ブコラム口腔用液2.5mg
ブコラム口腔用液 5mg
ブコラム口腔用液7.5mg
ブコラム口腔用液10mg

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の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 疾患の病態 2
1.5.3 疾患の治療及び問題点 3
1.5.4 開発の経緯 4
1.5.4.1 品質 5
1.5.4.2 非臨床試験 5
1.5.4.2.1 薬理試験 5
1.5.4.2.2 薬物動態試験 6
1.5.4.2.3 毒性試験 6
1.5.4.3 臨床試験 7
1.5.4.3.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験） 7
1.5.4.3.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験） 8
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 11
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 11
1.5.7 参考文献 11

表

表 1.5.4-1　開発の経緯 9
表 1.5.4-2　SHP615 承認申請における臨床データパッケージ 10
表 1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量（申請時点） 11

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

SHP615（以下、本剤）は、てんかん重積状態の治療を目的として開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤である。

ミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ミダゾラムの遊離塩基は脂溶性物質であり、水溶性は低い。ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン環の第2位に塩基性窒素を有することにより酸性条件下で水溶性の塩を形成するため、頬粘膜投与に適した安定なミダゾラム塩酸塩溶液を生成することができる。ミダゾラムは、脳内神経細胞のシナプス後膜上のγ-アミノ酪酸（GABA）$_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、$GABA_A$受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている[1][2][3][4]。その薬理作用の特徴は、代謝的変換が速やかであるため、持続時間が短いことである。ミダゾラムは抗けいれん作用を有し、鎮静作用、睡眠誘導作用、抗不安作用及び筋弛緩作用も有する。

ミダゾラムは1982年にスイスで最初に承認されて以来、集中治療室における鎮静をはじめとする複数の適応に対し、日本を含む100ヵ国以上で使用されている。国内では、ドルミカム注射液10 mgが「麻酔前投与」、「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」等の効能・効果で承認され、またミダフレッサ静注0.1%が「てんかん重積状態」の適応で承認されている。

本剤は1 mLあたりミダゾラムを5 mg含有する無色澄明の液である。単回使用口腔投与用のプレフィルドシリンジとして提供され、てんかん重積状態の小児患者に対し、シリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与する。

本剤は、乳児、幼児、小児及び青年（3ヵ月齢以上18歳未満）の持続性急性けいれん発作の治療薬として、シャイアー社が開発した頬粘膜投与液であり、2011年9月に製品名BUCCOLAMとして欧州医薬品庁（EMA）によって承認され、2020年2月現在は欧州（EU）を含む33ヵ国で承認されている。

本申請にあたっては、本剤についてシャイアー・ジャパン株式会社が国内における開発を行ってきたところ、2019年にシャイアー社と武田薬品工業株式会社（以下、当社）が統合されたことに伴い、当社が国内における本剤の開発を継続し製造販売承認申請するに至った。

1.5.2 疾患の病態

てんかんの重篤な病態であるてんかん重積状態は、先進諸国における小児神経科の救急で最も多く見られる症状の1つであり、早急な治療を実施しない場合、神経認知性の後遺症や死に至ることもある[5]。

てんかん重積状態は、2015年、国際抗てんかん連盟〔The International League Against Epilepsy（ILAE）〕により「発作停止機構の破綻、あるいは（t1時点以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また、発作型や持続時間によっては、（t2時点以降に）神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と定義されている[6][7][8]。この定義は、けいれん発作が自然停止しがたくなる発作持続時間（t1）及び脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間（t2）を踏まえて提唱された。臨床研究により、てんかん発作は通常1～2分で停止することが多く、持続

時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになってきている。このため、けいれん発作の持続時間が 5 分以上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。また、動物実験の結果、てんかん放電が 30～45 分以上続くと脳に損傷が起きることから、けいれん発作が 30 分以上持続すると長期的な後遺障害を残す可能性があるとされている[6][7][8]。

1.5.3 疾患の治療及び問題点

けいれん発作が 5 分以上持続する場合を早期てんかん重積状態、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療で頓挫せず 30 分以上持続する場合を確定したてんかん重積状態、抗てんかん薬の点滴・静注などで頓挫せず 60～120 分以上持続する場合を難治てんかん重積状態とし、各状態に応じた治療が行われる。

国内では、日本神経学会により「てんかん診療ガイドライン 2018」[7]が、また、日本小児神経学会により「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」[8]が公表され、後者は小児のけいれん重積状態に対する治療方針として、日本神経学会によるガイドラインと基本的に同様の方針が記載されている。

「てんかん診療ガイドライン 2018」[7]によると、早期てんかん重積状態（第 1 段階）を有する小児患者で静脈確保が可能な場合に推奨される治療は、ジアゼパム静注、ロラゼパム静注及びミダゾラム静注であり、確定したてんかん重積状態（第 2 段階）で推奨される治療はホスフェニトイン静注及びフェノバルビタール静注である。第 2 段階の治療でけいれん発作が頓挫せず 60～120 分以上持続する場合の第 3 段階で推奨される治療のうち、ミダゾラム、チオペンタール、チアミラールが小児に対して使用可能である。

国内では従来、ジアゼパム静注が第 1 段階の主な第一選択薬であったが、2014 年にミダゾラム 0.1%注射液（ミダフレッサ静注 0.1%）が「てんかん重積状態」の効能・効果で承認されて以降、ミダゾラム注射液は小児てんかん重積患者に対する、早期てんかん重積状態の治療（第 1 段階）及び第 1 段階の治療でけいれん発作が頓挫せず 30 分以上持続する場合の、確定したてんかん重積状態（第 2 段階）の治療薬として有効とされている[7]。

乳幼児では静脈ルートの確保が困難な場合も少なくなく、日本小児神経学会による「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」[8]では、ミダゾラムの筋注及び鼻腔内・頬粘膜投与並びにジアゼパムの直腸内（注腸）投与は、適応外使用であるが有効で安全性が高い〔推奨グレード B（行うよう勧められる）〕としている。しかし、これらの治療は適応外使用であり、医薬品の適正使用、ファーマコビジランスによる適切なリスクマネジメントの観点からも適切な効能・効果、用法・用量の承認取得が望まれている。

発作が 5 分以上持続する場合にはてんかん重積状態の治療を始めるよう推奨されているが、国内の救急医療体制では発作開始から医療機関での治療開始までに 30 分以上経過していることが少なくない[9]。そのため、既にてんかんと診断され、てんかん重積状態の既往のある小児の場合、重積化を防ぐために早期に治療を開始するには、保護者等による病院前治療（けいれん発作に対して重積化を防ぐために医療機関受診までの早期に治療介入することを指し、予防的使用ではなく、家庭や学校など医療機関外での急性の発作に対する緊急的対応を指す）が必要となる。

国内で小児に対して医療機関外での使用が可能な薬剤には、「静脈注射が困難なけいれん重積状態」を効能・効果として承認されている抱水クロラール坐剤及び注腸用キット、並びに「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」を効能・効果として承認されているジアゼパム坐剤及びフェノバルビタール坐剤がある。しかしながら、日本小児神経学会による「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」[8]では、抱水クロラール坐剤及び注腸用キットによる直腸内投与並びにジアゼパム坐剤については、急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとし、病院前治療としては推奨グレード C1（科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい）としている。また、フェノバルビタール坐剤については、単回投与ではけいれん抑制効果が期待できないこと、また、医療機関搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制などの有害事象を強めるおそれもあることから、急性けいれん発作治療の目的では推奨されないとしている（てんかん重積状態の小児に対する病院前治療として推奨される治療選択肢に含まれていない）。したがって、国内では、医療機関搬送前に発作に対して重積化を防ぐ目的で使用するのに適した推奨グレードの高い治療選択肢がないのが現状である。

なお、海外では、ジアゼパムの直腸内投与製剤（注腸ゲルのプレフィルド製剤があり、国内で承認されているジアゼパム坐剤とは異なり、血中濃度が速やかに上昇するため、坐剤と比較して発作治療の目的に適している）及びミダゾラムの頬粘膜投与液が市販され、医療機関外で保護者等が小児に対して使用することが可能となっている。いずれの治療薬についても、海外では、エビデンスレベルの高い研究があり、病院前治療薬として推奨されている[8]。

1.5.4 開発の経緯

国内における小児のてんかん重積状態の治療においては、医療機関において緊急の場合や静脈ルートの確保が困難な状況での迅速な投与を可能とし、医療機関外においても保護者等による投与が可能な治療製剤として、口腔粘膜投与用のミダゾラム製剤に対する要望が高まった。2015 年に、医療機関内及び医療機関外の両方で日本人小児てんかん重積患者を治療するための本剤の早期承認を求める要望書が日本小児神経学会（ドラベ症候群患者家族会などの患者団体を含む）から厚生労働省の第 III 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された。

その後、第 26 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2016 年）での検討を経て、厚生労働省からシャイアー・ジャパン株式会社に対して「てんかん重積状態」を効能・効果とする本剤の開発が要請された。

シャイアー・ジャパン株式会社は、医療上の必要性が高く国内における医療機関内及び医療機関外の両方で小児てんかん重積患者を治療するための新たな選択肢となることを踏まえ、本剤の開発に着手し、第 3 相試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）を実施した。

本申請における品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を以下に示し、開発の経緯を表 1.5.4-1 に示す。

1.5.4.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は ICH Q1A（R2）「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に従って実施した。

申請用安定性の長期保存試験、中間的試験及び加速試験の結果より、本剤（2.5 mg、5 mg、7.5 mg 及び 10 mg）は、いずれも保存期間を通じ、試験開始時から品質の顕著な変化はなく安定であった。また、本剤の容器施栓において光に対して安定であった。

以上より、本剤の有効期間は 24 箇月と推定されるが、本剤（2.5 mg）の長期保存試験において、定量値が 18 箇月後に規格上限に近づいたことから、本剤（2.5 mg）は、最終包装品の室温における有効期間を 18 箇月、本剤（5 mg、7.5 mg 及び 10 mg）は、最終包装品の室温における有効期間を 24 箇月とした。また、年次安定性試験データからも本剤の有効期間は妥当と考えた。なお、これらの有効期間は EU で承認された有効期間と同じである。

本剤は 1 mL あたりミダゾラムを 5 mg 含有する無色澄明な液であり、単回使用口腔投与用のプレフィルドシリンジとして提供される。

1.5.4.2 非臨床試験

全身投与によるミダゾラムの非臨床薬理、薬物動態及び毒性はよく知られている。非臨床評価では、ミダゾラムの頬粘膜投与に特に重点を置き、適切な公表科学文献を引用し、薬理学、薬物動態学及び毒性学的に有効成分を総合評価した。

また、[redacted]により実施され、小児への頬粘膜投与時の安全性を裏づけることを目的とした、経口シロップ剤（VERSED 経口シロップ）を用いた 2 週齢の幼若ラットにおける 2 種類の経口投与毒性試験（単回及び 2 週間反復投与）も用いて評価した（それぞれ R8962M-SHP615 [138782]及び R8961M-SHP615 [139383]）。

1.5.4.2.1 薬理試験

8 週齢の C57BL/6 マウス（1 群当たり 6 匹）の扁桃核内カイニン酸誘発てんかん重積発作モデルを用いてミダゾラムの短期作用を評価した結果、ミダゾラム又はロラゼパムの 8 mg/kg の腹腔内投与により、1 時間の評価期間中に類似したパターンの脳波のてんかん波形様活動低下が認められた。投与後 24 時間にミダゾラム投与マウスでみられた正常行動（毛繕い、活動レベル及び全体的回復性評価）への回復は、ロラゼパム投与マウスでみられた結果よりも優れていた[10]。

ペンチレンテトラゾール誘発性発作のラットモデルにおいて、ミダゾラム（静脈内投与）は血漿中濃度に依存した発作抑制作用を示した。脳波に対する作用に天井効果があるとした典型的な最大脳波効果の関係式に従い、抗けいれん活性に関する最大脳波作用（E_{max}）の 50%有効濃度（EC_{50}）〔平均値（標準誤差）〕を算出した結果、158（35）ng/mL であった。この

EC_{50}は、脳波のβ活性増加（11.5～30 Hz）に対するミダゾラムの作用のEC_{50}〔平均値（標準誤差）〕である105（10）ng/mLと同程度であった[11]。対照的に、ラットの直接電気皮質刺激発作モデルでは、ミダゾラム（静脈内投与）の作用に天井効果がなく、抗けいれん活性の増加が示された。GABAアンタゴニストであるフルマゼニルを用いてミダゾラムの抗けいれん作用のメカニズムを検討した試験において、異なる2種類の作用部位が存在する可能性があることが示唆され、そのうち1種のみがフルマゼニルによって拮抗され、in vivoでの皮質刺激により誘発される発作に対するベンゾジアゼピン系薬物の作用は、$GABA_A$受容体における作用では完全には説明できないと結論付けられている[12]。

ミダゾラムの抗けいれん活性の経時的変化を、種々の実験プロトコルを用いて異なる投与経路で検討した結果、経口投与又は腹腔内投与後のいずれにおいてもほぼ即時的な作用発現が示された[13]。

1.5.4.2.2 薬物動態試験

頬粘膜に投与したとき、ミダゾラムの大部分は体循環に直接吸収され、初回通過効果は少ない。ウサギでの試験において、ミダゾラム注射液を舌下投与したとき迅速な吸収及び良好なバイオアベイラビリティ（127%）が示され[14]、このことはヒトにおいても一致しており、健康成人に頬粘膜投与後のミダゾラムのバイオアベイラビリティは74.5%であった。

1.5.4.2.3 毒性試験

1.5.4.2.3.1 幼若動物を用いた単回投与毒性試験

2週齢のCrl:CD®BRラット（1群当たり雌雄5匹）における急性経口投与毒性試験を、2種類のミダゾラムシロップを用いて、10、20、40又は60 mg/kg（5、10、20又は30 mL/kg）の用量で実施した（R8962M-SHP615 [138782]）。ミダゾラムを40 mg/kg（20 mL/kg）までの用量で幼若ラットに投与したときの忍容性は良好であった。中枢神経系抑制に一致する一般状態の変化が全てのミダゾラム投与ラットで観察された。一般状態の変化の重症度は、用量増加に伴い増加した。10、20及び40 mg/kg群のラットでは、投与1日後にミダゾラムの作用からの回復が認められた。60 mg/kg（30 mL/kg）では、ミダゾラム群及び溶媒対照群の両方で死亡が観察された。死因は、ソルビトールの大量投与による脱水症であり、さらに、ミダゾラムの鎮静作用により適切な対応行動がとれなかったことによると考えられた。ミダゾラムシロップを2週齢のラットに経口投与したときの最大非致死量は40 mg/kg（20 mL/kg）であった。

1.5.4.2.3.2 幼若動物を用いた反復投与毒性試験

ミダゾラムシロップと媒体シロップとを比較する2週間反復経口投与毒性試験を、2週齢のSprague-Dawleyラット（1群当たり雌雄各9匹）において0（溶媒対照）、5及び10 mg/kg/日の用量を用いて実施した（R8961M-SHP615 [139383]）。ミダゾラムシロップを10 mg/kg/日までの用量で投与したときの忍容性は良好であった。中枢神経系抑制に一致する一般状態の変化が全てのミダゾラム投与ラットで観察された。コレステロールの軽度な増加及び肝重量増加（雄で2.5%～10.9%、雌で0.2%～7.8%）が両用量で認められた。投与に関連すると考えられる病理組織学的所見又は肉眼病理所見は観察されなかった。

1.5.4.2.3.3 局所刺激性試験

本剤（0.5%ミダゾラム含有、目標 pH 3.3）の口腔粘膜投与による頬粘膜の局所忍容性を担保するために以下の非臨床データを利用した。

ミダゾラム溶液又は製剤（pH 3.3）をウサギの眼瞼に点眼したときの影響を検討した結果、濃度 0.5%及び 1.0%のミダゾラムの刺激性はそれぞれ実質的に陰性／陰性及び軽微であった[15]。眼粘膜の組織構造は、重層扁平上皮の被覆から成る頬粘膜と組織学的に共通する部位を有することから、頬粘膜の局所刺激性は、本試験に基づき推察可能と考えられる。

ミダゾラムをラット及びイヌに経口投与したときの忍容性は良好であった[16]。幼若ラットを用いた毒性試験では、40 mg/kg までの用量を単回経口投与しても剖検時の肉眼検査で変化は認められず（R8962M-SHP615 [138782]）、10 mg/kg/日までの用量で 2 週間経口投与しても、投与部位である胃を含む組織の肉眼病理検査及び病理組織学的検査で投与に関連すると考えられる変化は観察されなかった（R8961M-SHP615 [139383]）。

なお、海外第 2 相試験である MID001 試験、並びに国内第 3 相試験である SHP615-301 及び 302 試験において、頬粘膜刺激に関連する有害事象の報告はなく、公表文献で報告されている小児を対象とした様々な臨床試験でもミダゾラムの頬粘膜刺激の有害事象は報告されていない。

以上より、本剤又はミダゾラムを本剤の予定投与部位（頬粘膜）又は組織学的に類似する部位（眼粘膜、経口、鼻腔内及び直腸内）に投与したときの局所刺激性に関する非臨床／臨床情報から総合的に判断し、本剤の局所刺激性に特段の懸念はないと考えられる。

結論として、公開されている薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的データにより、小児（生後 3 ヵ月以上 18 歳未満）におけるてんかん重積状態の治療に対する本剤の製造販売承認申請（申請区分：新投与経路医薬品）を支持するために十分な非臨床試験結果が得られていると考えられる。

1.5.4.3 臨床試験

本申請における臨床試験データパッケージを表 1.5.4-2 に示す。本承認申請のための評価資料は、けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験）とした。

1.5.4.3.1 国内第 3 相試験（SHP615-301 試験）

けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者（25 例）を対象とし、医療機関内で本剤を単回頬粘膜投与による有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 3 相多施設共同介入非無作為化非盲検試験を実施した。

本剤は 4 つの年齢区分別の固定用量（1 回あたり 3 ヵ月齢以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg）で頬粘膜投与した。投与方法は、年齢区分別の用量に応じて本剤が事前に充填された投与シリンジの全量を、下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入した。口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入することも可能とした。

主要有効性評価項目は、「奏効率（治療が奏効した被験者の割合）」とし、治療奏効の定義は、「目に見える発作が本剤の単回投与後 10 分以内に消失し、かつ目に見える発作が本剤の単回投与後 30 分間認められない」とした。その結果、最大解析対象集団（FAS）における奏効率は 80.0%（20/25 例、両側 95% CI : [64.3, 95.7]%）であり、奏効率の 95% CI の下限は、事前に設定した閾値奏効率 30%を上回り、発作消失に対する本剤の有効性が統計学的に検証された。

安全性解析対象集団 25 例において治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3 例（12.0%）に 3 件〔下痢、鎮静及び呼吸抑制が各 1 例（4.0%）〕であった。

1.5.4.3.2 国内第 3 相試験（SHP615-302 試験）

けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とし、医療機関外で本剤を頬粘膜投与したときの安全性及び有効性を検討する第 3 相多施設共同介入非無作為化非盲検継続試験を実施した。本試験は、医療機関又は緊急治療室で本剤を頬粘膜投与する SHP615-301 試験を完了し、本剤に対する忍容性及び反応性が認められた小児患者を対象とする継続試験である。本試験は、医療機関外で介護者が本剤を頬粘膜投与する試験であることから、対象患者の年齢は 6 ヵ月齢超、18 歳未満とした。

その結果、本剤投与を受けた 2 例において治療が奏効し、初回試験治療時（SHP615-301 試験）と同様に有効性が示された。

安全性解析対象集団 2 例において治験薬と関連のある有害事象は、2 例に 3 件（傾眠、悪心及び嘔吐）であった。

表 1.5.4-1　開発の経緯

試験項目			
品質	製剤及び処方		[redacted]
	製剤開発の経緯		
	製造	製剤	
	管理（又は規格及び試験方法）	製剤	
	標準品又は標準物質	製剤	
	容器及び施栓系	製剤	
	安定性試験（現在実施中）	製剤	
毒性	幼若動物を用いた単回投与毒性試験		
	幼若動物を用いた反復投与毒性試験		

表 1.5.4-1　開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）		実施時期	2013 H25	2014 H26	2015 H27	2016 H28	2017 H29	2018 H30	2019 R01	2020 R02
臨床	国内	第3相	多施設共同非盲検試験（SHP615-301 試験）	2017 年 10 月～2019 年 8 月					━	━	━	
			多施設共同非盲検継続試験（SHP615-302 試験）	2018 年 4 月～継続中						━	━	━

表 1.5.4-2　SHP615 承認申請における臨床データパッケージ

試験の識別 （国名）[添付資料番号]	対象	投与例数
評価資料		
第 3 相試験		
SHP615-301 試験〔試験期間：2017 年 10 月～2019 年 8 月〕 （日本）[5.3.5.2-1]	けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎 52 週以上 18 歳未満で体重 5 kg 超の小児患者	SHP615 buccal：25
SHP615-302 試験〔試験期間：2018 年 4 月～（継続中）(a)〕 （日本）[5.3.5.2-2]	SHP615-301 試験を完了した、けいれん性てんかん重積状態を有する 6 ヵ月齢超 18 歳未満の小児患者	SHP615 buccal：2
参考資料		
第 2 相試験		
MID001 試験〔試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月～2010 年 4 月〕 （ドイツ）[5.3.3.2-1]	通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者	SHP615 buccal：53 （PK 評価例数：50）
その他の試験報告書		
PBPK 20[redacted] （該当せず）[5.3.5.4-1]	シミュレーションの対象：1 日齢、1 週齢、1、3 及び 6 ヵ月齢、1、2、5、10 及び 18 歳の小児	該当せず
PBPK 20[redacted] （該当せず）[5.3.5.4-2]	シミュレーションの対象:3 ヵ月齢以上 1 歳未満、1 歳以上 5 歳未満、5 歳以上 10 歳未満、10 歳以上 17 歳以下の小児及び成人	該当せず
比較対照試験（公表文献）		
Mpimbaza et al., 2008 （ウガンダ）[5.3.5.1-1]	持続性発作を有する 3 ヵ月齢～12 歳の小児患者	ミダゾラム buccal：165 ジアゼパム rectal：165
McIntyre et al., 2005 （英国）[5.3.5.1-2]	急性発作を有する 6 ヵ月齢以上の小児患者	ミダゾラム buccal：92 ジアゼパム rectal：85
Scott et al., 1999 （英国）[5.3.5.1-3]	持続性発作を有する 5～22 歳の患者	ミダゾラム buccal：14(b) ジアゼパム rectal：14(b)
Baysun et al., 2005 （トルコ）[5.3.5.1-4]	発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：23 ジアゼパム rectal：20
Ashrafi et al., 2010 （イラン）[5.3.5.1-5]	急性持続性発作を有する 3 ヵ月齢以上の小児患者	ミダゾラム(c) buccal：49 ジアゼパム rectal：49
Talukdar and Chakrabarty, 2009 （インド）[5.3.5.1-6]	発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：60 ジアゼパム IV：60
Tonekaboni et al., 2012 （イラン）[5.3.5.1-7]	持続性発作を有する 6 ヵ月齢～14 歳の小児患者	ミダゾラム(c) buccal：32 ジアゼパム IV：60
非対照試験（公表文献）		
Muchohi et al., 2008 （ケニア）[5.3.5.2-3]	重度の熱帯熱マラリアで発作を有する 6 ヵ月齢～13 歳の小児患者	ミダゾラム buccal：8 ミダゾラム IV：13 ミダゾラム IM：12
Frelih et al., 2007 （スロベニア）[5.3.5.2-4]	重症型てんかんの患者	ミダゾラム buccal：42
Wilson et al., 2004 （英国）[5.3.5.2-5]	持続性発作の既往を有する患者	ミダゾラム buccal：20(d) ミダゾラム IN：20(d)
Kutlu et al., 2003 （トルコ）[5.3.5.2-6]	持続性発作を有する小児患者	ミダゾラム buccal：19
臨床薬理試験（公表文献）		
Schwagmeier et al., 1998 （ドイツ）[5.3.1.1-1]	健康成人	ミダゾラム buccal 及び IV：8（固定投与順序）
Scott et al., 1998 （英国）[5.3.4.1-1]	健康成人	ミダゾラム buccal：10

buccal：頬粘膜投与、IM：筋肉内投与、IN：鼻腔内投与、IV：静脈内投与、PK：薬物動態、rectal：直腸内投与

(a) データカットオフ日：2019年8月31日
(b) 試験に参加した被験者数（投与例数）は18例であったが、このうち10例は、発作エピソードを再発した際に試験へ再参加し、新たな発作エピソードに対して試験治療を受けたため、延べ投与例数は28例であった。
(c) SHP615とは有効成分の塩が異なり（マレイン酸塩としてミダゾラムを溶解）、異なる有効成分濃度（ミダゾラム10 mg/1 mL）の口腔用液剤である。
(d) ミダゾラムを頬粘膜投与した被験者数は明示されていない。当該試験では、頬粘膜投与が困難な状況下では鼻腔内投与を選択することとされており、各投与経路につき、合計40例の半数ずつと仮定した。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表1.5.5-1に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量（申請時点）

販売名	ブコラム口腔用液2.5 mg、ブコラム口腔用液5 mg、ブコラム口腔用液7.5 mg、ブコラム口腔用液10 mg
申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
適応症（効能又は効果）	てんかん重積状態
用法及び用量	通常、生後3ヵ月以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5 mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5 mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5 mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10 mgを頬粘膜投与する。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤の頬粘膜投与は、てんかん重積状態にある日本人小児患者の発作に対して有効な治療であり、緊急治療に適した即効性を有することが示された。また、本剤は、口腔内投与用シリンジに患者の年齢区分別の用量に応じて1回用量を充てんしたプレフィルド頬粘膜投与製剤として提供されることから、利便性が高く、医療機関内外での緊急治療に適した治療薬であると考えられた。

さらに、本剤を頬粘膜投与したときの安全性に大きな問題はなく、本剤を投与する際に呼吸抑制が生じる可能性はあるが、十分な注意喚起により適切に管理できると考えられた。

以上、本剤がてんかん重積状態に対する有効な治療薬であることに加え、既存の治療薬にはないベネフィットを提供できること、認められたリスクは適切に管理することが可能と考えられたことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤をてんかん重積状態の治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

1.5.7 参考文献

[1] Yu OF, 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.

[2] Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors. Br J Pharmacol. 2006; 148: 984-90.

[3] Hanson SM, Czajkowski C. Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. J Neurosci. 2008; 28: 3490-9.

[4] Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 68-82.

[5] Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. Drugs. 2015; 75: 1499-521.

[6] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015; 56: 1515-23.

[7] 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編集．てんかん診療ガイドライン 2018．医学書院．2018．（添付なし）

[8] 日本小児神経学会監修、小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編集．小児けいれん重積治療ガイドライン 2017．診断と治療社．2017．（添付なし）

[9] 菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、平田佑子、大場温子、熊谷勇治、小一原玲子、他．小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点．日本小児科学会雑誌．2015; 119: 1226-32.

[10] Diviney M, Reynolds JP, Henshall DC. Comparison of short-term effects of midazolam and lorazepam in the intra-amygdala kainic acid model of status epilepticus in mice. Epilepsy Behav. 2015;51:191-8.

[11] Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vieitez MC, Hollander-Jansen M, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity. J Pharmacol Exp Ther. 1991a;257:472-8.

[12] Hoogerkamp A, Arends RH, Bomers AM, Mandema JW, Voskuyl RA, Danhof M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of benzodiazepines in the direct cortical stimulation model of anticonvulsant effect. J Pharmacol Exp Ther. 1996;279:803-12.

[13] Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam.. Br J Clin Pharmacol. 1983;16(Suppl 1):17S-27S.

[14] Kaartama R, Turunen E, Toljamo K, Kokki H, Lehtonen M, Ranta VP, Savolainen J, et al. The effect of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and sucrose on the sublingual absorption of midazolam in rabbits. European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals. 2012;81:178-83.

[15] 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.

[16] Schläppi B. Safety Aspects of Midazolam. Br J Clin Pharmacol. 1983;16:37S-41S.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　欧州における承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1） 外国での許可及び使用状況

ミダゾラム口腔用液は、欧州をはじめとして世界 33 ヵ国で持続性の急性けいれん発作を有する乳児、幼児、小児及び青年に対する治療として承認されている（2020 年 2 月現在）。

欧州におけるミダゾラム口腔用液の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、欧州製品概要（原文及び和訳）と企業中核データシートを添付する。

表 1.6-1　欧州における承認取得状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤型</th><th>含量</th><th>効能・効果
用法・用量</th></tr>
<tr><td>欧州</td><td>Buccolam</td><td>2011 年 9 月 5 日</td><td>口腔用液剤</td><td>2.5 mg
5 mg
7.5 mg
10 mg</td><td>【効能・効果】
持続性の急性けいれん発作を有する乳児、幼児、小児及び青年（3 ヵ月以上 18 歳未満）に対する治療に用いる。
てんかんと診断された患者に対して、その患者の親又は介護者が本剤の投与を行うこと。
3～6 ヵ月の乳児には、モニタリングが可能な医療機関で蘇生に必要な器具を準備したうえで投与すること。

【用法・用量】
標準用量を以下に示す。
<table>
<tr><th>年齢範囲</th><th>用量</th><th>ラベルの色</th></tr>
<tr><td>生後 3～6 ヵ月（医療機関で使用）</td><td>2.5 mg</td><td>黄色</td></tr>
<tr><td>生後 6 ヵ月超 1 歳未満</td><td>2.5 mg</td><td>黄色</td></tr>
<tr><td>1 歳以上 5 歳未満</td><td>5 mg</td><td>青色</td></tr>
<tr><td>5 歳以上 10 歳未満</td><td>7.5 mg</td><td>紫色</td></tr>
<tr><td>10 歳以上 18 歳未満</td><td>10 mg</td><td>オレンジ色</td></tr>
</table>
単回投与にてミダゾラムを使用すること。ミダゾラム投与後 10 分以内に発作が収束しない場合は救急処置による対応を要請すること。その際、患者に投与した用量情報を提供するため、投与後の空のシリンジを医療従事者に渡すこと。

最初の投与で効果が得られた後に発作が再発した場合は、事前に医師の指示がない限り、再投与又は反復投与を行わないこと。</td></tr>
</table>

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution
BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution
BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution
BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution

Each pre-filled oral syringe contains 2.5 mg midazolam (as hydrochloride) in 0.5 ml solution

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution

Each pre-filled oral syringe contains 5 mg midazolam (as hydrochloride) in 1 ml solution

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution

Each pre-filled oral syringe contains 7.5 mg midazolam (as hydrochloride) in 1.5 ml solution

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution

Each pre-filled oral syringe contains 10 mg midazolam (as hydrochloride) in 2 ml solution

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oromucosal solution
Clear colourless solution
pH 2.9 to 3.7

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of prolonged, acute, convulsive seizures in infants, toddlers, children and adolescents (from 3 months to < 18 years).

BUCCOLAM must only be used by parents/carers where the patient has been diagnosed to have epilepsy.

For infants between 3-6 months of age treatment should be in a hospital setting where monitoring is possible and resuscitation equipment is available. See section 4.2.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Standard doses are indicated below:

Age range	Dose	Label colour
3 to 6 months hospital setting	2.5 mg	Yellow
> 6 months to < 1 year	2.5 mg	Yellow
1 year to < 5 years	5 mg	Blue
5 years to < 10 years	7.5 mg	Purple
10 years to < 18 years	10 mg	Orange

Carers should only administer a single dose of midazolam. If the seizure has not stopped within 10 minutes after administration of midazolam, emergency medical assistance must be sought and the empty syringe given to the healthcare professional to provide information on the dose received by the patient.

A second or repeat dose when seizures re-occur after an initial response should not be given without prior medical advice (see section 5.2).

Special populations

Renal impairment
No dose adjustment is required, however, BUCCOLAM should be used with caution in patients with chronic renal failure as elimination of midazolam may be delayed and the effects prolonged. (see section 4.4)

Hepatic impairment
Hepatic impairment reduces the clearance of midazolam with a subsequent increase in terminal half-life. Therefore, the clinical effects may be stronger and prolonged, hence careful monitoring of the clinical effects and vital signs is recommended following administration of midazolam in patients with hepatic impairment (see section 4.4).

BUCCOLAM is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

Paediatric population
The safety and efficacy of midazolam in children aged 0 to 3 months has not been established. No data are available.

Method of administration

BUCCOLAM is for oromucosal use. The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek. Laryngo-tracheal insertion should be avoided to prevent accidental aspiration of the solution. If necessary (for larger volumes and/or smaller patients), approximately half the dose should be given slowly into one side of the mouth, then the other half given slowly into the other side.

For detailed instructions on how to administer the medicinal product, see section 6.6.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

No needle, intravenous tubing or any other device for parenteral administration should be attached to the oral syringe.

BUCCOLAM is not for intravenous use.

The oral syringe cap should be removed before use to avoid risk of choking.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, benzodiazepines or to any of the excipients listed in section 6.1
Myasthenia gravis
Severe respiratory insufficiency
Sleep apnoea syndrome
Severe hepatic impairment

4.4 Special warnings and precautions for use

Respiratory insufficiency

Midazolam should be used with caution in patients with chronic respiratory insufficiency because midazolam may further depress respiration.

Paediatric patients aged 3 to 6 months

Given the higher metabolite to parent drug ratio in younger children, a delayed respiratory depression as a result of high active metabolite concentrations in the 3-6 months age group cannot be excluded. Therefore, the use of BUCCOLAM in the 3-6 month age group should be limited for use only under the supervision of a health care professional where resuscitation equipment is available and where respiratory function can be monitored and equipment for respiratory assistance, if needed, is available.

Altered elimination of midazolam

Midazolam should be used with caution in patients with chronic renal failure, impaired hepatic or cardiac function. Midazolam may accumulate in patients with chronic renal failure or impaired hepatic function whilst in patients with impaired cardiac function it may cause decreased clearance of midazolam.

Concomitant use with other benzodiazepines

Debilitated patients are more prone to the central nervous system (CNS) effects of benzodiazepines and, therefore, lower doses may be required.

Medical history of alcohol or drug abuse

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

Amnesia

Midazolam may cause anterograde amnesia.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Midazolam is metabolized by CYP3A4. Inhibitors and inducers of CYP3A4 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 oromucosal or parenteral midazolam as CYP3A4 enzymes are also present in the upper gastro-intestinal tract. After oromucosal administration, only systemic clearance will be affected. After a single dose of oromucosal midazolam, the consequence on the maximal clinical effect due to CYP3A4 inhibition will be minor while the duration of effect may be prolonged. Hence, a careful monitoring of the clinical effects and vital signs is recommended during the use of midazolam with a CYP3A4 inhibitor even after a single dose.

Anaesthetics and narcotic analgesics

Fentanyl may reduce midazolam clearance.

Antiepileptics

Co-administration with midazolam may cause enhanced sedation or respiratory or cardiovascular depression. Midazolam may interact with other hepatically metabolised medicinal products, e.g. phenytoin, causing potentiation.

Calcium-channel blockers

Diltiazem and verapamil have been shown to reduce the clearance of midazolam and other benzodiazepines and may potentiate their actions.

Ulcer-healing medicinal products

Cimetidine, ranitidine and omeprazole have been shown to reduce the clearance of midazolam and other benzodiazepines and may potentiate their actions.

Xanthines

Metabolism of midazolam and other benzodiazepines is accelerated by xanthines.

Dopaminergic medicinal products

Midazolam may cause inhibition of levodopa.

Muscle relaxants

E.g. baclofen. Midazolam may cause potentiation of muscle relaxants, with increased CNS depressant effects.

Nabilone

Co-administration with midazolam may cause enhanced sedation or respiratory and cardiovascular depression.

Medicinal products that inhibit CYP3A4

Medicinal product interactions following oromucosal administration of midazolam are likely to be similar to those observed after intravenous midazolam rather than oral administration.

Food
Grapefruit juice reduces the clearance of midazolam and potentiates its action.

Azole antifungals
Ketoconazole increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by 5-fold while the terminal half-life increased by about 3-fold.

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 to 3-fold associated with an increase in terminal half-life by 2.4-fold for itraconazole and 1.5-fold for fluconazole.

Posaconazole increased the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 2-fold.

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

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

HIV Protease inhibitors
Co-administration with protease inhibitors (e.g. Saquinavir and other HIV 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.

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

Various medicinal products
Atorvastatin showed a 1.4-fold increase in plasma concentrations of intravenous midazolam compared to control group.

Medicinal products that induce CYP3A4

Rifampicin
7 days of 600 mg once daily decreased the plasma concentrations of intravenous midazolam by about 60%. The terminal half-life decreased by about 50-60%.

Herbs
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 medicinal products and CNS depressants, including alcohol, is likely to result in enhanced sedation and respiratory depression.

Examples include opiate derivatives (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 medicinal products.

Alcohol (including alcohol-containing medicinal products 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 inhalation anaesthetics.

The effect of CYP3A4 inhibitors may be larger in infants since part of the oromucosal dose is probably swallowed and absorbed in the gastro-intestinal tract.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of midazolam in pregnant women. Animal studies do not indicate a teratogenic effect with respect to reproductive toxicity, but foetotoxicity has been observed in humans 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 or during labour has been reported to produce maternal or foetal adverse reactions (risk of aspiration of fluids and stomach contents during labour in the mother, irregularities in the foetal heart rate, hypotonia, poor suckling, hypothermia and respiratory depression in the new-born infant).

Midazolam may be used during pregnancy if clearly necessary. The risk for new-born infants should be taken into account in the event of administration of midazolam in the third trimester of pregnancy.

Breast-feeding

Midazolam is excreted in low quantities (0.6%) in human milk. As a result it may not be necessary to stop breast feeding following a single dose of midazolam.

Fertility

Animal studies did not show an impairment of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Midazolam has a major influence on the ability to drive and use machines.

Sedation, amnesia, impaired attention and impaired muscular function may adversely affect the ability to drive, ride a bicycle or use machines. After receiving midazolam, the patient should be warned not to drive a vehicle or operate a machine until completely recovered.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Published clinical studies show that oromucosal midazolam was administered to approx 443 children with seizures. Respiratory depression occurs at a rate of up to 5%, although this is a known complication of convulsive seizures as well as being related to midazolam use. One episode of pruritus was possibly attributed to the use of buccal midazolam.

Tabulated list of adverse reactions

The table below lists the adverse reactions reported to occur when oromucosal midazolam was administered to children in clinical studies.

The frequency of adverse reactions is classified as follows:
Common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$
Uncommon: $\geq 1/1{,}000$ to $< 1/100$
Very rare: $< 1/10{,}000$

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness:

System Organ Class	Frequency: Adverse Drug Reaction
Psychiatric disorders	Very rare: Aggression**, agitation**, anger**, confusional state**, euphoric mood**, hallucination**, hostility**, movement disorder**, physical assault**
Nervous system disorders	Common: Sedation, somnolence, depressed levels of consciousness Respiratory depression Very rare: Anterograde amnesia**, ataxia**, dizziness**, headache**, seizure**, paradoxical reactions**
Cardiac disorders	Very rare: Bradycardia**, cardiac arrest**, hypotension**, vasodilatation**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very rare: Apnoea**, dyspnea**, laryngospasm**, respiratory arrest**
Gastrointestinal disorders	Common: Nausea and vomiting Very rare: Constipation**, dry mouth**
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon: Pruritus, rash and urticarial
General disorders and administration site conditions	Very rare: Fatigue**, hiccups**

***These adverse reactions have been reported to occur when midazolam is injected in children and/or adults, which may be of relevance to oromucosal administration.*

Description of selected adverse reactions

An increased risk for falls and fractures has been recorded in elderly benzodiazepine users.

Life-threatening incidents are more likely to occur in those with pre-existing respiratory insufficiency or impaired cardiac function, particularly when a high dosage is administered (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Midazolam overdose can present a threat to life if the patient has pre-existing respiratory or cardiac insufficiency, or when combined with other CNS depressants (including alcohol).

Overdose of benzodiazepines is usually manifested by degrees of central nervous system depression ranging from drowsiness to coma. In mild cases, symptoms include drowsiness, mental confusion and lethargy, in more serious cases, symptoms may include ataxia, hypotonia, hypotension, respiratory depression, rarely coma and very rarely death.

Management

In the management of overdose with any medicinal product, it should be borne in mind that multiple agents may have been taken.

Following overdose with oral midazolam, vomiting should be induced (within one hour) if the patient is conscious or gastric lavage undertaken with the airway protected if the patient is unconscious. If there is no advantage in emptying the stomach, activated charcoal should be given to reduce absorption. Special attention should be paid to respiratory and cardiovascular functions in intensive care.

Flumazenil may be useful as an antidote.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, benzodiazepine derivatives ATC code: N05CD08.

Mechanism of action

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 midazolam to form the hydrochloride salt with acids. These produce a stable solution suitable for oromucosal administration.

Pharmacodynamic effects

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

Clinical efficacy and safety

In 4 rectal diazepam controlled studies and one study versus intravenous diazepam, in a total of 688 children, cessation of visible signs of seizures within 10 minutes was observed in 65% to 78% of children receiving oromucosal midazolam. Additionally, in 2 of the studies, cessation of visible signs of seizures within 10 minutes without recurrence within 1 hour after administration was observed in 56% to 70% of children. The frequency and severity of adverse drug reactions reported for Oromucosal midazolam during published clinical trials were similar to the adverse drug reactions reported in the comparative group using rectal diazepam.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with BUCCOLAM in the subset of the paediatric population < 3months old, on the grounds that the specific medicinal product does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments for these paediatric patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Simulated pharmacokinetic parameters for the recommended posology in children aged 3 months to less than 18 years, based on a population pharmacokinetic study are provided in tabulated format below:

Dose	Age	Parameter	Mean	SD
2.5 mg	3 m < 1 yr	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	168	98
		C_{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 yr < 5 yrs	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	242	116

		C_{max} (ng/ml)	148	62
7.5 mg	5 yrs <10 yrs	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	254	136
		C_{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 yrs < 18 yrs	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	189	96
		C_{max} (ng/ml)	87	44

Absorption

After oromucosal administration midazolam is absorbed rapidly. Maximum plasma concentration is reached within 30 minutes in children. The absolute bioavailability of oromucosal midazolam is about 75% in adults. The bioavailability of oromucosal midazolam has been estimated at 87% in children with severe malaria and convulsions.

Distribution

Midazolam is highly lipophilic and distributes extensively. The steady state volume of distribution following oromucosal administration is estimated to be 5.3 l/kg.

Approximately 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.

Biotransformation

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-hydroxy-midazolam. Following oromucosal administration in children the area under the curve ratio for alpha-hydroxy midazolam to midazolam is 0.46.

In a population pharmacokinetic study, the metabolite levels are shown to be higher in younger than older paediatric patients and thus likely to be of more importance in children than in adults.

Elimination

Plasma clearance of midazolam in children following oromucosal administration is 30 ml/kg/min. The initial and terminal elimination half-lives are 27 and 204 minutes, respectively. Midazolam is excreted mainly by the renal route (60-80% of the injected dose) and recovered as glucuroconjugated alpha-hydroxy-midazolam. Less than 1% of the dose is recovered in urine as unchanged medicinal product..

Pharmacokinetics in special populations

Obese
The mean half-life is greater in obese than in non-obese patients (5.9 versus 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.

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

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

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

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

Exposure following a second dose in the same seizure episode
Simulated exposure data show that the overall AUC approximately doubles when a second dose is administered at 10, 30 and 60 minutes following the first dose. A second dose at 10 minutes results in a significant increase in mean C_{max} of between 1.7 to 1.9 fold. At 30 and 60 minutes, significant elimination of midazolam has already occurred and therefore the increase in mean C_{max} is less pronounced; 1.3 to 1.6 and 1.2 to 1.5 fold respectively. (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

In a rat fertility study, animals dosed up to ten times the clinical dose, no adverse effects on fertility were observed.

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Water for injections
Hydrochloric acid (for pH adjustment and conversion of midazolam to the hydrochloride salt)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution

18 months

BUCCOLAM 5 mg, 7.5 mg, 10 mg oromucosal solution

2 years

6.4 Special precautions for storage

Keep the oral syringe in the protective plastic tube.
Do not refrigerate or freeze.

6.5 Nature and contents of container

Amber, pre-filled needle-free oral syringe (polypropylene) with plunger (polypropylene) and end cap (high density polyethylene) packed in a protective, capped plastic tube.

Strength	Volume of solution	Syringe volume	Age range	Label colour
2.5 mg	0.5 ml	1 ml	3 months to < 1 year	Yellow
5 mg	1 ml	3 ml	1 year to < 5 years	Blue
7.5 mg	1.5 ml	3 ml	5 years to < 10 years	Purple
10 mg	2 ml	3 ml	10 years to < 18 years	Orange

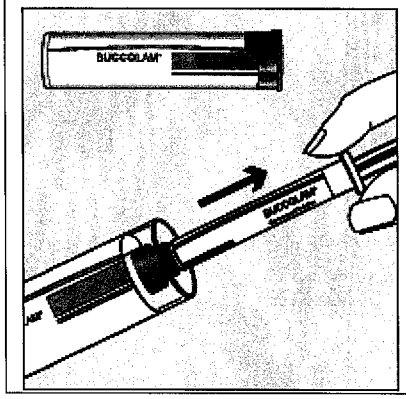
BUCCOLAM is available in cartons containing 4 pre-filled syringes.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

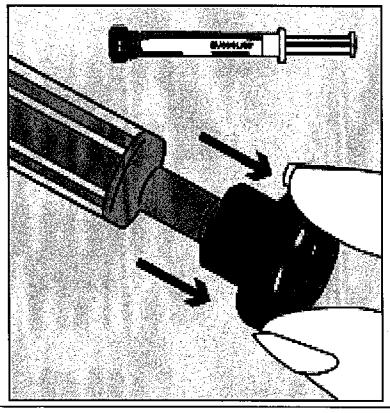
Administration of BUCCOLAM

BUCCOLAM is not for intravenous use.

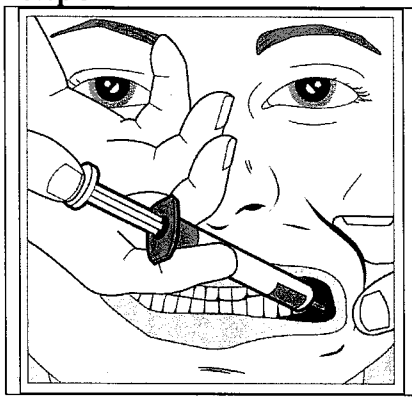
Step 1

	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

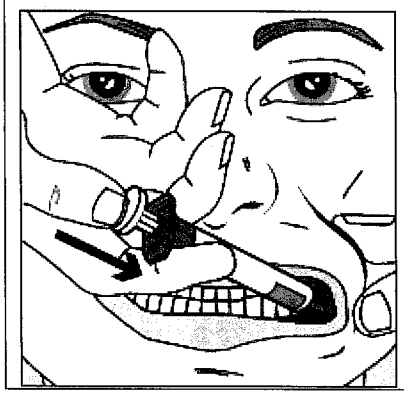
Step 2

	Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3

	Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4

	Slowly press the syringe plunger until the plunger stops. The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity). If necessary (for larger volumes and/or smaller patients), approximately half the dose should be given slowly into one side of the mouth, then the other half given slowly into the other side.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution

EU/1/11/709/001

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution

EU/1/11/709/002

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution

EU/1/11/709/003

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution

EU/1/11/709/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 05 September 2011
Date of latest renewal: 26 May 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

10/2019

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Strength 2.5 mg:

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

Strengths 5 mg, 7.5 mg and 10 mg:

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list)) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- 2Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton (2.5 mg/0.5 ml)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 3 months to less than 1 year

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled, oral syringe (0.5 ml) contains 2.5 mg midazolam (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oromucosal solution
4 pre-filled oral syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

For oromucosal use only.
Each syringe is for single use only.
Remove the oral syringe cap before use to avoid risk of choking.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate or freeze.
Keep the oral syringe in the protective plastic tube.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/709/001

13. BATCH NUMBER

BN

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

BUCCOLAM 2.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Plastic Tube Label 2.5 mg /0.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 3 months to less than 1 year

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. OTHER

For oromucosal use only
Remove the oral syringe cap before use
Keep the oral syringe in the protective plastic tube

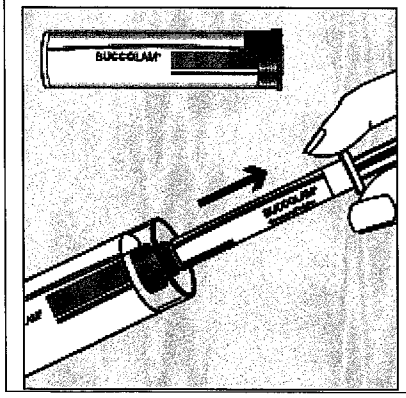
↘ Open Here

How to give this medicine

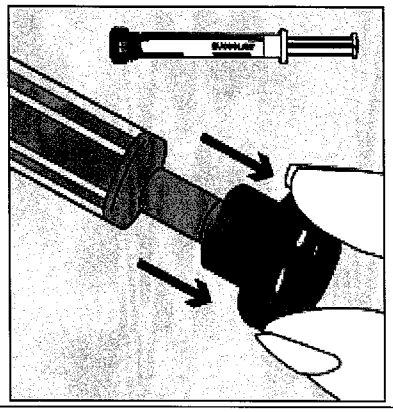
Buccolam must not be injected. Do not attach a needle to the syringe

The dose is the full contents of one syringe. Do not give more than one dose

Step 1

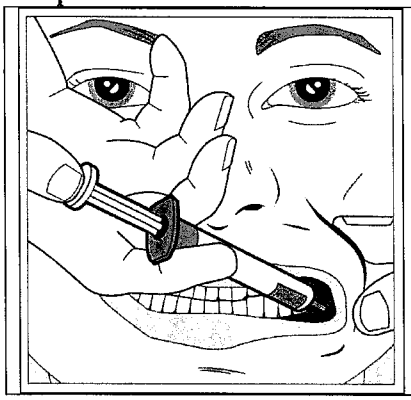
	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

Step 2



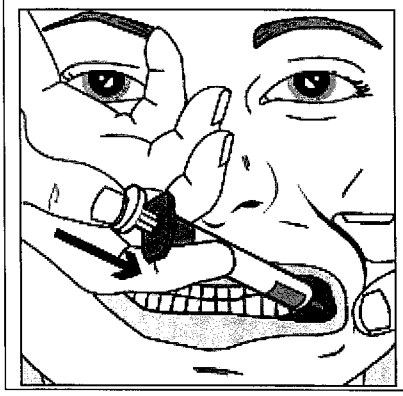
Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3



Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4



Slowly press the syringe plunger until the plunger stops.

The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity).

If prescribed by your doctor (for larger volumes and/or smaller patients), you can give approximately half the dose slowly into one side of the mouth, then into the other side of the child's mouth.

When to call an ambulance

ALWAYS follow the treatment advice provided by the patient's doctor or as explained by a healthcare professional. If in any doubt, call for immediate medical help if:

- The seizure does not stop within 10 minutes
- You're unable to empty the syringe or you spill some of the contents
- The child's breathing slows down or stops e.g. slow or shallow breathing or blue lips
- You observe signs of a heart attack which may include chest pain or pain that spreads to the neck and shoulders and down the left arm
- The child is sick (vomits) and the seizure does not stop within 10 minutes
- You give too much BUCCOLAM and there are signs of overdose which include:
    - Drowsiness, tiredness, fatigue
    - Confusion or feeling disorientated
    - Absence of knee reflex or a response to a pinch
    - Breathing difficulties (slow or shallow breathing)
    - Low blood pressure (giddiness and feeling faint)
    - Coma

Keep the syringe to show to the ambulance staff or doctor.

Do not give more than the amount of medicine prescribed by a doctor for the patient.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Plastic oral syringe 2.5 mg/0.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 3 months to less than 1 year
For oromucosal use only.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 mg

6. OTHER

Single use only
Remove the oral syringe cap before use.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton (5 mg/1 ml)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 1 year to less than 5 years

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled, oral syringe (1 ml) contains 5 mg midazolam (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oromucosal solution
4 pre-filled oral syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

For oromucosal use only
Each syringe is for single use only
Remove the oral syringe cap before use to avoid risk of choking

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate or freeze.
Keep the oral syringe in the protective plastic tube.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/709/002

13. BATCH NUMBER

BN

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

BUCCOLAM 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Plastic Tube Label 5 mg /1 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 1 year to less than 5 years

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. OTHER

For oromucosal use only
Remove the oral syringe cap before use
Keep the oral syringe in the protective plastic tube

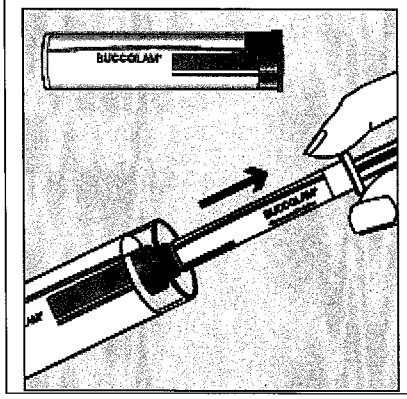
↘ Open Here

How to give this medicine

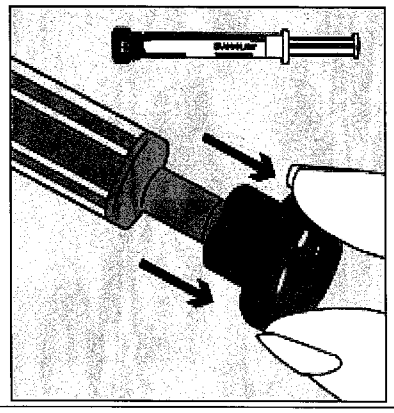
Buccolam must not be injected. Do not attach a needle to the syringe

The dose is the full contents of one syringe. Do not give more than one dose

Step 1

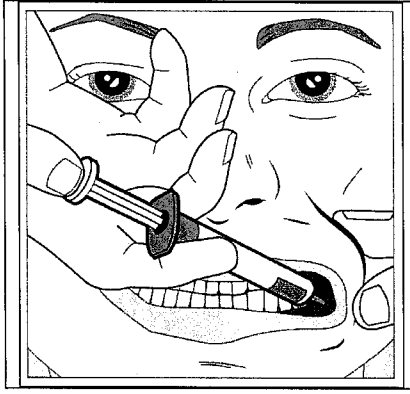
	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

Step 2



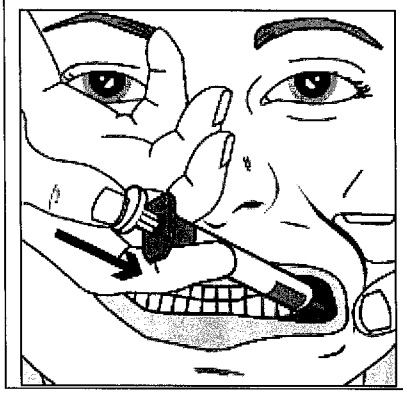
Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3



Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4



Slowly press the syringe plunger until the plunger stops.

The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity).

If prescribed by your doctor (for larger volumes and/or smaller patients), you can give approximately half the dose slowly into one side of the mouth, then into the other side of the child's mouth.

When to call an ambulance

ALWAYS follow the treatment advice provided by the patient's doctor or as explained by a healthcare professional. If in any doubt, call for immediate medical help if:

- The seizure does not stop within 10 minutes
- You're unable to empty the syringe or you spill some of the contents
- The child's breathing slows down or stops e.g. slow or shallow breathing or blue lips
- You observe signs of a heart attack which may include chest pain or pain that spreads to the neck and shoulders and down the left arm
- The child is sick (vomits) and the seizure does not stop within 10 minutes
- You give too much BUCCOLAM and there are signs of overdose which include:
    - Drowsiness, tiredness, fatigue
    - Confusion or feeling disorientated
    - Absence of knee reflex or a response to a pinch
    - Breathing difficulties (slow or shallow breathing)
    - Low blood pressure (giddiness and feeling faint)
    - Coma

Keep the syringe to show to the ambulance staff or doctor.

Do not give more than the amount of medicine prescribed by a doctor for the patient.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Plastic oral syringe 5 mg/1 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution
midazolam

For children aged 1 year to less than 5 years
For oromucosal use only

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 mg

6. OTHER

Single use only.
Remove the oral syringe cap before use.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton (7.5 mg/1.5 ml)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 5 years to less than 10 years

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled, oral syringe (1.5 ml) contains 7.5 mg midazolam (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oromucosal solution
4 pre-filled oral syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

For oromucosal use only
Each syringe is for single use only
Remove the oral syringe cap before use to avoid risk of choking

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate or freeze.
Keep the oral syringe in the protective plastic tube.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/709/003

13. BATCH NUMBER

BN

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

BUCCOLAM 7.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Plastic Tube Label 7.5 mg /1.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 5 years to less than 10 years

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. OTHER

For oromucosal use only
Remove the oral syringe cap before use
Keep the oral syringe in the protective plastic tube

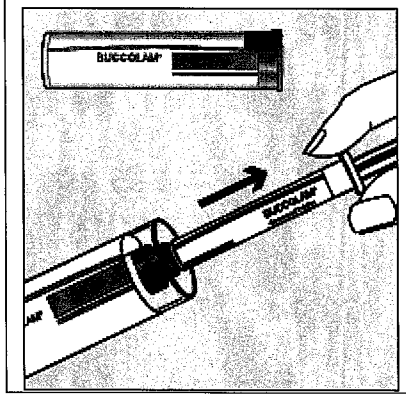
↘ Open Here

How to give this medicine

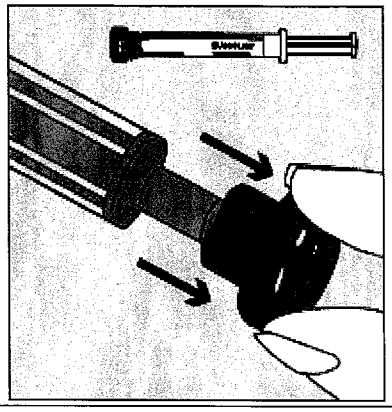
Buccolam must not be injected. Do not attach a needle to the syringe

The dose is the full contents of one syringe. Do not give more than one dose

Step 1

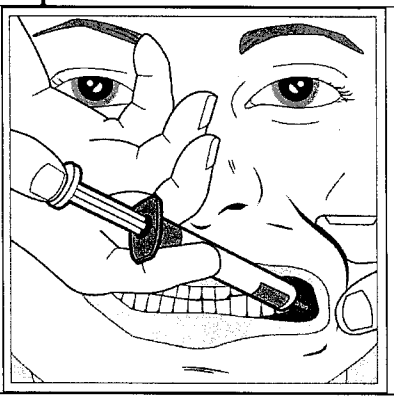
	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

Step 2



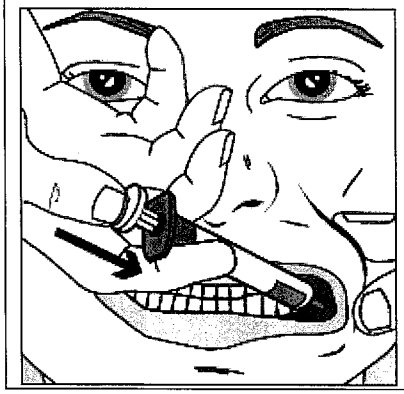
Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3



Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4



Slowly press the syringe plunger until the plunger stops.

The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity).

If prescribed by your doctor (for larger volumes and/or smaller patients), you can give approximately half the dose slowly into one side of the mouth, then into the other side of the child's mouth.

When to call an ambulance

ALWAYS follow the treatment advice provided by the patient's doctor or as explained by a healthcare professional. If in any doubt, call for immediate medical help if:

- The seizure does not stop within 10 minutes
- You're unable to empty the syringe or you spill some of the contents
- The child's breathing slows down or stops e.g. slow or shallow breathing or blue lips
- You observe signs of a heart attack which may include chest pain or pain that spreads to the neck and shoulders and down the left arm
- The child is sick (vomits) and the seizure does not stop within 10 minutes
- You give too much BUCCOLAM and there are signs of overdose which include:
    - Drowsiness, tiredness, fatigue
    - Confusion or feeling disorientated
    - Absence of knee reflex or a response to a pinch
    - Breathing difficulties (slow or shallow breathing)
    - Low blood pressure (giddiness and feeling faint)
    - Coma

Keep the syringe to show to the ambulance staff or doctor.

Do not give more than the amount of medicine prescribed by a doctor for the patient.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Plastic oral syringe 7.5 mg/1.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 5 years to less than 10 years
For oromucosal use only

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

7.5 mg

6. OTHER

Single use only
Remove the oral syringe cap before use.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton (10 mg/2 ml)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 10 years to less than 18 years

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled, oral syringe (2 ml) contains 10 mg midazolam (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oromucosal solution
4 pre-filled oral syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

For oromucosal use only
Each syringe is for single use only
Remove the oral syringe cap before use to avoid risk of choking

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate or freeze.
Keep the oral syringe in the protective plastic tube.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/709/004

13. BATCH NUMBER

BN

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

BUCCOLAM 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Plastic Tube Label 10 mg /2 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 10 years to less than 18 years

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. OTHER

For oromucosal use only
Remove the oral syringe cap before use
Keep the oral syringe in the protective plastic tube

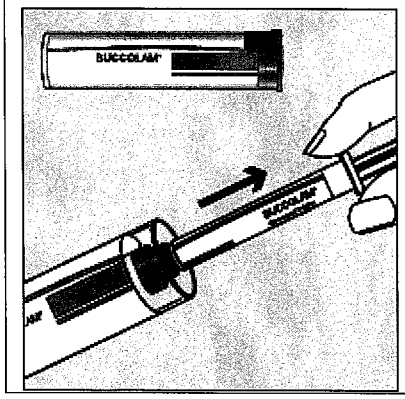
↘ Open Here

How to give this medicine

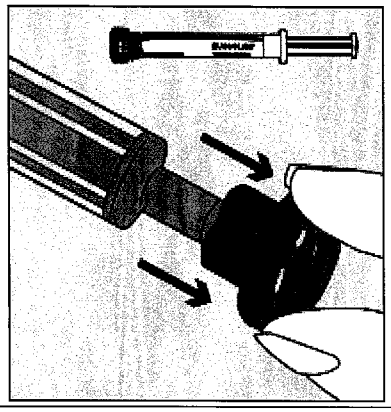
Buccolam must not be injected. Do not attach a needle to the syringe

The dose is the full contents of one syringe. Do not give more than one dose

Step 1

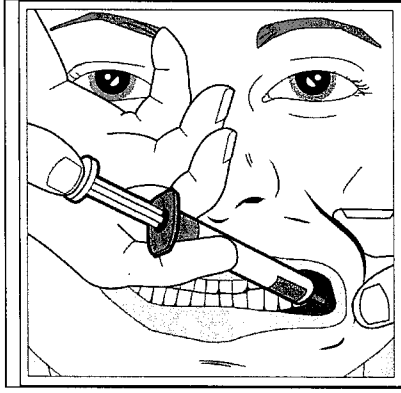
	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

Step 2



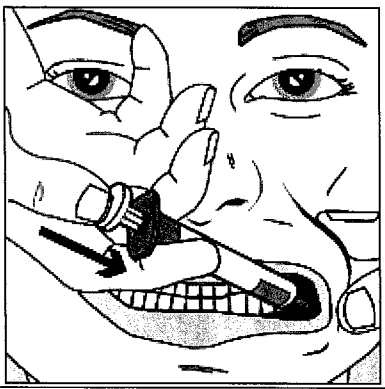
Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3



Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4



Slowly press the syringe plunger until the plunger stops.

The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity).

If prescribed by your doctor (for larger volumes and/or smaller patients), you can give approximately half the dose slowly into one side of the mouth, then into the other side of the child's mouth.

When to call an ambulance

ALWAYS follow the treatment advice provided by the patient's doctor or as explained by a healthcare professional. If in any doubt, call for immediate medical help if:

- The seizure does not stop within 10 minutes
- You're unable to empty the syringe or you spill some of the contents
- The child's breathing slows down or stops e.g. slow or shallow breathing or blue lips
- You observe signs of a heart attack which may include chest pain or pain that spreads to the neck and shoulders and down the left arm
- The child is sick (vomits) and the seizure does not stop within 10 minutes
- You give too much BUCCOLAM and there are signs of overdose which include:
    - Drowsiness, tiredness, fatigue
    - Confusion or feeling disorientated
    - Absence of knee reflex or a response to a pinch
    - Breathing difficulties (slow or shallow breathing)
    - Low blood pressure (giddiness and feeling faint)
    - Coma

Keep the syringe to show to the ambulance staff or doctor.

Do not give more than the amount of medicine prescribed by a doctor for the patient.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Plastic oral syringe 10 mg/2 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution
midazolam
For children aged 10 years to less than 18 years
For oromucosal use only

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

BN

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mg

6. OTHER

Single use only.
Remove the oral syringe cap before use.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

BUCCOLAM 2.5 mg oromucosal solution
For children aged 3 months to less than 1 year

BUCCOLAM 5 mg oromucosal solution
For children aged 1 year to less than 5 years

BUCCOLAM 7.5 mg oromucosal solution
For children aged 5 years to less than 10 years

BUCCOLAM 10 mg oromucosal solution
For children aged 10 years to less than 18 years

Midazolam

Read all of this leaflet carefully, before you start giving this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as those of the child for whom this medicine has been prescribed.
- If you see any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What BUCCOLAM is and what it is used for
2. What you need to know before you give BUCCOLAM
3. How to give BUCCOLAM
4. Possible side effects
5. How to store BUCCOLAM
6. Contents of the pack and other information

1. What BUCCOLAM is and what it is used for

BUCCOLAM contains a medicine called midazolam. Midazolam belongs to a group of medicines known as benzodiazepines. BUCCOLAM is used to stop a sudden, prolonged, convulsive, seizure in infants, toddlers, children and adolescents (from 3 months to less than 18 years of age).

In infants from 3 months to less than 6 months it should only be used in a hospital setting where monitoring is possible and resuscitation equipment is available.

This medicine must only be used by parents/carers where the child has been diagnosed to have epilepsy.

2. What you need to know before you give BUCCOLAM

Do not give BUCCOLAM if the patient has:
- An allergy to midazolam, benzodiazepines (such as diazepam) or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- A disease of the nerves and muscles causing muscle weakness (myasthenia gravis)
- Severe difficulty breathing at rest (BUCCOLAM can make breathing difficulties worse)
- An illness causing frequent interruption of breathing during sleep (sleep apnoea syndrome)
- Severe liver problems.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before giving BUCCOLAM if the patient has:
- A kidney, liver or heart condition
- A lung condition that causes difficulty breathing on a regular basis.

This medicine may cause people to forget what happened after they have been given it. Patients should be observed carefully after being given the medicine.

This medicine should be avoided in patients with a medical history of alcohol or drug abuse.

Life threatening incidents are more likely in patients with breathing difficulties or heart problems, especially when higher doses of BUCCOLAM are given.

Children younger than 3 months: BUCCOLAM should not be given to children younger than 3 months since there is not enough information in this age group.

If you are not sure if any of the above applies to the patient, talk to a doctor or pharmacist before giving this medicine.

Other medicines and BUCCOLAM
Tell your doctor or pharmacist if the patient is taking, or has recently taken, or might take any other medicines. If you have any doubt about whether any medicine the patient is taking may affect the use of BUCCOLAM, please speak to your doctor or pharmacist.

This is extremely important, as using more than one medicine at the same time can strengthen or weaken the effect of the medicines involved.

The effects of BUCCOLAM may be intensified by medicines such as:
- antiepileptics, (for treating epilepsy) e.g. phenytoin
- antibiotics, e.g. erythromycin, clarithromycin
- antifungals, e.g. ketoconazole, voriconazole, fluconazole, itraconazole, pozaconazole
- anti-ulcer medicines, e.g. cimetidine, ranitidine and omeprazole
- medicines used to treat blood pressure, e.g. diltiazem, verapamil
- some medicines used to treat HIV and AIDS, e.g. saquinavir, lopinavir/ritonavir combination
- narcotic analgesics (very strong pain killers), e.g. fentanyl
- medicines used to reduce fat in the blood, e.g. atorvastatin
- medicines used to treat nausea, e.g. nabilone
- hypnotics (sleep inducing medicines)
- sedative antidepressants (medicines used to treat depression that make you sleepy)
- sedatives (medicines that relax you)
- anaesthetics (for pain relief)
- antihistamines (to treat allergies).

The effects of BUCCOLAM may be reduced by medicines such as:
- rifampicin (used to treat tuberculosis)
- xanthines (used to treat asthma)
- St John's Wort (a herbal medicine). This should be avoided in patients taking BUCCOLAM.

BUCCOLAM may increase the effect of some muscle relaxants e.g. baclofen (causing increased drowsiness). This medicine may also stop some other medicines from working as well, e.g. levodopa (used to treat Parkinson's disease).

Talk to your doctor or pharmacist about medicines the patient should avoid whilst taking BUCCOLAM.

BUCCOLAM with food and drink
The patient must not drink alcohol while taking BUCCOLAM. Alcohol may increase the sedative effects of this medicine and make them very sleepy.

The patient must not drink grapefruit juice while taking BUCCOLAM. Grapefruit juice may increase the sedative effects of this medicine and make them very sleepy.

Pregnancy
If the patient who will be given this medicine is pregnant or breast-feeding, thinks she may be pregnant or is planning to have a baby, ask a doctor for advice before taking this medicine.

Giving high doses of BUCCOLAM during the last 3 months of pregnancy can cause abnormal heart beat in the unborn child. Babies born after this medicine is administered during childbirth can also have poor suckling, breathing difficulties and poor muscle tone at birth.

Breast-feeding
Tell the doctor if the patient is breast-feeding. Even though small amounts of BUCCOLAM may pass into breast milk, it may not be necessary to stop breast-feeding. The doctor will advise if the patient should breast-feed after being given this medicine.

Driving and using machines
BUCCOLAM may make the patient sleepy, forgetful or affect their concentration and co-ordination. This may affect their performance at skilled tasks such as driving, riding a bicycle, or using machines.

After receiving this medicine, the patient should not drive a vehicle, ride a bicycle or operate a machine until they have completely recovered. Please discuss with your doctor if you need further advice.

3. How to give BUCCOLAM

Always give this medicine exactly as a doctor has told you. Check with a doctor or pharmacist if you are not sure.

Dosage
Your doctor will prescribe the appropriate dose of BUCCOLAM your child needs, generally according to your child's age. The different doses each have a different colour, which is shown on the carton, the tube and the syringe containing the medicine.

Depending on age, your child will have received one of the following doses, in specifically colour labelled packaging:
3 months to less than 1 year: 2.5 mg - yellow labelled packaging
1 year to less than 5 years: 5 mg - blue labelled packaging
5 years to less than 10 years: 7.5 mg - purple labelled packaging
10 years to less than 18 years: 10 mg - orange labelled packaging
The dose is the full contents of one oral syringe. Do not give more than one dose.

Toddlers aged from 3 months to less than 6 months should only be treated in a hospital setting where monitoring is possible and resuscitation equipment is available.

Preparing to give this medicine
If the child is having a seizure, allow their body to move freely, do not try to restrain them. Only move them if they are in danger from, for example, deep water, fire or sharp objects.

Support your child's head with something soft, such as a cushion or your lap.

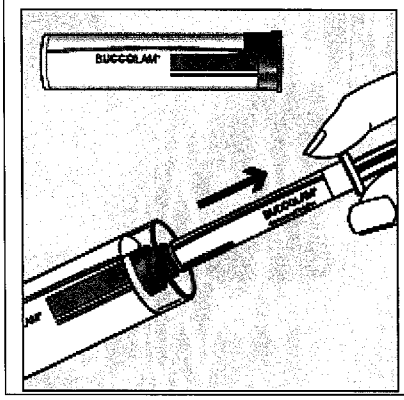
Check that the medicine is the correct dose for your child, according to their age.

How to give this medicine
Ask a doctor, pharmacist or nurse to show you how to take or administer this medicine. Always check with them if you are not sure.

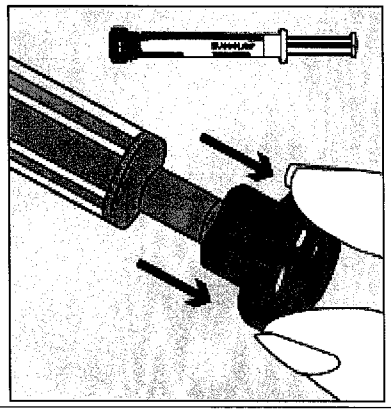
The information on how to give this medicine is also shown on the tube label.

Buccolam must not be injected. Do not attach a needle to the syringe

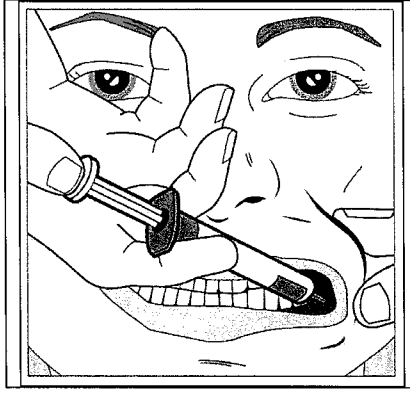
Step 1

	Hold the plastic tube, break the seal at one end and pull the cap off. Take the syringe out of the tube.

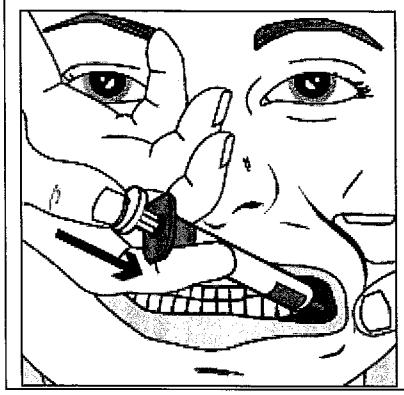
Step 2

	Pull the red cap off the tip of the syringe and dispose of it safely.

Step 3

	Using the finger and thumb gently pinch and pull back the child's cheek. Put the tip of the syringe into the back of the space between the inside of the cheek and the lower gum.

Step 4

	Slowly press the syringe plunger until the plunger stops. The full amount of solution should be inserted slowly into the space between the gum and the cheek (buccal cavity). If prescribed by your doctor (for larger volumes and/or smaller patients), you can give approximately half the dose slowly into one side of the mouth, then into the other side of the child's mouth.

When to call an ambulance
ALWAYS follow the treatment advice provided by the patient's doctor or as explained by a healthcare professional. If in any doubt, call for immediate medical help if:

- The seizure does not stop within 10 minutes
- You're unable to empty the syringe or you spill some of the contents
- The child's breathing slows down or stops e.g. slow or shallow breathing or blue lips
- You observe signs of a heart attack which may include chest pain or pain that spreads to the neck and shoulders and down the left arm
- The child is sick (vomits) and the seizure does not stop within 10 minutes
- You give too much BUCCOLAM and there are signs of overdose which include:
  - Drowsiness, tiredness, fatigue
  - Confusion or feeling disorientated
  - Absence of knee reflex or a response to a pinch
  - Breathing difficulties (slow or shallow breathing)
  - Low blood pressure (giddiness and feeling faint)
  - Coma

Keep the syringe to show to the ambulance staff or doctor.

Do not give more than the amount of medicine prescribed by a doctor for the patient.

If the child is sick (vomits)

- Do not give the patient another dose of BUCCOLAM.
- If the seizure does not stop within 10 minutes, call an ambulance.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask a doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Seek medical advice immediately or telephone for an ambulance if the patient experiences the following:

- Severe breathing difficulties e.g. slow or shallow breathing or blue lips. In very rare cases breathing might stop.
- Heart attack. Signs may include chest pain which may spread to the child's neck and shoulders and down their left arm.

Other side effects
If the patient gets any side effects, talk to their doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Feeling and being sick
- Sleepiness or losing consciousness

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- Rash, hives (lumpy rash), itchiness

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people):
- Agitation, restlessness, hostility, rage or aggression, excitement, confusion, euphoria (an excessive feeling of happiness or excitement), or hallucinations (seeing and possibly hearing things that are not really there)
- Muscle spasms and muscle tremors (shaking of your muscles that you cannot control)
- Reduced alertness
- Headache
- Dizziness
- Difficulty co-ordinating muscles
- Fits (convulsions)
- Temporary memory loss. How long this lasts depends on how much BUCCOLAM was given..
- Low blood pressure, slow heart rate, or redness of the face and neck (flushing)
- Laryngospasm (tightening of the vocal cords causing difficult and noisy breathing)
- Constipation
- Dry mouth
- Tiredness
- Hiccups

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store BUCCOLAM

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not give this medicine after the expiry date which is stated on the carton, tube and oral syringe labels after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not refrigerate or freeze.

Keep the oral syringe in the protective plastic tube.

Do not use this medicine if the packaging has been opened or damaged.

Disposal of oral syringes
Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What BUCCOLAM contains

- The active substance is midazolam
- Each 2.5 mg pre-filled oral syringe contains 2.5 mg midazolam (as hydrochloride) in 0.5 ml solution.
- Each 5 mg pre-filled oral syringe contains 5 mg midazolam (as hydrochloride) in 1 ml solution.
- Each 7.5 mg pre-filled oral syringe contains 7.5 mg midazolam (as hydrochloride) in 1.5 ml solution.
- Each 10 mg pre-filled oral syringe contains 10 mg midazolam (as hydrochloride) in 2 ml solution.

The other ingredients are sodium chloride, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment).

What BUCCOLAM looks like and contents of the pack

3 months to less than 1 year: 2.5 mg - yellow labelled packaging
1 year to less than 5 years: 5 mg - blue labelled packaging
5 years to less than 10 years: 7.5 mg - purple labelled packaging
10 years to less than 18 years: 10 mg - orange labelled packaging

BUCCOLAM oromucosal solution is a clear colourless liquid. It is supplied in an amber coloured pre-filled, single-use oral syringe. Each oral syringe is individually packed in a protective plastic tube. BUCCOLAM is available in cartons containing 4 pre-filled oral syringes/tubes (of the same dose).

Marketing Authorisation Holder

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brussels
Belgium
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Manufacturer

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

This leaflet was last revised in 01/2018.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

1. 医薬品名

BUCCOLAM 2.5 mg 口腔用液
BUCCOLAM 5 mg 口腔用液
BUCCOLAM 7.5 mg 口腔用液
BUCCOLAM 10 mg 口腔用液

2. 成分及び組成

BUCCOLAM 2.5 mg 口腔用液
経口用プレフィルドシリンジ1本（0.5 mL）中、ミダゾラム（塩酸塩として）2.5 mg 含有

BUCCOLAM 5 mg 口腔用液
経口用プレフィルドシリンジ1本（1 mL）中、ミダゾラム（塩酸塩として）5 mg 含有

BUCCOLAM 7.5 mg 口腔用液
経口用プレフィルドシリンジ1本（1.5 mL）中、ミダゾラム（塩酸塩として）7.5 mg 含有

BUCCOLAM 10 mg 口腔用液
経口用プレフィルドシリンジ1本（2 mL）中、ミダゾラム（塩酸塩として）10 mg 含有

全添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

口腔用液剤
無色澄明の液
pH 2.9～3.7

4. 臨床に関する詳細事項

4.1 効能・効果

持続性の急性けいれん発作を有する乳児、幼児、小児及び青年（3ヵ月以上 18 歳未満）に対する治療に用いる。

てんかんと診断された患者に対して、その患者の親又は介護者が本剤の投与を行うこと。

3～6ヵ月の乳児には、モニタリングが可能な医療機関で蘇生に必要な器具を準備したうえで投与すること。4.2 項を参照のこと。

4.2　用法・用量

用量

標準用量を以下に示す。

年齢範囲	用量	ラベルの色
生後 3～6 ヵ月 （医療機関で使用）	2.5 mg	黄色
生後 6 ヵ月超 1 歳未満	2.5 mg	黄色
1 歳以上 5 歳未満	5 mg	青色
5 歳以上 10 歳未満	7.5 mg	紫色
10 歳以上 18 歳未満	10 mg	オレンジ色

単回投与にてミダゾラムを使用すること。ミダゾラム投与後 10 分以内に発作が収束しない場合は救急処置による対応を要請すること。その際、患者に投与した用量情報を提供するため、投与後の空のシリンジを医療従事者に渡すこと。

最初の投与で効果が得られた後に発作が再発した場合は、事前に医師の指示がない限り、再投与又は反復投与を行わないこと（5.2 項参照）。

特殊集団

腎機能障害

本剤の用量は調節する必要はないが、慢性腎不全患者ではミダゾラムの排泄が遅延し作用が長引くことがあるため、慎重に投与すること（4.4 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者ではミダゾラムのクリアランスが低下し、終末相半減期が延長する。したがって、臨床効果がより強く現れ長引くことがあるため、肝機能障害患者にミダゾラムを投与した後は、臨床効果及びバイタルサインを注意深く観察することが推奨される（4.4 項参照）。

重度の肝機能障害患者への本剤の投与は禁忌である（4.3 項参照）。

小児集団

生後 0～3 ヵ月までの小児に対するミダゾラムの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

用法

本剤は頬粘膜投与にて使用する。本剤を投与する際は、全量を歯肉と頬の間の空間にゆっくりと注入する。薬液の誤嚥を防ぐため、喉頭・気管に注入しないこと。必要な場合（比較的大量の薬液を投与する場合や体格の小さい患者の場合）は、投与量の約半量を口腔内の片側にゆっくりと

投与してから、残りの半量を反対側にゆっくりと投与する。

本剤の投与方法に関する詳細は 6.6 項を参照のこと。

本剤の取扱い又は投与前の注意事項
針、静脈チューブ及びその他の注射用器具を経口用シリンジに取り付けないこと。

本剤は静脈内に投与しないこと。

窒息が生じるリスクを避けるため、使用前に経口用シリンジのキャップを外すこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分、ベンゾジアゼピン系薬剤又は 6.1 項に記載した添加物のいずれかに対する過敏症
重症筋無力症
重度の呼吸不全
睡眠時無呼吸症候群
重度の肝機能障害

4.4　特別な警告及び使用上の注意

呼吸不全
ミダゾラムにより呼吸が更に抑制されることがあるため、慢性呼吸不全患者には慎重に投与すること。

生後 3～6 ヵ月の小児患者
年少の小児では未変化体に対する代謝物の比率がより高いことから、生後 3～6 ヵ月の患者では活性代謝物濃度が高くなり、遅発性の呼吸抑制をきたす可能性を否定できない。したがって、生後 3～6 ヵ月の患者には、医療従事者の監督下でのみ投与すること。その際は、蘇生に必要な器具を準備したうえで、呼吸機能のモニタリングが可能かつ必要な場合は呼吸補助器具を利用できる環境でのみ投与すること。

ミダゾラムの排泄の変化
慢性腎不全、肝機能障害又は心機能障害を有する患者には慎重に投与すること。慢性腎不全又は肝機能障害を有する患者ではミダゾラムが蓄積する可能性があり、心機能障害患者ではミダゾラムのクリアランスが低下する可能性がある。

他のベンゾジアゼピン系薬剤との併用
衰弱患者ではベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経系（CNS）作用がより現れやすいため、投与量

の減量が必要となる場合がある。

アルコール又は薬物乱用の既往
アルコール又は薬物乱用の既往のある患者にはミダゾラムの使用を避けること。

健忘
ミダゾラムは前向性健忘を引き起こすことがある。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

ミダゾラムはCYP3A4で代謝される。CYP3A4阻害剤及び誘導剤は、それぞれミダゾラムの血漿中濃度を上昇及び低下させ、ミダゾラムの作用を増強及び減弱させる可能性があることから、用量調節が必要となる場合がある。CYP3A4酵素は上部消化管にも存在するため、CYP3A4阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用は、ミダゾラムを経口投与した場合には頬粘膜投与時又は注射投与時よりも顕著である。頬粘膜投与時には全身クリアランスのみに影響が生じる。ミダゾラムを頬粘膜に単回投与したとき、最大臨床効果に対するCYP3A4阻害の影響はわずかであるが、作用持続時間は延長する可能性がある。したがって、ミダゾラムとCYP3A4阻害剤の併用投与時は、単回投与後であっても、臨床効果及びバイタルサインを注意深く観察することが推奨される。

麻酔及び麻薬性鎮痛剤
フェンタニルはミダゾラムのクリアランスを低下させることがある。

抗てんかん剤
ミダゾラムとの併用投与により、過度の鎮静又は呼吸抑制若しくは心血管抑制が起こることがある。ミダゾラムはその他の肝代謝型薬剤（フェニトインなど）と相互に作用し、相乗作用が生じることがある。

カルシウム拮抗剤
ジルチアゼム及びベラパミルは、ミダゾラム及び他のベンゾジアゼピン系薬剤のクリアランスを低下させることが示されており、その作用を増強することがある。

潰瘍治療剤
シメチジン、ラニチジン及びオメプラゾールは、ミダゾラム及び他のベンゾジアゼピン系薬剤のクリアランスを低下させることが示されており、その作用を増強することがある。

キサンチン系薬剤
キサンチン系薬剤により、ミダゾラム及び他のベンゾジアゼピン系薬剤の代謝が促進される。

ドパミン作動薬

ミダゾラムはレボドパ阻害を引き起こすことがある。

筋弛緩剤

ミダゾラムは、バクロフェンなどの筋弛緩剤の作用を増強させることがあり、CNS 抑制作用が高まる。

Nabilone

ミダゾラムとの併用投与により、過度の鎮静又は呼吸抑制及び心血管抑制が生じることがある。

CYP3A4 を阻害する医薬品

ミダゾラムの頬粘膜投与後に生じる医薬品との相互作用は、ミダゾラムの経口投与時よりも静脈内投与時に生じる相互作用と類似していると考えられる。

食物

グレープフルーツジュースはミダゾラムのクリアランスを低下させ、その作用を増強する。

アゾール系抗真菌剤

ケトコナゾールの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は 5 倍に上昇し、終末相半減期は約 3 倍に延長した。

ボリコナゾールの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の曝露量は 3 倍に増加し、消失半減期は約 3 倍に延長した。

フルコナゾール及びイトラコナゾールはいずれもミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度を 2～3 倍に上昇させ、終末相半減期はイトラコナゾールにより 2.4 倍、フルコナゾールにより 1.5 倍に延長した。

ポサコナゾールの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は約 2 倍に上昇した。

マクロライド系抗生剤

エリスロマイシンの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は約 1.6～2 倍に上昇し、ミダゾラムの終末相半減期は 1.5～1.8 倍に延長した。

クラリスロマイシンの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は最大 2.5 倍に上昇し、終末相半減期は 1.5～2 倍に延長した。

HIV プロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼ阻害剤（例：サキナビル及び他の HIV プロテアーゼ阻害剤）との併用投与により、

ミダゾラムの濃度が大幅に上昇することがある。ロピナビル／リトナビル配合剤と併用投与したとき、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は 5.4 倍に上昇し、終末相半減期も同様に延長した。

カルシウム拮抗剤
ジルチアゼムの単回投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は約 25%上昇し、終末相半減期は 43%延長した。

各種医薬品
アトルバスタチンの投与により、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は対照群と比較して 1.4 倍に上昇した。

CYP3A4 を誘導する医薬品
リファンピシン
リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間投与すると、ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度は約 60%低下した。終末相半減期は約 50～60%短縮した。

植物製剤
セイヨウオトギリソウの投与により、ミダゾラムの血漿中濃度は約 20～40%低下し、終末相半減期は約 15～17%短縮した。CYP3A4 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。

薬力学的薬物相互作用（DDI）
ミダゾラムと他の鎮静／催眠剤又は CNS 抑制剤（アルコールを含む）の併用投与により、過度の鎮静及び呼吸抑制をきたす可能性がある。

例として、アヘン誘導体（鎮痛剤、鎮咳剤又は代替療法として使用）、抗精神病剤、他のベンゾジアゼピン系薬剤（抗不安剤又は催眠剤として使用）、バルビツール剤、プロポフォール、ケタミン、etomidate、鎮静性抗うつ剤、第一世代 H1 抗ヒスタミン剤、中枢性降圧剤などがあげられる。

アルコール（アルコール含有医薬品を含む）は、ミダゾラムの鎮静作用を著しく増強するおそれがある。ミダゾラム投与中の飲酒は絶対に避けること（4.4 項参照）。

ミダゾラムは吸入麻酔剤の最小肺胞濃度（MAC）を低下させる。

乳児では頬粘膜投与した薬液の一部が嚥下され消化管で吸収されると考えられるため、乳児では CYP3A4 阻害剤の作用が高まる可能性がある。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦へのミダゾラム投与に関するデータは得られていない又は限られている。生殖毒性に関する動物試験では催奇形作用は認められていないが、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様、ヒトに生じる胎児毒性で認められている。妊娠初期及び中期の曝露に関するデータは得られていない。

妊娠後期又は分娩時における高用量のミダゾラム投与により、母親又は胎児に副作用（分娩時に母親が液体・胃内容物を誤嚥するリスク、胎児の心拍異常、新生児の筋緊張低下、哺乳不良、低体温及び呼吸抑制）が生じることが報告されている。

妊娠中は、ミダゾラムの投与が明らかに必要な場合に使用する。妊娠後期にミダゾラムを投与する場合は新生児に対するリスクを考慮すること。

授乳婦

ヒト母乳中へのミダゾラムの移行は微量（0.6%）である。そのため、ミダゾラム単回投与後の授乳中止は必ずしも必要ではない。

受胎能

動物試験では受胎能の低下は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

ミダゾラムは運転及び機械操作能力に重大な影響を及ぼす。

鎮静、健忘、注意力障害及び筋機能低下により、自動車の運転、自転車及び機械操作の能力に有害な影響を及ぼすことがある。ミダゾラム投与後は、完全に回復するまで乗り物の運転及び機械操作を行わないよう患者に指導すること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

公表されている臨床試験では、けいれん発作を有する小児患者約 443 例にミダゾラムが頬粘膜投与された。呼吸抑制が最大 5%の発現率で認められているが、呼吸抑制は痙攣発作の合併症及びミダゾラムの使用に関連する合併症として知られている症状である。ミダゾラムの頬粘膜投与に起因する可能性があると判断されたのは、そう痒症 1 件であった。

副作用の一覧表

以下の表には、臨床試験で小児にミダゾラムを頬粘膜投与した際に認められた副作用を記載している。

副作用の発現頻度の分類は以下のとおりである。
高頻度：1/100 以上 1/10 未満
低頻度：1/1,000 以上 1/100 未満
極めてまれ：1/10,000 未満

発現頻度の各分類内に示した副作用は、重篤度の高いものから順に記載している。

器官別大分類	**発現頻度：副作用**
精神障害	極めてまれ： 攻撃性**、激越**、怒り**、錯乱状態**、多幸気分**、幻覚**、敵意**、運動障害**、身体的暴行**
神経系障害	高頻度： 鎮静、傾眠、意識レベルの低下 呼吸抑制 極めてまれ： 前向性健忘**、運動失調**、浮動性めまい**、頭痛**、痙攣発作**、逆説反応**
心臓障害	極めてまれ： 徐脈**、心停止**、低血圧**、血管拡張**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	極めてまれ： 無呼吸**、呼吸困難**、喉頭痙攣**、呼吸停止**
胃腸障害	高頻度： 悪心、嘔吐 極めてまれ： 便秘**、口内乾燥**
皮膚および皮下組織障害	低頻度： そう痒症、発疹、蕁麻疹
一般・全身障害および投与部位の状態	極めてまれ： 疲労**、しゃっくり**

**これらの副作用はミダゾラムを注入した小児及び／又は成人で報告されており、頬粘膜投与にも関連する可能性がある。*

副作用の説明
高齢者ではベンゾジアゼピンの使用により、転倒及び骨折のリスクが増大することが報告されている。

呼吸不全又は心機能障害を既に有している患者では、特に高用量を投与する場合、生命を脅かす事象が発現する可能性が高くなる（4.4 項参照）。

副作用と疑われる事象の報告
本剤承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要であり、この報告によって、本剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。副作用が疑われる場合、医療従事者は付録Ⅴに記載の国内報告システムを介して報告することが求められる。

4.9　過量投与

症状

患者が既に呼吸不全又は心不全の状態にある場合、又は他の CNS 抑制剤（アルコールを含む）と併用された場合には、ミダゾラムの過量投与により、生命を脅かす症状に至る可能性がある。

通常、ベンゾジアゼピン系薬剤が過量投与された場合には、傾眠状態から昏睡まで様々な程度の中枢神経系抑制作用が認められる。軽度の場合には、傾眠状態、精神錯乱、嗜眠などの症状がみられる。より重篤な場合は、運動失調、筋緊張低下、低血圧、呼吸抑制などの症状や、まれに昏睡が認められ、極めてまれに死に至ることもある。

処置

医薬品の過量投与の処置では、複数の薬剤が使用された可能性があることに留意すること。

ミダゾラムを過量内服した患者に対しては、意識があれば催吐し（1 時間以内）、意識がなければ気道を確保しつつ胃洗浄を行う。胃内容を排出しても効果が得られない場合は、活性炭を投与して吸収を抑制する。特に呼吸機能及び心血管機能に注意しながら集中治療を行うこと。

解毒剤としてフルマゼニルが有用な場合がある。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：精神安定剤、ベンゾジアゼピン誘導体

ATC コード：N05CD08

作用機序

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、水への溶解性は低い。イミダゾベンゾジアゼピン環 2 位の塩基性窒素により、ミダゾラムは酸と反応して塩酸塩を形成することで、頬粘膜投与に適した安定な溶液となる。

薬力学的作用

ミダゾラムは速やかに代謝分解されるため、その薬理作用は持続時間が短いことが特徴である。ミダゾラムには抗けいれん作用があることに加え、強力な鎮静及び睡眠導入作用、並びに抗不安及び筋弛緩作用も示す。

臨床的有効性及び安全性

ジアゼパム直腸内投与を対照とした 4 試験及びジアゼパム静脈内投与と比較した 1 試験によると、計 688 例の小児において、ミダゾラム頬粘膜投与群の小児の 65～78%で、認識できる発作の徴候が 10 分以内に収束した。さらに、これらのうち 2 試験の 56～70%の小児では、認識できる発作の

徴候が 10 分以内に収束し、投与後 1 時間以内の再発を認めなかった。公表されている臨床試験で報告された副作用の発現頻度及び重症度は、ミダゾラム頬粘膜投与群とジアゼパム直腸内投与を行った対照群とで同様であった。

欧州医薬品庁は、生後 3 ヵ月未満の小児患者に対する既存の治療法と比較して、著しい治療上のベネフィットが本剤から得られないことを理由として、生後 3 ヵ月未満の小児集団を対象とする本剤の試験結果の提出義務を免除している。

5.2 薬物動態学的特性

生後 3 ヵ月以上 18 歳未満の年少者に対する推奨用量について、母集団薬物動態解析に基づき算出した薬物動態パラメータを以下の表に示す。

用量	年齢	パラメータ	平均	標準偏差
2.5 mg	生後 3 ヵ月以上 1 歳未満	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	168	98
		C_{max} (ng/mL)	104	46
5 mg	1 歳以上 5 歳未満	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	242	116
		C_{max} (ng/mL)	148	62
7.5 mg	5 歳以上 10 歳未満	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	254	136
		C_{max} (ng/mL)	140	60
10 mg	10 歳以上 18 歳未満	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	189	96
		C_{max} (ng/mL)	87	44

吸収

ミダゾラムは頬粘膜投与後に速やかに吸収される。小児では 30 分以内に最高血漿中濃度に到達する。ミダゾラム頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは成人で約 75%である。重度のマラリア及び痙攣を有する小児では、ミダゾラム頬粘膜投与時のバイオアベイラビリティは 87%と推定されている。

分布

ミダゾラムは脂溶性が高く、広範に分布する。頬粘膜投与後の定常状態分布容積は 5.3 L/kg と推定される。

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約 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への移行は緩徐でわずかである。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示されている。少量のミダゾラムがヒト母乳中で検出されている。

生体内分解

ミダゾラムは生体内分解によってほぼ完全に消失する。肝抽出率は 30～60%と推定されている。ミダゾラムは CYP3A4 アイソザイムによって水酸化される。尿及び血漿中に認められる主要代謝物はα-ヒドロキシミダゾラムである。小児に頬粘膜投与を行った後のα-ヒドロキシミダゾラムと

ミダゾラムの濃度曲線下面積比は 0.46 である。

母集団薬物動態解析では、年少の小児患者では年長の小児患者より代謝物濃度が高いことが示されているため、小児では成人より代謝物濃度の重要性が高いと考えられる。

排泄

小児にミダゾラムの頬粘膜投与を行った後の血漿クリアランスは 30 mL/kg/min である。初期相及び終末相の消失半減期はそれぞれ 27 分及び 204 分である。ミダゾラムは主に腎臓から排泄され（注射投与量の 60～80%）、グルクロン酸抱合 α-ヒドロキシミダゾラムとして回収される。尿中未変化体回収率は投与量の 1%未満である。

特殊集団における薬物動態

肥満

平均半減期は、肥満患者の方が肥満ではない患者よりも長い（5.9 時間に対して 2.3 時間）。これは、総体重で補正した分布容積が約 50%大きくなることによる。肥満患者と肥満ではない患者でクリアランスに有意差はない。

肝機能障害

肝硬変患者では健康被験者と比較して消失半減期が延長し、クリアランスが低下することがある（4.4 項参照）。

腎機能障害

慢性腎不全患者の消失半減期は健康被験者と同程度である。

重症患者では、ミダゾラムの消失半減期は最長 6 倍に延長する。

心不全

うっ血性心不全患者では健康被験者と比較して消失半減期が延長する（4.4 項参照）。

同じ発作エピソードに対する 2 回目の投与後の曝露量

曝露量データのシミュレーションによると、1 回目の投与後 10 分、30 分及び 60 分後に 2 回目の投与を行った場合、総 AUC は約 2 倍になる。2 回目の投与を 10 分後に行った場合、平均 C_{max} は大幅に増加し、1.7～1.9 倍となる。30 分後及び 60 分後に行った場合は、既にミダゾラムがかなり消失しているため、平均 C_{max} の増加はそれほど顕著ではなく、それぞれ 1.3～1.6 倍及び 1.2～1.5 倍となる（4.2 項参照）。

5.3 前臨床安全性データ

ラット受胎能試験では、臨床用量の 10 倍量まで投与した動物の受胎能に有害な影響は認められな

かった。

処方する医師に提供すべき重要な前臨床データは、既に他項で記載している情報のほかにはない。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
注射用水
塩酸（pH 調整用及びミダゾラムから塩酸塩への変換のため）
水酸化ナトリウム（pH 調整用）

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

BUCCOLAM 2.5 mg 口腔用液
18 ヵ月
BUCCOLAM 5 mg, 7.5 mg, 10 mg 口腔用液
24 ヵ月

6.4 保存上の注意

保護用プラスチックチューブに入れたまま保存すること。
冷蔵・凍結保存はしないこと。

6.5 容器の性状と内容物

プランジャー（ポリプロピレン製）及びエンドキャップ（高密度ポリエチレン製）付きの琥珀色で無針の経口用プレフィルドシリンジ（ポリプロピレン製）がキャップ付き保護用プラスチックチューブに包装されている。

含量	液量	シリンジ容量	年齢範囲	ラベルの色
2.5 mg	0.5 mL	1 mL	生後 3 ヵ月以上 1 歳未満	黄色
5 mg	1 mL	3 mL	1 歳以上 5 歳未満	青色
7.5 mg	1.5 mL	3 mL	5 歳以上 10 歳未満	紫色
10 mg	2 mL	3 mL	10 歳以上 18 歳未満	オレンジ色

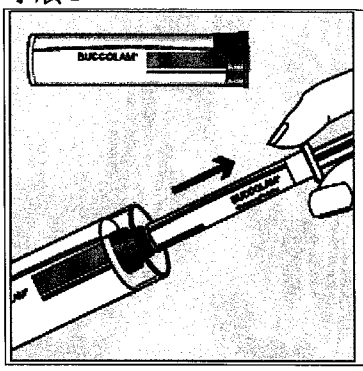
本剤はプレフィルドシリンジ 4 本入りカートンで提供される。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

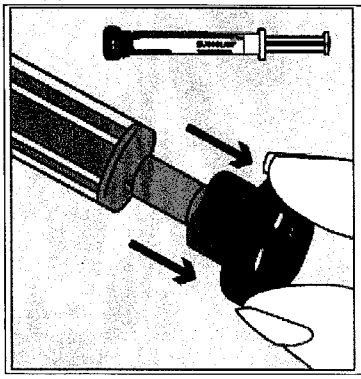
本剤の投与

本剤は静脈内に投与しないこと。

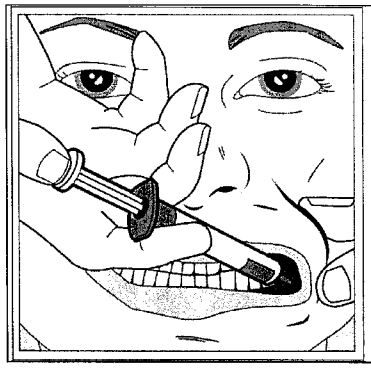
手順 1

	プラスチックチューブを把持し、一端のシールを剥がしてキャップを取る。シリンジをチューブから取り出す。

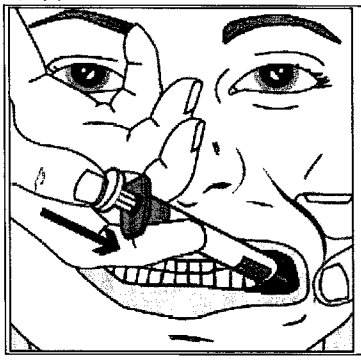
手順 2

	シリンジ先端の赤色キャップを取り外す。取り外したキャップは安全な方法で廃棄する。

手順 3

	指で軽く患者の頬をつまんで引っ張り、シリンジ先端を頬の内側と下顎歯肉の間の空間の奥に挿入する。

手順 4

	プランジャが止まる位置までシリンジ内筒をゆっくりと押す。 歯肉と頬の間の空間（口腔前庭）に全量の薬液をゆっくりと注入する。 必要な場合（比較的大量の薬液を投与する場合や体格の小さい患者の場合）は、投与量の約半量を口腔内の片側にゆっくりと投与してから、残りの半量を反対側にゆっくりと投与する。

未使用の製品又は廃棄物は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Shire Services BVBA

rue Montoyer 47

1000 Brussels

Belgium

8. 市販承認番号

BUCCOLAM 2.5 mg 口腔用液

EU/1/11/709/001

BUCCOLAM 5 mg 口腔用液

EU/1/11/709/002

BUCCOLAM 7.5 mg 口腔用液

EU/1/11/709/003

BUCCOLAM 10 mg 口腔用液

EU/1/11/709/004

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2011 年 9 月 5 日

最新更新日：2016 年 5 月 26 日

10. 本文改訂日

2019 年 10 月

本剤の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトから入手できる。

http://www.ema.europa.eu

Company Core Data Sheet (CCDS)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ミダゾラム口腔用液、ミダゾラム注射液、ロラゼパム注射液、ジアゼパム注射液） 2

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、ミダゾラム注射液、ロラゼパム注射液、ジアゼパム注射液を選定し、これら製品の添付文書を添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ミダゾラム口腔用液、ミダゾラム注射液、ロラゼパム注射液、ジアゼパム注射液）

販売名	ブコラム口腔用液 2.5 mg ブコラム口腔用液 5 mg ブコラム口腔用液 7.5 mg ブコラム口腔用液 10 mg	ミダフレッサ静注 0.1%	ロラピタ静注 2 mg	セルシン注射液 5 mg セルシン注射液 10 mg
一般名	ミダゾラム	ミダゾラム	ロラゼパム	ジアゼパム
会社名	武田薬品工業株式会社	アルフレッサ　ファーマ株式会社	ファイザー株式会社	武田テバ薬品株式会社
効能又は効果	てんかん重積状態	てんかん重積状態	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・抑うつの軽減 ● 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
添付文書 改訂年月	－	2019 年 9 月	2019 年 10 月	2019 年 8 月

＊＊2019年9月改訂(第5版)
＊2017年3月改訂

最新の添付文書を参照すること

048181−4

日本標準商品分類番号
871139

抗けいれん剤

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%

承認番号	22600AMX01306000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月

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

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：外箱等に表示

【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)急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
(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、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する製剤)、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(10mL)中ミダゾラム10mg
添加物	等張化剤、pH調節剤
性　状	無色澄明の液
浸透圧比	約1.0 (生理食塩液に対する比)
pH	3.5～4.5

【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0.15mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/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0.6mg/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0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は0.4mg/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。(「1.慎重投与」の項、「5.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0.05～0.1mg/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)
＊＊(11)睡眠時無呼吸症候群の患者[呼吸症状が悪化するおそれがある。]
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) ネルフィナビル (ビラセプト) アタザナビル (レイアタッツ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) ダルナビルを含有する製剤 (プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス) エファビレンツ (ストックリン) コビシスタットを含有する製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス)	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。

[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)	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	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(鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用)を増強する可能性がある。
	主に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 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 エンザルタミド ダブラフェニブ ミトタン アメナメビル ロルラチニブ等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

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[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(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、急性腎障害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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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、傾眠
消化器	――	悪心、嘔吐、嘔気

	1％以上	頻度不明[注1]
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、瘙痒感
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。

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：0.145～0.600mg/kg)したとき、投与30分後の血漿中ミダゾラム濃度は21.6～987.5ng/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：0.150～0.300mg/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：0.100～0.400mg/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7.05～33.5mL/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(0.78～2.4vs1.7～2.6時間)、CLは健康成人と同様又は高値(4.69～19.74vs6.4～11.0mL/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(1.17～1.84mL/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0.1～0.3mg/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0.1～0.3mg/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4.4～6.28mL/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：5.6vs2.1時間、女性：4.0vs2.6時間)し、分布容積(Vd)に差はなく(男性：1.6vs1.3L/kg、女性：2.1vs2.0L/kg)、CLは減少(男性：4.4vs7.8mL/分/kg、女性：7.5vs9.4mL/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3.75mgを単回静脈内投与したとき、$t_{1/2}$は健常成人(6例)と比べて延長(4.5vs2.9時間)し、CLは減少(376vs551mL/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0.2mg/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(6.4vs10.1mL/分/kg)及びVd(0.53vs0.70L/kg)は減少したが、$t_{1/2}$(2.83vs2.75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0.075mg/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(3.9vs1.6時間)、CLは減少(5.4vs10.4mL/分/kg)し、Vdは増加(106.19vs80.7L)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0.2mg/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(15.8vs10.1mL/分/kg)及びVd(1.02vs0.70L/kg)は増加したが、$t_{1/2}$(2.84vs2.75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[8]。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]。

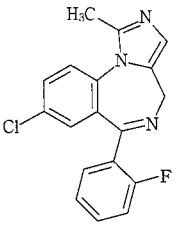
3. 代謝、排泄
(1)ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験において、1'-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成され、いずれの水酸化反応にもCYP3A4が関与することが確認された(外国人データ)[15]。
(2)健康成人男子(3～6例)にミダゾラム0.1～0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに投与量の66.1～87.8%が1'-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された[4]。

【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0.1～0.15mg/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0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1～0.3mg/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0.1～0.4mg/kg/時(0.1mg/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0.05～0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/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[1]。

【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、クロル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-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine
構造式：



分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$
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】
10バイアル

【主要文献】

1) アルフレッサ ファーマ㈱：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, 35, 37(1998)
3) Burtin, P. et al. : Clin Pharmacol Ther, 56, 615(1994)
4) 花岡一雄他：臨床薬理, 14, 573(1983)
5) Heizmann, P. et al. : Br J Clin Pharmacol, 16, 43S(1983)
6) Clausen, TG. et al. : Br J Clin Pharmacol, 25, 457(1988)
7) Pecking, M. et al. : Br J Clin Pharmacol, 54, 357(2002)
8) Greenblatt, DJ. et al. : Anesthesiology, 61, 27(1984)
9) Patel, IH. et al. : Br J Clin Pharmacol, 29, 565(1990)
10) 澄川耕二他：臨床麻酔, 15, 167(1991)
11) MacGilchrist, AJ. et al. : Gut, 27, 190(1986)
12) Wilson, CM. et al. : Anaesthesia, 42, 1057(1987)
13) Wilson, CM. et al. : Ir J Med Sci, 155, 322(1986)
14) Koitabashi, T. et al. : J Anesth, 11, 242(1997)
15) Kronbach, T. et al. : Mol Pharmacol, 36, 89(1989)
16) Shih, T. et al. : J Biomed Sci, 6, 86(1999)
17) Fauvelle, F. et al. : J Proteome Res, 11, 3782(2012)
18) Kofke, WA. et al. : Anesth Analg, 77, 330(1993)
19) Pieri, L. et al. : Arzneimittelforschung, 31, 2180(1981)
20) Yu, OF. et al. : Brain Res, 451, 376(1988)
21) Skerritt, JH. et al. : Eur J Pharmacol, 89, 193(1983)

**【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　製品情報部
〒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

alfresa
製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標

最新の添付文書を参照すること

※2019年10月改訂（第2版）
2018年9月作成

日本標準商品分類番号
871139

抗けいれん剤

向精神薬、処方箋医薬品注）

ロラピタ®静注2mg

LORA-PITA® Intravenous Injection 2mg

ロラゼパム注射液

貯　法：2～8℃で保存、遮光保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00814
薬価収載	2018年11月
販売開始	2019年2月
国際誕生	1970年10月

【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.急性閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
3.重症筋無力症のある患者［筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。］
4.ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者［副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。］

【組成・性状】

1.組成

1バイアル1.0 mL中：

販売名 / 成分	ロラピタ静注2mg	
有効成分	日局　ロラゼパム	2.0 mg
添加物	ベンジルアルコール	20.8 mg
	マクロゴール400	0.18 mL
	プロピレングリコール	適量

注：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。［「適用上の注意」の項参照］

2.性状

本剤は無色澄明の液である。

【効能・効果】

てんかん重積状態

【用法・用量】

通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。

通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大4 mg）を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1.本剤は同量の注射用水、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。［「適用上の注意」の項参照］
2.本剤は注意しながら緩徐に投与すること。［呼吸抑制があらわれることがある。］
3.本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

【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)心障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
(3)肝機能障害患者［代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。］
(4)腎機能障害患者［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。］
(5)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。］
(6)衰弱患者［作用が強くあらわれるおそれがある。］
(7)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(8)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦［「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)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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。
(2)無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置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)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。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。

3.相互作用

本剤は、主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7及び2B15によるグルクロン酸抱合によって代謝される。［「薬物動態」の項参照］

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等 モノアミン酸化酵素阻害剤 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を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ある。
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を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起こることがある。	(1)相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 (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ある。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することがある。
プレガバリン	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による。
クロザピン	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロベネシド	ロラゼパムの消失半減期が延長することがあるので、プロベネシドと併用する際は適宜減量すること。	プロベネシドのグルクロン酸抱合阻害による。
バルプロ酸	ロラゼパムの消失半減期が延長することがある。	バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害による。
リファンピシン	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	リファンピシン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
経口避妊ステロイド	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	経口避妊ステロイドのUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導作用によると考えられる。

4.副作用

国内の成人及び小児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26例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は4例（15.4%）で、発現した副作用は傾眠2例（7.7%）、運動失調1例（3.8%）、平衡障害1例（3.8%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1) **呼吸抑制、無呼吸**（**頻度不明**）：呼吸抑制、無呼吸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。

2) **心停止**（**頻度不明**）：心停止が報告されているので、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) **昏睡**（**頻度不明**）：昏睡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) **激越、錯乱、攻撃性**（**頻度不明**）：激越、錯乱、攻撃性等の精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	1%以上	頻度不明[注2]
血液及びリンパ系障害		血小板減少症
免疫系障害[注1]		過敏症反応、血管浮腫
代謝及び栄養障害		低ナトリウム血症、食欲不振、口渇
精神障害		うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り）、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下
心臓障害		動悸
血管障害		低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		閉塞性肺疾患増悪
胃腸障害		悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け
肝胆道系障害		肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感[注1]、発疹[注1]
生殖系及び乳房障害		リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下
全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症、低体温、浮腫[注1]、倦怠感、脱力感、注射部位反応
臨床検査		ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP増加、血圧低下

注1：投与を中止すること。
注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明（他剤形で認められたものを含む）

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。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど、安全性は確立していない。]

(1)産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている[1]。また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、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)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。また、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。

(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)妊娠動物（マウス及びラット）にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある[2~4]。

(5)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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている[5]。また、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99~234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8.過量投与

(1)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。

(2)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)本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2)**調製方法**：

本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1 mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること 。

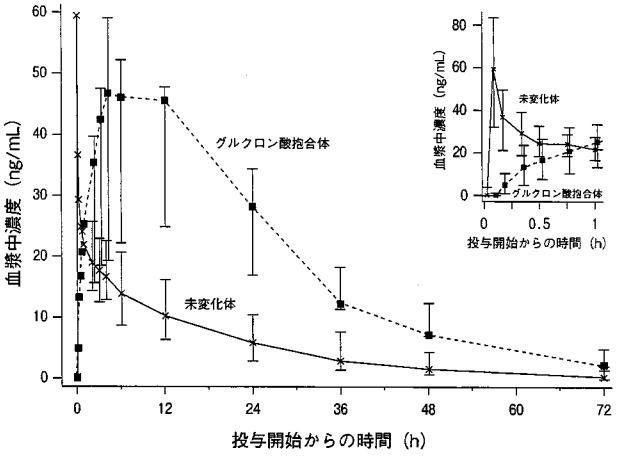
10.その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（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。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

健康成人男性被験者6例（平均体重：74.1 kg）に本剤2 mgを約1分間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移（中央値、エラーバーは最大値と最小値）及び薬物動態パラメータを以下に示す[6]。



UGT2B15遺伝子型	AUC0-∞ (ng・h/mL)	t1/2 (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	CLr (mL/min)
*1/*1（3例）	327.3±83.0	12.83±2.02	106.4±27.7	115.0±13.2	0.263±0.111
*1/*2（1例）	406.0	11.00	82.1	77.9	0.341
*2/*2（2例）[a]	622.5	18.95	55.6	90.4	0.199
全体（6例）	438.8±171.6	14.57±3.75	85.4±31.2	100.6±20.1	0.255±0.088

a. 中央値　　平均値±標準偏差

2.分布（外国人データ）

ロラゼパムの血漿蛋白結合率は約87%である[7]。

3.代謝・排泄

本剤の主代謝経路は肝臓中のUGT2B7及びUGT2B15によるグルクロン酸抱合である。健康男性被験者6例に本剤2mgを約1分間かけて単回静脈内投与したとき、投与72時間後までに投与量の0.3%が未変化体として、60.9%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された[6]。グルクロン酸抱合されたロラゼパムの大部分は尿中に排泄されるが、一部は胆汁中に排泄され腸肝循環を受けることが報告されている[8]。

4.特殊集団における薬物動態

(1)腎機能障害者（外国人データ）

腎機能正常被験者6例、腎機能障害患者6例〔クレアチニンクリアランス（平均値±標準偏差）：22±4mL/min〕、維持透析患者4例にそれぞれ本剤1.5mgを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

	未変化体			グルクロン酸抱合体	
	t1/2 (h)	CL (mL/min)	Vss (L)	t1/2 (h)	CLm (mL/min)
腎機能正常被験者（6例）	16［2］	71［11］	90［10］	16［2］	31［5］
腎機能障害患者　（6例）	20［4］	85［15］	101［10］	25［4］	7［1］
維持透析患者　（4例）	28［7］	82［20］	143［5］	36［3］	3.1［0.2］

平均値［標準誤差］

維持透析患者において、透析の1時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6時間の透析により投与量の約8%が未変化体として、投与量の約40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収された[9]。

(2)肝機能障害者（外国人データ）

アルコール性肝硬変患者13例、B型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陽性の急性ウイルス性肝炎患者9例と健康被験者11例（対照群）に本剤2mgを静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[10]。

	未変化体（総濃度）			未変化体（遊離形濃度）		
	t1/2 (h)	CL (mL/min/kg)	Vd (L/kg)	fu (%)	CLf (mL/min/kg)	Vdf (L/kg)
健康被験者（11例）	22.1±5.4	0.75±0.23	1.28±0.34	6.8±1.8	11.7±4.8	19.9±6.7
肝硬変患者（13例）	31.9±9.6	0.81±0.48	2.01±0.82	11.4±2.5	10.6±6.7	25.3±8.8
急性肝炎患者（9例）	25.0±6.4	0.74±0.34	1.52±0.61	9.0±1.9	9.4±4.1	18.1±9.7

平均値±標準偏差

(3)小児

健康成人被験者[6]及びてんかん重積患者[11]から得られた血漿中濃度データを対象とした本剤の母集団薬物動態解析結果に基づく薬物動態パラメータのベイズ推定値と、それに基づく本剤単回投与後の推定曝露量（C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$）を以下に示す。

年齢	CL (mL/min/kg)	V1 (L/kg)	Vss (L/kg)	t1/2 (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-∞ (ng・h/mL)
3ヵ月以上1歳未満（1例）[a]	1.76	0.55	2.28	14.99	99	520
1歳以上7歳未満（8例）[a]	1.50 ±0.09	0.67 ±0.04	1.74 ±0.12	13.34 ±0.75	77 ±4	571 ±51
7歳以上16歳未満（7例）[a]	1.30 ±0.21	0.94 ±0.22	1.49 ±0.12	13.46 ±1.74	59 ±11	705 ±172
16歳以上（16例）[b]	1.11 ±0.10	1.24 ±0.17	1.49 ±0.08	15.64 ±1.94	67 ±44	1123 ±388

a. 投与量：0.05mg/kg　b. 投与量：4mg　　平均値±標準偏差

(4)高齢者及び性差（外国人データ）

19～38歳の健康被験者（非高齢群）15例及び60～84歳の健康高齢被験者（高齢群）15例にロラゼパム1.5～3.0mgを5分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス（CL_f）及び遊離形濃度の分布容積（V_{df}）の平均値は、それぞれ28%及び18%小さかった。性別による薬物動態の違いは認められなかった[12]。

	体重 (kg)	未変化体（総濃度）		未変化体（遊離形濃度）		
		CL (mL/min/kg)	Vd (L/kg)	fu (%)	CLf (mL/min/kg)	Vdf (L/kg)
非高齢群 男性（6例）	76.0 (69.5-86.4)	1.0 (0.52-1.56)	1.07 (0.91-1.13)	10.5 (9.5-10.8)	9.63 (4.82-16.40)	10.25 (8.61-11.88)
非高齢群 女性（9例）	57.1 (48.6-70.0)	0.98 (0.71-1.52)	1.14 (0.93-1.30)	10.9 (9.1-12.6)	9.08 (6.01-14.04)	10.52 (7.79-11.73)
高齢群 男性（9例）	82.0 (65.5-90.9)	0.80 (0.49-1.30)	1.02 (0.83-1.21)	11.6 (10.4-12.8)	6.95 (3.83-11.38)	8.81 (7.13-11.16)
高齢群 女性（6例）	59.9 (45.5-72.7)	0.72 (0.58-0.89)	0.95 (0.89-1.0)	11.3 (10.5-12.0)	6.42 (5.01-7.75)	8.44 (8.19-8.84)

平均値（範囲）

5.薬物相互作用（外国人データ）

(1)バルプロ酸

健康成人24例を対象に、バルプロ酸600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し（注入時間：2分間）、ロラゼパム単独投与と薬物動態を比較した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて約20%低下した[15]。

(2)リファンピシン

健康成人24例を対象に、リファンピシン600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し（注入時間：2分間）、ロラゼパム単独投与と薬物動態を検討した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLは単独投与時の約2.4倍となった[13]。

(3)プロベネシド

25～47歳の健康成人男女9例に本剤2mgの単回静脈内投与後、あるいは本剤投与の12時間前から6時間毎にプロベネシド500mgを継続経口投与し、本剤2mgを併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討した結果、プロベネシド併用下において、ロラゼパムのCLの約45%低下とそれに伴う$t_{1/2}$の延長（131%）がみられた[14]。

(4)経口避妊ステロイド

経口避妊ステロイド（酢酸ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール50μg）を6ヵ月以上服薬中の健康女性7例に本剤2mgを単回静脈内投与したとき、経口避妊ステロイドを服用していない健康女性8例と比べて、ロラゼパムの$t_{1/2}$が57%短縮し、CLは3.7倍となった[15]。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）

生後4ヵ月～49歳のてんかん重積状態の患者に、本剤（小児には0.05mg/kg、成人には4mg）を静脈内投与（必要な場合、10分後以降に2回目の投与）したとき、初回投与で25例中12例（48.0%）で発作が消失した。初回投与に続いて追加投与したときも含めると、25例中16例（64.0%）で発作が消失した[11]。

【薬効薬理】

1.抗てんかん作用

マウス、ラット及びモルモットのてんかん重積モデルにおいて、筋肉内又は腹腔内投与により脳波及び全般性強直間代発作を指標としたてんかん重積状態が改善した[16～19]。

2.作用機序

ロラゼパムは脳内に広く存在するγ-アミノ酪酸（GABA）/ベンゾジアゼピン受容体複合体と相互作用し、抑制性神経伝達物質であるGABAの同受容体複合体への親和性を亢進し、その作用を増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

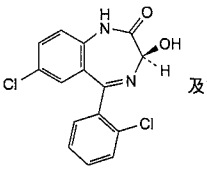
一般名：ロラゼパム（Lorazepam）

化学名：(3*RS*)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

分子量：321.16

構造式：



及び鏡像異性体

性　状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって徐々に着色する。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

ロラピタ静注2mg：2バイアル

【主要文献】

1) McBride RJ, et al. Br J Anaesth. 1979；51(10)：971-978. [L20180723013]
2) 江崎 孝三郎ほか. 実中研・前臨床. 1974；1：25-34. [L70010001705]
3) Jurand A. et al. Pharmacol & Toxicol. 1994；74：228-235. [L70010001701]
4) Pasbakhsh P. et al. Acta Medica Iranica. 2003；41：29-32. [L20180911005]
5) Summerfield RJ, Nielsen MS. Br J Anaesth. 1985；57(10)：1042-1043. [L70030009673]
6) 社内資料：国内臨床試験(B3541001) [L20180808008]
7) Chin PK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011；72(6)：985-989. [L20180723005]
8) Herman RJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1989；46(1)：18-25. [L20180723007]
9) Morrison G, et al. Clin Pharmacol Ther. 1984；35(5)：646-652. [L70030010561]
10) Kraus JW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1978；24(4)：411-419. [L20180723011]
11) 社内資料：国内臨床試験(B3541002) [L20180808004]
12) Divoll M, Grennbkatt DJ. J Pharm Pharmacol. 1982；34(2)：122-123. [L20180723010]
13) Chung JY, et al. Clin Pharmcol Ther. 2008；83(4)：595-600. [L20180723006]
14) Abernethy DR, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1985；234(2)：345-349. [L20150724116]
15) Patwardhan RV, et al. Hepatology. 1983；3(2)：248-253. [L20180723014]
16) Diviney M, et al. Epilepsy Behav. 2015；51：191-198. [L20180904007]
17) Walton NY and Treiman DM. Neurology. 1990；40(6)：990-994. [L20180904008]
18) Shih T, et al. J Biomed Sci. 1999；6(2)：86-96. [L20180904009]
19) McDonough JH Jr, et al. Arch Toxicol. 1999；73(8-9)：473-478. [L20180904010]

【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ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
004
PAA122837

最新の添付文書を参照すること

**2019年8月改訂(第13版)
*2017年3月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

マイナートランキライザー

向精神薬　処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　871124

セルシン®注射液5mg
セルシン®注射液10mg

CERCINE® INJECTION 5mg. & 10mg.

ジアゼパム注射液

	承認番号	薬価収載	販売開始
5mg	21300AMZ00651	2001年9月	1971年2月
10mg	21300AMZ00652	2001年9月	1969年10月
		再評価結果	1997年6月

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)
**(1)急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
(2)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(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

	セルシン注射液5mg	セルシン注射液10mg
容量	1管1mL	1管2mL
1管中の有効成分	ジアゼパム5mg	ジアゼパム10mg
性状	淡黄色～黄色澄明なわずかに粘性のある注射液	
pH	6.0～7.0	
浸透圧比	約30(生理食塩液に対する比)	

添加物：本剤1管中にベンジルアルコール(5mg：0.015mL、10mg：0.03mL)、プロピレングリコール(5mg：0.4mL、10mg：0.8mL)、無水エタノール(5mg：0.1mL、10mg：0.2mL)、安息香酸(5mg：42.8mg、10mg：85.6mg)、水酸化ナトリウム(5mg：13.05mg、10mg：26.1mg)、pH調整剤を含有

【効能・効果】

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・抑うつの軽減
- 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

【用法・用量】

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10mg)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分間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。

【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)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(「高齢者への投与」の項参照)
(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)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。
*(2)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること(「重大な副作用」の項参照)。

3. 相互作用
(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
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。

(2)**併用注意**(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体　等 **モノアミン酸化酵素阻害剤**	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。
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。
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	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。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

4. 副作用

承認時までの調査では1,221例中315例(25.8%)に、製造販売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)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、用量及び使用期間に注意し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、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。

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)**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。

(2)**その他の副作用**

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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
2)**肝臓**[注2]			**黄疸**
3)**血液**[注2]			**顆粒球減少、白血球減少**
4)**循環器**		血圧低下	頻脈、徐脈
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

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。]

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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 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。

9. 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は、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。

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(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。

【薬効薬理】

1. 馴化、鎮静作用

大脳辺縁系に特異的に作用し[1,2]、正常な意識・行動に影響をおよぼすことなく、馴化、鎮静作用をあらわす。

- 粗暴猿、闘争マウスに対する馴化作用[2]
- ラット[3]、ウサギ[4]における条件刺激に対する回避行動の抑制作用
- 中隔野損傷ラットの興奮に対する鎮静作用[3]

2. 筋弛緩作用

主として脊髄反射を抑制することにより[5]筋の過緊張を緩解する。

- マウス傾斜板法、除脳硬直ネコ[3]

3. 抗痙攣作用

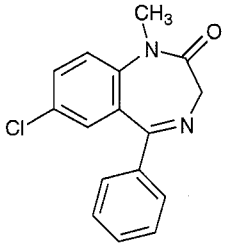
ストリキニーネ痙攣、メトラゾール痙攣、電気ショック痙攣に対して抗痙攣作用を示す(マウス)。[3]

4. 子宮筋弛緩作用

子宮筋に作用して、子宮筋の異常緊張を除去する(マウス摘出子宮、ヒト子宮)。[6]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ジアゼパム(Diazepam)〔JAN〕

化学名：7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1, 3-dihydro-2*H*-1, 4-benzodiazepin-2-one

分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O$

分子量：284.74

融　点：130～134℃

性　状：ジアゼパムは白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。アセトンに溶けやすく、無水酢酸又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

【注意】 本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク(白)の反対方向に折り取ること。

【包　装】

5 mg・1 mL：10管

10mg・2 mL：10管

【主要文献】

1) Arrigo, A. et al.：Arch. Intern. Pharmacodyn., **154**：364, 1965.

2) Brockmann, A. W.：Arch. Pharm., **299**：229, 1966.

3) Randall, L. O. et al.：Curr. Ther. Res. Clin. Exp., **3**：405, 1961.

4) 宇根岡啓基：脳と神経, **21**：129, 1969.

5) Ngai, S. H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Therap., **153**：344, 1966.

6) 井上正二 他：診療と新薬, **2**：979, 1965.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL　0120-923-093

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K　　D5　9F002K

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能・効果（案） 9
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 9
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 12
1.8.3.1 用法・用量（案） 12
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 14
1.8.4.1 警告 14
1.8.4.2 禁忌 14
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 15
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 15
1.8.4.5 重要な基本的注意 17
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 18
1.8.4.7 相互作用 22
1.8.4.8 副作用 25
1.8.4.9 過量投与 25
1.8.4.10 適用上の注意 26
1.8.4.11 参考文献 27

最新の添付文書を参照すること

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871139

貯法：室温保存

有効期間：18ヵ月（2.5mg）、
24ヵ月（5mg，7.5mg，10mg）

抗けいれん剤

ミダゾラム口腔用液

ブコラム口腔用液2.5mg
ブコラム口腔用液5mg
ブコラム口腔用液7.5mg
ブコラム口腔用液10mg

BUCCOLAM oromucosal solution

	ブコラム口腔用液2.5mg	ブコラム口腔用液5mg	ブコラム口腔用液7.5mg	ブコラム口腔用液10mg
承認番号				
販売開始				

向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
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

1. 警告

1.1 本剤を交付する際には、本剤交付前に保護者又はそれに代わる適切な者が自己投与できるよう、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を保護者又はそれに代わる適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。[8.4参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重症筋無力症を有する患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者

2.3 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤）、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［10.1参照］

2.4 急性閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

2.5 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブコラム口腔用液2.5mg	ブコラム口腔用液5mg	ブコラム口腔用液7.5mg	ブコラム口腔用液10mg
有効成分	1シリンジ（0.5mL）中 ミダゾラム 2.5mg	1シリンジ（1.0mL）中 ミダゾラム 5mg	1シリンジ（1.5mL）中 ミダゾラム 7.5mg	1シリンジ（2.0mL）中 ミダゾラム 10mg
添加剤	pH調節剤			

3.2 製剤の性状

販売名	ブコラム口腔用液	ブコラム口腔用液	ブコラム口腔用液	ブコラム口腔用液

	2.5mg	5mg	7.5mg	10mg
性状	無色澄明の液			
pH	2.9～3.7			

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 18歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。［17.1.1参照］

5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、投与可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

通常、修正在胎52週（在胎週数＋出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与すること。体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与すること。

7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導すること。[8.4.4参照]

7.3 本剤は頬粘膜より吸収されるため、投与時に可能な限り本剤を飲み込まないように注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておくとともに、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。[11.1.1参照]

8.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監督下においてのみ行うこと。[9.7.2、11.1.1参照]

8.3 本剤を追加投与（シリンジ2本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、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。

8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり、医師は保護者又はそれに代わる適切な者に対して、以下の点について指導すること。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、以下の投与方法及び使用方法並びに副作用及びその対処方法等について理解し、事前に医師と十分に連携し、救急搬送の必要性を保護者又はそれに代わる適切な者が判断できることを確認した上で本剤を交付すること。[1.1 参照]

8.4.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。

8.4.2 医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。

8.4.3 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10分以内に発作が停止しない場合や薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送すること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示すること。

8.4.4 本剤投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しないこと。[7.2参照]

8.4.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、患者の呼吸数及び脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないか等、患者の状態を注意深く観察するとともに、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備えること。[11.1.1参照]

8.5 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、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者

必要時に救急蘇生のための医療機器等の使用が可能な状況下でのみ本剤を投与すること。本剤投与により呼吸状態が悪化するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 心不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.1参照]

9.1.4 心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）

本剤のクリアランスが低下し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。[16.6.1参照]

9.1.5 衰弱患者

低用量の投与を考慮すること。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者

9.1.7 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、血圧低下を来すおそれがある。

9.1.8 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全を有する患者

本剤の排泄が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延して呼吸の抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.3参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害患者

本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[11.1.1参照]

(1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

(2)妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

9.7 小児等

9.7.1 0～3ヵ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

9.7.3 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。

10. 相互作用

本剤は主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 ノービア、カレトラ ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ ホスアンプレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ ダルナビルを含有する製剤 プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス、シムツーザ エファビレンツ ストックリン コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ [2.3参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤、麻薬性鎮痛剤、麻酔剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤の中枢神経抑制作用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強される可能性がある。
アルコール（飲酒）[1)]		
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[1)] アゾール系抗菌剤 ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、クラリスロマイシン 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 シメチジン アトルバスタチンカルシウム水和物 等	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
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。
グレープフルーツジュース[1)]	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	グレープフルーツジュースのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4を誘導する薬剤[1)] カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン、 リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4の誘導作用により、本剤の血中濃度が減少する。
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがある。	本剤がドパミン作動性神経系に影響を及ぼす可能性がある。
キサンチン製剤	本剤の作用が減弱	キサンチンに

テオフィリン等	するおそれがある。	より本剤の作用が阻害される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（4.0%）

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。[8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1参照]

11.2 その他の副作用

	1～10%	頻度不明
神経系障害	鎮静、傾眠	意識レベルの低下
胃腸障害	悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹、じん麻疹、血管浮腫

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱状態、嗜眠、運動失調、筋緊張低下、低血圧又は呼吸抑制があらわれるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある。[11.1.1参照]

13.2 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）を投与することも考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は1回投与分の規定量を充填した頬粘膜投与用のプレフィルドシリンジであり、その他の投与経路には用いないこと。

14.1.2 本剤は注射剤ではないため、針、静脈内投与用チューブ又はその他の非経口投与用器具をシリンジに装着しないこと。

14.1.3 本剤の偶発的な吸引を避けるため、咽頭気管へ挿入しないこと。

14.1.4 誤飲・誤嚥を避けるため、本剤投与前にシリンジキャップを外し、確実に2つのキャップ（赤色キャップとその内側の白色キャップ）が外れていることを確認すること。

14.1.5 使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管するよう指導すること。[20.参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者（16例）に本剤2.5～10mg（年齢区分別用量）を単回で頬粘膜投与したときの母集団薬物動態解析の結果、血漿中ミダゾラムの個別推定値の最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は78.0（16.4）ng/mL、AUC_∞の平均値（標準偏差）は5847（2599）ng·min/mLであった[2]。

16.2 吸収

健康成人（8例）にミダゾラム5mgを頬粘膜投与した試験[3]及び小児マラリア重症患者（8例）にミダゾラム0.3mg/kgを頬粘膜投与した試験[4]では、ミダゾラムは速やかに吸収され、小児患者では30分以内に最高血漿中濃度に達した。健康成人にミダゾラム5mgを頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、74.5%であった[3]。小児マラリア重症患者にミダゾラム0.3mg/kgを頬粘膜投与（8例）したときのAUC_∞の平均値は、静脈内投与（12例）の87%であった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき、母集団薬物動態解析によるミダゾラムの中央コンパートメント分布容積の母集団平均値は49.0L/5歳と推定された[5]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約96%であった[6]（外国人データ）。

16.4 代謝

ミダゾラムはCYP3A4/5（新生児ではCYP3A7）によって水酸化され[7～9]、グルクロン酸抱合を経て尿に排泄される。1-OH-ミダゾラムは薬理活性物質であり、ミダゾラムの代謝物の50～70%を占める[8, 10, 11]。小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムのAUC_∞比の平均値は、年齢区分別（3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）で0.40～0.85であった[5]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの薬物動態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにおいて、血漿中ミダゾラムの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、年齢区分別（3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）で2.42～4.08時間であった[5]。未変化体として尿中への排泄は1%未満であった[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 心不全患者

成人のうっ血性心不全患者（6例）にミダゾラム3.75mgを静脈内投与及び7.5mgを経口投与したとき、$t_{1/2}$は健康成人よりも延長し（4～4.5時間 vs 3時間未満）、全身クリアランスは低下した（376 vs 551mL/分）。経口投与後のC_{max}は高かったが（76 vs 42ng/mL）、t_{max}に変化はみられなかった[12]（外国人データ）。[9.1.3、9.1.4参照]

16.6.2 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者（15例）にミダゾラム0.2mg/kgを静脈内ボーラス投与したとき、慢性腎不全患者の非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には健康成人との差がみられなかった[13]（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

成人の慢性肝疾患（肝硬変）患者（7名）にミダゾラム7.5mgを静脈内投与したとき、健康成人と比較して、血漿中ミダゾラムのクリアランスは低下し（3.34 vs 5.63mL/分/kg）、$t_{1/2}$は延長した（7.36 vs 3.80時間）[14]（外国人データ）。[9.3.1

参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関内投与）

けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎 52 週以上 18 歳未満かつ体重 5kg 超の日本人小児患者（25 例、体重範囲 6.2～28.4kg）を対象に、本剤 2.5～10mg（年齢区分別用量）を単回で頬粘膜投与したとき、主要有効性評価項目である奏効率〔目に見える発作が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ目に見える発作が単回投与後 30 分間認められなかった被験者の割合（%）〕は、80.0%（20/25 例、95%信頼区間：[64.3, 95.7]%）であり、Wald 検定を用いて奏効率と事前に設定した閾値奏効率 30%を比較したときの差は有意であった（$p<0.001$）[2]。

副作用発現頻度は 12.0%（3/25 例）であり、下痢 4.0%（1/25 例）、鎮静 4.0%（1/25 例）及び呼吸抑制 4.0%（1/25 例）であった[2]。[5.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関外投与）

国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関内投与）を完了した患者のうち、2 例（年齢 5.6 歳及び 6.3 歳、体重 14.8kg 及び 19.2kg）を対象に、保護者又はそれに代わる適切な者により本剤 7.5mg を頬粘膜投与したとき、いずれも治療は奏効した[15]。

副作用は傾眠 1 例、悪心及び嘔吐 1 例であった（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）[15]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

脳内における重要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）は、神経細胞のシナプス後膜上の $GABA_A$ 受容体に結合すると、クロルイオンチャネルが開口し、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し、$GABA_A$ 受容体と GABA の親和性を増加させ、GABA の抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている[16～19]。

18.2 抗けいれん作用

マウスの扁桃核内カイニン酸誘発てんかん重積発作モデルにミダゾラムを腹腔内投与した結果、脳波のてんかん波形様活動低下が認められた[20]。ラットのペンチレンテトラゾール誘発性発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与は血漿中濃度依存的な発作抑制作用を示した[21]。ラットの直接電気皮質刺激発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与により抗けいれん活性の増加が示された[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

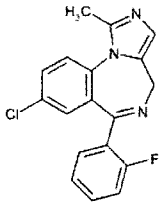
一般名：ミダゾラム（Midazolam）（JAN）

化学名：8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

分子量：325.77

化学構造式：



性状：白色又は黄色みを帯びた結晶性粉末である。

20. 取扱い上の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管すること。プラスチックチューブのふた側を下向き又は水平方向に保管した場合、シリンジの構成部品に有効成分が吸収され、含量が低下するおそれがある。[14.2 参照]

22. 包装

〈ブコラム口腔用液 2.5mg〉

0.5mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 5mg〉

1.0mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 7.5mg〉

1.5mL×4 シリンジ

〈ブコラム口腔用液 10mg〉

2.0mL×4 シリンジ

23. 主要文献

1) ミダゾラムの薬物間相互作用に関する検討（社内資料）

2) ミダゾラムの臨床試験成績①（社内資料）

3) Schwagmeier R et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46(3) : 203-206.

4) Muchohi SN et al. : Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 66(4) : 529-538.

5) ミダゾラムの臨床試験成績②（社内資料）

6) Greenbalatt DJ et al. : Anesthesiology. 1984 ; 61(1) : 27-35.

7) de Wildt SN et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53(4) : 390-392.

8) Johnson TN et al. : Br J Anaesth. 2002 ; 89(3) : 428-437.

9) Blumer JL. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 35(1) : 37-47.

10) Mandema JW et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51(6):715-28.

11) Ziegler WH et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 16 Suppl 1 : 63S-69S.

12) Patel IH et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 29(5) : 565-569.

13) Vinik HR et al. : Anesthesiology. 1983 ; 59(5) : 390-394.

14) Pentikainen PJ et al. : J Clin Pharmacol. 1989 ; 29(3) : 272-277.

15) ミダゾラムの臨床試験成績③（社内資料）

16) Bialer M et al. : Nat Rev Drug Discov. 2010 : 9(1) : 68-82.

17) Hanson SM et al. : J Neurosci. 2008 ; 28(13) : 3490-3499.

18) Campo-Soria C et al. : Br J Pharmacol. 2006 ; 148(7) : 984-990.
19) Yu OF et al. : Brain Res. 1988 ; 451(1-2) : 376-380.
20) Diviney M et al. : Epilepsy Behav. 2015 ; 51 : 191-198.
21) Mandema JW et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1991 ; 257(1) : 472-478.
22) Hoogerkamp A et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 279(2) : 803-812.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目１番１号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目１番１号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

SHP615（以下、本剤）の効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

てんかん重積状態

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は、てんかん重積状態の治療を目的として開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤である。

ミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ミダゾラムの遊離塩基は脂溶性物質であり、水溶性は低い。ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン環の第2位に塩基性窒素を有することにより酸性条件下で水溶性の塩を形成するため、頬粘膜投与に適した安定なミダゾラム塩酸塩溶液を生成することができる。ミダゾラムは、脳内神経細胞のシナプス後膜上のγ-アミノ酪酸（GABA）$_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、$GABA_A$受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている。その薬理作用の特徴は、代謝的変換が速やかであるため、持続時間が短いことである。ミダゾラムは抗けいれん作用を有し、鎮静作用、睡眠誘導作用、抗不安作用及び筋弛緩作用も有する。

本剤の開発では、「てんかん重積状態」の効能・効果の取得を目指し、医薬品第II相試験終了後相談（番号：#P4073）を踏まえて、けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者を対象とした国内第III相試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）を実施した。また、海外で実施されたミダゾラムの試験成績を、公表文献を基に評価した。

その結果、日本人小児患者に医療機関内外で本剤を頬粘膜投与したときの有効性が示され、安全性に大きな問題はみられなかった。また、海外で実施された試験においても、ミダゾラムの頬粘膜投与の有効性が確認された。

以上のことから、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」と設定した。

本剤の効能・効果の根拠となる国内第III相試験及び海外試験の成績の概要を以下に示した。

（1）国内第III相試験（SHP615-301試験）

SHP615-301試験は、けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎52週以上18歳未満かつ体重5 kg超の日本人小児患者（25例）を対象に、医療機関内で治験責任医師又は治験分担医師により本剤を頬粘膜投与（3ヵ月齢以上1歳未満：2.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、10歳以上18歳未満：10 mg）したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本剤の有効性評価は、目に見える発作が本剤単回投与後10分以内に消失し、かつ単回投与後30分間は目に見える発作が認められなかった被験者の割合（%）とし、けいれん発作の消失を指標として評価した。

主要有効性評価項目である奏効率は、80.0%〔20/25例、両側95%信頼区間（CI）[64.3, 95.7]%〕であった。奏効率の両側95% CIの下限は、事前に設定した閾値奏効率30%を上回った。この結果は、両側検定で有意水準を5%としWald検定を用いて奏効率と閾値奏効率30%を比較

したときの差が有意であることを示し（p<0.001）、発作消失に対する本剤の有効性が統計学的に検証された。

また、本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後 1 時間以上認められなかった被験者の割合は 68.0%（17/25 例、両側 95% CI [49.7, 86.3]%）であった。本剤の単回投与後、一定の時間内に発作消失が認められる被験者の累積割合の推定値は（両側 95% CI）は、1 分以内では 20.0%（[7.1, 37.6]%）、5 分以内では 64.0%（[41.4, 79.8]%）、10 分以内では 84.0%（[60.8, 94.1]%）であった。（2.7.6.1（2））。

副作用は 12.0%（3/25 例）にみられ、下痢 4.0%（1/25 例）、鎮静 4.0%（1/25 例）及び呼吸抑制 4.0%（1/25 例）であった。重篤な副作用として呼吸抑制（重度）が 1 例に発現したが、発現日同日に回復した。死亡例はなかった（2.7.6.1（2））。

以上より、日本人小児患者に医療機関で本剤を頬粘膜投与したときの有効性が示され、安全性に大きな問題はなかった。

（2）国内第 III 相試験（SHP615-302 試験）

SHP615-302 試験は、SHP615-301 試験を完了し、本剤に対する忍容性及び反応性が認められた小児患者を対象とした継続試験で、医療機関外で介護者により本剤を頬粘膜投与したときの有効性と安全性を評価した。本剤の主要有効性評価は、SHP615-301 試験と同様、奏効率（治療が奏効した被験者の割合）とし、目に見える発作が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ単回投与後 30 分間は目に見える発作が認められなかった被験者の割合とした。

最大の解析対象集団（FAS）に採用された本剤投与例 2 例は、いずれも治療が奏効した（2.7.6.1（2））。

安全性解析対象集団の 2 例に 3 件の副作用がみられ、傾眠、悪心、嘔吐であった。これらの副作用はいずれも軽度で転帰は回復であり、死亡例もなかった（2.7.6.1（2））。

以上より、日本人小児患者に医療機関外で本剤を頬粘膜投与したときの有効性が示され、安全性に大きな問題はなかった。

（3）海外臨床試験（公表文献）、他（参考資料）

SHP615-301 試験で得られた、本剤の単回投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ発作が本剤の単回投与後 1 時間以上認められなかった被験者の割合〔17/25 例（68.0%）〕及び投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合〔21/25 例（84.0%）〕について、参考資料とした海外比較対照試験でも頻度は同様の結果が報告されており（2.5.6.2）、SHP615-301 試験の結果を支持するものであった。海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験では、目に見える発作が投与後 10 分以内に消失し、かつ発作の再発が投与後 1 時間以内に認められない頻度及び投与後 10 分以内に発作が消失する頻度について、ミダゾラム頬粘膜投与の有効性はジアゼパム直腸内投与に比べて高いか少なくとも同程度であることが示されている（2.5.4.8）。

さらに、参考資料とした公表文献の海外臨床試験において、ミダゾラム頬粘膜投与では、ジアゼパム静脈内投与と比べて発作に気付いてから投与開始までに要した時間が短かったこと、また、ジアゼパム直腸内投与と比べても投薬の準備にかかった時間が短かったことが報告されており、静脈ルートを確保する必要がない点及び患者を脱衣させ、投与に適した体位とする必要がない点で利便性の高さが示されている（2.5.4.8）。また、被験者の保護者への

アンケート調査では、ジアゼパム直腸内投与よりミダゾラム頬粘膜投与が好ましいと回答する割合が高かった（2.5.4.8）。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

ミダゾラムは小腸と肝臓の両方で顕著な初回通過効果を受けることから、本剤の開発にあたっては、初回通過効果を回避しながら全身循環に到達できる投与経路を選択した。ミダゾラムは、製剤中では水溶性のため頬粘膜から容易に吸収され、生理的 pH では脂溶性になるため血液脳関門を容易に通過する。頬粘膜は、平滑筋が広がり可動性が低い部位であることから、口腔粘膜を介したドラッグデリバリーのために薬剤を保持するうえで望ましい投与部位である（2.5.1.3）。

本剤の用法・用量（案）の妥当性を確認するため、欧州で承認されている用法・用量に準じ、年齢区分別の固定用量（3 ヵ月齢〔修正在胎 52 週〕以上 1 歳未満：2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満：5 mg、5 歳以上 10 歳未満：7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満：10 mg を単回頬粘膜投与）を設定した国内第 III 相試験（SHP615-301 試験）を実施した。

その結果、国内第 III 相試験において、てんかん重積状態の日本人小児患者の発作に対する有効性が示された（2.5.4.5）。この結果は、海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験で、SHP615-301 試験と同様の年齢区分別の固定用量で単回頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を検討した 3 試験（Mpimbaza et al., 2008、McIntyre et al., 2005、Ashrafi et al., 2010）の結果と同様であった。また、国内第 III 相試験並びに Mpimbaza の試験（Mpimbaza et al., 2008）、McIntyre の試験（McIntyre et al., 2005）及び Ashrafi の試験（Ashrafi et al., 2010）で使用した年齢区分別の固定用量を基に体重あたりの用量範囲（～0.5 mg/kg）を検討した結果、これらの用量範囲は、その他の海外比較対照試験及び海外非対照試験の各試験で使用された用量範囲と概ね一致しており、その他の海外試験の結果も、国内第 III 相試験の結果と同様であった。さらに、国内第 III 相試験において安全性にも大きな問題はみられなかった（2.5.4.7）。

In silico モデリング解析及びシミュレーション（PBPK 20[redacted]）の結果、3 ヵ月以上 18 歳未満の小児において、用量と薬物動態パラメータは線形の関係にあり、体重換算用量と薬物動態パラメータの関係は年齢区分間で大きな違いはないと予測されたことから、3 ヵ月以上 18 歳未満の小児において、用量と薬物動態の関係は体重によって規定されることが示唆された。実際、MID001 試験において、ミダゾラムの曝露量（AUC）と年齢及び体重との間には正の相関がみられたものの、その相関は弱い相関であったことから、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

さらに、MID001 試験の薬物動態の結果を高精度にシミュレーション可能な PBPK モデルを用いて、*in silico* モデル解析及びシミュレーション（PBPK 20[redacted]）を実施した。その結果、ミダゾラムを欧州で承認されている年齢区分別に設定した用量で頬粘膜投与したとき、小児

の年齢区分間でミダゾラムの曝露量の予測値の違いは小さかった。以上のことから、推奨用量を体重換算用量ではなく年齢区分ごとの固定用量に設定することは適切と考えられた（2.5.4.7）。

民族差の影響について、欧米人と日本人の小児及び青少年における年齢－体重データを比較した結果、体重（3～97 パーセンタイル）は、3 ヵ月齢以上 18 歳未満のすべての年齢層で日本人と欧米人の間で概ね同様であった（2.7.4.5.1.2）。また、通常の待機的手術を受ける外国人小児患者を対象とした海外第 2 相試験（MID001 試験）と SHP615-301 試験の母集団薬物動態解析の結果から、チトクローム P450（CYP）3A4 の誘導薬を併用している患者においてミダゾラムの曝露が減少する傾向が確認されたものの、欧米人と日本人の小児において人種差に起因する薬物動態の差はみられなかった（2.5.4.7）。

さらに、本剤で設定した年齢区分別の固定用量を、日本小児内分泌学会が発表している小児・青少年期の標準体重データを基に体重あたりの用量で考えると、国内外のガイドラインでのミダゾラム頬粘膜投与の推奨用量の範囲 0.2～0.5 mg/ kg に概ね重なると考えられた。また、海外のガイドラインでミダゾラムの最高用量は 10 mg が推奨されており、日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン2018」でも成人への用量は 10 mg が推奨されていることから、最も年齢が高い区分の用量を 10 mg と設定することは妥当と考えられた。（2.5.4.7）

以上のことから、てんかん重積状態の日本人小児患者に対する本剤の用法・用量を欧州で承認されている用法・用量と同様とすることは妥当と考え、本剤の用法・用量を「通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。」と設定した。（2.5.4.7）

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

1.1 本剤を交付する際には、本剤交付前に保護者又はそれに代わる適切な者が自己投与できるよう、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を保護者又はそれに代わる適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。［8.4 参照］

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

1.1 本剤を初めて投与する患者についても保護者等により医療機関外で投与される可能性があること、国内ではこれまでに本剤のような頬粘膜投与の口腔用液剤は承認されていないこと、頬粘膜投与は特殊な手法であること、本剤では呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されることを踏まえると、副作用が発現した場合にきわめて重大な事故につながる可能性があることから、保護者等が本剤について十分に理解することが重要である旨を特に注意喚起することが必要であるため設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**

2.1 重症筋無力症を有する患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者

2.3 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤）、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［10.1 参照］

2.4 急性閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

2.5 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。］

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

2.1 ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有する[1]ことから、重症筋無力症の症状を悪化させる可能性があるため設定した。

2.2 医薬品全般に対する注意事項として設定した。

2.3 本剤は主にCYP3A4で代謝されるため、これらの薬剤によるCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。

2.4 本剤は抗コリン作用を有するため、急性閉塞隅角緑内障の患者では、眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.5 これらの患者への本剤投与により、本剤の薬理作用が増強され、呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがあること、また小児であってもアルコール依存や急性アルコール中毒のリスクを有する可能性があることから設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 18歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。［17.1.1参照］
5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、投与可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与すること。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 18歳以上のてんかん重積状態の患者を対象とした本剤の国内臨床試験は行われておらず、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.2 国内臨床試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）では、非けいれん性てんかん重積の患者はいなかったこと及び非けいれん性てんかん重積状態の患者に対する保護者等による投与に際しては、個々の患者での非けいれん性てんかん重積状態の重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、本剤が医療機関外でも投与可能であると医師により適切に判断された患者にのみリスク・ベネフィットを踏まえて本剤が投与される必要があることから設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与すること。体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与すること。
7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導すること。［8.4.4参照］
7.3 本剤は頬粘膜より吸収されるため、投与時に可能な限り本剤を飲み込まないように注意すること。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 本剤は頬粘膜吸収により作用する薬剤であることから、頬粘膜投与時の注意事項として設定した。

7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合の注意事項として、具体的な用法及び用量として1回分の投与量（投与本数）を明確に指導する必要があるため設定した。

7.3 頬粘膜への投与においては薬液を嚥下する可能性があるものの、本剤は頬粘膜からの吸収により、肝臓での初回通過効果を受けず全身血液循環に入ることを意図した薬剤であることから設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておくとともに、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。［11.1.1 参照］

8.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監督下においてのみ行うこと。［9.7.2、11.1.1 参照］

8.3 本剤を追加投与（シリンジ2本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、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。

8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり、医師は保護者又はそれに代わる適切な者に対して、以下の点について指導すること。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、以下の投与方法及び使用方法並びに副作用及びその対処方法等について理解し、事前に医師と十分に連携し、救急搬送の必要性を保護者又はそれに代わる適切な者が判断できることを確認した上で本剤を交付すること。［1.1 参照］

8.4.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。

8.4.2 医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。

8.4.3 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10 分以内に発作が停止しない場合や薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送すること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示すること。

8.4.4 本剤投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しないこと。［7.2 参照］

8.4.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、患者の呼吸数及び脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないか等、患者の状態を注意深く観察するとともに、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備えること。［11.1.1 参照］

8.5 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、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が発現する可能性がある[1]。また、本剤の国内第3相試験〔（SHP615-301 試験及び SHP615-302 試験（2019 年 8 月 31 日時点））では、治験薬との因果関係が否定できな

い有害事象として呼吸抑制が4.0%（1/25例）にみられた。これらのことから、呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した。

8.2 一般的に乳幼児では代謝能及び器官機能が未成熟であることから、年齢が低い小児では遅発性の呼吸抑制が発現する可能性が考えられる。したがって、3～6ヵ月の患者に投与する場合は、投与後の観察を慎重かつ継続的に行う必要があると考え、医療従事者の監督下でのみ投与することとし、その際は、蘇生に必要な器具を準備したうえで投与するよう設定した。

8.3 国内臨床試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）では追加投与に関するデータは得られておらず、追加投与の有効性及び安全性は確立していないこと、及び本剤の追加投与に際しては、呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されるため、患者の状態を十分に確認しながら追加投与の可否を慎重に判断する必要があると考えることから設定した。

8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合の注意事項として、事前に医師による指導が必要であるため設定した。

8.4.1 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤の適切な使用方法について理解したうえで本剤を使用するよう設定した。

8.4.2 てんかん重積状態の治療対象であること（発作が5分以上続く等[2]）を確認したうえで投与する必要があるため設定した。

8.4.3 発作が停止しない場合は、重篤な状態に陥る可能性があり、本剤には呼吸抑制のリスクがあるため、本剤投与後に発作がおさまらない場合や呼吸抑制が発現した場合等の緊急時に、搬送が遅延することのないよう設定した。また、使用済みのシリンジを医療従事者に提示することについては、緊急搬送時に医療従事者が適切な処置を検討する際の重要な情報として、直近の本剤の投与状況を医療従事者に提示する必要があるため設定した。

8.4.4 過量投与を防止するため設定した。

8.4.5 呼吸抑制及び徐脈等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した。

8.5 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性があることから[1]、重大な事故を防止するため設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。［11.1.1参照］

9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者

必要時に救急蘇生のための医療機器等の使用が可能な状況下でのみ本剤を投与するこ

と。本剤投与により呼吸状態が悪化するおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 **心不全を有する患者**

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。［16.6.1 参照］

9.1.4 **心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）**

本剤のクリアランスが低下し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。［16.6.1 参照］

9.1.5 **衰弱患者**

低用量の投与を考慮すること。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.1.6 **アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者**

9.1.7 **重症の水分又は電解質障害のある急性期患者**

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、血圧低下を来すおそれがある。

9.1.8 **脳に器質的障害のある患者**

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2 **腎機能障害患者**

9.2.1 **慢性腎不全を有する患者**

本剤の排泄が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.3 **肝機能障害患者**

9.3.1 **重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）**

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延して呼吸の抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。［16.6.3 参照］

9.3.2 **中等度又は軽度の肝機能障害患者**

本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［11.1.1 参照］

(1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

(2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 **授乳婦**

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

9.7 **小児等**

9.7.1 0～3ヵ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.1参照］

9.7.3 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。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸不全を有する患者

本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがあるが、本剤は緊急時に投与される薬剤であること、基礎疾患として呼吸不全を有する患者であっても、救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な状況においては本剤の投与の可能性があることから設定した。

9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性がある[1]ことから、呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群が悪化する可能性があるため設定した。

9.1.3 心不全を有する患者

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがあるが、本剤は緊急時に投与される薬剤であること、基礎疾患として心不全を有する患者であっても、救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な状況においては本剤の投与の可能性があることから設定した。

9.1.4 心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）

うっ血性心不全患者では、ミダゾラムのクリアランスが低下し、$t_{1/2}$が延長したとの報告がある（2.7.2.3.2.6）ことから、心疾患を有する患者では中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。

9.1.5 衰弱患者

一般的に衰弱患者では薬物の作用が強くあらわれる可能性が考えられることから設定した。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者

医薬品リスク管理計画書における重要な潜在的リスク「乱用又は薬剤違法流用」を考慮し設定した。

9.1.7 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

重症の水分又は電解質障害のある急性期患者で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すおそれがあることから、設定した。

9.1.8 脳に器質的障害のある患者

脳に器質的障害のある患者では、作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では腎より排泄される活性代謝物の排泄が遅延し、中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝される（2.7.2.3.1.3）ことから、肝機能障害患者では本剤の代謝が遅延し、中枢神経抑制作用が増強又は遷延する可能性があるため設定した。なお、慢性肝疾患（肝硬変）を有する患者（成人）へのミダゾラム静脈内投与により、クリアランスが低下し、$t_{1/2}$が延長したとの報告がある（2.7.2.3.2.4）ことから、重度の肝機能障害を有する患者に対しては特に注意が必要であるが、本剤は緊急時に投与される薬剤であること、基礎疾患として重度の肝機能障害を有する患者であっても、救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な状況においては本剤の投与の可能性があることから、当該患者に対する注意喚起を設定した。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。

また、他のベンゾジアゼピン系薬剤では、妊娠中に投与した際、新生児への影響が報告されている。

一方、妊娠中にてんかん発作を起こすことにより胎児は低酸素状態になると考えられ、そのことにより、切迫流産や切迫早産が起こることがあると報告されていること[3]及び妊婦自身もてんかん重積状態の継続により後遺障害等のリスクが考えられることから、妊婦に対してはベネフィット・リスクを考慮して投与する必要があるため、国内既承認の他のミダゾラム製剤と同様に設定した。

9.6 授乳婦

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

ミダゾラムの静脈内投与では、乳汁中への移行が報告されており[4]、他のベンゾジアゼピン系化合物を投与し授乳した際、新生児への影響が報告されていることから、授乳しないことが望ましいため設定した。

9.7 小児等

9.7.1 0～3ヵ月の乳幼児を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

9.7.2 一般的に乳幼児では代謝能及び器官機能が未成熟であることから、年齢が低い小児では遅発性の呼吸抑制が発現する可能性が考えられる。したがって、3～6ヵ月の患者に投与する場合は、投与後の観察を慎重かつ継続的に行う必要があると考え、医療従事者の監督下でのみ投与することとし、その際は、蘇生に必要な器具を準備したうえで投与するよう設定した。

9.7.3 中枢神経系の脆弱性を持つ患者はベンゾジアゼピン系薬剤の投与により逆説反応が起こりやすいとの報告があり[5]、本剤の投与対象である小児てんかん重積状態の患者は中枢神経系の脆弱性を有していると考えることから設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

10. 相互作用

本剤は主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 ノービア、カレトラ ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ ホスアンプレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ ダルナビルを含有する製剤 プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス、シムツーザ エファビレンツ ストックリン コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ ［2.3 参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤、麻薬性鎮痛剤、麻酔剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）[1)]	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤の中枢神経抑制作用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強される可能性がある。
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[1)] アゾール系抗菌剤	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対す

	ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、クラリスロマイシン 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 シメチジン アトルバスタチンカルシウム水和物 等		る阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
	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。
	グレープフルーツジュース [1)]	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	グレープフルーツジュースの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
	CYP3A4 を誘導する薬剤 [1)] カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血中濃度が減少する。
	ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがある。	本剤がドパミン作動性神経系に影響を及ぼす可能性がある。
	キサンチン製剤 テオフィリン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キサンチンにより本剤の作用が阻害される可能性がある。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

10.1 併用禁忌

HIV プロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ、コビシスタットを含有する製剤：

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため（2.7.2.3.1.3）、CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することで中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強する可能性があり、過度の鎮静や呼吸抑制をきたす可能性があるため設定した。

10.2 併用注意

中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール（飲酒）：

中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコールとの併用により、本剤の中枢神経抑制作用が増強する可能性があり、過度の鎮静及び呼吸抑制をきたす可能性があるため設定した（2.7.2.3.4.3）。

主にCYP3A4で代謝される薬剤：

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）と併用した場合、CYP3A4による代謝が競合的に阻害されることにより本剤及びこれら薬剤の血中濃度が上昇し、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ため設定した。

抗悪性腫瘍剤：

抗悪性腫瘍剤（ビノレルビン酒石酸塩、パクリタキセル等）と併用することで、本剤のチトクローム P450 阻害作用により抗悪性腫瘍剤の血中濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるため設定した。

CYP3A4を阻害する薬剤、グレープフルーツジュース：

本剤は主にCYP3A4で代謝されるため（2.7.2.3.1.3）、CYP3A4阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇することで中枢神経抑制作用が増強する可能性があるため設定した（2.7.2.3.4.1）。

CYP3A4を誘導する薬剤：

本剤は主にCYP3A4で代謝されるため（2.7.2.3.1.3）、CYP3A4誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少することで中枢神経抑制作用が減弱する可能性があるため設定した（2.7.2.3.4.2）。

ドパミン作動薬：

ベンゾジアゼピン系薬剤がドパミン作動性神経に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

キサンチン製剤：

中枢神経刺激薬であるキサンチン系薬剤がベンゾジアゼピン系薬剤の作用を阻害する可能性があるため設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **呼吸抑制**（4.0%）

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。［8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1 参照］

11.2 **その他の副作用**

	1～10%	頻度不明
神経系障害	鎮静、傾眠	意識レベルの低下
胃腸障害	悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹、じん麻疹、血管浮腫

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

本剤の国内第 3 相試験成績及び海外臨床試験（公表文献情報を含む）における報告を踏まえ、企業中核安全性情報に基づき設定した。

重大な副作用：

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸抑制が発現する可能性がある[1]。また、本剤の国内第 3 相試験では治験薬との因果関係が否定できない有害事象として重篤な呼吸抑制が 4.0%（1/25 例）にみられた。呼吸抑制はその転帰や重篤性から特に注意を要する事項であるため設定した。

副作用の発現頻度：

本剤の国内第 3 相試験でみられた副作用の発現頻度に基づき示した。本剤の海外臨床試験（公表文献情報を含む）及び製造販売後にみられた副作用は頻度不明として示した。

1.8.4.9 過量投与

1.8.4.9.1 過量投与（案）

13. **過量投与**

13.1 **症状**

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱状態、嗜眠、運動失調、筋緊張低下、低血圧又は呼吸抑制があらわれるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある。［11.1.1 参照］

13.2 **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）を投与することも考慮すること。

1.8.4.9.2 過量投与の設定根拠

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与により、中枢神経抑制作用が増強する可能性が考えられるため設定した。

1.8.4.10 適用上の注意

1.8.4.10.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は1回投与分の規定量を充填した頬粘膜投与用のプレフィルドシリンジであり、その他の投与経路には用いないこと。

14.1.2 本剤は注射剤ではないため、針、静脈内投与用チューブ又はその他の非経口投与用器具をシリンジに装着しないこと。

14.1.3 本剤の偶発的な吸引を避けるため、咽頭気管へ挿入しないこと。

14.1.4 誤飲・誤嚥を避けるため、本剤投与前にシリンジキャップを外し、確実に2つのキャップ（赤色キャップとその内側の白色キャップ）が外れていることを確認すること。

14.1.5 使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管するよう指導すること。[20.参照]

1.8.4.10.2 適用上の注意の設定根拠

本剤の欧州添付文書[6]を踏まえ設定した。

なお、本剤について冷蔵保存条件における長期安定性試験は実施していないこと、本剤とシリンジのプランジャーロッドストッパーが長期間接触した状態での安定性は確立されていないことから、保管条件を設定した。

1.8.4.11 参考文献

[1] 高折修二、福田英臣、赤池昭紀、石井邦雄（監訳）．グッドマン・ギルマン薬理書（上）－薬物治療の基礎と臨床．廣川書店．2013．p.567 - 600.

[2] 日本小児神経学会監修、小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編集．小児けいれん重積治療ガイドライン 2017．診断と治療社．2017.

[3] 和田一丸、兼子直．疾患を有する妊婦・授乳婦への薬物治療 てんかん患者．薬事．2006;48(2):195-98.

[4] Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, Murphy GS, Vender JS, Luong L, Raikoff K, et al. : Clin Pharmacol Ther 2006;79(6):549-57.

[5] 倉田明子、藤川徳美、ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応：攻撃性、暴力を中心に．臨床精神薬理. 2008;11:253-59.

[6] Buccolam 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg oromucosal solution [summary of product characteristics]. Brussels, Belgium: Shire Services BVBA, 2016 May.

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

昭和62年2月4日付薬審1第2号により日本名「ミダゾラム」及び英名「midazolam」として通知されたのち、平成21年3月31日付薬食審査発第0331004号により以下のとおり通知された。

（日本名）ミダゾラム
（英　名）Midazolam

(2) INN

（r-INN）Midazolam　[List 19, page 5, WHO Chronicle, Vol.33, No.10, Supple. 1979]

薬審1第　2号
昭和62年　2月　4日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生省薬務局審査第一課長

厚生省薬務局生物製剤課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称を新たに下記のとおり定めたので、御了知の上、関係方面に周知方御配意願いたい。

記

受付番号	日本名	英名
60－43	ピクロザリット	piclozarit
60－44	エトフェンプロクス	etofenprox
60－45	プロペントフィリン	propentofylline
60－46	ミダゾラム	midazolam
60－47	塩酸シプロフロキサシン	ciprofloxacin hydrochloride
60－48	レキサゲルマニウム	rexagermanium
61－01	ロルメタゼパム	lormetazepam
61－02	アルミノプロフェン	alminoprofen
61－03	ピリメタミン	pyrimethamine
61－04	スルファドキシン	sulfadoxine
61－05	ロキシスタチン	loxistatin
61－06	チソキナーゼ	tisokinase
61－07	イセパマイシン	isepamicin
61－09	マレイン酸プログルメタシン	progluметacin maleate
61－11	プラジカンテル	praziquantel
61－13	塩酸ミトキサントロン	mitoxantrone hydrochloride
61－15	イオトロラン	iotrolan
61－16	インターフェロン　ベータ	interferon beta
61－18	インターフェロン　アルファ	interferon alfa
61－19	酢酸フルドロコルチゾン	fludrocortisone acetate
61－20	ナカジピン	nacadipine
61－21	塩酸エピルビシン	epirubicin hydrochloride
61－23	酢酸ブセレリン	buserelin acetate
61－24	塩酸ロメフロキサシン	lomefloxacin hydrochloride
61－25	カドララジン	cadralazine
61－26	ミボラマイシン	miporamicin
61－28	メベンダゾール	mebendazole
61－29	マレイン酸ジクログアミン	dicloguamine maleate
61－30	ラミプリル	ramipril
61－31	ウラピジル	urapidil
61－32	塩酸テラゾシン	terazosin hydrochloride

61－33	アルチオプリルカルシウム	altiopril calcium
61－34	カリジノゲナーゼ（ヒト尿由来）	kallidinogenase(human urine)
61－36	塩酸ミドドリン	midodrine hydrochloride
61－37	ドカルパミン	docarpamine
61－38	塩酸テロジリン	terodiline hydrochloride
61－39	リモプロギン	rimoprogin
61－40	ニトレンジピン	nitrendipine
61－41	アニラセタム	aniracetam
61－42	トリモプロスチル	trimoprostil
61－43	酢酸オクトレオチド	octreotide acetate
61－44	フマル酸キサモテロール	xamoterol fumarate
61－45	プロピオン酸アルクロメタゾン	alclometasone dipropionate
61－46	セボフルラン	sevoflurane
59－57	マレイン酸セチプチリン	setiptiline maleate
59－01	ウリナスタチン	ulinastatin
59－53	ウベニメクス	ubenimex
59－27	オルノプロスチル	ornoprostil
60－01	ホルフェニメクス	forfenimex
60－28	セフテラム	cefteram
59－31	セフゾナムナトリウム	cefuzonam sodium

薬食審査発第0331004号
平成21年3月31日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その２）

第15改正日本薬局方（平成18年厚生労働省告示第285号）（以下「15局」という。）において、従来の医薬品の日本名命名法を変更したところです。これに伴い、15局に収載されていない医薬品に係る我が国における一般的名称（以下「JAN」という。）についても、平成18年3月31日付け薬食審査発第0331013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において、別紙の新命名法に従い変更することとし、平成19年8月6日付け薬食審査発第0806001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その１）」により変更したJANについて通知したところです。

今般、15局に収載されていない医薬品のJANについて、新命名法に基づくほか、現在の知見に基づき検討した結果、JANの変更を要しないと判断されたものを別添のとおり通知しますので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

なお、JANについては今後とも検討を行い、検討を終えたものから順次公表するものとすることを申し添えます。

（　別紙　）

【第15改正日本薬局方における日本名命名法】

i）アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○＊＊＊塩」と命名する。

＜例＞アクラルビシン塩酸塩（塩酸アクラルビシン）

クロミフェンクエン酸塩（クエン酸クロミフェン）

ii）医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○＊＊＊化物」と命名する。

＜例＞アンベノニウム塩化物（塩化アンベノニウム）

エコチオパートヨウ化物（ヨウ化エコチオパート）

iii）活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○＊＊＊エステル」と命名する。

＜例＞ヒドロコルチゾン酪酸エステル（酪酸ヒドロコルチゾン）

エストラジオール安息香酸エステル（安息香酸エストラジオール）

iv）活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名がINNで定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○　△△△」とする。

＜例＞セフロキシム　アキセチル（セフロキシムアキセチル）

セフテラム　ピボキシル（セフテラムピボキシル）

v）水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

＜例＞アンピシリン水和物（アンピシリン）

ピペミド酸水和物（ピペミド酸三水和物）

vi）活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○　△△△」とする。

＜例＞アルプロスタジル　アルファデクス（アルプロスタジルアルファデクス）

リマプロスト　アルファデクス（リマプロストアルファデクス）

※＜例＞に掲げた医薬品名の（　）内の名称は、第十四改正日本薬局方の日本名を表す。

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
1	アカルボース	Acarbose
2	アクタリット	Actarit
3	アシクロビル	Aciclovir
4	L-アスパラギン酸マグネシウム	Magnesium L-Aspartate
5	アセグラトン	Aceglatone
6	アセチルシステイン	Acetylcysteine
7	アセチルフェネトライド	Acetylpheneturide
8	アセメタシン	Acemetacin
9	アゼルニジピン	Azelnidipine
10	アゾセミド	Azosemide
11	アデニン	Adenine
12	アデノシン	Adenosine
13	アトルバスタチンカルシウム水和物	Atorvastatin Calcium Hydrate
14	アナストロゾール	Anastrozole
15	アネトールトリチオン	Anetholtrithion
16	アムシノニド	Amcinonide
17	アムリノン	Amrinone
18	アラニジピン	Aranidipine
19	アリルエストレノール	Allylestrenol
20	アルギン酸ナトリウム	Sodium Alginate
21	アルファカルシドール	Alfacalcidol
22	アルベンダゾール	Albendazole
23	アルミノプロフェン	Alminoprofen
24	アンピロキシカム	Ampiroxicam
25	アンプレナビル	Amprenavir
26	アンレキサノクス	Amlexanox
27	イオキサグル酸	Ioxaglic Acid
28	イオキシラン	Ioxilan
29	イオジキサノール	Iodixanol
30	イオトロラン	Iotrolan
31	イオパノ酸	Iopanoic Acid
32	イオプロミド	Iopromide
33	イオヘキソール	Iohexol
34	イオベルソール	Ioversol
35	イオポダートナトリウム	Sodium Iopodate
36	イオメプロール	Iomeprol
37	イソプロピルウノプロストン	Isopropyl Unoprostone
38	一硝酸イソソルビド	Isosorbide Mononitrate

[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
39	イトラコナゾール	Itraconazole
40	イノシン	Inosine
41	イノシンプラノベクス	Inosine Pranobex
42	イブプロフェンピコノール	Ibuprofen Piconol
43	イプリフラボン	Ipriflavone
44	イベルメクチン	Ivermectin
45	イホスファミド	Ifosfamide
46	インダパミド	Indapamide
47	インドシアニングリーン	Indocyanine Green
48	ウフェナマート	Ufenamate
49	ウベニメクス	Ubenimex
50	ウラシル	Uracil
51	ウンデシレン酸亜鉛	Zinc Undecylenate
52	エキセメスタン	Exemestane
53	エストラジオール	Estradiol
54	エダラボン	Edaravone
55	エトトイン	Ethotoin
56	エトレチナート	Etretinate
57	エノシタビン	Enocitabine
58	エバスチン	Ebastine
59	エパルレスタット	Epalrestat
60	エピジヒドロコレステリン	Epidihydrocholesterin
61	エファビレンツ	Efavirenz
62	エポプロステノールナトリウム	Epoprostenol Sodium
63	エムトリシタビン	Emtricitabine
64	エモルファゾン	Emorfazone
65	エンプロスチル	Enprostil
66	オーラノフィン	Auranofin
67	オキサトミド	Oxatomide
68	オキサリプラチン	Oxaliplatin
69	オキシグルタチオン	Oxiglutatione
70	オキシペルチン	Oxypertine
71	オキシメテバノール	Oxymetebanol
72	オキセンドロン	Oxendolone
73	オクトチアミン	Octotiamine
74	オザグレルナトリウム	Ozagrel Sodium
75	オテラシルカリウム	Oteracil Potassium
76	オメプラゾール	Omeprazole

[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
77	オランザピン	Olanzapine
78	オルノプロスチル	Ornoprostil
79	オルメサルタン メドキソミル	Olmesartan Medoxomil
80	オンダンセトロン	Ondansetron
81	ガチフロキサシン水和物	Gatifloxacin Hydrate
82	ガドジアミド水和物	Gadodiamide Hydrate
83	ガドテリドール	Gadoteridol
84	カドララジン	Cadralazine
85	カペシタビン	Capecitabine
86	カベルゴリン	Cabergoline
87	ガラクトース	Galactose
88	カルシトリオール	Calcitriol
89	カルシポトリオール	Calcipotriol
90	カルベジロール	Carvedilol
91	カルペリチド(遺伝子組換え)	Carperitide (Genetical Recombination)
92	カルボプラチン	Carboplatin
93	ガンシクロビル	Ganciclovir
94	カンデサルタン シレキセチル	Candesartan Cilexetil
95	ガンマオリザノール	Gamma Oryzanol
96	キヌプリスチン	Quinupristin
97	ギメラシル	Gimeracil
98	クアゼパム	Quazepam
99	グアヤコール	Guaiacol
100	クエン酸カリウム	Potassium Citrate
101	クラドリビン	Cladribine
102	グリクラジド	Gliclazide
103	グリクロピラミド	Glyclopyramide
104	グリセロリン酸カルシウム	Calcium Glycerophosphate
105	グリチルリチン酸二アンモニウム	Diammonium Glycyrrhizinate
106	グリチルレチン酸	Glycyrrhetinic Acid
107	グリブゾール	Glybuzole
108	グリメピリド	Glimepiride
109	グルクロノラクトン	Glucuronolactone
110	グルコン酸カリウム	Potassium Gluconate
111	L-グルタミン	L-Glutamine
112	グルタラール	Glutaral
113	クレゾールスルホン酸カリウム	Potassium Cresolsulphonate
114	クロタミトン	Crotamiton

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
115	クロバザム	Clobazam
116	クロファジミン	Clofazimine
117	クロラゼプ酸二カリウム	Clorazepate Dipotassium
118	クロルゾキサゾン	Chlorzoxazone
119	クロルタリドン	Chlortalidone
120	ケトコナゾール	Ketoconazole
121	ゲファルナート	Gefarnate
122	ゲフィチニブ	Gefitinib
123	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）	Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)
124	ゲメプロスト	Gemeprost
125	コカルボキシラーゼ	Cocarboxylase
126	コバマミド	Cobamamide
127	コリンテオフィリン	Choline Theophylline
128	コレスチミド	Colestimide
129	コレスチラミン	Colestyramine
130	サキナビル	Saquinavir
131	ザナミビル水和物	Zanamivir Hydrate
132	サニルブジン	Sanilvudine
133	ザフィルルカスト	Zafirlukast
134	サリチルアミド	Salicylamide
135	ザルシタビン	Zalcitabine
136	酸化セルロース	Cellulose, Oxidized
137	ジアフェニルスルホン	Diaphenylsulfone
138	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	Dioctyl Sodium Sulfosuccinate
139	ジギタリス	Digitalis
140	シクロフェニル	Cyclofenil
141	ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン	Diisopropylamine Dichloroacetate
142	L-システイン	L-Cysteine
143	シゾフィラン	Sizofiran
144	ジダノシン	Didanosine
145	次炭酸ビスマス	Bismuth Subcarbonate
146	シチコリン	Citicoline
147	ジドブジン	Zidovudine
148	シノキサシン	Cinoxacin
149	ジノプロストトロメタミン	Dinoprost Tromethamine
150	ジノプロストン	Dinoprostone
151	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセタート	Dihydroxyaluminum Aminoacetate

[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
152	ジフルプレドナート	Difluprednate
153	ジプロフィリン	Diprophylline
154	シプロフロキサシン	Ciprofloxacin
155	シベレスタットナトリウム水和物	Sivelestat Sodium Hydrate
156	ジメチコン	Dimeticone
157	シメトリド	Simetride
158	酒石酸アンチモンナトリウム	Antimony Sodium Tartrate
159	シルニジピン	Cilnidipine
160	シンバスタチン	Simvastatin
161	シンフィブラート	Simfibrate
162	スパルフロキサシン	Sparfloxacin
163	スピペロン	Spiperone
164	スプロフェン	Suprofen
165	スリンダク	Sulindac
166	スルファジアジン	Sulfadiazine
167	スルファジメトキシン	Sulfadimethoxine
168	スルファドキシン	Sulfadoxine
169	セクレチン	Secretin
170	セコバルビタールナトリウム	Secobarbital Sodium
171	セトリミド	Cetrimide
172	セファマンドールナトリウム	Cefamandole Sodium
173	セファランチン	Cepharanthine
174	セファロリジン	Cefaloridine
175	セフォキシチンナトリウム	Cefoxitin Sodium
176	セフラジン	Cefradine
177	セボフルラン	Sevoflurane
178	セラトロダスト	Seratrodast
179	センノシド	Sennoside
180	ゾテピン	Zotepine
181	ゾニサミド	Zonisamide
182	ゾピクロン	Zopiclone
183	ソファルコン	Sofalcone
184	ソブゾキサン	Sobuzoxane
185	ゾルミトリプタン	Zolmitriptan
186	ゾレドロン酸水和物	Zoledronic Acid Hydrate
187	ダカルバジン	Dacarbazine
188	タクロリムス水和物	Tacrolimus Hydrate
189	タザノラスト	Tazanolast

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
190	タゾバクタム	Tazobactam
191	ダナゾール	Danazol
192	ダナパロイドナトリウム	Danaparoid Sodium
193	タミバロテン	Tamibarotene
194	タラポルフィンナトリウム	Talaporfin Sodium
195	タルチレリン水和物	Taltirelin Hydrate
196	ダルテパリンナトリウム	Dalteparin Sodium
197	ダルホプリスチン	Dalfopristin
198	チアプロフェン酸	Tiaprofenic Acid
199	チアミンジスルフィド	Thiamine Disulfide
200	チアンフェニコール	Thiamphenicol
201	チオクト酸	Thioctic Acid
202	チオクト酸アミド	Thioctic Acid Amide
203	チオプロニン	Tiopronin
204	チオリダジン	Thioridazine
205	チカルシリンナトリウム	Ticarcillin Sodium
206	チミペロン	Timiperone
207	チロキサポール	Tyloxapol
208	ツロブテロール	Tulobuterol
209	デソゲストレル	Desogestrel
210	テノキシカム	Tenoxicam
211	デノパミン	Denopamine
212	テプレノン	Teprenone
213	テリスロマイシン	Telithromycin
214	テルグリド	Terguride
215	テルミサルタン	Telmisartan
216	銅クロロフィリンナトリウム	Sodium Copper Chlorophyllin
217	ドカルパミン	Docarpamine
218	ドセタキセル水和物	Docetaxel Hydrate
219	トラセミド	Torasemide
220	トラニラスト	Tranilast
221	トランドラプリル	Trandolapril
222	トリアゾラム	Triazolam
223	トリパミド	Tripamide
224	ドリペネム水和物	Doripenem Hydrate
225	トリベノシド	Tribenoside
226	トリメトプリム	Trimethoprim
227	トリロスタン	Trilostane

[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
228	トレチノイン	Tretinoin
229	トレチノイン トコフェリル	Tretinoin Tocoferil
230	ドロキシドパ	Droxidopa
231	トロキシピド	Troxipide
232	ドンペリドン	Domperidone
233	ナジフロキサシン	Nadifloxacin
234	ナテグリニド	Nateglinide
235	1-ナフチル酢酸	1-Naphthylacetic Acid
236	ナフトピジル	Naftopidil
237	ナブメトン	Nabumetone
238	ニコチン	Nicotine
239	ニザチジン	Nizatidine
240	ニソルジピン	Nisoldipine
241	ニプラジロール	Nipradilol
242	ニメタゼパム	Nimetazepam
243	乳酸ナトリウム	Sodium Lactate
244	尿素(13C)	Urea(13C)
245	ネダプラチン	Nedaplatin
246	ネビラピン	Nevirapine
247	ネモナプリド	Nemonapride
248	パクリタキセル	Paclitaxel
249	パズフロキサシン	Pazufloxacin
250	パラクロロフェノール	Parachlorophenol
251	バルガンシクロビル塩酸塩	Valganciclovir Hydrochloride
252	バルサルタン	Valsartan
253	ハルシノニド	Halcinonide
254	パルミチン酸	Palmitic Acid
255	パンテノール	Panthenol
256	ビアペネム	Biapenem
257	ビオチン	Biotin
258	ビカルタミド	Bicalutamide
259	ビスベンチアミン	Bisbentiamine
260	ピタバスタチンカルシウム	Pitavastatin Calcium
261	ビダラビン	Vidarabine
262	ヒドロキシカルバミド	Hydroxycarbamide
263	ピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル	Ethyl Piperidinoacetylaminobenzoate
264	ビペリデン	Biperiden
265	ピモジド	Pimozide

[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
266	ピモベンダン	Pimobendan
267	ピラセタム	Piracetam
268	ピリメタミン	Pyrimethamine
269	ピレタニド	Piretanide
270	ピロミド酸	Piromidic Acid
271	ファレカルシトリオール	Falecalcitriol
272	フィナステリド	Finasteride
273	フェナセチン	Phenacetin
274	フェノフィブラート	Fenofibrate
275	フェルビナク	Felbinac
276	フェルモキシデス	Ferumoxides
277	フェロジピン	Felodipine
278	フェンタニル	Fentanyl
279	フェンプロバメート	Phenprobamate
280	ブクラデシンナトリウム	Bucladesine Sodium
281	ブコローム	Bucolome
282	フタラール	Phtharal
283	ブデソニド	Budesonide
284	フドステイン	Fudosteine
285	ブドララジン	Budralazine
286	フマル酸第一鉄	Ferrous Fumarate
287	プラウノトール	Plaunotol
288	プラジカンテル	Praziquantel
289	プランルカスト水和物	Pranlukast Hydrate
290	ブリンゾラミド	Brinzolamide
291	フルコナゾール	Fluconazole
292	フルタゾラム	Flutazolam
293	フルタミド	Flutamide
294	フルデオキシグルコース(18F)	Fludeoxyglucose(18F)
295	フルトプラゼパム	Flutoprazepam
296	フルドロキシコルチド	Fludroxycortide
297	フルバスタチンナトリウム	Fluvastatin Sodium
298	フルマゼニル	Flumazenil
299	プルリフロキサシン	Prulifloxacin
300	フルルビプロフェン アキセチル	Flurbiprofen Axetil
301	プレグナンジオール	Pregnandiol
302	フレロキサシン	Fleroxacin
303	プロキシフィリン	Proxyphylline

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
304	フロクタフェニン	Floctafenine
305	プロスシラリジン	Proscillaridin
306	プロスルチアミン	Prosultiamine
307	ブロチゾラム	Brotizolam
308	プロトポルフィリンニナトリウム	Protoporphyrin Disodium
309	プロパゲルマニウム	Propagermanium
310	プロブコール	Probucol
311	プロペリシアジン	Propericiazine
312	プロポフォール	Propofol
313	ブロムペリドール	Bromperidol
314	ヘキサミン	Hexamine
315	ベスナリノン	Vesnarinone
316	ベタミプロン	Betamipron
317	ペニシラミン	Penicillamine
318	ヘプロニカート	Hepronicate
319	ペミロラストカリウム	Pemirolast Potassium
320	ベメグリド	Bemegride
321	ペモリン	Pemoline
322	ベラプロストナトリウム	Beraprost Sodium
323	ペリンドプリルエルブミン	Perindopril Erbumine
324	ベルテポルフィン	Verteporfin
325	ヘレニエン	Helenien
326	ベンダザック	Bendazac
327	ベンチルヒドロクロロチアジド	Benzylhydrochlorothiazide
328	ベンチロミド	Bentiromide
329	ペントスタチン	Pentostatin
330	ペントバルビタールナトリウム	Pentobarbital Sodium
331	ベンフォチアミン	Benfotiamine
332	ホスアンプレナビルカルシウム水和物	Fosamprenavir Calcium Hydrate
333	ホスフルコナゾール	Fosfluconazole
334	ボセンタン水和物	Bosentan Hydrate
335	ポラプレジンク	Polaprezinc
336	ポリエンホスファチジルコリン	Polyenephosphatidyl Choline
337	ポリカルボフィルカルシウム	Polycarbophil Calcium
338	ボリコナゾール	Voriconazole
339	ポリドカノール	Polidocanol
340	ポルフィマーナトリウム	Porfimer Sodium
341	マキサカルシトール	Maxacalcitol

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
342	マジンドール	Mazindol
343	マロチラート	Malotilate
344	ミカファンギンナトリウム	Micafungin Sodium
345	ミグリトール	Miglitol
346	ミソプロストール	Misoprostol
347	ミゾリビン	Mizoribine
348	ミダゾラム	Midazolam
349	ミトタン	Mitotane
350	ミルリノン	Milrinone
351	メカセルミン(遺伝子組換え)	Mecasermin (Genetical Recombination)
352	メキサゾラム	Mexazolam
353	メサラジン	Mesalazine
354	メスタノロン	Mestanolone
355	メスナ	Mesna
356	DL-メチオニン	DL-Methionine
357	メチルメチオニンスルホニウムクロリド	Methylmethionine Sulfonium Chloride
358	メトカルバモール	Methocarbamol
359	メベンダゾール	Mebendazole
360	メロキシカム	Meloxicam
361	モフェゾラク	Mofezolac
362	モンテルカストナトリウム	Montelukast Sodium
363	ラタノプロスト	Latanoprost
364	ラニムスチン	Ranimustine
365	ラノコナゾール	Lanoconazole
366	ラフチジン	Lafutidine
367	ラベプラゾールナトリウム	Sodium Rabeprazole
368	ラマトロバン	Ramatroban
369	ラミブジン	Lamivudine
370	ランソプラゾール	Lansoprazole
371	リスペリドン	Risperidone
372	リセドロン酸ナトリウム水和物	Sodium Risedronate Hydrate
373	リトナビル	Ritonavir
374	リネストレノール	Lynestrenol
375	リネゾリド	Linezolid
376	リバビリン	Ribavirin
377	リラナフタート	Liranaftate
378	リルゾール	Riluzole
379	ルリコナゾール	Luliconazole

［別添］

No	JAN日本名	JAN英名
380	レシナミン	Rescinnamine
381	レゾルシン	Resorcin
382	レバミピド	Rebamipide
383	レビパリンナトリウム	Reviparin Sodium
384	レピリナスト	Repirinast
385	レフルノミド	Leflunomide
386	レボドパ	Levodopa
387	レボノルゲストレル	Levonorgestrel
388	レボホリナートカルシウム	Levofolinate Calcium
389	レンチナン	Lentinan
390	ロサルタンカリウム	Losartan Potassium
391	ロスバスタチンカルシウム	Rosuvastatin Calcium
392	ロピナビル	Lopinavir
393	ロフラゼプ酸エチル	Ethyl Loflazepate
394	ロベンザリットニナトリウム	Lobenzarit Disodium
395	ロムルチド	Romurtide
396	ロラタジン	Loratadine
397	ロルノキシカム	Lornoxicam
398	ロルメタゼパム	Lormetazepam

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

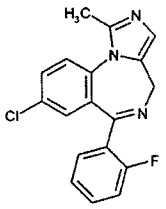
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日付医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>てんかん重積状態</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、修正在胎 52 週（在胎週数＋出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>ブコラム口腔用液 2.5 mg〔1 シリンジ（0.5 mL）中、ミダゾラムとして 2.5 mg 含有〕
ブコラム口腔用液 5 mg〔1 シリンジ（1.0 mL）中、ミダゾラムとして 5 mg 含有〕
ブコラム口腔用液 7.5 mg〔1 シリンジ（1.5 mL）中、ミダゾラムとして 7.5 mg 含有〕
ブコラム口腔用液 10 mg〔1 シリンジ（2.0 mL）中、ミダゾラムとして 10 mg 含有〕</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>幼若ラット（2 週齢）</td><td>経口</td><td>♂♀：60 mg/kg (30 mL/kg)*</td></tr>
</table>
*溶媒対照群でも死亡が認められた。死因は溶媒の影響による脱水症と考えられた。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>幼若ラット
（2 週齢）</td><td>2 週間</td><td>経口</td><td>5、10</td><td>決定せず</td><td>中枢神経系抑制に一致する一般状態変化、軽度なコレステロール増加、肝重量増加（雄で 2.5%～10.9%、雌で 0.2%～7.8%）</td></tr>
</table>
ミダゾラムは医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 別表第三 劇薬 24 の 8 で以下のとおり劇薬指定されている。

別表第三（第二百四条関係）
劇薬
二十四の八
八―クロロ―六―（オルト―フルオロフエニル）―――メチル―四H―イミダゾ〔一・五―a〕〔一・四〕ベンゾジアゼピン（別名ミダゾラム）及びその製剤。ただし、八―クロロ―六―（オルト―フルオロフエニル）―――メチル―四H―イミダゾ〔一・五―a〕〔一・四〕ベンゾジアゼピン〇・五%以下を含有する注射剤を除く。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>1.　小児を対象とした国内臨床試験（医療機関内投与）における副作用

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　12.0%（3 / 25 例）

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現率（例数）</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>4.0% (1)</td></tr>
<tr><td>鎮静</td><td>4.0% (1)</td></tr>
<tr><td>呼吸抑制</td><td>4.0% (1)</td></tr>
</table>

2.　小児を対象とした国内臨床試験（医療機関外投与）における副作用

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　2 / 2 例

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>1</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>1</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specification	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法) のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specifications	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	Shire Pharmaceuticals Limited.	20[redacted]年[redacted]月～試験継続中	[redacted]	海外	社内資料	評価

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data	Shire Pharmaceuticals Limited.	20[redacted]年[redacted]月～試験継続中	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	Drug Product	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates – In Process Control (Example)	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates (Midazolam)	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation – Compounding	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	Process Validation and/or Evaluation – Filter Validation	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4	Process Validation and/or Evaluation – Bulk Hold and Filling	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Control of Excipients – Specifications	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Control of Excipients – Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Control of Excipients – Validation of Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Control of Excipients – Justification of Specifications	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Control of Excipients – Excipients of Human or Animal Origin	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	Shire Pharmaceuticals Limited.	–	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-2	Certificate of Analysis	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2	[redacted] syringe 1 mL CoA_CoC	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	[redacted] syringe 3 mL CoA_CoC	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	Shire Pharmaceuticals Limited.	20[redacted]年[redacted]月～試験継続中	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data	Shire Pharmaceuticals Limited.	20[redacted]年[redacted]月～試験継続中	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data Annex 1 – Former Assay and Related Substance Method	Shire Pharmaceuticals Limited.	－	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data JP Annex 2 – Buccolam 2.5 mg, 5 mg and 10 mg [redacted] Syringes	Shire Pharmaceuticals Limited.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
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	A Guinea Pig Hippocampal Slice Model of Organophosphate-Induced Seizure Activity.	Harrison PK, Sheridan RD, Green AC, Scott IR, Tattersall JE.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2004;310(2):678-86.	参考
4.2.1.1-2	Comparison of short-term effects of midazolam and lorazepam in the intra-amygdala kainic acid model of status epilepticus in mice.	Diviney M, Reynolds JP, Henshall DC.	—	—	海外	Epilepsy Behav. 2015;51(2):191-8.	参考
4.2.1.1-3	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Electroencephalographic Effects of Benzodiazepines. Correlation with Receptor Binding and Anticonvulsant Activity.	Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vieitez MC, Hollander-Jansen M, Danhof M.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1991;257:472-8.	参考
4.2.1.1-4	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship of Benzodiazepines in the Direct Cortical Stimulation Model of Anticonvulsant Effect.	Hoogerkamp A, Arends RH, Bomers AM, Mandema JW, Voskuyl RA, Danhof M.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1996;279(2):803-12.	参考
4.2.1.1-5	Adaptive changes in the pharmacodynamics of midazolam in different experimental models of epilepsy: kindling, cortical stimulation and genetic absence epilepsy.	Cleton A, Voskuyl RA, Danhof M.	—	—	海外	Br. J Pharmacol. 1998;125:615-20.	参考
4.2.1.1-6	Midazolam Suppresses Spike-and-Wave Rhythm Accompanying Three Different Models of Epileptic Seizures.	Kubová H, Mocková M, Mareš P.	—	—	海外	Physiol Res. 1999;48:491-500.	参考
4.2.1.1-7	Anticonvulsants for Nerve Agent-Induced Seizures: The Influence of the Therapeutic Dose of Atropine.	Shih TM, Rowland TC, McDonough JH.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2007;320(1):154-61.	参考
4.2.1.1-8	Preclinical Pharmacology of Midazolam.	Pieri L.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:17S-27S.	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects of ketamine and midazolam on morphology of dendritic spines in hippocampal CA1 region of neonatal mice.	Tan H, Ren RR, Xiong ZQ, Wang YW.	—	—	海外	Chin Med J (Engl). 2009;122(4):455-9.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-2	Inhibition of cardiac Kv1.5 potassium current by the anesthetic midazolam: mode of action.	Vonderlin N, Fischer F, Zitron E, Seyler C, Scherer D, Thomas D, et al.	—	—	海外	Drug Des Devel Ther. 2014;8:2263-71.	参考
4.2.1.3-3	Anesthetic drug midazolam inhibits cardiac human ether-à-go-go-related gene channels: mode of action.	Vonderlin N, Fischer F, Zitron E, Seyler C, Scherer D, Thomas D, et al.	—	—	海外	Drug Des Devel Ther. 2015;9:867-77.	参考
4.2.1.3-4	Preclinical Pharmacology of Midazolam.	Pieri L.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:17S-27S.	参考
4.2.1.3-5	Cardiovascular Responses to Diazepam and Midazolam Maleate in the Dog.	Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL.	—	—	海外	Anesthesiology. 1979;51(5):430-4.	参考
4.2.1.3-6	Midazolamの薬理作用.	矢島孝、桑原俊一、竹本千織、桑原明彦、古屋泉、高宮真理、ほか.	—	—	国内	薬理と治療. 1985;13(suppl.4):1061-89.	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
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							
4.2.2.1-1	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration.	Mandema JW, Tukker E, Danhof M.	—	—	海外	Br J Pharmacol. 1991;102:663-8.	参考
4.2.2.1-2	Determination of midazolam and 1-hydroxymidazolam from plasma by gas chromatography coupled to methane negative chemical ionization mass spectrometry after sublingual administration of midazolam.	Kaartama R, Jarho P, Savolainen J, Kokki H, Lehtonen M.	—	—	海外	Journal of Chromatography B. 2011;879:1668-76.	参考
4.2.2.1-3	The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs.	Schwartz M, Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Messenger KM, Papich MG.	—	—	海外	J Vet Pharmacol Ther. 2012;36:471-7.	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration.	Mandema JW, Tukker E, Danhof M.	—	—	海外	Br J Pharmacol. 1991;102:663-8.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-2	The effect of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and sucrose on the sublingual absorption of midazolam in rabbits.	Kaartama R, Turunen E, Toljamo K, Kokki H, Lehtonen M, Ranta VP, et al.	－	－	海外	Eur J Pharm Biopharm. 2012;81:178-83.	参考
4.2.2.2-3	The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs.	Schwartz M, Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Messenger KM, Papich MG.	－	－	海外	J Vet Pharmacol Ther. 2012;36:471-7.	参考
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics.	Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI	－	－	海外	Anesthesiology. 1984;61:27-35.	参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Midazolam and Triazolam Biotransformation in Mouse and Human Liver Microsomes: Relative Contribution of CYP3A and CYP2C Isoforms.	Perloff MD, von Moltke LL, Court MH, Kotegawa T, Shader RI, Greenblatt DJ.	－	－	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(2):618-28.	参考
4.2.2.4-2	Preclinical Pharmacology of Midazolam.	Pieri L.	－	－	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:17S-27S.	参考
4.2.2.4-3	Characterization of the Pharmacodynamic Interaction between Parent Drug and Active Metabolite In Vivo: Midazolam and α-OH-Midazolam.	Tuk B, van Oostenbruggen MF, Herben VM, Mandema JW, Danhof M.	－	－	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):1067-74.	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	The Pharmacokinetics of Midazolam in Man.	Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO.	－	－	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1981;19:271-8.	参考
4.2.2.5-2	Midazolam (hydrochloride). In: Therapeutic drugs, second edition.	Dollery C.	－	－	海外	Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. M175-M179.	参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6-1	Characterization of the Pharmacodynamic Interaction between Parent Drug and Active Metabolite In Vivo: Midazolam and α-OH-Midazolam.	Tuk B, van Oostenbruggen MF, Herben VM, Mandema JW, Danhof M.	－	－	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):1067-74.	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Safety Aspects of Midazolam.	Schläppi B.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:37S-41S.	参考
4.2.3.1-2	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.	清水万律子、堀井郁夫、本間雅裕、高橋実、八木下正行、岡本敏、 ほか.	—	—	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):871-78.	参考
4.2.3.1-3	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	—	—	—	海外	—	参考
4.2.3.1-4	Midazolam Syrup (Ro 21-3981): An Acute (Single Dose) Oral (Intubation) Toxicity Study in Two-Week Old Rats Followed by a Two-Week Observation Period (Study No.06827). [Report Number: R8962M-SHP615 (138782)]	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	Centers for Disease Control and Prevention 2003. Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS).	—	—	—	海外	Dialog DataStar	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	—	—	—	海外	—	参考
4.2.3.2-2	Midazolam Syrup (Ro 21-3981): A Two-Week Oral (Intubation) Toxicity Study in Two-Week Old Rats (Study No.06958). [Report Number: R8961M-SHP615 (139383)]	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	Safety Aspects of Midazolam.	Schläppi B.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:37S-41S.	参考
4.2.3.2-4	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.	堀井郁夫、小林和子、高橋実、蔵田幸次、宇高奎二.	—	—	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):879-915.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-5	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.	堀井郁夫、小林和子、堀江孝一、志賀敏彦、宇高奎二.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):917-52.	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	AHFS Detailed Monograph: Midazolam Oral; 2010.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	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.	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、ほか.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):985-94.	参考
4.2.3.5.1-2	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.5.1-3	AHFS Detailed Monograph: Midazolam Oral; 2010.	－	－	－	海外	－	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	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.	清水万律子、野田有俊、八木下和海、稲垣幹男、宇高奎二.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):995-1010.	参考
4.2.3.5.2-2	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.	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、ほか.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):1011-9.	参考
4.2.3.5.2-3	Food and Drug Administration Pharmacology Review of Versed Syrup NDA, 1998 Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.5.2-4	AHFS Detailed Monograph: Midazolam Oral; 2010.	－	－	－	海外	－	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	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.	野田有俊、佐藤正伸、加藤智保、清水万律子、宇高奎二.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):1021-34.	参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Midazolamの毒性に関する研究<第10報>局所刺激性試験	磯部竹雄、小田島寿子、宇高奎二.	－	－	国内	薬理と治療. 1985;13 (Suppl. 4):1041-59.	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4-1	Neural Basis of Benzodiazepine Reward: Requirement for α 2 Containing $GABA_A$ Receptors in the Nucleus Accumbens.	Engin E, Bakhurin KI, Smith KS, Hines RM, Reynolds LM, Tang W, et al.	－	－	海外	Neuropsychopharmacology. 2014;39:1805-15.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.4-2	The discriminative stimulus effects of midazolam are resistant to modulation by morphine, amphetamine, dizocilpine, and γ-butyrolactone in rhesus monkeys.	Bai X, France CP, Gerak LR.	—	—	海外	Psychopharmacology (Berl). 2011;217(4):495-504.	参考
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当なし							
4.3 参考文献							
4.3-1	Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs.	Bialer M, White HS.	—	—	海外	Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 68-82	参考
4.3-2	Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors.	Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS.	—	—	海外	Br J Pharmacol. 2006; 148: 984-90	参考
4.3-3	Analysis of Midazolam in Small Volumes of Plasma Using High Performance Liquid Chromatography and UV-Detection Method: Pharmacokinetics of Midazolam in Rats.	Dengle SJ, Pathak SM, Mohan C, Karthik A, Musmade P, Bhat K, et al.	—	—	海外	Asian J. Research Chem; 2011. 4(3): 406-414.	参考
4.3-4	Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. July 2005	Food and Drug Administration	—	—	海外	—	参考
4.3-5	Chemical Structure and Properties of Midazolam Compared with Other Benzodiazepines.	Gerecke M.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol; 1983. 16:11S-16S.	参考
4.3-6	A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations.	Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P.	—	—	海外	Epilepsia. 2010;51(3):478-82.	参考
4.3-7	Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the $GABA_A$ receptor.	Hanson SM, Czajkowski C.	—	—	海外	J Neurosci. 2008;28(13):3490-9.	参考
4.3-8	身長・体重パーセンタイル2000年	一般社団法人日本小児内分泌学会.	—	—	国内	2019年8月1日閲覧. http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-9	A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam.	Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D, Seidel K.	—	—	海外	Ann Emerg Med. 2011;58(4):323-9.	参考
4.3-10	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers.	Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT, Vermeij TA, Edelbroek PM, Brekelmans GJ, et al.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2002;53(5):501-7.	参考
4.3-11	Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations.	Malinovsky JM, Populaire C, Cozian A, Lepage JY, Lejus C, Pinaud M.	—	—	海外	Anaesthesia. 1995;50(4):351-4.	参考
4.3-12	Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus.	Nakken KO, Lossius MI.	—	—	海外	Acta Neurol Scand. 2011;124(2):99-103.	参考
4.3-13	Hypnovel® 10mg/2ml Solution for Injection	Roche Products Limited, UK	—	—	海外	Summary of Product Characteristics Updated 11-Feb-2015.	参考
4.3-14	BUCCOLAM 2.5mg oromucosal solution	Shire Pharmaceuticals Limited.	—	—	海外	Summary of Product Characteristics Updated 04-Oct-2016.	参考
4.3-15	Benzodiazepine誘導体の反復投与により起こる形態学的変化の共通性について.	田中寿子、渡辺満利.	—	—	国内	臨床薬理. 1972;3(4):297-99.	参考
4.3-16	A comparison of the effects of midazolam and pentobarbital on the dose-response of GABA-gated Cl- influx in rat brain microsacs.	Yu OF, Chiu TH, Rosenberg HC.	—	—	海外	Brain Res. 1998;451:376-80.	参考
4.3-17	Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa.	Vondracek M, Xi Z, Larsson P, Baker V, Mace K, Pfeifer A, et al.	—	—	海外	Carcinogenesis. 2001;22:481-8.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	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								
5.3.1.1-1	Schwagmeier et al., 1998	Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration	Schwagmeier R, Alincic S, Striebel HW	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 203-6	参考
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								
5.3.1.4-1	[redacted]/091	Validation of an Analytical Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma Using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection ([redacted]/091)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] UK	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[redacted]/142	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma Using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection ([redacted]/142)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] UK	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[redacted]/165	Long Term Stability Assessment of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma (0.100 to 100 ng/mL) stored at -20°C and -80°C using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry ([redacted]/165)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] UK	海外	社内資料	評価
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								
該当なし								
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								
該当なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-1	MID001	An Open Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of Oromucosal Midazolam Administered to Children from 3 Months to Less Than 18 Years Undergoing Routine Elective Surgery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2010年4月	[redacted] Germany	海外	社内資料	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	PopPK Report 20[redacted]	Population Pharmacokinetic Report: An Open Label, Single Dose, Pharmacokinetics Study of Oromucosal Midazolam Administrated to Chirdren from 3 Months to Less Than 18 Years Undergoing Routine Elective Surgery	[redacted] UK	20[redacted]年2月	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
5.3.3.5-2	PopPK Report 20[redacted]	SHP615 Modeling and Simulation Report: Modeling and Simulation and Clinical Pharmacology/Pharmacokinetics Support for Buccolam® (Buccal Midazolam, SHP615)	Shire Pharmaceuticals Limited. [redacted]	20[redacted]年1月	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.5-3	PopPK Report 301 study	SHP615 Modeling and Simulation Report: Population Pharmacokinetic Modeling of Buccolam® in Japanese Pediatric Subjects with Status Epilepticus	Shire Pharmaceuticals Limited. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
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								
5.3.4.1-1	Scott et al., 1998	Buccal Absorption of Midazolam: Pharmacokinetics and EEG Pharmacodynamics	Scott RC, Besag FMC, Boyd SG, Berry D, and Neville BGR.	—	—	海外	Epilepsia. 1998;39(3):290-294	参考
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								
5.3.5.1-1	Mpimbaza et al., 2008	Comparison of Buccal Midazolam With Rectal Diazepam in the Treatment of Prolonged Seizures in Ugandan Children: A Randomized Clinical Trial.	Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J.	—	—	海外	Pediatrics. 2008;121(1):e58-e64.	参考
5.3.5.1-2	McIntyre et al., 2005	Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial.	McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R. Whitehouse WP, Phillips B, et al.	—	—	海外	Lancet. 2005;366:205-10.	参考
5.3.5.1-3	Scott et al., 1999	Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial.	Scott RC, Besag FMC, Neville BGR.	—	—	海外	Lancet. 1999;353:623-6.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-4	Baysun et al., 2005	A Comparison of Buccal Midazolam and Rectal Diazepam for the Acute Treatment of Seizures.	Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK.	—	—	海外	Clin.Pediatr. 2005;44:771-6.	参考
5.3.5.1-5	Ashrafi et al., 2010	Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children.	Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al.	—	—	海外	Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:434-8.	参考
5.3.5.1-6	Talukdar and Chakrabarty, 2009	Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial.	Talukdar B, Chakrabarty B.	—	—	海外	Brain Dev. 2009;31:744-9.	参考
5.3.5.1-7	Tonekaboni et al., 2012	A Comparison of Buccal Midazolam and Intravenous Diazepam for the Acute Treatment of Seizures in Children.	Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofrani M.	—	—	海外	Iran J Pediatr. 2012;22:303-8.	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	SHP615-301	A Phase 3, Multicenter, Open-label Study to Determine the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Buccally Administered MHOS/SHP615 in Pediatric Patients with Status Epilepticus (Convulsive) in the Hospital or Emergency Room	Shire Pharmaceuticals Limited.	2017年10月～2019年8月	Shire Pharmaceuticals Limited.	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	SHP615-302	A Phase 3, Multicenter, Open-label Extension Study of Buccally Administered MHOS/SHP615 in Pediatric Patients with Status Epilepticus (Convulsive) in Community Settings	Shire Pharmaceuticals Limited.	2018年4月～2019年8月 (First Data Cut-off Date)	Shire Pharmaceuticals Limited.	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	Muchohi et al., 2008	Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions.	Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CR.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2008;66:529-38.	参考
5.3.5.2-4	Frelih et al., 2007	BUCCAL MIDAZOLAM USE FOR ACUTE TREATMENT OF SEIZURES	Frelih J, Župančič N, Kolenc J, Rogelj M, Neubauer D.	—	—	海外	Paediatr Croat. 2007;51:149-51.	参考
5.3.5.2-5	Wilson et al., 2004	Nasal/buccal midazolam use in the community.	Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME.	—	—	海外	Arch Dis Child. 2004;89:50-1.	参考
5.3.5.2-6	Kutlu et al., 2003	Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children.	Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H.	—	—	海外	Brain Dev. 2003;25:275-8.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	Meta-analysis 2010	REPORT ON THE META-ANALYSIS OF BUCCAL MIDAZOLAM FOR THE TREATMENT OF PROLONGED SEIZURES IN CHILDREN	[redacted]	2010年1月～2010年7月	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.5.4-1	PBPK 20[redacted]	INVESTIGATION OF SYSTEMIC EXPOSURE AND PHARMACOKINETIC LINEARITY OF MIDAZOLAM FOLLOWING BUCCAL DOSES IN NEONATES, INFANTS AND CHILDREN.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	PBPK 20[redacted]	APPLICATION OF PBPK MODELING TO ENABLE DOSING STRATEGIES FOR SHP615 IN PEDIATRIC POPULATIONS FOLLOWING BUCCAL ADMINISTRATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	—	Periodic Safety Update Report (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) Report No 007 for Active Substance(s): Midazolam hydrochloride	Shire Pharmaceuticals Plc	2016年9月～2019年9月	—	国内海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録								
5.3.7.1 症例一覧表								
5.3.7.1-1	SHP615-301	症例一覧表	Shire Pharmaceuticals Limited.	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7.1-2	SHP615-302	症例一覧表	Shire Pharmaceuticals Limited.	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7.2 臨床検査値変動図								
該当なし								
5.4 参考文献								
5.4-1	—	Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs.	Bialer M, White HS.	—	—	海外	Nat Rev Drug Discov. 2010;9:68-82.	参考
5.4-2	—	Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the $GABA_A$ receptor.	Hanson SM, Czajkowski C.	—	—	海外	J Neurosci. 2008;28:3490-9.	参考
5.4-3	—	Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors.	Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS	—	—	海外	Br J Pharmacol. 2006;148:984-90.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-4	－	A comparison of the effects of midazolam and pentobarbital on the dose-response of GABA-gated Cl- influx in rat brain microsacs	Yu OF, Chiu TH, Rosenberg HC.	－	－	海外	Brain Res. 1988;451:376-80.	参考
5.4-5	－	A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus.	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, et al.	－	－	海外	Epilepsia. 2015;56:1515-23.	参考
5.4-6	－	Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.	Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, et al.	－	－	海外	Epilepsia. 2010;51:676-85.	参考
5.4-7	－	Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.	Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.	－	－	海外	Epilepsia. 1989;30:389-99.	参考
5.4-8	－	An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes.	Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, Shiraga H, et al.	－	－	海外	Epilepsy Research. 2011;96:89-95.	参考
5.4-9	－	小児のてんかん重積状態の疫学調査.	森山陽子、林北見、松尾映未由、渡邊肇子、白戸由理、本田隆文、武藤順子、他	－	－	国内	日本小児科学会雑誌. 2014;118:1336-41.	参考
5.4-10	－	Pharmacotherapy for Status Epilepticus.	Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F.	－	－	海外	Drugs. 2015;75:1499-521.	参考
5.4-11	－	小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点.	菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、平田佑子、大場温子、熊谷勇治、小一原玲子、他.	－	－	国内	日本小児科学会雑誌. 2015;119:1226-32.	参考
5.4-12	－	Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam.	Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA.	－	－	海外	Anesthesiology. 1988;69:972-975.	参考
5.4-13	－	Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures?	O'Regan ME, Brown JK, Clarke M.	－	－	海外	Dev Med Child Neurol. 1996;38:1037-45.	参考
5.4-14	－	Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures?	Scott RC, Neville BG, Besag FM, Boyd SG.	－	－	海外	Dev Med Child Neurol. 1997;39:137-138.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-15	—	Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants.	de Wildt SN, Kearns GL, Hop WCJ, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2002;53:390-2.	参考
5.4-16	—	Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis.	Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT.	—	—	海外	Br J Anaesth. 2002;89:428-37.	参考
5.4-17	—	Midazolam (hydrochloride). In: Therapeutic drugs, second edition.	Dollery C. 1999.	—	—	海外	Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. M175-M179.	参考
5.4-18	—	The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients.	Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T.	—	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1989;37:267-72.	参考
5.4-19	—	Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics	Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI.	—	—	海外	Anesthesiology. 1984;61:27-35.	参考
5.4-20	—	Clinical pharmacology of midazolam in infants and children.	Blumer JL.	—	—	海外	Clin Pharmacokinet. 1998;35:37-47.	参考
5.4-21	—	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers.	Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M.	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1992;51:715-28.	参考
5.4-22	—	Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites.	Ziegler WH, Schalch E, Leishman B, Eckert M.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1983;16 Suppl 1:63S-69S.	参考
5.4-23	—	The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration.	Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, et al.	—	—	海外	J Clin Pharmacol. 2001;41:1359-69.	参考
5.4-24	—	Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects.	Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C.	—	—	海外	J Clin Pharmacol. 1989;29:272-7.	参考
5.4-25	—	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis.	MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, Brodie MJ.	—	—	海外	Gut. 1986;27:190-5.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-26	－	The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients.	Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR.	－	－	海外	Anesthesiology. 1983;59:390-4.	参考
5.4-27	－	The pharmacokinetics of midazolam in patients with congestive heart failure.	Patel IH, Soni PP, Fukuda EK, Smith DF, Leier CV, Boudoulas H.	－	－	海外	Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565-9.	参考
5.4-28	－	けいれん重積・群発に対するmidazolam口腔粘膜投与.	前垣義弘、小倉加恵子、大野耕策	－	－	国内	脳と発達. 2004;36:155-7.	参考
5.4-29	－	身長・体重パーセンタイル2000年.	一般社団法人日本小児内分泌学会.	－	－	国内	2019年8月1日閲覧. http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf.	参考
5.4-30	－	Infants and Children - Acute Management of Seizures: Guideline.	NSW Health.	－	－	海外	[cited 2019 Oct 1]. Available from: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/Pages/doc.aspx?dn=GL2018_015	参考
5.4-31	－	An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using GRADE Methodology.	Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM, Fallat ME, et al.	－	－	海外	Prehosp Emerg Care. 2014;18 Suppl 1:15-24.	参考
5.4-32	－	Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy.	Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M.	－	－	海外	Epilepsia. 2013;54 Suppl 7:23-34.	参考
5.4-33	－	Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus	Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al.	－	－	海外	Neurocrit Care. 2012;17:3-23.	参考
5.4-34	－	Epilepsies: diagnosis and management.	National Institute for Health and Care Excellence.	－	－	海外	[cited 2019 Oct 1]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137.	参考
5.4-35	－	Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus.	Friedman J; Canadian Paediatric Society, acute care committee.	－	－	海外	Paediatr child Health. 2011;16(2):91-7.	参考
5.4-36	－	Workshop/conference report - quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, Shah VP, et al.	－	－	海外	AAPS J. 2007;9 Art4:E30-42.	参考
5.4-37	－	Determination of midazolam and its unconjugated 1-hydroxy metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography.	Lehmann B, Boulieu R.	－	－	海外	J Chromatography B Biomed Appl. 1995;674:138-42.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-38	—	Determination of midazolam and its major metabolite 1'-hydroxymidazolam by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry in plasma from children.	Muchohi SN, Ward SA, Preston L, Newton CR, Edwards G, Kokwaro GO.	—	—	海外	J Chromatography B. 2005;821:1-7.	参考
5.4-39	—	Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics.	Greenblatt DJ, Locniskar A, Ochs HR, Lauven PM.	—	—	海外	Anesthesiology. 1981;55:176-9.	参考
5.4-40	—	Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates.	Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufils F.	—	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1992;42:329-32.	参考
5.4-41	—	Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review.Versed® (midazolam hydrochloride) oral syrup 2 mg/mL.	FDA 1998. Center for Drug Evaluation and Research.	—	—	海外	Approval package for NDA for Versed oral syrup (Hoffmann-La Roche Inc.). FDA.	参考
5.4-42	—	Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man.	Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH.	—	—	海外	Br J Clin Pharmac. 1983;16 Suppl 1:43S-49S.	参考
5.4-43	—	The pharmacokinetics of midazolam in man.	Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO.	—	—	海外	Eur J Clin Pharm. 1981;19:271-8.	参考
5.4-44	—	Analysis of midazolam and metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: probe of CYP3A.	Carrillo JA, Ramos SI, Agundez JA, Martinez C, Benitez J.	—	—	海外	Ther Drug Monit. 1998;20:319-24.	参考
5.4-45	—	Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration.	Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, Olive G.	—	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1991;41:355-7.	参考
5.4-46	—	Does age alter the pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam in paediatric patients? Clin Pharmacol Ther.	de Wildt SN, Riva L, van den Anker JN, Murray DJ.	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 2000;67:104.	参考
5.4-47	—	A comparison of three induction agents in paediatric anaesthesia--cardiovascular effects and recovery.	Jones RD, Visram AR, Chan MM, Bacon-Shone J, Mya GH, Irwin MG.	—	—	海外	Anaesth Intens Care. 1994;22(5):545-55.	参考
5.4-48	—	Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy.	Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE.	—	—	海外	J Pediatr. 1991;119:467-71.	参考
5.4-49	—	Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration.	Swart EL, de Jongh J, Zuideveld KP, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RJ.	—	—	海外	Am J Kidney Dis. 2005;45:360-71.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-50	—	Midazolam disposition in patients undergoing continuous venovenous hemodialysis.	Bolon M, Bastien O, Flamens C, Paulus S, Boulieu R.	—	—	海外	J.Clin Pharmacol. 2001;41:959-62.	参考
5.4-51	—	ミダゾラム頬粘膜投与が有効であったPCDH関連てんかん（EFMR）の1例.	中村舞、島袋陽子、須貝みさき、日暮憲道、廣瀬伸一、松岡剛司、大府正治	—	—	国内	てんかん研究. 2011;29(2):415.	参考
5.4-52	—	小児注射薬用量早見表の作成と使用症例.	山村亮太、久我修二、脇田翔子、紀雅之、菅田哲治.	—	—	海外	薬事新報. 2016; 2964: 1143-7.	参考
5.4-53	—	World Health Organization, 2006, Child Growth Standards. Weight-for-age BOYS. Birth to 5 years (percentiles)	World Health Organization	—	—	海外	[cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_boys_0_5_percentiles.pdf?ua=1.	参考
5.4-54	—	World Health Organization, 2006, Child Growth Standards. Weight-for-age GIRLS. Birth to 5 years (percentiles).	World Health Organization	—	—	海外	[cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_girls_0_5_percentiles.pdf?ua=1.	参考
5.4-55	—	Centers for Disease Control and Prevention, 2000, Clinical Growth Charts. Data Table of Weight-for-age Charts.	Centers for Disease Control and Prevention	—	—	海外	[cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm.	参考
5.4-56	—	Hypnovel® 10mg/2ml Solution for Injection	Roche Products Limited, UK	—	—	海外	Summary of Product Characteristics Updated Feb-2008	参考