

対象：成人患者

日本標準商品分類番号

871139

# 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  
ミダゾラム注射液

## ミダフレッサ<sup>®</sup> 静注0.1%

MIDAFRESA<sup>®</sup> Injection 0.1%

剤形	注射剤
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	1バイアル（10mL）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：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 販売開始年月日：2014年12月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/</a>

本IFは2021年9月改訂（第1版）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。

# IF 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	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	7
(1) 承認条件	2	(2) 包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	7
II. 名称に関する項目	4	11. 別途提供される資材類	7
1. 販売名	4	12. その他	7
(1) 和名	4	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋名	4	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	4	2. 効能又は効果に関連する注意	8
2. 一般名	4	3. 用法及び用量	8
(1) 和名（命名法）	4	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) ステム	4	4. 用法及び用量に関連する注意	8
3. 構造式又は示性式	4	5. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	4	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	12
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	20
(1) 外観・性状	5	(6) 治療の使用	21
(2) 溶解性	5	(7) その他	21
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	23
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	23
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	26
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	26
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	28
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	28
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	28
(5) その他	6	(1) 解析方法	28
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	29
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(3) 消失速度定数	29
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	29
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	29
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		

(1) 解析方法	29	(2) 非臨床試験に基づく情報	45
(2) パラメータ変動要因	29	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>45</b>
4. 吸収	30	1. 薬理試験	45
5. 分布	30	(1) 薬効薬理試験	45
(1) 血液-脳関門通過性	30	(2) 安全性薬理試験	45
(2) 血液-胎盤関門通過性	30	(3) その他の薬理試験	45
(3) 乳汁への移行性	30	2. 毒性試験	46
(4) 髄液への移行性	30	(1) 単回投与毒性試験	46
(5) その他の組織への移行性	30	(2) 反復投与毒性試験	46
(6) 血漿蛋白結合率	30	(3) 遺伝毒性試験	47
6. 代謝	31	(4) がん原性試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(5) 生殖発生毒性試験	47
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	31	(6) 局所刺激性試験	47
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	(7) その他の特殊毒性	47
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>49</b>
7. 排泄	32	1. 規制区分	49
8. トランスポーターに関する情報	32	2. 有効期間	49
9. 透析等による除去率	32	3. 包装状態での貯法	49
10. 特定の背景を有する患者	32	4. 取扱い上の注意	49
11. その他	33	5. 患者向け資材	49
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>34</b>	6. 同一成分・同効薬	49
1. 警告内容とその理由	34	7. 国際誕生年月日	49
2. 禁忌内容とその理由	34	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	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	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	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
5. 重要な基本的注意とその理由	35	11. 再審査期間	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者	35	13. 各種コード	50
(2) 腎機能障害患者	36	14. 保険給付上の注意	50
(3) 肝機能障害患者	36	<b>XI. 文献</b>	<b>51</b>
(4) 生殖能を有する者	36	1. 引用文献	51
(5) 妊婦	36	2. その他の参考文献	52
(6) 授乳婦	37	<b>XII. 参考資料</b>	<b>53</b>
(7) 小児等	37	1. 主な外国での発売状況	53
(8) 高齢者	38	2. 海外における臨床支援情報	53
7. 相互作用	38	<b>XIII. 備考</b>	<b>55</b>
(1) 併用禁忌とその理由	38	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	55
(2) 併用注意とその理由	39	2. その他の関連資料	55
8. 副作用	40		
(1) 重大な副作用と初期症状	40		
(2) その他の副作用	41		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		
10. 過量投与	43		
11. 適用上の注意	44		
12. その他の注意	45		
(1) 臨床使用に基づく情報	45		

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ミダゾラムは、合成イミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、近縁のベンゾジアゼピン系薬剤に類似する催眠、鎮静、麻酔、抗不安などの作用に加え、強力な抗けいれん作用を有している。ミダゾラム注射液は、1982年にスイスで承認されて以来、催眠鎮静剤として、国内だけでなく100ヵ国以上で使用されている。一方、抗けいれん作用が強力で、速効性があり、持続静脈内投与も可能であること、また呼吸・循環器系に対する影響が比較的少ないことから、国内ではてんかん重積状態に対する初期治療に必要な条件を兼ね備えた薬剤として高く評価され、多くのでんかん重積状態の患者に適応外使用されてきた。なお、海外においてもてんかん重積状態に対する効能は認可されていない。このような国内事情から、日本小児神経学会より2009年6月に「ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望」が厚生労働大臣宛てに提出されている。2009年9月には社会保険診療報酬支払基金より「原則としてミダゾラム注射液を、けいれん重積状態を含むてんかん重積状態に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」との見解が示された。

以上のような状況を考慮し、ミダゾラムをてんかん重積状態に対する治療薬として医療現場に届けるべく、新規ミダゾラム注射液の開発に着手した。国内におけるけいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験を実施した結果、けいれん性てんかん重積状態に対する高い発作消失率が示され、安全性で問題となる所見は認められなかったことから、国内臨床試験成績及び国内外の文献報告等をもとに、2013年6月に製造販売承認申請を行い、2014年9月に製造販売承認を得た。また、2014年12月17日から2016年12月31日まで本剤を使用した患者を対象に使用成績調査を実施し、再審査において「効能・効果」及び「用法・用量」について変更する必要がないとの結果が通知された。

＜成人に対する用法・用量追加について＞

第4回安全性定期報告（2016年11月提出）において、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)より、15歳以上に対する用法・用量の追加の必要性について検討するよう見解が示された。これを受け、本剤の成人適応の必要性等について医療現場へのアンケート調査を行った結果、成人(15歳以上)の患者においても本剤の医療上の必要性が高いと考えられた。以上を踏まえ、2019年1月より15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、成人(15歳以上)のけいれん性てんかん重積状態に対する有効性及び安全性が示されたことから、2021年9月に成人(15歳以上)の患者における用法・用量の追加について製造販売承認事項一部変更承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

#### (1)有効性

本邦において「てんかん重積状態」への効能が承認された初めての静注用ミダゾラム製剤である。本剤は効果発現が速やかであり、静脈内投与に続き持続静脈内投与を行うことにより長時間安定した効果を維持できる。（「V. 治療に関する項目」参照）

#### (2)薬理学

ミダゾラムはベンゾジアゼピン受容体への親和性が高く、強力な抗けいれん作用を発揮する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (3)安全性

重大な副作用として、呼吸抑制、無呼吸、舌根沈下、心停止、心室頻拍、心室性頻脈、ショック、アナフィラキシー、悪性症候群（Syndrome malin）、依存性が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の

注意等)に関する項目」参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

水溶性であるため、有機溶剤等の添加物は含まない。また、治療実態にあわせた濃度に調製しているため希釈する必要がなく、緊急時の対応薬となり得る。

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	参照先
RMP	有	(「I.6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・誤投与防止のお願い ・「成人のてんかん重積状態」での使用上の注意
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	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

21.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。

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. 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】
呼吸器系の抑制	過鎮静	低出生体重児及び新生児における安全性
循環器系の抑制	前向性健忘	持続静脈内投与における安全性（15歳以上のてんかん重積状態）
依存性	小児における逆説反応	
ショック，アナフィラキシー	濃度の異なる既存製剤との取り違い	
悪性症候群		
心室頻拍，心室頻脈		
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

<b>医薬品安全性監視計画の概要</b>
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>
市販直後調査
一般使用成績調査（15歳以上のてんかん重積状態）
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>リスク最小化計画の概要</b>
<b>通常のリスク最小化活動</b>
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b>
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材の作成，配布
濃度の異なる既存製剤との識別性の確保

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ミダフレッサ<sup>®</sup>静注 0.1%

#### (2)洋名

MIDAFRESA<sup>®</sup> Injection 0.1%

#### (3)名称の由来

有効成分名の Midazolam と社名の Alfresa Pharma より命名。

### 2. 一般名

#### (1)和名 (命名法)

ミダゾラム (JAN)

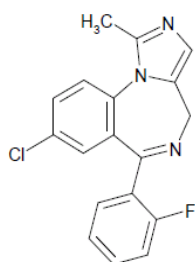
#### (2)洋名 (命名法)

Midazolam (JAN、INN)

#### (3)ステム

–azepam (x) : ジアゼパム誘導体

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{18}H_{13}ClFN_3$

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号 : AF-0901

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯微黄白色の結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：161～164℃（EP）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>：6.2

##### (6) 分配係数

P=2×10<sup>4</sup>

##### (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

##### (1) 各種条件下における安定性

該当資料なし

##### (2) 強制分解による生成物

該当資料なし

#### 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

##### 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

剤形：注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：3.5～4.5

浸透圧比：約 1.0（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無

無

### 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	有効成分	添加剤
ミダフレッサ静注 0.1%	1 バイアル（10mL）中 ミダゾラム 10mg	塩酸、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、浸透圧比、pH、確認試験、純度試験（類縁物質）、定量法、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5%RH	褐色ガラスバイアル/紙箱	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40±2℃、75±5%RH	褐色ガラスバイアル/紙箱	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、浸透圧比、pH、確認試験、純度試験（類縁物質）、定量法

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光：2500Lux (D65 ランプ)	褐色ガラスバイアル	約120万Lux・hr (200w・h/m <sup>2</sup> )	変化なし
		褐色ガラスバイアル/紙箱		変化なし
	温度：50℃	褐色ガラスバイアル/紙箱	3 ヶ月	変化なし

## 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（物理化学的变化）

〔XⅢ. 備考 ミダフレッサ静注 0.1% 製剤の pH 変動試験、ミダフレッサ静注 0.1%の配合変化試験〕参照

## 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

<参考>

ミダゾラム注射液について、ポリ塩化ビニル製の容器に吸着したという報告がある。

(2)包装

10mL [10 バイアル (褐色) ]

(3)予備容量

該当資料なし

(4)容器の材質

バイアル：ガラス (褐色)

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

てんかん重積状態

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

〈静脈内投与〉

通常、修正在胎 45 週以上(在胎週数+出生後週数)の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3mg/kg の範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として 0.6mg/kg を超えないこと。投与速度は 1mg/分を目安とすること。

〈持続静脈内投与〉

通常、修正在胎 45 週以上(在胎週数+出生後週数)の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は 0.4mg/kg/時までとすること。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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 本剤の静脈内投与及び持続静脈内投与については、診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択すること。

7.2 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量（初回量、追加量）及び投与速度を決定すること。[9.1.1-9.1.7、9.2、9.3、9.5、9.6、9.7.1-9.7.3、9.8、10.2 参照]

7.3 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には 0.05~0.1mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。

(解説)

7.1 てんかん重積状態においてけいれん発作の持続あるいは治療への反応により、治療薬と投与方法を段階的に考慮する必要がある。本剤の投与方法として、静脈内投与と持続静脈内投与があり、また、早期てんかん重積状態、確定したてんかん重積状態、難治てんかん重積状態のいずれでも使用可能であるため、適切な投与方法を選択するための判断基準として診療ガイドライン等を参考にすること。

7.2 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書の記載内容を参考に設定した。「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。また、高体重者においては、投与速度によって投与完了までの時間が長くなり、有効性及び安全性への影響が懸念されるため、体重も考慮したうえで、投与量及び投与速

度を決定すること。

7. 3 てんかん重積状態に対する効能又は効果を有する他の薬剤の添付文書を参考に設定した。持続静脈内投与を終了する場合の減量幅については、本剤の国内で実施された臨床試験の結果に基づき0.05～0.1mg/kg/時を目安として設定した。

## 5. 臨床成績

### (1)臨床データパッケージ

#### 1)小児けいれん性てんかん重積状態患者

国内臨床試験及び国内外臨床報告における小児てんかん重積状態患者での発作消失率  
(静脈内投与)

資料	薬剤選択順位	本薬の用法・用量	投与群 (評価数)	発作消失率 (消失数)
第Ⅲ相臨床試験 <sup>1)</sup>	第二選択	0.15mg/kg (0.1mg/kgも可) を静脈内投与し、発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、本剤0.1～0.3mg/kg/回を追加投与する。	本剤 (34例)	88.2% (30例) <sup>b)</sup> (初回投与:73.5%(25例))
海外臨床報告				
McCormickら, 1999 <sup>2)</sup>	第一選択	0.2mg/kg を静脈内投与し、発作が5分以上続く場合、0.1mg/kg を追加投与する。	本薬 (15例)	93.3% (14例) <sup>c)</sup> (初回投与:73.3%(11例))
			ロラゼパム (12例)	66.7% (8例) <sup>c)</sup> (初回投与:66.7%(8例))
Papavasiliouら, 2009 <sup>3)</sup>	第一選択	0.1mg/kg を静脈内投与し、発作が5分以上続く場合、0.1mg/kg を最大5回まで追加投与する。	本薬 (76機会)	90.8% (69機会) <sup>d)</sup> (初回投与:52.6%(40機会))
国内臨床報告				
大澤ら, 2004 <sup>4)</sup>	不明	統一された規定なし。	本薬 (286機会)	56.6% (162機会) <sup>e)</sup>
皆川ら, 2003 <sup>5)</sup>	第一又は第二選択	0.15mg/kg を基準に静脈内投与する。	本薬 (61機会) <sup>a)</sup>	45.9% (28機会) <sup>e)</sup>
浜野ら, 2003 <sup>6)</sup>	不明	0.15～0.40mg/kg を1～2分かけて静脈内投与し、軽度改善のみで完全には重積が消失しない場合には追加投与する(初期導入静注)。	本薬 (53機会)	79.2% (42機会) <sup>d)</sup> (初回投与:47.2%(25機会))
菊池ら, 2012 <sup>7)</sup>	第一選択: 43機会 第二選択以降: 29機会	統一された規定なし。	本薬 (72機会)	43.1% (31機会) <sup>e)</sup>

a) 発作が頻繁に反復するが、発作間に意識が回復する状態であった13機会を含む。

b) 発作消失の定義: 投与終了後10分以内に発作が消失し、投与終了後30分まで発作が再発しない。

c) 発作消失の定義について記載なし。

d) 発作消失の定義: 投与後15分以内に発作が消失。

e) 発作消失の定義: 投与後24時間以上発作の再発を認めない。

国内臨床試験及び海外臨床報告における小児てんかん重積状態患者での発作消失率  
(持続静脈内投与)

資料	薬剤選択 順位	本薬の用法・用量	投与群 (評価数)	発作消失率 (消失数)
第Ⅲ相臨床 試験 <sup>1)</sup>	第二選択	ボーラス期終了後、0.1mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が再発した場合又は発作が消失しない場合は0.05～0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量する。最終発作消失後24時間まで継続投与する。	本剤 (12例)	66.7% (8例) <sup>a)</sup>
海外臨床報告				
Singhi ら, 2002 <sup>8)</sup>	第三選択	0.2mg/kg を静脈内投与後、0.12mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が抑制又は0.6mg/kg/時に達するまで増量する。最終発作抑制後6時間以上継続投与する。	本薬 (21例) ジアゼパム (19例)	85.7% (18例) <sup>b)</sup> 89.5% (17例) <sup>b)</sup>
Mahmoudian ら,2006 <sup>9)</sup>	第四選択	0.4mg/kg を静脈内投与後、0.2mg/kg/時で20分間持続静脈内投与する。発作が消失した場合はさらに6時間継続投与する。	本薬 (19例) バルプロ酸ナトリウム(19例)	84.2% (16例) <sup>c)</sup> 63.2% (12例) <sup>c)</sup>
Fallah ら, 2007 <sup>10)</sup>	第四選択	0.15mg/kg を静脈内投与後、0.06mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が消失又は0.36mg/kg/時に達するまで15分ごとに0.06mg/kg/時ずつ増量する。発作が消失した場合は24時間継続投与する。	本薬 (10例) リドカイン (10例)	20.0% (2例) <sup>c)</sup> 50.0% (5例) <sup>c)</sup>
Mahvelati ら,2007 <sup>11)</sup>	第四選択	原則として、本薬0.15mg/kg を静脈内投与後、0.06mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が消失しない場合は15分ごとに0.36mg/kg/時まで増量する。発作が抑制された場合は24時間継続投与する。	本薬 (16例) プロポフォール (16例)	37.5% (6例) <sup>c)</sup> 62.5% (10例) <sup>c)</sup>
Salehi Omran ら, 2009 <sup>12)</sup>	第四選択	0.15mg/kg を静脈内投与後、0.06mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が消失するまで15分ごとに0.06mg/kg/時ずつ0.36mg/kg/時まで増量する。発作が消失した場合は24時間継続投与する。	本薬 (35例)	80.0% (28例) <sup>c)</sup>
Rivera ら, 1993 <sup>13)</sup>	第四選択	0.15mg/kg を静脈内投与後、0.06mg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、発作が消失するまで15分ごとに増量する。発作が消失した場合は、12時間消失が維持されるまで継続投与する。	本薬 (24例)	100.0% (24例) <sup>c)</sup>
Fayyazi ら, 2011 <sup>14)</sup>	第三又は 第四選択	0.2mg/kg を静脈内投与後、0.06～0.6mg/kg/時を持続静脈内投与する(低用量群)。0.6mg/kg/時の持続静脈内投与が無効であった場合、発作が完全に消失又は1.8mg/kg/時に達するまで15分ごとに0.06mg/kg/時ずつ増量する(高用量群)。	本薬低用量 (24例) 本薬高用量 (10例)	33.3% (8例) <sup>d)</sup> 50.0% (5例) <sup>d)</sup>

a) 持続静脈内投与期終了時に発作が消失している症例の割合。

b) 発作消失の定義: 薬剤投与により発作が消失してから6時間以上発作消失が持続する。

c) 発作消失の定義について記載なし。

d) 良好な反応を示した症例の割合(「良好な反応」の定義については記載なし)。



2)成人けいれん性てんかん重積状態患者

国内臨床試験及び国内外臨床報告における成人てんかん重積状態患者での発作消失率

資料	薬剤選択 順位	用法・用量	投与群 (評価例数)	発作消失率 (消失例数/評価例数)
第Ⅲ相 臨床試験 <sup>15)</sup>	第一選択	ボース静注： 0.15～0.6 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr	21 例	ボース静注：100.0% (21 例/21 例) ボース静注+持続静注：33.3% (1 例/3 例)
国内臨床報告				
西山, 2017 <sup>16)</sup>	第一選択 第二選択	規定なし	50 例	第一選択：56.0% (28 例/50 例) 第二選択：38.0% (19 例/50 例) ボース静注+持続静注：100.0% (10 例/10 例) 計：94.0% (47 例/50 例)
海外臨床報告				
Masapu ら, 2018 <sup>17)</sup>	第三選択	<ミダゾラム> ボース静注： 0.05 mg/kg 持続静注： 0.1～0.4 mg/kg/hr <プロポフォール> ボース静注：20 mg 持続静注：血中濃度 1.0 ～2.5 µg/mL 維持する投 与量	ミダゾラム群 (12 例) プロポフォール群 (11 例)	ボース静注+持続静注 ミダゾラム群：25.0% (3 例/12 例) プロポフォール群：45.5% (5 例/11 例)
Alvarez ら, 2015 <sup>18)</sup>	第一選択	第一段階 <ミダゾラム> ボース静注： 0.15 mg/kg <クロナゼパム> ボース静注： 0.015 mg/kg <ロラゼパム> ボース静注： 0.1 mg/kg	ミダゾラム群 (23 例) クロナゼパム群 (72 例) ロラゼパム群 (82 例)	第一段階ならびに第二段階の薬剤 投与に反応し、難治てんかん重積 状態に移行しなかった割合 ミダゾラム群：60.9% (14 例/23 例) クロナゼパム群：56.9% (41 例/72 例) ロラゼパム群：17.1% (14 例/82 例)
Ulvi ら, 2002 <sup>19)</sup>	第四選択	ボース静注： 0.2 mg/kg 持続静注： 0.06 mg/kg/hr 発作消失 するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量	19 例	ボース静注+持続静注：94.7% (18 例/19 例)
Galvin ら, 1987 <sup>20)</sup>	第一選択	ボース静注： 2.5 mg～発作消失まで	12 例	ボース静注+持続静注：100% (12 例/12 例)
Narayanan ら, 2007 <sup>21)</sup>	第一選択 (非けい れん性)	ボース静注： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注：0.1 mg/kg/hr (開始用量)	20 例	ボース静注+持続静注：95.0% (19 例/20 例)
Dennis ら, 2002 <sup>22)</sup>	第二選択 以降 (非けい れん性)	ボース静注： 0.1～0.2 mg/kg 持続静注： 0.05～0.4 mg/kg/hr	7 例	ボース静注+持続静注：57.1% (4 例/7 例)

注) ベンゾジアゼピン系薬剤及びフェニトイン等に反応しない場合

## (2)臨床薬理試験

該当資料なし

## (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

#### ①小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（AF-0901-0301試験）<sup>1)</sup>

試験の目的	けいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象に、ミダゾラムをボラス投与 <sup>注)</sup> したときの有効性、安全性及び薬物動態について検討した。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験
対象	けいれん性てんかん重積状態
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・「15分以上発作が続く患者」又は「診療録等からけいれん性てんかん重積の既往歴が確認でき、5分以上発作が続く患者」</li><li>・ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者</li><li>・同意取得時（緊急同意含む）に修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）、16歳以下の患者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・新生児けいれんの患者</li><li>・非けいれん性重積状態及び発作頻発状態の患者</li></ul>
例数	36例 (有効性解析対象集団：34例、安全性解析対象集団：35例、目標症例数：49例)
用法・用量	<ボラス期>（投与速度：1mg/分を目安） 初回投与量：0.15mg/kg（ただし、呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kgから開始できることとした）、追加投与量：1回につき0.1～0.3mg/kg、最大累積投与量：0.6mg/kg <持続静注期> 投与開始量：0.1mg/kg/時、最大投与量：0.4mg/kg/時、増量幅：0.05～0.1mg/kg/時 <持続静注へ移行した場合の後観察期の減量> 減量幅：0.05～0.1mg/kg/時
主な評価項目	有効性主要評価項目：ボラス期最終評価における発作消失の有無 薬物動態評価項目：血漿中未変化体濃度 安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、酸素飽和度、心電図、臨床検査、注射部位の所見

注) 本試験では、薬物の迅速な作用を期待し、薬剤を静脈内に短時間で一度に投与することを「ボラス投与」と定義した。

#### i) ボラス期最終評価における発作消失率

有効性解析対象集団での発作消失率は88.2%であり、帰無仮説を発作消失率50.0%とした一標本の割合（2項分布）の検定において有意（ $p < 0.001$ ）であった。

例数	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
34	30	88.2	72.5～96.7	<0.001

a)：帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2項分布）の検定

ii) 治療最終評価における発作消失率

治療最終評価(ボーラス期のみ)の症例:ボーラス期最終評価、持続静注期へ移行した症例:持続静注期24時間観察終了時の評価あるいは持続静注期中止時の評価)における発作消失率は82.4%であった。

例数	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間
34	28	82.4	65.5~93.2

iii) 持続静注期での発作消失の維持

持続静注期に移行した12例のうち、11例はボーラス投与で発作が消失した症例、1例はボーラス投与で発作が軽減した症例であり、最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は、12例中8例(66.7%)であった。

iv) 後観察期最終評価における発作再発率

後観察期に移行した27例のうち後観察期に発作が再発した症例は27例中8例(29.6%)であった。ボーラス投与から後観察期に移行した症例では19例中6例(31.6%)、持続静注から後観察期に移行した症例では8例中2例(25.0%)で後観察期に発作が再発した。なお、持続静注から後観察期に移行した8例すべてにおいて、減量投与が行われた後24時間の観察に移行したが、減量過程で発作が再発した症例はなかった。

投与区分	例数	発作再発例数	発作再発率 (%)	95%信頼区間
ボーラス期のみ	19	6	31.6	12.6~56.6
持続静注移行	8	2	25.0	3.2~65.1
計	27	8	29.6	13.8~50.2

v) 完了症例の割合

ボーラス期又は持続静注期の最終評価において発作が消失し、また後観察期に移行後も発作が再発しなかった完了症例の割合は、ボーラス投与のみの症例で54.5%(12/22例)、持続静注に移行した症例で50.0%(6/12例)、計52.9%(18/34例)であった。

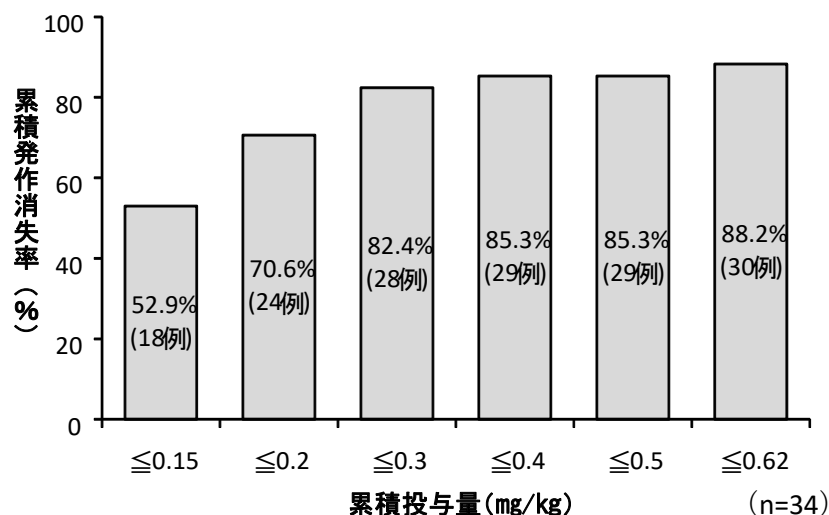
vi) ボーラス期初回及び追加投与における発作消失率

初回ボーラス投与での発作消失率は73.5%(25/34例)であり、追加ボーラス投与での発作消失率は60.0%(6/10例)(注:追加ボーラス投与を行った10例のうち9例は初回ボーラス投与で発作が消失しなかった症例、1例は初回ボーラス投与で消失と判定されたにもかかわらず、後観察期で発作が再発した際に追加ボーラス投与を行い発作が消失した症例)であった。

vii) ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積発作消失率

累積投与量0.15mg/kg以下の累積発作消失率は52.9%、0.2mg/kg以下では70.6%、0.3 mg/kg以下では82.4%であったが、0.3mg/kgを超える累積投与量により発作が消失した症例も5例中2例認められた。

ボラス期最終評価における累積投与量別の累積発作消失率



viii)ボラス期における発作消失に要した時間

ボラス投与で発作が消失した30例の発作消失に要した時間（初回ボラス投与開始時刻からボラス期最終評価での発作消失時刻までの経過時間）は $13.5 \pm 17.8$ 分、中央値は9.5分であり、30例のうち13例（43.3%）は5分以内に、27例（90.0%）は30分以内に発作が消失した。

ix)ボラス期最終評価における患者背景別の発作消失率

性別の発作消失率は男89.5%（17/19例）、女86.7%（13/15例）と同程度であった。年齢別の発作消失率は1ヵ月～1歳未満で100%（2/2例）、1歳～5歳で76.5%（13/17例）、6歳～11歳で100%（10/10例）、12歳以上で100%（5/5例）であった。ジアゼパムの治療別の発作消失率は、対象Ⅰ（今回ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者）では90.0%（18/20例）、対象Ⅱ（過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者）では85.7%（12/14例）であった。けいれん重積の発作型別の発作消失率は部分発作で88.5%（23/26例）、全般発作で87.5%（7/8例）と同程度であった。けいれん重積型別の発作消失率は連続型で81.0%（17/21例）、群発型で100%（13/13例）、原因疾患別の発作消失率はてんかんで90.0%（27/30例）、急性疾患で75.0%（3/4例）であった。

ボーラス期最終評価における患者背景別の発作消失率

項目		例数*	発作消失例数	発作消失率(%)
全体		34	30	88.2
性別	男	19	17	89.5
	女	15	13	86.7
年齢	1ヵ月～1歳未満	2	2	—
	1歳～5歳	17	13	76.5
	6歳～11歳	10	10	—
	12歳～	5	5	—
ジアゼパムの治療 (対象) a	対象Ⅰ	20	18	90.0
	対象Ⅱ	14	12	85.7
けいれん重積の 発作型分類	部分発作	26	23	88.5
	二次性全般化発作	19	17	89.5
	その他運動徴候を伴う発作	7	6	85.7
	全般発作	8	7	87.5
	間代発作	3	2	—
	強直発作	2	2	—
けいれん重積型	連続型	21	17	81.0
	群発型	13	13	100.0
	てんかん	30	27	90.0
原因疾患	症候性あるいは 潜因性局在関連性てんかん	23	20	87.0
	未決定てんかん	3	3	—
	症候性全般てんかん	2	2	—
	特発性全般てんかん	1	1	—
	不明	1	1	—
	急性疾患	4	3	—
	熱性けいれん	2	2	—
	髄膜炎・脳炎・脳症 脳血管障害	1 1	1 0	— —
発作発症から治験薬 投与までの経過時間	30分以下	8	6	75.0
	30分超 1時間以下	7	5	71.4
	1時間超 2時間以下	5	5	—
	2時間超 3時間以下	4	4	—
	3時間超 6時間以下	5	5	—
	6時間超 12時間以下	0	0	—
	12時間超 24時間以下	2	2	—
	24時間超	3	3	—
けいれん重積の誘因 (てんかん患者のみ)	無	23	20	87.0
	有	7	7	100.0

a：対象Ⅰ：今回ジアゼパム静注により発作が消失しなかった患者  
対象Ⅱ：過去にジアゼパム静注により発作が消失しなかった再発患者

\*：症例数 5例以下の項目の発作消失率(%)は記載せず

x) 副作用

有害事象は、安全性解析対象集団35例中13例(37.1%)に22件発現し、主な有害事象は発熱3例(8.6%)、C-反応性蛋白増加2例(5.7%)であった。高度の有害事象は、脳梗塞、脳症、血液量減少性ショック及び播種性血管内凝固が各1例(2.9%)、中等度の有害事象は気管支炎及びC-反応性蛋白増加が各1例(2.9%)であった。副作用は35例中3例(8.6%)に4件(発熱、呼吸抑制、発疹、AST(GOT)上昇)発現したが、いずれも軽度であった。

②<参考>文献報告（海外）

■ジアゼパムとの比較試験<sup>8)</sup>

試験の目的	小児の難治てんかん重積状態を対象として、ミダゾラム持続静注とジアゼパム静注の有効性及び安全性を比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間比較
対象	小児の難治てんかん重積状態
選択基準	1) 2ヵ月～12歳の小児 2) てんかん重積状態患者で、ジアゼパム（0.3mg/kg）の2回の静注に続きフェニトイン（20mg/kg、20分以上）を静注投与しても発作が消失しなかった患者
除外基準	1) 新生児 2) 心疾患あるいは呼吸器疾患、その他の慢性疾患を有する小児
例数	40例（ミダゾラム群 21例、ジアゼパム群 19例）
投与方法	ミダゾラム群：0.2mg/kg 静注後、2.0μg/kg/分で持続静注を開始。以後、発作が消失するか、あるいは最大 10.0μg/kg/分に達するまで増量する。 ジアゼパム群：0.01mg/kg/分で静注開始。以後、発作が消失するか、あるいは最大 0.1mg/kg/分に達するまで5分ごとに0.01mg/kg/分ずつ増量する。
評価項目	有効性 <主要評価項目> 臨床所見と脳波検査の両方で判定 有効：ジアゼパム又はミダゾラムの静注で発作が消失した後に、少なくとも6時間の発作消失がみられた場合 無効：投与量を最大まで増やしても発作が消失しない場合 <副次的評価項目> ・発作消失後の発作再発率 ・強心療法を必要とするような低血圧の発現率 ・換気補助を必要とするような呼吸抑制の発現率 ・神経学的転帰 安全性 有害事象、バイタルサイン、血圧、酸素飽和度

患者背景

背景因子		例数 (%)	
		ミダゾラム (21 例)	ジアゼパム (19 例)
性別	男	18 (85.7)	13 (68.4)
	女	3 (14.3)	6 (31.6)
月齢	平均値±標準偏差	40.6±44.3	49.6±43.4
	最小値～最大値	2～138	2～132
発作の既往	あり	4 (19.0)	3 (15.8)
	なし	17 (81.0)	16 (84.2)
発作型	部分起始性二次性全般化発作	14 (66.7)	16 (84.2)
	単純部分発作	2 (9.5)	2 (10.5)
	全般性強直間代発作	5 (23.8)	1 (5.3)
既治療	抗てんかん薬あり	7 (33.3)	6 (31.6)
	抗てんかん薬なし	14 (66.7)	13 (68.4)
原因疾患	髄膜炎	7 (33.3)	10 (52.6)
	細菌性髄膜炎	3 (14.3)	3 (15.8)
	遅発性新生児出血性疾患	4 (19.0)	0 (0)
	肝性脳症	1 (4.8)	1 (5.3)
	その他	6 (28.6)	5 (26.3)

a) 有効性

ミダゾラム群18例 (85.7%)、ジアゼパム群17例 (89.5%) で発作が消失し、両群間に有意差は認められなかった。静注開始から初回発作消失までに要した時間 (平均値±標準偏差) は、ミダゾラム群15.9±9.6分、ジアゼパム群15.8±13.0分であり、両群間に有意差は認められなかった。一方、投薬中の発作の再発はミダゾラム群12例 (57%)、ジアゼパム群3例 (16%) であり有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。初回発作消失時の平均投与量は両群ともに再発抑制のために必要な最大量より低かった。

b) 副作用

死亡例はミダゾラム群で8例とジアゼパム群2例よりも多かったが、死亡例の半数は髄膜脳炎によるものであった。気道確保のため、あるいは換気装置を必要とする呼吸不全のため、又はその両方により挿管を必要とした症例は、ミダゾラム群13例 (61.9%)、ジアゼパム群16例 (84.2%) で、ジアゼパム群の方が多かった。血圧低下がみられた症例は、ミダゾラム群8例 (38.1%)、ジアゼパム群9例 (47.4%) であり、血圧低下がみられた症例のうち、ミダゾラム群5例 (62.5%)、ジアゼパム群4例 (44.4%) で強心療法を必要とした。

③成人を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>15)</sup> (AF-0901-0302試験)

試験の目的	15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象に、ミダゾラムをボラス投与または持続静注したときの有効性及び安全性について検討した。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験
対象	けいれん性てんかん重積状態
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・初回ボラス投与開始時に5分以上けいれん発作が続いている患者</li> <li>・15歳以上の患者 (同意取得時)</li> <li>・本試験の参加について、本人又は代諾者より文書同意が得られた患者など</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心因性非てんかん発作の既往がある又は合併する患者</li> <li>・治験薬投与前2週間以内にミダゾラム製剤を使用した患者</li> <li>・妊娠中、あるいは妊娠している可能性のある女性患者、授乳中の女性患者など</li> </ul>
例数	<p>21例 (目標症例数：有効性解析対象例として20例)</p> <p>21例にボラス投与が行われ、うち3例が持続静注に移行した。</p>
用法・用量	<p>&lt;ボラス期&gt;</p> <p>初回投与量：0.15mg/kg (ただし、高齢者あるいは呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kgから開始することができる)</p> <p>追加投与量：1回につき0.1~0.3mg/kg</p> <p>最大累積投与量：0.6mg/kg</p> <p>&lt;持続静注期&gt;</p> <p>投与開始量：0.1mg/kg/時 (ただし、高齢者あるいは呼吸が不安定である等、より慎重な投与が必要な場合には0.05mg/kg/hrから開始することができる)</p> <p>最大投与量：0.4mg/kg/時</p> <p>増量幅：0.05~0.1mg/kg/時</p> <p>&lt;持続静注へ移行した場合の後観察期の減量&gt;</p> <p>減量幅：0.05~0.1mg/kg/時</p>

主な評価項目	有効性主要評価項目：ボーラス期最終評価における発作消失の有無 安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、酸素飽和度、心電図、臨床検査、注射部位の所見
--------	---

注) 本試験では、薬物の迅速な作用を期待し、薬剤を静脈内に短時間で一度に投与することを「ボーラス投与」と定義した。

i) ボーラス期最終評価における発作消失率（主要評価項目）

発作消失率は100.0%（21/21例）、95%信頼区間は83.9～100.0%であり、帰無仮説を発作消失率40.0%とした一標本の割合（2項分布）の検定において有意な結果であった（ $p < 0.001$ ）。

n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間		p 値 <sup>a</sup>
			下限	上限	
21	21	100.0	83.9	100.0	<0.001

a) 帰無仮説を発作消失率40.0%としたときの一標本の割合（2項分布）の検定

ii) 療最終評価における発作消失率

治療最終評価（ボーラス期のみの場合：ボーラス期最終評価、持続静注期へ移行した場合：持続静注期最終評価）における発作消失率は90.5%（19/21例）、95%信頼区間は69.6～98.8%であった。

n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間	
			下限	上限
21	19	90.5	69.6	98.8

iii) 持続静注期での発作消失の維持

持続静注期へ移行した3例のうち、持続静注時24時間観察における発作再発例は2例で、1例は持続静注期開始用量の0.1 mg/kg/hrで発作は再発しなかった。発作再発の2例は持続静注開始時から24時間以降に発作が再発したため、治験を中止した。

iv) 後観察期最終評価における発作再発率

ボーラス期のみで後観察期に移行した症例での発作再発率は33.3%（6/18例）であり、持続静注期から後観察期へ移行した症例では発作再発例はみられなかった。

投与区分	n	発作再発例数	発作再発率 (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
ボーラス期のみ	18	6	33.3	13.3	59.0
持続静注期移行	1	0	0.0	0.0	97.5

v) 完了症例の割合

21例中18例がボーラス期から後観察期に移行し、8例が後観察期中止し、残る10例（55.6%）が治験を完了した。一方、持続静注期へ移行した3例のうち2例が持続静注期中止し、1例が後観察期に移行して投与量を減量した後、減量終了後の24時間観察中に中止した（持続静注期の完了例なし）。

vi) ボーラス期初回及び追加投与における発作消失率

初回ボーラス投与での発作消失率は81.0%（17/21例）、95%信頼区間は58.1～94.6%であり、初回ボーラス投与で高い発作消失率がみられた。

追加投与を行った症例の75.0%（3/4例）は追加投与1回目で発作は消失し、残り1例は追加投与3回目で消失した。



ボーラス投与回	n	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
初回ボーラス投与	21	17	81.0	58.1	94.6
追加ボーラス投与 1 回目	4	3	75.0	19.4	99.4
追加ボーラス投与 2 回目	1	0	0.0	0.0	97.5
追加ボーラス投与 3 回目	1	1	100.0	2.5	100.0

vii)ボーラス期最終評価における累積投与量別の累積発作消失率

累積投与量別の累積発作消失率は0.15 mg/kg以下で81.0% (17/21例)、0.3 mg/kg以下で95.2% (20/21例) であった。また、1例は、累積投与量の上限0.6 mg/kgにより発作が消失した。なお、高齢者あるいは呼吸が不安定であるなど、より慎重な投与が必要と判断された12例は、初回ボーラス投与量の0.1 mg/kgで発作が消失した。

累積投与量 (mg/kg)	n	累積発作消失例数	累積発作消失率 (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
≤0.1	21	12	57.1	34.0	78.2
≤0.15	21	17	81.0	58.1	94.6
≤0.2	21	17	81.0	58.1	94.6
≤0.3	21	20	95.2	76.2	99.9
≤0.4	21	20	95.2	76.2	99.9
≤0.5	21	20	95.2	76.2	99.9
≤0.6	21	21	100.0	83.9	100.0

viii)ボーラス期における発作消失に要した時間

ボーラス期最終評価における発作消失例 (21 例) の初回ボーラス投与開始時刻から発作消失に要した時間は中央値が 3.0 分、平均±SD は 9.6 ± 17.0 分であった。

ix)ボーラス期最終評価における患者背景別の発作消失率

ボーラス期最終評価時において全例で発作が消失していたため、背景因子による発作消失率に差はみられなかった。

項目		例数	発作消失例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
全体		21	21	100.0	83.9	100.0
性別	男性	9	9	100.0	66.4	100.0
	女性	12	12	100.0	73.5	100.0
年齢	20 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	20 歳以上 35 歳未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	35 歳以上 50 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	50 歳以上 65 歳未満	4	4	100.0	39.8	100.0
	65 歳以上 80 歳未満	5	5	100.0	47.8	100.0
	80 歳以上	6	6	100.0	54.1	100.0
てんかん重積状態の発作型分類	部分発作	17	17	100.0	80.5	100.0
	二次性全般化発作	13	13	100.0	75.3	100.0
	その他運動徴候を伴う発作	4	4	100.0	39.8	100.0
	全般発作	3	3	100.0	29.2	100.0
	ミオクローニー発作	1	1	100.0	2.5	100.0
	強直間代発作	2	2	100.0	15.8	100.0
	その他	1	1	100.0	2.5	100.0
重積型	連続型	7	7	100.0	59.0	100.0
	群発型	14	14	100.0	76.8	100.0

項目		例数	発作消失 例数	発作消失率 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
てんかん、 急性症候性 発作	てんかん	19	19	100.0	82.4	100.0
	てんかん症候群分類					
	症候性部分てんかん	12	12	100.0	73.5	100.0
	その他部分てんかん	4	4	100.0	39.8	100.0
	症候性全般てんかん	2	2	100.0	15.8	100.0
	その他全般てんかん	1	1	100.0	2.5	100.0
	てんかん重積状態の誘因					
	なし	12	12	100.0	73.5	100.0
	あり	7	7	100.0	59.0	100.0
	発熱	2	2	100.0	15.8	100.0
	断薬後	1	1	100.0	2.5	100.0
	偶発的感染症	3	3	100.0	29.2	100.0
その他の偶発因子	1	1	100.0	2.5	100.0	
急性症候性発作	2	2	100.0	15.8	100.0	
急性症候性発作の原因						
脳血管障害	2	2	100.0	15.8	100.0	
発作発症から治験薬投 与までの経過時間	30分以下	8	8	100.0	63.1	100.0
	30分超 1時間以下	1	1	100.0	2.5	100.0
	1時間超 2時間以下	6	6	100.0	54.1	100.0
	2時間超 3時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	3時間超 6時間以下	1	1	100.0	2.5	100.0
	6時間超 12時間以下	2	2	100.0	15.8	100.0
	12時間超 24時間以下	0	-	-	-	-
	24時間超	1	1	100.0	2.5	100.0
てんかん重 積状態に対 する前治療 薬の有無	なし	12	12	100.0	73.5	100.0
	あり	9	9	100.0	66.4	100.0

x) 副作用

有害事象は21例中12例(57.1%)に26件発現し、血圧低下が4例(19.0%)で最も多く、次いで便秘、呼吸抑制、発疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びC-反応性蛋白増加が各2例(9.5%)などであった。副作用は21例中6例(28.6%)に9件発現し、血圧低下が4例(19.0%)で最も多く、次いで便秘及び呼吸抑制が各2例(9.5%)、C-反応性蛋白増加が1例(4.8%)であった。高度の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡はみられなかった。

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

小児を対象とした使用成績調査（終了）

目的	日常診療下における本剤使用時の副作用等の発現状況及び有効性・安全性に影響を与える要因を把握する。
対象患者	登録期間中に本剤が使用されたてんかん重積状態の患者。ただし、本剤の使用経験のある患者は対象としない。
調査方式	連続調査方式
症例数	収集症例数：828例、安全性解析対象症例数：823例、有効性解析症例：797例
調査期間	2014年12月～2016年12月
検討事項	<p>&lt;安全性に関する検討事項&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・【重要な特定されたリスク】呼吸器系の抑制、循環器系の抑制、依存性、ショック・アナフィラキシー、悪性症候群、心室頻拍・心室頻脈</li><li>・【重要な潜在的リスク】過鎮静、逆説反応、濃度の異なる既存製剤との取り違え</li></ul> <p>&lt;有効性に関する検討事項&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・他の抗てんかん薬の静脈内投与による治療歴のない患者における有効性</li><li>・非けいれん性てんかん重積状態における有効性</li></ul>
主な試験結果	<ul style="list-style-type: none"><li>・副作用は安全性解析対象症例823例中64例83件に認められ、副作用発現症例率は7.8%であった。2例以上発現した副作用は、呼吸抑制11例、酸素飽和度低下10例、血圧低下8例、傾眠6例、舌根沈下4例、呼吸障害3例、落ち着きのなさ、低血圧、無呼吸、呼吸不全、発疹、発熱の各2例であった。1症例において2件発現した傾眠を除き、いずれも1症例あたり1件の発現であった。重篤症例は、呼吸抑制5例、血圧低下3例、低血圧、無呼吸、呼吸不全の各1例であり、呼吸抑制による死亡の1例を除きいずれも回復・軽快した。「Ⅷ-8(2)その他の副作用」参照</li><li>・有効性は有効性解析対象症例797例のうち、最終評価判定が不能であった4例を除いた793例中、最終評価時の発作消失例数は663例であり、発作消失率は83.6%であった。最終評価が不能であった4例の内訳は、静脈内投与のみの2例、投与区分が不明の2例であった。</li></ul>

### 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

### 1)小児の非けいれん性てんかん重積状態を対象とした国内臨床研究<sup>23,24)</sup>

国内の臨床研究におけるけいれん性又は非けいれん性てんかん重積状態の発作消失率（持続静注投与を含む）は、けいれん性又は非けいれん性てんかん重積状態に対する発作消失率に大きな違いはなかった。浜野らの報告(2005)23)において、けいれん性の発作消失率は静注で73.5%（25/34機会）、持続静注で73.7%（14/19機会）、非けいれん性では静注で100%（3/3機会）、持続静注で60.0%（3/5機会）であった。また延時らの報告（2005）24)においては、非けいれん性の発作消失率は、静注で0%（0/7機会）、持続静注で71.4%（5/7機会）であった。

2)成人の非けいれん性てんかん重積状態を対象とした臨床研究<sup>21)</sup>

非けいれん性てんかん重積状態と診断された 20 例（平均年齢 45.15 歳、男性 11 例、女性 9 例）を対象に、ミダゾラム 0.1～0.2 mg/kg を静脈内投与し、引き続き 0.1 mg/kg/hr を開始用量として持続静注した（Min～Max : 0.02～0.8 mg/kg/hr）。持続静注時間の中央値は 24 時間であった。

ミダゾラムが持続静注された 20 例のうち 19 例で脳波モニタリングにおける発作性放電が消失したが、このうち 3 例では持続静注終了後の発作性放電の再発が認められた。

## 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

脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA (γ-アミノ酪酸) である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロロイオンチャンネルが開閉し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、GABA<sub>A</sub> 受容体と GABA の親和性を増し、GABA の作用を増強するとされている<sup>25,26)</sup>。

<参考：マウス、ラット>

#### 1)GABA誘発電流 (I<sub>GABA</sub>) 増強作用 (マウス神経組織標本)<sup>27)</sup>

ミダゾラムは、I<sub>GABA</sub>を約2倍に増強したが、グリシン誘発電流には影響を及ぼさなかった。

#### 2)GABA開口性Cl<sup>-</sup>チャンネルコンダクタンスに対する作用 (ラット脳細胞膜標本)<sup>25)</sup>

ミダゾラムは、GABA誘発Cl<sup>-</sup>膜透過性亢進作用を増強したが、GABA非存在下では作用を示さなかった。

#### 3)GABAとGABA<sub>A</sub>受容体の結合に対する作用 (ラット神経終末細胞標本)<sup>26)</sup>

ミダゾラム (100nM) はGABAのGABA<sub>A</sub>受容体に対する結合量を有意に増加させた。

#### 4)GABA伝達に対する作用 (ラット脊髄細胞)<sup>28)</sup>

ミダゾラム (1μM) はGABA性微小抑制性後シナプス電流 (mIPSC) の平均頻度と振幅に影響を及ぼさなかったが、GABA性mIPSCの持続時間を延長した。

#### 5)GABA<sub>A</sub>受容体α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>サブユニット発現細胞における作用<sup>29,30)</sup>

ミダゾラムは、α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>サブユニット発現細胞に高い結合能を示すフルマゼニルの結合を阻害し、GABA非存在下のIC<sub>50</sub>値は2.8nMであった。また、ミダゾラムの阻害作用はGABAの共存により増強され、GABA非存在下/GABA共存下のIC<sub>50</sub>値の比は3以上を示した。さらに、最大I<sub>GABA</sub>値の5~10%を誘発するGABA濃度において、ミダゾラム (0.1~10000nM) はI<sub>GABA</sub>を最大342%増強させ、そのEC<sub>50</sub>値は143nMであった。

#### 6)脳内ベンゾジアゼピン (BDZ) 結合部位占有率 (マウス)<sup>31)</sup>

ミダゾラム10mg/kgをマウスに経口投与した直後の脳内BDZ結合部位の占有率は約80~90%であったが、投与後4時間におけるミダゾラムのBDZ結合占有率は約20%であった。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

<参考：ラット、マウス>

けいれん重積モデルにおける作用

#### 1)ピロカルピン誘発けいれん重積モデル (ラット)<sup>32)</sup>

ラットピロカルピン誘発けいれん重積モデルにおいて、ミダゾラム (10~50nmol、黒質網様部内、尾状核被殻内及び側坐核内投与) は有意な抗けいれん重積作用を示した。

## 2)ソマン誘発けいれん重積モデル（ラット及びマウス）<sup>33,34)</sup>

ラットソマン誘発けいれん重積モデルにおいて、ミダゾラム（3mg/kg、腹腔内投与）はけいれん誘発5分後の投与で強力な抗けいれん作用（けいれん脳波の消失）を示したが、けいれん誘発40分後の投与では有意な抑制作用は認められなかった。

マウスソマン誘発けいれん重積モデルにおける脳組織傷害の指標として、好酸球様細胞や活性化アストロサイトが認められるが、けいれん誘発直後にミダゾラム25mg/kgを腹腔内投与するとこれらの指標は観察されなかった。

## 3)ペンチレンテトラゾール（PTZ）誘発けいれん重積モデル（マウス）<sup>35)</sup>

マウス PTZ 誘発けいれん重積モデルにおいて、ミダゾラム（0.1、0.2mg/kg、筋肉内投与）により、対照に比べて間代性けいれんは有意に速く消失し、消失時間はジアゼパム 0.4 mg/kg 投与時よりも速く、ミダゾラムの速効性が示された。

## 4)メルカプトプロピオン酸(MPA)及びフルロチル(FUL)誘発けいれん重積モデル（ラット）<sup>36)</sup>

ラットMPA誘発けいれん重積モデルにおいて、けいれん重積状態を30分間持続させた後に、ミダゾラム25mg/kgを静脈内投与すると投与直後にけいれんは消失した。

またラットFUL誘発けいれん重積モデルにおいても、ミダゾラム（25mg/kgの静脈内投与＋9.7mg/kg/h 2時間の静脈内持続投与）は黒質緻密部損傷の指標となる好酸性に染色された神経細胞（EN）の評価スコアを低下させ、EN面積を減少させた。

<参考：マウス、ラット>

急性けいれんモデルにおける作用

### 1)最大電撃けいれん（MES）に対する作用（マウス及びラット）<sup>31,37,38)</sup>

マウスMESに対するミダゾラム（経口投与）の拮抗作用のED<sub>50</sub>値（mg/kg）は、前投与時間10分で14.8（95%信頼区間：12.5～17.4）、同30分で27.8（95%信頼区間：20.6～38.0）であり、ジアゼパムは前投与時間10分で27.6（95%信頼区間：23.4～32.7）、同30分で12.3（95%信頼区間：9.9～15.3）であった。ミダゾラムの前投与時間10分の作用はジアゼパムの約2倍強力であり、ミダゾラムの効果は投与後短時間で発現すると考えられた。また、ラットでは100及び200μgの脳室内投与又は250μgの髄腔内投与で有意な抗MES作用を示した。

### 2)PTZ誘発けいれんに対する作用（マウス及び幼若ラット）<sup>31,39)</sup>

マウスを用いてミダゾラムマレイン酸塩を、PTZけいれん誘発の1、15又は60分前に静脈内投与した時の抗けいれん作用のED<sub>50</sub>値のタイムコースを調べると、前投与時間1分の効力が最も強く、以後、時間の経過とともに2相性の効力の減弱が認められた。また、ミダゾラムは経口投与でも即効性を示すが、以後、同様の2相性の効力減弱を示した。

幼若ラットにおいてもミダゾラム（腹腔内投与）は、生後7及び18日齢ラットでは0.05 mg/kg以上で、12日齢では0.25mg/kg以上で、25日齢では0.1mg/kg以上でけいれん抑制作用を示した。

### 3)その他の薬物誘発けいれんに対する作用（マウス及びラット）<sup>31,40,41)</sup>

ミダゾラムは3-MPA誘発けいれん（マウス、腹腔内投与）、ストリキニーネ誘発けいれん（ラット、腹腔内投与）、カイニン酸誘発けいれん（マウス、腹腔内投与）でも抑制作用を示した。

## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考：マウス>

### PTZ 誘発けいれん閾値法（マウス）<sup>31)</sup>

PTZ けいれん発現閾値を指標として、ミダゾラム（1mg/kg、静脈内投与）の効力発現時間・持続時間の検討を行った。PTZ けいれん誘発直前にミダゾラムを投与すると、基準閾値が約 3.8 倍に上昇したが、ミダゾラムの前処置時間が 15 分、30 分になるとけいれん閾値上昇は約 1.9 倍、約

1.5 倍と急速に減弱し、前処置時間が 60 分以上になると、けいれん閾値上昇作用はほぼ消失した。以上のことからミダゾラムは即効性でかつ効力の消失も速いことが示唆された。

## 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

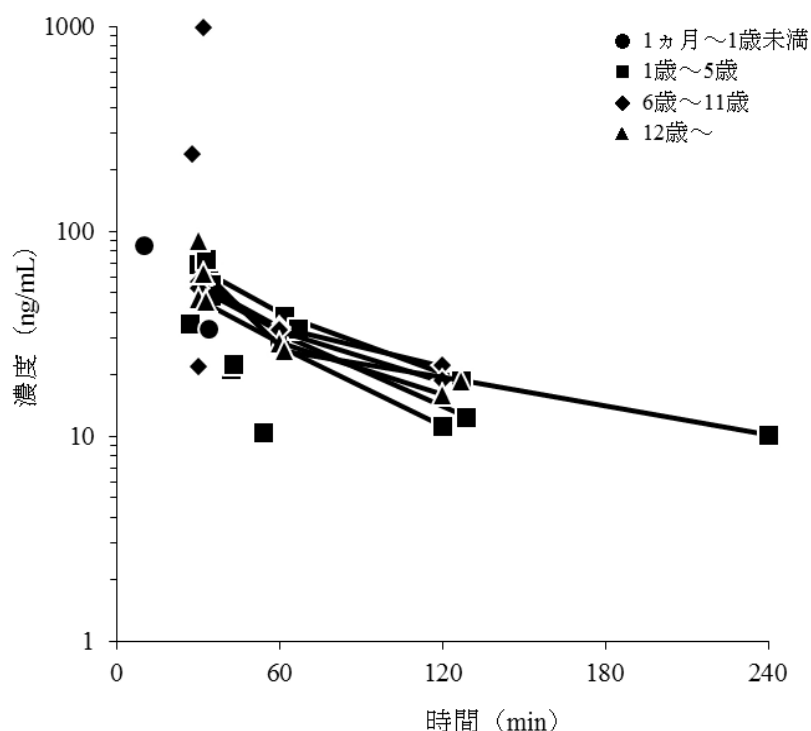
該当資料なし

#### (2)臨床試験で確認された血中濃度

##### 1)小児患者（けいれん性てんかん重積状態）

けいれん性てんかん重積状態の小児患者（薬物動態解析対象例数25例（1ヵ月～1歳未満:2例、1～5歳:11例、6～11歳:7例、12～14歳:5例））に、ミダゾラムを静脈内投与（1mg/minの投与速度を目安とした静脈内投与）、又は静脈内投与後に引き続き持続静脈内投与した時の薬物動態を検討した。静脈内投与後（累積投与量：0.145～0.600mg/kg）※1の個々の血漿中ミダゾラム濃度の推移を下図に示す。投与30分後の血漿中ミダゾラム濃度は、21.6～987.5ng/mL（0.5～13.3歳の14例での最小値～最大値）※2となり、その後は速やかに消失した。また、静脈内投与のみの症例（16例）のうち、2点以上の測定値が得られた7例（1.1～13.3歳）における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は $0.999\pm 0.241\text{hr}$ （平均値±標準偏差）であり、年齢層による違いは認められなかった<sup>1)</sup>。

血漿中のミダゾラム濃度推移（静脈内投与時）  
投与量は0.150mg/kgに換算



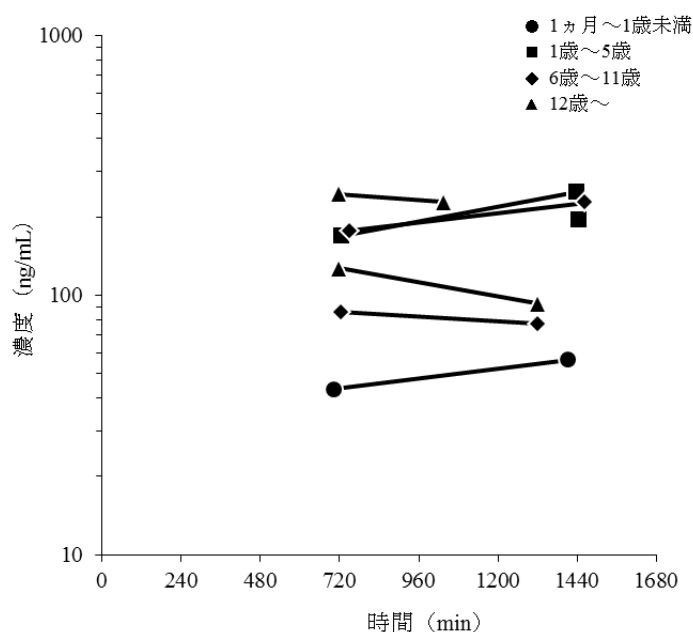
※1 ボーラス投与のみの症例（16例）のうち測定値（定量下限未満<10ng/mLを除く）が得られた14例のデータを使用した。このうち12例は単回投与後（0.144～0.155mg/kg）、2例は2回投与後の採血例であった。2回投与例の初回投与量はいずれも0.150mg/kgであったが、16分後に0.100mg/kg（累積量0.250mg/kg）、14分後に0.150mg/kg（累積量0.300mg/kg）がそれぞれ追加投与された。また、持続静脈内投与移行症例（9例）における持続静脈内投与開始前の血漿中濃度データのうち、ボーラス投与時のデータとして利用可能な8例の測定値も使用した。このうち7例はボーラス期にミダゾラムが単回投与され（0.148～0.150mg/kg）、1例はミダゾラムが3回投与された（初回投与量は0.150mg/kg、22分後に0.300mg/kg（累積量0.450mg/kg）、その11分後に0.150mg/kg（累積量0.600mg/kg）を追加投与）。

※2 採血時期が許容範囲内（最終投与終了後30～35分）に入った14例（累積投与量：0.145～0.600mg/kg）のデータを使用した。実測値の範囲は21.6～987.5ng/mLであった。



静脈内投与後にミダゾラムを持続静脈内投与（投与量：0.100～0.400mg/kg/hr）した時の個々の血漿中ミダゾラム濃度を下図に示す。持続静脈内投与移行症例のうち、2回採血を行った症例では、初回と2回目の血漿中濃度に大きな違いはみられず、投与開始後12時間までにミダゾラムの血漿中濃度は定常状態に達していたと考えられた。持続静脈内投与時の全身クリアランス(CL)は7.05～33.5mL/min/kg（0.8～13.7歳の7例での最小値～最大値）であった。CLにはばらつきがみられ、1ヵ月～1歳未満の1例で33.5mL/min/kgと高値を示し、他の年齢層では7.05～20.3mL/min/kgの範囲内であった。

血漿中のミダゾラム濃度推移（持続静脈内投与時）  
投与量は0.100mg/kg/hrに換算



※3 持続静脈内投与移行症例（9例）のうち、持続静脈内投与開始後に採血を実施した症例（7例）のデータを使用した。  
採血時の投与量は、7例のうち6例で0.100～0.160mg/kg/hr、1例で0.400mg/kg/hrであった。

## 2) 小児及び新生児患者

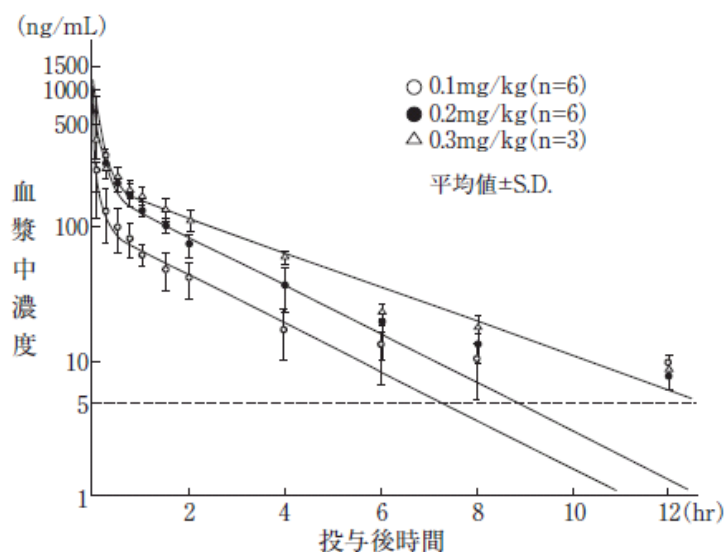
<参考：外国人データ>

1歳以上の小児患者における $t_{1/2}$ は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4 vs 1.7～2.6時間）、CLは健康成人と同様又は高値（4.69～19.74 vs 6.4～11.0mL/分/kg）であり、新生児救命救急患者では $t_{1/2}$ が顕著に延長（6.52～12時間）、CLが減少（1.17～1.84mL/分/kg）したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない<sup>42,43</sup>。

### 3)成人患者

健康成人男子（3～6例）にミダゾラム0.1～0.3mg/kgを単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は1.82～2.68時間であった<sup>44)</sup>。

血漿中のミダゾラム濃度推移（単回静脈内投与時）



ミダゾラムの薬物動態パラメータ（単回静脈内投与時）

用量	$t_{1/2}$ (hr)	CL(L/hr)	$k_{el}$ (/hr)
0.1mg/kg (n=6)	2.12±1.14	0.02±4.84	1.85±1.60
0.2mg/kg (n=6)	1.82±0.49	0.022±2.43	1.20±0.61
0.3mg/kg (n=3)	2.68±1.10	0.020±3.21	1.89±0.51

平均値±標準偏差

<参考：外国人データ>

- 健康成人6例にミダゾラム0.15mg/kgを単回静脈内投与した時、血漿中ミダゾラム濃度推移から得られた $t_{1/2}$ は $2.29±0.42$ hr、CLは $323±86$  mL/min、 $V_{dSS}$ は $50.2±11.3$  Lであり、 $k_{el}$ は $0.313±0.068$ /hr（2-コンパートメントモデル解析、数値は平均値±標準偏差）であった<sup>45)</sup>。
- 健康成人男子8例にミダゾラム0.3 mg/kgを単回静脈内投与した時、ミダゾラムの血漿中濃度推移から得られたAUCは $48971±7521$ ng/mL・min、 $t_{1/2}$ は $3.28±1.3$ hr、 $CL_{tot}$ は $6.28±1.03$ mL/min/kgであり、 $k_{el}$ は $0.00492$ /min、 $V_{dSS}$ ： $1.10±0.20$  (L/kg)（3-コンパートメントモデル解析、数値は平均値±標準偏差又は平均値）であった<sup>46)</sup>。
- 健康成人男子18例にミダゾラム0.1mg/kgを単回静脈内投与した時、血漿中ミダゾラムの濃度推移から得られた $t_{1/2}$ は $2.9±0.7$ hr、CLは $4.4±1.0$  mL/min/kg、 $V_d$ は $1.1±0.2$ L/kg（ノンコンパートメントモデル解析、数値は幾何平均値±標準偏差）であった<sup>47)</sup>。

### (3)中毒域

該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)解析方法

ノンコンパートメントモデルまたはコンパートメントモデルで解析した。

### (2)吸収速度定数

該当資料なし

### (3)消失速度定数

#### 1)小児患者

<参考：外国人データ>

小児患者にミダゾラムを単回静脈内投与（0.15mg/kg）した時（ノンコンパートメントモデル解析）（平均値±標準偏差）<sup>48)</sup>

$k_{el} : 0.22 \pm 0.1$  (/hr) (6 ヶ月以上～2 歳未満)

$k_{el} : 0.31 \pm 0.15$  (/hr) (2 歳以上～12 歳未満)

#### 2)健康成人

「VII-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (4)クリアランス

「VII-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5)分布容積

#### 1)小児患者

<参考：外国人データ>

①手術予定のある小児患者にミダゾラムを単回静脈内投与（0.15mg/kg）した時（ノンコンパートメントモデル解析）（平均値±標準偏差）<sup>49)</sup>

$V_{dss} : 1.29 \pm 0.61$  (L/kg)

②心臓手術後の小児患者にミダゾラムを静脈内投与（0.05mg/kg）した直後に持続静脈内投与（0.05mg/kg/hr）を行った時（ノンコンパートメントモデル解析）（平均値±標準偏差）<sup>50)</sup>

$V_d : 2.3 \pm 1.06$  (L/kg)

③重篤な熱帯性マラリアによるけいれんを発症した小児患者にミダゾラムを単回静脈内投与（0.3mg/kg）した時（平均値）<sup>51)</sup>

$V_d : 0.85$  (L/kg)

#### 2)健康成人

「VII-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (6)その他

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1)解析方法

低体温療法施行患者 15 例にミダゾラムを持続静脈内投与して得られた血中ミダゾラム濃度値 118 点を用い、NONMEM による母集団薬物動態解析を実施した結果、CL の変動要因として体温及び総ビリルビンが検出された<sup>52)</sup>。

<参考：外国人データ>

外科手術時にミダゾラムを静脈内投与された患者 50 例とベンゾジアゼピンの臨床薬理試験においてミダゾラムを投与された被験者 14 例から得られたミダゾラムの血漿中濃度値 714 点を用いて母集団薬物動態解析を行った。NONMEM 解析及びベイズ線形回帰により薬物動態パラメータに影響を与える因子

について検討した結果、CL 及び Vd の変動要因として体重、CL の減少要因として年齢及び肝障害が検出された<sup>53)</sup>。

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

該当資料なし

## 5. 分 布

### (1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

1) 雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミダゾラム 2.5mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 30 分後の脳中ミダゾラム濃度は 0.646~0.706 $\mu\text{g/g}$  で、血液の 3 倍を超える値を示し、脳中放射能の大部分 (91~96%) を占めていた<sup>54)</sup>。

2) 雄ラットにミダゾラム 50mg/kg を単回腹腔内投与した時、投与 1 時間後のミダゾラムの脳中/血清中総濃度比は 2.52 であった<sup>55)</sup>。

### (2)血液－胎盤関門通過性

<参考：外国人データ>

帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認されたとの報告がある<sup>56,57)</sup>。

### (3)乳汁への移行性

静脈内投与後の授乳婦 1 例 (51kg) にミダゾラム 6mg を単回静脈内投与した時、投与後 0.5 時間から 2 時間にかけて乳汁中への移行が認められたが、投与 4 時間後には検出限界未満となった<sup>58)</sup>。

### (4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考：イヌ>

ビーグル犬にミダゾラム 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時、脳脊髄液中ミダゾラム濃度 (平均値±標準偏差) は投与後 5 分及び 10 分でそれぞれ 97.41±18.4 ng/mL 及び 84.4±9.7ng/mL であり、脳脊髄液への移行が認められた<sup>59)</sup>。

### (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミダゾラム 2.5mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 30 分では小腸 (内容物を含む) の放射能濃度が最も高く、次いで肝臓、胃 (内容物を含む)、副腎、腎臓の順に高い放射能が観察された。その他の臓器・組織では、眼球を除くすべてにおいて血液中放射能濃度の 1~3 倍の値が認められた。投与後 24 時間では、大腸 (内容物を含む) の放射能濃度が最も高く、小腸、肝臓がやや高い値を示した。その他の組織では副腎、腎臓及び雄ラットの甲状腺、肺及び脾臓が血液より高い値を示した以外はすべて血液と同等あるいはそれ以下の濃度の放射能が検出されるにとどまった<sup>54)</sup>。

### (6)血漿蛋白結合率

<参考：外国人データ>

健康成人及び健康高齢者において、ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約 96%であり、年齢や性別で大き

な違いはみられなかった<sup>60,61</sup>。

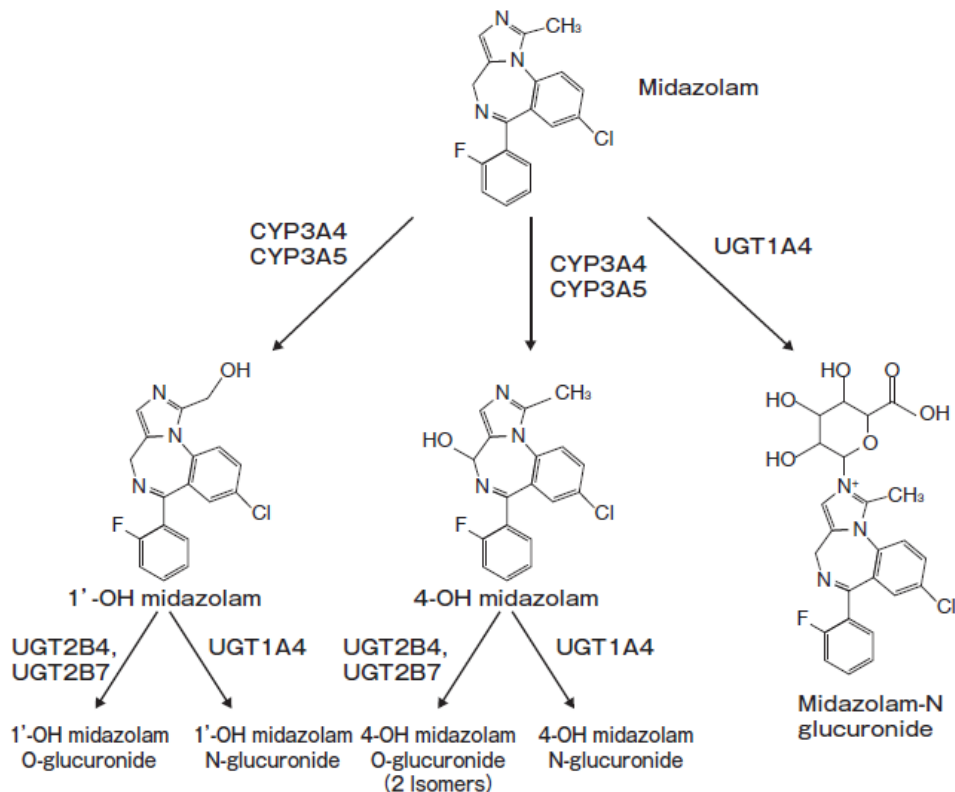
## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>

ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1'-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成され、いずれの水酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認された<sup>62</sup>。

ヒトにおけるミダゾラムの推定代謝経路



### (2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考：マウス>

代謝物の薬理作用<sup>31)</sup>

ミダゾラムの主要代謝物である、1'-ヒドロキシミダゾラム（1'-OH体）、4-ヒドロキシミダゾラム（4-OH体）及び1',4-ジヒドロキシミダゾラム（1',4-diOH体）のGABA<sub>A</sub>受容体BDZ結合部位に対する親和性は、1'-OH体についてはミダゾラムと同程度であったが、他の2つはミダゾラムより弱かった。また代謝物のマウスにおける薬理活性をミダゾラムと比較すると、1'-OH体の活性は約1/5~1/40、4-OH体の活性は1/3~1/16であったが、1',4-diOH体の活性は1/40以下であり、抗けいれん作用は弱かった。またマウスPTZ誘発けいれんにおける抗けいれん作用のED<sub>50</sub>値の経時変化を調べると、

薬物腹腔内投与 1 分後ではミダゾラム（マレイン酸塩）の効果は 1'-OH 体の 12 倍、4-OH 体の 100 倍強力であるが、時間の経過とともに未変化体の効力は急速に減弱し、投与 60 分後では未変化体と代謝物の効力に有意差が認められないことから、ピーク時の抗けいれん作用は未変化体由来であることが示唆された。

## 7. 排泄

健康成人男子(3~6 例)にミダゾラム 0.1~0.3mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 24 時間までに投与量の 66.1~87.8%が 1'-ヒドロキシメチル体として尿中に排泄された<sup>44)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

L-MDR1 及び LLC-PK1 を用いた *in vitro* 試験で、ミダゾラムはいずれの試験系においても P-糖蛋白質の基質ではないことが示唆された。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験では、ジゴキシン輸送に対するミダゾラムの阻害率は、低濃度 (10 $\mu$ M) で 47%、高濃度 (100  $\mu$ M) で 74%であり、代表的な P-糖蛋白質阻害剤 (ベラパミル、PSC-833) に比べて低い値を示した<sup>63)</sup>。

## 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

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

### 1) 心機能障害患者

<参考：外国人データ>

成人のうっ血性心不全患者 (5 例) にミダゾラム 3.75mg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$  は健常成人 (6 例) と比べて延長 (4.5vs2.9 時間) し、CL は減少 (376vs551mL/分) した<sup>64)</sup>。

### 2) 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者 (7例) にミダゾラム0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、腎機能が正常な対照患者 (7例) に対してCL (15.8vs10.1 mL/分/kg) 及びVd (1.02vs0.70L/kg) は増加したが、 $t_{1/2}$  (2.84vs2.75時間) に変化は認められなかった<sup>65)</sup>。

### 3) 肝障害患者

成人の肝硬変患者 (9例) にミダゾラム0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者 (7例) に対して、CL (6.4vs10.1 mL/分/kg) 及びVd (0.53vs0.70 L/kg) は減少したが、 $t_{1/2}$  (2.83vs2.75時間) に変化は認められなかった<sup>65)</sup>。

<参考：外国人データ>

成人のアルコール性肝硬変患者 (5 例) にミダゾラム 0.075mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者 (8 例) に対して  $t_{1/2}$  は延長 (3.9 vs 1.6 時間)、CL は減少 (5.4vs10.4 mL/分/kg) し、Vd は増加 (106.19 vs 80.7 L) した<sup>66)</sup>。

### 4) 高齢者

<参考：外国人データ>

健康成人 (男女各 10 例) 及び健康高齢者 (男性 9 例、女性 11 例) にミダゾラム 2.5~5mg を単回静脈内投与したとき、高齢者の  $t_{1/2}$  は非高齢者に比べて延長 (男性: 5.6 vs 2.1 時間、女性: 4.0vs2.6 時間) し、分布容積 (Vd) に差はなく (男性: 1.6 vs 1.3 L/kg、女性: 2.1vs2.0 L/kg)、CL は減少 (男性: 4.4vs7.8 mL/分/kg、女性: 7.5vs9.4 mL/分/kg) した<sup>60)</sup>。

## 11.その他

## 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

- 1.1 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。呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われなために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。[8.1、8.2、11.1.1参照]
- 1.2 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。[9.7.1 参照]

(解説)

- 1.1 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われなために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されていることから、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」に留意し、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使用することとした。なお、本剤の国内で実施された臨床試験で軽度及び中等度の呼吸抑制が認められている。
- 1.2 低出生体重児及び新生児に対して、急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。そのため本剤の「Ⅴ-3. 用法及び用量」の＜静脈内投与＞として記載している投与速度(1mg/分を目安)を超える速度で投与しないこととした。

### 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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 重症筋無力症のある患者 [重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 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、アタザナビル、ホスアンブレナビル、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]
- 2.5 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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、投与により重篤な過敏症が発現するおそれがあるため、一般的な注意事項として記載した。
- 2.2 他のベンゾジアゼピン系化合物では、化合物によりその程度に差はあるが、抗コリン作用を有するものがあり、緑内障の患者には、禁忌とされている。他のベンゾジアゼピン系製剤と同様に、急性閉塞隅角緑内障の患者には禁忌とした。
- 2.3 重症筋無力症は神経筋接合部でのアセチルコリンによる刺激伝達の障害によるものと考えられるため、抗コリン作用を有する薬物の投与は禁忌とされている。他のベンゾジアゼピン系製剤と同様に、禁忌とした。
- 2.4 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。「Ⅷ-7. 相互作用」参照
- 2.5 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。



### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 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ことがあるので、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。[1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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ておくこと。[1.1 参照]
- 8.3 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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させないように注意すること。

(解説)

- 8.1、8.2 同一有効成分の小児のてんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告で、無呼吸、呼吸不全、呼吸抑制、酸素飽和度低下等の呼吸機能への影響及び血圧低下、心停止、循環不全等の循環機能への影響が報告されており、一部は重篤な事象であった。

なお、本剤の国内で実施された小児のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験で軽度の呼吸抑制が1例、15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験で中等度の呼吸抑制が2例認められた。本剤を投与する前に、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すること。また、本剤の投与中は、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。

- 8.3 市販後において傾眠及び精神機能障害に関する副作用が報告されていることから、成人の用法及び用量追加に伴い、国内既存のミダゾラム製剤及び類薬の注意喚起を基に記載した。

### 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 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者

無呼吸、心停止が起こりやすい。[7.2 参照]

###### 9.1.2 衰弱患者

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2 参照]

###### 9.1.3 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。[7.2 参照]

###### 9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強くあらわれるおそれがある。また、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがある。[7.2、11.1.3、16.6.1 参照]

### 9.1.5 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、本剤の投与により血圧低下を来しやすい。[7.2 参照]

### 9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 [7.2 参照]

### 9.1.7 睡眠時無呼吸症候群の患者

呼吸症状が悪化するおそれがある。[7.2 参照]

(解説)

9.1.1 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者では、無呼吸、心停止が起りやすいため記載した。

9.1.2 衰弱患者では、作用が強く、又は長くあらわれるおそれがあるため記載した。

9.1.3 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記載した。

9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者では、本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるため、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。

9.1.5 重症の水分又は電解質障害の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しやすいため、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。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者に対しては、本剤を慎重に投与すること。

9.1.7 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に、睡眠時無呼吸症候群の患者では、呼吸症状が悪化するおそれがあるため記載した。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2、16.5、16.6.2 参照]

## (3)肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2、16.4、16.6.3 参照]

## (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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。[7.2、16.3.2 参照]

- ・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。
- ・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。

・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)

国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。「VIII-4. (3)乳汁への移行性」の項参照。

## (6)授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。[7.2、16.3.3 参照]

(解説)

国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。

## (7)小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。[1.2、7.2 参照]

9.7.2 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。[7.2、16.1.2 参照]

9.7.3 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。[7.2、16.1.2 参照]

9.7.4 6 ヶ月未満の小児では、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。特に気道閉塞や低換気を発現しやすい。

9.7.5 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、暴行等の逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

(解説)

9.7.1 低出生体重児及び新生児に対して、急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。「V-3. 用法及び用量」の＜静脈内投与＞として記載している投与速度（1mg/分を目安）を超える速度で投与しないこと。

9.7.2、9.7.3 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書の記載内容を参考に設定した。

＜参考：外国人データ＞

1歳以上の小児患者における  $t_{1/2}$  は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4vs1.7～2.6時間）、CLは健康成人と同様又は高値（4.69～19.74vs6.4～11.0 mL/分/kg）であり、新生児救命救急患者では  $t_{1/2}$  が顕著に延長（6.52～12時間）、CLが減少（1.17～1.84mL/分/kg）したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない。

＜参考：使用成績調査＞

新生児については安全性解析対象症例中12例であり、いずれにおいても副作用は認められなかった。また、低出生体重児については、安全性解析対象症例中3例であり、いずれにおいても副作用は認められなかった。

9.7.4、9.7.5 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書の記載内容を参考に設定した。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強く又は長くあらわれやすい。[7.2、16.6.4 参照]

(解説)

国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。

一般に高齢者では、加齢に伴う生理機能の低下が知られており、代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれやすい。患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。

<参考：使用成績調査>

安全性解析対象症例中 12 例のうち、3 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 10.3%であった。

## 7. 相互作用

### 10.相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(解説)

<参考：外国人データ>

- (1)ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro*代謝試験により、ミダゾラムは肝臓において主にCYP3A4により1'-ヒドロキシミダゾラム及び4-ヒドロキシミダゾラムに代謝されると推定された。
- (2)ヒト肝ミクロソームと遺伝子組換え酵素（UDP-グルクロン酸転移酵素）を用いた*in vitro*代謝試験及びヒト尿サンプル中のN-グルクロン酸抱合体を定量した *in vitro*試験の結果からも、ミダゾラムは肝臓においてCYP3A4、CYP3A5により1'-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラムに代謝されるほか、グルクロン酸抱合も受けることが確認された。

### (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 （ビラセプト） アタザナビル （レイアタツ） ホスアンプレナビル （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） エファビレンツ （ストックリン） コビ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） [2.4参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起 こすおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する 競合的阻害作用により、本剤の血中濃 度が上昇することが考えられている。

(解説)

国内既存のミダゾラム製剤および相手薬の添付文書を参考に設定した。本剤は主としてCYP3A4で代謝される。CYP3A4に対する競合的阻害作用により、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。

(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 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒） [7.1 参照]	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。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。
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 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 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。  中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。  これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
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。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エンザルタミド ダブラフェニブ ミトタン アメナメビル ロルラチニブ等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の症状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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (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（5%以上）、無呼吸、舌根沈下（いずれも頻度不明） [1.1、8.1 参照]

11.1.2 心停止（頻度不明）

11.1.3 心室頻拍、心室性頻脈（いずれも頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意すること。 [9.1.4 参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.5 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行することがある。

11.1.6 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

#### (解説)

11.1.1 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。本剤の国内で実施された小児のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験で、35例中1例に軽度の呼吸抑制が、15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験で、21例中2例に中等度の呼吸抑制が認められてた。また、同一有効成分の小児のてんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告で、無呼吸、呼吸不全、呼吸抑制、酸素飽和度低下等の呼吸機能への影響が報告されており、一部は重篤な事象であった。無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれた場合には、気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置をとること。

11.1.2 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。同一有効成分の小児のてんかん重積状態を対象とした国内外臨床報告で、心停止が報告されている。なお、本剤の国内で実施された臨床試験では、心停止は認められていない。

11.1.3 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。心疾患患者において、心室頻拍、心室頻脈があらわれることがあるため、投与中は循環動態の変化に十分注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の国内で実施された臨床試験では、心室頻拍、心室性頻脈は認められていない。

11.1.4 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の国内で実施された臨床試験では、ショック、アナフィラキシーは認められていない。

11.1.5 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の国内で実施された臨床試験では、悪性症候群は認められていない。悪性症候群が発現した場合は、本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。

11.1.6 他のベンゾジアゼピン系製剤の添付文書を参考に設定した。本剤の国内で実施された臨床試験では依存性は認められていない。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	頻度不明
呼吸器	——	——	しゃっくり、咳、喀痰
循環器	血圧低下	——	不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動
精神神経系	——	——	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠
消化器	——	便秘	悪心、嘔吐、嘔気
肝臓	——	AST上昇	ALT上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇
過敏症	——	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感
その他	——	発熱、CRP上昇	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇

<参考>

項目別副作用発現頻度

(1)小児対象臨床試験結果

国内において実施されたけいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験において、35例中3例(8.6%)に4件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

副作用の発現状況

評価対象数	35例
副作用発現例数 (%)	3例 (8.6%)
副作用発現件数	4件

種類別副作用発現状況

一般・全身障害及び投与部位の状態	
発熱	1件 (2.9%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
呼吸抑制	1件 (2.9%)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	1件 (2.9%)
臨床検査	
AST (GOT) 上昇	1件 (2.9%)

(2)小児使用成績調査結果

国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした使用成績調査において、823例中64例(7.8%)に83件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。なお、使用成績調査で予測できないものを未知とした。

## 副作用発現一覧

	安全性解析対象例			
	823			
	発現例数	(%)	件数	未知
副作用	64	(7.8)	83	29
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.2)	2	0
発熱	2	(0.2)	2	0
精神障害	2	(0.2)	2	0
落ち着きのなさ	2	(0.2)	2	0
神経系障害	8	(1.0)	9	8
傾眠	6	(0.7)	7	6
てんかん	1	(0.1)	1	1
筋緊張低下	1	(0.1)	1	1
胃腸障害	5	(0.6)	5	0
舌根沈下	4	(0.5)	4	0
嘔吐	1	(0.1)	1	0
心臓障害	2	(0.2)	2	0
心停止	1	(0.1)	1	0
頻脈	1	(0.1)	1	0
血管障害	2	(0.2)	2	0
低血圧	2	(0.2)	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28	(3.4)	31	9
呼吸抑制	11	(1.3)	11	1
呼吸障害	3	(0.4)	3	0
無呼吸	2	(0.2)	2	0
呼吸不全	2	(0.2)	2	0
気管支痙攣	1	(0.1)	1	1
低換気	1	(0.1)	1	0
低酸素症	1	(0.1)	1	1
誤嚥性肺炎	1	(0.1)	1	1
呼吸異常	1	(0.1)	1	1
呼吸性アシドーシス	1	(0.1)	1	1
喀痰増加	1	(0.1)	1	0
喘息発作重積	1	(0.1)	1	1
頻呼吸	1	(0.1)	1	1
喘鳴	1	(0.1)	1	1
呼吸系ガス交換障害	1	(0.1)	1	1
呼吸補助筋の動員	1	(0.1)	1	1
いびき呼吸	1	(0.1)	1	0
皮膚および皮下組織障害	3	(0.4)	3	0
発疹	2	(0.2)	2	0
蕁麻疹	1	(0.1)	1	0
代謝および栄養障害	2	(0.2)	2	2
代謝性アシドーシス	1	(0.1)	1	1
高アマラーゼ血症	1	(0.1)	1	1
臨床検査	23	(2.8)	25	13
酸素飽和度低下	10	(1.2)	10	8
血圧低下	8	(1.0)	8	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.1)	1	0
血圧上昇	1	(0.1)	1	0
C-反応性蛋白増加	1	(0.1)	1	1
心拍数減少	1	(0.1)	1	0
心拍数増加	1	(0.1)	1	0
酸素飽和度異常	1	(0.1)	1	1
呼吸数増加	1	(0.1)	1	1

MedDRA/J version (21.0)



### (3)成人対象臨床試験結果

国内において実施されたけいれん性てんかん重積状態の成人患者を対象とした臨床試験において、21例中6例(28.6%)に9件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

#### 副作用の発現状況

評価対象数	21例
副作用発現例数 (%)	6例 (28.6%)
副作用発現件数	9件

#### 種類別副作用発現状況

胃腸障害	
便秘	2件 (9.5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
呼吸抑制	2件 (9.5%)
臨床検査	
血圧低下	4件 (19.0%)
C-反応性蛋白増加	1件 (4.8%)

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

「Ⅷ. 8(2) その他の副作用」の項参照

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

##### 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）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

(解説)

過量投与した場合、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等が発現するおそれがある。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）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず確認すること。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤は原則希釈せずに使用する。

なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。

14.2.2 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。

14.2.3 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.2.4 血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。

(解説)

14.1 本剤は原則希釈せずに使用すること。なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。

14.2.1、14.2.2、14.2.3 国内既存のミダゾラム製剤の添付文書を参考に設定した。

14.2.4 本剤の局所刺激性試験の結果に基づき設定した。

<参考>

ウサギを用いた血管内刺激性試験において刺激性はみられなかったが、皮内投与刺激性試験及び筋肉内投与刺激性試験においてミダゾラムの0.1%濃度でごく軽微から軽度の刺激性が観察されている。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(解説)

他のベンゾジアゼピン系製剤の添付文書を参考に設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 13. その他

## 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」参照

#### (2)安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：マウス、ラット、サル>

中枢神経系に及ぼす影響<sup>67)</sup>

マウス、ラット及びサル的一般行動及び症状観察試験において、ミダゾラム(マウス：0.1～30mg/kg、静脈内投与及び0.3～10mg/kg、筋肉内投与、ラット：0.1～3mg/kg、静脈内投与及び0.1～10mg/kg、筋肉内投与、サル：0.1～3mg/kg、静脈内投与)投与により、よろめき歩行、筋弛緩、鎮静、運動量減少及び傾眠又は睡眠等の観察所見が認められた。

<参考：イヌ、ウサギ>

心血管系に及ぼす影響<sup>31,67)</sup>

ミダゾラム(0.3～3mg/kg、静脈内投与)は投与後1～5分に、麻酔イヌの血圧及び左心室内圧を軽度低下させた。左心室拡張終期圧、心拍数及び全末梢抵抗には影響を及ぼさないが、心拍出量及び心収縮パラメータを軽度低下させた。一方、ミダゾラム(0.3～10mg/kg、静脈内投与)は腎性高血圧症イヌの収縮期血圧に影響を及ぼさなかったが、軽度の心拍数増加作用が認められた。また、ミダゾラム(3mg/kg、筋肉内投与)はウサギにおいてQT延長作用を示さなかった。

<参考：イヌ、ラット>

呼吸系に及ぼす影響<sup>67,68,69)</sup>

イヌにおいてミダゾラム(0.1～1mg/kg、静脈内投与)の単回投与は呼吸数に影響を及ぼさなかったが、漸増投与(1～2回目：0.1mg/kg、3～7回目：0.2mg/kg、静脈内投与)により、呼吸抑制作用が認められ、1回換気量及び血中酸素飽和度が、ベースラインに比し、それぞれ30及び10%減少し、また呼気中二酸化炭素濃度は15%増加した。呼吸抑制作用発現までのミダゾラムの平均投与回数は3.4回であり、呼吸抑制作用の持続時間は平均1620秒であった。ミダゾラムの呼吸抑制作用はフルマゼニル(初回0.2mg、30秒後に0.3mg)の投与で回復し、静脈内投与の場合、回復時間は平均120秒と速やかであった。ラットにおいてミダゾラムの呼吸抑制作用についてPK-PD解析を行った結果、ミダゾラムの呼吸抑制作用は、中枢性作用であることが示唆された。

<参考：イヌ、ラット、マウス>

その他<sup>31,67)</sup>

ミダゾラム(1mg/kg、静脈内投与)は麻酔イヌの腎・泌尿器系に対して特記すべき影響を及ぼさず、また、100mg/kgの経口投与でマウス唾液分泌に影響を及ぼさなかった。

摘出平滑筋に対しても $3 \times 10^{-5}$  Mで、特異的作用を示さなかった。また、胃腸管系に対してミダゾラムは、ラットの幽門結紮胃酸分泌及びインドメタシン誘発胃潰瘍に対して抑制作用を示し、それぞれのED<sub>50</sub>値は5mg/kg、十二指腸内投与及び8mg/kg、経口投与であった。マウスのヒマシ油誘発下痢に対しても高用量(100mg/kg、経口投与)で抑制作用を示した。

#### (3)その他の薬理試験

該当資料なし

<参考：ラット>

鎮静作用<sup>31)</sup>

ミダゾラムは経口投与でラット自発運動を抑制し、対照群の自発運動量を 60%又は 40%にまで減少させる用量は、それぞれ 8.2 及び 19.5mg/kg であった。

<参考：マウス、ラット>

筋弛緩作用<sup>31,67)</sup>

マウス及びラットを用いた Rotarod 試験において、ミダゾラムは静脈内又は筋肉内投与で、投与後 1 分をピークとする筋弛緩作用 (ED<sub>50</sub> 値：0.19 mg/kg [静脈内投与]、0.74mg/kg [筋肉内投与]) を示し、約 30 分間持続した。この作用に性差及び年齢差は認められなかった。また、マウスを用いた Chimney 試験や Pole-climbing 試験においても、ミダゾラムは経口又は静脈内投与で同様の筋弛緩作用を示した。

<参考：マウス、ラット、リスザル>

抗不安作用<sup>31)</sup>

マウス受動的回避学習行動試験において、ミダゾラム (マレイン酸塩) は経口投与で抗不安作用 (最小有効量 9.3mg/kg) を示した。また、ラット及びリスザルを用いた Geller-Seifter 型コンフリクト試験において、ミダゾラム (マレイン酸塩) は経口投与で抗不安作用 (最小有効量：1.25mg/kg) を示したが、ラットで 10mg/kg 以上、リスザルで 20mg/kg 以上の高用量では鎮静作用が認められた。

<参考：マウス、ラット、ウサギ>

睡眠に及ぼす作用<sup>31)</sup>

マウスにミダゾラム 100mg/kg を経口投与しても麻酔作用は認められないが、50mg/kg の静脈内投与で入眠作用が認められた。ラットにミダゾラム 10~50mg/kg を静脈内投与すると一部の動物で麻酔作用が認められたが明確な作用ではなかった。また、ウサギ脳波試験において、ミダゾラムは、1 及び 10mg/kg の静脈内投与で用量に比例して総覚醒時間を減少させ、総ノンレム睡眠時間を増加させた。レム睡眠時間は低用量で増加したが、高用量では逆に減少した。

## 2. 毒性試験

### (1)単回投与毒性試験<sup>70)</sup>

動物種	概略の致死量(mg/kg)		
	静脈内	筋肉内	経口
マウス 雄 10 匹/群 雌 10 匹/群	>200	>50	500
ラット 雄 10 匹/群 雌 10 匹/群	100	>50	164

### (2)反復投与毒性試験<sup>71,72)</sup>

ラット(1群雌雄 16 匹)にミダゾラム (0、2.5、5、10、20mg/kg/日) を 13 週間反復静脈内投与したところ、その薬理作用に起因したよろめき歩行、自発運動減少、睡眠様状態、摂食様行動などがみられ、5mg/kg/日群以上で投与部位 (尾静脈) に局所刺激作用によると思われる炎症性変化がみられた。20mg/kg/日群では尾静脈内投与が困難になったため投与途中から腹腔内投与に切り替えたが、腹腔内投与された 3 例が腹腔内の局所刺激作用によると思われる腸の癒着を伴って死亡した。20mg/kg/日群では、さらに体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変動に加え、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加がみられた。これらの変化は 5 週間の休薬期間後には回復した。イヌ (1群雌雄各 4 匹) にミダゾラム (0、2.5、5 及び 10mg/kg/日) を 13 週間反復静脈内投与したと

ころ、その薬理作用に起因した後肢脱力、よろめき歩行、自発運動減少、腹臥又は横臥静止状態などがみられた。5mg/kg/日群以上で投与部位（前腕静脈）に局所刺激作用によると思われる炎症性変化、体重増加抑制、ALP 値の上昇がみられた。10mg/kg/日群では加えて、血小板数の増加、肝臓重量の増加傾向が認められた。これらの変化は5週間の休薬期間後には回復した。

### (3)遺伝毒性試験<sup>73)</sup>

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験（9.4～1200µg/plate）、チャイニーズハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（6.25～150µg/mL）及びラットを用いた静脈内投与による小核試験（15、30、60mg/kg/日、24時間間隔で2回）を行ったところ、遺伝毒性はみられなかった。

### (4)がん原性試験

該当資料なし

### (5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考：ラット>

受胎能及び着床までの初期胚発生試験<sup>74)</sup>

ラットにミダゾラム（0、2.5、5、10mg/kg/日）を静脈内投与したところ、2.5mg/kg/日以上で一般状態の変化がみられたが、交尾能及び受胎能への影響はいずれの用量でもみられなかった。

<参考：ラット、ウサギ>

胚・胎児発生試験<sup>75,76)</sup>

ラットにミダゾラム（0、2.5、5、10、20mg/kg/日）を静脈内投与したところ、2.5 mg/kg/日以上で母体に一般状態の変化、体重増加抑制、摂餌量の減少などがみられた。また、20 mg/kg/日群では胎児・新生児に影響が認められたが胚致死作用及び催奇形性作用はみられなかった。

ウサギにミダゾラム（0、1.25、2.5、5mg/kg/日）を静脈内投与したところ、1.25mg/kg/日以上で体に一般状態の変化、体重及び摂餌量の減少がみられた。胎児では、2.5mg/kg/日以上で着床後死亡の増加を認めたが、催奇形性作用は認められなかった。

<参考：ラット>

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能試験<sup>73)</sup>

ラットにミダゾラム（0、2.5、5、10、20mg/kg/日）を静脈内投与したところ、母動物では2.5mg/kg/日以上で一般状態の変化、体重増加抑制傾向がみられた。出生児では、20mg/kg/日群では離乳後も体重増加抑制がみられ、眼瞼開裂及び化骨の遅延が認められた。

### (6)局所刺激性試験<sup>77)</sup>

ウサギにおけるミダゾラムの刺激性を皮内、眼粘膜、血管内あるいは筋肉内投与により検討したところ、皮内あるいは筋肉内投与では濃度依存的に刺激性がみられたが、血管内あるいは眼粘膜投与ではほとんど刺激性はみられなかった。

試験種(ウサギ、JW)	投与液濃度 (%)	結果
皮内投与刺激性	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.1、0.2	濃度依存的刺激性（なし～軽度）
眼粘膜一次刺激性		刺激性なし
血管内投与刺激性		刺激性ほとんどなし
筋肉内投与刺激性		濃度依存的刺激性（軽度～中等度）

a)陰性対照：生食、溶媒対照：pH3.69 生食（眼粘膜一次刺激性試験では、溶媒対照のみ）

### (7)その他の特殊毒性

#### 1)抗原性試験<sup>78)</sup>

モルモット(STD-Hartley 系)を用いた能動感作試験及びマウスを用いた受動感作試験では、抗原性は認められなかった。

## 2) 依存性試験<sup>79)</sup>

カニクイザルにミダゾラム又はペントバルビタールを静脈内投与し、2種の精神依存性試験（ペントバルビタールとの交差薬物自己摂取試験及び薬物自己摂取開始能試験）並びに2種の身体依存性試験（ペントバルビタールとの交差身体依存性試験及び身体依存形成能試験）を実施したところ、ミダゾラムの精神依存性及び身体依存性は、ペントバルビタールより弱く、トリアゾラムと同程度以下であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤： 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： 向精神薬、習慣性医薬品、劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

製剤： 遮光保存

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：無し

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分： ドルミカム注射液 10 mg 等

同効薬： ロラゼパム、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタールナトリウム、フェニトイン、ジアゼパム

### 7. 国際誕生年月日

1982年9月

### 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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ミダフレッサ静注0.1%	2014年9月26日	22600AMX01306000	2014年11月25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

2021年9月27日：用法及び用量追加（成人における静脈内投与、持続静脈内投与）

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2020年3月11日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

#### 11.再審査期間

小児の用法及び用量：4年（2014年9月26日～2018年9月25日、再審査終了）

成人の用法及び用量：4年（2021年9月27日～2025年9月26日）

#### 12.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 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
ミダフレッサ静注 0.1%	1139401A1020	1139401A1020	123703001	622370301

#### 14.保険給付上の注意

特に定められていない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Hamano, S. et al.: J Neurol Sci. 2019;396:150-158
- 2) McCormick EM, et al.: Epilepsia. 1999;40(Suppl.7):160
- 3) Papavasiliou AS, et al.: Epilepsy Behav. 2009;14(4):661-664
- 4) 大澤 真木子, 他: 厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 平成15年度 総括・分担研究報告書. 2004:42-48
- 5) 皆川 公夫, 他: 脳と発達. 2003;35:484-490
- 6) 浜野 晋一郎, 他: 脳と発達. 2003;35:304-309
- 7) 菊池 健二郎, 他: 日本小児科学会雑誌. 2012;116(4):687-692
- 8) Singhi S, et al.: J Child Neurol. 2002;17(2):106-110
- 9) Mahmoudian T, et al.: J Res Med Sci. 2006;11(1):1-5
- 10) Fallah R, et al.: J Pediatr Neurol. 2007;5(4):287-290
- 11) Mahvelati F, et al.: Iran J Med Sci. 2007;32(2):74-79
- 12) Salehi Omran MR, et al.: Iran J Child Neurology. 2009;3(1):21-25
- 13) Rivera R, et al.: Crit Care Med. 1993;21(7):991-994
- 14) Fayyazi A, et al.: Iran J Child Neurology. 2011;5(3):15-17
- 15) アルフレッサ ファーマ(株): ミダゾラムの国内第Ⅲ相臨床試験－15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした非盲検試験－ (社内資料)
- 16) 西山 友喜: 蘇生. 2017;36(1):12-15
- 17) Masapu D et al. : Indian J Crit Care Med. 2018;22:441-448
- 18) Alvarez V et al. : Epilepsia. 2015;56(8):1275-1285
- 19) Ulvi H et al. : Neurol Sci. 2002;23:177-182
- 20) Galvin GM et al. : Arch Emerg Med. 1987;4:169-172
- 21) Narayanan JT et al. : Epilepsia. 2007;48(5):900-906
- 22) Dennis LJ et al. : Neurosurgery. 2002;51(5):1136-1144
- 23) 浜野 晋一郎, 他: 脳と発達. 2005;37:395-399
- 24) 延時 達郎, 他: 脳と発達. 2005;37:369-373
- 25) Yu OF, et al.: Brain Res. 1988;451:376-380
- 26) Skerritt JH, et al.: Eur J Pharmacol. 1983;89:193-198
- 27) Jensen MS, et al.: Neurosci Lett. 1983;40:175-179
- 28) Kohno T, et al.: Anesthesiology. 2000;92:507-515
- 29) Faure-Halley C, et al.: Eur J Pharmacol. 1993;246:283-287
- 30) Khom S, et al.: Mol Pharmacol. 2006;69:640-649
- 31) Pieri L, et al.: Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-2201
- 32) Klitgaard H, et al. : Seizure. 2003;12:92-100
- 33) Shih TM, et al.: J Biomed Sci. 1999;6:86-96
- 34) Fauvelle F, et al.: J Proteome Res. 2012;11:3782-3795
- 35) Raines A, et al.: Epilepsia. 1990;31:313-317
- 36) Kofke WA, et al.: Anesth Analg. 1993;77:330-337
- 37) González-Darder JM, et al.: Neurol Res. 1995;17:190-192
- 38) González-Darder JM, et al.: Stereotact Funct Neurosurg. 1991;57:147-155
- 39) Kubová H, et al.: Life Sci. 1992;50:1665-1672

- 40) Kubová H, et al.: *Physiol Res*. 1994;43:313-320
- 41) Turski L, et al.: *Neuroscience*. 1990;39:799-807
- 42) Blumer JL, et al.: *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(1):37
- 43) Burtin P, et al.: *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:615
- 44) 花岡一雄, 他 : *臨床薬理*. 1983;14(4):573-591
- 45) Heizmann P, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16:43S-49S
- 46) Clausen TG, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 1988;25:457-463
- 47) Pecking M, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:357-362
- 48) Reed MD, et al.: *J Clin Pharmacol*. 2001;41:1359-1369.
- 49) Payne K, et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(3):267-272
- 50) Mathews HML, et al.: *Br J Anaesth*. 1988;61:302-307
- 51) Muchohi SN, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(4):529-538
- 52) 青山隆彦, 他 : *TDM 研究*. 2006;23(2):183-184
- 53) Maitre PO, et al.: *J Pharmacokinet Biopharm*. 1991;19(4):377-384
- 54) 富澤宏樹, 他 : *応用薬理*. 1985;29:959-968
- 55) Arendt RM, et al.: *Psychopharmacology*. 1987;93:72-76
- 56) Wilson CM, et al.: *Anaesthesia*. 1987;42(10):1057-1062
- 57) Wilson CM, et al.: *Ir J Med Sci*. 1986;155(9):322
- 58) Koitabashi T, et al.: *J Anesth*. 1997;11:242-243
- 59) Henry RJ, et al.: *Pediatr Dent*. 1998;20:321-326
- 60) Greenblatt DJ, et al. : *Anesthesiology*. 1984;61(1):27-35
- 61) Amrein R, et al. : *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;92 (Suppl.) :6-15
- 62) Kronbach T, et al.: *Mol Pharmacol*. 1989;36:89-96
- 63) Kim RB, et al.: *Pharm Res*. 1999;16(3):408-414
- 64) Patel IH, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29:565-569
- 65) 澄川耕二, 他 : *臨床麻酔*. 1991;15(2):167-170
- 66) MacGilchrist AJ, et al.: *Gut*. 1986;27:190-195
- 67) 矢島孝, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(suppl.4):1061-1089
- 68) Heniff MS, et al.: *Acad Emerg Med*. 1997;4:1115-1118
- 69) Megarbane B, et al.: *Toxicol Lett*. 2005;159:22-31
- 70) 清水万律子, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):871-878
- 71) 堀井郁夫, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):879-916
- 72) 堀井郁夫, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):917-953
- 73) 野田有俊, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):1021-1034
- 74) 清水万律子, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):985-994
- 75) 清水万律子, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):995-1010
- 76) 塩崎裕通, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):1011-1019
- 77) 磯部竹雄, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):1041-1059
- 78) 磯部竹雄, 他 : *薬理と治療*. 1985;13(Suppl.4):1035-1039
- 79) 久保田新, 他 : *日薬理誌*. 1986;88:125-158.

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

短時間型催眠鎮静剤として1982年9月にスイスで承認されて以来、米国、欧州等100カ国以上で麻酔前投薬、全身麻酔の導入・維持及び鎮静薬として広く使用されている。また、注射剤（筋肉内投与）で、成人のてんかん重積状態の治療薬として2018年9月に米国、2019年2月にドイツで承認されている。

ミダゾラム注射剤の主な使用状況

国名	承認年月日	販売名	効能・効果
スイス	1982.9.10	Dormicum	麻酔前投与，全身麻酔の導入及び維持，集中治療における人工呼吸中の鎮静
英国	1982.12.8	Hypnovel	治療前及び最中の鎮静，麻酔前投薬，麻酔の導入，集中治療室における鎮静
ドイツ	1983.12.21	Dormicum	治療前及び最中の鎮痛鎮静，麻酔前投薬，麻酔導入，集中治療における鎮静
	2019.2.26	Desiject	成人における早期てんかん重積状態の治療
米国	1985.12.20	Versed 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静・不安緩解・健忘，麻酔前投薬，麻酔の導入，人工呼吸中の鎮静
	2018.9.14	SEIZALAM	成人におけるてんかん重積状態の治療
フランス	1986.2.6	Hypnovel 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静，麻酔導入前投薬，麻酔の導入，集中治療における鎮静

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
FDAの分類: Pregnancy Category	D (2021年1月)	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
オーストラリア分類基準: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2021年4月)	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.

日本における添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」は設定されておらず、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(アメリカ添付文書)、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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。[7.2、16.3.2 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。ヒト母乳中への移行が認められている。[7.2、16.3.3 参照]

### (2) 小児に関する海外情報

静注製剤で小児の用法用量が承認された製剤は販売されていない。

## 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

#### (1)粉砕

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

#### (1)ミダフレッサ静注 0.1%製剤の pH 変動試験(社内資料)

##### 1)試験方法

本剤 10mLに対し、0.1mol/L塩酸 あるいは 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液を添加し、析出が認められた時のpHを測定した (n=3)。

##### 2)結果

本剤に 0.1mol/L 塩酸を 10mL 添加したが析出は認められず、0.1mol/L 水酸化ナトリウムを加えたとき析出が認められた。下記表に結果を示す。

測定項目	製品の pH	析出時の pH	析出時の pH の平均
pH	3.5~4.5	5.72~5.78	5.74

#### (2)ミダフレッサ静注 0.1%の配合変化試験 (社内資料)

配合薬剤名及びメーカー名は試験実施当時のものである。

##### 1)試験方法

###### ①配合方法

本剤 (10mL) に、各配合薬剤 (10mL) を配合した。

###### ②保存条件

本剤と配合剤を配合した後、室温散光にて24時間保存した。

###### ③試験項目

- ・性状 (外観) : 目視にて外観の変化を観察した。
- ・pH : 日局一般試験法 pH試験法に準じてpHを測定した。
- ・含量 (残存率) : 配合液中のミダゾラム含量を液体クロマトグラフィーにより測定した。測定含量に基づき、配合直後の含量を100%として残存率を算出した。ただし、配合後に外観変化が認められた場合、以後の定量を行わなかった。

###### ④測定時期

配合直後 (開始時)、3時間、6時間、24時間

#### <参考>

ミダフレッサ静注 0.1%の性状に関する事項

性状 : 無色澄明の液

pH : 3.5~4.5

## (2)結果

## ①輸液との配合変化データ(1)

配合薬剤		測定項目	時間 (hr)			
商品名	成分名		0	3	6	24
ピーエヌツイナー 2号輸液 (陽進堂)	アミノ酸・糖・ 電解質(3-2)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.04	5.06	5.04	5.07
		残存率	100.0	99.3	99.7	100.2
プレアミンP注射液 (扶桑薬品工業)	総合アミノ酸製 剤(6)	外観	白濁	白濁	白色の沈殿	白色の沈殿
		pH	—	—	—	—
		残存率	—	—	—	—
ソリターT1号輸液 (陽進堂)	開始液(1)/塩化ナ トリウム・ブド ウ糖剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.93	4.90	4.92	4.91
		残存率	100.0	98.3	98.8	99.9
ソリターT2号輸液 (陽進堂)	脱水補給液(4)/乳 酸ナトリウム・ 無機塩類・糖類 剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.67	4.67	4.68	4.68
		残存率	100.0	98.8	98.2	98.6
ソリターT3号輸液 (陽進堂)	維持液(3)/乳酸 ナトリウム・無 機塩類・糖類剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.91	4.92	4.89	4.89
		残存率	100.0	99.2	99.7	99.5
KN3号輸液 (大塚製薬工場)	維持液(6)/乳酸 ナトリウム・無 機塩類・糖類剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.94	4.99	4.92	4.92
		残存率	100.0	99.2	99.4	99.4
ヴィーンF輸注 (興和創薬)	酢酸リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	結晶析出
		pH	5.74	5.74	5.72	—
		残存率	100.0	100.2	99.7	—
生理食塩液「フソー」 (扶桑薬品工業)	生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.87	3.83	3.80	3.77
		残存率	100.0	100.4	100.7	100.3
ビカーボン輸液 (陽進堂)	重炭酸 リンゲル液(2)	外観	白濁	白濁	白色の沈殿	白色結晶析
		pH	—	—	—	—
		残存率	—	—	—	—
ラクテック注 (大塚製薬工場)	乳酸リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.12	5.15	5.13	5.15
		残存率	100.0	99.2	99.3	99.8

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)

①輸液との配合変化データ(2)

配合薬剤		測定項目	時間 (hr)			
商品名 (メーカー名)	成分名		0	3	6	24
ヘパリンカルシウム注 1万単位/10 mL「AY」 (陽進堂)	ヘパリン カルシウム	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.69	4.66	4.66	4.67
		残存率	100.0	99.7	99.5	100.1
大塚糖液 5% (大塚製薬工場)	ブドウ糖	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.75	3.70	3.71	3.67
		残存率	100.0	100.4	99.9	100.8
20%マンニトール 注射液「YD」 (陽進堂)	D-マンニ トール	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.70	3.67	3.65	3.78
		残存率	100.0	100.5	99.1	101.5
大塚塩カル注 2% (大塚製薬工場)	塩化カルシウム 水和物	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.85	3.80	3.80	3.80
		残存率	100.0	99.9	100.6	100.2
メイロン静注 8.4% (大塚製薬工場)	炭酸水素 ナトリウム	外観	白濁	白濁	白色結晶析	白色結晶析
		pH	—	—	—	—
		残存率	—	—	—	—

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)

②輸液以外の製剤との配合変化データ(1)

配合薬剤			測定項目	時間 (hr)			
商品名 (メーカー名) [溶解方法]	成分名	薬効		0	3	6	24
アスパラカリウム 注 10 mEq (田辺三菱)	L-アスパラギン 酸カリウム	K アスパルテ ート製剤	外観	白濁	白濁・ 沈殿	白濁・ 沈殿	白濁・ 沈殿
			pH	6.52	6.49	6.50	6.48
			残存率(%)	—	—	—	—
アミカシン硫酸塩 注射用 100 mg「日 医工」 (日医工) [1管/生理食塩液 50 mL]	アミカシン 硫酸塩	アミノグリコ シド系抗生物 質製剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.80	4.67	4.66	4.68
			残存率(%)	100.0	99.6	99.5	99.1

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)

②輸液以外の製剤との配合変化データ(2)

配合薬剤			測定項目	時間 (hr)			
商品名 (メーカー名) [溶解方法]	成分名	薬効		0	3	6	24
イノバン 50mg (協和発酵キリン)	ドパミン塩酸塩	急性循環不全改善剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.89	3.84	3.81	3.62
			残存率(%)	100.0	101.3	101.1	98.1
注射用エフオーワイ100 (小野薬品工業) [1管/注射用水5mL]	ガベキサートメシル酸塩	蛋白分解酵素阻害剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.90	3.86	3.88	3.81
			残存率(%)	100.0	99.1	100.2	100.0
エリスロシン点滴静注用 500 mg (アボットジャパン) [1管/注射用水10mL]	エリスロマイシンラクトビオン酸塩	マクロライド系抗生物質製剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.94	5.77	5.79	5.73
			残存率(%)	100.0	99.9	99.9	99.2
ガスター注射液 10 mg (アステラス製薬)	ファモチジン	H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.82	5.82	5.84	5.81
			残存率(%)	100.0	99.5	99.9	100.0
カルチコール注射液 8.5% 5 mL (日医工)	グルコン酸カルシウム水和物	カルシウム補給剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.69	5.69	5.76	5.76
			残存率(%)	(含量測定液が白濁したため測定しなかった)			
グリセオール注 (中外製薬)	濃グリセリン・果糖	頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤 眼圧降下剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.76	3.76	3.77	3.77
			残存率(%)	100.0	101.0	101.3	102.0
ケイツーN 静注 10 mg (エーザイ)	メナテトレノン	止血機構賦活ビタミン K <sub>2</sub>	外観	淡黄色濁り	淡黄色濁り	淡黄色濁り	淡黄色濁り
			pH	4.69	4.64	4.63	4.50
			残存率(%)	—	—	—	—
ゲンタシン注 10 (MSD)	ゲンタマイシン硫酸塩	アミノグリコシド系抗生物質製剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.04	4.96	4.90	4.46
			残存率(%)	100.0	100.3	99.9	100.0
セファメジンα 注射用 0.25g (アステラス製薬) [1管/注射用水2mL]	セファゾリンナトリウム	合成セファロsporin系抗生物質製剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.00	5.08	5.16	5.43
			残存率(%)	100.0	99.9	99.6	99.0

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)



②輸液以外の製剤との配合変化データ(3)

配合薬剤			測定項目	時間 (hr)			
商品名 (メーカー名) [溶解方法]	成分名	薬効		0	3	6	24
ゾシン静注用 2.25 (大鵬薬品工業) [1 管/注射用水 10 mL]	タゾバクタム ナトリウム ピペラシリン ナトリウム	β-ラクタマーゼ阻害剤 配合抗生物質製剤	外観	結晶析出	結晶析出	結晶析出	結晶析出
			pH	5.27	5.21	5.16	4.96
			残存率(%)	100.0	99.5	100.6	99.6
ゾビラックス点滴 静注用 250 (GSK) [1 管/生理食塩液 100 mL]	アシクロビル	抗ウイルス 化学療法剤	外観	白濁	白濁	白色の沈殿	白色の沈殿
			pH	9.57	9.56	9.54	9.50
			残存率(%)	—	—	—	—
ソル・コーテフ注 射用 100mg (ファイザー) [1 管/溶解液 2 mL]	ヒドロコルチゾン コハク酸エステル ナトリウム	副腎皮質ホル モン剤	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出	結晶析出
			pH	7.24	7.20	7.18	7.10
			残存率(%)	100.0	100.0	100.0	99.8
ソルダクトン静注 用 100mg (ファイザー) [1 管/注射用水 10 mL]	カンレノ酸カリウム	水分・電解 質代謝改善 剤	外観	白濁	白濁・ 沈殿	白濁・ 沈殿	白濁・ 沈殿
			pH	7.44	7.32	7.33	7.36
			残存率(%)	100.0	—	—	—
デカドロン注射液 3.3mg (MSD)	デキサメタゾン リン酸エステル ナトリウム	副腎皮質ホル モン剤	外観	白濁	白濁・ 沈殿	白濁・ 沈殿	白濁・ ]沈殿
			pH	7.27	7.21	7.18	7.07
			残存率(%)	—	—	—	—
ネオフィリン注 250mg (エーザイ)	アミノフィリン 水和物	強心・喘息 治療剤	外観	無色澄明	結晶析 出・浮遊 物	結晶析 出・浮遊 物	結晶析 出・浮遊 物
			pH	8.98	8.97	8.98	8.97
			残存率(%)	100.0	99.8	100.3	96.5
水溶性ハイドロ コートン注射液 100mg (日医工)	ヒドロコルチゾン リン酸エステル ナトリウム	副腎皮質 ホルモン剤	外観	結晶析出	結晶析出	結晶析出	結晶析出
			pH	7.68	7.66	7.65	7.54
			残存率(%)	100.0	101.0	101.4	99.6
注射用ビクシリン S100 (Meiji Seika) [1 管/注射用水 1mL]	アンピシリン ナトリウム クロキサシリン ナトリウム水和物	複合ペニシ リン系抗生 物質製剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.64	8.51	8.44	8.20
			残存率(%)	100.0	100.1	100.0	99.2
ビタジェクト注キ ット (テルモ)	高カロリー輸液用 総合ビタミン剤(7)	高カロリー 輸液用総合 ビタミン剤	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	4.78	4.82	4.86	5.05
			残存率(%)	100.0	100.0	100.2	98.4

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)

②輸液以外の製剤との配合変化データ(4)

配合薬剤			測定項目	時間 (hr)			
商品名 (メーカー名) [溶解方法]	成分名	薬効		0	3	6	24
注射用フサン 10 (鳥居薬品) [1管/ブドウ糖液 1 mL をブドウ糖 液にて 0.5→100]	ナファモスタ ットメシル酸	蛋白分解酵素 阻害剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.87	3.85	3.87	3.87
			残存率(%)	100.0	99.8	100.5	99.8
ボスミン注 1mg (第一三共)	アドレナリン	アドレナリン 注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.33	3.37	3.37	3.32
			残存率(%)	100.0	99.8	99.7	99.8
ホリゾン注射液 10mg (丸石製薬)	ジアゼパム	マイナー トランキライ ザー	外観	淡黄色の 濁り・析出	淡黄色の 濁り・析出	淡黄色の濁 り・沈殿・ 析出	淡黄色の 沈殿・析出
			pH	5.76	5.76	5.76	5.76
			残存率(%)	—	—	—	—
ミネリック-5 注 シリンジ (ニプロ)	塩化マンガ ン・硫酸亜鉛 水和物配合剤 (1)	高カロリー輸 液用微量元素 製剤	外観	赤褐色澄明	赤褐色沈殿	赤褐色沈殿	赤褐色の 濁り・ 沈殿
			pH	4.88	4.88	4.88	4.86
			残存率(%)	100.0	99.2	98.9	98.7
ユナシン-S 静注 用 0.75g (ファイザー) [1管/D.W. 5mL]	スルバクタム ナトリウム アンピシリン ナトリウム	β-ラクタマ ーゼ阻害剤配 合抗生物質製 剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.88	8.64	8.54	8.24
			残存率(%)	100.0	99.6	99.7	98.3
ラジカット注 30mg (田辺三菱)	エダラボン	脳保護剤 (フ リーラジカル スカベンジャ ー)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.00	3.99	3.99	3.96
			残存率(%)	100.0	102.4	103.5	103.0
ラシックス注 20mg (日医工)	フロセミド	利尿降圧剤	外観	白濁・沈殿	白濁・沈殿	白濁・沈殿	白濁・沈殿
			pH	6.57	6.44	6.44	6.33
			残存率(%)	—	—	—	—
ラピアクタ点滴静 注液バイアル 150mg (塩野義製薬)	ペラミビル 水和物	抗インフルエ ンザウイルス 剤	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.34	5.33	5.33	5.32
			残存率(%)	100.0	100.5	100.7	100.3

(配合薬剤名及びメーカー名については、試験実施時の名称で記載しています。)