

審査報告書

平成 25 年 11 月 12 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 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量]	1 アンプル（2 mL）中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「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）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 11 月 12 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 25 年 2 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料、公表文献等から、本剤の歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

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
 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

(下線部今回追加)

[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 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。

・ 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 1～2 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg 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（1～2 mg/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 5 mg 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。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 11 日

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 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量] 1 アンプル (2 mL) 中にミダゾラム 10 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
歯科・口腔外科領域における意識下鎮静

(下線部今回追加)

[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。
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 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。

・ 歯科・口腔外科領域における意識下鎮静

通常、成人には、初回の意識下鎮静に至るまでに、初回投与としてミダゾラム 2～2.5 mg [0.033 mg/kg 相当] を静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg を追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 7 mg までとする（通常、5 mg [0.083 mg/kg 相当] 以下）。

静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、患者の鎮静状態をみながら、できるだけ緩徐に（1～2 mg/分）注射する。

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。

（下線部今回追加）

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、以下のとおりである。なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、初回承認申請時にミダゾラム（静脈内単回投与）がマウス、ラット、カニクイザル及びリスザルにおいて鎮静作用を有することが確認されていること（初回承認申請時添付資料ホ-1、ホ-2）から新たな試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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、ベンゾジアゼピン結合部位に作用し、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。ミダゾラムは、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、本邦では、ミダゾラムの注射剤（以下、「本剤」）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・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、2010 年 3 月に「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果における小児に対する用法・用量が追加承認されている。

2013 年 8 月現在、本剤は世界 100 カ国以上で承認されている。歯科・口腔外科領域を含めた処置前及び処置中の鎮静に関して、本剤は 1982 年に英国で「軽微な内科・歯科・外科的処置前及び処置中の静脈内鎮静」¹⁾ を効能・効果として承認されており、独国、仏国、加国、豪州等においても診療領域を問わない処置前及び処置中の鎮静に関する適応を有している。本邦では、初回承認申請時の効能・効果に「歯

¹⁾ 英国における効能・効果は変更されており、2013 年 8 月現在における効能・効果は「局所麻酔下又は局所麻酔を使用しない診断又は治療処置の実施前及び実施中における意識下鎮静（静脈内投与）」である。

科・口腔外科領域における鎮静」が含まれていたが、[REDACTED]から、審査の過程で当該効能・効果は取り下げられている。今般、日本歯科麻酔学会より、歯科・口腔外科領域の意識下鎮静法における本剤の使用について、平成 25 年 1 月 8 日に厚生労働大臣宛てに要望書が提出され、これを踏まえて申請者は、国内外の医学教科書及び治療ガイドラインの調査、文献調査等を実施して検討した結果、歯科・口腔外科領域における意識下鎮静に本剤を使用することの有用性は医学薬学上公知に該当すると判断し、「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。

2. 臨床に関する資料

(i) 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、参考資料として、既存資料、国内外の公表論文、ガイドライン等が提出された。提出された主な資料の概要は以下のとおりである。

(1) 国内外の教科書

国際的に標準とされている教科書において、本剤は歯科・口腔外科領域における静脈内鎮静法²⁾に最も広く使用されているとされ、初回投与量は1～2 mg (1 mgを15秒以上かけて投与)、追加投与量は0.5～1 mg、必要な総投与量は0.07～0.1 mg/kg (2.5～7.5 mg)と記載されている(5.4.1-37、5.4.1-38)。また、国内の教科書(5.4.1-20、5.4.1-21)において、歯科・口腔外科領域における鎮静に対して本剤は、通常0.05～0.075 mg/kgを静脈内投与し、投与中は患者の鎮静レベル及び呼吸と循環の状態を確認し、至適鎮静レベルに達した時点で投与は中止すべきと記載されている。他の教科書(5.4.1-22)においては、初回投与量は0.05～0.075 mg/kg、追加投与量は初回量の1/3～1/2、投与速度は0.5～1 mg/30秒、総投与量は5～7 mgを静脈内投与すると記載されている。

【提出された資料】

- 5.4.1-20: 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*, 学建書院, 199-204, 2011
- 5.4.1-21: 金子讓 監修, 福島和昭, 原田純, 嶋田昌彦, 一戸達也, 丹羽均 編集, *歯科麻酔学 第7版*, 医歯薬出版, 216-245, 2011
- 5.4.1-22: 嶋田昌彦, 梶山加綱, 深山治久, 丹羽均 編集, *わかる! できる! 歯科麻酔実践ガイド*, 医歯薬出版, 89-99, 2010
- 5.4.1-37: Girdler NM et al, *Clinical sedation in dentistry*, Wiley-Blackwell, 70-71, 115-117, 2009
- 5.4.1-38: Rogers N, *Basic guide to dental sedation nursing*, Wiley-Blackwell, 69-77, 2011

(2) 国内外のガイドライン、総説等

国内外のガイドライン（5.4.2-9、5.4.2-10、5.4.1-19）及び総説（5.4.1-34～5.4.1-36）において、歯科・口腔外科領域における鎮静の標準的な手法として本剤の静脈内投与が記載されており、患者の状態を観察しながら少量ずつ投与して適切な鎮静状態へと導くことが推奨されること、個人差が大きい増量

²⁾ 鎮静剤や鎮痛剤を静脈内投与することによって、歯科治療を安全に遂行するために歯科治療中の精神的緊張を和らげる方法

は慎重に行うこと、長時間の処置においては本剤の追加投与ができること等が記載されている。歯科診療における静脈内鎮静法ガイドライン（以下、「国内ガイドライン」）において、総投与量の目安は 0.05～0.075 mg/kg（最大 5～7 mg）、投与速度 0.5～1 mg/30 秒とされている（5.4.1-19）。また、海外の総説（5.4.1-34～5.4.1-36）では、必要な総投与量は 0.05～0.15 mg/kg（2.5～7.5 mg）、投与速度は 1 mg/分を超えないこととされている。

【提出された資料】

5.4.2-9: The Royal College of Surgeons of England, The Royal College of Anaesthetists, *Standards for conscious sedation in dentistry: alternative techniques*, 2007

5.4.2-10: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, *Conscious sedation in dentistry, dental clinical guidance. Second edition*, 2012

5.4.1-19: 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

5.4.1-34: Trieger N, *Int Anesthesiol Clin*, 27: 83-91, 1989

5.4.1-35: Finder RL et al, *Compend Contin Educ Dent*, 14: 972, 974, 976-980, 982, 1993

5.4.1-36: Treasure T et al, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 19: 45-57, 2007

(3) 臨床報告等

1) 日本ロシユ社による本邦での初回承認申請時に歯科・口腔外科領域における鎮静に関する資料とされた公表文献 11 報

① 近藤隆彦ら, *日歯麻誌*, 11: 296-308, 1983 (5.4.1-7)

健康成人男子を対象に、本剤の鎮静効果及び至適投与量を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.05、0.075、0.10 又は 0.15 mg/kg を注射用蒸留水で 4 mL に希釈し、前腕肘窩部の静脈より 30 秒間隔で 0.5 mL ずつ注入すると設定された。

総投与症例は 22 例（0.05 及び 0.075 mg/kg 群 各 10 例、0.10 及び 0.15 mg/kg 群 各 1 例）であった。

有効性評価項目である呼びかけに対する反応³⁾について、0.10 及び 0.15 mg/kg の投与例は、呼びかけに対しては全く反応がなくなり、全身麻酔の導入時の様相を認めた。0.075 mg/kg 群において、4 例が投与直後 1 回、3 例が投与直後 2～3 回の呼びかけに応答したが、3 例は 5 回呼んで応答がなく肩を軽く叩かれて応答した。0.05 mg/kg 群では 8 例が投与直後 1 回の呼びかけに応答した。

有害事象として、0.05 及び 0.075 mg/kg 群において呼吸数の増加が見られたが、循環器系への抑制は軽度であった。血管痛は認められなかった。

② 金子譲ら, *日歯麻誌*, 13: 410-419, 1985 (5.4.1-14)

健康成人を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ジアゼパム対照二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.07 mg/kg 又はジアゼパム 0.2 mg/kg を 2 分間かけて投与するとされ、両薬剤の投与は少なくとも 4 日間空け、別々の腕の静脈に投与すると設定された。

総投与症例は 20 例であった。

³⁾ 被験者の名前を呼び 5 回以上繰り返し呼んでも応答のないときには、肩を軽く叩いてその反応を調べた。

有効性評価項目である鎮静度⁴⁾のうち他覚所見では、本剤はジアゼパムと同程度又はジアゼパムよりわずかに高かったが、自覚所見ではジアゼパムよりも低かった。

有害事象について、血管痛が生じた被験者の割合は、本剤群 20% (4/20 例)、ジアゼパム群 75% (15/20 例) であった。また、血栓性静脈炎について、ジアゼパム群では、翌日に 25% (5/20 例) で血管の圧痛、1 週間後に 10% (2/20 例) で圧痛と硬結が認められたが、本剤群では認められなかった。

他、以下の公表文献 9 報

5.4.1-2: Aun C et al, *Anaesthesia*, 39: 589-593, 1984

5.4.1-3: Kwar P et al, *Br J Anaesth*, 54: 1137, 1982

5.4.1-8: 植松宏ほか, *日歯麻誌*, 12: 236-245, 1984

5.4.1-10: 吉野あつ子ほか, *日歯麻誌*, 13: 607-615, 1985

5.4.1-11: 見崎徹ほか, *日歯麻誌*, 13: 616-630, 1985

5.4.1-12: 大井久美子ほか, *日歯麻誌*, 13: 491-496, 1985

5.4.1-15: 近藤隆彦ほか, *日歯麻誌*, 13: 34-39, 1985

5.4.1-16: 近藤隆彦ほか, *麻酔*, 33: S156, 1984

5.4.1-17: 金子譲ほか, *日歯麻誌*, 13: 600-606, 1985

2) 英国承認申請時添付資料 (5.4.1-1)

歯科治療恐怖症で手術又は保存治療を受ける患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検ジアゼパム対照比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 mg/kg 又はジアゼパム 0.2 mg/kg を 1～2 分以上かけて静脈内投与すると設定された。また、投与 2 分後に適切な局所麻酔薬を投与すると設定された。

総投与症例は 90 例であり、本剤群 72 例、ジアゼパム群 18 例であった。

有効性評価項目である治療状態⁵⁾は、本剤群では有効 64 例、やや有効 4 例及び無効 4 例、ジアゼパム群では有効 16 例及びやや有効 2 例で、両群で明らかな違いは認められなかった。

有害事象は、ジアゼパム群の 22.2% (4/18 例) で中等度から重度の注射時の痛みが認められたが、本剤群では 1.4% (1/72 例) に軽度の不快感のみが認められた。また、ジアゼパム群では 61.1% (11/18 例) に静脈部位の後遺症が認められたが、本剤群では認められなかった。心拍数及び収縮期血圧の変動に両群間で有意な差は認められなかった。呼吸抑制は両群ともに認められなかった。

3) Dionne RA et al, *J Am Dent Assoc*, 132: 740-751, 2001 (5.4.1-4)

埋伏第 3 大臼歯の抜歯術を行う患者を対象に、本剤、フェンタニル、メトヘキシタールの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、患者を 5 つの投与群に割り付け、以下の投与量及び表 1 の順序で本剤、フェンタニル、メトヘキシタール又は生理食塩水 (プラセボ) を静脈内投与すると設定された。

1 剤目: 生理食塩水又はフェンタニル (50 µg/mL) を 1.4 µg/kg で 2 分以上かけて緩徐に投与する。

⁴⁾ 鎮静度は、他覚所見 (開眼の状態、呼びかけに対する応答の速さ、呂律、眼瞼下垂) と 自覚所見 (眠気、気分) のそれぞれについて、0 点 (変化ない) から 4 点 (応答をしない) までの 5 段階で評価し、薬剤投与後の 3 分、6 分、31 分、46 分、60 分、90 分、120 分に観察された。

⁵⁾ 麻酔科医及び歯科医により、被験者の協力度、治療域への到達のしやすさ、舌の動き等に基づいて、有効、やや有効、無効のいずれかで評価された。

- 2 剤目：生理食塩水又は本剤（1 mg/mL）を 1 mL/分の投与速度で、不明瞭発語、患者自身による緊張緩和の報告、眼瞼下垂のいずれかの臨床評価項目が認められるか、15 mL に達するまで投与する。
- 3 剤目：生理食塩水又はメトヘキシタール（10 mg/mL）1 mL を局所麻酔薬投与前にボーラス投与する。
- 4 剤目：局所麻酔中又は口腔外科手術中に、鎮静が不十分と思われる体動又は発声が認められた場合に、生理食塩水、本剤（0.5 mg/mL）又はメトヘキシタール（10 mg/mL）を 1～2 mL 投与するが、総投与量として 20 mL までとする。

表 1 各投与群における投与薬剤の順

投与群	1 剤目	2 剤目	3 剤目	4 剤目
投与群 1	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
投与群 2	プラセボ	本剤 (8.6 ± 3.2)	プラセボ	プラセボ
投与群 3	プラセボ	本剤 (7.8 ± 3.2)	プラセボ	本剤 (4.4 ± 3.3)
投与群 4	フェンタニル	本剤 (5.7 ± 2.6)	プラセボ	プラセボ
投与群 5	フェンタニル	本剤 (5.8 ± 2.4)	メトヘキシタール	メトヘキシタール

() 内は、本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差 mg）

総投与症例は 997 例（投与群 1：205 例、投与群 2：199 例、投与群 3：194 例、投与群 4：185 例、投与群 5：202 例）であった。

有効性評価項目である鎮静度について、医師による評価⁶⁾及び患者による評価⁷⁾のいずれにおいても、投与群 3 及び投与群 5 では投与群 1（プラセボのみ）に比べて有意に高かった。また、患者による不安レベルの評価⁸⁾は、投与群 2～5 は投与群 1（プラセボのみ）に比べて有意に低かった。本剤を追加投与した投与群 3 において、本剤を追加投与していない投与群 2 を上回る不安レベルの低下は、手術開始 5 分後及び手術終了後でも認められなかった。

安全性について、1 分あたりの呼吸数、血中酸素飽和度（以下、「SpO₂」）及び呼気二酸化炭素は投与群 1 と本剤のみを投与した投与群 2 及び 3 の間で差はなかった。投与群 4 及び 5 ではその他の群と比較して 1 分あたりの呼吸数が有意に低下し、SpO₂ の低下及び呼気二酸化炭素の増加が認められた。無呼吸は投与群 1 では認められず、本剤のみを投与した投与群 2 及び 3 では 3～7% の患者、投与群 4 及び 5 では 48～50% の患者に 30 秒以上の無呼吸が認められた。有害事象は投与群 1～5 においてそれぞれ 6.7、19.7、21.4、21.7 及び 24.9 % に発現し、その多くは鎮静剤に特徴的である傾眠状態、協調運動障害及び失見当識や、軽度の外科的手術のストレスにより認められる失神、悪心及び嘔吐であった。

4) Clark MS et al, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63: 127-131, 1987 (5.4.1-5)

歯科手術を受ける患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びジアゼパムを対照とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群及びジアゼパム群は、初回投与量 7.5～10 mg を 2.5 mg/分の投与速度で 3～4 分間かけて、目標とする鎮静（不明瞭発語又は眼瞼下垂）が得られるまで静脈内投与し、必要に応じて初回投与量の 1/4 を 30～60 秒間隔で投与すると設定された。プラセボ群は、実薬群と同様に 3 mL の溶液を 5 分間かけて静脈内投与し、患者が手術に耐えられない場合あるいは歯科医が患者から十分な協力を得られないと判断した場合に限り、ジアゼパムをジアゼパム群と同様の方法で投与すると設定された。

総投与症例は 59 例（プラセボ群 21 例、本剤群 21 例、ジアゼパム群 17 例）であった。

⁶⁾ 口腔外科医により 4 段階（poor, fair, good, excellent）で評価された。

⁷⁾ 患者自身により 5 段階（poor, fair, good, very good, excellent）で評価された。

⁸⁾ graphic rating scale（手術中にどの程度のストレスを感じたか）を用いて評価された。

有効性評価項目である鎮静度⁹⁾について、歯科医師による判定では、プラセボ群 0% (0/21 例)、本剤群 90.5% (19/21 例)、ジアゼパム群 29.4% (5/17 例) がExcellentと評価された。患者による治療の評価では、プラセボ群 35.0% (7/20 例)、本剤群 85.0% (17/20 例)、ジアゼパム群 52.9% (9/17 例) がExcellentと評価された。

有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

5) Van der Bijl P et al, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 16: 325-332, 1987 (5.4.1-6)

埋伏智歯の抜歯術を受ける患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 mg/kg 又は生理食塩水を 2 分以上かけて静脈内投与すると設定された。

総投与症例は 50 例 (各群 25 例) であった。

有効性評価項目である不安レベル¹⁰⁾は、本剤群において、投与前はmoderate又はsevereであったが、本剤投与後 10 分ではすべての患者がslightとなった。一方、プラセボ群では、投与前から手術終了後までmoderate又はsevereであり、不安レベルにほとんど変化がみられなかった。

有害事象は、本剤群ではプラセボ群に比べて、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び SpO₂ の低下が認められたが、脈拍及び呼吸数に差は認められなかった。

他、国内外における成人の歯科・口腔外科領域の鎮静に係る本剤の臨床研究成績として、以下の 3 報が提出された。

【提出された資料】

5.4.1-9: Fujisawa T et al, *J Anesth*, 16: 198-202, 2002

5.4.1-13: 櫻井誠ほか, *日本口腔インプラント学会誌*, 16: 32-40, 2003

5.4.1-33: Staretz LR et al, *J Periodontol*, 75: 1319-1326, 2004

(4) 臨床使用経験

1) 渋谷鉦ら, *日歯医学会誌*, 25: 42-53, 2006 (5.4.1-18)

歯科・口腔外科領域における静脈内鎮静法に関して、全国の歯科大学・歯学部、医学部歯科・口腔外科、総合病院歯科を中心とした 110 施設を対象にアンケート調査を行った結果、77 施設から回答が得られた。静脈内鎮静法を実施している施設 (69 施設) のうち、薬剤の使用頻度は本剤 84.1% (58 施設)、プロポフォール 56.5% (39 施設)、ジアゼパム 24.6% (17 施設)、フルニトラゼパム 11.6% (9 施設) であり (重複あり)、本剤が最も高かった。

2) 小谷順一郎ら, *日歯麻誌*, 41:160-170、2013 (5.4.1-39)

日本歯科麻酔学会認定医又は歯科麻酔専門医が鎮静の施行者である医療機関を対象に、歯科・口腔外科領域における鎮静に対する本剤静脈内投与の使用実態調査が実施された (連続調査方式、調査期間: 2012 年 1 月～2012 年 9 月)。23 施設から 135 例 (1 施設あたり 5 又は 10 例) の調査データが得られ、15 歳未満の 2 例及び投与の連続性が確認されない 1 例を除く 132 例が解析対象とされた。

⁹⁾ 手術後、歯科医師により 4 段階 (poor, fair, good, excellent) で評価された。

¹⁰⁾ 独立した観察者により、0～3 の 4 段階スコア (zero, slight, moderate, severe) を用いて評価された。

手術開始時の目標鎮静レベルは、Ramseyの鎮静度評価法¹¹⁾による評価でスコア2が38例、スコア3が94例であった。本剤初回投与後の鎮静レベルは、スコア1が21例、スコア2又は3が108例、スコア4以上が3例であった。

投与状況は以下のとおりであった。初回投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.05 ± 0.43 mg であり、113例（85.6%）が2～2.5 mgであった。至適鎮静を得るための追加投与は56例（42.4%）で必要とされ、ほぼすべての症例において1回あたりの追加投与量は0.5～1 mgであった。術中に鎮静状態を維持（鎮静維持）するために62.9%（83例）で追加投与が行われ、1回あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値～最大値））は、 0.84 ± 0.25 mg（0.5～2 mg）であった。投与速度は、至適鎮静初回到達までの投与（平均値 ± 標準偏差）では 1.79 ± 1.18 mg/分であり、鎮静維持期の投与（平均値 ± 標準偏差）では 1.49 ± 1.30 mg/分であった。また、最初の至適鎮静に到達するまでの総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.57 ± 0.77 mg であり、3 mg 以下の症例が多く（83.3%）、5.0 mg を超える症例はなかった。

有害事象は7例7件のSpO₂低下が報告された。本剤との因果関係はすべて「可能性大」であったが、いずれの事象も程度は軽度であり、一過性の現象にとどまった。

他、本邦における成人の歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の使用経験として、以下の10報が提出された。

【提出された資料】

- 5.4.1-23: 富田裕美ほか、*日歯麻誌*, 35: 214-217, 2007
- 5.4.1-24: 大桶華子ほか、*東日本歯学雑誌*, 19: 171-179, 2000
- 5.4.1-25: 増井峰夫、*日歯麻誌*, 22: 272-285, 1994
- 5.4.1-26: 三浦一恵、*日歯麻誌*, 24: 228-237, 1996
- 5.4.1-27: 由良晋也、*日口診誌*, 21: 202-204, 2008
- 5.4.1-28: 櫻井誠ほか、*日歯麻誌*, 34: 189-192, 2006
- 5.4.1-29: 横田秀一ほか、*日歯麻誌*, 19: 547-551, 1991
- 5.4.1-30: 仲嶺均ほか、*島田紀要*, 4: 15-17, 2000
- 5.4.1-31: 北川栄二ほか、*道歯会誌*, 57: 205-209, 2002
- 5.4.1-32: 三木麻莉ほか、*日歯麻誌*, 39: 177-181, 2011

<審査の概略>

（1）歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の投与を医学薬学上公知とすることの妥当性について

1) 歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の投与を医学薬学上公知とすることについて

機構は、歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の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、英国において本剤は診断又は治療処置の実施前及び実施中の鎮静に対して承認されており、米国においても同様の適応を有していること¹²⁾、海外ではプラセボを対照とした比較試験が実施され

¹¹⁾ 1：不安げで落ち着かない、2：協力的で落ち着いている、3：指示には従える、4：入眠しているが応答は明瞭、5：入眠しており応答は曖昧、6：刺激で覚めない、の6段階で評価される。

¹²⁾ 米国では2004年に本剤の販売が終了しており、2013年8月現在、ミダゾラムは後発医薬品のみが販売されている。後発医薬品は「診断的、治療的又は内視鏡的処置における鎮静/抗不安/健忘を目的とした、単独又はその他の中枢神経抑制剤との併用による処置前又は処置中の静脈内投与」に対する承認を有している。

ており、歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の有効性及び安全性が確認されていること（5.4.1-4～5.4.1-6）を説明した。その上で申請者は、① 国際的な教科書（5.4.1-38）に、歯科領域における静脈内鎮静法²⁾において本剤は「最も広く使用されている薬剤」との記載があること、② 国際的な学術雑誌に掲載された総説（5.4.1-34～5.4.1-36）、国内の成書（5.4.1-20～5.4.1-22）及び国内外のガイドライン（5.4.1-19、5.4.2-9、5.4.2-10）において、歯科・口腔外科領域の鎮静に用いる薬剤として本剤が記載されていること、③ 本邦において、歯科・口腔外科領域の使用経験が蓄積されていることから（5.4.1-23～5.4.1-32、5.4.1-39）、本剤の歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断することは可能と考えると説明した。

2) 歯科・口腔外科領域の鎮静における本剤の臨床的位置づけについて

機構は、歯科・口腔外科領域の鎮静における本剤の位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

歯科治療は、口腔内に鋭利な治療器具・器械等を挿入し、疼痛を伴う外科的処置が多いため、患者はその不快感や痛みにより精神的緊張を強いられるが、歯科治療中の過度の精神的緊張状態は全身的偶発症のリスクがある。したがって、歯科治療を安全に遂行するために精神的緊張を和らげる管理が必要とされており、静脈内鎮静法は、患者の意識を失わせることなく、有意識下で安全で円滑に歯科治療を行うための患者管理方法とされている（5.4.1-18、5.4.1-19）。

国内ガイドラインにおいて、歯科の静脈内鎮静法で一般的に使用されているのはベンゾジアゼピン系薬剤とプロポフォールとされている。ベンゾジアゼピン系薬剤は良好な不安軽減効果や健忘効果が特徴であり、その中でもミダゾラムは覚醒が速やかなために多用されている旨の記載があり、「ミダゾラムとプロポフォールを比較すると、ミダゾラムの方が不安軽減効果と健忘効果が強力なため、これらの効果を期待する患者ではミダゾラムによる静脈内鎮静法が推奨される」とされている（5.4.1-19）。また、本邦における多施設を対象とした歯科・口腔外科領域の静脈内鎮静法に関するアンケート調査の結果、薬剤の使用頻度はミダゾラムが最も高かったと報告されている（「＜提出された資料の概略＞（4）臨床使用経験、1）渋谷鉦ら、日歯医学会誌, 25: 42-53, 2006（5.4.1-18）」の項参照）。

英国のガイドライン（5.4.2-9）では、歯科診療における静脈内鎮静法に用いる標準的な薬剤として本剤が位置づけられている。米国ガイドライン（5.4.2-6: American Dental Association, *Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by Dentists*, October 2007）において個別の薬剤に関する記載はないが、米国の口腔・顎顔面外科医を対象に外来患者に対する麻酔の実態を調査した報告では、5,321 例で静脈内鎮静法が行われ、本剤は 3,073 例で投与されており、ジアゼパム（798 例）やプロポフォール（220 例）と比べて多かった（Perrott DH et al, *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 983-995, 2003）。

以上より、本剤は、国内外において歯科・口腔外科領域での静脈内鎮静法に用いる標準的薬剤として位置づけられていると考える。

3) 歯科・口腔外科領域の鎮静における至適レベルについて

機構は、歯科・口腔外科領域の鎮静における至適レベルに関する考え方について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外の添付文書及び公表文献、国内ガイドライン等における以下の記載を提示し、歯科・口腔外科領域での鎮静の至適レベルは意識消失を来さない程度であると考えられることを説明した。また申請者は、国内使用実態調査より、本邦において、当該至適鎮静レベル（Ramsay の鎮静度評価法¹¹⁾

のスコア 2 又はスコア 3) を目標鎮静レベルとして、本剤が歯科・口腔外科領域において使用されていることを説明した。

- 英国添付文書及び米国における後発医薬品の添付文書¹²⁾において、処置前及び処置中の静脈内鎮静は、「意識下鎮静」又は「呼びかけに応答できる状態」を目標鎮静レベルとする旨記載されている。
- 海外公表文献(5.4.1-2～5.4.1-6)においては、一部明確な記載はないものもあったが、他覚所見(眼瞼下垂、眠気、呂律等)を目標鎮静レベルの目安としており、意識消失を目的とした鎮静ではないと考えられた。
- 国内ガイドライン(5.4.1-19)及び国内の標準的な成書(5.4.1-20～5.4.1-22)においても、歯科治療で鎮静をかける際の目標鎮静レベルは、意識消失を来さない程度(呼びかけに応答できる状態)であり、Ramsay の鎮静度評価法¹¹⁾のスコア 2 又はスコア 3 とされている。

機構は、本剤の歯科・口腔外科領域の鎮静に対する有効性及び安全性については、国内外の成書、公表文献及びガイドライン等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。

(2) 効能・効果について

機構は、本申請に係る効能・効果の根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内ガイドライン(5.4.1-19)において、静脈内鎮静法は、①歯科治療恐怖症の患者、②歯科治療により血管迷走神経反射、過換気症候群、パニック障害などを引き起こしやすい患者、③嘔吐反射が強い患者、異常絞扼反射の患者、④術中の循環動態の安定を必要とする患者、⑤鎮静を必要とする障がい者、⑥侵襲度の高い処置を受ける患者に適応となるとされ、歯科治療の多様な手術及び処置時に実施されており、至適鎮静レベルは「意識消失を来さない程度(意識下鎮静)」とされている。さらに、英国添付文書における Therapeutic indications に「CONSCIOUS SEDATION before and during diagnostic or therapeutic procedures with or without local anaesthesia」と記載されていることから、申請時効能・効果は「歯科・口腔外科領域における意識下鎮静」とした。しかしながら、「意識下鎮静」は鎮静レベルの一つとして使用される用語であり、「意識下鎮静」及び意識消失をきたす程度の鎮静状態を示す「深鎮静」は連続した生体反応であるため、意識下鎮静から深鎮静への移行は急速で予測が難しいとされていること(5.4.1-18)、本剤は鎮静レベルを確認しながら漸増して目標鎮静レベルとする用法・用量とすることが適切と考えることから(「(3) 歯科・口腔外科領域での鎮静に対する本剤の用法・用量について」の項参照)、効能・効果において鎮静レベルは記載せず「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」とした上で、用法・用量に関する使用上の注意において目標とする鎮静レベルを記載することとする。

機構は、申請者が提示している効能・効果に特に問題はないと考えるが、具体的な効能・効果の記載及び関連する使用上の注意における注意喚起の内容については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(3) 歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の用法・用量について

機構は、歯科・口腔外科領域の鎮静に対する本剤の用法・用量の設定根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

英国において本剤の「軽微な内科・歯科・外科的処置前及び処置中の静脈内鎮静」¹⁾に対する適応が承認された際の用量は「目安として 0.07 mg/kg（総投与量は通常 2.5～7.5 mg）」であった。しかし、実際の臨床現場では過量投与となる傾向が明らかとなったため、製造販売後の使用経験及び臨床試験データをもとに用法・用量の再検討が行われ、現在の添付文書では「初回投与量 2～2.5 mg、追加投与量 0.5～1 mg、総投与量 2.5～7.5 mg（通常 5 mg を超える総投与量は必要としない）」とされている。

現在の英国及び米国の添付文書における処置前、処置中の鎮静に対する用法・用量、国内外のガイドライン及び国内外の成書における用法・用量は表 2 のとおりである。海外においては患者の状態を観察しながら目標鎮静レベルに達するまで追加投与を行う用法・用量とされており、国内ガイドラインにおいても「患者の状態を観察しながら少量ずつ投与して適切な鎮静状態へと導くこと」とされている。また、米国のミダゾラム後発医薬品の添付文書では維持用量（最初の目標鎮静レベルを得るために使用した用量の 25%）が設定されており、手術又は処置が長時間に及ぶ場合もあると考えられることから、鎮静レベルを維持するために追加投与量を規定することは必要と考える。以上を踏まえ、本剤の用法・用量については、海外添付文書及び国内ガイドライン等を参考に、初回投与量、追加投与量及び最初の目標鎮静レベルを得るための総投与量を設定し、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が可能な設定とした。

表 2 本剤の歯科・口腔外科領域の意識下鎮静に対する推奨用量の比較

	用法・用量（成人）				
	初回投与量	追加投与量	最初の目標鎮静レベルを得るための総投与量	投与速度	備考
英国添付文書（Roche 社）	2～2.5 mg	1 mg	3.5～7.5 mg 通常 5 mg を超える総投与量は必要としない	1 mg/30 秒	—
英国後発品添付文書（Mercury Pharma 社）	2 mg	0.5～1 mg	2.5～7.5 mg （約 0.07 mg/kg に相当） 通常 5.0 mg を超える用量は必要としない	初回投与量 2 mg を 30 秒以上かけて投与	—
英国後発品添付文書（Wockhardt 社）	2 mg	0.5～1 mg	2.5～7.5 mg （約 70 µg/kg）	初回投与量 2 mg を 30 秒以上かけて投与	—
米国後発品添付文書（Hospira 社）	2.5 mg を超えて 投与しないこと	—	通常 5 mg を超えることは ない	2 分間で 2.5 mg を超えて 投与しないこと	目標とする効果が得られる まで緩徐に増量。
歯科診療における静脈内鎮 静法ガイドライン （5.4.1-19）	—	初回量の 1/3～1/2	0.05～0.075 mg/kg 最大：5～7 mg	0.5～1 mg/30 秒	患者の状態を観察しながら 少量ずつ投与して適切な 鎮静状態へと導く。
Clinical Sedation in Dentistry （5.4.1-37）	1 mg	1 mg	0.07～0.1 mg/kg	初回投与量 1 mg を 15 秒以上かけて投与	—
Basic Guide to Dental Sedation Nursing（5.4.1-38）	2 mg	0.5～1 mg	2.5～7.5 mg	初回投与量 2 mg を 30 秒以上かけて投与	—
スタンダード全身管理・歯 科麻酔学（5.4.1-20）	—	—	0.075 mg/kg	—	薬剤を緩徐に投与し始め る。何回かに分ける。
歯科麻酔学（5.4.1-21）	0.02～0.04 mg/kg	—	0.075 mg/kg 程度	0.015 mg/kg/分が安全と されている	初回投与量の開始後、 徐々に追加。
わかる！できる！歯科麻酔 実践ガイド（5.4.1-22）	0.05～0.075 mg/kg	初回量の 1/3～1/2	最大：5～7 mg	0.5～1 mg/30 秒	—

機構は、歯科・口腔外科領域の鎮静に対して設定された本剤の用量の適切性について、臨床使用実態下における投与量と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内臨床使用実態調査（5.4.1-39）において、有効性解析対象症例 132 例のうち初回投与時に 3 例で深鎮静となったが¹³⁾、129 例で至適鎮静（Ramsay の鎮静度評価法¹¹⁾ のスコア 2 又はスコア 3）が得られた。有効性解析対象症例では① 初回投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.05 ± 0.43 mg であり、113 例（85.6%）が 2～2.5 mg の範囲にあること、② 初回の目標鎮静レベルに達するまでの追加投与量及び維持のための追加投与量は、ほぼすべての症例で 0.5～1 mg の範囲にあること、③ 投与速度は、至適鎮静初回到達までの投与（平均 ± 標準偏差）では 1.79 ± 1.18 mg/分であり、鎮静維持期の投与（平均 ± 標準偏差）では 1.49 ± 1.30 mg/分であったこと、④ 至適鎮静初回到達までの総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.57 ± 0.76 mg であり、3 mg 以下の症例が多く（83.3%）、5.0 mg を超える症例はなかったことが報告されている。したがって、初回投与量を 2～2.5 mg、追加投与量を 0.5～1 mg、投与速度を 1～2 mg/分とすることは臨床での使用実態と乖離しておらず、適切と考える。

初回の目標鎮静レベルに達するまでの総投与量については、海外添付文書には総投与量の上限を 7.5 mg とされている場合もあるが、「通常、目標とする効果が得られるのに必要な総投与量が 5 mg を超えることはない」又は「通常、5 mg を超える用量は必要としない」と記載されている。また、国内臨床使用実態調査（5.4.1-39）では、すべての症例において、初回の目標鎮静レベルに至るまでの総投与量は 5 mg 以下であった。以上を踏まえると、初回の目標鎮静レベルに達するまでの総投与量は、申請時の「7 mg」ではなく「5 mg」とすることが適切と考える。

なお、用法・用量において記載した投与量の総量は初回の目標鎮静レベルに至るまでの用量であることを明確とし、本剤は患者の鎮静状態を観察しながら緩徐に投与する旨を注意喚起する必要があると考える。したがって、用法・用量は「通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 2～2.5 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/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 5 mg までとする。」とし、関連する使用上の注意において「目標とする鎮静レベル（Ramsay の鎮静レベル 2 又は 3）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」と注意喚起することとする。

機構は、海外では高齢者に対する用法・用量が設定されていることから、本邦においても高齢者に対する用法・用量を設定する必要があるか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

海外添付文書における高齢者に対する投与量は、非高齢者（成人）に対して、初回投与量は 25～75% 程度、初回の目標鎮静レベルに達するまでの総投与量は 70% とされているが（表 3）、その設定根拠に関するデータは入手できなかった。国内ガイドライン（5.4.1-19）では、高齢者に対する具体的な投与量の記載はない。一方、国内臨床使用実態調査（5.4.1-39）において、65 歳以上の対象者 26 例における初回の目標鎮静レベルに達するまでの総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1.96 ± 0.51 mg であり、65 歳未満の総投与量（ 2.72 ± 0.74 mg）の約 72% であった。したがって、本邦でも高齢者への投与の際には減量等を考慮することが望ましいものの、根拠となるデータが十分ではなく、具体的な用法・用量を設定することは困難と考える。現行の添付文書において、高齢者は「慎重投与」としている。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本剤に対する反応は個人差があり年齢等を考慮し投与量を決定する旨

¹³⁾ 深鎮静に至った 3 例における初回投与量は 2.0～2.5 mg（投与速度 2.0～4.0 mg/分）。

及び特に高齢者では投与量を減じる旨を、「高齢者への投与」の項では「少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること」と注意喚起していることから、これらの使用上の注意を遵守し、個々の患者の鎮静状態を観察しながら投与することにより、高齢者において臨床上大きな問題となることはないと考ええる。

表3 海外添付文書における処置前及び処置中の鎮静に対する高齢者の用法・用量

	用法・用量（高齢者）			
	初回投与量	追加投与量	最初の目標鎮静レベルに達するまでの総投与量	投与速度
英国添付文書（Roche 社）	0.5～1 mg	0.5～1 mg	通常 3.5 mg を超える用量は必要としない	—
英国後発品添付文書（Mercury Pharma 社）	1～1.5 mg を超えないこと	—	通常 3.5mg を超える用量は必要としない	—
英国後発品添付文書（Wockhardt 社）	1～1.5 mg	0.5～1 mg	—	初回投与として 1～1.5 mg を 30 秒以上かけて投与
米国後発品添付文書（Hospira 社）	1.5 mg を超えて投与しないこと	—	通常 3.5 mg を超えることはない	2 分間で 1.5 mg を超えて投与しないこと

機構は、海外における承認用法・用量及び国内における使用実態を踏まえると、歯科・口腔外科領域における鎮静に対する本剤の用法・用量を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。また、高齢者に対する用法・用量の設定については、現行の添付文書において既に高齢者は慎重投与と設定されていること、用法・用量に関連する使用上の注意及び高齢者への投与の項において投与量を減じる等の注意喚起がなされていること、本剤は低用量から患者の状態に応じて漸増する用法・用量であることを踏まえると、高齢者の用量を別途設定しないことにより臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。以上を踏まえた用法・用量及び関連する使用上の注意の記載内容については、専門協議での検討を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

（4）本剤を歯科・口腔外科領域において鎮静に用いた際の安全性について

機構は、本剤を歯科・口腔外科領域において鎮静に用いた際の安全性及び適正使用推進のための方策について、最新の情報に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内ガイドライン（5.4.1-19）では、ベンゾジアゼピン系薬物は、「副作用として鎮静量で軽度の呼吸抑制がある。投与速度が速い場合や、過量によるいびき、舌根沈下、SpO₂の低下、1回換気量の減少と呼吸数の増加なども生じる」及び「鎮静量で軽度の循環抑制がある」とされ、「ミダゾラム、プロポフォールを用いた静脈内鎮静法は上気道閉塞や誤嚥を起こす可能性があり、そのため施行者は気道閉塞の徴候やバイタルサインの変化をいち早く察知する能力と様々な気道確保の器具の準備と実践技術及び心肺蘇生に対する研鑽も必須である」と呼吸器系合併症の発現に留意するように記載されている。また、米国添付文書では「上部消化管内視鏡検査や歯科治療等の上気道に関連する処置を受ける成人及び小児患者は、部分的な気道閉塞のために、特に酸素飽和度の低下や低換気を発現しやすい」との注意喚起もなされている。

国内外の臨床研究及び国内臨床実態調査における有害事象、並びに文献・学会情報、自発報告等に基づく重篤な有害事象の発現状況は以下のとおりであり、国内ガイドライン及び関連成書で本剤投与中の副作用として指摘されている呼吸器系の事象（SpO₂の低下、舌根沈下等）及び循環器系の事象（血圧低下等）が認められている。

① 国内臨床研究（5.4.1-7、5.4.1-8、5.4.1-10～5.4.1-17）

本剤による鎮静中に呼吸数の増加及び SpO₂ の低下、軽度の舌根沈下、血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。また、心電図の異常変動が認められた患者がいた。

② 海外臨床研究 (5.4.1-1～5.4.1-6、5.4.1-33)

プラセボと比較して SpO₂ の低下が認められたが、脈拍数に差は認められなかった。また、本剤による鎮静中に、しゃっくり、無呼吸、気道閉塞、吐き気、頭痛が認められた。

③ 国内臨床使用実態調査 (5.4.1-39)

SpO₂ の低下が 132 例中 7 例 (5.3%) にみられたが、いずれの事象も軽度であり、一過性の現象にとどまった。これら 7 例において、事象発現までの本剤の総投与量は 2.0～3.0 mg であった。

④ 文献・学会情報、自発報告等に基づく重篤な有害事象

国内で歯科・口腔外科領域で使用されたと考えられ、文献・学会情報、自発報告等から集積し当局報告を行った 62 例において (集積期間: 1988 年～2012 年 11 月 30 日)、死亡例はなかった。最も多く報告された事象は舌根沈下 (21 例) であり、続いて呼吸抑制 (15 例)、薬物相互作用 (12 例)、血圧低下 (7 例) であった。報告された事象の多くは呼吸器系及び循環器系の事象であったが、いずれも軽快又は回復していた。

以上を踏まえると、歯科・口腔外科領域における鎮静において本剤を使用する際には、呼吸器系及び循環器系の有害事象の発現に注意し、必要に応じて気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理が行えるよう準備すること、鎮静レベル、呼吸及び循環動態等の患者状態を把握し、手術／処置等により変化する鎮静度及び緊急時に適切に対応できる専門知識と技術を有する医師又は歯科医師が患者管理を行うことが必要と考える。また、患者状態のモニタリングは歯科・口腔外科の処置を行う医師以外の医療従事者が専任で行う必要があると考える。したがって、これらの内容を添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起することとする。さらに、歯科診療は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が貯留しやすいことから、上気道閉塞に関連する疾患を有する患者は慎重投与とする。以上の注意喚起を行った上で、日本歯科麻酔学会と連携し、ガイドライン等の普及を図るとともに、定期的には本剤の使用実態を調査し、歯科領域において本剤を使用している施設に対して使用時の注意点について説明するとともに、緊急時に対応できる設備等を整備し、適切な人員体制で使用するよう依頼していく。

機構は、歯科・口腔外科領域において鎮静下での治療は主に外来で行われることから、処置後の安全性を確保するために新たに注意喚起すべき事項はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

鎮静状態からの回復時間は患者の背景因子や薬剤の投与量によって違いがあるため、患者が帰宅可能な状態になるまで医師の管理下に置き、帰宅許可の時期を判断することが必要と考える。国内ガイドライン (5.4.1-19) では、「通常、帰宅許可基準とは、付添のもと、付添人の運転する自動車及びタクシー等で帰宅し、自宅で回復を待つ (home readiness 基準) という条件下で用いられる」とされ、付添人の車やタクシーでの帰宅許可の目安として「①バイタルサインが安定し、②人、場所、時間等について認識する基本的精神運動機能が回復し、③自他覚的にふらつきなく通常速度歩行可能、または、閉眼両脚直立検査で 30 秒間立位保持可能など、基本的運動・平衡機能が回復していることを確認しなければならない」と記載されている。したがって、添付文書の使用上の注意において、処置後は患者が回復するまで医師の管理下に置くこと、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅許可の判断を行う必要があることを注意喚起する。

機構は以下のように考える。

本剤を歯科・口腔外科領域の鎮静に用いる際には、呼吸器系及び循環器系の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」旨が注意喚起されていること、その他の使用上の注意における注意喚起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。また、歯科・口腔外科領域における本剤の適正使用推進のためには、当該領域の処置時の鎮静を行う医療従事者の教育が重要であり、ガイドラインの普及等の適正使用のための方策を関連学会と連携し実施することが望ましいと考える。

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、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤の歯科・口腔外科領域における鎮静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。本申請に係る効能・効果、用法・用量及び関連する使用上の注意の記載内容については、専門協議においてさらに議論したいと考える。

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、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 11 月 11 日

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 25 年 2 月 20 日

II. 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、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）用法・用量について

歯科・口腔外科領域における鎮静に用いる際の初回投与量について、国内の使用実態として 2～2.5 mg の患者が多数であったことは理解するものの、より低用量で至適鎮静に達する患者も存在し、初回に低用量（1 mg や 1.5 mg）を投与し、患者の反応を確認した上で用量調節していることから、初回投与量を 2～2.5 mg と規定することは過量投与となる可能性が否定できないことを踏まえると、安全性上の観点から初回投与量はより低用量とすることが適切と考えたとの意見が示された。また、麻酔科学の国際的な教科書等では、本剤の初回投与量として「1～2 mg」が推奨されていることも考慮することが望ましいとの意見が出された。

さらに、初回投与後、間隔をおかずに追加投与を行うことにより過量投与となるおそれがあることから、最低限の投与間隔を設定する必要があるとの意見が示された。

以上の議論を踏まえて機構は、初回投与量を見直すとともに、追加投与の際に空けるべき投与間隔を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内使用実態調査（5.4.1-39）において、初回に 1 mg を投与された患者が 8.3%（11/132 例）存在すること、米国添付文書において警告欄に「The initial intravenous dose for sedation in adult patients may be as little as 1 mg」との記載があることも考慮し、安全性の観点から、初回投与量を 1～2 mg と設定する。また、追加投与を行う際の投与間隔について、本剤は静脈内投与後 1～2 分以内に効果が発現するとされており（並木昭義ら 編集、検査・小手術の鎮静法と鎮痛法、真興交易株式会社医書出版部、2001.）、海外添付文書において 2 分後に十分な鎮静が得られない場合に追加投与する旨又は 2 分以上待ってから鎮静作用を評価する旨が注意喚起されていることを踏まえ、用法・用量において、「少なくとも 2 分以上の間隔を空ける」旨を設定する。したがって、用法・用量を以下のとおりとする。

[用法・用量]

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム1～2 mgをできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて0.5～1 mg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（1～2 mg/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5 mgまでとする。

機構は、以上について了承した。

Ⅲ．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、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

歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

（下線部今回追加）

[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 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。

・ 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 1～2 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg 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（1～2 mg/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 5 mg 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。

（下線部今回追加）