

ミダフレッサ静注 0.1% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアルフレッサ
ファーマ株式会社にあります。また本資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的
に利用することはできません。

アルフレッサ ファーマ株式会社

ミダフレッサ静注 0.1% (ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 はじめに	3
1.5.1.2 てんかん重積状態	4
1.5.1.3 てんかん重積状態の治療	5
1.5.2 開発の経緯	8
1.5.2.1 品質に関する試験	8
1.5.2.2 非臨床試験	8
1.5.2.3 臨床試験	8
1.5.3 ベネフィットリスクの評価	18
1.5.3.1 ベネフィット	18
1.5.3.2 リスク	20
1.5.3.3 ベネフィットとリスクのまとめ	22
1.5.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案）	23
1.5.4.1 効能・効果（案）	23
1.5.4.2 用法・用量（案）	23
1.5.5 申請者の見解	24

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ミダゾラム (Midazolam) は、化学合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体 (図 1.5.1.1-1) であり、近縁のベンゾジアゼピン系薬剤に類似する催眠、鎮静、麻酔、抗不安などの薬理作用に加え、強力な筋弛緩作用及び抗けいれん作用を有している。海外では 1982 年にスイスで承認されて以来、催眠鎮静剤として 100 カ国以上で使用されており、2011 年には欧州連合 (EU) においてミダゾラム溶液 (口腔内投与) が遷延性急性けいれん発作を効能として承認されている。国内では麻酔前投薬と全身麻酔の導入及び維持を効能として 1988 年に承認され、その後、集中治療における人工呼吸中の鎮静が効能として追加された。また、2010 年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の効能で小児における用法用量が承認された。現在は「ドルミカム®注射液 10 mg」の販売名でアステラス製薬株式会社より販売されている。

一方、静注用ミダゾラム製剤については、てんかん重積 (status epilepticus) に対する効能が承認されている国はないが、国内において多くのてんかん重積状態の患者に適応外使用されている。ミダゾラムの効果は強力で速効性があり、持続投与も可能であること、また既存の治療薬に比べて呼吸・循環器系に対する影響が少ないことから、初期治療に必要な条件を兼ね備えた薬剤として高く評価されている。このような国内事情から、2009 年には社会保険診療報酬支払基金より「原則としてミダゾラム注射薬を、けいれん重積状態を含むてんかん重積状態に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」との見解が示されている。また日本小児神経学会より 2009 年 6 月¹⁾ 及び 2012 年 11 月²⁾ の 2 回にわたり、「ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望」が厚生労働大臣宛に提出されている。

以上のような状況を考慮し、ミダゾラムをてんかん重積状態に対する治療薬として早期に医療現場に届けるべく、新規ミダゾラム注射剤の開発を行うに至った。

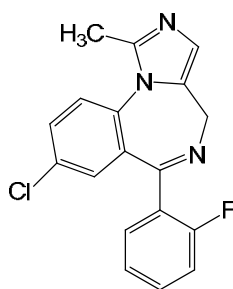


図 1.5.1.1-1 ミダゾラムの構造式

1.5.1.2 てんかん重積状態

1.5.1.2.1 定義

国際抗てんかん連盟（ILAE, 1981）によれば、てんかん重積状態（status epilepticus）とは、「発作がある程度の長さ以上続くか、又は、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されている³⁾。

「てんかん重積状態」という用語は狭義のてんかんのみならず、広く熱性けいれんや脳炎・脳症などの急性疾患に伴うけいれん重積状態も含まれる。

重積状態の持続時間については、動物実験の結果、てんかん放電が 30 分以上続くと脳に損傷が起きることから、30 分⁴⁾とすることが一般的であった。しかし、近年では発作が 10 分以上⁵⁾又は 5 分以上⁶⁾続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるよう推奨されている。

てんかん重積状態はけいれん性と非けいれん性、さらに全般発作と部分発作に分類することができる（表 1.5.1.2.1-1）。強直間代発作などの運動徴候を伴う重積状態を「けいれん性てんかん重積状態」（convulsive status epilepticus）又は「けいれん重積状態」、欠神発作や複雑部分発作などの運動徴候を伴わない重積状態を「非けいれん性てんかん重積状態」（nonconvulsive status epilepticus）と呼ぶ。

表 1.5.1.2.1-1 てんかん重積状態の分類

てんかん重積状態	全般発作	部分発作
けいれん性	強直間代発作 強直発作 間代発作 ミオクロニー発作	強直間代発作（二次性全般化） 単純部分発作（運動徴候を伴う）
非けいれん性	欠神発作	複雑部分発作

また、てんかん重積状態には、発作が持続する「連続型」と、意識の回復が認められないまま発作が反復する「群発型」がある。なお、重積状態とは別に、発作と発作の間で意識の回復があるが、発作が 1 日に数回から数十回発現する「頻発型」があり、「重積状態」に準じた対応が必要となる。

1.5.1.2.2 発症メカニズム

けいれん重積状態を誘発したモデル動物では、興奮性伝達が抑制性伝達よりも相対的に優勢となる「バランス破綻」からけいれん発作が生じるが、このけいれん性放電は海馬や海馬周辺の皮質部に限定されている。その後、けいれん性放電の発火部位に依存しない自己持続性放電が始動し（メカニズム不明）、更に自己持続性放電が定着すると過剰興奮が扁桃核、視床内側及び黒質等に伝播し難治化する。この自己持続性放電の定着は、「バランス破綻」が長時間継続した結果であ

り、自己持続性放電始動時に抗てんかん薬で抑制性伝達を誘導もしくは興奮性伝達を抑制してやれば自己持続性放電の定着を抑制することができる⁷⁾。

1.5.1.2.3 基礎疾患

てんかん重積状態の原因として、様々な急性及び慢性の基礎疾患があり、急性疾患としては熱性疾患、中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎、脳症）、頭部外傷、低酸素症、薬物中毒症など、慢性疾患としては脳卒中、脳腫瘍、脳性麻痺などがある⁸⁾。これらの頻度は年齢により異なり、小児では熱性疾患、中枢神経感染症が、成人では脳卒中、脳腫瘍、薬物中毒が多い。

国内の小児患者を対象とした臨床研究⁹⁾では、けいれん重積状態の基礎疾患として、てんかん、インフルエンザ関連脳炎・脳症、ウイルス脳炎、熱性けいれん、テオフィリン関連けいれん、特異な脳炎・脳症後てんかん、染色体異常、ミトコンドリア異常症、代謝疾患などがあり、これらの疾患のうち頻度が高かったのは、てんかん 55.9%、髄膜炎・脳炎・脳症 23.2%、熱性けいれん 11.2%などであった。

1.5.1.2.4 臨床症状

けいれん重積状態は、突然の意識消失、眼球固定、強直発作から間代発作に移行し、発作が持続する。呼吸抑制からチアノーゼを呈する。単純部分発作重積では、意識は保たれ、上肢、顔面などに限局して持続するミオクローヌス、間代けいれんである。

非けいれん性の欠伸発作重積では、自発的行動が停止し、外部からの刺激に反応しない。複雑部分発作重積では多彩な症状を呈する。意識減損による意識水準の変動や反応性低下、自発運動の減少、発語の減少、失見当、計算障害、見せかけの知的退行、異常行動、食欲低下、不眠、運動失調、歩行障害など小児では非特異的な症状を呈する。

1.5.1.2.5 疫学

てんかん重積状態の疫学調査について、米国での年間発症率は 100,000 人に 18.3 人であり、特に 1 歳以下の乳児と高齢者で多かったと報告されている¹⁰⁾。

国内では、15 歳未満の小児のけいれん重積状態の年間発症率は 100,000 人に 38.8 人と報告されており¹¹⁾、米国での調査結果よりも多かった。

1.5.1.3 てんかん重積状態の治療

1.5.1.3.1 治療の意義

てんかん重積状態は直ちに止めることが最も重要であり、特にけいれん重積状態（強直間代発作）では、脳機能のみならず呼吸、循環にも悪影響を及ぼし生命への危険が生じる。基本的に必要なことは、迅速な発作の抑制、再発の防止、原疾患の治療であり、発作の原因疾患を探索しつつ、発作がてんかんか否かを見極め、早急に対応しなければならない。

1.5.1.3.2 てんかん治療ガイドライン

日本神経学会により「てんかん治療ガイドライン 2010」が作成されており、この中にてんかん（けいれん）重積状態における治療フローチャート¹²⁾が示されている（図 1.5.1.3.2-1）。

ジアゼパムを第一選択薬とし、ホスフェニトイン又はフェニトインを第二選択薬、フェノバルビタール静注は第一又は第二選択薬とされている。

一方、ミダゾラムは第一選択薬又は第二選択薬、あるいは全身麻酔薬として使用でき、またジアゼパム静注に代わり、ミダゾラムの静注ないし持続点滴という選択肢があるとされている。現状、我が国の小児科領域ではミダゾラムはジアゼパム無効の場合の第二選択薬あるいは第一選択薬として適応外使用されている。

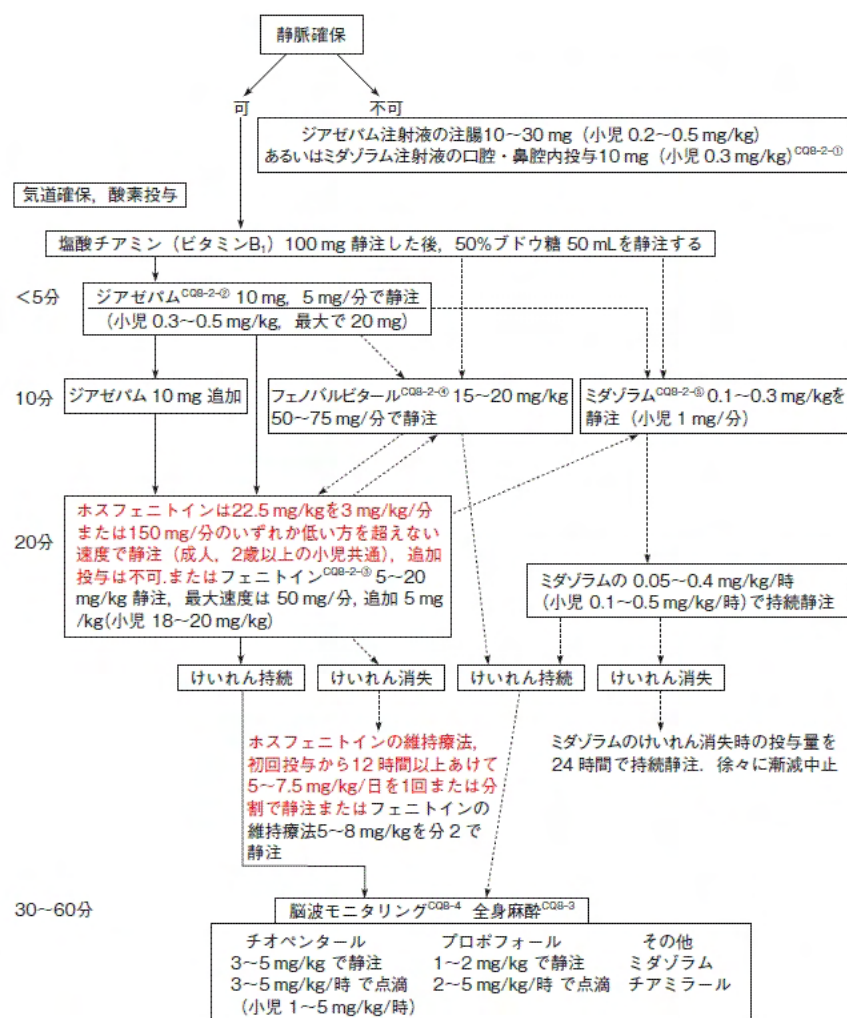


図 1.5.1.3.2-1 日本神経学会てんかん治療ガイドライン重積状態の治療フローチャート^{注)}

注)「2012年度てんかん治療ガイドライン 2010 追補版」にホスフェニトインが併記された。

1.5.1.3.3 既存治療の問題点

「てんかん治療ガイドライン 2010」¹²⁾ で第一選択薬とされているジアゼパムは速効性があるものの効果に持続性がなく、また、希釈性が悪いため持続静注投与ができない。すなわち、ジアゼパムでは、ボーラス静注により発作が抑制されても、この状態を維持するための持続静注ができず、持続静注が可能な別の薬剤（ミダゾラム、ホスフェニトイン/フェニトインなど）を選択しなければならないという欠点がある。さらに、呼吸抑制や血圧低下が起こることがある。

第二選択薬とされているフェニトインには持続性はあるものの、効果発現が遅く、強アルカリ性のため血管刺激性が非常に強い。近年、ホスフェニトインが開発され、血管刺激性は軽減されたが、循環器系への影響があるため心電図モニターが必要である。

第三選択薬、第四選択薬とされているチオペンタールなどは速効性があり、持続静注も可能であるが、呼吸器系及び循環器系への影響が強く、通常、人工呼吸管理が必要である。

上記のとおり、既存の治療薬では速効性、持続性、安全性のいずれかに問題があり、初期治療に必須である速効性、強力性、安全性及び持続性のすべてを兼ね備えた治療薬が望まれている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

新規ミダゾラム注射剤は、現在、適応外使用されているドルミカム[®] (5mg/mL) が希釈して用いられていることから、救急医療現場での利便性を考慮して希釈する必要のない濃度 (1mg/mL) の製剤とした。

国内臨床試験及び製剤の安定性試験は、[] ([] 社) 製ミダゾラム原薬を用い、[] 製剤を使用した。安定性試験については、20[] 年 [] 月から開始し、加速試験及び長期保存試験結果に基づき、室温で保存するとき、有効期間を3年と設定し、また苛酷試験で光に不安定であったため、遮光保存とした。

なお、原薬については、原薬製造元 ([] 社) が原薬等登録原簿登録を行っている (登録番号: [] , 登録年月日: 平成 [] 年 [] 月 [] 日)。

1.5.2.2 非臨床試験

20[] 年 [] 月 [] 日に行われた独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) との対面助言¹³⁾ では、新規に実施した遺伝毒性試験及び刺激性試験の成績を評価資料とし、公表文献等の公知情報を参考資料として非臨床申請データパッケージを構築することで了承された。このため、本申請に際しては、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験の成績は、ドルミカム[®] の申請資料の一部と文献検索で得られた公表論文を中心に構成した。新たな毒性試験成績としては、[] にて GLP (医薬品安全性試験実施基準) 下で実施した遺伝毒性試験 (3 試験) 及び局所刺激性試験 (4 試験) の結果を含めた。

公表論文については最新の情報を調査し、参考資料として適切と考えられるものはパッケージに追加した。CYP (チトクローム P450) に関連した薬物相互作用及び幼若動物を用いた毒性試験に関する最新情報についても調査を行ったが、いずれもドルミカム[®] の小児適応のための申請 (2009 年 4 月 10 日) 以降の公表論文で追加すべきものはないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 ミダゾラムの特長¹⁴⁾

- ・液性: ミダゾラムは水溶性であるため、プロピレングリコール等の溶剤を使用せずに等張な注射液を調製できることから組織刺激性が低い (ジアゼパム注射液にはプロピレングリコールが添加されている)。
- ・速効性: ミダゾラムは生理的 pH では脂溶性になり、容易に脳血管関門を通過するため、効果発現が速やかである。
- ・強力性: ミダゾラムのベンゾジアゼピン受容体への親和性はジアゼパムの約 2 倍であり、薬理的にはジアゼパムの 3~4 倍強力であるといわれている。

- ・安全性：ミダゾラムは呼吸、循環に対する影響は少なく、通常では人工呼吸管理や昇圧剤は不要であり、一般病棟での管理が可能である。また、半減期が短いため、蓄積による影響を受けず、投与中止後の回復が早い（ジアゼパムの代謝物には蓄積性がある）。
- ・持続性：効果の持続時間は短いですが、ボーラス静注で発作が抑制された後、直ちに持続静注により長時間安定した状態を維持することができる（ジアゼパムは持続静注ができない）。
- ・他剤無効例での効果：既存の薬剤（ジアゼパム、フェニトイン等）が無効の患者に対しても有効性が認められている。

ミダゾラム静注はジアゼパム静注と同程度の有効性を有すること、ミダゾラムが持続静注可能であるのに対しジアゼパムは持続静注ができないこと、ミダゾラム静注による呼吸抑制はジアゼパム静注より弱く安全性で優れることなどから、けいれん重積状態の原因が明らかになるまでは安全性の高いミダゾラムを第一選択にすべきであるとの専門家の意見もあり、早期承認が望まれている。

1.5.2.3.2 ミダゾラムの国内開発

ミダゾラムの国内臨床研究及び海外臨床試験の成績、国内での治療薬の問題点、学会からの要望等を考慮し、ミダゾラムをてんかん重積状態に対する治療薬として承認を取得するために、新規ミダゾラム注射剤の開発を行うに至った。

現在、適応外使用されているドルミカム[®]注射液（5mg/mL）は、より緩徐な静脈内投与を行うために希釈して用いられているが、新規ミダゾラム注射剤は救急医療現場での利便性を考慮して希釈する必要のない濃度（1mg/mL）の製剤とした。

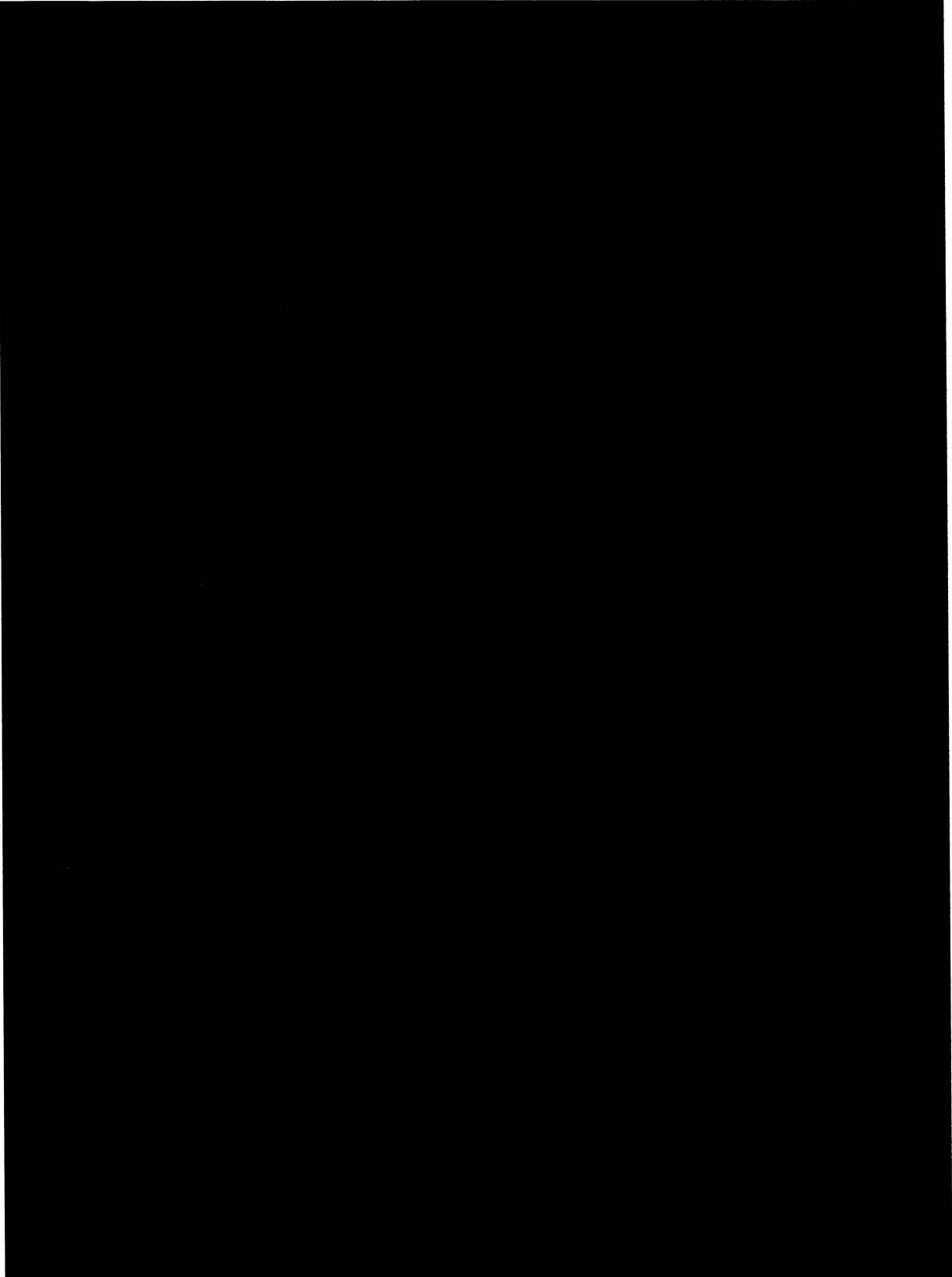
1.5.2.3.3 規制当局によるガイダンス及び助言

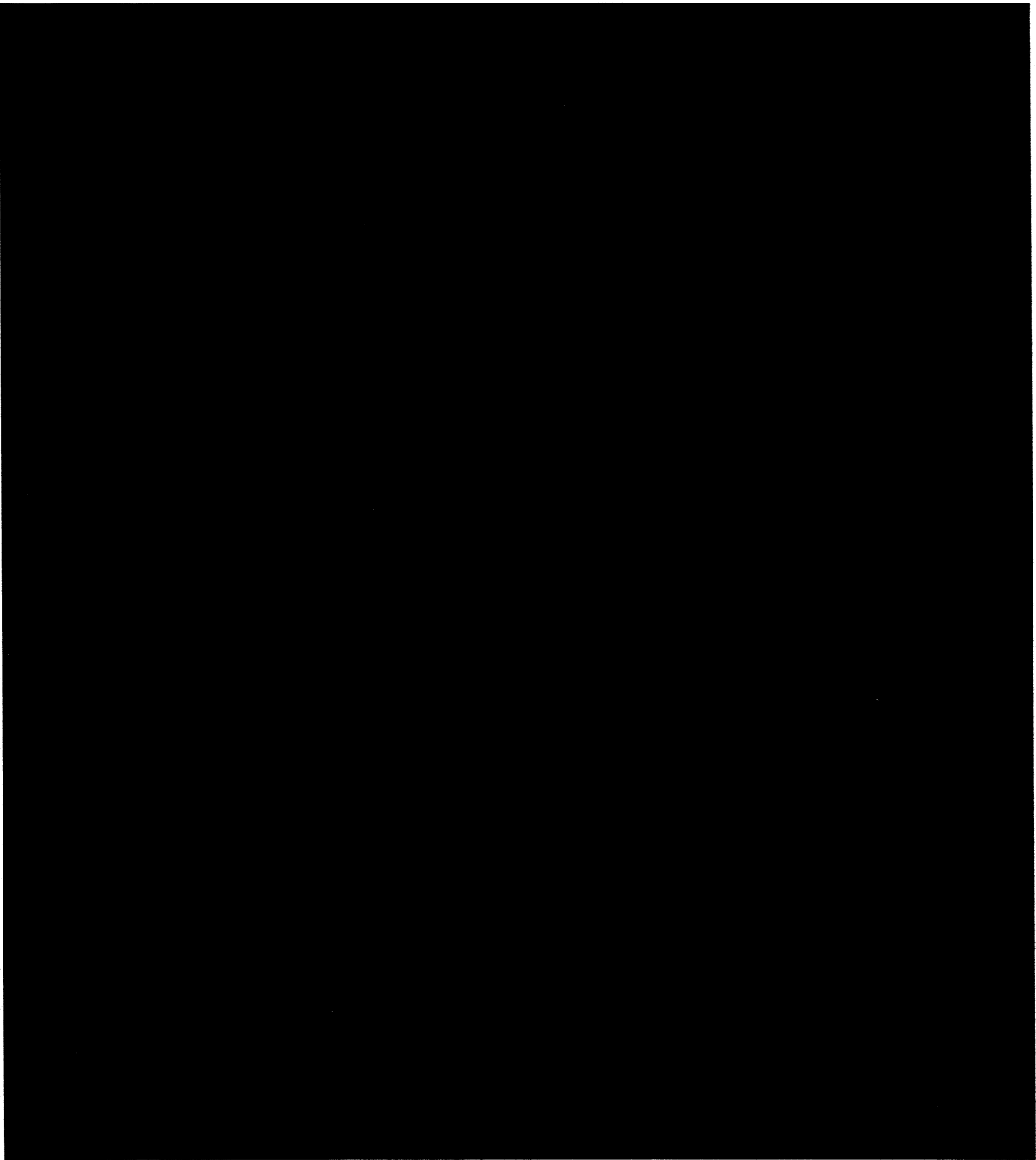
小児のけいれん重積状態を対象としたミダゾラム注射剤の国内開発に関して、20 年 月 日に機構と治験相談¹³⁾を行い、助言を受けた。主な協議事項及び機構の見解について以下に記載した。

<申請データパッケージについて>



<第Ⅲ相試験の治験実施計画について>





1.5.2.3.4 臨床試験成績

前項の機構の助言に従い国内での臨床試験を計画した。

国内第Ⅲ相試験（非盲検・非対照）として、ジアゼパムの投与で発作が消失しなかったけいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象に、ミダゾラムをボース投与したときの発作消失の有無，持続静注したときの発作再発の有無を指標として有効性について検討し，また，安全性及び薬物動態についても検討することとした。

申請データパッケージとしては、上記国内第Ⅲ相試験を評価資料とし、その他海外臨床試験及び国内の後方視的臨床研究を参考資料とした。

本剤の有効性、安全性及び薬物動態については下記の通りである。

1) 有効性

(1) ボーラス静脈内投与後の発作消失率

a) 国内の第Ⅲ相試験は、ジアゼパム静注投与で発作が消失しなかった小児てんかん（けいれん性）重積状態の患者を対象に実施された。投与例数は目標症例数 49 例に対し 36 例（有効性評価例数 34 例，安全性評価例数 35 例）であった。ボーラス期最終評価時の発作消失率を表 1.5.2.2.4-1 に示す。

発作消失率は 88.2%（30/34 例），95%信頼区間（95%CI）は 72.5～96.7%であり，帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定において有意な結果（ $p<0.001$ ）であった。

表 1.5.2.2.4-1 ボーラス期最終評価における発作消失率

n	発作消失例数	発作消失率（%）	95%信頼区間		p 値 ^a
			下限	上限	
34	30	88.2	72.5	96.7	<0.001

a：帰無仮説を発作消失率 50.0%としたときの一標本の割合（2 項分布）の検定

b) 第一選択又は第二選択薬以降として実施された国内臨床研究におけるボーラス静注投与後の発作消失率は 43.1（31/72 機会）～79.2%（42/53 機会）の範囲であった。また，第一選択薬として実施された海外のロラゼパム比較対照試験における発作消失率はロラゼパム群の 66.7%（8/12 機会）に対し，ミダゾラム群が 93.3%（14/15 機会）と高率であり，海外の非対照試験においてもミダゾラムの発作消失率は 90.8%（69/76 機会）と高率であった。

(2) ボーラス静脈内投与後の発作消失時間

国内第Ⅲ相試験において，ボーラス静脈内投与後の発作消失までに要した平均時間は 13.5 分，中央値は 9.5 分であり，効果発現は速やかであった。

(3) ボーラス静注終了後の発作再発率

国内第Ⅲ相試験において，ボーラス静脈内投与後の発作再発率は 31.6%（6/19 例）であった。

(4) 持続静脈内投与後の発作抑制維持率

国内第Ⅲ相試験における持続静脈内投与後の発作抑制維持率は 66.7%（8/12 例）であった。また，海外の比較試験ではミダゾラム群及びジアゼパム群の発作抑制維持率はそれぞれ 85.7%（18/21 機会），89.5%（17/19 機会）と同程度であり，国内臨床研究では 55.6（15/27 機会）～90.5%（19/21 機会）の範囲であった。

(5) 持続静脈内投与中又は投与終了後の発作再発率

国内第Ⅲ相試験における持続静脈内投与中の発作再発率は 41.7% (5/12 例), 投与終了後の発作再発率は 25.0% (2/8 例) であった.

(6) 非けいれん性重積状態及び発作頻発状態に対する有効性

本剤は非けいれん性重積状態及び発作頻発状態に対しても有効であることが示唆された.

(7) 耐薬性

持続静脈内投与中に本剤の耐薬性を示唆する報告はなかった.

2) 安全性

(1) 有害事象

国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団 35 例において, 有害事象は 13 例 (37.1%) に 22 件発現し, その程度は軽度 11 例 (31.4%), 高度 2 例 (5.7%) であった. 副作用は 3 例 (8.6%) に 4 件発現し, すべてが軽度であった. 処置を行った副作用は 2 例 (5.7%) であった.

中止に至った有害事象及び副作用はなかった.

重篤な事象が 2 例 (5.7%) に 4 件発現したが, いずれも治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された.

(2) 死亡

海外の臨床試験で 13 例の死亡が報告されているが, その詳細は記載されていない. 国内の臨床研究で 24 例の死亡が報告されているが, いずれもミダゾラムとの因果関係は否定されている.

(3) その他の重篤な有害事象

国内第Ⅲ相試験で重篤な有害事象が 2 例に 4 件認められた. 脳梗塞, 播種性血管内凝固, 血液量減少性ショックが 1 例, 脳症が 1 例であったが, いずれも追跡期の発現であり, 治験薬との因果関係は否定された. 国内の臨床研究及び海外の臨床試験で, 重篤な有害事象のうち因果関係が否定できない呼吸抑制等が報告されている.

(4) 重要な有害事象

a) 呼吸抑制

国内第Ⅲ相試験で, 血液量減少性ショック及び呼吸抑制が各 1 例 (2.9%) にみられ, 副作用として呼吸抑制が 1 例 (2.9%) みられた. 有害事象の程度は, 血液量減少性ショックは高度であり, 呼吸抑制は軽度であった.

国内臨床研究で、呼吸抑制が358機会中86機会(24.0%)で認められた。そのうち9機会(2.5%)ではミダゾラムとの関連が推定され、酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。20機会(5.6%)では因果関係が判定困難とされたが、残りの57機会については原因疾患又はけいれん重積症との関連が考えられた。

海外比較試験で、気道確保のため、あるいは換気装置を必要とする呼吸不全のため、又はその両方により気管内挿管を必要とした症例は、ミダゾラム群21例中13例(61.9%)、ジアゼパム群19例中16例(84.2%)であり、ミダゾラム群で少なかった。

b) 循環抑制

国内の臨床研究で、循環抑制が358機会中27機会(7.5%)で認められ、そのうち2機会(0.6%)はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが、その他は原因疾患によるものと判定された。

海外の比較試験で血圧低下がみられた症例は、ミダゾラム群21例中8例(38.1%)、ジアゼパム群19例中9例(47.4%)であった。

(5) 臨床検査, バイタルサイン

国内第Ⅲ相試験において、臨床検査及びバイタルサインで問題となる変化はみられなかった。

3) 薬物動態

日本人と外国人におけるミダゾラムの薬物動態は以下の通りであった。

(1) 健康成人

国内の公表文献(花岡ら, 1983)[資料番号 5.3.3.1-2]で、日本人の健康成人男子にミダゾラム0.1~0.3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、ミダゾラムの消失半減期($t_{1/2}$)は1.82~2.68 hrであった。

一方、海外の健康成人にミダゾラム0.1~0.3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は2.29~3.28 hrであり、日本人と外国人の間に大きな違いは認められなかった。

(2) てんかん重積状態の小児患者

国内第Ⅲ相試験において、日本人のてんかん重積状態の小児患者にミダゾラムをボラス静脈内投与(投与量:0.150~0.300 mg/kg)したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は0.999 hr(n=7)であった。また、持続静脈内投与(投与速度:0.100~0.400 mg/kg/hr)したときの全身クリアランス(CL_{tot})は864 mL/hr/kg(n=7)であった。

国内臨床研究(皆川ら, 2006)[資料番号 5.3.3.2-2]で、日本人のてんかん重積状態の小児患者にミダゾラムをボラス静脈内投与(投与量:0.12~0.21 mg/kg)したとき、ミダゾラムの $t_{1/2}$ は0.25~2.29 hr, CL_{tot} は22~657 mL/hr/kgであり、持続静脈内投与(投与速度:0.06~0.400 mg/kg/hr)したときの CL_{tot} は87~478 mL/hr/kgであった。

なお、外国人のてんかん重積状態の小児患者における薬物動態パラメータについては報告されていない。

4) ガイドライン及び教科書等の情報

日本神経学会により作成された「てんかん治療ガイドライン 2010」¹²⁾の「2012 年度てんかん重積状態における治療フローチャート 2010 追補版」では、ミダゾラム静注はてんかん重積状態に対する第一選択薬、第二選択薬あるいは全身麻酔として使用できることに加え、ジアゼパム静注に代わり、持続点滴という選択肢もあると記載されている。

国内外の教科書・ガイドラインでは、成人及び小児のてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量は同様であることが記載されている。

小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)⁹⁾では、ミダゾラムの安全性に関し、既存のてんかん重積状態の治療薬（ジアゼパム、フェニトイン、バルビタール酸塩など）との比較で、呼吸・循環器系への影響等を考慮して、ミダゾラムの安全性が最も優れていると記載されている。

以上の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

製剤の規格及び試験方法	分析 バリデーション	
製剤の安定性	長期・加速・苛酷	
薬 理	薬効薬理	
	副次的薬理	
	安全性薬理	
	薬力学的 薬物相互作用	
薬物動態	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	薬物動態学的 薬物相互作用	
毒 性	単回	
	反復	
	遺伝毒性	
	生殖発生	
	局所刺激	
	その他の毒性	
臨床 薬理試験	ヒト生体試料を用いた試験	
	健康被験者のPK	
	患者のPK	
	内因性要因の検討	
	外因性要因の検討	
	ポピュレーションPK	
第Ⅲ相臨床試験	国内 (AFP)	

図 1.5.2-1 開発の経緯図

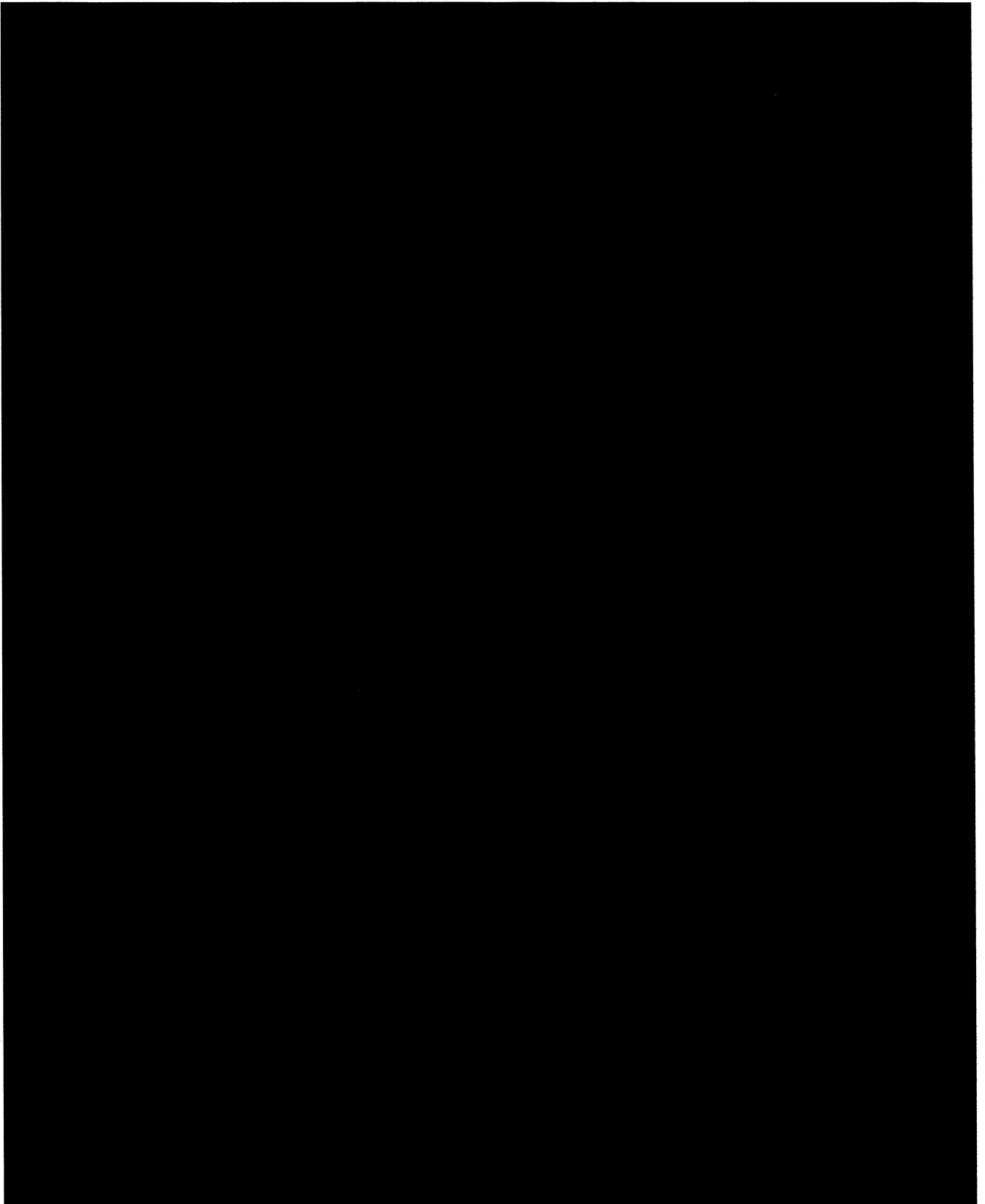


図 1.5.2-1 開発の経緯図（続き）

1.5.3 ベネフィットリスクの評価

てんかん重積状態はてんかんのみならず、熱性けいれんや脳炎・脳症などの急性期疾患に伴うけいれん重積状態も含まれる。てんかん重積状態が持続すると、神経学的後遺症を残す要因となり、脳機能だけでなく、呼吸・循環にも悪影響を及ぼし、生命への危険が生じる。なかでも、強直間代発作の重積状態は最も多くみられ、最も危険である。このため、第一次治療としては、できるだけ速やかに、かつ安全に発作を消失させ、さらに発作が再発しないよう維持することが重要である。

国内の治療ガイドラインでは、てんかん重積状態に適応をもつジアゼパム静注が第一選択薬とされているが、安全性、持続性に問題があることが指摘されており、速効性があり、安全性が高く、持続性のある治療薬が求められている。

ミダゾラム注射薬をてんかん重積状態に使用した場合のベネフィットとリスクについて以下に記載する。

1.5.3.1 ベネフィット

1) ミダゾラムはジアゼパム無効例に対して高い発作消失率を示す。

国内第Ⅲ相試験には、仮説に基づき設定された目標症例数に達しなかったものの、ジアゼパム静注で発作が消失しなかったけいれん重積状態の小児患者を対象に、本剤をボース投与した際の発作消失率は88.2%（34例中30例）、95%信頼区間は72.5～96.7%であり、帰無仮説を発作消失率50.0%とした一標本の割合（2項分布）の検定において有意な結果（ $p < 0.001$ ）であった。

ジアゼパム静注が治験薬投与直前か過去の投与の別で発作消失率をみると、それぞれ20例中18例（90.0%）、14例中12例（85.7%）であり、ジアゼパムの治療時期によって大きな違いはなかった。

発作型別にみると、部分発作26例中23例（88.5%）、全般発作8例中7例（87.5%）であり、いずれに対しても高い消失率を示した。

重積型別にみると、連続型21例中17例（81.0%）、群発型13例中13例（100%）であり、群発型では全例消失した。

重積状態の原因疾患別にみると、てんかん30例中27例（90.0%）、熱性けいれんなどの急性疾患4例中3例（75.0%）であった。

このように、ジアゼパム静注が無効な小児けいれん重積状態に対して、発作型、重積型、原因疾患によらず、ミダゾラム静注は高い発作消失率を示した。

なお、第一選択薬として実施された海外のロラゼパムとの比較対照試験（McCormick ら）[資料番号 5.3.5.1-2]における発作消失率はロラゼパム群の66.7%（8/12例）に対し、ミダゾラム群で93.3%（14/15例）とミダゾラム群が高く、海外の非対照試験（Papavasiliou ら）[資料番号 5.3.5.2-2]においてもミダゾラムの発作消失率は90.8%（69/76例）と高率であった。

2) ミダゾラムには速効性があり、緊急対応が可能である。

ミダゾラムは生理的 pH では脂溶性になり、脳血管関門を速やかに通過するため、極めて速効性である¹⁵⁾。

国内第Ⅲ相試験において、ボーラス静注で発作が消失した 30 例の消失に要した時間は平均 13.5 分であり、13 例 (43.3%) は 5 分以内に、27 例 (90.0%) は 30 分以内に発作が消失した。

吉川らの報告 [資料番号 5.3.5.4-2] では、小児のけいれん重積状態 89 機会にミダゾラム静注したところ、75 機会が発作が消失し、このうち 71 機会 (94.7%) は 1 分以内に消失した。

このように、ミダゾラム静注は速効性を有するため、緊急対応が可能な薬剤である。

3) ミダゾラムは持続静注による維持療法が可能である。

ミダゾラムは半減期が短いため、ボーラス静注ではけいれん抑制効果の持続は 3~4 時間と短い、その液性から安全性に問題のある溶剤を添加する必要がなく持続静注が可能である。従って、ボーラス静注に引き続き持続静注を行うことにより長期間安定したけいれん抑制効果を維持できる。

国内第Ⅲ相試験において、ボーラス静注が行われた 34 例中 12 例 (35.3%) が持続静注に移行し、このうち 8 例 (66.7%) では 24 時間発作の消失が維持され、次の選択薬への切り替えの必要はなかった。

一方、ジアゼパムは希釈性が悪いことや活性代謝物の蓄積のため、通常は原液の 1 回量の投与を行う。しかし、効果の持続が短いため、発作の再発に対して 2~3 回反復投与することがあるが、効果の減弱がみられることがある¹⁴⁾。

このように、ジアゼパムとは異なり、ミダゾラムはボーラス静注で発作が消失した場合、その効果を維持して再発防止のため持続静注ができるという利点がある。これは、ボーラス静注の初期治療で有効であった同一薬剤で維持治療もできるという点で重要である。

4) ミダゾラム 0.1%注射液は希釈する必要がなく、緊急治療に適している。

現在市販されているミダゾラム注射液は 0.5%濃度の製剤であり、医療現場では生食水か糖液で 5 倍希釈して 0.1%の濃度で使用されていることが多い¹⁶⁾。この治療実態を考慮して、本剤はミダゾラム 0.1%の濃度で製剤化し、希釈せずにそのまま静注できるようにしているため、利便性が高く、緊急治療に適している。

5) ミダゾラムの安全性は高い。

国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象 35 例のうち、有害事象は 13 例 (37.1%)、副作用は 3 例 (8.6%) にみられた。副作用として、ボーラス期に発熱、呼吸抑制が各 1 例、ボーラス期の後観察期に発疹及び AST 増加が 1 例にみられたが、いずれも軽度であり、持続静注期に副作用はみられなかった。重篤な有害事象が 2 例にみられたが、投与終了後の追跡期の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

このように国内第Ⅲ相試験では限られた症例数ではあるが、薬剤に起因して安全性に問題となるものはなかった。

小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）⁹⁾には、既存のてんかん重積状態の治療薬（ジアゼパム、フェニトイン、バルビタール酸塩など）と比較して、呼吸・循環器系への影響等を考慮して、ミダゾラムが安全性で最も優れていると記載されている。

6) ミダゾラムは非けいれん性てんかん重積状態や発作頻発状態にも有効である。

国内臨床試験での対象は小児のけいれん性てんかん重積状態とし、非けいれん性てんかん重積状態及び発作頻発状態（発作と発作の間に意識が回復するが、発作が1日に数回から数十回みられる）の患者については、発作消失の判定が困難であることから治験対象から除外したが、治療の必要性はあり、ミダゾラムはこれらにも有効であることが示されている。

(1) 非けいれん性てんかん重積状態

国内の臨床研究（浜野ら 2003, 延時ら 2005）におけるけいれん性又は非けいれん性てんかんの発作消失率に大きな違いはなかった。

海外では、Koul ら¹⁷⁾により、小児の複雑部分発作などの非けいれん性てんかん重積状態に有効であり、Claassen ら¹⁸⁾により、成人の非けいれん性重積状態に有効であることが報告されている。

このように、ミダゾラムは非けいれん性のてんかん重積状態に対しても有効であると考えられる。

(2) 発作頻発状態

皆川ら〔資料番号 5.3.5.4-3〕による臨床研究において、けいれん重積での発作消失率及び有効率は 89.7% (52/58 機会)、けいれん頻発での発作消失率は 41.7% (10/24 機会)、有効率は 75.0% (18/24 機会) であった。

大澤ら〔資料番号：5.3.5.4-1-3〕による後方視的研究において、けいれん重積の発作消失率は 66.8% (239/358 機会)、けいれん頻発の発作消失率は 53.7% (65/121 機会) であった。

大澤ら¹⁹⁾による臨床研究において、発作頻発状態の小児 22 例 38 機会にミダゾラムが投与された結果、発作消失率は、ボラス静注で 82.4% (28/34 機会)、持続静注で 52.9% (18/34 機会) であった。

このように、ミダゾラムは発作頻発状態に対しても有効であると考えられる。

1.5.3.2 リスク

1) 呼吸抑制

ベンゾジアゼピン系薬剤は呼吸中枢を抑制することが知られており、ミダゾラムについても副作用として呼吸抑制が報告されている。

また、対象であるてんかん重積状態では、強直間代発作などが持続する場合は、激しい筋収縮のために無呼吸を生じており、治療薬投与前から呼吸抑制があることが想定されるため、本剤の呼吸抑制作用は重要なリスク因子と考えられる。

国内第Ⅲ相試験において、ボーラス投与により 35 例中 1 例（2.9%）に軽度の呼吸抑制が認められたが、これ以外に呼吸器系の有害事象はみられなかった。

大澤ら〔資料番号 5.3.5.4-1〕による国内での小児てんかん重積状態を対象とした後方視的研究では、ミダゾラムが投与された 358 機会中 86 機会（24.0%）に呼吸抑制がみられ、このうち 9 機会（2.5%）ではミダゾラムとの関連が推定された。また、この 9 機会では酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。

Singhi ら〔資料番号 5.3.5.1-1〕による難治けいれん重積状態の小児患者を対象としたミダゾラムとジアゼパムの比較試験では、呼吸障害に対して気管内挿管を必要としたものは、ミダゾラム群 21 例中 13 例（61.9%）、ジアゼパム群 19 例中 16 例（84.2%）であった。また、換気装置を必要としたものは、ミダゾラム群 21 例中 11 例（52.4%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

このように、ドルミカム[®]注射液の催眠鎮静剤としての添付文書には、呼吸抑制に関して「警告」や「使用上の注意」の記載があり、てんかん重積状態を対象とした場合にも、同様の注意喚起が必要と考えられる。

2) 血圧低下

けいれん重積状態が発現して 30 分以内では血圧は上昇するが、30 分以上発作が持続すると血圧低下がみられることから⁹⁾、治療をする上で血圧管理は重要である。

ミダゾラムは薬理試験において血圧下降作用を有することが示されており、血圧低下はけいれん重積状態の治療上、重要なリスク因子と考えられる。

国内第Ⅲ相試験において、循環器系の有害事象はみられなかった。

大澤ら〔資料番号 5.3.5.4-1〕による国内での小児てんかん重積状態を対象とした後方視的研究では、ミダゾラムが投与された 358 機会中 27 機会（7.5%）に循環抑制がみられたが、このうち 2 機会（0.6%）でミダゾラムとの関連が判定困難とされ、その他は原因疾患によるものと判定された。

Singhi ら〔資料番号 5.3.5.1-1〕による難治けいれん重積状態の小児患者を対象としたミダゾラムとジアゼパムの比較試験では、血圧低下は、ミダゾラム群 21 例中 8 例（38.1%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

ドルミカム[®]注射液の催眠鎮静剤としての添付文書には、循環動態に関して「警告」や「使用上の注意」の記載があり、てんかん重積状態を対象とした場合にも、同様の注意喚起が必要と考えられる。

1.5.3.3 ベネフィットとリスクのまとめ

国内でのてんかん重積状態に対する第一選択薬はジアゼパムとされているが、ミダゾラム注射液は、ジアゼパムが無効と考えられる小児のてんかん重積状態に対して高い発作消失率を示し、速効性で安全性の高い薬剤であると考えられる。また、ジアゼパムでは不可能な持続療法が本剤では可能であり、初期治療と同じ薬剤で維持治療ができるという点で合理的な治療手順であり、利便性の高い薬剤であると考えられる。本剤の副作用として、呼吸抑制や血圧低下がみられることがあるが、「てんかん治療ガイドライン」¹²⁾には、ミダゾラムは呼吸抑制や循環障害を起こしにくく、人工呼吸器なしに使用できることが記載されている。

以上より、本剤はてんかん重積状態の初期治療に必須である効果の速効性、強力性、持続性（持続静注投与ができる）及び安全性のすべてを兼ね備えた治療薬であり、また利便性の観点からも臨床上使用し易い薬剤であると考えられる。

1.5.4 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

1.5.4.1 効能・効果（案）

てんかん重積状態

1.5.4.2 用法・用量（案）

静脈内投与

通常，修正在胎45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして0.15 mg/kg を静脈内投与する．投与速度は1 mg/分を目安とすること．なお，必要に応じて1 回につき0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として0.6 mg/kg を超えないこと．

持続静脈内投与

通常，修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．

1.5.5 申請者の見解

【目標症例未達で申請したことに対する申請者の見解】

国内第Ⅲ相臨床試験については、国内におけるてんかん重積状態の小児患者を対象とした後方視的臨床研究の成績をもとに目標症例数 49 例と設定して開始したが、第一選択薬のジアゼパムの投与による発作消失又は夜間や休日等における治験協力者不在時の搬送等の理由により治験組み入れに至らなかった事例もあり、治験薬投与症例の集積は捗らなかった。そのため、治験実施医療機関の追加、治験実施期間の延長等の方策を講じ、■年■ヵ月間にわたり試験を継続させたが、治験薬投与症例として集積できた症例は 36 例であり、治験依頼者としてこれ以上の症例集積は困難と判断し治験を終了した（CTD2.7.3.2 項参照）。

第Ⅲ相臨床試験の成績については前述（1.5.2.3.4 項参照）のとおり、ボラス静注投与後の発作消失率は 88.2%（30/34 例）で本剤の有効性が示され、この結果は、国内外の公表文献等で報告されている公知情報と大きな違いはないことが確認できた。また、安全性においても特に問題となる所見は認められていないことから、今般、新規ミダゾラム注射剤をてんかん重積状態に対する治療薬として早期に医療現場に届けるべく製造販売承認申請に至ったものである。

1.5.6 参考文献

- 1) 日本小児神経学会. ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望 (2009年6月4日) [Internet] (Accessed 2011/11/10).
Available from: <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2009midazolam.html> [資料番号 5.4-12]
- 2) 日本小児神経学会. ミダゾラムのてんかん重積状態への適応の早期承認に関する要望 (2012年11月1日) [Internet] (Accessed 2011/11/10).
Available from: <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2012midazolam.html> [資料番号 5.4-13]
- 3) Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*.1981;22:489-501. [資料番号 5.4-1]
- 4) Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67:1542-50. [資料番号 5.4-2]
- 5) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:792-8. [資料番号 5.4-3]
- 6) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7. [資料番号 5.4-4]
- 7) Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D, Niquet J, Liu H, Suchomelova L, et al. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:20-9. [資料番号 5.4-5]
- 8) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9. [資料番号 5.4-6]
- 9) 大澤真木子, 山野恒一, 相原正男, 泉達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 他. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) —よりよい治療法を求めて— 2005.3.27版 version 8.2. 厚生労働科学研究費補助金「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度研究報告書. 2005:127-94. [資料番号 5.4-7]
- 10) Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41. [資料番号 5.4-8]
- 11) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2007;48:1133-7. [資料番号 5.4-9]
- 12) 第8章てんかん重積状態 In: 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン2010. 東京: 医学書院; 2010. p.72-85. [資料番号 5.4-10]
- 13) AF-0901 医薬品第II相試験終了後相談記録(薬機審長発第[]号, 平成[]年[]月[]日). [資料番号 5.4-15]
- 14) 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. てんかん研究. 2005; 23: 2-13. [資料番号 5.4-14]
- 15) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin. Pharmacokinet*. 1998; 35: 37-47. [資料番号 5.4-58]
- 16) 皆川公夫. けいれん重積に対するミダゾラムの使用法〔適応外〕. 小児内科. 2004; 36: 800-4. [資料番号 5.4-59]

- 17) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol*. 2002;17:907-9.
- 18) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001;57:1036-42. [資料番号 5.4-16]
- 19) 大澤真木子, 服部圭太, 唐木克二, 伊藤康, 舟塚真, 永木茂, 他. けいれん発作頻発状態におけるミダゾラム静注治療の有用性に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 (小児臨床研究事業) 「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度研究報告書. 2005: 33-8. [資料番号 5.4-17]

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況

ミダゾラムは、化学合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、催眠、鎮静、麻酔、抗不安などの薬理作用を有する。短時間型催眠鎮静剤として 1982 年 9 月にスイスで承認されて以来、米国、欧州等 100 カ国以上で麻酔前投薬、全身麻酔の導入・維持及び鎮静薬として広く使用されている。表 1.6-1 にスイス及び主要 4 カ国における使用状況をまとめた。

一方、今回申請した注射剤で、てんかん重積に対する効能が承認されている国はない。

催眠鎮静関連について、表 1.6-2～-5 に英国、ドイツ、米国及びフランスの主要 4 カ国における効能・効果及び用法・用量をまとめ、別紙 1 に英国の添付文書の原文を、別紙 2 にドイツの添付文書の翻訳と原文を、別紙 3 に米国の添付文書の原文を、別紙 4 にフランスの添付文書の翻訳と原文を示す。

なお、ミダゾラムの口腔粘膜用液剤については、小児の遷延性急性（突発性）けいれん発作（prolonged, acute (sudden) convulsive seizures）を効能として 2011 年 9 月に欧州連合（EU）において承認されている。

表 1.6-1 ミダゾラム注射剤の使用状況（催眠鎮静関連）

国名	承認 年月日	販売名	効能・効果
スイス	1982.9.10	Dormicum	麻酔前投与、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静
英国	1982.12.8	Hypnovel	治療前及び最中の鎮静、麻酔前投薬、麻酔の導入、集中治療室における鎮静
ドイツ	1983.12.21	Dormicum	治療前及び最中の鎮痛鎮静、麻酔前投薬、麻酔導入、集中治療における鎮静
米国	1985.12.20	Versed 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静・不安緩解・健忘、麻酔前投薬、麻酔の導入、人工呼吸中の鎮静
フランス	1986.2.6	Hypnovel 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静、麻酔導入前投薬、麻酔の導入、集中治療における鎮静

表 1.6-2 英国における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	HYPNOVEL は、作用時間の短い睡眠導入剤で、適応は以下の通りである。 成人： ・局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療の前及び最中の鎮静 ・麻酔 — 麻酔導入前投薬 — 麻酔の導入 — 他の麻酔剤と併用する鎮静剤 ・集中治療における鎮静 小児： ・局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療の前及び最中の鎮静 ・麻酔 — 麻酔導入前投薬 ・集中治療における鎮静
用法・用量	1)鎮静 60 歳未満の成人 静脈内：初回量：2～2.5 mg，増量段階：1 mg，総量：3.5～7.5 mg 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内：初回投与量：0.5～1 mg，増量段階：0.5～1 mg，総量：3.5 mg 未満 小児 6 ヶ月～5 歳 静脈内：初回量：0.05～0.1 mg/kg，総量：6 mg 未満 6～12 歳 静脈内：初回量：0.025～0.05 mg/kg，総量：10 mg 未満 6 ヶ月以上 直腸内：0.3～0.5 mg/kg 1～15 歳 筋肉内：0.05～0.15 mg/kg 2)麻酔前投薬 60 歳未満の成人 静脈内：1～2 mg 反復投与 筋肉内：0.07～0.1 mg/kg 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内 初回量：0.5 mg，必要に応じて緩徐な段階的漸増による追加投与 筋肉内：0.025～0.05 mg/kg 小児 6 ヶ月以上 直腸内：0.3～0.5 mg/kg 1～15 歳 筋肉内：0.08～0.2mg/kg

用法・用量	3)麻酔導入 60 歳未満の成人 静脈内：0.15～0.2 mg/kg(前投薬なしの場合は 0.3～0.35 mg) 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内：0.05～0.15 mg/kg(前投薬なしの場合は 0.15～0.3 mg) 4)併用麻酔の鎮静成分 60 歳未満の成人 静脈内：0.03～0.1 mg/kg の間欠的投与又は 0.03～0.1 mg/kg/h の持続投与 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内：60 歳未満の成人の推奨用量より低い用量 5)集中治療室における鎮静 60 歳未満の成人，60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内 投与量：0.03～0.3 mg/kg を 1～2.5 mg ずつ段階的に投与 維持量：0.03～0.2 mg/kg/h 小児 在胎 32 週未満の新生児 静脈内：0.03 mg/kg/h 在胎 32 週以上の新生児及び 6 ヶ月未満の小児 静脈内：0.06 mg/kg/h 6 ヶ月以上 静脈内：投与量：0.05～0.2 mg/kg, 追加量：0.06～0.12 mg/kg/h
-------	--

表 1.6-3 ドイツにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	Dormicum は、作用時間の短い睡眠導入剤で、適応は以下の通りである。 成人： ・局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療を目的とする手術の前及び最中の鎮痛鎮静 ・麻酔 — 麻酔前投薬 — 麻酔導入 — 併用麻酔の鎮静成分 ・集中治療における鎮静 小児： ・局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療を目的とする手術の前及び最中の鎮痛鎮静 ・麻酔 — 麻酔前投薬 ・集中治療における鎮静
用法・用量	1)鎮痛鎮静 60 歳未満の成人 静脈内投与：初回投与量：2～2.5 mg，漸増量：1 mg，総量：3.5～7.5 mg 60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者 静脈内投与：初回投与量：0.5～1 mg，漸増量：0.5～1 mg，総量：3.5 mg 未満 小児 生後 6 ヶ月～5 歳 静脈内投与：初回投与量：0.05～0.1 mg/kg，総量：6 mg 未満， 6 歳～12 歳 静脈内投与：初回投与量：0.025～0.05 mg/kg，総量：10 mg 未満 生後 6 ヶ月以上 直腸内投与：0.3～0.5 mg/kg 1 歳～15 歳 筋肉内投与：0.05～0.15 mg/kg 2)麻酔前投薬 60 歳未満の成人 静脈内投与：1～2 mg を反復投与 筋肉内投与：0.07～0.1 mg/kg 60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患を有する患者 静脈内投与：初回投与量：0.5 mg，必要に応じて少量ずつ漸増 筋肉内投与：0.025～0.05 mg/kg

用法・用量	小児 生後 6 ヶ月以上 直腸内投与： 0.3～0.5 mg/kg 1 歳～15 歳 筋肉内投与： 0.08～0.2 mg/kg 3)麻酔導入 60 歳未満の成人 静脈内投与： 0.15～0.2 mg/kg(前投薬なしの場合は 0.3～0.35 mg) 60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者 静脈内投与： 0.05～0.15 mg/kg(前投薬なしでは 0.15～0.3 mg) 4)併用麻酔の鎮静成分 60 歳未満の成人 静脈内投与： 0.03～0.1 mg/kg で間欠投与，又は 0.03～0.1 mg/kg/h で持続投与 60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者 静脈内投与： 60 歳未満の成人よりも低用量での投与を推奨 5)集中治療における鎮静 60 歳未満の成人，60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者 静脈内投与 投与量： 0.03～0.3 mg/kg を 1～2.5 mg ずつ段階的に投与 維持量： 0.03～0.2 mg/kg/h 小児 在胎 32 週未満の新生児 静脈内投与： 0.03 mg/kg/h 在胎 32 週以上の新生児及び生後 6 ヶ月未満の小児 静脈内投与： 0.06 mg/kg/h 生後 6 ヶ月以上の小児 静脈内投与： 投与量： 0.05～0.2 mg/kg 維持量： 0.06～0.12 mg/kg/h
-------	--

表 1.6-4 米国における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	・筋肉注射及び静脈注射による手術前の鎮静，不安緩解，健忘 ・診断や治療，内視鏡的な手技の前及び最中の，静脈注射による鎮静，不安緩解，健忘 ・他の麻酔薬投与前の静脈内投与による麻酔の導入 ・挿管された，あるいは人工呼吸中の患者の，持続静脈内注射による鎮静
用法・用量	ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者毎に投与量の調整が必要である． 成人 <u>1) 筋肉内投与</u>（手術前の鎮静，不安緩解，健忘） 60 歳未満の成人：0.07～0.08 mg/kg 60 歳以上の成人：0.02～0.05 mg/kg <u>2) 静脈内投与</u> ・診断や治療，内視鏡的な手技の前及び最中の，鎮静，不安緩解，健忘 60 歳未満の成人：1～5 mg 60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者：1～3.5 mg ・麻酔導入（他の麻酔薬投与前） 55 歳未満の成人：0.3～0.35 mg/kg（薬剤抵抗性を示す場合：～0.6 mg/kg） 55 歳以上の成人：0.3 mg/kg - 全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者：0.15～0.25 mg/kg ・麻酔導入（他の麻酔薬投与後） 55 歳未満の成人：0.25 mg/kg 55 歳以上の成人：0.2 mg/kg - 全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者：0.15mg/kg <u>3) 持続静脈注射</u> 初回投与量： 0.01～0.05 mg/kg（十分な鎮静が得られるまで繰り返す） 維持量： 0.02～0.1 mg/kg/h 小児（新生児を除く） <u>1) 筋肉内投与</u>（手術前の鎮静，不安緩解，健忘） 初回投与量：0.1～0.15mg/kg（～0.5mg/kg），総量：～10 mg <u>2) 静脈内投与</u> 生後 6 ヶ月未満：情報が不十分なため，少量での用量決定と注意深いモニタリングが必要である 生後 6 ヶ月～5 歳：初回投与量：0.05～0.1 mg/kg，総量：6 mg 以下

用法・用量	6 歳～12 歳：初回投与量：0.025～0.05 mg/kg，総量：10 mg 以下 12 歳～16 歳：初回投与量：成人に準ずる，総量：10 mg 以下 <u>3)持続静脈注射（集中治療中の鎮静，不安緩解，健忘）</u> 投与量： 0.05～0.2 mg/kg 維持量： 0.06～0.12 mg/kg/h 小児(新生児) <u>1)持続静脈注射（集中治療中の鎮静，不安緩解，健忘）</u> 在胎 32 週未満の新生児 開始量： 0.03mg/kg/h 在胎 32 週以上の新生児 開始量： 0.06mg/kg/h
-------	--

表 1.6-5 フランスにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	HYPNOVEL は速効性催眠鎮静剤であり、その効能・効果は以下のとおりである。 成人： ・ 診断又は治療処置の前及び最中の鎮静，局所麻酔と併用又は単剤使用 ・ 麻酔 — 麻酔導入前投薬 — 麻酔の導入 — 他の麻酔剤/鎮痛剤と併用する鎮静剤 ・ 集中治療における鎮静 小児 ・ 診断又は治療処置の前及び最中の鎮静，局所麻酔と併用又は単剤使用 ・ 麻酔： — 麻酔導入前投薬 ・ 集中治療における鎮静
用法・用量	<u>1) 鎮静</u> 60 歳未満の成人 静脈内：初回量：2～2.5 mg，増量段階：1 mg，総量：3.5～7.5 mg 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内：初回投与量：0.5～1 mg，増量段階：0.5～1 mg，総量：3.5 mg 未満 小児 6 ヶ月～5 歳 静脈内：初回量：0.05～0.1 mg/kg，総量：6 mg 未満 6～12 歳 静脈内：初回量：0.025～0.05 mg/kg，総量：10 mg 未満 6 ヶ月以上 直腸内：0.3～0.5 mg/kg 1～15 歳 筋肉内：0.05～0.15 mg/kg <u>2) 麻酔前投薬</u> 60 歳未満の成人 静脈内：1～2 mg 追加 筋肉内：0.07～0.1 mg/kg 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内 初回量：0.5 mg 必要であれば緩徐な段階的漸増による追加投与 筋肉内：0.025～0.05 mg/kg

用法・用量	小児 6 ヶ月以上 直腸内： 0.3～0.5 mg/kg 1～15 歳 筋肉内： 0.08～0.2mg/kg <u>3) 麻酔導入</u> 60 歳未満の成人 静脈内： 0.15～0.2 mg/kg(前投薬なしの場合は 0.3～0.35) 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内： 0.05～0.15 mg/kg(前投薬なしの場合は 0.15～0.3) <u>4) 麻酔のため他の麻酔剤/鎮痛剤と併用する鎮静剤</u> 60 歳未満の成人 静脈内： 0.03～0.1 mg/kg の間欠的投与又は 0.03～0.1 mg/kg/h の持続静脈内投与 60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内： 60 歳未満の成人の推奨用量より低い用量 <u>5) 集中治療室における鎮静</u> 60 歳未満の成人，60 歳以上の成人，全身状態不良の成人，又は慢性疾患を有する成人 静脈内 投与量： 0.03～0.3 mg/kg を 1～2.5 mg ずつ段階的に投与 維持量： 0.03～0.2 mg/kg/h 小児 在胎 32 週未満の新生児 静脈内： 0.03 mg/kg/h 在胎 32 週以上の新生児及び 6 ヶ月未満の小児 静脈内： 0.06 mg/kg/h 6 ヶ月以上 静脈内： 投与量： 0.05～0.2 mg/kg, 追加量： 0.06～0.12 mg/kg/h
-------	--

別紙 1 英国の添付文書の原文

Roche Products Limited

Hexagon Place, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1TW
Telephone: +44 (0)1707 366 000
Fax: +44 (0)1707 338 297
WWW: <http://www.rocheuk.com>
Medical Information Direct Line: +44 (0)800 328 1629
Medical Information e-mail: medinfo.uk@roche.com
Customer Care direct line: +44 (0)800 731 5711
Medical Information Fax: +44 (0)1707 384555



Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 05/02/2014

Hypnovel 10mg/2ml solution for injection**1. Name of the medicinal product**

Hypnovel 10mg/2ml solution for injection

2. Qualitative and quantitative composition

Active ingredient: midazolam as hydrochloride.

Ampoules 10mg/2ml; for i.v., i.m. and rectal administration.

For excipients, see 6.1.

3. Pharmaceutical form

Solution for injection

4. Clinical particulars**4.1 Therapeutic indications**

Hypnovel is a short-acting sleep-inducing drug that is indicated:

In adults

- CONSCIOUS SEDATION before and during diagnostic or therapeutic procedures with or without local anaesthesia
- ANAESTHESIA
 - Premedication before induction of anaesthesia
 - Induction of anaesthesia
 - As a sedative component in combined anaesthesia

- SEDATION IN INTENSIVE CARE UNITS

In children

- CONSCIOUS SEDATION before and during diagnostic or therapeutic procedures with or without local anaesthesia
- ANAESTHESIA
 - Premedication before induction of anaesthesia
- SEDATION IN INTENSIVE CARE UNITS

4.2 Posology and method of administration

STANDARD DOSAGE

Midazolam is a potent sedative agent that requires titration and slow administration. Titration is strongly recommended to safely obtain the desired level of sedation according to the clinical need, physical status, age and concomitant medication. In adults over 60 years, debilitated or chronically ill patients and paediatric patients, dose should be determined with caution and risk factors related to each patient should be taken into account. Standard dosages are provided in the table below. Additional details are provided in the text following the table.

Indication	Adults < 60 y	Adults ≥ 60 y / debilitated or chronically ill	Children
Conscious sedation	<i>i.v.</i> Initial dose: 2 - 2.5 mg Titration doses: 1 mg Total dose: 3.5 - 7.5 mg	<i>i.v.</i> Initial dose: 0.5 - 1 mg Titration doses: 0.5 - 1 mg Total dose: < 3.5 mg	<i>i.v. in patients 6 months - 5 years</i> Initial dose: 0.05 - 0.1 mg/kg Total dose: < 6 mg <i>i.v. in patients 6-12 years</i> Initial dose: 0.025 - 0.05 mg/kg Total dose: < 10 mg <i>rectal > 6 months</i> 0.3 - 0.5 mg/kg <i>i.m. 1 - 15 years</i> 0.05 - 0.15 mg/kg
Anaesthesia premedication	<i>i.v.</i> 1-2 mg repeated <i>i.m.</i> 0.07 - 0.1 mg/kg	<i>i.v.</i> Initial dose: 0.5 mg Slow uptitration as needed <i>i.m.</i> 0.025 - 0.05 mg/kg	<i>rectal > 6 months</i> 0.3 - 0.5 mg/kg <i>i.m. 1 - 15 years</i> 0.08 - 0.2 mg/kg
Anaesthesia induction	<i>i.v.</i> 0.15 - 0.2 mg/kg (0.3 - 0.35 without premedication)	<i>i.v.</i> 0.05-0.15 mg/kg (0.15 - 0.3 without premedication)	
Sedative component in combined anaesthesia	<i>i.v.</i> intermittent doses of 0.03 - 0.1 mg/kg or continuous infusion of 0.03 - 0.1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> lower doses than recommended for adults <60 years	
Sedation in ICU	<i>i.v.</i> Loading dose: 0.03 - 0.3mg/kg in increments of 1 - 2.5 mg Maintenance dose: 0.03 - 0.2 mg/kg/h		<i>i.v. in neonates < 32 weeks gestational age</i> 0.03 mg/kg/h <i>i.v. in neonates > 32 weeks and children up to 6 months</i> 0.06 mg/kg/h <i>i.v. in patients > 6 months of age</i> Loading dose: 0.05 - 0.2 mg/kg Maintenance dose: 0.06 - 0.12 mg/kg/h

CONSCIOUS SEDATION DOSAGE

For conscious sedation prior to diagnostic or surgical intervention, midazolam is administered i.v. The dose must be individualised and titrated, and should not be administered by rapid or single bolus injection. The onset of sedation may vary individually depending on the physical status of the patient and the detailed circumstances of dosing (e.g. speed of

administration, amount of dose). If necessary, subsequent doses may be administered according to the individual need. The onset of action is about 2 minutes after the injection. Maximum effect is obtained in about 5 to 10 minutes.

Adults

The i.v. injection of midazolam should be given slowly at a rate of approximately 1 mg in 30 seconds.

In adults below the age of 60 the initial dose is 2 to 2.5 mg given 5 to 10 minutes before the beginning of the procedure. Further doses of 1mg may be given as necessary. Mean total doses have been found to range from 3.5 to 7.5 mg. A total dose greater than 5 mg is usually not necessary.

In adults over 60 years of age, debilitated or chronically ill patients, the initial dose must be reduced to 0.5-1.0 mg and given 5-10 minutes before the beginning of the procedure. Further doses of 0.5 to 1 mg may be given as necessary. Since in these patients the peak effect may be reached less rapidly, additional midazolam should be titrated very slowly and carefully. A total dose greater than 3.5 mg is usually not necessary.

Children

I.V. administration: midazolam should be titrated slowly to the desired clinical effect. The initial dose of midazolam should be administered over 2 to 3 minutes. One must wait an additional 2 to 5 minutes to fully evaluate the sedative effect before initiating a procedure or repeating a dose. If further sedation is necessary, continue to titrate with small increments until the appropriate level of sedation is achieved. Infants and young children less than 5 years of age may require substantially higher doses (mg/kg) than older children and adolescents.

- Paediatric patients less than 6 months of age: paediatric patients less than 6 months of age are particularly vulnerable to airway obstruction and hypoventilation. For this reason, the use in conscious sedation in children less than 6 months of age is not recommended.
- Paediatric patients 6 months to 5 years of age: initial dose 0.05 to 0.1 mg/kg. A total dose up to 0.6 mg/kg may be necessary to reach the desired endpoint, but the total dose should not exceed 6 mg. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses.
- Paediatric patients 6 to 12 years of age: initial dose 0.025 to 0.05 mg/kg. A total dose of up to 0.4 mg/kg to a maximum of 10mg may be necessary. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses.
- Paediatric patients 12 to 16 years of age: should be dosed as adults.

Rectal administration: the total dose of midazolam usually ranges from 0.3 to 0.5 mg/kg. Rectal administration of the ampoule solution is performed by means of a plastic applicator fixed on the end of the syringe. If the volume to be administered is too small, water may be added up to a total volume of 10 ml. Total dose should be administered at once and repeated rectal administration avoided.

The use in children less than 6 months of age is not recommended, as available data in this population are limited.

I.M. administration: the doses used range between 0.05 and 0.15 mg/kg. A total dose greater than 10.0 mg is usually not necessary. This route should only be used in exceptional cases. Rectal administration should be preferred as i.m. injection is painful.

In children less than 15 kg of body weight, midazolam solutions with concentrations higher than 1mg/ml are not recommended. Higher concentrations should be diluted to 1 mg/ml.

ANAESTHESIA DOSAGE

PREMEDICATION

Premedication with midazolam given shortly before a procedure produces sedation (induction of sleepiness or drowsiness and relief of apprehension) and preoperative impairment of memory. Midazolam can also be administered in combination with anticholinergics. For this indication midazolam should be administered i.v. or i.m., deep into a large muscle mass 20 to 60 minutes before induction of anaesthesia, or preferably via the rectal route in children (see below). Close and continuous monitoring of the patients after administration of premedication is mandatory as interindividual sensitivity varies and symptoms of overdose may occur.

Adults

For preoperative sedation and to impair memory of preoperative events, the recommended dose for adults of ASA Physical Status I & II and below 60 years is 1-2 mg i.v. repeated as needed, or 0.07 to 0.1 mg/kg administered i.m. The dose must be reduced and individualised when midazolam is administered to adults over 60 years of age, debilitated or chronically ill patients. The recommended initial i.v. dose is 0.5 mg and should be slowly uptitrated as needed. A dose of 0.025 to 0.05 mg/kg administered i.m. is recommended. In case of concomitant administration of narcotics the midazolam dose should be reduced. The usual dose is 2 to 3 mg.

Paediatric Patients

Neonates and children up to 6 months of age:

The use in children less than 6 months of age is not recommended as available data are limited.

Children over 6 months of age

Rectal administration: The total dose of midazolam, usually ranging from 0.3 to 0.5 mg/kg should be administered 15 to 30 minutes before induction of anaesthesia. Rectal administration of the ampoule solution is performed by means of a plastic applicator fixed on the end of the syringe. If the volume to be administered is too small, water may be added up to a total volume of 10 ml.

I.M. administration: As i.m. injection is painful, this route should only be used in exceptional cases. Rectal administration should be preferred. However, a dose range from 0.08 to 0.2 mg/kg of midazolam administered i.m. has been shown to be effective and safe. In children between ages 1 and 15 years, proportionally higher doses are required than in adults in relation to body-weight.

In children less than 15 kg of body weight, midazolam solutions with concentrations higher than 1 mg/ml are not recommended. Higher concentrations should be diluted to 1 mg/ml.

INDUCTION

Adults

If midazolam is used for induction of anaesthesia before other anaesthetic agents have been administered, the individual response is variable. The dose should be titrated to the desired effect according to the patient's age and clinical status. When midazolam is used before or in combination with other i.v. or inhalation agents for induction of anaesthesia, the initial dose of each agent should be significantly reduced, at times to as low as 25% of the usual initial dose of the individual agents.

The desired level of anaesthesia is reached by stepwise titration. The i.v. induction dose of midazolam should be given slowly in increments. Each increment of not more than 5 mg should be injected over 20 to 30 seconds allowing 2 minutes between successive increments.

- In *premedicated adults below the age of 60 years*, an i.v. dose of 0.15 to 0.2 mg/kg will usually suffice.
- In *non-premedicated adults below the age of 60* the dose may be higher (0.3 to 0.35 mg/kg i.v.). If needed to complete induction, increments of approximately 25% of the patient's initial dose may be used. Induction may instead be completed with inhalational anaesthetics. In resistant cases, a total dose of up to 0.6 mg/kg may be used for induction, but such larger doses may prolong recovery.
- In *premedicated adults over 60 years of age, debilitated or chronically ill patients*, the dose should significantly be reduced, eg., down to 0.05- 0.15 mg/kg administered i.v. over 20 -30 seconds and allowing 2 minutes for effect.
- *Non-premedicated adults over 60 years of age* usually require more midazolam for induction; an initial dose of 0.15 to 0.3 mg/kg is recommended. Non-premedicated patients with severe systemic disease or other debilitation usually require less midazolam for induction. An initial dose of 0.15 to 0.25 mg/kg will usually suffice.

SEDATIVE COMPONENT IN COMBINED ANAESTHESIA

Adults

Midazolam can be given as a sedative component in combined anaesthesia by either further intermittent small i.v. doses (range between 0.03 and 0.1 mg/kg) or continuous infusion of i.v. midazolam (range between 0.03 and 0.1 mg/kg/h) typically in combination with analgesics. The dose and the intervals between doses vary according to the patient's individual reaction.

In adults over 60 years of age, debilitated or chronically ill patients, lower maintenance doses will be required.

SEDATION IN INTENSIVE CARE UNITS

The desired level of sedation is reached by stepwise titration of midazolam followed by either continuous infusion or intermittent bolus, according to the clinical need, physical status, age and concomitant medication (see section 4.5).

Adults

I.V. loading dose: 0.03 to 0.3 mg/kg should be given slowly in increments. Each increment of 1 to 2.5 mg should be injected over 20 to 30 seconds allowing 2 minutes between successive increments. In hypovolaemic, vasoconstricted, or hypothermic patients the loading dose should be reduced or omitted. When midazolam is given with potent analgesics, the latter should be administered first so that the sedative effects of midazolam can be safely titrated on top of any sedation caused by the analgesic.

I.V. maintenance dose: doses can range from 0.03 to 0.2 mg/kg/h. In hypovolaemic, vasoconstricted, or hypothermic patients the maintenance dose should be reduced. The level of sedation should be assessed regularly. With long-term sedation, tolerance may develop and the dose may have to be increased.

Neonates and children up to 6 months of age

Midazolam should be given as a continuous i.v. infusion, starting at 0.03 mg/kg/h (0.5 µg/kg/min) in neonates with a gestational age <32 weeks, or 0.06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) in neonates with a gestational age >32 weeks and children up to 6 months.

Intravenous loading doses is not recommended in premature infants, neonates and children up to 6 months, rather the infusion may be run more rapidly for the first several hours to establish therapeutic plasma levels. The rate of infusion should be carefully and frequently reassessed, particularly after the first 24 hours so as to administer the lowest possible effective dose and reduce the potential for drug accumulation.

Careful monitoring of respiratory rate and oxygen saturation is required.

Children over 6 months of age

In intubated and ventilated paediatric patients, a loading dose of 0.05 to 0.2 mg/kg i.v. should be administered slowly over at least 2 to 3 minutes to establish the desired clinical effect. Midazolam should not be administered as a rapid intravenous dose. The loading dose is followed by a continuous i.v. infusion at 0.06 to 0.12 mg/kg/h (1 to 2 µg/kg/min). The rate of infusion can be increased or decreased (generally by 25% of the initial or subsequent infusion rate) as required, or supplemental i.v. doses of midazolam can be administered to increase or maintain the desired effect.

When initiating an infusion with midazolam in haemodynamically compromised patients, the usual loading dose should be titrated in small increments and the patient monitored for haemodynamic instability, e.g., hypotension. These patients are also vulnerable to the respiratory depressant effects of midazolam and require careful monitoring of respiratory rate and oxygen saturation.

In premature infants, neonates and children less than 15 kg of body weight, midazolam solutions with concentrations higher than 1mg/ml are not recommended. Higher concentrations should be diluted to 1mg/ml.

Use in Special Populations

Renal Impairment

In patients with renal impairment (creatinine clearance < 10 ml/min) the pharmacokinetics of unbound midazolam following a single i.v. dose is similar to that reported in healthy volunteers. However, after prolonged infusion in intensive care unit (ICU) patients, the mean duration of the sedative effect in the renal failure population was considerably increased most likely due to accumulation of α -hydroxymidazolam glucuronide.

There is no specific data in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 ml/min) receiving midazolam for induction of anaesthesia.

Hepatic Impairment

Hepatic impairment reduces the clearance of i.v. midazolam with a subsequent increase in terminal half-life. Therefore the clinical effects may be stronger and prolonged. The required dose of midazolam may be reduced and proper monitoring of vital signs should be established (See section 4.4).

Paediatric population

See above and section 4.4.

4.3 Contraindications

Use of this drug in patients with known hypersensitivity to benzodiazepines or to any excipient of the product.

Use of this drug for conscious sedation in patients with severe respiratory failure or acute respiratory depression.

4.4 Special warnings and precautions for use

Midazolam should be administered only by experienced physicians in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function and by persons specifically trained in the recognition and management of expected adverse events including respiratory and cardiac resuscitation.

Severe cardiorespiratory adverse events have been reported. These have included respiratory depression, apnoea, respiratory arrest and/or cardiac arrest. Such life-threatening incidents are more likely to occur when the injection is given too rapidly or when a high dosage is administered (see section 4.8).

Special caution is required for the indication of conscious sedation in patients with impaired respiratory function.

Paediatric patients less than 6 months of age are particularly vulnerable to airway obstruction and hypoventilation, therefore titration with small increments to clinical effect and careful respiratory rate and oxygen saturation monitoring are essential.

When midazolam is used for premedication, adequate observation of the patient after administration is mandatory as interindividual sensitivity varies and symptoms of overdose may occur.

Special caution should be exercised when administering midazolam to high-risk patients:

- adults over 60 years of age
- chronically ill or debilitated patients, e.g.
- patients with chronic respiratory insufficiency
- patients with chronic renal failure, impaired hepatic function or with impaired cardiac function
- paediatric patients specially those with cardiovascular instability.

These high-risk patients require lower dosages (see section 4.2) and should be continuously monitored for early signs of alterations of vital functions.

As with any substance with CNS depressant and/or muscle-relaxant properties, particular care should be taken when administering midazolam to a patient with myasthenia gravis.

Tolerance

Some loss of efficacy has been reported when midazolam was used as long-term sedation in intensive care units (ICU).

Dependence

When midazolam is used in long-term sedation in ICU, it should be borne in mind that physical dependence on midazolam may develop. The risk of dependence increases with dose and duration of treatment; it is also greater in patients with a medical history of alcohol and/or drug abuse (see section 4.8).

Withdrawal symptoms

During prolonged treatment with midazolam in ICU, physical dependence may develop. Therefore, abrupt termination of the treatment will be accompanied by withdrawal symptoms. The following symptoms may occur: headaches, muscle pain, anxiety, tension, restlessness, confusion, irritability, rebound insomnia, mood changes, hallucinations and convulsions. Since the risk of withdrawal symptoms is greater after abrupt discontinuation of treatment, it is recommended to decrease doses gradually.

Amnesia

Midazolam causes anterograde amnesia (frequently this effect is very desirable in situations such as before and during surgical and diagnostic procedures), the duration of which is directly related to the administered dose. Prolonged amnesia can present

problems in outpatients, who are scheduled for discharge following intervention. After receiving midazolam parenterally, patients should be discharged from hospital or consulting room only if accompanied by an attendant.

Paradoxical reactions

Paradoxical reactions such as agitation, involuntary movements (including tonic/clonic convulsions and muscle tremor), hyperactivity, hostility, rage reaction, aggressiveness, paroxysmal excitement and assault, have been reported to occur with midazolam. These reactions may occur with high doses and/or when the injection is given rapidly. The highest incidence to such reactions has been reported among children and the elderly.

Altered elimination of midazolam

Midazolam elimination may be altered in patients receiving compounds that inhibit or induce CYP3A4 and the dose of midazolam may need to be adjusted accordingly (see section 4.5).

Midazolam elimination may also be delayed in patients with liver dysfunction, low cardiac output and in neonates (see section 5.2).

Preterm infants and neonates

Due to an increased risk of apnoea, extreme caution is advised when sedating preterm and former preterm non intubated patients. Careful monitoring of respiratory rate and oxygen saturation is required.

Rapid injection should be avoided in the neonatal population.

Neonates have reduced and/or immature organ function and are also vulnerable to profound and/or prolonged respiratory effects of midazolam.

Adverse haemodynamic events have been reported in paediatric patients with cardiovascular instability; rapid intravenous administration should be avoided in this population.

Paediatric patients less than 6 months

In this population, midazolam is indicated for sedation in ICU only. Paediatric patients less than 6 months of age are particularly vulnerable to airway obstruction and hypoventilation, therefore titration with small increments to clinical effect and careful respiratory rate and oxygen saturation monitoring are essential (see also section 'Preterm infants' above).

Concomitant use of alcohol / CNS depressants

The concomitant use of midazolam with alcohol or/and CNS depressants should be avoided. Such concomitant use has the potential to increase the clinical effects of midazolam possibly including severe sedation or clinically relevant respiratory depression (see section 4.5).

Medical history of alcohol or drug abuse

Midazolam as other benzodiazepines should be avoided in patients with a medical history of alcohol or drug abuse.

Discharging criteria

After receiving midazolam, patients should be discharged from hospital or consulting room only when recommended by treating physician and if accompanied by an attendant. It is recommended that the patient is accompanied when returning home after discharge.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per ampoule, i.e essentially 'sodium free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic Interactions

Midazolam is metabolised by CYP3A4. Inhibitors and inducers of CYP3A have the potential to respectively increase and decrease the plasma concentrations and, subsequently, the effects of midazolam thus requiring dose adjustments accordingly. Pharmacokinetic interactions with CYP3A4 inhibitors or inducers are more pronounced for oral as compared to i.v. midazolam, in particular since CYP3A4 also exists in the upper gastro-intestinal tract. This is because for the oral route both systemic clearance and availability will be altered while for the parenteral route only the change in the systemic clearance becomes effective. After a single dose of i.v. midazolam, the consequence on the maximal clinical effect due to CYP3A4 inhibition will be minor while the duration of effect may be prolonged. However, after prolonged dosing of midazolam, both the magnitude and duration of effect will be increased in the presence of CYP3A4 inhibition.

There are no available studies on CYP3A4 modulation on the pharmacokinetics of midazolam after rectal and intramuscular administration. It is expected that these interactions will be less pronounced for the rectal than for the oral route because the gastro-intestinal tract is by-passed whereas after i.m. administration the effects of CYP3A4 modulation should not substantially differ from those seen with i.v. midazolam.

It is therefore recommended to carefully monitor the clinical effects and vital signs during the use of midazolam, taking into account that they may be stronger and last longer after co-administration of a CYP3A4 inhibitor, be it given only once. Notably, administration of high doses or long-term infusions of midazolam to patients receiving strong CYP3A4 inhibitors, e.g. during intensive care, may result in long-lasting hypnotic effects, delayed recovery and respiratory depression, thus requiring dose adjustments.

With respect to induction, it should be considered that the inducing process needs several days to reach its maximum effect and also several days to dissipate. Contrary to a treatment of several days with an inducer, a short-term treatment is expected to result in less apparent DDI with midazolam. However, for strong inducers a relevant induction even after short-term treatment cannot be excluded.

Midazolam is not known to change the pharmacokinetics of other drugs.

*Drugs that inhibit CYP3A**Azole antifungals*

- Ketoconazole increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by 5-fold while the terminal half-life increased by about 3-fold. If parenteral midazolam is co-administered with the strong CYP3A inhibitor ketoconazole, it should be done in an intensive care unit (ICU) or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Staggered dosing and dosage adjustment should be considered, especially if more than a single i.v. dose of midazolam is administered. The same recommendation may apply also for other azole antifungals (see further), since increased sedative effects of i.v. midazolam, although lesser, are reported.
- Voriconazole increased the exposure of intravenous midazolam by 3-fold whereas its elimination half-life increased by about 3-fold.
- Fluconazole and itraconazole both increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by 2 – 3-fold associated with an increase in terminal half-life by 2.4-fold for itraconazole and 1.5-fold for fluconazole, respectively.
- Posaconazole increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 2-fold.
- It should be kept in mind that if midazolam is given orally, its exposure will drastically be higher than the above-mentioned ones, notably with ketoconazole, itraconazole, voriconazole.

Midazolam ampoules are not indicated for oral administration.

Macrolide antibiotics

- Erythromycin resulted in an increase in the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 1.6 – 2-fold associated with an increase of the terminal half-life of midazolam by 1.5 – 1.8-fold.
- Clarithromycin increased the plasma concentrations of midazolam by up to 2.5-fold associated with an increase in terminal half-life by 1.5 – 2-fold.

Additional information from oral midazolam

- Roxithromycin: While no information on roxithromycin with i.v. midazolam is available, the mild effect on the terminal half-life of oral midazolam tablet, increasing by 30%, indicates that the effects of roxithromycin on intravenous midazolam may be minor.

HIV Protease inhibitors

- Saquinavir and other HIV protease inhibitors: Co-administration with protease inhibitors may cause a large increase in the concentration of midazolam. Upon co-administration with ritonavir-boosted lopinavir, the plasma concentrations of intravenous midazolam increased by 5.4-fold, associated with a similar increase in terminal half-life. If parenteral midazolam is coadministered with HIV protease inhibitors, treatment setting should follow the description in the above section for azole antifungals, ketoconazole.

Additional information from oral midazolam

Based on data for other CYP3A4 inhibitors, plasma concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when midazolam is given orally. Therefore protease inhibitors should not be co-administered with orally administered midazolam.

Calcium-channel blockers

- Diltiazem: A single dose of diltiazem increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 25% and the terminal half-life was prolonged by 43%.

Additional information from oral midazolam

- Verapamil / diltiazem increased the plasma concentrations of oral midazolam by 3- and 4-fold, respectively. The terminal- half-life of midazolam was increased by 41% and 49% respectively.

Various drugs/Herbs

- Atorvastatin showed a 1.4-fold increase in plasma concentrations of i.v. midazolam compared to control group.

Additional information from oral midazolam

- Nefazodone increased the plasma concentrations of oral midazolam by 4.6-fold with an increase of its terminal half-life by 1.6-fold.
- Aprepitant dose dependently increased the plasma concentrations of oral midazolam by 3.3-fold after 80 mg/day associated with an increase in terminal half-life by ca. 2-fold.

Drugs that induce CYP3A

- Rifampicin decreased the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 60% after 7 days of rifampicin 600mg o.d. The terminal half-life decreased by about 50-60%.

Additional information from oral midazolam

- Rifampicin decreased the plasma concentrations of oral midazolam by 96% in healthy subjects and its psychomotor effects were almost totally lost.
- Carbamazepine / phenytoin: Repeat dosages of carbamazepine or phenytoin resulted in a decrease in plasma concentrations of oral midazolam by up to 90% and a shortening of the terminal half-life by 60%.

- Efavirenz: The 5-fold increase in the ratio of the CYP3A4 generated metabolite α -hydroxymidazolam to midazolam confirms its CYP3A4-inducing effect.

Herbs and food

- St John's Wort decreased plasma concentrations of midazolam by about 20 - 40 % associated with a decrease in terminal half-life of about 15 - 17%. Depending on the specific St John's Wort extract, the CYP3A4-inducing effect may vary.

Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions (DDI)

The co-administration of midazolam with other sedative/hypnotic agents and CNS depressants, including alcohol, is likely to result in enhanced sedation and respiratory depression.

Examples include opiate derivatives (be they used as analgesics, antitussives or substitutive treatments), antipsychotics, other benzodiazepines used as anxiolytics or hypnotics, barbiturates, propofol, ketamine, etomidate; sedative antidepressants, non recent H1-antihistamines and centrally acting antihypertensive drugs.

Alcohol may markedly enhance the sedative effect of midazolam. Alcohol intake should be strongly avoided in case of midazolam administration (see section 4.4).

Midazolam decreases the minimum alveolar concentration (MAC) of inhalational anaesthetics.

4.6 Pregnancy and lactation

Insufficient data are available on midazolam to assess its safety during pregnancy. Animal studies do not indicate a teratogenic effect, but foetotoxicity was observed as with other benzodiazepines. No data on exposed pregnancies are available for the first two trimesters of pregnancy.

The administration of high doses of midazolam in the last trimester of pregnancy, during labour or when used as an induction agent of anaesthesia for caesarean section has been reported to produce maternal or foetal adverse effects (inhalation risk in mother, irregularities in the foetal heart rate, hypotonia, poor sucking, hypothermia and respiratory depression in the neonate).

Moreover, infants born from mothers who received benzodiazepines chronically during the latter stage of pregnancy may have developed physical dependence and may be at some risk of developing withdrawal symptoms in the postnatal period.

Consequently, midazolam may be used during pregnancy if clearly necessary but it is preferable to avoid using it for caesarean.

The risk for neonate should be taken into account in case of administration of midazolam for any surgery near the term.

Midazolam passes in low quantities into breast milk. Nursing mothers should be advised to discontinue breast-feeding for 24 hours following administration of midazolam.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sedation, amnesia, impaired attention and impaired muscular function may adversely affect the ability to drive or use machines. Prior to receiving midazolam, the patient should be warned not to drive a vehicle or operate a machine until completely recovered. The physician should decide when these activities may be resumed. It is recommended that the patient is accompanied when returning home after discharge.

4.8 Undesirable effects

The following undesirable effects have been reported (frequency not known, cannot be estimated from the available data) to occur when midazolam is injected:

Frequency categories are as follows:

Very common: $\geq 1/10$;

Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$;

Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

<i>Immune System Disorders</i>	
frequency not known	Hypersensitivity, anaphylactic shock
<i>Psychiatric Disorders</i>	
frequency not known	Confusional state, euphoric mood, hallucinations

	Agitation*, hostility*, rage*, aggressiveness*, excitement* Physical drug dependence and withdrawal syndrome
<i>Nervous System Disorders</i>	
frequency not known	Involuntary movements (including tonic/clonic movements and muscle tremor)*, hyperactivity* Sedation (prolonged and postoperative), alertness decreased, somnolence, headache, dizziness, ataxia, anterograde amnesia**, the duration of which is directly related to the administered dose Convulsions have been reported in premature infants and neonates Drug withdrawal convulsions
<i>Cardiac Disorders</i>	
frequency not known	Cardiac arrest, bradycardia
<i>Vascular Disorders</i>	
frequency not known	Hypotension, vasodilation, thrombophlebitis, thrombosis
<i>Respiratory Disorders</i>	
frequency not known	Respiratory depression, apnoea, respiratory arrest, dyspnea, laryngospasm, hiccups
<i>Gastrointestinal Disorders</i>	
frequency not known	Nausea, vomiting, constipation, dry mouth
<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>	
frequency not known	Rash, urticaria, pruritus
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>	
frequency not known	Fatigue, injection site erythema, injection site pain
<i>Injury, Poisoning and Procedural Complications</i>	
frequency not known	Falls, fractures***
<i>Social Circumstances</i>	
frequency not known	Assault*

*Such paradoxical drug reactions have been reported, particularly among children and the elderly (see section 4.4)

**Anterograde amnesia may still be present at the end of the procedure and in few cases prolonged amnesia has been reported (see section 4.4).

***There have been reports of falls and fractures in benzodiazepine users. The risk is increased in those taking concomitant sedatives (including alcoholic beverages) and in the elderly.

Dependence: Use of midazolam - even in therapeutic doses - may lead to the development of physical dependence. After prolonged i.v. administration, discontinuation, especially abrupt discontinuation of the product, may be accompanied by withdrawal symptoms including withdrawal convulsions (see section 4.4).

Severe cardiorespiratory adverse events have occurred. Life-threatening incidents are more likely to occur in adults over 60 years of age and those with pre-existing respiratory insufficiency or impaired cardiac function, particularly when the injection is given too rapidly or when a high dosage is administered (see section 4.4).

4.9 Overdose

Symptoms

Like other benzodiazepines, midazolam commonly causes drowsiness, ataxia, dysarthria and nystagmus. Overdose of midazolam is seldom life-threatening if the drug is taken alone, but may lead to areflexia, apnoea, hypotension, cardiorespiratory depression and in rare cases to coma. Coma, if it occurs, usually lasts a few hours but it may be more protracted and cyclical, particularly in elderly patients. Benzodiazepine respiratory depressant effects are more serious in patients with respiratory disease.

Benzodiazepines increase the effects of other central nervous system depressants, including alcohol.

Treatment

Monitor the patient's vital signs and institute supportive measures as indicated by the patient's clinical state. In particular, patients may require symptomatic treatment for cardiorespiratory effects or central nervous system effects.

If taken orally further absorption should be prevented using an appropriate method e.g. treatment within 1-2 hours with activated charcoal. If activated charcoal is used airway protection is imperative for drowsy patients. In case of mixed ingestion gastric lavage may be considered, however not as a routine measure.

If CNS depression is severe consider the use of flumazenil, a benzodiazepine antagonist. This should only be administered under closely monitored conditions. It has a short half-life (about an hour), therefore patients administered flumazenil will require monitoring after its effects have worn off. Flumazenil is to be used with extreme caution in the presence of drugs that reduce seizure threshold (e.g. tricyclic antidepressants). Refer to the prescribing information for flumazenil, for further information on the correct use of this drug.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:

Hypnotics and sedatives (benzodiazepine derivatives), ATC code: N05CD08.

Midazolam is a derivative of the imidazobenzodiazepine group. The free base is a lipophilic substance with low solubility in water.

The basic nitrogen in position 2 of the imidazobenzodiazepine ring system enables the active ingredient of midazolam to form water-soluble salts with acids. These produce a stable and well tolerated injection solution.

The pharmacological action of midazolam is characterised by short duration because of rapid metabolic transformation. Midazolam has a sedative and sleep-inducing effect of pronounced intensity. It also exerts an anxiolytic, an anticonvulsant and a muscle-relaxant effect.

After i.m. or i.v. administration anterograde amnesia of short duration occurs (the patient does not remember events that occurred during the maximal activity of the compound).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption after i.m. injection

Absorption of midazolam from the muscle tissue is rapid and complete. Maximum plasma concentrations are reached within 30 minutes. The absolute bioavailability after i.m. injection is over 90%.

Absorption after rectal administration

After rectal administration midazolam is absorbed quickly. Maximum plasma concentration is reached in about 30 minutes. The absolute bioavailability is about 50%.

Distribution

When midazolam is injected i.v., the plasma concentration-time curve shows one or two distinct phases of distribution. The volume of distribution at steady state is 0.7 - 1.2 l/kg. 96 - 98% of midazolam is bound to plasma proteins. The major fraction of plasma protein binding is due to albumin. There is a slow and insignificant passage of midazolam into the cerebrospinal fluid. In humans, midazolam has been shown to cross the placenta slowly and to enter foetal circulation. Small quantities of midazolam are found in human milk.

Metabolism

Midazolam is almost entirely eliminated by biotransformation. The fraction of the dose extracted by the liver has been estimated to be 30 - 60%. Midazolam is hydroxylated by the cytochrome P4503A4 isozyme and the major urinary and plasma metabolite is alpha-hydroxymidazolam. Plasma concentrations of alpha-hydroxymidazolam are 12% of those of the parent compound. Alpha-

hydroxymidazolam is pharmacologically active, but contributes only minimally (about 10%) to the effects of intravenous midazolam.

Elimination

In healthy volunteers, the elimination half-life of midazolam is between 1.5 - 2.5 hours. Plasma clearance is in the range of 300 - 500ml/min. Midazolam is excreted mainly by renal route (60 - 80% of the injected dose) and recovered as glucuroconjugated alpha-hydroxymidazolam. Less than 1% of the dose is recovered in urine as unchanged drug. The elimination half-life of alpha-hydroxy-midazolam is shorter than 1 hour. When midazolam is given by i.v. infusion, its elimination kinetics do not differ from those following bolus injection.

Pharmacokinetics in special populations

Elderly

In adults over 60 years of age, the elimination half-life may be prolonged up to four times.

Children

The rate of rectal absorption in children is similar to that in adults but the bioavailability is lower (5 - 18%). The elimination half-life after i.v. and rectal administration is shorter in children 3 - 10 years old (1 - 1.5 hours) as compared with that in adults. The difference is consistent with an increased metabolic clearance in children.

Neonates

In neonates the elimination half-life is on average 6 - 12 hours, probably due to liver immaturity and the clearance is reduced (see section 4.4).

Obese

The mean half-life is greater in obese than in non-obese patients (5.9 vs 2.3 hours). This is due to an increase of approximately 50% in the volume of distribution corrected for total body weight. The clearance is not significantly different in obese and non-obese patients.

Patients with hepatic impairment

The elimination half-life in cirrhotic patients may be longer and the clearance smaller as compared to those in healthy volunteers (see section 4.4).

Patients with renal impairment

The elimination half-life in patients with chronic renal failure is similar to that in healthy volunteers.

Critically ill patients

The elimination half-life of midazolam is prolonged up to six times in the critically ill.

Patients with cardiac insufficiency

The elimination half-life is longer in patients with congestive heart failure compared with that in healthy subjects (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

There are no preclinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injection.

6.2 Incompatibilities

Admixture with Hartmann's solution is not recommended, as the potency of midazolam decreases.

6.3 Shelf life

60 months.

6.4 Special precautions for storage

Keep ampoules in the outer carton.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass 2ml ampoules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Hypnovel ampoule solution is stable, both physically and chemically, for up to 24 hours at room temperature when mixed with 500ml infusion fluids containing Dextrose 4% with Sodium Chloride 0.18%, Dextrose 5% or Sodium Chloride 0.9%.

There is no evidence of the adsorption of midazolam onto the plastic of infusion apparatus or syringes.

7. Marketing authorisation holder

Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom.

8. Marketing authorisation number(s)

PL 00031/0126

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

8 December 1982/22 April 1998

10. Date of revision of the text

30Th January 2014.

Hypnovel is a registered trade mark.

別紙 2 ドイツの添付文書の翻訳と原文

添付文書

ドルミカム注射液

1. 医薬品の販売名

ドルミカム® 5 mg/1 ml

ドルミカム® 15 mg/3 ml

ドルミカム® 50 mg/10 ml

ドルミカム® V 5 mg/5 ml

注射液

2. 成分及び組成

ドルミカム 5 mg/5 ml :

1 ml 中にミダゾラム(ミダゾラム塩酸塩として)1 mg を含有する。

5 ml 管にミダゾラム 5 mg を含有する。

ドルミカム 5 mg/1 ml :

1 ml 中にミダゾラム(ミダゾラム塩酸塩として)5 mg を含有する。

1 ml 管にミダゾラム 5 mg を含有する。

3 ml 管にミダゾラム 15 mg を含有する。

10 ml 管にミダゾラム 50 mg を含有する。

本剤に含まれるナトリウムは1管あたり1 mmol (23 mg)未満であるため、ほぼ「ナトリウムフリー」である。その他の添加物についての記載は6.1項参照。

3. 剤形

注射液、持続静脈内投与用溶液、又は直腸内投与用溶液。

無色透明の液体。

4. 臨床データ

4.1 効能・効果

ドルミカムは作用時間の短い睡眠導入剤で、適応は以下の通りである：

成人：

- ・局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療を目的とする手術の前及び最中の鎮痛鎮静。
- ・麻酔
 - 麻酔前投薬

- 麻酔導入
- 併用麻酔の鎮静剤
- ・ 集中治療における鎮静

小児：

- ・ 局所麻酔併用の有無を問わず、診断又は治療を目的とする手術の前及び最中の鎮痛鎮静。
- ・ 麻酔
 - 麻酔前投薬
- ・ 集中治療における鎮静

4.2 用量・用法

標準用量

ミダゾラムは強力な鎮静剤であるため、少量ずつ漸増し、緩徐に投与することが求められる。用量漸増相で、臨床上の必要性、全身状態、患者の年齢及び併用薬に応じた望ましい鎮静レベルを達成することが強く推奨される。60 歳以上の患者、全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者及び小児では、個々の患者の危険因子を考慮しながら慎重に用量を決定すること。下表に標準用量を記載している。表の続きにさらに詳述している。

鎮痛鎮静に使用する際の用量

診断又は治療目的の手術前の鎮痛鎮静には、ミダゾラムは静脈内投与する。急速投与又はボーラス投与を除き、用量は個々の患者に合わせて調節し、少量ずつ漸増する。患者の全身状態及び投与方法(例：投与速度、投与量)に基づき、鎮静の開始には個人差がある。必要に応じて追加投与する。効果は投与後 2 分程度で現れ、約 5～10 分後に最大効果に達する。

適応	60 歳未満の成人	60 歳以上の成人/全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者	小児
鎮痛鎮静	静脈内投与 初回投与量：2～2.5 mg 漸増量：1 mg 総量：3.5～7.5 mg	静脈内投与 初回投与量：0.5～1 mg 漸増量：0.5～1 mg 総量：3.5 mg 未満	生後 6 カ月～5 歳の患者の 静脈内投与 初回投与量：0.05～0.1 mg/kg 総量：6 mg 未満 6 歳～12 歳の患者の静脈内投与 初回投与量：0.025～0.05 mg/kg 総量：10 mg 未満 生後 6 カ月以上の 直腸内投与 0.3～0.5 mg/kg 1 歳～15 歳の筋肉内投与 0.05～0.15 mg/kg
麻酔前投薬	静脈内投与 1～2 mg を反復投与 筋肉内投与 0.07～0.1 mg/kg	静脈内投与 初回投与量：0.5 mg 必要に応じて少量ずつ漸増 筋肉内投与 0.025～0.05 mg/kg	生後 6 カ月以上の 直腸内投与 0.3～0.5 mg/kg 1 歳～15 歳の筋肉内投与 0.08～0.2 mg/kg
麻酔導入	静脈内投与 0.15～0.2 mg/kg(前投薬なしでは 0.3～0.35 mg)	静脈内投与 0.05～0.15 mg/kg(前投薬なしでは 0.15～0.3 mg)	
併用麻酔の鎮静剤	静脈内投与 0.03～0.1 mg/kg で間欠投与、又は 0.03～0.1 mg/kg/h で持続投与	静脈内投与 60 歳未満の成人よりも低用量での投与を推奨	
集中治療における鎮静	静脈内投与 投与量： 0.03～0.3 mg/kg を 1～2.5 mg ずつ段階的に投与 維持量： 0.03～0.2 mg/kg/h		在胎 32 週未満の新生児の 静脈内投与 0.03 mg/kg/h 在胎 32 週以上の新生児及び生後 6 カ月未満の小児の 静脈内投与 0.06 mg/kg/h 生後 6 カ月以上の小児の 静脈内投与 投与量：0.05～0.2 mg/kg 維持量：0.06～0.12 mg/kg/h

成人

ミダゾラムの静脈内投与は、投与速度約 1 mg/30 秒で緩除に行うこと。60 歳未満の成人には 2～2.5 mg を初回投与量とし、手術開始の 5～10 分前に投与する。必要に応じて、1 mg ずつ追加投与する。初回投与及び追加投与の総量は通常、平均 3.5～7.5 mg である。通常は、総量として 5 mg を超える高用量が必要となることはない。60 歳以上の患者及び全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者では、初回投与量を 0.5～1.0 mg とし、手術開

始の 5～10 分前に投与する。必要に応じて、0.5～1 mg ずつ追加投与する。このような患者では、最大効果の到達が遅延する可能性があるため、追加投与は緩除かつ慎重に行うこと。通常は、総量として 3.5 mg を超える用量が必要となることはない。

小児

静脈内投与：臨床的に望ましい効果が現れるまで緩除に増量すること。ミダゾラムの初回量は 2～3 分間かけて投与しなければならない。2～5 分待機した後、十分な鎮静効果が得られているか否かを評価し、手術を開始するか又は追加投与を行う。さらに鎮静させる必要があれば、望ましい鎮静レベルに達するまで少量ずつ増量する。乳児及び 5 歳未満の小児の場合、体重 1 kg あたりの投与量としては年長の小児よりもかなり高用量が必要になる場合がある。

- ・ 6 カ月未満の小児：6 カ月未満の小児では特に気道閉塞及び低換気を発現しやすい。したがって、6 カ月未満の小児に鎮痛鎮静のために使用することは推奨されない。
- ・ 6 カ月以上、5 歳未満の小児：初回投与量 0.05～0.1 mg/kg。目標鎮静レベルに到達するには、総量として 0.6 mg/kg まで必要になる可能性があるが、初回及び追加投与の総量が 6 mg を超えてはならない。より高用量では持続的鎮静により、低換気が発現する危険性がある。
- ・ 6～12 歳の小児：初回投与量 0.025～0.05 mg/kg。総量として 0.4 mg/kg まで、最大 10 mg まで必要になる可能性がある。より高用量では持続的鎮静により、低換気が発現する危険性がある。
- ・ 12～16 歳の小児：成人と同じ用量。

直腸内投与：総量は通常 0.3～0.5 mg/kg である。本剤を直腸内投与する際には、注射器の端にプラスチック製アプリケータを固定して行う。投与容量が少なすぎる場合は水を加えて 10 ml にする。総量を一度に投与し、直腸への複数回投与は避けること。6 カ月未満の小児への使用は、使用経験が不足しているため推奨されない。

筋肉内投与：投与量は 0.05～0.15 mg/kg である。総量は通常 10.0 mg 以下である。この用法は例外的な症例にのみ選択すること。筋肉内投与は患者に苦痛を与えるため、直腸内投与を優先させる。

体重 15 kg 未満の小児では、ミダゾラム溶液の濃度は 1 mg/ml を超えてはならない。濃度が高い場合は 1 mg/ml に希釈すること。

麻酔前投薬における用量

手術直前にミダゾラムを前投薬することにより、鎮静(眠気又は無感覚の誘発及び不安解

消)及び術前の記憶力低下をきたす。ミダゾラムは抗コリン薬と併用可能である。この場合、ミダゾラムは静脈内又は筋肉内(大きな筋肉に麻酔導入の 20～60 分前に投与)に投与する。また、小児では直腸内投与(下記参照)を優先する。感受性には個人差があり、過量投与の症状が現れるおそれがあるため、前投薬後は患者を嚴重かつ持続的に観察しなければならない。

成人

術前の鎮静及び術前の出来事を記憶する能力を低下させるには、60 歳未満の体力的に安定している成人(ASA I/II)では、用量 1～2 mg を必要に応じて静脈内に反復投与するか、又は 0.07～0.1 mg/kg の筋肉内投与が推奨される。60 歳以上の成人ならびに全身状態が低下しているか又は慢性疾患のある患者では、用量を減じ、個々に調節すること。静脈内投与の推奨初回投与量は 0.5 mg で、必要に応じて徐々に増量する。筋肉内投与の推奨用量は 0.025～0.05 mg/kg である。麻酔薬と併用する場合は、ミダゾラムを減量しなければならない。用量は通常 2～3 mg である。

小児

新生児及び6 カ月未満の小児：

6 カ月未満の小児への使用は、使用経験が不足しているため推奨されない。

6 カ月以上の小児

直腸内投与：ミダゾラムの総量は、通常 0.3～0.5 mg/kg であり、麻酔導入の 15～30 分前に投与する。本剤を直腸内投与する際には、注射器の端にプラスチック製アプリケータを固定して行う。投与容量が少なすぎる場合は、水を加えて 10ml にする。

筋肉内投与：筋肉内投与は患者に苦痛を与えるため、例外的な場合にのみ選択し、直腸内投与を優先すべきである。しかし、0.08～0.2 mg/kg の用量範囲で筋肉内投与した場合、安全かつ有効であることが立証されている。1 歳～15 歳の小児では、体重 kg あたり用量は成人より高用量が必要である。

体重 15 kg 未満の小児では、ミダゾラム溶液の濃度は 1 mg/ml を超えてはならない。濃度が高い場合は 1 mg/ml に希釈すること。

麻酔導入

成人

ミダゾラムを他の麻酔薬の前に麻酔導入に使用する場合、反応には著しい個人差がある。

患者の年齢及び臨床状態に基づいて、目標の効果が得られるまで増量していかなければならない。ミダゾラムによる麻酔を他の静脈内又は吸入麻酔薬の前又は同時に導入する場合、個々の薬剤の初回投与量を大幅に減量する必要がある、症例によっては個々の薬剤の通常の初回量の 25% まで減量しなければならない。目標麻酔レベルに到達するまで段階的に増量していくこと。麻酔導入に必要な投与量を静脈内に少量ずつ段階的に投与すること。その際、最大 5 mg を 20～30 秒かけて、2 分間隔で注射する。

- ・前投薬を受けた 60 歳未満の成人では、通常 0.15～0.2 mg/kg の静脈内投与で充分である。
- ・前投薬を受けていない 60 歳未満の成人では、より高用量になる可能性がある(0.3～0.35 mg/kg を静脈内投与)。麻酔導入の完了に必要であれば、1 回につき初回投与量の約 25% を追加投与する。あるいは、吸入麻酔薬を用いて麻酔導入を完了させる。反応がない場合、麻酔導入の用量として 0.6 mg/kg まで可能であるが、このような高用量では覚醒が遅延するおそれがある。
- ・60 歳以上の成人で前投薬のある場合および全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者では、用量を大幅に減じる必要がある。たとえば、0.05～0.15 mg/kg まで減量し、20～30 秒かけて静脈内投与する。その際、効果が発現するまで 2 分かかる可能性がある。
- ・前投薬を受けていない 60 歳以上の成人では、通常、より高用量が必要である。推奨初回量は 0.15～0.3 mg/kg である。前投薬を受けておらず、重度の全身性疾患があるか又はその他の衰弱状態にある患者では、導入に必要なミダゾラムの用量は通常少なくなる。この場合の初回投与量は通常 0.15～0.25 mg/kg で充分である。

併用麻酔の鎮静剤

成人

ミダゾラムを併用麻酔の鎮静剤として用いる場合、少量を間欠的に静脈内投与(用量範囲 0.03～0.1 mg/kg)するか、又は静脈内に持続注入(用量範囲 0.03～0.1 mg/kg/h)し、通常は鎮痛剤と併用する。投与量及び投与間隔は個々の患者の反応に従う。

60 歳以上の成人及び全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者では、維持量を減じる必要がある。

集中治療における鎮静

臨床上の必要性ならびに患者の全身状態、年齢及び併用薬に基づいて、ミダゾラムの用量を段階的に漸増しながら、持続注入又は間欠的ボーラス投与によって目標鎮静レベルを達成する(4.5 項参照)。

成人

静脈内ボーラス投与：0.03～0.3 mg/kg を緩徐に段階的に投与する。1 回 1～2.5 mg を 20～30 秒かけて、2 分間隔で注射する。血液量減少、血管収縮又は低体温のある患者には、

ボーラス投与は減量して行うか、ボーラス投与はしないこと。他の強力な鎮痛薬をミダゾラムと併用する場合は、併用する鎮痛薬を先に投与し、併用薬によって生じた鎮静効果に、ミダゾラムの鎮静作用を追加すること。

静脈内維持量：用量範囲は 0.03～0.2 mg/kg/h である。血液量減少、血管収縮又は低体温のある患者では維持量を減量すること。鎮静レベルを定期的に判定すること。鎮静期間が長期に及ぶと、習慣性が生じ、場合によっては増量する必要がある。

新生児及び6 カ月未満の小児

ミダゾラムは静脈内持続注入で投与し、その際の初回量は在胎 32 週未満の新生児では 0.03 mg/kg/h(0.5 μg/kg/分)、在胎 32 週以上の新生児及び 6 カ月未満の小児では 0.06 mg/kg/h(1 μg/kg/分)とする。

低出生体重児、新生児及び 6 カ月未満の小児では静脈内ボーラス投与は推奨されない。治療的血漿中濃度を達成するには、最初の 1 時間の注入速度を上げることを優先すべきである。注入速度を——特に 24 時間経過後は——厳密かつ慎重に再検討し、最小有効量で投与することにより薬物蓄積の可能性を減じるようにする。

呼吸数及び酸素飽和度を慎重に監視すること。

6 カ月以上の小児

挿管し人工呼吸を行っている小児では、目標の臨床効果が得られるまで、0.05 ～0.2 mg/kg のボーラス静脈内投与を少なくとも 2～3 分以上かけて緩除に行う。ミダゾラムは静脈内に急速投与してはならない。ボーラス投与に続いて、0.06～0.12 mg/kg/h(1～2 μg/kg/分)で静脈内に持続注入する。投与速度は必要に応じて増減する(通常、増減の範囲は 25%)。また、効果の増強又は望ましい効果を維持するために、ミダゾラムを静脈内に追加投与することも可能である。

循環が衰弱している患者にミダゾラムの持続注入を導入する場合、通常のボーラス投与量をごく少量ずつ投与していき、低血圧などの血行動態の変化を監視すること。こうした患者はミダゾラムの呼吸抑制作用の影響を受けやすく、呼吸数及び酸素飽和度を慎重に監視する必要がある。

低出生体重児、新生児及び体重 15 kg 未満の小児では、ミダゾラム溶液の濃度は 1 mg/ml を超えてはならない。濃度が高い場合は 1 mg/ml に希釈すること。

高リスク集団への使用

腎不全

腎不全患者(クレアチニンクリアランスが 10 ml/分未満)における静脈内単回投与後の遊離ミダゾラムの薬物動態は、健康な被験者と同等である。しかし、集中治療中の患者に比

較的長期間投与した後では、腎不全のある患者群における鎮静効果の平均持続時間は、ほぼ確実に α -ヒドロキシミダゾラムグルクロニドの蓄積により、顕著に延長している。

より重度の腎不全患者(クレアチニンクリアランスが 30 ml/分未満)の麻酔導入にミダゾラムを使用したデータはない。

肝不全

肝不全は終末相半減期の延長により、静脈内投与ミダゾラムのクリアランスを低下させる。そのため、臨床効果がより強かつ長く持続する可能性がある。ミダゾラムを減量する必要がある可能性があるため、バイタルサインを監視すること(4.4 項参照)。

小児

上記及び 4.4 項参照。

4.3 禁忌

ベンゾジアゼピン又は本剤のその他の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

重度の呼吸不全又は急性呼吸抑制のある患者の鎮痛鎮静。

4.4 警告及び使用上の注意

ミダゾラムは経験のある医師でなければ投与してはならない。また、呼吸機能及び循環機能を監視及び支援できる設備が整った施設で、特に、呼吸及び心臓蘇生を含む予想される有害事象の認識と処置の訓練を積んだ医師でなければ投与してはならない。心呼吸器の重度の副作用、特に、呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止及び/又は心停止が報告されている。このような生命にかかわる事象の発現率は、投与速度が速すぎたか、又は高用量を投与した場合に高くなる(4.8 項参照)。呼吸機能が低下している患者に鎮痛鎮静薬として使用する際は特に注意が必要である。

生後 6 カ月未満の小児は特に気道閉塞及び低換気に陥りやすい。したがって、このような症例では、臨床効果が現れるまでごく少量ずつ段階的に漸増投与し、呼吸数及び酸素飽和度を慎重に監視することが不可欠である。

前投薬にミダゾラムを使用する場合は、感受性に著しい個人差があり、過量投与の症状が現れるおそれがあるため、投与後は患者を適切な観察下に置かなければならない。

ミダゾラムの投与にあたり、特に注意を払わなければならないリスク患者を以下に示す：
—60 歳以上の患者
—全身状態が低下しているか慢性疾患のある患者。たとえば、

- 慢性呼吸不全のある患者
- 慢性腎不全、肝機能障害、又は心不全のある患者
- 小児、特に循環衰弱のある小児

これらの高リスク患者では投与量を減じなければならない(4.2 項参照)。さらに、生体機能の変化の初期徴候を継続的に監視する必要がある。

すべての中枢神経系抑制剤及び/又は筋弛緩剤と同じく、重症筋無力症患者にミダゾラムを投与しなければならないときは、特に注意を払うこと。

習慣性

ミダゾラムを集中治療における長期鎮静に使用した場合、効果がある程度低下することが報告されている。

依存性

ミダゾラムを集中治療における長期鎮静に使用した場合、ミダゾラムに対する身体的依存が生じる可能性を考慮に入れておくこと。依存性が生じるリスクは、用量と使用期間に伴って増加する。さらに、アルコール及び/又は薬物の乱用の既往歴のある患者では増加する(4.8 項参照)。

離脱症状

集中治療においてミダゾラムを長期間投与した場合、身体的依存が生じる可能性がある。したがって、急激に投与を中止すると離脱症状を招き、次のような症状が現れるおそれがある：頭痛、筋肉痛、不安、緊張、不穏、錯乱、易刺激性、リバウンド不眠症、気分動揺、幻覚及び痙攣。急激に投与を中止すると離脱症状が生じる危険性が高くなるため、投与を中止する場合は徐々に減量することが推奨される。

健忘

ミダゾラムは前向性健忘を引き起こす(手術及び診断のための手術前及び最中などでは、健忘はむしろ望ましいことが多い)。その持続時間は投与量に正比例する。手術後にすぐに退院する外来患者では、健忘の持続は支障をきたしかねない。したがって、ミダゾラムを非経口投与した患者は付き添いがなければ退院させるべきではない。

逆説反応

たとえば、激越、不随意運動(強直性/間代性痙攣及び筋振戦を含む)、多動、敵意、激しい怒り、攻撃性、突発性興奮及び暴力といった逆説反応がミダゾラムで報告されている。

こうした反応は高用量及び/又は急速投与で現れるおそれがある。これらの反応の発現率は小児及び高齢者で最も高いことが報告されている。

ミダゾラムの排泄の変化

CYP3A4 を阻害又は誘導する医薬品を投与している患者では、ミダゾラムの排泄に変化が生じることがあり、ミダゾラムの投与量の調節が必要になる場合がある(4.5 項を参照)。

ミダゾラムの排泄は肝機能障害、心拍出量低下のある患者及び新生児では大幅に遅延する可能性がある(5.2 項参照)。

低出生体重児及び新生児

無呼吸のリスクが高まるため、低出生体重児又は低出生体重児だった患者を挿管なしに鎮静させなければならない場合は格別の注意を払うこと。こうした症例では呼吸数及び酸素飽和度を慎重に監視する必要がある。

新生児に急速投与は避けること。

新生児の臓器機能は未発達で制限がある上に、ミダゾラムの気道に対する明白かつ持続する作用の影響を受けやすい。

心血管が衰弱している小児に血行動態の副作用が認められている。こうした患者群では、急速静脈内投与は避けること。

生後6カ月未満の小児：

この年齢群では、ミダゾラムの適応は集中治療における鎮静のみである。

6 カ月未満の小児は特に気道閉塞及び低換気に陥りやすい。したがって、臨床効果が得られるまで少量ずつ段階的に漸増投与し、呼吸数及び酸素飽和度を慎重に監視する必要がある(上述の「低出生体重児」の項も参照)。

アルコール又は中枢神経抑制剤との併用：

ミダゾラムはアルコール及び/又は中枢神経抑制剤との併用を避けること。このような併用はミダゾラムの臨床効果を増強し、場合によっては、過度の鎮静又は臨床に関連する呼吸抑制を引き起こすおそれがある(4.5 項参照)。

アルコール又は薬物依存の既往歴：

ミダゾラムは他のベンゾジアゼピンと同じく、アルコール又は薬物依存の既往歴のある患者への使用は避けること。

退院の基準

ミダゾラムを投与した患者は、治療担当医師の許可及び介護者の付き添いがなければ退

院させてはならない。退院後は介護者が自宅まで付き添うように忠告する。

本剤のナトリウム含有量は1管中1 mmol(23 mg)未満であるため、ほぼ「ナトリウムフリー」である。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態学的相互作用

ミダゾラムはCYP3A4によって分解される。

CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は血漿中濃度を上昇もしくは低下させることから、ミダゾラムの投与量を調節する必要がある。

特にCYP3A4が上部消化管にも存在するため、ミダゾラムとCYP3A4阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用は経口投与の方が静脈内投与より顕著である。その理由是非経口投与では全身クリアランスのみが影響を受けるが、経口投与では全身クリアランスのみならず、アベイラビリティも変化するからである。

ミダゾラムの静脈内単回投与後では、最大臨床効果に対するCYP3A4阻害の影響は小さいが、効果持続時間は延長する可能性がある。しかし、ミダゾラム長期使用後では、CYP3A4阻害によって効果の程度も持続時間も増大する。

直腸内投与及び筋肉内投与後のミダゾラムの薬物動態に及ぼすCYP3A4の影響に関する試験はない。直腸内投与では消化管を通らないため、相互作用は経口投与よりも小さいと思われる。筋肉内投与では、CYP3A4変化による影響は静脈内投与で認められた影響とさほど大きな違いはないと思われる。

したがって、ミダゾラム投与中は、臨床効果及びバイタルサインを慎重に監視することが推奨される。その際には、CYP3A4阻害剤を1回併用した場合でも臨床効果が増強及び延長する可能性があることを考慮しなければならない。たとえば、集中治療において強いCYP3A4阻害剤による治療を受けた患者では、ミダゾラムの高用量又は持続投与は、催眠効果の長時間持続、回復の遅延及び呼吸抑制を招くおそれがあるため、用量調節が必要になることを考慮に入れておかなければならない。

CYP3A4誘導剤を投与する場合、誘導作用が最大になるには数日必要であり、さらに誘導作用の消失にも数日かかることを考慮する。誘導剤の短期投与では、ミダゾラムとの相互作用は長期投与ほど顕著ではないと予想される。しかし、強力な誘導剤では、短期の治療であっても、明らかな誘導作用を除外できない。

知られている限り、ミダゾラムは他の医薬品の薬物動態を変化させない。

CYP3A4を阻害する医薬品

アゾール系抗真菌剤

- ・ケトコナゾールは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を 5 倍上昇させ、終末半減期を約 3 倍延長させる。ミダゾラムを強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールと併用して非経口投与する場合は、患者を厳密に観察でき、呼吸抑制及び/又は鎮静時間延長が生じた場合に適切な治療ができる集中治療室又は同等の設備で行うこと。特にミダゾラムを静脈内に複数回投与する場合は、投与時間をずらすことや投与量の調節を検討する。他のアゾール系抗真菌剤でも、程度は比較的小さいが、静脈内投与ミダゾラムの鎮静作用の増強が報告されているため、同じ措置が推奨される(下記参照)。
- ・ボリコナゾールは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を 3 倍上昇させ、排出半減期を約 3 倍延長させる。
- ・フルコナゾール及びイトラコナゾールは、静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を 2～3 倍に上昇させ、終末半減期を 2.4 倍(イトラコナゾール)ないしは 1.5 倍(フルコナゾール)に延長させる。
- ・ポサコナゾールは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を約 2 倍に上昇させる。

ミダゾラムを経口投与した場合のアベイラビリティは、特にケトコナゾール、イトラコナゾール及びボリコナゾールと併用した場合に、前述の値を大幅に上回ることに留意しなければならない。

ミダゾラムアンプル剤は経口投与には不適である。

マクロイド系抗生剤

- ・エリスロマイシンは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を 1.6～2 倍に上昇させ、終末半減期を 1.5～1.8 倍に延長させる。
- ・クラリスロマイシンは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を 2.5 倍まで上昇させ、終末半減期を 1.5～2 倍に延長させる。

経口ミダゾラムの使用経験からの補足

- ・ロキシスロマイシン：ロキシスロマイシンと静脈内投与ミダゾラムの併用に関するデータはないが、ミダゾラム錠の終末半減期に対する影響が 30%延長というわずかなものであることから、ロキシスロマイシンが静脈内投与ミダゾラムに及ぼす影響は小さいと推測される。

HIV プロテアーゼ阻害剤

- ・サキナビル及びその他の HIV プロテアーゼ阻害剤：プロテアーゼ阻害剤との併用は、ミダゾラムの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。リトナビル - ブースター薬ロピナビルと併用すると、静脈内投与ミダゾラム血漿中濃度が 5.4 倍に上昇し、終末半減期

にも同等の延長が生じる。したがって、ミダゾラム非経口投与を HIV プロテアーゼ阻害剤と併用する場合は、前項のアゾール系抗真菌剤ケトコナゾールに関する記載に準じた措置をとること。

経口投与ミダゾラムの使用経験からの補足

他の CYP3A4 阻害剤に関するデータから、経口投与ミダゾラムの血漿中濃度は明らかに上昇することが予想される。したがって、プロテアーゼ阻害剤と経口ミダゾラムを併用してはならない。

カルシウム拮抗剤

- ・ジルチアゼム：ジルチアゼムの単回投与は静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を約 25% 上昇させ、終末半減期を 43% 延長させた。

経口投与ミダゾラムの使用経験からの補足

- ・ベラパミル/ジルチアゼムは経口ミダゾラムの血漿中濃度を 3 倍～4 倍に上昇させた。ミダゾラムの終末半減期は 41%～49% 延長した。

その他の医薬品/植物性生薬

- ・アトルバスタチンは静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を対照群と比較して 1.4 倍に上昇させた。

経口投与ミダゾラムの使用経験からの補足

- ・ネファゾドンは経口ミダゾラムの血漿中濃度を 4.6 倍に上昇させ、終末半減期を 1.6 倍に延長させた。
- ・アプレピタントは投与量 80 mg/日以上で用量依存的に経口ミダゾラムの血漿中濃度を 3.3 倍に上昇させ、終末半減期を約 2 倍に延長させた。

CYP3A を誘導する医薬品

- ・リファンピシンは、600 mg/日の 7 日間投与後、静脈内投与ミダゾラムの血漿中濃度を約 60% 低下させた。終末半減期は約 50～60% 短縮した。

経口投与ミダゾラムの使用経験からの補足

- ・リファンピシンは健康被験者において、経口ミダゾラムの血漿中濃度を 96% 低下させ、ミダゾラムの精神運動効果はほぼ完全に消失した。
- ・カルバマゼピン/フェニトイン：カルバマゼピン又はフェニトインの反復投与は、経口ミダゾラムの血漿中濃度を約 90% 低下させ、半減期を 60% 短縮した。
- ・エファビレンツ：CYP3A によって生成される代謝産物 α -ヒドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する比率が 5 倍増大し、CYP3A4 誘導作用を裏付けている。

植物性生薬及び食品

- ・セイヨウトグリスンはミダゾラムの血漿中濃度を約 20～40%低下させ、終末半減期を 15～17%短縮した。セイヨウトグリスンの CYP3A4 誘導作用は、各種セイヨウトグリスンエキス間で異なる場合がある。

薬力学的相互作用

ミダゾラムとその他の鎮静/催眠剤及びアルコールを含む中枢神経抑制剤の併用は、鎮静の増強及び呼吸抑制をきたすことが予測される。その例としては、特にアヘン誘導体(鎮痛剤、鎮咳剤又は補充療法として使用する場合)、抗精神病剤、他のベンゾジアゼピン(抗不安剤又は催眠剤として使用する場合)、バルビツレート、プロポフォール、ケタミン、エトミデート、鎮静性抗うつ剤、第一世代 H1-抗ヒスタミン剤及び中枢神経作用性降圧剤があげられる。

アルコールはミダゾラムの鎮静作用を著しく増強させるおそれがあり、ミダゾラム療法中の飲酒は厳禁である(4.4 項参照)。

ミダゾラムは吸入麻酔剤の最小肺胞内濃度(MAC)を低下させる。

4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現時点では、妊娠中のミダゾラムの使用の安全性を判断できるだけの十分なデータがない。動物実験では催奇形性は示されていないが、他のベンゾジアゼピンでは胎児毒性が認められている。妊娠初期～中期のミダゾラム投与に関する情報はない。妊娠末期では、高用量ミダゾラムを分娩中又は帝王切開における麻酔導入に投与したときに、母体及び胎児に副作用(母体に誤嚥の危険、胎児の心拍数不整、新生児の低血圧、哺乳困難、低体温及び呼吸抑制)が認められている。

妊娠末期にベンゾジアゼピンを長期間使用した場合、出産後の乳児に離脱症状があらわれるおそれがある。

したがって、妊娠中はやむをえない場合は使用してもよいが、帝王切開にミダゾラムの使用は避けるべきである。

出産を控えた手術でミダゾラムを使用する際には、新生児に対する危険性を考慮に入れること。

ミダゾラムは乳汁中に少量移行するため、ミダゾラム投与後は 24 時間授乳しないこと。

4.7 運転能力及び機械操作に対する影響

鎮静、健忘、注意力障害及び筋機能障害により、車の運転や機械操作の能力に支障をきたすおそれがある。ミダゾラムを投与する前に、患者に完全に回復するまで車の運転や機械操作を控えるよう指示すること。車の運転や機械操作が再開できる時期は医師が決定する。退院後は自宅まで介護者の付き添いが推奨される。

4.8 副作用

ミダゾラムの注射後に次の副作用の発現が報告されている(頻度不明;入手可能なデータに基づく頻度評価が不可能):

頻度の分類は次の通りである:

非常に多い: $\geq 1/10$

多い: $\geq 1/100 \sim < 1/10$

少ない: $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$

まれ: $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$

極めてまれ: $< 1/10,000$

不明: (入手可能なデータに基づく頻度評価が不可能)

表 6 を参照。

依存: ミダゾラムの使用により、治療用量であっても、身体依存を生じることがある。長期間静脈内投与後に——特に急に——投与を中止すると、痙攣発作を含む離脱症状が現れることがある(4.4 項参照)。

心肺の重大な有害事象が報告されている。生命にかかわる事象の発現率は、60 歳以上の成人及び呼吸不全又は心機能の低下がある患者では上昇し、特に急速投与又は高用量で顕著である(4.4 項参照)。

免疫系障害	
頻度不明	過敏症、アナフィラキシーショック
精神障害	
頻度不明	錯乱状態、多幸気分、幻覚、激越*、敵意*、激しい怒り*、攻撃性*、興奮*、薬物身体依存及び離脱症候群
神経系障害	
頻度不明	不随意運動(強直性/間代性運動及び筋振戦を含む)*、運動亢進* 鎮静(延長及び術後)、覚醒低下、傾眠、頭痛、浮動性めまい、運動失調、前向性健忘**。これらの症状の持続時間は用量に直接依存する。 低出生体重児及び新生児に離脱症状の痙攣が報告されている。
心臓障害	
頻度不明	心停止、徐脈
血管障害	
頻度不明	低血圧、血管拡張、血栓性静脈炎、血栓症
呼吸器障害	
頻度不明	呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、呼吸困難、喉頭痙攣、しゃっくり
胃腸障害	
頻度不明	悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥
皮膚及び皮下組織障害	
頻度不明	発疹、蕁麻疹、そう痒症
一般・全身障害及び投与部位の状態	
頻度不明	疲労、注射部位紅斑及び注射部位疼痛
傷害、中毒、及び処置合併症	
頻度不明	転倒、骨折***
社会環境	
頻度不明	暴行*

*この逆説副作用は特に小児と高齢者に報告されている(4.4 項参照)。

**前向性健忘は治療終了時にもまだ認められることがあり、まれに持続性健忘が報告されている(4.4 項参照)。

***転倒及び骨折のリスクは、鎮静剤又はアルコールを併用している患者及び高齢者では高い。

4.9 過量投与

症状

他のベンゾジアゼピンと同じく、ミダゾラムは傾眠、運動失調、構語障害及び眼振を生じることが多い。ミダゾラムの過量投与は、単独投与であれば生命にかかわることはまれであるが、反射消失、無呼吸、低血圧、循環抑制、及び呼吸抑制を生じ、まれに昏睡に至ることがある。昏睡が現れた場合、通常、持続時間は数時間であるが、特に高齢者では、さらに長引いたり、周期的に経過したりすることもある。ベンゾジアゼピンの呼吸抑制作用は呼吸疾患のある患者ではより重篤になる。

ベンゾジアゼピンはアルコールを含む他の中枢神経系抑制剤の作用を増強する。

処置

患者のバイタルサインを監視すること。患者の臨床状態に応じて支持療法を開始する。特に、心肺又は中枢神経系への影響に対する対症療法が必要になる可能性がある。

ミダゾラムが経口摂取された場合は、1～2 時間以内の活性炭投与などの適切な処置によってさらなる吸収を防ぐこと。活性炭を投与する場合、傾眠状態の患者では気道の確保が不可欠である。多重中毒では、胃洗浄を考慮してもよいが、常用手段にすべきではない。

中枢神経系に重度の抑制がある場合は、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルの投与を検討する。ただし、フルマゼニルを使用する際には患者を厳密な観察下に置くこと。半減期が約 1 時間と短いことから、フルマゼニルの効果が減弱した後に引き続き患者の観察が必要である。フルマゼニルは痙攣閾値を下げる医薬品(例、三環系抗うつ剤)と併用する場合は、最大の注意を払って投与しなければならない。使用に関するさらなる情報についてはフルマゼニルの添付文書に記載されている。

5. 薬理学的特性

5.1 薬動学的特性

薬効群：催眠薬及び鎮静薬：ベンゾジアゼピン誘導体

ATC-Code: N05CD08

ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。遊離塩基は脂溶性物質であり、水溶性が低い。

イミダゾベンゾジアゼピン環の 2 位の塩基性窒素の働きによって、ミダゾラムの有効成分は酸と反応して水溶性塩を形成する。この水溶性塩によって良好な忍容性を有する安定な注射液になる。

ミダゾラムの薬理作用は、迅速な代謝分解に基づく持続時間の短さが特徴である。ミダゾラムには強力な鎮静及び睡眠導入作用がある。さらに、不安抑制、痙攣抑制及び筋弛緩などの作用もある。

筋肉内又は静脈内投与した後、短時間の前向性健忘が現れる(本剤の最大作用時に起きた事象を患者は記憶していない)。

5.2 薬物動態

筋肉内投与後の吸収

ミダゾラムは筋肉組織から迅速かつ完全に吸収され、30 分以内に最高血漿中濃度に到達する。筋肉内投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 90%を超える。

直腸内投与後の吸収

ミダゾラムは直腸内投与後速やかに吸収される。約 30 分後に最大血漿中濃度に達する。絶対的バイオアベイラビリティは約 50%である。

分布

静脈内投与後のミダゾラムは、血漿中濃度－時間曲線に1つ又は2つの明らかな分布相を示す。定常状態分布容積は0.7～1.2 l/kgである。

ミダゾラムの96～98%は血漿蛋白に結合している。この血漿タンパク結合は主にアルブミンとの結合である。ミダゾラムは髄液に緩徐に少量移行する。ヒトでは、ミダゾラムは胎盤を緩徐に通過し、胎児循環に入ることが認められている。ヒト母乳中に少量のミダゾラムが検出される。

代謝

ミダゾラムは生化学的変換によってほぼ完全に分解される。投与量のうち30～60%が肝臓を介して排泄されると推定されている。ミダゾラムはシトクロム P450-3A4-アイソザイムによって水酸化され、尿及び血漿中に認められる主要代謝産物は α -ヒドロキシミダゾラムである。血漿中 α -ヒドロキシミダゾラム濃度は出発化合物の12%である。 α -ヒドロキシミダゾラムには薬理活性があるが、静脈内投与ミダゾラムの効果への関与はわずかである(約10%)。

排泄

健康被験者では、ミダゾラムの消失半減期は1.5～2.5時間である。血漿クリアランスは300～500 ml/分である。ミダゾラムは主として腎臓から排泄され(注射投与量の60～80%)、グルクロニド抱合 α -ヒドロキシミダゾラムとして認められる。投与量の1%未満が尿中で未変化体として回収される。 α -ヒドロキシミダゾラムの消失半減期は1時間未満である。静脈内持続投与のミダゾラムの排泄動態はボーラス投与と同じである。

高リスク患者における薬物動態

高齢者

60歳以上の患者の消失半減期は4倍まで延長されることがある。

小児

小児の直腸内吸収率は成人と同様であるが、バイオアベイラビリティは成人より低い(5～18%)。静脈内投与後と直腸内投与後の消失半減期は、3～10歳の小児(1～1.5時間)では成人より短い。この差は小児の代謝クリアランスが高いことと一致している。

新生児

新生児の消失半減期は平均6～12時間であり、これはおそらく肝臓の未成熟に起因し、クリアランスも低い(4.4項参照)。

肥満

肥満患者の平均半減期は非肥満患者と比較して長い(5.9 時間対 2.3 時間)。その原因は、体重修正分布容積が約 50%高いことである。クリアランスは過体重と正常体重で同等である。

肝不全のある患者

肝硬変患者では、健康被験者と比較して、消失半減期は長く、クリアランスは低い(4.4 項参照)。

腎不全のある患者

慢性腎不全患者の消失半減期は健康被験者と同様である。

重症患者

重症患者では、ミダゾラムの消失半減期は 6 倍まで延長する。

心不全のある患者

非代償性心不全患者の消失半減期は健康被験者より長い(4.4 項参照)。

5.3 非臨床安全性データ

すでに他の項に記載している本剤の特徴に関する情報のほかに、処方する医師に提供すべき重要な非臨床データはない。

6. 製剤学的特徴

6.1 添加物

塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、注射用水。

6.2 配合禁忌

ドルミカム注射液はマクロデックス 6%デキストロース溶液で希釈してはならない。

ドルミカム注射液はアルカリ性の注射液と混合してはならない。炭酸水素塩を含有する溶液によってミダゾラムは沈殿を生じる。

ドルミカム注射液は 6.6 項に記載している輸液以外と混合してはならない。

6.3 有効期間

5 年

希釈液が化学的にも物理的にも安定しているのは、室温で 24 時間、5℃で 3 日間である。

微生物学観点からは、調製後は速やかに使用すべきである。すぐに使用しない場合は、使用者が保存期間及び保存条件の責任を負う。管理及びバリデートされた無菌条件下で希釈が行われない場合、溶液は 2～8℃で 24 時間以上保存できない(希釈については 6.6 項も参照)。

6.4 保存上の注意

外箱から出さずに遮光して保存。

本剤の希釈液の保存条件については 6.3 項参照。

6.5 剤形及び包装

無色のガラス製アンプル、ガラスタイプ：I

包装単位：

ドルミカム 5 mg/1ml

5 管入り(N2)

25 管入り

ドルミカム 15 mg/3ml

5 管入り(N2)

ドルミカム 50 mg/10ml

5 管入り(N2)

ドルミカム V 5 mg/5ml

5 管入り(N2)

6.6 取り扱い及び廃棄上の注意

次に示す輸液とは配合可能である：

－0.9%生理食塩液

－5%デキストロース溶液

－10%デキストロース溶液

－5%レブロース溶液

－リンゲル液

－ハートマン液

これらの輸液は室温で 24 時間、又は 5℃で 3 日間安定した状態を保つ。

微生物学的観点からは、調製後はすみやかに使用すべきである。すぐに使用しない場合は、使用者が保存期間及び保存条件の責任を負う。管理及びバリデートされた無菌条件下で希釈が行われない場合、溶液は 2～8℃で 24 時間以上保存できない。

他の溶液との配合禁忌を避けるため、ドルミカムは上記の輸液以外と混合してはならない(6.2 の配合禁忌を参照)。

本品は1回使用のアンプル剤である。残った溶液は廃棄すること。
使用前に注射液を目視検査すること。可視粒子のない透明な液体でなければ使用してはならない。

7. 製薬会社

Roche Pharma AG
Postfach(私書箱) 1270
D-79630 Grenzach-Wyhlen(ドイツ)
Tel.: 07624/14-0
Fax.: 07624/1019

8. 医薬品市販承認番号

ドルミカム V 5 mg/5 ml : 41118.00.00

ドルミカム 5 mg/1ml : 41119.00.00

ドルミカム 15 mg/3ml : 41119.01.00

ドルミカム 50 mg/10 ml : 41119.02.00

9. 承認取得/更新日

承認取得日 : 1998 年 12 月 22 日

承認最終更新日 : 2008 年 6 月 24 日

10. 本文改訂日

2013 年 8 月

11. 処方箋の要不要/薬局専用の指定の有無

ドルミカム 5 mg/1 ml、ドルミカム 15 mg/3 ml、ドルミカム V 5 mg/5 ml

要処方箋薬

ドルミカム 50 mg/10 ml

麻酔薬



Dormicum Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dormicum® 5 mg/1 ml
Dormicum® 15 mg/3 ml
Dormicum® 50 mg/10 ml
Dormicum® V 5 mg/5 ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dormicum 5 mg/5 ml:

1 ml enthält 1 mg Midazolam
(als Midazolamhydrochlorid)
Eine Ampulle zu 5 ml enthält 5 mg Midazolam

Dormicum 5 mg/1 ml:

1 ml enthält 5 mg Midazolam
(als Midazolamhydrochlorid)
Eine Ampulle zu 1 ml enthält 5 mg Midazolam
Eine Ampulle zu 3 ml enthält 15 mg Midazolam
Eine Ampulle zu 10 ml enthält 50 mg Midazolam

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Infusionslösung oder Lösung zur rektalen Anwendung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DORMICUM ist ein Schlaf induzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- NARKOSE
 - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
 - Narkoseeinleitung
 - Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Bei Kindern:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- NARKOSE
 - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung STANDARDDOSIERUNG

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jah-

re, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Kindern sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. In der folgenden Tabelle sind Standarddosierungen aufgeführt. Weitere Einzelheiten sind dem Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

DOSIERUNG FÜR ANALGOSEDIERUNG

Für die Analgoosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzu-sehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z.B. Injektionsgeschwindigkeit, verabreichte Menge) kann der Eintritt der Sedie-

rung individuell unterschiedlich erfolgen. Wenn erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 2 Minuten nach der Injektion. Die maximale Wirkung wird nach etwa 5–10 Minuten erreicht.

Erwachsene

Die i.v. Injektion von Midazolam sollte langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mg/30 Sekunden vorgenommen werden. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren wird die Anfangsdosis von 2–2,5 mg 5–10 Minuten vor Beginn des Eingriffs injiziert. Je nach Bedarf können weitere 1-mg-Dosen angewendet werden. Die Gesamtdosen betragen in der Regel im Mittel zwischen 3,5–7,5 mg. Eine höhere Gesamtdosis als 5 mg ist normalerweise nicht erforderlich. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chroni-

Indikation	Erwachsene < 60 J.	Erwachsene ≥ 60 J./Patienten mit red. Allgemein- zustand oder chron. Erkrankung	Kinder
Analgo- sedierung	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 2–2,5 mg Titrationdosierung: 1 mg Gesamtdosis: 3,5–7,5 mg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5–1 mg Titrationdosierung: 0,5–1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	<i>i.v. bei Patienten 6 Mon. – 5 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,05–0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg <i>i.v. bei Patienten 6–12 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,025–0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal > 6 Mon. 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 Jahre 0,05–0,15 mg/kg
Prämedikation zur Narkose	<i>i.v.</i> 1–2 mg wiederholt <i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5 mg ggf. einschleichende Dosierung <i>i.m.</i> 0,025–0,05 mg/kg	rektal > 6 Mon. 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 Jahre 0,08–0,2 mg/kg
Narkose- einleitung	<i>i.v.</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 ohne Prämedikation)	<i>i.v.</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombina- tionsnarkose	<i>i.v.</i> Intermittierende Dosierung mit 0,03–0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03–0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> Dosierung niedriger als bei Erwachsenen < 60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensiv- station	<i>i.v.</i> Bolusdosis: 0,03–0,3 mg/kg in Schritten von 1–2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03–0,2 mg/kg/h		<i>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter < 32 Wochen</i> 0,03 mg/kg/h <i>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter > 32 Wochen und Kinder bis 6 Mon.</i> 0,06 mg/kg/h <i>i.v. bei Patienten > 6 Mon.</i> Bolusdosis: 0,05–0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/h

Dormicum Injektionslösung



scher Erkrankung muss die Anfangsdosis auf 0,5–1,0 mg reduziert werden und 5–10 Minuten vor Beginn des Eingriffs erfolgen. Je nach Bedarf können weitere 0,5- bis 1-mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit möglicherweise nicht so schnell erreicht wird, sollte weiteres Midazolam nur sehr langsam und sorgfältig appliziert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder

Intravenöse Anwendung: Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung gesteigert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2–3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2–5 Minuten ist erforderlich, um die sedierende Wirkung vor Einleitung eines Eingriffs oder einer weiteren Dosisgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kleinkinder <5 Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Jugendliche.

- Kinder <6 Monate: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- Kinder >6 Monate und <5 Jahre: Anfangsdosis 0,05–0,1 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,6 mg/kg kann bis zur Erreichung des gewünschten Endpunktes erforderlich werden, die Gesamtdosis sollte aber 6 mg insgesamt nicht überschreiten. Die höheren Dosierungen können die Sedierung verlängern und das Risiko einer Hypoventilation bedingen.
- Kinder 6–12 Jahre: Anfangsdosis 0,025–0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,4 mg/kg bis maximal 10 mg kann erforderlich werden. Mit höheren Dosierungen können eine verlängerte Sedierung und das Risiko einer Hypoventilation verbunden sein.
- Kinder 12–16 Jahre: Dosierung wie Erwachsene

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der Ampullenlösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert, mehrfache rektale Gaben sind zu vermeiden. Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Intramuskuläre Anwendung: Die verwendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. In der Regel reicht eine Gesamtdosis bis zu 10,0 mg aus. Diese Anwendungsart ist nur in Ausnahmefällen zu wählen. Der rektalen Anwendung ist der Vorzug zu geben, da die intramuskuläre Verabreichung schmerzhaft für die Patienten ist.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg darf die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

DOSIERUNG BEI NARKOSE PRÄMEDIKATION

Eine Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff führt zu einer Sedierung (Auflösen von Schläfrigkeit oder Benommenheit und Angstlösung) sowie einer präoperativen Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die gleichzeitige Gabe von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. In diesem Fall ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (in eine große Muskelmasse, 20–60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation engmaschig und kontinuierlich beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und zur Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für körperlich stabile Erwachsene (ASA I/II) bis zu einem Alter von 60 Jahren eine Dosis von 1–2 mg i.v. (intravenös) nach Bedarf wiederholt oder 0,07–0,1 mg/kg (intramuskulär) empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Die empfohlene intravenöse Anfangsdosis beträgt 0,5 mg und ist nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine i.m. Dosis von 0,025–0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Narkosemitteln muss die Midazolamdosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2–3 mg.

Pädiatrische Patienten

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten:

Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Kinder über 6 Monate

Rektale Anwendung: Die gesamte Midazolamdosis, die im Normalfall 0,3–0,5 mg/kg beträgt, ist 15–30 Minuten vor Einleitung der Narkose zu verabreichen. Die rektale Applikation der Ampullenlösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Anwendung schmerzhaft für die Patienten ist, sollte sie nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Vorzuziehen ist eine rektale Anwendung. Ein Dosisbereich von 0,08–0,2 mg/kg i.m. appliziertem Midazolam hat sich jedoch als sicher und wirksam erwiesen. Bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren sind im Verhältnis zum Körpergewicht proportional höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazo-

lamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

NARKOSEEINLEITUNG

Erwachsene

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Narkose mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Mittel. Der gewünschte Narkosegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die i.v. Einleitungsdosis Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20–30 Sek., mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit Prämedikation reicht in der Regel eine i.v. Dosis von 0,15–0,2 mg/kg aus.
- Bei Patienten <60 Jahre ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3–0,35 mg/kg i.v.). Falls zum Abschließen der Narkoseeinleitung notwendig, können die einzelnen Dosisschritte etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten betragen. Alternativ kann die Narkoseeinleitung mit Inhalationsanästhetika abgeschlossen werden. Bei Nichtansprechen kann die Dosis zur Einleitung der Narkose bis zu 0,6 mg/kg betragen, nach solch hohen Dosen kann sich die Aufwachphase jedoch verlängern.
- Bei Erwachsenen über 60 Jahre mit Prämedikation sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Dosis deutlich herabgesetzt werden, z.B. bis auf 0,05–0,15 mg/kg, bei i.v. Applikation über 20–30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können.
- Bei Patienten über 60 Jahre ohne Prämedikation ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15–0,3 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwachzuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolamdosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15–0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

SEDATIVE KOMPONENTE EINER KOMBINATIONSNARKOSE

Erwachsene

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsnarkose sein, so erfolgt die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Gaben (Dosisbereich 0,03–0,1 mg/kg) oder als intravenöse Midazolam-Dauerinfusion (Dosisbereich 0,03–0,1 mg/kg/h), in der Regel zusammen mit Analgetika. Dosishöhe und



Dormicum Injektionslösung

-intervalle richten sich nach dem Ansprechen des einzelnen Patienten. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung sind niedrigere Erhaltungsdosen erforderlich.

SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Der gewünschte Sedierungsgrad wird durch schrittweise Dosiserhöhung von Midazolam mit nachfolgender Dauerinfusion oder intermittierender Bolusgabe erreicht und richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen sowie dem körperlichen Zustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Bolusgabe: 0,03–0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1–2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20–30 Sek. injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam mit anderen potenten Analgetika appliziert, sollten diese zuerst verabreicht werden, damit die sedierende Wirkung von Midazolam sicher zu der durch diese Analgetika ausgelösten Sedierung addiert werden kann.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosis kann in einem Bereich von 0,03–0,2 mg/kg/h liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Der Sedierungsgrad ist regelmäßig zu beurteilen. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen und die Dosis muss dann u. U. erhöht werden.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Midazolam sollte als i.v. Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Anfangsdosis bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter <32 Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/Min.) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter >32 Wochen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/Min.) betragen sollte.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten werden intravenöse Bolusgaben nicht empfohlen; um die therapeutischen Plasmaspiegel zu erreichen, sollte vorzugsweise die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden erhöht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist – vor allem nach den ersten 24 Stunden – engmaschig und sorgfältig zu überprüfen, damit die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird und die Möglichkeit einer Anreicherung des Arzneimittels verringert wird.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

Kinder über 6 Monate

Bei intubierten und beatmeten Kindern ist eine i.v. Bolusgabe von 0,05–0,2 mg/kg langsam über mindestens 2–3 Minuten zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung zu verabreichen. Midazolam darf nicht rasch intravenös gegeben werden. Auf die Bolusgabe folgt eine i.v. Dauerinfu-

sion von 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 µg/kg/Min.). Die Infusionsgeschwindigkeit kann falls erforderlich erhöht oder verringert werden (in der Regel um ein Viertel der anfänglichen oder darauf folgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i.v. anzuwenden.

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion bei kreislaufgeschwächten Patienten ist die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten anzuheben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z.B. Hypotonie zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und benötigen eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei Risikogruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/Min.) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer einfachen i.v.-Dosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Freiwilliger. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, höchstwahrscheinlich aufgrund der Akkumulation von α -Hydroxymidazolamglucuronid.

Es gibt keine speziellen Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min.), die Midazolam zur Narkoseeinleitung erhielten.

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i.v. mit einem nachfolgenden Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Die erforderliche Midazolam-Dosis kann reduziert werden, und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Analosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, die auch über eine vollständige Einrichtung zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herzkreislauf-Funktion verfügen, und von Personen, die besonders in der Erkennung und Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und

kardialer Reanimation geschult wurden. Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden gemeldet, u. a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher lebensbedrohlicher Ereignisse ist höher, wenn die Injektion zu rasch erfolgt oder eine hohe Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung als Analosedierung bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegobstruktion und Hypoventilation. Deshalb ist es in diesen Fällen unbedingt erforderlich, dass die Dosiserhöhung in kleinen Schritten bis zum Eintreten der klinischen Wirkung erfolgt und Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung sorgfältig überwacht werden.

Bei Anwendung von Midazolam zur Prämedikation muss der Patient nach Gabe des Arzneimittels entsprechend beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich ist und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:

- Patienten über 60 Jahre
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung, z.B.
 - Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
 - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz
 - Kinder, vor allem Kinder mit Kreislaufschwäche

Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie ständig auf frühe Anzeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.

Wie bei allen Substanzen mit zentraldämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften ist besondere Vorsicht geboten, wenn Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden soll.

Gewöhnung

Es liegen Berichte über einen gewissen Wirksamkeitsverlust vor, wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen verabreicht wurde.

Abhängigkeit

Wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf einer Intensivstation angewendet wird, so ist an die mögliche Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit von Midazolam zu denken. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung; es ist außerdem bei Patienten mit Alkohol- und/oder Drogenabusus in der Anamnese höher (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen

Bei längerfristiger Behandlung mit Midazolam auf der Intensivstation kann sich eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Deshalb führt ein plötzliches Absetzen der Behandlung zu Entzugserscheinungen. Folgende Symptome können dann auftreten: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reiz-

Dormicum Injektionslösung

barkeit, Rebound-Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

Amnesie

Midazolam löst eine anterograde Amnesie aus (häufig ist dies sogar sehr erwünscht, z.B. vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe), deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist. Bei ambulanten Patienten, die nach einem Eingriff entlassen werden sollen, kann eine länger anhaltende Amnesie problematisch sein. Nach parenteraler Gabe von Midazolam sollten die Patienten deshalb nur in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis entlassen werden.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie z.B. Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Zornausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden unter Midazolam berichtet. Diese Reaktionen können unter hohen Dosen und/oder bei rascher Injektion auftreten. Die höchste Inzidenz dieser Reaktionen wurde bei Kindern und älteren Menschen beobachtet.

Veränderte Ausscheidung von Midazolam

Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten, und eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Midazolam-Ausscheidung kann ferner bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, niedrigem Herzminutenvolumen und bei Neugeborenen verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene ohne Intubation sediert werden sollen. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Bei Neugeborenen ist eine rasche Injektionsgeschwindigkeit zu vermeiden. Die Organfunktionen von Neugeborenen sind reduziert bzw. nicht ausgereift, außerdem sind diese Kinder anfällig für die ausgeprägten und nachhaltigen Atemwegseffekte von Midazolam.

Bei Kindern mit Herzkreislaufschwäche wurden unerwünschte hämodynamische Wirkungen beobachtet; bei dieser Patientengruppe ist deshalb eine rasche intravenöse Gabe zu vermeiden.

Kinder unter 6 Monaten:

In dieser Altersgruppe ist Midazolam nur für die Sedierung auf der Intensivstation angezeigt.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen

Schritten erfolgen, und es ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich (siehe auch Abschnitt „Frühgeborene“ weiter oben).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol oder zentraldämpfenden Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol und/oder zentraldämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine solche gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung oder klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese:

Midazolam ist wie andere Benzodiazepine bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus zu vermeiden.

Entlassungskriterien

Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen und der Patient von einem Pfleger/einer Pflegerin begleitet wird. Es wird angeraten, den Patienten nach der Entlassung nach Hause zu begleiten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird über CYP3A4 abgebaut. CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen und zu erniedrigen, weshalb die Wirkungen von Midazolam entsprechende Dosisanpassungen erfordern.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Der Grund dafür ist, dass beim oralen Applikationsweg sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert werden, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering sein, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Nach längerer Midazolam-Anwendung werden jedoch sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung in Anwesenheit einer CYP3A4-Hemmung gesteigert sein.

Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulierung der Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es wird erwartet, dass diese Wechselwirkungen für den rektalen Applikationsweg weniger ausgeprägt sind als für den oralen Weg, da der Magen-Darm-Trakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach i.m. Gabe sich nicht wesentlich von denen unterschei-

den sollten, die unter Midazolam i.v. beobachtet werden.

Es wird daher empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalparameter während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors ausgeprägter sein und länger anhalten können, auch wenn dieser nur einmal angewendet wird. Zu bedenken ist, dass die Verabreichung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die z.B. auf einer Intensivstation mit starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind.

Bei der Induktionstherapie ist zu beachten, dass der Prozess der Narkoseeinleitung mehrere Tage benötigt, um die maximale Wirkung zu erreichen, und auch wieder einige Tage, um abzuklingen. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzfristige Behandlung zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen wird. Bei starken Induktoren kann jedoch sogar nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol parenteral appliziert, so sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird. Zeitversetzte Dosierung und Dosisanpassung sind zu erwägen, vor allem wenn mehr als eine Einzelgabe Midazolam intravenös appliziert wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für die anderen Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i.v., wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet werden.
- Voriconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das Dreifache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös appliziertem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache (Itraconazol) bzw. 1,5-Fache (Fluconazol).
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 2-Fache.



Dormicum Injektionslösung

Es ist daran zu denken, dass bei oraler Gabe die Verfügbarkeit von Midazolam die oben genannten Werte deutlich übersteigt, vor allem zusammen mit Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Midazolam-Ampullen sind nicht für die orale Verabreichung geeignet.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 1,6- bis 2-Fache bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache.
- Clarithromycin erhöhte die Midazolam-Plasmaspiegel um das bis zu 2,5-Fache und verlängerte gleichzeitig die terminale Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-Fache.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit i.v. Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös appliziertes Midazolam gering sind.

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Applikation mit dem Ritonavir-Booster Lopinavir stiegen die i.v. Midazolam-Plasmakonzentrationen um das 5,4-Fache, bei gleichzeitig vergleichbarer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern appliziert, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung im vorigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol, erfolgen.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

Ausgehend von den Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe von Midazolam erheblich höher sind. Protease-Hemmer dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem: Eine Einzelgabe Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Verapamil/Diltiazem erhöhten die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das Drei- bzw. Vierfache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % bzw. 49 % verlängert.

Verschiedene Arzneimittel/Phytopharmaka

- Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Midazolam i.v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das 4,6-Fache, mit einer Verlängerung seiner terminalen Halbwertszeit um das 1,6-Fache.
- Aprepitant erhöhte ab 80 mg/Tag dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das 3,3-Fache, bei einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um etwa das 2-Fache.

Arzneistoffe, die CYP3A induzieren

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam i.v. nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60 % ab.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. bei gesunden Freiwilligen um 96 %; seine psychomotorischen Wirkungen waren fast vollständig verschwunden.
- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von oralem Midazolam um etwa 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit um 60 %.
- Efavirenz: Die fünffache Erhöhung des Verhältnisses des von CYP3A4 erzeugten Metaboliten α -Hydroxymidazolam zu Midazolam bestätigt seine CYP3A4-induzierende Wirkung.

Phytopharmaka und Nahrungsmittel

- Johanniskraut senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um etwa 20–40 % zusammen mit einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um 15–17 %. Je nach dem spezifischen Johanniskraut-Extrakt können die CYP3A4-induzierten Wirkungen variieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu einer verstärkten Sedierung und Atemdepression. Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie eingesetzt werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H₁-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist gleichzeitiger Alkoholkonsum streng untersagt (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Erkenntnislage für eine Beurteilung der Sicherheit einer Anwendung von Midazolam in der Schwangerschaft reicht momentan

nicht aus. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Embryotoxizität beobachtet. Es liegen keine Informationen zur Einnahme von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor. Die Anwendung von hoch dosiertem Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fötus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der embryonalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt.

Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und daher dem Risiko von Entzugerscheinungen nach der Geburt ausgesetzt sein.

Deshalb darf Midazolam während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden, bei einem Kaiserschnitt ist aber von der Anwendung dieses Mittels abzuraten.

Bei geburtsnahen Eingriffen sollte das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolamgabe berücksichtigt werden.

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Midazolamgabe sollten stillende Frauen ihre Kinder 24 Stunden lang nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Bevor ein Patient Midazolam erhält, sollte er darauf hingewiesen werden, dass er nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause von jemandem begleitet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet (*Häufigkeit nicht bekannt; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*): Die Häufigkeitskategorien sind die Folgenden:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/100$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 6

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam kann – sogar in therapeutischer Dosierung – zur Entwicklung körperlicher Abhängigkeit führen. Nach längerer i.v. Anwendung

Dormicum Injektionslösung

Roche

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Verwirrheitszustände, euphorische Stimmung, Halluzinationen Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Wut*, Aggressionen*, Erregung* Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskeltremor)*, Hyperaktivität* Sedierung (verlängert und postoperativ), herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer direkt dosisabhängig ist Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurden Krämpfe berichtet Entzugskrämpfe
Herzerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege	
Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufigkeit nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufigkeit nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufigkeit nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufigkeit nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche***
Soziale Umstände	
Häufigkeit nicht bekannt	Tätlichkeiten*

* Diese paradoxen Nebenwirkungen wurden vor allem bei Kindern und älteren Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

** Die anterograde Amnesie kann auch am Ende der Behandlung noch vorhanden sein und in seltenen Fällen wurde verlängerte Amnesie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*** Das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

kann das – vor allem plötzliche – Absetzen des Präparats von Entzugerscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerwiegende kardiorespiratorische unerwünschte Ereignisse sind aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion erhöht, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie andere Benzodiazepine führt Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung mit Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel einige Stunden an, es kann sich aber auch

länger hinziehen und zyklisch verlaufen, vor allem bei älteren Patienten. Die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen sind bei Patienten mit vorbestehenden Atemwegserkrankungen schwerwiegender. Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentraldämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Gegenmaßnahmen

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen. Unterstützende Maßnahmen sollten je nach klinischem Zustand des Patienten eingeleitet werden. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Wurde Midazolam p.o. genommen, ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z.B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Wenn Aktivkohle gegeben wird, ist das Freihalten der Atemwege bei schläfrigen Patienten zwingend notwendig. Bei Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, dies sollte jedoch keine Routinemaßnahme sein.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, in Betracht zu ziehen. Flumazenil darf nur unter engmaschiger Überwachung angewendet werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa einer Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklischen Antidepressiva) mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Weitere Informationen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch dieses Arzneimittels finden sich in der Fachinformation von Flumazenil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa: Benzodiazepinderivate, ATC-Code: N05CD08.

Midazolam ist ein Abkömmling der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.

Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings bewirkt, dass der Wirkstoff von Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden kann. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund des raschen Stoffwechselabbaus durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine sedierende und Schlaf induzierende Wirkung von hoher Intensität. Ferner hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.

Nach intramuskulärer oder intravenöser Applikation tritt eine anterograde Amnesie von kurzer Dauer auf (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Aktivität der Substanz geschahen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach intramuskulärer Injektion

Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach i.m. Injektion liegt über 90 %.

Resorption nach rektaler Applikation

Midazolam wird nach rektaler Applikation rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 50 %.

Verteilung

Nach i.v. Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7–1,2 l/kg.

96–98 % des Midazolams ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim



Dormicum Injektionslösung

Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den Fetuskreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Metabolismus

Midazolam wird fast vollständig über eine biochemische Umwandlung abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30–60 % geschätzt. Midazolam wird vom Zytochrom P450-3A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist Alpha-Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von Alpha-Hydroxy-Midazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. Alpha-Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von intravenös appliziertem Midazolam bei.

Ausscheidung

Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5–2,5 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei 300–500 ml/Min. Midazolam wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden (60–80 % der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes Alpha-Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Alpha-Hydroxy-Midazolam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i.v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Risikopatienten

Ältere Menschen

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten >60 Jahre bis auf das Vierfache verlängert sein.

Kinder

Die rektale Resorptionsrate bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch niedriger (5–18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3–10 Jahren (1–1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechselclearance bei Kindern.

Neugeborene

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6–12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert (siehe Abschnitt 4.4).

Übergewicht

Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Personen größer (5,9 verglichen mit 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtwicht korrigierte Verteilungsvolumen. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen vergleichbar.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance kürzer sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist ähnlich wie die von gesunden Probanden.

Schwerkranke

Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das Sechsfache länger.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist länger verglichen mit gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Neben den bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Informationen gibt es für den verordnenden Arzt keine weiteren relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dormicum Injektionslösung darf nicht mit Macrodex 6 % in Dextrose verdünnt werden.

Dormicum Injektionslösung darf nicht mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden. Durch Hydrogencarbonat-haltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt.

Dormicum Injektionslösung darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungen, nicht mit anderen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die verdünnte Lösung ist über 24 Stunden bei Raumtemperatur oder 3 Tage bei 5 °C chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren (betreffend Verdünnung siehe auch unter 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen, Glasart I.

Packungsgrößen:

Dormicum 5 mg/1 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen [N 2]

Originalpackung mit 25 Ampullen

Dormicum 15 mg /3 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen [N 2]

Dormicum 50 mg/10 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen [N 2]

Dormicum V 5 mg/5 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen [N 2]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität mit den folgenden Infusionslösungen:

- 0,9%ige Kochsalzlösung
- 5%ige Dextroselösung
- 10%ige Dextroselösung
- 5%ige Levuloselösung
- Ringerlösung
- Hartmannlösung

Diese Lösungen bleiben über 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. über 3 Tage bei 5 °C stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Um Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen zu vermeiden, darf Dormicum nicht mit anderen als den oben genannten Infusionslösungen gemischt werden (siehe unter 6.2 Inkompatibilitäten).

Dormicum Ampullen sind zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Injektionslösung soll vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es sollen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Postfach 1270
D-79630 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

8. ZULASSUNGNUMMERN

Dormicum V 5 mg/5 ml: 41118.00.00

Dormicum 5 mg/1 ml: 41119.00.00

Dormicum 15 mg/3 ml: 41119.01.00

Dormicum 50 mg/10 ml: 41119.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Dezember 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Dormicum 5 mg/1 ml, Dormicum 15 mg/3 ml, Dormicum V 5 mg/5 ml
Verschreibungspflichtig

Dormicum 50 mg/10 ml
Betäubungsmittel

別紙 3 米国の添付文書の原文

MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE - midazolam hydrochloride injection, solution

Hospira, Inc.

Preservative-Free

CIV

R_x only

WARNING

Adult and Pediatric: Intravenous midazolam has been associated with respiratory depression and respiratory arrest, especially when used for sedation in noncritical care settings. In some cases, where this was not recognized promptly and treated effectively, death or hypoxic encephalopathy has resulted. Intravenous midazolam should be used only in hospital or ambulatory care settings, including physicians' and dental offices, that provide for continuous monitoring of respiratory and cardiac function, ie, pulse oximetry. Immediate availability of resuscitative drugs and age- and size-appropriate equipment for bag/valve/mask ventilation and intubation, and personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured (see WARNINGS). For deeply sedated pediatric patients, a dedicated individual, other than the practitioner performing the procedure, should monitor the patient throughout the procedures.

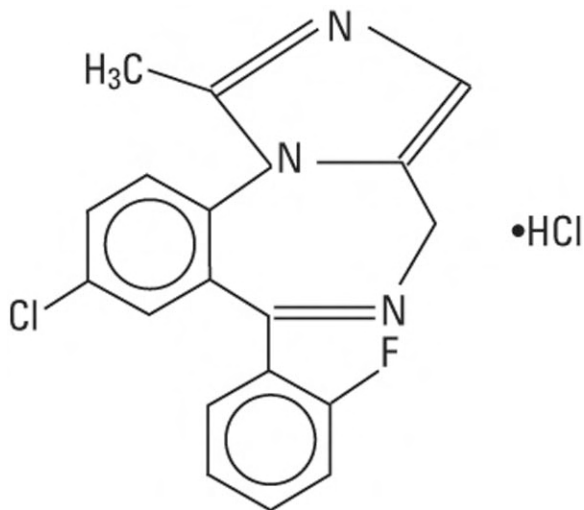
The initial intravenous dose for sedation in adult patients may be as little as 1 mg, but should not exceed 2.5 mg in a normal healthy adult. Lower doses are necessary for older (over 60 years) or debilitated patients and in patients receiving concomitant narcotics or other central nervous system (CNS) depressants. The initial dose and all subsequent doses should always be titrated slowly; administer over at least 2 minutes and allow an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. The use of the 1 mg/mL formulation or dilution of the 1 mg/mL or 5 mg/mL formulation is recommended to facilitate slower injection. Doses of sedative medications in pediatric patients must be calculated on a mg/kg basis, and initial doses and all subsequent doses should always be titrated slowly. The initial pediatric dose of midazolam for sedation/anxiolysis/amnesia is age, procedure, and route dependent (see DOSAGE AND ADMINISTRATION for complete dosing information).

Neonates: Midazolam should not be administered by rapid injection in the neonatal population. Severe hypotension and seizures have been reported following rapid IV administration, particularly with concomitant use of fentanyl (see DOSAGE AND ADMINISTRATION for complete information).

DESCRIPTION

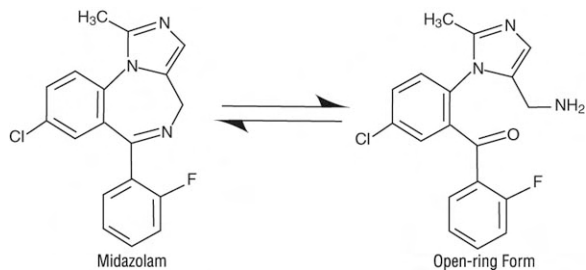
Midazolam hydrochloride is a water-soluble benzodiazepine available as a sterile, nonpyrogenic parenteral dosage form for intravenous or intramuscular injection. Each mL contains midazolam hydrochloride equivalent to 1 mg or 5 mg midazolam compounded with 0.8% sodium chloride. The pH is approximately 3 (2.5 to 3.5) and is adjusted with hydrochloric acid and, if necessary, sodium hydroxide.

Midazolam is a white to light yellow crystalline compound, insoluble in water. The hydrochloride salt of midazolam, which is formed *in situ*, is soluble in aqueous solutions. Chemically, midazolam HCl is 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*] [1,4]benzodiazepine hydrochloride. Midazolam hydrochloride has the chemical formula C₁₈H₁₃ClFN₃•HCl, a calculated molecular weight of 362.25 and the following structural formula:



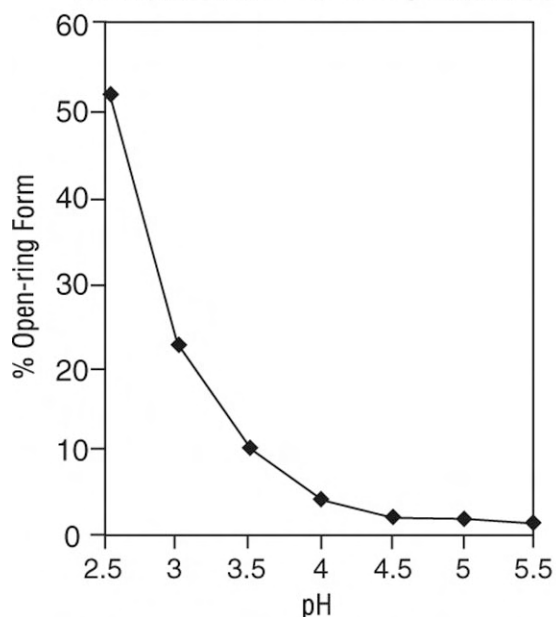
Under the acidic conditions required to solubilize midazolam in the product, midazolam is present as an equilibrium mixture (shown below) of the closed-ring form shown above and an open-ring structure formed by the acid-catalyzed ring opening of the 4,5-double bond of the diazepine ring. The amount of open-ring form is dependent upon the pH of the solution. At the specified pH of the product, the solution may contain up to about 25% of the open-ring compound. At the physiologic conditions under which the product

is absorbed (pH of 5 to 8) into the systemic circulation, any open-ring form present reverts to the physiologically active, lipophilic, closed-ring form (midazolam) and is absorbed as such.



The following chart plots the percentage of midazolam present as the open-ring form as a function of pH in aqueous solutions. As indicated in the graph, the amount of open-ring compound present in solution is sensitive to changes in pH over the pH range specified for the product: 3.0 to 4.0 for the 1 mg/mL concentration and 3.0 to 3.6 for the 5 mg/mL concentration. Above pH 5, at least 99% of the mixture is present in the closed-ring form.

pH Dependence of Open-ring Form in Water



CLINICAL PHARMACOLOGY

Midazolam is a short-acting benzodiazepine central nervous system (CNS) depressant.

The effects of midazolam on the CNS are dependent on the dose administered, the route of administration, and the presence or absence of other medications. Onset time of sedative effects after IM administration in adults is 15 minutes, with peak sedation occurring 30 to 60 minutes following injection. In one adult study, when tested the following day, 73% of the patients who received midazolam intramuscularly had no recall of memory cards shown 30 minutes following drug administration; 40% had no recall of the memory cards shown 60 minutes following drug administration. Onset time of sedative effects in the pediatric population begins within 5 minutes and peaks at 15 to 30 minutes depending upon the dose administered. In pediatric patients, up to 85% had no recall of pictures shown after receiving intramuscular midazolam compared with 5% of the placebo controls.

Sedation in adult and pediatric patients is achieved within 3 to 5 minutes after intravenous (IV) injection; the time of onset is affected by total dose administered and the concurrent administration of narcotic premedication. Seventy-one percent of the adult patients in endoscopy studies had no recall of introduction of the endoscope; 82% of the patients had no recall of withdrawal of the endoscope. In one study of pediatric patients undergoing lumbar puncture or bone marrow aspiration, 88% of patients had impaired recall vs 9% of the placebo controls. In another pediatric oncology study, 91% of midazolam treated patients were amnesic compared with 35% of patients who had received fentanyl alone.

When midazolam is given IV as an anesthetic induction agent, induction of anesthesia occurs in approximately 1.5 minutes when narcotic premedication has been administered and in 2 to 2.5 minutes without narcotic premedication or other sedative premedication. Some impairment in a test of memory was noted in 90% of the patients studied. A dose response study of pediatric patients premedicated with 1 mg/kg intramuscular (IM) meperidine found that only 4 out of 6 pediatric patients who received 600 mcg/kg IV midazolam lost consciousness, with eye closing at 108 ± 140 seconds. This group was compared with pediatric patients who were given thiopental 5 mg/kg IV; 6 out of 6 closed their eyes at 20 ± 3.2 seconds. Midazolam did not dependably induce anesthesia at this dose despite concomitant opioid administration in pediatric patients.

Midazolam, used as directed, does not delay awakening from general anesthesia in adults. Gross tests of recovery after awakening (orientation, ability to stand and walk, suitability for discharge from the recovery room, return to baseline Trieger competency) usually indicate recovery within 2 hours but recovery may take up to 6 hours in some cases. When compared with patients who received thiopental, patients who received midazolam generally recovered at a slightly slower rate. Recovery from anesthesia or sedation for procedures in pediatric patients depends on the dose of midazolam administered, coadministration of other medications causing CNS depression and duration of the procedure.

In patients without intracranial lesions, induction of general anesthesia with IV midazolam is associated with a moderate decrease in cerebrospinal fluid pressure (lumbar puncture measurements), similar to that observed following IV thiopental. Preliminary data in neurosurgical patients with normal intracranial pressure but decreased compliance (subarachnoid screw measurements) show comparable elevations of intracranial pressure with midazolam and with thiopental during intubation. No similar studies have been reported in pediatric patients.

The usual recommended intramuscular premedicating doses of midazolam do not depress the ventilatory response to carbon dioxide stimulation to a clinically significant extent in adults. Intravenous induction doses of midazolam depress the ventilatory response to carbon dioxide stimulation for 15 minutes or more beyond the duration of ventilatory depression following administration of thiopental in adults. Impairment of ventilatory response to carbon dioxide is more marked in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Sedation with IV midazolam does not adversely affect the mechanics of respiration (resistance, static recoil, most lung volume measurements); total lung capacity and peak expiratory flow decrease significantly but static compliance and maximum expiratory flow at 50% of awake total lung capacity ($V_{\max}$) increase. In one study of pediatric patients under general anesthesia, intramuscular midazolam (100 or 200 mcg/kg) was shown to depress the response to carbon dioxide in a dose-related manner.

In cardiac hemodynamic studies in adults, IV induction of general anesthesia with midazolam was associated with a slight to moderate decrease in mean arterial pressure, cardiac output, stroke volume and systemic vascular resistance. Slow heart rates (less than 65/minute), particularly in patients taking propranolol for angina, tended to rise slightly; faster heart rates (e.g., 85/minute) tended to slow slightly. In pediatric patients, a comparison of IV midazolam (500 mcg/kg) with propofol (2.5 mg/kg) revealed a mean 15% decrease in systolic blood pressure in patients who had received IV midazolam vs a mean 25% decrease in systolic blood pressure following propofol.

Pharmacokinetics:

Midazolam's activity is primarily due to the parent drug. Elimination of the parent drug takes place via hepatic metabolism of midazolam to hydroxylated metabolites that are conjugated and excreted in the urine. Six single-dose pharmacokinetic studies involving healthy adults yield pharmacokinetic parameters for midazolam in the following ranges: volume of distribution (V_d), 1.0 to 3.1 L/kg; elimination half-life, 1.8 to 6.4 hours (mean approximately 3 hours); total clearance (Cl), 0.25 to 0.54 L/hr/kg. In a parallel group study, there was no difference in the clearance, in subjects administered 0.15 mg/kg (n=4) and 0.3 mg/kg (n=4) IV doses indicating linear kinetics. The clearance was successively reduced by approximately 30% at doses of 0.45 mg/kg (n=4) and 0.6 mg/kg (n=5) indicating non-linear kinetics in this dose range.

Absorption: The absolute bioavailability of the intramuscular route was greater than 90% in a cross-over study in which healthy subjects (n=17) were administered a 7.5 mg IV or IM dose. The mean peak concentration ($C_{\max}$) and time to peak ($T_{\max}$) following the IM dose was 90 ng/mL (20% CV) and 0.5 hr (50% CV). $C_{\max}$ for the 1-hydroxy metabolite following the IM dose was 8 ng/mL ($T_{\max}$ =1.0 hr).

Following IM administration, $C_{\max}$ for midazolam and its 1-hydroxy metabolite were approximately one-half of those achieved after intravenous injection.

Distribution: The volume of distribution (V_d) determined from six single-dose pharmacokinetic studies involving healthy adults ranged from 1.0-3.1 L/kg. Female gender, old age, and obesity are associated with increased values of midazolam V_d . In humans, midazolam has been shown to cross the placenta and enter into fetal circulation and has been detected in human milk and CSF (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations**).

In adults and children older than 1 year, midazolam is approximately 97% bound to plasma protein, principally albumin.

Metabolism: *In vitro* studies with human liver microsomes indicate that the biotransformation of midazolam is mediated by cytochrome P450-3A4. This cytochrome also appears to be present in gastrointestinal tract mucosa as well as liver. Sixty to seventy percent of the biotransformation products is 1-hydroxy-midazolam (also termed alpha-hydroxy-midazolam) while 4-hydroxy-midazolam constitutes 5% or less. Small amounts of a dihydroxy derivative have also been detected but not quantified. The principal urinary excretion products are glucuronide conjugates of the hydroxylated derivatives.

Drugs that inhibit the activity of cytochrome P450-3A4 may inhibit midazolam clearance and elevate steady-state midazolam concentrations.

Studies of the intravenous administration of 1-hydroxy-midazolam in humans suggest that 1-hydroxy-midazolam is at least as potent as the parent compound and may contribute to the net pharmacologic activity of midazolam. *In vitro* studies have demonstrated that the affinities of 1- and 4-hydroxy-midazolam for the benzodiazepine receptor are approximately 20% and 7%, respectively, relative to midazolam.

Excretion: Clearance of midazolam is reduced in association with old age, congestive heart failure, liver disease (cirrhosis) or conditions which diminish cardiac output and hepatic blood flow.

The principal urinary excretion product is 1-hydroxy-midazolam in the form of a glucuronide conjugate; smaller amounts of the glucuronide conjugates of 4-hydroxy- and dihydroxy-midazolam are detected as well. The amount of midazolam excreted unchanged in the urine after a single IV dose is less than 0.5% (n=5). Following a single IV infusion in 5 healthy volunteers, 45% to 57% of the dose was excreted in the urine as 1-hydroxymethyl midazolam conjugate.

Pharmacokinetics-continuous infusion: The pharmacokinetic profile of midazolam following continuous infusion, based on 282 adult subjects, has been shown to be similar to that following single-dose administration for subjects of comparable age, gender, body habitus and health status. However, midazolam can accumulate in peripheral tissues with continuous infusion. The effects of accumulation are greater after long-term infusions than after short-term infusions. The effects of accumulation can be reduced by maintaining the lowest midazolam infusion rate that produces satisfactory sedation.

Infrequent hypotensive episodes have occurred during continuous infusion; however, neither the time to onset nor the duration of the episode appeared to be related to plasma concentrations of midazolam or alpha-hydroxy-midazolam. Further, there does not appear to be an increased chance of occurrence of a hypotensive episode with increased loading doses.

Patients with renal impairment may have longer elimination half-lives for midazolam (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations: Renal Failure**).

Special Populations:

Changes in the pharmacokinetic profile of midazolam due to drug interactions, physiological variables, etc., may result in changes in the plasma concentration-time profile and pharmacological response to midazolam in these patients. For example, patients with acute renal failure appear to have a longer elimination half-life for midazolam and may experience delayed recovery (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations: Renal Failure**). In other groups, the relationship between prolonged half-life and duration of effect has not been established.

Pediatrics and Neonates: In pediatric patients aged 1 year and older, the pharmacokinetic properties following a single dose of midazolam reported in 10 separate studies of midazolam are similar to those in adults. Weight-normalized clearance is similar or higher (0.19 to 0.80 L/hr/kg) than in adults and the terminal elimination half-life (0.78 to 3.3 hours) is similar to or shorter than in adults. The pharmacokinetic properties during and following continuous intravenous infusion in pediatric patients in the operating room as an adjunct to general anesthesia and in the intensive care environment are similar to those in adults.

In seriously ill neonates, however, the terminal elimination half-life of midazolam is substantially prolonged (6.5 to 12.0 hours) and the clearance reduced (0.07 to 0.12 L/hr/kg) compared to healthy adults or other groups of pediatric patients. It cannot be determined if these differences are due to age, immature organ function or metabolic pathways, underlying illness or debility.

Obese: In a study comparing normals (n=20) and obese patients (n=20) the mean half-life was greater in the obese group (5.9 vs 2.3 hrs). This was due to an increase of approximately 50% in the Vd corrected for total body weight. The clearance was not significantly different between groups.

Geriatric: In three parallel group studies, the pharmacokinetics of midazolam administered IV or IM were compared in young (mean age 29, n=52) and healthy elderly subjects (mean age 73, n=53). Plasma half-life was approximately two-fold higher in the elderly. The mean Vd based on total body weight increased consistently between 15% to 100% in the elderly. The mean Cl decreased approximately 25% in the elderly in two studies and was similar to that of the younger patients in the other.

Congestive Heart Failure: In patients suffering from congestive heart failure, there appeared to be a two-fold increase in the elimination half-life, a 25% decrease in the plasma clearance and a 40% increase in the volume of distribution of midazolam.

Hepatic Insufficiency: Midazolam pharmacokinetics were studied after an IV single dose (0.075 mg/kg) was administered to 7 patients with biopsy proven alcoholic cirrhosis and 8 control patients. The mean half-life of midazolam increased 2.5-fold in the alcoholic patients. Clearance was reduced by 50% and the Vd increased by 20%. In another study in 21 male patients with cirrhosis, without ascites and with normal kidney function as determined by creatinine clearance, no changes in the pharmacokinetics of midazolam or 1-hydroxy-midazolam were observed when compared to healthy individuals.

Renal Failure: Patients with renal impairment may have longer elimination half-lives for midazolam and its metabolites which may result in slower recovery.

Midazolam and 1-hydroxy-midazolam pharmacokinetics in 6 ICU patients who developed acute renal failure (ARF) were compared with a normal renal function control group. Midazolam was administered as an infusion (5 to 15 mg/hr). Midazolam clearance was reduced (1.9 vs 2.8 mL/min/kg) and the half-life was prolonged (7.6 vs 13 hr) in the ARF patients. The renal clearance of the 1-hydroxy-midazolam glucuronide was prolonged in the ARF group (4 vs 136 mL/min) and the half-life was prolonged (12 hr vs >25 hr). Plasma levels accumulated in all ARF patients to about ten times that of the parent drug. The relationship between accumulating metabolite levels and prolonged sedation is unclear.

In a study of chronic renal failure patients (n=15) receiving a single IV dose, there was a two-fold increase in the clearance and volume of distribution but the half-life remained unchanged. Metabolite levels were not studied.

Plasma Concentration-Effect Relationship: Concentration-effect relationships (after an IV dose) have been demonstrated for a variety of pharmacodynamic measures (eg, reaction time, eye movement, sedation) and are associated with extensive intersubject variability. Logistic regression analysis of sedation scores and steady-state plasma concentration indicated that at plasma concentrations greater than 100 ng/mL there was at least a 50% probability that patients would be sedated, but respond to verbal commands (sedation score=3). At 200 ng/mL there was at least a 50% probability that patients would be asleep, but respond to glabellar tap (sedation score=4).

Drug Interactions: For information concerning pharmacokinetic drug interactions with midazolam, see **PRECAUTIONS**.

INDICATIONS AND USAGE

Midazolam injection is indicated:

- 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.

Midazolam is associated with a high incidence of partial or complete impairment of recall for the next several hours (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

CONTRAINDICATIONS

Injectable midazolam is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the drug. Benzodiazepines are contraindicated in patients with acute narrow-angle glaucoma. Benzodiazepines may be used in patients with open-angle glaucoma only if they are receiving appropriate therapy. Measurements of intraocular pressure in patients without eye disease show a moderate lowering following induction with midazolam; patients with glaucoma have not been studied.

WARNINGS

Midazolam must never be used without individualization of dosage particularly when used with other medications capable of producing central nervous system depression. Prior to the intravenous administration of midazolam in any dose, the immediate availability of oxygen, resuscitative drugs, age- and size-appropriate equipment for bag/valve/mask ventilation and intubation, and skilled personnel for the maintenance of a patent airway and support of ventilation should be ensured. Patients should be continuously monitored with some means of detection for early signs of hypoventilation, airway obstruction, or apnea, i.e., pulse oximetry. Hypoventilation, airway obstruction, and apnea can lead to hypoxia and/or cardiac arrest unless effective countermeasures are taken immediately. The immediate availability of specific reversal agents (flumazenil) is highly recommended. Vital signs should continue to be monitored during the recovery period. Because intravenous midazolam depresses respiration (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**) and because opioid agonists and other sedatives can add to this depression, midazolam should be administered as an induction agent only by a person trained in general anesthesia and should be used for sedation/anxiolysis/amnesia only in the presence of personnel skilled in early detection of hypoventilation, maintaining a patent airway and supporting ventilation. **When used for sedation/anxiolysis/amnesia, midazolam should always be titrated slowly in adult or pediatric patients.** Adverse hemodynamic events have been reported in pediatric patients with cardiovascular instability; rapid intravenous administration should also be avoided in this population. See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for complete information.

Serious cardiorespiratory adverse events have occurred after administration of midazolam. These have included respiratory depression, airway obstruction, oxygen desaturation, apnea, respiratory arrest and/or cardiac arrest, sometimes resulting in death or permanent neurologic injury. There have also been rare reports of hypotensive episodes requiring treatment during or after diagnostic or surgical manipulations particularly in adult or pediatric patients with hemodynamic instability. Hypotension occurred more frequently in the sedation studies in patients premedicated with a narcotic.

Reactions such as agitation, involuntary movements (including tonic/clonic movements and muscle tremor), hyperactivity and combativeness have been reported in both adult and pediatric patients. These reactions may be due to inadequate or excessive dosing or improper administration of midazolam; however, consideration should be given to the possibility of cerebral hypoxia or true paradoxical reactions. Should such reactions occur, the response to each dose of midazolam and all other drugs, including local anesthetics, should be evaluated before proceeding. Reversal of such responses with flumazenil has been reported in pediatric patients. Concomitant use of barbiturates, alcohol or other central nervous system depressants may increase the risk of hypoventilation, airway obstruction, desaturation, or apnea and may contribute to profound and/or prolonged drug effect. Narcotic premeditation also depresses the ventilatory response to carbon dioxide stimulation.

Higher risk adult and pediatric surgical patients, elderly patients and debilitated adult and pediatric patients require lower dosages, whether or not concomitant sedating medications have been administered. Adult or pediatric patients with COPD are unusually sensitive to the respiratory depressant effect of midazolam. Pediatric and adult patients undergoing procedures involving the upper airway such as upper endoscopy or dental care, are particularly vulnerable to episodes of desaturation and hypoventilation due to partial airway obstruction. Adult and pediatric patients with chronic renal failure and patients with congestive heart failure eliminate midazolam more slowly (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**). Because elderly patients frequently have inefficient function of one

or more organ systems and because dosage requirements have been shown to decrease with age, reduced initial dosage of midazolam is recommended, and the possibility of profound and/or prolonged effect should be considered.

Injectable midazolam should not be administered to adult or pediatric patients in shock or coma, or in acute alcohol intoxication with depression of vital signs. Particular care should be exercised in the use of intravenous midazolam in adult or pediatric patients with uncompensated acute illnesses, such as severe fluid or electrolyte disturbances.

There have been limited reports of intra-arterial injection of midazolam. Adverse events have included local reactions, as well as isolated reports of seizure activity in which no clear causal relationship was established. Precautions against unintended intra-arterial injection should be taken. Extravasation should also be avoided.

The safety and efficacy of midazolam following nonintravenous and nonintramuscular routes of administration have not been established. Midazolam should only be administered intramuscularly or intravenously.

The decision as to when patients who have received injectable midazolam, particularly on an outpatient basis, may again engage in activities requiring complete mental alertness, operate hazardous machinery or drive a motor vehicle must be individualized. Gross tests of recovery from the effects of midazolam (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**) cannot be relied upon to predict reaction time under stress. It is recommended that no patient operate hazardous machinery or a motor vehicle until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided or until one full day after anesthesia and surgery, whichever is longer. For pediatric patients, particular care should be taken to assure safe ambulation.

Usage in Pregnancy: An increased risk of congenital malformations associated with the use of benzodiazepine drugs (diazepam and chlorthalidone) has been suggested in several studies. If this drug is used during pregnancy, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Withdrawal symptoms of the barbiturate type have occurred after the discontinuation of benzodiazepines (see **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**).

Usage In Preterm Infants And Neonates: Rapid injection should be avoided in the neonatal population. Midazolam administered rapidly as an intravenous injection (less than 2 minutes) has been associated with severe hypotension in neonates, particularly when the patient has also received fentanyl. Likewise, severe hypotension has been observed in neonates receiving a continuous infusion of midazolam who then receive a rapid intravenous injection of fentanyl. Seizures have been reported in several neonates following rapid intravenous administration.

The neonate also has reduced and/or immature organ function and is also vulnerable to profound and/or prolonged respiratory effects of midazolam.

PRECAUTIONS

General:

Intravenous doses of midazolam should be decreased for elderly and for debilitated patients (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). These patients will also probably take longer to recover completely after midazolam administration for the induction of anesthesia.

Midazolam does not protect against the increase in intracranial pressure or against the heart rate rise and/or blood pressure rise associated with endotracheal intubation under light general anesthesia.

Use with Other CNS Depressants:

The efficacy and safety of midazolam in clinical use are functions of the dose administered, the clinical status of the individual patient, and the use of concomitant medications capable of depressing the CNS. Anticipated effects range from mild sedation to deep levels of sedation virtually equivalent to a state of general anesthesia where the patient may require external support of vital functions. Care must be taken to individualize and carefully titrate the dose of midazolam to the patient's underlying medical/surgical conditions, administer to the desired effect being certain to wait an adequate time for peak CNS effects of both midazolam and concomitant medications, and have the personnel and size-appropriate equipment and facilities available for monitoring and intervention (see **Boxed WARNING, WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Practitioners administering midazolam must have the skills necessary to manage reasonably foreseeable adverse effects, particularly skills in airway management. For information regarding withdrawal (see **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**).

Information for Patients:

To assure safe and effective use of benzodiazepines, the following information and instructions should be communicated to the patient when appropriate:

1. Inform your physician about any alcohol consumption and medicine you are now taking, especially blood pressure medication and antibiotics, including drugs you buy without a prescription. Alcohol has an increased effect when consumed with benzodiazepines; therefore, caution should be exercised regarding simultaneous ingestion of alcohol during benzodiazepine treatment.
2. Inform your physician if you are pregnant or are planning to become pregnant.
3. Inform your physician if you are nursing.

4. Patients should be informed of the pharmacological effects of midazolam, such as sedation and amnesia, which in some patients may be profound. The decision as to when patients who have received injectable midazolam, particularly on an outpatient basis, may again engage in activities requiring complete mental alertness, operate hazardous machinery or drive a motor vehicle must be individualized.
5. Patients receiving continuous infusion of midazolam in critical care settings over an extended period of time, may experience symptoms of withdrawal following abrupt discontinuation.

Drug Interactions:

The sedative effect of intravenous midazolam is accentuated by any concomitantly administered medication, which depresses the central nervous system, particularly narcotics (e.g., morphine, meperidine and fentanyl) and also secobarbital and droperidol. Consequently, the dosage of midazolam should be adjusted according to the type and amount of concomitant medications administered and the desired clinical response (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Caution is advised when midazolam is administered concomitantly with drugs that are known to inhibit the P450-3A4 enzyme system such as cimetidine (not ranitidine), erythromycin, diltiazem, verapamil, ketoconazole and itraconazole. These drug interactions may result in prolonged sedation due to a decrease in plasma clearance of midazolam.

The effect of single oral doses of 800 mg cimetidine and 300 mg ranitidine on steady-state concentrations of midazolam was examined in a randomized crossover study (n=8). Cimetidine increased the mean midazolam steady-state concentration from 57 to 71 ng/mL. Ranitidine increased the mean steady-state concentration to 62 ng/mL. No change in choice reaction time or sedation index was detected after dosing with the H2 receptor antagonists.

In a placebo-controlled study, erythromycin administered as a 500 mg dose, tid, for 1 week (n=6), reduced the clearance of midazolam following a single 0.5 mg/kg IV dose. The half-life was approximately doubled.

Caution is advised when midazolam is administered to patients receiving erythromycin since this may result in a decrease in the plasma clearance of midazolam.

The effects of diltiazem (60 mg tid) and verapamil (80 mg tid) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam were investigated in a three-way crossover study (n=9). The half-life of midazolam increased from 5 to 7 hours when midazolam was taken in conjunction with verapamil or diltiazem. No interaction was observed in healthy subjects between midazolam and nifedipine.

In a placebo-controlled study, saquinavir administered as a 1200 mg dose, tid, for 5 days (n=12), a 56% reduction in the clearance of midazolam following a single 0.05 mg/kg IV dose was observed. The half-life was approximately doubled.

A moderate reduction in induction dosage requirements of thiopental (about 15%) has been noted following use of intramuscular midazolam for premedication in adults.

The intravenous administration of midazolam decreases the minimum alveolar concentration (MAC) of halothane required for general anesthesia. This decrease correlates with the dose of midazolam administered; no similar studies have been carried out in pediatric patients but there is no scientific reason to expect that pediatric patients would respond differently than adults.

Although the possibility of minor interactive effects has not been fully studied, midazolam and pancuronium have been used together in patients without noting clinically significant changes in dosage, onset or duration in adults. Midazolam does not protect against the characteristic circulatory changes noted after administration of succinylcholine or pancuronium and does not protect against the increased intracranial pressure noted following administration of succinylcholine. Midazolam does not cause a clinically significant change in dosage, onset or duration of a single intubating dose of succinylcholine; no similar studies have been carried out in pediatric patients but there is no scientific reason to expect that pediatric patients would respond differently than adults.

No significant adverse interactions with commonly used premedications or drugs used during anesthesia and surgery (including atropine, scopolamine, glycopyrrolate, diazepam, hydroxyzine, d-tubocurarine, succinylcholine and other nondepolarizing muscle relaxants) or topical local anesthetics (including lidocaine, dyclonine HCl and Cetacaine) have been observed in adults or pediatric patients. In neonates, however, severe hypotension has been reported with concomitant administration of fentanyl. This effect has been observed in neonates on an infusion of midazolam who received a rapid injection of fentanyl and in patients on an infusion of fentanyl who have received a rapid injection of midazolam.

Drug/Laboratory Test Interactions:

Midazolam has not been shown to interfere with results obtained in clinical laboratory tests.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:

Carcinogenesis: Midazolam maleate was administered with diet in mice and rats for 2 years at dosages of 1, 9 and 80 mg/kg/day.

In female mice in the highest dose group there was a marked increase in the incidence of hepatic tumors. In high-dose male rats there was a small but statistically significant increase in benign thyroid follicular cell tumors. Dosages of 9 mg/kg/day of midazolam maleate (25 times a human dose of 0.35 mg/kg) do not increase the incidence of tumors. The pathogenesis of induction of these tumors is not known. These tumors were found after chronic administration, whereas human use will ordinarily be of single or several doses.

Mutagenesis: Midazolam did not have mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* (5 bacterial strains), Chinese hamster lung cells (V79), human lymphocytes or in the micronucleus test in mice.

Impairment of Fertility: A reproduction study in male and female rats did not show any impairment of fertility at dosages up to 10 times the human IV dose of 0.35 mg/kg.

Pregnancy:

Teratogenic Effects: Pregnancy Category D (see **WARNINGS**).

Segment II teratology studies, performed with midazolam maleate injectable in rabbits and rats at 5 and 10 times the human dose of 0.35 mg/kg, did not show evidence of teratogenicity.

Nonteratogenic Effects: Studies in rats showed no adverse effects on reproductive parameters during gestation and lactation. Dosages tested were approximately 10 times the human dose of 0.35 mg/kg.

Labor and Delivery:

In humans, measurable levels of midazolam were found in maternal venous serum, umbilical venous and arterial serum and amniotic fluid, indicating placental transfer of the drug. Following intramuscular administration of 0.05 mg/kg of midazolam, both the venous and the umbilical arterial serum concentrations were lower than maternal concentrations.

The use of injectable midazolam in obstetrics has not been evaluated in clinical studies. Because midazolam is transferred transplacentally and because other benzodiazepines given in the last weeks of pregnancy have resulted in neonatal CNS depression, midazolam is not recommended for obstetrical use.

Nursing Mothers:

Midazolam is excreted in human milk. Caution should be exercised when midazolam is administered to a nursing woman.

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 IV administration, particularly, with concomitant use of fentanyl.

Geriatric Use:

Because geriatric patients may have altered drug distribution and diminished hepatic and/or renal function, reduced doses of midazolam are recommended. Intravenous and intramuscular doses of midazolam should be decreased for elderly and for debilitated patients (see **WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**) and subjects over 70 years of age may be particularly sensitive. These patients will also probably take longer to recover completely after midazolam administration for the induction of anesthesia. Administration of IM and IV midazolam to elderly and/or high risk surgical patients has been associated with rare reports of death under circumstances compatible with cardiorespiratory depression. In most of these cases, the patients also received other central nervous system depressants capable of depressing respiration, especially narcotics (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Specific dosing and monitoring guidelines for geriatric patients are provided in the **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section for premedicated patients for sedation/anxiolysis/amnesia following IV and IM administration, for induction of anesthesia following IV administration and for continuous infusion.

ADVERSE REACTIONS

See WARNINGS concerning serious cardiorespiratory events and possible paradoxical reactions. Fluctuations in vital signs were the most frequently seen findings following parenteral administration of midazolam in adults and included decreased tidal volume and/or respiratory rate decrease (23.3% of patients following IV and 10.8% of patients following IM administration) and apnea (15.4% of patients following IV administration), as well as variations in blood pressure and pulse rate. The majority of serious adverse effects, particularly those associated with oxygenation and ventilation, have been reported when midazolam is administered with other medications capable of depressing the central nervous system. **The incidence of such events is higher in patients undergoing procedures involving the airway without the protective effect of an endotracheal tube, (e.g., upper endoscopy and dental procedures).**

Adults: The following additional adverse reactions were reported after intramuscular administration:

headache (1.3%)	Local effects at IM Injection site
-----------------	------------------------------------

	pain (3.7%)
	induration (0.5%)
	redness (0.5%)
	muscle stiffness (0.3%)

Administration of IM midazolam to elderly and/or higher risk surgical patients has been associated with rare reports of death under circumstances compatible with cardiorespiratory depression. In most of these cases, the patients also received other central nervous system depressants capable of depressing respiration, especially narcotics (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

The following additional adverse reactions were reported subsequent to intravenous administration as a single sedative/anxiolytic/amnestic agent in adult patients:

hiccoughs (3.9%)	<i>Local effects at the IV site</i>
nausea (2.8%)	tenderness (5.6%)
vomiting (2.6%)	pain during injection (5.0%)
coughing (1.3%)	redness (2.6%)
“oversedation” (1.6%)	induration (1.7%)
headache (1.5%)	phlebitis (0.4%)
drowsiness (1.2%)	

Pediatric Patients: The following adverse events related to the use of IV midazolam in pediatric patients were reported in the medical literature: desaturation 4.6%, apnea 2.8%, hypotension 2.7%, paradoxical reactions 2.0%, hiccough 1.2%, seizure-like activity 1.1% and nystagmus 1.1%. The majority of airway-related events occurred in patients receiving other CNS depressing medications and in patients where midazolam was not used as a single sedating agent.

Neonates: For information concerning hypotensive episodes and seizures following the administration of midazolam to neonates, see **Boxed WARNING, CONTRAINDICATIONS, WARNINGS and PRECAUTIONS**.

Other adverse experiences, observed mainly following IV injection as a single sedative/anxiolytic/amnesia agent and occurring at an incidence of <1.0% in adult and pediatric patients, are as follows:

Respiratory: Laryngospasm, bronchospasm, dyspnea, hyperventilation, wheezing, shallow respirations, airway obstruction, tachypnea

Cardiovascular: Bigeminy, premature ventricular contractions, vasovagal episode, bradycardia, tachycardia, nodal rhythm

Gastrointestinal: Acid taste, excessive salivation, retching

CNS/Neuromuscular: Retrograde amnesia, euphoria, hallucination, confusion, argumentativeness, nervousness, anxiety, grogginess, restlessness, emergence delirium or agitation, prolonged emergence from anesthesia, dreaming during emergence, sleep disturbance, insomnia, nightmares, athetoid movements, seizure-like activity, ataxia, dizziness, dysphoria, slurred speech, dysphonia, paresthesia

Special Senses: Blurred vision, diplopia, nystagmus, pinpoint pupils, cyclic movements of eyelids, visual disturbance, difficulty focusing eyes, ears blocked, loss of balance, light-headedness

Integumentary: Hive-like elevation at injection site, swelling or feeling of burning, warmth or coldness at injection site

Hypersensitivity: Allergic reactions including anaphylactoid reactions, hives, rash, pruritus

Miscellaneous: Yawning, lethargy, chills, weakness, toothache, faint feeling, hematoma

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Midazolam is subject to Schedule IV control under the Controlled Substances Act of 1970.

Midazolam was actively self-administered in primate models used to assess the positive reinforcing effects of psychoactive drugs.

Midazolam produced physical dependence of a mild to moderate intensity in cynomolgus monkeys after 5 to 10 weeks of administration. Available data concerning the drug abuse and dependence potential of midazolam suggest that its abuse potential is at least equivalent to that of diazepam.

Withdrawal symptoms, similar in character to those noted with barbiturates and alcohol (convulsions, hallucinations, tremor, abdominal and muscle cramps, vomiting and sweating), have occurred following abrupt discontinuation of benzodiazepines, including midazolam. Abdominal distention, nausea, vomiting, and tachycardia are prominent symptoms of withdrawal in infants. The more severe withdrawal symptoms have usually been limited to those patients who had received excessive doses over an extended period of time. Generally milder withdrawal symptoms (e.g., dysphoria and insomnia) have been reported following abrupt discontinuance of benzodiazepines taken continuously at therapeutic levels for several months. Consequently, after extended therapy, abrupt discontinuation should generally be avoided and a gradual dosage tapering schedule followed. There is no consensus in the medical literature regarding tapering schedules; therefore, practitioners are advised to individualize therapy to meet patient's needs. In some case reports, patients who have had severe withdrawal reactions due to abrupt discontinuation of high-dose long-term midazolam, have been successfully weaned off of midazolam over a period of several days.

OVERDOSAGE

The manifestations of midazolam overdosage reported are similar to those observed with other benzodiazepines, including sedation, somnolence, confusion, impaired coordination, diminished reflexes, coma and untoward effects on vital signs. No evidence of specific organ toxicity from midazolam overdosage has been reported.

Treatment of Overdosage: Treatment of injectable midazolam overdosage is the same as that followed for overdosage with other benzodiazepines. Respiration, pulse rate and blood pressure should be monitored and general supportive measures should be employed. Attention should be given to the maintenance of a patent airway and support of ventilation, including administration of oxygen. An intravenous infusion should be started. Should hypotension develop, treatment may include intravenous fluid therapy, repositioning, judicious use of vasopressors appropriate to the clinical situation, if indicated, and other appropriate countermeasures. There is no information as to whether peritoneal dialysis, forced diuresis or hemodialysis are of any value in the treatment of midazolam overdosage.

Flumazenil, a specific benzodiazepine-receptor antagonist, is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines and may be used in situations when an overdose with a benzodiazepine is known or suspected. There are anecdotal reports of reversal of adverse hemodynamic responses associated with midazolam following administration of flumazenil to pediatric patients. Prior to the administration of flumazenil, necessary measures should be instituted to secure the airway, assure adequate ventilation, and establish adequate intravenous access. Flumazenil is intended as an adjunct to, not as a substitute for, proper management of benzodiazepine overdose. Patients treated with flumazenil should be monitored for resedation, respiratory depression and other residual benzodiazepine effects for an appropriate period after treatment. **Flumazenil will only reverse benzodiazepine-induced effects but will not reverse the effects of other concomitant medications.** The reversal of benzodiazepine effects may be associated with the onset of seizures in certain high-risk patients. **The prescriber should be aware of a risk of seizure in association with flumazenil treatment, particularly in long-term benzodiazepine users and in cyclic antidepressant overdose.** The complete flumazenil package insert, including **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS** and **PRECAUTIONS**, should be consulted prior to use.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Midazolam injection is a potent sedative agent that requires slow administration and individualization of dosage. Clinical experience has shown midazolam to be 3 to 4 times as potent per mg as diazepam. BECAUSE SERIOUS AND LIFE-THREATENING CARDIORESPIRATORY ADVERSE EVENTS HAVE BEEN REPORTED, PROVISION FOR MONITORING, DETECTION AND CORRECTION OF THESE REACTIONS MUST BE MADE FOR EVERY PATIENT TO WHOM MIDAZOLAM INJECTION IS ADMINISTERED, REGARDLESS OF AGE OR HEALTH STATUS. Excessive single doses or rapid intravenous administration may result in respiratory depression, airway obstruction and/or arrest. The potential for these latter effects is increased in debilitated patients, those receiving concomitant medications capable of depressing the CNS, and patients without an endotracheal tube but undergoing a procedure involving the upper airway such as endoscopy or dental (see Boxed WARNING and WARNINGS).

Reactions such as agitation, involuntary movements, hyperactivity and combativeness have been reported in adult and pediatric patients. Should such reactions occur, caution should be exercised before continuing administration of midazolam (see **WARNINGS**). Midazolam injection should only be administered IM or IV (see **WARNINGS**).

Care should be taken to avoid intra-arterial injection or extravasation (see **WARNINGS**).

Midazolam Injection may be mixed in the same syringe with the following frequently used premedications: morphine sulfate, meperidine, atropine sulfate or scopolamine. Midazolam, at a concentration of 0.5 mg/mL, is compatible with 5% dextrose in water and 0.9% sodium chloride for up to 24 hours and with lactated Ringer's solution for up to 4 hours. Both the 1 mg/mL and 5 mg/mL formulations of midazolam may be diluted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.

Monitoring: Patient response to sedative agents, and resultant respiratory status, is variable. Regardless of the intended level of sedation or route of administration, sedation is a continuum; a patient may move easily from light to deep sedation, with potential loss of protective reflexes. This is especially true in pediatric patients. Sedative doses should be individually titrated, taking into account patient age, clinical status and concomitant use of other CNS depressants. Continuous monitoring of respiratory and cardiac function is required (i.e., pulse oximetry).

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

Titration to effect with multiple small doses is essential for safe administration. It should be noted that adequate time to achieve peak central nervous system effect (3 to 5 minutes) for midazolam should be allowed between doses to minimize the potential for oversedation. Sufficient time must elapse between doses of concomitant sedative medications to allow the effect of each dose to be assessed before subsequent drug administration. This is an important consideration for all patients who receive intravenous midazolam.

Immediate availability of resuscitative drugs and *age- and size-appropriate* equipment and personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured (see **WARNINGS**).

Pediatrics: For deeply sedated pediatric patients a dedicated individual, other than the practitioner performing the procedure, should monitor the patient throughout the procedure.

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

USUAL ADULT DOSAGE	
INTRAMUSCULARLY	
For preoperative sedation/anxiolysis/amnesia (induction of sleepiness or drowsiness and relief of apprehension and to impair memory of perioperative events). For intramuscular use, midazolam should be injected deep in a large muscle mass.	The recommended premedication dose of midazolam for good risk (ASA Physical Status I & II) adult patients below the age of 60 years is 0.07 to 0.08 mg/kg IM (approximately 5 mg IM) administered up to 1 hour before surgery. The dose must be individualized and reduced when IM midazolam is administered to patients with chronic obstructive pulmonary disease, other higher risk surgical patients, patients 60 or more years of age, and patients who have received concomitant narcotics or other CNS depressants (see ADVERSE REACTIONS). In a study of patients 60 years or older, who did not receive concomitant administration of narcotics, 2 to 3 mg (0.02 to 0.05 mg/kg) of midazolam produced adequate sedation during the preoperative period. The dose of 1 mg IM midazolam may suffice for some older patients if the anticipated intensity and duration of sedation is less critical. As with any potential respiratory depressant, these patients require observation for signs of cardiorespiratory depression after receiving IM midazolam. Onset is within 15 minutes, peaking at 30 to 60 minutes. It can be administered concomitantly with atropine sulfate or scopolamine and reduced doses of narcotics.
INTRAVENOUSLY	
Sedation/anxiolysis/amnesia for procedures (See INDICATIONS AND USAGE): Narcotic premedication results in less variability in patient response and a reduction in dosage of midazolam. For peroral procedures, the use of an appropriate topical anesthetic is recommended. For bronchoscopic procedures, the use of narcotic premedication is recommended.	When used for sedation/anxiolysis/amnesia for a procedure, dosage must be individualized and titrated. Midazolam should always be titrated slowly; administer over at least 2 minutes and allow an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. Individual response will vary with age, physical status and concomitant medications, but may also vary independent of these factors. (See WARNINGS concerning cardiac/respiratory arrest/airway obstruction/ hypoventilation.)
Midazolam 1 mg/mL formulation is recommended for sedation/anxiolysis/amnesia for procedures to facilitate slower injection. Both the 1 mg/mL and the 5 mg/mL formulations may be diluted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.	1. <i>Healthy Adults Below the Age of 60:</i> Titrate slowly to the desired effect, (e.g., the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 2.5 mg should be given over a period of at least 2 minutes. Wait an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. If further titration is necessary, continue to titrate, using small increments, to the appropriate level of sedation. Wait

	an additional 2 or more minutes after each increment to fully evaluate the sedative effect. A total dose greater than 5 mg is not usually necessary to reach the desired endpoint. If narcotic premedication or other CNS depressants are used, patients will require approximately 30% less midazolam than unpremedicated patients. 2. <i>Patients Age 60 or Older, and Debilitated or Chronically Ill Patients:</i> Because the danger of hypoventilation, airway obstruction, or apnea is greater in elderly patients and those with chronic disease states or decreased pulmonary reserve, and because the peak effect may take longer in these patients, increments should be smaller and the rate of injection slower. Titrate slowly to the desired effect, (e.g., the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 1.5 mg should be given over a period of no less than 2 minutes. Wait an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. If additional titration is necessary, it should be given at a rate of no more than 1 mg over a period of 2 minutes, waiting an additional 2 or more minutes each time to fully evaluate the sedative effect. Total doses greater than 3.5 mg are not usually necessary. If concomitant CNS depressant premedications are used in these patients, they will require at least 50% less midazolam than healthy young unpremedicated patients. 3. <i>Maintenance Dose:</i> Additional doses to maintain the desired level of sedation may be given in increments of 25% of the dose used to first reach the sedative endpoint, but again only by slow titration, especially in the elderly and chronically ill or debilitated patient. These additional doses should be given only after a thorough clinical evaluation clearly indicates the need for additional sedation.
Induction of Anesthesia:	
For induction of general anesthesia, before administration of other anesthetic agents.	Individual response to the drug is variable, particularly when a narcotic premedication is not used. The dosage should be titrated to the desired effect according to the patient's age and clinical status. When midazolam is used before other intravenous agents for induction of anesthesia, the initial dose of each agent may be significantly reduced, at times to as low as 25% of the usual initial dose of the individual agents. <i>Unpremedicated Patients:</i> In the absence of premedication, an average adult under the age of 55 years will usually require an initial dose of 0.3 to 0.35 mg/kg for induction, administered over 20 to 30 seconds and allowing 2 minutes for effect. If needed to complete induction, increments of approximately 25% of the patient's initial dose may be used; induction may instead be completed with inhalational anesthetics. In resistant cases, up to 0.6 mg/kg total dose may be used for induction, but such larger doses may prolong recovery. Unpremedicated patients over the age of 55 years usually require less midazolam for induction; an initial dose of 0.3 mg/kg is recommended. Unpremedicated patients with severe systemic disease or other debilitation usually require less midazolam

	for induction. An initial dose of 0.2 to 0.25 mg/kg will usually suffice; in some cases, as little as 0.15 mg/kg may suffice. <i>Premedicated Patients:</i> When the patient has received sedative or narcotic premedication, particularly narcotic premedication, the range of recommended doses is 0.15 to 0.35 mg/kg. In average adults below the age of 55 years, a dose of 0.25 mg/kg, administered over 20 to 30 seconds and allowing 2 minutes for effect, will usually suffice. The initial dose of 0.2 mg/kg is recommended for good risk (ASA I & II) surgical patients over the age of 55 years. In some patients with severe systemic disease or debilitation, as little as 0.15 mg/kg may suffice. Narcotic premedication frequently used during clinical trials included fentanyl (1.5 to 2 mcg/kg IV, administered 5 minutes before induction), morphine (dosage individualized, up to 0.15 mg/kg IM), and meperidine (dosage individualized, up to 1 mg/kg IM). Sedative premedications were hydroxyzine pamoate (100 mg orally) and sodium secobarbital (200 mg orally). Except for intravenous fentanyl, administered 5 minutes before induction, all other premedications should be administered approximately 1 hour prior to the time anticipated for midazolam induction.
Injectable midazolam can also be used during maintenance of anesthesia, for surgical procedures, as a component of balanced anesthesia. Effective narcotic premedication is especially recommended in such cases.	Incremental injections of approximately 25% of the induction dose should be given in response to signs of lightening of anesthesia and repeated as necessary.
CONTINUOUS INFUSION	
For continuous infusion, midazolam 5 mg/mL formulation is recommended diluted to a concentration of 0.5 mg/mL with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.	<i>Usual Adult Dose:</i> If a loading dose is necessary to rapidly initiate sedation, 0.01 to 0.05 mg/kg (approximately 0.5 to 4 mg for a typical adult) may be given slowly or infused over several minutes. This dose may be repeated at 10 to 15 minute intervals until adequate sedation is achieved. For maintenance of sedation, the usual initial infusion rate is 0.02 to 0.1 mg/kg/hr (1 to 7 mg/hr). Higher loading or maintenance infusion rates may occasionally be required in some patients. The lowest recommended doses should be used in patients with residual effects from anesthetic drugs, or in those concurrently receiving other sedatives or opioids. Individual response to midazolam is variable. The infusion rate should be titrated to the desired level of sedation, taking into account the patient's age, clinical status and current medications. In general, midazolam should be infused at the lowest rate that produces the desired level of sedation. Assessment of sedation should be performed at regular intervals and the midazolam infusion rate adjusted up or down by 25% to 50% of the initial infusion rate so as to assure adequate titration of sedation level. Larger adjustments or even a small incremental dose may be necessary if rapid changes in the level of sedation are indicated. In addition, the infusion rate should be decreased by 10% to 25% every few hours to find the minimum effective infusion rate. Finding the minimum effective infusion rate decreases the potential accumulation of midazolam and provides for the most rapid recovery once the infusion is terminated. Patients who exhibit agitation, hypertension, or tachycardia in response to noxious stimulation, but who are otherwise adequately sedated, may benefit from concurrent administration of an opioid analgesic. Addition of an opioid will generally reduce the minimum effective midazolam infusion rate.

PEDIATRIC PATIENTS	
	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 close monitoring (see tables below). 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. For appropriate patient monitoring, see Boxed WARNING, WARNINGS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION, Monitoring. The health care practitioner who uses this medication in pediatric patients should be aware of and follow accepted professional guidelines for pediatric sedation appropriate to their situation.

OBSERVER'S ASSESSMENT OF ALERTNESS/SEDATION (OAA/S)				
Assessment Categories				
Responsiveness	Speech	Facial Expression	Eyes	Composite Score
Responds readily to name spoken in normal tone	normal	normal	clear, no ptosis	5 (alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	mild slowing or thickening	mild relaxation	glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	slurring or prominent slowing	marked relaxation (slack jaw)	glazed and marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	few recognizable words	–	–	2
Does not respond to mild prodding or shaking	–	–	–	1 (deep sleep)

FREQUENCY OF OBSERVER'S ASSESSMENT OF ALERTNESS/ SEDATION COMPOSITE SCORES IN ONE STUDY OF PEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING PROCEDURES WITH INTRAVENOUS MIDAZOLAM FOR SEDATION
--

Age Range (years)	n	OAA/S Score				
		1 (deep sleep)	2	3	4	5 (alert)
1-2	16	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)	3 (19%)	0
>2-5	22	9 (41%)	5 (23%)	8 (36%)	0	0
>5-12	34	1 (3%)	6 (18%)	22 (65%)	5 (15%)	0
>12-17	18	0	4 (22%)	14 (78%)	0	0
Total (1-17)	90	16 (18%)	19 (21%)	47 (52%)	8 (9%)	0

INTRAMUSCULARLY	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL)
For sedation/anxiolysis/amnesia prior to anesthesia or for procedures, intramuscular midazolam can be used to sedate pediatric patients to facilitate less traumatic insertion of an intravenous catheter for titration of additional medication.	Sedation after intramuscular midazolam is age and dose dependent: higher doses may result in deeper and more prolonged sedation. Doses of 0.1 to 0.15 mg/kg are usually effective and do not prolong emergence from general anesthesia. For more anxious patients, doses up to 0.5 mg/kg have been used. Although not systematically studied, the total dose usually does not exceed 10 mg. If midazolam is given with an opioid, the initial dose of each must be reduced.
INTRAVENOUSLY BY INTERMITTENT INJECTION	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL)
For sedation/anxiolysis/amnesia prior to and during procedures or prior to anesthesia.	It should be recognized that the depth of sedation/anxiolysis needed for pediatric patients depends on the type of procedure to be performed. For example, simple light sedation/anxiolysis in the preoperative period is quite different from the deep sedation and analgesia required for an endoscopic procedure in a child. For this reason, there is a broad range of dosage. For all pediatric patients, regardless of the indications for sedation/anxiolysis, it is vital to titrate midazolam and other concomitant medications slowly to the desired clinical effect. The initial dose of midazolam should be administered over 2 to 3 minutes. Since midazolam is water soluble, it takes approximately three times longer than diazepam to achieve peak EEG effects, therefore one must wait an additional 2 to 3 minutes to fully evaluate the sedative effect before initiating a procedure or repeating a dose. If further sedation is necessary, continue to titrate with small increments until the appropriate level of sedation is achieved. If other medications capable of depressing the CNS are coadministered, the peak effect of those concomitant medications must be considered and the dose of midazolam adjusted. The importance of drug titration to effect is vital to the safe sedation/anxiolysis of the pediatric patient. The total dose of midazolam will depend on

	patient response, the type and duration of the procedure, as well as the type and dose of concomitant medications. 1. <i>Pediatric patients less than 6 months of age:</i> Limited information is available in non-intubated pediatric patients less than 6 months of age. It is uncertain when the patient transfers from neonatal physiology to pediatric physiology, therefore the dosing recommendations are unclear. Pediatric patients less than 6 months of age are particularly vulnerable to airway obstruction and hypoventilation, therefore titration with small increments to clinical effect and careful monitoring are essential. 2. <i>Pediatric patients 6 months to 5 years of age:</i> Initial dose 0.05 to 0.1 mg/kg. A total dose up to 0.6 mg/kg may be necessary to reach the desired endpoint but usually does not exceed 6 mg. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses. 3. <i>Pediatric patients 6 to 12 years of age:</i> Initial dose 0.025 to 0.05 mg/kg; total dose up to 0.4 mg/kg may be needed to reach the desired endpoint but usually does not exceed 10 mg. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses. 4. <i>Pediatric patients 12 to 16 years of age:</i> Should be dosed as adults. Prolonged sedation may be associated with higher doses; some patients in this age range will require higher than recommended adult doses but the total dose usually does not exceed 10 mg. The dose of midazolam must be reduced in patients premedicated with opioid or other sedative agents including midazolam. Higher risk or debilitated patients may require lower dosages whether or not concomitant sedating medications have been administered (see WARNINGS).
CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL)
For sedation/anxiolysis/amnesia in critical care settings.	To initiate sedation, an intravenous loading dose of 0.05 to 0.2 mg/kg administered over at least 2 to 3 minutes can be used to establish the desired clinical effect IN PATIENTS WHOSE TRACHEA IS INTUBATED. (Midazolam should not be administered as a rapid intravenous dose.) This loading dose may be followed by a continuous intravenous infusion to maintain the effect. An infusion of midazolam injection has been used in patients whose trachea was intubated but who were allowed to breathe spontaneously. Assisted ventilation is recommended for pediatric patients who are receiving other central nervous system depressant medications such as opioids. Based on pharmacokinetic parameters and reported clinical experience, continuous intravenous infusions of midazolam should be initiated at a rate of 0.06 to 0.12 mg/kg/hr (1 to 2 mcg/kg/min). The rate of infusion can be increased or decreased (generally by 25% of the initial or subsequent infusion rate) as required, or supplemental intravenous doses of midazolam can be administered to increase or maintain the desired effect.

	Frequent assessment at regular intervals using standard pain/sedation scales is recommended. Drug elimination may be delayed in patients receiving erythromycin and/or other P450-3A4 enzyme inhibitors (see PRECAUTIONS, Drug Interactions section) and in patients with liver dysfunction, low cardiac output (especially those requiring inotropic support), and in neonates. Hypotension may be observed in patients who are critically ill, particularly those receiving opioids and/or when midazolam is rapidly administered. When initiating an infusion with midazolam in hemodynamically compromised patients, the usual loading dose of midazolam should be titrated in small increments and the patient monitored for hemodynamic instability, e.g., hypotension. These patients are also vulnerable to the respiratory depressant effects of midazolam and require careful monitoring of respiratory rate and oxygen saturation.
CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION	USUAL NEONATAL DOSE
For sedation in critical care settings.	Based on pharmacokinetic parameters and reported clinical experience in preterm and term neonates WHOSE TRACHEA WAS INTUBATED, continuous intravenous infusions of midazolam injection should be initiated at a rate of 0.03 mg/kg/hr (0.5 mcg/kg/min) in neonates <32 weeks and 0.06 mg/kg/hr (1 mcg/kg/min) in neonates >32 weeks. Intravenous loading doses should not be used in neonates, rather the infusion may be run more rapidly for the first several hours to establish therapeutic plasma levels. The rate of infusion should be carefully and frequently reassessed, particularly after the first 24 hours so as to administer the lowest possible effective dose and reduce the potential for drug accumulation. Hypotension may be observed in patients who are critically ill and in preterm and term infants, particularly those receiving fentanyl and/or when midazolam is administered rapidly. Due to an increased risk of apnea, extreme caution is advised when sedating preterm and former preterm patients whose trachea is not intubated.
NOTE: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.	

HOW SUPPLIED

Package configurations containing preservative-free midazolam hydrochloride equivalent to **1 mg** midazolam/mL:

NDC No.	Container Description	Fill Volume	Total Midazolam (per container)
0409-2305-02	Fliptop Vial	2 mL	2 mg
0409-2305-17	Fliptop Vial	2 mL	2 mg
0409-2305-05	Fliptop Vial	5 mL	5 mg

Package configurations containing preservative-free midazolam hydrochloride equivalent to **5 mg** midazolam/mL:

NDC No.	Container Description	Fill Volume	Total Midazolam (per container)
---------	-----------------------	-------------	---------------------------------

0409-2308-01	Fliptop Vial	1 mL	5 mg
0409-2308-02	Fliptop Vial	2 mL	10 mg

Store at 20 to 25°C (68 to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Discard unused portion.

Revised: January, 2010

Printed in USA EN-2362

Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA

RL-3136

Single-dose Vial
Preservative-Free
Midazolam
Injection, USP
2 mg / 2 mL (1 mg/mL)
FOR I.M. or I.V. Use.
Discard unused portion.
Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA

NDC 0409-2305-17
Rx only
Ⓢ
RL-3136
Lot/Exp.

RL-2962

Single-dose Vial
Preservative-Free
Midazolam
Injection, USP
5 mg / mL
FOR I.M. or I.V. Use.
Discard unused portion.
Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA

NDC 0409-2308-01
Rx only
Ⓢ
RL-2962
Hospira

別紙 4 フランスの添付文書の翻訳と原文

製品概要

ANSM－改訂：2014 年 1 月 2 日

1. 医薬品名

HYPNOVEL 5 mg/mL、注射液

2. 成分及び組成

1 mL 中にミダゾラム（塩酸塩の形）5 mg を含有する。

1 mL 管にミダゾラム 5 mg を含有する。

3 mL 管にミダゾラム 15 mg を含有する。

10 mL 管にミダゾラム 50 mg を含有する。

本剤は塩化ナトリウムを含有する。ナトリウム量はアンプルあたり 1 mmol (23 mg)未満、すなわち「ナトリウムフリー」である。

添加剤の詳細なリストについては [6.1 項参照](#)。

3. 剤形

注射液、持続静脈内投与用溶液、又は直腸内投与用溶液

無色透明溶液

4. 臨床データ

4.1. 効能・効果

HYPNOVEL は速効性催眠鎮静剤であり、その効能・効果は以下のとおりである：

成人

- 診断又は治療処置の前及び最中の鎮静、局所麻酔と併用又は単剤使用
- 麻酔：
 - 麻酔導入前投薬
 - 麻酔の導入
 - 他の麻酔剤/鎮痛剤と併用する鎮静剤
- 集中治療における鎮静

小児

- 診断又は治療処置の前及び最中の鎮静、局所麻酔と併用又は単剤使用
- 麻酔：
 - 麻酔導入前投薬
- 集中治療における鎮静

4.2. 用量・用法

標準用量

ミダゾラムは強力な鎮静剤であり、低速投与及び段階的漸増投与法を必要とする。目標鎮静レベルを得るため、臨床的必要性、身体的状態、年齢、及び併用薬に応じた段階的用量漸増が強く奨められる。60 歳以上の成人、全身状態不良の成人、又は慢性疾患のある成人、及び小児では用量を慎重に決定しなければならず、個々の危険因子を体系的に考慮しなければならない。以下の表に参考として標準用量を示す。詳細については表に続く本文を参照すること。

効能・効果	60 歳未満の成人	60 歳以上の成人、全身状態不良の成人、又は慢性疾患を有する成人	小児
鎮静	静脈内 初回量：2～2.5 mg 増量段階：1 mg 総量：3.5～7.5 mg	静脈内 初回量：0.5～1 mg 増量段階：0.5～1 mg 総量：3.5 mg 未満	静脈内：6 カ月～5 歳 初回量：0.05～0.1 mg/kg 総量：6 mg 未満 静脈内：6～12 歳 初回量：0.025～0.05 mg/kg 総量：10 mg 未満 直腸内：6 カ月以上 0.3～0.5 mg/kg 筋肉内：1～15 歳 0.05～0.15 mg/kg
麻酔前投薬	静脈内 1～2 mg 反復投与 筋肉内 0.07～0.1 mg/kg	静脈内 初回量：0.5 mg 必要であれば緩徐な段階的漸増による追加投与 筋肉内 0.025～0.05 mg/kg	直腸内：6 カ月以上 0.3～0.5 mg/kg 筋肉内：1～15 歳 0.08～0.2 mg/kg
麻酔導入	静脈内 0.15～0.2 mg/kg（前投薬なしの場合は 0.3～0.35）	静脈内 0.05～0.15 mg/kg（前投薬なしの場合は 0.15～0.3）	
麻酔のため他の麻酔剤/鎮痛剤と併用する鎮静剤	静脈内 0.03～0.1 mg/kg の間欠的投与又は 0.03～0.1 mg/kg/h の持続静脈内投与	静脈内 60 歳未満の成人の推奨用量より低い用量	
集中治療室における鎮静	静脈内 投与量： 0.03～0.3 mg/kg を 1～2.5 mg ずつ段階的に投与 維持量： 0.03～0.2 mg/kg/h		静脈内：在胎 32 週未満の新生児 0.03 mg/kg/h 静脈内：在胎 32 週以上の新生児及び 6 カ月未満の小児 0.06 mg/kg/h 静脈内：6 カ月以上 投与量：0.05～0.2 mg/kg 維持量：0.06～0.12 mg/kg/h

鎮静における用量

診断又は治療処置前の鎮静ではミダゾラムを静脈内に投与する。用量は個々に決定しなければならず、段階的漸増法によって投与し、急速注射又はボース注射を行ってはならな

い。

鎮静は、個人差があり、患者の身体的状態及び投与方法（投与速度、投与量）によって左右される。必要な場合、個々の必要性に応じて分割量を追加投与できる。作用は注射の約2分後に現れ始める。最大効果は約5～10分以内に得られる。

成人

静脈内注射は1 mg/30秒の速度で緩徐に行わなければならない。

- 60歳未満の成人では初回量2～2.5 mgを処置開始5～10分前に投与する。必要であれば1 mgを追加投与できる。平均して、使用量は3.5～7.5 mgである。一般に5 mgを超える総量は不要である。
- 60歳以上の成人、全身状態不良の成人又は慢性疾患のある成人では、初回量を0.5～1.0 mgに減量しなければならず、処置開始5～10分前に投与する。必要であれば0.5～1 mgを追加投与できる。これらの患者では最大効果に達するのが遅く、ミダゾラムの追加投与は極めて緩徐かつ慎重に段階的漸増を行わなければならない。一般に、3.5 mgを超える総量は不要である。

小児

静脈内投与：ミダゾラムは、段階的漸増法に従って目標臨床効果が得られるまで緩徐に投与しなければならない。ミダゾラムの初回量は2～3分で投与する。次いで、所定の処置開始又は再投与の前に鎮静を十分評価できるように2～5分待つ必要がある。より強い鎮静レベルが必要であれば、段階的漸増法の使用を続け、目標鎮静レベルが得られるまで、小刻みに段階的に増量する。乳児及び5歳未満の幼児では、より高齢の小児及び青少年よりかなり高い用量が必要になることがある。

- 6カ月未満の小児：これらの小児は気道閉塞症及び低換気に対する感受性が特に高い。そのため、6カ月未満の小児における鎮静のための使用は奨められない。
- 6カ月～5歳：初回量0.05～0.1 mg/kg。目標効果を得るためには0.6 mg/kgまでの総量が必要になることがあるが、総量が6 mgを超えてはならない。それより高い用量では、持続的鎮静及び低換気の危険性を伴うことがある。
- 6～12歳の小児：初回量0.025～0.05 mg/kg。0.4 mg/kgまでの総量、最大10 mgが必要になることがある。それより高い用量では、持続的鎮静及び低換気の危険性を伴うことがある。
- 12～16歳の小児：成人の用量を適用する。

直腸投与：一般的に用いられるミダゾラムの総量は0.3～0.5 mg/kgである。アンプル入り溶液の直腸内投与は、注射器先端に固定したプラスチック器具によって行う。投与容量が少なすぎる場合、総容量が10 mLになるまで水を加えることができる。

総量を1回で投与しなければならず、直腸経路の反復投与は避けなければならない。

6 カ月未満の小児における使用は奨められない。その理由は、この集団では公表データが限られているからである。

筋肉内投与：用いる用量は0.05～0.15 mg/kg である。一般に、10 mg を超える総量は不要である。この投与経路は例外的な場合のみ使用しなければならない。筋肉内注射は痛みを伴うため直腸経路を用いるべきである。

体重 15 kg 未満の小児では、1 mg/mL を超える濃度のミダゾラム溶液の使用は奨められない。それより高い濃度は希釈して 1 mg/mL にしなければならない。

麻酔における用量

前投薬

麻酔処置の少し前に行うミダゾラム前投薬により、鎮静（入眠又は傾眠の導入あるいは不安抑制）ならびに術前記憶抑制が得られる。ミダゾラムは抗コリン剤との併用投与も可能である。この適応では、ミダゾラムは静脈内又は大型筋肉の深部筋肉内に麻酔導入 20～60 分前に投与するか、あるいは小児では望ましくは直腸経路で投与する（下記参照）。

個人間で感受性が異なり、過量投与の症状が発現する可能性があるため、前投薬後は慎重な連続的患者監視が不可欠である。

成人

術前鎮静及び術前記憶抑制を得るため、60 歳未満の成人、ASA I-II の推奨用量は 1～2 mg の静脈内投与であり、必要であれば筋肉内注射で 0.07～0.1 mg/kg を追加する。ミダゾラムを 60 歳以上の成人、全身状態不良の成人、慢性疾患のある成人に投与する場合は、減量しなければならない。個々に用量を適宜増減しなければならない。

静脈内投与の推奨初回量は 0.5 mg であり、必要であれば緩徐な段階的漸増で補う。0.025～0.05 mg/kg の筋肉内投与が推奨される。麻薬を併用する場合はミダゾラムを減量しなければならない。通常量は 2～3 mg である。

小児

新生児及び 6 カ月未満の幼児：

6 カ月未満の小児における使用は奨められない。その理由は、この集団では公表データが限られているからである。

6 カ月以上の小児：

直腸内投与：ミダゾラムの総量は一般に 0.3～0.5 mg/kg であり、麻酔導入の 15～30 分前に投与しなければならない。アンプル入り溶液の直腸内投与は、注射器先端に固定したプラスチック器具によって行う。投与容量が少なすぎる場合、総容量が 10 mL になるまで水を加えることができる。

筋肉内投与：筋肉内投与は痛みを伴うため、この経路は例外的な場合のみ使用しなければならない。筋肉内投与より直腸内投与を優先しなければならない。しかし、ミダゾラム 0.08

～0.2 mg/kg の単回筋肉内投与の有効性及び安全性は証明されている。1～15 歳の小児では、成人より高い体重あたり用量が必要である。

体重 15 kg 未満の小児では、1 mg/mL を超える濃度のミダゾラム溶液の使用は奨められない。高い濃度は希釈して 1 mg/mL にしなければならない。

麻酔導入

成人

他の麻酔剤の投与前にミダゾラムを麻酔導入に使用する場合、個々の反応は一様ではない。したがって、患者の年齢及び臨床状態を考慮して段階的漸増法を用いて投与を行わなければならない。ミダゾラムを麻酔導入の際に他の静注薬又は吸入薬の前又は同時に投与する場合、各薬剤の初回量をかなり減量しなければならない、ときには通常初回量から 25%減量しなければならない。段階的漸増法により目標麻酔レベルが得られる。ミダゾラム静脈内投与の導入用量は分割量を緩徐に投与しなければならない。各分割量は 5 mg 未満として 20～30 秒で投与し、2 分間の間隔を空ける。

- 前投薬を受けた 60 歳未満の成人では、一般に 0.15～0.2 mg/kg の静脈内投与で十分である。前投薬を受けていない 60 歳未満の成人では、それより用量が高くても差し支えない (0.3～0.35 mg/kg 静脈内投与)。必要であれば導入を補うため、使用初回量の約 25%を追加できる。導入は吸入麻酔剤によって補うこともできる。耐性の場合、0.6 mg/kg までの総量を導入に用いることができるが、この用量では覚醒遅延を招くことがある。
- 前投薬を受けた 60 歳以上の成人、全身状態不良の成人、又は慢性疾患のある成人では、かなり減量しなければならない、例えば 0.05～0.15 mg/kg に減量して 20～30 秒で静脈内投与し、2 分後に効果が得られるようにする。

前投薬を受けていない 60 歳以上の成人では、一般に、導入に必要なミダゾラムの用量はそれより高く、初回量 0.15～0.30 mg/kg が推奨される。重症疾患又は他の危険因子があり、前投薬を受けていない患者は、一般に、導入のために必要なミダゾラムの用量はそれより低い。通常、0.15～0.25 mg/kg の初回量で十分である。

他の麻酔剤/鎮痛剤と併用する鎮静剤

成人

ミダゾラムは、鎮静剤として他の麻酔剤と併用して少量の間欠的静脈内投与 (0.03～0.1 mg/kg)、あるいは一般に鎮痛剤と併用して持続静脈内投与 (0.03～0.1 mg/kg/h) によって投与できる。用量及び投与間隔は個々の患者の反応によって異なる。

60 歳以上の成人、全身状態不良の成人又は慢性疾患のある成人では、低い維持量が必要になることがある。

集中治療室における鎮静

目標鎮静レベルは、段階的漸増法（ミダゾラムの分割投与）とその後の臨床必要性、身体的状態、年齢及び併用薬に応じた持続静脈内投与又は間欠的ボース注射によって得られる（4.5 項参照）。

成人

初回量 0.03～0.3 mg/kg の静脈内投与は分割して緩徐に行う。各分割量 1～2.5 mg を 20～30 秒で投与し、2 分間の間隔を空ける。血液量減少、血管収縮、又は体温低下のある患者では初回量を減量するか、又は初回量注射を行わず持続静脈内投与を用いる。

ミダゾラムを強力な鎮痛剤と併用する場合、鎮痛剤による鎮静を考慮し、段階的漸増によってミダゾラムの鎮静作用をコントロールできるように鎮痛剤を最初に投与しなければならない。

静脈内投与維持量：用量は 0.03～0.2 mg/kg/h である。血液量減少、血管収縮、又は体温低下のある患者では、維持量を減量しなければならない。定期的に鎮静レベルを再評価しなければならない。持続的鎮静では耐性が起こることがあり、増量が必要になる可能性がある。

新生児及び 6 カ月未満の幼児

ミダゾラムは持続静脈内投与しなければならない、在胎 32 週未満の新生児では 0.03 mg/kg/h (0.5 µg/kg/min)、在胎 32 週以上の新生児及び 6 カ月未満の幼児では 0.06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) から開始する。

低出生体重児、新生児及び 6 カ月以下の幼児では静脈内初回量注射は奨められない。したがって、治療血漿中濃度を得るため、最初の数時間は持続静脈内投与の速度を速くできる。最小有効量を投与し、蓄積の危険性を軽減するため、持続静脈内投与開始 24 時間後以降にこの投与速度を慎重かつ頻繁に再評価しなければならない。

呼吸数及び酸素飽和度を慎重に観察する必要がある。

6 カ月以上の小児

気管内挿管又は人工呼吸を受けている小児では、目標臨床効果を得るため、0.05～0.2 mg/kg の初回量の静脈内投与を緩徐に少なくとも 2～3 分間で行う。ミダゾラムは急速静脈内注射によって投与してはならない。初回量に続いて 0.06～0.12 mg/kg/h (1～2 µg/kg/min) の持続静脈内投与を行う。必要であれば、投与速度を増減できる（一般に初期速度又は継続速度の 25%）、あるいは目標の効果を増強又は維持するためミダゾラムの追加静脈内投与を行うことができる。

血行動態が不安定な患者でミダゾラムの持続静脈内投与を開始する場合、段階的漸増法に従って、通常初回量を低量に分割して投与しなければならない、血行動態不安定、例えば、低血圧に留意して患者の観察を行わなければならない。これらの患者は、特にミダゾラムの呼吸抑制作用に対する感受性が高く、呼吸数及び酸素飽和度の慎重な観察を必要とする。

低出生体重児、新生児及び体重 15 kg 未満の小児では、1 mg/mL を超える濃度のミダゾラム溶液の使用は奨められない。高い濃度は希釈して 1 mg/mL にしなければならない。

特殊集団

腎機能不全

腎機能不全（クレアチニンクリアランス 10 mL/min 未満）のある患者における単回静脈内投与後の遊離ミダゾラムの薬物動態は健康志願者で見られるものと同様である。しかし、集中治療室収容患者における持続静脈内投与後の平均鎮静効果持続時間は、腎機能不全のある患者ではかなり長い。これは、おそらく、 α ヒドロキシイミダーゾールグルクロン酸抱合体の蓄積に起因する。重症腎機能不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）のある患者に麻酔導入のためミダゾラムを投与した場合のデータはない。

肝機能不全

肝機能不全によって静脈内投与後のミダゾラムのクリアランスが低下し、したがって半減期が延長する。そのため、臨床効果が強くなり、長く持続することがある。ミダゾラムの必要量が減少することがあり、バイタルサインの観察を行わなければならない(4.4 項参照)。

小児

上記及び 4.4 項参照。

4.3. 禁忌

ベンゾジアゼピン系薬剤又は本剤の添加剤に対する過敏症の既往歴のある患者への使用。
重症呼吸不全又は急性呼吸抑制のある患者における鎮静目的の使用。

4.4. 警告及び使用上の注意

ミダゾラム投与は、心肺機能の監視・維持設備が備えられている施設で、しかも予想される副作用の知識及び治療に関する教育を受けた心肺蘇生術の経験がある者の立ち会い下に、経験豊富な医師のみが行わなければならない。重度の心肺副作用が報告されている。これら副作用は呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止ないしは心停止であった。生命を脅かす事象は、急速な注射速度又は高用量投与の場合に発現しやすい（4.8 項参照）。

呼吸機能障害を有する患者における鎮静では特に注意が必要である。

6 カ月未満の小児は気道閉塞及び低換気に対する感受性が特に高いため、臨床効果が得られるまでの分割量の段階的漸増と呼吸数及び酸素飽和度の慎重な観察が不可欠である。

ミダゾラムを前投薬に使用する場合、個人間変動及び過量投与症状発現の可能性があるため、投与後の適切な患者監視が不可欠である。

下記の高リスク患者ではミダゾラム投与は特に慎重に行わなければならない：

- 60 歳以上の成人
- 慢性疾患のある患者又は全身状態不良の患者、例えば：
- 慢性呼吸不全のある患者

- 慢性腎機能不全、肝機能不全又は心不全のある患者
- 小児、特に心血管系不安定の小児

これら高リスク患者は減量を必要とし（4.2 項参照）、生命機能異常の徴候を発見するため連続的に観察しなければならない。すべての中枢神経系抑制剤や筋弛緩剤と同様に、重症筋無力症のある患者にミダゾラムを投与するときは特に注意しなければならない。

耐性

集中治療施設でミダゾラムを長時間鎮静に使用する場合、治療耐性が報告されている。

依存

集中治療施設でミダゾラムを持続的鎮静に使用する場合、ミダゾラムに対する身体依存の発現を考慮しておくべきである。

依存の危険性は用量及び投与期間に応じて増大する。この危険性は、アルコール中毒又は薬物乱用の既往歴のある患者でも高い（4.8 項参照）。

離脱症候群

集中治療施設における長期ミダゾラム投与では身体依存が起こることがある。したがって、急激な投与中止に伴って離脱症状が発現することがある。次に示す症状が発現する可能性がある：頭痛、筋肉痛、不安、緊張、激越、錯乱、易刺激性、反跳性不眠、気分変化、幻覚及び痙攣。

突然の投与中止後に離脱症状が発現する危険性が高いため、用量を漸減することが望ましい。

健忘

ミダゾラムは前向き健忘を誘発し（この作用は、手術又は診断目的の処置などの状況では望ましいことが多い）、その持続時間は投与量と正比例する。持続的健忘は、手術後に帰宅する患者で問題を生じることがある。患者は、ミダゾラムの非経口投与後、付き添い者がいる場合のみ病院又は診察室から帰宅できる。

逆説反応

ミダゾラムでは激越、不随意運動（強直間代性痙攣及び筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮及び暴行などの逆説反応が報告されている。これらの反応は、高量ないしは速すぎる注射速度の場合に発現することがある。これらの反応は小児及び高齢者で頻繁に報告されている。

ミダゾラム排泄の変化

ミダゾラム排泄は、CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤が投与された患者では変化することがあり、それに応じたミダゾラムの用量の適宜増減が必要になることがある（4.5 項参照）。ミダゾラムの排泄は、肝機能不全のある患者、心拍出量の低い患者、新生児でも遅いことがある（5.2 項参照）。

低出生体重児及び新生児

無呼吸の危険性が高いため、気管内挿管が行われていない低出生体重児の鎮静は極めて慎重に行うことが望ましい。呼吸数及び酸素飽和度の慎重な観察が必要である。

新生児では急速注射を避けなければならない。

新生児は各臓器機能が低いかなしいしは未成熟であり、ミダゾラムの強く持続的な呼吸抑制作用に対する感受性も高い。

心血管系が不安定な小児で血行動態に対する副作用が報告された。この集団では急速（ボース）静注は避けなければならない。

6 カ月未満の小児

この集団におけるミダゾラムの適応は集中治療施設における鎮静のみである。6 カ月未満の小児は特に気管支閉塞及び低換気に対する感受性が高い。したがって、臨床効果が得られるまで緩徐な段階的用量漸増と呼吸数及び酸素飽和度の慎重な観察が必要である（前出の「低出生体重児及び新生児」の項も参照すること）。

アルコール/中枢神経系抑制剤の併用：

ミダゾラムとアルコールないしは中枢神経系抑制剤の併用は避けなければならない。この併用はミダゾラムの臨床効果を増強し、強い鎮静又は臨床的に問題となる呼吸抑制を招くことがある（4.5 項参照）。

アルコール中毒又は薬物乱用の既往歴

他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、ミダゾラムもアルコール中毒又は薬物乱用の既往歴のある患者では避けなければならない。

退院基準

ミダゾラム投与を受けた患者は、医師の承認があり、付き添い者がいる場合のみ病院又は診察室から帰宅できる。退出後、自宅まで患者に付き添うことが望ましい。

本剤はナトリウムを含有する。

ナトリウム含量はアンプルあたり 1 mmol(23 mg)未満、すなわち「ナトリウムフリー」である。

4.5. 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用

薬物動態学的相互作用

ミダゾラムはイソ酵素 CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A 阻害剤及び誘導剤は、それぞれ血漿中濃度を上昇又は低下させる可能性がある。したがって、ミダゾラムの作用を増強又は抑制させる可能性があるため、適宜用量増減が必要である。

CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用は、ミダゾラムの経口投与では静脈内投与と比較して顕著である。その理由は、CYP3A4 が上部消化管にも存在するからである。実際、経口投与では全身クリアランスもバイオアベイラビリティも相互作用の影響を受けるが、非経口投与では全身クリアランスのみが影響を受ける。

ミダゾラムの単回静脈内投与後では、最大臨床効果に対する CYP3A4 阻害剤の影響は軽微であるが、臨床効果持続時間は長くなる可能性がある。しかし、ミダゾラムの長期投与では、CYP3A4 阻害剤によってミダゾラムの臨床効果が強くなり、持続時間が長くなる。

直腸内投与及び筋肉内投与後のミダゾラムの薬物動態に対する CYP3A4 修飾の影響に関する試験は公表されていない。直腸投与では消化管を通過しないため、これら相互作用は経口投与と比較して軽度であるが、ミダゾラム筋肉内投与後の CYP3A4 修飾の影響は静脈内投与後に見られるものと大きく異ならない。

したがって、単回投与でも CYP3A4 阻害剤の併用投与により、これら作用が増強され、持続が長くなるため、ミダゾラム投与後にバイタルサインを注意深く観察することが望ましい。強力な CYP3A4 阻害剤が投与されている患者におけるミダゾラムの高量投与又は持続静脈内投与は、例えば集中治療では、持続的催眠作用、覚醒遅延、呼吸抑制を招くことがあるため、適宜用量増減が必要である。

酵素誘導については、誘導作用が最大になるまでに数日必要であり、誘導作用消失にも数日かかることを考慮しておく必要がある。導入剤の数日投与とは異なり、短期投与でミダゾラムとの有意な相互作用が起こる可能性は低い。しかし、強力な酵素誘導剤では短期投与でも顕著な酵素誘導を否定できない。

ミダゾラムは他の薬物の薬物動態に影響を与えない。

CYP3A 阻害剤

+アゾール系抗真菌剤

- ケトコナゾールによってミダゾラム静脈内投与後の血漿中濃度が 5 倍に上昇し、終末相半減期が約 3 倍に延長した。ミダゾラムの非経口投与と強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールの併用は集中治療施設で行うか、あるいは呼吸抑制ないしは持続的鎮静の場合に慎重な観察と適切な治療を行える施設で行わなければならない。特にミダゾラムの反復静脈内投与を行う場合、分割投与及び適宜用量増減を考慮しなければならない。他のアゾール系抗真菌剤（下記参照）にも同じことがあてはまる。なぜなら、程度は低いが、ミダゾラムの鎮静効果が増強されたという報告があるからである。
- ボリコナゾールによって静脈内投与後のミダゾラムの曝露量が 3 倍に増加し、消失半減期が約 3 倍に延長した。
- フルコナゾール及びイトラコナゾールによって静脈内投与後のミダゾラムの血漿中濃度が 2~3 倍に上昇し、終末相半減期がそれぞれ 1.5 倍及び 2.4 倍に延長した。
- ポサコナゾールによって静脈内投与後のミダゾラムの血漿中濃度がほぼ 2 倍に上昇した。
- 特にケトコナゾール、イトラコナゾール、及びボリコナゾールと併用した場

合、ミダゾラム経口投与後の曝露量は前述のものよりかなり高くなる。

ミダゾラムアンプルは経口投与用ではない。

+マクロライド系抗生剤

- エリスロマイシンによって静脈内投与後のミダゾラムの血漿中濃度が 1.6～2 倍に上昇し、終末相半減期が 1.5～1.8 倍に延長した。
- クラリスロイマイシンによってミダゾラムの血漿中濃度が 2.5 倍に上昇し、終末相半減期が 1.5～2 倍に延長した。

ミダゾラム経口投与について得られた補足的情報

- ロキシスロマイシン：ロキシスロマイシンとミダゾラム静脈内投与の併用に
関する公表情報はない。ミダゾラム錠剤経口投与後の終末相半減期で認めら
れた軽度の影響（約 30%延長）は、ミダゾラム静脈内投与に対するロキシス
ロマイシンの影響が軽微なものであることを示唆している。

+HIV プロテアーゼ阻害剤

- サキナビル及び他のプロテアーゼ阻害剤：ミダゾラムとプロテアーゼ阻害剤
の併用投与によりミダゾラム濃度が大きく上昇することがある。ロピナビル
（リトナビルによって強化）とミダゾラムの併用投与により、静脈内投与後
のミダゾラムの血漿中濃度が 5.4 倍に上昇し、終末相半減期が同様に延長し
た。ミダゾラムとプロテアーゼ阻害剤の併用投与では、前述のケトコナゾール
と同様の処置を行わなければならない。

ミダゾラム経口投与について得られた補足的情報

- 他の CYP3A4 阻害剤に関するデータベースに基づけば、併用投与により経口
投与後のミダゾラムの血漿中濃度が有意に上昇するはずである。したがって、
抗プロテアーゼ剤をミダゾラム経口投与と併用してはならない。

+カルシウム拮抗剤

- ジルチアゼム：ジルチアゼムの単回投与により静脈内投与後のミダゾラムの
血漿中濃度が 25%上昇し、終末相半減期が 43%延長した。

ミダゾラム経口投与について得られた補足的情報

- ベラパミル及びジルチアゼムによって経口投与後のミダゾラムの血漿中濃度
がそれぞれ 3 倍及び 4 倍に上昇し、終末相半減期がそれぞれ 41%及び 49%延
長した。

+各種医薬品/植物製剤

- アトルバスタチンにより対照群と比較してミダゾラムの血漿中濃度が 1.4 倍に上昇した。

ミダゾラム経口投与について得られた補足的情報

- ネファゾドンによって経口投与後のミダゾラムの血漿中濃度が 4.6 倍に上昇し、終末相半減期が 1.6 倍に延長した。
- アプレピタントにより経口投与後のミダゾラムの血漿中濃度が用量依存的に上昇した。
80 mg/日投与後に血漿中濃度が 3.3 倍に上昇し、終末相半減期が約 2 倍に延長した。

CYP3A 誘導剤

- リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 7 日間投与により、静脈内投与後のミダゾラムの血漿中濃度が約 60%低下した。終末相半減期は約 50～60%短縮した。

ミダゾラム経口投与について得られた補足的情報

- リファンピシンによって健康志願者におけるミダゾラム経口投与後の血漿中濃度が 96%低下し、ミダゾラムの精神運動作用がほぼ完全に消失した。
- カルバマゼピン/フェニトイン：カルバマゼピン又はフェニトインの反復投与により、経口投与後のミダゾラムの血漿中濃度が 90%まで低下し、終末相半減期が 60%短縮した。
- エファビレンツ： α ヒドロキシミダゾラム（CYP3A による代謝物）とミダゾラムの比率が 5 倍に上昇し、これは CYP3A 誘導作用を裏付けている。

植物製剤及び食物

- セイヨウオトギリソウによりミダゾラムの血漿中濃度が約 30～40%低下し、終末相半減期が約 15～17%短縮した。CYP3A 誘導作用は、各種セイヨウオトギリソウエキス間で異なることがある。

薬力学的相互作用

ミダゾラムと他の鎮静剤/催眠剤及びアルコールなどの中枢神経系抑制剤の併用投与によって鎮静作用及び呼吸抑制作用が増強されることがある。

例：オピエート誘導体（鎮痛剤、鎮咳剤又は置換療法として投与）、抗精神病剤、抗不安剤又は催眠剤として投与される他のベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツレート類、プロポフ

オル、ケタミン、エトミデート;鎮静性抗うつ剤、古典的抗ヒスタミン剤、中枢作用性降圧剤。

アルコールによってミダゾラムの鎮静作用が大きく増強されることがある。ミダゾラム投与の際はアルコール摂取を厳密に避けなければならない (4.4 項参照)。

ミダゾラムによって吸入麻酔剤の最小肺胞内濃度(CAM/MAC)が低下する。

4.6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦等

ミダゾラムの公表データは不十分であるため、妊婦における使用の安全性を評価できない。動物試験では催奇形性は認められなかったが、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に胎児毒性が認められた。

妊娠初期に曝露された妊娠に関する公表データはない。妊娠末期、分娩時、又は帝王切開のための麻酔導入時の高量ミダゾラム投与によって母親又は胎児に対する副作用（母親の吸入の危険性、胎児の心律動異常、新生児の低血圧、哺乳困難、体温低下、呼吸障害）が現れるおそれがあると報告された。

さらに、妊娠終了時に長期ベンゾジアゼピン投与を受けた母親の子供は、生後期間に身体依存及び離脱症状を示すことがある。

したがって、ミダゾラムは絶対的に必要な場合のみ妊娠中に使用できるが、帝王切開への使用は避けることが望ましい。

手術のため、妊娠終了時にミダゾラムを投与する場合、新生児に対する危険性を考慮しておかなければならない。

授乳

ミダゾラムは母乳中にわずかに移行する。授乳している母親には、ミダゾラム投与後 24 時間以内は授乳してはならない旨を指示しておかなければならない。

4.7. 車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

鎮静、健忘、注意力変化、筋肉機能変化が車の運転能力及び機械操作能力に影響を及ぼすことがある。

ミダゾラム投与前に、完全に回復するまでは患者に車の運転及び機械の操作を行わないように指示しておかなければならない。医師は、これら活動を再開できる時点を決定しなければならない。病院退出許可後に患者が帰宅する際、付き添い者がいることが望ましい。

4.8. 副作用

下記の副作用は、ミダゾラム投与の際に不明の(利用可能データベースに基づいて推測できない)発現頻度で報告された：

きわめて多い $\geq 1/10$

多い $\geq 1/100 \sim < 1/10$

少ない $\geq 1/1000 \sim < 1/100$

まれ $\geq 1/10\,000 \sim < 1/1000$

きわめてまれ $< 1/10\,000$

発現頻度不明(利用可能なデータベースに基づいて推定できない)

免疫系障害 発現頻度不明	過敏症、アナフィラキシーショック
精神障害 発現頻度不明	錯乱状態、多幸気分、幻覚 激越*、敵意*、激しい怒り*、攻撃性*、興奮* 薬物身体依存および離脱症候群
神経系障害 発現頻度不明	不随意運動(強直/間代性運動および筋振戦を含む)*、運動亢進* 鎮静(延長および術後)、覚醒低下、傾眠、頭痛、 浮動性めまい、運動失調、前向性健忘**、これら 副作用の持続時間は投与量と正比例する。 低出生体重児および新生児で痙攣が報告されて いる。 投与中止によって痙攣が誘発されることがある。
心臓障害 発現頻度不明	心停止、徐脈
血管障害 発現頻度不明	低血圧、血管拡張、血栓性静脈炎、血栓症
呼吸器障害 発現頻度不明	呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、呼吸困難、喉頭痙攣、しゃっくり
胃腸障害 発現頻度不明	悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害 発現頻度不明	発疹、蕁麻疹、そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態 発現頻度不明	疲労、注射部位紅斑および注射部位疼痛
傷害、中毒および処置合併症 発現頻度不明	転倒、骨折***
社会環境 発現頻度不明	暴行*

*これらの逆説反応は特に小児および高齢者で報告されている(第 4.4 項参照)。

** 前向性健忘は、手術終了時にも発現することがあり、まれに、持続的健忘も報告されている(4.4 項参照)。

***: 鎮静剤(アルコール飲料を含む)併用時や高齢者における転倒および骨折のリスク増大

依存：ミダゾラムは治療量を使用した場合でも身体依存を誘発することがある。

長期静脈内投与後、特にミダゾラムを突然中止した場合、離脱症候群、特に痙攣を伴うことがある(4.4 項参照)。

重度の心肺有害事象が発現している。生命を脅かす事象は、60 歳以上の高齢者や既存の呼吸不全又は心不全のある個人で頻繁に発現し、特に急速な注射速度又は高用量投与の場合に顕著である(4.4 項参照)。

疑わしい副作用の報告

承認後の医薬品の疑わしい副作用報告は重要である。報告によって医薬品のベネフィット/リスク比を継続的に監視できる。医療従事者は、疑わしい副作用はすべて国内報告システム：フランス医薬品・保健製品安全庁(ANSM)および地域医薬品安全性監視センターネットワーク www.ansm.sante.fr を介して報告する。

4.9. 過量投与

症状

他のすべてのベンゾジアゼピン系薬剤と同様にミダゾラムも頻繁に傾眠、運動失調、構語障害及び眼振を誘発する。ミダゾラム単独では、過量投与でも生命を脅かすことはまれであるが、反射消失、無呼吸、低血圧、心肺抑制、まれに昏睡を誘発することがある。昏睡が発現した場合、一般に数時間しか持続しないが、特に高齢者では持続時間が長くなり、周期的になることがある。ベンゾジアゼピン系薬剤の呼吸抑制作用は呼吸障害のある患者では重篤である。

ベンゾジアゼピン系薬剤は、アルコールを含む他の中枢神経系抑制剤の作用を増強する。

治療

患者のバイタルサインを観察し、患者の臨床状態に応じて支持療法を開始する。心肺抑制作用又は中枢抑制作用のため、患者は特に対症療法を必要とすることがある。

ミダゾラムが経口摂取された場合、適切な方法、例えば摂取後 1～2 時間以内の活性炭投与によって吸収を防がなければならない。活性炭を投与する場合、患者が傾眠状態であれば、気道感染の予防が不可欠である。混合摂取の場合は胃洗浄を考慮できるが、ルーチンの方法ではない。

中枢神経系抑制が顕著であれば、ベンゾジアゼピン系薬剤に対する拮抗剤であるフルマゼニルの投与を考慮する。

この治療は慎重な観察下に行わなければならない。フルマゼニルの半減期は短く（約 1 時間）、作用消失後に監視を行う必要がある。てんかん閾値を低下させる薬剤（例えば三環系抗うつ剤）の存在下では、フルマゼニルは極めて慎重に投与しなければならない。適正使用に関する補足的情報についてはフルマゼニルの製品概要を参照すること。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効群：催眠剤及び鎮静剤：ベンゾジアゼピン誘導体、ATC コード：N05CD08

ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。遊離塩基は脂溶性物質であり、水に溶けにくい。

イミダゾベンゾジアゼピン核の2位の窒素塩基により、ミダゾラムの活性部分で酸性化合物と結合して水溶性塩を形成する。それによって、良好な忍容性を有する安定な注射液が得られる。

ミダゾラムの薬理作用の特徴は、速やかな分解による短い作用持続である。ミダゾラムは強い鎮静作用及び催眠作用を有する。同様に、抗不安作用、抗痙攣作用、及び筋弛緩作用も有する。

静脈内又は筋肉内単回投与後に持続の短い前向き健忘が現れる（患者は、ミダゾラムの最大活性時の出来事を思い出せない）。

5.2. 薬物動態

筋肉内投与後の吸収

ミダゾラムは筋肉内投与後に速やかかつ完全に吸収される。最高血漿中濃度は30分で得られる。絶対的バイオアベイラビリティは90%以上である。

直腸内投与後の吸収

ミダゾラムは直腸内投与後に速やかかつ完全に吸収される。最高血漿中濃度は30分で得られる。バイオアベイラビリティは約50%である。

分布

ミダゾラム静脈内投与後の血漿中濃度曲線は明確な1相性又は2相性分布を示す。定常状態における分布容積は0.7～1.2 L/kgである。

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は96～98%であり、主にアルブミンと結合する。ミダゾラムの脳脊髄液通過は遅く、量的に意味のあるものではない。ヒトでは、ミダゾラムが胎盤を緩徐に通過して胎児循環に移行することが認められた。微量のミダゾラムが母乳中に検出された。

代謝

ミダゾラムはほぼ完全に生体内変換によって排泄される。肝臓抽出率は30～60%と推定された。ミダゾラムはシトクロム P450 のイソ酵素 3A4 によって加水分解され、尿中及び血漿中主代謝物は α ヒドロキシミダゾラムである。 α ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度は未変化体の血漿中濃度の12%に相当する。 α ヒドロキシミダゾラムは薬理活性を有するが、ミダゾラム静脈内投与後の作用に占める割合は低い（約10%）。

排泄

健康志願者ではミダゾラムの消失半減期は 1.5～2.5 時間である。血漿クリアランスは 300～500 mL/min である。ミダゾラムは主に腎臓によって排泄され（投与量の 60～80%）、 α ヒドロキシミダゾラムのグルクロン酸抱合体として回収される。投与量の 1%未満が未変化体として尿中に排泄される。 α ヒドロキシミダゾラムの消失半減期は 1 時間未満である。持続静脈内投与後のミダゾラムの排泄動態はボース投与後と異なる。

特殊集団における薬物動態

高齢者

60 歳以上の成人では消失半減期は 4 倍まで延長することがある。

小児

小児における直腸内投与後の吸収量は成人と同様であるが、バイオアベイラビリティは低い(5～18%)。3～10 歳の小児における静脈内及び直腸内投与後の半減期（1～1.5 時間）は成人より短い。この差は小児における代謝クリアランスが高いことと一致する。

新生児

新生児では消失半減期が 6～12 時間であり、これはおそらく肝臓が未成熟で、血漿クリアランスが低いことによる（[4.4 項参照](#)）。

肥満

肥満患者における平均半減期は非肥満患者と比較して高い(5.9 時間対 2.3 時間)。これは、体重補正分布容積が約 50%高いことによる。肥満患者の血漿クリアランスは非肥満患者と有意差がない。

肝機能不全のある患者

肝硬変患者では健康志願者と比較して消失半減期が長く、血漿クリアランスが低い（[4.4 項参照](#)）。

腎機能不全のある患者

慢性腎機能不全のある患者における消失半減期は健康志願者と同様である。

集中治療施設収容患者

蘇生術を受けている患者ではミダゾラムの消失半減期はおそらく 6 倍である。

心不全のある患者：

うっ血性心不全のある患者では消失半減期が健康志願者より長い（[4.4 項参照](#)）。

5.3. 非臨床安全性データ

製品概要の他項目に記載されていない補足的情報を処方医に与えるような非臨床データは存在しない。

6. 製剤学的データ

6.1. 添加剤のリスト

塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、注射用水

6.2. 配合禁忌

HYPOVEL アンプル内容を 6%グルコースで希釈してはならない。

HYPNOVEL はアルカリ性溶液と混合してはならない。ミダゾラムは重炭酸ナトリウムによって沈殿する。

HYPNOVEL は、6.6 項に記載したもの以外の輸液と混合してはならない。

6.3. 保存期間

5 年

希釈溶液は、室温で 24 時間、5°C で 3 日間、物理化学的に安定であることが証明されている。

しかし、微生物学的観点からみれば、本剤は直ちに使用しなければならない。直ちに使用しない場合、使用前の保存期間及び保存条件は使用者の責任であり、24 時間を超えてはならず、2～8°C の温度で保存しなければならない。ただし、管理・バリデーションされた無菌条件で規定どおりに希釈が行われた場合は別とする（6.6 項参照）。

6.4. 保存に関する注意

アンプルは元の外部包装に入れて遮光下に保存する。

希釈液の保存条件については、6.3 項参照。

6.5. 外部包装の特性及び内容

1 mL アンプル（タイプ I ガラス製）、1 管又は 6 管入り箱

3 mL アンプル（タイプ I ガラス製）、6 管入り箱

10 mL アンプル（タイプ I ガラス製）、5 管又は 6 管入り箱

すべての製品形態が販売されているとは限らない。

6.6. 廃棄及び取扱いに関する注意

下記の輸液との適合性：

- 0.9%生理食塩液
- 5%ブドウ糖
- 10%ブドウ糖
- 5%果糖
- リンゲル液

- ハルトマン液

室温で 24 時間、5℃ で 3 日間、化学的及び物理的に安定であることが証明されている。微生物学的観点からみれば、本剤は直ちに使用しなければならない。直ちに使用しない場合、使用前の保存期間及び保存条件は使用者の責任であり、一般に、24 時間を超えてはならず、2～8℃ の温度で保存しなければならない。ただし、管理、バリデーションされた無菌条件で規定どおりに希釈が行われた場合は別とする。

他の溶液との配合禁忌を避けるため、HYPNOVEL は、前述のもの以外の輸液を混合してはならない（6.2 項参照）。

HYPNOVEL アンプルは使い捨て品である。使用後に残った溶液は廃棄しなければならない。

溶液は使用前に肉眼で観察しなければならない。微粒子のない透明な溶液のみを使用する。

7. 市販承認取得者

ROCHE

30 COURS DE L'ILE SEGUIN

92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8. 市販承認番号

- 563 906.6 : 1 mL アンプル（ガラス）、1 管入り箱
- 556 370.7 : 1 mL アンプル（ガラス）、5 管入り箱
- 556 369.9 : 3 mL アンプル（ガラス）、6 管入り箱
- 557 747.7 : 10 mL アンプル（ガラス）、5 管入り箱
- 557 766.1 : 10 mL アンプル（ガラス）、6 管入り箱

9. 最初の承認日/承認更新日

[市販承認取得者が記載]

10. テキスト改訂日

[市販承認取得者が記載]

11. 線量測定

対象外

12. 放射性医薬品に関する指図

対象外

処方・調剤条件

リストⅠ

病院用医薬品

緊急事態発生の場合あるいは移動医療扶助又は傷病者送還機関における救急医療の場合に
麻酔・蘇生専門医又は緊急医療専門医が使用できる医薬品。

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 02/01/2014

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate)

Une ampoule de 1 ml contient 5 mg de midazolam,

Une ampoule de 3 ml contient 15 mg de midazolam,

Une ampoule de 10 ml contient 50 mg de midazolam.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par ampoule, c'est -à-dire « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, solution pour perfusion ou solution rectale.

Solution claire, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

HYPNOVEL est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont:

Chez l'adulte

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE:
 - o Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
 - o Induction de l'anesthésie.
 - o Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

Chez l'enfant

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE:
 - o Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

4.2. Posologie et mode d'administration

POSOLOGIES STANDARD

Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standards sont fournies dans le tableau ci-dessous à titre indicatif. Pour plus de détails, référez-vous au texte après le tableau.

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Enfants
Sédation vigile	I.V. Dose initiale: 2-2,5 mg Dose de titration: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg	I.V. Dose initiale: 0,5-1 mg Dose de titration: 0,5-1 mg Dose totale: < 3,5 mg	I.V.: de 6 mois à 5 ans Dose initiale: 0,05-0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg I.V.: de 6 à 12 ans Dose initiale: 0,025 - 0,05 mg/kg Dose totale: < 10 mg voie rectale: > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M.: de 1 à 15 ans 0,05-0,15 mg/kg
Anesthésie prémédication	I.V. 1-2 mg à renouveler I.M. 0,07-0,1 mg/kg	I.V. Dose initiale: 0,5 mg Doses supplémentaires par titration lente si besoin I.M. 0,025-0,05 mg/kg	voie rectale: > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M.: de 1 à 15 ans 0,08-0,2 mg/kg
Anesthésie induction	I.V. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sans prémédication)	I.V. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 sans prémédication)	
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/ analgésiques	I.V. Doses intermittentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03-0,1 mg/kg/h	I.V. Doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte < 60 ans	
Sédation en unité de soins intensifs	I.V. Dose de charge: 0,03-0,32,5 mg/kg par fractions de 12,5mg Dose d'entretien: 0,03-0,2 mg/kg/h.		I.V.: nouveau-nés < 32 semaines d'âge de gestation 0,03 mg/kg/h I.V.: nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h I.V.: > 6 mois Dose de charge: 0,05 -0,2 mg/kg Dose d'entretien: 0,06 -0,12 mg/kg/h

POSOLOGIE EN SEDATION VIGILE

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique.

L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (vitesse d'administration, dose administrée). Si cela s'avère nécessaire, d'autres doses fractionnées peuvent être administrées en fonction des besoins individuels. L'effet commence environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu dans les 5 à 10 minutes environ.

Adultes

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes.

- Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrée en 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire.

En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire.

- Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose initiale devra être réduite à 0,5 - 1,0 mg et administrée 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 0,5 mg à 1 mg peuvent être administrées, si nécessaire. L'effet maximal pouvant être atteint moins rapidement chez ces patients, les doses complémentaires de midazolam devront être titrées très lentement et prudemment. En général, une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est pas nécessaire.

Enfants

Administration I.V.: le midazolam doit être administré lentement selon la méthode de titration jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché. La dose initiale de midazolam doit être administrée en 2 à 3 minutes. Il faut ensuite attendre entre 2 et 5 minutes pour pouvoir pleinement évaluer l'effet sédatif avant de commencer la procédure prévue ou de répéter la dose. Si un niveau de sédation plus important est nécessaire, continuer d'utiliser la méthode de titration avec augmentation croissante de la dose par petits paliers jusqu'à l'obtention du niveau de sédation recherché. Chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 5 ans, des doses sensiblement plus élevées (mg/kg) que chez les enfants plus âgés et chez les adolescents peuvent être nécessaires.

- Enfants de moins de 6 mois: ces enfants sont particulièrement sensibles aux obstructions des voies aériennes et à l'hypoventilation. Pour cette raison, l'utilisation dans la sédation vigile chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée.

- Enfants de 6 mois à 5 ans: dose initiale de 0,05 à 0,1 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être nécessaire pour obtenir l'effet recherché, mais la dose totale ne doit pas dépasser 6 mg. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.

- Enfants de 6 à 12 ans: dose initiale de 0,025 à 0,05 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,4 mg/kg avec un maximum de 10 mg peut être nécessaire. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.

- Enfants entre 12 et 16 ans: la posologie de l'adulte doit être appliquée.

Administration rectale: la dose totale de midazolam utilisée habituellement est comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg. L'administration rectale de la solution en ampoule se fait par l'intermédiaire d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

La dose totale doit être administrée en une fois, l'administration répétée par voie rectale devant être évitée.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 mois n'est pas recommandée, les données disponibles dans cette population étant limitées.

Administration I.M.: la dose utilisée est comprise entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10 mg n'est habituellement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée qu'exceptionnellement. Il est préférable d'utiliser la voie rectale, car l'injection I.M. est douloureuse.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam de concentration supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations plus élevées doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

POSOLOGIE EN ANESTHESIE

PREMEDICATION

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (induction de l'endormissement ou somnolence et diminution de l'appréhension) et une diminution de la mémorisation préopératoire. Le midazolam peut également être administré en association avec des anti-cholinergiques. Dans cette indication, le midazolam doit être administré par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire profonde dans une masse musculaire importante 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie, ou de préférence par voie rectale chez les enfants (voir ci-dessous).

Après administration de la prémédication, une surveillance étroite et continue du patient est obligatoire, car la sensibilité interindividuelle est variable et des symptômes de surdosage peuvent survenir.

Adultes

Pour obtenir une sédation préopératoire et une diminution de la mémorisation préopératoire, la dose recommandée pour les adultes âgés de moins de 60 ans, ASA I - II, est de 1 - 2 mg I.V. à renouveler si besoin ou de 0,07 à 0,1 mg/kg en injection I.M. La dose doit être réduite et adaptée individuellement lorsque le midazolam est administré chez des adultes âgés de plus de 60 ans, des adultes en mauvais état général ou des adultes atteints de maladie chronique.

La dose initiale I.V. recommandée est de 0,5 mg et doit être complétée par titration lente si besoin. Une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg administrée par voie I.M. est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle est de 2 à 3 mg.

Enfants

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois:

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Enfants de plus de 6 mois:

Administration par voie rectale: la dose totale de midazolam, est habituellement comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg, elle doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de solution en ampoule est effectuée à l'aide d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

Administration par voie I.M.: l'administration par voie I.M. étant douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. On doit lui préférer l'administration par voie rectale. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose comprise entre 0,08 et 0,2 mg/kg de midazolam administrée en I.M. ont été démontrées. Chez les enfants entre 1 et 15 ans, des doses proportionnellement plus élevées en fonction du poids corporel que chez l'adulte sont nécessaires.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont les concentrations sont supérieures à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

INDUCTION

Adultes

Quand le midazolam est utilisé en induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit donc être administrée par la méthode de titration en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient. Lorsque le midazolam est administré avant ou en association avec d'autres agents I.V. ou par inhalation en induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque agent doit être significativement réduite, parfois jusqu'à 25% de moins que la dose initiale usuelle de chaque agent. La méthode de titration permet d'atteindre le niveau d'anesthésie recherché. La dose d'induction de midazolam par voie I.V. doit être administrée lentement par doses fractionnées. Chaque fraction doit être inférieure à 5 mg et injectée en 20 à 30 secondes en laissant 2 minutes entre chaque palier successif.

- *Chez l'adulte prémédiqué âgé de moins de 60 ans*, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25% de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.

- *Chez l'adulte prémédiqué âgé de plus de 60 ans*, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose doit être significativement réduite, par exemple à 0,05 - 0,15 mg/kg, administrée en I.V. en 20 - 30 secondes permettant un effet au bout de deux minutes.

L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilisant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

AGENT SEDATIF EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES AGENTS ANESTHESIQUES / ANALGESIQUES

Adultes

Le midazolam peut être donné comme agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques en l'administrant soit par petites doses I.V. intermittentes (comprises entre 0,03 et 0,1 mg/kg) soit en

perfusion continue (entre 0,03 et 0,1 mg/kg/h) généralement en association avec des analgésiques. La dose et les intervalles entre les doses varient en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, des doses d'entretien plus faibles peuvent être nécessaires.

SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

Le niveau de sédation recherché est atteint par la méthode de titration (doses fractionnées de midazolam), suivie soit par une perfusion continue soit par des injections intermittentes en bolus, en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés ([voir rubrique 4.5](#)).

Adultes

La dose de charge I.V. de 0,03 à 0,3 mg/kg doit être administrée lentement par fractions. Chaque fraction de 1 à 2,5 mg doit être injectée en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose de charge devra être réduite ou supprimée.

Lorsque le midazolam est associé à des analgésiques puissants, ces derniers doivent être administrés en premier de façon à ce que l'effet sédatif du midazolam puisse être contrôlé par titration par rapport à la sédation provoquée par les analgésiques.

Dose d'entretien I.V. : les doses peuvent être comprises entre 0,03 et 0,2 mg/kg/h. Chez les patients en hypovolémie, en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose d'entretien devra être réduite. Le niveau de sédation devra être réévalué régulièrement. Lors d'une sédation prolongée, un phénomène d'échappement thérapeutique peut se développer et une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois

Le midazolam doit être administré en perfusion I.V. continue, en commençant par 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation < 32 semaines, ou 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation > 32 semaines et chez les enfants jusqu'à 6 mois.

Une dose de charge intraveineuse n'est pas recommandée chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants jusqu'à 6 mois; en conséquence la vitesse de perfusion continue peut être plus rapide pendant les premières heures afin d'atteindre les taux plasmatiques thérapeutiques. Cette vitesse de perfusion doit être prudemment et fréquemment réévaluée, en particulier après les premières 24 heures, de manière à administrer la plus petite dose efficace et à réduire le risque d'accumulation du produit.

Il est nécessaire de surveiller étroitement la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène.

Enfants de plus de 6 mois

Chez les enfants intubés ou ventilés, une dose de charge de 0,05 à 0,2 mg/kg en I.V. doit être administrée lentement en au moins 2 à 3 minutes afin d'obtenir l'effet clinique recherché. Le midazolam ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide. La dose de charge est suivie d'une perfusion continue de 0,06 à 0,12 mg/kg/h (1 à 2 µg/kg/min). La vitesse de perfusion peut être augmentée ou diminuée (généralement de 25% de la vitesse initiale ou en cours) si nécessaire, ou des doses supplémentaires de midazolam I.V. peuvent être administrées pour augmenter ou entretenir l'effet recherché.

Lorsque l'on instaure une perfusion avec le midazolam chez des patients dont l'équilibre hémodynamique est instable, la dose de charge habituelle doit être administrée selon la méthode de titration avec des doses fractionnées faibles et le patient doit être surveillé à la recherche d'une instabilité hémodynamique, par exemple une hypotension. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du midazolam et nécessitent une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont la concentration est supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez des patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la pharmacocinétique de la fraction non liée du midazolam, après administration d'une dose I.V. unique, est similaire à celle observée chez des volontaires sains. Cependant, après une perfusion prolongée chez des patients en unité de soins intensifs, la durée moyenne de l'effet sédatif a été considérablement prolongée chez les insuffisants rénaux, très vraisemblablement en raison d'une accumulation d'a-hydroxymidazolam glucuronide. Il n'existe aucune donnée spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) recevant du midazolam pour l'induction de l'anesthésie.

Insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam I.V., et par conséquent augmente la demi-vie terminale. L'effet clinique peut donc être plus important et plus prolongé. La dose requise de

midazolam peut être réduite, et une surveillance adaptée des signes vitaux doit être effectuée ([voir rubrique 4.4](#)).

Enfants

[Voir ci-dessus et rubrique 4.4.](#)

4.3. Contre-indications

Utilisation de ce produit chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout excipient du produit.

Utilisation de ce produit pour la sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le midazolam doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsque une dose élevée est administrée ([voir rubrique 4.8](#)).

Une attention particulière est nécessaire dans l'indication sédation vigile chez les patients présentant une altération de la fonction respiratoire.

Les enfants de moins de 6 mois sont particulièrement sensibles à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation, par conséquent la titration qui consiste à fractionner la dose par paliers jusqu'à l'obtention de l'effet clinique, et la surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles.

Lorsque le midazolam est utilisé en prémédication, une surveillance appropriée du patient après administration est obligatoire, du fait de la variabilité interindividuelle et de la survenue possible de symptômes de surdosage.

Une prudence particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à des patients à haut risque:

- Adultes âgés de plus de 60 ans,
- Patients atteints de maladie chronique ou en mauvais état général, par exemple:
- Patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique,
- Patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque,
- Enfants, particulièrement ceux ayant une instabilité cardio-vasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des posologies plus faibles ([voir rubrique 4.2](#)) et doivent être sous surveillance continue afin de détecter les premiers signes d'altération des fonctions vitales.

Comme avec tout médicament dépresseur du SNC et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une attention particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de myasthénie grave.

Tolérance

Des échappements thérapeutiques ont été rapportés lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs.

Dépendance

Lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs, la survenue d'une dépendance physique au midazolam est à envisager.

Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et la durée du traitement. Ce risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ([voir rubrique 4.8](#)).

Syndrome de sevrage

Au cours d'un traitement prolongé avec le midazolam en unité de soins intensifs, une dépendance physique peut se développer. Par conséquent, un arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage. Les symptômes suivants peuvent survenir: céphalées, myalgies, anxiété,

tension, agitation, confusion, irritabilité, insomnie de rebond, changements d'humeur, hallucinations et convulsions.

Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Amnésie

Le midazolam entraîne une amnésie antérograde (cet effet est fréquemment souhaitable dans certaines situations telles que les chirurgies ou les procédures à visée diagnostique), sa durée est directement liée à la dose administrée. Une amnésie prolongée peut présenter des problèmes chez les patients ambulatoires, qui sont renvoyés chez eux après l'intervention. Après l'administration du midazolam par voie parentérale, les patients peuvent sortir de l'hôpital ou de la consultation uniquement s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Les réactions paradoxales telles qu'agitation, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, accès de colère, agressivité, excitation paroxystique et accès de violence, ont été rapportées avec le midazolam. Ces réactions peuvent apparaître avec des doses élevées et/ou lorsque l'injection est trop rapide. Ces réactions ont été plus fréquemment rapportées chez l'enfant et le sujet âgé.

Modification de l'élimination du midazolam

L'élimination du midazolam peut être modifiée chez les patients recevant des produits qui inhibent ou induisent le CYP3A4 et il peut être nécessaire d'adapter la dose de midazolam en conséquence ([voir rubrique 4.5](#)).

L'élimination du midazolam peut être également prolongée chez des patients ayant une insuffisance hépatique, un débit cardiaque bas et chez les nouveau-nés ([voir rubrique 5.2](#)).

Prématurés et nouveau-nés

Du fait d'un risque augmenté d'apnée, une extrême prudence est conseillée lors de la sédation des patients prématurés non intubés. Une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est nécessaire.

Une injection rapide doit être évitée chez les nouveau-nés.

Les nouveau-nés ont des fonctions organiques réduites et/ou immatures et sont également plus sensibles aux effets respiratoires importants et/ou prolongés du midazolam.

Des effets indésirables hémodynamiques ont été rapportés chez les enfants ayant une instabilité cardiovasculaire; une injection intraveineuse rapide (bolus) doit être évitée dans cette population.

Enfants de moins de 6 mois

Dans cette population, le midazolam est uniquement indiqué dans la sédation en unité de soins intensifs. Les enfants de moins de six mois sont particulièrement exposés à une obstruction bronchique et à une hypoventilation. Par conséquent, une titration lente jusqu'à obtention de l'effet clinique ainsi qu'une surveillance attentive de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles (voir également rubrique « Prématurés et nouveau-nés » plus haut).

Prise concomitante d'alcool/Dépresseurs du SNC:

L'association du midazolam et de l'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Une telle association est susceptible d'accroître les effets cliniques du midazolam, pouvant comporter une sédation sévère ou une dépression respiratoire cliniquement significative ([voir rubrique 4.5](#)).

Antécédents d'alcool ou de toxicomanie

Comme les autres benzodiazépines, le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Critères de sortie de l'hôpital

Les patients ayant reçu du midazolam ne doivent sortir de l'hôpital ou de la salle de consultation qu'après autorisation du médecin et s'ils sont accompagnés. Il est recommandé que les patients soient accompagnés à leur domicile après leur sortie.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le midazolam est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4.

Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et, par conséquent, les effets du midazolam, ce qui nécessite une adaptation de la posologie.

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus importantes quand le midazolam est administré par voie orale comparativement à la voie I.V. car le

CYP3A 4 est également présent dans les voies digestives supérieures. En effet, lors d'une administration par voie orale, la clairance systémique et la disponibilité sont toutes deux modifiées tandis que lors d'une administration par voie parentérale, seule la clairance systémique est modifiée.

Après une dose unique de midazolam I.V., la conséquence d'une inhibition du CYP3A4 sur l'effet clinique maximal est mineure, tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Cependant, après une administration prolongée de midazolam, l'amplitude et la durée de l'effet seront augmentées en cas d'inhibition du CYP3A4.

Aucune étude n'est disponible quant à l'effet d'une modulation du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du midazolam après administration par voie rectale et voie intramusculaire. Ces interactions devraient être moins prononcées lors d'une administration par voie rectale comparativement à une administration par voie orale, en raison de l'absence de passage par le tractus digestif, tandis qu'après administration intramusculaire, les effets d'une modulation du CYP3A4 ne devraient pas être substantiellement différents de ceux observés avec le midazolam par voie intraveineuse.

Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'administration du midazolam, en tenant compte du fait que ces effets peuvent être plus puissants et prolongés avec l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4, même administré une seule fois. L'administration de doses élevées ou de perfusions prolongées de midazolam chez des patients recevant de puissants inhibiteurs du CYP3A4, par exemple lors de soins intensifs, peut entraîner des effets hypnotiques durables, un retard de récupération et une dépression respiratoire nécessitant donc une adaptation de posologie.

En ce qui concerne l'induction, il faut tenir compte du fait que le processus d'induction nécessite plusieurs jours avant d'atteindre son effet maximum et met également plusieurs jours à se dissiper. Contrairement à un traitement de plusieurs jours par un inducteur, il est attendu qu'un traitement à court terme entraîne moins d'interactions significatives avec le midazolam. Cependant pour les inducteurs puissants, une induction significative ne peut pas être exclue, même dans le cas d'un traitement à court terme.

Le midazolam ne modifierait pas la pharmacocinétique des autres médicaments.

Inhibiteurs du CYP3A

+ Antifongiques azolés

- Le kétoconazole a augmenté de 5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie terminale. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A, doit se faire dans une unité de soins intensifs ou dans un lieu permettant une étroite surveillance et une prise en charge médicale adéquate en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une administration fractionnée ainsi qu'une adaptation de la posologie doivent être envisagées, notamment si plusieurs doses intraveineuses de midazolam sont administrées. La même recommandation peut également s'appliquer à d'autres antifongiques azolés (voir ci-dessous), car une augmentation de l'effet sédatif du midazolam, bien que moindre, a été décrite.
- Le voriconazole a augmenté de 3 fois l'exposition au midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie d'élimination.
- Le fluconazole et l'itraconazole ont augmenté de 2 à 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et ont augmenté sa demi-vie terminale de respectivement 1,5 fois et 2,4 fois.
- Le posaconazole a quasiment doublé les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux.
- L'exposition au midazolam administré par voie orale sera considérablement plus élevée que celles ci-dessus mentionnées, notamment avec le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole.

Les ampoules de midazolam ne sont pas indiquées pour une administration par voie orale.

+ Antibiotiques macrolides

- L'érythromycine a augmenté de 1,6 à 2 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté de 1,5 à 1,8 fois sa demi-vie terminale.
- La clarithromycine a augmenté de 2,5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam et a augmenté de 1,5 à 2 fois sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- Roxithromycine: aucune information n'est disponible concernant l'administration concomitante de la roxithromycine et du midazolam intraveineux. Le faible effet observé sur la demi-vie terminale du

midazolam administré par voie orale sous forme de comprimés (augmentation de 30%) indique que l'effet de la roxithromycine sur le midazolam intraveineux devrait être mineur.

+ Inhibiteurs de la protéase du VIH

- Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase: l'administration concomitante du midazolam avec un inhibiteur de la protéase peut entraîner une augmentation importante de la concentration du midazolam. Après administration concomitante de lopinavir (renforcé par le ritonavir) et du midazolam, les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux ont augmenté de 5,4 fois et la demi-vie terminale a augmenté de façon similaire. En cas d'administration concomitante du midazolam et d'un inhibiteur de la protéase, le traitement doit être administré comme décrit plus haut pour le kétoconazole.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- Sur la base des données concernant d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale devraient significativement augmenter en cas d'administration concomitante. Aucune antiprotéase ne doit donc être administrée en association avec le midazolam par voie orale.

+ Inhibiteurs calciques

- Diltiazem: une dose unique de diltiazem a augmenté d'environ 25% les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et de 43% sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- Le vérapamil et le diltiazem ont augmenté de respectivement 3 fois et 4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et de respectivement 41% et 49% sa demi-vie terminale.

+ Médicaments divers/Préparations d'herboristerie

- L'atorvastatine a augmenté de 1,4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam comparativement au groupe contrôle.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- La néfazodone a augmenté de 4,6 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et a augmenté de 1,6 fois sa demi-vie terminale.
- L'aprepitant a augmenté de façon dose-dépendante les concentrations plasmatiques du midazolam oral.
Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 3,3 fois après 80 mg/jour et sa demi-vie terminale a augmenté d'environ 2 fois.

Inducteurs du CYP3A

- La rifampicine administrée à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a diminué d'environ 50-60 %.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- La rifampicine a diminué de 96 % les concentrations plasmatiques du midazolam oral chez des volontaires sains avec une disparition presque totale des effets psychomoteurs du midazolam.
- Carbamazépine/phénytoïne: une administration réitérée de carbamazépine ou de phénytoïne a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam oral allant jusqu'à 90 %, ainsi qu'une diminution de 60 % de la demi-vie terminale.
- Efavirenz: une augmentation de 5 fois du rapport a-hydroxymidazolam (métabolite généré par le CYP3A4) sur le midazolam confirme son effet inducteur du CYP3A4.

Préparations d'herboristerie et aliments

- Le millepertuis a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam d'environ 30-40% et sa demi-vie terminale d'environ 15-17%. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis considéré.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration concomitante du midazolam avec d'autres sédatifs/hypnotiques et dépresseurs du SNC, dont l'alcool, peut entraîner un accroissement de la sédation et de la dépression respiratoire.

Exemples: dérivés opiacés (administrés à titre d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements de substitution), antipsychotiques, autres benzodiazépines administrées à titre d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, barbituriques, propofol, kétamine, étomidate; antidépresseurs sédatifs, anciens anti-histaminiques et antihypertenseurs d'action centrale.

L'alcool peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. L'absorption d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam ([voir rubrique 4.4](#)).

Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimum (CAM/MAC) des anesthésiques inhalés.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur le midazolam sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène, mais, comme avec les autres benzodiazépines, un effet fœtotoxique a été observé.

Il n'y a pas de données disponibles sur des grossesses exposées au cours des deux premiers trimestres. Il a été rapporté que l'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse, au cours du travail ou lors de l'induction d'une anesthésie pour césarienne, peut produire des effets indésirables pour la mère ou le fœtus (risque d'inhalation pour la mère, irrégularité du rythme cardiaque fœtal, hypotonie, faible succion, hypothermie et détresse respiratoire du nouveau-né).

De plus, les enfants nés de mères ayant reçu un traitement au long cours par des benzodiazépines en fin de grossesse peuvent présenter une dépendance physique et des symptômes de sevrage dans la période post-natale.

En conséquence, le midazolam peut être utilisé au cours de la grossesse en cas de nécessité absolue, mais il est préférable d'éviter de l'utiliser pour les césariennes.

En cas d'administration du midazolam, pour des raisons chirurgicales, en fin de grossesse, le risque pour le nouveau-né doit être pris en considération.

Allaitement

Le midazolam passe en faible quantité dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent une administration du midazolam.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La sédation, l'amnésie, l'altération de l'attention et de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Avant l'administration du midazolam, le patient doit être averti de ne pas conduire un véhicule ou d'utiliser une machine avant d'être complètement rétabli. Le médecin doit décider du moment où ces activités peuvent être reprises. Il est recommandé que le patient soit accompagné lorsqu'il retourne chez lui après qu'il ait été autorisé à quitter l'hôpital.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lors de l'administration du midazolam :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$

Très rare $< 1/10\,000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique
Affections psychiatriques Fréquence indéterminée	Etat confusionnel, humeur euphorique, hallucinations Agitation*, hostilité*, colère*, agressivité*, excitation* Dépendance physique au médicament et syndrome de sevrage
Affections du système nerveux Fréquence indéterminée	Mouvements involontaires (incluant des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires) *, hyperactivité* Sédation prolongée et sédation post-opératoire, diminution de la vigilance, somnolence, céphalée, étourdissements, ataxie, amnésie antérograde **, la durée de ces effets est directement liée à la dose administrée Des convulsions ont été rapportées chez des prématurés et des nouveau-nés. L'arrêt du médicament peut s'accompagner de convulsions
Affections cardiaques Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, bradycardie
Affections Vasculaires Fréquence indéterminée	Hypotension, vasodilatation, thrombophlébite, thrombose
Affections respiratoires Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé, hoquet
Affections gastro-intestinales Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquence indéterminée	Eruption cutanée, urticaire, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquence indéterminée	Fatigue, érythème et douleur au point d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Fréquence indéterminée	Chute, fracture***
Caractéristiques socio-environnementales Fréquence indéterminée	Agressions*

* De telles réactions paradoxales ont été rapportées particulièrement chez les enfants et les sujets âgés (voir la rubrique 4.4).

** L'amnésie antérograde peut encore être présente à la fin de la procédure, et dans des cas isolés, une amnésie prolongée a été rapportée (voir la rubrique 4.4).

*** : Le risque de chutes et de fractures augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Dépendance : l'utilisation du midazolam, même aux doses thérapeutiques, peut entraîner une dépendance physique. Après une administration I.V. prolongée, l'arrêt notamment brutal du midazolam peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage et notamment de convulsions (voir rubrique 4.4).

Des événements indésirables cardio-respiratoires sévères sont survenus. Les incidents menaçant le pronostic vital sont plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes ayant une

insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, particulièrement lorsque l'injection est réalisée trop rapidement ou lorsqu'une dose élevée est administrée (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Comme toutes les autres benzodiazépines, le midazolam induit fréquemment une somnolence, une ataxie, une dysarthrie et un nystagmus. Un surdosage en midazolam engage rarement le pronostic vital si ce produit est pris seul, mais un surdosage peut provoquer une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et, dans de rares cas un coma. S'il survient, le coma est habituellement d'une durée de quelques heures, mais peut être plus long et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints d'une affection respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déprimeurs du système nerveux central, dont l'alcool.

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien selon l'état clinique du patient. Le patient peut notamment nécessiter un traitement symptomatique en raison d'effets cardiorespiratoires ou centraux.

Lorsque le midazolam a été pris par voie orale, une absorption supplémentaire devra être prévenue au moyen d'une méthode appropriée, par exemple par un traitement avec du charbon activé dans les 1 à 2 heures. En cas d'administration de charbon activé, une protection des voies aériennes est impérative chez les patients somnolents. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion mixte, mais n'est pas une mesure de routine.

Si la dépression du SNC est sévère, envisager l'administration de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

Ce traitement doit être uniquement administré sous étroite surveillance. La demi-vie du flumazénil est courte (environ une heure), ce qui nécessite une surveillance après la disparition de l'effet de ce produit. Le flumazénil doit être administré avec une extrême prudence en présence de médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter le résumé des caractéristiques du produit du flumazénil pour des informations supplémentaires relatives à une utilisation correcte de ce produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hypnotiques et sédatifs: (dérivés des benzodiazépines), code ATC: N05CD08.

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau.

La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet à la partie active du midazolam de former avec des composés acides des sels hydrosolubles. Cela produit une solution pour injection stable et bien tolérée.

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédatrice et hypnotique intense. Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Après une administration par voie I.V. ou I.M. il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption après administration par voie I.M.

Après administration par voie intramusculaire, le midazolam est absorbé rapidement et complètement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes. La biodisponibilité absolue est de plus de 90 %.

Absorption après administration par voie rectale

Après administration par voie rectale, le midazolam est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

Distribution

Après administration de midazolam par voie I.V., la courbe concentration plasmatique-temps montre une ou deux phases distinctes de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,7 à 1,2 l/kg.

96 % - 98 % du midazolam est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et quantitativement non significatif. Chez l'homme, il a été montré que le midazolam traverse lentement le placenta et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam ont été retrouvées dans le lait maternel.

Métabolisme

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le métabolite principal, urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxymidazolam. Les concentrations plasmatiques de l'alpha-hydroxymidazolam représentent 12 % de celles de la molécule mère. L'alpha-hydroxymidazolam est pharmacologiquement actif, mais il ne contribue que faiblement (environ 10 %) à l'effet du midazolam administré par voie intraveineuse.

Élimination

Chez le volontaire sain, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La clairance plasmatique se situe entre 300 et 500 ml/min. Le midazolam est éliminé principalement par voie rénale (60 à 80 % de la dose administrée) et est retrouvé sous forme d'alpha-hydroxymidazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'alpha-hydroxymidazolam est de moins d'une heure. Lorsque le midazolam est administré en perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination n'est pas différente de celle qui suit une administration en bolus.

Pharmacocinétique dans les populations particulières**Sujets âgés**

Chez l'adulte de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à quatre fois.

Enfants

Le taux d'absorption après administration par voie rectale chez l'enfant est similaire à celui des adultes, mais la biodisponibilité est plus faible (5-18 %). La demi-vie d'élimination après administration I.V et rectale est plus courte chez les enfants âgés de 3 à 10 ans (1 - 1,5 heures) que chez les adultes. La différence est compatible avec une augmentation de la clairance métabolique chez les enfants.

Nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 12 heures probablement en raison de l'immaturité du foie et de la réduction de la clairance plasmatique ([voir rubrique 4.4](#)).

Obèses

La demi-vie moyenne est supérieure chez le patient obèse comparée au patient non-obèse (5,9 h versus 2,3 h). Cela est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour un poids corporel total. La clairance plasmatique n'est pas significativement différente chez les patients obèses et non-obèses.

Patients ayant une insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination des patients cirrhotiques peut être plus longue et la clairance plasmatique plus faible que celles observées chez les volontaires sains ([voir rubrique 4.4](#)).

Patients ayant une insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination des patients ayant une insuffisance rénale chronique est similaire à celle des volontaires sains.

Patients en unité de soins intensifs

La demi-vie d'élimination du midazolam peut être prolongée de six fois chez les patients en réanimation.

Patients ayant une insuffisance cardiaque

La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive que celle des volontaires sains ([voir rubrique 4.4](#)).

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données précliniques dont la pertinence donnerait aux prescripteurs des informations complémentaires qui ne soient déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas diluer les ampoules de HYPNOVEL avec du dextran à 6 % glucosé.

HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec des solutions alcalines. Le midazolam précipite avec le bicarbonate de sodium.

HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions à l'exception de celles [mentionnées dans la rubrique 6.6](#).

6.3. Durée de conservation

5 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 3 jours à 5°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées (pour la dilution, [voir également la rubrique 6.6](#)).

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, [voir rubrique 6.3](#).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 1 ou 6.

3 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 6

10 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 5 ou 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Compatibilité avec les solutions de perfusion suivantes:

- chlorure de sodium à 0,9 %,
- glucose à 5 %,
- glucose à 10 %,
- lévulose à 5 %,
- solution de Ringer,
- solution de Hartmann.

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 3 jours à 5 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Afin d'éviter d'éventuelles incompatibilités avec d'autres solutions, HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions à l'exception de celles mentionnées ci-dessus ([voir rubrique 6.2](#)).

Les ampoules de HYPNOVEL sont à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide sans particules doit être utilisée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 563 906.6: 1 ml en ampoule (verre), boîte de 1.
- 556 370.7: 1 ml en ampoule (verre), boîte de 6.
- 556 369.9: 3 ml en ampoule (verre), boîte de 6.
- 557 747.7: 10 ml en ampoule (verre), boîte de 5.
- 557 766.1: 10 ml en ampoule (verre), boîte de 6.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

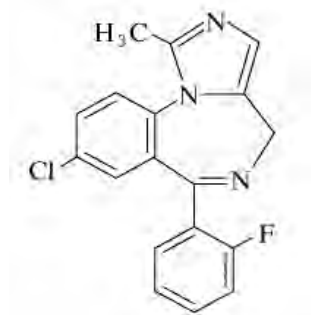
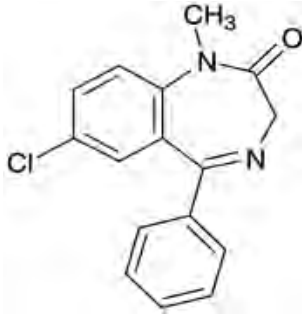
アルフレッサ ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧を表 1.7-1 に示す.

現在, 本邦において「てんかん重積状態」に適応を有する医薬品として, ジアゼパム, フェニトイン, フェノバルビタールナトリウム及びホスフェニトインナトリウムを同種同効品として選択した.

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
販 売 名	ミダフレッサ静注 0.1%	セルシン注射液 5mg セルシン注射液 10mg
会 社 名	アルフレッサ ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	2001 年 8 月 24 日 <旧販売名> セルシン注射液 (5mg・1mL) : 1969 年 8 月 30 日 セルシン注射液 (10mg・2mL) : 1969 年 8 月 30 日
再評価年月日 再審査年月日	—	1997 年 6 月 5 日 再評価結果通知
規 制 区 分	向精神薬, 習慣性医薬品, 処方箋医薬品	向精神薬, 処方せん医薬品
化学構造式	化学名 : 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine 分子式 : $C_{18}H_{13}ClFN_3$ 分子量 : 325.77 	化学名 : 7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 分子式 : $C_{16}H_{13}ClN_2O$ 分子量 : 284.74 
剤型・含量	バイアル : 10 mg/10 mL	管 : 5mg/1mL, 10 mg/2mL
効能・効果	てんかん重積状態	神経症における不安・緊張・抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ ・麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後 ・アルコール依存症の禁断（離脱）症状 ・分娩時 てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
用法・用量	静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。 持続静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (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、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び中枢神経系抑制剤等を併用する場合は投与量を減量すること。〔作用が強くあらわれやすい。〕 (2)投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には 0.05～0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。	本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重などを考慮して用いる。一般に成人には、初回 2mL（ジアゼパムとして 10 mg）を静脈内又は筋肉内に、できるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて 3～4 時間ごとに注射する。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（2分以上の時間をかけて）注射する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射しないこと。 (2) 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
警 告	(1)「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。[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。] (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。]	
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)急性狭隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕 (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。〕 (4)HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、エファビレンツ及びコビススタットを含有する製剤）を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） (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	(1)急性狭隅角緑内障のある患者〔本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕 (2)重症筋無力症のある患者〔本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕 (3)ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。〕 (4)リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕 (2)肝障害、腎障害のある患者〔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。〕 (3)衰弱患者〔作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (5)低出生体重児、新生児〔臨床試験において投与経験がない。〕 (6)重症心不全等の心疾患のある患者〔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ので、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。〕 (7)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔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ので、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。〕 (8)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 (9)高齢者 (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心障害、肝障害、腎障害のある患者〔心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。〕 (2)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれる。〕 (3)乳児、幼児〔作用が強くあらわれる。〕 (4)高齢者 (5)衰弱患者〔作用が強くあらわれる。〕 (6)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。〕
	2. 重要な基本的注意 (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。 (2)無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがあるので、本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。 (3)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。	2. 重要な基本的注意 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)											
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。	3. 相互作用											
	【併用禁忌】（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）											
	<table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・ 措置方法</th><th>機序・ 危険因子</th></tr> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル を含有する製剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル （インビラーゼ） インジナビル （クリキシバン） ネルフィナビル （ビラセプト） ダルナビル （プリジスタ、プリジスタナイーブ） アタザナビル （レイアタッツ） ホスアンブレナビル （レクシヴァ）</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td><td>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。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル を含有する製剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル （インビラーゼ） インジナビル （クリキシバン） ネルフィナビル （ビラセプト） ダルナビル （プリジスタ、プリジスタナイーブ） アタザナビル （レイアタッツ） ホスアンブレナビル （レクシヴァ）	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。	<table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・ 措置方法</th><th>機序・ 危険因子</th></tr> <tr> <td>リトナビル ノービア</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。</td><td>チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	リトナビル ノービア	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子											
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル を含有する製剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル （インビラーゼ） インジナビル （クリキシバン） ネルフィナビル （ビラセプト） ダルナビル （プリジスタ、プリジスタナイーブ） アタザナビル （レイアタッツ） ホスアンブレナビル （レクシヴァ）	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。											
薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子											
リトナビル ノービア	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。											

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)			ジアゼパム (Diazepam)																				
使用上の注意	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エファビレンツ (ストックリン) コビススタットを含有する製剤 (スタリビルド)</td><td>不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td><td>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。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エファビレンツ (ストックリン) コビススタットを含有する製剤 (スタリビルド)	不整脈、持続的な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。															
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
	エファビレンツ (ストックリン) コビススタットを含有する製剤 (スタリビルド)	不整脈、持続的な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。																					
	【併用注意】（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）																				
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。</td><td>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を増強する可能性がある。</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）</td><td></td><td></td></tr></table>			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	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。	モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）			<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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等</td><td>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td><td></td><td></td></tr></table>			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等	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。	モノアミン酸化酵素阻害剤		
	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	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。																					
	モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）																							
	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等	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。																					
モノアミン酸化酵素阻害剤																								
<table><tr><td>主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等</td><td>本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。</td><td>これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</td></tr></table>			主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。	<table><tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td></tr></table>			アルコール（飲酒）	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。													
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。																						
アルコール（飲酒）	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。																						
			<table><tr><td>シメチジン、オメプラゾール</td><td>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td><td>本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。</td></tr></table>			シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。																
シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。																						

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)			ジアゼパム (Diazepam)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	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。	シプロフロキサシン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが37%減少することが報告されている。
	フルボキサミンマレイン酸塩			フルボキサミンマレイン酸塩	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが65%減少することが報告されている。
	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。	マプロチリン塩酸塩	1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
				ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)			ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	
	プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用)を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
	CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール等	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。	
	4. 副作用 国内成績：承認時まで国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35 例中 3 例 (8.6%) に 4 件の副作用 (発熱、呼吸抑制、発疹、AST (GOT) 上昇) が認められた。 (1) 重大な副作用 1) 呼吸抑制 (1%以上)、無呼吸、舌根沈下 (頻度不明 [※])：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。			4. 副作用 承認時までの調査では 1,221例中315例 (25.8%) に、市販後の副作用の頻度調査 (1973年9月時点) では1,091例中263例 (24.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。 (1) 重大な副作用 1) 大量連用により、 薬物依存 (頻度不明) を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の 離脱症状 (頻度不明) 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。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	2) 心停止（頻度不明[※]）：心停止が報告されている。 3) 心室頻拍、心室性頻脈（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し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[※]）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明[※]）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）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、急性腎不全へと移行することがある。 6) 依存性（頻度不明[※]）：連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。 注）麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。	2) 舌根の沈下による上気道閉塞（0.1～5%未満）が、また、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制（頻度不明）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。 3) 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱（0.1～5%未満）等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。 4) 循環性ショック（頻度不明）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。

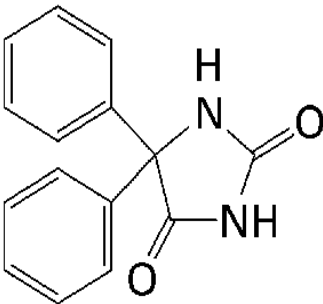
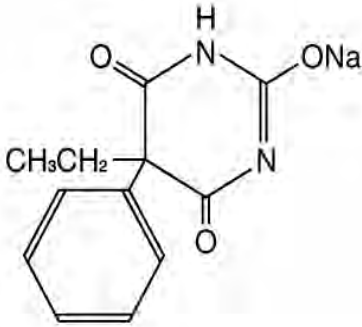
一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)			ジアゼパム (Diazepam)			
使用上の注意	(2) その他の副作用			(2)その他の副作用			
		1%以上	頻度不明 ^{注1)}		5%以上	0.1～5% 未満	0.1% 未満
	呼吸器	—	しゃっくり、咳、喀痰	1) 精 神 神経系	眠気	ふらつき、 眩暈、頭痛、 言語障害	振戦、複視、霧視、 眼振、失神、失禁、 歩 行 失調、多幸症
	循環器	—	不整脈、血圧低下、血圧 上昇、頻脈、徐脈、血圧 変動、心房細動				
	精神神経系	—	覚醒遅延、悪夢、 めまい、頭痛、不穏、興奮、 ふるえ、視覚異常、せん妄、 不随意運動				
	消化器	—	悪心、嘔吐、嘔気	2) 肝臓 ^{注2)}			黄疸
	肝臓	AST (GOT) 上昇	ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇、総ビリル ビン上昇、ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al - P 上昇	3) 血液 ^{注2)}			顆粒球減少、 白血球減少
	過敏症 ^{注2)}	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感等	4) 循環器		血圧低下	頻脈、徐脈
	その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、 体温低下、白血球数上昇、 CK (CPK) 上昇	5) 消化器		悪心、嘔吐、 便秘、口渇	食欲不振
				6) 過敏症 ^{注3)}			発疹
			7) その他		倦怠感、脱力感	浮腫	
注1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。			注2) 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。				
注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。			注3) このような場合には投与を中止すること。				
5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること〔高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。〕			5. 高齢者への投与 高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕				

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。] 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。 (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦（3ヵ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例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)妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系化合物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いる。なお、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。ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。また、分娩時に静脈内注射した例にSleeping baby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化合物で報告されている。 (4)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	7. 小児等への投与 (1)低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕 (2)幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。〕 (3)低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。〕 (4)6ヵ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。 (5)小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。	
	8. 過量投与 症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。 処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。	7. 過量投与 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	9. 適用上の注意 (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。 (2)急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。 (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。 (4)血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。 (5)本剤は原則希釈せずに使用する。 なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。	8. 適用上の注意 (1)投与経路 1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与にきりかえること。 2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。 (2)投与方法 1) 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筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最少限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。 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。 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、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。 3) 動脈内に注射した場合には、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。 (3)投与部位 静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられることがある。 (4)配合変化 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。

一般的名称	ミダゾラム (Midazolam)	ジアゼパム (Diazepam)
使用上の注意	10. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。	9. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。
添付文書の 作成年月日		2010年9月改訂（第8版）
備 考		

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
販 売 名	アレビアチン注 250mg	ノーベルバル静注用 250mg
会 社 名	大日本住友製薬株式会社	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日	2003 年 2 月 27 日 ＜旧販売名＞ アレビアチン注射液：1978 年 5 月 18 日	2008 年 10 月 16 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規 制 区 分	劇薬，処方せん医薬品	劇薬，向精神薬，習慣性医薬品， 処方せん医薬品
化学構造式	化学名： 5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione 分子式： $C_{15}H_{12}N_2O_2$ 分子量： 252.27 	化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)- pyrimidinetrione, monosodium salt 分子式： $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ 分子量： 254.22 
剤型・含量	管： 250mg／5mL	1 パイアル： 250mg* *：フェノバルビタールとして
効能・効果	1. てんかん様けいれん発作が長時間引き 続いて起こる場合（てんかん発作重積 症） 2. 経口投与が不可能で，かつ，けいれん 発作の出現が濃厚に疑われる場合（特 に意識障害，術中，術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制 が必要な場合	新生児けいれん てんかん重積状態 《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型 に属することから、てんかん重積状態の 患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、 本剤は第二選択以降に使用することが望 ましい。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
用法及び用量	本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性等により異なるが、通常成人には、本剤2.5～5mL(フェニトインナトリウムとして125～250mg)を、1分間1mLを超えない速度で徐々に静脈内注射する。以上の用量で発作が抑制できないときには、30分後さらに2～3mL(フェニトインナトリウムとして100～150mg)を追加投与するか、他の対策を考慮する。小児には、成人量を基準として、体重により決定する。 本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り替える。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1)眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2)急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1分間1mLを超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。	新生児けいれん 初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。 維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kgを1日1回静脈内投与する。 てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20mg/kgを1日1回静脈内投与する。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 ＜新生児けいれん及びてんかん重積状態＞ 意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。 ＜新生児けいれん＞ 新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。 ＜てんかん重積状態＞ 小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	(1)本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 (2)洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 (3)タダラフィル（アドシルカ）、リルピピリンを投与中の患者	(1)本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者 (2)急性間欠性ポルフィリン症の患者[ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。] (3)ポリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルピピリンを投与中の患者

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)衰弱の著しい患者，高齢者，心疾患のある患者〔心停止，呼吸停止が起こりやすい．〕 (2)肝障害のある患者〔肝障害の悪化，また，血中濃度上昇のおそれがある．〕 (3)血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある．〕 (4)薬物過敏症の患者 (5)甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある．〕 (6)糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で，高血糖を起こしたとの報告がある．〕	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)低出生体重児[これらの症例に対する投与経験が少ない．] (2)高齢者 (3)虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕 (4)頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者[本剤の作用が強くあらわれることがある。] (5)心障害のある患者[血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。] (6)肝障害、腎障害のある患者[これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。] (7)薬物過敏症の患者 (8)アルコール中毒のある患者[中枢抑制作用が増強される。] (9)薬物依存の傾向又は既往歴のある患者〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕 (10)重篤な神経症の患者[依存を示すおそれがある。] (11)甲状腺機能低下症の患者[甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。]
	2. 重要な基本的注意 (1)混合発作型では，単独投与により小発作の誘発または増悪を招くことがある． (2)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，てんかん重積状態があらわれることがあるので，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．なお，高齢者，虚弱者の場合は特に注意すること． (3)連用中は定期的に肝・腎機能，血液検査を行うことが望ましい． (4)眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること．	2. 重要な基本的注意 (1)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 (4)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)																					
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9および一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3AおよびCYP2B6の誘導作用を有する。 (1)併用禁忌(併用しないこと)	3. 相互作用 本剤は薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する。 (1)併用禁忌(併用しないこと)																					
	<table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タダラフィル アドシルカ リルピピリン エジュラント</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。</td></tr></table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル アドシルカ リルピピリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラント)</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラント)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。									
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
	タダラフィル アドシルカ リルピピリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。																				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
	ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラント)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。																				
	(2)併用注意(併用に注意すること)	(2)併用注意(併用に注意すること)																					
	<table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ゾニサミド トピラマー ト ポリコナゾール スチリペン トール</td><td>(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).</td><td>(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</td></tr><tr><td>クロバザム タクロリム ス</td><td rowspan="2">(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td><td rowspan="2">(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td></tr><tr><td>ルフィナミド</td></tr><tr><td>カルバマゼピン</td><td>(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).</td><td>(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td></tr></table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ゾニサミド トピラマー ト ポリコナゾール スチリペン トール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	クロバザム タクロリム ス	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	ルフィナミド	カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 トランキライザー トピラマー ト等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒ ドラミン等 アルコール</td><td rowspan="2">相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。</td><td>相加的中枢神経抑制作用による。</td></tr><tr><td>MAO 阻害剤</td><td>機序不明</td></tr></table>	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 トランキライザー トピラマー ト等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒ ドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。	MAO 阻害剤	機序不明
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
	ゾニサミド トピラマー ト ポリコナゾール スチリペン トール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。																				
クロバザム タクロリム ス	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																					
ルフィナミド																							
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																					
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 トランキライザー トピラマー ト等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒ ドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。																					
MAO 阻害剤		機序不明																					

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)		
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	バルプロ酸	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する. (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている. (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による.	三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。	メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。	バルプロ酸 スチリペン トール	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	チオリダジン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3).	(1), (2)機序は不明である。	クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
				イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)		
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	クマリン系 抗凝血剤 ワルファ リン	(1)フェニト インの血中 濃度が上昇 することが ある(注1). (2)クマリン 系抗凝血剤 の作用が増 強すること がある. (3)クマリン 系抗凝血剤 の作用が減 弱すること がある. 通常より頻 回に血液凝 固時間の測 定を行い、 クマリン系 抗凝血剤の 用量を調整 すること.	(1)クマリン系 抗凝血剤が肝代 謝を抑制する. (2)本剤による 蛋白結合からの 置換により、ク マリン系抗凝血 剤の血中濃度が 上昇する. (3)本剤の肝薬 物代謝酵素誘導 による.	主にCYP3A4で代 謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスボリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト 等 副腎皮質ホルモ ン剤 デキサメタゾ ン等 卵胞ホルモン剤 ・黄体ホルモ ン剤 ノルゲストレ ル・エチニル エストラジオ ール等 PDE5阻害剤 タダラフィル (シアリス)、シ ルデナフィル、 バルデナフィ ル	これらの薬 剤の血中濃 度が低下し、 作用が 減弱するこ とがあるの で、用量に 注意するこ と ^{注3)} 。	本剤の肝 薬物代謝 酵素誘導 作用によ る。
				アミノフィリン水 和物 クロラムフェニコ ール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		
				ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬 剤の血中濃 度が低下す ることがあ る ^{注3)} 。	本剤がこ れらの薬 剤のグル クロン酸 抱合を促 進する。
				ルフィナミド		機序不明

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)		
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニ コール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキ サゾール・トリメ トプリム チクロピジン パラアミノサリ チル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾ ール ミコナゾール メチルフェニデ ート	フェニトイ ンの血中濃 度が上昇す ることがあ る(注1).	これらの薬 剤または代 謝物が肝代 謝を抑制す ると思えら れている.	ドキシサイ クリン	ドキシサイ クリンの血 中濃度半減 期が短縮す ることがあ る.	本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 による.
	フルオロウラシ ル系薬剤 テガフル製 剤 ドキシフルリ ジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン 等 四環系抗うつ剤 マプロチリン 等 トラゾドン		機序は不明 である.	クマリン系 抗凝血剤 ワルファ リン	クマリン系 抗凝血剤の 作用が減弱 することが あるので、通 常より頻回 に血液凝固 時間の測定 を行い、クマ リン系抗凝 血剤の量を 調整するこ と.	
				アルベンダ ゾール	アルベンダ ゾールの活 性代謝物の 血中濃度が 低下し、効果 が減弱する ことがある.	機序不明
				利尿剤 チアジド 系降圧利 尿剤等	起立性低血 圧が増強さ れることが あるので、減 量するなど 注意するこ と.	機序は不明であ るが、高用量の 本剤は血圧を低 下させることが ある.
	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニト インの血中 濃度が低下 することが ある(注3). (2)テオフィ リンの血中 濃度が低下 することが ある(注2).	(1)機序は不明 である. (2)本剤の肝 薬物代謝酵 素誘導によ る.	アセタゾラ ミド	クル病、骨軟 化症があら われやすい.	本剤によるビタ ミンDの不活性 化促進、又はア セタゾラミドに よる腎尿細管障 害、代謝性アシ ドーシス等が考 えられている.

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)		
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	リファンピ シン	フェニトイ ンの血中濃 度が低下す ることがあ る(注3).	リファンピシ ンの肝薬物代謝酵 素誘導による.	アセトアミ ノフェン	本剤の長期 連用者は、ア セトアミノ フェンの代 謝物による 肝障害を生 じやすくな る。	本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 により、アセト アミノフェンか ら肝毒性を持つ N-アセチル-p- ベンゾキノニイ ミンへの代謝が 促進されると考 えられている。
	ジアゾキシ ド シスプラチ ン ビンカアル カロイド ピンクリ スチン等 シプロフロ キサシン		機序は不明であ る.			
	イリノテカ ン	イリノテカ ンの活性代 謝物の血中 濃度が低下 し、作用が減 弱することが あるので、併 用を避ける ことが望ま しい.	本剤の肝薬物代 謝酵素誘導によ る.	セイヨウオ トギリソウ (St. John's Wort, セン ト・ジョーン ズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝 が促進され 血中濃度が 低下するお それがある ので、本剤投 与時はセイ ヨウオトギ リソウ含有 食品を摂取 しないよう 注意するこ と。	セイヨウオトギ リソウの肝薬物 代謝酵素誘導作 用によると考 えられている。
				注3)本剤を減量又は中止する場合には、これらの 薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。		

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	
	主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤 ・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による.	
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン			
	シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による. また、本剤が吸収を阻害する.	
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である.	

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	
	カスポファンギン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。	
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。	
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム パンクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。	
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。	
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。	

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)			フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	薬剤名	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる.	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されたと考えられている.	
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート含有食品)	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること.	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている.	
	注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること. 注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること. また、本剤を減量または中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること. 注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること. また、これらの薬剤を減量または中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること.			

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 2) 過敏症症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。	4. 副作用 新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は6例(60%)で、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった。(承認時) (1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎) (頻度不明) : 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 2) 過敏症症候群 (頻度不明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	3)SLE様症状 SLE様症状(発熱, 紅斑, 関節痛, 肺炎, 白血球減少, 血小板減少, 抗核抗体陽性等)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, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 4)再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 単球性白血病, 血小板減少, 溶血性貧血, 赤芽球癆 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 5)劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸 劇症肝炎, 著しいAST(GOT), ALT(GPT), γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害, 黄疸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. 6)間質性肺炎 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線異常, 好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には, 投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと. 7)心停止, 心室細動, 呼吸停止 注射速度や患者の状態により, これらの症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような場合には, 投与を中止し, 直ちに適切な処置を行うこと. 8)強直発作 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 9)悪性リンパ腫, リンパ節腫脹 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には, 減量するなど適切な処置を行うこと.	3)依存性(頻度不明):連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 用量を超えないよう慎重に投与すること。また, 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により, 不安, 不眠, けいれん, 悪心, 幻覚, 妄想, 興奮, 錯乱又は抑うつ状態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. 4)顆粒球減少, 血小板減少(頻度不明): 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 5)肝機能障害(頻度不明):AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害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. 6)呼吸抑制(5%以上):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.

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	10)小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11)横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 12)急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13)悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の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(CPK)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。	

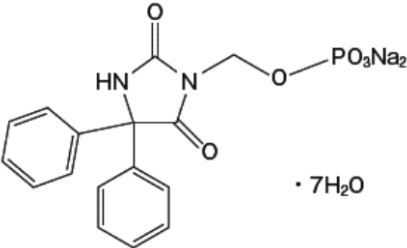
一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)			
使用上の注意	(2)その他の副作用		(2) その他の副作用		
	分類	頻度不明		5%以上	頻度不明
	過敏症 (注 1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹	過敏症 ^{注 4)}		猩 紅 熱 様 発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
	血液(注 2)	巨赤芽球性貧血	血液 ^{注 5)}		血小板減少、巨赤芽球性貧血
	肝臓(注 3)	AST(GOT) ・ALT(GPT) ・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸	肝臓 ^{注 6)}		AST(GOT) ・ALT(GPT) ・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸
	腎臓	蛋白尿等の腎障害	腎臓 ^{注 7)}		蛋白尿等の腎障害
	精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕，ニューロパシー，注意力・集中力・反射運動能力等の低下，倦怠感，けいれん・てんかん増悪	精神神経系		眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
	歯肉増殖(注 4)	歯肉増殖	循環器	血圧低下、徐脈	
	骨・歯(注 5)	クル病，骨軟化症，歯牙の形成不全	消化器		食欲不振
	内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ ，T ₄ 値等)の異常，高血糖	骨・歯		クル病 ^{注8)} 、骨軟化症 ^{注8)} 、歯牙の形成不全 ^{注8)} 、低カルシウム血症
	その他	口渇，血管痛，血清尿酸値の低下，CK (CPK)上昇，免疫グロブリン低下(IgA，IgG等)	内分泌系		甲状腺機能検査値(血清T ₄ 値等)の異常
	注1：このような場合には、投与を中止すること。				
	注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。				
	注3：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
	注4：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。				
	注5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇，血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。				

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)		
使用上の注意			5%以上	頻度不明
		その他	酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、体温低下	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注7)} 、発熱
		注4)投与を中止すること。 注5)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注6)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。 注7)連用によりあらわれることがある。 注8)連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与等適切な処置を行うこと。		
	5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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。〔高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕	5. 高齢者への投与 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、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。[高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。]		

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕 (3)妊娠中の投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。 (4)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 (5)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。 (3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。 (4)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。 (5)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕
		7. 小児等への投与 本剤の主要代謝系は生後 10 日～20 日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	7. 過量投与 症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。 処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。	8. 過量投与 (1) 症状： 中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45 $\mu\text{g/mL}$以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。 (2) 処置： 呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。
	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 1) 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内または血管周辺には注射しないこと。 2) 動脈内に注射した場合には、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。 (2) 投与時 1) 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 3) 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。 (3) アンプルカット時 アンプルカット時には異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。	9. 適用上の注意 (1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。 (2) 調製方法 1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。 2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン(ビタミンK)、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)。

一般的名称	フェニトイン (Phenytoin)	フェノバルビタールナトリウム (Phenobarbital Sodium)
使用上の注意	9. その他の注意 (1)血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。 (2)経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 (3)本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール, カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。 (4)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。	10. その他の注意 (1)ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。 (2)ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。 (3)血清免疫グロブリン(IgA, IgG 等)の異常があらわれることがある。 (4)本剤と他の抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	2013年10月改訂 (第13版)	2013 年 10 月改訂 (第 5 版)
備考		

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
販 売 名	ホストイン静注 750mg
会 社 名	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日
再評価年月日 再審査年月日	—
規 制 区 分	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式	化学名：Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenyl imidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate 分子式：C₁₆H₁₃N₂Na₂O₆P・7H₂O 分子量：532.34（無水物として 406.24） 
剤型・含量	バイアル： 750mg／10mL (ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8mg)
効能・効果	- てんかん重積状態 - 脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制 - フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 《効能・効果に関連する使用上の注意》 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
用法及び用量	通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。 - てんかん重積状態 - 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 - 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 - 脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制 - 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして15～18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 - 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5mg/kg/日を 1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 - フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの 1日投与量の 1.5 倍量を、1日 1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 - 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。 - 維持投与は、初回投与から12～24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 - 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
用法及び用量	4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕 5. 本薬(ホスフェニトインナトリウムとして)の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。 6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。 7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル(アドシルカ)、リルピピリンを投与中の患者
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)		
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9 及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有する。		
	(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
	タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラン ト)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。
	(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
	ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
	クロバザム タクロリムス		(1)機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
	カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝固剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝固剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝固剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝固剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝固剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
	フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤 ・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エ チニルエストラジオ ール等 PDE5阻害剤 タダラフィル (シアリス) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。 また、フェニトインが吸収を阻害する。
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
	カスポファンギン		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起これと考えられている。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進されることが考えられている。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。 注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量または中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。 注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。			

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
使用上の注意	4. 副作用 国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は29例(61.7%)で、主な副作用は、血圧低下8例(17.0%)、眼振4例(8.5%)、ふらつき4例(8.5%)、そう痒症3例(6.4%)、発熱3例(6.4%)、肝機能障害3例(6.4%)、尿蛋白陽性3例(6.4%)であった。(承認時) (1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 2) 過敏症症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 3) SLE様症状 SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。 6) 間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
使用上の注意	7) 心停止、心室細動、呼吸停止 投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 8) 強直発作 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。 10) 小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 12) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の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(CPK)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。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)			
使用上の注意	(2) その他の副作用 次のような副作用がみとめられた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	頻度 分類	5%以上 (注 1)	0.1～5% (注 1)	頻度不明 (注 2)
	過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性 皮疹
	感染症			敗血症
	血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
	内分泌系			尿崩症
	代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
	精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調 性 歩 行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクロームス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄
	眼		複視、弱視	
	耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)			
使用上の注意	頻度 分類	5%以上 (注 1)	0.1～5% (注 1)	頻度不明 (注 2)
	心及び血管系	血 圧 低 下	心拍数増加、血 圧上昇、頻脈、 動悸、徐脈、チ アノーゼ、不整 脈、血管炎	心不全、ショッ ク、心房細動、 房室ブロック、 播種性血管内凝 固、心筋梗塞、 血栓症
	呼吸器		呼吸数増加、呼 吸数減少、過換 気、咳嗽、しゃ っくり	呼吸不全、無呼 吸、肺炎、慢性 閉塞性肺疾患
	胃腸		悪心、嘔吐、下 痢、腹痛、便秘、 味覚異常	嚥下障害
	肝胆道系	肝 機 能 異常	ALT(GPT) 上昇	AST(GOT)上昇、 γ -GTPの上昇、 胆汁うっ滞
	皮膚及び皮 下組織	そ う 痒 症	水疱、発疹、斑 状丘疹状皮疹、 皮膚変色、斑状 出血、多汗症、 口唇炎	紅斑性皮疹、紅 斑、血管浮腫
	筋骨格系		筋痛、関節痛、 背部痛、筋力低 下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇
	腎及び尿路	尿 蛋 白 陽性		乏尿、血尿
	全身及び投 与局所	発熱	疼痛、浮腫、無 力症、胸痛、口 渇、注射部位腫 脹、注射部位紅 斑、注射部位疼 痛、注射部位硬 結、注射部位内 出血、擦過部位 腫脹	多臓器不全、溢 血
	注1： 承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。 注2： 海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。			

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
使用上の注意	5. 高齢者への投与 本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に授与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕
	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。 1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。 (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にブリミドン)と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。 (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕
	7. 小児等への投与 2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
使用上の注意	8. 過量投与 (1) 症状： 本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。 (2) 処置： 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。
	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 調製方法 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。 3) 希釈後の残液は廃棄すること。 (3) 投与 投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。 (4) 配合変化 本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍(2.5mg/mL)で希釈したとき、室温で8時間、冷所(5～8℃)で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍(15mg/mL)で希釈したとき、室温で24時間安定であった。
	10. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム (Fosphenytoin Sodium Hydrate)
使用上の注意	II. その他の注意 (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。 (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。 (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。 (4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
添付文書の作成年月日	2013年10月改訂（第4版）
備考	

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること。

ミダゾラム注添付文書案
抗けいれん剤日本標準商品分類番号
871139向精神薬
習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム注射液)

MIDAFRESA Injection 0.1%

貯法：遮光、室温保存

注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。〔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。〕
- (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。〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)急性狭隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (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。〕
- (4)HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、エファビレンツ及びコビシスタットを含有する製剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (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

【組成・性状】

ミダフレッサ静注 0.1%	
成分・含量	1 バイアル(10 mL)中ミダゾラム 10 mg
添加物	等張化剤、pH 調節剤
性 状	無色澄明の液
pH	3.5～4.5
浸透圧比	約 1.0（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

てんかん重積状態

【用法・用量】

静脈内投与

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

持続静脈内投与

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び中枢神経系抑制剤等を併用する場合は投与量を減量すること。〔作用が強くあらわれやすい。（「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照）〕
- (2)投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には 0.05～0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (2)肝障害、腎障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (3)衰弱患者〔作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (4)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (5)低出生体重児、新生児〔臨床試験において投与経験がない。〕（「7. 小児等への投与」の項参照）
- (6)重症心不全等の心疾患のある患者〔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ので、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。〕
- (7)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔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ので、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。〕
- (8)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者
- (9)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがあるので、本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- (3)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。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

〔併用禁忌〕（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル （インビラーゼ） インジナビル （クリキシバン） ネルフィナビル （ピラセプト） ダルナビル （プリジスタ、プリジスタナীব） 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）	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。
エファビレンツ （ストックリン） コビススタットを含有する製剤 （スタリビルド）	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	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されるおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール等	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。

4. 副作用

国内成績：承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35 例中 3 例（8.6%）に 4 件の副作用（発熱、呼吸抑制、発疹、AST（GOT）上昇）が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1)呼吸抑制（1%以上）、無呼吸、舌根沈下（頻度不明[※]）：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 2)心停止（頻度不明[※]）：心停止が報告されている。
- 3)心室頻拍、心室性頻脈（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し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明^{注1)}）：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（CPK）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、急性腎不全へと移行することがある。

6)依存性（頻度不明^{注1)}）：連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。

注) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

(2) その他の副作用

	1%以上	頻度不明 ^{注1)}
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（GOT）上昇	ALT（GPT）上昇、 γ -GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT（GPT）低下、LDH上昇、Al - P上昇
過敏症 ^{注2)}	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感等
その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK（CPK）上昇

注1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。〕

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。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

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

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

(4)6か月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。

(5)小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

8. 過量投与

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

処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

(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。

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

(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。

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

(5)本剤は原則希釈せずに使用する。

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)小児患者（てんかん重積状態）

てんかん重積状態の小児患者にミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.145～0.600 mg/kg）したとき、投与30分後の血漿中ミダゾラム濃度は21.6～987.5 ng/mLであった（0.5～13.3歳の14例での最小値～最大値）。また、ミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.150～0.300 mg/kg）したときの血漿中ミダゾラムの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は0.999時間（1.1～13.3歳の7例での平均値）であった。静脈内投与後に持続静脈内投与（投与量：0.100～0.400 mg/kg/時）した場合、ミダゾラムの血漿中濃度は投与開始後12時間までに定常状態に達し、全身クリアランス（CL）は7.05～33.5 mL/分/kg（0.8～13.7歳の7例での最小値～最大値）であった¹⁾。

(2)小児及び新生児患者（外国人データ）

1歳以上の小児患者における $t_{1/2}$ は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4 vs 1.7～2.6時間）、CLは健康成人と同様又は高値（4.69～19.74 vs 6.4～11.0 mL/分/kg）であり、新生児救命救急患者では $t_{1/2}$ が顕著に延長（6.52～12時間）、CLが減少（1.17～1.84 mL/分/kg）したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない^{2,3)}。

(3)健康被験者

健康成人男子（3～6例）にミダゾラム0.1～0.3 mg/kgを単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は1.82～2.68時間であった⁴⁾。健康成人にミダゾラム0.1～0.3 mg/kgを単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は2.29～3.28時間、CLは4.4～6.28 mL/分/kgであった（外国人データ）⁵⁻⁷⁾。

(4)高齢被験者（外国人データ）

健康成人（男女各 10 例）及び健康高齢者（男性 9 例、女性 11 例）にミダゾラム 2.5～5mg を単回静脈内投与したとき、高齢者の $t_{1/2}$ は非高齢者に比べて延長（男性: 5.6 vs 2.1 時間、女性: 4.0 vs 2.6 時間）し、分布容積（Vd）に差はなく（男性: 1.6 vs 1.3 L/kg、女性: 2.1 vs 2.0 L/kg）、CL は減少（男性: 4.4 vs 7.8 mL/分/kg、女性: 7.5 vs 9.4 mL/分/kg）した⁸⁾。

(5)心不全患者（外国人データ）

成人のうっ血性心不全患者（5例）にミダゾラム 3.75 mg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は健康成人（6例）と比べて延長（4.5 vs 2.9 時間）し、CL は減少（376 vs 551 mL/分）した⁹⁾。

(6)肝障害患者

成人の肝硬変患者（9例）にミダゾラム 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者（7例）に対して、CL（6.4 vs 10.1 mL/分/kg）及び Vd（0.53 vs 0.70 L/kg）は減少したが、 $t_{1/2}$ （2.83 vs 2.75 時間）に変化は認められなかった¹⁰⁾。

成人のアルコール性肝硬変患者（5例）にミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者（8例）に対して、 $t_{1/2}$ は延長（3.9 vs 1.6 時間）、CL は減少（5.4 vs 10.4 mL/分/kg）し、Vd は増加（106.19 vs 80.7 L）した（外国人データ）¹¹⁾。

(7)慢性腎不全患者

成人の慢性腎不全患者（7例）にミダゾラム 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、腎機能が正常な対照患者（7例）に対して CL（15.8 vs 10.1 mL/時/kg）及び Vd（1.02 vs 0.70 L/kg）は増加したが、 $t_{1/2}$ （2.84 vs 2.75 時間）に変化は認められなかった¹⁰⁾。

2. 分布（外国人データ）

健康成人及び健康高齢者において、ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約 96% であり、年齢や性別で大きな違いはみられなかった⁹⁾。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^{12,13)}。また、静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された¹⁴⁾。

3. 代謝、排泄

(1)ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体の 2 つの代謝物が生成され、いずれの酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認された（外国人データ）¹⁵⁾

(2)健康成人男子（3～6例）にミダゾラム 0.1～0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、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⁹⁾。

【臨床成績】

国内臨床試験

ジアゼパム静脈内投与が無効であったてんかん重積状態の小児患者（0.5～13.7 歳）に、本剤 0.1～0.15 mg/kg を静脈内投与し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積 0.6 mg/kg に達するまで、1 回あたり 0.1～0.3 mg/kg を追加静脈内投与したとき、34 例中 30 例（88.2%）で発作が消失した。静脈内投与に引き続き、本剤 0.1～0.4 mg/kg/時（0.1 mg/kg/時で投与開始し、24 時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ最大 0.4 mg/kg/時まで増量）を最終発作消失後 24 時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12 例中 8 例（66.7%）であった。

【薬効薬理】

1. 抗けいれん作用

けいれん重積モデル（マウス、ラット）において、ミダゾラムは単回腹腔内投与により、けいれん重積発作を抑制した^{16,17)}。また、けいれん重積モデル（ラット）において、ミダゾラムは静脈内投与及びそれに続く持続静脈内投与により、けいれん脳波を本薬の投与直後から消失させた¹⁸⁾。急性けいれんモデル（マウス、ラット）において、ミダゾラムは単回投与（経口、腹腔内、静脈内）によりけいれん発作を抑制した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった¹⁹⁾。

2. 作用機序

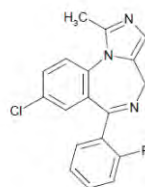
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA（ γ -アミノ酪酸）である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロロイオンチャンネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、GABA_A 受容体と GABA の親和性を増し、GABA の作用を増強するとされている^{20,21)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミダゾラム（Midazolam）

化学名：8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine

構造式：



分子式：C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量：325.77

性状：白色～帯微黄白色の結晶性の粉末で、エタノール、アセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ミダフレッサ 静注 0.1%：10 バイアル

【主要文献】

- 1) アルフレッサ ファーマ(株)：てんかん重積状態の小児患者を対象とした国内第 III 相試験に関する資料（社内資料）
- 2) Blumer JL. : Clin Pharmacokinet. 1998;35(1):37
- 3) Burtin P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994;56:615
- 4) 花岡一雄他：臨床薬理. 1983;14(4):573
- 5) Heizmann P, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983;16:435
- 6) Clausen TG, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457
- 7) Pecking M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357
- 8) Greenblatt DJ, et al. : Anesthesiology. 1984;61(1):27
- 9) Patel IH, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565
- 10) 澄川耕二他：臨床麻酔. 1991;15(2):167
- 11) MacGilchrist AJ, et al. : Gut. 1986;27:190
- 12) Wilson CM, et al. : Anaesthesia. 1987;42(10):1057
- 13) Wilson CM, et al. : Ir J Med Sci. 1986;155(9):322
- 14) Koitabashi T, et al. : J Anesth. 1997;11:242
- 15) Kronbach T, et al. : Mol Pharmacol. 1989;36(1):89
- 16) Shih TM, et al. : J Biomed Sci. 1999;6:86
- 17) Fauvel F, et al. : J Proteome Res. 2012;11:3782
- 18) Kofke WA, et al. : Anesth Analg. 1993;77:330
- 19) Pieri L, et al. : Arzneim Forsch. 1981;31:2180
- 20) Yu O, et al. : Brain Research. 1988;451:376
- 21) Skeritt JH, et al. : Europ J Pharmacol. 1983;89:193

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

てんかん重積状態

1.8.1.2 設定根拠

ミダゾラムについては、本邦において「麻酔前投薬」、「全身麻酔の導入及び維持」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」を効能・効果とする同成分の製剤（ドルミカム[®]注射液 10 mg）が市販されている。

一方、ミダゾラムはてんかん重積状態の治療薬として広く知られており、その有効性及び安全性については国内外の多くの公表論文、ガイドライン、教科書及び総説文献等に報告されている。日本神経学会により作成された「てんかん治療ガイドライン 2010」の「2012 年度てんかん重積状態における治療フローチャート 2010 追補版」では、特に小児、成人の区別はなくジアゼパムが第一選択薬、ホスフェニトイン又はフェニトインが第二選択薬、フェノバルビタールが第一選択薬、第二選択薬とされている。また、ミダゾラムは未承認薬ながら、第一選択薬、第二選択薬とされており、ジアゼパム静注に代わり、静注ないし持続点滴という選択肢がある、とされている。

しかし、既存の治療薬では速効性、持続性及び安全性のいずれかに問題があり、初期治療に必須である速効性、強力性、持続性及び安全性のすべてを兼ね備えた治療薬が望まれている。

てんかん重積状態に対するミダゾラム注射剤の有効性と安全性については、厚生労働科学研究費補助金による「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（H14-小児-004）：平成 14～16 年の 3 年間」（大澤研究班）における使用経験から、効果の速効性、強力性、持続性（持続静注が可能）に加え、呼吸・循環器系に対する影響は少なく、安全性の面からも既存の治療薬に比べ高く評価されている。

現在、ミダゾラム注射剤（静脈内投与）のてんかん重積状態に対する効能が承認されている国はないが、本邦では同成分の製剤がてんかん重積状態を効能として保険償還が認められており、多くの医療機関で適応外使用されている。

そこで、本効能について国内での承認を取得するため、てんかん重積状態の小児患者を対象に第Ⅲ相試験を実施した。その他、評価に際しては海外の臨床試験及び厚生労働科学研究補助金による大澤らの臨床研究の結果等を参考資料とした。

1) 有効性

(1) ボーラス静脈内投与後の発作の消失率（効果の強力性）

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）〔資料番号 5.3.5.2-1〕は、ジアゼパム静注投与で発作が消失しなかった小児てんかん（けいれん性）重積状態の患者を対象に実施された。投与例数は目標症例数 49 例に対し 36 例（有効性評価例数 34 例，安全性評価例数 35 例）であった。ボーラス期最終評価時の発作消失率を表 1.8.1.2-1 に示す。

発作消失率は 88.2% (30/34 例)，95%信頼区間（以下，95%CI）は 72.5～96.7%であり，帰無仮説を発作消失率 50.0%とした一標本の割合（2 項分布）の検定において有意な結果（ $p < 0.001$ ）であった。

表 1.8.1.2-1 ボーラス期最終評価における発作消失率

n	発作消失例数	発作消失率(%)	95%CI		p 値 ^a
			下限	上限	
34	30	88.2	72.5	96.7	<0.001

a：帰無仮説を発作消失率 50.0%としたときの一標本の割合（2 項分布）の検定

第二選択薬として実施された国内第 III 相試験の発作消失率が 88.2%であったのに対し，第一選択又は第二選択薬以降として実施された国内臨床研究におけるミダゾラムの発作消失率は 43.1～79.2%の範囲であった（CTD2.7.3.3.2 参照）。

一方，第一選択薬として実施された海外のロラゼパム静注との比較対照試験（McCormick ら，1999）〔資料番号 5.3.5.1-2〕における発作消失率はロラゼパム群の 66.7%に対し，ミダゾラム群で 93.3%と高率であった。また，海外の非対照試験（Papavasiliou ら，2009）〔資料番号：5.3.5.2-2〕においてもミダゾラムの発作消失率は 90.8%と高率であった。

上記けいれん性てんかん重積状態に対する発作消失率と非けいれん性てんかん重積状態の発作消失率（持続静注投与を含む）に大きな違いは認められなかった（浜野ら，2003〔資料番号：5.3.5.4-4〕，延時ら，2005〔資料番号：5.3.5.4-7〕）。

(2) ボーラス静脈内投与後の発作消失に要した時間（速効性）

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）〔資料番号 5.3.5.2-1〕において，ボーラス投与で発作が消失した 30 例の発作消失までに要した時間（初回ボーラス投与開始時刻からボーラス期最終評価での発作消失時刻までの経過時間）は 13.5 ± 17.8 分，中央値は 9.5 分であり，30 例のうち 13 例（43.3%）は 5 分以内，27 例（90.0%）は 30 分以内であった。

海外におけるジアゼパム静注との比較試験では，ボーラス静注後に持続静注を開始し，以後発作が消失するか又は最大量に達するまで増量したとき，ボーラス静注後から発作消失までに要した時間はミダゾラム群 15.9 ± 9.6 分，ジアゼパム群 15.8 ± 13.0 分と同程度であった（Singhi

ら, 2002) [資料番号: 5.3.5.1-1]. バルプロ酸ナトリウム直腸投与との比較試験では, 発作消失までに要した時間はバルプロ酸群 16.5 ± 0.8 分に対し, ミダゾラム群 4.5 ± 0.5 分と有意に短かった (Mahmoudian ら, 2006) [資料番号 5.3.5.1-3].

国内臨床研究 (吉川ら, 2004) [資料番号: 5.3.5.4-2] では, 1 分以内で発作消失した症例の割合が 94.7% (71/75 機会) と高率であった.

(3) 効果の持続性

a) 持続静注投与時の曝露状況

国内第 III 相試験 (治験番号 AF-0901-0301) [資料番号 5.3.5.2-1] 及び国内の臨床研究における平均持続静注時間は 23.3 時間~27.5 日であり, 最小値 1 時間, 最大値 110 日であった

(CTD2.7.3.5 参照). 海外の臨床試験では実際の持続時間に関する記載はなかったが, 投与方法としてジアゼパムとの比較試験 (Singhi ら, 2002) [資料番号: 5.3.5.1-1] では 6 時間, その他の海外臨床試験では 12 時間又は 24 時間持続静注することが規定されていた (CTD2.7.4.1.2 参照).

b) 持続静脈内投与時の発作消失維持効果

国内の第 III 相試験 (治験番号 AF-0901-0301) [資料番号 5.3.5.2-1] では, ボーラス静注投与後, 持続静注期に移行した 12 例のうち, 最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は 8 例 (66.7%) であった.

海外におけるジアゼパム静注との比較試験 (Singhi ら, 2002) [資料番号 5.3.5.1-1] では, ミダゾラム群及びジアゼパム群の発作消失維持率はそれぞれ 85.7%, 89.5%と同程度であり, 非対照試験では 54.2~100%の範囲であった. 国内臨床研究における発作消失/維持率は 55.6~90.5%の範囲であった (CTD2.7.3.3.2 参照).

国内の臨床研究で, ミダゾラムのボーラス静注投与後に持続静注投与した症例における選択順位別の発作消失率を表 1.8.1.2-2 に示す.

ミダゾラムが第一選択として複数機会に使用された 3 報 (大澤ら, 2004 [資料番号: 5.3.5.4-4], 吉川ら, 2004 [資料番号: 5.3.5.4-4], 皆川ら, 2003 [資料番号: 5.3.5.4-4]) の発作消失率は 74.6~85.7%であり, 第二選択として用いられた 3 報 (吉川ら, 2004 [資料番号: 5.3.5.4-4], 皆川ら, 2003 [資料番号: 5.3.5.4-4], 阪上ら, 2005 [資料番号: 5.3.5.4-4]) の発作消失率 82.4~90.0%と大きな違いはなかった.

表 1.8.1.2-2 選択順位別の発作消失率

選択順位	発作消失率% ^a			
	5.3.5.4-1 (大澤ら, 2004)	5.3.5.4-2 (吉川ら, 2004)	5.3.5.4-3 ^b (皆川ら, 2003)	5.3.5.4-9 (阪上ら, 2005)
第一選択	74.6 (53/71)	83.3 (35/42)	85.7 (30/35)	100 (1/1)
第二選択	62.0 (178/287)	82.4 (28/34)	85.1 (40/47)	90.0 (18/20)
第三選択		91.7 (11/12)	—	—
第四選択		100 (1/1)		
第五選択		—		
第六選択		—		
合計	64.5 (231/358)	84.3 (75/89)	85.4 (70/82)	90.5 (19/21)

a : (消失機会数/発作機会数)

b : けいれん頻発 24 機会を含む

c) 投与終了後の発作再発率

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] では、ボース投与で発作が消失し持続静注を行わず、後観察期へ移行した 19 例のうち 6 例（31.6%）、持続静注から後観察期に移行した 8 例のうち 2 例（25.0%）で投与終了後に発作の再発がみられた。

d) 効果の持続, 耐薬性

国内第 III 相試験の持続静注期に少なくとも 1 回以上発作が再発した症例は、12 例中 5 例（41.7%）であった（CTD2.7.3.5 参照）。

国内臨床研究における持続静脈内投与中の発作再発率は 27.6～44.4%、海外臨床試験では 57.1%であった。

しかし、いずれの試験においても持続静脈内投与中の効果の減弱等、本剤の耐薬性を示唆する所見は報告されていない。

2) 安全性

(1) 有害事象の解析

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] でみられた有害事象及び副作用の発現頻度を表 1.8.1.2-3 に示す。

安全性解析対象集団 35 例において、有害事象は 13 例（37.1%）に 22 件発現し、その程度は軽度 11 例（31.4%）、高度 2 例（5.7%）であった。薬剤治療や酸素療法等の処置を行った有害事象は 5 例（14.3%）であった。副作用は 3 例（8.6%）に 4 件発現し、すべてが軽度であった。処置を行った副作用は 2 例（5.7%）であった。

中止に至った有害事象及び副作用はなかった。

重篤な有害事象が 2 例（5.7%）に 4 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は「関連がない」と判定された。

表 1.8.1.2-3 有害事象及び副作用の発現頻度

		有害事象			副作用		
		例数	発現率(%)	件数	例数	発現率(%)	件数
安全性解析対象例数		35					
有害事象/副作用		13	37.1	22	3	8.6	4
程度	軽度	11	31.4	16	3	8.6	4
	中等度	0	0.0	2	0	0.0	0
	高度	2	5.7	4	0	0.0	0
重篤な事象		2	5.7	4	0	0.0	0
中止に至った事象		0	0.0	0	0	0.0	0
処置を行った事象		5	14.3	12	2	5.7	2

主な有害事象（発現率 5%以上）は、発熱 3 例（8.6%）、C - 反応性蛋白増加 2 例（5.7%）であった。高度の有害事象は、脳梗塞、脳症、血液量減少性ショック及び播種性血管内凝固が各 1 例（2.9%）、中等度の有害事象は気管支炎及び C - 反応性蛋白増加が各 1 例（2.9%）であった。

副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（2.9%）であり、いずれも軽度であった。

(2) 死亡

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] で死亡例の報告はなかったが、重篤な有害事象として脳梗塞の発現が 1 例に認められ、発現から約 11 ヶ月後に当該症例の死亡が確認された。

海外の臨床試験でミダゾラム投与例数 240 例のうち 13 例の死亡が報告されているが、その詳細は記載されていない。なお、13 例のうち 5 例はミダゾラムとの因果関係を判定するのは困難であったとされている。また、国内での臨床研究で 24 例の死亡例の報告があったが、いずれもミダゾラムとの因果関係は否定された（CTD2.7.4.2.1.2 参照）。

(3) その他の重篤な有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] で重篤な有害事象が 2 例に 4 件認められた。脳梗塞、播種性血管内凝固、血液量減少性ショックが 1 例、脳症が 1 例であったが、いずれも追跡期の発現であり、治験薬との因果関係は否定された。

国内臨床研究及び海外臨床試験で、重篤な有害事象のうち因果関係が否定できない呼吸抑制等が報告されている（CTD2.7.4.2.1.3 参照）。

(4) 重要な有害事象

ミダゾラム製剤の添付文書の警告欄に「呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること」と記載の上、呼吸器及び循環器系の抑制に対する注意喚起がなされていることから、呼吸抑制及び循環器系の抑制に関連する事象を重要な有害事象とした。

a) 呼吸抑制

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号：5.3.5.2-1] で、血液量減少性ショック及び呼吸抑制が各 1 例（2.9%）にみられ、副作用として呼吸抑制が 1 例（2.9%）みられた。有害事象の程度は、血液量減少性ショックは高度であり、呼吸抑制は軽度であった。

国内の臨床研究（大澤ら，2004）[資料番号：5.3.5.4-1] で、呼吸抑制が 358 機会中 86 機会（24.0%）で認められた。そのうち 9 機会（2.5%）ではミダゾラムとの関連が推定され、20 機会（5.6%）では因果関係が判定困難とされたが、残りの 57 機会については原因疾患又はけいれん重積症との関連が考えられた。ミダゾラムとの関連が推定された 9 機会では酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した症例はなかった。

海外の比較対照試験（Singhi ら，2002）[資料番号：5.3.5.1-1] では、気道確保のため、あるいは換気装置を必要とする呼吸不全のため、又はその両方により気管内挿管を必要とした症例は、ミダゾラム群 21 例中 13 例（61.9%）、ジアゼパム群 19 例中 16 例（84.2%）であった。また、換気装置を必要とした症例は、ミダゾラム群 21 例中 11 例（52.4%）、ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

b) 循環器系の抑制

国内の臨床研究（大澤ら，2004）[資料番号：5.3.5.4-1] で，循環抑制が 358 機会中 27 機会（7.5%）で認められ，そのうち 2 機会（0.6%）はミダゾラムとの因果関係が判定困難とされたが，その他は原因疾患によるものと判定された。

海外の比較対照試験（Singhi ら，2002）[資料番号 5.3.5.1-1] で，血圧低下がみられた症例はミダゾラム群 21 例中 8 例（38.1%），ジアゼパム群 19 例中 9 例（47.4%）であった。

(5) 臨床検査値，バイタルサイン

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] で，問題となる変化は認められなかった。

3) ガイドライン及び教科書等の情報

日本神経学会により作成された「てんかん治療ガイドライン 2010」の「2012 年度てんかん重積状態における治療フローチャート 2010 追補版」では，ミダゾラム静注はてんかん重積状態に対する第一選択薬，第二選択薬あるいは全身麻酔として使用できることに加え，ジアゼパム静注に代わり，持続点滴という選択肢もあると記載されている。

国内外の教科書・ガイドラインでは，成人及び小児のてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量は同様であることが記載されている（CTD2.7.3.4 参照）。

小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）では，ミダゾラムの安全性に関し，既存のてんかん重積状態の治療薬（ジアゼパム，フェニトイン，バルビタール酸塩など）との比較で，呼吸・循環器系への影響等を考慮して，ミダゾラムの安全性が最も優れていると記載されている。

1.8.1.3 結論

本剤はてんかん重積状態に対する効果の強力性，速効性，持続性（持続静脈内投与が可能）及び安全性のいずれにおいても優れた薬剤であると判断されることから，本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」と設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

静脈内投与

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

持続静脈内投与

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

1.8.2.1.1 設定根拠

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] の結果に基づき、また参考資料（国内臨床研究及び海外臨床試験）のうち用法・用量に関する情報のあるもの及びガイドライン、総説文献、教科書等の情報を参考として設定した。

1) ボーラス静脈内投与

(1) 初回投与量

国内第 III 相試験及び国内臨床研究ボーラス投与の初回投与量を表 1.8.2.1.1-1 に示す。

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）における初回投与量（Mean ± SD）は 0.15 ± 0.01 mg/kg であり、35 例中 34 例が 0.15 mg/kg、1 例が 0.1 mg/kg であった。初回投与後の発作消失率は 73.5%（25/34 例）であった。国内臨床研究における平均初回投与量は 0.173～0.22 mg/kg であり、最小投与量はいずれも 0.15 mg/kg 以下、最大投与量は 0.4～1.0 mg/kg であった。

以上より、初回投与量は 0.15 mg/kg と設定した。

表 1.8.2.1.1-1 国内の臨床研究におけるボーラス投与の初回投与量

資料番号 (著者名, 報告年)	例数/機会数	Mean±SD (mg/kg)	Min～Max (mg/kg)
5.3.5.2-1 (AF-0901-0301)	35 例	0.15±0.01	0.1～0.15
5.3.5.4-3 (皆川ら, 2003)	61 機会	0.173	0.06～0.4
5.3.5.4-4 ^a (浜野ら, 2003)	53 機会	0.22 ±0.08	0.15～0.40
5.3.5.4-6 (菊池ら, 2012)	72 機会	記載なし	0.10～1.0

a : 発作が消失した 42 機会のうち 40 機会（95.2%）が初回投与量 0.3mg/kg 以下

(2) 追加投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）では 35 例のうち 10 例に 1～5 回の追加投与が行われ、9 例で 0.1～0.3 mg/kg、1 例で 0.01～0.04 mg/kg が投与された。複数回にわたり追加投与が行われた症例では、追加投与量の平均値を当該症例の代表値とし、要約統計量を算出した。平均追加投与量（Mean ± SD）は 0.15 ± 0.06 mg/kg であった。

国内臨床研究（菊池ら，2012）[資料番号 5.3.5.4-6] における追加投与量はいずれも 0.1～0.3 mg/kg の範囲内であった。

以上より、追加投与量は 0.1～0.3 mg/kg と設定した。

(3) 累積投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）における 35 例の累積投与量（Mean ± SD）は 0.23 ± 0.15 mg/kg であり、最小累積投与量は 0.14 mg/kg、最大累積投与量は 0.62 mg/kg であった。累積投与量 0.15 mg/kg 以下の累積発作消失率は 52.9%（18/34 例）、0.2 mg/kg 以下では 70.6%（24/34 例）、0.3 mg/kg 以下では 82.4%（28/34 例）であったが、0.3 mg/kg を超える累積投与量により発作が消失した症例も 5 例中 2 例認められた。副作用発現率は 5.7%（2/35 例）であり、いずれも累積投与量 0.15 mg/kg で発現した。

海外臨床試験 [資料番号：5.3.5.2-2] における累積投与量別の累積発作消失率は 0.3 mg/kg 以下で 89.5%（68/76 例）と多くの症例で発作が消失した。また、0.3 mg/kg 超 0.5 mg/kg 以下の投与症例 8 例のうち 1 例で発作が消失した。呼吸抑制発現例数の割合は、累積投与量の増加に伴い高くなる傾向がみられた（CTD2.7.3.4 参照）。

国内の臨床研究における平均累積投与量は 0.154～0.38 mg/kg であり、最小投与量はいずれも 0.15 mg/kg 以下、最大投与量は 0.4～1.15 mg/kg であった（CTD2.7.3.4 参照）。

以上より、多くの症例で 0.3 mg/kg までの累積投与量で発作が消失するものの、0.3 mg/kg 超 0.6 mg/kg まで増量することで特に問題となる副作用の発現もなく発作が消失する症例もあることから、累積投与量の総量は 0.6 mg/kg までと設定した。

(4) 投与速度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）における 35 例の初回投与速度（Mean ± SD）は 1.81 ± 1.99 mg/分、中央値は 1.20 mg/分であり、最小投与速度は 0.60 mg/分、最大投与速度は 12.0 mg/分であった。投与速度が 12.0 mg/分であった 1 例の体重は 79.0 kg であり、副作用は認められなかった。

以上より、投与速度は 1 mg/分を目安とすることにした。

(5) ボーラス投与終了後の発作再発

国内の第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] では、ボーラス投与で発作が消失した後観察期へ移行した 19 例のうち 6 例（31.6%）で発作の再発がみられた。

以上より、ボーラス投与で発作が消失しても再発することがあるので、再発の懸念等がある患者では引き続き持続静脈内投与により経過観察することが望ましい。

2) 持続静脈内投与

(1) 開始量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] で持続静注期へ移行した 12 例の開始量（Mean ± SD）は 0.10 ± 0.03 mg/kg/hr であった。

ボーラス投与で発作が消失し持続静注期に移行した 11 例のうち、持続静注開始量投与後、一度も発作が再発せず持続静注期を終了した症例は 5 例であった。また、ボーラス投与で発作が軽減し持続静注期に移行した 1 例は、持続静注開始量の投与 1 分後に発作が消失し、その後再発することなく持続静注期を終了した。

国内の臨床研究における平均開始量は 0.148～0.18 mg/kg/hr であり、最小開始量は 0.05 mg/kg/hr、最大開始量は 0.48 mg/kg/hr であった（CTD2.7.3.4.1 参照）。

以上より、持続静脈内投与の開始量は 0.10mg/kg/hr と設定した。

(2) 増量幅

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] において持続静注期に移行した症例のうち 4 例で 1 回～6 回の増量が行われた。複数回にわたり増量が行われた症例では、漸増量の平均値を当該症例の代表値とし、要約統計量を算出した。4 例の漸増量（Mean ± SD）は 0.06 ± 0.01 mg/kg/hr であり、最小漸増量は 0.05 mg/kg/hr、最大漸増量は 0.08 mg/kg/hr であった。また、上記代表値を使用しない場合、1 回あたりの最小漸増量は 0.04 mg/kg/hr、最大漸増量は 0.1 mg/kg/hr であった。

以上より、増量幅は 0.05～0.1 mg/kg/hr と設定した。

(3) 最終投与量（最大投与量）

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] で持続静注期へ移行した 12 例の最終投与量（Mean ± SD）は 0.17 ± 0.13 mg/kg/hr で最大値は 0.40 mg/kg/hr であった。最終的に発作消失で持続静注期を終了した症例は 12 例中 8 例（66.7 %）であった。全例で副作用は発現しなかった。国内臨床研究における持続静注最大投与量は 0.178～0.30 mg/kg/hr であり、最小量は 0.04 mg/kg/hr、最大量は 1.2 mg/kg/hr であった（CTD2.7.3.4.1 参照）。

持続静注最大投与量別の発作消失率は 0.4 mg/kg/hr 未満で 72.2%，0.4 mg/kg/hr 以上 0.5 mg/kg/hr 未満で 47.8%，0.5 mg/kg/hr 以上では 37.1%であり、高用量での発作消失率が低かった。発作が消失した 203 機会の 88.2%が 0.4 mg/kg/hr 未満の投与量であった（大澤ら，2004）[資料番号：5.3.5.4-1]。

最大投与量と安全性の関係について、呼吸抑制の発現率は 0.4 mg/kg/hr 未満で 6.5%（16/248 機会）、0.4 mg/kg/hr 以上で 13.8%（8/58 機会）、循環抑制の発現率はそれぞれ 0%，3.4%（2/58 機会）であり、0.4 mg/kg/hr 以上でやや高率であったことが報告されている（大澤ら，2004）[資料番号：5.3.5.4-1]。

以上より、持続静注最大投与量は 0.4 mg/kg/hr と設定した。

(4) 持続静注投与終了後の発作再発

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0301）[資料番号 5.3.5.2-1] において、持続静注終了後の後観察期に移行した 8 例のうち 2 例（25.0%）で発作が再発した。

なお、国内の臨床研究（大澤ら，2004 [資料番号 5.3.5.4-1]，吉川ら，2004 [5.3.5.4-2]，皆川ら，2003 [5.3.5.4-3]，浜野ら，2003 [5.3.5.4-4]，金子ら，2005 [5.3.5.4-10]）で、持続静注投与終了後の発作再発に関する記載はなかったが、持続静注時間の平均は 49 時間～27.5 日（CTD2.7.3.5 参照）といずれも国内第 III 相試験の 23.3 時間よりも長時間であり、安全性で問題となる所見は報告されていない。

以上より、持続静注投与で 24 時間にわたり発作の再発がなかった場合でも、持続静注終了後に発作の再発することがあるため、再発の懸念等がある患者では持続静注投与を継続し、経過観察することが望ましい。

3) 推奨用法・用量に関する教科書等の情報

国内外の教科書、ガイドライン及び総説におけるてんかん重積状態に対するミダゾラムの推奨用法・用量はCTD2.7.3.4の表2.7.3.4-12に示す通り、小児では、ボーラス静注投与量の多くは0.1～0.3 mg/kgの範囲内であった。また、持続静注投与量の多くは0.05～0.5 mg/kg/hrの範囲内であった。

このように、国内外の教科書、ガイドライン及び総説における推奨用量に大きな違いは認められなかった。

1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (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、全身状態及び併用薬等を考慮して投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者及び中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減量すること。〔作用が強くあらわれやすい。（「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照）〕
- (2) 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を終了する場合には 0.05～0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。

1.8.2.2.1 設定根拠

- (1) 既承認薬ドルミカム®注射液 10mg の添付文書＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項の記載内容を参考に設定した。ただし、既承認薬の効能・効果（鎮静）に関わる記載は削除した。
- (2) てんかん重積状態に対する効能を有する薬剤の添付文書＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項の記載内容（連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、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）を参考に設定した。減量幅については国内第Ⅲ相試験（治験番号 AF-0901-0301）の結果を基に、0.05～0.10 mg/kg/hr を目安とするよう設定した。

1.8.2.3 結論

本剤のボーラス静脈内投与及び持続静脈内投与における用法・用量を以下の通り設定した。なお、用法・用量の記載としてより適切な表現となるよう、CTD1.8 における「ボーラス投与」及び「mg/kg/hr」との表記は、それぞれ「静脈内投与」及び「mg/kg/時」とした。

静脈内投与

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

持続静脈内投与

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

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床試験成績、国内外臨床試験成績、同一成分の製剤及び外国のミダゾラム添付文書を基に、平成9年4月25日付薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠して設定した。

本剤は、類似のベンゾジアゼピン型薬剤と同様、催眠、鎮静、麻酔、抗不安等の薬理作用に加え、強力な筋弛緩作用及び抗けいれん作用を有している。ミダゾラムは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、アロステリック効果により $GABA$ と $GABA_A$ 受容体との結合親和性を高める。これにより $GABA_A$ 受容体の Cl^- チャンネルの開閉頻度が上昇して神経細胞の過分極及びシャンティング効果が生じる結果、抑制性の神経伝達が増強され、神経伝達の過剰興奮（てんかん性放電）が抑制される。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (1)「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。[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かったために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている.] (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.]	本項は、国内ミダゾラム製剤の添付文書と同一の記載とした。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)急性狭隅角緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある.] (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.] (4)HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、エファビレンツ及びコビススタットを含有する製剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） (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	本項は、国内ミダゾラム製剤の添付文書と同一の記載としたが、併用禁忌の薬剤は具体的な薬剤名をすべて追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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.〕 (2)肝障害，腎障害のある患者〔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.〕 (3)衰弱患者〔作用が強く又は長くあらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある.〕 (5)低出生体重児，新生児〔臨床試験において投与経験がない.〕（「7. 小児等への投与」の項参照） (6)重症心不全等の心疾患のある患者〔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ので，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.〕 (7)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔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ので，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.〕 (8)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者. (9)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，授乳婦（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した. ただし，本剤の効能・効果がてんかん重積状態であることから，「低出生体重児，新生児」を除く小児への投与ならびに手術中の使用への注意喚起を削除し，左記に示す記載とした.
2. 重要な基本的注意 (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. (2)無呼吸，呼吸抑制，舌根沈下，血圧低下等があらわれることがあるので，本剤投与中は，パルスオキシメーターや血圧計等を用いて，患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること. (3)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.	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した. ただし，本剤の効能・効果がてんかん重積状態であることを考慮し，左記に示す記載とした.

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 [併用禁忌]（併用しないこと）			本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定したが、併用禁忌の薬剤は具体的な薬剤名をすべて追加した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル （インビラーゼ） インジナビル （クリキシバン） ネルフィナビル （ビラセプト） ダルナビル （プリジスタ、プリジスタナীব） 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）	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。	
エファビレンツ （ストックリン） コビススタットを含有する製剤 （スタリビルド）	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。		

【併用注意】（併用に注意すること）			本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠した。 またてんかん重積状態の患者は、通常抗てんかん剤を服用していることが多く、これらの薬剤は CYP3A4 で代謝あるいは CYP3A4 を誘導するものがあることから、「主に CYP3A4 で代謝される薬剤」の項を新設し、「CYP3A4 を誘導する薬剤」に抗てんかん剤を追加し、左記に示す記載とした。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。	
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート 等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。	

使用上の注意（案）			設定根拠
〔併用注意〕（併用に注意すること）			同上
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3A4 を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール 等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ダル ホプリスチン 等	中枢神経抑制作用 が増強されるおそ れがある．	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競 合的阻害作用によ り，本剤の血中濃度 が上昇したとの報告 がある．	
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル 等	骨髄抑制等の副作 用が増強するおそ れがある．	本剤がチトクローム P450 を阻害し，これ らの薬剤の代謝を阻 害し血中濃度が上昇 することが考えられ ている．	
プロポフォール	麻酔・鎮静作用 が増強されたり， 収縮期血圧，拡張 期血圧，平均動脈 圧及び心拍出量が 低下することがあ る．	相互に作用（麻酔・ 鎮静作用，血圧低下 作用）を増強させる． また， CYP3A4 に対 する競合的阻害作用 により，本剤の血中 濃度が上昇したとの 報告がある．	
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール 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．	

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 国内成績：承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35 例中 3 例 (8.6%) に 4 件の副作用（発熱，呼吸抑制，発疹，AST（GOT）上昇）が認められた。	国内第 III 相試験の結果に基づき記載した。
(1) 重大な副作用 1) 呼吸抑制（1%以上），無呼吸，舌根沈下（いずれも頻度不明^{注)}）：無呼吸，呼吸抑制，舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し，換気をはかるなど適切な処置を行うこと。 2) 心停止（頻度不明^{注)}）：心停止が報告されている。 3) 心室頻拍，心室性頻脈（いずれも頻度不明^{注)}）：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し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) ショック，アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明^{注)}）：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（CPK）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，急性腎不全へと移行することがある。 6) 依存性（頻度不明^{注)}）：連用により，薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。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。 注) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
(2) その他の副作用			本項は国内第Ⅲ相試験の結果及び国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した。 なお、頻度については、国内第Ⅲ相試験で発現していない副作用は頻度不明として記載した。
	1%以上	頻度不明 ^{注1)}	
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（GOT）上昇	ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇，総ビリルビン上昇，ALT（GPT）低下，LDH上昇，Al-P上昇	
過敏症 ^{注2)}	発疹	紅斑，蕁麻疹，そう痒感等	
その他	発熱	体動，発汗，顔面浮腫，体温低下，白血球数上昇，CK（CPK）上昇	
注 1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため，頻度不明とした。			
注 2) このような場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。			
5. 高齢者への投与			本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した。
患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど，慎重に投与すること。〔高齢者では，作用が強く又は長くあらわれやすい.〕			

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。〕 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。 (2)授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が認められている。〕	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書と同一の記載とした。
7. 小児等への投与 (1)低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕 (2)幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕 (3)低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。（「薬物動態」の項参照）〕 (4)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、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。 (5)小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し、設定した。 ただし、本剤は「鎮静」に対する効能・効果をもたないことから、鎮静に関する注意喚起を削除し、左記に示す記載とした。 なお、海外では生後1年以上の小児患者のクリアランス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ること、また新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長（6.52~12 hr）、クリアランスが減少（1.17~1.84 mL/min/kg）するとの報告がある。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。 処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書を準拠し、更に海外の添付文書を参考に「呼吸抑制、循環抑制」を追加し、左記に示す記載とした。
9. 適用上の注意 (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。 (2)急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。 (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。 (4)血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。 (5)本剤は原則希釈せずに使用する。 なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した。 ただし、本剤は筋肉内注射の用法はないことから、筋肉内注射に関する記載を削除した。 また、本剤の局所刺激性試験（静脈内投与及び筋肉内投与）の結果より(4)を、さらに既存製剤と濃度が異なることから(5)を追加した。
10. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。	本項は国内ミダゾラム製剤の添付文書に準拠し設定した。

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1) 一般的名称 (JAN)

本薬の一般的名称は昭和 62 年 2 月 4 日薬審 1 第 2 号で、以下のように通知されている。

JAN :

(日本名) : ミダゾラム

(英 名) : midazolam

化学名 :

(日本名) 8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4*H*-イミダゾ[1,5-*a*][1,4]ベンゾ
ジアゼピン

(英 名) 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

2) 国際一般的名称 (INN)

本薬の国際一般的名称は Prop.INN が WHO Chronicle Vol.32, No.9, Supple. 1978 Proposed International Nonproprietary Names (Prop.INN) : List 11 に, Rec.INN が WHO Drug Information Vol.33, No.10, Supple. 1979 Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 5 に収載された。

Prop.INN : midazolam

化学名 : 8-Chloro-6-(*o*-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo-[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

Rec.INN : midazolam

化学名 : 8-Chloro-6-(*o*-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<追加案>

化学名・別名											
構造式											
効能・効果	てんかん重積状態										
用法・用量	静脈内投与 通常，修正在胎45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして0.15 mg/kg を静脈内投与する．投与速度は1 mg/分を目安とすること．なお，必要に応じて1 回につき0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として0.6 mg/kg を超えないこと． 持続静脈内投与 通常，修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．										
劇薬等の指定											
市販名及び 有効成分・分量	原薬：ミダゾラム 製剤：ミダフレッサ静注 0.1%（1 バイアル（10mL）中ミダゾラム 10mg 含有）										
毒性											
副作用	副作用発現率 35 例中 3 例（8.6%） <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発 熱</td><td>1 例（2.9%）</td></tr> <tr> <td>呼吸抑制</td><td>1 例（2.9%）</td></tr> <tr> <td>発 疹</td><td>1 例（2.9%）</td></tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例（2.9%）</td></tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数（%）	発 熱	1 例（2.9%）	呼吸抑制	1 例（2.9%）	発 疹	1 例（2.9%）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 例（2.9%）
副作用の種類	例数（%）										
発 熱	1 例（2.9%）										
呼吸抑制	1 例（2.9%）										
発 疹	1 例（2.9%）										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 例（2.9%）										
会社	アルフレッサ ファーマ株式会社 原薬：輸入 製剤：製造										

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム)

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

アルフレッサ ファーマ株式会社

第3部 品質に関する文書

3.1 第3部 目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ミダゾラム）

MF 登録（登録番号：[REDACTED]，登録年月日：平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日，販売名：[REDACTED]）を参照

3.2.P 製剤（ミダフレッサ静注 0.1%）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.2.P.1-1	[REDACTED] AF-0901 の製剤について 20[REDACTED].[REDACTED]～20[REDACTED].[REDACTED] [AF-0901-M301]

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.2.P.2-1 (3.2.P.1-1 と同一)	[REDACTED] AF-0901 の製剤について 20[REDACTED].[REDACTED]～20[REDACTED].[REDACTED] [AF-0901-M301]

3.2.P.3 製造

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.2.P.3-1-1	[REDACTED] AF-0901 の製造について 20[REDACTED].[REDACTED]～20[REDACTED].[REDACTED] [AF-0901-M302]
3.2.P.3-1-2	[REDACTED] AF-0901 の製造について（改訂版） 20[REDACTED].[REDACTED]～20[REDACTED].[REDACTED] [AF-0901-M302]

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.2.P.4-1 (3.2.P.1-1 と同一)	[REDACTED] AF-0901 の製剤について 20[REDACTED].[REDACTED]～20[REDACTED].[REDACTED] [AF-0901-M301]

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
3.2.P.5-1-1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法
3.2.P.5-1-2	3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (改訂版)
3.2.P.5-2-1	3.2.P.5.2 試験方法
3.2.P.5-2-2	3.2.P.5.2 試験方法 (改訂版)
3.2.P.5-3-1	ミダゾラム注射液 0.1%の定量法の分析法バリデーション 20■■.■■～20■■.■■ [■■-■■-957]
3.2.P.5-3-2	ミダゾラム注射液 0.1%の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション 20■■.■■～20■■.■■ [■■-■■-956]
3.2.P.5-4	3.2.P.5.4 ロット分析
3.2.P.5-5-1	3.2.P.5.5 不純物の特性
3.2.P.5-5-2	3.2.P.5.5 不純物の特性 (改訂版)
3.2.P.5-6-1	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.5-6-2	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (改訂版)

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
3.2.P.6-1-1 (3.2.P.5-2-1 と同一)	3.2.P.5.2 試験方法
3.2.P.6-1-2 (3.2.P.5-2-2 と同一)	3.2.P.5.2 試験方法 (改訂版)

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
3.2.P.7-1	AF-0901 の容器及び施栓系について 20■■.■■～20■■.■■ [AF-0901-M303]

3.2.P.8 安定性

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
3.2.P.8-1-1	3.2.P.8 安定性のまとめ
3.2.P.8-1-2	3.2.P.8 安定性のまとめ (改訂版)

3.2.P.8 安定性（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.2.P.8-2-1	ミダゾラム注射液 0.1%の長期保存試験（中間報告書 II, ■■■ヵ月までの報告） 20■■.■■～継続中（20■■.■■） ■■■■-2686]
3.2.P.8-2-2	ミダゾラム注射液 0.1%の長期保存試験 20■■.■■～20■■.■■ ■■■■-2686]
3.2.P.8-3	ミダゾラム注射液 0.1%の苛酷試験 20■■.■■～20■■.■■ ■■■■-2688]
3.2.P.8-4	ミダゾラム注射液 0.1%の加速試験 20■■.■■～20■■.■■ ■■■■-2687]

3.2.A その他

該当なし

3.2.R 各極の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
3.3-1	臨床研究におけるミダゾラム投与時の注射液濃度調製に関する調査結果.

第4部 非臨床試験報告書

4.1 第4部 目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1.1 薬効薬理試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.1-1 (参考資料)	Klitgaard H, Matagne A, Grimee R, Vanneste-Goemaere J, Margineanu DG. Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. Seizure. 2003;12:92-100.
4.2.1.1.1-2 (参考資料)	Shih TM, McDonough JH Jr, Koplovitz I. Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. J Biomed Sci. 1999;6:86-96.
4.2.1.1.1-3 (参考資料)	Fauvelle F, Carpentier P, Dorandeu F, Foquin A, Testylier G. Prediction of neuroprotective treatment efficiency using a HRMAS NMR-based statistical model of refractory status epilepticus on mouse: a metabolomic approach supported by histology. J Proteome Res. 2012;11:3782-95.
4.2.1.1.1-4 (参考資料)	Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. Epilepsia. 1990;31:313-7.
4.2.1.1.1-5 (参考資料)	Kofke WA, Towfighi J, Garman RH, Graybeal JM, Housman C, Hawkins RA. Effect of anesthetics on neuropathologic sequelae of status epilepticus in rats. Anesth Analg. 1993;77:330-7.
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.
4.2.1.1.1-7 (参考資料)	González-Darder JM, García-Teno M. Anticonvulsant effect of intraventricular antiepileptic drugs. Experimental study. Neurol Res. 1995;17:190-2.
4.2.1.1.1-8 (参考資料)	González-Darder JM, Gómez-Cárdenas E, Guerrero M, Segura-Pastor D, Gil-Salú JL. Intrathecal antiepileptic drugs in experimental epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg. 1991;57:147-55.
4.2.1.1.1-9 (参考資料)	Kubová H, Mareš P. The effect of ontogenetic development on the anticonvulsant activity of midazolam. Life Sci. 1992;50:1665-72.
4.2.1.1.1-10 (参考資料)	Kubová H, Mareš P. Effects of MK-801 (dizocilpine) and ketamine on strychnine-induced convulsions in rats: comparison with benzodiazepines and standard anticonvulsants. Physiol Res. 1994;43:313-20.
4.2.1.1.1-11 (参考資料)	Turski L, Niemann W, Stephens DN. Differential effects of antiepileptic drugs and β -carboline on seizures induced by excitatory amino acids. Neuroscience. 1990;39:799-807.

4.2.1.1.2 *In vitro*作用機序試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.2-1 (参考資料)	Jensen MS, Lambert JDC. The interaction of the β -carboline derivative DMCM with inhibitory amino acid responses on cultured mouse neurones. Neurosci Lett. 1983;40:175-9.
4.2.1.1.2-2 (参考資料)	Jensen MS, Lambert JDC. Electrophysiological studies in cultured mouse CNS neurones of the actions of an agonist and an inverse agonist at the benzodiazepine receptor. Br J Pharmacol. 1986;88:717-31.
4.2.1.1.2-3 (参考資料)	Yu O, Chiu TH, Rosenberg HC. A comparison of the effects of midazolam and pentobarbital on the dose-response of GABA-gated Cl^- influx in rat brain microsacs. Brain Res. 1988;451:376-80.
4.2.1.1.2-4 (参考資料)	Skerritt JH, Johnston GAR. Enhancement of GABA binding by benzodiazepines and related anxiolytics. Eur J Pharmacol. 1983;89:193-8.
4.2.1.1.2-5 (参考資料)	Poncer JC, Dürr R, Gähwiler BH, Thompson SM. Modulation of synaptic GABA _A receptor function by benzodiazepines in area CA3 of rat hippocampal slice cultures. Neuropharmacology. 1996;35:1169-79.
4.2.1.1.2-6 (参考資料)	Kohno T, Kumamoto E, Baba H, Ataka T, Okamoto M, Shimoji K, et al. Actions of midazolam on GABAergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. Anesthesiology. 2000;92:507-15.
4.2.1.1.2-7 (参考資料)	Faure-Halley C, Graham D, Arbilla S, Langer SZ. Expression and properties of recombinant $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ and $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ forms of the rat GABA _A receptor. Eur J Pharmacol. 1993;246:283-7.
4.2.1.1.2-8 (参考資料)	Khom S, Baburin I, Timin EN, Hohaus A, Sieghart W, Hering S. Pharmacological properties of GABA _A receptors containing γ_1 subunits. Mol Pharmacol. 2006;69:640-9.
4.2.1.1.2-9 (参考資料)	Rovira C, Ben-Ari Y. Developmental study of benzodiazepine effects on monosynaptic GABA _A -mediated IPSPs of rat hippocampal neurons. J Neurophysiol. 1993;70:1076-85.
4.2.1.1.2-10 (参考資料)	Griffith WH, Murchison DA. Enhancement of GABA-activated membrane currents in aged Fischer 344 rat basal forebrain neurons. J Neurosci. 1995;15:2407-16.

4.2.1.1.3 *In vivo*作用機序試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.
4.2.1.1.3-2 (参考資料)	Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. Br J Clin Pharmacol. 1983;16(Suppl.1):17S-27S.

4.2.1.1.4 代謝物の薬理試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.
4.2.1.2-2 (参考資料)	矢島孝, 桑原俊一, 竹本千織, 桑原明彦, 古屋泉, 高宮万里, 他. Midazolam の薬理作用. 薬理と治療. 1985;13(suppl.4):1061-89.

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.2-2 (参考資料)	矢島孝, 桑原俊一, 竹本千織, 桑原明彦, 古屋泉, 高宮万里, 他. Midazolam の薬理作用. 薬理と治療. 1985;13(suppl.4):1061-89.
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.
4.2.1.3-3 (参考資料)	Odening KE, Hyder O, Chaves L, Schofield L, Brunner M, Kirk M, et al. Pharmacogenomics of anesthetic drugs in transgenic LQT1 and LQT2 rabbits reveal genotype-specific differential effects on cardiac repolarization. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295:H2264-72.
4.2.1.3-4 (参考資料)	Heniff MS, Moore GP, Trout A, Cordell WH, Nelson DR. Comparison of routes of flumazenil administration to reverse midazolam-induced respiratory depression in a canine model. Acad Emerg Med. 1997;4:1115-8.
4.2.1.3-5 (参考資料)	Megarbane B, Lesguillons N, Galliot-Guilley M, Borron SW, Trout H, Declèves X, et al. Cerebral and plasma kinetics of a high dose of midazolam and correlations with its respiratory effects in rats. Toxicol Lett. 2005;159:22-31.

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.2-2 (参考資料)	矢島孝，桑原俊一，竹本千織，桑原明彦，古屋泉，高宮万里，他. Midazolam の薬理作用. 薬理と治療. 1985;13(suppl.4):1061-89.
4.2.1.1.1-6 (参考資料)	Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, et al. Pharmacology of midazolam. Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-201.
4.2.1.4-3 (参考資料)	羅質璞，渡辺裕司，太田浩之，松本欣三. ベンゾジアゼピン拮抗薬 Flumazenil の睡眠導入剤 Midazolam に対する拮抗作用. 薬理と治療. 1990;18:2533-42.

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当なし

4.2.2.2 吸収

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.2-1 (参考資料)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第1報) ラットにおける ^{14}C -Midazolam 静脈内投与後の血中濃度推移, 体内分布および尿, 糞, 胆汁中排泄. 応用薬理. 1985;29:959-68.
4.2.2.2-2 (参考資料)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第2報) ラットにおける ^{14}C -Midazolam 14 日間連日静脈内投与時の血中濃度推移および体内分布. 応用薬理. 1985;30:13-8.
4.2.2.2-3 (参考資料)	Harris SR, Gedge JI, Nedderman ANR, Roffey SJ, Savage M. A sensitive HPLC-MS-MS assay for quantitative determination of midazolam in dog plasma. J Pharm Biomed Anal. 2004;35:127-34.
4.2.2.2-4 (参考資料)	Court MH, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. J Vet Pharmacol Ther. 1992;15:343-50.

4.2.2.3 分布

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.3-1 (参考資料) (4.2.2.2-1 と同一)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第1報) ラットにおける ^{14}C -Midazolam 静脈内投与後の血中濃度推移, 体内分布および尿, 糞, 胆汁中排泄. 応用薬理. 1985;29:959-68.
4.2.2.3-2 (参考資料) (4.2.2.2-2 と同一)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第2報) ラットにおける ^{14}C -Midazolam 14 日間連日静脈内投与時の血中濃度推移および体内分布. 応用薬理. 1985;30:13-8.
4.2.2.3-3 (参考資料)	Arendt RM, Greenblatt DJ, Liebisch DC, Luu MD, Paul SM. Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity. Psychopharmacology. 1987;93:72-6.
4.2.2.3-4 (参考資料)	Henry RJ, Ruano N, Casto D, Wolf RH. A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. Pediatr Dent. 1998;20:321-6.

4.2.2.3 分布（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.3-5 (参考資料)	富澤宏樹, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 立石満. Midazolam の体内動態に関する研究 (第3報) ラットにおける Midazolam 静脈内投与後の乳汁および胎仔への移行. 応用薬理. 1985;30:103-8.
4.2.2.3-6 (参考資料) (4.2.2.2-4 と同一)	Court MH, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. J Vet Pharmacol Ther. 1992;15:343-50.

4.2.2.4 代謝

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.4-1 (参考資料) (4.2.2.2-1 と同一)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第1報) ラットにおける ¹⁴ C-Midazolam 静脈内投与後の血中濃度推移, 体内分布および尿, 糞, 胆汁中排泄. 応用薬理. 1985;29:959-68.
4.2.2.4-2 (参考資料)	Woo GK, Williams TH, Kolis SJ, Warinsky D, Sasso GJ, Schwartz MA. Biotransformation of [¹⁴ C]midazolam in the rat <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Xenobiotica. 1981;11:373-84.
4.2.2.4-3 (参考資料) (4.2.2.3-5 と同一)	富澤宏樹, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 立石満. Midazolam の体内動態に関する研究 (第3報) ラットにおける Midazolam 静脈内投与後の乳汁および胎仔への移行. 応用薬理. 1985;30:103-8.
4.2.2.4-4 (参考資料)	Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450III _{A4} . Mol Pharmacol. 1989;36:89-96.

4.2.2.5 排泄

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.5-1 (参考資料) (4.2.2.2-1 と同一)	富澤宏樹, 佐藤香, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 他. Midazolam の体内動態に関する研究 (第1報) ラットにおける ¹⁴ C-Midazolam 静脈内投与後の血中濃度推移, 体内分布および尿, 糞, 胆汁中排泄. 応用薬理. 1985;29:959-68.
4.2.2.5-2 (参考資料) (4.2.2.3-5 と同一)	富澤宏樹, 阪田比左, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 立石満. Midazolam の体内動態に関する研究 (第3報) ラットにおける Midazolam 静脈内投与後の乳汁および胎仔への移行. 応用薬理. 1985;30:103-8.

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.2.6-1 (参考資料)	Kageyama M, Namiki H, Fukushima H, Terasaka S, Togawa T, Tanaka A, et al. Effect of chronic administration of ritonavir on function of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in rats. Biol Pharm Bull. 2005;28:130-7.
4.2.2.6-2 (参考資料)	Kuroha M, Azumano A, Kuze Y, Shimoda M, Kokue E. Effect of multiple dosing of ketoconazole on pharmacokinetics of midazolam, a cytochrome P-450 3A substrate in beagle dogs. Drug Metab Dispos. 2002;30:63-8.
4.2.2.6-3 (参考資料)	Yamano K, Yamamoto K, Kotaki H, Takedomi S, Matsuo H, Sawada Y, et al. Quantitative prediction of metabolic inhibition of midazolam by erythromycin, diltiazem, and verapamil in rats: implication of concentrative uptake of inhibitors into liver. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292:1118-26.

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.3.1-1 (参考資料)	清水万律子, 堀井郁夫, 本間雅裕, 高橋実, 八木下正行, 岡本敏, 他. Midazolam の毒性に関する研究 <第1報>マウスおよびラットにおける急性毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):871-8.

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.3.2-1 (参考資料)	堀井郁夫, 小林和子, 高橋実, 蔵田幸次, 宇高奎二. Midazolam の毒性に関する研究 <第2報>ラットにおける13週間静脈内投与毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):879-916.
4.2.3.2-2 (参考資料)	堀井郁夫, 小林和子, 堀江孝一, 志賀敏彦, 宇高奎二. Midazolam の毒性に関する研究 <第3報>イヌにおける13週間静脈内投与毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):917-53.

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.3.3-1	ミダゾラムの細菌を用いる復帰突然変異試験. 20[]～20[] [] 254]
4.2.3.3-2	ミダゾラムのは乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. 20[]～20[] [] 255]
4.2.3.3-3	ミダゾラムのラットを用いる小核試験. 20[]～20[] [] 256]

4.2.3.4 がん原性試験

該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.3.5-1 (参考資料)	清水万律子, 竹内祐幸, 堀井郁夫, 宇高奎二, 三枝雅, 鈴木登志郎, 他. Midazolamの毒性に関する研究 <第5報>ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):985-94.
4.2.3.5-2 (参考資料)	清水万律子, 野田有俊, 八木下和海, 稲垣幹男, 宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 <第6報>ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):995-1010.
4.2.3.5-3 (参考資料)	塩崎裕通, 中川信一, 稲垣幹男, 内田英一, 野田有俊, 清水万律子, 他. Midazolamの毒性に関する研究 <第7報>ウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1011-9.
4.2.3.5-4 (参考資料)	野田有俊, 佐藤正伸, 加藤智保, 清水万律子, 宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 <第8報>ラットにおける周産期および授乳期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1021-34.

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
4.2.3.6-1	ミダゾラムのウサギにおける皮内投与刺激性試験. 20■■■■～20■■■■ [■■■■]258]
4.2.3.6-2	ミダゾラムのウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験. 20■■■■～20■■■■ [■■■■]260]
4.2.3.6-3	ミダゾラムのウサギを用いた血管内投与刺激性試験. 20■■■■～20■■■■ [■■■■]257]
4.2.3.6-4	ミダゾラムのウサギを用いた筋肉内投与刺激性試験(単回投与試験). 20■■■■～20■■■■ [■■■■]259]
4.2.3.6-5 (参考資料)	磯部竹雄, 小田島寿子, 宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 <第10報>局所刺激性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1041-59.

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.7-1 (参考資料)	堀井郁夫, 小林和子, 佐藤正伸, 加藤智保, 高橋実, 蔵田幸次, 他. Midazolam の毒性に関する研究 <第4報>ラットにおける4週間静脈内投与 比較毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):955-84.
4.2.3.7-2 (参考資料)	磯部竹雄, 小田島寿子, 宇高奎二. Midazolam の毒性に関する研究 <第9報>抗原性に関する検討. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1035-9.
4.2.3.7-3 (参考資料)	久保田新, 桑原明彦, 八景正乃, 中村圭二. 新規麻酔導入剤 Midazolam の薬物依存性試験について. 日薬理誌. 1986;88:125-58.

4.3 参考文献

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.3-1	Alldredge BK. 41 Benzodiazepines for initial treatment of status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: mechanisms and management. London: The MIT Press; 2006. p.525-37.
4.3-2	Leppik IE. 42 Phenytoin in the treatment of status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: mechanisms and management. London: The MIT Press; 2006. p.539-44.
4.3-3	Ramsay RE, Pryor FM. 43 Phenytoin and fosphenytoin. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: mechanisms and management. London: The MIT Press; 2006. p.545-52.
4.3-4	Faught E. 44 Phenobarbital in the treatment of status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: mechanisms and management. London: The MIT Press; 2006. p.553-60.
4.3-5	Shorvon S. Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults. New York: Cambridge University Press; 1994. p.183-262.
4.3-6	日本神経学会. 第8章 てんかん重積状態. In: てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010. p.72-85.
4.3-7	Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972;32:281-94.
4.3-8	Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007;7:348-54.
4.3-9	日本神経学会. 第1章 てんかんの診断・分類，鑑別（REM睡眠行動異常症を含む） In: てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010. p.1-11.
4.3-10	Kaneko S, Okada M, Iwasa H, Yamakawa K, Hirose S. Genetics of epilepsy: current status and perspectives. Neurosci Res. 2002;44:11-30.
4.3-11	Uusi-Oukari M, Korpi ER. Regulation of GABA _A receptor subunit expression by pharmacological agents. Pharmacol Rev. 2010;62:97-135.
4.3-12	Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid _A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. Pharmacol Rev. 2008;60:243-60.

4.3 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.3-13	Fritschy JM, Paysan J, Enna A, Mohler H. Switch in the expression of rat GABA _A -receptor subtypes during postnatal development: an immunohistochemical study. J Neurosci. 1994;14:5302-24.
4.3-14	Laurie DJ, Wisden W, Seeburg PH. The distribution of thirteen GABA _A receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development. J Neurosci. 1992;12:4151-72.
4.3-15	Gutiérrez A, Khan ZU, Ruano D, Miralles CP, Vitorica J, De Blas AL. Aging-related subunit expression changes of the GABA _A receptor in the rat hippocampus. Neurosci. 1996;74:341-8.
4.3-16	Galanopoulou AS, Buckmaster PS, Staley KJ, Moshé SL, Perucca E, Engel J Jr, et al. Identification of new treatments for epilepsy: issues in preclinical methodology. Epilepsia. 2012;53:571-82.
4.3-17	Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid _A receptor subtypes. Nature. 1999;401:796-800.
4.3-18	Heldt SA, Ressler KJ. Amygdala-specific reduction of $\alpha 1$ -GABA _A receptors disrupts the anticonvulsant, locomotor, and sedative, but not anxiolytic effects of benzodiazepines in mice. J Neurosci. 2010;30:7139-51.
4.3-19	Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron. 2009;61:820-38.
4.3-20	Delpire E. Cation-chloride cotransporters in neuronal communication. News Physiol Sci. 2000;15:309-12.
4.3-21	Yamada J, Okabe A, Toyoda H, Kilb W, Luhmann HJ, Fukuda A. Cl ⁻ uptake promoting depolarizing GABA actions in immature rat neocortical neurones is mediated by NKCC1. J Physiol. 2004;557:829-41.
4.3-22	Isaev D, Isaeva E, Khazipov R, Holmes GL. Shunting and hyperpolarizing GABAergic inhibition in the high-potassium model of ictogenesis in the developing rat hippocampus. Hippocampus. 2007;17:210-9.
4.3-23	Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MDG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned ?. An Acad Bras Cienc. 2009;81:345-65.
4.3-24	Xu H, Liu ZQ, Liu Y, Zhang WS, Xu B, Xiong YC, et al. Administration of midazolam in infancy does not affect learning and memory of adult mice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009;36:1144-8.

4.3 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.3-25	Nakae Y, Kanaya N, Namiki A. The direct effects of diazepam and midazolam on myocardial depression in cultured rat ventricular myocytes. Anesth Analg. 1997;85:729-33.
4.3-26	Shiraishi Y, Ohashi M, Kanmura Y, Yamaguchi S, Yoshimura N, Itoh T. Possible mechanisms underlying the midazolam-induced relaxation of the noradrenaline-contraction in rabbit mesenteric resistance artery. Br J Pharmacol. 1997;121:1155-63.
4.3-27	Buljubasic N, Marijic J, Berczi V, Supan DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. Anesthesiology. 1996;85:1092-9.
4.3-28	Al-Khudhairi D, Askitopoulou H, Whitwam JG. Acute "tolerance" to the central respiratory effects of midazolam in the dog. Br J Anaesth. 1982;54:953-8.
4.3-29	Gordon G, Grundy EM, Al-Khudhairi D, Anderson DJ, Whitwam JG. Antagonism of the effects of midazolam on phrenic nerve activity in the dog by Ro 15-1788 and Ro 15-3505. Br J Anaesth. 1984;56:1161-5.
4.3-30	Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Mitsudome A, Hirose S. Developmental changes in the expression of GABA _A receptor alpha 1 and gamma 2 subunits in human temporal lobe, hippocampus and basal ganglia: an implication for consideration on age-related epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71:47-53.
4.3-31	Hyde TM, Lipska BK, Ali T, Mathew SV, Law AJ, Metitiri OE, et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. J Neurosci. 2011;31:11088-95.
4.3-32	Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. Br J Clin Pharmacol. 1988;25:561-9.
4.3-33	野沢胤美. IV. 治療, 薬物治療, 抗てんかん薬の特色と相互作用. In: 辻省次, 宇川義一編. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, てんかんテキスト New Version. 東京: 中山書店; 2012. p.188-92.
4.3-34	ジャック R. クーパー, フロイド E. ブルーム, ロバート H. ロス著, 樋口宗史訳. クーパー・ブルーム・ロス 神経薬理学 生化学からのアプローチ. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2005. p.104-7.

4.3 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.3-35	Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol Rev. 1998:291-313.
4.3-36	辻省次, 宇川義一 アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, てんかんテキスト New Version, 株式会社 中山書店, 2012年5月31日 初版第1刷発行, p257-262.

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部 目次

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.2-1	全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.1.4-1	LC/MS/MS を用いたヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法バリデーション 20■■■■～20■■■■ [■■■■-003]

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.2.1-1 (参考資料)	Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology. 1984;61:27-35.

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.2.2-1 (参考資料) (4.2.2.4-4 と同一)	Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450IIIA4. Mol Pharmacol. 1989;36:89-96.
5.3.2.2-2 (参考資料)	Hyland R, Osborne T, Payne A, Kempshall S, Logan YR, Ezzeddine K, et al. In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(4):445-54.

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.2.3-1 (参考資料)	Kim RB, Wandel C, Leake B, Cvetkovic M, Fromm MF, Dempsey PJ, et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. Pharm Res. 1999;16(3):408-14.

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.1-1 (参考資料)	Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(4):355-7.
5.3.3.1-2 (参考資料)	花岡一雄, 田上恵, 稲田豊, 山村秀夫. Midazolam の臨床薬理学的検討 - 第 1 相試験 - . 臨床薬理. 1983;14:573-91.
5.3.3.1-3 (参考資料)	Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO. The pharmacokinetics of midazolam in man. Eur J Clin Pharmacol. 1981;19:271-8.
5.3.3.1-4 (参考資料)	Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:653-61.
5.3.3.1-5 (参考資料)	Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. Br J Clin Pharmacol. 1983;16:43S-49S.
5.3.3.1-6 (参考資料)	Clausen TG, Wolff J, Hansen PB, Larsen F, Rasmussen SN, Dixon JS, et al. Pharmacokinetics of midazolam and α -hydroxy-midazolam following rectal and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457-63.
5.3.3.1-7 (参考資料)	Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357-62.

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.2-1 (5.3.5.2-1 と同一)	AF-0901 の第 III 相臨床試験 一てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－ [AF-0901-0301] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.2-1-2 (5.3.5.2-1-2 と同一)	正誤表：AF-0901 の第 III 相臨床試験 一てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－[AF-0901-0301] (20■■■■)
5.3.3.2-2 (参考資料)	皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の薬物動態学的検討 (予報). 脳と発達. 2006;38(4):301-3.
5.3.3.2-3 (参考資料)	Iwasaki T, Nonoda Y, Ishii M, Osawa M. Blood concentrations of midazolam in status epilepticus using an appropriate condition of HPLC. Pediatr Int. 2010;52:513-9.
5.3.3.2-4 (参考資料)	Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, et al. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol. 2001;41:1359-69.
5.3.3.2-5 (参考資料)	Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 1989;37(3):267-72.
5.3.3.2-6 (参考資料)	Mathews HML, Carson IW, Lyons SM, Orr IA, Collier PS, Howard PJ, et al. A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth. 1988;61:302-7.
5.3.3.2-7 (参考資料)	Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CRJC. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. Br J Clin Pharmacol. 2008;66(4):529-38.
5.3.3.2-8 (参考資料)	Hughes J, Gill AM, Mulhearn H, Powell E, Choonara I. Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children. Ann Pharmacother. 1996;30(1):27-30.
5.3.3.2-9 (参考資料)	Salonen M, Kanto J, Iisalo E, Himberg JJ. Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. Anesth Analg. 1987;66(7):625-8.

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.3-1 (参考資料) (5.3.2.1-1 と同一)	Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetic. Anesthesiology. 1984;61:27-35.
5.3.3.3-2 (参考資料)	Blumenthal P, Werres R, Rothfeld D, Tolentino E, Rogers-Phillips C, Zelasko R, et al. Clinical and pharmacokinetic observations after premedication of heart failure patients with midazolam. J Clin Pharmacol. 1984;24:400.
5.3.3.3-3 (参考資料)	Patel IH, Soni PP, Fukuda EK, Smith DF, Leier CV, Boudoulas H. The pharmacokinetics of midazolam in patients with congestive heart failure. Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565-9.
5.3.3.3-4 (参考資料)	MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. Gut. 1986;27:190-5.
5.3.3.3-5 (参考資料)	Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2001;34(6):1103-8.
5.3.3.3-6 (参考資料)	Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 1989;29:272-7.
5.3.3.3-7 (参考資料)	澄川耕二, 稲垣喜三, 吉矢生人, 福光一夫, 吉川清. 腎不全および肝不全を有する麻酔症例におけるミダゾラム薬物動態. 臨床麻酔. 1991;15(2):167-70.
5.3.3.3-8 (参考資料)	Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. Anesthesiology. 1983;59:390-4.
5.3.3.3-9 (参考資料)	Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJM. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. Acta Anaesthesiol Belg. 1991;42:149-55.

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.4-1 (参考資料)	Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JWB, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. Anesthesiology. 1990;73:826-30.
5.3.3.4-2 (参考資料)	Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, Himberg JJ, Neuvonen PJ. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. Br J Clin Pharmacol. 1994;37:221-5.
5.3.3.4-3 (参考資料)	Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(5):481-5.
5.3.3.4-4 (参考資料)	Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of route of administration of fluconazole on the interaction between fluconazole and midazolam. Eur J Clin Pharmacol. 1997;51:415-9.
5.3.3.4-5 (参考資料)	Ahonen J, Olkkola KT, Takala A, Neuvonen PJ. Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43:509-14.
5.3.3.4-6 (参考資料)	Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. The effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. Anesth Analg. 1996;82:511-6.
5.3.3.4-7 (参考資料)	Klotz U, Arvela P, Rosenkranz B. Effect of single doses of cimetidine and ranitidine on the steady-state plasma levels of midazolam. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(6):652-5.
5.3.3.4-8 (参考資料)	Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. Clin Pharmacol Ther. 1993;53(3):298-305.

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.3.3.5-1 (参考資料)	Maitre PO, Bühner M, Thomson D, Stanski DR. A three-step approach combining Bayesian regression and NONMEM population analysis: application to midazolam. J Pharmacokinet Biopharm. 1991;19(4):377-84.
5.3.3.5-2 (参考資料)	青山隆彦, 井原智子, 清水万紀子, 松本宜明, 平田清貴, 平野公晟, 他. 低体温療法施行患者におけるミダゾラム母集団薬物動態解析. TDM 研究. 2006;23(2):183-4.

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.1-1 (参考資料)	Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. J Child Neurol. 2002;17(2):106-10.
5.3.5.1-2 (参考資料)	McCormick EM, Lieh-Lai M, Knazik S, Nigro M. A prospective comparison of midazolam and lorazepam in the initial treatment of status epilepticus in the pediatric patient. Epilepsia. 1999;40(Suppl.7):160.
5.3.5.1-3 (参考資料)	Mahmoudian T, Najafian M. Comparing the effect of intravenous midazolam with rectal sodium valproate in controlling of children with refractory status epilepticus. J Res Med Sci. 2006;11(1):1-5.
5.3.5.1-4 (参考資料)	Fallah R, Gofrani M. Comparison of intravenous lidocaine and midazolam infusion for refractory convulsive status epilepticus in children. J Pediatr Neurol. 2007;5(4):287-90.
5.3.5.1-5 (参考資料)	Mahvelati F, Tonekaboni H, Javadzade M, Ghofrani M. The efficacy of propofol and midazolam in treatment of refractory status epilepticus in children. Iran J Med Sci. 2007;32(2):74-9.

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.5.2-1 (5.3.3.2-1 と同一)	AF-0901 の第 III 相臨床試験 ーてんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験ー [AF-0901-0301] 20■■.■■～20■■.■■ (20■■.■■)
5.3.5.2-1-2 (5.3.3.2-1-2 と同一)	正誤表：AF-0901 の第 III 相臨床試験 ーてんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験ー[AF-0901-0301] (20■■.■■)
5.3.5.2-2 (参考資料)	Papavasiliou AS, Kotsalis C, Paraskevoulakos E, Karagounis P, Rizou C, Bazigou H. Intravenous midazolam in convulsive status epilepticus in children with pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2009;14(4):661-4.
5.3.5.2-3 (参考資料)	Salehi Omran MR, Edraki MR. Midazolam efficacy and side effects in generalized and partial refractory status epilepticus in children. Iran J Child Neurology. 2009;3(1):21-5.
5.3.5.2-4 (参考資料)	Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Pérez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med. 1993;21(7):991-4.
5.3.5.2-5 (参考資料)	Fayyazi A, Karimzadeh P. Efficacy of continuous high dose midazolam infusion in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. Iran J Child Neurology. 2011;5(3):15-7.

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.5.4-1 (参考資料)	大澤真木子, 林北見. けいれん重積症, 発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について（後方視的多施設共同研究）: 第1編けいれん重積症に対する効果と治療上の課題. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成15年度総括・分担研究報告書. 2004;42-8.
5.3.5.4-1-2 (参考資料)	Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Izumi T, Ohtsuka Y, Haginoya K, et al. Efficacy of Intravenous Midazolam for Status Epilepticus in Childhood. Pediatr Neurol. 2007;36(6):366-72.
5.3.5.4-1-3 (参考資料)	大澤真木子, 林北見, 皆川公夫, 吉川秀人, 浜野晋一郎, 三浦寿男, 他. けいれん重積症, 発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について（後方視的多施設共同研究）. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成14年度総括・分担研究報告書. 2003;56-63.
5.3.5.4-2 (参考資料)	吉川秀人, 山崎佐和子. 小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討. てんかん研究. 2004;22(3):180-5.
5.3.5.4-2-2 (参考資料)	吉川秀人. 小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討. 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度総括・分担研究報告書. 2005:29-32.
5.3.5.4-2-3 (参考資料)	Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. Brain Dev. 2000;22(4):239-42.
5.3.5.4-2-4 (参考資料)	山崎佐和子, 吉川秀人, 渡辺徹. 小児における痙攣重積症に対する midazolam 持続静注療法の検討. 脳と発達. 2000;32(1):73-5.
5.3.5.4-3 (参考資料)	皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間の midazolam 静注治療成績の検討. 脳と発達. 2003;35(6):484-90.
5.3.5.4-3-2 (参考資料)	皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有用性. 脳と発達. 1998;30(4):290-4.
5.3.5.4-3-3 (参考資料)	皆川公夫. ミダゾラムによる痙攣重延状態の治療. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 1997;10(1):40-3.

5.3.5.4 その他の試験報告書（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.5.4-4 (参考資料)	浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. 脳と発達. 2003;35(4):304-9.
5.3.5.4-4-2 (参考資料)	浜野晋一郎, 田中学, 山下進太郎, 早川美佳, 吉成聡, 南谷幹之, 他. けいれん重積症におけるミダゾラムの有効性: 原因疾患, 臨床所見による有効性の差の検討. 埼玉小児医療センター医学誌. 2005;21(2):77-81.
5.3.5.4-4-3 (参考資料)	浜野晋一郎. けいれん重積の臨床的要因によるミダゾラムの有効性の差. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004:32-5.
5.3.5.4-5 (参考資料)	浜野晋一郎, 杉山延喜, 田中学, 山下進太郎, 吉成聡, 南谷幹之, 他. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. 脳と発達. 2005;37(5):395-9.
5.3.5.4-5-2 (参考資料)	浜野晋一郎. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005:19-22.
5.3.5.4-6 (参考資料)	菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 菅谷ことこ, 田中学, 南谷幹之, 他. 小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討. 日本小児科学会雑誌. 2012;116(4):687-92.
5.3.5.4-7 (参考資料)	延時達朗, 須貝研司, 福水道郎, 花岡繁, 佐々木征行. 小児の難治性非けいれん性てんかん重積に対する midazolam 持続静注療法の検討. 脳と発達. 2005;37(5):369-73.
5.3.5.4-8 (参考資料)	村上貴孝, 喜多俊二, 居原田安奈, 藤井喜充, 奥田晃司, 目黒敬章, 他. 二次救急施設におけるけいれんに対する初期治療の検討. 日本小児科学会雑誌. 2005;109(12):1439-43.
5.3.5.4-9 (参考資料)	阪上由子, 澤井俊宏, 澤井ちひろ, 瀧北彰一, 高野知行, 竹内義博, 他. 小児けいれん重積状態に対するミダゾラム静注療法の治療成績. てんかん研究. 2005;23(2):114-20.
5.3.5.4-10 (参考資料)	金子堅一郎, 有井直人. てんかん小児に使用したミダゾラムの長期投与における副作用およびてんかん診療に与える影響についての調査. 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005:42-6.
5.3.5.4-11 (参考資料)	萩野谷和裕. けいれん重積治療中死亡例の検討. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004:49-53.

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.7-1	AF-0901 の第 III 相臨床試験 一てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－ 患者データ一覧 1. 症例一覧表 2. 有効性データ 3. 安全性データ 4. 薬物動態データ [AF-0901-0301] 20■■.■■～20■■.■■
5.3.7-2	AF-0901 の第 III 相臨床試験 一てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－ 症例記録 1. 重篤な有害事象がみられた症例 2. 有害事象による中止例 [AF-0901-0301] 20■■.■■～20■■.■■

5.4 参考文献

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.4-1	Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.
5.4-2	Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2006;67:1542-50.
5.4-3	Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1998;339:792-8.
5.4-4	Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001;345:631-7.
5.4-5	Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D, Niquet J, Liu H, Suchomelova L, et al. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. Epilepsia. 2002;43 Suppl 5:20-9.
5.4-6	Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993;270:854-9.
5.4-7	大澤真木子, 山野恒一, 相原正男, 泉達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 他. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)ーよりよい治療法を求めてー 2005.3.27 版 version 8.2. 厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度研究報告書. 2005:127-94
5.4-8	Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology. 1998;50:735-41.
5.4-9	Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. Epilepsia. 2007;48:1133-7.
5.4-10	第8章てんかん重積状態 In: 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010. p.72-85.
5.4-11	大澤真木子, 平野嘉子, 林北見. てんかん(けいれん)重積状態の治療. Modern Physician. 2012;32(3):345-55.

5.4 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／ [試験番号] ／試験期間(報告日)／出典
5.4-12	日本小児神経学会. ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望（2009 年 6 月 4 日）[Internet] (Accessed 20██/██/██). Available from: http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2009midazolam.html
5.4-13	日本小児神経学会. ミダゾラムのてんかん重積状態への適応の早期承認に関する要望（2012 年 11 月 1 日）[Internet] (Accessed 20██/██/██). Available from: http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/2012midazolam.html
5.4-14	皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. てんかん研究. 2005;23:2-13.
5.4-15	AF-0901 医薬品第 II 相試験終了後相談記録（薬機審長発第███号, 平成██年██月██日）.
5.4-16	Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. Neurology. 2001;57:1036-42.
5.4-17	大澤真木子, 服部圭太, 唐木克二, 伊藤康, 舟塚真, 永木茂, 他. けいれん発作頻発状態におけるミダゾラム静注治療の有用性に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成 16 年度研究報告書. 2005:33-8.
5.4-18	けいれん（てんかん）重積状態. In: 内山聖, 原寿郎, 高橋孝雄編. 標準小児科学 第 7 版. 東京: 医学書院; 2010. p.634-5.
5.4-19	Mikati MA. 586.8 Status epilepticus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.2037-9.
5.4-20	Bazil CW, Pedley TA, Chapter 153 Epilepsy. In: Rowland LP, Pedley TA, editors. Merrit's Neurology. 12th ed. Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Williams; 2010. p.927-48.
5.4-21	Chapter 16 Epilepsy and Other Seizure Disorders. Status Epilepticus. In: Ropper AH Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p.332-4.
5.4-22	III. インフルエンザ脳症の治療指針. 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, 河岡義裕, 山口清次, 水口雅, 他. インフルエンザ脳症ガイドライン（改訂版）. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」平成 21 年 9 月. p.23-32.
5.4-23	1.14 Prolonged or repeated seizures and convulsive status epilepticus. In: NICE clinical guideline 137 Epilepsy. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012. p.38-40.

5.4 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.4-24	Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol . 2010;17(3):348-55.
5.4-25	Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guideline for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.
5.4-26	山内秀雄. 小児てんかん重積状態の診断と治療. 小児科. 2012; 53(13):1823-30.
5.4-27	大澤真木子, 平野嘉子, 林北見. てんかん（けいれん）重積状態の治療. Modern Physician. 2012;32(3):345-55.
5.4-28	今高城治. けいれん重積の最新治療. 小児内科. 2012;44(9):1471-5.
5.4-29	林北見. けいれん（てんかん）重積の薬物療法ストラテジー. 小児科診療. 2011;74(6):903-8.
5.4-30	大門康寿, 竹川英宏, 平田幸一. どのような治療を行うか -実践的アプローチ てんかん重積. medicina. 2012;49(4):648-51
5.4-31	藤谷繁, 井上有史. Emergency 実践ガイド てんかん（重積発作時）. 内科. 2009;103(6):1534-8.
5.4-32	Dionisio S, Brown H, Boyle R, Blum S. Managing the generalised tonic-clonic seizure and preventing progress to status epilepticus: a stepwise approach. Intern Med J. 2013;43:739-46.
5.4-33	Claassen J, Silbergleit R, Weingart SD, Smith WS. Emergency neurological life support: Status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17 Suppl 1:S73-8.
5.4-34	Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. Continuum (Minneap Minn). 2012;18(3):560-78.
5.4-35	Seif-Eddeine H, Treiman DM. Problems and controversies in status epilepticus: a review and recommendations. Expert Rev Neurother. 2011;11(12):1747-58.
5.4-36	Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134:2802-18.
5.4-37	Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: why, what, and how. J Postgrad Med. 2011;57(3):242-52.
5.4-38	Schreiber JM, Gaillard WD. Treatment of refractory status epilepticus in childhood. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(2):195-204.
5.4-39	Shearer P, Riviello J. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols. Emerg Med Clin North Am. 2011;29(1):51-64.
5.4-40	Friedman J. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. Paediatr Child Health. 2011;16(2):91-7.
5.4-41	Rabinstein AA. Management of status epilepticus in adults. Neurol Clin. 2010;28(4):853-62.
5.4-42	Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Dlugos DJ. Medical treatment of pediatric status epilepticus. Semin Pediatr Neurol. 2010;17(3):169-75.
5.4-43	Rossetti AO. Treatment options in the management of status epilepticus. Curr Treat Options Neurol. 2010;12(2):100-12.

5.4 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.4-44	Shah AM, Vashi A, Jagoda A. Review article: Convulsive and non-convulsive status epilepticus: an emergency medicine perspective. Emerg Med Australas 2009;21(5):352-66.
5.4-45	Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. Epilepsy Behav. 2009;15(1):10-4.
5.4-46	Singh RK, Gaillard WD. Status epilepticus in children. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009;9:137-44.
5.4-47	Sivaswamy L, Acsadi G, Jiang H. Treatment of seizures in childhood. Therapy 2009;6(1):41-50.
5.4-48	Miller LC, Drislane FW. Treatment of status epilepticus. Expert Rev Neurother. 2008;8(12):1817-27.
5.4-49	Parsons LM, Angus-Leppan H. Epilepsy management. Medicine. 2008;36(11):579-85.
5.4-50	Arif H, Hirsch LJ. Treatment of status epilepticus. Semin Neurol. 2008;28(3):342-54.
5.4-51	Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2008;12(4):572-86.
5.4-52	Feen ES, Bershad EM, Suarez JI. Status epilepticus. South Med J. 2008;101(4):400-6.
5.4-53	Hirsch LJ, Arif H. Status epilepticus. Continuum (Minneapolis). 2007;13(4):121-51.
5.4-54	Chung SS, Wang NC, Treiman DM. Comparative efficacy and safety of antiepileptic drugs for the treatment of status epilepticus. J Pharm Pract. 2007;20(2):137-46.
5.4-55	Aggressive and early treatment of refractory generalised convulsive status epilepticus improves response and outcome. Drugs Ther Perspect. 2006;22(7):12-6.
5.4-56	Kälviäinen R., Eriksson K., Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. CNS Drugs. 2005;19(9):759-68.
5.4-57	Pang T, Hirsch LJ. Treatment of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. Curr Treat Options Neurol. 2005;7(4):247-59.
5.4-58	Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. Clin Pharmacokinet. 1998;35:37-47.
5.4-59	皆川公夫. けいれん重積に対するミダゾラムの使用法〔適応外〕. 小児内科. 2004;36:800-4.
5.4-60	臨床研究におけるミダゾラム投与時の注射液濃度調製に関する調査結果.
5.4-61	日本麻酔科学会. X 小児麻酔薬 ミダゾラム. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版第2訂. 2012. p.438-40.
5.4-62	Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver - Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth -. Eur J Biochem. 1997;247:625-34.
5.4-63	Choonara I. Drug Metabolism in the Neonate. J Arab Neonatal Forum. 2005;2:1-4.

5.4 参考文献（続き）

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)／出典
5.4-64	皆川公夫. 小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理学的検討（総論）. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成14年度総括・分担研究報告書. 2003;25-31.
5.4-65	Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. J Pediatr. 1991;119(3):467-71.
5.4-66	Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD003723.
5.4-67	Shorvon S. Chapter 6, Prognosis and outcome of status epilepticus. In: Shorvon S. Status epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults. New York: Cambridge University Press; 1994. p.293-364.
5.4-68	Hormes GL, Khazipov R, Liu Z, Sarkisian MR, Stafstrom CE. 32, Behavioral consequences of status epilepticus in the immature brain. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: Mechanisms and management. London: The MIT Press; 2006. p.399-406.
5.4-69	音成 龍司. 【治療の最前線 てんかん】 てんかん重積状態の治療指針 Brain Medical. 2008;20(1):73-8.
5.4-70	宮本 朋幸. 診療所における包括ケア 診療所における小児科診療のコツ(2) 地域医学. 2008;22(3):244-8.
5.4-71	浜野 晋一郎. 【小児の治療指針】 症状・症候に対する対症療法 けいれん重積脳と発達. 小児科診療. 2006;69:70-3.
5.4-72	大澤 真木子, 林 北見, 山野 恒一 【必携!けいれん,意識障害 その時どうする】 けいれんの治療と管理 けいれんに関する知識 けいれん重積の治療ガイドライン 小児内科. 2006;38(2):236-43.