

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

催眠鎮静剤
ミダゾラムシロップ

ドルミカム[®]シロップ 2mg/mL
Dormicum[®] Syrup 2mg/mL

®登録商標

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | シロップ剤 |
| 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 | 1mL 中 ミダゾラム 2mg |
| 一般名 | 和名：ミダゾラム（JAN） 洋名：Midazolam（JAN、INN） |
| 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：2025 年 9 月 19 日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日： |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 丸石製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medical/ |

本 IF は 2025 年 9 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211763104

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て、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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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 |
| 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 |
| 6. RMPの概要 | 2 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 |
| 1. 剤形 | 4 |
| 2. 製剤の組成 | 4 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 4 |
| 4. 力価 | 4 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 4 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 5 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 5 |
| 9. 溶出性 | 5 |
| 10. 容器・包装 | 6 |
| 11. 別途提供される資材類 | 6 |
| 12. その他 | 6 |
| V. 治療に関する項目 | 6 |
| 1. 効能又は効果 | 6 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 6 |
| 3. 用法及び用量 | 6 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 7 |
| 5. 臨床成績 | 8 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 |
| 2. 薬理作用 | 15 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 |
| 1. 血中濃度の推移 | 16 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 18 |
| 4. 吸収 | 18 |
| 5. 分布 | 18 |
| 6. 代謝 | 18 |
| 7. 排泄 | 19 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 20 |
| 9. 透析等による除去率 | 20 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 20 |
| 11. その他 | 20 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 21 |
| 1. 警告内容とその理由 | 21 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 21 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 21 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 21 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 21 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 22 |
| 7. 相互作用 | 23 |
| 8. 副作用 | 25 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 25 |
| 10. 過量投与 | 25 |
| 11. 適用上の注意 | 26 |
| 12. その他の注意 | 26 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 27 |
| 1. 薬理試験 | 27 |
| 2. 毒性試験 | 27 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 1. 規制区分 | 30 |
| 2. 有効期間 | 30 |
| 3. 包装状態での貯法 | 30 |
| 4. 取扱い上の注意 | 30 |
| 5. 患者向け資材 | 31 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 7. 国際誕生年月日 | 31 |
| 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 | 31 |
| 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 | 31 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 11. 再審査期間 | 31 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 31 |
| 13. 各種コード | 31 |
| 14. 保険給付上の注意 | 31 |
| X I. 文献 | 31 |
| 1. 引用文献 | 31 |
| 2. その他の参考文献 | 32 |
| X II. 参考資料 | 33 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 33 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |
| X III. 備考 | 40 |
| 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 | 40 |
| 2. その他の関連資料 | 40 |

略語表

| 略号 | 英文 | 和文 |
|----------------------|---|-----------------------|
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ASA | American Society of Anesthesiologists | 米国麻酔科学会 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC _{0-inf} | Area Under The Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity | 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t | t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CL _{tot} | Apparent Total Body Clearance | 見かけの全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度 |
| CNS | Central nervous system | 中枢神経系 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| F ₁ | First filial generation | 第 1 世代 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GABA | Gamma-Amino Butyric Acid | γ-アミノ酪酸 |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| k _{el} | Elimination Rate Constant | 消失速度定数 |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology | ICH 国際医薬用語集 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書適合集団 |
| SpO ₂ | Percutaneous Oxygen Saturation | 経皮的動脈血酸素飽和度 |
| SS | Safety Set | 安全性解析対象集団 |
| t _{1/2} | Elimination Half-Life | 消失半減期 |
| TEAE | Treatment Emergent Adverse Events | 試験治療下における有害事象 |
| T _{max} | Time to Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| Vd | Volume of Distribution | 分布容積 |
| Vd _{ss} | Apparent Volume of Distribution during Terminal Phase | 終末相における見かけの分布容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、間接的に GABA の作用を増強することにより催眠、鎮静、抗不安作用を示すと考えられている。ミダゾラムは、1982年にスイスで注射剤として最初に承認されて以来、米国、英国をはじめ世界各国で使用されている。本邦ではミダゾラム注射液（ドルミカム注射液 10mg）が催眠鎮静剤^{注1)}として、ミダゾラム静注液及びミダゾラム口腔用液が抗けいれん剤^{注2)}として承認を取得しており、現在臨床使用されている。

手術や麻酔は患者にとって大きなストレスであり、特に小児患者においては、保護者との分離不安により啼泣、興奮を引き起こし麻酔導入及び気管挿管が困難になるだけでなく、分泌物による気道閉鎖、嘔吐による誤嚥及び不整脈等を引き起こすことがある。このため、小児患者の不安軽減及び麻酔導入を円滑に施行する目的で使用される麻酔前投薬は、非常に重要である。また、麻酔前投薬においては効果発現が速やかで持続時間の短い鎮静薬が適しており、小児患者においては投与時に侵襲を伴う投与経路ではなく経口投与可能な薬剤が求められている。

ミダゾラムは経口投与した場合も作用発現が速く、消失半減期も短いため^{1,2)}、麻酔前投薬の薬剤として海外（米国、英国など）ではミダゾラム経口服液剤が麻酔前投薬として承認されている。本邦においてはミダゾラム注射剤が麻酔前投薬として承認されているが、その投与経路は侵襲を伴う筋肉内投与のみの承認であり^{注1)}、経口投与可能な製剤は承認されていない^{注2)}ことから、本邦の医療現場では注射剤をシロップ剤に院内で製剤化して用いている状況があった。

このような状況を踏まえ、日本小児麻酔学会より麻酔前投薬を効能又は効果としたミダゾラムシロップ剤の開発要望が厚生労働省へ提出され、2018年7月4日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性が高いと評価された。丸石製薬株式会社（以下、当社）は2019年4月1日付でアステラス製薬株式会社より、「ドルミカム注射液 10mg」の製造販売承認を承継したことから、当社はミダゾラムシロップ剤開発の医療上の意義に鑑み、製剤開発を行い、2021年8月に厚生労働省より開発要請を受けたことから、本剤の小児に対する「麻酔前投薬」の適応の取得を目的とした開発に着手した。

今般、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（MR19A13A-2試験）において小児患者における麻酔前投薬として本剤の有効性及び安全性が検討されたことから、2024年12月25日付で特定用途医薬品^{注3)}の指定を受け、2025年3月6日に製造販売承認申請を行い、2025年9月19日に小児に対する「麻酔前投薬」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

注1) 催眠鎮静剤：ミダゾラム注射液（ドルミカム注射液 10mg）

効能又は効果：「麻酔前投薬」、「全身麻酔の導入及び維持」、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」、「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」

注2) 抗けいれん剤：ミダゾラム静注液及びミダゾラム口腔用液

効能又は効果：「てんかん重積状態」

注3) 特定用途医薬品：小児に対する用法又は用量が設定されていないなど、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品の研究開発の促進に寄与することを目的に創設された制度で、医療上特にその必要性が高いことなど、指定の条件に合致することを薬事審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する。指定された医薬品はPMDA相談や審査などで優先した取扱いを受けることができる。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は小児*の「麻酔前投薬」を効能又は効果として、国内で初めて承認されたミダゾラムの「シロップ製剤」（経口剤）である。
*対象：生後6ヵ月以上の小児

（「V. 1. 効能又は効果、2. 効能又は効果に関する注意」「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照）

2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、本剤の単回経口投与終了後30分以内に鎮静度スコアが3以上（落ち着いた、うとうとした、眠っている）に達した患者の割合は、97.2%（70/72例）であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 本剤0.5mg/kgを生後6ヵ月以上～16歳未満の小児患者に単回経口投与したとき、血漿中ミダゾラム濃度のTmax（中央値（最小-最大））は0.33（0.30-1.50）時間であった。また、t_{1/2}（平均値±標準偏差）は2.13±0.84時間であり、速やかに効果が消失することが示唆された。

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.3）」の項参照）

4. 重大な副作用として、呼吸抑制（頻度不明）が報告されている。

主な副作用として、覚醒遅延、高カリウム血症（0.1～5%未満）が報告されている。

副作用の詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は経口投与のみに使用するため、取り違え防止対策として包装・ラベルに「禁注射」「経口剤」を表示している。
 (「IV. 10. (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」の項参照)
2. 本剤はストロベリー様のおいがあるシロップ剤で、小児が受け入れやすいように工夫している。
 (「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」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材、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材 ・医療従事者向け資材 | 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 |

(2025年9月19日時点)

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】 |
| 呼吸器系の抑制 | <ul style="list-style-type: none"> ・循環器系の抑制 ・心室頻拍・心室頻脈 ・過鎮静 ・逆説反応(興奮、不随意運動、多動、敵意、激怒、攻撃性発作性興奮、暴行) ・ショック、アナフィラキシー ・悪性症候群 ・中枢神経作用薬との併用 ・剤形の異なる既存製剤との取違い | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

↓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 |
| 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 ・市販直後調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| 該当なし |

↓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 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 ・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 |

※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。

II. 名称に関する項目

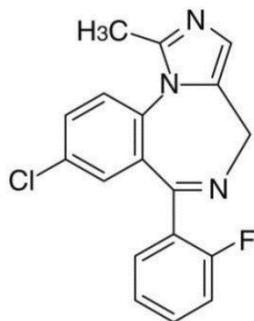
1. 販売名

- (1) 和名 ドルミカムシロップ 2mg/mL
- (2) 洋名 Dormicum Syrup 2mg/mL
- (3) 名称の由来 ドルミカムは Dorm (ねむる) 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 ジアゼパム誘導剤：-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

化学名：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

一般名：ミダゾラム 開発記号：MR19A13A

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン、エタノール (95) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃相対湿度 75%及び 30℃相対湿度 90%にて 3 ヶ月保存したところ、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：161～164℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(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

本品は気密容器に保存するとき、室温で3年間安定である。

| 試験 | 保存条件及び保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 長期保存試験 | 25°C±2°C/ 60%RH±5%RH、 36ヵ月 | ポリエチレン袋/アルミ袋/ ポリエチレン容器 (気密) | 規格内 (変化なし) |
| 加速試験 | 40°C±2°C/ 75%RH±5%RH、 6ヵ月 | ポリエチレン袋/アルミ袋/ ポリエチレン容器 (気密) | 規格内 (変化なし) |

測定項目：性状、純度試験 (溶状・類縁物質)、乾燥減量、定量法

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

シロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状

| | |
|-----|----------------------------|
| 販売名 | ドルミカムシロップ 2mg/mL |
| 外観 | 褐色ガラス瓶 |
| 性状 | 無色澄明のシロップ剤で、ストロベリー様のおいがある。 |

(「IV. 10. (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」の項参照)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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 | ドルミカムシロップ 2mg/mL |
| 有効成分 | 1mL中 ミダゾラム 2mg |
| 添加剤 | D-ソルビトール液、濃グリセリン、リン酸二水素ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、スクラロース、pH調節剤、香料 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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 | 保存条件及び保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----------|---|---|--|
| 加速試験※1 | 40°C±2°C / 75%RH±5%RH、 6 ヶ月 | 褐色ガラス瓶 / ポリプロピレン製キャップで施栓 | 規格内 (ほぼ変化なし) |
| 長期保存試験※1 | 25°C±2°C / 60%RH±5%RH、 12 ヶ月 (試験継続中) | 褐色ガラス瓶 / ポリプロピレン製キャップで施栓 | 12 ヶ月時点で、規格内 (変化なし、24 ヶ月まで 安定であると推定) |
| 光安定性試験※2 | 総照度 120 万 lx・hr (D65 ランプ) ※3 | 透明ガラス瓶 / ポリプロピレン製キャップで施栓 | 黄変し、類縁物質の 増加が認められた。 |
| | | 褐色ガラス瓶 / ポリプロピレン製キャップで施栓 | 規格内 (変化なし) |
| 開封後安定性※4 | なりゆき室温、 4 週間 | 褐色ガラス瓶 / ポリプロピレン製キャップで施栓 (内容液採取後、再栓) ※5 | 規格内 (変化なし) |

※1 測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験 類縁物質、微生物限度、安息香酸ナトリウム含量、定量法

※2 測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験 類縁物質、安息香酸ナトリウム含量、定量法

※3 総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上

※4 測定項目：性状、pH、純度試験 類縁物質、安息香酸ナトリウム含量、定量法

※5 開始時、2 週間後、4 週間後に内容液 3mL ずつを採取し、試験を行った。採取後は蓋（ポリプロピレン製キャップ）を閉めて室温下で保存した。

注意：開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し室温で保存すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意 (14.1.1)」の項参照)

<参考>実使用を想定した光安定性

| 試験 | 保存条件及び保存期間 | 保存形態 | | 結果 |
|-----------------------------|--|--------------------------------|-----------------------|---------------|
| 光安定性試験 (医療現場での 使用を想定) | 照度 白色蛍光灯下 (約 750 lx) / なりゆき室温 / 3 日間及び 7 日間 | シリンジ (ポリプロピレン製) /ルアーキャップ | 遮光 (アルミホイル で覆う) | 規格内 (変化なし) |
| | | | 曝光 | 規格内 (変化なし) |

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験 類縁物質、安息香酸ナトリウム含量、定量法

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）

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

本剤は経口投与のみに使用するため、取り違い防止対策として包装・ラベルに「禁注射」「経口剤」を表示している。（「I. 3. 製品の製剤学的特性」の項参照）



(2) 包装

10mL×5本 [褐色ガラス瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン

中栓：ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

麻酔前投薬

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又効果に関連する注意

生後6ヵ月未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

5. 本剤の臨床試験（MR19A13A-2試験）は生後6ヵ月以上16歳未満を対象に実施したため。（「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本邦において実施した国内第II/III相臨床試験（MR19A13A-2）に準じて設定した。

MR19A13A-2 試験では生後 6 ヶ月以上 16 歳未満を対象としたことから、小児における用法及び用量のみの設定とした。

MR19A13A-2 試験では本剤 0.25mg/kg、0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg (最大用量 20mg) を術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで単回経口投与し、投与終了後 30 分以上経過後にマスク導入を行った。主要有効性評価項目である「本剤投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合」は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2% (70/72 例) であった。投与群ごとでは、0.25mg/kg 群、0.5mg/kg 群、1.0mg/kg 群でそれぞれ 95.5% (21/22 例)、100% (24/24 例)、96.2% (25/26 例) であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満の全被験者では 94.4% (17/18 例) (0.25mg/kg 群 : 80.0% (4/5 例)、0.5mg/kg 群 : 100% (6/6 例)、1.0mg/kg 群 : 100% (7/7 例))、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 100% (36/36 例) (0.25mg/kg 群 : 100% (11/11 例)、0.5mg/kg 群 : 100% (12/12 例)、1.0mg/kg 群 : 100% (13/13 例))、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 94.4% (17/18 例) (0.25mg/kg 群 : 100% (6/6 例)、0.5mg/kg 群 : 100% (6/6 例)、1.0mg/kg 群 : 83.3% (5/6 例)) であり、投与群及び年齢群間で大きな違いはみられなかったことから、いずれの年齢群においても 0.25~1.0mg/kg の用量で有効性が得られることが確認された。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

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 本剤の投与量は、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に、患者の年齢や状態に基づき選択すること。[17.1.1 参照]
- 7.2 肥満の小児患者では、標準体重に基づいて投与量を算出すること。
- 7.3 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、衰弱患者、心不全患者、肝機能障害患者及び麻酔薬、鎮痛薬 (麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、投与量を減じること。作用が強くあらわれやすい。[9.1.3 - 9.1.5、9.3、10.2、16.6.1、16.6.3 参照]
- 7.4 本剤の投与タイミングは、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に決定すること。[17.1.1 参照]

(解説)

- 7.1 臨床試験 (MR19A13A-2 試験) の主要有効性評価項目においては、いずれの年齢群においても 0.25~1.0mg/kg の用量で有効性が得られることが確認されたが、実際の投与量の選択については、ガイドライン等に示されていることから記載した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 7.2 米国添付文書に準じた。
- 7.3 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。肝機能障害患者においては、経口投与時のバイオアベイラビリティが 2 倍になることから、「肝機能障害患者」を追記した。(「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.3-9.1.5)」「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者 (9.3)」「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由 (10.2.)」「VII. 10. (1) 心機能障害患者、(3) 肝機能障害患者」の項参照)
- 7.4 臨床試験 (MR19A13A-2 試験) においては、本剤投与終了後 30 分以上経過後、マスク導入を実施したが、実際の投与タイミングの選択については、ガイドライン等に示されていることから記載した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験名 (試験番号) | 試験 デザイン | 評価 項目 | 対象/ 被験者数 | 投与量 投与方法 | 資料 区分 |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|---|--|----------|
| 国内薬物動態試験 (MR19A13A-1) | 非盲検 | 安全性 薬物動態 | 生後6ヵ月以上16歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者/ 15例 | 0.5mg/kg 単回経口投与 (最大用量20mg) | 評価 |
| 国内第II/III相臨床試験 (MR19A13A-2) | 無作為化 非盲検 並行群間比較 | 有効性 安全性 | 生後6ヵ月以上16歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者/ 0.25mg/kg : 22例 0.5mg/kg : 24例 1.0mg/kg : 26例 | 0.25、0.5、1.0mg/kg 単回経口投与 (最大用量20mg) | 評価 |
| 海外薬物動態試験 (NR15323) | Arm I 無作為化 観察者盲検 並行群間比較 | 薬力学 安全性 薬物動態 | 生後6ヵ月以上16歳未満の鎮静を必要とするday-stay又は小手術の小児患者 (ArmIIでは2回手術を受ける者) / Arm I : 85例 Arm II : 10例 Arm III : 16例 | Arm I 0.25、0.5、1.0mg/kg 単回経口投与 (最大用量40mg) | 参考 |
| | Arm II 非盲検 2 way クロス オーバー | | | Arm II 0.5mg/kg 単回経口投与及び0.15mg/kg 単回静脈内投与 | |
| | Arm III 非盲検 | | | Arm III 0.15mg/kg 単回静脈内投与 | |
| 海外第II/III相臨床試験 (NR15345) | 無作為化 二重盲検 並行群間比較 | 有効性 安全性 | 生後6ヵ月以上16歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者/ 0.25mg/kg : 132例 0.5mg/kg : 132例 1.0mg/kg : 133例 | 0.25、0.5、1.0mg/kg 単回経口投与 (最大用量20mg) | 参考 |

(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

(「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(4) 検証的試験

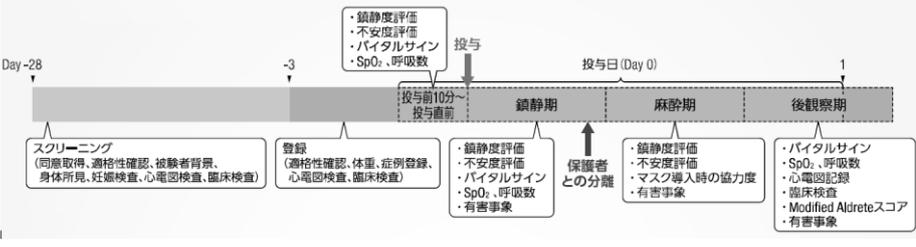
1) 有効性検証試験

国内第II/III相臨床試験 (MR19A13A-2 試験)

小児患者を対象としたドルミカムシロップ 2mg/mL (以下、本剤) の有効性及び安全性を検討する第II/III相臨床試験³⁾

試験概要

| | |
|----|---|
| 目的 | <p>主目的：小児患者を対象として、本剤 0.25mg/kg、0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg (最大用量 20mg) を単回経口投与したときの鎮静効果を評価した。</p> <p>副次目的：小児患者を対象として、本剤 0.25mg/kg、0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg (最大用量 20mg) を単回経口投与したときの以下の有効性及び安全性を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗不安作用 ・マスク導入に対する協力度 <p>探索的目的：小児患者における本剤の味の受容性を評価した。</p> |
|----|---|

| <p>試験デザイン</p> | <p>多施設共同、無作為化、単回投与、非盲検</p>  <p>投与方法：術前の麻酔前投薬として術前（マスク導入 30 分以上前）に、0.25mg/kg、0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg（最大用量 20mg）を単回経口投与した。可能な限り 1 回の嚥下で投与することとし、投与に要する最大時間は 1～2 分とした。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|----------|-----------|----------|----------|-----------------|-----|-----|-----|-------------|------|------|------|--------------|-----|-----|-----|---|------|------|------|
| <p>対象</p> | <p>マスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者 72 例 解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="502 678 1412 846"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>0.25mg/kg</th> <th>0.5mg/kg</th> <th>1.0mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生後 6 ヶ月以上 2 歳未満</td> <td>5 例</td> <td>6 例</td> <td>7 例</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 6 歳未満</td> <td>11 例</td> <td>12 例</td> <td>13 例</td> </tr> <tr> <td>6 歳以上 16 歳未満</td> <td>6 例</td> <td>6 例</td> <td>6 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>22 例</td> <td>24 例</td> <td>26 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が生後 6 ヶ月以上 16 歳未満の日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人、性別不問） 2) 本治験の参加に先立ち、十分な説明の後、法的保護者の文書による同意が得られた患者。なお、7 歳以上の患者の場合、可能な限り患者本人よりアセントも取得することが望ましい。 3) 米国麻酔学会（ASA）分類 I～III の患者 4) 妊娠可能な女性の場合、妊娠中又は妊娠している可能性がなく、授乳中でないこと | 年齢区分 | 0.25mg/kg | 0.5mg/kg | 1.0mg/kg | 生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 | 5 例 | 6 例 | 7 例 | 2 歳以上 6 歳未満 | 11 例 | 12 例 | 13 例 | 6 歳以上 16 歳未満 | 6 例 | 6 例 | 6 例 | 計 | 22 例 | 24 例 | 26 例 |
| 年齢区分 | 0.25mg/kg | 0.5mg/kg | 1.0mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 | 5 例 | 6 例 | 7 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 歳以上 6 歳未満 | 11 例 | 12 例 | 13 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 歳以上 16 歳未満 | 6 例 | 6 例 | 6 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 計 | 22 例 | 24 例 | 26 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>方法</p> | <p>本剤 0.25mg/kg、0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔前投薬として術前（マスク導入 30 分以上前）に単回経口投与したときの鎮静効果、有効性及び安全性、味の受容性を評価した。</p> <p>すべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例に対して、年齢区分（生後 6 ヶ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満）を層別因子とした動的割付法を用いて、3 投与群（0.25mg/kg 群、0.5mg/kg 群又は 1.0mg/kg 群）の比率が 1：1：1 になるように無作為に割り付けた。</p> <p>本剤投与終了前後の規定時点における鎮静度スコア及び不安度スコア、並びにマスク導入時の協力度スコアの評価により、有効性の評価を行った。安全性の評価としては、本剤投与開始後から最終観察時点までに発現した有害事象の収集、本剤投与前後での臨床検査、バイタルサイン、SpO₂ 及び呼吸数の測定及び心電図の記録を実施した。また、本剤投与終了直後に本剤の味の受容性の評価を行った。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>評価項目</p> | <p><u>有効性評価項目</u></p> <p>[主要有効性評価項目] 本剤投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合</p> <p>[副次有効性評価項目]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合 2) 保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合 3) マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合 4) 各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合 5) 各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合 6) 鎮静度スコアが 3 以上に到達するまでの時間 7) 不安度スコアが 3 以上に到達するまでの時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p><u>探索的評価項目</u> 味の受容性評価が2以上であった被験者の割合</p> <p><u>安全性評価項目</u></p> <p>1) 有害事象及び副作用 2) 臨床検査 3) バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数） 4) SpO₂、呼吸数 5) 心電図</p> <p>鎮静度スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準</th> <th>説明</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>警戒している/ 活動的な</td> <td>興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く）</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>動揺している/ 用心深い</td> <td>泣いている、親や保護者から離れない</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>落ち着いた</td> <td>穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>うとうとした</td> <td>容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>眠っている</td> <td>覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>不安度スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準</th> <th>説明</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不十分</td> <td>怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>普通</td> <td>心配そうな、中等度の不安</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>よい</td> <td>少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>非常によい</td> <td>恐怖心や不安な様子を示さない</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> <td>患者は寝ている</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>協力度スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準</th> <th>説明</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不十分</td> <td>介入を強く拒否する</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>普通</td> <td>介入するためにかなりの努力が必要</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>よい</td> <td>嫌々介入を受け入れる</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>非常によい</td> <td>容易に介入を受け入れる</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> <td>患者は寝ている</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>味の受容性評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>説明</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全に拒否する、吐き出す</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>不満を言うが服用する</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>顔をしかめて服用する</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>容易に/ためらうことなく服用する</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> | 基準 | 説明 | スコア | 警戒している/ 活動的な | 興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く） | 1 | 動揺している/ 用心深い | 泣いている、親や保護者から離れない | 2 | 落ち着いた | 穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する | 3 | うとうとした | 容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する | 4 | 眠っている | 覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない | 5 | 基準 | 説明 | スコア | 不十分 | 怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている | 1 | 普通 | 心配そうな、中等度の不安 | 2 | よい | 少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない | 3 | 非常によい | 恐怖心や不安な様子を示さない | 4 | 該当なし | 患者は寝ている | — | 基準 | 説明 | スコア | 不十分 | 介入を強く拒否する | 1 | 普通 | 介入するためにかなりの努力が必要 | 2 | よい | 嫌々介入を受け入れる | 3 | 非常によい | 容易に介入を受け入れる | 4 | 該当なし | 患者は寝ている | — | 説明 | スコア | 完全に拒否する、吐き出す | 1 | 不満を言うが服用する | 2 | 顔をしかめて服用する | 3 | 容易に/ためらうことなく服用する | 4 |
|------------------|---|---|-----|-----|-----------------|---|---|-----------------|-------------------|---|-------|-------------------------------|---|--------|------------------------|---|-------|---------------------|---|----|----|-----|-----|-----------------------------|---|----|--------------|---|----|--------------------------------|---|-------|----------------|---|------|---------|---|----|----|-----|-----|-----------|---|----|------------------|---|----|------------|---|-------|-------------|---|------|---------|---|----|-----|--------------|---|------------|---|------------|---|------------------|---|
| | 基準 | 説明 | スコア | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 警戒している/ 活動的な | 興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く） | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 動揺している/ 用心深い | 泣いている、親や保護者から離れない | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 落ち着いた | 穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | うとうとした | 容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 眠っている | 覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 基準 | 説明 | スコア | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 不十分 | 怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 普通 | 心配そうな、中等度の不安 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | よい | 少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 非常によい | 恐怖心や不安な様子を示さない | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | 患者は寝ている | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 基準 | 説明 | スコア | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不十分 | 介入を強く拒否する | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 普通 | 介入するためにかなりの努力が必要 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| よい | 嫌々介入を受け入れる | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 非常によい | 容易に介入を受け入れる | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | 患者は寝ている | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 説明 | スコア | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 完全に拒否する、吐き出す | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不満を言うが服用する | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 顔をしかめて服用する | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 容易に/ためらうことなく服用する | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析計画 | <p><u>有効性評価項目</u> 解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。補足的解析として治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした解析を行い、結果の頑健性を検討した。</p> <p>[主要有効性評価項目] 3投与群を併合した全被験者における、「本剤投与終了後30分以内に鎮静度スコアが3以上に達した被験者」の割合及び割合の両側95%信頼区間（CI）を算出した。このとき、両側95%CIの下限值と有効割合の閾値として設定した65%を比較し、95%CIの下限值が有効割合閾値（65%）を上回ることににより有効と判定した。</p> <p>また、投与群ごとの「本剤投与終了後30分以内に鎮静度スコアが3以上に達した被験者」の割合及び割合の両側95%CIを算出した。投与群及び年齢群ごとについても集計した（サブグループ解析）。</p> <p>[副次有効性評価項目] 各評価項目については3投与群を併合した全被験者の割合及び割合の両側95%CIを算出した。また投与群及び年齢群ごとについても集計した（サブグループ解析）。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| |
|--|
| <p>探索的評価項目 解析対象集団は FAS とした。3 投与群を併合した全被験者における、「味の受容性評価が 2 以上であった被験者」の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。また、投与群ごとについても集計した（サブグループ解析）。</p> <p>安全性評価項目 解析対象集団は安全性解析対象集団（SS）とした。有害事象は試験治療下における有害事象（TEAE）とし、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）にてコーディングした。有害事象名は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類し、投与群ごとに発現頻度を集計した。副作用についても同様に行った。重篤な有害事象は詳細を記述するとした。臨床検査の各時点の検査値は、連続変数については記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。また、投与前後値のシフトテーブルを投与群ごとに作成した。バイタルサインは、測定値及び投与前からの変化量について、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。SpO₂ 及び呼吸数は、測定値及び投与前からの変化量について、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。心電図の異常の有無について、投与群ごとに該当例数及びその割合を算出した。</p> |
|--|

患者背景

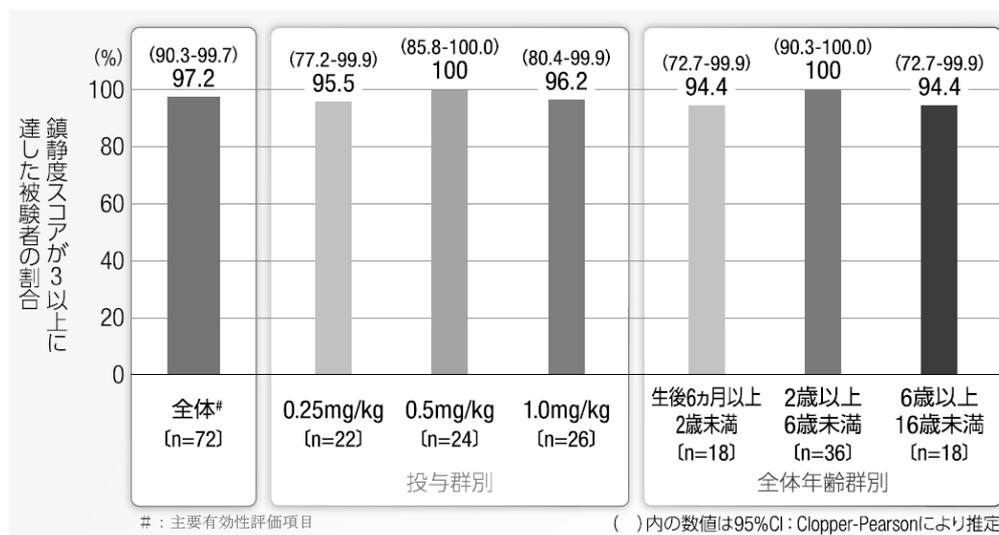
| 投与群 | | 0.25mg/kg 群 (n=22) | 0.5mg/kg 群 (n=24) | 1.0mg/kg 群 (n=26) | 全体 (n=72) |
|------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 性別 | 男性 | 11 | 14 | 17 | 42 |
| | 女性 | 11 | 10 | 9 | 30 |
| 年齢 (歳) | 平均値±標準偏差 (最小値,最大値) | 4.90±3.13 (0.8,11.6) | 4.45±2.66 (0.8,10.9) | 4.31±3.08 (0.7,13.9) | 4.54±2.93 (0.7,13.9) |
| 年齢群 | 生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 | 5 | 6 | 7 | 18 |
| | 2 歳以上 6 歳未満 | 11 | 12 | 13 | 36 |
| | 6 歳以上 16 歳未満 | 6 | 6 | 6 | 18 |
| 身長 (cm) | 平均値±標準偏差 (最小値,最大値) | 102.8±23.1 (65,151) | 101.3±18.4 (73,139) | 99.9±21.3 (69,157) | 101.3±20.7 (65,157) |
| 体重 (kg) | 平均値±標準偏差 (最小値,最大値) | 17.37±7.53 (7.0,36.4) | 17.15±6.53 (8.6,34.4) | 17.83±9.44 (7.7,49.1) | 17.46±7.88 (7.0,49.1) |

試験結果

[主要有効性評価項目及びサブグループ解析]

本剤投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合

鎮静度スコアが 3 以上（落ち着いた、うとうとした、眠っている）に達した被験者の割合及び割合の両側 95%CI は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）（95%CI：90.3-99.7）であり、両側 95%CI の下限値（90.3%）は治験実施計画書において有効割合の閾値として設定した 65%を上回った（Clopper-Pearson により推定）。投与群ごとでは、0.25mg/kg 群、0.5mg/kg 群、1.0mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）であった。

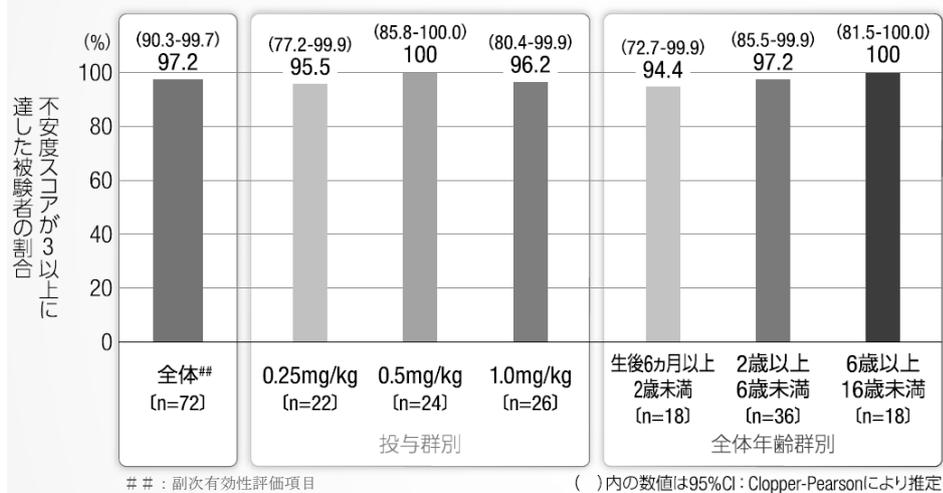


| 年齢区分 | 0.25mg/kg 群 (n=22) | 0.5mg/kg 群 (n=24) | 1.0mg/kg 群 (n=26) | 全体 (n=72) |
|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| 全年齢 | 21/22 (95.5) | 24/24 (100) | 25/26 (96.2) | 70/72 (97.2) |
| 生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 | 4/5 (80.0) | 6/6 (100) | 7/7 (100) | 17/18 (94.4) |
| 2 歳以上 6 歳未満 | 11/11 (100) | 12/12 (100) | 13/13 (100) | 36/36 (100) |
| 6 歳以上 16 歳未満 | 6/6 (100) | 6/6 (100) | 5/6 (83.3) | 17/18 (94.4) |

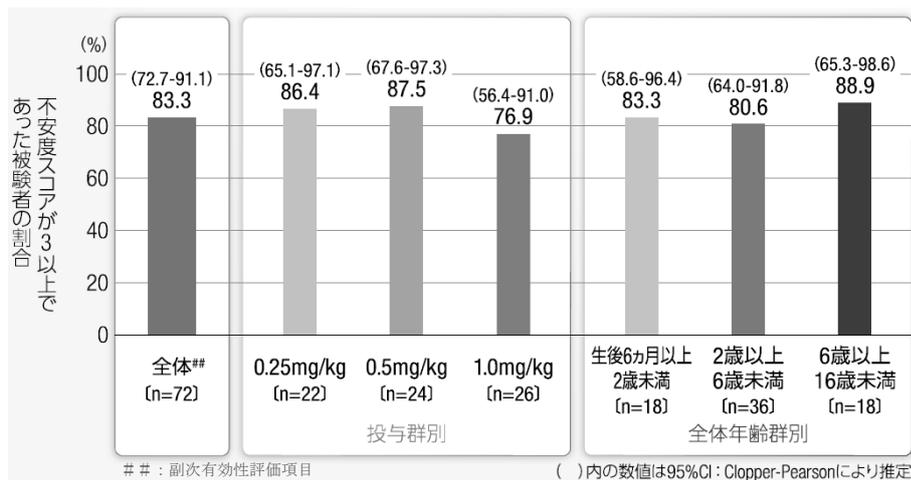
該当例数/評価例数 (%)

[副次有効性評価項目及びサブグループ解析]

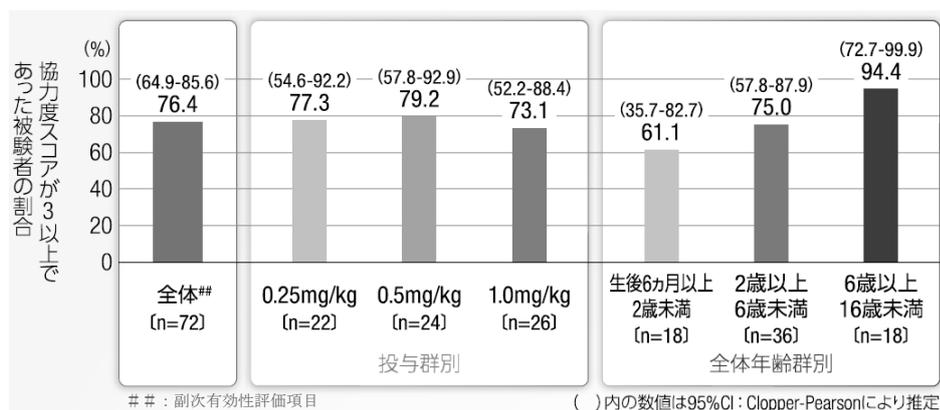
- 1) 本剤投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は下図の通りであり、3 投与群を併合した全被験者で 97.2% (70/72 例) であった。



- 2) 保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は下図の通りであり、3 投与群を併合した全被験者で 83.3% (60/72 例) であった。



- 3) マスク導入時における協力度スコアが3以上であった被験者の割合
 マスク導入時における協力度スコアが3以上であった被験者の割合は下図の通りであり、3投与群を併合した全被験者で76.4% (55/72例)であった。



- 4) 各観察時点における鎮静度スコアが3以上であった被験者の割合
 各観察時点における鎮静度スコアが3以上であった被験者の割合は下表の通りであった。3投与群を併合した全被験者において本剤投与終了後10、20分の時点で84.7% (61/72例)、93.1% (67/72例)の被験者で鎮静度スコア3以上を示し、保護者との分離時及び麻酔導入直前では95.8% (69/72例)、86.1% (62/72例)であった。

| 投与群 | 0.25mg/kg (n=22) (%) [95% CI] | 0.5mg/kg (n=24) (%) [95%CI] | 1.0mg/kg (n=26) (%) [95% CI] | 全体 (n=72) (%) [95% CI] |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 本剤投与前 | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] | 16 / 24 (66.7) [44.7 - 84.4] | 13 / 26 (50.0) [29.9 - 70.1] | 46 / 72 (63.9) [51.7 - 74.9] |
| 0分 | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] | 14 / 24 (58.3) [36.6 - 77.9] | 11 / 26 (42.3) [23.4 - 63.1] | 42 / 72 (58.3) [46.1 - 69.8] |
| 10分 | 20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9] | 21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3] | 20 / 26 (76.9) [56.4 - 91.0] | 61 / 72 (84.7) [74.3 - 92.1] |
| 20分 | 20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9] | 23 / 24 (95.8) [78.9 - 99.9] | 24 / 26 (92.3) [74.9 - 99.1] | 67 / 72 (93.1) [84.5 - 97.7] |
| 30分 | 20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9] | 24 / 24 (100) [85.8 - 100.0] | 25 / 26 (96.2) [80.4 - 99.9] | 69 / 72 (95.8) [88.3 - 99.1] |
| 45分 | 9 / 9 (100) [66.4 - 100.0] | 6 / 8 (75.0) [34.9 - 96.8] | 5 / 5 (100) [47.8 - 100.0] | 20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9] |
| 保護者との分離時 ^{a)} | 21 / 22 (95.5) [77.2 - 99.9] | 23 / 24 (95.8) [78.9 - 99.9] | 25 / 26 (96.2) [80.4 - 99.9] | 69 / 72 (95.8) [88.3 - 99.1] |
| 麻酔導入直前 ^{b)} | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] | 22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0] | 23 / 26 (88.5) [69.8 - 97.6] | 62 / 72 (86.1) [75.9 - 93.1] |

該当例数/評価例数 (%), CI=信頼区間 Clopper-Pearsonにより推定

a)本剤投与後時間の平均値: 35分 (範囲: 15~59分)、b)本剤投与後時間の平均値: 40分 (範囲: 28~66分)

5) 各観察時点における不安度スコアが3以上であった被験者の割合

各観察時点における不安度スコアが3以上であった被験者の割合は下表の通りであった。3投与群を併合した全被験者で治験薬投与終了後10、20分の時点で75.0% (54/72例)、83.3% (60/72例)の被験者で不安度スコア3以上を示し、保護者との分離時及び麻酔導入直前では83.3% (60/72例)、79.2% (57/72例)であった。

| 投与群 | 0.25mg/kg (n=22) (%) [95% CI] | 0.5mg/kg (n=24) (%) [95%CI] | 1.0mg/kg (n=26) (%) [95% CI] | 全体 (n=72) (%) [95% CI] |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 本剤 投与前 | 13 / 22 (59.1) [36.4 - 79.3] | 15 / 24 (62.5) [40.6 - 81.2] | 10 / 26 (38.5) [20.2 - 59.4] | 38 / 72 (52.8) [40.7 - 64.7] |
| 0分 | 14 / 22 (63.6) [40.7 - 82.8] | 13 / 24 (54.2) [32.8 - 74.4] | 11 / 26 (42.3) [23.4 - 63.1] | 38 / 72 (52.8) [40.7 - 64.7] |
| 10分 | 19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1] | 19 / 24 (79.2) [57.8 - 92.9] | 16 / 26 (61.5) [40.6 - 79.8] | 54 / 72 (75.0) [63.4 - 84.5] |
| 20分 | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] | 22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0] | 21 / 26 (80.8) [60.6 - 93.4] | 60 / 72 (83.3) [72.7 - 91.1] |
| 30分 | 19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1] | 22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0] | 21 / 26 (80.8) [60.6 - 93.4] | 62 / 72 (86.1) [75.9 - 93.1] |
| 45分 | 8 / 9 (88.9) [51.8 - 99.7] | 6 / 8 (75.0) [34.9 - 96.8] | 3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7] | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] |
| 保護者との 分離時 ^{a)} | 19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1] | 21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3] | 20 / 26 (76.9) [56.4 - 91.0] | 60 / 72 (83.3) [72.7 - 91.1] |
| 麻酔導入 直前 ^{b)} | 17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2] | 21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3] | 19 / 26 (73.1) [52.2 - 88.4] | 57 / 72 (79.2) [68.0 - 87.8] |

該当例数/評価例数 (%), CI=信頼区間 Clopper-Pearsonにより推定

a)本剤投与後時間の平均値: 35分 (範囲: 15~59分)、b)本剤投与後時間の平均値: 40分 (範囲: 28~66分)

6) 鎮静度スコアが3以上に到達するまでの時間

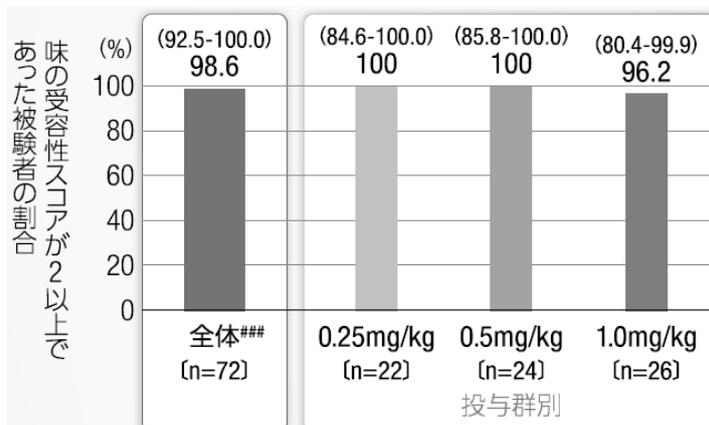
7) 不安度スコアが3以上に到達するまでの時間

本剤投与前の鎮静度又は不安度の各スコアが2以下であった被験者が初めてスコア3以上に到達した時間は、3投与群を併合した全被験者で、本剤投与終了後10分であった被験者が最も多かった(鎮静度:50.0% (13/26例)、不安度:38.2% (13/34例))。また、本剤投与終了後30分までに鎮静度は92.3% (24/26例)、不安度は94.1% (32/34例)の被験者でスコアが初めて3以上に到達した。

[探索的評価項目及びサブグループ解析]

味の受容性評価が2以上であった被験者の割合

味の受容性評価スコアが2以上であった被験者の割合は3投与群を併合した全被験者で98.6% (71/72例)、投与群ごとでは、0.25mg/kg群、0.5mg/kg群、1.0mg/kg群でそれぞれ100% (22/22例)、100% (24/24例)、96.2% (25/26例)であり、いずれの投与群でも味の受容性は良好であった。



###: 探索的評価項目 ()内の数値は95%CI: Clopper-Pearsonにより推定

[安全性評価項目]

有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現頻度は下表の通りであった。有害事象は、0.5mg/kg 群の 20.8% (5/24 例) 及び 1.0mg/kg 群の 3.8% (1/26 例) に認められ、そのうち副作用は 0.5mg/kg 群の 8.3% (2/24 例) に認められた。本試験において死亡に至った有害事象、その他重篤な有害事象及び本剤投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

| | 投与群 | 0.25mg/kg 群 (n=22) | 0.5mg/kg 群 (n=24) | 1.0mg/kg 群 (n=26) | 合計 (n=72) |
|-----------|---------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| 有害事象 | 発現例数 (発現率) | 0 (0) | 5 (20.8) | 1 (3.8) | 6 (8.3) |
| | 代謝および栄養障害 | 0 (0) | 2 (8.3) | 0 (0) | 2 (2.8) |
| | 高カリウム血症 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 低血糖 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 咳嗽 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 臨床検査 | 0 (0) | 1 (4.2) | 1 (3.8) | 2 (2.8) |
| | 酸素飽和度低下 | 0 (0) | 1 (4.2) | 1 (3.8) | 2 (2.8) |
| | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| 副作用 | 麻酔からの覚醒遅延 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 発現例数 (発現率) | 0 (0) | 2 (8.3) | 0 (0) | 2 (2.8) |
| | 代謝および栄養障害 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 高カリウム血症 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) |
| 麻酔からの覚醒遅延 | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) | 1 (1.4) | |

MedDRA Version 26.0

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

該当しない

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

該当資料なし

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

一般名：ジアゼパム、フルニトラゼパム など

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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、イオンチャンネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている^{4,5)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

各種動物実験（マウス、ラット、カニクイザル）において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム（鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等）を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約2倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した²⁰⁾。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：「V. 5. (4) 検証的試験」

国内第II/III相臨床試験（MR19A13A-2試験）

[副次有効性評価項目]

4) 各観察時点における鎮静度スコアが3以上であった被験者の割合

5) 各観察時点における不安度スコアが3以上であった被験者の割合

の項参照

作用持続時間：該当資料なし（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

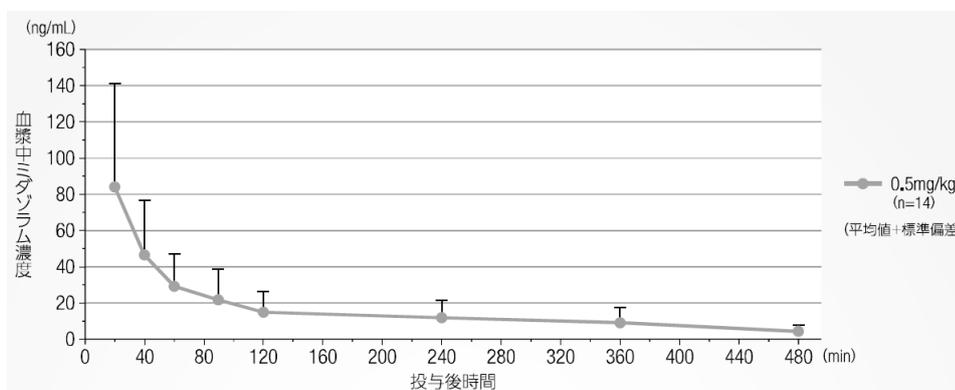
(1) 治療上有効な血中濃度

鎮静作用：50～150ng/mL（血漿）（外国人データ）⁸⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生後6ヵ月以上～16歳未満の全身麻酔施行下での日本人予定手術患者14例に本剤0.5mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に単回経口投与し、血漿中ミダゾラムの濃度推移及び薬物動態パラメータを評価した⁹⁾。

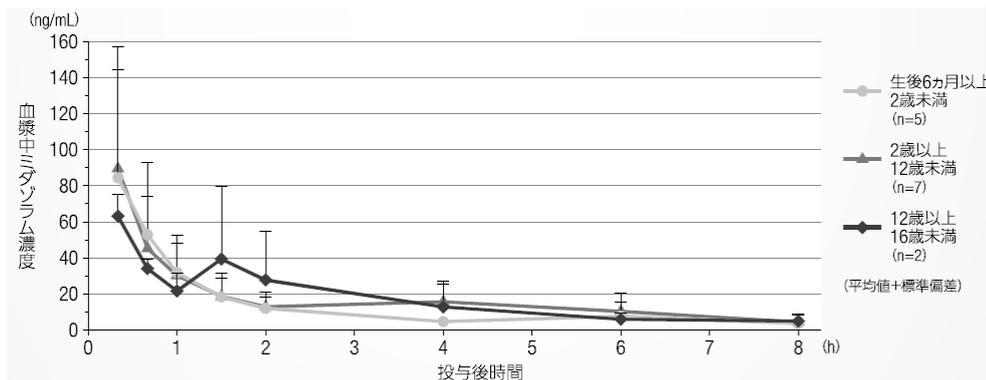
本剤単回経口投与後のミダゾラムの血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差）は以下の通りであった。血漿中ミダゾラム濃度の T_{max} （中央値（最小-最大））は0.33（0.30-1.50）時間であった。また、 $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差）は 2.13 ± 0.84 時間であり、速やかに効果が消失することが示唆された。



| C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-inf} (ng · h/mL) | V_{dss} (L/kg) | CL_{tot} (L/h/kg) |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|
| 85.44±56.17 (n=14) | 0.33 (0.30-1.50) (n=14) | 2.13±0.84 (n=11) | 150.0±70.5 (n=11) | 12.86±8.22 (n=11) | 4.08±1.88 (n=11) |

(平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値（最小-最大）)

年齢群別の本剤単回経口投与後のミダゾラムの血漿中薬物濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。



| 年齢区分 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-inf} (ng · h/mL) | V _{d_{ss}} (L/kg) | CL _{tot} (L/h/kg) |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| 生後 6 ヵ月以上 2 歳未満 | 84.94 ±59.14 (n=5) | 0.32 (0.30- 0.37) (n=5) | 2.56 ±1.14 (n=4) | 122.6 ± 54.4 (n=4) | 17.45 ±9.83 (n=4) | 4.54 ±1.42 (n=4) |
| 2 歳以上 6 歳未満 | 90.27 ±66.29 (n=7) | 0.32 (0.30- 0.33) (n=7) | 1.62 ±0.36 (n=5) | 166.9 ± 79.5 (n=5) | 8.33 ±3.95 (n=5) | 3.80 ±2.34 (n=5) |
| 6 歳以上 16 歳未満 | 69.80 ±2.40 (n=2) | 0.92 (0.33- 1.50) (n=2) | 2.57 ±0.38 (n=2) | 162.5 ± 104.0 (n=2) | 15.02 ±11.29 (n=2) | 3.87 ±2.48 (n=2) |

(平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(最小-最大))

(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

「Ⅷ. 7. 相互作用」「Ⅷ. 5. (5) 重要な基本的注意とその理由(8.4)」の項参照

<参考>

ミダゾラムの錠剤の食後投与では絶食下投与と比較してミダゾラムの T_{max} は遅延し、C_{max} 及び AUC は低下したとの報告がある¹⁰⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin を用いてノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁹⁾

| 年齢区分 | k _{el} (h ⁻¹) |
|-----------------|------------------------------------|
| 生後 6 ヵ月以上 2 歳未満 | 0.31±0.11 |
| 2 歳以上 6 歳未満 | 0.45±0.10 |
| 6 歳以上 16 歳未満 | 0.27±0.04 |

(平均値±標準偏差)

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

日本人小児患者（11例）に本剤 0.5mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔開始前に単回経口投与したときの分布容積（V_{dss}）は 12.9L/kg であった⁹⁾。「VII. 1. 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

小児患者 6 例にミダゾラムシロップ 0.5mg/kg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 36±24%であった¹¹⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<ラット>

雄性 SD ラットにミダゾラム 50mg/kg を腹腔内に単回投与したときの脳内濃度/血清中濃度比は 2.52、脳内濃度/血清中非結合型濃度比は 33.91（血清中 free fraction : 0.074）であった¹²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

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^{注)}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^{13,14)}（外国人データ）。「VIII. 6. (5) 妊婦 (9.5.1)」項参照

(3) 乳汁への移行性

静脈内投与後^{注)}の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された¹⁵⁾。「VIII. 6. (6) 授乳婦 (9.6)」項参照

(4) 髄液への移行性

<イヌ>

ビーグル犬 6 頭にミダゾラム 1.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳脊髄液中濃度は 5 分後 97.41±18.4ng/mL、10 分後 84.4±9.7ng/mL であり、髄液への移行が認められた¹⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

<ラット>

ラットに¹⁴C-ミダゾラムを 2.5mg/kg 単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに分布し、投与後 30 分では肝臓、小腸、胃、副腎及び腎臓に高濃度で分布した。その後放射能は速やかに低下し、投与後 24 時間では大腸、小腸及び肝臓を除くその他の組織では投与量の 1%以下の放射能を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約 96%であった¹⁷⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔開始前に経口投与する、である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

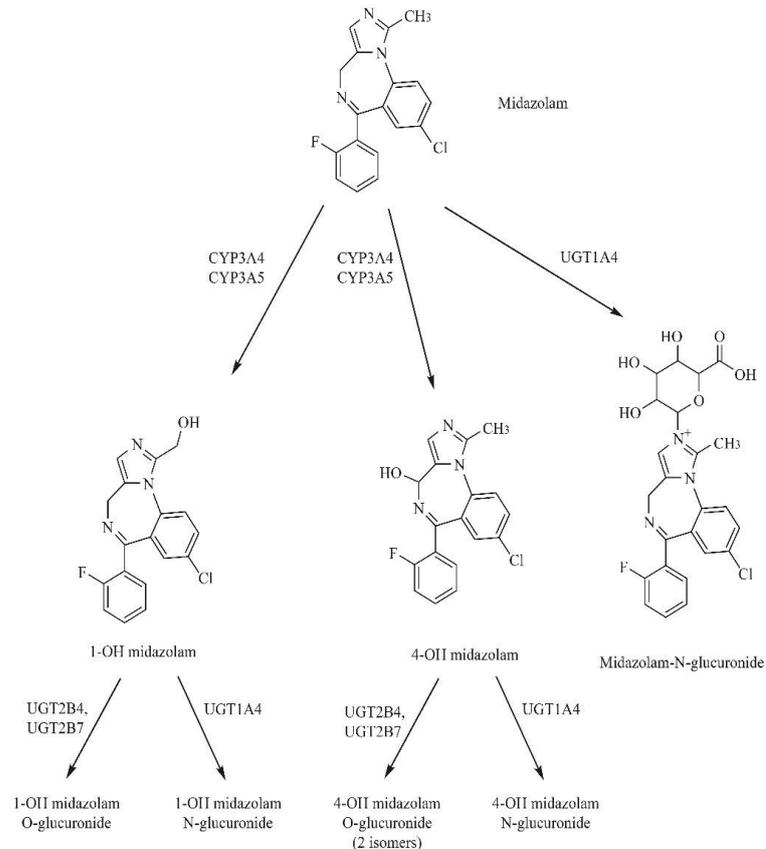
ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体の 2 つの代謝物が生成され、いずれの水酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認された¹⁸⁾（外国人データ）。「VIII. 7. 相互作用」項参照

<参考>

ミダゾラムは肝臓で CYP3A4、CYP3A5 によって 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による代謝も受ける¹⁹⁾。

ヒトにおけるミダゾラムの推定代謝経路を下記に示す。

ミダゾラムの推定代謝経路¹⁹⁾



(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

該当資料なし

（「VII. 4. 吸収」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

生後6ヵ月以上～16歳未満の全身麻酔施行下での日本人予定手術患者14例に本剤0.5mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に単回経口投与した時の、血漿中ミダゾラムと1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータは下表の通りであった⁹⁾。

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-8h} (ng・h/mL) | AUC _{0-inf} (ng・h/mL) | AUC _{0-inf} Ratio |
|------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| ミダゾラム | 85.44±56.17 | 0.33 (0.30-1.50) | 2.13±0.84 | 133.5±63.5 | 150.0±70.5 | — |
| 1-ヒドロキシ ミダゾラム | 98.47±88.03 | 0.64 (0.30-3.95) | 1.41±0.68 | 157.9±75.5 | 172.5±78.5 | 1.28±0.84 |

（平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小-最大））

<参考>（ラット、マウス）²⁰⁾

ラットにおいて、rotarod法による筋弛緩作用を検討した結果、主代謝物1-ヒドロキシミダゾラムの作用は、ミダゾラムの約1/2.8であった。また、マウスにおいて、チオペンタールとの併用による麻酔増強作用（正方向反射消失時間を延長）を比較したところ、1-ヒドロキシミダゾラムの作用は、ミダゾラムの1/8であった。

7. 排泄

健康成人男性6例（静脈内0.3mg/kgのみ3例）にミダゾラムを単回静脈内（0.1、0.2、0.3mg/kg）^{注)}あるいは筋肉内（0.2mg/kg）^{注)}投与したとき、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出された²¹⁾。

注) 本剤の麻酔前投薬の承認用量は、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0mg/kg(最大用量20mg)を麻酔開始前に経口投与する、である。

8. トランスポーターに関する情報

ミダゾラムは薬剤トランスポーターの基質ではない^{22～24)}。

9. 透析等による除去率

血液透析

持続血液透析濾過(CHDF)施行患者7例にミダゾラム0.03～0.45mg/kg/hを持続静脈内投与^{注)}したとき、血液透析によるミダゾラム及び活性代謝物の除去率は下表のとおりであった²⁵⁾。

血液透析によるミダゾラム及び活性代謝物の除去率

| | 除去率 (%) | |
|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | PMMA (ポリメタクリルレート膜) | PS (ポリスルホン膜) |
| ミダゾラム | 1.3 | 5.0 |
| 1-ヒドロキシミダゾラム | 3.0 | 4.8 |
| 1-ヒドロキシミダゾラム抱合体 | 13.4 | 74.4 |

また、別のCHDF施行患者7例にミダゾラムを持続静脈内投与^{注)}したとき、血液透析によるミダゾラム及び活性代謝物の除去率は下表のとおりであった²⁶⁾。

血液透析によるミダゾラム及び活性代謝物の除去率

| | 除去率 (%) | |
|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | PMMA (ポリメタクリルレート膜) | PS (ポリスルホン膜) |
| ミダゾラム | 2.1 | —6 |
| 1-ヒドロキシミダゾラム | 4.0 | 7.0 |
| 1-ヒドロキシミダゾラム抱合体 | 6.3 | 55.3 |

注) 本剤の承認された用法及び用量は、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0mg/kg(最大用量20mg)を麻酔開始前に経口投与する、である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 心機能障害患者

うっ血性心不全患者に冠動脈造影の前投薬としてミダゾラム5mgを静脈内投与^{注)}したときの半減期は健康被験者群の約2倍(6.5 vs 2.8時間)に延長し、CLは変わらなかった(0.48 vs 0.37L/hr/kg)²⁷⁾(外国人データ)。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意(7.3)」「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者(9.1.3)」項参照

(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を単回静脈内投与^{注)}したとき、健康被験者群に対して結合型+非結合型薬物のCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった。一方、非結合型薬物のCL及びVdは健康被験者群と変わらなかった²⁸⁾(外国人データ)。

(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^{注)}したとき、健康被験者群に対して、CLは低下し(3.34 vs 5.63mL/min/kg)、半減期は延長した(7.36 vs 3.80時間)。また、同じ肝硬変患者6例にミダゾラム15mgを経口投与^{注)}したとき、健康被験者群に対してバイオアベイラビリティが高かった(76 vs 38%)²⁹⁾(外国人データ)。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意(7.3)」「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者(9.3)」項参照

注) 本剤の麻酔前投薬の承認用量は、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0mg/kg(最大用量20mg)を麻酔開始前に経口投与する、である。

11. その他

該当資料なし

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

呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設において、本剤の薬理作用を正しく理解し、小児の麻酔前投薬での鎮静における患者管理に熟練した医師のもとで使用すること。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かった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、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

(解説)

1. 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1、8.2)」「Ⅷ. 6. 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.1、9.1.2)」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

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薬剤、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、コビスタットを含有する薬剤、ニルマトレルビル・リトナビル及びロソファルニブを投与中の患者 [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. 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

2.4 薬剤の新規承認及び販売中止に基づき、記載整備を行った。「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 (10.1)」の項参照

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

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

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ため、小児の基本的蘇生措置に精通した医師の監視下で、患者が完全に回復するまで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.、9.1.1-9.1.3、9.1.6、9.1.7、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与前に年齢や体格に応じた酸素吸入器、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。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。[1.、13.2 参照]

8.3 術後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。

8.4 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。

(解説)

8.1、8.2、8.3 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

8.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」「Ⅷ. 6. 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.1-9.1.3、9.1.6、9.1.7)」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

8.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由)」「Ⅷ. 10. 過量投与 (13.2)」の項参照

8.4 全身麻酔前には絶食が必要であるため設定した。

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 呼吸機能に障害のある患者

酸素飽和度をモニターし、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、呼吸状態が悪化するおそれがある。[1.、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者

気道閉塞を起こしやすく、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等が発現した場合、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難であることから、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。[1.、8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 重症心不全等の心疾患のある患者

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。[7.3、8.1、16.6.1 参照]

9.1.4 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。[7.3 参照]

9.1.5 衰弱患者

作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.3 参照]

9.1.6 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。[8.1 参照]

9.1.7 手術中に多量の出血が予想される患者、多量の輸液を必要とする患者

血圧低下及び心電図異常を来しやす。[8.1 参照]

9.1.8 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

(解説)

9.1.1 同一有効成分であるミダゾラム注射液では無呼吸・呼吸抑制等の呼吸器系副作用があることから設定した。「VIII. 1. 警告内容とその理由」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

9.1.2 呼吸器系副作用発現時の処置が困難となる可能性があるため設定した。「VIII. 1. 警告内容とその理由」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照

9.1.3-9.1.8 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

9.1.3 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.3)」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」「VII. 10. (1) 心機能障害患者」の項参照

9.1.4、9.1.5 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.3)」の項参照

9.1.6、9.1.7 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」の項参照

(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。

(解説)

9.2 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

(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。[7.3、16.6.3 参照]

(解説)

9.3 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.3)」「VII. 10. (3) 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。[16.3.3 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 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

9.5.1 「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」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。[16.3.4 参照]

(解説)

9.6 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 生後6ヵ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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 生後6ヵ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

9.7.2 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

(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、主としてCYP3Aで代謝される。[16.4 参照]

(解説)

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」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薬剤 (ノービア、カレトラ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) ダルナビルを含有する薬剤 (プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ) コビススタットを含有する薬剤 (ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッドパック) ロナファルニブ (ゾキンヴィ) [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 CYP3Aに対する阻害作用により、 本剤の血中濃度が上昇することが 考えられている。 |

(解説)

同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。薬剤の新規承認及び販売中止に基づき、記載整備を行った。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (2.4)」の項参照

(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 [7.3参照] モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール (飲酒) | 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。 | 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CYP3A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。 |
| CYP3A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 ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル ピミテスピブ エンシトレルビル フマル酸 ベルモスジルメシル酸塩 カピバセルチブ グレープフルーツジュース等 | 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CYP3Aに対する阻害作用により、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 CYP3A 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 [7.3参照] | 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、CYP3A に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 |
| CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 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 イブタコパン塩酸塩水和物 | 本剤の作用を減弱させることがある。 | CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |

| | | |
|---|--|--|
| フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 | | |
|---|--|--|

(解説)

- ・同一有効成分であるミダゾラム製剤の記載、海外添付文書等を参考に設定した。
- ・中枢神経抑制剤、プロポフォール：「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 (7.3)」の項参照

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 (頻度不明)

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止、舌根沈下等があらわれるおそれがある。[1.、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

- 11.1.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.1)」「VIII. 6. 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.1、9.1.2)」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|-------|----------|--|
| 呼吸器 | | しゃっくり、咳、喀痰 |
| 循環器 | | 不整脈、徐脈、頻脈、心房細動、血圧低下、血圧上昇、血圧変動 |
| 精神神経系 | 覚醒遅延 | 悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、不随意運動、視覚異常、せん妄 |
| 消化器 | | 悪心、嘔吐、嘔気 |
| 肝臓 | | AST 上昇、ALT 上昇、ALT 低下、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇 |
| 過敏症 | | 紅斑、蕁麻疹、発疹、そう痒感 |
| その他 | 高カリウム血症 | 体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK 上昇 |

注) 同一有効成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

(解説)

発現頻度は国内薬物動態試験及び第 II/III 相臨床試験の成績に基づき集計した。なお、臨床試験時には発現しなかったものの、同一有効成分であるミダゾラム注射液に記載のある副作用を頻度不明に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」

国内第 II/III 相臨床試験 (MR19A13A-2 試験) [安全性評価項目] の項参照

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

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。[8.2 参照]

(解説)

13. 同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた(13.2項後半は15.1項に記載した)。
13.2「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.2)」の項参照

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し室温で保存すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。

(解説)

14.1.1 本剤は開栓後に一時保管した後の薬液についても複数回の使用を想定しているため記載した。(「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

14.2.1 本剤はガラス瓶に充填されており、注射剤と誤認される可能性があることから、注意喚起を行った。

(「Ⅳ. 10. (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」の項参照)

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

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

(解説)

15.1.1 同一有効成分であるミダゾラム注射液の電子添文「13.2 過量投与」の項後半の記載を本項に記載した。

(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²⁰⁾

| 試験種 | 動物種/系統 性別及び 動物数/群 | 投与方法 用量 | 特記すべき所見 |
|--------------------------------|-------------------------|--|--|
| 中枢神経系 | マウス/ICR 雄 8~10/群 | 静脈内 0.1、0.3、1、3、 10、30mg/kg | 静脈内投与では、0.3mg/kg 以上で、よろめき歩行、筋弛緩、鎮静及び運動量減少が認められた。 筋肉内投与では、0.3mg/kg 以上でよろめき歩行、1mg/kg 以上で筋弛緩、鎮静及び運動量減少が認められた。 |
| | | 筋肉内 0.1、0.3、1、3、 10mg/kg | |
| | ラット/SD 雄 6~7/群 | 静脈内 0.1、0.3、1、 3mg/kg | 静脈内投与では、0.1mg/kg 以上でよろめき歩行、0.3mg/kg 以上で筋弛緩、1mg/kg 以上で鎮静及び運動量減少が認められた。 |
| 筋肉内 0.1、0.3、1、3、 10mg/kg | | 筋肉内投与では、0.1mg/kg 以上でよろめき歩行及び筋弛緩、3mg/kg 以上で鎮静及び運動量減少が認められた。 | |
| | サル/カニクイ 雄 4~6/群 | 静脈内 0.03、0.1、0.3、1、 3mg/kg | 0.1mg/kg 以上で筋弛緩及び鎮静、1mg/kg 以上で眠気及び浅い睡眠が認められた。 |
| 心血管系 | イヌ/雑種 雌雄 4~5/群 | 静脈内（麻酔下） 0.1、0.3、1mg/kg | 0.1mg/kg では、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心機能に影響を及ぼさなかった。 0.3~1mg/kg では、血圧、心拍数、左心室内圧の最大上昇速度及び左心室内圧を軽度低下させたが、左心室拡張終期圧には影響は認められなかった。 |
| 呼吸系 | イヌ/雑種 雌雄 4~5/群 | 静脈内（麻酔下） 0.1、0.3、1mg/kg | 呼吸数への影響は認められなかった |

(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

1) マウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験^{30,31)}

| 動物種 | 投与経路 投与量 | 性別及び 例数/群 | 特記所見 |
|---------|----------------------------------|--------------|--|
| ICR マウス | 経口 0、256、320、 400、500mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥256mg/kg：自発運動減少、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 概略の致死量：500mg/kg（雌雄） |
| | 静脈内 0、100、200 mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥100mg/kg：よろめき歩行、歩行困難、自発運動減少、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 概略の致死量：>200mg/kg（雌雄） |
| | 筋肉内 0、25、50mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥25mg/kg：自発運動減少、よろめき歩行、外的刺激への反応性低下傾向、腹臥/横臥静止状態、呼吸数低下、流涙 概略の致死量：>50mg/kg（雌雄） |

| | | | |
|------------|--|----------------|---|
| SD ラット | 経口 0、131、164、 205、256、320、 400、500mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥131mg/kg：自発運動減少、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 概略の致死量：164mg/kg（雌雄） |
| | 静脈内 0、60、100mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥60mg/kg：自発運動減少、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 概略の致死量：>100mg/kg（雄）、100mg/kg（雌） |
| | 筋肉内 0、25、50mg/kg | 雄：10 雌：10 | ≥25mg/kg：自発運動減少、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 概略の致死量：>50mg/kg（雌雄） |
| ビーグル イヌ | 経口（漸増用量） 3、10、30、100 mg/kg | 性別：NI 例数：NI | ≥3mg/kg：嘔吐、粘液便、グルコース低下、AST上昇 ≥10mg/kg：運動失調、方向感覚消失、放心状態、流涎、自発運動減少 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 概略の致死量：>100mg/kg |
| | 経口（致死量） 100、300mg/kg | 性別：NI 例数：4 | 100及び300mg/kg：運動失調、ALP上昇、血清尿素窒素及びALTの上昇 300mg/kg：投与後1、5及び8日に4例中3例死亡 概略の致死量：300mg/kg |
| | 静脈内（単用量） 10mg/kg | 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 概略の致死量：>10mg/kg |

NI：不明

2) 幼若ラットにおける単回経口投与毒性試験。

| 動物種/系統 性別・1群 の動物数 | 投与方法 (溶媒/投与形態) 投与量 | 最大 非致死量 | 概略の 致死量 | 特記すべき所見 |
|---|--|------------|------------|---|
| 幼若 (2週齢) ラット /CrI:CD®BR 雌雄 各5例 | 強制経口 (シロップ) 0、10、20、40、60 mg/kg | 40mg/kg | 60mg/kg | 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回復した。 60mg/kg (30 mL/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) |

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット及びイヌにおける反復静脈内投与毒性試験^{32,33)}

| 動物種 | 投与経路 投与期間 投与量 | 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、 20mg/kg/day | 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/day：よろめき歩行、自発運動減少、睡眠様状態及び摂食様行動</p> <p>≧5mg/kg/day：投与部位の炎症性変化</p> <p>20mg/kg/day 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と考えられ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、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減少）、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</p> <p>無毒性量：2.5mg/kg/day（雌雄）</p> |
| ビーグル イヌ (約 15 ヶ月齢) | 静脈内 13 週間 0、2.5、5、10 mg/kg/day | 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/day：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</p> <p>≧5mg/kg/day：局所刺激性と考えられる投与部位（前肢静脈）の炎症性変化、体重増加抑制、ALP 上昇</p> <p>10mg/kg/day：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</p> <p>無毒性量：2.5mg/kg/day（雌雄）</p> |

2) 幼若ラットにおけるミダゾラムシロップ（ミダゾラム投与量：0、5 及び 10mg/kg/day）

の 2 週間反復経口投与毒性試験では、CNS 抑制に一致する一般状態の変化がミダゾラム投与群で観察された。血液生化学的検査においてコレステロールの軽度な増加、器官重量では肝重量増加がミダゾラム投与群で認められた。これらの変化を含め、投与に関連すると考えられる肉眼的所見及び病理組織学的所見は観察されなかった。雌雄ともに 10mg/kg/day の用量まで忍容性は良好であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞(チャイニーズハムスター肺細胞由来 V79 細胞、Saccharomyces cerevisiae D7 細胞、ヒトリンパ球)、並びに小核試験においても遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった³¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5 及び 10mg/kg/day）の静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験では、2.5mg/kg/day 以上で興奮、よろめき歩行、筋弛緩、自発運動減少、横臥又は腹臥姿勢での鎮静又は睡眠状態（雄）、外部刺激に対する反射の減退及び睡眠（雌）、摂食様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制や摂餌量の減少（雌）がみられた。一方、交尾能及び受胎能への影響はいずれの用量でもみられず、胎児への影響（致死作用、発育抑制作用及び催奇形性作用）も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5mg/kg/day 未満、雌雄の親動物の生殖能及び F₁ 世代（胎児）に対する無毒性量は 10mg/kg/day と考えられた³⁴⁾。

2) 器官形成期投与試験

①ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5、10 及び 20mg/kg/day）の静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験では、2.5mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、摂食様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制、5mg/kg/day 以上で摂餌量の減少、20mg/kg/day では鎮静状態、睡眠状態もみられた。20mg/kg/day で胎児への影響（低体重、胸骨の不完全形成など）を認めたが胚致死作用及び催奇形性作用はみられなかった。また、同群の F₁ 世代（出生児）で体重増加抑制及び発育分化（歯牙萌出）の遅延を認めた。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5mg/kg/day 未満、母動物の生殖能に対する

無毒性量は 20mg/kg/day、F₁ 世代（胎児、出生児）に対する無毒性量は 10mg/kg/day と考えられた³⁵⁾。

- ②ウサギにおけるミダゾラム（投与量：0、1.25、2.5 及び 5mg/kg/day）の静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験では、1.25mg/kg/day 以上で鎮静状態、筋弛緩、外的刺激への反応性の低下などの一般状態の変化に加えて、体重及び摂餌量の減少がみられた。2.5mg/kg/day 以上で着床後死亡（特に早期死亡胚）率の増加を認めたが、発育抑制作用及び催奇形性作用は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.25mg/kg/day 未満、母動物の生殖能及び F₁ 世代（胎児）に対する無毒性量は 1.25mg/kg/day と考えられた³⁶⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5、10 及び 20mg/kg/day）の静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験では、2.5mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、摂食様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制傾向及び摂餌量減少傾向がみられた。5mg/kg/day 以上で母動物の哺育行動の異常（食殺）がみられ、それに伴い生後 4 日までの F₁ 世代（出生児）の生存率が低下した。20mg/kg/day では F₁ 世代の体重増加抑制、発育分化（眼瞼開裂）及び化骨の遅延が認められた。本試験では、F₁ 世代を出生直後から成熟期（10 週齢）まで観察してミダゾラムの乳汁を介した影響を検討したが、母動物の哺育能低下に起因した変化（食殺による生存率の低下、授乳動作の欠如による体重増加抑制、発育分化の遅延など）を除いて、感覚機能、性分化、情動性、学習能、生殖能などに対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5mg/kg/day 未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は 2.5mg/kg/day、F₁ 世代（出生児）に対する無毒性量は 2.5mg/kg/day と考えられた³⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

ミダゾラムシロップの幼若ラットを用いた単回経口毒性試験及び 2 週間反復経口投与毒性試験では、投与部位である胃を含む消化管組織の剖検又は病理組織学的検査で投与に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットにミダゾラム又はペニシリン（陽性対照）を皮下投与し、能動的全身性アナフィラキシー試験（ASA 反応）を、マウスにミダゾラム又はペニシリン（陽性対照）を腹腔内投与し、受動的皮膚アナフィラキシー試験（PCA 反応）を実施した。その結果、いずれの試験においてもミダゾラムは陰性、ペニシリンは陽性であったことから、ミダゾラムに抗原性はないと考えられた³⁸⁾。

2) 依存性試験

サルにミダゾラム又はペントバルビタール（陽性対照）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。その結果、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、もしくはより弱いものであった³⁹⁾。

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：ミダゾラム 向精神薬

2. 有効期間

有効期間：2 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：準備中

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ドルミカム注射液 10mg
同効薬：ジアゼパム（ホリゾン各種製剤）、フルニトラゼパム

7. 国際誕生年月日

1982年9月10日

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

| 履歴 | 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 |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| ドルミカムシロップ 2mg/mL | 2025年9月19日 | 30700AMX00240 | 未収載 | |

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

6年：2025年9月19日～2031年9月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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 |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| ドルミカムシロップ 2mg/mL | 未収載 | | | |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Coté CJ, et al. : Anesth Analg. 2002 ; 94(1) : 37-43 [DMC2020009] (PMID:11772797)
- 2) M D Reed, : J Clin Pharmacol. 2001 ; 41(12) : 1359-1369 [DMC2010687] (PMID:11762564)
- 3) 社内資料：国内第II/III相試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 高折 修二 他 監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 [上巻]（廣川書店），2013；568-575
- 5) Costa E. : Life Sci. 1988 ; 42(15) : 1407-1417 [DMC0880009] (PMID:2832676)
- 6) 矢島 孝 他：薬理と治療. 1985 ; 13 : 1061-1089 [DMC0850019]
- 7) 鈴木 雅徳 他：応用薬理. 1999 ; 58(2) : 45-51 [DMC0990530]
- 8) Barr,J,et al. : Crit Care Clin 1995 ; 11(4) : 827-847 [DMC0950301] (PMID:8535981)
- 9) 社内資料：国内薬物動態試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 10) Bornemann LD, et al. : J Clin Pharmacol 1986 ; 26 : 55-59(PMID:2936766)
- 11) 社内資料：海外薬物動態試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）

- 12) Arendt,R.M.et al. : Psychopharmacology 1987 ; 93(1) : 72-76 [DMC0870036] (PMID:2888155)
- 13) Wilson CM, et al. : Anaesthesia. 1987 ; 42(10) : 1057-1062 [DMC0870038] (PMID:3688386)
- 14) Wilson CM, et al. : Ir J Med Sci. 1986 ; 155(9) : 322 [DMC0860016]
- 15) Koitabashi T, et al. : J Anesth. 1997 ; 11(3) : 242-243 [DMC0970152] (PMID: 28921122)
- 16) Henry,R.J.et al. : Pediatr Dent 1998 ; 20(5) : 321-326 [DMC0980203] (PMID:9803431)
- 17) Amrein R, et al. : Acta Anaesthesiol Scand. 1990 ; 34(Suppl.92) : 6-15 [DMC0900091] (PMID: 2109472)
- 18) Kronbach T, et al. : Mol Pharmacol. 1989 ; 36(1) : 89-96 [DMC0890032] (PMID: 2787473)
- 19) Hyland,R.et al. : Br J Clin Pharmacol 2009 ; 67(4) : 445-454 [DMC2090109] (PMID:19371318)
- 20) 矢島 孝 他 : 薬理と治療 1985 ; 13 : 1061-1089 [DMC0850019]
- 21) 花岡 一雄 他 : 臨床薬理. 1983 ; 14(4) : 573-591 [DMC0830019]
- 22) Kim,R.B.et al. : Pharm Res 1999 ; 16(3) : 408-414 [DMC0990550] (PMID:10213372)
- 23) Benet,L.Z.et al. : Int J Pharm 2004 ; 277(1,2) : 3-9 [DMC2040534] (PMID:15158963)
- 24) Cummins,C.L.et al. : J Pharmacol Exp Ther 2004 ; 308(1) : 143-155 [DMC2040533] (PMID: 14569063)
- 25) Hirata, K., et al. : 医療薬学 2005 ; 31(2) : 99-104 [DMC2050042]
- 26) 平田 清貴 他 : 臨床薬理 2003 ; 34(2) : 289S [DMC2030081]
- 27) Blumenthal P, et al. : J Clin Pharmacol. 1984 ; 24 : 400 [DMC0840017]
- 28) Vinik HR, et al. : Anesthesiology. 1983 ; 59(5) : 390-394 [DMC0830013] (PMID:6638545)
- 29) Pentikäinen PJ, et al. : J Clin Pharmacol. 1989 ; 29(3) : 272-277 [DMC0890050] (PMID:2723115)
- 30) 清水 万律子 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 871-878 [DMC0850029]
- 31) FDA Pharmacology Review Versed®. NDA20-942.1998.
- 32) 堀井 郁夫 他 : 薬理と治療. 1985 ; 13(Suppl.4) : 879-916 [DMC0850028]
- 33) 堀井 郁夫 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 917-953 [DMC0850027]
- 34) 清水 万律子 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 985-994 [DMC0850025]
- 35) 清水 万律子 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 995-1010 [DMC0850024]
- 36) 塩崎 裕通 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 1011-1019 [DMC0850023]
- 37) 野田 有俊 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 1021-1034 [DMC0850022]
- 38) 磯部 竹雄 他 : 薬理と治療 1985 ; 13(Suppl.4) : 1035-1039 [DMC0850021]
- 39) 久保 田新 他 : 日薬理誌 1986 ; 88(2) : 125-158 [DMC0860013]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

麻酔前投薬

5. 効能又は効果に関連する注意

生後 6 ヶ月未満及び 16 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔開始前に経口投与する。

ドルミカムシロップ 2mg/mL と同一の製剤は海外で承認されていない。

ミダゾラム経口服液剤の麻酔前投薬に関する欧米等 6 カ国における承認状況は以下のとおりである。

| 国名 | 製品名 | 会社名 | 承認の有無 | 経口製剤の効能又は効果の記載 |
|---------|--|------------------------|-------|---|
| 米国 | Midazolam HCl Syrup 2mg/mL CIV | Padagis US LLC | 有 | 小児に対する診断、治療、内視鏡処置、又は麻酔導入前の鎮静及び抗不安 |
| 英国 | Miprosed 5mg/mL Oral Solution | Thame Laboratories | 有 | 生後 6 ヶ月から 14 歳までの小児患者に対する ・診断、手術、治療及び内視鏡処置前の鎮静及び抗不安 ・全身麻酔導入の前投薬 |
| | OZALIN 2mg/mL Oral Solution | Primex Pharmaceuticals | 有 | 生後 6 ヶ月から 17 歳までの小児に対する治療又は診断前の中程度鎮静、又は麻酔前投薬 |
| ドイツ | Midazolam-ratiopharm 2 mg/ml orale Lösung | ratiopharm | 有 | 小児及び成人患者に対する ・外科手術前の前投薬、短期間の診断又は治療時の鎮静 ・睡眠障害（特に入眠障害）の短期治療 |
| フランス | OZALIN 2mg/mL, solution buvable en récipient unidose | Primex Pharmaceuticals | 有 | 生後 6 ヶ月から 17 歳までの乳幼児、小児及び青年に対する ・治療的又は診断的処置の前の中程度の鎮静及び処置に伴う不安、苦痛及び動揺の緩和 ・麻酔の前投薬 |
| カナダ | — | — | 無 | — |
| オーストラリア | — | — | 無 | — |

(2025 年 9 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

| 出典 | 記載内容 |
|--|---|
| 米国の添付文書 (Midazolam HCl Syrup 2mg/mL CIV : Padagis US LLC, 2022 年 12 月) | <p>INDICATIONS AND USAGE Midazolam HCl syrup is indicated for use in pediatric patients for sedation, anxiolysis and amnesia prior to diagnostic, therapeutic or endoscopic procedures or before induction of anesthesia. Midazolam HCl syrup is intended for use in monitored settings only and not for chronic or home use [see WARNINGS].</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Midazolam HCl syrup is indicated for use as a single dose (0.25 to 1.0 mg/kg with a maximum dose of 20mg) for preprocedural sedation and anxiolysis in pediatric patients. Midazolam HCl syrup is not intended for chronic administration.</p> |

Monitoring

Midazolam HCl syrup should only be used in hospital or ambulatory care settings, including physicians' and dentists' offices that can provide for continuous monitoring of respiratory and cardiac function. Immediate availability of resuscitative drugs and age and size-appropriate equipment for bag/valve/mask ventilation and intubation, and personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured [see *WARNINGS*]. For deeply sedated patients, a dedicated individual whose sole responsibility it is to observe the patient, other than the practitioner performing the procedure, should monitor the patient throughout the procedure. Continuous monitoring of respiratory and cardiac function is required.

Midazolam HCl syrup must be given only to patients if they will be monitored by direct visual observation by a health care professional. Midazolam HCl syrup should only be administered by persons specifically trained in the use of anesthetic drugs and the management of respiratory effects of anesthetic drugs, including respiratory and cardiac resuscitation of patients in the age group being treated.

Patient response to sedative agents, and resultant respiratory status, is variable. Regardless of the intended level of sedation or route of administration, sedation is a continuum; a patient may move easily from light to deep sedation, with potential loss of protective reflexes, particularly when coadministered with anesthetic agents, other CNS depressants, and concomitant medications which may potentially cause a more intense and prolonged sedation [see *PRECAUTIONS: Drug Interactions*]. This is especially true in pediatric patients. The health care practitioner who uses this medication in pediatric patients should be aware of and follow accepted professional guidelines for pediatric sedation appropriate to their situation.

Sedation guidelines recommend a careful presedation history to determine how a patient's underlying medical conditions or concomitant medications might affect their response to sedation/analgesia as well as a physical examination including a focused examination of the airway for abnormalities. Further recommendations include appropriate presedation fasting.

Intravenous access is not thought to be necessary for all pediatric patients sedated for a diagnostic or therapeutic procedure because in some cases the difficulty of gaining IV access would defeat the purpose of sedating the child; rather, emphasis should be placed upon having the intravenous equipment available and a practitioner skilled in establishing vascular access in pediatric patients immediately available.

Midazolam HCl syrup must never be used without individualization of dosage, particularly when used with other medications capable of producing CNS depression. Younger (<6 years of age) pediatric patients may require higher dosages (mg/kg) than older pediatric patients, and may require close monitoring.

When midazolam HCl syrup is given in conjunction with opioids or other sedatives, the potential for respiratory depression, airway

| | |
|--|--|
| | <p>obstruction, or hypoventilation is increased. For appropriate patient monitoring, see WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION: Monitoring. The health care practitioner who uses this medication in pediatric patients should be aware of and follow accepted professional guidelines for pediatric sedation appropriate to their situation.</p> <p>The recommended dose for pediatric patients is a single dose of 0.25 to 0.5mg/kg, depending on the status of the patient and desired effect, up to a maximum dose of 20mg. In general, it is recommended that the dose be individualized and modified based on patient age, level of anxiety, concomitant medications, and medical need [see WARNINGS and PRECAUTIONS]. The younger (6 months to <6 years of age) and less cooperative patients may require a higher than usual dose up to 1.0mg/kg. A dose of 0.25mg/kg may suffice for older (6 to <16 years of age) or cooperative patients, especially if the anticipated intensity and duration of sedation is less critical. For all pediatric patients, a dose of 0.25mg/kg should be considered when midazolam HCl syrup is administered to patients with cardiac or respiratory compromise, other higher risk surgical patients, and patients who have received concomitant narcotics or other CNS depressants. As with any potential respiratory depressant, these patients must be monitored for signs of cardiorespiratory depression after receiving midazolam HCl syrup. In obese pediatric patients, the dose should be calculated based on ideal body weight. Midazolam HCl syrup has not been studied, nor is it intended for chronic use.</p> |
| <p>英国の SPC (Miprosed 5mg/mL Oral Solution : Thame Laboratories, 2024 年 10 月)</p> | <p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Miprosed is indicated in children aged 6 months to 14 years for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Sedation and anxiolysis prior to diagnostic, surgical, therapeutic or endoscopic procedures. · Premedication before induction of general anaesthesia. <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Sedation and anxiolysis prior to diagnostic, surgical, therapeutic or endoscopic procedures:</i></p> <p>Children (6 months to 14 years): 0.25mg/kg to 0.5mg/kg administered 15-30 minutes before the intervention. Maximum per dose: 20mg.</p> <p><i>Premedication before induction of general anaesthesia:</i></p> <p>Children (6 months to 14 years): 0.25mg/kg to 0.5mg/kg administered 15-30 minutes before the induction of anaesthesia. Maximum per dose: 20mg.</p> <p>The dose should be adapted to the patient's weight and administered rounded to the nearest syringe graduation in millilitres. The maximum dose should not exceed 20mg of midazolam even for children weighing more than 80kg (0.25mg/kg) or 40kg (0.5mg/kg). In obese children the dose should be given according to the actual body weight up to the maximum limit of 20mg. General fasting guidelines should be respected before sedation with Miprosed.</p> <p>Special populations</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required; however, midazolam should be used with caution in patients with chronic renal failure as elimination of midazolam may be delayed and the effects prolonged (see section 4.4).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>Hepatic impairment reduces the clearance of midazolam with a subsequent increase in terminal half-life. Therefore, the clinical</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>effects may be stronger and prolonged, hence careful monitoring of the clinical effects and vital signs is recommended following administration of midazolam in patients with hepatic impairment (see section 4.4).</p> <p>Miprosed is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).</p> <p><i>Children under 6 months</i></p> <p>The safety and efficacy of midazolam in children aged 0 to 6 months for the indications listed above has not been established. Miprosed should not be used in children under 6 months of age.</p> <p>Method of administration</p> <p>For oral administration only.</p> <p>The oral solution should be administered using the oral syringes provided.</p> <p>Miprosed may be mixed with and administered in apple juice and diluted blackcurrant cordial.</p> <p>Please refer to section 6.6 for any special precautions related to the manipulation or administration of the product.</p> |
|--|---|

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の電子添文の「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 (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.1 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。[16.3.3 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。ヒト母乳中への移行が認められている。[16.3.4 参照]

FDA (米国添付文書の記載)

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国の添付文書 (Midazolam HCl Syrup 2mg/mL CIV : Padagis US LLC, 2022年12月) | <p>POPULATIONS</p> <p><i>Pregnancy</i></p> <p>Advise pregnant females that use of midazolam HCl syrup late in pregnancy can result in sedation (respiratory depression, lethargy, hypotonia) and/or withdrawal symptoms (hyperreflexia, irritability, restlessness, tremors, inconsolable crying, and feeding difficulties) in newborns (see WARNINGS: Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome and PRECAUTIONS: Pregnancy).</p> <p>Instruct patients to inform their healthcare provider if they are pregnant.</p> <p>Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to midazolam HCl syrup during pregnancy (see Precautions, Pregnancy).</p> |

Nursing

Instruct patients to notify their healthcare provider if they are breastfeeding or intend to breastfeed. Instruct breastfeeding patients receiving midazolam to monitor infants for excessive sedation, poor feeding, and poor weight gain, and to seek medical attention if they notice these signs. A lactating woman may consider pumping and discarding breastmilk for at least 4 to 8 hours after receiving midazolam for sedation or anesthesia to minimize drug exposure to a breastfed infant (see **Precautions, Nursing Mothers**).

Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to psychiatric medications, including midazolam HCl syrup, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications at 1-866-961-2388 or visiting online at <https://womensmentalhealth.org/pregnancyregistry/>.

Risk Summary

Neonates born to mothers using benzodiazepines late in pregnancy have been reported to experience symptoms of sedation and/or neonatal withdrawal (see **WARNINGS: Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome** and **Clinical Considerations**). Available data from published observational studies of pregnant women exposed to benzodiazepines do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects (see **Data**).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Benzodiazepines cross the placenta and may produce respiratory depression, hypotonia and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to midazolam HCl syrup during pregnancy and labor for signs of sedation, respiratory depression, hypotonia, and feeding problems. Monitor neonates exposed to midazolam HCl syrup during pregnancy for signs of withdrawal. Manage these neonates accordingly (see **WARNINGS: Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome**).

Data

Human Data

Published data from observational studies on the use of benzodiazepines during pregnancy do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects. Although early studies reported an increased risk of congenital malformations with diazepam and chlordiazepoxide, there was no consistent pattern noted. In addition, the majority of more recent case-control and cohort studies of benzodiazepine use during pregnancy, which were adjusted for confounding exposures to alcohol, tobacco and other medications, have not confirmed these findings.

Animal Data

Pregnant rats were treated with midazolam using intravenous doses of 0.2, 1, and 4mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35mg/kg based on body surface area comparisons) during the period of organogenesis (Gestation Day 7 through 15). Midazolam did not cause adverse effects to the fetus at doses of up to 1.85 times the human induction dose. All doses produced slight to moderate ataxia. The high dose produced a 5% decrease in maternal body weight gain compared to control.

Pregnant rabbits were treated with midazolam using intravenous doses of 0.2, 0.6, and 2mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35mg/kg based on body surface area comparisons) during the period of organogenesis (Gestation Day 7 to 18). Midazolam did not cause adverse effects to the fetus at doses of up to 1.85 times the human induction dose. The high dose was associated with findings of ataxia and sedation but no evidence of maternal toxicity.

Pregnant rats were administered midazolam using intravenous doses of 0.2, 1, and 4mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35mg/kg based on body surface area comparisons) during late gestation and through lactation (Gestation Day 15 through Lactation Day 21). All doses produced ataxia. The high dose produced a slight decrease in maternal body weight gain compared to control. There were no clear adverse effects noted in the offspring. The study included no functional assessments of the pups, such as learning and memory testing or reproductive capacity.

In a published study in primates, administration of an anesthetic dose of ketamine for 24 hours on Gestation Day 122 increased neuronal apoptosis in the developing brain of the fetus. In other published studies, administration of either isoflurane or propofol for 5 hours on Gestation Day 120 resulted in increased neuronal and oligodendrocyte apoptosis in the developing brain of the offspring. With respect to brain development, this time period corresponds to the third trimester of gestation in the human. The clinical significance of these findings is not clear; however, studies in juvenile animals suggest neuroapoptosis correlates with long-term cognitive deficits (see **WARNINGS, Pediatric Neurotoxicity, PRECAUTIONS, Pediatric Use, and ANIMAL PHARMACOLOGY AND/OR TOXICOLOGY**).

Nursing Mothers

Risk Summary

There are reports of sedation, poor feeding, and poor weight gain in infants exposed to benzodiazepines through breast milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for midazolam HCl syrup and any potential adverse effects on the breastfed infant from midazolam HCl syrup or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to midazolam HCl syrup through breast milk should be monitored for sedation, poor feeding and poor weight gain. A lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk during treatment for a range of at least 4 to 8 hours after midazolam administration in order to minimize drug exposure to a breastfed infant.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

midazolam : 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. (2025 年 9 月現在)

小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 生後 6 ヶ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

米国添付文書及び英国 SPC の記載

| 出典 | 記載内容 |
|---|--|
| 米国の添付文書 (Midazolam HCl Syrup 2mg/mL CIV : Padagis US LLC, 2022 年 12 月) | PRECAUTIONS Pediatric Use Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as Midazolam Hydrochloride Syrup 2mg/mL, that either block NMDA receptors or potentiate the activity of GABA during the period of rapid brain growth or synaptogenesis, results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans. In primates, exposure to 3 hours of ketamine that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss, however, treatment regimens of 5 hours or longer of isoflurane increased neuronal cell loss. Data from isoflurane-treated rodents and ketamine-treated primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women, neonates, and young children who require procedures with the potential risks suggested by the nonclinical data. [See WARNINGS; Pediatric Neurotoxicity, PRECAUTIONS; Pregnancy, and Pediatric Use, and ANIMAL PHARMACOLOGY AND/OR TOXICOLOGY]. |
| 英国の SPC (Miprosed 5mg/mL Oral Solution : Thame Laboratories, 2024 年 10 月) | 4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use Paediatric patients aged less than 6 months Given the higher metabolite to parent drug ratio in younger children, a delayed respiratory depression as a result of high active metabolite concentrations in the children under 6 months age group cannot be excluded. Therefore, Midazolam Oral solution should not be used in children under 6 months of age. |

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
該当しない
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料
該当資料なし

