

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
ミダゾラム注射液

ドルミカム[®]注射液 10mg

Dormicum[®] Injection 10mg

®登録商標

剤形	注射液（アンプル：溶液）
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル（2mL）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：2005年 9月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更による） 販売開始年月日：1988年 7月25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/medicalstaffs

本 IF は 2023 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
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)14987211762107

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	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
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	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
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	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	4
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4
9. 溶出性	4
10. 容器・包装	4
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 効能又は効果に関連する注意	5
3. 用法及び用量	5
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	38
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 薬理作用	38
VII. 薬物動態に関する項目	45
1. 血中濃度の推移	45
2. 薬物速度論的パラメータ	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49
4. 吸収	50
5. 分布	50
6. 代謝	51
7. 排泄	52
8. トランスポーターに関する情報	53
9. 透析等による除去率	53
10. 特定の背景を有する患者	53
11. その他	54

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	54
1. 警告内容とその理由	54
2. 禁忌内容とその理由	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	56
7. 相互作用	60
8. 副作用	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
10. 過量投与	65
11. 適用上の注意	65
12. その他の注意	66
IX. 非臨床試験に関する項目	66
1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	67
X. 管理的事項に関する項目	68
1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
11. 再審査期間	70
12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	70
14. 保険給付上の注意	70
X I. 文献	70
1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	72
X II. 参考資料	76
1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	76
X III. 備考	80
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	80
2. その他の関連資料	80

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

ドルミカムの有効成分であるミダゾラムは、1975年アメリカで合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ドルミカムは塩酸水溶液にミダゾラムを溶解した水溶性注射剤であり、局所組織に及ぼす傷害作用が少ないことが、既存のベンゾジアゼピン系注射剤と異なっている。また、薬理作用はジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物と同様に、催眠、鎮静、抗不安効果などを有している。

本邦においては、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）が1988年3月に「麻酔前投薬」及び「全身麻酔の導入及び維持」を効能又は効果として承認を取得し、同年7月に「ドルミカム注」の販売名で発売した。

3,187例の使用成績調査を実施し、1994年6月に再審査申請を行った結果、1996年3月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2000年7月には「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能又は効果が追加適応で承認された。その後、厚生省（現 厚生労働省）薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売の取り扱いについて」（平成12年9月19日）に基づく販売名の変更承認を2005年9月に取得し、新販売名を「ドルミカム注射液 10mg」とした。

アステラス製薬株式会社では、国内外の臨床報告、外国における承認状況等の検討の結果、本邦における臨床現場の要望に応えるべく、承認事項一部変更承認申請（公知申請）を行い、2010年3月12日、小児における「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の用法及び用量が承認された。

その後、歯科・口腔外科領域においても、国内外の添付文書、ガイドライン、文献等を検討した結果、国内における歯科・口腔外科領域での適正使用を推進するため、承認事項一部変更承認申請（公知申請）を行い、2013年12月20日、成人における「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能又は効果及び本効能又は効果に対する用法及び用量が承認された。

なお、2019年4月1日付で丸石製薬株式会社が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的特性

(1) ドルミカム注射液 10mg は、以下の効能又は効果を有している。

- 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（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤（フルマゼニル）による拮抗が可能である¹⁾。
（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由、10. 過量投与」の項参照）

(3) 重大な副作用として、依存性、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、アナフィラキシーショック、心停止、心室頻拍、心室性頻脈、悪性症候群（Syndrome malin）が報告されている。
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 水溶性のベンゾジアゼピン系注射剤であり、投与時の痛みが軽減された製剤である²⁾。
（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 比較試験 全身麻酔の導入及び維持 ①」の項参照）
- (2) 誤投与防止のため、シリンジ等に貼付可能な副片付きラベルである。

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料（具体的名称）	無
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

（2023年2月21日時点）

2010年3月に、小児における「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」に対する用法及び用量が公知申請により承認された。

2013年12月に、成人における「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量が公知申請により承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない (RMP策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 ドルミカム注射液 10mg

(2) 洋名 Dormicum Injection 10mg

(3) 名称の由来 Dorm (ねむる) より命名

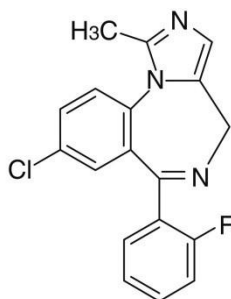
2. 一般名

(1) 和名 (命名法) ミダゾラム (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Midazolam (JAN)

(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: $C_{18}H_{13}ClFN_3$

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、記号番号: Ro 21-3981

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

該当資料なし

(3) 吸湿性

25°C相対湿度 75%及び 30°C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

該当資料なし

- (5) 酸塩基解離定数
pKa=5.88
- (6) 分配係数
p=1688 (オクタノール/pH7.4 リン酸塩緩衝液)
- (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	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、75%RH (遮光)	褐色瓶 (気密)	24ヵ月	外 観：変化なし 残存率：100.5% (HPLC)
苛酷試験	温度	40℃ (遮光)	褐色瓶 (気密)	6ヵ月	外 観：変化なし 残存率：99.7% (HPLC)
		50℃ (遮光)	褐色瓶 (気密)	3ヵ月	外 観：変化なし 残存率：99.5% (HPLC)
	湿度	25℃、75%RH (遮光)	褐色瓶 (開放)	3ヵ月	外 観：変化なし 残存率：100.4% (HPLC)
		30℃、90%RH (遮光)	褐色瓶 (開放)	3ヵ月	外 観：変化なし 残存率：99.9% (HPLC)
	光	室温、室内散乱光	無色瓶 (気密)	3ヵ月	外 観：変化なし 残存率：99.8% (HPLC)
		室温、太陽光線	無色瓶 (気密)	2ヵ月	外 観：帯微黄白色 残存率：100.0% (HPLC)

測定項目：性状、紫外及び赤外吸収スペクトル、融点、溶状、含量、乾燥重量 (加湿保存)、TLC/HPLC (3ロット平均)

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

注射剤 (無色アンプル：溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ドルミカム注射液 10mg
性状	無色澄明の液
pH	2.8~3.8
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体 (窒素置換等) の有無：あり

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	ドルミカム注射液 10mg
有効成分	1 アンプル (2mL) 中 ミダゾラム 10mg
添加剤	等張化剤、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
なし（異種スポット、異種ピークを認めなかった。）

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{*)}	25°C、75%RH	無色アンプル + 紙箱	60ヵ月	変化は認められなかった。
苛酷試験	温度 ^{**)} 40°C		3ヵ月	
	50°C			
苛酷試験	光 ^{***)} D65蛍光ランプ (1000lx)	無色アンプル	50日	性状は6日目より規格を逸脱する変化（ごくうすい黄色澄明の液）を認めた。また、20日目より不溶性異物を認めた。

*) 測定項目：性状、pH、含量、不溶性異物、不溶性微粒子

***) 測定項目：性状、pH、含量、浸透圧比、無菌試験

****) 測定項目：性状、pH、含量、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子

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）

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（チオペンタールナトリウム注射液等）、リドカイン注射液との配合は避けること。
（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

pH変動試験

	試料pH	最終pH	移動指数	変化所見
0.1mol/L HCl 10.0mL	3.44	1.29	2.15	—
0.1mol/L NaOH 0.13mL		4.72	1.28	白濁

その他、他剤との配合変化については、「丸石製薬株式会社医療関係者向けウェブサイト <https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs>」をご参照いただくか、表紙の問い合わせ窓口までご連絡ください。

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

輸液容器・輸液セットの使用時に本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。
（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 包装

2mL×10 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○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

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

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

5.1 目標とする鎮静レベルは、呼びかけに応答できる程度とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈麻酔前投薬〉

通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児にはミダゾラム 0.08～0.15mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1 分以上の時間をかけて）注射する。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

導入

通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05～0.20mg/kg を少なくとも 2～3 分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。

維持

通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される）

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は 25% の範囲内とする）

通常、修正在胎 45 週未満（在胎週数＋出生後週数）の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1～2mg をできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5mg までとする。

なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈麻酔前投薬〉

成人：「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

小児：公知申請により承認（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

〈全身麻酔の導入及び維持〉

成人：「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

成人：「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

小児：公知申請により承認（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

成人：公知申請により承認（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」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

〈効能共通〉

7.1 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、目標鎮静レベル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、高齢者、衰弱患者、心不全患者、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。[8.1、9.1.2、9.1.4、9.8.1、9.8.2、10.2 参照]

7.2 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[1.1 参照]

7.3 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

7.4 導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。成人の術後患者における二重盲検比較試験において、0.03mg/kg 又は 0.06mg/kg の単回静脈内投与により、10 分後にはそれぞれ 8% 又は 27% が過度の鎮静状態（Ramsay の鎮静レベル 6（反応なし））に導入された。[1.1 参照]

7.5 導入：導入時の用法・用量が設定されている修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児における初回投与及び追加投与の総量は 0.60mg/kg までを目安とすること。

7.6 維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。

7.7 全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。

7.8 本剤を長期間（100 時間を超える）にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。効果が減弱するとの報告がある。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

7.9 目標とする鎮静レベル（呼びかけに応答できる程度）に達するまで、患者の鎮静状態を観察しながら緩徐に投与すること。低体重の患者では、過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）にならないよう投与量に注意すること。

7.10 目標とする鎮静レベルに達した後の追加投与については、更なる鎮静が明らかに必要な場合にのみ、患者の状態を考慮して、必要最小量を投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈麻酔前投薬〉

成人：該当資料なし

小児：該当しない

（本剤は公知申請により、小児における「麻酔前投薬」の効能又は効果、用法及び用量を取得した医薬品である。）

〈全身麻酔の導入及び維持〉

成人：該当資料なし

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

成人：該当資料なし

小児：該当しない

（本剤は公知申請により、小児における「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能又は

効果、用法及び用量を取得した医薬品である。)

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

成人：該当しない

(本剤は公知申請により、成人における「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量を取得した医薬品である。)

〈参考〉

〈麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持〉

臨床試験一覧

試験区分	試験デザイン	試験の概要	対象	症例数		文献 No.
				麻酔前	導入維持	
第Ⅰ相 臨床薬理試験	非盲検 単回投与 4期クロスオーバー	単回静脈内投与(0.1、0.2、0.3mg/kg)、単回筋肉内投与(0.2mg/kg)の安全性及び薬物動態の検討	日本人健康成人男子	臨床薬理試験 6		3)
一般臨床試験	多施設オープン 用量反応探索試験	麻酔前投薬としての筋肉内投与、麻酔導入薬としての静脈内投与の有効性及び安全性の検討	日本人手術患者	64 ^{注1)}	64 ^{注1)}	4)
一般臨床試験	多施設オープン 用量反応探索試験 2×2 要因	麻酔前投薬としての局所耐容性及び有効性の検討 麻酔前投薬としてのミダゾラム投与有無別、同一麻酔前投薬下での初回投与量別での麻酔導入・維持薬としての有効性及び安全性の比較検討	日本人開腹手術患者	38 ^{注2)}	74	5)
第Ⅱ相 一般臨床試験	多施設オープン 用量反応探索試験 3群	麻酔導入・維持薬として NLA 変法麻酔と併用する際の至適用量及び安全性の検討	日本人手術患者	—	251	6)
一般臨床試験	オープン 3群	拮抗性鎮痛薬(ペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノール)との組み合わせ別での麻酔導入・維持薬としての有効性及び安全性の検討	日本人手術患者	—	168	7)
比較試験	多施設 無作為化 二重盲検群間比較 実薬対照	塩酸ヒドロキシジンを対象とした麻酔前投与薬としての有効性及び安全性の比較検討	日本人開腹手術患者	60 ^{注3)}	—	8)
第Ⅲ相 比較試験	多施設 無作為化 二重盲検群間比較 実薬対照	ジアゼパムを対象とした NLA 変法における麻酔導入薬としての有効性及び安全性の比較検討	日本人手術患者	—	118 ^{注3)}	2)

注 1) 同一症例

注 2) 対象患者 74 例のうち、麻酔前投薬を行った症例

注 3) ミダゾラム投与症例

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

臨床試験一覧

試験区分	試験デザイン	試験の概要	対象	症例数		文献 No.
				導入期	維持期	
初期第Ⅱ相 試験	多施設オープン 用量反応探索試験 用量漸増法	鎮静導入期における至適 用量・投与方法の検討及び 持続投与による鎮静作用 の評価	日本人 ICU、CCU患者	56 ^{注)}	56 ^{注)}	9)
後期第Ⅱ相 用量設定試験	多施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4群	鎮静導入期における単回 静脈内投与時の至適用量 及び有効性・安全性の検討	日本人 ICU患者	95	—	10)
後期第Ⅱ相 用量設定試験	多施設 非盲検 非対照	鎮静維持期における持続 静脈内投与時の至適投与 速度及び安全性の検討	ミダゾラムに より鎮静導入 された日本人 ICU患者	—	95	11)
第Ⅱ相 使用経験試験	非盲検 プロスペクティブ	持続的な鎮静を必要とす る ICU 患者における有効 性及び安全性の検討 薬物動態の検討 (ポピュレ ーション解析)	日本人 ICU患者	14 ^{注)}	14 ^{注)}	12)
第Ⅱ相 使用経験試験	非盲検 プロスペクティブ	持続的な鎮静を必要とす る ICU 患者における有効 性及び安全性の検討 薬物動態の検討 (ポピュレ ーション解析)	日本人 ICU患者	9 ^{注)}	9 ^{注)}	13)

注) 同一症例

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 6 例を対象に、ミダゾラム 0.2mg/kg を筋肉内及び 0.1、0.2、0.3mg/kg を静脈内に単回投与した (投与量は欧米での臨床試験成績を参考に設定した)。

0.1mg/kg 静脈内投与で完全に入眠しなかった例が 1 例認められた以外、入眠は速やかであった。

また、前向き健忘効果が認められた。注射部位の疼痛、発赤などの刺激性は認められず、健康成人男子における安全性が確認された³⁾。

[花岡一雄ほか：臨床薬理 1983;14(4):573.]

注) 本剤の麻酔前投薬 (筋肉内注射) において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08~0.10mg/kg を手術前 30 分~1 時間に筋肉内に注射する。」である。

(3) 用量反応探索試験

〈麻酔前投薬、麻酔導入・維持〉

①手術患者 64 例を対象に、ミダゾラムを麻酔前投薬として術前 1 時間に 5mg 筋肉内投与及び麻酔導入薬として 0.1mg/kg 静脈内投与した。前投薬として 5mg 筋肉内投与は満足すべき催眠・鎮静状態をつくり出し、かつ優れた局所耐容性を示した。導入薬としての 0.1mg/kg 静脈内投与はほぼ満足すべき効果を得たが、量的にはやや不足みであった⁴⁾。

試験デザイン	用量反応探索試験
対 象	手術患者 64 例
主な登録基準	ASA I ~ II の患者 年齢は 15~75 歳 体重は 40~80kg
主な除外基準	激痛のある患者 重篤な心、肝、腎障害のある患者 急性狭隅角緑内障のある患者 呼吸器疾患のため肺機能の低下している患者 重症筋無力症の患者 精神病あるいは極度にうつ状態の患者 妊娠又は妊娠の可能性のある患者及び授乳婦 中枢神経用剤の常用者 薬物乱用癖のある患者あるいはアルコール中毒者 薬物依存性の既往のある患者 ベンゾジアゼピン系薬剤に敏感な患者 医師が不適と認めた患者
試験方法	●麻酔前投薬として 術前 1 時間にミダゾラム 5mg 及び硫酸アトロピン 0.5mg を筋肉内投与 ●麻酔導入薬として ミダゾラム 0.1mg/kg を静脈内投与、十分な導入効果が得られない場合はミダゾラム 0.05mg/kg を適宜追加投与。術中は原則として追加投与しない
評価項目	●麻酔前投薬として 局所耐容性、催眠・鎮静効果、健忘効果、副作用、有用性 ●麻酔導入薬として 入眠までの時間、導入状態、局所耐容性、覚醒までの時間、副作用、有用性

[試験結果]

i) 麻酔前投薬として

a) 局所耐容性

	なし	あり
注射時の痛み	45/64 (70.3%)	19/64 (29.7%)
注射部位の硬結	62/64 (96.9%)	2/64 (3.1%)
注射部位の発赤	64/64 (100%)	0

b) 催眠・鎮静効果

催眠効果	放っておくと眠っている	6/64 (9.4%)
	起きているが眠そうである	31/64 (48.4%)
	眠そうではない	26/64 (40.6%)
	緊張ないし興奮している	1/64 (1.6%)
鎮静効果	理想的	18/64 (28.1%)
	中等度	41/64 (64.1%)
	普通	5/64 (7.8%)
	不良	0

c) 健忘効果

	はい	いいえ
病室から手術室に移動したのを覚えていますか	42/64 (65.6%)	22/64 (34.4%)
手術室で手術台にのったのを覚えていますか	33/64 (51.6%)	31/64 (48.4%)
麻酔を始めたときを覚えていますか	13/64 (20.3%)	51/64 (79.7%)

d) 有用性

極めて有用	11/64 (17.2%)
かなり有用	39/64 (60.9%)
やや有用	11/64 (17.2%)
有用とは思われない	3/64 (4.7%)
好ましくない	0

e) 副作用

認められなかった。

ii) 麻酔導入薬として

a) 入眠までの時間 (呼名反応消失までの時間)

呼名反応	1回投与例 (n=29)	追加投与例 (n=35)	計 (n=64)
消失なし	0	8	8/64 (12.5%)
消失あり	29	27	56/64 (87.5%)
平均値±S.D. (秒)	83.8±32.8	180.4±60.4	130.4±68.1

b) 導入状態

		1回投与例 (n=29)	追加投与例 (n=35)	計 (n=64)
円滑さ	円滑	26	7	33/64 (51.6%)
	普通	3	26	29/64 (45.3%)
	混乱	0	2	2/64 (3.1%)
深度	十分	20	0	20/64 (31.3%)
	普通	9	17	26/64 (40.6%)
	不十分	0	18	18/64 (28.1%)

c) 局所耐容性

	あり	なし
血管痛	0	64/64 (100%)
静脈炎	0	64/64 (100%)

d) 覚醒までの時間

平均 6.2±4.5 分

e) 有用性

極めて有用	20/64 (31.3%)
かなり有用	28/64 (43.8%)
やや有用	13/64 (20.3%)
有用とは思われない	3/64 (4.7%)
好ましくない	0

f) 副作用

シャックリが1例(1.6%)にみられたが、すぐに消失した。

[百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(2):281.]

注) 本剤の麻酔前投薬(筋肉内注射)において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08~0.10mg/kg を手術前 30分~1時間に筋肉内に注射する。」であり、全身麻酔の導入及び維持において承認されている用法・用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15~0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分間以上の時間をかけて)注射する。」である。

②全身麻酔により開腹手術を施行した74例を対象に、麻酔前投薬を硫酸アトロピン0.5mgのみ筋肉内投与群と硫酸アトロピン0.5mg+ミダゾラム0.1mg/kg 筋肉内投与群の2群に分け、さらに同一投薬群で麻酔導入時ミダゾラム投与量を0.15mg/kgと0.2mg/kgの2用量に分けて検討した。

その結果、麻酔前投薬として硫酸アトロピン0.5mg+ミダゾラム0.1mg/kgを筋肉内投与した38例において、満足すべき催眠・鎮静状態が得られ、かつ優れた局所耐容性、高度の前向き健忘が認められた。また、ミダゾラム併用群の方が、導入において、入眠までの時間及び導入状態が有意に優れていた。

同一麻酔前投薬下での導入時初回投与量別の比較では、ミダゾラム0.2mg/kg群の方が0.15mg/kg群より、硫酸アトロピン単独投与群下における入眠までの時間、ミダゾラム併用群下における導入状態(円滑さ)が有意に優れていた。

よって、麻酔前投薬として本剤を投与し、かつ導入薬として初回量0.15mg/kg以上の投与がより導入を円滑に行えるものと考えた⁵⁾。

試験デザイン	用量反応探索試験
対 象	全身麻酔による開腹手術患者 74 例
主な登録基準	ASA I ~ II の患者 年齢は 15~75 歳 体重は 40~80kg
主な除外基準	激痛のある患者 重篤な心、肝、腎障害のある患者 呼吸器疾患のため肺機能の低下している患者 急性狭隅角緑内障のある患者 重症筋無力症の患者 精神病患者あるいは極度にうつ状態の患者 妊婦又は妊娠の可能性のある患者及び授乳婦 中枢神経用剤の常用者、薬物乱用癖のある患者あるいはアルコール中毒者 薬物依存性の既往のある患者 ベンゾジアゼピン系薬剤に敏感な患者 医師が不適と認めた患者
試験方法	●麻酔前投薬として 術前 1 時間に硫酸アトロピン 0.5mg のみ又は硫酸アトロピン 0.5mg+ミダゾラム 0.1mg/kg を筋肉内投与 ●麻酔導入薬として ミダゾラム 0.15mg/kg 又は 0.2mg/kg を静脈内投与。術中は必要に応じて追加投与可
評価項目	●麻酔前投薬として 局所耐容性、催眠・鎮静効果、健忘効果、副作用、有用性 ●麻酔導入薬として 呼名反応消失の有無、呼名反応消失までの時間、導入状態、覚醒までの時間、局所耐容性、副作用、有用性

[試験結果]

	I 群 (n=18)	II 群 (n=18)	III 群 (n=18)	IV 群 (n=20)
麻酔前投薬	硫酸アトロピン0.5mg i.m.		硫酸アトロピン0.5mg i.m. + ミダゾラム0.1mg/kg i.m.	
麻酔導入薬	ミダゾラム 0.15mg/kg i.v.	ミダゾラム 0.2mg/kg i.v.	ミダゾラム 0.15mg/kg i.v.	ミダゾラム 0.2mg/kg i.v.

i) 麻酔前投薬として

a) 局所耐容性

	なし	あり
注射中の痛み	31/38 (82%)	7/38 (18%)
注射後の痛み	38/38 (100%)	0
注射部位の硬結	38/38 (100%)	0
注射部位の発赤	38/38 (100%)	0

b) 催眠・鎮静効果

催眠効果	放っておくと眠っている	7/38 (18%)
	起きているが眠そうである	18/38 (47%)
	眠そうでない	13/38 (34%)
	緊張ないし興奮している	0
鎮静効果	理想的	21/38 (55%)
	中等度	15/38 (39%)
	普通	2/38 (5%)
	不良	0

c) 健忘効果

	はい	いいえ
病室から手術室に移動したのを覚えていますか	18/38 (47%)	20/38 (53%)
手術室で手術台にのったのを覚えていますか	5/38 (13%)	33/38 (87%)
手術台で何か覚えていることがありますか	4/38 (11%)	34/38 (89%)

d) 有用性

極めて有用	23/38 (61%)
かなり有用	15/38 (39%)
やや有用	0
有用と思われない	0
好ましくない	0

e) 副作用

認められなかった。

ii) 麻酔導入薬として

a) 呼名反応消失の有無

	I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
消失なし	3/18 (17%)	1/18 (6%)	1/18 (6%)	1/20 (5%)	N.S.
消失あり (初回投与)	13/18 (72%)	16/18 (89%)	14/18 (78%)	19/20 (95%)	
消失あり (追加投与2回目)	2/18 (11%)	1/18 (6%)	3/18 (17%)	0	

b) 呼名反応消失 (入眠) までの時間

	I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
平均値±S.D. (秒)	149.7± 75.0	95.0± 35.0	114.4± 80.5	75.5± 39.4	I 群<II 群* I 群<IV 群* (I 群+II 群) < (III 群+IV 群) **

** : p<0.05, ** : p<0.01 (U 検定)

c) 導入状態

		I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
円滑さ	円滑	6/18 (33%)	7/18 (39%)	10/18 (56%)	17/20 (85%)	I 群<IV 群**
	普通	11/18 (61%)	11/18 (61%)	8/18 (44%)	3/20 (15%)	II 群<IV 群**
	混乱	1/18 (6%)	0	0	0	III 群<IV 群** (I 群+II 群) < (III 群+IV 群) **
深度	十分	4/18 (22%)	5/18 (28%)	6/18 (33%)	14/20 (70%)	I 群<IV 群**
	普通	8/18 (44%)	10/18 (56%)	10/18 (56%)	4/20 (20%)	II 群<IV 群*
	不十分	6/18 (33%)	3/18 (17%)	2/18 (11%)	2/20 (10%)	(I 群+II 群) < (III 群+IV 群) *

* : p<0.05, ** : p<0.01 (U 検定)

d) 覚醒までの時間

	I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
平均値±S.D. (分)	6.0±3.6	5.4±3.7	6.9±6.6	7.3±4.6	N.S.

e) 局所耐容性

		I 群	II 群	III 群	IV 群
血管痛	なし	18/18 (100%)	18/18 (100%)	18/18 (100%)	20/20 (100%)
	あり	0	0	0	0
静脈炎	なし	18/18 (100%)	18/18 (100%)	18/18 (100%)	20/20 (100%)
	あり	0	0	0	0

f) 有用性

麻酔導入薬として	I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
極めて有用	3/18 (17%)	3/18 (17%)	4/18 (22%)	13/20 (65%)	I 群<IV群*** II 群<IV群*** III 群<IV群**
かなり有用	8/18 (44%)	9/18 (50%)	13/18 (72%)	7/20 (35%)	
やや有用	1/18 (6%)	6/18 (33%)	1/18 (6%)	0	
有用と思われない	6/18 (33%)	0	0	0	
好ましくない	0	0	0	0	

** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (U 検定)

麻酔維持薬として	I 群	II 群	III 群	IV 群	検定
極めて有用	6/18 (33%)	7/18 (39%)	6/18 (33%)	12/20 (60%)	I 群<IV群*
かなり有用	7/18 (39%)	7/18 (39%)	10/18 (56%)	7/20 (35%)	
やや有用	3/18 (17%)	3/18 (17%)	2/18 (11%)	1/20 (5%)	
有用と思われない	2/18 (11%)	1/18 (6%)	0	0	
好ましくない	0	0	0	0	

* : $p < 0.05$ (U 検定)

g) 副作用

副作用は 12.2% (9 件/74 例) に認められ、その内訳は、じん麻疹 1 件 (I 群)、体動 2 件 (I 群 : 1 件、II 群 : 1 件)、シャククリ 1 件 (I 群)、咳 3 件 (I 群 : 1 件、II 群 : 2 件)、呼吸抑制 2 件 (II 群 : 1 件、IV 群 : 1 件) であった。いずれもミダゾラムとの因果関係は明らかではなく、一過性であった。

[百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(3):407.]

- ③全身麻酔により手術を施行した 251 例を対象に、麻酔前投薬として硫酸アトロピン 0.5mg 及び塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg を筋肉内投与したのち、麻酔導入薬として導入期はミダゾラムを初回投与量 0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg の 3 用量に分けて静脈内投与した。さらに、維持期は必要に応じてミダゾラム 0.1mg/kg を初回投与 1 時間後、2 時間後、3 時間後の 3 群に分けて追加投与した。
- その結果、麻酔導入薬としてミダゾラム 0.1mg/kg では十分な入眠効果が得られず、導入期のバルビツレート使用率も約 70%と高かった。0.2mg/kg では半数以上が入眠し、麻酔導入の円滑さについても、0.1mg/kg、0.3mg/kg に比べて円滑さを欠くものが少なく、ほぼ満足のいく麻酔効果が得られた。臨床的に問題となる副作用もみられなかった。よって、本剤を NLA 変法に応用する場合、麻酔導入薬として初回量 0.2mg/kg が至適用量と考えた⁶⁾。

試験デザイン	用量反応探索試験
対 象	全身麻酔による手術患者 251 例
主な登録基準	ASA I ~ II の患者 年齢は 20~60 歳 体重は 45~75kg
主な除外基準	重篤な腎及び肝機能障害のある患者 薬物アレルギー、又は既往のある患者 麻薬依存患者 トランキライザー、催眠薬及び鎮痛薬を常用している患者 慢性及び急性アルコール中毒患者とその可能性のある患者 心機能障害のある患者 呼吸障害のある患者 妊娠中又は授乳期の女性 高血圧患者（収縮期圧 160mmHg 以上、また拡張期圧 90mmHg 以上の患者、降圧薬などでコントロールされている患者は除外対象としない） 医師が不適と認めた患者
試 験 方 法	●麻酔前投薬として 硫酸アトロピン 0.5mg 及び塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg を筋肉内投与 ●麻酔導入薬として [導入期] ミダゾラム 0.1mg/kg、0.2mg/kg 又は 0.3mg/kg を静脈内投与 入眠効果不十分な場合はバルビツレートを適量静脈内投与 ミダゾラム投与 3 分後又はバルビツレート投与直後にペンタゾシン 1mg/kg を静脈内投与 [維持期] 笑気-酸素、筋弛緩薬投与 必要に応じてミダゾラム 0.1mg/kg を初回投与 1 時間後、2 時間後又は 3 時間後に追加投与 ペンタゾシンは適宜 0.5mg/kg 投与
評 価 項 目	有効性、安全性、有用性、用量評価

[試験結果]

麻酔導入薬として

	A群 (n=81)	B群 (n=89)	C群 (n=81)
初回投与 (導入期)	ミダゾラム 0.1mg/kg i.v.	ミダゾラム 0.2mg/kg i.v.	ミダゾラム 0.3mg/kg i.v.
追加投与 (維持期)	初回投与1時間後 ミダゾラム 0.1mg/kg i.v.	初回投与2時間後 ミダゾラム 0.1mg/kg i.v.	初回投与3時間後 ミダゾラム 0.1mg/kg i.v.

i) 導入状態

		A群 (n=81)	B群 (n=89)	C群 (n=81)	検定	
バルビツレート 使用例		55/81 (68%)	42/89 (47%)	22/81 (27%)	A群 : B群** A群 : C群*** B群 : C群**	χ^2 検定
しょう毛 反射消失	あり	45/81 (56%)	70/89 (79%)	77/81 (95%)	A群 : B群** A群 : C群*** B群 : C群**	χ^2 検定
	平均値± S.D. (秒)	80.1±56.8	71.8±50.4	72.1±49.6	N.S.	U検定
円滑さ	円滑	30/81 (37%)	40/89 (45%)	42/81 (52%)	N.S.	U検定
	普通	45/81 (56%)	46/89 (52%)	32/81 (40%)		
	混乱	6/81 (7%)	3/89 (3%)	7/81 (9%)		
深度	十分	12/81 (15%)	23/89 (26%)	35/81 (43%)	A群<B群** A群<C群*** B群<C群*	U検定
	普通	30/81 (37%)	45/89 (51%)	35/81 (43%)		
	不十分	39/81 (48%)	21/89 (24%)	11/81 (14%)		
局所 耐容性	血管痛 なし	81/81 (100%)	88/89 (99%)	79/81 (98%)	N.S.	χ^2 検定
	静脈炎 なし	81/81 (100%)	86/89 (97%)	80/81 (99%)	N.S.	χ^2 検定
呼吸抑制なし		43/81 (53%)	35/89 (39%)	35/81 (43%)	N.S.	χ^2 検定

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

ii) 維持状態

		A群 (n=81)	B群 (n=89)	C群 (n=81)	検定	
ペンタゾシ ン量	平均値± S.D. (mg)	75.2±28.1	78.8±35.2	82.0±34.3	N.S.	U検定
筋弛緩薬 使用	あり	74/81 (91%)	83/89 (93%)	72/81 (89%)	N.S.	χ^2 検定
	なし	7/81 (9%)	6/89 (7%)	9/81 (11%)		
麻酔法の 変更	あり	10/81 (12%)	8/89 (9%)	7/81 (9%)	N.S.	χ^2 検定
	なし	71/81 (88%)	81/89 (91%)	74/81 (91%)		

iii) 術後の経過

		A群 (n=81)	B群 (n=89)	C群 (n=81)	検定	
覚醒	早い	48/81 (59%)	43/89 (48%)	35/81 (43%)	N.S.	U検定
	普通	21/81 (26%)	29/89 (33%)	35/81 (43%)		
	遅い	12/81 (15%)	17/89 (19%)	11/81 (14%)		
自発呼吸 開始	早い	49/81 (60%)	41/89 (46%)	39/81 (48%)	N.S.	U検定
	普通	25/81 (31%)	41/89 (46%)	34/81 (42%)		
	遅い	7/81 (9%)	6/89 (7%)	7/81 (9%)		
	不明	0	1/89 (1%)	1/81 (1%)		
健忘効果	なし	29/81 (36%)	28/89 (31%)	24/81 (30%)	N.S.	χ^2 検定
	あり (前方性)	47/81 (58%)	48/89 (54%)	43/81 (53%)		
	あり (後方性)	0	0	1/81 (1%)		
	あり (前方性+後方性)	0	5/89 (6%)	3/81 (4%)		
	不明	5/81 (6%)	7/89 (8%)	10/81 (12%)		

iv) 副作用

悪心、嘔吐、発汗の発現率が約 10%、その他の副作用は 4%以下であった。
大部分は術後にみられたもので、ミダゾラムと関連があると断定されたものはなかった。

v) 総合評価

		A 群 (n=81)	B 群 (n=89)	C 群 (n=81)	検定	
有効性	有効率	58/81 (72%)	77/89 (87%)	65/81 (80%)	A 群<B 群*	χ^2 検定
					A 群<B 群**	U 検定
					A 群<C 群*	
安全性	安全率	73/81 (90%)	83/89 (93%)	76/81 (94%)	N.S.	
有用性	有用率	45/81 (56%)	67/89 (75%)	60/81 (74%)	A 群<B 群*	χ^2 検定
					A 群<C 群*	U 検定
					A 群<B 群**	
					A 群<C 群**	
用量評価	適当率	41/81 (51%)	68/89 (76%)	62/81 (77%)	A 群:B 群***	χ^2 検定
					A 群:C 群***	

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

[花岡一雄ほか：日本臨床麻酔学会誌 1985;5(3):333.]

注) 本剤の全身麻酔の導入及び維持において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15~0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に (1 分間以上の時間をかけて) 注射する。」である。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

術後、人工呼吸管理下で持続的な鎮静を必要とする ICU・CCU 入室患者 56 例を対象に、導入期は鎮静レベルが SS-2、3 に達した後、ミダゾラム 1.5mg を単回静脈内投与した。目標鎮静レベル (SS-4) に達するまで、15 分毎に 1.0mg、1.0mg、1.5mg の順に追加単回静脈内投与し、目標鎮静レベルに達した場合は持続投与に移行した。維持期の持続静脈内投与は 1.5mg/h/body から開始し、投与速度を 1.5~15.0mg/h/body で調整した。その結果、82.1% (46/56 例) の患者が鎮静維持期の 90%以上を鎮静レベル SS-4 に保たれていた。鎮静度については、92.9% (52/56 例) に良好な鎮静が得られた。概括安全度評価で「安全」とされたのは 69.6% (39/56 例)、「有用」以上の有用率は 89.3% (50/56 例) であった。

よって、人工呼吸管理下では、本剤 1.5~15.0mg/h/body の持続静脈内投与により適切な鎮静が比較的容易かつ安全に得られる⁹⁾。

試験デザイン	用量反応探索試験
対象	人工呼吸管理下で持続的な鎮静を必要とする ICU・CCU 入室患者 56 例
主な登録基準	鎮静レベルが SS-2、3 (Ramsey 鎮静スコア) の患者 年齢は 20~74 歳 体重は 40~80kg
試験方法	●集中治療における人工呼吸中の鎮静薬として [導入期] 鎮静レベルが SS-2、3 (Ramsay 鎮静スコア) に達したのち、ミダゾラム 1.5mg を単回静脈内投与。15 分毎に鎮静レベルを観察し、鎮静レベルが目標鎮静レベル (SS-4) に達した場合は持続投与に移行、到達しなかった場合は目標鎮静レベルに達するまで、1.0mg、1.0mg、1.5mg の順に追加単回静脈内投与。総投与量が 5.0mg に達しても目標鎮静レベルに達していない場合は、5.0mg/h/body より持続投与を開始 [維持期] 持続静脈内投与は 1.5mg/h/body から開始、投与速度を 1.5~15.0mg/h/body で調節。投与期間は原則として 6 時間以上 96 時間以内
評価項目	鎮静維持期の鎮静スコア SS-4 の割合、鎮静度、概括安全度、有用度

[試験結果]

集中治療における人工呼吸の鎮静薬として

i) 鎮静維持期の鎮静スコア SS-4 の割合

鎮静スコアの割合	例数	平均値±S.D. (%)
100%	27	92.5±17.0
90%以上100%未満	19	
80%以上90%未満	4	
70%以上80%未満	1	
60%以上70%未満	1	
50%以上60%未満	1	
50%未満	3	

ii) 鎮静度

過鎮静	0
鎮静良好	52/56 (92.9%)
鎮静不良	4/56 (7.1%)
鎮静良好 95%CI ^{注)}	84.7~98.1%

注) 逆正弦変換法

iii) 概括安全度

安全	39/56 (69.6%)
ほぼ安全	17/56 (30.4%)
安全性にやや問題あり	0
安全性に問題あり	0
安全率 95%CI ^{注)}	57.1~80.9%

注) 逆正弦変換法

iv) 有用度

極めて有用	21/56 (37.5%)
有用	29/56 (51.8%)
やや有用	2/56 (3.6%)
有用とはいえない	4/56 (7.1%)
有害	0
有用率 (「有用」以上)	89.3%
有用率 95%CI ^{注)}	79.9~96.0%

注) 逆正弦変換法

[花岡一雄ほか：ICUとCCU 1999;23(9):689.]

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

①ICU患者95例を対象に、ミダゾラム 0.015mg/kg、0.03mg/kg、0.06mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与して鎮静導入した。

その結果、投与10分後に目標鎮静レベル(SS-4)あるいはそれ以上の鎮静レベルに達した患者の割合は、プラセボ群、ミダゾラム 0.015mg/kg 群、0.03mg/kg 群、0.06mg/kg 群でそれぞれ、4.3% (1/23 例)、14.3% (3/21 例)、52.0% (13/25 例)、90.9% (20/22 例) であり、用量依存性を示した。よって、鎮静導入期において、均一な鎮静効果を安全に得るための初期用量は、0.03~0.06mg/kg が適量と考えられた。

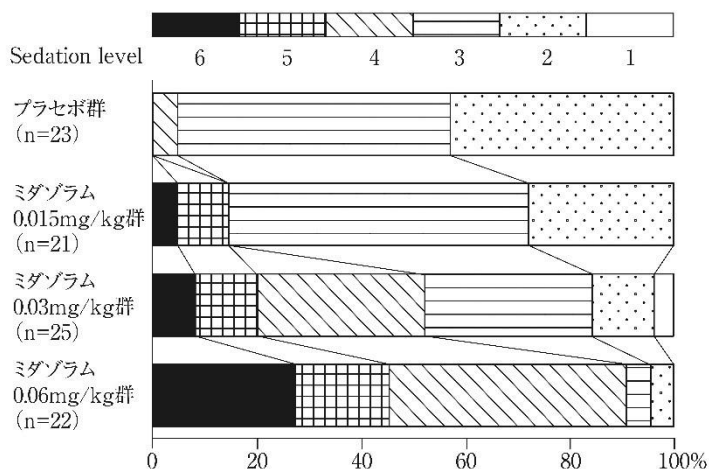
血行動態への影響をみると、ミダゾラム 0.03mg/kg 群及び 0.06mg/kg 群は、プラセボ群及びミダゾラム 0.015mg/kg 群に比べて低血圧状態になる患者の割合が高かったが、収縮期血圧が20%よりも大きく低下した症例は少なく、通常のICUにおける処置でこれらは回復した^{10,14)}。

目的：鎮静導入期におけるミダゾラム単回静脈内投与時の至適用量及び有効性・安全性を検証する。

試験デザイン	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
対 象	日本人ICU患者95例
主な登録基準	ASA I～Ⅲの手術患者 年齢は20～74歳 術後に人工呼吸器管理を必要とする患者（鎮静レベル2又は3、疼痛レベル4）
主な除外基準	ベンゾジアゼピン系薬剤にアレルギー既往のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 重症筋無力症の患者 急性狭隅角緑内障の患者 重篤な肝・腎機能障害のある患者 術前又は術中に他のベンゾジアゼピン系薬剤を使用する患者
試験方法	鎮静導入期にミダゾラム0.015mg/kg、0.03mg/kg、0.06mg/kg又はプラセボを単回静脈内投与 追加投与として、モルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィン、硬膜外麻酔は使用可
主な評価項目	投与10分後の鎮静レベル（SS-4：Ramsayスコア）への到達度、血行動態、副作用等

〔試験結果〕

i) 鎮静レベルへの到達度（SS-4以上：Ramsayスコア）



	プラセボ群 (n=23)	ミダゾラム 0.015mg/kg群 (n=21)	ミダゾラム 0.03mg/kg群 (n=25)	ミダゾラム 0.06mg/kg群 (n=22)
硬膜外麻酔併用なし	1/7 (14.3%)	1/5 (20.0%)	2/6 (33.3%)	3/4 (75%)
硬膜外麻酔併用	0/16 (0%)	2/16 (12.5%)	11/19 (57.9%)	17/18 (94.4%)
全身性鎮痛剤併用なし	0/1 (0%)	0/0 (0%)	1/3 (33.3%)	3/3 (100%)
全身性鎮痛剤併用	1/22 (4.5%)	3/21 (14.3%)	12/22 (54.6%)	17/19 (89.5%)

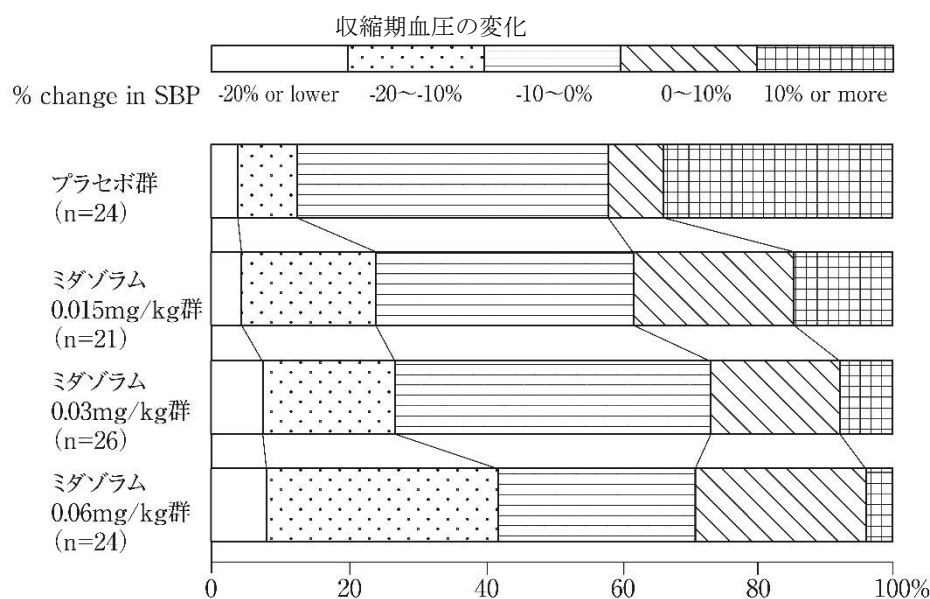
例数/対象例数 (%)

ii) 血行動態

バイタルサインの平均変化値

	プラセボ群 (n=24)	ミダゾラム 0.015mg/kg群 (n=21)	ミダゾラム 0.03mg/kg群 (n=26)	ミダゾラム 0.06mg/kg群 (n=24)
収縮期血圧 (mmHg) 注1)	3.1±3.7	-5.5±3.9	-7.2±3.5	-12.9±3.7
拡張期血圧 (mmHg) 注1)	-0.9±1.9	-2.4±2.1	-4.4±1.9	-3.5±1.9
心拍数 (拍/分) 注1)	6.5±2.6	3.0±2.8	-0.7±2.5	3.0±2.6
呼吸数 (回/分) 注2)	1.1 (-4~13)	-1.1 (-8~4)	-0.2 (-7~8)	-2.1 (-13~7)
体温 (°C) 注2)	0.27(-0.2~1.9)	0.19 (0~1.9)	0.17(-0.5~2.0)	-0.18 (-0.4~0.6)

注1) 平均値±S.E. (least square, ANCOVA) 注2) 平均値 (範囲)



iii) 副作用

いずれの投与群でも 1~2 例に収縮期血圧の 20%以上減少が認められたが、その他の副作用はみられなかった。

[Hanaoka, K., et al. : Crit Care Med 2002;30(6):1256.]

[丸石製薬株式会社 社内資料 (後期第Ⅱ相用量設定試験 (集中治療における人工呼吸中の鎮静))]
 注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」である。

②ミダゾラムにより鎮静導入された ICU 患者 95 例を対象に、ミダゾラム 0.03mg/kg/h を持続静脈内投与し、最小有効量で目標鎮静レベル (SS-4) を維持すべく 0.015～0.3mg/kg/h の範囲内で投与速度を調節した。
 その結果、目標鎮静レベル (SS-4) を 70%以上の時間割合で維持できたのは 86.3% (69/80 例) であった。人工呼吸器の耐容性及び体動についても、90%以上の時間割合で管理できたのはそれぞれ 98.8% (79/80 例) 及び 76.3% (61/80 例) であった。
 ミダゾラム持続投与速度の範囲は 0.005～0.27mg/kg/h、93.8% (75/80 例) の患者は 0.18mg/kg/h 以下で目標鎮静レベルが維持された。頻用される投与速度は 0.03～0.06mg/kg/h であった。
 よって、鎮静維持期において、ミダゾラムは 0.03～0.06mg/kg/h の持続静脈内投与で目標鎮静レベルを維持できた。
 安全性について懸念される有害事象は血圧低下であるが、临床上大きな問題とはならないと考えられた¹¹⁾。

目的：鎮静維持期におけるミダゾラム持続静脈内投与時の至適投与速度及び安全性を検証する。

試験デザイン	多施設非盲検非対照試験
対 象	ミダゾラムにより鎮静導入された日本人 ICU 患者 95 例
主な登録基準	ASA I～Ⅲの手術患者 年齢は 20～74 歳 術後に人工呼吸器管理を必要とする患者
主な除外基準	ベンゾジアゼピン系薬剤にアレルギー既往のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 重症筋無力症 急性狭隅角緑内障の患者 重篤な肝・腎機能障害のある患者 術前又は術中に他のベンゾジアゼピン系薬剤を使用する患者
試 験 方 法	維持期にミダゾラム 0.03mg/kg/h を持続静脈内投与。目標鎮静レベル (SS-4) を最小有効量で維持するため、休業もしくは 0.015～0.3mg/kg/h の範囲内で投与速度を調節 投与期間は鎮静導入の初回投与開始から 6～96 時間 鎮静レベルに著しい影響を及ぼさない範囲で、ブプレノルフィン、モルヒネ、フェンタニル、硬膜外麻酔は併用可。解熱を目的とした、解熱鎮痛消炎薬は使用可
主な評価項目	目標鎮静レベルの維持時間の割合、人工呼吸器に対する耐容性ありの時間割合、体動なしの時間割合等

[試験結果]

i) 鎮静維持期の SS-4 の累積時間割合

全症例	n=80
90～100%	43 (53.8)
80～90%	15 (18.8)
70～80%	11 (13.8)
60～70%	4 (5.0)
50～60%	4 (5.0)
0～50%	3 (3.8)
中央値 (1Q、3Q)	93.3 (78.2、97.7) %

例数 (%)

ii) 人工呼吸器への耐容性あり累積時間割合

全症例	n=80
90~100%	79 (98.8)
80~90%	1 (1.3)
中央値 (1Q、3Q)	100.0 (100、100) %

例数 (%)

iii) 体動なしの累積時間割合

全症例	n=80
90~100%	61 (76.3)
80~90%	8 (10.0)
70~80%	5 (6.3)
60~70%	3 (3.8)
50~60%	2 (2.5)
0~30%	1 (1.3)
中央値 (1Q、3Q)	98.3 (91.8、100.0) %

例数 (%)

iv) 副作用

バイタルサインの異常変動は 19/95 例、臨床検査値の異常変動は 2/95 例 (LDH 上昇 1 例、総ビリルビン上昇 1 例)、その他の副作用は 3/95 例に認められた (覚醒遅延 1 例、高ビリルビン血症 2 例)。最も頻度の高かった有害事象は血圧低下 (14/95 例) であったが、いずれも ICU における通常の処置により回復した。

[花岡一雄ほか：麻酔と蘇生 2002;38(3):163.]

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

比較試験

〈麻酔前投薬〉

GOF 麻酔下に開腹手術を受けた患者に、麻酔導入前 30 分にミダゾラム 0.1mg/kg あるいはヒドロキシジン 1mg/kg を硫酸アトロピン 0.5mg とともに筋肉内投与した。その結果、麻酔前投薬効果において催眠状態はヒドロキシジン群が有意に優れていたが、不安状態、鎮静状態及び総合効果においてミダゾラム群が有意に優れていた。ミダゾラム群では有意に前向き健忘が多く、有用性はミダゾラム群が有意に優れていた⁸⁾。

目的：麻酔前投薬としてのミダゾラムの有効性及び安全性を塩酸ヒドロキシジンと比較評価する。

試験デザイン	多施設無作為化二重盲検実薬対照群間比較試験
対 象	日本人開腹手術患者 120 例
主な登録基準	ASA I、II の手術患者 年齢は 20～75 歳 体重は 40～70kg
主な除外基準	激痛のある患者 重篤な心、肝、腎障害のある患者 呼吸器疾患のため肺機能が低下している患者 急性狭隅角緑内障の患者 重症筋無力症の患者 精神病患者あるいは極度のうつ状態の患者 妊娠中又は授乳期の女性 麻薬依存患者 トランクライザー、睡眠薬及び鎮静薬を常用している患者 慢性及び急性アルコール中毒患者とその可能性のある患者 その他、医師が不適切と認めた患者
試験方法	麻酔導入前 30 分にミダゾラム 0.1mg/kg あるいは塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg を硫酸アトロピン 0.5mg と共に筋肉内投与 麻酔は GOF（笑気・酸素・フローセン）を原則とする
評価項目	催眠状態、不安状態、鎮静状態、総合効果、健忘効果、副作用、バイタルサイン、臨床検査、有用性

〔試験結果〕

	ミダゾラム群 (n=60)	塩酸ヒドロキシジン群 (n=60)
麻酔導入前 30 分	ミダゾラム 0.1mg/kg i.m. + 硫酸アトロピン 0.5mg i.m.	塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg i.m. + 硫酸アトロピン 0.5mg i.m.

i) 催眠状態、不安状態、鎮静状態

		ミダゾラム群 (n=60)	ヒドロキシジン群 (n=60)	U 検定
催眠状態	眠くない	31/60 (51.7%)	49/60 (81.7%)	p<0.001
	やや眠い	23/60 (38.3%)	11/60 (18.3%)	
	相当眠い	5/60 (8.3%)	0	
	熟眠	1/60 (1.7%)	0	
不安状態	心配していない	32/60 (53.3%)	12/60 (20.0%)	p<0.001
	少し心配である	24/60 (40.0%)	31/60 (51.7%)	
	かなり心配である	3/60 (5.0%)	16/60 (26.7%)	
	不安で居ても立ってもいられない	1/60 (1.7%)	1/60 (1.7%)	
鎮静状態	周囲に対して全く無関心	8/60 (13.3%)	1/60 (1.7%)	p<0.001
	周囲に対して余り関心を示さない	37/60 (61.7%)	22/60 (36.7%)	
	周囲に関心は示すが余り質問しない	15/60 (25.0%)	32/60 (53.3%)	
	周囲に対して関心が強く質問多し	0	5/60 (8.3%)	
	興奮している	0	0	

例数/対象例数 (%)

ii) 総合効果

		ミダゾラム群 (n=60)	ヒドロキシジン群 (n=60)	検定
医師による判定	著効	25/60 (41.7%)	6/60 (10.0%)	U 検定 p<0.001 χ^2 検定 著効以上: p<0.001 有効以上: p<0.001
	有効	27/60 (45.0%)	18/60 (30.0%)	
	やや有効	7/60 (11.7%)	26/60 (43.3%)	
	無効	1/60 (1.7%)	10/60 (16.7%)	
	悪化	0	0	
判断基準による判定	著効	14/60 (23.3%)	7/60 (11.7%)	U 検定 p<0.01 χ^2 検定 著効以上: N.S. 有効以上: p<0.01
	有効	39/60 (65.0%)	33/60 (55.0%)	
	やや有効	7/60 (11.7%)	20/60 (33.3%)	
	無効	0	0	
	悪化	0	0	

例数/対象例数 (%)

iii) 健忘効果

		ミダゾラム群 (n=60)	ヒドロキシジン群 (n=60)	χ^2 検定
医師による判定	なし	7/60 (11.7%)	46/60 (76.7%)	p<0.001
	前向き	51/60 (85.0%)	12/60 (20.0%)	
	逆向性	0	0	
	前向き+逆向性	1/60 (1.7%)	1/60 (1.7%)	
	不明	1/60 (1.7%)	1/60 (1.7%)	
判定基準による判定	なし	7/60 (11.7%)	52/60 (86.7%)	p<0.001
	前向き	52/60 (86.7%)	5/60 (8.3%)	
	逆向性	0	1/60 (1.7%)	
	前向き+逆向性	1/60 (1.7%)	2/60 (3.3%)	
	不明	0	0	

例数/対象例数 (%)

iv) 副作用

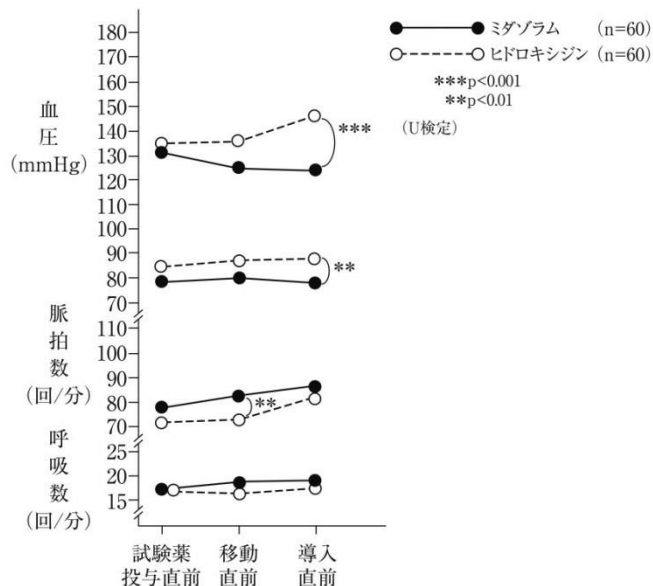
両群とも特記すべきものは認められなかった。

v) 臨床検査

試験薬剤に起因すると思われる異常値は認められなかった。

vi) バイタルサイン

血圧、脈拍数、呼吸数の変動をみると、収縮期血圧、拡張期血圧はともに、導入直前でヒドロキシジン群がミダゾラム群に比べて有意に高かった。脈拍数は移動直前でミダゾラム群が有意に多かった。呼吸数は両群で有意差は認められなかった。



vii) 有用性

		ミダゾラム群 (n=60)	ヒドロキシジン群 (n=60)	検定
医師による判定	極めて有用	34/60 (56.7)	3/60 (5.0)	U検定 p<0.001 χ ² 検定 極めて有用以上： p<0.001 かなり有用以上： p<0.001
	かなり有用	17/60 (28.3)	16/60 (26.7)	
	やや有用	8/60 (13.3)	28/60 (46.7)	
	有用と思われない	1/60 (1.7)	13/60 (21.7)	
	好ましくない	0	0	
判定基準による判定	極めて有用	48/60 (80.0)	11/60 (18.3)	U検定 p<0.001 χ ² 検定 極めて有用以上： p<0.001 かなり有用以上： p<0.001
	かなり有用	10/60 (16.7)	29/60 (48.3)	
	やや有用	2/60 (3.3)	20/60 (33.3)	
	有用と思われない	0	0	
	好ましくない	0	0	

例数/対象例数 (%)

[百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(7):959.]

〈全身麻酔の導入及び維持〉

①全身麻酔下で手術を受ける患者 234 例を対象に、麻酔前投薬として硫酸アトロピン 0.5mg 及び塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg を筋肉内投与したのち、麻酔導入薬として導入期にミダゾラム 0.2mg/kg 又はジアゼパム 0.2mg/kg を静脈内投与した。また、維持期には必要に応じてミダゾラム 0.1mg/kg を原則として 1 回限り追加投与した。その結果、ミダゾラム群は入眠効果に優れ、麻酔深度が十分で、円滑な導入ができること、血管痛が少ないことなどから、ジアゼパム群に比べて有意に高い有効率を示した。また、ミダゾラム群では呼吸抑制と血圧低下に気をつける以外は問題となる副作用はみられず、安全率にジアゼパム群との差は認められなかった。よって、NLA 変法における麻酔導入薬・維持薬として、ミダゾラム静脈内投与は有用と考えられた²⁾。

目的：NLA 変法における麻酔導入・維持薬としてのミダゾラムの有効性及び安全性をジアゼパムと比較評価する。

試験デザイン	多施設無作為化二重盲検実薬対照群間比較試験
対 象	日本人手術患者 234 例
主な登録基準	ASA I、II の手術患者 年齢は 20～60 歳 体重は 45～70kg
主な除外基準	重篤な腎及び肝機能障害を有する患者 薬物アレルギー又はその既往のある患者 麻薬依存患者 トランキライザー、催眠薬及び鎮静薬を常用している患者 慢性及び急性アルコール中毒患者とその可能性のある患者 心機能障害のある患者 呼吸障害のある患者 妊娠中又は授乳期の女性 高血圧患者（収縮期圧 160mmHg 以上、又は拡張期圧 90mmHg 以上の患者。ただし、降圧薬でコントロールされている患者は除外対象としない） その他、医師が不適切と認めた患者
試験方法	●麻酔前投薬 麻酔導入 1 時間前に硫酸アトロピン 0.5mg 及び塩酸ヒドロキシジン 1mg/kg を筋肉内投与 ●麻酔導入・維持 〔導入〕 ミダゾラム 0.2mg/kg 又はジアゼパム 0.2mg/kg を静脈内投与 しょう毛反射消失後、直ちにペンタゾシン 1mg/kg を静脈内投与（反射消失がみられない場合は、試験薬投与 1.5 分後にペンタゾシンを同様に投与）。ペンタゾシン投与 1 分後でも入眠不十分の場合は、バルビツレートを適量投与 〔維持〕 笑気-酸素（4L：2L）を使用。浅麻酔の徴候（血圧上昇、心拍数増加など）がみられた場合は、必要に応じてミダゾラム 0.1mg/kg を原則として 1 回限り静脈内投与 ペンタゾシン、筋弛緩薬、降圧薬なども適宜適量投与、必要により麻酔法の変更可
評価項目	導入状態、術中経過、術後経過、副作用の有無、臨床検査、総合評価

[試験結果]

a) 導入状態

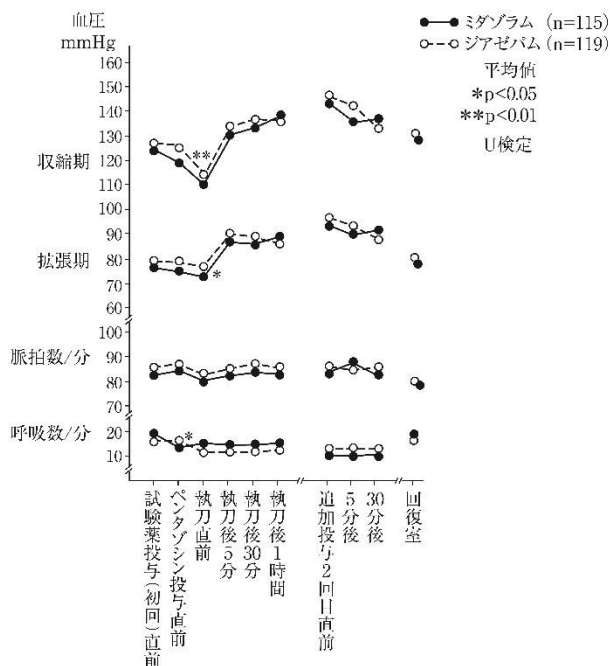
		ミダゾラム群 (M群) (n=115)	ジアゼパム群 (D群) (n=119)	検定		
平均総投与量 (mg: 平均値±S.D.)		11.5±3.0	11.7±2.5	N.S.	U検定	
平均持続時間 (分: 平均値±S.D.)		172.0±61.5	157.7±63.1	N.S.	U検定	
バルビツレート使用例		30/115 (26%)	80/119 (67%)	M群>D群***	χ^2 検定	
しょう毛 反射消失	あり	88/115 (77%)	43/119 (36%)	M群>D群***	χ^2 検定	
	平均時間 (秒: 平均値±S.D.)	55.2±34.4	53.1±26.8	N.S.		
麻酔医の 印象	円滑さ	円滑	61/115 (53%)	20/119 (17%)	M群***>D群	U検定
		普通	50/115 (43%)	92/119 (77%)		
		混乱 (円滑でない)	4/115 (3%)	7/119 (6%)		
	深度	十分	43/115 (37%)	10/119 (8%)	M群***>D群	U検定
		普通	44/115 (38%)	50/119 (42%)		
		不十分	28/115 (24%)	59/119 (50%)		
血管痛あり		8/115 (7%)	72/119 (61%)	M群***<D群	χ^2 検定	
静脈炎あり		1/115 (0.9%)	1/119 (0.8%)	N.S.	χ^2 検定	
呼吸抑制あり		67/115 (58%)	41/119 (34%)	M群>D群***	χ^2 検定	

*** : p<0.001

例数/対象例数 (%)

b) 術中経過

麻酔維持時に用いられたペンタゾシンの使用量、筋弛緩薬の投与例数、麻酔法の変更例数は、いずれも両群間に有意差はみられなかった。術中のバイタルサインの変動は、ミダゾラム群で収縮期血圧の低下や呼吸数の減少がみられたが、全体的にはジアゼパム群と同様の傾向を示した。血液ガスの変動は、生理学的にも正常範囲内にある変動であり、両群間にも有意差はみられなかった。



c) 術後経過

		ミダゾラム群 (n=115)	ジアゼパム群 (n=119)	検定
覚醒	早い	52/115 (45%)	54/119 (45%)	U 検定 N.S.
	普通	54/115 (47%)	56/119 (47%)	
	遅い	9/115 (8%)	9/119 (8%)	
自発呼吸開始	早い	57/115 (50%)	51/119 (43%)	U 検定 N.S.
	普通	47/115 (41%)	63/119 (53%)	
	遅い	11/115 (10%)	5/119 (4%)	
健忘効果	なし	29/115 (25%)	39/119 (33%)	χ^2 検定 N.S.
	あり (前方性)	81/115 (70%)	73/119 (61%)	
	あり (後方性)	0	1/119 (1%)	
	あり (前方性-後方性)	2/115 (2%)	4/119 (3%)	
	不明	3/115 (3%)	2/119 (2%)	

例数/対象例数 (%)

d) 副作用

副作用発現率は、ミダゾラム群 26.1% (30/115 例)、ジアゼパム群 25.2% (30/119 例) であった。主な副作用として悪心、嘔吐、発汗が 5~10%にみられたが、試験薬との直接の関連が認められたものはなかった。

e) 臨床検査

臨床検査値が正常範囲を超えて変化した症例としては GOT、GPT などの上昇がみられたものの、いずれも処置を必要とせずに数日中に回復した。

f) 総合評価

		ミダゾラム群(M群) (n=115)	ジアゼパム群(D群) (n=119)	検定	
有効性	著効	17/115 (14.8%)	2/119 (1.7%)	M 群***>D 群 著効以上 M 群***>D 群 有効以上 M 群*>D 群	U 検定 χ^2 検定 χ^2 検定
	有効	72/115 (62.6%)	71/119 (59.7%)		
	やや有効	25/115 (21.7%)	45/119 (37.8%)		
	無効	1/115 (0.9%)	1/119 (0.8%)		
	有効率 (「有効」以上)	89/115 (77.4%)	73/119 (61.3%)		
安全性	安全	46/115 (40.0%)	34/119 (28.6%)	N.S.	U 検定 χ^2 検定
	ほぼ安全	66/115 (57.4%)	81/119 (68.1%)		
	安全性にやや問題がある	3/115 (2.6%)	3/119 (2.5%)		
	安全でない	0	1/119 (0.8%)		
	安全率 (「ほぼ安全」以上)	112/115 (97.4%)	115/119 (96.6%)		
有用性	極めて有用	14/115 (12.2%)	1/119 (0.8%)	M 群***>D 群 極めて有用以上 M 群**>D 群 有用以上 M 群*>D 群	U 検定 χ^2 検定 χ^2 検定
	有用	69/115 (60.0%)	68/119 (57.1%)		
	やや有用	28/115 (24.3%)	32/119 (26.9%)		
	有用と思われない	1/115 (0.9%)	15/119 (12.6%)		
	好ましくない	3/115 (2.6%)	3/119 (2.5%)		
	有用率 (「有用」以上)	83/115 (72.2%)	69/119 (58.0%)		

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

例数/対象例数 (%)

[花岡一雄ほか：日本臨床麻酔学会誌 1985;5(3):350.]

②全身麻酔下で手術を受ける患者 168 例に、麻酔前投薬として硫酸アトロピン 0.5mg を筋肉内投与したのち、麻酔導入薬として導入期にペンタゾシン 1.0mg/kg、ブプレノルフィン 3 μ g/kg 又はブトルファノール 0.04mg/kg を静脈内投与し、1 分後にミダゾラム 0.2mg/kg を静脈内投与した。また、維持期には必要に応じてミダゾラムを適宜適量追加投与した。

その結果、有効性については、ブプレノルフィン併用群で著効例が他の 2 群に比べて有意に少なかったものの、有効率は 3 群ともに高く、有意差は認められなかった。また、臨床上問題となるような副作用はみられず、安全性についても 3 群間で有意差は認められなかった。

よって、麻酔導入薬・維持薬として、ミダゾラム静脈内投与は、ペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノールのいずれの拮抗性鎮痛薬との併用においても有用と考えられた。

目的：拮抗性鎮痛薬（ペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノール）との組み合わせによる麻酔導入薬・維持薬としてのミダゾラムの有効性及び安全性を比較評価する。

試験デザイン	一般臨床試験
対 象	日本人手術患者 168 例
主な登録基準	ASA I、II の手術患者 年齢は 15～75 歳 体重は 40～80kg
主な除外基準	激痛のある患者 重篤な心、肝、腎障害のある患者 呼吸器疾患のため肺機能の低下している患者 急性狭隅角緑内障の患者 重症筋無力症の患者 精神病患者あるいは極度にうつ状態の患者 妊婦又は妊娠の可能性のある患者及び授乳婦（ただし、妊娠年齢にあっても子宮摘出手術、D&C は除外しない） 中枢神経用剤の常習者、薬物乱用癖のある患者あるいはアルコール中毒者 薬物依存性の既往のある患者 ベンゾジアゼピン系薬剤に敏感な患者 その他、医師が不適切と認めた患者
試験方法	●術前夜睡眠薬 ジアゼパム 5.0mg を経口投与 ●麻酔前投薬 導入 1 時間前に硫酸アトロピン 0.5mg を筋肉内投与 ●麻酔導入 〔導入〕 ペンタゾシン 1.0mg/kg、ブプレノルフィン 3 μ g/kg 又はブトルファノール 0.04mg/kg を静脈内投与し、3 群とも 1 分後にミダゾラム 0.2mg/kg を静脈内投与 入眠しない場合はミダゾラムを追加投与 〔維持〕 笑気-酸素（4L：2L）を使用。浅麻酔時に同一鎮痛薬、アルクロニウム、ミダゾラムを適宜適量追加投与
評価項目	麻酔時間、手術時間、手術台での鎮静状態、導入時の鎮痛薬、ミダゾラムの投与量、術中の鎮痛薬・ミダゾラムの追加投与量及び時間、アルクロニウムの初回・追加投与量及び時間、入眠までの時間（呼名反応消失、しょう毛反射消失）、導入状態についての麻酔医の印象（円滑さ、深度）、局所耐容性（血管痛、静脈炎）、術後覚醒時の呼名反応出現時刻、健忘効果、術中・術後の副作用、術後 24 時間の鎮痛薬使用回数及び時刻、循環系・呼吸系調査、臨床検査、総合評価

〔試験結果〕

a) 麻酔時間、手術時間、呼名反応消失及びしょう毛反射消失までの時間

	ペンタゾシン 併用群 (PN 群) (n=57)	ブプレノルフィン 併用群 (BP 群) (n=55)	ブトルファノール 併用群 (BT 群) (n=56)	検定
麻酔時間 (分: 平均値±S.D.)	132.28±51.56	154.60±78.33	127.27±41.56	U 検定 N.S.
手術時間 (分: 平均値±S.D.)	91.07±54.36	116.25±77.44	92.32±41.71	U 検定 N.S.
呼名反応消失 までの時間 (秒: 平均値±S.D.)	57.49±21.54	91.16±44.17	55.23±21.32	U 検定 PN 群 : BP 群 p<0.001 BP 群 : BT 群 p<0.001
しょう毛反射消失 までの時間 (秒: 平均値±S.D.)	57.81±21.58	87.64±38.82	56.27±21.04	U 検定 PN 群 : BP 群 p<0.001 BP 群 : BT 群 p<0.001

b) 導入状態

		ペンタゾシン 併用群 (PN 群) (n=57)	ブプレノルフィン 併用群 (BP 群) (n=55)	ブトルファノール 併用群 (BT 群) (n=56)	検定
円滑さ	円滑	45/57 (78.9%)	36/55 (65.5%)	51/56 (91.1%)	U 検定 BP 群 : BT 群 p<0.05 PN 群 : BP 群 N.S. PN 群 : BT 群 N.S.
	普通	12/57 (21.1%)	19/55 (34.5%)	5/56 (8.9%)	
	混乱	0	0	0	
深度	十分	48/57 (84.2%)	35/55 (63.6%)	52/56 (92.9%)	U 検定 PN 群 : BP 群 p<0.05 BP 群 : BT 群 p<0.001 PN 群 : BT 群 N.S.
	普通	9/57 (15.8%)	19/55 (34.5%)	4/56 (7.1%)	
	不十分	0	1/55 (1.8%)	0	

例数/対象例数 (%)

c) 術中使用薬剤

術中追加投与の有無		ペンタゾシン 併用群 (PN 群) (n=57)	ブプレノルフィン 併用群 (BP 群) (n=55)	ブトルファノール 併用群 (BT 群) (n=56)	検定
同一鎮痛薬	なし	48/57 (84.2%)	48/55 (87.3%)	54/56 (96.4%)	χ^2 検定 PN 群 : BT 群 p<0.05 PN 群 : BP 群 N.S. BP 群 : BT 群 N.S.
	あり	9/57 (15.8%)	7/55 (12.7%)	2/56 (3.6%)	
ミダゾラム	なし	52/57 (91.2%)	45/55 (81.8%)	56/56 (100%)	χ^2 検定 PN 群 : BT 群 p<0.05 PN 群 : BP 群 p<0.001 BP 群 : BT 群 N.S.
	あり	5/57 (8.8%)	10/55 (18.2%)	0	
	投与量 (mg/h : 平均値±S.D.)	5.76±2.00	5.37±2.07	5.67±2.11	U 検定 N.S.
アルクロニウム	なし	29/57 (50.9%)	21/55 (38.2%)	19/56 (33.9%)	χ^2 検定 N.S.
	あり	28/57 (49.1%)	34/55 (61.8%)	37/56 (66.1%)	
	投与量 (mg/h : 平均値±S.D.)	9.11±2.13	9.18±2.80	9.61±2.83	U 検定 N.S.

例数/対象例数 (%)

- d) 術中の循環動態安定度
3群とも術中の循環動態は比較的安定していた。

e) 術後経過

	ペンタゾシン 併用群 (PN 群) (n=57)	ブプレノルフィン 併用群 (BP 群) (n=55)	ブトルファノール 併用群 (BT 群) (n=56)	検定
呼名反応出現までの時間 (分：平均値±S.D.)	4.55±3.69	3.82±2.37	4.24±3.54	U検定 N.S.
抜管までの時間 (分：平均値±S.D.)	14.51±14.88	10.44±5.78	12.32±10.40	U検定 N.S.
術後鎮痛薬使用回数 (回：平均値±S.D.)	1.32±1.78	1.00±0.94	1.21±1.02	U検定 N.S.

- f) 健忘効果
3群とも著明な前向き健忘が認められた。

- g) 副作用
ペンタゾシン併用群で術後中等度の覚醒遅延が1例(1.8%)、ブプレノルフィン併用群で術後軽度の呼吸抑制が1例(1.8%)に認められたが、いずれも一過性であった。

- h) 臨床検査
ミダゾラムと鎮痛薬の組み合わせによると思われる異常値はみられなかった。

i) 総合評価

		ペンタゾシン 併用群 (PN 群) (n=57)	ブプレノルフィン 併用群 (BP 群) (n=55)	ブトルファノール 併用群 (BT 群) (n=56)	検定
有効性	著効	34/57 (59.6%)	15/55 (27.3%)	27/56 (48.2%)	χ^2 検定 有用以上 N.S. U検定 PN群:BP群p<0.01 BP群:BT群p<0.05 PN群:BT群N.S.
	有効	20/57 (35.1%)	38/55 (69.1%)	27/56 (48.2%)	
	やや有効	3/57 (5.3%)	2/55 (3.6%)	2/56 (3.6%)	
	無効	0	0	0	
安全性	安全	56/57 (98.2%)	54/55 (98.2%)	56/56 (100%)	χ^2 検定 ほぼ安全以上 N.S. U検定 N.S.
	ほぼ安全	0	1/55 (1.8%)	0	
	安全性にやや問題あり	1/57 (1.8%)	0	0	
	安全でない	0	0	0	
有用性	極めて有用	34/57 (59.6%)	15/55 (27.3%)	27/56 (48.2%)	χ^2 検定 有用以上 N.S. U検定 PN群:BP群p<0.01 BP群:BT群p<0.05 PN群:BT群N.S.
	有用	19/57 (33.3%)	37/55 (67.3%)	27/56 (48.2%)	
	やや有用	3/57 (5.3%)	3/55 (5.5%)	2/56 (3.6%)	
	有用と思われない	1/57 (1.8%)	0	0	
	好ましくない	0	0	0	

例数/対象例数 (%)

[百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(10):1399.]

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

①ICUにおける重症患者

i) 持続的な鎮静を必要とする重症ICU患者14例を対象に、ミダゾラム0.03~0.3mg/kgを静脈内投与して鎮静導入し、さらに目標鎮静レベル(SS-5)に達するまで20分毎に追加投与した。目標レベル到達後は、鎮静維持のためミダゾラム0.03~0.4mg/kg/hを持続静脈内投与した。

その結果、ミダゾラムはローディングドーズ0.058~0.372mg/kg、維持量0.03~0.4mg/kg/hを3~211時間持続投与により、60%以上の患者が目標鎮静レベル(SS-5)を維持できた。火傷、外傷の患者は、心血管疾患の患者よりも多くの用量を必要とした。

よって、ミダゾラム投与は救命救急において有用であるが、用量は個人差があり、合併症の既往による影響を受ける¹²⁾。

目的: 持続的な鎮静を必要とする重症ICU患者における有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	プロスペクティブ試験
対 象	日本人重症ICU患者14例
主な登録基準	重症患者 意識レベル ≤ 30 の患者 (Japan Coma Scale) 年齢は20~74歳 本人又は血縁者からインフォームドコンセントを書面にて得られた患者
主な除外基準	昏睡状態にある患者 (意識レベルの判定が難しいため) 予後不良の患者 全身麻酔下の患者 激痛のある患者 (疼痛レベルが鎮痛薬でコントロールされている患者は対象に含む) 脱水和及び/又は出血を含む重篤な心血管障害の患者 重篤な筋無力症の患者 急性緑内障の患者 重篤な肝/腎障害のある患者 ベンゾジアゼピン系薬剤に敏感な患者 薬剤乱用、アルコール/睡眠薬中毒の既往のある患者 妊娠中、妊娠の可能性のある患者及び授乳婦 その他、医師が不適切と認めた患者
試験方法	[鎮静導入期] ミダゾラム0.03~0.3mg/kgを静脈内投与し、その後、目標鎮静レベル(SS-5)に達するまで20分毎に追加投与 [鎮静維持期] ミダゾラム0.03~0.4mg/kg/hを持続静脈内投与 麻薬性鎮痛薬、筋弛緩薬、局所麻酔薬は併用可、ベンゾジアゼピン系薬剤、全身麻酔薬、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルは併用不可
評価項目	目標鎮静レベルに達するまでの投与量、維持量、薬物動態パラメータ、副作用、臨床検査

〔試験結果〕

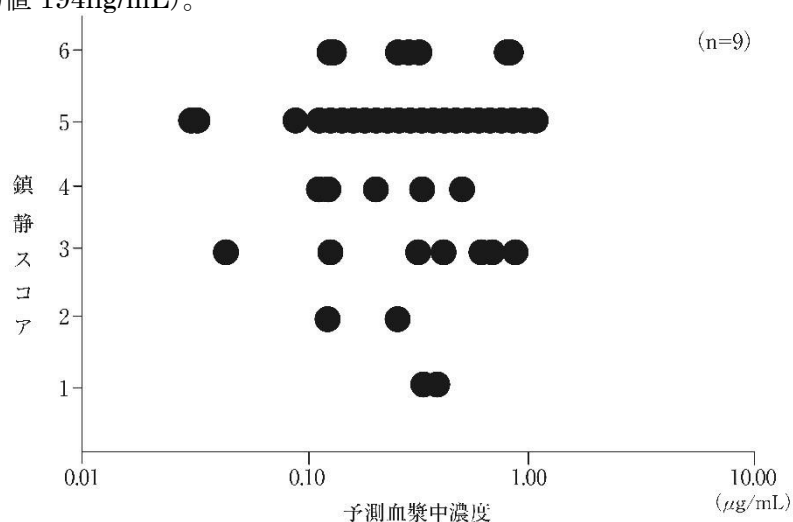
a) ミダゾラムのローディングドーズ・維持量

年齢 (歳)	性別	原疾患	合併症	ローディングドーズ (mg/kg)	維持量 (mg/kg/h)	覚醒までの時間 (h)
59	男	腹部火傷	糖尿病、心不全、脱水	0.17	0.08~0.33	—注)
72	男	慢性閉塞性肺疾患	脱水、栄養失調症	0.14	0.14	9.5
25	男	多発外傷	—	0.12	0.09~0.40	4.0
73	女	大動脈瘤	肺気腫、高血圧、虚血性心疾患	0.17	0.03	1.0
42	男	外傷	—	0.14	0.14~0.21	2.0
30	女	腹部火傷	人格障害	0.47	0.18	—注)
58	男	胃潰瘍	—	0.16	0.09~0.26	3.3
69	女	急性心不全	高血圧、肺炎	0.13	0.08	0.66
52	女	大動脈瘤	高血圧	0.12	0.05~0.10	—注)
45	男	喀血	—	0.16	0.15~0.28	5.0
74	女	腹部火傷	高血圧	0.13	0.15~0.20	24.6
61	男	多発外傷	—	0.06	0.08	9.3
53	男	多発外傷	高血圧	0.11	0.08~0.12	0.58
46	男	腹部火傷	—	0.37	0.15~0.38	0.25

注) 状態から回復する前に他の麻酔薬で鎮静を続けたため、正しいデータが得られなかった。

b) 鎮静レベルとミダゾラム血漿中濃度の関係

SS-5に達する血漿中濃度のEC₅₀値は個々の患者によりばらつきが大きかった(平均値194ng/mL)。



c) 副作用

主な副作用として、低血圧が7例、心拍数変動が6例、ECG異常所見が5例みられた。

d) 臨床検査

臨床検査の異常は、総ビリルビン量で1例、ASTで2例、ALTで2例、クレアチニンで1例、γ-GTPで1例みられたが、試験薬との関連性は認められなかった。

[Kinoshita, K., et al. : J Int Med Res 2001;29(4):342.]

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

- ii) 持続的な鎮静を必要とする重症 ICU 患者 9 例を対象に、ミダゾラム 0.03~0.3mg/kg を静脈内投与して鎮静導入し、さらに目標鎮静レベル (SS-5) に達するまで 15 分毎に追加投与した。目標鎮静レベル到達後は、鎮静維持のためミダゾラム 0.03~0.4mg/kg/h を持続静脈内投与した。その結果、ミダゾラムはローディングドーズ 0.14~0.39mg/kg、維持量 0.08~0.24mg/kg/h を 3~58 時間持続投与により、目標鎮静レベルを維持できた。ミダゾラム投与中、目標鎮静レベルを維持できた時間の割合は、くも膜下出血又はその疑いのある患者 5 例では 13~97%、その他の患者では 81~98%であった。よって、ミダゾラム投与は救命救急において有用であるが、用量は個人差があり、合併症の既往による影響を受ける¹³⁾。

目的：持続的な鎮静を必要とする重症 ICU 患者におけるミダゾラムの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	プロスペクティブ試験
対 象	日本人重症 ICU 患者 9 例
主な登録基準	重症患者 昏睡のない日本人 ICU 患者 本人又は血縁者からインフォームドコンセントを書面にて得られた患者
主な除外基準	全身麻酔による手術後の患者 救急処置の有無にかかわらず、2 週間以内の死亡が推測される瀕死の患者 疼痛スコアが PS-4 に相当する患者 脱水、出血等により循環動態が重篤な状態にある患者 重度の精神障害により、本人の同意能力を欠く患者 AIS5 以上に相当する外傷を有する患者 併用禁止薬の影響下にある、又は疑われる患者 重症筋無力症の患者 急性狭隅角緑内障の患者 重篤な肝・腎機能障害がある、又は疑われる患者 ベンゾジアゼピン系及び類似の薬剤に過敏症があることが判明している患者 薬物依存の既往のある患者 アルコール、睡眠剤、中枢神経用剤による中毒患者 授乳婦、妊産婦、妊娠している可能性のある患者 他の臨床試験薬の影響下にあると考えられる患者 その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験への組入れを不適当と判断した患者
試験方法	[鎮静導入期] ミダゾラム 0.03~0.3mg/kg を静脈内投与し、その後、目標鎮静レベル (SS-5) に達するまで 15 分毎に追加投与 [鎮静維持期] ミダゾラム 0.03~0.4mg/kg/h を持続静脈内投与 麻薬性鎮痛薬、筋弛緩薬、局所麻酔薬は併用可、ベンゾジアゼピン系薬剤、全身麻酔薬、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルは併用不可
評価項目	目標鎮静レベルに達するまでの投与量、維持量、薬物動態パラメータ、副作用、臨床検査

[試験結果]

a) ミダゾラムのローディングドーズ・維持量

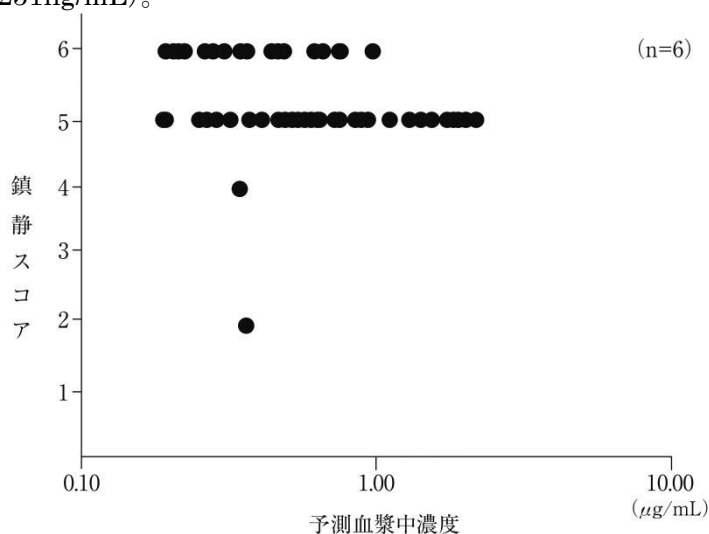
年齢 (歳)	性別	原疾患	合併症	ローディングドーズ (mg/kg)	維持量 (mg/kg/h)	覚醒までの時間 (h)
25	男	胸部火傷	—	0.17	0.17~0.28	0 注1)
53	男	クモ膜下出血	—	0.22	0.12~0.24	— 注2)
49	女	クモ膜下出血疑い	—	0.31	0.12	0 注1)
63	男	クモ膜下出血	高血圧、糖尿病	0.23	0.09~0.15	— 注2)
70	女	クモ膜下出血	高血圧、糖尿病	0.26	0.11~0.23	— 注2)
50	女	心不全	甲状腺機能亢進症、急性肺浮腫、高尿酸血症	0.17	0.13	0.5
66	女	クモ膜下出血	高血圧	0.14	0.14~0.16	— 注2)
68	男	虚血性心疾患	急性肺浮腫、高血圧、慢性腎不全	0.16	0.14	38
69	女	気管支喘息	甲状腺機能亢進症、糖尿病	0.39	0.08~0.15	17.75

注1) ミダゾラム投与後、鎮静レベルはSS-2であった。

注2) クモ膜下出血の患者は開頭手術のために、ミダゾラムによる鎮静状態から回復する前に麻酔されたため、正しいデータが得られなかった。

b) 鎮静レベルとミダゾラム血漿中濃度の関係

SS-5に達する血漿中濃度のEC₅₀値は個々の患者によりばらつきが大きかった(平均値 251ng/mL)。



c) 副作用

主な有害事象として、低血圧が4例、PaCO₂上昇が4例、心室性期外収縮が2例みられたが、PaCO₂上昇の1例、心室性期外収縮の1例を除き、試験薬との関連性は認められなかった。

d) 臨床検査

臨床検査値の異常は、総ビリルビン量で2例、白血球数で1例、血小板数で1例、ASTで1例、尿酸で1例、潜血で1例みられたが、試験薬との関連性は認められなかった。

[Tsutsumi, K., et al. : J Int Med Res 2001;29(4):335.]

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

③ 小児への効果

小児の用法及び用量に関しては“ミダゾラムの小児に対する効能又は効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料^{*}”及び社内資料・米国 Midazolam HCl Injection 添付文書・英国 Hypnovel Ampoules 添付文書等を元に申請された。

※「XI. 2. その他の参考文献 (1) ミダゾラムの小児に対する効能又は効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料」の項参照

(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

特定使用成績調査（小児）¹⁵⁾：

低出生体重児及び新生児を除く小児において、“集中治療における人工呼吸中の鎮静”の目的でミダゾラム（ドルミカム）が投与された 153 症例を収集して検討を行った。安全性解析対象 149 症例中 6 症例に 6 件の副作用が報告された（副作用発現症例率 4.0%）。副作用は譫妄 0.7%（1 件）、意識レベルの低下 0.7%（1 件）、精神運動亢進 0.7%（1 件）、低血圧 1.3%（2 件）、血圧上昇 0.7%（1 件）であった。重篤な副作用は 1 症例に 1 件、意識レベルの低下が認められた。逆説反応が 1 症例に認められた。薬物耐性は 2 症例に認められた。有効率は 96.5%（138/143 症例）であった。

（実施期間：2010 年 7 月～2011 年 6 月）

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

有効性及び安全性に関する試験（添付文書 17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験）

〈麻酔前投薬〉

国内臨床試験

手術患者を対象に、手術 1 時間前に非盲検下で本剤 5mg^{注 1)}を筋肉内投与したところ、92.2%（59/64 例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった⁴⁾。

注 1) 本剤の麻酔前投薬の承認用量は、成人には 0.08～0.10mg/kg である。

国内臨床試験

手術患者を対象に、手術 1 時間前に非盲検下で本剤 0.1mg/kg を筋肉内投与したところ、94.7%（36/38 例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった⁵⁾。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下で本剤 0.1mg/kg を静脈内投与した。導入が不十分な場合、0.05mg/kg を適宜追加投与した^{注 2)}。その結果、54.7%（35/64 例）で追加投与を必要とし、96.9%（62/64 例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、71.9%（46/64 例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用はしゃっくりが 1 例にみられた⁴⁾。

注 2) 本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下で本剤 0.15mg/kg 又は 0.2mg/kg を静脈内投与した。導入が不十分な場合、適量を追加投与した。その結果、初回投与後の 83.8%（62/74 例）で入眠が得られ、98.6%（73/74 例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、82.4%（61/74 例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は 9 件（12.2%）みられ、主な副作用は咳 3 件（4.1%）、体動及び呼吸抑制が 2 件（2.7%）であった⁵⁾。

国内臨床試験

手術患者を対象に、非盲検下でペンタゾシン（n=57）、ブプレノルフィン（n=55）又はトルファノール（n=56）投与 1 分後に本剤 0.2mg/kg を静脈内投与した。その結果、全例

で入眠が得られ、導入状態は「円滑」又は「普通」であった。99.4% (167/168 例) で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は、ベンタゾシン群に覚醒遅延が 1.8% (1/57 例)、ブプレノルフィン群に呼吸抑制が 1.8% (1/55 例) みられた⁷⁾。

国内第Ⅱ相試験

手術患者を対象に、麻酔導入時に非盲検下で本剤 0.2mg/kg 又は 0.3mg/kg を静脈内投与し、維持時の追加投与は 0.1mg/kg を初回投与 2 時間後又は 3 時間後に投与した。その結果、睫毛反射の消失がみられたのは、0.2mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群において 79% (70/89 例) 及び 95% (77/81 例)、導入状態が「円滑」又は「普通」であったのは 97% (86/89 例) 及び 91% (74/81 例)、深度が「十分」又は「普通」であったのは 76% (68/89 例) 及び 86% (70/81 例) であった。主な副作用は、0.2mg/kg 群では嘔吐及び発汗が 10 件 (11.1%)、悪心 7 件 (7.7%)、0.3mg/kg 群では悪心 9 件 (10.8%)、嘔吐 8 件 (9.6%)、発汗 5 件 (6.0%) であった⁶⁾。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に、二重盲検下で本剤 0.03mg/kg (n=24) 又は 0.06mg/kg (n=26)^{注 3)} を静脈内投与し、鎮静導入した。その結果、0.03mg/kg 群の 52.0%、0.06mg/kg 群の 90.9% が投与 10 分後に Ramsay の鎮静レベル (以下、SS) 4 (大声や叩打に素早く反応する) 以下となった。投与後 10 分までに低血圧を発現したのは、0.03mg/kg 群の 3 例及び 0.06mg/kg 群の 2 例であった¹⁰⁾。

国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に、非盲検下で本剤 0.03mg/kg/h を持続静脈内投与し、SS4 を維持すべく 0.015~0.3mg/kg/h の範囲^{注 3)} で投与速度を調節した。その結果、86.3% (69/80 例) で SS4 を維持できた時間割合が 70% 以上であった。SS4 の維持に使用された投与速度は 0.005~0.27mg/kg/h、93.8% (75/80 例) が 0.18mg/kg/h 以下であり、0.03~0.06mg/kg/h が頻用された。主な副作用は、血圧低下 14.7% (14/95 例)、心房細動・心房性期外収縮 2.1% (2/95 例)、高ビリルビン血症 2.1% (2/95 例) であった¹¹⁾。

国内第Ⅱ相試験

重症 ICU 患者 (n=14) を対象に、本剤 0.03~0.3mg/kg を静脈内投与して鎮静導入し、さらに SS5 (大声や叩打に緩慢に反応する) に達するまで 20 分毎に追加投与した。SS5 到達後は、鎮静維持のため本剤 0.03~0.4mg/kg/h を持続静脈内投与した^{注 3)}。その結果、導入量 0.058~0.372mg/kg、維持量 0.03~0.4mg/kg/h で 3~211 時間持続投与により、SS5 が 60% 以上の時間割合で維持された。主な有害事象は、低血圧 7 例、心拍数変動 6 例、心電図異常 5 例であった¹²⁾。

国内第Ⅱ相試験

重症 ICU 患者 (n=9) を対象に、本剤 0.03~0.3mg/kg を静脈内投与して鎮静導入し、さらに SS5 に達するまで 15 分毎に追加投与した。SS5 到達後は、鎮静維持のため本剤 0.03~0.4mg/kg/h を持続静脈内投与した^{注 3)}。その結果、導入量 0.14~0.39mg/kg、維持量 0.08~0.24mg/kg/h で 3~58 時間持続投与された。SS5 を維持できた時間割合は、くも膜下出血 (疑い例含む) の 5 例では 13~97%、その他の 3 例では 81~98% であった (1 例は有効性評価除外例)。主な副作用は、低血圧 4 例、総ビリルビン値異常 2 例であった¹³⁾。

注 3) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静の承認用量は、成人には導入期では「初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg まで」である。また、維持期では「ミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

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・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、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^{16,17)}。

(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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

ベンゾジアゼピン受容体に対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ラットより摘出した大脳皮質に、ミダゾラム、ミダゾラムマレイン酸塩、ジアゼパムを添加し、³H-フルニトラゼパム (0.25nM) を標準リガンドとしたフィルトレーション法により、ベンゾジアゼピン受容体に対する親和性を測定した。

その結果、ミダゾラムはベンゾジアゼピン受容体に対して、ジアゼパムの約 2 倍の親和性を示した。

ラット大脳皮質のベンゾジアゼピン受容体に対する親和性

薬物	試験回数	³ H-フルニトラゼパムの50%結合阻害濃度 (nM)
ミダゾラム	3	4.9±1.6
ミダゾラムマレイン酸塩	3	4.4±0.8
ジアゼパム	3	11±1.8

平均値±SEM

一般行動（マウス、ラット、カニクイザル）¹⁸⁾

マウス、ラット、カニクイザルにミダゾラムを静脈内投与又は筋肉内投与したときの一般行動に及ぼす影響を検討した結果、ミダゾラムは用量依存的に鎮静作用を示した。

	投与経路	投与量	試験結果	持続時間	
マウス	i.v.	0.1mg/kg	落ち着きのなさ (5/10 例)	5 分以内	
		0.3mg/kg	よろめき歩行 (10/10 例)、筋弛緩 (8/10 例)、鎮静 (1/10 例)、運動量減少 (5/10 例)	15 分間	
		1mg/kg	よろめき歩行 (10/10 例)、筋弛緩 (8/10 例)、鎮静 (6/10 例)、運動量減少 (2/10 例)	30 分間	
		3mg/kg	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静、2 例で運動量減少	60 分間	
		10mg/kg	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静	90~120 分間	
		30mg/kg	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静	90~120 分間	
		0.1~30mg/kg	正向反射消失なし	—	
	i.m.	0.1mg/kg	異常行動なし	—	
		0.3mg/kg	よろめき歩行 (1/8 例)	—	
		1mg/kg	よろめき歩行 (5/8 例)、筋弛緩 (6/8 例)、鎮静 (2/8 例)、運動量減少 (4/8 例)	45 分間	
		3mg/kg	よろめき歩行 (8/8 例)、筋弛緩 (8/8 例)、鎮静 (5/8 例)、運動量減少 (6/8 例)、立毛 (1/8 例)	60 分間	
		10mg/kg	よろめき歩行 (8/8 例)、筋弛緩 (8/8 例)、鎮静 (7/8 例)、運動量減少 (6/8 例)、立毛 (2/8 例)	120 分間	
	ラット	i.v.	0.1mg/kg	よろめき歩行 (5/7 例)	5~15 分間
			0.3mg/kg	よろめき歩行 (6/7 例)、筋弛緩 (3/7 例)	15~30 分間
1mg/kg			よろめき歩行 (7/7 例)、筋弛緩 (7/7 例)、鎮静 (5/7 例)、運動量減少 (4/7 例)	45~60 分間	
3mg/kg			よろめき歩行 (7/7 例)、筋弛緩 (7/7 例)、鎮静 (7/7 例)、運動量減少 (5/7 例)	45~60 分間	
i.m.		0.1mg/kg	よろめき歩行 (1/6 例)、筋弛緩 (1/6 例)	20 分間	
		0.3mg/kg	よろめき歩行 (4/7 例)	20 分間	
		1mg/kg	よろめき歩行 (7/7 例)、筋弛緩 (4/7 例)	45 分間	
		3mg/kg	よろめき歩行 (7/7 例)、筋弛緩 (7/7 例)、鎮静 (6/7 例)、運動量減少 (6/7 例)	60 分間	
		10mg/kg	よろめき歩行 (5/6 例)、筋弛緩 (6/6 例)、鎮静 (6/6 例)、運動量減少 (6/6 例)	120 分間	
		カニクイザル	i.v.	0.03mg/kg	異常行動なし
0.1mg/kg	筋弛緩 (4/6 例)、鎮静 (4/6 例)			30~45 分間	
0.3mg/kg	筋弛緩 (6/6 例)、鎮静 (6/6 例)			30~90 分間	
1mg/kg	筋弛緩 (4/4 例)、鎮静 (4/4 例) 10、20 分後に drowsiness が 1 例ずつみられた。そのうち 1 例は 15 分後に light sleep がみられた。			90~120 分間	
3mg/kg	筋弛緩 (4/4 例)、鎮静 (4/4 例) 5、10、15 分後に drowsiness が 1 例ずつ断続的にみられた。そのうち 2 例は light sleep がみられた (5~50 分間)。			90~120 分間	

筋弛緩作用（マウス、ラット）¹⁸⁾

マウス、ラットにミダゾラムを投与し、rotarod 装置を用いた回転棒試験により筋弛緩作用を検討した。回転棒（5.4rpm で回転）上に、マウス、ラットを回転方向と逆向きに乗せ、1分以内に落下した場合を筋弛緩作用発現とみなした。ミダゾラム投与から1、5、15、30、45、60分後に回転棒試験を実施し、1分以内に落下した動物数から筋弛緩作用発現のED₅₀値を算出した。

その結果、静脈内投与の場合、マウスでは投与1分後に筋弛緩作用はピーク（ED₅₀=0.19mg/kg）に達し、約30分間持続した。ラットでは投与1分後に筋弛緩作用はピーク（ED₅₀=0.28mg/kg）に達し、約45分間持続した。筋肉内投与の場合、マウスでは投与1分後に筋弛緩作用はピーク（ED₅₀=0.56mg/kg）に達し、約45分間持続した。ラットでは投与5分後に筋弛緩作用はピーク（ED₅₀=0.55mg/kg）に達し、約60分間持続した。ミダゾラムは用量依存的に筋弛緩作用を示した。筋弛緩作用は投与後早期に発現し、作用持続時間は短時間であった。

静脈内投与後のED₅₀値

	静脈内投与後から回転棒試験開始までの時間に対する ED ₅₀ 値 (mg/kg)					
	1分後	5分後	15分後	30分後	45分後	60分後
マウス	0.19	0.55	0.89	1.50	>3.0	>3.0
ラット	0.28	0.55	1.28	1.73	>3.0	>3.0

筋肉内投与後のED₅₀値

	筋肉内投与後から回転棒試験開始までの時間に対する ED ₅₀ 値 (mg/kg)							
	1分後	5分後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後	120分後
マウス	0.56	0.95	2.1	2.4	3.1	5.6	>10	>10
ラット	0.74	0.55	0.73	0.87	1.0~3.0	1.0~3.0	4.8	>10

またラットにおける筋弛緩作用においてミダゾラムの作用は、ジアゼパムの約1.4倍、主要代謝物1-ヒドロキシミダゾラムの2.8倍であった。

正向反射消失持続時間延長作用（他剤との相互作用、麻酔増強作用）（マウス）¹⁸⁾

①他剤との相互作用

マウスにミダゾラム又は基剤を静脈内投与又は筋肉内投与直後に、麻酔薬（チオペンタール 25mg/kg、ケタミン 20mg/kg 又はフェンタニル 0.05mg/kg とドロペリドール 2.5mg/kg の配合剤）を静脈内投与し、正向反射消失持続時間を指標として睡眠に対するミダゾラムの増強作用を検討した。

その結果、ミダゾラムとチオペンタールを併用した場合、ミダゾラムは用量依存的にチオペンタールの正向反射消失持続時間を延長し、ED₅₀₀ 値、ED₁₀₀₀ 値は、静脈内投与時でそれぞれ0.49mg/kg、3.9mg/kgであった。ミダゾラムの作用強度はジアゼパムと同等、主要代謝物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。

また、ケタミンを併用した場合も、正向反射消失持続時間は用量依存的に延長した。フェンタニルとドロペリドールの配合剤は、単独では正向反射消失はみられなかったが、ミダゾラム静脈内投与を併用するとはじめて正向反射消失が認められた。

ミダゾラム静脈内投与とチオペンタール静脈内投与を併用したときの
 正向反射消失持続時間 (マウス)

投与量 (mg/kg i.v.)	正向反射消失：持続時間 (秒)		
	ミダゾラム	1-ヒドロキシミダゾラム	ジアゼパム ^{注2)}
チオペンタール + 基剤	83± 9 (10)	82± 7 (10)	146± 20 (10)
+0.1	150± 18 (10)	91±11 (10)	270± 66 (10)
+1	444±122 (10)	150±19 (10)	503± 42 (10)
+3	—	—	2013±353 (12)
+10	1075±181 (10)	509±56 (11)	dead (6/13)
ED ₅₀₀ ^{注1)}	0.49 [0.18~1.04]	5.6 [3.0~14.1]	0.42 [0.15~0.82]
ED ₁₀₀₀ ^{注1)}	3.9 [1.8~14.2]	>10	2.0 [1.0~7.2]
作用強度比	1.00	0.12 [0.03~0.36]	1.41 [0.48~4.16]

平均値±SEM () : 試験動物数 [] : 95%CI

注1) ED₅₀₀値、ED₁₀₀₀値はそれぞれ正向反射消失持続時間を5倍、10倍に延長する投与量

注2) 10%プロピレングリコール溶液

ミダゾラム筋肉内投与とチオペンタール静脈内投与を併用したときの
 正向反射消失持続時間 (マウス)

投与量 (mg/kg i.m.)	正向反射消失：持続時間 (秒)	
	ミダゾラム	ヒドロキシジン
チオペンタール + 基剤	93± 9 (7)	125± 9 (7)
+0.1	126± 9 (7)	—
+0.3	198± 26 (7)	—
+1	440± 83 (7)	—
+3	798±118 (7)	—
+10	1145±270 (7)	159±29 (7)
+30	—	215±36 (7)
+100	—	412±50 (7)
ED ₂₀₀	0.22 [0.075~0.41]	28 [15~48]
ED ₅₀₀	0.78 [0.41~1.4]	>100
ED ₁₀₀₀	6.7 [3.3~20]	>100

平均値±SEM () : 試験動物数 [] : 95%CI

ミダゾラム静脈内投与とケタミン又はフェンタニルとドロペリドールの
 配合剤を併用したときの正向反射消失持続時間 (マウス)

	投与量 (mg/kg i.v.)	正向反射消失時間	
		開始時間 (秒)	持続時間 (秒)
ケタミン	20	7±1.1	53± 7
+ミダゾラム	20+0.1	6±0.5	165±19***
+ミダゾラム	20+1	3±0.6**	376±25***
フェンタニル+ドロペリドール	0.05+2.5	—	—
+ミダゾラム	0.05+2.5+0.1	83±15	454±82
+ミダゾラム	0.05+2.5+1	67±11	499±70

平均値±SEM

** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs単剤投与群)

②麻酔増強作用 (マウス)

鎮痛薬 (ブプレノルフィン 0.05mg/kg 静脈内投与、フェンタニル 0.007mg/kg 静脈内投与、モルヒネ 3mg/kg 皮下投与、又はペンタゾシン 2.5mg/kg 静脈内投与) とミダゾラム 静脈内投与を併用し、tail flick 法及び hot plate 法により各鎮痛薬の鎮痛作用に対するミダゾラムの影響を検討した。

その結果、ブプレノルフィン及びモルヒネは、ミダゾラム併用による影響はみられなかった。フェンタニルは、ミダゾラム 1mg/kg 以上の併用で鎮痛効果の減弱傾向がみられたが、用量依存的ではなく、その影響はないか、あっても弱いと考えられた。ペンタゾシンは、ミダゾラム 10mg/kg まで併用で影響はほとんどみられなかったが、hot plate 法において、ミダゾラム 10mg/kg の併用で鎮痛効果の延長傾向がみられた。

ミダゾラム静脈内投与併用時の鎮痛薬の鎮痛作用 (マウス)

	投与量 (mg/kg)	hot plate法			tail flick法		
		投与後時間 (分)					
		3	30	60	3	30	60
ブプレノルフィン (i.v.)	0.05	3/9	8/9	7/9	2/9	3/9	3/9
+ミダゾラム	0.05+0.1	1/9	8/9	6/9	0/9	1/9	3/9
+ミダゾラム	0.05+1	3/9	8/9	6/9	0/9	1/9	4/9
フェンタニル (i.v.)	0.007	4/9	2/9	2/9	5/9	0/9	0/9
+ミダゾラム	0.007+0.1	3/7	0/7	3/7	4/7	1/7	0/7
+ミダゾラム	0.007+1	0/7	0/7	0/7	2/7	1/7	0/7
+ミダゾラム	0.007+10	2/6	0/6	1/6	1/6	0/6	0/6
	投与量 (mg/kg)	投与後時間 (分)					
		15	30	60	15	30	60
モルヒネ (s.c.)	3	8/12	6/12	7/12	3/12	5/12	3/12
+ミダゾラム	3+1	6/7	6/7	6/7	2/7	3/7	2/7
ペンタゾシン (i.v.)	2.5	5/10	0/10	0/10	7/10	2/10	0/10
+ミダゾラム	2.5+0.1	3/10	0/10	0/10	8/10	3/10	0/10
+ミダゾラム	2.5+1	2/10	3/10	1/10	4/10	2/10	0/10
+ミダゾラム	2.5+10	6/10	5/10	3/10	6/10	2/10	0/10

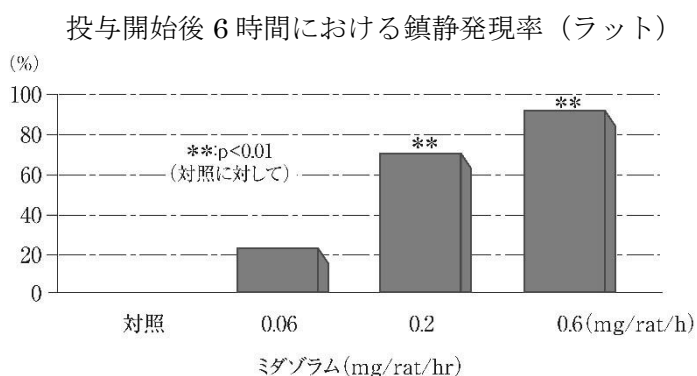
鎮痛作用発現動物数/試験動物数

連続投与時の鎮静作用 (ラット) 19)

ラットにミダゾラム 0.06、0.2、0.6mg/rat/h を 2 週間持続皮下投与し、触覚反応の低下を指標として鎮静作用の持続を検討した。

その結果、ミダゾラムは 0.06mg/rat/h では触覚反応には影響を及ぼさなかったが、0.2mg/rat/h では投与 4 時間後から、0.6mg/rat/h では投与 2 時間後から触覚反応の低下がみられた。また、鎮静発現率は用量依存的に上昇し、鎮静作用は持続投与期間中、ほぼ一定のレベルで推移した。

皮下持続投与時の鎮静発現率 (ラット)



χ^2 検定、Bonferroni の方法を用いて多重性を考慮

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

手術患者にミダゾラムを静脈内投与したとき、1回投与で大部分の患者が2分以内に入眠（呼名反応消失）した。追加投与例では1回投与例に比べ、入眠までの時間が延長した⁴⁾。麻酔前投薬の有無別では、麻酔前投薬ありの患者で早く入眠（呼名反応消失）した例が多かった。初回投与量別では、麻酔前投薬なしの患者は初回投与量により入眠までの時間に差がみられたが、麻酔前投薬ありの患者は初回投与量による差はみられなかった⁵⁾。また、健康成人男子にミダゾラムを筋肉内投与したとき、30分後には全例で入眠状態となった。同じ投与量でも、筋肉内投与は静脈内投与に比べると効果発現時間は遅いが持続時間はやや長い³⁾。

手術患者にミダゾラムを静脈内投与したときの呼名反応消失までの時間
(追加投与の有無別)⁴⁾

投与群	対象	例数	作用発現時間 (秒)
1回投与 (0.1mg/kg i.v.)	手術患者	29	83.8±32.8
追加投与群 (0.1+0.05mg/kg i.v.)	手術患者	35	180.4±60.4
計	手術患者	64	130.4±68.1

平均値±S.D.

手術患者にミダゾラムを静脈内投与したときの呼名反応消失までの時間
(麻酔前投薬の有無別、初回投与量別)⁵⁾

投与群	対象	例数	作用発現時間 (秒)
0.15mg/kg i.v.	開腹手術患者	18	149.7±75.0
0.15mg/kg i.v. (麻酔前投薬 0.1mg/kg)	開腹手術患者	18	114.4±85.0
0.20mg/kg i.v.	開腹手術患者	18	95.0±35.0
0.20mg/kg i.v. (麻酔前投薬 0.1mg/kg)	開腹手術患者	20	75.5±39.4

平均値±S.D.

健康成人男子にミダゾラムを投与したときの入眠作用発現時間
(投与量、投与経路別)³⁾

投与群	対象	例数	作用発現時間
0.1mg/kg i.v.	健康成人	6	完全に入眠しなかった例あり
0.2mg/kg i.v.	健康成人	6	5分以内
0.2mg/kg i.m.	健康成人	6	10～15分 (30分で全例入眠)
0.3mg/kg i.v.	健康成人	3	30秒以内

注) 本剤の麻酔前投薬（筋肉内注射）において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30分～1時間に筋肉内に注射する。」であり、全身麻酔の導入及び維持において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1分間以上の時間をかけて）注射する。」である。

2) 作用持続時間

健康成人男子にミダゾラムを静脈内投与又は筋肉内投与したときの鎮静状態持続時間（呼名反応消失から回復までの時間）は以下のとおりであった。

健康成人男子にミダゾラムを投与したときの鎮静状態持続時間
(投与量、投与経路別) ³⁾

投与群	対象	例数	持続時間
0.1mg/kg i.v.	健康成人	6	完全に消失しなかった例あり
0.2mg/kg i.v.	健康成人	6	1時間後には半数が覚醒
0.2mg/kg i.m.	健康成人	6	2時間後以降でも眠気を強く訴える例あり
0.3mg/kg i.v.	健康成人	3	全例2時間以上

健康成人男子にミダゾラムを投与したときの鎮静状態持続時間
(投与速度別) ²⁰⁾

投与群	対象	例数	持続時間
0.015mg/kg/min 5min (0.075mg/kg) i.v.	健康成人	10	120分間
0.007mg/kg/min 7min (0.05mg/kg) i.v.	健康成人	10	90分間

投与速度を遅くすると至適鎮静に至るまでの投与量が少なくなり回復も早くなる。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、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である。本剤の麻酔前投薬（筋肉内注射）において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。」であり、全身麻酔の導入及び維持において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1 分間以上の時間をかけて）注射する。」である。

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

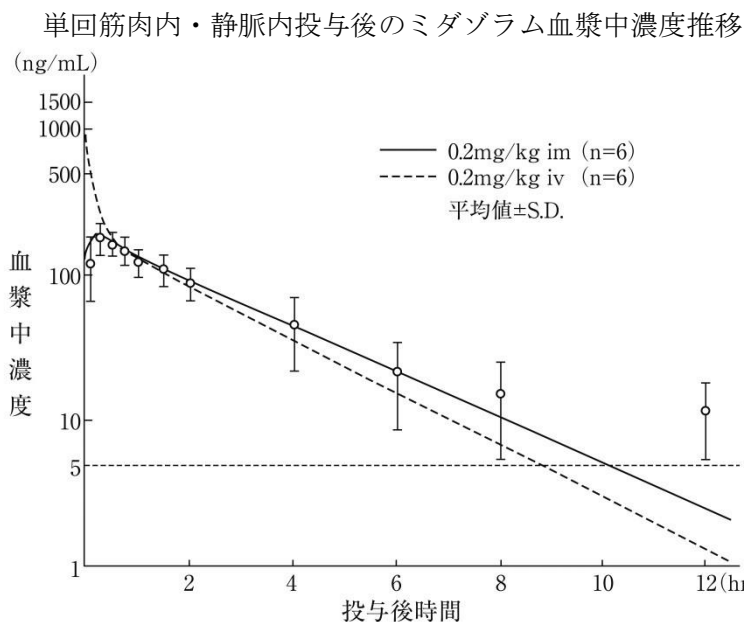
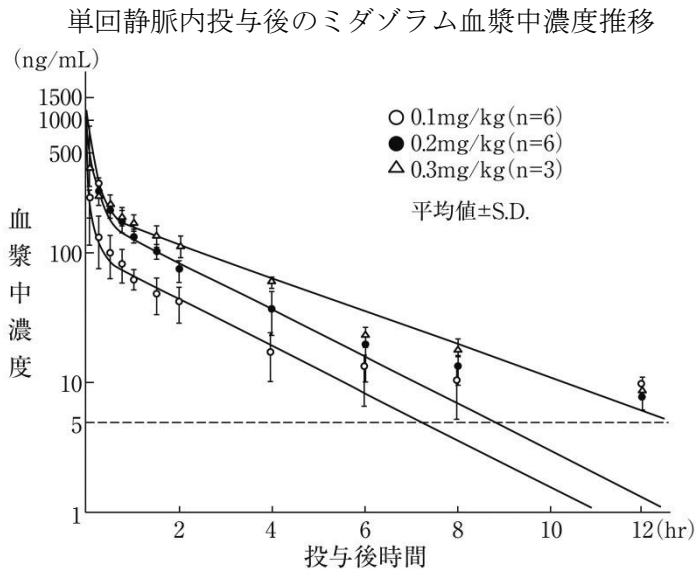
鎮静作用：50～150ng/mL（血漿）（外国人データ）²¹⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

成人

① 単回投与³⁾

健康成人男子 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、血漿中濃度は下図のように線形に推移した。投与 24 時間後の血漿中濃度は検出限界以下となり、消失は速やかであった。また、健康成人男子 6 例にミダゾラム 0.2mg/kg を単回筋肉内投与したとき、血漿中濃度のピークは 15 分以内であり、消失も静脈内投与時と同様速やかであった。



単回静脈内投与・筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	0.1mg/kg i.v. (n=6)	0.2mg/kg i.v. (n=6)	0.3mg/kg i.v. (n=3)	0.2mg/kg i.m. (n=3)
投与量 (mg)	6.05±0.81	12.1±1.62	18.0±1.04	12.1±1.62
t _{1/2α} (h)	0.103±0.09	0.21±0.188	0.077±0.02	
t _{1/2β} (h)	2.12±1.14	1.82±0.49	2.68±1.10	2.11±0.71
AUC (ng・h/mL)	297.5±90.5	565.3±71.2	667.0±528.8	552.7±186.7
V ₁ (L)	0.02±0.014	0.02±9.99	0.34±0.57	
V ₂ (L)	0.06±0.028	0.048±0.015	0.063±0.019	
Vd (L)				0.066±0.011
CL (L/h)	0.02±4.84	0.022±2.43	0.020±3.21	0.024±7.31

平均値±S.D.

V₁: 中枢コンパートメントの分布容積 V₂: 末梢コンパートメントの分布容積

注) 本剤の麻酔前投薬 (筋肉内注射) において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。」である。

②持続投与¹³⁾

ICU における重症患者 9 例 (男性 4 例、女性 5 例) にミダゾラムをローディングドーズ 0.14～0.39mg/kg、維持量 0.08～0.24mg/kg/h で 3～58 時間静脈内投与した後の薬物動態パラメータは、クリアランス 164±189mL/min、分布容積 99.6±35.2L、分布相の半減期 0.122±0.039 時間、消失相の半減期 13.99±10.01 時間であった。

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

③持続投与¹²⁾

ICU における重症患者 14 例 (男性 9 例、女性 5 例) にミダゾラムをローディングドーズ 0.058～0.372mg/kg、維持量 0.03～0.4mg/kg/h で 3～211 時間静脈内投与した後の薬物動態パラメータは、クリアランス 242±136mL/min、分布容積 114.7±44.3L、分布相の半減期 0.123±0.023 時間、消失相の半減期 9.98±7.34 時間であった。

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

④持続投与 (外国人データ)²²⁾

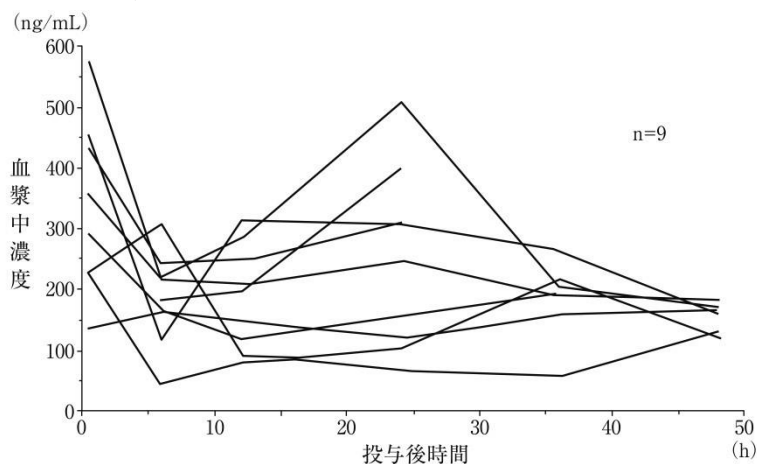
ICU 患者 13 例 (男性 8 例、女性 5 例) にミダゾラム 0.2mg/kg を単回静脈内投与し、その後静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ (半減期、クリアランス、分布容積) は健康成人と顕著な差はなかった。また、5 分ごとに患者に声をかけ、目をあける程度の鎮静レベルに落ちるまでの時間は平均 61±26 分であり、このときの血中濃度は 163±62ng/mL であった。長時間 (24～80 時間) の鎮静を示した患者 9 例での実際の静脈内持続投与時の投与量は、平均ローディングドーズ 0.33±0.18mg/kg、平均維持量 0.062±0.022mg/kg/h であった。持続鎮静時の平均血漿中濃度は、投与期間全体 215±61ng/mL、投与終了時 199±93ng/mL であり、有意差はなかった。また、静脈内持続投与を中止すると、急速に血漿中濃度は減少し、体内から速やかに消失した。鎮静レベル 1 に戻り、抜管できるまでにかかった時間は平均 97±37 分 (範囲: 60～180 分) であった。

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

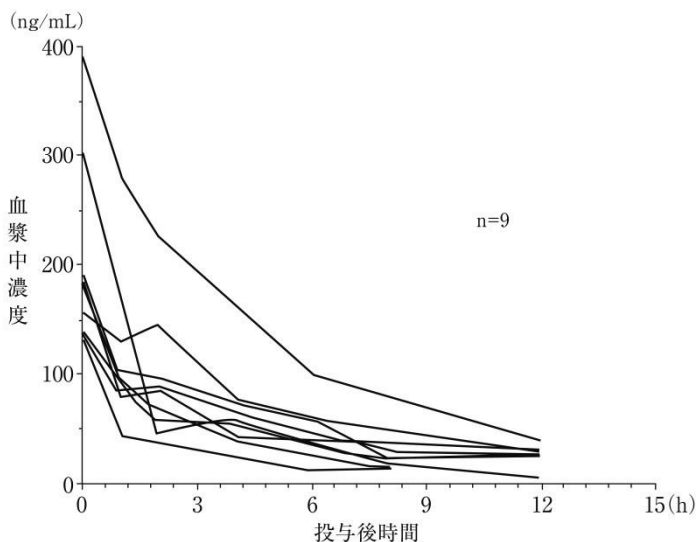
CL (mL/min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	Vd (L/kg)
520 ± 283	230 ± 102	2.23 ± 1.15

平均値 ± S.D.

静脈内持続投与時のミダゾラム血漿中濃度推移



静脈内持続投与終了後のミダゾラム血漿中濃度推移



注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」である。

(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」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移、10.特定の背景を有する患者」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人、6例、0.2mg/kg 単回投与時³⁾

静脈内投与時：ke=1.20±0.61/h

筋肉内投与時：ke=0.36±0.117/h

ICU入院患者、単回投与時（コンパートメントモデル解析）²³⁾

3-コンパートメントモデル：ke=0.0190/min

4-コンパートメントモデル：ke=0.456/min

小児患者、0.15mg/kg、単回投与時（外国人データ）²⁴⁾

静脈内投与時：6ヵ月～2歳未満（3例）：0.22±0.1/h

2歳～12歳未満（3例）：0.31±0.15/h

<参考>

経口投与時（外国人データ）²⁴⁾

小児患者、0.5mg/kg 単回投与時

6ヵ月～2歳未満（3例）：0.3±0.1/h

2歳～12歳未満（3例）：0.48±0.2/h

注）経口投与は用法及び用量外の投与経路である。

(4) クリアランス

健康成人男子、0.1～0.3mg/kg 単回投与時³⁾

ミダゾラム投与量	CL (L/h)
0.1mg/kg i.v. (n=6)	0.02±4.84
0.2mg/kg i.v. (n=6)	0.022±2.43
0.3mg/kg i.v. (n=3)	0.020±3.21
0.2mg/kg i.m. (n=3)	0.024±7.31

平均値±S.D.

注）本剤の麻酔前投薬（筋肉内注射）において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。」である。

小児（外国人データ）

①手術施行予定小児患者、0.15mg/kg 単回投与時²⁵⁾

ミダゾラム投与量	血清 CL (mL/kg/min)
0.15mg/kg i.v. (n=8)	9.11±1.21
0.15mg/kg i.m. (n=8)	10.39±2.98

平均値±S.E.

②小児患者（6ヵ月～16歳）、0.15mg/kg 単回投与時²⁴⁾

ミダゾラム投与量		CL (L/h/kg)
0.15mg/kg i.v.	6ヵ月～2歳未満 (n=5)	0.68±0.38
	2歳～12歳未満 (n=14)	0.60±0.23
	12歳～16歳 (n=2)	0.56±0.23

平均値±S.D.

③人工呼吸を必要とする新生児、0.2mg/kg 単回投与後、0.06mg/kg/h 持続投与時²⁶⁾

ミダゾラム投与量	CL	
	mL/min	mL/kg/min
0.06mg/kg/h i.v. (n=15)	3.9±6.4	1.7±1.8

平均値±S.D.

注）本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、維持期には「通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は 25% の範囲内とする）通常、修正在胎 45 週未満（在胎週数+出生後週数）の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。」である。

(5) 分布容積

成人

①肝・腎機能正常患者、腎不全患者及び肝硬変患者、0.2mg/kg 単回投与時²⁷⁾

ミダゾラム投与量		Vd (L/kg)
0.2mg/kg i.v. (麻酔導入時)	肝・腎機能正常 (n=7)	0.70±0.13
	腎不全 (n=7)	1.02±0.22
	肝硬変 (n=9)	0.53±0.06

平均値±S.E.

②肝機能正常患者及び肝切除患者、0.15mg/kg 単回投与時²⁸⁾

ミダゾラム投与量		Vd (L/kg)
0.15mg/kg i.v. (麻酔導入時)	肝機能正常 (n=6)	0.810±0.163
	肝切除 (n=7)	0.635±0.063

平均値±SEM

小児 (外国人データ)

①手術施行予定小児患者、0.15mg/kg 単回投与時²⁵⁾

ミダゾラム投与量	Vdss (L/kg)
0.15mg/kg i.v. (n=8)	1.29±0.61

平均値±S.E.

Vdss : 定常状態での分布容積

②小児患者 (6 ヶ月～16 歳)、0.15mg/kg 単回投与時²⁴⁾

ミダゾラム投与量		Vdss (L/kg)
0.15mg/kg i.v.	6 ヶ月～2歳未満 (n=5)	1.2±0.3
	2歳～12歳未満 (n=14)	1.3±0.7
	12歳～16歳 (n=2)	2.0±0.7

平均値±S.D.

Vdss : 定常状態での分布容積

③人工呼吸器を必要とする新生児、0.2mg/kg 単回投与後、0.06mg/kg/h 持続投与時²⁶⁾

ミダゾラム投与量	Vdss	
	L	L/kg
0.06mg/kg/h i.v. (n=15)	2.4±2.2	1.2±0.6

平均値±S.D.

Vdss : 定常状態での分布容積

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、維持期には「通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(投与速度の増減は 25% の範囲内とする) 通常、修正在胎 45 週未満 (在胎週数+出生後週数) の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(2) パラメータ変動要因

局所麻酔のためにミダゾラムを静脈内投与した外科手術患者 50 例及びベンゾジアゼピンの薬物動態検討試験においてミダゾラムを投与された患者 14 例から得られたミダゾラムの血漿中濃度値 714 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランス及び分布容積の変動要因として体重、クリアランス減少要因として年齢及び肝障害が検出された²⁹⁾。

人工呼吸管理実施例を含む早産新生児 50 例から得られたミダゾラムの血中濃度値 99 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランスの変動要因として白血球数及び疾患 (動脈管開依存症)、分布容積の変動要因として体重及び併用薬 (フルコナゾール) が検出された³⁰⁾。低体温療法施行患者 15 例にミダゾラムを単回静脈内投与又は持続静脈内投与したときの血

中濃度値を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランスの変動要因として体温及び血中総ビリルビンが検出された³¹⁾。

人工呼吸管理を要する新生児 187 例にミダゾラムを静脈内投与したときの血漿中濃度値 531 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランス及び中枢コンパートメントの分布容積の変動要因として出生時体重が検出された³²⁾。

体外膜型人工肺を装着した新生児 19 例にミダゾラム 50～250 μ g/kg/h を持続静脈内投与したときの、ミダゾラム及び主要代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、体外膜酸素供給により分布容積及び半減期が増加した³³⁾。

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、維持期には「通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は 25% の範囲内とする）通常、修正在胎 45 週未満（在胎週数＋出生後週数）の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。」である。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）

成人³⁴⁾

106%（健康成人男子、4 例、5mg 筋肉内投与時）

小児²⁵⁾

87%（小手術施行予定小児患者、8 例、0.15mg/kg 筋肉内投与時）

<参考> 経口投与時（外国人データ）

成人³⁵⁾

44%（健康成人男子、15mg（4 例）、7.5mg（2 例）、経口投与時）

小児

37±21%（6 ヶ月から 2 歳の小児、3 例、0.5mg/kg 経口投与時）²⁴⁾

35±32%（2 歳から 12 歳の小児、3 例、0.5mg/kg 経口投与時）²⁴⁾

15～27%（小手術施行予定小児患者、0.15mg/kg（8 例）、0.15mg/kg＋制酸剤（8 例）、0.45mg/kg（8 例）、経口投与時）²⁵⁾

注) 経口投与は用法及び用量外の投与経路である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>（ラット）³⁶⁾

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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

外国人データ^{37,38)}

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。

(3) 乳汁への移行性

外国人データ³⁹⁾

授乳婦 5 例にミダゾラム 2.0mg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの乳汁中ミダゾラム量は 0.00008mg（0.00003～0.00026mg）、乳児の体重あたりに換算すると 0.000016mg/kg（0.000006～0.000053mg/kg）であった。

また、授乳婦 1 例（51kg）にミダゾラム 6mg を単回静脈内投与したとき、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⁴⁰⁾。

授乳婦にミダゾラム 6mg を単回静脈内投与したときの血漿中及び乳汁中濃度

	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
血漿中濃度 (P：ng/mL)	65	35	25	12	11	<5
乳汁中濃度 (M：ng/mL)	25	12	7	<5	<5	<5
M/P比	0.38	0.34	0.28			

<5：検出限界未満

注) 本剤の全身麻酔の導入及び維持（静脈内注射）において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1 分間以上の時間をかけて）注射する。」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考> (イヌ) 41)

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。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット) 42)

ラットに ¹⁴C-ミダゾラム 2.5mg/kg を静脈内投与したところ、投与後 30 分及び 24 時間の総放射活性は、消化管（内容物を含む）で最も高く、次いで肝臓、副腎、腎臓の順であり、血中と比較して高値であった。また投与後 30 分において標的組織である脳に存在する未変化体の濃度は血中の約 3 倍の値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

96% (外国人データ) 43)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

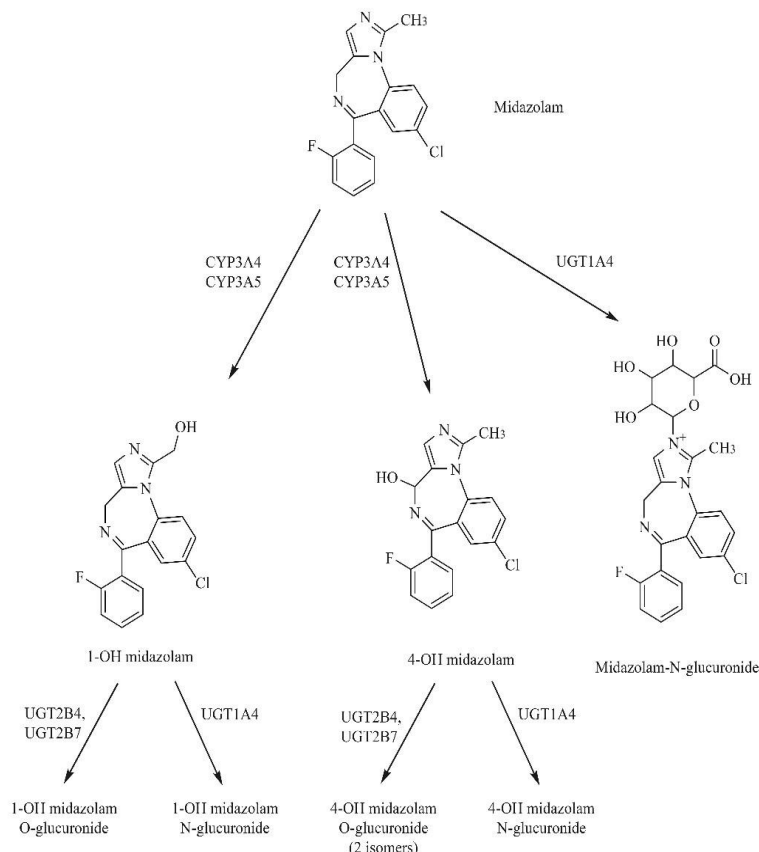
ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体の 2 つの代謝物が生成、いずれの水酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認された 44)。(外国人データ)

<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 45)。

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⁴⁵⁾



注) 本剤の麻酔前投薬(筋肉内注射)において承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。」であり、全身麻酔の導入及び維持(静脈内注射)において承認されている用法・用量は、「通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1 分間以上の時間をかけて)注射する。」である。

<参考> (ラット) 46)

ラットに ^{14}C -ミダゾラム 2.5mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 80.6%が糞中、8.9%が尿中に排泄された。また、 ^{14}C -ミダゾラム 5～9mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 3 時間までに投与量の 51%が代謝物として胆汁中に排泄された。

(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

該当しない

<参考> 経口投与時 47)

ヒトの腸における初回通過アベイラビリティは 0.42 ± 0.15 との報告がある。

注) 経口投与は用法及び用量外の投与経路である。

(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> (ラット、マウス) 18)

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。

<参考>

活性代謝物の速度論的パラメータ

ICU 患者 19 例にミダゾラム 0.2mg/kg を単回静脈内投与後、0.1mg/kg/h を 2 時間にわたり持続静脈内投与したときのミダゾラムとその主代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータを検討した。ミダゾラムの薬物動態パラメータには広範な患者間変動が認められた。1-ヒドロキシミダゾラムの定常状態での分布容積及び消失相の半減期はミダゾラムより高値であることから、ミダゾラムの薬力学的作用には 1-ヒドロキシミダゾラムの寄与が推察された 48)。

ICU 患者に 0.1mg/kg/h を持続静脈内投与したときの
ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

	AUC 比 (1-ヒドロキシミダゾラム /ミダゾラム)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Vdss (L/kg)	総 CL (mL/kg/min)
ミダゾラム	0.70 ± 0.34	4.5 ± 5.4	1.7 ± 0.7	12.2 ± 6.7
1-ヒドロキシミダゾラム		3.2 ± 2.0	3.6 ± 2.2	33.7 ± 21.6

平均値±S.D.

Vdss: 定常状態での分布容積

注) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、導入期には「通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。」、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人男子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 3)。

注) 本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、「0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する」である。

- (2) 排泄率
「VII. 7. (1) 排泄及び経路」の項参照
- (3) 排泄速度
該当資料なし

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⁴⁹⁻⁵¹⁾。

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⁵²⁾。

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⁵³⁾。

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) 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静において承認されている用法及び用量は、維持期には「通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)」である。

10. 特定の背景を有する患者

小児及び新生児患者 (外国人データ)

生後 1 年以上の小児術後患者の CL は健康成人被験者と同様又は高値、半減期は健康成人被験者と同様又は低値であり、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長 (6.52~12.0 時間)、CL が減少 (1.17~1.84mL/min/kg) したが⁵⁴⁾、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³²⁾。

高齢者 (外国人データ)

ミダゾラムを男性健康被験者に 2.5~5mg^{注1)} 静脈内投与したとき、高齢者群の消失半減期は非高齢者群 (5mg 静脈内投与) に比較して有意に延長し (5.6 vs 2.1 時間)、分布容積にはほとんど差はなく (1.6 vs 1.3L/kg)、CL は有意に低下した (4.41 vs 7.75mL/min/kg)⁵⁵⁾。

また、ミダゾラムを男性健康被験者に 7.5mg^{注2)} 筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者に比較して延長がみられ (3.3 vs 1.4 時間)、分布容積に差はなく (1.7 vs 0.72L/kg)、CL は有意に低下した (3.88 vs 5.74mL/min/kg)⁵⁶⁾。

注 1) 本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、「成人には 0.15~0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する」である。

注 2) 本剤の麻酔前投薬の承認用量は、「成人には 0.08~0.10mg/kg 筋肉内に注射する」である。

心機能障害患者（外国人データ）

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を 5mg^{註)} 静脈内投与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）⁵⁷⁾。

注) 本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、「0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する」である。

肝機能障害患者（外国人データ）

ミダゾラムを 7 例のアルコール性肝硬変患者に 0.075mg/kg 静脈内投与したとき、8 例の健康被験者群に対して、半減期は延長、CL は約 50%減少し、Vd は約 20%増加した⁵⁸⁾。

腎機能障害患者（外国人データ）

ミダゾラムを 15 例の慢性腎不全患者に 0.2mg/kg 単回静脈内投与したとき、健康被験者群に対して 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⁵⁹⁾。

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

- 1.1 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い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。[7.2、7.4、8.1.1、8.1.2、8.4、8.6、8.7、11.1.2 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。[9.7.3 参照]

(解説)

- 1.1 米国添付文書の Boxed WARNING の記載内容を参考に設定した。また、海外の公表論文によると、本剤の使用で、呼吸抑制⁶⁰⁻⁶²⁾、無呼吸^{62,63)}、呼吸停止⁶⁴⁾及び心停止^{62,63,65-68)}など重症の呼吸器系障害や循環器系障害が発生していることから、本剤の使用に際しては添付文書「8.重要な基本的注意」について十分留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる緊急時の対応が可能な施設においてのみ用いることとした。
- 1.2 米国添付文書の Boxed WARNING の記載内容を参考に設定した。文献では、新生児の症例で重度の低血圧及び痙攣発作が報告されており、このような症例では急速静脈内投与は避けるべきであると考察されている^{26,69)}。
また、“低出生体重児”の記載は添付文書「9.7 小児等」の項の記載と整合性をとるために記載した。

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薬剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビスタットを含有する薬剤及びニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 [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 スイス、アメリカ、ドイツ、イギリスの添付文書に「ベンゾジアゼピン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者」との記載があるため記載した。（1996年3月）
- 2.2 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠した。
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づき、「狭隅角緑内障」

を「閉塞隅角緑内障」に変更した。(2019年7月)

2.3 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠した。

2.4 本剤は主として CYP3A4 で代謝される。リトナビル等の HIV プロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ及びコビシスタットは CYP3A4 を競合的に阻害するため、併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。

抗ウイルス化学療法剤であるダルナビル・コビシスタット（販売名：プレジコビックス配合錠）及びエルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（販売名：ゲンボイヤ配合錠）は、CYP3A を阻害し、本剤との併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として、それぞれの薬剤の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にミダゾラム（ドルミカム）が記載されている。そのため、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起することとした。

ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）の添付文書との整合性を図り、追記した。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すると考えられ、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。国内で販売が中止されたインジナビル及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを削除した。(2023年2月付「使用上の注意」改訂)

2.5 本剤は中枢神経薬の抑制作用を有するため、バイタルサインが抑制された状態においては、本剤の薬理作用が増強され、呼吸抑制や血圧低下等の副作用の発現が助長される可能性が高いと考えられる。また、米国の添付文書で「ショック又は昏睡状態、又はバイタルサインの抑制のみられる急性アルコール中毒のある成人・小児患者には投与してはならない」ことが明記されていることから、これらを参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用には個人差があるので、投与量（初回量、追加量）及び投与速度に注意すること。
[7.1 参照]

8.1.1 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。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。[1.1、11.1.2 参照]

8.1.2 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。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。[1.1、13.2 参照]

8.1.3 手術・処置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自動車の運転等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。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

8.2 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。

8.3 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。

8.4 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 参照]

8.5 本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。他の鎮静剤が有用なことがある。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

8.6 本剤の投与に際しては、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静における患者管理に熟練した医師・歯科医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるように準備しておくこと。[1.1 参照]

8.7 過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）及び呼吸器・循環器系の抑制を避けるため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸及び循環動態を観察できる医療従事者をおき、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて手術・処置中の患者を観察すること。

[1.1 参照]

8.8 術野と気道が同一部位であり、器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいことから、誤嚥、気道閉塞を起こさないよう注意すること。

(解説)

- 8.1 本剤の鎮静作用及び血圧低下を引き起こす作用は、個体ごとの差が大きいと考えられることから、米国添付文書の記載内容を参考に設定した。
- 8.1.1 初期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅱ相使用経験試験を通じて、最も多く認められた副作用は血圧低下であったが、多くは昇圧剤の処置で対処できた。米国添付文書では、Boxed WARNINGにおいて「救急蘇生薬の準備」が明言されている。さらに、過量投与時の安全性の確保のためには、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルが有用であり、海外の添付文書においても、過量投与の際に生じる有害事象への対処にフルマゼニルが有用であることが明記されていることから記載した。
- 8.1.3 自動車運転等危険を伴う機械操作に関する注意喚起について、諸外国の添付文書では、効能共通の注意として記載されており、本邦においても本剤が日帰り手術の麻酔時に使用されることを考慮し、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の効能限定の注意から、効能共通の注意へと変更した。(2023年2月付「使用上の注意」改訂)
- 8.2 救命救急患者における第Ⅱ相使用経験試験において、人工呼吸管理していない1例で呼吸抑制の兆候が認められたことから、本剤の適用を人工呼吸管理の患者に限定した。
- 8.3 初期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅱ相使用経験試験を通じて、投与期間が24時間を超える症例においては、覚醒までの時間が長くなる症例が多くみられた。また、カナダの添付文書には「覚醒は持続投与時間に依存し、投与時間が24時間を超えるとより遅延する」とあることから記載した。
- 8.4 警告に記載しているとおり、本剤投与中は呼吸及び循環動態を継続的に観察する必要がある。呼吸抑制や血圧低下等のバイタルサインの変化についてモニターする一般的な手段としては、パルスオキシメーターや血圧計が挙げられる。米国添付文書でも呼吸及び循環動態の継続的な観察手段としてパルスオキシメーター等の使用が記載されているため、これを参考に設定した。
- 8.5 本剤の臨床試験(合計178例)の有効性判定において、17例が鎮静維持期の鎮静管理が不十分で「鎮静不良」もしくは「鎮静不十分」と判定された。これらの症例はプロトコルで規定された投与速度内で一度は目標鎮静レベルへ到達できたが、その後、鎮静不足もしくは過鎮静状態となり、投与速度の調整だけでは長期間の目標鎮静レベル維持が困難であった。このうち2例は、プロトコル規定の最大速度まで投与速度を上げて体動等が抑えられず、適切な鎮静管理ができなかった。一方、国内の使用経験報告においても、通常のみダゾラム投与量において適切な鎮静管理ができなかった症例報告があり、その処置として、プロポフォール等の他剤との併用、もしくは他剤への切り替えが有効であったとの報告がある^{70,71)}。したがって、本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静管理が困難な場合は、他の鎮静剤が有効なことがあるため、より適切な治療への切り替えを考慮することとした。
- 8.6 歯科・口腔外科領域の処置では、麻酔科医・歯科麻酔科医以外の医師・歯科医師が本剤を投与することが考えられる。本剤投与中の患者の管理を行う医師・歯科医師について、本剤の薬理作用を正しく理解し、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるように準備をする旨を記載した。
- 8.7 歯科・口腔外科領域の処置における適切な鎮静レベルは、意識消失をきたさない程度の鎮静状態となる。意識が消失する程度の鎮静状態に至った場合には、気道反射への影響並びに上気道や呼吸器系への影響により気道閉塞や呼吸抑制を起こす可能性があるため、鎮静中は、患者の呼吸状態、循環動態などに注意が必要である。このため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸・循環動態の管理のための医療従事者において患者を観察するように記載した。
- 8.8 歯科・口腔外科領域では術野と気道が同一部位であり、また歯科用切削器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいため、誤嚥や気道閉塞を起こさないよう注意する旨を記載した。

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

〈効能共通〉

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。[11.1.2、11.1.4 参照]

9.1.2 衰弱患者

作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.1 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。

9.1.4 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。[7.1、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。

9.1.6 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者

血圧低下及び心電図異常を来しやすい。

9.1.7 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

9.1.8 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。[11.1.2 参照]

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.1.9 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、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。

(解説)

9.1 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠して記載した。

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、心停止が起こ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ことがあるため記載した。

9.1.4 救命救急患者を対象とした第Ⅱ相使用経験試験において、心不全急性期患者への投与開始直後に急激な血圧低下が認められた。「血圧低下」は、添付文書中に記載しているが、最も頻度が高い有害事象であったこと、関連性の否定されない重篤な有害事象として取り上げられたケースが2例あったことから、より具体的な記載による注意喚起が必要と判断し設定した。

9.1.5 救命救急患者を対象とした第Ⅱ相使用経験試験において、脱水を合併する症例で投与後に重篤な血圧低下が認められた。また、海外の添付文書でも、「循環量減少」（スイス）、「重症の水分又は電解質障害」（米国）が慎重投与であることが明記されているため設定した。

9.1.6 初期第Ⅱ相試験において認められた副作用について患者背景別に関連性を検討した結果、手術中の出血量の多い患者及び多量の輸液を必要とした患者に血圧低下例が多くみられた。また、体液が不足している患者に本剤を投与した場合、血圧低下を来しやすいという報告⁷²⁾もあることから設定した。

9.1.7 アルコール、バルビツレート及びベンゾジアゼピン等の薬剤は交叉依存を起こすことが知られており、これらの薬物乱用の既往を有する患者では二次性の薬物依存を引き起こすと言われていることから設定した⁷³⁾。

9.1.8 国内外において、睡眠時無呼吸症候群の患者に本剤が投与され、呼吸症状の悪化が認められた症例が報告されていることから、「睡眠時無呼吸症候群の患者」を「慎重投与」に追記し、注意喚起することとした。なお、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の適応において、睡眠時無呼吸症候群等の上気道閉塞に関連する疾患を有する患者への使用はすでに慎重投与として注意喚起している。

(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 本剤は肝臓で代謝され主に尿中に排泄されるため、腎障害患者では、特に長期使用において、腎より排泄される活性代謝物の排泄が遅延し蓄積されることがあり、作用が遅延し覚醒遅延が起こるおそれがあり注意が必要であるため記載した。

(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。[16.6.3 参照]

(解説)

9.3 本剤は肝臓で代謝され主に尿中に排泄されるため、肝障害患者では代謝が阻害され消失半減期が遅延することが知られており、体内に蓄積するおそれがあり、作用が遅延し覚醒遅延が起こるおそれがあり注意が必要であるため記載した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

- (1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- (2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(解説)

9.5 妊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。妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦では、妊娠末期の妊婦への投与又は分娩中の患者に高用量投与したとき、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ど安全性が確立していないため記載した。なお、他のベンゾジアゼピン系薬剤で、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことや、分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振戦、過緊張等）があらわれることが報告されている。

(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。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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〉

9.7.1 小児等に対する使用経験は限られている。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈効能共通〉

9.7.3 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 参照]

9.7.4 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。

9.7.5 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。[16.6.4 参照]

9.7.6 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。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。[16.6.4 参照]

9.7.7 6カ月未満の小児では、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸

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

- 9.7.8 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)

9.7.7 使用成績調査で、小児では成人と比較して呼吸器障害の発現率が有意に高いことから、英国添付文書やロシュ社の Company Core Data Sheet 等の記載を参考に記載した。(2010年3月)

9.7.8 小児において興奮等の逆説的反応が比較的高頻度発現することが、以下の論文等に報告されている。(2010年3月)

①Roelofse らは、2～10歳の小児 80例を対象に、抜歯時の麻酔前投薬としてミダゾラム (0.25mg/kg、0.35mg/kgあるいは0.45mg/kg、直腸内投与)を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、23%の症例で(0.45mg/kgにおいては高頻度で)脱抑制によると思われる有害事象(興奮、いらいら、非協力的な態度、見当識障害、錯乱、叫び、幻覚)が認められたことを報告している⁷⁴⁾。

②Shane らは、顔面あるいは頭皮に裂傷を負った14～51ヵ月齢の幼児 34例を対象に、局所麻酔下手術時の麻酔前投薬としてミダゾラム (0.45mg/kg、直腸内投与)を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、ミダゾラムを投与した16例中2例において、有害事象として興奮が認められたことを報告している⁷⁵⁾。

注)直腸内投与は用法及び用量外の投与経路である。本剤の麻酔前投薬(筋肉内注射)において承認されている用法及び用量は、「通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児にはミダゾラム 0.08～0.15mg/kgを手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。」である。

③小児において興奮等の逆説的反應等の発現する理由は明らかではないが、前臨床においては、「生後日齢が低いときは、GABAは興奮性伝達物質として働いていること」を示唆する報告がある。これらの報告より、幼若期特有のGABA_A受容体の機能が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。

i) Cherubini らは、生後4日齢のラットの海馬CA3細胞にGABAを添加すると、脱分極による活動電位が記録され、その活動電位はGABA_A受容体拮抗薬であるbicucullineの投与により拮抗されたことから、幼若期において、GABAはGABA_A受容体を介して興奮性に働くという結果を得ている⁷⁶⁾。

ii) Romo-Parra らは、生後6日齢から25日齢のラットの脳スライス(嗅皮質から海馬)を用いてGABA_A受容体を介するシナプス後電位を測定し、GABAの作用が興奮性伝達物質から抑制性伝達物質へ変化する日齢を探ったところ、6日齢では脱分極電位として記録されるが、21日齢では過分極電位として記録されること、そして18日齢がGABAが興奮性伝達物質から抑制性伝達物質へ変化するタイミングであることを示唆する結果を得ている⁷⁷⁾。

iii) Owens らは、幼若期と成熟期においてGABA_A受容体機能に違いが生じる理由を以下の様に説明している。すなわち、成熟期ではGABA_A受容体は、Cl⁻を細胞内に流入させることによって膜電位を過分極側にシフトさせ、神経の興奮性を抑制させる。ところが、幼若期ではGABA_A受容体は、Cl⁻を細胞外に流出させ膜電位を脱分極させ、興奮性に働く。これは、幼若期においてはCl⁻の細胞外へのくみ出しに関与するK⁺-Cl⁻co-transporter 2 (KCC2)の発現が弱く、細胞内のCl⁻濃度が成熟期の神経細胞より高いため、GABA_A受容体がCl⁻の流出を担っており、そのため、幼若期においてはGABA_A受容体の刺激は、神経の興奮性を高めると考えられている⁷⁸⁾。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 作用が強く又は長くあらわれやすい。[7.1、16.6.5 参照]

9.8.2 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。[7.1 参照]

(解説)

9.8 一般的に高齢者では腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延がみられ、作用が強くなる可能性があるため記載した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。[16.4 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） 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薬剤 （プリジスタ、プレジコビックス） エファビレンツ （ストックリン） コビシスタットを含有する薬剤 （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。
ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック） [2.4 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制 を起こすおそれがある。	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)

リトナビル等の HIV プロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ及びコビシスタットは CYP3A4 を競合的に阻害するため、併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といった思わしくない副作用を惹起するおそれがある。

ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）の添付文書との整合性を図り、追記した。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すると考えられ、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。国内で販売が中止されたインジナビル及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを削除した。（2023年2月付「使用上の注意」改訂）

(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 [7.1 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。
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 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 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 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。

(解説)

・ 中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール (飲酒)

本剤と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が増強される可能性がある。

麻薬性鎮痛剤については、海外の添付文書に鎮痛剤、フェンタニル、モルヒネ等の記載があり、また企業研究報告にてフェンタニル併用により無呼吸の発現頻度上昇が報告されているため記載した⁶³⁾。(1996年3月)

・ CYP3A4 を阻害する薬剤

これらの薬剤が CYP3A4 を競合的に阻害するため、併用により本剤の血中濃度が上昇し、本剤の鎮静効果の増強、延長等を来すおそれがある⁷⁹⁻⁸⁵⁾。

ホスネツピタント塩化物塩酸塩 (販売名：アロカリス点滴静注 235mg) 及びカロテグラストメチル (販売名：カログラ錠 120mg) の添付文書との整合性を図り、「相互作用：併用注意」の項に追記した。国内で販売が中止されたキヌプリスチン・ダルホプリスチ

ンを削除した。(2023年2月付「使用上の注意」改訂)

- ・抗悪性腫瘍剤
本剤がチトクローム P450 を阻害することから、併用によりこれらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。
- ・プロポフォール
併用により、相互に作用（麻酔、鎮静作用、血圧低下作用）が増強されることがある。また、プロポフォールが CYP3A4 を競合的に阻害することから、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇したとの報告がある。
- ・CYP3A4 を誘導する薬剤
これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することから、併用により本剤の代謝が促進され、作用を減弱させることがある⁸⁶⁾。抗悪性腫瘍剤であるダブラフェニブ（販売名：タフィンラーカプセル）の「併用注意」の項に本剤の記載があり、本剤を経口（国内未承認）で併用した場合、ダブラフェニブの CYP3A4 誘導作用により本剤の AUC が 74% 低下、C_{max} が 61% 低下するとの報告があり、本剤の作用を減弱させる可能性があることから、本剤においても「CYP3A4 を誘導する薬剤」に追記し、注意喚起することとした。
副腎癌化学療法剤及び副腎皮質ホルモン合成阻害剤であるミトタンは、CYP3A4 を長期的に誘導し、本剤との併用試験においてミダゾラムの血中濃度が長期にわたって低下したとの報告⁸⁷⁾があり、抗ヘルペスウイルス剤であるアメナメビルは、CYP3A を誘導し、本剤との併用試験においてミダゾラムの血中濃度が低下するとの報告⁸⁸⁾があることから、どちらの薬剤も併用により本剤の作用が減弱するおそれがある。

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 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。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。

11.1.2 無呼吸、呼吸抑制（いずれも頻度不明）、舌根沈下（0.1～5%未満）

[1.1、8.1.1、9.1.1、9.1.8 参照]

11.1.3 アナフィラキシーショック（頻度不明）

11.1.4 心停止（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.5 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。

11.1.6 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。

（解説）

11.1.1 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠して記載した。

11.1.3 企業自発報告（国内）においてアナフィラキシーショック⁸⁹⁾、アナフィラキシー様反応⁹⁰⁾が報告されているため記載した。（1996年3月）

11.1.4 海外の添付文書に心停止の記載があり、企業研究報告において心停止が2報報告されているため^{64,91)}国外の重大な副作用として記載した。（1996年3月）

11.1.5 集中治療における人工呼吸中の鎮静を対象とした治験中に、心電図モニター上、心室性頻拍（脈）の発現が認められた。治験担当医師の判断では、この心室性頻拍（脈）は原疾患によるものと考えられるが、随伴した血圧の低下が心室性頻拍（脈）を誘発した可能性を否定できないとされた。また、本事象は生命を脅かすものであることから、

重大な副作用として記載した。

11.1.6 市販後調査により副作用症例が集積されたため記載した。(2002年4月)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰	
循環器	不整脈、血圧低下、 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
消化器	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		紅斑、蕁麻疹、発疹	そう痒感
その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、 白血球数上昇	CK上昇

◆副作用頻度一覧表等

副作用の概要

〈麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持〉

総症例 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例 (4.7%) に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例 (1.1%)、嘔吐 34 例 (0.8%)、発汗 31 例 (0.7%) であった。

(再審査結果通知：1996年3月)

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

主なものは血圧低下 28/175 例 (16.0%)、心電図異常 (不整脈) 15/174 例 (8.6%)、AST (GOT) 上昇 12/174 例 (6.9%)、総ビリルビン上昇 11/169 例 (6.5%)、γ-GTP 上昇 5/90 例 (5.6%) であった。

(効能又は効果追加時：2000年7月)

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(効能又は効果追加時：2013年12月)

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
 〈麻酔前投薬、麻酔導入・維持〉

項目	時期	承認時迄の状況	使用成績調査*	合計
調査施設数		19施設	247施設	259施設
調査症例数		1,053例	3,187例	4,240例
副作用等の発現症例数		116例	83例	199例
副作用等の発現件数		176件	100件	276件
副作用等の発現症例率(%)		11.02%	2.60%	4.69%

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数及び件数(%)		
	承認時	使用成績 調査*	合計
皮膚・皮膚付属器障害	5 (0.47)	4 (0.13)	9 (0.21)
紅斑	2 (0.19)	2 (0.06)	4 (0.09)
蕁麻疹	2 (0.19)	0	2 (0.05)
発疹	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
皮疹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	0	16 (0.50)	16 (0.38)
口咽頭痙攣	0	1 (0.03)	1 (0.02)
舌根沈下	0	15 (0.47)	15 (0.35)
中枢・末梢神経系障害	21 (1.99)	22 (0.69)	43 (1.01)
眩暈	0	1 (0.03)	1 (0.02)
ふるえ	2 (0.19)	0	2 (0.05)
頭痛	3 (0.28)	2 (0.06)	5 (0.12)
めまい	14 (1.33)	2 (0.06)	16 (0.38)
覚醒遅延	1 (0.09)	12 (0.38)	13 (0.31)
体動	2 (0.19)	5 (0.16)	7 (0.17)
自律神経系障害	31 (2.94)	2 (0.06)	33 (0.78)
顔面蒼白	0	1 (0.03)	1 (0.02)
発赤	0	1 (0.03)	1 (0.02)
発汗	31 (2.94)	0	31 (0.73)
視覚障害	1 (0.09)	0	1 (0.02)
視覚異常	1 (0.09)	0	1 (0.02)
精神障害	13 (1.23)	6 (0.19)	19 (0.45)
興奮	0	2 (0.06)	2 (0.05)
不穏	0	4 (0.13)	4 (0.09)
悪夢	14 (1.33)	0	14 (0.33)
消化管障害	60 (5.70)	6 (0.19)	66 (1.56)
嘔気	0	3 (0.09)	3 (0.07)
悪心	43 (4.08)	0	43 (1.01)
嘔吐	33 (3.13)	1 (0.03)	34 (0.80)
しゃっくり	6 (0.57)	2 (0.06)	8 (0.19)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数及び件数(%)		
	承認時	使用成績 調査*	合計
肝臓・胆管系障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
AST (GOT) 上昇	0	2 (0.06)	2 (0.05)
ALT (GPT) 上昇	0	2 (0.06)	2 (0.05)
ビリルビン値上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝・栄養障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
CPK上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
心・血管障害 (一般)	5 (0.47)	20 (0.63)	25 (0.59)
ST低下	0	1 (0.03)	1 (0.02)
高血圧	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血圧上昇	5 (0.47)	3 (0.09)	8 (0.19)
低血圧	0	6 (0.19)	6 (0.14)
血圧低下	1 (0.09)	9 (0.28)	10 (0.24)
血圧変動	0	1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	6 (0.57)	3 (0.09)	9 (0.21)
徐脈	0	3 (0.09)	3 (0.07)
不整脈	6 (0.57)	0	6 (0.14)
呼吸器系障害	7 (0.66)	11 (0.35)	18 (0.42)
喀痰増加	1 (0.09)	0	1 (0.02)
呼吸抑制	0	4 (0.13)	4 (0.09)
術後呼吸抑制	2 (0.19)	4 (0.13)	6 (0.14)
咳	4 (0.38)	1 (0.03)	5 (0.12)
浅表性呼吸	0	2 (0.06)	2 (0.05)
一般的全身障害	2 (0.19)	3 (0.09)	5 (0.12)
顔面浮腫	1 (0.09)	0	1 (0.02)
眼瞼浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.02)
体温低下	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
顔面潮紅	0	1 (0.03)	1 (0.02)

*調査期間：1988年3月29日～1994年3月28日
 再審査終了時（社内集計）

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

好ましくない臨床症状	不整脈※	3.43%	6/175
	せん妄	1.14%	2/175
	覚醒遅延	0.57%	1/175
	高ビリルビン血症	1.14%	2/175
バイタルサイン異常変動	血圧低下	16.00%	28/175
	脈拍	4.00%	7/175
	SPO ₂	0.59%	1/169
	PaCO ₂	0.60%	1/166
心電図異常	心電図	8.62%	15/174
臨床検査値異常変動	赤血球数	0.57%	1/174
	白血球数	1.72%	3/174
	ヘモグロビン	0.57%	1/174
	ヘマトクリット	0.57%	1/174
	血小板数	1.15%	2/174
	AST (GOT)	6.90%	12/174
	ALT (GPT)	3.45%	6/174
	LDH	2.45%	4/163
	γ-GTP	5.56%	5/90
	Al-P	2.59%	3/116
	総ビリルビン	6.51%	11/169
	クレアチニン	0.57%	1/174
	BUN	0.57%	1/175
	尿酸	1.20%	1/83
	Cl	0.58%	1/172
	尿潜血	0.88%	1/113

※心電図異常として重複して取り上げている症例を含む

承認時（社内集計）

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。また、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。[8.1.2 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 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（チオペンタールナトリウム注射液等）、リドカイン注射液との配合は避けること。

14.1.2 輸液容器・輸液セットの使用時に本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。

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 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- (1) 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に小児等には注意すること。
 - (2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - (4) 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

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

本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

(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

マウス、ラット、モルモット、イヌを用いてミダゾラムの呼吸、循環器系、自律神経系、腎機能、局所麻酔作用に及ぼす影響を検討したところ、軽度の呼吸抑制、血圧低下、心機能低下が認められた以外、特記すべき影響は認められなかった¹⁸⁾。

(3) その他の薬理試験

脳代謝・脳血流への影響 (イヌ、マウス)⁹²⁾

イヌ (雑種) にハロタン (1%) と笑気 (60~70%) で麻酔導入、サクシニルコリンで筋弛緩を行い、人工呼吸管理下、ミダゾラム 0.2、2.0、5.0、10.0mg/kg 又はジアゼパム 0.3、3.0、7.5mg/kg を平均 39 分間隔で累積的に静脈内投与した。投与 5、30 分後に、CMRO2 (脳酸素消費量)、CBF (脳血流量) を測定し、ミダゾラムが脳代謝・脳血流に及ぼす影響を検討したところ、ミダゾラム 0.2mg/kg、ジアゼパム 0.3mg/kg で CMRO2 は低下を示さなかったが、CBF は約 55% に減少した。ミダゾラム 5、10mg/kg 又はジアゼパム 3、7.5mg/kg を追加投与したところ、CMRO2 は用量依存的に減少し、ミダゾラム 10mg/kg では最高 55% に減少した。

ミダゾラムの脳血流への影響

投与量 (mg/kg)		投与後 時間 (min)	CMRO2 (mL/min/100g)		CBF (mL/min/100g)	
コントロール			5.50±0.30 ^{注)}	5.29±0.31 ^{注)}	119±13	104±8
ジアゼパム	ミダゾラム		ジアゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム	ミダゾラム
0.3	0.2	5	5.48±0.29	4.74±0.44	66±7*	61±3*
		30	5.42±0.25	5.59±0.50	59±5*	55±3*
3.0	2.0	5	4.46±0.26*	4.08±0.21*	55±5*	37±1*
		30	4.37±0.29*	4.00±0.11*	49±6*	37±0*
7.5	5.0	5	3.93±0.30*	3.44±0.11*	61±8*	34±1*
		30	4.00±0.20*	3.62±0.16*	46±4*	31±1*
—	10.0	5	—	2.90±0.11*	—	32±2*
		30	—	3.27±0.09*	—	30±2*

* : p<0.05 (vs コントロール、paired t test) 注) 平均値±S.E. (n=6)

また、アルビノマウスにミダゾラム 0.2~90mg/kg、ジアゼパム 0.3~30mg/kg 又は生理食塩水 (コントロール) を腹腔内投与し、薬剤投与 30 分後に酸素 5% 含有窒素を吸入させて低酸素状態にした。呼吸停止までの時間を生存期間として低酸素からの脳防御について検討したところ、ミダゾラムは 2.0mg/kg で生存期間の延長を示し、最長生存期間は 75mg/kg

投与時で 11.6 ± 1.1 分であった。一方、ジアゼパムは 1.5mg/kg で生存期間の延長を示し、最長生存期間は 15mg/kg 投与時で 6.2 ± 0.4 分であった。
脳虚血に対する影響（ラット）⁹³⁾

90 分中大脳動脈結紮により一過性局所的脳虚血を負荷したラット（Wistar 系）を用いてミダゾラムが脳虚血に及ぼす影響を検討したところ、ミダゾラムはマウスにおいて麻酔作用（正向反射消失）を示す用量 25mg/kg の静脈内投与により、虚血 7 日後の脳梗塞面積を減少させ、虚血中心部の生存細胞数を増加させ、神経学的予後を改善した。なお、 10mg/kg 投与では、正向反射消失を起こさず、脳梗塞面積、生存細胞数も変わらなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	LD50 (mg/kg)		
		静脈内	筋肉内	経口
ICR マウス ⁹⁴⁾	雄	>200	>50	>500
	雌	>200	>50	>500
SD ラット ⁹⁴⁾	雄	>100	>50	294
	雌	>100	>50	215

(2) 反復投与毒性試験⁹⁵⁾

イヌ（ビーグル）に 2.5 、 5 、 10mg/kg/日 を 13 週間連続静脈内投与したとき、 2.5mg/kg 以上で親動物に筋弛緩、鎮静等がみられ、 5mg/kg 以上で体重増加抑制、投与部位の硬化、浮腫が、 10mg/kg で肝重量の増加が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前・妊娠初期投与試験⁹⁶⁾

ラット（SD 系）に 2.5 、 5 、 10mg/kg/日 を連続静脈内投与したとき、 2.5mg/kg 以上で親動物に筋弛緩、鎮静等がみられ、体重増加抑制が認められた以外、生殖能及び胎仔に本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

器官形成期投与試験

①ラット⁹⁷⁾

ラット（SD 系）に 2.5 、 5 、 10 、 20mg/kg/日 を連続静脈内投与したとき、母獣では全投薬群で投与直後によるめき歩行を認めた。その後、 20mg/kg 群では鎮静又は軽度な睡眠を呈し、覚醒後には摂食様行動を示した。 10mg/kg 以下の群では、自発運動の低下又は摂食様行動がみられたが、これらの症状は投与日数の増加に伴い軽減した。摂餌量に関しては、体重とほぼ平行した推移であった。

子宮内検査では、 20mg/kg 群で母獣の体重増加抑制による二次的な影響と考えられる胎仔体重の有意な減少を認めた。骨格及び内臓検査において薬物の影響と思われる異常は認められなかった。外形検査では 20mg/kg 群で膺ヘルニアが 1 例にのみ認められた。催奇形性は認められなかった。新生仔では 20mg/kg 群で体重増加抑制及び歯牙の萌出の遅延が認められた。

②ウサギ⁹⁸⁾

ウサギ（日本白色在来種）に 1.25 、 2.5 、 5mg/kg/日 を 2 週間連続静脈内投与したとき、母獣では全投薬群で筋弛緩、鎮静及び外的刺激の反応性低下がみられ、体重減少が認められた。摂餌量は、各投薬群ともに体重の変動を反映した増減を示した。また、 2.5mg/kg 群で流産が認められた。

胎仔については、 2.5mg/kg 以上の群で着床数に対する生存仔数の割合が低下し、これを反映して早期死亡胚数が増加した。外形異常では 5mg/kg 群で膺ヘルニアを 1 例認めたのみで、内臓及び骨格の検査において、薬物の影響と思われる異常は見られず、催奇形性は認められなかった。

周産期・授乳期投与試験⁹⁹⁾

ラット（SD 系）に 2.5 、 5 、 10 、 20mg/kg/日 を連続静脈内投与したとき、母獣では 2.5mg/kg 以上で筋弛緩、鎮静等がみられ、体重増加抑制が認められた。新生仔では、 20mg/kg で体重増加抑制が認められた以外、本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験¹⁰⁰⁾

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験、皮内刺激性試験、筋肉内投与刺激性試験において、ジアゼパム及び塩酸ヒドロキシジンよりも弱い軽微な局所刺激性を示した。

(7) その他の特殊毒性

抗原性¹⁰¹⁾

モルモット (STD-Hartley 系) を用いた能動感作試験、マウスにおける受身感作 (PCA) 試験において、抗原性は認められなかった。

依存性¹⁰²⁾

カニクイザルでの試験の結果、バルビタール系薬物より弱い身体依存性が観察され、ジアゼパムと同程度の依存性をもつことが認められた。

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：ミダゾラム 向精神薬

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミダゾラム

同 効 薬：プロポフォール、デクスメデトミジン塩酸塩

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

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
旧販売名 ドルミカム注	1988年3月29日*	63AM-61	1988年5月27日	1988年7月25日
販売名変更 ドルミカム注射液 10mg	2005年9月15日 (代替新規承認)	21700AMX00089	2005年12月16日	
製造販売承認承継	2019年4月1日	//		2019年4月1日

*製造承認年月日

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

2000年7月25日

「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量の追加追加された効能又は効果

・集中治療における人工呼吸中の鎮静

追加された用法及び用量

●集中治療における人工呼吸中の鎮静導入

初回投与は、通常、成人にはミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。

維持

通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18 mg/kg/h の範囲が推奨される)

2010年3月12日

「麻酔前投薬」「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の小児における用法及び用量の追加追加された用法及び用量（下線部追加、二重取消線削除）

●麻酔前投薬

通常、成人にはミダゾラム 0.08~0.10mg/kg を手術前30分~1時間に筋肉内に注射する。

通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児にはミダゾラム 0.08~0.15mg/kg を手術前30分~1時間に筋肉内に注射する。

●集中治療における人工呼吸中の鎮静

導入

~~初回投与は、通常、成人には、初回投与は~~ミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。

通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05~0.20mg/kg を少なくとも2~3分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。

維持

通常、成人にはミダゾラム 0.03~0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)

通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06~0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は25%の範囲内とする）

通常、修正在胎45週未満（在胎週数+出生後週数）の小児のうち、修正在胎32週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎32週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。

2013年12月20日

「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量の追加追加された効能又は効果

●歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

追加された用法及び用量

●歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1~2mg をできるだけ緩徐に（1~2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5~1mg を少なくとも2分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1~2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5mg までとする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果の公表>

公表年月日：1996年3月7日

内 容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1988年3月29日～1994年3月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ドルミカム注射液 10mg	1124401A1052	1124401A1052	100554702	620003228

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 百瀬隆：診療と新薬 1990;27(4):629-638 [DMC0900075]
- 2) 花岡一雄ほか：日本臨床麻酔学会誌 1985;5(3):350-359 [DMC0850006]
- 3) 花岡一雄ほか：臨床薬理 1983;14(4):573-591 [DMC0830019]
- 4) 百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(2):281-291 [DMC0850003]
- 5) 百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(3):407-425 [DMC0850004]
- 6) 花岡一雄ほか：日本臨床麻酔学会誌 1985;5(3):333-342 [DMC0850005]
- 7) 百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(10):1399-1411 [DMC0850007]
- 8) 百瀬隆ほか：臨床医薬 1985;1(7):959-975 [DMC0850008]
- 9) 花岡一雄ほか：ICUとCCU 1999;23(9):689-697 [DMC0990283]
- 10) Hanaoka,K.et al. : Crit Care Med 2002;30(6):1256-1260 [DMC2020251] (PMID:12072678)
- 11) 花岡一雄ほか：麻酔と蘇生 2002;38(3):163-171 [DMC2020557]
- 12) Kinoshita,K.et al. : J. Int. Med. Res 2001;29(4):342-348 [DMC2010578] (PMID:11675908)
- 13) Tsutsumi,K.et al. : J. Int. Med. Res 2001;29(4):335-341 [DMC2010579] (PMID:11675907)
- 14) 丸石製薬株式会社 社内資料(後期第Ⅱ相用量設定試験(集中治療における人工呼吸中の鎮静))
- 15) 曾我部啓三ほか：麻酔 2012;61(11):1245-1260 [DMC2120096]
- 16) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版 [上巻], 2013 ; 568-575
- 17) Costa,E. : Life Sci 1988;42(15):1407-1417 [DMC0880009] (PMID:2832676)
- 18) 矢島孝ほか：薬理と治療 1985 ;13:1061-1089 [DMC0850019]
- 19) 鈴木雅徳ほか：応用薬理 1999;58(2):45-51 [DMC0990530]
- 20) 三浦一恵：日歯麻誌 1996;24(2):228-237 [DMC0960224]
- 21) Barr,J.et al. : Crit Care Clin 1995;11(4):827-847 [DMC0950301] (PMID:8535981)
- 22) Michalk,S.et al. : Intensive Care Med 1988;15(1):37-41 [DMC0880017] (PMID: 3230199)
- 23) 塚本豊久ほか：TDM 研究 2002;19:146 [DMC2020191]
- 24) Michael,D.R.et al. : J Clin Pharmacol 2001;41(12):1359-1369 [DMC2010687] (PMID:11762564)
- 25) Payne,K.et al. : Eur J Clin Pharmacol 1989;37(3):267-272 [DMC0890030] (PMID:2612542)
- 26) Jacqz-Aigrain,E.et al. : Eur J Clin Pharmacol 1992;42(3):329-332 [DMC0920068] (PMID:1577053)
- 27) 澄川耕二ほか：臨床麻酔 1991;15(2):167-170 [DMC0910013]
- 28) 西山友貴ほか：麻酔 1993;42(6):871-875 [DMC0930173]
- 29) Maitre,P.O.et al. : J Pharmacokinetic Biopharm 1991;19(4):377-384 [DMC0910156] (PMID:1920085)
- 30) 田中潤ほか：TDM 研究 2009;26(3):s162 [DMC2090063]
- 31) 青山隆彦ほか：TDM 研究 2005;22:128 [DMC2050136]
- 32) Burtin,P.et al. : Clin. Pharmacol. Ther 1994;56:615-625 [DMC0940275] (PMID:7995003)

- 33) Mulla,H.et al. : Anesthesiology 2003;99(2):275-282 [DMC2030259] (PMID:12883399)
- 34) Hung,O.R.et al. : Can J Anaesth 1996;43(5 Pt1):450-455 [DMC0960503] (PMID:8723850)
- 35) Allonen,H.et al. : Clin Pharmacol Ther 1981;30(5):653-661 [DMC0810011] (PMID:6117393)
- 36) Arendt,R.M.et al. : Psychopharmacology 1987;93(1):72-76 [DMC0870036] (PMID:2888155)
- 37) Wilson,C.M.et al. : Anaesthesia 1987; 42(10):1057-1062 [DMC0870038] (PMID:3688386)
- 38) Wilson,C.M.et al. : Ir. J. Med. Sci 1986;155(9):322 [DMC0860016]
- 39) Nitsun,M.et al. : Clin Pharmacol Ther 2006;79(6):549-557 [DMC2060122]
(PMID:16765143)
- 40) Koitabashi,T.et al. : J Anesth 1997;11(3):242-243 [DMC0970152] (PMID:28921122)
- 41) Henry,R.J.et al. : Pediatr Dent 1998;20(5):321-326 [DMC0980203] (PMID:9803431)
- 42) 富澤宏樹ほか : 応用薬理 1985;29(6):959-968 [DMC0850036]
- 43) Amrein,R.et al. : Acta Anaesthesiol Scand 1990;92:6-15 [DMC0900237] (PMID:2109472)
- 44) Kronbach,T.et al. : Mol. Pharmacol 1989;36(1):89-96 [DMC0890032] (PMID:2787473)
- 45) Hyland,R.et al. : Br J Clin Pharmacol 2009;67(4):445-454 [DMC2090109] (PMID:19371318)
- 46) Woo,G.K.et al. : Xenobiotica 1981;11(6):373-384 [DMC0810009] (PMID:7293228)
- 47) Chalasani,N.et al. : Hepatology 2001;34(6):1103-1108 [DMC2010690] (PMID:11731998)
- 48) Boulieu,R.et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998;23(2):255-258 [DMC0980005]
(PMID:9725490)
- 49) Kim,R.B.et al. : Pharm Res 1999;16(3):408-414 [DMC0990550] (PMID:10213372)
- 50) Benet,L.Z.et al. : Int J Pharm 2004;277(1,2):3-9 [DMC2040534] (PMID:15158963)
- 51) Cummins,C.L.et al. : J Pharmacol Exp Ther 2004;308(1):143-155 [DMC2040533]
(PMID: 14569063)
- 52) Hirata, K., et al. : 医療薬学 2005;31(2):99-104 [DMC2050042]
- 53) 平田清貴ほか : 臨床薬理 2003;34(2):289S [DMC2030081]
- 54) Blumer,J.L. : Clin. Pharmacokinet 1998; 35(1):37-47 [DMC0980443] (PMID:9673833)
- 55) Greenblatt,D.J.et al. : Anesthesiology 1984; 61(1):27-35 [DMC0840027] (PMID:6742481)
- 56) Holazo,A.A.et al. : J. Clin. Pharmacol 1988; 28(11):1040-1045 [DMC0880035]
(PMID:3243917)
- 57) Blumenthal,P.et al. : J. Clin. Pharmacol 1984; 24:400 [DMC0840017]
- 58) MacGilchrist,A.J.et al. : Gut 1986;27:190-195 [DMC0860035] (PMID:2936661)
- 59) Vinik,H.R.et al. : Anesthesiology 1983;59(5) : 390-394 [DMC0830013] (PMID:6638545)
- 60) Kumar,A.et al. : Crit Care Med 1992;20(4):483-488 [DMC0920180] (PMID:1559361)
- 61) Baber,R.et al. : Anaesth Intensive Care 1982;10(1):29-35 [DMC0820003] (PMID:7039402)
- 62) Forster,A.et al. : Anesthesiology 1980;53(6):494-497 [DMC0800001] (PMID:7457966)
- 63) Bailey,P.L.et al. : Anesthesiology 1990;73(5):826-830 [DMC0900157] (PMID:2122773)
- 64) Taylor,J.W.et al. : Ann Pharmacother 1990;24(7-8):695-697 [DMC0900105]
(PMID:2375138)
- 65) Weintraub,M.et al. : Hosp Formul 1986;21:647-648,658,663-664 [DMC0860017]
- 66) Caplan,R.A.et al. : Anesthesiology 1988;68(1):5-11 [DMC0880013] (PMID:3337390)
- 67) Arrowsmith,J.B.et al. : Gastrointest Endosc 1991;37(4):421-427 [DMC0910175]
(PMID:1833259)
- 68) Iber,F.L.et al. : J Clin Gastroenterol 1992;14(2):109-113 [DMC0920145] (PMID:1556422)
- 69) Burtin,P.et al. : Lancet 1991;337(8756):1545-1546 [DMC0910024] (PMID:1675391)
- 70) 森村尚登ほか : 日本集中治療医学会雑誌 1998;5(Suppl.):269 [DMC0980217]
- 71) 浅野哲ほか : 臨床麻酔 1999;23(11):1729-1732 [DMC0990435]
- 72) Shafer,A. : Crit Care Med 1998;26(5):947-956 [DMC0980194] (PMID:9590327)
- 73) 渡辺昌祐 : 抗不安薬の選び方と用い方 改訂第3版, 金原出版 1997:229-247
- 74) Roelofse,J.A.et al. : J Oral Maxillofac Surg 1990;48(8):791-797 [DMC0900106]
(PMID:2197382)
- 75) Shane,S.A.et al. : Ann Emerg Med 1994;24(6):1065-1073 [DMC0940248] (PMID:7978587)
- 76) Cherubini,E.et al. : Int J Dev Neurosci 1990;8(4):481-490 [DMC0900270] (PMID:2174638)
- 77) Romo-Parra,H.et al. : J Neurophysiol 2008;99(3):1523-1534 [DMC2080211]
(PMID:18216229)
- 78) Owens,D.F.et al. : Nat Rev Neurosci 2002;3(9):715-727 [DMC2020633] (PMID:12209120)
- 79) Backman,J.T.et al. : Br J Clin Pharmacol 1994;37(3):221-225 [DMC0940114]
(PMID:8198928)

- 80) Olkkola, K.T. et al. : Clin Pharmacol Ther 1994;55(5):481-485 [DMC0940176]
(PMID:8181191)
- 81) Ahonen, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol 1997;51(5):415-419 [DMC0970224] (PMID:9049584)
- 82) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand 1999;43(5):509-514 [DMC0990115]
(PMID:10341997)
- 83) Olkkola, K.T. et al. : Anesth Analg 1996;82(3):511-516 [DMC0960243] (PMID:8623953)
- 84) Klotz, U. et al. : Clin Pharmacol Ther 1985;38(6):652-655 [DMC0850046] (PMID:2933205)
- 85) Olkkola, K.T. et al. : Clin Pharmacol Ther 1993;53(3):298-305 [DMC0930264]
(PMID:8453848)
- 86) Backman, J.T. et al. : Epilepsia 1996;37(3):253-257 [DMC0960210] (PMID:8598183)
- 87) van Erp, N.P. et al. : Eur J Endocrinol 2011;164(4):621-626 [DMC2110079] (PMID:21220434)
- 88) アメナリーフ錠 添付文書
- 89) 小原祐子ほか：麻酔 1995;44(1):150 [DMC0950277]
- 90) Fujita, Y. et al. : Anesth Analg 1994;79(4):811-812 [DMC0940400] (PMID:7943804)
- 91) Lancet 1988;2:140-142 [DMC0880050] (PMID:2899192)
- 92) Nugent, M. et al. : Anesthesiology 1982;56(3):172-176 [DMC0820006] (PMID:7059025)
- 93) Lei, B. et al. : J Neurosurg Anesthesiol 2009;21(2):131-139 [DMC2090031] (PMID:19295392)
- 94) 清水万律子ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):871-878 [DMC0850029]
- 95) 堀井郁夫ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):917-953 [DMC0850027]
- 96) 清水万律子ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):985-994 [DMC0850025]
- 97) 稲垣幹男ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):995-1010 [DMC0850024]
- 98) 塩崎裕通ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):1011-1019 [DMC0850023]
- 99) 野田有俊ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):1021-1034 [DMC0850022]
- 100) 丸石製薬株式会社 社内資料 (局所刺激性試験)
- 101) 磯部竹雄ほか：薬理と治療 1985;13(Suppl.4):1035-1039 [DMC0850021]
- 102) 久保田新ほか：日薬理誌 1986;88(2):125-158 [DMC0860013]

2. その他の参考文献

- (1) ミダゾラムの小児に対する効能又は効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料
<使用経験>
- ①小児もやもや病に対する大網移植術 30 例の経験
坂本尚典ほか：臨床麻酔 1994;18(7):926.
- ②小児全身麻酔日帰り手術における覚醒時間の検討
木井利明ほか：眼科臨床医報 2002;96(4):400.
- ③ミダゾラムによる新生児の麻酔導入の検討
川上勝弘ほか：麻酔 1998;47(5):570.
- ④ミダゾラム鎮静時には補助呼吸の用意を
岩井亮ほか：小児科臨床 1992;45(9):1913.
- ⑤ミダゾラムによる新生児の麻酔導入法の検討
川上勝弘ほか：J Anesth 1995;9 Suppl:303.
- ⑥ミダゾラム 0.1mg/kg による新生児の麻酔導入
川上勝弘ほか：J Anesth 1997;11 Suppl:456.
- ⑦早産児の人工呼吸管理における midazolam による鎮静に関する検討
藤永英志ほか：日本未熟児新生児学会雑誌 2005;17(3):428.
- ⑧北海道大学歯学部附属病院における過去 5 年間の小児に対する静脈内鎮静法の検討
詫間滋ほか：日本歯科麻酔学会雑誌 2003;31(2):204.
- ⑨小児に対するミダゾラム静脈内鎮静法の投与量について
石橋肇ほか：日本歯科麻酔学会雑誌 2008;36(4):488.
- ⑩ミダゾラム鎮静下での上部消化管内視鏡検査の安全性と苦痛度についての検討
日高奈緒ほか：日本小児科学会雑誌 2003;107(4):664.
- ⑪小児大腸内視鏡検査の臨床的検討
河村卓二ほか：日本大腸肛門病学会雑誌 2007;60(3):142.
- ⑫小児心臓カテーテル検査のためのミダゾラム持続静注の検討
中山雅康ほか：臨床麻酔 1992;16(2):233.
- ⑬小児心臓血管手術後における dexmedetomidine hydrochloride を用いた計画的鎮静プロトコール
佐々木智康ほか：胸部外科 2009;62(2):101.

<厚生労働科学研究 研究費補助金>

- ①ワルファリン錠及びミダゾラム注に関する処方実績調査：厚生労働科学研究 研究費補助金
厚生労働省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」平成14年度 研究報告書
石川洋一、山口正和：医薬安全総合研究事業：平成14年度研究報告書 2003;39-86.
- ②新生児人工換気療法における鎮静薬使用に関するアンケート調査：厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-004 平成17年度 総括研究報告書
伊藤裕司、梶原真人：小児疾患臨床研究事業：平成17年度総括研究報告書 2006;19-37.
- ③小児呼吸管理における鎮静薬使用状況に関する調査研究—ミダゾラムを中心に—：厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-004 平成17年度 総括研究報告書
伊藤裕司、羽鳥文麿、宮坂勝之：小児疾患臨床研究事業：平成17年度総括研究報告書 2006;38-53.
- ④新生児・小児集中治療におけるミダゾラムに関する臨床試験プロトコルの作成—用量の設定について—：厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-004 平成17年度 総括研究報告書
伊藤裕司、中村秀文：小児疾患臨床研究事業：平成17年度総括研究報告書 2006;64-89.
- ⑤多施設共同臨床試験の薬物血中濃度の薬理学的解析（中間経過でのまとめ）：厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-一般-004 平成18年度総括研究報告書
伊藤裕司、中村秀文：小児疾患臨床研究事業：平成18年度総括研究報告書 2007;163-9.
- ⑥多施設共同臨床試験の経過：厚生労働科学研究 研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-一般-004 平成19年度 総括研究報告書
伊藤裕司：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業：平成19年度総括研究報告書 2008;1-69.
- ⑦多施設共同臨床試験の経過とモニタリング報告とプロトコル改訂：厚生労働科学研究 研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-一般-004 平成19年度 総括研究報告書
伊藤裕司、梶原真人、楠田聡、五石圭司、中村知夫、中村秀文：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業：平成19年度総括研究報告書 2008;143-53.
- ⑧小児呼吸管理におけるミダゾラム静脈内持続投与の有効性、安全性、薬物動態の検討：厚生労働科学研究 研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業
「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-一般-004 平成19年度 総括研究報告書
伊藤裕司、羽鳥文麿、宮坂勝之：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究事業：平成19年度 総括研究報告書 2008;154-60.
- ⑨多施設共同臨床試験の最終プロトコル作成：厚生労働科学研究 研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「新生児・小児における鎮静薬使用上の注意のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価」H17-小児-一般-004 平成18年度 総括研究報告書
伊藤裕司、羽鳥文麿、宮坂勝之：小児疾患臨床研究事業：平成18年度 総括研究報告書 2007;154-9.

<日本麻酔科学会ガイドライン>

- ①Ⅱ. 静脈麻酔薬・関連薬 ミダゾラム
坂部武史、貝沼関志：医薬品等適正使用推進施行事業 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第2版：2004年5月 社団法人 日本麻酔科学会, 51-4.
- ②Ⅷ. 小児麻酔薬 1. 鎮静薬 2) 三環系ベンゾジアゼピン ミダゾラム
尾原秀史、北村征治：医薬品等適正使用推進施行事業 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第2版：2004年5月 社団法人 日本麻酔科学会, 243-5.
- ③Ⅷ. 小児麻酔薬 3. 静脈麻酔薬 2) ミダゾラム
尾原秀史、蔵谷紀文：医薬品等適正使用推進施行事業 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第2版：2004年5月 社団法人 日本麻酔科学会, 254-6.

<成書>

- ① I. 小児麻酔の基礎知識 5. 前投薬
三川勝也：前川信博 監，香川哲郎、鈴木毅 編，臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 2 版（診断と治療社） 2008;12-4.
 - ② I. 小児麻酔の基礎知識 7. 静脈麻酔薬
仁科かほる：前川信博 監，香川哲郎、鈴木毅 編，臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 2 版（診断と治療社） 2008;19-24.
 - ③基礎編 3. 薬理学・小児の特殊性 7. 静脈麻酔薬
広木公一：堀本洋 編，実践小児麻酔（真興交易（株）医書出版部） 2003;42-5.
 - ④臨床編 3. 前投与
仁科かほる：堀本洋 編，実践小児麻酔（真興交易（株）医書出版部） 2003;99-103.
 - ⑤Pediatric Anesthesia 44
Morgan, G.E.Jr., et al. : Clinica Anesthesiology 4th ed. (McGraw-Hill) 2006;922-50.
 - ⑥第 3 章 小児麻酔の薬理学 静脈麻酔薬
David J Steward, Jerrold Lerman 著，宮坂勝之、山下正夫 訳，小児麻酔マニュアル 改訂第 5 版（克誠堂出版） 2005;46-50.
 - ⑦第 14 章 心臓外科手術および循環器内科領域の手術の麻酔 術前・術中・術後の管理一般
David J Steward, Jerrold Lerman 著，宮坂勝之、山下正夫 訳，小児麻酔マニュアル 改訂第 5 版（克誠堂出版） 2005;335-6.
 - ⑧付Ⅲ 麻酔関連薬剤通常使用量
David J Steward, Jerrold Lerman 著，宮坂勝之、山下正夫 訳，小児麻酔マニュアル 改訂第 5 版（克誠堂出版） 2005;495-501.
 - ⑨712 章 投薬法 表 712-1 一般投薬法 midazolam（ミダゾラム）
衛藤義勝 監，ネルソン小児科学原著第 17 版（エルゼビア・ジャパン） 2008;2501.
- (2) ミダゾラムの歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静に対する効能・効果、用法・用量が医学薬学的に公知であることを示す資料
- ①Midazolam in dentistry
McGimpsey, J.G., et al. : ロシュ社内資料 1982
 - ②A comparison of midazolam and diazepam for intravenous sedation in dentistry
Aun, C., et al. : Anaesthesia 1984;39(6):589.
 - ③Midazolam as a sedative in dentistry
Kawar, P., et al. : British Journal of Anaesthesia 1982;54(10):1137.
 - ④Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients
Dionne, R.A., et al. : Journal of the American Dental Association (1939) 2001;132(6): 740.
 - ⑤Midazolam, diazepam, and placebo as intravenous sedatives for dental surgery.
Clark, M.S., et al. : Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1987;63(1):127.
 - ⑥Intravenous midazolam in oral surgery.
Van der Bijl P., et al. : International journal of oral & maxillofacial surgery 1987;16(3):325.
 - ⑦Midazolam による静脈内鎮静法の研究 I 鎮静効果に及ぼす影響
近藤隆彦ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1983;11(3):296.
 - ⑧Midazolam による静脈内鎮静法の研究 II 臨床的検討
植松宏ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1984;12(2):236.
 - ⑨Recovery of postural stability following conscious sedation with midazolam in the elderly
Fujisawa, T., et al. : Journal of Anesthesia 2002;16(3):198.
 - ⑩Midazolam による静脈内鎮静法の研究 4 脳性麻痺患者に対する応用
吉野あつ子ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(4):607.
 - ⑪ミダゾラムの静脈内鎮静法への応用
見崎徹ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(4):616.
 - ⑫Midazolam の口腔外科手術への応用
大井久美子ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(3):491.

- ⑬<臨床研究> 歯科診療所でのインプラント手術に対する静脈内鎮静法の検討
櫻井誠ほか：日本口腔インプラント学会誌 2003;16(1):32.
- ⑭静脈内鎮静法としての Midazolam と Diazepam との比較研究
金子讓ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(3):410.
- ⑮Midazolam による静脈内鎮静法 III 回復過程
近藤隆彦ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(1):34.
- ⑯Benzodiazepine 系薬剤による静脈内鎮静法における回復過程の検討
近藤隆彦ほか：麻酔 1984;33(11S):S156.
- ⑰鎮静量の Midazolam 静脈内投与時の呼吸循環への影響
金子讓ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1985;13(4):600.
- ⑱平成 16 年度委託研究課題 静脈内鎮静法の安全運用ガイドラインに関する研究
渋谷鉦ほか：日本歯科医学会誌 2006;25:42.
- ⑲一般社団法人 日本歯科麻酔学会, 編集. 歯科診療における静脈内鎮静法ガイドライン 2009
- ⑳12. 精神鎮静法
小谷順一郎編集：スタンダード全身管理・歯科麻酔学 第 2 版 2011;195-204.
- ㉑第 4 章 精神鎮静法 III 静脈内鎮静法
宮脇卓也：歯科麻酔学 第 7 版 2013;216-50.
- ㉒第 4 章. 精神鎮静法 2. 静脈内鎮静法
嶋田昌彦編集：わかる!できる!歯科麻酔実践ガイド 2010;89-100.
- ㉓ミダゾラム静脈内鎮静法における初回投与量の臨床的検討—インプラント手術および抜歯症例を中心に—
富田裕美ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 2007;35(2):214.
- ㉔歯科における精神鎮静法の研究 一第 3 報 ミダゾラム静脈内鎮静法における術中鎮静維持のための追加投与方法—
大桶華子：東日本歯学雑誌 2000;19(2):171.
- ㉕ミダゾラムによる静脈内鎮静法の安全性に関する研究—投与量と注入速度を中心として—
増井峰夫：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1994;22(2):272.
- ㉖ミダゾラム静脈内鎮静法の研究—異なる投与速度による鎮静と回復の関係について—
三浦一恵：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1996;24(2):228.
- ㉗ミダゾラム静脈内鎮静法の導入に要する薬剤投与量
由良晋也：日本口腔診断学会雑誌 2008;21(2):202.
- ㉘Infusion pump はミダゾラム静脈内鎮静法に有用である
櫻井誠ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 2006;34(2):189.
- ㉙ミダゾラムによる静脈内鎮静法の研究第 5 報：帰宅許可後の自覚症状について
横田秀一ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 1991;19(3):547.
- ㉚静脈内鎮静法におけるミダゾラムとジアゼパムとの比較—局所麻酔下埋伏歯抜歯術での検討—
仲嶺均ほか：島田市民病院紀要 2000;4(1):15.
- ㉛プロポフォールによる静脈麻酔とミダゾラムによる静脈麻酔の比較検討
北川栄二ほか：北海道歯科医師会誌 2002;57:205.
- ㉜ミダゾラムを用いた静脈内鎮静法における性差について—若年者と高齢者における比較—
三木麻莉ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 2011;39(2):177.
- ㉝Effects of intravenous midazolam and diazepam on patient response, percentage of oxygen saturation, and hemodynamic factors during periodontal surgery
Staretz, L.R., et al. : Journal of Periodontology 2004;75(10):1319.
- ㉞Intravenous sedation in dentistry and oral surgery
Triege, N. : International anesthesiology clinics 1989;27(2):83.
- ㉟Benzodiazepines for intravenous conscious sedation : agonists and antagonists
Finder, R.L., et al. : Compendium (Newtown, Pa.) 1993;14(8):972, 974, 976-980, 982.

- ③⑥Office-based anesthesia
Treasure, T., et al. : Oral and maxillofacial surgery clinics of North America 2007;19(1): 45.
- ③⑦Intravenous sedation agents
Girdler, N.M., et al. : Clinical Sedation in Dentistry 2009;64-76.
- ③⑧7. Principles and practice of Intravenous sedation
Girdler, N.M., et al. : Clinical Sedation in Dentistry 2009;103-17.
- ③⑨Chapter 5 Types of sedation
Rogers, N. : Basic Guide to Dental Sedation Nursing 2011;68-77.
- ④⑩ミダゾラム注射液（ドルミカム注射液）の歯科・口腔外科領域における静脈内鎮静法に関する臨床使用実態調査
小谷順一郎ほか：日本歯科麻酔学会雑誌：Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 2013;41(2):160.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国における効能又は効果は以下のとおりであり、本邦での承認状況とは異なる。

米国における効能又は効果

(MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE - midazolam hydrochloride injection, solution
: Hospira, Inc. 2023年2月)

- ・intramuscularly or intravenously for preoperative sedation/anxiolysis/amnesia;
- ・intravenously as an agent for sedation/anxiolysis/amnesia prior to or during diagnostic, therapeutic or endoscopic procedures, such as bronchoscopy, gastroscopy, cystoscopy, coronary angiography, cardiac catheterization, oncology procedures, radiologic procedures, suture of lacerations and other procedures either alone or in combination with other CNS depressants;
- ・intravenously for induction of general anesthesia, before administration of other anesthetic agents. With the use of narcotic premedication, induction of anesthesia can be attained within a relatively narrow dose range and in a short period of time. Intravenous midazolam can also be used as a component of intravenous supplementation of nitrous oxide and oxygen (balanced anesthesia);
- ・continuous intravenous infusion for sedation of intubated and mechanically ventilated patients as a component of anesthesia or during treatment in a critical care setting.

本邦における効能又は効果

4. 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

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「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

9.5 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。

- (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。

FDA (米国添付文書の記載)

(MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE - midazolam hydrochloride injection, solution

: Hospira, Inc. 2023年2月)

Pregnancy

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 PRECAUTIONS: 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 injection during pregnancy or labor for signs of sedation, respiratory depression, hypotonia, and feeding problems. Monitor neonates exposed to midazolam injection 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 4 mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35 mg/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 2 mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35 mg/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 4 mg/kg/day (0.09, 0.46, and 1.85 times the human induction dose of 0.35 mg/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 TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOL- OGY**).

Nursing Mothers

Risk Summary

There are reports of sedation, poor feeding and poor weight gain in infants exposed to benzodiazepines through breast milk. Based on data from published studies, midazolam is present in human milk in low levels. There are no data on the effects of midazolam on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for midazolam injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from midazolam injection or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to midazolam injection 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 categorization 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. (2023年3月現在)

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

〈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〉

9.7.1 小児等に対する使用経験は限られている。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈効能共通〉

9.7.3 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 参照]

9.7.4 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。

9.7.5 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。[16.6.4 参照]

9.7.6 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。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。[16.6.4 参照]

- 9.7.7 6カ月未満の小児では、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。6カ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすい。
- 9.7.8 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。

FDA（米国添付文書の記載）

(MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE - midazolam hydrochloride injection, solution
: Hospira, Inc. 2023年2月)

Pediatric Use: The safety and efficacy of midazolam for sedation/anxiolysis/amnesia following single dose intramuscular administration, intravenously by intermittent injections and continuous infusion have been established in pediatric and neonatal patients. For specific safety monitoring and dosage guidelines (see **Boxed WARNING, CLINICAL PHARMACOLOGY, INDICATIONS AND USAGE, WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS, OVERDOSAGE** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). UNLIKE ADULT PATIENTS, PEDIATRIC PATIENTS GENERALLY RECEIVE INCREMENTS OF MIDAZOLAM ON A MG/KG BASIS. As a group, pediatric patients generally require higher dosages of midazolam (mg/kg) than do adults. Younger (less than six years) pediatric patients may require higher dosages (mg/kg) than older pediatric patients, and may require closer monitoring. In obese PEDIATRIC PATIENTS, the dose should be calculated based on ideal body weight. When midazolam is given in conjunction with opioids or other sedatives, the potential for respiratory depression, airway obstruction, or hypoventilation is increased. 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.

Midazolam should not be administered by rapid injection in the neonatal population. Severe hypotension and seizures have been reported following rapid intravenous administration, particularly, with concomitant use of fentanyl.

Midazolam injection contains benzyl alcohol as a preservative. Benzyl alcohol, a component of this product, has been associated with serious adverse events and death, particularly in pediatric patients. The "gasping syndrome", (characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, gasping respirations, and high levels of benzyl alcohol and its metabolites found in the blood and urine) has been associated with benzyl alcohol dosages greater than 99 mg/kg/day in neonates and low-birth-weight neonates. Additional symptoms may include gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Although normal therapeutic doses of this product deliver amounts of benzyl alcohol that are substantially lower than those reported in association with the "gasping syndrome", the minimum amount of benzyl alcohol at which toxicity may occur is not known. Premature and low-birth-weight infants, as well as patients receiving high dosages, may be more likely to develop toxicity. Practitioners administering this and other medications containing benzyl alcohol should consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources.

Animal Data

Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as Midazolam Injection, USP, 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 *ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY*).

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

他剤との配合変化については、「丸石製薬株式会社医療関係者向けウェブサイト

<https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs>」をご参照いただくか、表紙の問い合わせ窓口までご連絡ください。

