

審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ドルミカムシロップ 2 mg/mL
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 6 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 5 年 10 カ月、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ドルミカムシロップ 2 mg/mL
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 6 日

令和 7 年 8 月 15 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
14	表 15 注釈	a) 本剤投与後時間の平均値：35 分（範囲：15～ <u>59</u> 分）、 b) 本剤投与後時間の平均値：40 分（範囲： <u>29</u> ～ <u>66</u> 分）。	a) 本剤投与後時間の平均値：35 分（範囲：15～ <u>58</u> 分）、 b) 本剤投与後時間の平均値：40 分（範囲： <u>28</u> ～ <u>65</u> 分）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和7年8月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ドルミカムシロップ 2 mg/mL
[一 般 名] ミダゾラム
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和7年3月6日
[剤形・含量] 1 mL 中にミダゾラム 2 mg を含有するシロップ剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項] 特定用途医薬品 (指定番号: (R6 特定薬) 第2号)、令和6年12月25日付け薬生薬
審発 1225 第4号
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の麻酔前投薬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

麻酔前投薬

[用法及び用量]

通常、小児にはミダゾラムとして1回 0.25～1.0 mg/kg (最大用量 20 mg) を麻酔開始前に経口投与する。

[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。

審査報告 (1)

令和7年7月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ドルミカムシロップ 2 mg/mL
- [一 般 名] ミダゾラム
- [申 請 者] 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 令和7年3月6日
- [剤形・含量] 1 mL 中にミダゾラム 2 mg を含有するシロップ剤
- [申請時の効能・効果] 麻酔前投薬
- [申請時の用法・用量] 通常、小児にはミダゾラムとして1回 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を麻酔開始 10～30 分前に経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬（ミダゾラム）は、1975 年に F.Hoffmann-La Roche 社で開発されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、間接的に GABA の作用を増強することにより催眠、鎮静及び抗不安作用を示すと考えられている。本邦において、本薬を有効成分とする注射剤である「ドルミカム注射液 10 mg」¹⁾等が「麻酔前投薬」等の効能・効果で承認されている。なお、本薬を有効成分とする静注製剤である「ミダフレッサ静注 0.1%」及び口腔用液剤である「ブコラム口腔用液 2.5 mg」等が「てんかん重積状態」を効能・効果として承認されている。

小児の周術期では、付き添いの親との分離による不安等のため麻酔導入に際して患者が協力的でない場合があり、また、患者が啼泣したまま麻酔導入を行った場合に、不整脈、分泌物による気道閉鎖、誤嚥等を引き起こすこともあるため、麻酔前投薬による鎮静又は不安の軽減が必要となることがある。本邦において、本薬の小児に対する麻酔前投薬として承認されている用法は筋肉内投与のみであるが、筋肉内投与は侵襲性が比較的高く、患者の不安を助長させることもある。そのため、国内のガイドライン（国内診療ガイドライン）や海外の成書（Miller's anesthesia 9th edition. ELSEVIER; 2020. p2436-49）等では、小児に対する本薬の麻酔前投薬としての使用方法の一つとして、本薬を経口投与する旨が記載されているものの、本邦において、本薬の経口製剤は承認されていない。

以上の状況を踏まえ、一般社団法人日本小児麻酔学会より、小児に対する麻酔前投薬に係る本薬シロップ剤の開発要望が厚生労働省に提出され、2018 年 7 月に開催された「第 35 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性に係る基準に該当すると判断されたことに基づき、申請者に対して開発要請が行われた（令和 3 年 8 月 31 日付け医政研発 0831 第 1 号、薬生薬審発 0831 第 3 号）。本邦において、2022 年 11 月から臨床試験が開始され、今般、当該試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

海外において、本剤が承認されている国又は地域はないが、ミダゾラム塩酸塩を有効成分とするシロップ剤が 1998 年に米国において小児における麻酔前投薬等に対して承認され、欧州（英国、ドイツ及びフランス）においても、本薬を有効成分とする経口液剤が麻酔前投薬に係る効能で承認されている。

なお、本薬は「麻酔前投薬」を予定効能・効果として、令和 6 年 12 月 25 日付けで特定用途医薬品に指定されている（指定番号：（R6 特定薬）第 2 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のミダゾラムは、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 XXXXXXXXXX）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 10 mL 中に原薬 20 mg を含有するシロップ剤である。製剤には、D-ソルビトール液、濃グリセリン、リン酸二水素ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、スクラロース、塩酸、水酸化ナトリウム、香料及び精製水が添加剤として含まれる。

1) 1988 年の承認取得時の販売名は「ドルミカム注」であり、2005 年 9 月に販売名が変更された。

2.2.2 製造方法

製剤は、秤量、XXXXXXXXXX、ろ過、XXXXXXXXXX、表示・包装、試験・保管からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定され、重要工程とされている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

・CQA の特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法
安定性	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
純度試験	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV-VIS）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、微生物限度、安息香酸ナトリウム含量（HPLC）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、透明ガラス瓶に充てんされた製剤は光に不安定であったが、褐色ガラス瓶に充てんされた製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	褐色ガラス瓶＋ ポリプロピレン 製キャップ	12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40 ± 2℃	75 ± 5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製キャップにより施栓された褐色ガラス瓶に充てんして室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXXXXXXXカ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬注射剤に対する承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、本薬を静脈内又は経口投与したときの薬物動態に関する公表文献が提出された。

4.1 吸収

マウス、ラット、イヌ、サル及びブタに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬及び代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）の薬物動態パラメータは表3及び表4のとおりであった。提出された公表文献のうち主な公表文献の概要を以下に示す。

表3 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与 経路	性別・例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	BA (%)	公表 文献 ²⁾
マウス	0.033	静脈内	雄 3/時点	—	—	0.275	5.24	—	①
		経口	雄 3/時点	0.121	0.25	—	0.380	7.26	
ラット	0.033	静脈内	雄 3	—	—	0.327 ± 0.032	13.3 ± 2.4	—	①
		経口	雄 3	0.277 ± 0.187	0.25 ± 0	—	0.16 ± 0.205	1.21	
	0.1	静脈内	雄 3	—	—	—	26.4 ± 4.8	—	②
	1	経口	雄 3	2.0 ± 0.3	0.42 ± 0.14	—	3.0 ± 1.2	1.1 ± 0.5	
イヌ	0.033	静脈内	雄 3	—	—	0.555 ± 0.276	21.7 ± 2.1	—	①
		経口	雄 3	1.32 ± 0.10	0.33 ± 0.14	0.96 ± 0.66	1.72 ± 0.16	7.94 ± 0.75	
	0.1	静脈内	雄 3	—	—	—	29.3 ± 5.3	—	②
	1	経口	雄 3	21.3 ± 10.4	0.83 ± 0.29	—	45.5 ± 23.6	15.1 ± 7.1	
サル	0.033	静脈内	雄 3	—	—	0.904 ± 0.340	70.5 ± 10.6	—	①
		経口	雄 3	0.484 ± 0.238	1.67 ± 0.58	—	1.24 ± 0.91	1.66 ± 1.01	
	0.1	静脈内	雄 3	—	—	—	51.2 ± 14.0	—	②
	1	経口	雄 3	1.8 ± 0.8	1.00 ± 0	—	10.1 ± 12.0	2.1 ± 2.4	
ブタ	0.033	静脈内	雄 3	—	—	1.12 ± 0.28	24.4 ± 4.9	—	①
		経口	雄 3	2.32 ± 0.66	1.25 ± 0.66	1.29 ± 0.34	8.04 ± 0.85	34.3 ± 10.3	

平均値又は平均値±標準偏差、—:算出せず又は該当せず

表4 本薬 0.033 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）の薬物動態パラメータ（公表文献①²⁾）

動物種	性別・例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
マウス	雄 3/時点	11.1	0.250	2.31	9.52
ラット	雄 3	0.493 ± 0.407	0.250 ± 0	—	0.320 ± 0.442
イヌ	雄 3	4.75 ± 1.35	0.417 ± 0.144	0.577 ± 0.404	5.56 ± 1.05
サル	雄 3	0.469 ± 0.226	2.00 ± 0	—	1.12 ± 0.77
ブタ	雄 3	0.383 ± 0.071	0.917 ± 0.144	20.7 ± 27.2	0.917 ± 0.212

平均値又は平均値±標準偏差、—:算出せず

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は本薬注射剤に対する承認時に評価済みであるが、小児への経口投与時の本薬の安全性評価を実施することを目的として、幼若動物を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、提出された2試験において本薬投与時の主な所見に差異は認められなかったため、以下では反復投与毒性試験成績のみを記載する。

2) ①J Drug Metab Toxicol 2014; 5: 1000173、②Drug Metab Dispos 2007; 35: 1275-84

5.1 反復投与毒性試験

本薬を幼若ラットに経口投与したときの安全性を評価するため、幼若ラットを用いた2週間反復経口投与毒性試験が実施された（表5）。

表5 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
幼若雌雄ラット (SD, 2週齢)	経口	2週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、5、10	≥5：自発運動低下 ^{b)}	— ^{c)}	参考 4.2.3.2-1

a) 溶媒：チェリーシロップ

b) 本薬の薬理作用に起因する。

c) 無毒性量は求められておらず、10 mg/kg/日が幼若ラットにおいて忍容性がみられた用量と判断されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬を小児に経口投与した際の安全性について、毒性学的観点からは特段の懸念は認められていないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中の本薬及び代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）の濃度はLC-MS/MS（定量下限：0.05 ng/mL）にて測定された。

本剤の臨床試験では市販予定製剤と同一処方の製剤が使用された。

6.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、全身麻酔施行下での手術施行予定の生後6カ月以上16歳未満の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（MR19A13A-1試験）及び鎮静を必要とする手術施行予定の生後6カ月以上16歳未満の外国人患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NR15323試験）の成績が提出された。

6.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-1: MR19A13A-1試験＜2023年1月～7月＞）

全身麻酔施行下での手術施行予定の生後6カ月以上16歳未満の日本人患者（薬物動態評価例数14例）を対象に、本剤0.5 mg/kg（最大20 mg）を絶食下で単回経口投与したときの本薬及び代謝物1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

表6 本剤単回経口投与時の血漿中本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _{tot} (L/h/kg)
本薬	14	85.4 ± 56.2	0.33 (0.30, 1.50)	2.13 ± 0.84 ^{b)}	150 ± 70.5 ^{b)}	12.9 ± 8.22 ^{b)}	4.08 ± 1.88 ^{b)}
1-ヒドロキシ ミダゾラム	14	98.5 ± 88.0	0.64 (0.30, 3.95)	1.41 ± 0.68 ^{c)}	173 ± 78.5 ^{c)}	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 11例、c) 12例

また、年齢区分別の本薬及び代謝物1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータは表7のとおりであり、各年齢区分で明確な差異は認められなかった。

表 7 年齢区分別の本剤単回経口投与時の血漿中本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

年齢区分	評価例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _{tot} (L/h/kg)
生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	本薬	84.9 ± 59.1 69.5 (32.8, 187)	0.32 (0.30, 0.37)	2.56 ± 1.14 ^{b)} 2.20 (1.61, 4.21)	123 ± 54.4 ^{b)} 97.2 (92.2, 204)	17.4 ± 9.83 ^{b)} 17.2 (5.69, 29.7)	4.54 ± 1.42 ^{b)} 5.15 (2.45, 5.42)
		1-ヒドロキシミダゾラム	68.5 ± 25.6 68.5 (27.6, 95.0)	0.63 (0.30, 0.98)	1.78 ± 0.96 1.43 (0.94, 3.17)	144 ± 52.6 140.0 (79.2, 221)	—	—
2 歳以上 12 歳未満	7	本薬	90.3 ± 66.3 84.5 (23.1, 217)	0.32 (0.30, 0.33)	1.62 ± 0.36 ^{c)} 1.65 (1.21, 2.04)	167 ± 79.5 ^{c)} 170 (64.4, 279)	8.33 ± 3.95 ^{c)} 6.17 (4.88, 13.6)	3.80 ± 2.34 ^{c)} 2.94 (1.79, 7.76)
		1-ヒドロキシミダゾラム	95.0 ± 100.1 63.9 (19.0, 293)	0.65 (0.30, 3.95)	1.12 ± 0.27 ^{c)} 1.02 (0.85, 1.55)	173 ± 90.3 ^{c)} 140.0 (58.9, 277)	—	—
12 歳以上 16 歳未満	2	本薬	68.1, 71.5 ^{d)}	0.33, 1.50 ^{d)}	2.30, 2.83 ^{d)}	88.9, 236 ^{d)}	7.03, 23.0 ^{d)}	2.11, 5.62 ^{d)}
		1-ヒドロキシミダゾラム	90.1, 281 ^{d)}	0.33, 1.50 ^{d)}	1.20, 1.25 ^{d)}	170, 314 ^{d)}	—	—

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値，最大値）、—：算出せず

a) 中央値（最小値，最大値）、b) 4 例、c) 5 例、d) 個別値

6.1.2 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-2: NR15323 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

鎮静を必要とする手術施行予定の生後 6 カ月以上 16 歳未満の外国人患者（薬物動態評価例数 パート 1：67 例、パート 2：6 例、パート 3³⁾：14 例）を対象に、本薬シロップ剤 0.25～1.0 mg/kg（最大 40 mg）を単回経口投与（パート 1）、及び本薬注射剤 0.15 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬シロップ剤 0.5 mg/kg を単回経口投与（パート 2）したときの薬物動態パラメータは表 8 及び表 9 のとおりであった。なお、パート 2 における本薬シロップ剤投与時の絶対的 BA の平均値は 0.36（範囲：0.09～0.71）であった。

表 8 年齢区分別の本薬単回経口投与時の血漿中本薬の薬物動態パラメータ（パート 1）

年齢区分	投与量 (mg/kg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _{tot} (L/h/kg)
生後 6 カ月以上 2 歳未満	0.25	1	28.0	0.17	5.82	67.6	30.7	3.7
	0.5	1	66.0	0.35	2.22	152.0	10.2	3.2
	1.0	1	61.2	0.17	2.97	224.4	19.1	4.5
2 歳以上 12 歳未満	0.25	18	63.0 ± 30.0	0.72 ± 0.44	3.16 ± 1.50	138.0 ± 89.5	9.6 ± 4.3	2.4 ± 1.3
	0.5	18	125.6 ± 75.8	0.95 ± 0.53	2.71 ± 1.09	306.1 ± 195.8	8.1 ± 5.7	2.2 ± 1.3
	1.0	18	201.0 ± 101.2	0.88 ± 0.99	2.37 ± 0.96	742.7 ± 642.1	7.0 ± 5.9	2.3 ± 1.7
12 歳以上 16 歳未満	0.25	4	29.1 ± 8.2	2.09 ± 1.35	6.83 ± 3.84 ^{a)}	154.7 ± 84.6 ^{a)}	15.8 ± 2.5 ^{a)}	1.9 ± 0.8 ^{a)}
	0.5	4	117.9 ± 8.2	2.65 ± 1.58	4.35 ± 3.31	820.8 ± 567.7	5.7 ± 4.7	1.0 ± 0.7
	1.0	2	157.0, 224.0 ^{b)}	0.35, 0.75 ^{b)}	2.38, 2.64 ^{b)}	554.7, 576.9 ^{b)}	4.9, 6.6 ^{b)}	1.4, 1.7 ^{b)}

平均値±標準偏差、a) 3 例、b) 個別値

表 9 年齢区分別の本薬単回静脈内又は経口投与時の血漿中本薬の薬物動態パラメータ（パート 2）

年齢区分	投与 経路	投与量 (mg/kg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満	静脈内	0.15	3	—	—	3.91 ± 2.43	372.23 ± 126.48
	経口	0.5	3	70.7 ± 39.0	1.33 ± 0.76	2.53 ± 0.92	303.95 ± 170.70
2 歳以上 12 歳未満	静脈内	0.15	3	—	—	2.57 ± 1.00	242.91 ± 110.53
	経口	0.5	3	67.2 ± 56.5	0.67 ± 0.38	1.82 ± 1.15	189.96 ± 204.66

平均値±標準偏差、—：算出せず

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤投与時の食事の影響について

申請者は、本剤経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について、以下のように説明した。

3) パート 3 では本薬注射剤 0.15 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態等が評価された。本項ではパート 1 及びパート 2 における薬物動態の成績を記載する。

本剤経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討する臨床試験は実施していないが、本薬錠剤を用いて食事の影響を検討した試験成績が報告されている (J Clin Pharmacol 1986; 26: 55-9)。

健康成人に本薬錠剤 (15 mg) を①絶食下、②食後 (食事摂取 1 時間後)、③食事摂取と同時に又は④食前 (食事の 1 時間前) に単回経口投与したときの本薬錠剤の薬物動態が 4 期クロスオーバー試験において検討された。その結果は表 10 のとおりであり、食後投与では絶食下投与と比較して本薬の t_{\max} は遅延し、 C_{\max} 及び AUC は低下することが示された。

表 10 各食事条件下における本薬錠剤経口投与時の薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
絶食下	18	69 ± 26 (34, 133)	1.0 ± 0.9 (0.25, 4.0)	2.0 (1.2, 4.4)	215 ± 78 (128, 382)
食後	18	48 ± 19 (23, 87)	1.9 ± 1.0 (0.5, 4.0)	2.1 (1.2, 6.2)	184 ± 73 (85, 395)
食事摂取と同時に	18	63 ± 36 (26, 147)	1.7 ± 1.2 (0.5, 4.0)	2.2 (1.3, 4.9)	207 ± 96 (112, 526)
食前	18	80 ± 34 (37, 167)	0.8 ± 0.4 (0.5, 2.0)	2.1 (1.1, 8.1)	197 ± 57 (120, 346)

上段：平均値±標準偏差、下段：最小値、最大値、a) 上段：調和平均値、下段：最小値、最大値

食事摂取が本薬の薬物動態に影響を及ぼす機序については、食事摂取により胃内容物の排出が遅延したことに伴い、本薬の消化管吸収が遅延したことに起因したと考えられる。また、本薬は酸性条件下においてベンゾジアゼピン環が開環し、イオン型の構造をとることが報告されており (Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 11S-16S)、食事摂取により酸性条件下である胃内での滞留時間が長くなることで、本薬のイオン型の比率が増加し、小腸からの吸収が遅延及び低下した可能性も考えられる。

以上を踏まえると、シロップ剤である本剤においても、上記の本薬錠剤の公表文献と同様に、本薬の薬物動態が食事摂取の影響を受ける可能性は否定できないと考える。

なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では予定手術患者のみが対象とされ、当該試験の実施計画書においては食事に関する規定はなかったものの、全身麻酔下手術施行を予定している患者は、基本的に手術前の一定時間は絶飲食とされていること (術前絶飲食ガイドライン 日本麻酔科学会; 2012) を踏まえると、絶食下で本剤が投与されたと考えられる。実診療下における本剤の麻酔前投薬としての使用対象は予定手術患者、及び緊急手術であっても一定の絶飲食期間を確保できていることが確認された患者と想定しており、本剤が食事前後に投与される可能性は非常に低く、本剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。なお、添付文書において、術前の一般的な注意事項として、本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておく旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時における食事の影響を検討した試験は実施されていないことから、本剤投与時の薬物動態に対する食事の影響の程度を検討することには限界があるものの、本薬錠剤が食事の影響を受けることを踏まえると、本剤においても食事の影響を受ける可能性が否定できない。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では予定手術患者のみを対象とされており絶飲食下で本剤が投与されていたと想定されたとの申請者の説明も踏まえると、当該試験においては本剤を絶食下で投与したときの有効性及び安全性が評価されていたと考えられることから、原則として本剤は絶食下で投与されるよう注意喚起することが適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する臨床試験として、表 11 に示す試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MR19A13A-1 試験 5.3.3.2-1	II	全身麻酔施行下での手術施行予定の患者 (生後 6 カ月以上 16 歳未満)	15	本剤 0.5 mg/kg を単回経口投与	薬物動態 安全性
	国内	MR19A13A-2 試験 5.3.5.1-1	II/III	マスク導入による全身麻酔を必要とする手術施行予定の患者 (生後 6 カ月以上 16 歳未満)	72	本剤 0.25～1.0 mg/kg (最大 20 mg) を単回経口投与	有効性 安全性
参考	海外	NR15323 試験 5.3.3.2-2	II	鎮静を必要とする手術施行予定の患者 (生後 6 カ月以上 16 歳未満)	パート 1: 85 例 パート 2: 10 例 パート 3: 16 例	パート 1: 本薬シロップ剤 0.25～1.0 mg/kg (最大 40 mg) を単回経口投与 パート 2: 本薬注射剤 0.15 mg/kg を単回静脈内又は本薬シロップ剤 0.5 mg/kg を単回経口投与 パート 3: 本薬注射剤 0.15 mg/kg を単回静脈内投与	薬物動態 安全性
	海外	NR15345 試験 5.3.5.1-2	II/III	マスク導入による全身麻酔を必要とする手術施行予定の患者 (生後 6 カ月以上 16 歳未満)	405	本薬シロップ剤 0.25～1.0 mg/kg (最大 20 mg) を単回経口投与	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: MR19A13A-1 試験<2023 年 1 月～7 月>)

全身麻酔施行下での手術施行予定の生後 6 カ月以上 16 歳未満の患者⁴⁾ (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が日本で実施された (薬物動態の試験成績については 6.1.1 参照)。

用法・用量について、本剤 0.5 mg/kg (最大 20 mg) を絶食下で単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 15 例が安全性解析対象とされた。試験中止例は 1 例であり、中止理由は被験者による治験薬服薬拒否であった。

有害事象は 20% (3/15 例: 喉頭痙攣、発疹、貧血・発熱・血中ブドウ糖増加・好中球百分率増加各 1 例) に認められた。死亡を含む重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び治験薬との因果関係ありとされた有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数)、SpO₂、呼吸数及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: MR19A13A-2 試験<2022 年 11 月～2023 年 4 月>)

マスク導入による全身麻酔を必要とする手術施行予定の生後 6 カ月以上 16 歳未満の患者⁵⁾ (目標被験者数 72 例⁶⁾ (各群 24 例: 生後 6 カ月以上 2 歳未満 6 例、2 歳以上 6 歳未満 12 例、6 歳以上 16 歳未満 6 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が日本で実施された。

4) ASA 分類 I～III の患者。手術中及び術後管理に使用する麻酔薬又は鎮静薬としてプロポフォール又はミダゾラムの使用が想定される患者は除外された。

5) ASA 分類 I～III の患者

6) 有効割合の期待値を 80%、有効割合の閾値を 65% と設定すると、有意水準片側 2.5%、検出力 80% としたときの必要症例数は 72 例 (3 投与群合計) となることより設定した。

用法・用量について、被験者を本剤 0.25、0.5 及び 1 mg/kg 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた⁷⁾後、非盲検下で、本剤 0.25、0.5 及び 1 mg/kg (最大 20 mg) を術前 (マスク導入 30 分以上前) に単回経口投与することとされた⁸⁾。

無作為化された 73 例 (0.25 mg/kg 群 22 例、0.5 mg/kg 群 25 例、1 mg/kg 群 26 例) のうち 0.5 mg/kg 群の 1 例 (治験薬服薬拒否) を除く 72 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性の主要解析対象集団である FAS とされた。治験中止例は上記の 1 例 (0.5 mg/kg 群 : 治験薬服薬拒否) のみであった。

主要評価項目とされた全投与群⁹⁾における治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコア (Anesthesiology 1993; 78: 885-91)¹⁰⁾が 3 以上に達した被験者の割合 [95%信頼区間]¹¹⁾は、97.2 (70/72 例) [90.3, 99.7] % であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した有効性に関する閾値である 65%を上回った。

有害事象は、0.25 mg/kg 群では認められず、0.5 mg/kg 群 20.8% (5/24 例) 及び 1 mg/kg 群 3.8% (1/26 例) に認められた。死亡を含む重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係ありとされた有害事象は 0.5 mg/kg 群 2 例 (高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数)、SpO₂、呼吸数及び心電図について、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群各 1 例で酸素飽和度低下が認められたが、いずれも軽度であり、無処置又は薬剤投与の処置により回復した。その他、バイタルサイン、SpO₂、呼吸数及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: NR15345 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

マスク導入による全身麻酔を必要とする手術施行予定の生後 6 カ月以上 16 歳未満の患者¹²⁾ (目標被験者数 369 例 (各群 123 例) を対象に、本薬シロップ剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間試験が米国で実施された。

用法・用量について、被験者を本薬 0.25、0.5 及び 1 mg/kg 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた¹³⁾後、二重盲検下で、本薬 0.25、0.5 及び 1 mg/kg (最大 20 mg) を術前 (マスク導入の 15~45 分前) に単回経口投与することとされた。

無作為化された 405 例のうち 8 例を除く 397 例 (0.25 mg/kg 群 132 例、0.5 mg/kg 群 132 例、1 mg/kg 群 133 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性の主要解析対象集団である FAS とされ

7) 年齢区分 (生後 6 カ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満) を割付因子とした確率的最小化法に基づく。

8) 治験薬投与終了後 30 分以上経過後、マスク導入が可能とされた。また、治験薬投与終了 45 分後において十分な鎮静が得られていない場合でも追加の麻酔前投薬の投与は行わないこととされた。

9) 全用量群 (0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg) を併合した FAS の全被験者

10) 治験担当医師により以下の 5 段階で評価された。(Anesthesiology 1993; 78: 885-91)

基準	説明	スコア
警戒している/活動的な	興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える (大声又は高音で泣く)	1
動揺している/用心深い	泣いている、親や保護者から離れない	2
落ち着いた	穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する	3
うとうとした	容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する	4
眠っている	覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない	5

11) Clopper-Pearson の方法。

12) ASA 分類Ⅰ~Ⅲの患者

13) 年齢区分 (生後 6 カ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満) を割付因子とする層別割付が実施された。

た。

主要評価項目とされた治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコア¹⁰⁾が 3 以上に達した被験者の割合は、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1 mg/kg 群でそれぞれ 93% (123/132 例)、98% (129/132 例) 及び 100% (133/133 例) であった。

有害事象は、前投薬期（本薬投与後から麻酔導入前までの期間）では 0.25 mg/kg 群 0.76% (1/132 例)、0.5 mg/kg 群 0.76% (1/132 例) に認められ、安全性評価期間全体（本薬投与後から回復期まで）の期間では 0.25 mg/kg 群 20% (26/132 例)、0.5 mg/kg 群 17% (23/132 例)、1 mg/kg 群 25% (33/133 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 0.25 mg/kg 群 1 例（呼吸抑制・閉塞性気道障害）、0.5 mg/kg 群 1 例（低酸素症・閉塞性気道障害）に認められ、0.25 mg/kg 群で認められた呼吸抑制・閉塞性気道障害は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、0.25 mg/kg 群 11% (15/132 例)、0.5 mg/kg 群 11% (15/132 例)、1 mg/kg 群 17% (23/133 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

小児の周術期では、付き添いの親との分離による不安等のため麻酔導入に際して患者が協力的でない場合があり、また患者が啼泣したままで麻酔導入を行った場合に、不整脈、分泌物による気道閉鎖、誤嚥等を引き起こすこともあるため、麻酔前投薬による鎮静又は不安の軽減が必要となることがある。このような目的で用いられる麻酔前投薬は、作用発現及び作用消失が速やかな鎮静薬が有用であり、また、特に小児においては投与時に侵襲を伴わない経口投与可能な薬剤が必要とされている。

本薬は、作用発現及び作用消失が速やかであり（Anesth Analg. 2002; 94: 37-43、J Clin Pharmacol 2001; 41: 1359-69 等）、麻酔前投薬として有用な特徴を有していると考えられている。本薬の経口投与製剤は、欧米で小児における麻酔前投薬に関連する効能・効果で承認されており、また、海外の成書（Miller's anesthesia 9th edition. ELSEVIER; 2020. p2436-49）において小児に対する麻酔前投薬として一般的に使用される薬剤として本薬の経口投与製剤が記載されている。本邦においては、本薬の経口投与製剤は承認されていないが、1995 年頃より麻酔前投薬として本薬を経口投与にて使用されている旨が報告されており（麻酔 1995; 44: 1707-11、日臨麻誌 1995; 15: 124-8）、国内診療ガイドラインにおいても小児に対する麻酔前投薬として本薬を経口投与する旨が記載されている。また、本邦の医師が日常診療に参考として利用している書籍（臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 4 版 診断と治療社; 2020. p5-7）等でも、本薬は作用発現が速やかなため手術開始時間にあわせて投与時間を調整しやすく小児専門施設では麻酔前投薬として広く使用されている旨が記載されており、本邦においては小児の麻酔前投薬として、本薬注射剤を院内製剤として単シロップ剤等に混ぜて経口製剤に調製して使用されている実態がある。したがって、本邦において、小児に対する麻酔前投薬として本薬を経口投与することは標準的な方法となっていると考えられる。

なお、国内診療ガイドライン等において、小児に対する麻酔前投薬として使用される旨が記載されている鎮静薬のうち、ジアゼパムは小児に対して投与しやすい剤形であるシロップ剤が承認されていたが、現在当該シロップ剤は販売中止となっており、また、ジアゼパムは本剤と比較して消失半減期は長く、代謝物も未変化体と同程度の薬理活性を有することから（臨床薬理 1990; 21: 579-84）、薬理作用の遷延

が懸念されるため、小児に対する麻酔前投薬として最適な薬剤とはいえないと考える。

以上より、本剤は、小児の麻酔前投薬に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

機構は、国内診療ガイドラインの記載等を踏まえると、本邦において、小児に対する麻酔前投薬として本薬を経口投与することが標準的な方法となっていることから、本剤を小児における経口の麻酔前投薬として臨床現場に提供する意義は高いと考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MR19A13A-2 試験）の試験計画（試験デザイン、対象患者、主要評価項目及び有効性の閾値）の設定根拠について、以下のように説明している。

小児に対する麻酔前投薬として本邦での本薬の経口投与の実績は多く存在しており、本薬を経口投与することが標準的な方法となっていると考えられる（7.R.1 参照）一方で、本剤は本邦で使用経験のない新規製剤であり本剤投与時の有効性及び安全性の成績は得られていないことから、本剤投与時の麻酔前投薬としての有効性及び安全性を確認するための試験として MR19A13A-2 試験を計画した。

小児に対する麻酔前投薬においてプラセボを投与した場合、不安等のために啼泣し麻酔導入及び手術開始に支障を来すこと等の問題が想定され、また、本邦において、小児に対する麻酔前投薬として本薬を経口投与することは標準的な方法となっていると考えられること（7.R.1 参照）から、プラセボ群を含む対照群の設定は困難と判断した。

対象患者について、以下の点を踏まえ、生後 6 カ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者と設定した。

- ・ 麻酔前投薬の使用の目的は、付き添いの親等との分離による不安を軽減し、円滑な麻酔導入に対して協力を得ることであり、麻酔前投薬は、親等との分離不安が始まると考えられている生後 6 カ月頃から必要とされていること（臨床小児麻酔ハンドブック改訂第 4 版. 診断と治療社; 2020. p5-7）。
- ・ 学童期以降の小児に対しては十分な説明により不安が軽減すること等から麻酔前投薬の必要性は乳幼児と比較して低いと考えられているが、高年齢の小児であっても手術等への不安が強く泣き止まない等、麻酔前投薬が必要となる場合があり、国内診療ガイドラインにおいても生後 6 カ月～16 歳に対する本薬の麻酔前投薬としての使用に関して記載されていること。
- ・ 臨床現場において、小児ではマスクを用いた吸入麻酔による麻酔導入が選択されることが多く、マスクを顔にあてることを拒否せずに円滑な麻酔導入に協力可能か評価することは重要と考えたこと等を考慮の上、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における対象患者も参考に、マスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者を対象とした。

主要評価項目は、以下の点を踏まえ、治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコア¹⁰⁾が 3 以上に達した被験者の割合と設定した。

- ・ 本薬シロップ剤による小児に対する麻酔前投薬は、概ね麻酔導入の 30 分前に使用されること（麻酔 1995; 44: 1707-11 等）
- ・ 本剤投与後の鎮静レベルは、本薬シロップ剤の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（7.2.1 参照）において有効性の評価指標として使用された鎮静度スコア（Anesthesiology 1993; 78: 885-91）を用いて評価することとし、麻酔導入を行う上では当該鎮静度スコア 3（落ち着いた）以上の鎮静レベルが適切と考えること。

有効性の評価基準について、以下の検討を踏まえ、本剤投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合の 95%信頼区間の下限値が 65%を上回った場合に有効と判定する方針とした。

- 国内診療ガイドラインにおいて、本薬（0.5 mg/kg）で鎮静効果が得られる割合は 80～90%とされていること等から、本剤の期待有効割合を 80%とし、また、麻酔前投薬として本薬注射剤を経口投与したときの鎮静効果をプラセボと比較した国内臨床試験において、プラセボ投与 30 分後の時点で鎮静効果が認められた被験者の割合は 45.5%であった（日臨麻誌. 1995; 15: 124-8）ことから、本剤が投与されなかった場合の有効割合を 50%と仮定し、期待有効割合（80%）と本剤が投与されなかった場合の有効割合（50%）の中間点である 65%を有効性の閾値として設定した。
- 麻酔前投薬の効果は、患者の性格上の特性や手術経験の有無、術前の不安の程度等にも左右され、個人差が大きいこと（小児麻酔マニュアル改訂 7 版. 南山堂; 2019. p96-101）を考慮し、本剤投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合の 95%信頼区間の下限値が当該閾値を上回れば一定の臨床的意義があると考えた。

その上で、申請者は、本剤の小児の麻酔前投薬における有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MR19A13A-2 試験）において主要評価項目とされた治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合〔95%信頼区間〕は 97.2（70/72 例）〔90.3, 99.7〕%であり、95%信頼区間の下限値は、事前に規定した有効性に関する閾値である 65%を上回り、本剤の有効性が示された（7.1.2 参照）。

また、用量群及び年齢区分別の治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は表 12 のとおりであり、用量群及び年齢区分による明らかな差は認められなかった。

表 12 用量別及び年齢別での治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（MR19A13A-2 試験、FAS）

年齢区分	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群	全体
全年齢 ^{a)}	21/22 (95.5) [72.2, 99.9]	24/24 (100) [85.8, 100.0]	25/26 (96.2) [80.4, 99.9]	70/72 (97.2) [90.3, 99.7]
生後 6 カ月以上 2 歳未満	4/5 (80.0)	6/6 (100)	7/7 (100)	17/18 (94.4)
2 歳以上 6 歳未満	11/11 (100)	12/12 (100)	13/13 (100)	36/36 (100)
6 歳以上 16 歳未満	6/6 (100)	6/6 (100)	5/6 (83.3)	17/18 (94.4)

該当例数/評価例数（%）、a) 上段：該当例数/評価例数（%）、下段：95%信頼区間（Clopper-Pearson の方法）

さらに、ベースライン時の鎮静度スコア別（2 以下/3 以上）の主要評価項目に関する部分集団解析が実施され、ベースライン時の鎮静度スコアが 2 以下であった被験者においても一定の有効性が示された（表 13）。

表 13 ベースライン時の鎮静度スコア別の治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（MR19A13A-2 試験、FAS）

ベースライン時の鎮静度スコア	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群	全体
3 以上	17/17 (100)	16/16 (100)	13/13 (100)	46/46 (100)
2 以下	4/5 (80.0)	8/8 (100)	12/13 (92.3)	24/26 (92.3)

該当例数/評価例数（%）

副次評価項目とされた治験薬投与終了後 30 分以内又は保護者との分離時に不安度スコア¹⁴⁾が 3 以上

14) 不安度スコアは海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（NR15345 試験）での評価を参考に下表の 4 段階で評価された。

スコア	基準	説明
1	不十分	怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている
2	普通	心配そうな、中等度の不安
3	よい	少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない
4	非常によい	恐怖心や不安な様子を示さない
—	該当なし	患者は寝ている

であった被験者の割合、及びマスク導入時の協力度スコア¹⁵⁾が3以上であった被験者の割合は表14のとおりであった。生後6カ月以上2歳未満の被験者では、0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg 群と比較して、0.25 mg/kg 群で「保護者との分離時における不安度スコアが3以上であった被験者の割合」及び「マスク導入時における協力度スコアが3以上であった被験者の割合」について低い傾向が認められたが、2歳以上16歳未満の被験者では、用量によらず概ね良好な結果が得られた。

表14 用量別及び年齢別での不安度スコア及び協力度スコアの結果 (MR19A13A-2 試験、FAS)

評価項目	年齢区分	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群	全体
投与後30分以内に不安度スコアが3以上に達した被験者の割合	全年齢	21/22 (95.5)	24/24 (100)	25/26 (96.2)	70/72 (97.2)
	生後6カ月以上2歳未満	4/5 (80.0)	6/6 (100)	7/7 (100)	17/18 (94.4)
	2歳以上6歳未満	11/11 (100)	12/12 (100)	12/13 (92.3)	35/36 (97.2)
	6歳以上16歳未満	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	18/18 (100)
保護者との分離時の不安度スコアが3以上であった被験者の割合	全年齢	19/22 (86.4)	21/24 (87.5)	20/26 (76.9)	60/72 (83.3)
	生後6カ月以上2歳未満	3/5 (60.0)	5/6 (83.3)	7/7 (100)	15/18 (83.3)
	2歳以上6歳未満	10/11 (90.9)	10/12 (83.3)	9/13 (69.2)	29/36 (80.6)
	6歳以上16歳未満	6/6 (100)	6/6 (100)	4/6 (66.7)	16/18 (88.9)
マスク導入時の協力度スコアが3以上であった被験者の割合	全年齢	17/22 (77.3)	19/24 (79.2)	19/26 (73.1)	55/72 (76.4)
	生後6カ月以上2歳未満	0/5 (0)	5/6 (83.3)	6/7 (85.7)	11/18 (61.1)
	2歳以上6歳未満	11/11 (100)	8/12 (66.7)	8/13 (61.5)	27/36 (75.0)
	6歳以上16歳未満	6/6 (100)	6/6 (100)	5/6 (83.3)	17/18 (94.4)

該当例数/評価例数 (%)

また、各観察時点における鎮静度スコア及び不安度スコアの推移は表15のとおりであった。鎮静度スコア及び不安度スコアが3以上であった被験者の割合は、0.25 mg/kg 群では本剤投与10分以降、0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg 群では本剤投与20分以降に80%以上に達し、保護者との分離時（本剤投与後時間の平均値：35分（範囲：15～59分））及び麻酔導入直前（本剤投与後時間の平均値：40分（範囲：29～66分））まで高い割合が維持された。

15) 協力度スコアは海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NR15345 試験) での評価を参考に下表の4段階で評価された。

スコア	基準	説明
1	不十分	介入を強く拒否する
2	普通	介入するためにかなりの努力が必要
3	よい	嫌々介入を受け入れる
4	非常によい	容易に介入を受け入れる
—	該当なし	患者は寝ている

表 15 各観察時点における鎮静度スコア及び不安度スコアの推移 (MR19A13A-2 試験、FAS)

評価項目	観察時点	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群	全体
鎮静度スコアが 3 以上であつた被験者の割合	投与前	17/22 (77.3)	16/24 (66.7)	13/26 (50.0)	46/72 (63.9)
	0 分	17/22 (77.3)	14/24 (58.3)	11/26 (42.3)	42/72 (58.3)
	10 分	20/22 (90.9)	21/24 (87.5)	20/26 (76.9)	61/72 (84.7)
	20 分	20/22 (90.9)	23/24 (95.8)	24/26 (92.3)	67/72 (93.1)
	30 分	20/22 (90.9)	24/24 (100.0)	25/26 (96.2)	69/72 (95.8)
	45 分	9/9 (100.0)	6/8 (75.0)	5/5 (100.0)	20/22 (90.9)
	保護者との分離時 ^{a)}	21/22 (95.5)	23/24 (95.8)	25/26 (96.2)	69/72 (95.8)
不安度スコアが 3 以上であつた被験者の割合	麻酔導入直前 ^{b)}	17/22 (77.3)	22/24 (91.7)	23/26 (88.5)	62/72 (86.1)
	投与前	13/22 (59.1)	15/24 (62.5)	10/26 (38.5)	38/72 (52.8)
	0 分	14/22 (63.6)	13/24 (54.2)	11/26 (42.3)	38/72 (52.8)
	10 分	19/22 (86.4)	19/24 (79.2)	16/26 (61.5)	54/72 (75.0)
	20 分	17/22 (77.3)	22/24 (91.7)	21/26 (80.8)	60/72 (83.3)
	30 分	19/22 (86.4)	22/24 (91.7)	21/26 (80.8)	62/72 (86.1)
	45 分	8/9 (88.9)	6/8 (75.0)	3/5 (60.0)	17/22 (77.3)
	保護者との分離時 ^{a)}	19/22 (86.4)	21/24 (87.5)	20/26 (76.9)	60/72 (83.3)
	麻酔導入直前 ^{b)}	17/22 (77.3)	21/24 (87.5)	19/26 (73.1)	57/72 (79.2)

該当例数/評価例数 (%)

a) 本剤投与後時間の平均値：35 分（範囲：15～59 分）、b) 本剤投与後時間の平均値：40 分（範囲：29～66 分）

以上より、MR19A13A-2 試験における結果から、小児の麻酔前投薬における本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

本邦において、麻酔前投薬として本薬を経口投与することは標準的な方法となっていると考えられること（7.R.1 参照）を踏まえると、本剤投与時の有効性及び安全性の検討を目的とする MR19A13A-2 試験を非盲検非対照試験としたことは理解可能であり、対象患者、主要評価項目の設定について特段問題はないと考える。

その上で、以下の点を踏まえると、小児に対する麻酔前投薬としての本剤の一定の有効性は示されたと考える。

- 主要評価項目とされた治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合の 95%信頼区間の下限値（90.3%）は、事前に規定した有効性に関する閾値である 65%を上回ったこと。
- 国内診療ガイドラインにおいて本薬経口投与時の麻酔前投薬として期待される有効性が得られる割合は 80～90%とされており、MR19A13A-2 試験において、治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、いずれの年齢区分及び用量群においても 80%以上であったことから、本薬経口投与製剤に期待されている有効性が、本剤においても示されたと考えられること。

なお、2 歳未満の部分集団については、副次評価項目の一部で低用量の場合に有効性が劣る傾向が認められていることから、本剤の用量の適切性については、7.R.5 項で引き続き議論する。

7.R.3 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績並びに以下の 7.R.3.1 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、既承認の本薬注射剤で既知のリスクである、呼吸状態及び循環動態への影響に特に注意する必要があるものの、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設

において使用され、本薬注射剤の麻酔前投薬使用時と同様の注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（MR19A13A-1 試験）において、有害事象は 20%（3/15 例：喉頭痙攣、発疹、貧血・発熱・血中ブドウ糖増加・好中球百分率増加各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MR19A13A-2 試験）における本剤投与時の有害事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。MR19A13A-2 試験において、死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係ありとされた有害事象として、本剤 0.5 mg/kg 群で高カリウム血症 1 例、麻酔からの覚醒遅延 1 例が認められたが、いずれも軽度又は中等度、非重篤の事象であり、転帰は回復であった。

呼吸及び循環に関する有害事象として、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 1.0 mg/kg 群の各 1 例に酸素飽和度低下が認められたが、いずれも軽度、非重篤の事象であり、転帰は回復であった。また、有害事象と判断された酸素飽和度低下以外に、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、SpO₂ 及び呼吸数に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 16 有害事象の発現状況（MR19A13A-2 試験、安全性解析対象集団）

	全体	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群
評価例数	72	22	24	26
すべての有害事象	6 (8.3)	0	5 (20.8)	1 (3.8)
治験薬との因果関係がありとされた事象	2 (2.8)	0	2 (8.3)	0
有害事象				
酸素飽和度低下	2 (2.8)	0	1 (4.2)	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0
低血糖	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0
咳嗽	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0

発現例数（発現割合（%））

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（NR15345 試験）の安全性評価期間全体（本剤投与後から回復期まで）における有害事象の発現状況の概要は表 17 のとおりであった。重篤な有害事象（0.25 mg/kg 群：呼吸抑制・閉塞性気道障害 1 例、0.5 mg/kg 群：低酸素症・閉塞性気道障害、各 1 例）のうち、0.25 mg/kg 群で認められた呼吸抑制・閉塞性気道障害は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、前投薬期（本薬投与後から麻酔導入前まで）において認められた有害事象は、嘔吐 3 例（0.25 mg/kg 群 1 例、0.5 mg/kg 群 1 例、1.0 mg/kg 群 1 例、以下、同順）、悪心 2 例（0 例、0 例、2 例）、喉頭痙攣 1 例（0 例、0 例、1 例）、鼻漏 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

表 17 有害事象の発現状況 (NR15345 試験、安全性解析対象集団、安全性評価期間全体)

	全体	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群
評価例数	397	132	132	133
すべての有害事象	82 (20.7)	26 (19.7)	23 (17.4)	33 (24.8)
重篤な有害事象	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定されなかった事象	53 (13.4)	15 (11.4)	15 (11.4)	23 (17.3)
主な有害事象 ^{a)}				
嘔吐	31 (7.8)	11 (8.3)	5 (3.8)	15 (11.3)
悪心	14 (3.5)	6 (4.5)	2 (1.5)	6 (4.5)
低酸素症	9 (2.3)	0	5 (3.8)	4 (3.0)
激越	6 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)
喉頭痙攣	6 (1.5)	0	1 (0.8)	5 (3.8)
呼吸抑制	5 (1.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)
低音性連続性ラ音	5 (1.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)
徐脈	4 (1.0)	1 (0.8)	3 (2.3)	0
閉塞性気道障害	4 (1.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
上気道うっ血	4 (1.0)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
期外収縮	2 (0.5)	2 (1.5)	0	0
鎮静合併症	2 (0.5)	0	0	2 (1.5)
発疹	2 (0.5)	2 (1.5)	0	0

発現例数 (%)

a) 個別の事象はいずれかの群で 1%以上認められた事象を記載

国内外の臨床試験において本剤又は本薬シロップ剤を経口投与したときに認められた主な有害事象は悪心・嘔吐であり、海外臨床試験において重篤な有害事象として因果関係が否定されていない呼吸抑制が認められていることを踏まえると、本薬既承認製剤で発現する既知の事象である呼吸抑制については本薬経口投与時においても特に注意を有する有害事象と考える。また、循環器系の抑制に関する事象について、国内の臨床試験においては血圧低下等の循環器系の抑制に関する事象は認められていないが、海外臨床試験において、本薬との因果関係は不明であるものの、徐脈及び期外収縮が認められており、また本薬の本邦既承認製剤においても発現が認められていることを踏まえると、本剤においても発現することが否定できないと考える。

以上より、本薬注射剤と同様に、本剤においても呼吸抑制に係る事象（無呼吸、呼吸困難、呼吸停止、舌根沈下等）及び循環器系の抑制に係る事象について注意喚起が必要と判断し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみで使用される旨、並びに小児の基本的蘇生措置に精通した医師の監視下で、患者が完全に回復するまで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旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本邦既承認の本薬注射剤で未知の有害事象が本剤経口投与後に新たに生じる等の本剤特有の安全性上の懸念は認められておらず、呼吸及び循環動態の連続的な観察が可能な設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ使用され、本薬注射剤の麻酔前投薬としての使用時と同様の安全対策の下で使用されることを前提とすれば、本剤の経口投与時の安全性のリスクは管理可能である。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MR19A13A-2 試験）において小児の麻酔前投薬における本剤の有効性は示され

(7.R.2 参照)、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかった(7.R.3 参照)ことから、本薬注射剤と同様に、本剤の申請効能・効果を「麻酔前投薬」と設定した。

機構は、MR19A13A-2 試験において、生後 6 カ月以上の小児患者を対象としていたことから、当該試験で対象とされなかった生後 6 カ月未満の患者に対しても本剤の投与が想定されるのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

麻酔前投薬は、親等との分離不安が始まると考えられている生後 6 カ月頃から必要とされており、新生児や生後 6 カ月未満の乳児には不要とされている(臨床小児麻酔ハンドブック改訂第 4 版. 診断と治療社; 2020. p5-7)。また、麻酔前投薬としての本薬経口投与に関する公表文献を検索した結果、本邦において、本薬経口投与と製剤の麻酔前投薬としての使用実績の多くが生後 6 カ月以上の患者に対する使用であり、生後 6 カ月未満の患者での本薬経口投与に関する情報が得られたのは 1 例(生後 5 カ月)のみであった(Pediatric Anesthesia. 2003; 13(8) : 662-7)。以上を踏まえると、生後 6 カ月未満の患者に対して本剤の使用はほとんど想定されないと考える。なお、生後 6 カ月未満の患者に対する本薬経口投与時の有効性及び安全性に関する情報は限定的であることから、添付文書において、生後 6 カ月未満の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

MR19A13A-2 試験において、本剤の有効性は示され(7.R.2 参照)、適切な注意喚起の下であれば安全性は許容可能と考えられること(7.R.3 参照)から、効能・効果を承認申請どおり「麻酔前投薬」と設定することに特に問題はない。なお、投与対象の年齢について、生後 6 カ月未満の患者は、MR19A13A-2 試験の対象とはされず、本邦における使用実態としても、当該年齢層の患者に対する使用に関する報告は非常に少なかったことを踏まえ、添付文書において、生後 6 カ月未満の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することは適切である。

7.R.5 用法・用量について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(MR19A13A-2 試験)における本剤の用法・用量の設定根拠及び申請用法・用量の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MR19A13A-2 試験における本剤の用量は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(NR15345 試験)の成績に加え、国内診療ガイドライン、本邦における本薬の使用実態等も考慮し、以下の点を踏まえ、3 用量(0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg) 設定し、最大用量は 20 mg とした。

- 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(NR15345 試験)において、本薬 0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg (最大用量 20 mg) を経口投与したとき、いずれの用量においても麻酔前投薬としての有効性は示され、用量増加に伴う有害事象の発現率の増加は認められなかったこと。
- 国内診療ガイドライン等において、麻酔前投薬としての本薬経口投与の用量として、表 18 の内容が記載されていること。

表 18 国内診療ガイドライン等における本薬経口製剤の用量に関する記載の概要

	記載の概要
国内診療ガイドライン	1～6 歳の小児に対し、麻酔導入 10～30 分前に 0.2～1.0 mg/kg、通常 0.5 mg/kg（最大投与量 20 mg）を経口投与する。0.25～0.5 mg/kg が呼吸、循環系への影響や酸素飽和度の変化が最少であり、0.5 mg/kg は鎮静・抗不安作用については最適（80～90%）とされるが、生後 6 カ月以上 6 歳未満の非協力的な小児に対しては 1 mg/kg まで増量する。6 歳～16 歳で、協力的な子どもでは、0.25 mg/kg で十分効果が得られる。
臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 4 版. 診断と治療社; 2020. p5-7	経口投与の場合、0.5 mg/kg（最大 10～15 mg）、患児の状態に応じて 0.2～1.0 mg/kg（最大 20 mg）の範囲で増減する。
小児麻酔マニュアル 第 7 版. 南山堂; 2019. p96-101	乳幼児、6 歳までの小児では、0.5～0.75mg/kg の投与で、95%以上の患児で 10～15 分以内に鎮静、静穏状態が生じ、それ以後は効果が減衰していく。年長児（6 歳以上）は体重あたりでは 6 歳までの小児よりも必要量は少なく、経口投与量は 0.3～0.4 mg/kg、最大量 20 mg である。

- 小児の麻酔前投薬における国内の本薬経口投薬に関する公表文献から、標準的な用量として 0.5 mg/kg が多く使用されている実態があると考えられるものの（表 19）、0.5 mg/kg 未満の用量や 0.5 mg/kg を超える用量で使用されている学会報告¹⁶⁾もある状況等も踏まえ、一般社団法人日本小児麻酔学会から提出された要望書¹⁷⁾における要望内容は 0.25～1.0 mg/kg とされたこと。

表 19 小児麻酔前投薬における本薬経口投与に関する公表文献等の概要

公表文献等	対象患者	例数	本薬経口製剤の用法・用量
麻酔 1995; 44: 1707-11	全身麻酔下で小手術が予定されている 1～7 歳の小児患者	77 例（本薬群：42 例、プロマゼパム群：35 例）	本薬 0.5 mg/kg を手術室入室 30 分前に経口投与
日臨麻誌 1995; 15: 124-8	全身麻酔下で手術が予定されている 1～6 歳の小児患者	44 例（本薬群 22 例、プラセボ群 22 例）	本薬 0.2 mg/kg を手術室入室 30 分前に経口投与
日小外会誌 1997; 33(6): 978-82	全身麻酔下で手術を受ける幼児から小学校低学年の小児患者	418 例（本薬経口投与群 161 例、本薬注腸群 207 例、ジアゼパム群 50 例）	本薬 0.5 mg/kg（最大 10 mg）を手術室入室 20～30 分前に経口投与
Pediatr Anesth 2005; 15: 643-7	全身麻酔下で小手術が予定されている 2～6 歳の小児患者	55 例（本薬群 28 例、ケタミン群 27 例）	本薬 0.5 mg/kg を手術室への移送の 30 分前に経口投与
麻酔 2008; 57: 1227-32	全身麻酔下で手術が予定されている生後 9 カ月～11 歳の小児患者	42 例（本薬経口投与群 21 例、本薬舌下投与群 21 例）	本薬 0.5 mg/kg を手術室入室 30 分前に経口投与

その上で、MR19A13A-2 試験において、小児の麻酔前投薬としての本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、いずれの用量群においても安全性は許容可能であったこと（7.R.3 参照）に加え、以下の点を踏まえ、本剤の申請用量を 0.25～1.0 mg/kg（最大 20 mg）と設定した上で、用法及び用量に関連する注意の項において、本剤の投与量の選択にあたっては、国内診療ガイドラインを参考に、患者の状態等に基づき選択する旨を注意喚起することとした。

- MR19A13A-2 試験において、用量群及び年齢区分別の治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、いずれの年齢区分においてもすべての用量群で 80%以上を示したことから、年齢によらず 0.25～1.0 mg/kg の範囲で一定の有効性が期待できると考えること。
- MR19A13A-2 試験の副次評価項目について、本剤 0.25 mg/kg 群の生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験者では、「保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合」及び「マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合」について、他の年齢区分及び用量群と比較して低い傾向が認められた（表 14）。一般に、本薬に対する反応は個人差があることが知られており、国内診療ガイドライン等においても、小児の年齢や状態（手術に協力的か否か等）に応じて投与量を調節する旨が記載されていること（表 18）。

また、本剤の投与タイミングについては、本剤投与後 10 分以降で概ね 80%以上の被験者で鎮静効果

16) 麻酔 1998; 47(1): 125（演題 25）、日本小児麻酔学会誌 1996; 2(1): 52（演題 S1-4）

17) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000128613.pdf>

が認められ、麻酔導入直前まで鎮静効果が維持された（表 15）ことから、国内診療ガイドラインの記載も踏まえ、申請用法において麻酔開始 10～30 分前に経口投与すると設定した。しかしながら、本邦における本薬経口投与の有用性が検討された公表文献等において報告されている本薬の投与タイミングとしては、手術室入室 30 分前が最も多く（表 19）、学会報告等も含め、その他の投与タイミングでの使用（手術室入室 20～45 分前、麻酔導入 30～90 分前、術前 30～60 分前等¹⁸⁾）も報告されており、実臨床では各医療機関の運用や患者の特性等を考慮したタイミングで本薬が投与されていると考えられる。したがって、本剤の投与タイミングについては、使用実態を考慮し、用法・用量において具体的な時間は規定せず、以下のように変更する。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を麻酔開始前に経口投与する。

機構は、以下のように考える。

以下の MR19A13A-2 試験の結果等を踏まえると、国内診療ガイドライン等を参考に、個々の患者の状態等に基づき適宜本剤の用量が調節されることを前提として、本剤の用量を承認申請どおり「1 回 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）」と設定することに問題はない。

- MR19A13A-2 試験の主要評価項目の結果から、生後 6 カ月以上 16 歳未満のいずれの年齢区分においても、本剤 0.25～1.0 mg/kg の用量範囲において麻酔前投薬としての一定の有効性が示され（7.R.2 参照）、また、安全性はいずれの用量群においても許容可能であったこと（7.R.3 参照）。
- MR19A13A-2 試験の副次評価項目において、生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験者で 0.25 mg/kg では 0.5 mg/kg 以上と比較して劣る傾向が認められたことから、当該年齢区分においては、0.5 mg/kg 以上の用量でより有効性が期待できる可能性があると考ええる。しかしながら、国内診療ガイドライン等の記載も踏まえると、本剤の用量は患者の年齢のみで一律に規定するのではなく、手術開始予定までの時間や患者の状態等も考慮した上で選択される必要があると考えること。

また、本剤の投与タイミングについては、MR19A13A-2 試験及び本邦での使用実態等を踏まえると、提示された変更後の用法・用量（案）のとおり、用法・用量に具体的な時間を記載せずに、麻酔開始前とすることは受入れ可能である。ただし、MR19A13A-2 試験における本剤の投与タイミングについて添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、用法及び用量に関連する注意の項において、本剤の投与タイミングについては本剤の臨床試験成績、国内診療ガイドライン等を参考にしよう注意喚起を行うことが適切である。なお、本剤の鎮静効果が得られるまでの時間についても資材等において、情報提供することが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

小児に対する麻酔前投薬として本邦での本薬経口製剤の投与実績は数多く存在しており、日本人小児に対する本薬経口投与時の安全性プロファイルは明らかになっていること、本剤特有の安全性の懸念は認められていないことから、現時点で本剤の製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医

18) 日小外会誌 1997; 33(6): 978-82、麻酔 1998; 47(2): 234（演題 26）、麻酔 1998; 47(1): 125（演題 25）等）

薬品安全性監視活動により得られた情報に基づき必要に応じて適切なリスク最小化策を速やかに検討・実施し、医療現場に情報提供することが適切と考える。

また、本剤は既承認の注射剤（ドルミカム注射液 10 mg）とブランド名が同一であること、並びにドルミカム注射液 10 mg 及びその後発品も麻酔前投薬の適応を有していることから、医療現場において本剤を既承認の注射剤と取り違え、誤って静脈内又は筋肉内投与されることがないように、直接の容器及び二次包装に「禁注射」と赤枠文字で表示することに加え、資材等を用いて注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討結果並びに申請者の説明を踏まえ、麻酔前投薬に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要がある。また、本剤は既承認の注射剤（ドルミカム注射液 10 mg）とブランド名が同一であることに加えて、本剤は褐色ガラス瓶に充てんされており（2.2.4 参照）、バイアル製剤と類似していること等から、医療現場において本剤を既承認の注射剤と取り違え、誤って静脈内又は筋肉内投与されることがないように、申請者が予定しているように直接の容器及び二次包装に「禁注射」と赤枠文字で表示することに加え、資材等を用いて注意喚起を行うことが適切である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の麻酔前投薬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は、小児に対する麻酔前投薬における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 14 日

申請品目

[販 売 名]	ドルミカムシロップ 2 mg/mL
[一 般 名]	ミダゾラム
[申 請 者]	丸石製薬株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 3 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 臨床的位置付けについて」に関する検討を踏まえ、国内診療ガイドラインの記載等を踏まえると、本邦において、小児に対する麻酔前投薬として本薬を経口投与することが標準的な方法となっていることから、本剤を小児における経口の麻酔前投薬として臨床現場に提供する意義は高いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、小児に対する麻酔前投薬としての本剤の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、既承認の本薬注射剤で既知のリスクである、呼吸状態及び循環動態への影響に特に注意する必要があるものの、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設において使用され、本薬注射剤の麻酔前投薬使用時と同様の注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員からは以下の意見も示された。

- 本剤は、本薬注射剤よりも投与方法が簡便になること等から、本薬注射剤よりも安易に使用される可能性や、本薬注射剤による麻酔前投薬の使用経験がない施設等でも使用される可能性が懸念される。したがって、本剤投与にあたっては、本薬注射剤と同様に呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で使用する旨の注意喚起だけではなく、呼吸停止時の早期発見と気管挿管、心蘇生等の処置が可能な状況でのみ使用可能となるよう、小児の麻酔前投薬を用いた鎮静時の患者管理について十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用する等、更なる注意喚起を行うべきと考える。
- 本剤の投与対象となる患者には、気道閉塞を起こしやすい患者も含まれると考えられる。これらの患者は、本剤投与により呼吸停止に陥るリスクが高いことに加え、小児の呼吸管理に関する知識・経験を有する小児科医や麻酔科医以外の医師が使用する場合には、緊急時に気道確保の操作が極めて困難となることも想定される。したがって、これらの患者に対する本剤の投与の可否については、本剤のリスクを十分に理解した医師が慎重に判断する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、本剤の薬理作用を正しく理解し、小児の麻酔前投薬での鎮静における患者管理に熟練した医師のもとで使用する旨、及び気道閉塞を起こしやすい患者に対する本剤の投与の可否は慎重に判断する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤の効能・効果を「麻酔前投薬」と設定することは可能と判断した。また、投与対象の年齢について、生後6カ月未満の患者は、MR19A13A-2試験の対象とはされず、本邦における使用実態としても、当該年齢層の患者に対する使用に関する報告は非常に少なかったことを踏まえ、添付文書において、生後6カ月未満の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することは適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.5 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0 mg/kg(最大用量20 mg)を麻酔開始前に経口投与する。」と設定することに特段の問題はないと判断した。ただし、MR19A13A-2試験における本剤の投与タイミングについては、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、用法及び用量に関連する注意の項において、本剤の投与タイミングについては本剤の臨床試験成績、国内診療ガイドライン等を参考にするよう注意喚起を行うこと、及び本剤の鎮静効果が得られるまでの時間についても資材等において、情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、小児

に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要があると判断した。

また、本剤は既承認の注射剤（ドルミカム注射液 10 mg）とブランド名が同一であることに加えて、本剤は褐色ガラス瓶に充てんされており、バイアル製剤と類似していること等から、医療現場において本剤を既承認の注射剤と取り違え、誤って静脈内又は筋肉内投与されることがないように、直接の容器及び二次包装に「禁注射」と赤字文字で表示することに加え、資材等を用いて注意喚起を行うことが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・呼吸器系の抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・循環器系の抑制 ・心室頻拍・心室頻脈 ・過鎮静 ・逆説反応 ・ショック、アナフィラキシー ・悪性症候群 ・中枢神経作用薬との併用 ・剤形の異なる既存製剤との取違え 	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、配布

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は特定用途医薬品に指定されていることから、再審査期間は5年10カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

麻酔前投薬

[用法・用量]

通常、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0 mg/kg（最大用量20 mg）を麻酔開始前に経口投与する。

[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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔科学会
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CL _{tot}	Apparent Total Body Clearance	見かけの全身クリアランス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma-Amino Butyric Acid	γ-アミノ酪酸
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MF	Master file	原薬等登録原簿
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO ₂	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vd _{ss}	Apparent Volume of Distribution during Terminal Phase	終末相における見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 訂、日本麻酔科学会; 2019
本剤	—	ドルミカムシロップ 2 mg/mL
本薬	—	ミダゾラム