作、嘔吐、鎮静

(承認時資料：2020 年 9 月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 例数/群	特記所見
SD ラット (約 5 週齢)	静脈内 13 週間	0、2.5、5、10、 20	雄：16 雌：16 (5 週間回復 性試験の動 物雌雄各 6 例を含む)	<p>≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、自発運動低下、鎮静及び睡眠様状態</p> <p>≥5mg/kg/日：投与部位の炎症性変化</p> <p>20mg/kg/日：静脈内投与から変更（局所障害により静脈内投与が困難になったため）した腹腔内投与の際の刺激性におそらく起因する腸管癒着のため雄 2 例及び雌 1 例死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的検査及び血液生化学的検査における変化 [ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均ヘモグロビン濃度 (MCHC) 及び赤血球数の減少 (貧血傾向)、血小板数及び白血球数の増加、ロイシンアミノペプチターゼ、総蛋白及びアルブミンの低下]、胸腺重量減少及び脾臓重量増加（関連する肉眼及び病理所見なし）</p> <p>上記変化は 5 週間の休薬後に回復した。</p> <p>無毒性量：2.5mg/kg/日</p>
幼若ラット (2 週齢)	経口 2 週間	0、5、10	雄：9 雌：9	<p>≥5mg/kg/日：中枢神経系抑制に関連する一般状態の変化（自発運動低下等）、コレステロールの軽度な増加及び肝重量増加（雄で 2.5~10.9%、雌で 0.2~7.8%）</p>
ビーグル犬 (約 15 ヶ月齢)	静脈内 13 週間	0、2.5、5、10	雄：4 雌：4 (5 週間回復 性試験の動 物雌雄各 1 例を含む)	<p>≥2.5mg/kg/日：後肢脱力、よろめき歩行、自発運動低下、腹臥又は横臥静止状態</p> <p>≥5mg/kg/日：局所刺激性におそらく起因する投与部位（前肢静脈）の炎症性変化、体重増加抑制、ALP 上昇</p> <p>10mg/kg/日：血小板数の増加、肝臓重量の増加傾向</p> <p>上記変化は 5 週間の休薬後に回復した。</p> <p>無毒性量：2.5mg/kg/日</p>

(承認時資料：2020 年 9 月)

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌又は大腸菌を用いた Ames 試験において、ミダゾラムは、S9 代謝活性化系存在下及び非存在下で変異原性を示さなかった。チャイニーズハムスター肺細胞由来 V79 細胞において正突然変異は認められなかった。ミダゾラムは *Saccharomyces cerevisiae* D7、ヒトリンパ球、並びに *in vivo* 小核試験においても変異原性を示さなかった。

(承認時資料：2020 年 9 月)

(4) がん原性試験

マウス及びラットにミダゾラムマレイン酸塩を 24 ヶ月間経口投与した結果、9mg/kg/日までの用量では、いずれの動物種においてもがん原性のエビデンスは認められなかったが、80mg/kg/日の用量で雌マウス及び雄ラットにおいてそれぞれ肝腫瘍及び良性甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。これらの腫瘍の発症機序は不明である。また、これらの変化は本薬を動物に長期投与した後に発生したが、ヒトでの使用は通常短期間であることから、ヒトにおけるミダゾラムの通常の使用とこれらの所見との関連性は明らかでない。

(承認時資料：2020 年 9 月)

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 例数/群	投与期間	交配日	帝王切開日
SD ラット (雄：6 週齢、 雌：9 週齢)	静脈内	0、2.5、5、10	雄：20 雌：20	雄：交配前9週間及び 交配後約5週間 雌：交配前2週間から 妊娠7日まで	妊娠 0 日	妊娠 21 日

結果

- ・親動物（一般毒性）
全群：死亡例なし
≥2.5mg/kg/日：興奮、よろめき歩行、筋弛緩、自発運動低下及び摂食様行動（雌雄）、外的刺激への反応性低下及び睡眠（雌）、腹臥/横臥鎮静又は睡眠状態（雄）、体重増加抑制、軽度な摂餌量減少
無毒性量：2.5mg/kg/日未満
- ・親動物（交配及び受胎能）
≥2.5mg/kg/日：ミダゾラム投与に関連した変化なし
無毒性量：10mg/kg/日
- ・F1
≥2.5mg/kg/日：胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性作用なし
無毒性量：10mg/kg/日

(承認時資料：2020 年 9 月)

2) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	帝王切開日
SD ラット (10 週齢)	静脈内	0、2.5、5、10、 20	21~24 (帝 王切開群) 11~13 (自 然分娩群)	妊娠7~17日	妊娠 0 日	妊娠 21 日

結果

- ・母動物
 - ≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、自発運動低下、摂食様行動、体重増加抑制及び摂餌量減少
 - 20mg/kg/日：鎮静、睡眠
 - 無毒性量：2.5mg/kg/日未満
- ・F1 (帝王切開群)
 - 20mg/kg/日：体重減少及び胸骨の不完全形成/骨化遅延 (母動物の体重増加抑制の二次的な影響と考えられた)、胚致死及び催奇形性なし
 - 無毒性量：10mg/kg/日
- ・F1 (自然分娩群)
 - 20mg/kg/日：体重増加抑制及び歯牙の萌出遅延 (発育遅延によると考えられた)
 - 無毒性量：10mg/kg/日

(承認時資料：2020 年 9 月)

3) ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	帝王切開日
日本白色種 ウサギ (5.5 ヲ月齢)	静脈内	0、1.25、2.5、 5	13~16	妊娠6~18日	妊娠 0 日	妊娠 29 日

結果

- ・母動物
 - 全例：死亡例なし
 - 2.5mg/kg/日：2 例に流産
 - ≥1.25mg/kg/日：鎮静、筋弛緩、外的刺激への反応性低下、体重減少、摂餌量減少、帝王切開時の剖検でミダゾラム投与に関連した変化なし
 - 無毒性量：1.25mg/kg/日未満
- ・F1
 - ≥2.5mg/kg/日：着床数に対する死亡率上昇 (特に早期死亡胚数の増加)、発育抑制及び催奇形性作用なし
 - 無毒性量：1.25mg/kg/日

(承認時資料：2020 年 9 月)

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	同腹児数の 調整
SD ラット (10 週齢)	静脈内	0、2.5、5、10、 20	22~36	妊娠17~分娩後21日	妊娠 0 日	4匹/性/腹

結果

・母動物

≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、自発運動低下、摂食様行動、軽度な睡眠状態、体重増加抑制、摂餌量減少
5mg/kg/日：分娩中激しい出血を伴い1例死亡したが、剖検時に肉眼的変化なし（死因は不明であるが、より高用量群では死亡例がみられず、単発的であったことから、ミダゾラム投与との関連は低いと考えられた）

≥5mg/kg/日：分娩後4日までの哺育期間中、食殺等の哺育行動の異常により、生後4日までのF1生存率が低下

無毒性量：2.5mg/kg/日未満

・F1

20mg/kg/日：生後14日以降体重増加抑制、発達及び分化の指標としての眼瞼開裂（生後16日）及び骨化の遅延、感覚機能、情動性、学習能及び生殖能に異常なし

無毒性量：2.5mg/kg/日

（承認時資料：2020年9月）

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける眼粘膜刺激性試験

本剤は、有効成分としてミダゾラムを0.5%濃度で含有し、pHは3.3となるように調整されている。pHを3.3に調整したミダゾラムの0.5%及び1.0%溶液、又はミダゾラム製剤（0.5%溶液）をウサギの眼瞼に点眼したときの眼粘膜におよぼす影響を検討した結果、ミダゾラム0.5%及び1.0%濃度の刺激性はそれぞれ実質的に陰性/陰性及び軽微であった。眼粘膜の組織構造は、重層扁平上皮の被覆から成る頬粘膜と組織学的に共通する部位を有することから、頬粘膜の局所刺激性は、本試験に基づき推察可能と考えられる。

（承認時資料：2020年9月）

(7) その他の特殊毒性

薬物乱用

1) マウスを用いた試験

2 ボトル選択試験において、マウスに4%スクロース又はミダゾラム（0.004mg/mL）含有4%スクロースを6日間継続して選択させた結果、ミダゾラム含有ボトルの液体を摂取し、ミダゾラムに対する嗜好性が示された。

脳内自己刺激試験では、ミダゾラム投与により、野生型マウスにおける反応頻度曲線の左方移動が認められ、ミダゾラムによる報酬効果の増強との関連が示唆された。

側坐核におけるγ-アミノ酪酸_A（GABA_A）受容体のα2サブユニットに点突然変異を有するマウスでは、ミダゾラムに対する嗜好性及び報酬効果増強の両方とも認められず、このGABA_A受容体サブユニットはミダゾラムの嗜好性及び報酬効果増強に必要であることが示された。

（承認時資料：2020年9月）

2) アカゲザルを用いた試験

アカゲザルを用いた薬物弁別試験では、レバー押しによる食物報酬を強化因子として、ミダゾラム（0.56mg/kg）と生理食塩液を識別するように訓練した。ミダゾラム投与に関連するレバー押し反応は用量依存的に増加し、0.32mg/kg以上の用量では80%以上であったことから、ミダゾラムは弁別刺激効果を有するものと考えられた。

（承認時資料：2020年9月）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブコラム口腔用液 2.5mg・5mg・7.5mg・10mg

向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ミダゾラム

劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

2. 有効期間

有効期間：18 ヶ月（2.5mg）

24 ヶ月（5mg, 7.5mg, 10mg）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管すること。プラスチックチューブのふた側を下向き又は水平方向に保管した場合、シリンジの構成部品に有効成分が吸収され、含量が低下するおそれがある。[14.2 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・取扱説明書
- ・ブコラム使い方ガイドブック（RMP のリスク最小化のために作成された資材）
- ・ブコラム投与方法ムービー
- ・てんかん重積状態サポートブック
- ・ブコラム発作マネジメント共有シート
- ・形状見本ブコラム

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照

（最新情報は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/buccolam/> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ミダフレッサ静注 0.1%、ドルミカム注射液 10mg

同効薬：ロラゼパム、ジアゼパム

7. 国際誕生年月日

2011 年 9 月 5 日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブコラム 口腔用液 2.5mg	2020年9月25日	30200AMX00935	2020年11月18日	2020年12月10日
ブコラム 口腔用液 5mg	2020年9月25日	30200AMX00936	2020年11月18日	2020年12月10日
ブコラム 口腔用液 7.5mg	2020年9月25日	30200AMX00937	2020年11月18日	2020年12月10日
ブコラム 口腔用液 10mg	2020年9月25日	30200AMX00938	2020年11月18日	2020年12月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2020年9月25日～2030年9月24日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は向精神薬であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブコラム 口腔用液 2.5mg	1139700Q1029	1139700Q1029	128325901	622832501
ブコラム 口腔用液 5mg	1139700Q2025	1139700Q2025	128326601	622832601
ブコラム 口腔用液 7.5mg	1139700Q3021	1139700Q3021	128327301	622832701
ブコラム 口腔用液 10mg	1139700Q4028	1139700Q4028	128328001	622832801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) ミダゾラムの臨床試験成績 (SHP615-301 試験) (2020年9月25日承認、CTD2.7.6.11)
- 2) ミダゾラムの臨床試験成績 (SHP615-302 試験) (2020年9月25日承認、CTD2.7.6.12)
- 3) 日本小児神経学会 監修. 小児けいれん重積治療ガイドライン2017. 初版: 診断と治療社. 2017. xiii.
- 4) NICE. Epilepsies : diagnosis and management. Appendix F : Protocols for treating convulsive status epilepticus in adults and children (adults published in 2004 and children published in 2011) .
- 5) Bialer M et al. : Nat Rev Drug Discov. 2010 ; 9 (1) : 68-82. (PMID : 20043029)
- 6) Campo-Soria C et al. : Br J Pharmacol. 2006 ; 148 (7) : 984-990. (PMID : 16783415)
- 7) Yu OF et al. : Brain Res. 1988 ; 451 (1-2) : 376-380. (PMID : 3251598)
- 8) Hanson SM et al. : J Neurosci. 2008 ; 28 (13) : 3490-3499. (PMID : 18367615)
- 9) Mpimbaza A et al. : Pediatrics. 2008 ; 121 (1) : e58-e64. (PMID : 18166545)
- 10) McIntyre J et al. : Lancet. 2005 ; 366 (9481) : 205-210. (PMID : 16023510)
- 11) Ashrafi MR et al. : Eur J Paediatr Neurol. 2010 ; 14 (5) : 434-438. (PMID : 20554464)
- 12) ミダゾラムの臨床試験成績 (MID001 試験) (2020年9月25日承認、CTD2.7.2、CTD2.7.6.2)
- 13) 一般社団法人日本小児内分泌学会. 身長・体重パーセンタイル2000年.
<http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf>
- 14) NSW Health. Infants and Children - Acute Management of Seizures: Guideline. GL2018_015.06 June 2018. Available from : https://www1.health.nsw.gov.au/pds/Pages/doc.aspx?dn=GL2018_015
- 15) Capovilla G et al. : Epilepsia. 2013 ; 54 Suppl 7 : 23-34. (PMID : 24099053)
- 16) Friedman J. : Paediatr Child Health. 2011 ; 16 (2) : 91-104. (PMID : 22294869)
- 17) 日本神経学会 監修. 『てんかん診療ガイドライン2018. 第1版』 医学書院. 2018. P76.
- 18) Schwagmeier R et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (3) : 203-206. (PMID : 9764959)
- 19) Scott RC et al. : Epilepsia. 1998 ; 39 (3) : 290-294. (PMID : 9578047)
- 20) Scott RC et al. : Lancet. 1999 ; 353 (9153) : 623-626. (PMID : 10030327)
- 21) Baysun S et al. : Clin Pediatr. 2005 ; 44 (9) : 771-776. (PMID : 16327963)
- 22) Talukdar B et al. : Brain Dev. 2009 ; 31 (10) : 744-749. (PMID : 19114297)
- 23) Tonekaboni SH et al. : Iran J Pediatr. 2012 ; 22 (3) : 303-308. (PMID : 23399743)
- 24) Muchohi SN et al. : Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 66 (4) : 529-538. (PMID : 18662297)
- 25) Frelih J et al. : Paediatr Croat. 2007 ; 51 (Supl 1) : 149-151.
- 26) Wilson MT et al. : Arch Dis Child. 2004 ; 89 (1) : 50-51. (PMID : 14709505)
- 27) Kutlu NO et al. : Brain Dev. 2003 ; 25 (4) : 275-278. (PMID : 12767460)
- 28) Moretti R et al. : Pediatr Emerg Care. 2019 ; 35 (11) : 760-764. (PMID : 28350722)
- 29) Diviney M et al. : Epilepsy Behav. 2015 ; 51 : 191-198. (PMID : 26291773)
- 30) Mandema JW et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1991 ; 257 (1) : 472-478. (PMID : 1850477)
- 31) Hoogerkamp A et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 279 (2) : 803-812. (PMID : 8930187)
- 32) Greenbalatt DJ et al. : Anesthesiology. 1984 ; 61 (1) : 27-35. (PMID : 6742481)
- 33) de Wildt SN et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (4) : 390-392. (PMID : 11966671)
- 34) Johnson TN et al. : Br J Anaesth. 2002 ; 89 (3) : 428-437. (PMID : 12402721)
- 35) Blumer JL. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 35 (1) : 37-47. (PMID : 9673833)
- 36) Mandema JW et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 (6) : 715-728. (PMID : 1611810)
- 37) Ziegler WH et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 16 Suppl 1 : 63S-69S. (PMID : 6138083)
- 38) Patel IH et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 29 (5) : 565-569. (PMID : 2350533)

- 39) Vinik HR et al. : Anesthesiology. 1983 ; 59 (5) : 390-394. (PMID : 6638545)
- 40) Pentikainen PJ et al. : J Clin Pharmacol. 1989 ; 29 (3) : 272-277. (PMID : 2723115)
- 41) ミダゾラムの薬物間相互作用に関する検討 (2020年9月25日承認、CTD2.7.2.3.4)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、欧州をはじめとして世界 33 ヶ国で持続性の急性けいれん発作を有する乳児、幼児、小児及び青年に対する治療として承認されている（2020 年 2 月現在）。

■ 欧州における承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤形 含量	効能又は効果 用法及び用量																		
欧州	Buccolam	2011/9/5	口腔用液剤 2.5mg 5mg 7.5mg 10mg	<p>【効能又は効果】</p> <p>持続性の急性けいれん発作を有する乳児、幼児、小児及び青年（3 ヶ月以上 18 歳未満）に対する治療に用いる。</p> <p>てんかんと診断された患者に対して、その患者の親又は介護者が本剤の投与を行うこと。</p> <p>3～6 ヶ月の乳児には、モニタリングが可能な医療機関で蘇生に必要な器具を準備したうえで投与すること。</p> <p>【用法及び用量】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢範囲</th> <th>用量</th> <th>ラベルの色</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生後 3～6 ヶ月（医療機関で使用）</td> <td>2.5mg</td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td>生後 6 ヶ月超 1 歳未満</td> <td>2.5mg</td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td>1 歳以上 5 歳未満</td> <td>5mg</td> <td>青色</td> </tr> <tr> <td>5 歳以上 10 歳未満</td> <td>7.5mg</td> <td>紫色</td> </tr> <tr> <td>10 歳以上 18 歳未満</td> <td>10mg</td> <td>オレンジ色</td> </tr> </tbody> </table>	年齢範囲	用量	ラベルの色	生後 3～6 ヶ月（医療機関で使用）	2.5mg	黄色	生後 6 ヶ月超 1 歳未満	2.5mg	黄色	1 歳以上 5 歳未満	5mg	青色	5 歳以上 10 歳未満	7.5mg	紫色	10 歳以上 18 歳未満	10mg	オレンジ色
年齢範囲	用量	ラベルの色																				
生後 3～6 ヶ月（医療機関で使用）	2.5mg	黄色																				
生後 6 ヶ月超 1 歳未満	2.5mg	黄色																				
1 歳以上 5 歳未満	5mg	青色																				
5 歳以上 10 歳未満	7.5mg	紫色																				
10 歳以上 18 歳未満	10mg	オレンジ色																				

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州のSPCの記載及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[11.1.1 参照]

- (1) 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。
- (2) 妊娠末期の妊婦へ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、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

■ 欧州のSPC（2020年10月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of midazolam in pregnant women. Animal studies do not indicate a teratogenic effect with respect to reproductive toxicity, but foetotoxicity has been observed in humans as with other benzodiazepines. No data on exposed pregnancies are available for the first two trimesters of pregnancy.

The administration of high doses of midazolam in the last trimester of pregnancy or during labour has been reported to produce maternal or foetal adverse reactions (risk of aspiration of fluids and stomach contents during labour in the mother, irregularities in the foetal heart rate, hypotonia, poor suckling, hypothermia and respiratory depression in the new-born infant).

Midazolam may be used during pregnancy if clearly necessary. The risk for new-born infants should be taken into account in the event of administration of midazolam in the third trimester of pregnancy.

Breast-feeding

Midazolam is excreted in low quantities (0.6%) in human milk. As a result it may not be necessary to stop breast feeding following a single dose of midazolam.

Fertility

Animal studies did not show an impairment of fertility.

■オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C (2020年9月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の SPC の記載とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 0～3 ヶ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6 ヶ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.7.3 小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

■欧州の SPC（2020年10月改訂）

4.2 Posology and method of administration
<i>Paediatric population</i>
The safety and efficacy of midazolam in children aged 0 to 3 months has not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

ブコラム患者説明用下敷き（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

（医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/buccolam/> 参照）

