ミダフレッサ静注 0.1%

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6.1　緒言

アルフレッサ ファーマ株式会社

2.6.1　緒言

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 2.6.1-1）であり，類似のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に催眠，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.ミダゾラムは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し，アロステリック効果により GABA と $GABA_A$ 受容体との結合親和性を高める.これにより $GABA_A$ 受容体の Cl^- チャネルの開口頻度が上昇して神経細胞の過分極及びシャンティング効果が生じる結果，抑制性の神経伝達が増強され，神経伝達の過剰興奮（てんかん性放電）が抑制される.

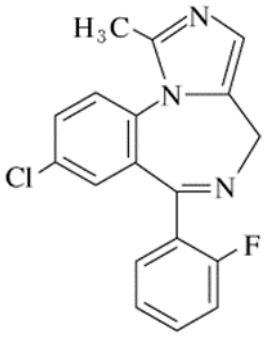


図 2.6.1-1　ミダゾラムの化学構造式

国内において，本剤はてんかん重積状態の効能・効果で 2014 年 9 月に承認されているが，そ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・用量のみが承認された．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，医薬品医療機器総合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．また，この見解を受けて当社が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）を行った結果から，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．以上を踏まえ，てんかん重積状態の成人患者を対象に国内臨床試験を行い，本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，成人の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした.

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．

（下線部：追記箇所）