

審査報告書

平成 22 年 2 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ドルミカム注射液 10 mg
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 10 日
[剤型・含量]	2 mL 中にミダゾラム 10.0 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査 (平成 21 年 8 月 3 日付薬食審査発 0803 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 2 月 15 日

[販 売 名] ドルミカム注射液 10 mg
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 10 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児の用法・用量について、有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する新生児以外の小児に対する本剤の有効性及び安全性については、製造販売後においてさらに検討することが適切であると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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
[用法・用量] ・麻酔前投薬
通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10 mg/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 0.08～0.15 mg/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 0.15～0.30 mg/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。
・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 0.03 mg/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 0.06 mg/kg までとする。必要に応じて、0.03 mg/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 0.30 mg/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 0.05～0.20 mg/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 0.03～0.06 mg/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)

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 0.06～0.12 mg/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 0.03 mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06 mg/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。

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。

(下線部追加、二重取消線削除)

審査報告 (1)

平成 22 年 1 月 22 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ドルミカム注射液 10 mg
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 10 日
[剤型・含量]	2 mL 中にミダゾラム 10.0 mg を含有する注射剤
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	・麻酔前投薬 通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。 <u>通常、小児にはミダゾラム 0.08～0.15 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。</u> ・全身麻酔の導入及び維持 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/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。 <u>通常、小児にはミダゾラム 0.075～0.30 mg/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。</u> 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（成人には 1 分間以上、小児には 2～3 分間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 初回投与は、通常、成人には、<u>初回投与はミダゾラム 0.03 mg/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 0.06 mg/kg までとする。必要に応じて、0.03 mg/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 0.30 mg/kg までとする。</u> <u>通常、小児（低出生体重児及び新生児を除く）には、初回投与はミダゾラム 0.05～0.20 mg/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。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.60 mg/kg までとする。</u> 維持 通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06 mg/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)

通常、小児（低出生体重児及び新生児を除く）には、ミダゾラム 0.06～0.12 mg/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、低出生体重児及び新生児には、在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03 mg/kg/h、在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06 mg/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。

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。

（下線部追加、二重取消線削除）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ミダゾラム（本薬）は、1975 年に米国 F.Hoffmann-La Roche 社（以下、「ロシュ社」）で合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、ベンゾジアゼピン受容体に作用し、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間接的に GABA の作用を増強する。催眠、鎮静、抗不安等の薬理作用を有する短時間作用型催眠鎮静剤として広く使用されており、海外では、2008 年 9 月現在、米国、カナダ、欧州等の世界 100 ヶ国以上で承認されている。本邦では、1988 年 3 月に麻酔前投薬並びに全身麻酔の導入及び維持を効能・効果として承認され、2000 年 7 月に集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する効能・効果が追加承認されている。

小児に対する本剤の使用については、米国、英国等の 23 ヶ国で承認されており、本邦では、厚生労働科学研究費補助金による班研究において、小児患者の薬物治療における適応外使用の実態調査等が行われており、多くの使用実態があるにもかかわらず小児患者における用法・用量が設定されていない医薬品のひとつとして取り上げられている。これを踏まえて申請者は、文献調査等を実施して検討を行い、麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持並びに集中治療における人工呼吸中の鎮静に関して本剤の小児に対する有効性及び安全性は広く認められており、これらについては医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して新たな薬理試験は実施されておらず、本薬の幼若動物での薬理作用に関する公表文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) γ -アミノ酪酸誘発電流増強作用 (4.2.1.1-1: Rovira C et al, *Neurosci Lett*, 130: 157-161, 1991)

ラット海馬の CA3 錐体細胞における γ -アミノ酪酸 (GABA、5 mmol/L) 誘発電流に対して、生後 9～12 日齢の錐体細胞では本薬 (1～300 nmol/L) の影響は認められなかった。生後 13～16 及び 34～52 日齢の錐体細胞では本薬 (それぞれ 10～300 nmol/L 及び 3～300 nmol/L) は GABA 誘発電流を増強し、13～16 日齢の錐体細胞では本薬 300 nmol/L、34～52 日齢の錐体細胞では本薬 30 nmol/L 添加時にそれぞれ最大であった。

2) 抑制性シナプス後電位に対する作用 (4.2.1.1-2: Rovira C et al, *J Neurophysiol*, 70: 1076-1085, 1993)

ラット海馬の CA3 錐体細胞における抑制性シナプス後電位に対して、本薬 (300 nmol/L) は生後 4～6、7～12 及び 25～35 日齢の錐体細胞で抑制性シナプス後電位の持続時間を延長し、振幅を増大させたが、4～6 及び 7～12 日齢での本薬の抑制性シナプス後電位持続時間延長作用は、25～35 日齢に比べて小さかった。いずれの生後日齢においても、本薬の作用はベンゾジアゼピン受容体拮抗薬 Ro 15-1788 (10 μ mol/L) で抑制された。

3) 鎮静作用 (4.2.1.1-3: Koch SC et al, *Anesthesiol*, 108: 122-129, 2008)

ラットに本薬 (10 mg/kg) を皮下投与したとき、生後 10 及び 21 日齢で正向反射潜時の延長が認められたが、生後 3 日齢では認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) メトラゾール誘発痙攣発作に対する作用 (4.2.1.1-4: Kubová H et al, *Life Sci*, 50: 1665-1672, 1992)

ラットに本薬 (0.025～1 mg/kg) を腹腔内投与したとき、メトラゾール (90～100 mg/kg、皮下投与) により誘発される minimal seizure (間代性痙攣を主とする痙攣発作) 及び major seizure (全般性強直間代性痙攣を主とする痙攣発作) に対して、生後 18、25 日齢及び 90 日齢では minimal seizure の頻度を用量依存的に抑制した。生後 7 及び 12 日齢ではメトラゾール単独で minimal seizure は誘発されず、本薬により minimal seizure の頻度が増大した。major seizure の頻度は、生後 7～90 日齢のいずれにおいても本薬により抑制された。

<審査の概略>

機構は、生後日齢による本薬の薬理作用の違いについて、臨床上の影響を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットにおける生後日齢による本薬の薬理作用の違いは、成長過程に伴うベンゾジアゼピン受容体数の増加や髄鞘形成、GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体サブユニットの変化が影響したと考えており、ベンゾジアゼピン受容体数は生後日齢に伴って増加すること (Braestrup C et al, *Brain Res*,

147: 170-173, 1978、Candy JM et al, *J Neurochem*, 32: 655-658, 1978)、髄鞘の形成は生後 60 日前後で完成すること (White HS et al, *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*, 13-35, 1983)、本薬の鎮静作用発現には GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体のサブユニット (α 、 β 、 γ 、 δ) のうち α_1 サブユニットが必須である (Rudolph U et al, *Nature*, 401: 769-800, 1999) が、成熟ラットでは主に α_1 が発現しているのに対し、生後 12 日齢までは主に α_2 、 α_3 及び α_5 が発現しており (Laurie DJ et al, *J Neurosci*, 12: 4151-4172, 1992)、 α サブユニット (α_1 及び α_2) の構成パターンは生後 20 日で成熟ラットに近い状態になること (Fritschu J-M et al, *J Neurosci*, 14: 5302-5324, 1994) が報告されていることを説明した。

また申請者は、GABA は中枢神経系において重要な抑制性神経伝達物質としての役割を果たしているが、幼若期には GABA_A 受容体を介して興奮性伝達物質として作用することが示唆 (Cherubini E et al, *Int J Dev Neurosci*, 8: 481-490, 1990) されており、幼若期の神経細胞では塩素イオン (Cl⁻) を細胞外に排出する輸送体 (K⁺-Cl⁻ co-transporter 2) の発現が低く、細胞内の Cl⁻ 濃度は成熟期の神経細胞と比べて高いため、GABA_A 受容体が Cl⁻ の流出を担っており、GABA_A 受容体刺激が神経細胞の興奮性を高めると考えられていること (Owens DF et al, *Nat Rev Neurosci*, 3: 715-727, 2002)、ヒト小児においてその発現機序は明らかになっていないが、本剤投与時に興奮等の逆説反応の発現が報告 (Roelofse JA et al, *J Oral maxillofac Surg*, 48: 791-796, 1990、Shane SA et al, *Ann Emerg Med*, 24: 1065-1073, 1994) されていることを説明した。

機構は、国内外の製造販売後に報告された痙攣又は逆説反応に関連する有害事象について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内製造販売後の安全性情報 (報告期間: 1994 年 1 月から 2009 年 6 月まで) において、小児では痙攣又は逆説反応に関連する有害事象¹⁾ は 26 例 31 件 (ジスキネジー 14 件、痙攣 7 件、間代性痙攣 5 件、ミオクローヌス及び薬物離脱性痙攣 各 2 件並びに易刺激性 1 件) 報告されており、そのうち 13 例 17 件 (ジスキネジー 7 件、間代性痙攣 4 件、痙攣 3 件、ミオクローヌス 2 件及び易刺激性 1 件) が生後 1 歳未満の症例であったが、転帰不明の薬物離脱性痙攣 1 例 (3 歳児) を除きいずれも回復又は軽快していること、また全世界における安全性情報 (報告期間: 国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで) において、下表のとおり合計 357 件の有害事象が報告されており、1 歳未満の乳児では痙攣、大発作痙攣等の神経系障害に分類される事象が他の事象に比べて多く認められ、年齢が高くなるに伴い攻撃性、激越等の精神障害に分類される事象が多く報告される傾向が認められたが、同様の事象は成人でも報告されていることを説明した。また申請者は、添付文書の「小児等への投与」の項においては、既に「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」、「乳・幼児において、不随意運動が発現した例が報告されている」と記載しているが、英国添付文書及びロシュ社の企業中核データシート (CCDS) における記載を踏まえて、新たに逆説反応が発現すると報告されている旨を記載して注意喚起する予定であることを説明した。

¹⁾ 国内製造販売後の安全性情報については、MedDRA の検索式 (SMQ) 「敵意/攻撃性」及び「痙攣」に規定されている事象、下位語 (LLT) に「痙攣」、「興奮」、「逆説」及び「不随意」のいずれかを含む事象が抽出された。全世界での安全性情報 (PSUR) については、MedDRA の基本語 (PT) を用いて、「激越」、「新生児不穏」、「術後激越」、「落ち着きのなさ」、「妄想」、「誇大妄想」、「幻覚」、「幻聴」、「幻視」、「怒り」、「攻撃性」、「易刺激性」、「妄想性障害、被害型」、「精神病性障害」、「悪夢」、「小発作てんかん」、「新生児痙攣」、「大発作痙攣」、「既視感」、「単純部分発作」、「間代性痙攣」、「痙攣」、「薬物離脱性痙攣」、「てんかん」、「ミオクローヌス性てんかん」、「部分発作」、「てんかん重積状態」、「強直性間代性運動」、「強直性痙攣」、「薬剤逆説反応」が抽出された。なお、全世界での安全性情報に関して、1 歳未満の小児における月齢、低出生体重児及び新生児の別は、申請者において確認できなかった。

表 全世界における安全性情報における痙攣又は逆説反応に関連する有害事象の報告件数
(報告期間: 国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで)

痙攣又は逆説反応に関連する有害事象	発現時の年齢					
	1 歳未満	1 歳以上 5 歳未満	5 歳以上 10 歳未満	10 歳以上 15 歳未満	15 歳以上 18 歳未満	18 歳以上
総計	86	110	73	53	35	648
精神障害	13	85	60	43	22	456
攻撃性	2	25	22	13	10	101
激越	8	35	16	17	5	183
新生児不穏	1	-	-	-	-	-
怒り	-	2	-	-	-	4
幻覚	-	11	17	7	4	51
幻視	-	3	-	2	-	3
悪夢	-	2	2	1	-	21
精神病性障害	-	1	-	3	-	15
落ち着きのなさ	2	6	3	-	3	78
神経系障害	67	12	5	8	7	144
間代性痙攣	7	-	-	-	1	2
痙攣	40	7	3	4	4	91
新生児痙攣	3	-	-	-	-	-
薬物離脱性痙攣	1	3	1	2	-	2
てんかん	-	1	-	1	-	6
大発作痙攣	13	1	-	-	1	33
小発作てんかん	-	-	-	1	-	2
てんかん重積状態	-	-	1	-	-	3
強直性間代性運動	2	-	-	-	-	3
強直性痙攣	1	-	-	-	1	2
全身障害および投与局所様態	6	13	8	2	6	48
易刺激性	5	3	-	1	-	14
薬剤逆説反応	1	10	8	1	6	34

-: 報告なし (0 件)

機構は、本薬の薬理作用はラット生後日齢により異なり、ヒトにおいても痙攣又は逆説反応に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないものの、添付文書ではこれらに関する適切な注意喚起はなされていると考えることから、使用上の注意を遵守して使用される限りにおいて、現時点でこれらの有害事象が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、本剤の小児に対する有効性及び安全性については、臨床情報を精査した上で慎重に判断する必要があると考える。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して新たな毒性試験は実施されておらず、その他の毒性試験の成績として、本薬による幼若動物での脳の神経変性に関する公表論文が提出された。

(1) その他の毒性試験

1) 生後 7 日齢マウスにおける本薬及びケタミンの影響 (4.2.3.7.7-1: Young C et al, *Br J Pharmacol*, 146: 189-197, 2005)

生後 7 日齢の C57BL/6 マウスに、本薬 9 mg/kg を皮下投与し、投与 5 時間後の大脳皮質及び尾状核-被殻における神経系のアポトーシスについて、カスパーゼ-3 の免疫組織化学的染色により定量的に評価したところ、いずれの部位においてもアポトーシス性神経変性が認められ、本薬 9 mg/kg とケタミン 40 mg/kg との併用投与ではそれぞれの単独投与時に比べて相加的に増加した。本薬の単独投与

では傾眠が認められ、正向反射及び疼痛反射は正常であったが、併用投与では投与直後に睡眠や重度の鎮静が認められ、覚醒時には正常な歩行運動に復する過程でパドリングが観察された。

(2) 生後 7 日齢ラットにおける本薬を含むカクテル麻酔の影響 (4.2.3.7.7-2: Jevtovic-Todorovic V et al, *J Neurosci*, 23: 876-882, 2003)

生後 7 日齢の SD ラットに、本薬（腹腔内投与）、イソフルラン及び亜酸化窒素を単独又は併用（カクテル）麻酔により 6 時間麻酔した後に、De Olmos 銀染色及びカスパーゼ活性測定法による急性期の脳の組織検査、生後 29 日から 33 日の海馬スライスを用いた電気生理学的検査、並びに麻酔後 160 日間の行動機能（学習能力）検査によって評価した。急性期の脳の組織検査では、本薬（3、6 及び 9 mg/kg）又は亜酸化窒素（50、75 及び 150 vol%）の単独麻酔ではいずれもアポトーシス性神経変性は認められなかったが、イソフルラン（0.75、1.0 及び 1.5 vol%）の単独麻酔では 0.75 vol%以上で視床の背側外側核及び前腹側核、1.5 vol%ではさらに頭頂皮質第 2 層に神経変性がみられた。本薬（9 mg/kg）投与後にイソフルラン（0.75 vol%）で麻酔したとき、イソフルラン単独麻酔に比べて視床の背側外側核、前背側核、頭頂皮質第 2 層にアポトーシス性神経変性の顕著な増加が認められ、これらに加えて亜酸化窒素（75 vol%）で麻酔すると、神経変性は増強され、視床及び頭頂皮質で重篤な障害、脳の他の領域で中等度以上の障害が認められた。海馬スライスを用いた電気生理学的検査では、単独及び併用麻酔（3 剤併用）ともに興奮性後シナプス電位では差はみられなかったが、海馬における長期増強現象はすべての単独麻酔で軽度の減少、併用麻酔では重度の減少が認められた。学習能力に対する影響検査では、併用麻酔において生後 28 日齢では Morris 迷路の検査で異常は認められなかったが、生後 32、53 及び 131 日齢では空間参照記憶の低下が認められた。

<審査の概略>

機構は、出生後の生理的発達を踏まえて、本薬の小児期における曝露によって毒性が増強又は新たに発現する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、小児期における薬物の毒性評価にあたって、出生後に顕著な発達を生じる脳、腎臓、肺、生殖器、骨格及び免疫系では特にリスクが高いと考えているが、このうち脳については、生後 7 日齢の幼若ラット又はマウスで認められたアポトーシス性の神経変性は成熟動物では認められておらず、小児において新たに発生した毒性である可能性を否定できないが、影響が認められた発現用量（本薬 9 mg/kg 皮下投与）は小児における臨床最大用量（0.60 mg/kg 静脈内投与）と比較して約 15 倍以上の乖離があること、幼若期の投与は成熟後の学習能力に影響しなかったことから、毒性学的意義は低いと考えていること、また他の臓器については、本薬の小児期の投与による毒性の増強又は新たな毒性の発現は報告されてないことを説明した。

機構は、本薬の新生児における安全性について、初回申請時に提出されたラット周産期及び授乳期投与試験の成績をもとに、胎児曝露の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、妊娠ラットに本薬 ^{14}C 標識体（2.5 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後の胎児内に母動物の血中濃度の 37～41%（妊娠 14 日）及び 64～78%（妊娠 19 日）の放射能が認められ、そのほとんどは未変化体であったこと（初回承認時資料概要へ-9）、これらの胎児移行率を考慮すると、ラット周産期及び授乳期投与試験（野田有俊ほか、*薬理と治療*, 13 (Suppl. 4): 155-168, 1985)

における無毒性量（2.5 mg/kg/日静脈内投与）での胎児の曝露量は小児における臨床最大用量（0.15 mg/kg 筋肉内投与、0.60 mg/kg 静脈内投与）での曝露量を上回ると予想されることから、新生児における本薬の影響は小さいと考えていることを説明した。

機構は、本申請において近年公表された本薬のマウス学習機能への影響に関する公表文献（Xu H et al, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, May 19 [epub ahead of print], 2009）が引用されていないことから、その内容を踏まえて本薬の小児における影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該公表文献では本薬を幼若期に投与し、成熟後の中枢機能に及ぼす影響を検討した報告であり、生後 10 日齢のマウスに本薬 50 mg/kg を腹腔内投与したとき、生後 105 日目の認知機能、空間学習・記憶、学習・記憶に異常は認められなかったことを説明した。なお申請者は、当該公表文献は新たに申請添付資料として追加することを説明した。

機構は、本薬の幼若動物を用いた毒性試験は実施されておらず、小児における毒性学的プロファイルが十分明らかにされているとは言い難いため、引き続き情報の集積が必要であると考え、海外では小児への適用が認められていることを考慮すると、現時点では本剤の小児における毒性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、日本人新生児における薬物血中濃度の薬理学的解析に関する厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業 平成 18 年度総括研究報告書（5.3.5-26）、外国人小児を対象とした薬物動態試験（5.3.3-1: NZ14380 試験）成績²⁾ 及び外国人小児（新生児を含む）における薬物動態に関する公表文献（5.3.3-2、5.3.3-3、5.3.3-4、5.3.3-5）が提出された。なお、数値は、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）日本人新生児における薬物動態

人工呼吸管理下の日本人新生児患児 8 例（修正在胎 32 週未満: 6 例、32 週以上: 2 例）を対象に、本剤 0.03 mg/kg/h（32 週未満）及び 0.06 mg/kg/h（32 週以上）を持続静脈内投与したとき、投与開始 48 時間後³⁾の血中未変化体濃度（C_{48h}）及び全身クリアランス（CL_{tot}）の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 332（188～901）ng/mL 及び 2.14（0.55～4.87）mL/min/kg であった（5.3.5-26）。

（2）外国人新生児における薬物動態

外国人新生児患児 10 例（在胎 37.5 ± 2.3 週）を対象に、本薬 0.2 mg/kg を 2 分以上かけて静脈内投

²⁾ 海外 NZ14380 試験は、小児におけるフルマゼニルの安全性及び有効性を検討することを目的とした試験であり、試験成績として、ミダゾラム及び代謝物である 1-ヒドロキシ体の血漿中濃度が検討された 14 例（1.4～16 歳）のデータのほか、合計 10 報の公表文献より引用された新生児 10 例（Jacqz-Aigrain E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 39: 191-192, 1990）及び幼児・小児 117 例（Jones RDM et al, *Br J Anaesth*, 70: 286-292, 1993、Kraus GB et al, *Anesthesist*, 38: 658-663, 1989、Malinovsky JM et al, *Eur J Pharmacol*, 183: 2381, 1990、Mathews HM et al, *Br J Anaesth*, 61: 302-307, 1988、Payne K et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 37: 267-272, 1989、Rey E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 41: 355-357, 1991、Salonen M et al, *Anesth Analg*, 66: 625-628, 1987、Tolia V et al, *J pediatr*, 119: 467-471, 1991、Wells TG et al, *Clin Pharmacol Ther*, 49: 160, 1991）のデータが取り纏められている。

³⁾ 海外での早産児における消失半減期の中央値（最小値～最大値）が 6.3（2.6～17.7）時間であったとの報告（5.3.3-5）を踏まえ、ほぼ定常状態に達していると考えられる時間として設定された。

与したとき、血漿中未変化体濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 6.52 ± 2.3 時間、 CL_{tot} は 2.03 ± 1.24 mL/min/kg であった。代謝物である 1-ヒドロキシ体は血漿中に検出されなかった (5.3.3-1: Jacqz-Aigrain E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 39: 191-192, 1990)。

外国人早産児 (低出生体重児) 患児 24 例 (在胎 26~34 週、中央値 29 週) を対象に、本剤 0.1 mg/kg を 30 分以上かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ 及び CL_{tot} の中央値 (最小値~最大値) はそれぞれ 6.3 (2.6~17.7) 時間及び 1.8 (0.7~6.7) mL/min/kg であった (5.3.3-5: de Wildt SN, et al, *Clin Pharmacol Ther*, 70: 525-531, 2001)。

外国人新生児患児 15 例 (在胎 32.8 ± 3.3 週) を対象に、本剤 0.2 mg/kg を 2~5 分以上かけて静脈内投与した後、本剤 0.06 mg/kg/h を持続静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 12.0 ± 4.9 時間、 CL_{tot} は 1.7 ± 1.8 mL/min/kg であった。48 時間以上持続投与された 11 例における 48 時間後の血漿中 1-ヒドロキシ体濃度は 0.13 ± 0.07 µg/mL であり、血漿中未変化体濃度の 1/16.1 であった (5.3.3-3: Jacqz-Aigrain E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 42: 329-332, 1992)。

外国人新生児患児 187 例 (在胎 26~42 週) を対象に、本剤を急速静脈内投与、持続静脈内投与及び急速静脈内投与後に持続静脈内投与したとき (薬物動態評価例数: それぞれ 22、109 及び 56 例、急速静脈内投与量: 210 ± 239 µg/kg、持続静脈内投与速度: 69 ± 63 µg/kg/h) の母集団薬物動態解析の結果、 CL_{tot} は在胎 39 週の前後で大きく増加し、在胎 39 週未満及び 39 週以上でそれぞれ 1.17 及び 1.84 mL/min/kg であった (5.3.3-4: Burtin P et al, *Clin Pharmacol Ther*, 56: 615-25, 1994)。

(3) 外国人小児における薬物動態

外国人小児患児 10 例 (年齢 2~8 歳) を対象に、本剤 0.050 mg/kg を急速静脈内投与した後、本剤 0.050 mg/kg/h を持続静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 3.1 ± 1.36 時間、 CL_{tot} は 575 ± 208.3 mL/h/kg であった (5.3.3-2: Mathews HM et al, *Br J Anaesth*, 61: 302-307, 1988)。

外国人小児患児 14 例 (年齢 1.4~16 歳、 8.2 ± 4.6 歳) を対象に、本剤 0.05~0.3 mg/kg を静脈内投与 (急速又は短時間持続投与) したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 1.8 ± 0.8 時間、 CL_{tot} は 9.2 ± 4.8 mL/min/kg、分布容積 (Vd) は 1.23 ± 0.64 L/kg であり、血漿中 1-ヒドロキシ体濃度の未変化体濃度に対する比は 0.25 であった。これらの小児における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは、健康成人における報告値 ($t_{1/2}$: 1.8~6.4 時間、 CL_{tot} : 4.2~9.0 mL/min/kg、Vd: 1.0~3.1 L/kg、Wagner JG, *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, p.57-126, 1975) と比べて、Vd に変化はないものの、 $t_{1/2}$ は短く、 CL_{tot} は大きい傾向を示した。(5.3.3-1: NZ-14380 試験)。

<審査の概略>

機構は、小児期における本剤の薬物動態と代謝酵素との関係について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は 1-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体への水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合反応により代謝され (初回承認時添付資料ト-1)、代謝には CYP3A4、3A5 及び 3A7 が関与するが、CYP3A4 及び 3A5 に比べて CYP3A7 の寄与は小さいと考えられている (Williams JA et al, *Drug Metab Dispos*, 30: 883-891, 2002) ことを説明した。その上で申請者は、本薬を投与したときの年齢別の平均 CL_{tot} は下図のとおり報告 (de Wildt SN et al, *Clin Pharmacokinet*, 37: 485-505, 1999) されており、生後 6 ヶ月頃までは肝臓に存在する CYP3A 分子種のうち CYP3A7 が主要な分子種であり、他の分子種の

発現は少ない (Stevens JC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 307: 573-582, 2003) ため、体重あたりの本薬の CL_{tot} は成人と比較して小さいが、成長とともに CYP3A7 発現量が減少し、生後 6 ヶ月から 1 年程度で CYP3A4 が主要な分子種になる (de Wildt SN et al, *Clin Pharmacokinet*, 37: 485-505, 1999) こと、乳幼児期には体重あたりの CYP3A 発現量は成人よりも多くなるため、本薬の体重あたり CL_{tot} は成人と比較して増大することを説明した。

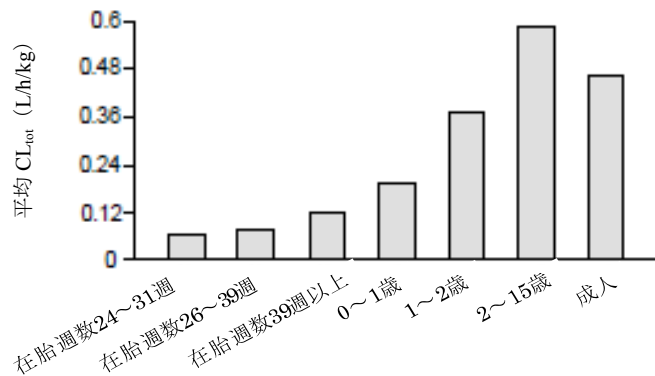


図 ミダゾラムを静脈内投与したときの年齢別の平均全身クリアランス (CL_{tot})
(de Wildt SN et al, *Clin Pharmacokinet*, 37: 485-505, 1999)

機構は、本剤を小児に筋肉内投与したときの薬物動態について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を低出生体重児又は新生児に筋肉内投与したときの薬物動態に関する報告は確認できなかったが、生後 9~96 ヶ月の乳児又は幼児 (11~12 例) に本剤 0.3 mg/kg を筋肉内投与又は 1~2 分かけて静脈内投与したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 253 又は 481 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 15 又は 10 分、血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は 608 又は 596 ng·h/mL、筋肉内投与時の相対バイオアベイラビリティ (AUC の比) は 102 %であり、筋肉内投与した本薬のほぼ全量が速やかに全身循環へ移行したことが報告 (Muchohi SN et al, *Br J Clin Pharmacol*, 66: 529-538, 2008) されていることを説明した。

機構は、本申請においては、外国人小児でのデータが利用されていることから、本剤の薬物動態における民族差について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人 (5 例) に本剤 0.005、0.015 及び 0.03 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 2.6~3.2 時間、 CL_{tot} は 6.5~8.3 mL/min/kg、Vd は 1.3~1.7 L/kg と報告 (Misaka S et al, *Clin Exp Pharmacol Physiol. in press*, 2009) されており、これらは外国人成人における報告値 ($t_{1/2}$: 1.8~6.4 時間、 CL_{tot} : 4.2~9.0 mL/min/kg、Vd: 1.0~3.1L/kg、Wagner JG, *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, p.57-126, 1975) との差は認められないこと、本剤 1 mg を日本人 (22 例) 及び白人 (20 例) に静脈内投与したときの CL_{tot} はそれぞれ 4.95 及び 4.99 mL/min/kg とほぼ同様であったと報告 (Tateishi T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 69: 333-339, 2001) されていること、日本人小児における薬物動態については新生児 8 例での CL_{tot} (2.14 mL/min/kg、中央値) のみしか報告されていないが、この値は外国人新生児患児での CL_{tot} (1.8 mL/min/kg、中央値、5.3.3-5) とほぼ同様であったことから、本剤の薬物動態は成人及び小児のいずれにおいても国内外で大きく異ならないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の小児における薬物動態については、年齢による CL_{tot} 等の影響に留意する必要があると考えるが、添付文書の「小児等への投与」又は「薬物動態」の項において、小児では成人と比較

して CL_{tot} は高値、 $t_{1/2}$ は同様又は低値を示す旨が既に注意喚起されていることから、現時点で特段の対応が必要となる新たな問題は認められていないと考える。また機構は、本剤の薬物動態における民族差に関しては、十分な科学的根拠は得られていないものの、国内外で大きく異なる傾向は認められていないことから、外国人における有効性及び安全性の情報を参考として検討することに薬物動態学的観点から大きな問題はないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して新たな臨床試験は実施されておらず、既存資料、国内外の公表文献、ガイドライン、成書等が提出された。

(1) 麻酔前投薬

1) 国内外の総説、ガイドライン等

本剤の小児における麻酔前投薬について、0.08～0.15 mg/kg (5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-3、5.4.2-4) を麻酔導入開始 10～15 分前 (5.4.2-1) に筋肉内投与すると記載されている。本剤 1～1.5 mg/kg (5.4.1-1) を筋肉内投与すると記載されている資料もあるが、0.15 mg/kg (静脈内投与) 以上では一過性の無呼吸を起こす頻度が高いほか、気道閉塞、低血圧、アナフィラキシーショックが発現する旨の注意喚起 (5.4.2-1) がなされている。また、本剤は、呼吸数、心機能、動脈血酸素飽和度等の持続モニタリングができ、蘇生体制が整った医療機関において、適切な医師により使用されるべきであること (5.4.1-1) が注意喚起されている。

【提出された資料】

- 5.4.1-1: 与五沢利夫ほか, 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), 社団法人日本麻酔科学会, 243-245, 255-256, 2004
- 5.4.2-1: 前川信博 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集, 臨床小児麻酔ハンドブック (改訂第2版), 診断と治療社, 12-14, 19-24, 2008
- 5.4.2-2: 堀本洋 編集, 実践小児麻酔, 真興交易株式会社, 42-45, 99-103, 2003
- 5.4.2-3: G Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray, editors, *Clinical Anesthesiology (4th Edition)*, 928, 2005
- 5.4.2-4: 宮坂勝之, 山下正夫 共訳・訳者付記, 小児麻酔マニュアル (改訂第5版), 克誠堂出版, 49, 2005

2) 臨床報告等

米国承認申請添付資料である麻酔前投薬に関する海外臨床試験 3 試験 (5.3.5-1、5.3.5-2、5.3.5-3) の成績が提出された。

① 麻酔前投薬に関する用量検討試験 (5.3.5-1: 2672A 試験<報告書作成日: 19■■年■■月■■日>)

吸入麻酔下の手術施行予定でASA (American Society of Anesthesiologists) 分類がclass 1～2 の外国人

小児患者（目標症例数 60 例⁴⁾）を対象に、本剤を麻酔前投与したときの至適用量、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09 及び 0.10 mg/kg を麻酔導入前 30～60 分にアトロピン硫酸塩 0.3～0.6 mg とともに単回筋肉内投与すると設定された。

総投与症例 161 例（1～5 歳: 108 例、6～10 歳: 44 例、11～15 歳: 9 例）全例が安全性解析対象であり、試験実施計画書違反 1 例を除外した 160 例が有効性解析対象であった。

有効性評価項目である麻酔前投薬としての全般的有効性⁵⁾において「満足な反応が得られた」と判定された症例の割合（手術の遅延又は中止により麻酔導入後の有効性評価が得られなかった 4 例を除く）は、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09 及び 0.10 mg/kg 群でそれぞれ 0 %（0/5 例）、83 %（5/6 例）、63 %（10/16 例）、82 %（41/50 例）、84 %（37/44 例）、79 %（23/29 例）、71 %（5/7 例）であったことから、本剤の有効用量範囲は 0.06～0.10 mg/kg、至適用量は 0.08 mg/kg であると判断され、鎮静評価スケール⁶⁾により目標鎮静レベル（意識あり/眠そうな状態）に達した症例の割合は、本剤 0.08 mg/kg 群の手術室移動直前及び麻酔導入直前でそれぞれ 82 %（36/44 例）及び 75 %（33/44 例）であった。なお、年齢別では 1～5 歳の症例では 6 歳以上の症例と同程度の鎮静効果を得るためにより高用量の本剤が必要となる傾向が認められた。

有害事象は 52.8 %（85/161 例）に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定されなかった有害事象は 50.9 %（82/161 例）に認められ、主な事象は脈拍数増加 61 例、収縮期血圧低下 8 例、呼吸数減少 6 例、嘔吐 5 例であった。

② 麻酔前投薬に関する二重盲検比較試験(5.3.5-2: N2763A 試験<報告書作成日: 19 年 月 日>)

吸入麻酔下の手術施行予定で ASA 分類が class 1～2 の外国人小児患者（目標症例数不明）を対象に、本剤を麻酔前投与したときの有効性及び安全性を検討するため、モルヒネ塩酸塩及びプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.08 mg/kg、モルヒネ塩酸塩 0.15 mg/kg 又はプラセボを麻酔導入予定の 30～60 分前にアトロピン硫酸塩 0.03 mg/kg とともに単回筋肉内投与すると設定された。

総投与症例 189 例（本剤群: 64 例、モルヒネ群: 61 例、プラセボ群: 64 例）全例が安全性解析対象であり、試験実施計画書違反 8 例を除外した 181 例が有効性解析対象であった。

有効性評価項目である鎮静評価スケール⁶⁾により望ましい鎮静レベル（意識消失/刺激に対し容易に反応又は意識あり/眠そうな状態）が得られた症例の割合は、手術室移動直前で本剤群 53.3 %（32/60 例）、モルヒネ群 28.6 %（16/56 例）、プラセボ群 12.9 %（8/62 例）、麻酔導入直前で本剤群 47.5 %（29/61 例）、モルヒネ群で 30.4 %（17/56 例）、プラセボ群で 20.6 %（13/63 例）であり、いずれにおいても本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）。

有害事象は本剤群 92.2 %（59/64 例）、モルヒネ群 91.8 %（56/61 例）、プラセボ群 93.8 %（60/64 例）

⁴⁾ 試験報告書において、目標症例数は約 60 例であったが、本剤の治療用量範囲が予想以上に広がったため、さらに小児患者を組み入れることとなった旨が記載されているが、申請者より症例数変更手順等の詳細は不明であることが説明されている。

⁵⁾ 麻酔前投薬から麻酔導入の間の患者の反応に基づいて麻酔科医が「満足な反応が得られた」又は「満足な反応が得られなかった」の 2 段階で評価された。

⁶⁾ 鎮静評価スケールは、「1. 意識消失/刺激に対し反応なし、2. 意識消失/刺激に対し反応しがたい、3. 意識消失/刺激に対し容易に反応、4. 意識あり/眠そうな状態、5. 意識あり/警戒している、6. 落ち着きがない」の 6 段階で評価され、用量設定試験(5.3.5-1: 2672A 試験)では「4. 意識あり/眠そうな状態」が「目標鎮静レベル」と判定され、二重盲検比較試験(5.3.5-2: N2763A 試験)では「3. 意識消失/刺激に対し容易に反応」又は「4. 意識あり/眠そうな状態」が「望ましい鎮静レベル」と判定された。

に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。主な事象は、脈拍数増加（本剤群 52 例、モルヒネ群 45 例、プラセボ群 49 例）、呼吸数増加（本剤群 35 例、モルヒネ群 31 例、プラセボ群 38 例）、呼吸数減少（本剤群 15 例、モルヒネ群 16 例、プラセボ群 6 例）、平均動脈圧上昇（本剤群 5 例、モルヒネ群 5 例、プラセボ群 4 例）、収縮期血圧上昇（本剤群 6 例、モルヒネ群 8 例、プラセボ群 3 例）、嘔吐（本剤群 4 例、モルヒネ群 8 例、プラセボ群 5 例）であった。

③ 麻酔前投薬に関する有効性及び安全性検討試験（5.3.5-3: HA1082 試験＜報告書作成日：19■■年■■月■■日＞）

全身麻酔下の手術施行予定の ASA 分類が class 1～2 の外国人小児患者（3～16 歳）を対象に、本剤を麻酔前投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3～15 mg を麻酔導入開始 15～85 分前に単回筋肉内投与すると設定された。

総投与症例 36 例全例が有効性及び安全性解析対象であり、本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は 7.1 ± 2.5 mg、体重換算で 0.26 ± 0.02 mg/kg（最小値 0.24 mg/kg、最大値 0.33 mg/kg）であった。

有効性評価項目である麻酔前投与の評価は、「very good、good、moderate 及び poor」の 4 段階で行われ、「very good」69 %（25/36 例）、「good」17 %（6/36 例）、「moderate」14 %（5/36 例）であり、「poor」と判定された症例は認められなかった。

安全性評価項目である血行力学的パラメータ（収縮期動脈圧、拡張期動脈圧、心拍数）及び呼吸数において、臨床的に問題となる変動は認められず、1 例に嘔吐が認められたが、その他の全身及び局所における忍容性は良好であった。

3) 臨床使用経験

米国承認申請添付資料である公表文献の調査結果が提出された。また、本邦における臨床使用経験として、公表文献 2 報、使用成績調査及び厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査の結果が提出された。

① 米国承認申請添付資料（5.3.5-5、5.3.5-21＜報告書作成日：19■■年■■月■■日＞）

1981 年から 1995 年 2 月までに公表された公表文献 19 報、総説又はレター 5 報において、本剤が麻酔前投薬として筋肉内投与された小児 1,010 例（生後 1 ヶ月～15 歳）における投与量は 0.04～0.5 mg/kg であり、海外臨床試験成績（5.3.5-1、5.3.5-2、5.3.5-3）も考慮すると、本剤の麻酔前投薬としての小児に対する臨床推奨用量は 0.1～0.15 mg/kg であり、当該用量範囲において全身麻酔からの覚醒遅延や入院期間の延長は認められなかった。

② 公表文献

もやもや病に対する大網移植術（5.3.5-8）及び日帰り眼科手術（片眼の前後転術及び両眼の内直筋又は外直筋の後転術）（5.3.5-9）の麻酔前投薬として本剤を注腸又は筋肉内投与した報告が提出された。このうち 1 報（5.3.5-8）では本剤 0.1 mg/kg を筋肉内投与（ただし、8 歳以下又は体重 30 kg 以下の患児には本剤 1 mg/kg を注腸投与）され、本申請における用法・用量（0.08～0.15 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する）の範囲内であったが、他の 1 報（5.3.5-9）では申請用量を超えて本剤 0.2～0.3 mg/kg が投与されていた。

【提出された資料】

5.3.5-8: 坂本尚典ほか, 臨床麻酔, 18: 926-928, 1994

5.3.5-9: 木井利明ほか, *眼科臨床医報*, 96: 400-402, 2002

③ 使用成績調査 (5.3.6-1<調査期間: 1988 年 3 月 29 日から 1994 年 3 月 28 日まで>)

小児 (1 歳以上 15 歳未満) 16 例に麻酔前投薬として本剤 0.05~0.17 mg/kg (総投与量) が筋肉内投与され、そのうち 11 例が「著効」又は「有効」と判定され、副作用の報告はなかった。

④ 処方実績調査 (5.3.5-22: 山口正和, *厚生労働科学研究費補助金 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, 39-86, 2003)

全国の研究協力施設 31 施設中 25 施設 (国立病院 6 施設、公立こども病院 13 施設、大学病院 6 施設) より回答が得られ、麻酔前投薬として本剤が投与された 306 例のうち筋肉内又は静脈内投与された症例⁷⁾ は 53 例 (新生児⁸⁾ 2 例、15 歳以上 3 例を含む)、投与量及び体重情報のある 12 例における本剤の総投与量は 0.04~2.78 mg/kg であった。

(2) 全身麻酔の導入及び維持

1) 国内外の総説、ガイドライン等

本剤の小児における全身麻酔の導入及び維持について、初回投与量として 0.075~0.6 mg/kg (5.4.1-1) 又は 0.2~0.3 mg/kg (5.4.2-1) を緩徐に静脈内投与し、必要に応じて初回量の半量から同量を追加投与すると記載されている。また、通常はフェンタニルとの併用で十分な麻酔効果が得られる (5.4.2-1) が、0.6 mg/kg でも適切な麻酔導入が得られない場合があり、その際にはチオペンタールやプロポフォール等の他の麻酔導入薬を併用することが望ましいこと (5.4.1-1)、麻酔維持の投与量は 0.3~0.6 mg/kg と個人差が大きく、就眠までに時間がかかり、作用が遷延する場合があること (5.4.2-2)、大用量が必要であり、投与に対する反応にばらつきが大きいため、麻酔導入薬には適していないが、心臓外科手術及び循環器内科領域の麻酔において重症患者にはフェンタニル 30 µg/kg とともに本剤 0.2 mg/kg までを投与してもよいこと (5.4.2-4) が記載されている。小児において、本剤は循環器系への影響が少なく、ジアゼパムと比較して短時間作用型で血管痛がないことが利点である (5.4.2-2) が、麻薬や他の鎮痛剤と併用する場合には呼吸抑制、低換気、気道閉塞等が発現する可能性が高くなること、低出生体重児又は新生児に静脈内急速投与を行うと無呼吸、低血圧、痙攣等を起こすことがある旨が注意喚起されている (5.4.1-1)。

【提出された資料】

5.4.1-1: 与五沢利夫ほか, *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)*, 社団法人日本麻酔科学会, 243-245, 255-256, 2004

5.4.2-1: 前川信博 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集, *臨床小児麻酔ハンドブック (改訂第2版)*, 診断と治療社, 12-14, 19-24, 2008

5.4.2-2: 堀本洋 編集, *実践小児麻酔*, 真興交易株式会社, 42-45, 99-103, 2003

5.4.2-4: 宮坂勝之, 山下正夫 共訳・訳者付記, *小児麻酔マニュアル (改訂第5版)*, 克誠堂出版, 49 及び 337, 2005

⁷⁾ 本剤は注射剤として筋肉内又は静脈内投与されたほか、経口投与又は直腸内投与された。なお、注射剤として投与された 53 例における筋肉内又は静脈内投与の別は不明である。

⁸⁾ 患児の年齢は月単位で調査されたため、当該調査においては「生後 1 ヶ月未満」の小児が「新生児」として集計された。

2) 臨床使用経験

本邦における臨床使用経験として、麻酔導入に関する公表文献 4 報、使用成績調査及び厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査の結果が提出された。

① 公表文献

新生児の麻酔導入に関する 3 報 (5.3.5-10、5.3.5-12、5.3.5-13) 及び小児心臓カテーテル検査時の麻酔導入に関する 1 報 (5.3.5-11) が提出された。これらの報告における本剤の投与量は、新生児の麻酔導入に関する 3 報 (5.3.5-10、5.3.5-12、5.3.5-13) では 0.1～0.2 mg/kg であり、本申請における用法・用量 (0.075～0.30 mg/kg を静脈内投与) の範囲内であったが、小児心臓カテーテル検査時の麻酔導入に関する 1 報 (5.3.5-11) では 0.02～0.1 mg/kg であった。

【提出された資料】

5.3.5-10: 川上勝弘ほか, *麻酔*, 47: 570-575, 1998

5.3.5-11: 岩井亮ほか, *小児科臨床* 45: 1913-1915, 1992

5.3.5-12: 川上勝弘ほか, *J Anesth*, 9 Suppl: 303, 1995

5.3.5-13: 川上勝弘ほか, *J Anesth*, 11 Suppl: 456, 1997

② 使用成績調査 (5.3.6-1<調査期間: 1988 年 3 月 29 日から 1994 年 3 月 28 日まで>)

小児 (15 歳未満) 74 例に総投与量として本剤 0.06～0.50 mg/kg が投与され、そのうち 59 例が「著効」又は「有効」と判定され、副作用は 10 例 (低喚気及び振戦 各 2 例、蒼白、嘔吐、血圧上昇、体温低下、振戦・激越及び舌根沈下・咳嗽・眼瞼浮腫 各 1 例) に認められた。

③ 処方実績調査 (5.3.5-22: 山口正和, 厚生労働科学研究費補助金 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, 39-86, 2003)

全国の研究協力施設 31 施設中 25 施設 (国立病院 6 施設、公立こども病院 13 施設、大学病院 6 施設) より回答が得られ、全身麻酔の導入及び維持に対して本剤が投与された症例は 30 例 (新生児⁸⁾ 1 例を含む)、投与量及び体重情報のある 17 例における本剤の総投与量は 0.03～5.80 mg/kg であった。

(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

1) 国内外の総説、ガイドライン等

本剤の集中治療における小児の人工呼吸中の鎮静の維持について、新生児に対しては、0.009～0.03 mg/kg/h (5.4.2-5)、又は在胎 32 週以下 (又は未満) で 0.03 mg/kg/h、32 週以上 (又は超) で 0.06 mg/kg/h (5.4.1-1、5.4.2-2) を持続静脈内投与すると記載されている。新生児以外の小児では、初回投与量として 0.05～0.2 mg/kg (5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-4、5.4.2-5) を 2～3 分かけて静脈内投与した後、0.06～0.12 mg/kg/h (5.4.1-1、5.4.2-5) 又は 0.1～0.4 mg/kg/h (5.4.2-1、5.4.2-4) を持続静脈内投与し、必要量に応じて 25 %増減する (5.4.1-1) と記載されている。また、新生児では投与後 24 時間は投与量を評価し、投与量は必要最少量にすること、低出生体重児及び新生児では特に無呼吸及び低血圧に注意すること (5.4.1-1)、長時間持続投与では退薬症状がみられること (5.4.1-1)、持続投与により急性耐性、大量連用により依存性が生じること (5.4.2-1) 等が注意喚起されている。

【提出された資料】

5.4.1-1: 与五沢利夫ほか, 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), 社団法人日本麻酔科学会, 243-245, 255-256, 2004

5.4.2-1: 前川信博 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集, 臨床小児麻酔ハンドブック (改訂第2版), 診断と治療社, 12-14, 19-24, 2008

5.4.2-2: 堀本洋 編集, 実践小児麻酔, 真興交易株式会社, 42-45, 99-103, 2003

5.4.2-4: 宮坂勝之, 山下正夫 共訳・訳者付記, 小児麻酔マニュアル (改訂第5版), 克誠堂出版, 49, 2005

5.4.2-5: 衛藤義勝 監修, ネルソン小児科学 (原著第17版), エルゼビア・ジャパン, 2501, 2008

2) 臨床報告等

厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業により実施された臨床試験 (5.3.5-27、5.3.5-28) の成績が提出され、平成19年度総括研究報告書では経過報告であったが、審査の過程で続報 (5.4.3) が公表された。

① 厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業による臨床試験成績 (5.3.5-27 及び 5.3.5-28: 伊藤裕司, 厚生労働科学研究費補助金 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」平成19年度総括研究報告書, 1-142 及び 143-153, 2008、5.4.3: 伊藤裕司ほか, 日本未熟児新生児学会雑誌, 21: 493, 2009)

人工呼吸管理下の日本人新生児⁹⁾ (目標症例数 75 例) を対象に、本剤を鎮静目的で使用したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、修正在胎 23 週～32 週未満の新生児では本剤 0.03～0.1 mg/kg/h (上限 0.2 mg/kg/h)、修正在胎 32 週以上の新生児では本剤 0.06～0.2 mg/kg/h (上限 0.3 mg/kg/h) を持続静脈内投与し、鎮静が得られた場合は可能な限り減量すると設定された。

総投与症例 62 例 (修正在胎 32 週未満: 42 例、修正在胎 32 週以上: 20 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である Ramsay の鎮静スコアにより鎮静達成¹⁰⁾ と判定された症例の割合は全体で 93.5 % (58/62 例) であり、修正在胎 32 週未満で 90.5 % (38/42 例)、修正在胎 32 週以上で 100 % (20/20 例) であった。

本剤との関連性が疑われた有害事象として、ミオクローヌ様動作 (6.5 %)、血圧低下 (4.8 %)、心拍数低下 (1.6 %) が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

3) 臨床使用経験

本邦における臨床使用経験に関する公表文献 1 報、厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査及び人工呼吸管理下における鎮静薬の使用状況調査の結果が提出された。

⁹⁾ 厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業において実施された臨床試験 (5.3.5-27、5.3.5-28、5.4.3) は、当初、新生児及び小児 (目標症例数それぞれ 50 例) と設定されたが、小児の症例登録が困難であったため、新生児のみ (目標症例数 75 例) を対象とした試験に変更された。なお、小児における用法・用量は、開始用量は 0.05～0.2 mg/kg、その後 5 分前後の間隔で追加投与 (上限 0.6 mg/kg) が可能とされ、維持用量は 0.06～0.12 mg/kg/h で持続静脈内投与すると設定された。

¹⁰⁾ Ramsay の鎮静スコアは、「1. 不安、不穏、興奮、2. 静穏、協力的、見当識あり、3. 軽い呼びかけ、指示に反応、4. 大声や叩打にすばやく反応、5. 大声や叩打に緩慢に反応、6. 反応なし」の 6 段階で評価され、鎮静効果判定前 30 分間の概ね 70 % がスコア 3 以上となった時点が「鎮静達成」と判定された。

① 公表文献

新生児(在胎 32 週以下の早産児)の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する報告 1 報(5.3.5-14)が提出された。本剤の投与量(平均値 ± 標準偏差)は初期投与量 0.05 ± 0.02 mg/kg/h、最大投与量 0.07 ± 0.04 mg/kg/h であり、本申請における用法・用量(在胎 32 週未満では 0.03 mg/kg/h、32 週以上では 0.06 mg/kg/h)とほぼ同様であり、本剤が投与された 56 例中 7 例にミオクロヌスが認められ、そのうち 4 例が中止されたが、循環抑制による中止例はいなかった。

【提出された資料】

5.3.5-14: 藤永英志ほか, 日本未熟児新生児学会雑誌, 17: 428, 2005

② 処方実績調査 (5.3.5-22: 山口正和, 厚生労働科学研究費補助金 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, 39-86, 2003)

全国の研究協力施設 31 施設中 25 施設(国立病院 6 施設、公立こども病院 13 施設、大学病院 6 施設)より回答が得られ、本剤が集中治療における人工呼吸中の鎮静に対して投与された症例は 47 例(新生児⁸⁾ 4 例を含む)、投与量及び体重情報のある新生児 4 例及び新生児以外の小児 32 例における本剤の総投与量はそれぞれ $1.0 \sim 10.0$ 及び $0.05 \sim 80.0$ mg/kg であった。

③ 新生児人工換気療法における鎮静薬の使用状況 (5.3.5-23: 梶原真人, 厚生労働科学研究費補助金 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」平成 17 年度総括研究報告書, 19-37, 2006)

新生児医療連絡会に属している 185 施設中 100 施設(総合周産期母子医療センター 37 施設、地域周産期センター 33 施設、その他 30 施設)より回答が得られた。正期産児では 87 %、早期産児では 57 %の施設で鎮静が行われ、主として急性期に数日から 1 週間程度の期間で行われていた。本剤は正期産児で 79 %、早期産児で 44 %の施設で使用されており、持続静脈内投与における投与量は $0.1 \sim 0.25$ mg/kg/h (平均値 0.11 mg/kg/h) であった。30 %の施設で副作用の経験があり、主な事象は不随意運動、ミオクロヌス、不穏、痙攣等の中枢神経症状であった。

④ 小児呼吸管理における鎮静薬の使用状況 (5.3.5-24: 羽鳥文磨ほか, 厚生労働科学研究費補助金 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」平成 17 年度総括研究報告書, 38-53, 2006)

全国の大学病院小児科又は小児専門施設 145 施設中 59 施設(大学病院小児科 44 施設、小児専門施設 15 施設)より回答が得られた。人工呼吸管理中の鎮静に対して本剤が最も多く使用されており、47 施設が 70 %以上の頻度で使用していると回答した。持続静脈内投与における本剤の投与量は $0.13 \sim 0.6$ mg/kg/h (平値均 0.25 mg/kg/h) であった。各施設が経験している主な副作用は舌根沈下、呼吸抑制、血圧低下、離脱症候群、徐脈、痙攣であり、呼吸抑制は 9 施設、舌根沈下は 6 施設が 20 %以上の頻度で経験し、痙攣・不随意運動は 3 施設が $5 \sim 20$ %の頻度で経験していると回答した。

<審査の概略>

(1) 本剤の小児に対する投与が医学薬学上公知とすることの妥当性について

機構は、本剤の小児に対する投与が医学薬学上公知であると考えた根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の小児に対する適用について、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関しては、米国において承認されており、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料（5.3.5-1、5.3.5-2、5.3.5-3、5.3.5-5、5.3.5-6、5.3.5-7、5.3.5-21）が入手できること、集中治療における人工呼吸中の鎮静に関してはさらに公的な研究事業である厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業により実施され、その実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の成績（5.3.5-27、5.3.5-28）があること、一方、全身麻酔の導入及び維持に関しては、米国及び英国において承認されていないものの、麻酔前投薬（5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-3、5.4.2-4）及び集中治療における人工呼吸中の鎮静（5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-4、5.4.2-5）と同様に国内の成書又はガイドライン（5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-4）に記載され、医療における相当の使用実績があること（5.3.5-22、5.3.5-23、5.3.5-24、5.3.6-1）から、これら3つの適応に関する本剤の小児に対する有効性及び安全性はいずれも医学薬学上公知であると考えていることを説明した。また申請者は、本剤の小児に対する投与に関しては、適応外使用を問題視してきた日本小児科学会及び日本小児麻酔学会から要望書が提出されており、医学的にも必要と考えられていることを説明した。

機構は、全身麻酔の導入及び維持に関して、米国及び英国以外の国における承認状況について説明を求めた。

申請者は、本剤の小児に対する全身麻酔の導入及び維持に関しては、ドイツ及びフランスにおいても承認されていないこと、本申請に際しては、米国における承認申請添付資料は入手できたものの、海外導入元であるロシュ社からの協力が得られず、海外における本剤の小児に対する承認の経緯等の詳細は確認できなかったことを説明した。

機構は、ロシュ社の企業中核データシート（CCDS）には小児に対する使用経験は非常に限られているため、全身麻酔の導入及び維持における使用は成人に限定される旨が記載されていること、一部の国内成書には麻酔導入薬には適していない旨の記載もある（5.4.2-4: 宮坂勝之, 山下正夫 共訳・訳者付記, *小児麻酔マニュアル (改訂第5版)*, 克誠堂出版, 49, 2005）ことから、当該適応に係る本剤の小児に対する投与の科学的根拠について申請者に再度説明を求めた。

申請者は、本剤は小児における麻酔導入及び維持に頻用されているチオペンタールやプロポフォールと比較して平均動脈圧や心拍出量に与える影響が少なく、循環動態抑制作用の少ない麻酔薬と考えられており（西山美鈴 編著, *麻酔科レジデントマニュアル (第3版)*, ライフリサーチプレス, 200-208, 2008）、新生児を含む小児の心臓外科手術における麻酔管理に使用されている（三川宏 編集, *小児麻酔の新しい流れ (第1版)*, 克誠堂出版, 136-146, 1996）ことから、本剤は特に循環動態に余裕のない小児の全身麻酔において医学的に必要とされていることを説明した。しかしながら申請者は、本剤の小児に対する全身麻酔の導入及び維持に関しては、海外（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国）において承認されておらず、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）の要件を十分に満たしていないと判断し、本申請においては当該適応を除外することを説明した。

機構は、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関しては、本剤の小児に対する有効性及び安全性について、国内外の成書、公表文献、ガイドライン等での記載から広くコンセンサスが得られていると考えられ、医学薬学上公知と判断することに特に大きな問題はないと考える。一方、

機構は、全身麻酔の導入及び維持に関しては、海外において承認されておらず、ロシュ社の CCDS には「小児における使用経験は非常に限られているため、麻酔の導入及び維持における使用は成人に限定される」と記載されていること、当該適応に係る小児を対象とした臨床試験成績は得られていないこと等を踏まえると、提出された資料から医学薬学上公知と判断することは困難であると考えます。なお機構は、全身麻酔の導入及び維持に関して、申請者は今後も科学的根拠の集積に努め、臨床上必要な開発を行うべきであると考えます。

(2) 本剤の小児に対する用法・用量について

1) 麻酔前投薬

機構は、本剤の麻酔前投薬としての小児に対する用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、麻酔前投薬として本剤を筋肉内投与する場合の用量について、米国及び英国の添付文書、ロシュ社の CCDS 並びに国内外の成書（5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-3、5.4.2-4）において、下表のとおり記載されており、申請用量は米国添付文書を参考に安全性の観点から低用量とすることを考慮して 0.08～0.15 mg/kg と設定したことを説明した。

表 本剤の麻酔前投薬としての小児に対する推奨用量の比較（筋肉内投与に関するもののみ記載）

米国添付文書	新生児以外: 0.1～0.15 mg/kg、より不安の強い患者では 0.5 mg/kg までの用量が使用されている、総量 10 mg 未満
英国添付文書	6ヶ月未満の小児: 限られたデータしか得られていないため推奨できない。 1～15歳: 0.08～0.2 mg/kg（麻酔導入の 20～60 分前に投与）
企業中核データシート（CCDS）	1～15歳: 0.08～0.2 mg/kg（麻酔導入の 30～60 分前に投与）
麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン（5.4.1-1）	鎮静薬の適応の項: 1～1.5 mg/kg 鎮静薬の使用法の項: 0.08～2 mg/kg（最大 10 mg）
臨床小児麻酔ハンドブック（5.4.2-1）	0.1～0.15 mg/kg（10～15 分前）
実践小児麻酔（5.4.2-2）	0.1 mg/kg
Clinical Anesthesiology（5.4.2-3）	0.1～0.15 mg/kg（最大 7.5 mg）
小児麻酔マニュアル（5.4.2-4）	0.08 mg/kg
申請用量	0.08～0.15 mg/kg（手術前 30 分～1 時間に投与）

また申請者は、本剤の麻酔前投薬としての投与時期について、海外臨床試験（5.3.5-1、5.3.5-2）において、本剤 0.08 mg/kg を筋肉内投与 30～45 分後に手術室へ移動し、その直前及び手術室入室後 10 分以内の鎮静レベルを評価した結果、いずれも望ましい鎮静レベル（意識消失/刺激に対し容易に反応又は意識あり/眠そうな状態）が得られ、二重盲検比較試験（5.3.5-2）において望ましい鎮静レベルが得られた症例の割合はプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かったこと、本剤投与後、麻酔導入前に鎮静状態が安定していることを確認する必要があると考えたことから、小児に対しても成人と同様に「手術前 30 分～1 時間」と設定したことを説明した。

機構は、本剤の麻酔前投薬としての小児に対する申請用量について、臨床使用実態下における投与量と乖離していないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床使用実態下における本剤の麻酔前投薬としての小児に対する投与量（筋肉内投与）について、厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査（5.3.5-22）では投与量及び体重情報のある 12 例のうち 0.08 mg/kg 未満が 2 例（0.04 及び 0.07 mg/kg 各 1 例）、0.15 mg/kg 超が 6 例（0.20 mg/kg 3 例、0.21、0.43 及び 2.78 mg/kg 各 1 例）認められ、使用成績調査（5.3.6-1）では 15 歳未満の小児 16 例のうち 0.08 mg/kg 未満が 8 例（0.05～0.08 mg/kg）、0.15

mg/kg 超が 1 例 (0.17 mg/kg) 認められたが、本邦では本剤の小児に対する用法・用量が規定されていないことが影響した可能性があると考えており、本剤の添付文書には「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」と記載していることを踏まえると、申請用量に大きな問題はないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の麻酔前投薬としての対象年齢について、米国添付文書では新生児、英国添付文書では 6 ヶ月未満の小児が除外されていることを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の麻酔前投薬に関する米国承認申請添付資料のうち、海外臨床試験 (5.3.5-1、5.3.5-2、5.3.5-3) では年齢 1 歳以上の小児を対象として実施されたが、文献調査結果 (5.3.5-5) では生後 1 ヶ月の乳児を含む報告 (Rochette A et al, *Ann Fr Anesth Reanim*, 3: 346-350, 1984) があり、安全性に問題は認められなかったことから、米国における本剤の麻酔前投薬の対象年齢は「新生児を除く小児」と設定されたと考えていることを説明した。また申請者は、国内の多くの成書では麻酔前投薬が必要となる年齢は母親からの隔離による分離不安が生じる 6 ヶ月以降とされているが (5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-4、三川宏, 編集, *小児麻酔の新しい流れ*, 克誠堂, 84-85, 1996 等)、生後 1 ヶ月からの投与が必須と記載されている成書 (森田潔, 監修, *小児心臓麻酔マニュアル*, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 1-3, 2008) もあること、厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査 (5.3.5-22) では本剤が麻酔前投薬として投与¹⁾された小児 (15 歳未満) 50 例のうち生後 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満の乳児 8 例において、有効性及び安全性に特に問題は認められなかったことから、本邦においても米国と同様に本剤の麻酔前投薬の対象年齢として新生児 (修正在胎 45 週以上) と設定することが適切であると考えていることを説明した。

機構は、本剤の麻酔前投薬としての小児に対する用法・用量について、米国における承認用法・用量を踏まえ、申請者から提示されたとおり設定することに大きな問題はないと考える。

2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

機構は、本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児に対する用法・用量の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児に対する用法・用量について、米国及び英国の添付文書、ロシュ社の CCDS 並びに国内外の成書 (5.4.1-1、5.4.2-1、5.4.2-2、5.4.2-4、5.4.2-5) において、下表のとおり記載されていることを説明した。

表 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児に対する用法・用量の比較 (1/2)

出典	新生児 (低出生体重児を含む)	新生児以外的小児
米国添付文書	導入: 行うべきではない 維持: 0.03 mg/kg/h (在胎 32 週未満) 又は 0.06 mg/kg/h (在胎 32 週以上) (開始時)	導入: 0.05~0.2 mg/kg (初回量) を 2~3 分以上かけて、必要に応じて追加投与 維持: 0.06~0.12 mg/kg/h (開始時)、投与速度の 25% の範囲で増減
英国添付文書	導入: 推奨できない (早産児、新生児、6 ヶ月未満の小児) 維持: 0.03 mg/kg/h (在胎 32 週未満) 又は 0.06 mg/kg/h (在胎 32 週以上の新生児及び 6 ヶ月未満の小児) (開始時)	6 ヶ月以上の小児 導入: 0.05~0.2 mg/kg (初回量) を 2~3 分以上かけて 維持: 0.06~0.12 mg/kg/h (開始時)、必要に応じて投与速度の 25% の範囲で増減

¹⁾ 投与経路が「注射」と報告された症例であり、筋肉内投与、静脈内投与等の別は不明である。

表 本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児に対する用法・用量の比較 (2/2)

出典	新生児（低出生体重児を含む）	新生児以外の小児
企業中核データシート（CCDS）	導入：行うべきではない 維持：0.03 mg/kg/h（在胎 32 週未満）又は 0.06 mg/kg/h（在胎 32 週以上の新生 児及び 6 ヶ月未満の小児）（開始時）	6 ヶ月以上の小児 導入：0.05～0.2 mg/kg（初回量）を 2～3 分 以上かけて、必要に応じて追加投与 維持：0.06～0.12 mg/kg/h（開始時）、必要 に応じて投与速度の 25 %の範囲で増減
麻酔薬および麻酔関連薬使用 ガイドライン（5.4.1-1）	0.03 mg/kg/h（在胎 32 週以前）又は 0.06 mg/kg/h（在胎 32 週以上）	【鎮静薬：適応の項】 導入：0.05～0.2 mg/kg（初回量）を 2～3 分 かけて 維持：0.06～0.12 mg/kg/h（開始時）、必要 量に応じて 25 %ずつ増減 【静脈麻酔薬：使用法の項】 導入：0.25 mg/kg（初回量） 維持：0.024～0.36 mg/kg/h（開始時）
臨床小児麻酔ハンドブック （5.4.2-1）	導入：0.2 mg/kg 維持：0.1～0.4 mg/kg/h	
実践小児麻酔 ^{a)} （5.4.2-2）	維持：0.03 mg/kg/h（在胎 32 週未満）又は 0.06 mg/kg/h（在胎 32 週以上の小児）	
小児麻酔マニュアル（5.4.2-4）	導入：0.2 mg/kg 維持：0.12～0.36 mg/kg/h	
ネルソン小児科学 ^{a)} （5.4.2-5）	維持：0.009～0.03 mg/kg/h、急速静脈内投 与は 0.05～0.15 mg/kg を 2～4 時間 ごと	導入：0.05～0.2 mg/kg（初回量）、 維持：初回量と同じ用量を 1～2 時間ごと 又は 0.06～0.12 mg/kg/h
厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業により 実施された臨床試験実施計画書 （5.3.5-27）	維持：0.03～0.1 mg/kg/h で上限 0.2 mg/kg/h まで増量可能、急速静脈内投与は禁 忌（在胎 32 週未満）又は 0.06～0.2 mg/kg/h で上限 0.3 mg/kg/h まで増量 可能（在胎 32 週以上）（開始時）	導入：0.05～0.2 mg/kg（初回量）を 2～3 分 以上かけて、5 分前後の間隔で同量 を追加投与、上限は 0.2 mg/kg を 3 回まで又は積算 0.6 mg/kg まで 維持：0.06～0.12 mg/kg/h（開始時）、上限 0.4 mg/kg/h まで増量可
申請用量	維持：0.03 mg/kg/h（在胎 32 週未満）又は 0.06 mg/kg/h（在胎 32 週以上）（開 始時）	導入：0.05～0.20 mg/kg（初回量）を 2～3 分以上かけて、必要に応じて初回量 と同量を 5 分以上の間隔をあけて追 加投与 維持：0.06～0.12 mg/kg/h（開始時）、投与 速度の 25 %の範囲内で増減

a) 人工呼吸中の鎮静として明記された用法・用量ではないが、小児に対する維持量又は鎮静に用いる静脈内投与として記載されている。

その上で申請者は、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業により実施された鎮静薬の使用状況調査（5.3.5-23、5.3.5-24、5.3.5-25）における本剤の通常投与量は下表のとおりであり、海外承認用量と比較して高用量が使用されていたが、その理由として、本邦では小児に対する標準的な投与量の指針がなく、ベンゾジアゼピン系薬剤の薬物動態には個体差が大きいこと（5.3.5-24）、本邦における本剤の小児に対する使用は、小児麻酔及び小児集中治療の領域で導入され始め、徐々に新生児集中治療領域でも使用された経緯から、人工呼吸管理下の鎮静目的で使用される場合には比較的深い鎮静が要求され（5.3.5-25）、重症小児治療の多くが成人の集中治療室の一角又は小児病棟内の重症室で行われているため、リスクマネジメントの観点から過剰な鎮静に傾いている可能性がある（羽鳥文麿，人工呼吸，22: 16-23, 2005）ことが考えられており、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業により実施された臨床試験（5.3.5-27、5.3.5-28、5.4.3）の試験実施計画書作成にあたっては、本剤の高用量の使用が副作用の併発を招いている可能性が危惧され、安全性を考慮して米国添付文書に参考に本剤の用法・用量が設定されたこと（5.3.5-25: 伊藤裕司ほか，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ールの作成－用量の設定について－厚生労働科学研究補助金 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」平成 17 年度総括研究報告書，64-89, 2006）から、申請用量はこれらを踏まえて米国添付文書を参考に設定したことを説明した。

表 集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する本邦の臨床使用実態下での本剤の通常投与量 (5.3.5-25)

	正期産児			早産児			小児（新生児を除く）		
	回答施設数	範囲	平均値	回答施設数	範囲	平均値	回答施設数	範囲	平均値
適宜投与 (mg/kg/回)	41	0.05～0.5	0.14	26	0.05～0.3	0.12	37	0.08～1	0.23
持続投与 (mg/kg/h)	74	0.01～0.3	0.12	42	0.03～0.3	0.12	47	0.05～2	0.25

機構は、米国添付文書における人工呼吸中の鎮静に関する用法・用量の設定根拠について説明した上で、本邦における申請用量と臨床使用実態下での投与量の乖離が臨床的に問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ロシュ社の米国承認申請添付資料 (5.3.5-7) として纏められた 1981 年から 1995 年 2 月までに公表された公表文献 37 報において、本剤が静脈内持続投与された小児 851 例（人工呼吸中の鎮静以外の目的で投与された症例を含む）における用量範囲は、導入用量として 0.01～0.5 mg/kg、維持用量として 0.006～2.9 mg/kg/h であり、多数の報告で導入用量として 0.05～0.2 mg/kg、維持用量として 0.06～0.12 mg/kg/h から開始され、必要に応じて適宜増減されていたことを踏まえて、米国添付文書における用法・用量が設定されたと考えていることを説明した。

その上で申請者は、本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する申請用法・用量について、新生児に関しては、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業による臨床試験 (5.3.5-27、5.3.5-28、5.4.3) において総投与症例 62 例（修正在胎 32 週未満: 42 例、修正在胎 32 週以上: 20 例）に本剤を申請用法・用量と同様に投与したときの有効性及び安全性が確認されていること、新生児以外の小児に関しては、同事業により臨床試験が計画されたものの、集中治療における人的リソース不足や併用禁止薬の遵守困難等のため症例登録が進まず、現在までに実施されていないが、厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省医薬安全総合研究事業による処方実績調査 (5.3.5-22) 及び同 小児疾患臨床研究事業による鎮静薬の使用状況調査 (5.3.5-24) における通常投与量は、適宜投与ではそれぞれ 14 件中 12 件及び 37 件中 25 件、持続投与では 17 件中 8 件及び 47 件中 10 件が申請用法・用量の範囲内であり、これらの症例において問題となる副作用等は認められなかったこと、添付文書においては患者の鎮静状態をみながら適宜増減して使用する旨を記載していることを踏まえると、本剤を安全に使用する上で、開始用量として設定した申請用法・用量は適切であると考えていることを説明した。

機構は、低出生体重児及び新生児における用法・用量について、在胎 32 週を臨界週数として設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、修正在胎 32 週を臨界週数としたことについて、米国承認申請添付資料 (5.3.5-7) においては、在胎 32 週未満の低出生体重児では有害事象が発現したとの報告 (Van Den Anker JN et al, *Eur J Pediatr*, 151: 152, 1992)、新生児では本剤のクリアランスの低下や半減期の延長が認められ (5.3.3-3: Jacqz-Aigrain E et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 42: 329-332, 1992)、新生児に対して在胎 33 週未満と 33 週以上に分けて本剤の投与量を設定して臨床試験を実施したとの報告 (2.5.7-3: Jacqz -Aigrain E et al, *Lancet*, 646-650, 1994) があり、米国添付文書ではこれらに基づいて設定されたと考えていること、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業による臨床試験 (5.3.5-27、5.3.5-28、5.4.3) 実施計画書でも同様に設定されていることを踏まえて設定したこと、なお「在胎週数」は正確には当該事

業による臨床試験実施計画書と同様に「修正在胎週数」（在胎週数と出生後週数の和）により決定することが適切であると考えていることを説明した。

機構は、本剤の集中治療における人工呼吸の鎮静に関する小児に対する用法・用量について、本邦での臨床使用実態下における投与量は米国承認用量と比べて高いことが報告されているが、低出生体重児及び新生児に関しては、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業による臨床試験において申請用法・用量を投与したときの有効性及び安全性が確認されていること、新生児を除く小児に関しては、同事業による臨床試験は現在までに実施に至っていないものの、本剤の成人並びに低出生体重児及び新生児に対する用法・用量は国内外で同様であること等を踏まえると、低出生体重児及び新生児と同様に米国における承認用法・用量を踏まえて設定することに大きな問題はないと考える。なお機構は、このような機構の考え方については、専門協議において検討するとともに、新生児以外の小児における申請用法・用量での有効性及び安全性については、製造販売後に確認することが望ましいと考える。

(3) 本剤の小児に対する安全性について

機構は、本剤の小児に対する安全性について、最新の安全性報告等をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全世界における安全性情報¹²⁾（報告期間：国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで）において、小児（17 歳以下）で報告された主な有害事象は下表のとおりであり、総数 1,831 件の有害事象が報告され、痙攣又は逆説反応（激越、攻撃性）の発現件数が多く（「2. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項参照）、これらは成人と比較して有害事象の総発現件数に対する各事象の発現割合が高かったこと、重篤な有害事象は 718 件報告され、主な事象は痙攣（45 件）、ミオクロヌス（26 件）、離脱症候群（19 件）、呼吸停止（18 件）、無呼吸（17 件）、低血圧（15 件）、低酸素症（14 件）、ジスキネジー（14 件）、激越（12 件）、大発作痙攣（12 件）、徐脈（12 件）、心停止（11 件）、鎮静（10 件）であったことを説明した。

表 全世界における安全性情報において小児（17 歳以下）で報告された主な有害事象の年齢別比較
（報告期間：国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで）（1/2）

有害事象（報告件数）	年齢			
	17 歳以下	18～65 歳	66 歳以上	年齢不明
総計	1,831	7,670	3,068	2,615
薬効欠如	97	688	167	335
激越	82	128	55	113
攻撃性	74	75	26	42
痙攣	59	71	20	27
幻覚	39	39	12	39
発疹	31	78	27	19
離脱症候群	28	19	2	7
ミオクロヌス	28	9	5	3
泣き	27	7	1	7
薬剤逆説反応	26	23	11	34
ジスキネジー	25	37	13	12
低血圧	25	231	129	40
蕁麻疹	25	79	22	17

¹²⁾ 本剤の小児における累積使用患者数については、直近 12 年間（1997 年から 2008 年まで）の世界における安全性情報（PSUR）において集計された年間推定使用患者数をもとに、市場調査のデータから全使用量の約 ■ % が小児に使用されていると仮定し、約 ■ 万人と推定されている。

表 全世界における安全性情報において小児（17 歳以下）で報告された主な有害事象の年齢別比較
（報告期間：国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで）（2/2）

有害事象（報告件数）	年齢			
	17 歳以下	18～65 歳	66 歳以上	年齢不明
総計	1,831	7,670	3,068	2,615
傾眠	22	95	62	27
呼吸停止	20	91	79	35

機構は、本剤の添付文書において、重大な副作用として無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等が報告されており、低出生体重児及び新生児では呼吸器系への作用に対して脆弱である旨が注意喚起されていることから、国内外で集積された小児における呼吸抑制に関連した有害事象の発現状況を踏まえ、新たに注意喚起すべきリスク要因等がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、呼吸抑制に関連した有害事象¹³⁾は、国内製造販売後の安全性情報（報告期間：1994 年 1 月から 2009 年 6 月まで）では 18 例、全世界における安全性情報（報告期間：国際誕生日 1982 年 9 月 10 日から 2009 年 8 月 9 日まで）では 145 件報告されていること、これらの症例報告から明らかなリスク要因を特定することは困難であるが、多くの症例においてジアゼパム、フェンタニル、モルヒネ等の中枢神経抑制薬が併用されていたこと、また患者背景として気道狭窄、てんかん、痙攣、先天性疾患、早産児等の鎮静による合併症のリスクが高い（吉田一郎 編著、小児薬物療法ハンドブック、中外医学社、277-281、2001）と考えられている症例が多かったことを説明した。

その上で申請者は、添付文書の「小児等への投与」の項においては、既に「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において、処置中の患者を観察することが望ましい」、「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）」と記載しているが、英国添付文書及び CCDS における記載を踏まえて、新たに 6 ヶ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、少量ずつ段階的に漸増投与し、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察する旨を注意喚起する予定であることを説明した。

機構は、本剤の小児に対する安全性については、痙攣又は逆説反応に関連した有害事象や呼吸抑制に関連した有害事象に注意する必要があると考えるが、本剤の添付文書には警告として「呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設において用いること」が注意喚起されており、その他の使用上の注意を遵守して使用される限りにおいては、臨床的に新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請されているため、調査すべき資料はなく、調査は実施していない。

¹³⁾ 呼吸抑制に関連した有害事象として、MedDRA の検索式（SMQ）「急性中枢性呼吸抑制」に規定されている事象が抽出された。

IV. 総合評価

提出された資料から、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関して、本剤の小児に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関して、本剤の小児に対する用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 12 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	ドルミカム注射液 10 mg
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 10 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する新生児以外の小児に対する用法・用量について

本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する新生児以外の小児に対する用法・用量（審査報告 (1)、「3. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 本剤の小児に対する用法・用量について」の項参照）について、専門協議では機構の判断は支持された。

これを踏まえ機構は、当該患者における本剤の有効性及び安全性について、製造販売後に検討するよう申請者に求めた。

申請者は、低出生体重児及び新生児以外の小児（修正在胎 45 週以上 15 歳未満）に対して、本剤を集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で投与したときの有効性及び安全性を検討するため、予定症例数 100 例を対象に、本剤投与期間を観察期間とした特定使用成績調査を実施し、本剤及び併用薬の使用状況、有害事象、臨床経過（耐性の発現の有無）等に関する情報を収集することを説明し、機構はこれを了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に関する小児に対する用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・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
[用法・用量]	・麻酔前投薬 通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10 mg/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 0.08～0.15 mg/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 0.15～0.30 mg/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。

- ・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 0.03 mg/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 0.06 mg/kg までとする。必要に応じて、0.03 mg/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 0.30 mg/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 0.05～0.20 mg/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 0.03～0.06 mg/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）

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 0.06～0.12 mg/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 0.03 mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06 mg/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。

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。

（下線部追加、二重取消線削除）