ミダフレッサ静注 0.1%
に関する資料

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

アルフレッサ ファーマ株式会社

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アルフレッサ ファーマ株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量 7

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

ミダゾラム（Midazolam）は，化学合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体（図 1.5-1）であり，近縁のベンゾジアゼピン系薬剤に類似する催眠，鎮静，麻酔，抗不安などの薬理作用に加え，強力な筋弛緩作用及び抗けいれん作用を有している．

海外では 1982 年 9 月にスイスで承認されて以来 100 ヵ国以上で催眠，鎮静等の効能で承認，販売されている．国内でも 1988 年 3 月に承認され，現在は「ドルミカム®注射液 10 mg」他の販売名で販売されている．

ミダゾラムは麻酔，鎮静薬として承認された薬剤でありながら，その抗けいれん作用にも着目されており，てんかん重積状態に対する有用性が既存の治療薬に比べ高く評価されていた．

そこで当社は，小児のてんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験を実施し，その結果，小児のてんかん重積状態に対する有効性が示され，安全性で大きな問題となる所見は認められなかったことから，製造販売承認申請を行い，2014 年 9 月にてんかん重積状態を効能・効果としてミダフレッサ®静注 0.1%（以下，本剤）の承認を取得した．

海外ではミダゾラムの筋肉内投与製剤が 2018 年に米国で，2019 年にドイツで成人におけるてんかん重積状態を適応として承認されている．また，2011 年には欧州連合（EU）においてミダゾラムの口腔粘膜用液剤が遷延性急性けいれん発作を適応として承認されている．国内でも 2020 年 9 月にミダゾラムの口腔粘膜用液剤がてんかん重積状態を適応として承認され，「ブコラム®口腔用液 2.5 mg・同 5 mg・同 7.5 mg・同 10 mg」の販売名で販売されている．

本剤の初回承認申請に際しては，てんかん重積状態の患者に対する有効性・安全性を小児患者において検討したため，小児に対する用法・用量のみが承認されている．しかし，本剤の第 4 回安全性定期報告（2016 年 11 月 28 日提出）において，使用成績調査で 15 歳以上（成人）の患者への投与が 89 例中 15 例（16.9%）を占めていた．このため，本件について医薬品医療機器総合機構（以下，機構）安全第二部より「適正使用の観点から，15 歳以上に対する用法・用量の追加など企業として適切に対応いただきたい」との見解が示された．

上記機構の見解を受け，当社は本剤の成人適応の必要性等について医師へのウェブ調査（アンケート形式）を行った．その結果，15 歳以上（成人）の患者においても本剤の医療上の必要性は高いと考えられた．

米国てんかん学会のてんかん発作重積状態の治療ガイドライン（2016）では，「てんかん重積状態の病態生理及びニューロン受容体への抗けいれん薬の作用は，乳児から成人まで同じ」とされている．また，日本神経学会の「てんかん治療ガイドライン 2018」では，「ミダゾラムはてんかん重積状態に，第 1 段階，第 2 段階の治療薬，あるいは全身麻酔薬として使用できる」と記載され，第 1 段階の治療においては，「ジアゼパム静注の代わりにミダゾラム 0.1%注射液を使用することも可能であり，小児では第 1 段階として使用されることが多い」とされている．さらに，「コクランレビューによるメタ解析ではミダゾラム静注とジアゼパム静注との比較で有効性及び副作用に有意差はなかった」とされている．

以上を踏まえ，けいれん性てんかん重積状態の成人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験を計画した．

本剤を開発した根拠の詳細は，2.5.1 に示す.

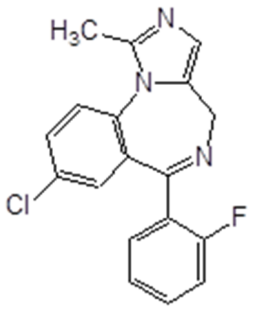


図 1.5-1　ミダゾラムの構造式

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-2 に示す.

本申請に際し，品質に関する試験，薬理試験，毒性試験及び薬物動態試験は実施していない.

			試験デザイン 試験番号
臨床試験	評価資料	国内	非盲検 AF-0901-0302
	参考資料	海外	非盲検 Masapu ら, 2018 （公表文献）
			非盲検 Alvarez ら, 2015 （公表文献）
			非盲検 Ulvi ら, 2002 （公表文献）
			非盲検 Galvinら, 1987 （公表文献）
			非盲検 Narayanan ら, 2007 （公表文献）*1
			非盲検 Dennis ら, 2002 （公表文献）*1
		国内	後方視的研究 西山, 2017 （公表文献）*2
			非盲検 AF-0901-0301 *3

*1 ：対象は，非けいれん性てんかん重積状態

*2 ：対象は，脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん

*3 ：対象は，てんかん重積状態の小児患者

図 1.5-2　開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験

本申請における品質に関する試験は実施していない.

1.5.2.2　非臨床試験

本申請は，既承認の効能・効果について 15 歳以上（成人）に対する用法・用量を追加することを目的とするものである．本申請におけるミダゾラムの効力は，既承認効能に対する試験成績で説明可能と考え，新たに効力を裏付ける試験は実施しなかった．また，本申請の用法・用量は既承認の内容と同じであることから，薬物動態試験及び毒性試験についても新たな試験は実施しなかった.

1.5.2.3　臨床試験

15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態での本剤の国内開発に先立ち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との治験相談を行い，臨床開発計画について見解が示された．治験相談の詳細は 2.5.1.4.1 項に示す.

これを踏まえ，国内第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）を評価資料として実施した．なお，臨床データパッケージの詳細は 2.5.1.4.2 項に示す.

1.5.2.3.1　第 III 相試験

15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象として非盲検試験（AF-0901-0302 試験）を 2019 年 1 月～2020 年 1 月に実施した.

なお，試験結果の概略を 2.7.6.3 に示す.

1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量

15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象として実施した国内第 III 相試験（AF-0901-0302 試験）の結果を踏まえ，以下の内容でミダフレッサ静注 0.1%の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（下線部：変更箇所）.

効能・効果（案）

てんかん重積状態

用法・用量（案）

静脈内投与

通常，成人には，ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を患者の状態を注意深く観察しながら緩徐に静脈内投与する．なお，必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと．

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

持続静脈内投与

通常，成人には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．

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

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ミダゾラムは，化学合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり，催眠，鎮静，麻酔，抗不安などの薬理作用を有する．短時間型催眠鎮静剤として 1982 年 9 月にスイスで承認されて以来，米国，欧州等 100 ヵ国以上で麻酔前投薬，全身麻酔の導入・維持及び鎮静薬として広く使用されている．また，注射剤（筋肉内投与）で，成人のてんかん重積状態の治療薬として 2018 年 9 月に米国，2019 年 2 月にドイツで承認されている．表 1.6-1 にスイス及び主要 4 ヵ国における使用状況をまとめた．

てんかん重積状態の適応を有する米国及びドイツの注射剤について，表 1.6-2 に効能・効果及び用法・用量をまとめ，別紙 1 に米国の添付文書の原文を，別紙 2 にドイツの添付文書の翻訳と原文を示す．

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

表 1.6-1　ミダゾラム注射剤の使用状況

国　名	承認年月日	販売名	効能・効果
スイス	1982.9.10	Dormicum	麻酔前投与，全身麻酔の導入及び維持，集中治療における人工呼吸中の鎮静
英国	1982.12.8	Hypnovel	治療前及び最中の鎮静，麻酔前投薬，麻酔の導入，集中治療室における鎮静
ドイツ	1983.12.21	Dormicum	治療前及び最中の鎮痛鎮静，麻酔前投薬，麻酔導入，集中治療における鎮静
	2019.2.26	Desiject	成人における早期てんかん重積状態の治療
米国	1985.12.20	Versed 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静・不安緩解・健忘，麻酔前投薬，麻酔の導入，人工呼吸中の鎮静
	2018.9.14	SEIZALAM	成人におけるてんかん重積状態の治療
フランス	1986.2.6	Hypnovel 販売中止 後発品販売中	治療前及び最中の鎮静，麻酔導入前投薬，麻酔の導入，集中治療における鎮静

表 1.6-2　てんかん重積状態の適応を有するミダゾラム注射剤の米国及びドイツにおける効能・効果及び用法・用量

国	米国	ドイツ
販売名	SEIZALAM	Desiject
効能・効果	成人におけるてんかん重積状態の治療	成人の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の治療
用法・用量	**推奨用量** SEIZALAMの推奨用量は筋肉内投与による10 mgである. **重要な投与指示** SEIZALAMはてんかん重積状態の認識と治療に精通した専門医が投与すること. SEIZALAMは筋肉内のみで使用する. 太腿の中央外側部（外側広筋）に注入する. 非経口製剤は，許可された溶液及び容器であっても，投与前に目視により粒子状物質と変色について検査をすること. **モニタリング** SEIZALAMの投与後は，患者が安定するまで呼吸及び心機能を持続的にモニタリングすることが望ましい. 低換気，気道閉塞，無呼吸及び低血圧などの重篤かつ生命を脅かす心呼吸器系の副作用がミダゾラムの使用により報告されている．患者は蘇生薬への即時アクセスができる状態でモニタリングすること．適切な蘇生器具及びその使用法について訓練され，気道管理に熟練した人員を利用可能にすること. 心肺機能低下の兆候に関する観察は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者，60歳以上の患者及び麻薬又は他の中枢神経系（CNS）抑制剤を併用している患者において特に重要である.	ミダゾラムは，呼吸器及び心血管系の機能をモニターし，サポートするための十分な設備を備えた環境下で経験豊富な医師，並びに予想される副作用の検出及び管理について，心肺蘇生をも含めて，特別な訓練を受けた者しか使用してはならない. <u>用量</u> 年齢60歳以下で体重40 kg超の成人における筋肉内注射での推奨量は，ミダゾラム10 mg（2 mL）である. 60歳以上の高齢者や衰弱患者，慢性疾患患者に対する用量は，個々の患者ごとに，リスク因子を考慮して，慎重に決定する．これらの患者では用量を減量しても反応を示す可能性が存在するので，用量としてはミダゾラム5 mg（1 mL）を筋肉内注射することが推奨される．注射前に，プレフィルドシリンジ内の注射液1 mLを廃棄すること. 投与後10～15分が経過しても臨床効果が不十分な場合には，さらにミダゾラム5 mg（1 mL）を追加投与することができる. <u>特殊な患者群</u> ***腎不全*** 腎不全患者（クレアチニン・クリアランス< 10 mL/分）の場合，単回静注投与後のミダゾラム未変化体の薬物動態は，健康な被験者の場合と同様であり，用量調節は不必要であるが，本剤を慢性腎不全患者に投与する際には，ミダゾラムの消失が遅延して，作用が長期間持続する可能性も考えられるので，注意する必要がある.

表 1.6-2　てんかん重積状態の適応を有するミダゾラム注射剤の米国及びドイツにおける効能・効果及び用法・用量（続き）

国	米国	ドイツ
用法・用量		*肝不全* 肝不全によって，静注投与されたミダゾラムのクリアランスが低下する結果，消失半減期が延長する．このため，臨床効果が強くなり，長時間持続することがある．ミダゾラムの必要量を低減させることが可能であり，バイタルパラメータを適切に監視する必要がある． *小児と若年層* 本剤は，小児や若年層の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の治療には不適応である． <u>用法</u> 本剤は筋肉内注射用である． ミダゾラムは，成人の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の際の治療用として筋肉内注射する（例えば，大腿の中央外側部）．ミダゾラムの筋肉内注射は，持続性急性てんかん発作に対する標準第一選択治療としての静脈内アクセスが困難又は不可能な場合に適応となる． 本剤は1回投与用である． 使用前に，注射液の目視検査を実施すること．粒子の認められない透明な溶液のみを使用する．
作成／改訂	2021 年 2 月改訂	2020 年 5 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SEIZALAM™ safely and effectively. See full prescribing information for SEIZALAM™.

SEIZALAM™ (midazolam injection), for intramuscular use, CIV
Initial U.S. Approval: 1985

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS; ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION; and DEPENDENCE AND WITHDRAWAL REACTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Monitor patients for respiratory depression and sedation. (5.1, 7.1)**
- **The use of benzodiazepines, including SEIZALAM, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Before prescribing SEIZALAM and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction. (5.2)**
- **Although SEIZALAM is indicated only for intermittent use (1, 2), if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of SEIZALAM may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. For patients using SEIZALAM more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue SEIZALAM. (5.3)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Boxed Warning	2/2021
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	2/2021

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

SEIZALAM is a benzodiazepine indicated for the treatment of status epilepticus in adults. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dose is 10 mg, administered by intramuscular injection. (2.1)
- Inject in the mid-outer thigh (vastus lateralis muscle). (2.2)
- Continuous monitoring of respiratory and cardiac function is recommended. (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Injection: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) in a multiple-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------

Hypersensitivity to midazolam. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Risks of Cardiorespiratory Adverse Reactions: Serious cardiorespiratory adverse reactions have occurred, sometimes resulting in death or permanent neurologic injury, after administration of midazolam. (5.4)
- Other Adverse Reactions: Agitation can occur. (5.5)
- Risks from Concomitant Use of Central Nervous System (CNS) Depressants: May increase risk of hypoventilation, airway obstruction, desaturation, or apnea, and may contribute to profound and/or prolonged drug effect. Practitioners administering SEIZALAM must have the skills necessary to manage serious cardiorespiratory adverse reactions, including skills in airway management.(5.6)
- Impaired Cognitive Function: Because of partial or complete impairment of recall, patients should not operate hazardous machinery or a motor vehicle until drug effects have subsided. (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (incidence >3%) in clinical trials in patients with status epilepticus were upper airway obstruction, agitation, and pyrexia. (6.1)

The most common adverse reaction (incidence >5%) observed in clinical trials for uses other than that for which SEIZALAM is indicated was decreased tidal volume and/or respiratory rate decrease (11%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or www.meridianmeds.com or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov.medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Benzodiazepines and Opioids: Risk of respiratory depression is increased (7.1)
- Other CNS Depressants and Alcohol: Sedative effect of midazolam is increased. (7.2)
- Cytochrome P450-3A4 Inhibitors: May result in prolonged sedation due to decreased plasma clearance of midazolam. (7.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 2/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS; ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION; and DEPENDENCE AND WITHDRAWAL REACTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Important Administration Instructions
2.3 Monitoring
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risks from Concomitant Use with Opioids
5.2 Abuse, Misuse, and Addiction
5.3 Dependence and Withdrawal Reactions After Use of SEIZALAM More Frequently Than Recommended
5.4 Risks of Cardiorespiratory Adverse Reactions
5.5 Other Adverse Reactions
5.6 Risks from Concomitant Use of Central Nervous System Depressants
5.7 Impaired Cognitive Function
5.8 Glaucoma
5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Concomitant Use of Benzodiazepines and Opioids
7.2 Other CNS Depressants and Alcohol
7.3 Cytochrome P450-3A4 Inhibitors
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Congestive Heart Failure
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS

- **Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Monitor patients for respiratory depression and sedation *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.1)]*.**
- **The use of benzodiazepines, including SEIZALAM, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Abuse and misuse of benzodiazepines commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes. Before prescribing SEIZALAM and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **The continued use of benzodiazepines may lead to clinically significant physical dependence. The risks of dependence and withdrawal increase with longer treatment duration and higher daily dose. Although SEIZALAM is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)]*, if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of SEIZALAM may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. For patients using SEIZALAM more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue SEIZALAM *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

SEIZALAM is indicated for the treatment of status epilepticus in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

The recommended dose of SEIZALAM is 10 mg, administered by intramuscular injection.

2.2 Important Administration Instructions

SEIZALAM should be administered by a healthcare professional who has had adequate training in the recognition and treatment of status epilepticus.

SEIZALAM is for intramuscular use only. Inject in the mid-outer thigh (vastus lateralis muscle).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*.

2.3 Monitoring

After administration of SEIZALAM, continuous monitoring of respiratory and cardiac function is recommended until the patient is stabilized. Serious and life-threatening cardiorespiratory adverse reactions, such as hypoventilation, airway obstruction, apnea, and hypotension have been reported with the use of midazolam. Patients should be monitored in a setting that allows for immediate access to resuscitative drugs.

Appropriate resuscitation equipment and personnel trained in their use and skilled in airway management should be available *[see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)]*.

Observation for signs of cardiorespiratory depression is particularly important in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), patients 60 or more years of age, and patients who have received concomitant narcotics or other central nervous system (CNS) depressants.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) of a sterile, clear, colorless to light yellow liquid solution in a multiple-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

SEIZALAM is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to midazolam.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risks from Concomitant Use with Opioids

Concomitant use of benzodiazepines, including SEIZALAM, and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. If a decision is made to use midazolam concomitantly with opioids, monitor patients closely for respiratory depression and sedation *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Practitioners administering SEIZALAM must have the skills necessary to manage serious cardiorespiratory adverse reactions, including skills in airway management.

5.2 Abuse, Misuse, and Addiction

The use of benzodiazepines, including SEIZALAM, exposes users to the risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Abuse and misuse of benzodiazepines often (but not always) involve the use of doses greater than the maximum recommended dosage and commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes, including respiratory depression, overdose, or death *[see Drug Abuse and Dependence (9.2)]*.

Before prescribing SEIZALAM and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction. Use of SEIZALAM, particularly in patients at elevated risk, necessitates counseling about the risks and proper use of SEIZALAM along with monitoring for signs and symptoms of abuse, misuse, and addiction. Do not exceed the recommended dosing frequency; avoid or minimize concomitant use of CNS depressants and other substances associated with abuse, misuse, and addiction (e.g., opioid analgesics, stimulants); and advise patients on the proper disposal of unused drug. If a substance use disorder is suspected, evaluate the patient and institute (or refer them for) early treatment, as appropriate.

5.3 Dependence and Withdrawal Reactions After Use of SEIZALAM More Frequently Than Recommended

For patients using SEIZALAM more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue SEIZALAM (a patient-specific plan should be used to taper the dose).

Patients at an increased risk of withdrawal adverse reactions after benzodiazepine discontinuation or rapid dosage reduction include those who take higher dosages, and those who have had longer durations of use.

Acute Withdrawal Reactions
The continued use of benzodiazepines may lead to clinically significant physical dependence. Although SEIZALAM is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)]*, if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of SEIZALAM, or administration of flumazenil (a benzodiazepine antagonist) may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening (e.g., seizures) *[see Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

Protracted Withdrawal Syndrome
In some cases, benzodiazepine users have developed a protracted withdrawal syndrome with withdrawal symptoms lasting weeks to more than 12 months *[see Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

5.4 Risks of Cardiorespiratory Adverse Reactions

Serious cardiorespiratory adverse reactions have occurred after administration of midazolam. These have included respiratory depression, airway obstruction, oxygen desaturation, apnea, respiratory arrest and/or cardiac arrest, sometimes resulting in death or permanent neurologic injury. There have also been rare reports of hypotensive episodes requiring treatment during or after diagnostic or surgical manipulations, particularly in patients with hemodynamic instability. Hypotension occurs more frequently in patients premedicated with a narcotic. The danger of hypoventilation, airway obstruction, or apnea is greater in elderly patients and those with chronic disease states or decreased pulmonary reserve *[see Use in Specific Populations (8.5, 8.7)]*; patients with COPD are highly sensitive to the respiratory depressant effect of midazolam. SEIZALAM should be administered with caution to patients in shock or coma with depression of vital signs.

Practitioners administering SEIZALAM must have the skills necessary to manage serious cardiorespiratory adverse reactions, including skills in airway management.

5.5 Other Adverse Reactions

Reactions such as agitation, involuntary movements (including tonic/clonic movements and muscle tremor), hyperactivity, and combativeness have been reported with midazolam when used for sedation. These reactions may be caused by inadequate or excessive dosing or improper administration of midazolam; however, consideration should be given to the possibility of cerebral hypoxia or true paradoxical reactions. Agitation also occurred in the randomized controlled clinical study of SEIZALAM in patients with status epilepticus *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Risks from Concomitant Use of Central Nervous System Depressants

Concomitant use of barbiturates, alcohol or other central nervous system depressants may increase the risk of hypoventilation, airway obstruction, desaturation, or apnea and may contribute to profound and/or prolonged drug effect. SEIZALAM should be administered with caution to patients in acute alcohol intoxication with depression of vital signs. Narcotic premedication also depresses the ventilatory response to carbon dioxide stimulation.

The efficacy and safety of midazolam in clinical use are functions of the dose administered, the clinical status of the individual patient, and the use of concomitant medications capable of depressing the central nervous system (CNS). Anticipated effects range from mild sedation to deep levels of sedation virtually equivalent to a state of general anesthesia where the patient may require external support of vital functions. Practitioners administering SEIZALAM must have the skills necessary to manage serious cardiorespiratory adverse reactions, including skills in airway management. For information regarding withdrawal, see *Drug Abuse and Dependence (9.3)*.

5.7 Impaired Cognitive Function

Midazolam is associated with a high incidence of partial or complete impairment of recall for several hours following an administered dose. Gross tests of recovery from the effects of midazolam cannot be relied upon to predict reaction time under stress. It is recommended that no patient operate hazardous machinery or a motor vehicle until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided, and as their medical condition permits.

5.8 Glaucoma

Benzodiazepines, including SEIZALAM, can increase intraocular pressure in patients with glaucoma. Measurements of intraocular pressure in patients without eye disease show a moderate lowering following induction with midazolam; patients with glaucoma have not been studied. Patients with open-angle glaucoma may need to have their ophthalmologic status evaluated following treatment with SEIZALAM. SEIZALAM is not recommended in patients with narrow-angle glaucoma.

5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative

SEIZALAM is not approved for use in neonates or infants. Serious and fatal adverse reactions including "gasping syndrome" can occur in neonates and low birth weight infants treated with benzyl alcohol-preserved drugs, including SEIZALAM. The "gasping syndrome" is characterized by CNS depression, metabolic acidosis, and gasping respirations. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known (SEIZALAM contains 10 mg of benzyl alcohol per mL) *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections:

- Risks from Concomitant Use with Opioids *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Abuse, Misuse, and Addiction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Dependence and Withdrawal Reactions After Use of SEIZALAM More Frequently Than Recommended *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Risks of Cardiorespiratory Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Other Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Risks from Concomitant Use of Central Nervous System Depressants *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Impaired Cognitive Function *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in the Controlled Study of Intramuscular Midazolam in Patients with Status Epilepticus

In a double-blind, randomized, active-controlled clinical study, 448 patients were assigned to receive intramuscular (IM) midazolam via an autoinjector, and 445 were assigned to receive intravenous (IV)

lorazepam. Approximately 45% of patients were female, and the mean age was 43 years. Patients were administered treatment by a healthcare professional (e.g., paramedic) prior to arrival at a hospital.

Table 1 lists the adverse reactions occurring in 2% or more of the IM midazolam-treated patients and at a rate greater than the IV lorazepam-treated patients.

Table 1 Adverse Reactions in 2% or More of IM Midazolam-Treated Patients and More Frequent than in IV Lorazepam-Treated Patients in Out of Hospital Treatment of Status Epilepticus

Adverse Reaction	IM Midazolam N=448 (%)	IV Lorazepam N=445 (%)
Upper airway obstruction	5	3
Agitation	4	3
Pyrexia	4	3
Mental status changes	3	2
Postictal state	3	2
Acute renal failure	2	1

Adverse Reactions in Other Midazolam Studies

Fluctuations in vital signs were the most frequently seen findings following parenteral administration of midazolam in adults for uses other than that for which SEIZALAM is indicated, and included decreased tidal volume and/or respiratory rate decrease [11% of patients following intramuscular administration], as well as variations in blood pressure and pulse rate. The majority of serious adverse effects, particularly those associated with oxygenation and ventilation, have been reported when midazolam was administered with other medications capable of depressing the CNS. The incidence of such events was higher in patients undergoing procedures involving the airway without the protective effect of an endotracheal tube (e.g., upper endoscopy and dental procedures).

The following additional adverse reactions were reported after intramuscular administration in adults: Headache (1.3%), and local effects at the IM injection site including pain (3.7%), induration (0.5%), redness (0.5%), and muscle stiffness (0.3%).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Concomitant Use of Benzodiazepines and Opioids

The concomitant use of benzodiazepines and opioids increases the risk of respiratory depression because of actions at different receptor sites in the CNS that control respiration. Benzodiazepines interact at $GABA_A$ sites and opioids interact primarily at mu receptors. When benzodiazepines and opioids are combined, the potential for benzodiazepines to significantly worsen opioid-related respiratory depression exists. Limit dosage and duration of concomitant use of benzodiazepines and opioids. Monitor patients closely for respiratory depression and sedation.

7.2 Other CNS Depressants and Alcohol

The sedative effect of SEIZALAM is accentuated by concomitantly administered medication that depresses the central nervous system, particularly opioids (e.g., morphine, meperidine, and fentanyl), secobarbital, and droperidol, and also by alcohol *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4, 5.6)]*.

7.3 Cytochrome P450-3A4 Inhibitors

Caution is advised when SEIZALAM is administered concomitantly with drugs that are known to inhibit the P450-3A4 enzyme system (e.g., cimetidine, erythromycin, diltiazem, verapamil, ketoconazole, and itraconazole). These drug interactions may result in prolonged sedation caused by a decrease in plasma clearance of midazolam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as SEIZALAM, during pregnancy. Encourage women who are taking SEIZALAM during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of SEIZALAM in pregnant women. Available data suggest that the class of benzodiazepines is not associated with marked increases in risk for congenital anomalies. Although some early epidemiological studies suggested a relationship between benzodiazepine use in pregnancy and congenital anomalies such as cleft lip and or palate, these studies had considerable limitations. More recently completed studies of benzodiazepine use in pregnancy have not consistently documented elevated risks for specific congenital anomalies. There is insufficient evidence to assess the effect of benzodiazepine pregnancy exposure on neurodevelopment.

There are clinical considerations regarding exposure to benzodiazepines during the second and third trimester of pregnancy or immediately prior to or during childbirth. These risks include decreased fetal movement and/or fetal heart rate variability, “floppy infant syndrome,” dependence, and withdrawal *(see Clinical Considerations and Human Data).*

Administration of midazolam to rats and rabbits during the period of organogenesis or to rats during late pregnancy and throughout lactation at doses greater than those used clinically did not result in adverse effects on development *(see Animal Data).* Data for other benzodiazepines suggest the possibility of increased neuronal cell death and long-term effects on neurobehavioral and immunological function based on findings in animals following prenatal or early postnatal exposure at clinically relevant doses. SEIZALAM should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus. Advise a pregnant woman and women of childbearing age of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Infants born to mothers who have taken benzodiazepines during the later stages of pregnancy can develop dependence, and subsequently withdrawal, during the postnatal period. Clinical manifestations of withdrawal or neonatal abstinence syndrome may include hypertonia, hyperreflexia, hypoventilation, irritability, tremors, diarrhea, and vomiting. These complications can appear shortly after delivery to 3 weeks after birth, and persist from hours to several months, depending on the degree of dependence and the pharmacokinetic profile of the benzodiazepine. Symptoms may be mild and transient or severe. Standard management for neonatal withdrawal

syndrome has not yet been defined. Observe newborns who are exposed to SEIZALAM *in utero* during the later stages of pregnancy for symptoms of withdrawal and manage accordingly.

Labor and Delivery
Administration of benzodiazepines immediately prior to or during childbirth can result in a floppy infant syndrome, which is characterized by lethargy, hypothermia, hypotonia, respiratory depression, and difficulty feeding. Floppy infant syndrome occurs mainly within the first hours after birth and may last up to 14 days. Observe exposed newborns for these symptoms and manage accordingly.

Data

Human Data

Congenital Anomalies
Although there are no adequate and well controlled studies of SEIZALAM in pregnant women, there is information about benzodiazepines as a class. Dolovich et al. published a meta-analysis of 23 studies that examined the effects of benzodiazepine exposure during the first trimester of pregnancy. Eleven of the 23 studies included in the meta-analysis considered the use of chlordiazepoxide and diazepam and not other benzodiazepines. The authors considered case-control and cohort studies separately. The data from the cohort studies did not suggest an increased risk for major malformations (OR 0.90; 95% CI 0.61—1.35) or for oral cleft (OR 1.19; 95% CI 0.34—4.15). The data from the case-control studies suggested an association between benzodiazepines and major malformations (OR 3.01, 95% CI 1.32—6.84) and oral cleft (OR 1.79; 95% CI 1.13—2.82). The limitations of this meta-analysis included the small number of reports included in the analysis, and that most cases for analyses of both oral cleft and major malformations came from only three studies. A follow up to that meta-analysis included 3 new cohort studies that examined risk for major malformations and one study that considered cardiac malformations. The authors found no new studies with an outcome of oral clefts. After the addition of the new studies, the odds ratio for major malformations with first trimester exposure to benzodiazepines was 1.07 (95% CI 0.91—1.25).

Neonatal Withdrawal and Floppy Infant Syndrome
Neonatal withdrawal syndrome and symptoms suggestive of floppy infant syndrome associated with administration of benzodiazepines during the later stages of pregnancy and peripartum period have been reported. Findings in published scientific literature suggest that the major neonatal side effects of benzodiazepines include sedation and dependence with withdrawal signs. Data from observational studies suggest that fetal exposure to benzodiazepines is associated with the neonatal adverse events of hypotonia, respiratory problems, hypoventilation, low Apgar score, and neonatal withdrawal syndrome.

Animal Data

When midazolam (0, 0.2, 1, or 4 mg/kg/day) was administered intravenously to pregnant rats during the period of organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed. The highest dose tested, which was associated with minimal evidence of maternal toxicity, is approximately 4 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg based on body surface area (mg/m^2).

When midazolam (0, 0.2, 0.6, and 2 mg/kg/day) was administered intravenously to rabbits during the period of organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were reported. The high dose, which was not associated with evidence of maternal toxicity, is approximately 4 times the RHD on a mg/m^2 basis.

When midazolam (0, 0.2, 1, or 4 mg/kg/day) was administered intravenously to female rats during late gestation and throughout lactation, no clear adverse effects were noted in the offspring. The high dose, which was not associated with evidence of maternal toxicity, is approximately 4 times the RHD on a mg/m^2 basis.

In published animal studies, administration of benzodiazepines or other drugs that enhance GABAergic inhibition to neonatal rats has been reported to result in widespread apoptotic neurodegeneration in the developing brain at plasma concentrations relevant for seizure control in humans. The window of vulnerability to these changes in rats (postnatal days 0-14) includes a period of brain development that takes place during the third trimester of pregnancy in humans.

8.2 Lactation

Risk Summary

Midazolam is excreted in human milk. Studies assessing the effects of midazolam in breastfed children or on milk production/excretion have not been performed. Postmarketing experience suggests that breastfed infants of mothers taking benzodiazepines, such as SEIZALAM, may have effects of lethargy, somnolence and poor sucking. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for midazolam and any potential adverse effects on the breastfed child from midazolam or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Benzodiazepines are not recognized as a treatment for status epilepticus in neonates and should not be used in this population.

SEIZALAM is not approved for use in neonates or infants. Serious adverse reactions including fatal reactions and the "gasping syndrome" occurred in premature neonates and low-birth-weight infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.378 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low-birth-weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known (SEIZALAM contains 10 mg of benzyl alcohol per mL) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients from the intent-to-treat (ITT) population in the clinical trial of SEIZALAM, 14.9 percent were 65 years of age and over, while 8.3 percent were 75 years of age and over.

Geriatric patients may have altered drug distribution; diminished hepatic and/or renal function; longer elimination half-lives for midazolam and its metabolites, and subjects over 70 years of age may be particularly sensitive *[see Clinical Pharmacology (12.3)].* Administration of IM midazolam to elderly patients has been associated with rare reports of death under circumstances compatible with cardiorespiratory depression *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. In most of these cases, the patients also received other CNS depressants capable of depressing respiration, especially narcotics *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.6)].* Close monitoring of geriatric patients is recommended.

8.6 Renal Impairment

Patients with renal impairment may have a slower elimination of midazolam and its metabolites, which may result in prolonged drug exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Congestive Heart Failure

Patients with congestive heart failure eliminate midazolam more slowly, which may result in prolonged drug exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

SEIZALAM contains midazolam hydrochloride, a Schedule IV controlled substance.

9.2 Abuse

SEIZALAM is a benzodiazepine and a CNS depressant with a potential for abuse and addiction. Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects. Misuse is the intentional use, for therapeutic purposes, of a drug by an individual in a way other than prescribed by a health care provider or for whom it was not prescribed. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that may include a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use (e.g., continuing drug use despite harmful consequences, giving a higher priority to drug use than other activities and obligations), and possible tolerance or physical dependence. Even taking benzodiazepines as prescribed may put patients at risk for abuse and misuse of their medication. Abuse and misuse of benzodiazepines may lead to addiction.

Abuse and misuse of benzodiazepines often (but not always) involve the use of doses greater than the maximum recommended dosage and commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes, including respiratory depression, overdose, or death. Benzodiazepines are often sought by individuals who abuse drugs and other substances, and by individuals with addictive disorders *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

The following adverse reactions have occurred with benzodiazepine abuse and/or misuse: abdominal pain, amnesia, anorexia, anxiety, aggression, ataxia, blurred vision, confusion, depression, disinhibition, disorientation, dizziness, euphoria, impaired concentration and memory, indigestion, irritability, muscle pain, slurred speech, tremors, and vertigo.

The following severe adverse reactions have occurred with benzodiazepine abuse and/or misuse: delirium, paranoia, suicidal ideation and behavior, seizures, coma, breathing difficulty, and death. Death is more often associated with polysubstance use (especially benzodiazepines with other CNS depressants such as opioids and alcohol).

Midazolam was actively self-administered in primate models used to assess the positive reinforcing effects of psychoactive drugs. Midazolam produced physical dependence of a mild to moderate intensity in cynomolgus monkeys after 5 to 10 weeks of administration.

Available data concerning the drug abuse and dependence potential of midazolam suggest that its abuse potential is at least equivalent to that of diazepam.

9.3 Dependence

Physical Dependence After Use of SEIZALAM More Frequently Than Recommended

SEIZALAM may produce physical dependence if used more frequently than recommended. Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug. Although SEIZALAM is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)],* if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction or administration of flumazenil, a benzodiazepine antagonist, may precipitate acute withdrawal reactions, including seizures, which can be life-threatening. Patients at an increased risk of withdrawal adverse reactions after benzodiazepine discontinuation or rapid dosage reduction include those who take higher dosages (i.e., higher and/or more frequent doses) and those who have had longer durations of use *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

For patients using SEIZALAM more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue SEIZALAM *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Acute Withdrawal Signs and Symptoms

Acute withdrawal signs and symptoms associated with benzodiazepines have included abnormal involuntary movements, anxiety, blurred vision, depersonalization, depression, derealization, dizziness, fatigue, gastrointestinal adverse reactions (e.g., nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, decreased appetite), headache, hyperacusis, hypertension, irritability, insomnia, memory impairment, muscle pain and stiffness, panic attacks, photophobia, restlessness, tachycardia, and tremor. More severe acute withdrawal signs and symptoms, including life-threatening reactions, have included catatonia, convulsions, delirium tremens, depression, hallucinations, mania, psychosis, seizures, and suicidality.

Protracted Withdrawal Syndrome

Protracted withdrawal syndrome associated with benzodiazepines is characterized by anxiety, cognitive impairment, depression, insomnia, formication, motor symptoms (e.g., weakness, tremor, muscle twitches), paresthesia, and tinnitus that persists beyond 4 to 6 weeks after initial benzodiazepine withdrawal. Protracted withdrawal symptoms may last weeks to more than 12 months. As a result, there may be difficulty in differentiating withdrawal symptoms from potential re-emergence or continuation of symptoms for which the benzodiazepine was being used.

Tolerance

Tolerance to SEIZALAM may develop after use more frequently than recommended. Tolerance is a physiological state characterized by a reduced response to a drug after repeated administration (i.e., a higher dose of a drug is required to produce the same effect that was once obtained at a lower dose). Tolerance to the therapeutic effect of benzodiazepines may develop; however, little tolerance develops to the amnestic reactions and other cognitive impairments caused by benzodiazepines.

10 OVERDOSAGE

Symptoms

The manifestations of midazolam overdosage reported are similar to those observed with other benzodiazepines, including sedation, somnolence, confusion, impaired coordination, diminished reflexes, coma, and untoward effects on vital signs.

Treatment

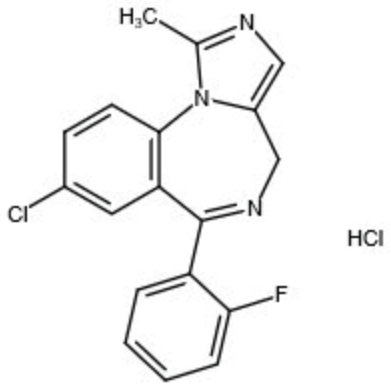
Treatment of injectable midazolam overdosage is the same as that followed for overdosage with other benzodiazepines. Respiration, pulse rate, and blood pressure should be monitored and general supportive

measures should be employed. Attention should be given to the maintenance of a patent airway and support of ventilation, including administration of oxygen. An intravenous infusion should be started. Should hypotension develop, treatment may include intravenous fluid therapy, repositioning, judicious use of vasopressors appropriate to the clinical situation, if indicated, and other appropriate countermeasures. There is no information as to whether peritoneal dialysis, forced diuresis, or hemodialysis are of any value in the treatment of midazolam overdosage.

Flumazenil, a specific benzodiazepine-receptor antagonist, is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines and may be used in situations when an overdose with a benzodiazepine is known or suspected. There are anecdotal reports of reversal of adverse hemodynamic responses associated with midazolam following administration of flumazenil to pediatric patients. Prior to the administration of flumazenil, necessary measures should be instituted to secure the airway, assure adequate ventilation, and establish adequate intravenous access. The reversal of benzodiazepine effects may be associated with the onset of seizures in certain high-risk patients. The prescriber should be aware of a risk of seizure in association with flumazenil treatment, particularly in long-term benzodiazepine users. The administration of flumazenil in cases of benzodiazepine overdose can lead to withdrawal and adverse reactions, including increased seizures. Its use in patients with epilepsy is typically not recommended.

11 DESCRIPTION

Midazolam is a white to light yellow crystalline compound, insoluble in water. The hydrochloride salt of midazolam, which is formed *in situ*, is soluble in aqueous solutions. Chemically, midazolam HCl is 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine hydrochloride. Midazolam hydrochloride has the empirical formula $C_{18}H_{13}ClFN_3$•HCl, a calculated molecular weight of 362.24 and the following structural formula:



SEIZALAM is a sterile, nonpyrogenic solution for intramuscular injection. Each mL contains 5 mg midazolam (equivalent to 5.6 mg midazolam hydrochloride) compounded with 1% benzyl alcohol as preservative, 0.01% edetate disodium, and 0.8% sodium chloride. The pH is adjusted to approximately 3 with hydrochloric acid and, if necessary, sodium hydroxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The exact mechanism of action for midazolam in the treatment of status epilepticus is not fully understood, but is thought to involve potentiation of GABAergic neurotransmission resulting from binding at the benzodiazepine site of the $GABA_A$ receptor.

12.2 Pharmacodynamics

The effects of midazolam on the CNS are dependent on the dose administered, the route of administration, and the presence or absence of other medications.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of midazolam were evaluated in a single dose-escalation trial in healthy subjects; following IM injection of midazolam at doses ranging from fixed total amounts of 5 mg to 30 mg (one half to three times the recommended dose) or body weight based dose of 0.10 mg/kg to 0.49 mg/kg, the overall median time to maximum plasma concentration (T_{max}) was observed at approximately 0.5 hours after administration. The rate and extent of systemic exposure, as assessed by maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma drug concentration-time curve from time 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$), tended to increase proportionally with increasing dose from 5 mg to 30 mg.

Absorption

Following IM administration of a single 10 mg midazolam dose to healthy subjects, midazolam was absorbed with median T_{max} (range) of 0.5 (0.25 to 0.5) hours; midazolam mean (±SD) C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were 113.9 (±30.9) ng/mL and 402.7 (±97.0) ng·hr/mL, respectively.

Distribution

The mean (±SD) apparent volume of distribution (Vz/F) of midazolam following a single IM dose of 10 mg midazolam was 2117 (±845.1) mL/kg in healthy subjects.

In humans, midazolam has been shown to cross the placenta and enter into fetal circulation, and has been detected in human milk and CSF *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.2)]*.

In adults, midazolam is approximately 97% bound to plasma protein, principally albumin. The 1-hydroxy metabolite is approximately 89% bound to plasma protein.

Elimination

Elimination of the parent drug takes place via hepatic metabolism of midazolam to hydroxylated metabolites that are conjugated and excreted in the urine.

Metabolism

In vitro studies with human liver microsomes indicate that the biotransformation of midazolam is mediated by the cytochrome P450-3A4 (CYP3A4). This enzyme is present in gastrointestinal tract mucosa, as well as in the liver. The 1-hydroxy-midazolam (also termed alpha-hydroxymidazolam) metabolite comprises 60% to 70% of the biotransformation products of midazolam, while 4-hydroxy-midazolam constitutes 5% or less. Small amounts of a dihydroxy derivative have also been detected, but not quantified. The principal urinary excretion products are glucuronide conjugates of the hydroxylated derivatives.

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

Excretion

Following IM administration of 10 mg midazolam, mean (±SD) elimination half-life and apparent total body clearance (CL/F) of midazolam were 4.2 (±1.87) hours and 367.3 (±73.5) mL/hr/kg, respectively.

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

Specific Populations

Changes in the pharmacokinetic profile of midazolam due to drug interactions, physiological variables, etc., may result in changes in the plasma concentration-time profile and pharmacological response to midazolam in these patients. For example, patients with acute renal failure (ARF) appear to have a longer elimination half-life for midazolam *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. In other groups, the relationship between prolonged half-life and duration of effect has not been established.

Obesity

In a study comparing normal (n=20) and obese patients (n=20), the mean half-life was greater in the obese group (5.9 versus 2.3 hours). This was due to an increase of approximately 50% in the volume of distribution (V_d) corrected for total body weight. The clearance was not significantly different between groups.

Geriatric Patients

In three parallel-group studies, the pharmacokinetics of midazolam administered IV or IM were compared in young (mean age 29 years, n=52) and healthy elderly subjects (mean age 73 years, n=53). Plasma half-life was approximately 2-fold higher in the elderly. The mean V_d based on total body weight increased consistently between 15% and 100% in the elderly. The mean CL (total clearance) decreased approximately 25% in the elderly in two studies, and was similar to that of the younger patients in the other *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Male and Female Patients

No meaningful differences in midazolam exposures (C_{max} and AUC) were observed between male and female adults after IM administration.

Patients with Congestive Heart Failure

In patients suffering from congestive heart failure, a 2-fold increase in the elimination half-life, a 25% decrease in the plasma clearance, and a 40% increase in the volume of distribution of midazolam were observed.

Patients with Renal Impairment

Patients with renal impairment may have longer elimination half-lives for midazolam and its metabolites *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Midazolam and 1-hydroxy-midazolam pharmacokinetics were compared between 6 intensive care unit (ICU) patients who developed acute renal failure (ARF) and a control group of subjects with normal renal function. Midazolam was administered as an IV infusion (5 to 15 mg/hour). Midazolam clearance was reduced (1.9 versus 2.8 mL/min/kg), and the half-life was prolonged (7.6 hours versus 13 hours) in the ARF patients. The renal clearance of the 1-hydroxy-midazolam glucuronide was prolonged in the ARF group (4 versus 136 mL/min), and the half-life was prolonged (12 hours versus >25 hours). Plasma levels accumulated in all

ARF patients to about ten times that of the parent drug. The relationship between accumulating metabolite levels and prolonged sedation is unclear.

In a study of chronic renal failure patients (n=15) receiving a single IV dose of midazolam, there was a 2-fold increase in the clearance and volume of distribution, but the half-life remained unchanged. Metabolite levels were not studied.

Patients with Hepatic Impairment

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

Drug Interaction Studies

CYP3A4 Inhibitors

Drugs that inhibit the activity of CYP3A4 may inhibit midazolam clearance and elevate midazolam concentrations *[see Drug Interactions (7.3)]*.

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

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

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

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

CYP3A4 Inducers

Drugs that induce the activity of CYP3A4 may increase midazolam clearance and decrease midazolam concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Midazolam maleate was administered in the diet to mice and rats for 2 years at doses of 0, 1, 9, or 80 mg/kg/day. In female mice in the highest dose group there was a marked increase in the incidence of hepatic tumors. In high-dose male rats there was a small but statistically significant increase in benign thyroid follicular cell tumors. The highest dose not associated with increased tumor incidences in mice and rats (9 mg/kg/day) is approximately 4 and 9 times, respectively, the recommended human dose (RHD) of 10 mg based on body surface area (mg/m^2). The pathogenesis of induction of these tumors is not known. These tumors were found after chronic administration, whereas human use will ordinarily be of single or several doses.

Mutagenesis

Midazolam was negative for genotoxicity in *in vitro* (Ames, mammalian cell clastogenicity) and *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

When midazolam (0, 1, 4, or 16 mg/kg) was orally administered to male and female rats prior to and during mating and continuing in females throughout gestation and lactation, no adverse effects on male or female fertility were noted. Midazolam plasma exposures (AUC) at the highest dose tested were approximately 6 times that in humans at the RHD.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and effectiveness of SEIZALAM for the treatment of status epilepticus was established in a multi-center, randomized, double-blind (double-dummy), active-control trial comparing midazolam administered intramuscularly (IM) via an auto-injector to lorazepam administered intravenously (IV). Patients meeting the diagnosis of status epilepticus, with continuing convulsive seizure activity after the arrival of paramedics, were eligible for enrollment. The ITT population consisted of 893 patients who were randomized to receive either IM midazolam (n=448) or IV lorazepam (n=445). Following randomization, each patient received study treatments administered by a healthcare professional (e.g., paramedic) prior to arrival at a hospital. According to the double-dummy design, adult patients received 10 mg IM midazolam followed by IV placebo or received IM placebo followed by 4 mg IV lorazepam. The primary efficacy endpoint was the termination of convulsive seizure activity (without the need for rescue medication) prior to arrival at the emergency department (ED) as determined by the ED attending physician. A statistically significantly higher percentage of midazolam-treated patients met the primary efficacy endpoint, as shown in Table 2.

Table 2: Primary Efficacy Analysis Results: Seizure Termination (without rescue medication)

	IM Midazolam (n=448)	**IV Lorazepam (n= 445)**
Treatment success (%)	73.4	63.4
p-value [a]	0.002	

[a] Fischer's exact test

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SEIZALAM (midazolam injection) is a clear, colorless to light yellow sterile solution available in multiple-dose fliptop vials containing 50 mg/10 mL (5 mg/mL).

SEIZALAM is supplied in the following packaging configurations:

- One vial: NDC 11704-650-01
- Carton of 10 vials: NDC 11704-650-10

16.2 Storage and Handling

Store at 20 ºC to 25 ºC (68 ºF to 77 ºF); excursions permitted between 15 ºC and 30 ºC (59 ˚F and 86 ˚F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients having seizures will likely be unresponsive or may have difficulty in comprehending counseling information.

Risks from Concomitant Use with Opioids

Inform patients and caregivers that potentially fatal additive effects may occur if SEIZALAM is used with opioids and not to use such drugs concomitantly unless supervised by a healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.1)]*.

Abuse, Misuse, and Addiction

Inform patients that the use of SEIZALAM more frequently than recommended, even at recommended dosages, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose and death, especially when used in combination with other medications (e.g., opioid analgesics), alcohol, and/or illicit substances. Inform patients about the signs and symptoms of benzodiazepine abuse, misuse, and addiction; to seek medical help if they develop these signs and/or symptoms; and on the proper disposal of unused drug *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Abuse and Dependence (9.2)]*.

Withdrawal Reactions

Inform patients that use of SEIZALAM more frequently than recommended may lead to clinically significant physical dependence and that abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of SEIZALAM may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. Inform patients that in some cases, patients taking benzodiazepines have developed a protracted withdrawal syndrome with withdrawal symptoms lasting weeks to more than 12 months *[see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

Concomitant Medications

Advise patients to inform their physician about any alcohol consumption and medicine they are now taking, especially blood pressure medication and antibiotics, including drugs they buy without a prescription. Alcohol has an increased effect when consumed with benzodiazepines; therefore, caution should be exercised regarding simultaneous ingestion of alcohol during benzodiazepine treatment *[see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)]*.

Impaired Cognitive Function

Advise patients not to operate hazardous machinery or a motor vehicle until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy

Instruct patients to inform their physician if they are pregnant or are planning to become pregnant. Several studies have suggested an increased risk of congenital malformations associated with the use of benzodiazepine drugs. Animal studies have demonstrated an effect on early brain development and long-term cognitive effects with exposure to anesthetic and sedation drugs in the third trimester of gestation. Encourage patients to enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Instruct patients to inform their physician if they are nursing *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Hospira, Inc.
Lake Forest, IL 60045
A Pfizer Company

Distributed by:
Meridian Medical Technologies, Inc.
Columbia, MD 21046
A Pfizer Company

LAB-1070-2.2

1. 医薬品の販売名

Desiject 5 mg/mL注射液（プレフィルドシリンジ）

2. 成分及び組成

注射液1 mL中にミダゾラム（ミダゾラム塩酸塩として）5 mgを含有する。
プレフィルドシリンジ1筒中に注射液2 mLに溶解させたミダゾラム（ミダゾラム塩酸塩として）10 mgを含有する。

作用既知のその他の含有成分
注射液1 mL中にナトリウム3.16 mgを含有する。
プレフィルドシリンジ1筒中にナトリウム6.32 mgを含有する。

その他の添加物についての完全な記載は6.1項参照。

3. 剤形

注射液
無色透明な液体
pH値 2.9-3.7
浸透圧濃度 275-305 mOsmol/kg

4. 臨床データ

4.1 効能・効果

成人の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の治療。

4.2 用法・用量

ミダゾラムは、呼吸器及び心血管系の機能をモニターし、サポートするための十分な設備を備えた環境下で経験豊富な医師、並びに予想される副作用の検出及び管理について、心肺蘇生をも含めて、特別な訓練を受けた者しか使用してはならない。

用量
年齢60歳以下で体重40 kg超の成人における筋肉内注射での推奨量は、ミダゾラム10 mg（2 mL）である。

60歳以上の高齢者や衰弱患者、慢性疾患患者に対する用量は、個々の患者ごとに、リスク因子を考慮して、慎重に決定する。これらの患者では用量を減量しても反応を示す可能性が存在するので、用量としてはミダゾラム5 mg（1 mL）を筋肉内注射することが推奨される。注射前に、プレフィルドシリンジ内の注射液1 mLを廃棄すること。

投与後10～15分が経過しても臨床効果が不十分な場合には、さらにミダゾラム5 mg（1 mL）を追加投与することができる。

特殊な患者群
腎不全
腎不全患者（クレアチニン・クリアランス< 10mL/分）の場合、単回静注投与後のミダゾラム未変化体の薬物動態は、健康な被験者の場合と同様であり、用量調節は不必要であるが、本剤を慢性腎不全患者に投与する際には、ミダゾラムの消失が遅延して、作用が長期間持続する可能性も考えられるので、注意する必要がある（4.4項参照）。

肝不全
肝不全によって、静注投与されたミダゾラムのクリアランスが低下する結果、消失半減期が延長する。このため、臨床効果が強くなり、長時間持続することがある。ミダゾラムの必要量を低減させることが可能であり、バイタルパラメータを適切に監視する必要がある(4.4項参照)。

小児と若年層
本剤は、小児や若年層の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の治療には不適応である。

用法
本剤は筋肉内注射用である。
ミダゾラムは、成人の5分以上続く持続性急性けいれん発作（早期てんかん重積状態に相応）の際の治療用として筋肉内注射する（例えば、大腿の中央外側部）。ミダゾラムの筋肉内注射は、持続性急性けいれん発作に対する標準第一選択治療としての静脈内アクセスが困難又は不可能な場合に適応となる。

本剤は1回投与用である。
使用前に、注射液の目視検査を実施すること。粒子の認められない透明な溶液のみを使用する。

4.3 禁忌

- 有効成分やベンゾジアゼピン、6.1項記載のその他の添加物等に対し過敏症
- 重症筋無力症
- 重度の呼吸不全
- 睡眠時無呼吸症候群
- 重度の肝不全

4.4 特別な警告及び使用上の注意

主に呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止及び/又は心停止等の重度の心呼吸系副作用が報告されている。注射速度が速すぎたり、高用量投与を行ったりした場合には、このような生命にとって危険な副作用の発現率が高くなる（4.8項参照）。呼吸機能が低下している患者では、特に注意が必要である。

線維素溶解療法が計画されている患者に対する筋肉内注射は、一般的に回避すべきである。

オピオイド剤との併用
ベンゾジアゼピン剤とオピオイド剤との併用により、強い鎮静、呼吸抑制、昏睡、死亡等に至ることがある（4.5項参照）。これらの薬剤の併用は、他の適切な治療法が存在しない患者以外は差し控える。用量と投与期間は必要最小限とする。呼吸抑制や鎮静の徴候や症状について、患者を監視する必要がある。

ミダゾラムをリスク患者に投与する際には、特別な注意が必要である。
- 60歳以上の高齢者
- 例えば次のような衰弱患者や慢性疾患患者
  - 慢性呼吸不全患者
  - 慢性腎不全、肝機能障害、心不全の患者

このようなリスク患者の場合には、用量を低減させる必要があり（4.2項参照）、それと同時に、バイタル機能異常の初期徴候について継続的に監視を行うべきである。
衰弱患者は、ベンゾジアゼピンの中枢神経系への作用に対してより敏感に反応する。このため、出来るだけ用量を減量する必要がある（4.2項参照）。

慢性腎不全や肝機能障害の患者では、ミダゾラムが蓄積することがある。心不全の患者では、ミダゾラムのクリアランスが低下することがある。

健忘症
ミダゾラムは前向性健忘症を誘発し、その期間は投与量に正比例する。ミダゾラムの非経口投与が実施された患者が病院や診療所を退院する際には、付き添いを付ける必要がある。

逆説反応
ミダゾラムの投与下では、激越、不随意運動（強直性間代性痙攣や筋振戦を含む）、多動、敵意、怒りの爆発、攻撃性、奇異性覚醒、暴行等の逆説反応が報告されている。これらの逆説反応は、高用量投与及び/又はより速い注射速度の際に現れることがある。これらの反応の発現率が最も高くなるのは小児及び高齢者である。

ミダゾラムの排泄異常
肝機能障害や分時拍出量低下患者では、ミダゾラムの排泄が遅延することがある（5.2項参照）。

アルコール類の同時摂取：
ミダゾラムとアルコール類との同時摂取は回避すべきである。この種の同時摂取により、ミダゾラムの臨床効果が増強されて、重度の鎮静や臨床的に注視すべき呼吸抑制が現れることがある（4.5項参照）。

アルコール類乱用やドラッグ乱用

の既往：
アルコール類乱用やドラッグ乱用の既往患者に対するミダゾラムの投与は回避すべきである。

退院基準
ミダゾラム投与後の患者が病院や診療所を退院する際には、治療医の推奨が必要であり、介護人による付き添いが必須である。患者が退院して帰宅する際には、付添人を付けることが推奨される。

その他の添加物について
本剤のプレフィルドシリンジ1筒中のナトリウム含量は1 mmol（23 mg）未満であり、ほぼ「ナトリウムフリー」である。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態学的相互作用
ミダゾラムはCYP3A4によって分解される。CYP3A4阻害物質及び誘導物質は、ミダゾラムの血漿中濃度を上昇及び低下させる可能性があるので、ミダゾラムの作用を発揮させるには、用量を適切に調節する必要がある。
ミダゾラムの経口投与の場合には、静脈内投与の場合より、CYP3A4阻害物質又は誘導物質との薬物動態学的相互作用が強く現れてくる。それは、上部消化管領域にもCYP3A4が存在するためである。経口投与の場合には、全身クリアランスとバイオアベイラビリティーの両方が変化するが、非経口投与の場合には、全身クリアランスのみが変化する。ミダゾラムの単回回静脈内投与では、CYP3A4阻害による最大臨床効果への影響は小さいが、作用時間が延長される可能性がある。しかし、ミダゾラムの長期投与では、CYP3A4阻害によって、作用強度も作用時間も増大する。
直腸内投与後及び筋肉内投与後のミダゾラムの薬物動態に及ぼすCYP3A4調節の影響については、研究が存在しない。直腸内投与の場合には消化管を通過しないため、経口投与の場合より相互作用は弱いと思われる。その一方で、筋肉内投与でのCYP3A4調節に伴う影響は、ミダゾラムの静脈内投与で認められる影響とさほど変わらないと思われる。

したがって、ミダゾラム投与中は、臨床効果及びバイタルサインを慎重に監視することが推奨され、それと同時に、CYP3A4阻害剤を併用させた際には、たとえ併用が1回だけに過ぎなくても、臨床効果が増強及び延長される可能性のあることに留意すべきである。例えば集中治療部で強いCYP3A4阻害剤で治療を受けていた患者に対して、高用量のミダゾラムを投与したり、持続点滴を行ったりする場合には、催眠効果が長く持続し、回復に時間がかかり、呼吸抑制が発現する可能性が存在するため、用量調節が必要になる点に留意すべきである。

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

CYP3A4阻害剤
アゾール系抗真菌剤
— ケトコナゾールは静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度を5倍上昇させ、消失半減期を3倍ほど延長させた。強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾールと併用させて、ミダゾラムを非経口投与する場合には、患者に対する監視をきめ細かく行うことが可能で、呼吸抑制及び/又は鎮静作用延長の際には医学的措置を適切に行うことの可能な集中治療部又は同等の施設で行うべきである。
— ボリコナゾールは静脈内投与したミダゾラムの曝露（血漿中濃度）を3倍上昇させ、消失半減期を3倍ほど延長させた。
— フルコナゾール及びイトラコナゾールは、静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度をそれぞれ2～3倍上昇させると同時に、消失半減期を2.4倍（イトラコナゾール）ないし1.5倍（フルコナゾール）延長させた。
— ポサコナゾールは静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度を2倍ほど上昇させた。

マクロライド系抗生剤
— エリスロマイシンは静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度を1.6～2倍ほど上昇させると同時に、ミダゾラムの消失半減期を1.5～1.8倍延長させた。
— クラリスロマイシンは静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度を最大2.5倍上昇させると同時に、消失半減期を1.5～2倍延長させた。

経口投与したミダゾラムの追加的データ
— ロキシスロマイシン：静脈内投与したミダゾラムにロキシスロマイシンを併用させた場合のデータは存在しない。しかし、服用されたミダゾラム錠の消失半減期への影響は30%の延長と軽度であることから、静脈内投与したミダゾラムに対するロキシスロマイシンの影響はわずかに過ぎないものと思われる。

HIV プロテアーゼ阻害剤
— サキナビル及びその他のHIVプロテアーゼ阻害剤：プロテアーゼ阻害剤との併用投与により、ミダゾラムの血漿中濃度が明らかに上昇する可能性がある。リトナビルでブーストしたロピナビル（Ritonavir-Booster Lopinavir）との併用により、静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度が5.4倍上昇すると同時に、消失半減期も同程度に延長された。HIVプロテアーゼ阻害剤に併用させてミダゾラムの非経口投与を行う際には、上記項目のアゾール系抗真菌剤としてのケトコナゾールについての記載に相応させて治療を行うべきである。

その他の薬剤
— アトルバスタチンは静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度を対照群と比較して1.4倍上昇させた。

経口投与したミダゾラムの追加的データ
— ネファゾドンは、経口投与したミダゾラムの血漿中濃度を4.6倍上昇させ、消失半減期を1.6倍延長させた。
— アプレピタントは、投与量80 mg/日以上で、経口投与したミダゾラムの血漿中濃度を用量依存的に3.3倍上昇させると同時に、消失半減期を2倍ほど延長させた。

CYP3A誘導剤
— 1日に600 mgのリファンピシン投与を7日間続けると、静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度が60%ほど低下した。消失半減期は50～60%ほど短縮された。

経口投与したミダゾラムの追加的データ
— リファンピシンは、ミダゾラムの経口投与が行われた健康被験者において、ミダゾラムの血漿中濃度を96%低下させた。精神運動効果はほぼ完全に消失した。
— カルバマゼピン/フェニトイン：カルバマゼピン又はフェニトインを反復投与すると、経口投与したミダゾラムの血漿中濃度が90%ほど低下し、消失半減期が60%短縮された。
— エファビレンツ：CYP3A4によって形成された代謝物質α-ヒ

ドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する比率が5倍増大し、これはCYP3A4誘導作用を裏付けるものである。

植物性製品

— セイヨウオトギリソウは、ミダゾラムの血漿中濃度を20-40%ほど低下させると同時に、消失半減期を15～17%短縮させた。セイヨウオトギリソウのCYP3A4誘導作用の強さは、セイヨウオトギリソウのそれぞれのエキスごとに異なっている場合がある。

<u>その他の薬物動態学的相互作用</u>

麻酔薬と麻薬性鎮痛薬

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可能性が考えられる。

抗てんかん薬

ミダゾラムとの併用により、鎮静作用の増強、呼吸抑制、心循環系障害等が引き起こされることがある。ミダゾラムは、例えばフェニトインなど肝内代謝される他剤との間で相互作用が引き起こされ、作用が増強されることがある。

カルシウム拮抗薬

ジルチアゼムやベラパミルが、ミダゾラムや他のベンゾジアゼピン剤のクリアランスを低下させ、作用を増強させうることが示されている。ジルチアゼムの単回投与により、静脈内投与したミダゾラムの血漿中濃度が25%ほど上昇し、消失半減期が43%延長した。

潰瘍治療薬

シメチジンやラニチジン、オメプラゾールがミダゾラムや他のベンゾジアゼピン剤のクリアランスを低下させ、作用を増強させる可能性のあることが示されている。

ドーパミン作動性物質

ミダゾラムはレボドーパを阻害することがある。

筋弛緩薬（例えば、バクロフェン）

ミダゾラムは筋弛緩薬の効果と中枢抑制効果を増強させることがある。

ナビロン

ミダゾラムとの併用により、鎮静作用の増強又は呼吸抑制や心血管抑制等が引き起こされることがある。

キサンチン

キサンチンにより、ミダゾラムや他のベンゾジアゼピン剤の代謝が加速される。

<u>薬力学的相互作用</u>

ベンゾジアゼピン剤とオピオイド剤とを併用させると、鎮静作用増強、呼吸抑制、昏睡、死亡に至ることがある（4.4項参照）。

ミダゾラムとその他の鎮静/催眠剤又はアルコールを含む中枢神経抑制剤との併用は、鎮静作用増強及び呼吸抑制をきたすことが予測される。

その例として挙げることができるのは、アヘン誘導体（鎮痛剤、鎮咳剤又は支持療法剤として使用する場合）、抗精神薬、抗てんかん薬、他のベンゾジアゼピン剤（安定剤又は催眠剤として使用する場合）、バルビツレート、プロポフォール、ケタミン、エトミデート、鎮静性抗うつ剤、第一世代のH1-抗ヒスタミン剤及び中枢性降圧剤等が挙げられる。

アルコールはミダゾラムの鎮静作用を著しく増強させることがある。ミダゾラム療法を実施している際の飲酒は厳禁である（4.4項参照）。

ミダゾラムは吸入麻酔剤の最小肺胞内濃度（MAC）を低下させる。

4.6 受胎能、妊婦、授乳婦

<u>妊婦</u>

現時点では、妊婦へのミダゾラムの使用に関しての経験は皆無又は極めて限定的である。動物実験が実施された際には、催奇形作用は認められなかったが、胎児毒性が認められた。妊娠初期や妊娠中期におけるミダゾラム曝露についてはデータが得られていない。

妊娠後期の妊婦や分娩時の産婦に高用量のミダゾラムを用いると、母体や胎児に望ましくない作用（分娩時の産婦が液体や胃内容物を誤嚥してしまうリスク、胎児における心拍の不規則性、新生児における筋弛緩、哺乳力低下、低体温、呼吸抑制等）の現れることが報告されている。

妊婦に対してミダゾラムを使用してもよいのは、必要やむを得ない場合に限定される。

妊娠後期には、ミダゾラム投与による新生児へのリスクを考慮すべきである。

<u>授乳婦</u>

ミダゾラムは少量（0.6%）が母乳に移行する。しかし、ミダゾラムの単回投与後には、必ずしも授乳を中断する必要はないものと思われる。

<u>受胎能</u>

動物実験が実施された際には、受胎能が損なわれるということは示されなかった（5.3項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤は自動車運転及び機械操作能力に対して大きな影響を及ぼす。

鎮静、健忘、注意力低下、筋機能低下等により、自動車運転及び機械操作の能力に悪影響が与えられる可能性が存在する。ミダゾラムが投与された患者には、完全に回復するまで、自動車の運転や機械の操作を行ってはならないと注意を与えておくべきである。自動車の運転や機械の操作をいつ再開できるかについては医師が決定する。退院後の患者が帰宅する際には、付き添いを付けることが推奨される。

4.8 副作用

ミダゾラムの投与後には次のような副作用の発現が報告されている。

副作用は、MedDRAの器官別大分類に基づき頻度別に記載されている。

極めて多い	1/10以上
多い	1/100以上から1/10未満まで
ときに	1/1,000以上から1/100未満まで
まれ	1/10,000以上から1/1,000未満まで
極めてまれ	1/10,000未満
頻度不明	入手可能データから頻度を推測できない

<u>免疫系障害:</u>

頻度不明

一般的な過敏反応（皮膚反応、心血管反応、気管支けいれん）、アナフィラキシーショック

<u>精神障害:</u>

頻度不明

錯乱状態、多幸気分、幻覚、錯乱、医薬品乱用。

ミダゾラムによる激越、敵意、怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行等の逆説反応が、特に小児や高齢者において報告されている。離脱に基づくけいれん発作を含む身体的薬剤依存症状及び離脱症状

<u>神経系障害:</u>

頻度不明

不随意運動（強直性間代性運動や筋肉振戦を含む）、失神、多動、鎮静の延長、注意力低下、傾眠、頭痛、めまい、運動失調、意識混濁、前向性健忘。これらの症状の持続時間は用量に直接依存する。まれに、健忘症状の延長が報告されている。

<u>心臓障害:</u>

頻度不明

重度の心呼吸器系の副作用が発現している。例えば、心停止、血圧低下、徐脈、血管拡張等である。60歳以上の高齢者、及び気道機能不全又

は心機能障害の既往患者においては、生命にとって危険な副作用の発現率が高くなり、特に注射速度が速すぎたり、高用量投与を行ったりした場合には顕著である(4.4項参照)。

血管障害
頻度不明
血栓性静脈炎、血栓症、発赤

呼吸器、胸郭および縦郭障害:
頻度不明
呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、呼吸困難、喉頭けいれん等の重篤な心肺系の副作用が報告されている。60歳以上の高齢者、及び気道機能不全又は心機能障害の既往患者においては、生命にとって危険な副作用の発現率が高くなり、特に注射速度が速すぎたり、高用量投与を行ったりした場合には顕著である(4.4項参照)。
しゃっくり。

胃腸障害:
頻度不明
悪心、嘔吐、便秘、口渇

皮膚および皮下組織障害:
頻度不明
皮疹、蕁麻疹、そう痒、血管性浮腫

一般・全身疾患および投与部位の状態:
頻度不明
紅斑、血栓形成、腫脹、注射部位の疼痛、疲労感

傷害、中毒および処置合併症:
頻度不明
ベンゾジアゼピン剤の使用による転倒や骨折が報告されている。他の鎮静剤（アルコール飲料を含む）を併用している患者や高齢患者では、転倒や骨折のリスクが上昇する。

副作用が疑われる際の届出
承認後に副作用被疑例の届出を行うことは非常に重要である。届出により、当該医薬品のベネフィット・リスク関係について継続的に監視を行うことができる。
医療職従事者には、どのような副作用の被疑例であっても、連邦医薬品医療機器研究所ファーマコビジランス部に届出を行うことが求められる。郵便宛先住所：Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn、ホームページ：www.bfarm.de

4.9 過量投与

過量投与症状:
ミダゾラムは傾眠、運動失調、構語障害又は眼振等を生じることが多い。ミダゾラムの過量投与は、単剤投与であれば生命にかかわることはまれであるが、傾眠、錯乱、嗜眠、筋力低下、反射消失、無呼吸、低血圧、心肺抑制等を生じることがあり、まれに昏睡に至り、極めてまれに死に至ることがある。昏睡が現れた場合、一般的に数時間持続するが、特に高齢患者の場合には、より長く持続したり、周期性に経過したりすることがある。ベンゾジアゼピン剤の心肺への影響は、既存の呼吸器疾患や心疾患が存在する場合には、より重篤となる。

ベンゾジアゼピンは、アルコールを含む他の中枢抑制剤の作用を増強する。

過量投与の治療:
過量投与の治療を行う際には、複数種類の物質を服用している可能性を考慮すべきである。患者のバイタルパラメータを監視すること。患者の臨床状態に応じて支持療法を開始すること。特に必要となる可能性があるのは、心肺や中枢神経への影響に対する対症療法である。

ミダゾラムの経口過量摂取の場合、患者の意識が保たれていることが条件となるが、1時間以内に嘔吐を誘発すること。患者の意識が消失している場合には、気道保護のもとに胃洗浄を実施すること。胃洗浄が有効でない場合には、活性炭を投与して吸収を低減させること。特に呼吸機能と心循環機能については、集中治療部で監視を行う必要がある。

中枢神経系の抑制が重度の場合には、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルの使用を検討する。フルマゼニルを使用する際には、きめ細かな監視が必須となる。フルマゼニルの半減期は約1時間と短いために、フルマゼニルの効果が減弱した患者には観察を続けたままとする。けいれん閾値を低下させる薬剤（例えば、三環系抗うつ剤）にフルマゼニルを併用させる際には、最大限の注意が必要である。フルマゼニルの規定通りの使用に関するその他の情報については、フルマゼニルの医療職向添付文書を参照のこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：向精神薬：催眠薬及び鎮静薬：ベンゾジアゼピン誘導体
ATC-Code: N05CD08

ミダゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン系誘導体である。遊離塩基は脂溶性物質であり、水溶性は低い。イミダゾベンゾジアゼピン環の2位の塩基性窒素の働きによって、有効成分であるミダゾラムは酸と反応して水溶性塩を形成可能である。この水溶性塩によって安定で耐用性が良好な注射液が調製される。
ミダゾラムの薬理作用は、迅速な代謝分解に基づく持続時間の短さが特徴的である。ミダゾラムには強力な鎮静及び睡眠導入作用がある。さらに、不安抑制、けいれん抑制及び筋弛緩等の作用も認められる。
筋肉内又は静脈内投与した後、短時間の前向性健忘が現れる（患者は本剤が最大の効果を発揮している最中に生じた事象を思い出すことができない）。

けいれん発作が5分間を超えて持続した計893例の症例（体重13kgを上回る小児及び成人）を対象に、無作為化二重盲検対照非劣性試験が実施された（RAMPART-study）。試験参加者に対して、医療専門職従事者がミダゾラム10 mgの筋肉内注射もしくはロラゼパム4 mgの静脈内注射を行うか（成人及び体重40kgを上回る小児）、又はミダゾラム5 mgの筋肉内注射もしくはロラゼパム2 mgの静脈内注射を行った（体重40kg未満の小児）。持続性けいれん発作に対する、救急治療施設に収容される前の救急治療として、448例にはミダゾラムの筋肉内投与を実施し（うち388例が年齢18歳以上の成人患者）、残り445例にはロラゼパムの静脈内投与を実施した（うち385例が年齢18歳以上の成人患者）。主要評価項目「救急治療施設到着時に救急治療を実施しなくてもけいれん発作が認められない」に関しては、静脈内投与されたロラゼパムに対する筋肉内投与されたミダゾラムの非劣性を示すことができた（p<0.001）。また、気管挿管の必要性については両群間で差は示されず（ミダゾラム筋肉内投与群14.1%、ロラゼパム静脈内投与群14.4%）、発作の再発についても差が示されなかった（ミダゾラム筋肉内投与群11.4 %、ロラゼパム静脈内投与群10.6%）。

有害事象の発現率は両群でほぼ等しかった。ミダゾラム筋肉内投与群では47.5%、ロラゼパム静脈内投与群では52.4 %に、少なくとも1種類の有害事象が認められた。小児及び若年患者では、この割合が低くなる傾向が見られたが（31.7 %（筋肉内投与）又は40.0%（静脈内投与））、高齢成人患者では高くなった（71.4%又は63.2%）。ミダゾラム/ロラゼパム又は救急治療薬が投与されないで、少なくとも1種類の有害事象が現れた症例の割合（46.1%）は、ミダゾラムの筋肉内投与又はロラゼパムの静脈内投与が行われた症例における割合とほぼ等しかった。

それに相応して、有害事象の重症度も年齢に依存的であった。小児及び若年患者（17歳以下）では、有害事

象が軽度な割合が高くなったが（筋肉内投与の若年患者では42.4%、静脈内投与の若年患者では38.1%、非高齢成人患者では19.5%又は25.9%）、高齢患者では有害事象が軽度な割合が低くなる傾向を示した（筋肉内投与の患者では16.8%、静脈内投与の患者では20.2%）。それに相応して、若年患者では有害事象が重度の割合が低くなり（筋肉内投与の若年患者では18.2%、静脈内投与の若年患者では33.3%）、高齢成人患者（66歳以上）では、有害事象が重度の割合が、非高齢成人患者（年齢18～65歳）とほぼ等しくなった（筋肉内投与の高齢患者では45.3%、静脈内投与の高齢患者では56.4%、非高齢成人患者では47.6%ないし43.5%）。高齢患者のうち、救急治療薬が投与された患者では有害事象が重度になる割合が高くなった（効果的な救急治療薬の筋肉内投与又は静脈内投与が実施された場合には91.7%又は70%、有効ではない救急治療薬が投与された場合には77.3%、これに対して救急治療薬の投与が行われなかった高齢患者では38.6%、39.0%、61.9%）。

それに相応して、緊急気管挿管が必要になった割合は、小児及び若年患者でも特に筋肉内投与が行われた群で低かった（救急治療薬の追加投与が行われなかった群のうち、ミダゾラム筋肉内投与群では5.7%、ロラゼパム静脈内投与群では20.5%）。その一方で、高齢患者では緊急気管挿管が必要になった割合が高くなった（救急治療薬の追加投与が行われなかった群のうち、ミダゾラム筋肉内投与群では37.0%、ロラゼパム静脈内投与群では23.5%）。

高齢患者が被験薬から恩恵を受けることは明白であった。高齢患者における有効率は、ミダゾラム筋肉内投与群では57.1%（95%信頼区間は43.3～71.0%）、ロラゼパム静脈内投与群では47.1%（95%信頼区間は34.5～59.7%）（筋肉内投与群では標準偏差57.1%，信頼区間42.3～72.0%、静脈内投与群では標準偏差49.2%、信頼区間35.5～62.8%）。全般的に見て、反応率は低かったが、ミダゾラム筋肉内投与の有益性は明白であった。ミダゾラム筋肉内投与の有効率からロラゼパム静脈内投与の有効率を差し引いた値は（ITT：10.1%、信頼区間：-7.5～27.7%、標準偏差：8.0%、信頼区間：-10.8～26.8%）、他の年齢層より高くなった。

5.2 薬物動態学的特性

筋肉内投与後の吸収
ミダゾラムは筋組織から迅速かつ完全に吸収される。30分以内に最大血漿中濃度に達する。筋肉内投与後の絶対的バイオアベイラビリティーは90%以上である。

分布
ミダゾラムの静脈内投与後の血漿中濃度時間曲線は1相性又は2相性の分布相を明白に示す。定常状態における分布容積は0.7～1.2L/kgである。ミダゾラムの血漿蛋白結合率は96～98%である。主としてアルブミンと結合する。ミダゾラムは少量が緩徐に髄液に移行する。ミダゾラムが胎盤に緩徐に移行し、胎児の血液循環系に達することがヒトにおいて確かめられている。少量のミダゾラムがヒトの乳汁に移行することが認められている。

生体内変化
ミダゾラムは生化学的代謝によってほぼ完全に分解される。投与量のうち肝排泄される割合は30～60%と推定されている。ミダゾラムはチトクロームP450-3A4アイソザイムによって加水分解され、尿中及び血漿中の主要代謝物質はα-ヒドロキシミダゾラムである。α-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度は、出発化合物の12 %である。α-ヒドロキシミダゾラムは薬理活性があるが、静脈内投与されたミダゾラムの効果への関与はわずかである（約10%）。

消失
健康被験者では、ミダゾラムの消失半減期は1.5～2.5時間である。血漿クリアランスは300～500mL/分である。ミダゾラムは主に腎排泄され（注射投与量の60～80%）、α-ヒドロキシミダゾラムのグルクロン酸抱合体として回収される。投与量の1%未満が未変化物質として尿中回収される。α-ヒドロキシミダゾラムの消失半減期は1時間未満である。点滴静注のミダゾラムの消失動態はボーラス投与と同じである。

特殊な患者群における薬物動態
高齢者
60歳以上の高齢者では、消失半減期が4倍まで延長することがある。

肥満者
肥満者では、非肥満者と比較して、平均半減期が延長される（2.3時間が5.9時間に）。それは、体重修正分布容積が約50%増加するためである。クリアランスは肥満者と正常体重者との間に有意差は認められない。

肝不全患者
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）。

腎不全患者
慢性腎不全患者における消失半減期は、健康被験者と同様である。

重症患者
重症患者では、ミダゾラムの消失半減期が最大で6倍延長する。

心不全患者
非代償性心不全患者では、健康被験者と比較して、消失半減期が延長される（4.4項参照）。

小児
小児における直腸吸収率は成人と同様であるが、バイオアベイラビリティーは成人より低い（5～18%）。静脈内投与後と直腸内投与後の消失半減期は、年齢3～10歳の小児では、成人と比較して短い（1～1.5時間）。このような差は、小児の代謝クリアランスが高いことと一致している。

新生児
新生児における消失半減期は平均6～12時間であり、これは肝臓が未熟なためと思われ、クリアランスも低い（4.4項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

ラットを対象に繁殖試験が実施された際には、臨床的用量の10倍までの投与が行われたが、繁殖能に対する好ましくない作用は認められなかった。

すでに本添付文書の他項で記載した情報以外には、処方医に対する他の重要な非臨床データは得られていない。

6. 製剤学的データ

6.1 他の添加物のリスト

塩化ナトリウム
3.4%塩酸
注射用水

6.3 使用期限

30ヵ月

開封後の使用期限
開封後の医薬品は直ちに使用すること。

6.4 保存に関する特別な注意

プレフィルドシリンジは、外箱から出さずに遮光保存する。

6.5 容器の種類及び内容

ピストンロッド（ポリスチロール、ポリプロピレン又は高密度ポリエチレン）、ピストンストッパー（クロロブチルゴム）、チップキャップ（クロロブチルゴム）付きのプレフィルドシリンジ（環状オレフィンポリマー）、0.2 mL目盛り。

包装単位：2mL注射液入りのプレフィルドシリンジ2筒入り、5筒入り、10筒入り包装
各プレフィルドシリンジは、別の外箱に入った筋肉内注射用カニューレと共に包装されている。

すべての包装単位の製品が市場に流通しているとは限らない。

6.6 廃棄処理に関する特別な注意と取り扱い上の指示

プレフィルドシリンジ内の注射液は1回使用が規定されている。

使用していない医薬品や廃棄物は国の要件に準拠して廃棄処理すること。

7. 承認取得者

Desitin Arzneimittel GmbH（有限会社）
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg

8. 承認番号

2201231.00.00

9. 承認日

2019年2月26日

10. 添付文書改訂日

2020年5月

11. 販売分類

要処方薬

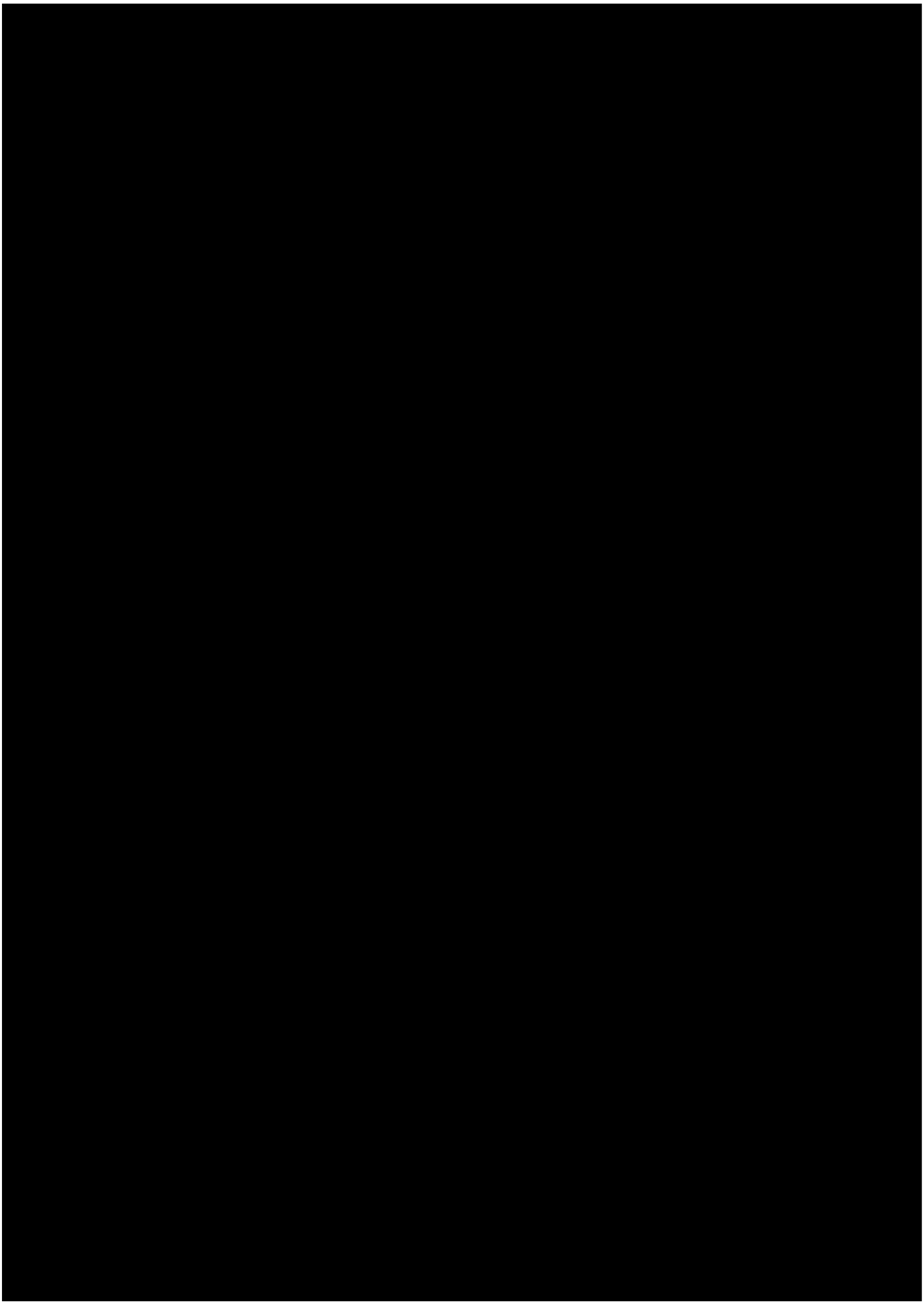
中央資料請求先：

Rote Liste Service GmbH

専門情報サービス

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desiject 5 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Midazolam (als Midazolamhydrochlorid).
Jede Fertigspritze enthält 10 mg Midazolam (als Midazolamhydrochlorid) in 2 ml Injektionslösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Injektionslösung enthält 3,16 mg Natrium.
Jede Fertigspritze enthält 6,32 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare und farblose Lösung
pH-Wert 2,9 – 3,7
Osmolalität 275 – 305 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von anhaltenden, akuten Krampfanfällen bei Erwachsenen, die länger als 5 Minuten andauern (entsprechend einem frühen Status epilepticus).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten in einer Umgebung angewendet werden, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen ausgerüstet ist, und von Personen, die speziell für die Erkennung und das Management von zu erwartenden Nebenwirkungen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation ausgebildet sind.

Dosierung

Bei Erwachsenen unter 60 Jahren und einem Körpergewicht von über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Midazolam (2 ml) als intramuskuläre Injektion.

Die Dosis bei Patienten über 60 Jahren, bei geschwächten Patienten oder Patienten mit chronischer Erkrankung sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. Diese Patienten sprechen möglicherweise auf geringere Dosen an. Daher wird eine Dosis von 5 mg Midazolam (1 ml) als intramuskuläre Injektion empfohlen. Vor der Injektion sollte 1 ml der Injektionslösung in der Fertigspritze verworfen werden.
Wenn die klinische Wirkung 10 – 15 Min. nach der Anwendung nicht ausreichend ist, kann eine weitere Dosis von 5 mg Midazolam (1 ml) gegeben werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/Min.) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer einfachen i. v.-Dosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Probanden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich; dennoch sollte Desiject bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da die Elimination von Midazolam verzögert sein kann und die Wirkungen länger anhalten können (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche
Desiject ist bei Kindern und Jugendlichen nicht zur Behandlung von anhaltenden, akuten epileptischen Anfällen indiziert, die länger als 5 Minuten andauern (entsprechend einem frühen Status epilepticus).

Art der Anwendung

Desiject ist zur intramuskulären (i. m.) Anwendung bestimmt.
Zur Behandlung anhaltender, akuter epileptischer Anfälle, die länger als 5 Minuten andauern (entsprechend einem frühen Status epilepticus), wird Midazolam intramuskulär injiziert (z. B. in den mittleren, äußeren Oberschenkel). Die intramuskuläre Injektion von Midazolam ist in den Fällen indiziert, in denen ein intravenöser Zugang für die Standard-First-Line-Therapie eines anhaltenden, akuten epileptischen Anfalls schwierig oder unmöglich ist.

Desiject ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Die Injektionslösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet, u. a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher lebensbedrohlichen Ereignisse ist höher, wenn die Injektion zu rasch erfolgt oder eine hohe Dosis angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion.

Die intramuskuläre Injektion ist bei Patienten, bei denen eine fibrinolytische Therapie geplant ist, generell zu vermeiden.

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden kann zu einer tiefen Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel sollte Patienten vorbehalten bleiben, für die andere Behandlungsmöglichkeiten nicht geeignet sind. Behandlungsdosis und -dauer sollten auf das erforderliche Mindestmaß beschränkt werden. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:
- Erwachsene über 60 Jahren
- Geschwächte Patienten oder Patienten mit chronischer Erkrankung, z. B.
  - Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
  - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz

Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.
Geschwächte Patienten reagieren empfindlicher auf die Wirkungen von Benzodiazepinen auf das ZNS. Daher sind möglicherweise geringere Dosen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen kann Midazolam akkumulieren. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann die Clearance von Midazolam vermindert sein.

Amnesie
Midazolam löst eine anterograde Amnesie aus, deren Dauer direkt proportional zur angewendeten Dosis ist. Nach parenteraler Gabe von Midazolam sollten die Patienten deshalb nur in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis entlassen werden.

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

Veränderte Ausscheidung von Midazolam
Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und niedrigem Herzminutenvolumen verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

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

Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese:
Midazolam ist bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch zu vermeiden.

Entlassungskriterien
Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen und nur wenn der Patient von einer Pflegeperson begleitet wird. Es wird empfohlen, den Patienten nur in Begleitung nach Hause zu entlassen.

Informationen über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Midazolam wird über CYP3A4 abgebaut. CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen und zu verringern, weshalb die Wirkungen von Midazolam entsprechende Dosisanpassungen erfordern.
Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Bei oraler Anwendung werden sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert, während bei parenteraler Anwendung nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt.
Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering sein, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Nach längerer Midazolam-Anwendung werden jedoch in Anwesenheit einer CYP3A4-Hemmung sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung gesteigert sein.
Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulierung der Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es wird erwartet, dass diese Wechselwirkungen bei der rektalen Anwendung weniger ausgeprägt sind als bei der oralen Anwendung, da der Magen-Darm-Trakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach intramuskulärer Anwendung sich nicht wesentlich von denen unterscheiden sollten, die unter intravenöser Anwendung von Midazolam beobachtet werden.

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

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

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ
- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg. Wird parenterales Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol angewendet, sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird.
- Voriconazol erhöhte die Exposition (Plasmakonzentration) von intravenösem Midazolam um das Dreifache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache (Itraconazol) bzw. 1,5-Fache (Fluconazol).
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 2-Fache.

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

Zusätzliche Angaben zu oral angewendetem Midazolam
- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit intravenös angewendetem Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös angewendetes Midazolam gering sind.

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

Andere Arzneimittel
- Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam im Vergleich zur Kontrollgruppe.

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

Arzneimittel, die CYP3A induzieren
- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50 – 60 % ab.

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

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

Sonstige pharmakokinetische Wechselwirkungen

Anästhetika und Narkoanalgetika
Fentanyl kann die Midazolam-Clearance reduzieren.

Antiepileptika
Die gleichzeitige Anwendung mit Midazolam kann verstärkte Sedierung, Atemdepression oder eine Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-Systems hervorrufen. Midazolam kann mit anderen, in der Leber verstoffwechselten

Arzneimitteln wie beispielsweise Phenytoin in Wechselwirkung treten und die Wirkung verstärken.

Calciumkanalblocker
Es hat sich gezeigt, dass Diltiazem und Verapamil die Clearance von Midazolam und anderen Benzodiazepinen verringern und ihre Wirkung verstärken können. Eine Einzelgabe Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um etwa 25 %, und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert.

Ulkustherapeutika
Es hat sich gezeigt, dass Cimetidin, Ranitidin und Omeprazol die Clearance von Midazolam und anderen Benzodiazepinen verringern und ihre Wirkung verstärken können.

Dopaminerg wirkende Substanzen
Midazolam kann Levodopa hemmen.

Muskelrelaxanzien (z. B. Baclofen)
Midazolam kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien und ihre zentral dämpfende Wirkung verstärken.

Nabilon
Die gleichzeitige Anwendung mit Midazolam kann zu einer stärkeren Sedierung oder einer respiratorischen und kardiovaskulären Depression führen.

Xanthine
Durch Xanthine wird die Metabolisierung von Midazolam und anderen Benzodiazepinen beschleunigt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden kann zu einer tiefen Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt wahrscheinlich zu einer verstärkten Sedierung und Atemdepression.
Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (angewendet als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie), Antipsychotika, Antiepileptika, andere Benzodiazepine (angewendet als Anxiolytika oder Hypnotika), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.
Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist gleichzeitiger Alkoholgenuss unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Midazolam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber es wurde Fetotoxizität beobachtet. Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften für die ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor.
Es wurde berichtet, dass die Anwendung von hohen Dosen Midazolam im letzten Trimester der Schwangerschaft oder während der Geburt zu unerwünschten Wirkungen bei Mutter und Fötus führt (Gefahr der Aspiration von Flüssigkeiten und Mageninhalt während der Geburt bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Muskelhypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Midazolam darf während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden.
Im dritten Trimester der Schwangerschaft sollte das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolamgabe berücksichtigt werden.

Stillzeit
Midazolam geht in geringen Mengen (0,6 %) in die Muttermilch über. Dennoch muss nach einer Einzelgabe von Midazolam das Stillen möglicherweise nicht unterbrochen werden.

Fertilität
In tierexperimentellen Studien zeigte sich keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Desiject hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er nach der Gabe von Midazolam kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung von jemandem nach Hause begleitet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt
Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, kardiovaskuläre Reaktionen, Bronchospasmen), anaphylaktischer Schock.

Psychiatrische Erkrankungen:
Nicht bekannt
Verwirrtheitszustände, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Delir, Arzneimittelmissbrauch.
Paradoxe Reaktionen wie z. B. Agitiertheit, Feindseligkeit, Zornausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden unter Midazolam vor allem bei Kindern und älteren Menschen berichtet. Körperliche Abhängigkeit und Entzugssymptome, einschließlich Krampfanfälle durch Entzug.

Erkrankungen des Nervensystems:
Nicht bekannt
Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskeltremor), Synkope, Hyperaktivität, verlängerte Sedierung, herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Bewusstseinseintrübung, anterograde Amnesie, deren Dauer direkt dosisabhängig ist. In seltenen Fällen wurde eine verlängerte Amnesie berichtet.

Herzerkrankungen:
Nicht bekannt
Schwerwiegende kardiorespiratorische Nebenwirkungen sind aufgetreten. Hierzu zählen Herzstillstand, Blutdruckabfall, Bradykardie, Vasodilatation. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion erhöht, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt
Thrombophlebitis, Thrombose, Rötung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Nicht bekannt
Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet, u. a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe und Laryngospasmus. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion erhöht, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Nicht bekannt
Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Nicht bekannt
Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Angioödem

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Nicht bekannt
Erythem, Blutgerinnselbildung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle sowie Müdigkeit

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Nicht bekannt
Unter Anwendung von Benzodiazepinen wurde über Stürze und Knochenbrüche berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa (einschließlich alkoholische Getränke) einnehmen, sowie bei älteren Patienten ist das Sturz- und Frakturrisiko erhöht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:
Midazolam führt häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung mit Midazolam ist bei alleiniger Anwendung des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, kann jedoch zu Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Lethargie, Muskelhypotonie, Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression sowie in seltenen Fällen zu Koma und sehr selten zum Tod führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel einige Stunden an, es kann aber auch länger andauern und zyklisch verlaufen, insbesondere bei älteren Patienten. Die kardiorespiratorischen Wirkungen von Benzodiazepinen sind bei Patienten mit vorbestehenden Atemwegs- und Herzerkrankungen schwerwiegender.
Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentral dämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Behandlung einer Überdosierung:
Bei der Behandlung der Überdosierung ist zu bedenken, dass möglicherweise mehrere Substanzen eingenommen wurden.
Die Vitalparameter des Patienten sollten überwacht werden. Unterstützende Maßnahmen sollten je nach klinischem Zustand des Patienten eingeleitet werden. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Nach einer Überdosierung mit oral eingenommenem Midazolam sollte innerhalb einer Stunde Erbrechen eingeleitet werden, sofern der Patient bei Bewusstsein ist. Wenn der Patient bewusstlos ist, sollte eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege erfolgen. Wenn eine Magenspülung nicht sinnvoll ist, sollte die Resorption durch Gabe von Aktivkohle reduziert werden. Insbesondere die Atemfunktion sowie die Herz-Kreislauf-Funktionen sollten auf der Intensivstation überwacht werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepinderivate
ATC Code: N05CD08

Midazolam ist ein Abkömmling der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.
Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings bewirkt, dass der Wirkstoff von Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden kann. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.
Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund des raschen Stoffwechselabbaus durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine sedierende und Schlaf induzierende Wirkung von hoher Intensität. Ferner hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.
Nach intramuskulärer oder intravenöser Anwendung tritt eine anterograde Amnesie von kurzer Dauer auf (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Aktivität der Substanz geschahen).

In eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie wurden insgesamt 893 Patienten (Kinder mit einem Körpergewicht von > 13 kg und Erwachsene) mit anhaltenden Krampfanfällen, die länger als 5 Minuten andauerten, eingeschlossen (RAMPART-Studie). Die Studienteilnehmer wurden von medizinischem Fachpersonal mit einer intramuskulären Injektion von 10 mg Midazolam oder einer intravenösen Injektion von 4 mg Lorazepam (Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von > 40 kg) bzw. mit einer intramuskulären Injektion von 5 mg Midazolam oder einer intravenösen Injektion von 2 mg Lorazepam (Kinder mit einem Körpergewicht von < 40 kg) behandelt. 448 Teilnehmer erhielten vor der Aufnahme in ein Krankenhaus als Notfallbehandlung von anhaltenden Krampfanfällen Midazolam intramuskulär (davon 388 Erwachsene ≥ 18 Jahre) und 445 Lorazepam intravenös (davon 385 Erwachsene ≥ 18 Jahre). Hinsichtlich des primären Endpunkts „Keine Krampfanfälle bei Ankunft in der Notaufnahme ohne Notfall-Behandlung“ konnte die Nichtunterlegenheit von intramuskulär verabreichtem Midazolam gegenüber intravenös verabreichtem Lorazepam nachgewiesen werden ($p < 0{,}001$). Darüber hinaus wurden bei den beiden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation (14,1 % Midazolam i. m.; 14,4 % Lorazepam i. v.) oder der erneuten Anfallsrate (11,4 % Midazolam i. m.; 10,6 % Lorazepam i. v.) festgestellt.

Die Rate der unerwünschten Ereignisse (UE) lag in beiden Gruppen ähnlich hoch. Insgesamt hatten 47,5 % der Patienten in der Gruppe mit intramuskulär verabreichtem Midazolam und 52,4 % der Patienten in der Gruppe mit intravenös verabreichtem Lorazepam mindestens ein UE; dieser Anteil war tendenziell niedriger bei Kindern und Jugendlichen (31,7 % (i. m.) bzw. 40,0 % (i. v.)), jedoch höher bei älteren Erwachsenen (71,4 % bzw. 63,2 %). Der Anteil der Patienten, die kein Midazolam/Lorazepam oder eine Notfall-Medikation erhielten und mindestens ein UE erlitten (46,1 %), war in etwa gleich hoch wie bei den Patienten, die Midazolam i. m. oder Lorazepam i. v. erhielten.

Dementsprechend war auch der Schweregrad der UE altersabhängig: bei Kindern und Jugendlichen (≤ 17 Jahre) waren die UE häufig leicht ausgeprägt (42,4 % bei den jungen i. m.-Patienten und 38,1 % bei den jungen i. v.-Patienten bzw. jeweils 19,5 % und 25,9 % bei den nicht älteren Erwachsenen), wohingegen die UE bei den älteren Patienten tendenziell weniger häufig leicht ausgeprägt waren (16,8 % bei den i. m.-Patienten und 20,2 % bei den i. v.-Patienten). Entsprechend waren die UE bei jungen Patienten weniger häufig schwerwiegend (18,2 % der UE bei den jungen i. m.-Patienten und 33,3 % bei den jungen i. v.-Patienten); bei den älteren Erwachsenen (≥ 66 Jahre) lag der Anteil der UE, die als schwerwiegend angegeben wurden, etwa gleich hoch wie bei den nicht älteren Erwachsenen (18 – 65 Jahre) (45,3 % bei den älteren i.m-Patienten und 56,4 % bei den älteren i. v.-Patienten und 47,6 % bzw. 43,5 % bei den nicht älteren Erwachsenen). Bei den älteren Patienten erlitten Patienten, die eine Notfall-Medikation erhielten, häufiger schwerwiegende UE (91,7 %, 70 % bzw. 77,3 % der Patienten mit Notfall-Medikation, die eine wirksame Medikation i. m., i. v. oder keine wirksame Medikation erhielten, im Vergleich zu 38,6 %, 39,0 % und 61,9 % der UE bei den entsprechenden älteren Patienten, die keine Notfall-Medikation erhielten).

Eine akute endotracheale Intubation war entsprechend bei Kindern und Jugendlichen insbesondere in der i. m.-Gruppe seltener notwendig (5,7 % für Midazolam i. m. und 20,5 % für Lorazepam i. v. bei Patienten, die keine zusätzliche Notfall-Medikation erhielten). Im Gegensatz hierzu war bei proportional mehr älteren Patienten eine akute endotracheale Intubation erforderlich (bei 37,0 % der i. m.-Patienten und 23,5 % der i. v.-Patienten, die keine zusätzliche Notfall-Medikation erhielten).

Ältere Studienteilnehmer profitierten eindeutig von der Prüfmedikation: Bei dieser Altersgruppe betrug die Erfolgsquote 57,1 % (95 %-KI: 43,3 bis 71,0 %) für die Behandlungsgruppe mit Midazolam i. m. und 47,1 % (95 %-KI: 34,5 bis 59,7 %) für die Behandlungsgruppe mit Lorazepam i. v. (PP: 57,1 %, KI: 42,3 bis 72,0 % für i. m. und 49,2 %, KI: 35,5 bis 62,8 % für i. v.). Obgleich das Ansprechen im Allgemeinen geringer war, war der Nutzen der Behandlung mit Midazolam

i. m. offensichtlich: Der Unterschied der Erfolgsquoten für i. m. minus i. v. (ITT: 10,1 %, KI: –7,5 bis 27,7 %; PP: 8,0 %, KI: –10,8 bis 26,8 % für PP) war größer als bei den anderen Altersgruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung
Nach intravenöser Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7 – 1,2 l/kg. 96 – 98 % des Midazolams ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den Kreislauf des Fetus gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

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

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen
Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten über 60 Jahren bis auf das Vierfache verlängert sein.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten, in der die Tiere Dosierungen bis zum Zehnfachen der klinischen Dosis erhielten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 3,4 %
Wasser für Injektionszwecke

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch
Das Arzneimittel ist unmittelbar nach Anbruch zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (zyklisches Olefinpolymer) mit Kolbenstange (Polystyrol oder Polypropylen oder Polyethylen hoher Dichte), Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi) und Spitzenkappe (Chlorobutylgummi), graduiert alle 0,2 ml.

Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigspritzen mit je 2 ml Injektionslösung.
Jede Fertigspritze ist mit Kanüle für die intramuskuläre Injektion in einem separaten Umkarton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

注意：最新の添付文書を参照すること。

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧を表 1.7-1 に示す.

現在，本邦において「てんかん重積状態」に適応を有し，成人に対する用法及び用量が承認されている薬剤として，ロラゼパム，ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトイン及びジアゼパムを同種同効品として選択した.

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ミダフレッサ®静注 0.1%	ロラピタ®静注 2 mg
一般名	ミダゾラム （Midazolam）	ロラゼパム （Lorazepam）
会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	てんかん重積状態	てんかん重積状態
添付文書改訂日	―	2019 年 10 月改訂（第 2 版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	ホストイン®静注 750 mg	ノーベルバール®静注用 250 mg
一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物 （Fosphenytoin Sodium Hydrate）	フェノバルビタールナトリウム （Phenobarbital Sodium）
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社
効能又は効果	1. てんかん重積状態 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	新生児けいれん てんかん重積状態
添付文書改訂日	2020 年 12 月改訂（第 7 版）	2020 年 11 月改訂（第 12 版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	アレビアチン®注 250 mg	セルシン®注射液 5 mg セルシン®注射液 10 mg
一般名	フェニトイン （Phenytoin）	ジアゼパム （Diazepam）
会社名	大日本住友製薬株式会社	武田テバ薬品株式会社
効能又は効果	1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合	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
添付文書改訂日	2021 年 7 月改訂（第 17 版）	2019 年 8 月改訂（第 13 版）

※2019年10月改訂（第２版）
2018年９月作成

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

日本標準商品分類番号
８７１１３９

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４mgを静脈内投与する。投与速度は２mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて４mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として８mg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４mg）を静脈内投与する。投与速度は２mg/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	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。
アルコール（飲酒）		
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）

⑴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。

⑵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。］

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷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)]。

⑸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

⑴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。

⑵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

⑴本剤は静脈内にのみ投与すること。

⑵**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１mg/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 。

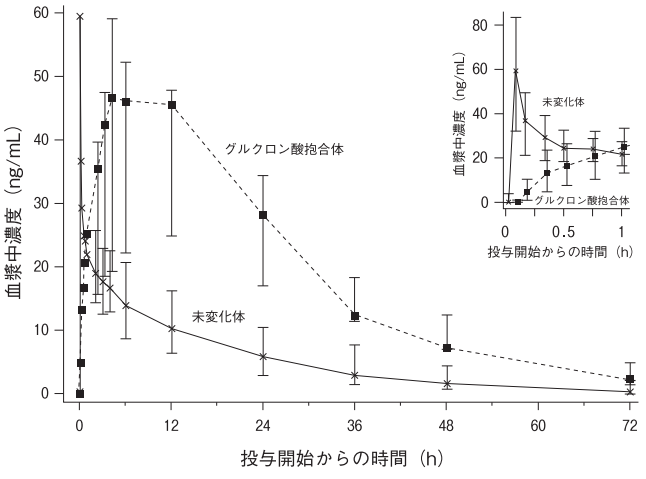
10.その他の注意

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２mg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	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	V_d (L)	CL_r (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	
	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (h)	CL_m (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）		
	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	f_u (%)	CL_f (mL/min/kg)	V_{df} (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)	V_1 (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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)	V_d (L/kg)	f_u (%)	CL_f (mL/min/kg)	V_{df} (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[13]。

(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】

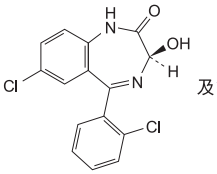
一般名：ロラゼパム（Lorazepam）

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

＊＊2020年12月改訂（第７版）
＊2019年４月改訂（第６版）

日本標準商品分類番号
871132

抗けいれん剤

劇薬
処方箋医薬品注）

ホストイン® 静注750mg

（ホスフェニトインナトリウム注射液）

Fostoin® 750mg for Injection

承認番号	22300AMX00594000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年１月
＊＊	再審査結果	2020年９月
国際誕生	1996年８月

貯　　法：２～８℃保存
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
２．洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
＊＊３．タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コビシスタット、リルピビリン・テノホビル　ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販　売　名	ホストイン静注750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg （ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg）
添　加　物	トロメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5～9.1
浸 透 圧 比	約1.9（生理食塩液を1として）

【効能・効果】

１．てんかん重積状態
２．脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
３．フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

《効能・効果に関連する使用上の注意》
フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

１．てんかん重積状態
　初回投与
　　ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
　維持投与
　　ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
２．脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
　初回投与
　　ホスフェニトインナトリウムとして15～18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
　維持投与
　　ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
３．フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
　　ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
１．急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
２．維持投与は、初回投与から12～24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
３．初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
４．経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
５．本薬（ホスフェニトインナトリウムとして）の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。
６．本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
７．フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
（2）肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
（3）腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
（4）血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
（5）薬物過敏症の患者
（6）甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
（7）糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕

2．重要な基本的注意

(1) 投与に際しては、**心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリング**を実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、**意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害**があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) 連用中における**投与量の急激な減少**ないし**投与の中止**により、**てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

(3) 連用する場合には、定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。

(4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。

3．相互作用

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9[1]及び一部CYP2C19[2]で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する[3]。

＊＊(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） アスナプレビル（スンベプラ） ダクラタスビル（ダクルインザ） マシテンタン（オプスミット） エルバスビル（エレルサ） グラゾプレビル（グラジナ） チカグレロル（ブリリンタ） アルテメテル・ルメファントリン（リアメット配合錠） ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル（ジメンシー配合錠） ダルナビル・コビシスタット（プレジコビックス配合錠）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。
リルピビリン（エジュラント） リルピビリン・テノホビル　ジソプロキシル・エムトリシタビン（コムプレラ配合錠）	リルピビリンの血中濃度が低下することがある。	
リルピビリン・テノホビル　アラフェナミド・エムトリシタビン（オデフシィ配合錠）	リルピビリン及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド（ビクタルビ配合錠）	ビクテグラビル及びテノホビル　アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド（ゲンボイヤ配合錠）	エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシル（スタリビルド配合錠）	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
ソホスブビル・ベルパタスビル（エプクルーサ配合錠）	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下することがある。	
ソホスブビル（ソバルディ） レジパスビル・ソホスブビル（ハーボニー配合錠）	これらの薬剤の血漿中濃度が低下することがある。	フェニトインのP糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビリン（ジャルカ配合錠）	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

＊＊(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリペントール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある（注1）。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注2）。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある（注1）。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある（注3）。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注2）。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注2）。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
デフェラシロクス		
カナグリフロジン		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール･トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート エソメプラゾール	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフール製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル･エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア） シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ等		フェニトインの肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ等		フェニトインのP糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注１：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。
注２：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
注３：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

４．副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例（61.7％）で、主な副作用は、血圧低下8例（17.0％）、眼振4例（8.5％）、ふらつき4例（8.5％）、そう痒症3例（6.4％）、発熱3例（6.4％）、肝機能障害3例（6.4％）、尿蛋白陽性3例（6.4％）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊＊11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

＊＊12) 急性腎障害、間質性腎炎

急性腎障害、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	5％以上（注1）	0.1～5％未満（注1）	頻度不明（注2）
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症			敗血症
血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系			尿崩症
代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄

分類＼頻度	5%以上（注1）	0.1～5%未満（注1）	頻度不明（注2）
眼		複視、弱視	
耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK（CPK）上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注１：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。
注２：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5．高齢者への投与
本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
1)妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
2)妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
3)妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
4)本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
5)妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
1)妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
2)妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
(3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与
2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8．過量投与
(1) 症状：
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。
(2) 処置：
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

9．適用上の注意
(1) 投与経路
本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
(2) 調製方法
1)本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
2)液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
3)希釈後の残液は廃棄すること。
(3) 投与
投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。
(4) 配合変化
本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5～8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍（15mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

11. その他の注意
(1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。
(2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
(3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
(4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
(5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1．血中濃度[4)]
健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度（図1）、総フェニトイン濃度（図2）及び非結合型フェニトイン濃度（図3）の推移（平均±標準偏差）、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

図1

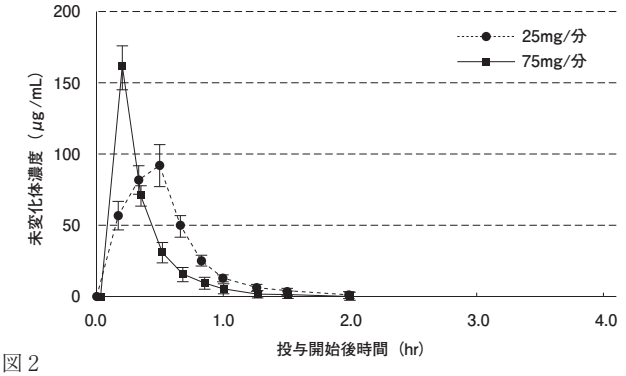


図2

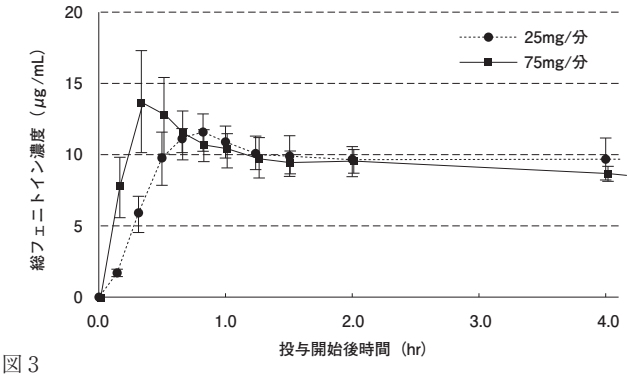


図3

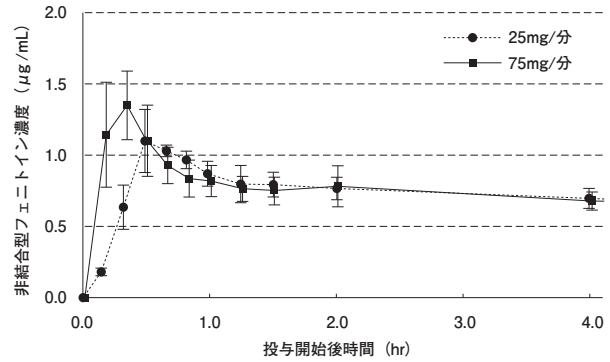


表1　本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C_{max}（μg/mL）	AUC_t（μg·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
未変化体	75mg/分	161±15	50.4±4.9	0.17±0.00	0.30±0.07
	25mg/分	90±15	56.1±6.3	0.53±0.07	0.28±0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7±3.5	283±33	0.33±0.00	16.5±1.8
	25mg/分	11.8±1.2	290±59	0.75±0.09	15.7±3.9
非結合型フェニトイン	75mg/分	1.33±0.24	19.8±1.3	0.30±0.08	16.4±2.2
	25mg/分	1.14±0.16	19.9±3.8	0.53±0.07	17.3±3.5

（平均±標準偏差）

健康成人に本剤375mg（10名、平均体重64.5kg）及びフェニトインナトリウム注射液250mg（10名、平均体重63.9kg）を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2　本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C_{max}（μg/mL）	AUC_t（μg·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
総フェニトイン	本剤	5.97±0.70	104±27	0.82±0.17	12.6±2.9
	PHT	7.60±1.99	118±32	0.45±0.11	16.0±3.8
非結合型フェニトイン	本剤	0.46±0.08	5.36±1.72	0.77±0.16	15.9±3.8
	PHT	0.55±0.16	6.93±2.45	0.43±0.09	17.7±5.5

PHT：フェニトインナトリウム注射液　（平均±標準偏差）

2．血漿蛋白結合率[5)]

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7～88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった。

3．ジアゼパムとの併用（外国人）[6～8)]

健康成人9名（平均体重77.2kg）を対象に本剤（1,125mg）とジアゼパム（10mg）を静脈内に併用投与した時、血漿中フェニトインのC_{max}及びAUC_tは、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムのC_{max}は、本剤非併用時と比較して10%減少し、AUC_tは16%増加した。

4．肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態（外国人）[9)]

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg（投与速度12.5mg/分）を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C_{max}（μg/mL）	4.20±0.62	4.41±1.33	4.59±1.20[a]
$t_{1/2}$（h）	21.3±4.8	26.5±11.2	17.6±5.0
AUC_t（μg·h/mL）	62.2±9.4	50.4±11.1	59.9±17.4

a：n=3、（平均±標準偏差）

5．代謝酵素

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け[1)]、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける[2)]。

6．代謝及び排泄（外国人）[10、11)]

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにほぼ完全に変換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin（*p*-HPPH）及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験（非盲検試験）[5)]

1．てんかん重積状態

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分（150mg/分を超えない）の速度で静脈内投与（初回投与）し、必要な場合には1日1～2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0%（16/25例）及び65.4%（17/26例）であった。

2．脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制

脳外科手術又は頭部外傷の患者21例を対象に、非盲検下で、本剤15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与（初回投与）し、必要な場合には1日1～2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後7日間において、14/21例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった1例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。

【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する[12～15)]。また、フェニトインは神経膜を安定化し[16)]、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation（PTP）を抑制する[17)]。

これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている[15、18)]。

フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する[19)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

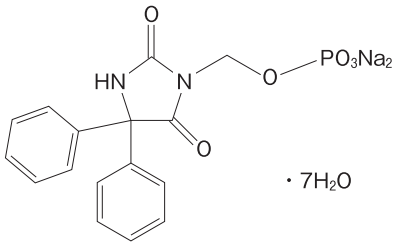
一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物
（Fosphenytoin Sodium Hydrate）

化学名：Disodium（2,5-dioxo-4, 4-diphenylimidazolidin-1-yl）methyl phosphate heptahydrate

分子式：$C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$

分子量：532.34（無水物として406.24）

構造式：



性　状：ホスフェニトインナトリウム水和物は白色～微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【包装】

ホストイン静注750mg　2バイアル

【主要文献】

	文献請求番号
1）Veronese ME, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1991;175:1112-8	FOS-0001
2）Bajpai M. Drug Metab Dispos. 1996;24:1401-3	FOS-0002
3）Faucette SR, et al. Drug Metab Dispos. 2004;32:348-58	FOS-0003
4）社内資料：第Ⅰ相試験（臨床薬物動態試験）	FOS-0004
5）社内資料：第Ⅲ相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）	FOS-0005
6）Hussey EK, et al. Pharm Res. 1988:S-214 (PP1463)	FOS-0006
7）Hussey EK, et al. Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS:195-6（151E, 152E）	FOS-0007
8）Hussey EK, et al. Pharm Res. 1990;7:1172-6	FOS-0008
9）Aweeka F, et al. Am Soc Clin Pharm Ther. 1989: 152（PIIK-2）	FOS-0009
10）社内資料：漸増投与臨床薬物動態試験（RR744-00086）	FOS-0010
11）社内資料：フェニトイン対照臨床薬物動態試験（RR744-00152）	FOS-0011
12）Swinyard EA. J Am Pharm Assoc. 1949;38:201-4	FOS-0012
13）Swinyard EA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952;106:319-30	FOS-0013
14）Goodman LS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1953; 108:168-76	FOS-0014
15）Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990:436-62	FOS-0015
16）Korey SR. Proc Soc Exp Biol Med. 1951;76:297-9	FOS-0016
17）Esplin DW. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120: 301-23	FOS-0017
18）Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-60	FOS-0018
19）Ensor CR, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1959;100:133-5	FOS-0019

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

販売元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊ 製造販売元　ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1－17－24

E-2012-7-1

CODE DI-T-FOS107

※※2020年11月改訂（第12版）
※2019年 6 月改訂

抗けいれん剤

劇薬、向精神薬
習慣性医薬品注1）
処方箋医薬品注2）

ノーベルバール®静注用250mg

NOBELBAR® 250mg for Injection
（フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤）

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 3 9

承認番号	22000AMX02374000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
再審査結果	2017年12月（てんかん重積状態）
国際誕生	2008年10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：室温保存
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
(2)急性間欠性ポルフィリン症の患者［ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。］
※※(3)ボリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者
［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

販　売　名	ノーベルバール静注用250mg
成分・含量	1バイアル中フェノバルビタールナトリウム 274mg（フェノバルビタールとして250mg）
添　加　物	なし
剤形・色調	白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤
pH	9.2～10.2（1.0gを水10mLに溶解時）
浸透圧比	2.5～2.6（1.0gを水10mLに溶解時）（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

新生児けいれん
てんかん重積状態

《効能・効果に関連する使用上の注意》
本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。（「薬効薬理」の項参照）

【用法・用量】

新生児けいれん
初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。
維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kgを1日1回静脈内投与する。

てんかん重積状態
フェノバルビタールとして、15～20mg/kgを1日1回静脈内投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
〈新生児けいれん及びてんかん重積状態〉
意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児等への投与」、「過量投与」の項参照）
〈新生児けいれん〉
新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）
〈てんかん重積状態〉
小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。

【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)低出生体重児［これらの症例に対する投与経験が少ない（「小児等への投与」の項参照）。］
(2)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(3)虚弱者、呼吸機能の低下している患者［呼吸抑制を起こすことがある。］
(4)頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者［本剤の作用が強くあらわれることがある。］
(5)心障害のある患者［血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。］
(6)肝障害、腎障害のある患者［これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。］
(7)薬物過敏症の患者
(8)アルコール中毒のある患者［中枢抑制作用が増強される。］
(9)薬物依存の傾向又は既往歴のある患者［精神依存及び身体依存を示すことがある。］
(10)重篤な神経症の患者［依存を示すおそれがある。］
(11)甲状腺機能低下症の患者［甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。］

2．重要な基本的注意
(1)連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止**により、**てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
(2)連用中は定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。
(3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。

3．相互作用

本剤は薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する[1)]。

※※(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
ボリコナゾール（ブイフェンド） タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） アスナプレビル（スンベプラ） ダクラタスビル（ダクルインザ） マシテンタン（オプスミット） エルバスビル（エレルサ） グラゾプレビル（グラジナ） チカグレロル（ブリリンタ） アルテメテル・ルメファントリン（リアメット配合錠） ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル（ジメンシー配合錠） ダルナビル・コビシスタット（プレジコビックス配合錠） ドラビリン（ピフェルトロ）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用による。
リルピビリン（エジュラント） リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン（コムプレラ配合錠）	リルピビリンの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	
リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン（オデフシィ配合錠）	リルピビリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（ビクタルビ配合錠）	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（ゲンボイヤ配合錠）	エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル（スタリビルド配合錠）	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が低下するおそれがある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル（エプクルーサ配合錠）	ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下するおそれがある。	
ドルテグラビル・リルピビリン（ジャルカ配合錠）	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

※(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 トランキライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
MAO阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある[注3)]。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸 スチリペントール	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[注3)]。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある[注3)]。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン[2)]	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン[3] イグラチモド イマチニブ カルバマゼピン シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト[4]等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア）、シルデナフィル、バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので､用量に注意すること[注3)]。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン パロキセチン[5] フレカイニド		
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[注3)]。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ルフィナミド		機序不明
アピキサバン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
ソホスブビル レジパスビル・ソホスブビル グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド		本剤のP糖蛋白誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので､通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の量を調整すること。	
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので､減量するなど注意すること。	機序は不明であるが､高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
アセタゾラミド	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害､代謝性アシドーシス等が考えられている。
アセトアミノフェン[6]	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので､本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

注３）本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

４．副作用

新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は６例（60%）で、呼吸抑制３例３件（30%）、酸素飽和度低下２例２件（20%）、血圧低下１例１件（10%）、徐脈１例１件（10%）、体温低下１例１件（10%）、気管支分泌増加１例１件（10%）、尿量減少１例１件（10%）であった。（承認時）

※※新生児けいれんを対象として実施された使用成績調査において安全性を評価した329例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は17例22件（5.2%）で、主な副作用は、血圧低下４例４件（1.2%）、呼吸抑制２例２件（0.6%）であった。（再審査終了時）

てんかん重積状態を対象として実施された使用成績調査において安全性を評価した834例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は107例176件（12.8%）で、主な副作用は、肝機能障害30例33件（3.6%）、眠気13例14件（1.6%）、血圧低下12例12件（1.4%）、呼吸抑制６例７件（0.7%）であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用[注4)]

1）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**[7]**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**[7]**、紅皮症（剥脱性皮膚炎**[8)~11)]**）（頻度不明）**：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと[12]。

2）**過敏症症候群（0.1%）**：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス６（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[12]。

3）**依存性（頻度不明）**：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量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、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4）**顆粒球減少（0.4%）、血小板減少（頻度不明）**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**肝機能障害（3.6%）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6）**呼吸抑制**[13]**（0.7%）**：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[注4]

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症[注5]		中毒疹様発疹	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹
血　液[注6]			血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝　臓[注7]	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP上昇等の肝機能障害		黄疸
腎　臓[注8]		蛋白尿等の腎障害	
精神神経系	眠気	眩暈、頭痛、精神機能低下	アステリキシス（asterixis）、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、興奮、多動
循環器	血圧低下	徐脈	
消化器		食欲不振	
骨・歯			くる病[注9]、骨軟化症[注9]、歯牙の形成不全[注9]、低カルシウム血症
内分泌			甲状腺機能検査値（血清T_4値等）の異常
その他		酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、発熱	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿[注8]、体温低下

注4）てんかん重積状態を対象として実施された使用成績調査の結果に基づき、発現頻度を記載した。なお、本調査では発現しなかった副作用については頻度不明として記載した。

注5）投与を中止すること。

注6）投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注7）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8）連用によりあらわれることがある。

注9）連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。［高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい（「重要な基本的注意」の項参照）。］

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形[14)～18)]、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。］

(2)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

(3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。

(4)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある[19)]。

(5)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある[20),21)]。］

7．小児等への投与

本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい[22)]。

8．過量投与[23)]

(1)症状：

中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45μg/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。

(2)処置：

呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

9．適用上の注意

(1)本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2)調製方法

1)投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する（溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL）。なお、溶解後は、速やか（6時間以内）に使用すること。

2)以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン（ビタミンK）、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）。

10．その他の注意

(1)ラット新生児への大量反復投与（60mg/kg皮下投与）で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある[24),25)]。

(2)ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある[26),27)]。

(3)血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある[28)]。

(4)本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。

【薬物動態】

薬物血中濃度

本剤を新生児けいれんに対し、初回投与量として20mg/kgを、けいれんがコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与量として１日１回2.5～５mg/kgを、静脈内投与した。その結果、初回投与量は17.5～20.8mg/kg、追加投与量は20.1mg/kg、維持投与量は2.2～５mg/kgであった。初回投与後２時間における血中濃度（９例）は、22.38±2.34μg/mL（18.8～25.8μg/mL）；平均±標準偏差（最小値～最大値）であり、追加投与（初回投与30分後）を実施した１例では42.8μg/mLであった。また、維持投与最終投与前（中止時）の血中濃度（10例）は、27.65±9.46μg/mL（18.7～45.3 μg/mL）であった[29), 30)]。

【臨床成績】

新生児けいれん

新生児けいれんを有する患児10症例（年齢；平均日齢2.5日（範囲：日齢１～５日）、出生体重；平均2,867.7g（範囲：1,144～3,796g）、在胎週数；平均38.23週（範囲：33.1～41.1週））を対象に、本剤の初回投与（けいれんが消失しなかった場合は、初回投与30分後に追加投与を実施）30分後での臨床所見に基づくけいれんの有無を主要評価項目として非対照、非盲検の多施設共同試験を行った結果、全例で「著効」と判定された。なお、追加投与が実施された症例は、１例であり、本症例については、初回投与後30分では、「有効」と判定されたものの、断続的にけいれんが持続したため、追加投与が行われ、追加投与後にけいれんが消失し「著効」と判定された。また、本試験では、６日間の維持投与期間を設定して実施したが、維持投与が実施された９例のうち、２例にけいれんの再発が認められた。また、本剤投与終了後の後観察期では、中止例１例を含む４例にけいれんの再発が認められた[29), 30)]。

てんかん重積状態

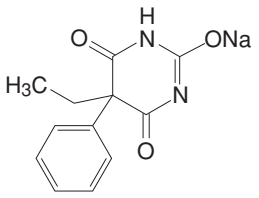
国内では臨床試験を実施していない。

【薬効薬理】

本剤は、中枢神経系に作用し、主に網様体賦活系を抑制して、鎮静催眠作用をあらわす。作用の発現は遅く、長時間作用型に分類される。鎮静催眠量以下で電気刺激あるいは薬物によるけいれんを抑制する[31)～34)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェノバルビタールナトリウム
（Phenobarbital Sodium）
化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione, monosodium salt
分子式：$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$
分子量：254.22
構造式：



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性で、湿った空気中に放置するとき、徐々に分解する。水溶液（1.0gを水10mLに溶解時）のpHは9.2～10.2である。

【包　装】

ノーベルバール静注用250mg：６バイアル

【主要文献】

1）岩橋和彦, 他. 臨床精神薬理. 1998 ; 1(7) : 721-727
2）Crews KR, et al. Clin Cancer Res. 2002 ; 8 : 2202-2209
3）Capewell S, et al. Lancet. 1988 ; ii : 480-482
4）Holland S, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63 : 231
5）Greb WH, et al. Acta Psychiatr Scand. 1989 ; 80(suppl 350) : 95-98
6）Bray GP, et al. Human Experimental Toxicol. 1992 ; 11 : 265-270
7）松本鐐一, 他. 皮膚科の臨床. 1970 ; 12(11) : 973-983
8）富田　斉, 他. 日本小児科学会雑誌. 1987 ; 91(6) : 1465-1471
9）井上正和, 他. 山田赤十字病院雑誌. 1988 ; 10(10) : 100-103
10）尾崎元昭, 他. 皮膚科紀要. 1979 ; 74(1,2) : 51-55
11）Sexton DL, et al. J Am Med Assoc. 1941 ; 116(8) : 700-701
12）狩野葉子. アレルギーの臨床. 2001 ; 21(5) : 355-359
13）田代哲男, 他. 精神神経学雑誌. 1986 ; 88(6) : 441-442
14）Holmes LB, et al. Arch Neurol. 2004 ; 61(5) : 673-678
15）Arpino C, et al. Epilepsia. 2000 ; 41(11) : 1436-1443
16）Thakker JC, et al. Indian Pediatr. 1991 ; 28(1) : 73-75
17）Anderson RC. J Pediatr. 1976 ; 89(2) : 318-319
18）Annegers JF, et al. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975 ; 11(5) : 157-160
19）Delgado-Escueta AV, et al. Neurology. 1992 ; 42(Suppl 5) : 149-160
20）鈴木喜八郎, 他. 周産期医学. 1979 ; 9(8) : 1259-1264
21）磯部健一, 他. 発達薬理誌. 1992 ; 5(1) : 68-70
22）Bhargava VO, et al. Dev Pharmacol Ther. 1988 ; 11 : 8-13
23）山下　衛. 小児科臨床. 1987 ; 40増 : 2923-2936
24）Schain RJ, et al. Exper Neurol. 1975 ; 47 : 509-515
25）Diaz J, et al. Biol Neonate. 1977 ; 32 : 77-82
26）Thorpe E, et al. Food Cosmet Toxicol. 1973 ; 11 : 433-442
27）Rossi L, et al. Int J Cancer. 1977 ; 19 : 179-185
28）久野保夫, 他. 小児科臨床. 1978 ; 31(9) : 1681-1684
29）伊藤進, 他. 新生児けいれんに対する臨床試験：医師主導治験. 社内資料
30）Kawada K, et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 42(4) : 205-210
31）Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed., NewYork, McGraw-Hill, 2006, 510-511
32）熊谷 洋 監修. 臨床薬理学大系. 第4巻, 東京, 中山書店, 1963, 102-104
33）佐藤公道. 薬局. 1984 ; 35(1) : 81-86
34）第十七改正日本薬局方解説書. 東京, 廣川書店, 2016, C-4403-4408

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033　東京都中央区新川１-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

製造販売元　ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川１－１７－２４

NBR2011-12

＊＊2021年7月改訂(第17版)
＊2019年4月改訂
貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：「取扱い上の注意」の項参照

抗けいれん剤

劇薬
処方箋医薬品注)

アレビアチン®注250mg

<フェニトインナトリウム注射液>

ALEVIATIN®

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

® 登録商標

日本標準商品分類番号
871132

承認番号	21500AMZ00091
薬価収載	2003年7月
販売開始	1981年9月

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

(2)洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕

＊＊(3)タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル･ルメファントリン、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、ルラシドン、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル　ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル　アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド、ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販売名	アレビアチン注250mg
成分・含量	1アンプル5mL中フェニトインをフェニトインナトリウムとして250mg
添加物	1アンプル5mL中水酸化ナトリウム36.5mg、プロピレングリコール2mL、エタノール0.525mL、pH調節剤適量
剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物は無色澄明の液
pH	約12
浸透圧比	約29(生理食塩液に対する比)

■効能・効果

1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合(てんかん発作重積症)
2. 経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合(特に意識障害、術中、術後)
3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

■用法・用量

本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性などにより異なるが、通常成人には、本剤2.5～5mL(フェニトインナトリウムとして125～250mg)を1分間1mLを越えない速度で徐々に静脈内注射する。

以上の用量で発作が抑制できない時には、30分後さらに2～3mL(フェニトインナトリウムとして100～150mg)を追加投与するか、他の対策を考慮する。

小児には成人量を基準として、体重により決定する。

本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り換える。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1)**眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺**等があらわれた場合は**過量**になっているので､投与を直ちに中止すること。また､**意識障害、血圧降下、呼吸障害**があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい。

(2)急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1分間1mLを超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕

(2)肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕

(3)血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕

(4)薬物過敏症の患者

(5)甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕

(6)糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

(1)**混合発作型**では、単独投与により**小発作の誘発又は増悪**を招くことがある。

(2)連用中における**投与量の急激な減少**ないし**投与の中止**により、**てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

(3)連用中は定期的に**肝･腎機能､血液検査**を行うことが望ましい。

(4)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕

(1)併用禁忌(併用しないこと)

	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
**	タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合) アドシルカ アスナプレビル スンベプラ ダクラタスビル ダクルインザ マシテンタン オプスミット エルバスビル エレルサ グラゾプレビル グラジナ チカグレロル ブリリンタ アルテメテル・ルメファントリン リアメット配合錠 ダルナビル・コビシスタット プレジコビックス配合錠 ドラビリン ピフェルトロ ルラシドン ラツーダ	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。
*	リルピビリン エジュラント リルピビリン・テノホビル　ジソプロキシル・エムトリシタビン コムプレラ配合錠	リルピビリンの血中濃度が低下することがある。	
*	リルピビリン・テノホビル　アラフェナミド・エムトリシタビン オデフシィ配合錠	リルピビリン及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
**	ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド ビクタルビ配合錠	ビクテグラビル及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
**	ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド シムツーザ配合錠	ダルナビル、コビシスタット及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
*	エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド ゲンボイヤ配合錠	エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
*	エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシル スタリビルド配合錠	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が低下することがある。	
*	ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ配合錠	ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下することがある。	
*	ソホスブビル ソバルディ レジパスビル・ソホスブビル ハーボニー配合錠	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤のP糖蛋白誘導による。
*	ドルテグラビル・リルピビリン ジャルカ配合錠	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリペントール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネルフィナビル	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
** アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート エソメプラゾール セリチニブ	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフール製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
** リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
* ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
** 主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合:シアリス、ザルティア) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パロキセチン フレカイニド メキシレチン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
* CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ等		本剤の肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
* P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル　アラフェナミド ニンテダニブ等		本剤のP糖蛋白誘導による。
** ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
** ポサコナゾール		本剤のUGT1A4及び／又はP糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
** ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びUGT1A1誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」の項参照〕	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用

1)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2)過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3)SLE様症状

SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**
劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)**間質性肺炎**
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7)**心停止、心室細動、呼吸停止**
注射速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「慎重投与」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

8)**強直発作**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9)**悪性リンパ腫、リンパ節腫脹**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10)**小脳萎縮**
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11)**横紋筋融解症**
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

*12)**急性腎障害、間質性腎炎**
急性腎障害、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13)**悪性症候群**
悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2)**その他の副作用**

分類	頻度不明
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液(注2)	巨赤芽球性貧血
肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪
** 消化器	歯肉増殖(注4)
骨・歯(注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T_3、T_4値等)の異常、高血糖
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

注1：このような場合には、投与を中止すること。
注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注3：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注4：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。
注5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与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慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕
(2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
(3)妊娠中の投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
(4)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
(5)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与
症状　主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。
処置　特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

8. 適用上の注意
(1)**投与経路**　本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
1)強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内又は血管周辺には注射しないこと。
2)動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。
(2)**投与時**
1)静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。
2)静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
3)静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。
(3)**アンプルカット時**　アンプルカット時には異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

9. その他の注意
(1)血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。

(2)経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。
(3)本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。
(4)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

■薬物動態

1. 血漿中濃度[1]

(健康成人、250mg又は125mg 1回静脈内投与)

Cmax	$t_{1/2}\beta$(h)
データなし	約10

2. 血漿蛋白結合率[2]

約90%(in vitro、ヒト血漿、約20μg/mL、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路[3,4]

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(HPPH)が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される。

4. 排泄経路及び排泄率[1]

排泄経路：主として尿中
排泄率：尿中排泄率は、総HPPHとして24時間以内に54.0～58.0%、最終的に82.4～93.0%、フェニトインとして0.4～0.7%であった。(健康成人、250mg 1回静脈内投与)

5. 代謝酵素[5]

チトクロームP-450分子種：主としてCYP2C9及び一部CYP2C19

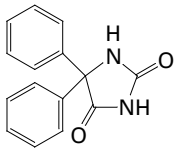
6. その他

フェニトインはCYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する[6]。

■薬効薬理

フェニトインナトリウムはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する[7-10]。
また、本剤は神経膜を安定化し[11]、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation(PTP)を抑制する[12]。
これらのことから、本剤の抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている[10,13]。
フェニトインナトリウムをマウスに静注すると、最大電撃けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以後徐々に減少する[14]。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：フェニトイン　Phenytoin
化学名：5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
分子式：$C_{15}H_{12}N_2O_2$
分子量：252.27
融　点：約296℃(分解)
性　状：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。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。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

■取扱い上の注意

本剤は強アルカリ性であるので、他剤とは配合できない。また、pHが低下するとフェニトインの結晶を析出する。

■包装

アレビアチン注250mg：10アンプル

■主要文献

1)Suzuki, T., et al.：Chem. Pharm. Bull., 18：405, 1970
2)Hooper, W. D., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 15：276, 1974
3)Butler, T. C.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 119：1, 1957
4)Maynert, E. W.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 130：275, 1960
5)Bajpai, M., et al.：Drug Metab. Dispos., 24：1401, 1996
6)Faucette, S. R., et al.：Drug Metab. Dispos., 32：348, 2004
7)Swinyard, E. A.：J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 38：201, 1949
8)Swinyard, E. A., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 106：319, 1952
9)Goodman, L. S., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 108：168, 1953
10)Rall, T. W. & Schleifer, L. S.：GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, p.436, 1990
11)Korey, S. R.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76：297, 1951
12)Esplin, D. W.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 120：301, 1957
13)Toman, J. E. P.：Neurology, 1：444, 1951
14)Ensor, C. R., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 100：133, 1959

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

**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）

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

日本標準商品分類番号　871124

	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。

⑴**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。

⑵**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

⑴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。]

⑵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。]

⑶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。

⑷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

⑴**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。

⑵**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。

⑶**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。

⑷**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[3]
- 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

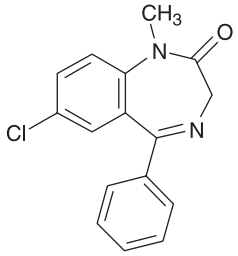
ストリキニーネ痙攣、メトラゾール痙攣、電気ショック痙攣に対して抗痙攣作用を示す(マウス)。[3]

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

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること。

アルフレッサ ファーマ株式会社

略語･略号一覧表

略語･略号	英名	和名
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
CRP	C-reactive Protein	C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
GABA	γ-Aminobutyric Acid	γ - アミノ酪酸
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
SD	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期
Vd	Distribution Volume	分布容積
γ-GTP	γ-Glutamyl Transferase	γ - グルタミルトランスフェラーゼ

＊ 20XX 年 XX 月改訂（第 1 版、用量変更）

ミダゾラム注添付文書案

日本標準商品分類番号
871139

抗けいれん剤

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

ミダゾラム注射液

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)]

ミダフレッサ®静注0.1%

MIDAFRESA® Injection 0.1%

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

承認番号	22600AMX01306
販売開始	2014 年 12 月

1. 警告

1.1 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。［8.1、8.2、11.1.1 参照］

1.2 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。［9.7.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 重症筋無力症のある患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］

2.4 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、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［10.1 参照］

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ミダフレッサ静注 0.1%	1 バイアル（10mL）中 ミダゾラム 10mg	塩酸、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	性　状	pH	浸透圧比
ミダフレッサ静注 0.1%	無色澄明の液	3.5～4.5	約 1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

＊6. 用法及び用量

〈静脈内投与〉

通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15mg/kg を静脈内投与し、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、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、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。投与速度は 1mg/分を目安とすること。

〈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）の小児及び成人には、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/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は 0.4mg/kg/時までとすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

＊ 7.1 本剤の静脈内投与及び持続静脈内投与については、診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択すること。

＊ 7.2 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量（初回量、追加量）及び投与速度を決定すること。［9.1.1-9.1.7、9.2、9.3、9.5、9.6、9.7.1-9.7.3、9.8、10.2 参照］

7.3 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。

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。［1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。［1.1 参照］

＊ 8.3 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。

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 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。［7.2 参照］

9.1.2 衰弱患者

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。作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［7.2 参照］

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2 参照］

9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者

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。作用が強くあらわれるおそれがある。また、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがある。［7.2、11.1.3、16.6.1 参照］

9.1.5 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすい。［7.2 参照］

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者［7.2 参照］

9.1.7 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。［7.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［7.2、16.5、16.6.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［7.2、16.4、16.6.3 参照］

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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。［7.2、16.3.2 参照］

- 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- 妊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。
- 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。［7.2、16.3.3 参照］

9.7 小児等

9.7.1 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。［1.2、7.2 参照］

9.7.2 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。［7.2、16.1.2 参照］

9.7.3 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。［7.2、16.1.2 参照］

9.7.4 6ヵ月未満の小児では、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。特に気道閉塞や低換気を発現しやすい。

9.7.5 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、暴行等の逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

9.8 高齢者

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。作用が強く又は長くあらわれやすい。［7.2、16.6.4 参照］

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 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（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） ［2.4 参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒） ［7.2 参照］	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 呼吸抑制（5%以上）**、無呼吸、舌根沈下**（いずれも頻度不明）

［1.1、8.1 参照］

11.1.2 心停止（頻度不明）

11.1.3 心室頻拍、心室性頻脈（いずれも頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意すること。

［9.1.4 参照］

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.5 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK 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。

11.1.6 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
呼吸器	―――	―――	しゃっくり、咳、喀痰
＊ 循環器	血圧低下	―――	不整脈、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	―――	便秘	悪心、嘔吐、嘔気
肝臓	―――	AST 上昇	ALT 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇、ALT 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇
過敏症	―――	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感
＊ その他	―――	発熱、CRP 上昇	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK 上昇

13. 過量投与

13.1 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。

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）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。

14.2.2 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起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。

14.2.3 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.2.4 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 小児患者（けいれん性てんかん重積状態）

けいれん性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：0.100～0.400 mg/kg/時）した場合、ミダゾラムの血漿中濃度は投与開始後 12 時間までに定常状態に達し、全身クリアランス（CL）は 7.05～33.5mL/分/kg（0.8～13.7 歳の 7 例での最小値～最大値）であった [1]。

16.1.2 小児及び新生児患者

1 歳以上の小児患者における $t_{1/2}$ は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4 vs 1.7～2.6 時間）、CL は健康成人と同様又は高値（4.69～19.74 vs 6.4～11.0mL/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]（外国人データ）。［9.7.2、9.7.3 参照］

16.1.3 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 [5-7]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿中蛋白結合率

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]（外国人データ）。

16.3.2 胎児への移行性

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 [9,10]（外国人データ）。［9.5 参照］

16.3.3 乳汁移行性

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 [11]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.4 代謝

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 [12]（外国人データ）。［9.3、10.参照］

16.5 排泄

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]。［9.2 参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 心機能障害患者

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（4.5 vs 2.9 時間）し、CL は減少（376 vs 551mL/分）した [13]（外国人データ）。［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（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（15.8 vs 10.1mL/分/kg）及び Vd（1.02 vs 0.70L/kg）は増加したが、$t_{1/2}$（2.84 vs 2.75 時間）に変化は認められなかった [14]。［9.2 参照］

16.6.3 肝機能障害患者

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（6.4 vs 10.1mL/分/kg）及び Vd（0.53 vs 0.70L/kg）は減少したが、$t_{1/2}$（2.83 vs 2.75 時間）に変化は認められなかった [14]。

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（3.9 vs 1.6 時間）、CL は減少（5.4 vs 10.4mL/分/kg）し、Vd は増加（106.19 vs 80.7L）した [15]（外国人データ）。［9.3 参照］

16.6.4 高齢者

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 2.5～5 mg を単回静脈内投与したとき、高齢者の $t_{1/2}$ は非高齢者に比べて延長（男性：5.6 vs 2.1 時間、女性：4.0 vs 2.6 時間）し、分布容積（Vd）に差はなく（男性：1.6 vs 1.3L/kg、女性：2.1 vs 2.0L/kg）、CL は減少（男性：4.4 vs 7.8mL/分/kg、女性：7.5 vs 9.4mL/分/kg）した [8]（外国人データ）。［9.8 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 小児を対象とした国内臨床試験

ジアゼパム静脈内投与が無効であったけいれん性てんかん重積状態の小児患者（0.5～13.7 歳）に、本剤 0.15mg/kg（より慎重な投与が必要な場合には 0.1mg/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）を最終投与量での投与開始時点から 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。

副作用発現頻度は 8.6%（3/35 例）であり、副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（2.9%）であった [16]。

＊17.1.2 成人を対象とした国内臨床試験

15 歳以上の患者を対象とした臨床試験において、けいれん性てんかん重積状態の患者（18.0～89.0 歳）に、本剤 0.15mg/kg（より慎重な投与が必要な場合には 0.1mg/kg）を静脈内投与し、発作が消失せず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、21 例全例で発作が消失した。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）を最終投与量での投与開始時点から 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、3 例中 1 例（33.3%）であった。

副作用発現頻度は 28.6%（6/21 例）であり、主な副作用は、血圧低下 4 例（19.0%）、便秘、呼吸抑制が各 2 例（9.5%）であった [17]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

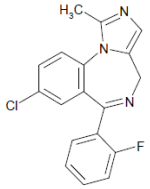
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA（γ-アミノ酪酸）である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロルイオンチャネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、$GABA_A$ 受容体と GABA の親和性を増し、GABA の作用を増強するとされている [18,19]。

18.2 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 [20,21]。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 [22]。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 [23]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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
分　子　式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$
分　子　量：325.77
化学構造式：



性　　状：白色～帯微黄白色の結晶性の粉末である。

22. 包装

10mL［10 バイアル（褐色）］

23. 主要文献

＊1) 社内資料：ミダゾラムの国内第 III 相臨床試験－けいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－における薬物動態解析
2) Blumer, JL. : Clin Pharmacokinet. 1998;35:37-47
3) Burtin, P. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994;56:615-625
4) 花岡一雄他：臨床薬理. 1983;14:573-591
5) Heizmann, P. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983;16:43S-49S
6) Clausen, TG. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457-463
7) Pecking, M. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357-362
8) Greenblatt, DJ. et al. : Anesthesiology. 1984;61:27-35
9) Wilson, CM. et al. : Anaesthesia. 1987;42:1057-1062
10) Wilson, CM. et al. : Ir J Med Sci. 1986;155:322
11) Koitabashi, T. et al. : J Anesth. 1997;11:242-243
12) Kronbach, T. et al. : Mol Pharmacol. 1989;36:89-96
13) Patel, IH. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565-569
14) 澄川耕二他：臨床麻酔. 1991;15:167-170
15) MacGilchrist, AJ. et al. : Gut. 1986;27:190-195
16) Hamano, SI. et al. : J Neurol Sci. 2019; 396: 150-158
＊17) 社内資料：ミダゾラムの国内第 III 相臨床試験－15 歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした非盲検試験－（20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD2.7.6.3）
18) Yu, OF. et al. : Brain Res. 1988;451:376-380
19) Skerritt, JH. et al. : Eur J Pharmacol. 1983;89:193-198
20) Shih, T. et al. : J Biomed Sci. 1999;6:86-96
21) Fauvelle, F. et al. : J Proteome Res. 2012;11:3782-3795
22) Kofke, WA. et al. : Anesth Analg. 1993;77:330-337
23) Pieri, L. et al. : Arzneimittelforschung. 1981;31:2180-2201

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa 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

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

てんかん重積状態

1.8.1.2　設定根拠

ミダゾラムは 1982 年 9 月にスイスで承認されて以来 100 ヵ国以上で催眠，鎮静等の効能で承認，販売されており，本邦においても 1988 年 3 月に承認，販売されている．

ミダゾラムは，麻酔，鎮静薬として承認された薬剤でありながら，その抗けいれん作用にも着目されており，てんかん重積状態に対する有用性が既存の治療薬に比べ高く評価されていた．

そこで当社は，小児のてんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験を実施し，その結果，小児のてんかん重積状態に対する有効性が示され，安全性で大きな問題となる所見は認められなかったことから，製造販売承認申請を行い，2014 年 9 月にてんかん重積状態を適応として本剤の承認を取得した．

本剤の承認申請に際しては，てんかん重積状態の患者に対する有効性・安全性を小児患者において検討したため，小児に対する用法及び用量のみが承認されていた．しかし，本剤の市販後には 15 歳以上（成人）の患者への投与も認められたことから，本剤の成人適応の必要性等について調査を行ったところ，15 歳以上（成人）の患者においても本剤の医療上の必要性は高いと考えられた．

そこで，けいれん性てんかん重積状態の成人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施した．また，評価に際しては海外の前方視的臨床試験及び国内の後方視的研究等を参考資料とした．

1)　有効性

(1)　けいれん発作抑制効果

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究のうち，ミダゾラムのボーラス投与後の有効性評価が実施された試験におけるけいれん発作抑制効果を表 1.8.1-1 に示す．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）（n=21），海外臨床試験（Galvin ら，1987）（n=20）では，ともに全例において発作消失が認められ，発作消失率は 100.0%であった．

また，国内臨床研究（西山，2017）では，脳出血，脳挫傷手術後患者 50 例のけいれんに対して 47 例（94.0%）で発作が消失した．

表 1.8.1-1　ボーラス投与による発作抑制効果

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	対象	試験区分	n	発作消失例数	発作消失率(%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	けいれん性てんかん重積状態	第 III 相	21	21	100.0
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	けいれん発作	非盲検	20[a]	20	100.0
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	後方視的研究	50	47	94.0

a) てんかん重積状態は 12 例

ミダゾラムの発作抑制効果は非けいれん性てんかん重積状態に対しても認められており，海外臨床試験（Narayanan ら，2007 及び Dennis ら，2002）では，ミダゾラムのボーラス投与後の持続静注によりそれぞれ 20 例のうち 19 例（95.0%），及び 7 例のうち 4 例（57.1%）で発作性放電の消失が認められた．また，海外臨床研究（Claassen ら，2001）では，ミダゾラムが持続静注された 33 例のうち 28 例（85.0%）で少なくとも 24 時間発作消失が維持された．

(2) けいれん発作消失に要した時間

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究のうち，ミダゾラムの初回ボーラス投与後からけいれん発作消失までに要した時間を表 1.8.1-2 に示す．

国内第 III 相試験（治験番号：AF-0901-0302）において，初回ボーラス投与後に発作が消失した 21 例の発作消失に要した時間［平均（Mean） ± 標準偏差（SD)］は 9.6 ± 17.0 分，中央値は 3.0 分であった．

海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，ボーラス投与を実施した 20 例全例で，1 分以内に発作が消失した．

国内第 III 相試験と比較し，初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間に大きな差はなかった．

表 1.8.1-2　初回ボーラス投与後から発作消失までに要した時間

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	n	ボーラス投与後，発作消失までに要した時間（分）				
					Mean	SD	Median	Min	Max
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	第 III 相	21	9.6	17.0	3.0	0	75
参考資料	5.3.5.2-3（Galvin ら，1987）	海外	非盲検	20[a]	全症例で 1 分以内[b] に発作が消失				

a) てんかん重積状態は 12 例

b) 投与開始からすべての発作消失までに要した時間

(3) 効果の持続性

a) 持続静注投与時の曝露状況

国内第 III 相試験及び参考資料のうち持続静注投与時の曝露状況について記載のある海外臨床試験，国内の臨床研究における曝露状況を表 1.8.1-3 に示す．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，持続静注投与開始から 24 時間以内にけいれん発作が再発した場合には，最大投与量（0.4 mg/kg/hr）まで増量できることとし，発作消失から 24 時間後までけいれん発作再発の有無について観察した．

海外臨床試験及び国内臨床研究に持続静注投与の曝露状況に関する結果の記載はなかったが，けいれん発作再発時の投与方法が規定されていた．

海外臨床試験（Masapu ら，2018）では，けいれん発作に対する効果が認められた場合はけいれん発作再発時に 0.1 mg/kg/hr を増量し，最大 0.4 mg/kg/hr まで増量を繰り返した．また，海外臨床試験（Ulvi ら，2002）では，0.06 mg/kg/hr で持続静注を開始し，発作が消失するまで 0.06 mg/kg/hr ずつ増量した．海外臨床試験（Narayanan ら，2007）では，0.1 mg/kg/hr で持続静注を開始し，臨床症状や脳波状態により増量すると記載されていた．

なお，海外臨床試験（Dennis ら，2002）並びに国内臨床試験（西山，2017）では，持続静注のけいれん発作再発時の投与方法に関する記載はなかった．

表 1.8.1-3　持続静注投与時の曝露状況

資料番号（著者名，報告年）		国内/海外	投与例数	持続静注量（mg/kg/hr）		
					Mean ± SD	Min～Max
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	3	開始量	0.10	0.10～0.10
				最終投与量	0.20 ± 0.10	0.10～0.30
参考資料	5.3.5.1-1 (Masapu ら，2018)	海外	12	開始量	0.10	-
				最終投与量	-	-
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	19	開始量	0.06	-
				最終投与量 [a]	0.44	0.18～0.72
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	20	開始量	0.10	-
				最終投与量	-	0.02～0.8
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	7	開始量	0.10 [b]	
				最終投与量	-	0.05～0.4
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	10	開始量	-	-
				最終投与量	-	1.0～2.5 mg/hr

a) 発作消失に要した持続静注投与量

b) ほとんどの症例で持続静注の開始量は 0.1 mg/kg/hr

b) 持続静注投与時の発作消失維持効果

国内第 III 相試験，海外臨床試験及び国内臨床研究における発作消失維持効果を表 1.8.1-4 に示す.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において，持続静注期に移行したのは 3 例であり，そのうち 2 例は持続静注時 24 時間観察において発作が再発したため，発作消失を維持したのは 3 例中 1 例（33.3%）であった．再発した 2 例は持続静注開始時から 24 時間以降に発作が再発したため，治験を中止した.

一方, 海外臨床試験における持続静注投与の発作消失維持率は, 比較試験（Masapu ら, 2018）ではミダゾラム群で 25.0%（3/12 例）であり，非盲検試験（Ulvi ら，2002）ではミダゾラム静注により 94.7%（18/19 例），非盲検試験（Narayanan ら，2007）では 80.0%（16/20 例），非盲検試験（Dennis ら，2002）では 57.1%（4/7 例）であった.

また国内臨床研究（西山，2017）では，50 例のうち 10 例にミダゾラムの持続静注が投与されたが，いずれの症例もけいれん発作の再発はみられず，けいれん発作の消失が維持された.

ボーラス投与後の持続静注投与における発作消失維持効果は，試験間で差がみられた．しかしながら，一部の試験で例数が少なく，また試験により発作消失維持に関する基準が異なることから比較ができなかった.

表 1.8.1-4　ボーラス投与後の持続静注投与による発作消失維持効果

試験番号（著者名，報告年）		国内/海外	試験区分	発作消失維持時間	投与群	n	発作消失維持例数	発作消失維持率 (%)
評価資料	5.3.5.2-1（AF-0901-0302）	国内	非盲検，非対照，多施設共同	持続静注期の最終投与終了 24 時間後	ミダゾラム	3	1	33.3
参考資料	5.3.5.1-1（Masapu ら，2018）	海外	無作為化，非盲検，並行群間比較，プロポフォール対照	記載なし	ミダゾラム	12	3	25.0
					プロポフォール	11	5	45.0
	5.3.5.2-2（Ulvi ら，2002）	海外	非盲検	12～25 時間	ミダゾラム	19	18 [a]	94.7
	5.3.5.2-4（Narayanan ら，2007）	海外	非盲検	記載なし	ミダゾラム	20	16 [a]	80.0
	5.3.5.2-5（Dennis ら，2002）	海外	非盲検	記載なし	ミダゾラム	7	4	57.1
	5.3.5.4-1（西山，2017）	国内	後方視的研究	記載なし	ミダゾラム	10	10	100.0

a) 持続静注投与後の発作性放電の消失維持例数

2) 安全性

(1) 有害事象の解析

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）で認められた有害事象及び副作用の発現頻度を表 1.8.1-5 に示す.

安全性解析集団 21 例において，有害事象の発現率は 57.1%（12/21 例），副作用の発現率は 28.6%（6/21 例）であった．有害事象の程度は中等度が 8 例，軽度が 4 例であり，高度の有害事象はなかった．副作用は中等度が 5 例，軽度が 1 例であった.

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡はなかった．処置を行った有害事象は 10 例 17 件認められ，そのうち 6 例 8 件は副作用と判断された.

表 1.8.1-5　有害事象及び副作用の発現頻度

安全性解析対象例数		21					
項目		有害事象			副作用		
		n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象/副作用		12	57.1	26	6	28.6	9
程度	軽度	4	19.0	12	1	4.8	2
	中等度	8	38.1	14	5	23.8	7
	高度	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤な事象		0	0.0	0	0	0.0	0
中止に至った事象		0	0.0	0	0	0.0	0
処置を行った事象		10	47.6	17	6	28.6	8
死亡		0	0.0	0	0	0.0	0

主な有害事象は血圧低下 4 例（19.0%），便秘，呼吸抑制，発疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加が各 2 例（9.5%）であった.

程度別では，中等度の有害事象は血圧低下 4 例（19.0%），呼吸抑制 2 例（9.5%），譫妄，便秘，嘔吐，誤嚥性肺炎，尿閉，発疹，肺炎及び気道感染各 1 例（4.8%），その他の事象はすべて軽度であり，高度の有害事象はみられなかった.

(2) 死亡

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では死亡例の報告はなかった.

国内外の文献に記載された退院時の転帰を含む死亡例を表 1.8.1-6 に示す.

国内外の文献 7 報から，ミダゾラムが投与された総例数は 151 例であり，このうち海外文献 5 報で計 26 例の死亡が報告されている．資料中に死亡時の投与量等に関する記載はないため，個別事象に関する詳細については不明である.

表 1.8.1-6　国内外の文献に記載された死亡例

資料番号 （著者名，報告年）	国内/ 海外	対象	死亡例数/ 投与例数
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	海外	難治てんかん重積状態	7/12
5.3.5.1-2 （Alvarez ら，2015）	海外	てんかん重積状態	1/23
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	海外	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	8/19
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	海外	難治けいれん性てんかん重積状態	0/20
5.3.5.2-4 （Narayana ら，2007）	海外	非けいれん性てんかん重積状態	3/20
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	海外	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	7/7
5.3.5.4-1 （西山，2017）	国内	脳出血，脳挫傷手術後患者のけいれん	0/50
計			26/151

(3) その他の重篤な有害事象

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，重篤な有害事象の報告はなかった．

(4) 重要な有害事象

てんかん重積状態では呼吸抑制を起こすこと，またてんかん重積状態が持続することにより血圧低下が起こることが知られている．さらに本剤の添付文書の警告欄に「呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること」と記載の上，呼吸抑制及び循環動態への注意喚起がなされていることから，これらの事象がてんかん重積状態患者の安全性に大きな影響を与えると考え，呼吸器系の抑制及び循環器系の抑制に関連する事象を重要な有害事象とした．

a) 呼吸器系の抑制

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では呼吸抑制が 2 例（9.5%）にみられ，いずれも重篤性・程度は非重篤・中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないとされた．処置として気管挿管を要した症例はなく，酸素療法又は人工呼吸管理によっていずれも回復した．

b) 循環器系の抑制

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では血圧低下が 4 例（19.0%）に認められ，いずれも重篤性・程度は非重篤・中等度であり，治験薬との因果関係は否定できないと判定された．処置として昇圧剤の投与を要したのは 1 例であり，その他の 3 例は下肢挙上及び/又は生理食塩水等の輸液投与によって回復した．

海外臨床試験（Masapu ら，2018）では，12 例の難治てんかん重積状態患者にミダゾラムを投与し，1 例（8.3%）に低血圧がみられた．また，国内臨床研究（西山，2017）では，ミダゾ

ラムと他剤を併用された 22 例のうち 2 例（9.1%）で昇圧剤を必要とする血圧低下がみられたが，ミダゾラムを単独投与された 28 例ではみられなかった．

(5) 臨床検査値，バイタルサイン，酸素飽和度，心電図及び注射部位の所見

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）で，問題となる変化は認められなかった．

1.8.1.3　結論

本剤は，小児のてんかん重積状態と同様に，成人のてんかん重積状態に対して有効であり，かつ安全性も忍容可能であると考えられることから，本剤の効能又は効果は「てんかん重積状態」と設定した．

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

＜静脈内投与＞

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

＜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）の小児及び成人には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量するが，患者の状態に応じて適宜増減する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．

（下線部：追記箇所）

1.8.2.2　設定根拠

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）の結果に基づき，また参考資料（海外臨床試験及び国内臨床研究）のうち用法及び用量に関する情報のあるもの及びガイドライン，総説文献，教科書等の情報（2.7.3.4 項 表 2.7.3.4-5 参照）を参考として設定した．

1) ボーラス投与

(1) 初回投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における初回投与量は 0.121 ± 0.025 mg/kg であり，21 例中 9 例が 0.15 mg/kg，12 例が 0.1 mg/kg であった．初回ボーラス投与でのけいれん発作消失率は 81.0%（17/21 例）であった．

参考資料のうち，けいれん発作への初回投与量について記載のある海外臨床試験 1 報（Galvin ら，1987）の初回投与量を表 1.8.2-1 に示す．

表 1.8.2-1　海外非盲検試験におけるボーラス投与の初回投与量

資料番号 （著者名，報告年）	n	Mean ± SD （mg/kg）	Min～Max （mg/kg）	発作消失率
5.3.5.2-3 （Galvin ら，1987）	20 [a]	記載なし	0.04～0.35	100.0%（20/20 例）

a) てんかん重積患者は 20 例のうち 12 例

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される初回投与量は，国内では 0.1 mg/kg，海外では 0.1～0.2 mg/kg であった．

一方，総説においては，国内外で 0.1～0.3 mg/kg であり，海外では 5 mg 又は 10 mg とするものもみられた．

したがって，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における初回投与量と同様に，0.15 mg/kg と設定することで問題はないと考えられた．しかし，「標準的神経治療：高齢発症てんかん」において高齢発症のてんかん重積状態に対する薬剤の用量は青・壮年の 1/2～1/3 より開始することが推奨されていること，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において 21 例中 12 例で 0.1 mg/kg が投与されたことを踏まえると必要に応じて 0.1 mg/kg 等のより少ない投与量の選択を注意喚起することは重要と考えられた．

以上より，初回投与量は 0.15 mg/kg と設定した．ただし，患者の状態に応じて適宜増減することとし，「用法及び用量に関連する注意」において，「ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者の年齢，体重，感受性，全身状態及び併用薬等を考慮して，投与量（初回量，追加量）及び投与速度を決定すること.」と注意喚起することとした．

(2) 投与速度

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における 21 例の初回投与速度は 4.228 ± 3.781 mg/分，中央値は 1.838 mg/分であり，最小投与速度は 0.18 mg/分，最大投与速度は 12.30 mg/分であった．

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，投与速度の結果に関する記載はなかった．

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される投与速度は，国内ではいずれも 1 mg/分，海外では 2 mg/分であった．

一方，総説において，国内では 1 mg/分，海外では 2～5 mg/分並びに最大 4 mg/分とするものがみられた．

以上より，投与速度の目安を 1 mg/分と設定した．ただし，高体重者においては，投与速度によって投与完了までの時間が長くなり，有効性及び安全性への影響が懸念されるため，「用法及び用量に関連する注意」において，「ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者の年齢，体重，感受性，全身状態及び併用薬等を考慮して，投与量（初回量，追加量）及び投与速度を決定すること.」と注意喚起することとした．

(3) 追加 1 回当たりの投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では 21 例のうち 4 例に 1～3 回の追加投与が行われた．追加 1 回当たりの平均投与量は 0.138 ± 0.025 mg/kg であった．

海外臨床試験（Galvin ら，1987）では，ミダゾラムをボーラス投与した 20 例のうち 1 例で 0.08 mg/kg ボーラス投与 10 分後に再度 0.08 mg/kg ボーラス投与した．

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される追加 1 回当たりの投与量は，国内では 0.1～0.3 mg/kg，海外では 0.2～0.4 mg/kg であった．

一方，総説においては，国内では 0.15 mg/kg，海外では 0.1～0.4 mg/kg とするものがみられ，難治てんかん重積状態では，ICU 管理下で 0.2～5 mg/kg とするものがみられた．

したがって，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における追加投与量と同様に，0.1

～0.3 mg/kg と設定することで問題はないと考えられた.

以上より，追加 1 回当たりの投与量は 0.1～0.3 mg/kg と設定した．ただし，患者の状態に応じて適宜増減することとし，「用法及び用量に関連する注意」において，「ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者の年齢，体重，感受性，全身状態及び併用薬等を考慮して，投与量（初回量，追加量）及び投与速度を決定すること.」と注意喚起することとした.

(4) 累積投与量の上限

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における 21 例の累積投与量は 0.162 ± 0.119 mg/kg であり，最小累積投与量は 0.1 mg/kg，最大累積投与量は 0.6 mg/kg であった.

累積投与量別の発作消失率を表 1.8.2-2 に示す.

累積投与量 0.15 mg/kg 以下の累積発作消失率は 81.0%（17/21 例），0.3 mg/kg 以下では 95.2%（20/21 例），最大累積投与量 0.6 mg/kg で 100.0%（21/21 例）消失した.

表 1.8.2-2　ボーラス期最終評価における累積投与量別の発作消失率

累積投与量 (mg/kg)	n	累積けいれん発作消失例数	累積けいれん発作消失率(%)	95%CI	
				下限	上限
≦0.1	21	12	57.1	34.0	78.2
≦0.15	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.2	21	17	81.0	58.1	94.6
≦0.3	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.4	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.5	21	20	95.2	76.2	99.9
≦0.6	21	21	100.0	83.9	100.0

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，累積投与量別の発作消失率に関する記載はなかった.

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される累積投与量の上限は，国内では記載がなく，海外では 2 mg/kg であった.

一方，総説においては，国内では 0.3 mg/kg，海外では 2 mg/kg，10 mg とするものがみられた.

教科書，ガイドライン及び総説において，難治てんかん重積状態に対する報告を除けば推奨される累積投与量の上限は 0.3 mg/kg であった.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における累積投与量の上限は 0.6 mg/kg と設定し，多くの症例が 0.3 mg/kg までの累積投与量で発作が消失した.

しかし，0.6 mg/kg まで増量することで発作が消失した症例もみられたことから，累積 0.6 mg/kg まで投与可能とする意義はあると考えられる.

以上より，累積投与量の上限は 0.6 mg/kg と設定した.

2) 持続静脈内投与

(1) 開始時投与量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）ではボーラス投与で発作が消失し，持続静注期へ移行した 3 例の開始量は全例 0.10 mg/kg/hr であった.

参考資料のうち，持続静注投与の開始量について記載のある海外臨床試験の持続静注投与の開始量を表 1.8.2-3 に示す.

海外臨床研究における開始量は 0.06 mg/kg/hr であった.

表 1.8.2-3　海外臨床試験における持続静注投与の開始量

資料番号 （著者名，報告年）	対象	n	開始量 （mg/kg/hr）
5.3.5.1-1 （Masapu ら，2018）	難治てんかん重積状態	12	0.10
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	19	0.06
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非けいれん性てんかん重積状態	20	0.10
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	7	ほとんどの症例で 0.10

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される開始時投与量は，国内ではいずれも 0.05～0.10 mg/kg/hr，海外では 0.05～0.2 mg/kg/hr であった.

一方，総説においては，国内では 0.05～0.10 mg/kg/hr，海外では 0.05～0.2 mg/kg/hr であった.

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，開始時投与量は 0.10 mg/kg/hr と設定し，より慎重な投与が必要な場合には 0.05 mg/kg/hr から開始できることとしたが，持続静注を行われた症例は 3 例と少なく，開始時投与量が 0.05 mg/kg/hr の症例はみられなかった．一方，「標準的神経治療：高齢発症てんかん」において高齢発症のてんかん重積状態に対する薬剤の用量は青・壮年の 1/2～1/3 より開始することが推奨されていること，開始時投与量として 0.05 mg/kg/hr を推奨する国内外の教科書，ガイドライン，総説が多くみられることを踏まえると，必要に応じてより少ない投与量の選択を注意喚起しておくことは重要と考えられた.

以上より，開始時投与量は 0.1 mg/kg/hr と設定した．ただし，患者の状態に応じて適宜増減することとし，「用法及び用量に関連する注意」において，「ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者の年齢，体重，感受性，全身状態及び併用薬等を考慮して，投与量（初回量，追加量）及び投与速度を決定すること.」と注意喚起することとした.

(2) 1 回当たりの漸増量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）においてボーラス投与で発作が消失し，持続静注期に移行した症例のうち 2 例で 2 回～4 回の増量が行われた．1 回あたりの漸増量は 2 例とも 0.05 mg/kg/hr であった.

なお，海外臨床試験及び国内臨床研究では，増量幅に関する記載はなかった．

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される 1 回当たりの漸増量は，国内では記載がなく，海外では 0.05～0.10 mg/kg/hr であった．

一方，総説においては，国内外で 0.05～0.10 mg/kg/hr であった．

したがって，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における漸増量と同様に，0.05～0.1 mg/kg/hr と設定することで問題はないと考えられた．

以上より，1 回当たりの漸増量は 0.05～0.1 mg/kg/hr と設定した．

(3) 投与量の上限

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）で持続静注期へ移行した 3 例の最終投与量は 0.200 ± 0.100 mg/kg/hr で最大投与量は 0.30 mg/kg/hr であった．

持続静注開始量投与後，一度も発作が再発せず持続静注期を終了した症例が 1 例，増量により発作が一旦消失したがその後再発し中止した症例が 2 例であった．

参考資料のうち，持続静注の最大投与量について記載のある海外臨床試験 3 報の持続静注投与量を表 1.8.2-4 に示す．

海外臨床試験における持続静注の最大投与量は，0.4～1.26 mg/kg/hr であった．

表 1.8.2-4　海外臨床試験における持続静注の投与量

資料番号 （著者名，報告年）	対象	n	Mean （mg/kg/hr）	Min～Max （mg/kg/hr）	発作消失率 （%）
5.3.5.2-2 （Ulvi ら，2002）	難治全般性けいれん性てんかん重積状態	19	0.48	0.18～1.26	94.7 （18/19 例）
5.3.5.2-4 （Narayanan ら，2007）	非けいれん性てんかん重積状態	20	-	0.02 [a]～0.8	95.0 （19/20 例）
5.3.5.2-5 （Dennis ら，2002）	抗てんかん薬に抵抗性の動脈瘤性クモ膜下出血後の非けいれん性てんかん重積状態	7	-	0.05～0.4	57.1 （4/7 例）

a) 規定の開始用量より低い理由は不明

国内外の教科書，ガイドラインにおいて，成人に対して推奨される投与量の上限は国内では 0.40 mg/kg，海外では 0.40～2.9 mg/kg/hr であった．

一方，総説においては，国内では 0.40～0.50 mg/kg/hr，海外では 0.4～2.9 mg/kg/hr 又は 10 mg/hr であった．

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）では，持続静注投与量の上限は 0.40 mg/kg/hr と設定した．その結果，持続静注を行われた症例は 3 例と少なく，0.40 mg/kg/hr を投与された症例はいなかった．しかし，教科書，ガイドライン及び総説において，難治てんかん重積状態に対して全身麻酔療法として使用する場合のものを除けば，推奨される投与量の上限はいずれも 0.40 mg/kg/hr であることから，0.40 mg/kg/hr まで投与可能とする意義はあると考えられる．

以上より，持続静注投与量の上限は 0.40 mg/kg/hr と設定した．

(4) 1 回当たりの漸減量

国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）において持続静注期に移行した症例のうち 1 例で後観察期に 1 回の減量（0.05 mg/kg/hr）が行われ，減量時に発作の再発はなかった．

なお参考資料のうち，海外臨床試験及び国内臨床研究では，減量幅の結果に関する記載はなかった．

国内外の教科書，ガイドライン及び総説において，成人に対して推奨される 1 回当たりの漸減量は国内外のいずれにおいても詳細な記載はなかった．

したがって，国内第 III 相試験（治験番号 AF-0901-0302）における漸減量と同様に，0.05～0.1 mg/kg/hr と設定することで問題はないと考えられた．

以上より，1 回当たりの漸減量は 0.05～0.1 mg/kg/hr と設定した．

1.8.2.3　結論

本剤の成人に対するボーラス静脈内投与及び持続静脈内投与の用法及び用量として，以下の内容を追加することとした．

＜静脈内投与＞

通常，成人には，ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与し，必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する．ただし，初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと．投与速度は 1 mg/分を目安とすること．

＜持続静脈内投与＞

通常，成人には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量するが，患者の状態に応じて適宜増減する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定の根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては，本剤の非臨床試験成績，国内外臨床試験成績，同一成分の製剤及び外国のミダゾラム添付文書を基に，平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」に準拠して設定した.

なお，本剤は 2014 年 9 月に「てんかん重積状態」を効能として承認されているため，設定根拠は，現行の添付文書（2020 年 3 月改訂）からの改訂部分のみを示す.

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **1.1 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．**［8.1，8.2，11.1.1 参照］ **1.2 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない．急速静脈内投与後，重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている．**［9.7.1 参照］	
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し，症状を悪化させることがある．］ 2.3 重症筋無力症のある患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある．］ 2.4 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤，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［10.1 参照］ 2.5 ショックの患者，昏睡の患者，バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある．］	
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の静脈内投与及び持続静脈内投与については，診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択すること． 7.2 ミダゾラムに対する反応は個人差があり，患者の年齢，体重，感受性，全身状態及び併用薬等を考慮して，投与量（初回量，追加量）及び投与速度を決定すること．［9.1.1-9.1.7，9.2，9.3，9.5，9.6，9.7.1-9.7.3，9.8，10.2 参照］ 7.3 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．	7.1 項について，本剤には複数の投与方法があり，適切な投与方法を選択するための判断基準として診療ガイドライン等を参考にすることを明確にするため，追加した． 7.2 項について，高体重者においては，投与速度によって，投与完了までの時間が長くなり，有効性及び安全性への影響が懸念されるため，体重も考慮する旨を追加した．
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．［1.1，11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与前に酸素吸入器，吸引器具，挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと．［1.1 参照］ 8.3 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．	市販後において傾眠及び精神機能障害に関する副作用が報告されていることから，成人の用法及び用量追加に伴い，国内の他のミダゾラム製剤及び類薬の注意喚起を基に，本項を追加した．

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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．［7.2 参照］ **9.1.2 衰弱患者** 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．作用が強く又は長くあらわれるおそれがある．［7.2 参照］ **9.1.3 脳に器質的障害のある患者** 作用が強くあらわれるおそれがある．［7.2 参照］ **9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者** 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．作用が強くあらわれるおそれがある．また，必ず動脈圧及び心電図をモニターし，昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること．本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがある．［7.2，11.1.3，16.6.1 参照］ **9.1.5 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者** 十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと．脱水等により体液が不足している患者では，本剤の投与により血圧低下を来しやすい．［7.2 参照］ **9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者**［7.2 参照］ **9.1.7 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．［7.2 参照］ **9.2 腎機能障害患者** 代謝・排泄が遅延し，作用が強く又は長くあらわれるおそれがある．［7.2，16.5，16.6.2 参照］ **9.3 肝機能障害患者** 代謝・排泄が遅延し，作用が強く又は長くあらわれるおそれがある．［7.2，16.4，16.6.3 参照］	

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
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．妊娠中の投与に関し，次のような報告がある．［7.2，16.3.2 参照］ ・妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け，出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある． ・妊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． ・分娩前に連用した場合，出産後新生児に離脱症状があらわれることが，ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている． **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい．ヒト母乳中への移行が認められている．［7.2，16.3.3 参照］ **9.7 小児等** **9.7.1** 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．［1.2，7.2 参照］ **9.7.2** 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．［7.2，16.1.2 参照］ **9.7.3** 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．［7.2，16.1.2 参照］ **9.7.4** 6ヵ月未満の小児では，呼吸数，酸素飽和度を慎重に観察すること．特に気道閉塞や低換気を発現しやすい． **9.7.5** 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，暴行等の逆説反応が起こりやすいとの報告がある． **9.8 高齢者** 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．作用が強く又は長くあらわれやすい．［7.2，16.6.4 参照］	

（下線部：変更箇所）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10. 相互作用

本剤は，主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される．
［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤
リトナビルを含有する製剤
（ノービア，カレトラ）
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）
［2.4 参照］</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある．</td><td>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により，本剤の血中濃度が上昇することが考えられている．</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

（下線部：変更箇所）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）［7.2 参照］	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．

</td><td></td></tr>
</table>

（下線部：変更箇所）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10.2 併用注意(併用に注意すること)

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗悪性腫瘍剤
ビノレルビン酒石酸塩
パクリタキセル等</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>プロポフォール</td><td>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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の作用を減弱させることがある.</td><td>CYP3A4 が誘導され, 本剤の代謝が促進される.</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと. **11.1 重大な副作用** **11.1.1 呼吸抑制**（5%以上），**無呼吸**，**舌根沈下**（いずれも頻度不明） ［1.1，8.1 参照］ **11.1.2 心停止**（頻度不明） **11.1.3 心室頻拍**，**心室性頻脈**（いずれも頻度不明） 心疾患患者において心室頻拍，心室性頻脈があらわれることがあるので，投与中には循環動態の変化に十分注意すること．［9.1.4 参照］ **11.1.4 ショック**，**アナフィラキシー**（いずれも頻度不明） **11.1.5 悪性症候群（Syndrome malin）**（頻度不明） 無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと．本症発症時には，白血球の増加や血清 CK 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． **11.1.6 依存性**（頻度不明） 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，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．	国内第 III 相試験の結果に基づき記載した．

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
11.2 その他の副作用 5%以上 / 1~5%未満 / 頻度不明 **呼吸器**：－ / － / しゃっくり，咳，喀痰 **循環器**：血圧低下 / － / 不整脈，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**：－ / 便秘 / 悪心，嘔吐，嘔気 **肝臓**：－ / AST 上昇 / ALT 上昇，γ-GTP 上昇，総ビリルビン上昇，ALT 低下，LDH 上昇，Al-P 上昇 **過敏症**：－ / 発疹 / 紅斑，蕁麻疹，そう痒感 **その他**：－ / 発熱，CRP 上昇 / 体動，発汗，顔面浮腫，体温低下，白血球数上昇，CK 上昇 13. 過量投与 13.1 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． 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）を投与する場合には，使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと．	本項は国内第 III 相試験の結果に基づき設定した．

（下線部：変更箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** 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. **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 動脈内に注射した場合，末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと. 14.2.2 急速に静脈内に注射した場合，あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起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. 14.2.3 静脈内に注射した場合，ときに血管痛，静脈炎があらわれることがある. 14.2.4 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. **15. その他の注意** **15.1 臨床使用に基づく情報** 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.	

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1) 一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称は，昭和 62 年 2 月 4 日付薬審 1 第 2 号で，以下のように通知されている．

JAN：

（日本名）：ミダゾラム

（英　名）：midazolam

化学名：

（日本名）8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4*H*-イミダゾ[1,5-*a*][1,4]ベンゾジアゼピン

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

2) 国際一般的名称（INN）

本薬の国際一般的名称は，Proposed International Nonproprietary Names（p-INN)が Suppl. to WHO Chronicle, Vol.32, No.9, 1978. List 40 Page 11 に，Recommended International Nonproprietary Names（r-INN）が Suppl. to WHO Chronicle, Vol.33, No.10, 1979. List 19 Page 5 に収載されている．

p-INN：midazolam

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

r-INN：midazolam

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

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

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></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>静脈内投与
通常，修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する．投与速度は 1 mg/分を目安とすること．なお，必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと．
持続静脈内投与
通常，修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原薬：劇薬，向精神薬（第三種）
製剤：向精神薬（第三種），習慣性医薬品，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分量・分量</td><td>原薬：ミダゾラム
製剤：ミダフレッサ静注 0.1%（1 バイアル（10 mL）中ミダゾラム 10 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率 35 例中 3 例（8.6%）
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>発　熱</td><td>1 例（2.9%）</td></tr>
<tr><td>呼吸抑制</td><td>1 例（2.9%）</td></tr>
<tr><td>発　疹</td><td>1 例（2.9%）</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例（2.9%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アルフレッサ ファーマ株式会社　原薬：輸入　製剤：製造</td></tr>
</table>

＜変更＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>静脈内投与
通常，修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には，ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与し，必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する．ただし，初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと．投与速度は 1 mg/分を目安とすること．
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）の小児及び成人には，ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し，必要に応じて 0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量するが，患者の状態に応じて適宜増減する．最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分量・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率 56 例中 9 例（16.1%）
<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数 （%）</td></tr><tr><td>血圧低下</td><td>4 （7.1）</td></tr><tr><td>呼吸抑制</td><td>3 （5.4）</td></tr><tr><td>便秘</td><td>2 （3.6）</td></tr><tr><td>発熱</td><td>1 （1.8）</td></tr><tr><td>発疹</td><td>1 （1.8）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 （1.8）</td></tr><tr><td>C-反応性蛋白増加</td><td>1 （1.8）</td></tr></table>（重複あり）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

ミダフレッサ静注 0.1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

アルフレッサ ファーマ株式会社

第3部　品質に関する文書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
	該当なし						
3.3　参考文献							
	該当なし						

第4部　非臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	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							
	該当なし						
4.2.2　薬物動態試験							
	該当なし						
4.2.3　毒性試験							
	該当なし						
4.3　参考文献							
	該当なし						

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	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							
	該当なし						
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 薬物動態（PK）試験報告書							
	該当なし						
5.3.4 臨床薬力学（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	5.3.5.1-1	Masapu D, et al., 2018	A Comparative Study of Midazolam and Target-Controlled Propofol Infusion in the Treatment of Refractory Status Epilepticus.	Masapu D, et al.	海外	Indian J Crit Care Med. 2018;22(6):441-8.	参考
	5.3.5.1-2	Alvarez V, et al., 2015	Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison.	Alvarez V, et al.	海外	Epilepsia. 2015;56(8):1275-85.	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2	5.3.5.2-1	[AF-0901-0302]	AF-0901の第III相臨床試験 －15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした非盲検試験－　治験総括報告書	アルフレッサファーマ（株）	国内	社内資料	評価
	5.3.5.2-2	Ulvi H, et al., 2002	Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus.	Ulvi H, et al.	海外	Neurol Sci. 2002;23:177-82.	参考
	5.3.5.2-3	Galvin GM, et al., 1987	Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control.	Galvin GM, et al.	海外	Arch Emerg Med. 1987;4:169-72.	参考

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.5.2-4	Narayanan JT, et al., 2007	Nonconvulsive Status Epilepticus in a Neurological Intensive Care Unit: Profile in a Developing Country.	Narayanan JT, et al.	海外	Epilepsia. 2007;48(5):900-6.	参考
	5.3.5.2-5	Dennis LJ, et al., 2002	Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage.	Dennis LJ, et al.	海外	Neurosurgery. 2002;51(5):1136-44.	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	該当なし						
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4	5.3.5.4-1	西山，2017	脳出血，脳挫傷手術後患者の痙攣に対するミダゾラムの使用経験	西山 友喜	国内	蘇生. 2017;36(1):12-5.	参考
	5.3.5.4-2	[AF-0901-0301]	AF-0901の第III相臨床試験 －てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－　治験総括報告書	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	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	5.3.6-1	－	新医療用医薬品再審査資料 ミダフレッサ静注0.1%	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	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	5.3.7-1	－	症例一覧表	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	社内資料	－
	5.3.7-2	－	有害事象一覧表	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	社内資料	－
	5.3.7-3	－	重篤な有害事象一覧表	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	社内資料	－
	5.3.7-4	－	臨床検査値異常変動一覧表	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	社内資料	－
	5.3.7-5	－	臨床検査値散布図	アルフレッサ ファーマ（株）	国内	社内資料	－
5.4 参考文献							
5.4	5.4-1	－	Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society.	Glauser T, et al.	－	Epilepsy Curr. 2016;16(1):48-61.	－

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-2	－	第8章 てんかん重積状態.	－	－	「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編. てんかん診療ガイドライン2018. 東京: 医学書院; 2018. p.76-90.	－
	5.4-3	－	A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus.	Trinka E, et al.	－	Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.	－
	5.4-4	－	Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment.	Meierkord H, et al.	－	Lancet Neurol. 2007;6(4):329-39.	－
	5.4-5	－	A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia.	DeLorenzo RJ, et al.	－	Neurology. 1996;46(4):1029-35.	－
	5.4-6	－	An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes.	Nishiyama I, et al.	－	Epilepsy Res. 2011;96(1-2):89-95.	－
	5.4-7	－	小児のてんかん重積状態の疫学調査.	森山 陽子, 他	－	日本小児科学会雑誌. 2014;118(9):1336-41.	－
	5.4-8	－	Modern concepts of status epilepticus.	Celesia GG	－	JAMA. 1976;235(15):1571-4.	－
	5.4-9	－	Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in an adult general hospital.	Dunne JW, et al	－	Q J Med. 1987;62(238):117-26.	－
	5.4-10	－	Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus.	Naylor DE, et al.	－	J Neurosci. 2005;25(34):7724-33.	－
	5.4-11	－	Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus.	－	－	JAMA. 1993;270(7):854-9.	－
	5.4-12	－	Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice.	Aranda A, et al.	－	Epilepsia. 2010;51(10):2159-67.	－
	5.4-13	－	第2部 各論（CQ1-8）.	－	－	小児けんれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編. 小児けいれん重積治療ガイドライン2017. 東京: 診断と治療社; 2017. p. 18-52.	－
	5.4-14	－	AF-0901医薬品[redacted]相談記録	－	－	薬機審長発第[redacted]号, 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日.	－

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-15	－	A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus.	Alldredge BK, et al.	－	N Engl J Med. 2001;345(9):631-7.	－
	5.4-16	－	Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus.	Leppik IE, et al.	－	JAMA. 1983;249(11):1452-4.	－
	5.4-17	－	Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus.	Claassen J, et al.	－	Neurology. 2001;57:1036-42.	－
	5.4-18	－	静注用抗けいれん薬の安全使用に関する調査.	星出 まどか, 他	－	脳と発達. 2019;51(1):15-8.	－
	5.4-19	－	Clinical pharmacology of midazolam in infants and children.	Blumer JL	－	Clin Pharmacokinet. 1998;35(1):37-47.	－
	5.4-20	－	てんかん重積状態あるいはてんかん発作頻発状態の患者を対象としたロラゼパム静脈内投与時の有効性と安全性の検討.	大塚 頌子, 他	－	Brain Nerve. 2019;71(8):901-10.	－
	5.4-21	－	Midazolamの臨床薬理学的検討 - 第1相試験 - .	花岡 一雄, 他	－	臨床薬理. 1983;14(4):573-91.	－
	5.4-22	－	Anticonvulsant therapy for status epilepticus.	Prasad K, et al.	－	Br J Clin Pharmacol. 2007;63(6):640-7.	－
	5.4-23	－	小児のけいれん重積状態治療におけるmidazolamの有用性.	皆川 公夫	－	てんかん研究. 2005;23(1):2-13.	－
	5.4-24	－	Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.	－	－	Epilepsia. 1981;22:489-501.	－
	5.4-25	－	A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus.	Treiman DM, et al.	－	N Engl J Med. 1998;339(12):792-8.	－
	5.4-26	－	Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study.	Misra UK, et al.	－	J Neurol. 2012;259:645-8.	－
	5.4-27（5.3.5.1-2と同一）	－	Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison.	Alvarez V, et al.	－	Epilepsia. 2015;56(8):1275-85.	－

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-28	－	Seizures and epilepsy.	Lowenstein DH	－	Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p.3050-68.	－
	5.4-29	－	The epilepsies.	Wiebe S	－	Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.2358-70, 2370.e1, 2370.e2.	－
	5.4-30	－	Seizures and status epilepticus.	Roh D, et al.	－	Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, editors. Merritt's neurology. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p.41-6.	－
	5.4-31	－	Epilepsy and other seizure disorders.	－	－	Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, editors. Adams and Victor's principles of neurology. 11th ed. International ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.332-73.	－
	5.4-32	－	Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study.	Salonen M, et al.	－	Anesth Analg. 1987;66(7):625-8.	－
	5.4-33	－	標準的神経治療：高齢発症てんかん.	日本神経治療学会治療指針作成委員会	－	神経治療. 2012;29(4).457-79.	－
	5.4-34	－	Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline 137.	National Institute for Health and Care Excellence (UK)	－	[published 2012 Jan 11, last updated 20[redacted]; cited 20[redacted]]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137	－
	5.4-35	－	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults.	Meierkord H, et al.	－	Eur J Neurol. 2010;17:348-55.	－
	5.4-36	－	Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus.	Brophy GM, et al.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee	－	Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.	－

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-37	ー	2. 抗痙攣薬.	山賀 聡之, 他	ー	レジデントノート. 2018;20(11)増刊 :45-53.	ー
	5.4-38	ー	てんかん重積の診断と治療.	岩崎 真樹, 他	ー	Neurol Surg. 2018;46(8):657-62.	ー
	5.4-39	ー	てんかん重積状態の治療.	溝渕 雅広, 他	ー	Clin Neurosci. 2017;35(7):869-72.	ー
	5.4-40	ー	II-2-1全身痙攣重積状態とその初療.	永山 正雄	ー	日本神経救急学会雑誌. 2015;27(2):8-9.	ー
	5.4-41	ー	てんかん重積状態（けいれん性）.	山内 秀雄, 他	ー	別冊 日本臨牀. 2014;新領域別症候群シリーズNo.31:277-81.	ー
	5.4-42	ー	痙攣発作・重積状態.	中原 邦晶, 他	ー	救急医学. 2011;35(10)増刊:1406-10.	ー
	5.4-43	ー	9. てんかん発作重積状態.	立澤 賢孝, 他	ー	精神科治療学. 2010;25増刊:358-9.	ー
	5.4-44	ー	From international guidelines to real-world practice consensus on investigations and management of status epilepticus in adults: A modified delphi approach.	Limotai C, et al.	ー	J Clin Neurosci. 2020;72:84-92.	ー
	5.4-45	ー	Therapeutic coma for the treatment of status epilepticus: Timing, choice of drug, and impact on prognosis.	Alvarez V, et al.	ー	Z Epileptol. 2018;31:262-6.	ー
	5.4-46	ー	Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus.	Zaccara G, et al.; convulsive status epilepticus study group of the uslcentro Toscana, Italy	ー	Seizure. 2017;47:17-24.	ー
	5.4-47	ー	Management and early treatment of status epilepticus in adults and children.	Altındağ E, et al.	ー	Turk Noroloji Dergisi. 2017;23:155-61.	ー
	5.4-48	ー	Pharmacologic treatment of status epilepticus.	Trinka E, et al.	ー	Expert Opin Pharmacother. 2016;17(4):513-34.	ー
	5.4-49	ー	Treatment of convulsive status epilepticus.	Grover EH, et al.	ー	Curr Treat Options Neurol. 2016;18(3):11.	ー

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-50	－	Current treatment for generalized convulsive status epilepticus in adults.	Tsai LK, et al.	－	Acta Neurol Taiwan. 2015;24(4):108-15.	－
	5.4-51	－	Pharmacotherapy for status epilepticus.	Trinka E, et al.	－	Drugs. 2015;75:1499-521.	－
	5.4-52	－	Managing the generalised tonic-clonic seizure and preventing progress to status epilepticus: a stepwise approach.	Dionisio S, et al.	－	Intern Med J. 2013;43:739-46.	－
	5.4-53	－	Treatment strategies for refractory status epilepticus.	Holtkamp M	－	Curr Opin Crit Care. 2011;17:94-100.	－
	5.4-54	－	Management of status epilepticus in adults.	Rabinstein AA	－	Neurol Clin. 2010;28:853-62.	－
	5.4-55	－	Treatment options in the management of status epilepticus.	Rossetti AO	－	Curr Treat Options Neurol. 2010;12:100-12.	－
	5.4-56	－	Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients.	Tesoro EP, et al.	－	J Pharm Pract. 2010;23(5):441-54.	－
	5.4-57	－	The pharmacokinetics of midazolam in man.	Smith MT, et al.	－	Eur J Clin Pharmacol. 1981;19:271-8.	－
	5.4-58	－	Midazolam kinetics.	Allonen H, et al.	－	Clin Pharmacol Ther. 1981;30:653-61.	－
	5.4-59	－	Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man.	Heizmann P, et al.	－	Br J Clin Pharmacol. 1983;16:43S-49S.	－
	5.4-60	－	Pharmacokinetics of midazolam and α-hydroxy-midazolam following rectal and intravenous administration.	Clausen TG, et al.	－	Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457-63.	－
	5.4-61	－	Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers.	Pecking M, et al.	－	Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357-62.	－
	5.4-62	－	A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy.	Bell DM, et al.	－	Epilepsy Res. 1991;10:183-90.	－
	5.4-63	－	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis.	MacGilchrist AJ, et al.	－	Gut.1986;27:190-5.	－

第5部 臨床試験報告書

項目	添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-64	－	Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration.	Rey E, et al.	－	Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(4):355-7.	－
	5.4-65	－	小児のけいれん重積状態治療における midazolam の薬物動態学的検討(予報).	皆川 公夫, 他	－	脳と発達. 2006;38(4):301-3.	－
	5.4-66	－	The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration.	Reed MD, et al.	－	J Clin Pharmacol. 2001;41:1359-69.	－
	5.4-67	－	The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients.	Payne K, et al.	－	Eur J Clin Pharmacol. 1989;37(3):267-72.	－
	5.4-68	－	A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery.	Mathews HML, et al.	－	Br J Anaesth. 1988;61:302-7.	－
	5.4-69	－	Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions.	Muchohi SN, et al.	－	Br J Clin Pharmacol. 2008;66(4):529-38.	－
	5.4-70	－	Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children.	Hughes J, et al.	－	Ann Pharmacother. 1996;30(1):27-30.	－

提出する資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.3　参考文献

第4部　非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.2　薬物動態試験
4.2.3　毒性試験
4.3　参考文献

第5部　臨床試験報告書のうち、以下の項目
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3　薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書