

(別添様式 1 - 1)

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	6 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	ロラゼパム (静注剤) (3 <i>RS</i>)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one)
	販 売 名	Ativan®
会 社 名	Wyeth	
承 認 国	米国、英国、独国、仏国 (仏国は未発売)	
効能・効果	てんかん重積状態	
用法・用量	0.1mg/kg を 2mg/分以下の速度で静注する。発作が持続する場合、同量の追加投与を行なう。	
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	(1)無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) 1) 小児 ①Sreenath TG, et al. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: A randomized controlled trial. Eur J Paediatr Neurol. 2009 16. [Epub ahead of print]) 小児けいれん性てんかん重積状態患者 178 例に対して、ロラゼパム (0.1mg/kg) 又はジアゼパム (0.2mg/kg) ・フェニトイン (18mg/kg) がランダムに投与された。治療の成功率は、両群とも 100% であり、安全性はほぼ同じであった。しかしながら、使いやすいのは、単剤使用であるロラゼパムによる治療であることから、小児のけいれん性てんかん重積状態の治療には、ロラゼパムが推奨された。 2) 成人 ①Alldredge SL, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001;345(9):631-7 院外てんかん重積状態発現成人患者 205 名に対して、救急医療士によりロラゼパム (2mg/body : 66 名)、ジアゼパム (5mg/body : 68 名) 及びプラセボ (71 名) がランダムに静注された。救急室に到着時に、発作が消失していた割合は、ロラゼパム 59.1%、ジア	

	ゼパム 42.6%及びプラセボ 21.1%であった。ロラゼパムは、ジアゼパムより好ましい治療薬である。 ②Treiman DM, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med 1998;339(12):792-8 全般けいれん性てんかん重積状態を呈した患者 518 例に対してロラゼパム (0.1mg/kg)、ジアゼパム (0.15mg/kg)・フェニトイン (18mg/kg)、フェノバルビタール (15mg/kg) 及びフェニトイン (18mg/kg) がランダムに静注された。明らかな全般てんかん重積状態に対する治療成功率は、ロラゼパム投与群 64.9%、フェノバルビタール投与群 58.2%、ジアゼパム・フェニトイン投与群 55.8%及びフェニトイン投与群 43.6%であった。ロラゼパムはフェニトインより効果的 (P=0.02) であった。また、ロラゼパムは、フェノバルビタールやジアゼパム・フェニトイン投与に比べて有効性に差は認められなかったが、他剤に比べ、使い勝手が良い製剤である。 ③Leppik IE, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983;249(11):1452-4 (結果) 78 例のてんかん重積状態の患者に対して、ロラゼパム (4mg/body) 及びジアゼパム (10mg/body) がランダムに静注された。ロラゼパム投与群で 89%、ジアゼパム投与群で 76%の有効率であった。有害事象は、ロラゼパム投与群で 13%、ジアゼパム投与群で 12%であった。 (2)教科書等 (標準的治療としての記載のあるものごと) 国際的に標準とされている以下の教科書において、ロラゼパム注射剤は、てんかん重積状態の第一選択薬と記載されている。 • Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL editors, <i>Harrison's Principles of Internal Medicine (16th edition)</i>, McGraw-Hill, 2366-2372, 2005 • Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM editors, <i>Pediatric Neurology: Principles & Practice (4th edition)</i>, Mosby Elsevier, 1096-1104, 2006 • Wasterlain CG, Treiman DM editors, <i>Status Epilepticus:</i>
--	--

	Mechanisms and Management, MIT Press, 597-605, 2006 • Wyllie E editor, The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice (4th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 610-621, 2006 • Andreoli TE editor, Cecil Essentials of Medicine (6th edition), Saunders, 1057-1059, 2004 • Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors, Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition), Saunders, 2005-2009, 2004 • Engel J, Pedley TA editors, Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Vol 2, Lippincott-Raven, 1317-1323, 1997 (3)peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと） 1)Cochrane Library ①Cochrane Database of Systematic Review 2008, Issue 3. Art No. CD001905 Appleton R, MacLeod S, Martland. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. 急性間代強直けいれんに対して、ロラゼパム静注は、少なくともジアゼパム静注と同様の効果を有し、ジアゼパム静注より有害事象の発現は低い。 ②Cochrane Database of Systematic Review 2005, Issue 4. Art No. CD003723 Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequerira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. ロラゼパムは、てんかん発作の消失に対して、ジアゼパム又はフェニトインより有効であり、異なった薬剤又は全身麻酔薬の投与が必要となるてんかん重積状態の持続の危険性を低くする。 2)Cochrane Library 以外の総説 ①Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. Epilepsia. 2006;47 Suppl 1:35-40. 2001 年米国で行なわれたてんかん重積状態に使用される第一選択薬～第四選択薬の調査（Claassen 2003）では、第一選択薬として、76%がロラゼパム、17%がジアゼパム、7%がその他の薬剤が使用されていた。
--	--

	②Kalviainen R, et al. Refractory generalised convulsive status epilepticus : a guide to treatment. CNS Drugs. 2005;19(9):759-68. 全般性てんかん重積状態に対する第一選択薬は以下の通りである。 成人：ロラゼパム 4mg/body ボーラス静注又はジアゼパム 10mg/body 静注する。 小児：ロラゼパム 0.1mg/kg 静注又はジアゼパム 0.3mg/kg 静注する。 (4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと） ①Status Epilepticus Working Party によって作成された小児のけいれん性てんかん重積状態に対する治療ガイドライン (Appleton R, et al. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. Arch Dis Child. 2000;83(5):415-9.) 第一選択薬として、血管確保が直ちに可能な場合、ロラゼパム 0.1mg/kg を静注する。血管確保が不可能な場合、ジアゼパム 0.5mg/kg を注腸する。 ②Epilepsy Foundation of America' s working group によって作成されたけいれん性てんかん重積状態に対するガイドライン (Working group of status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America' s Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993;270(7):854-9.) 第一選択薬として、ロラゼパムを 0.1mg/kg 静注するか、ジアゼパムを 0.2mg/kg 静注する。 (5) (1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 ベンゾジアゼピン系薬剤であるロラゼパム及びジアゼパムは、二重盲検試験による他剤との評価が複数行われている。国際的に標準とされているいずれの教科書においても、てんかん重積状態の第一選択薬であることが記載されている。また、ロラゼパムとジアゼパムの比較試験及び Cochrane Library 等の peer-review journal の総説において、ジアゼパムに比べてロラゼパムの方が
--	---

	有用であることが記載されている。これらの点を考慮すると、てんかん重積状態の最も好ましい治療薬はロラゼパムであると考ええる。 (6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案 国外での本剤の有効性及び安全性については、公知であると考えられる。また、本剤は、欧米のみでなく、南米、中東、アジア・オセアニアでも発売されており、既に多くの民族に対する投与経験もある。したがって、国内に本剤を導入する場合、日本人における本剤の薬物動態が、外国人の薬物動態に類似していることを確認できれば、てんかん重積状態患者（小児、成人）に対する検証試験は必要とされず、少数例での有効性及び安全性の確認試験を実施することで良いと考える。
医療上の必要性に係る基準への該当性	1. 適応疾病の重篤性：（ア）致死的な疾患 てんかん重積状態は、全般発作、部分発作又はけいれん性、非けいれん性にかかわらず速やかな対応を必要とする重篤な疾患である。特に、強直間代発作の重積状態は、脳機能のみならず呼吸循環にも悪影響を及ぼし、生命を脅かす危険がある。 2. 医療上の有用性：（ウ）欧米における標準的療法 国外でてんかん重積状態治療の第一選択薬として評価されているロラゼパム静注薬が、国内でも使用可能となる。 現在、国内においててんかん重積状態の第一選択薬として使用されているジアゼパム静注薬は、効果持続時間が30分程度と短いため、フェニトインが続いて投与されることが多いが、ロラゼパムは、効果持続時間が長く、単剤投与でもジアゼパム・フェニトイン併用と同等の効果がある。医療現場の煩雑性を解消するにも良い治療薬である。