ドルミカムシロップ２ｍｇ/ｍＬ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
丸石製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正
使用以外の営利目的に利用することはできません。

丸石製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 小児における麻酔前投薬について 2
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 品質に関する試験 4
1.5.3.2 非臨床試験 4
1.5.3.3 臨床試験 4
1.5.3.4 申請製剤、申請効能以外の開発状況 8
1.5.4 特徴及び有用性 8
1.5.5 申請効能・効果及び用法・用量 9

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

ドルミカムシロップ 2 mg/mL（以下、本剤）の有効成分であるミダゾラムは、1975 年に米国 F.Hoffmann-La Roche 社（以下、Roche 社）で合成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、抗不安作用を示す。ミダゾラム注射剤は 1982 年にスイスで承認されて以降、麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、鎮静等の効能・効果で臨床使用されている。本邦では、ミダゾラムを有効成分とする注射剤である「ドルミカム®注射液 10 mg」が 1988 年 3 月に「麻酔前投薬」及び「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で承認され、以降、2000 年 7 月に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果が、2010 年 3 月に「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」に対する小児の用法・用量が、2013 年 12 月に「歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静」の効能・効果が承認されている。当社は、2019 年 4 月 1 日付でアステラス製薬株式会社から「ドルミカム®注射液 10 mg」の製造販売承認を承継し、現在、同剤の製造販売を行っている。

ミダゾラムの経口剤については、日本小児麻酔学会より小児における麻酔前投薬を効能・効果としたミダゾラムシロップの開発要望が提出され、2018 年 7 月 4 日に開催された第 35 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）」において医療上の必要性が高いと評価された（要望番号：IV-5）。上述のとおり、当社は「ドルミカム®注射液 10 mg」の製造販売承認を承継したことから、当社が本品目の検討依頼先企業として指定された（2019 年 5 月 29 日、第 38 回検討会議）。当社がミダゾラムシロップ製剤を開発するにあたり、海外で Roche 社が開発・販売していたミダゾラムシロップ製剤（[redacted]）は商業上の理由により 2004 年に販売が中止されていた（現在では後発品のみが販売）ことから、当社では[redacted]新たに処方を確立し、製剤化に至った。

1.5.2 小児における麻酔前投薬について

1）麻酔前投薬の目的

小児の麻酔前投薬の目的は、親との分離による不安を取り除き、円滑な麻酔導入に協力を得ることであり、小児の周術期医療において必要とされている。また、不安等のために小児患者が啼泣したままで麻酔導入を行うことにより、気管挿管操作の障害、分泌物による気道閉鎖、嘔吐による誤嚥及び不整脈等を起こすことがあり、これらの点からも小児患者における麻酔前投薬は非常に重要である。

このような目的で用いられる麻酔前投薬は、効果発現が速やかで持続時間の短い鎮静薬が有用であり、また、小児患者においては投与時に侵襲を伴う筋肉内投与ではなく経口投与可能な薬剤が必要とされている。

2）小児における麻酔前投薬の効能・効果を有する薬剤

麻酔前投薬の効能・効果を有する医薬品は複数承認されているが、小児の用法用量が定められているのは、ミダゾラム、ジアゼパム及びクロルプロマジンフェノールフタリン酸塩のみである。これらのうち、小児への投与に適した投与経路（剤形）として経口のシロップ剤を有しているのはジアゼパム（セルシン®シロップ、武田テバ薬品株式会社：販売中止、経過措置期限2025 年 3 月末予定）のみである。しかしながら、ジアゼパムの消失半減期は成人で約 57 時間と非常に長く[1]、また代謝物も薬理作用を有することから作用の遷延が懸念される。

3）ミダゾラム経口投与製剤の承認状況

海外では、ミダゾラムの経口投与製剤が小児における麻酔導入前の鎮静等を効能・効果として承認されており、米国（midazolam hydrochloride syrup, Padagis US LLC）では 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）、英国（Miprosed 5 mg/ml Oral Solution, Thame Laboratories）では 0.25～0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）の用法・用量で既に臨床使用されている。

本邦では、ミダゾラムの経口投与製剤は承認されていないものの、国内のガイドライン及び成書において、小児における麻酔前投薬としてミダゾラムシロップについて記載されている。特に日本麻酔科学会「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン[2]」には次のように記載されており、投与量としては概ね海外の承認用量と同様の用量が推奨されている。一方で、ミダゾラムの経口投与可能な製剤は承認されていないことから、本邦の医療現場では注射剤をシロップ剤に院内で製剤化して用いているのが現状である。

> 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、6 ヵ月以上 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。6～16 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。

4）関連学会からの開発要望

このような状況を踏まえ、日本小児麻酔学会より麻酔前投薬を効能・効果としたミダゾラムシロップ剤の開発要望が提出され、2018 年 7 月 4 日に開催された第 35 回検討会議において医療上の必要性が高いと評価された（要望番号：IV-5）。本品目の検討依頼先企業として、「ドルミカム®注射液 10 mg」の製造販売承認を承継した当社が指定（2019 年 5 月 29 日、第 38 回検討会議）されたことを受け、当社でミダゾラムシロップ剤の製剤開発に着手し、製剤処方確立の目処が立ったことから、2021 年 8 月 31 日に厚生労働省より当社に対し開発要請が発出された。

---

[1] Watanabe H, et al. Time-dependence in Diazepam kinetics after repeated doses in man. 臨床薬理 1990; 21(3): 579-84.
[2] 公益社団法人日本麻酔科学会. 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. p442-4.

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3- 1 に示した。

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬に関しては既承認品目ドルミカム®注射液 10 mg（承認番号：21700AMX00089000）に用いているものと同じ原薬（MF 登録番号：[redacted]）を使用する。原薬であるミダゾラムの規格及び試験方法は同一であることから原薬に関する資料は一部省略する。なお、[redacted]。

製剤に関しては[redacted]、20[redacted] 年より丸石製薬にて処方設計に着手した。製剤処方については、[redacted]した。ミダゾラム濃度は変えず、添加剤の変更により製剤の安定性を改善した処方にて、当社にて製造した[redacted] mL 製剤を国内薬物動態試験及び国内第 II/III 相臨床試験に使用した。さらに申請用製剤は 10 mL 製剤として[redacted]で製造を行い、安定性試験を継続中である（長期保存試験 12 箇月までの結果を取得済）。

1.5.3.2 非臨床試験

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]。以下、対面助言）において、[redacted]相談を行ったところ、[redacted]了承された。そのため、本申請に際しては、ミダゾラムの静脈内投与による非臨床薬理試験及び分布、代謝及び排泄に関する薬物動態試験は既承認製剤の承認時に評価済みであることから評価していない。経口投与したときの吸収性に関する薬物動態試験及び全身投与による毒性試験は公表文献等の公知情報を参考資料とした。また、幼若動物への影響については、[redacted] 2 週齢ラットを用いた単回及び 2 週間反復経口投与毒性試験成績を参考資料として評価した。

1.5.3.3 臨床試験

国内における小児の麻酔前投薬を対象とした本剤の開発については、対面助言を踏まえたうえで国内薬物動態試験（M19A13A-1）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）を計画し、実施した。

評価資料とした国内臨床試験 2 試験の経緯を以下に記載した。また、[redacted]を用いて実施された海外臨床試験 2 試験を参考資料とした。臨床データパッケージの概略を表 1.5.3.3- 1 に示した。

表 1.5.3.3- 1　臨床データパッケージの概略

	試験 デザイン	評価項目	対象	投与量 投与方法	被験者数
国内薬物動態試験 MR19A13A-1 5.3.3.2-1 評価資料	非盲検	安全性 薬物動態	6 ヵ月以上 16 歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者	0.5 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	15
国内第 II/III 相 臨床試験 MR19A13A-2 5.3.5.1-1 評価資料	無作為化 非盲検 並行群間比較	有効性 安全性	6 ヵ月以上 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	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：22 0.5 mg/kg：24 1.0 mg/kg：26
海外薬物動態試験 NR15323 5.3.3.2-2 参考資料	Arm I 無作為化 観察者盲検 並行群間比較 Arm II 非盲検 2way クロスオーバー Arm III 非盲検	薬力学 安全性 薬物動態	6 ヵ月以上 16 歳未満の鎮静を必要とする day-stay 又は小手術の小児患者（Arm II では 2 回手術を受ける者）	Arm I 0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 40 mg） Arm II 0.5 mg/kg 単回経口投与及び 0.15 mg/kg 単回静脈内投与 Arm III 0.15 mg/kg 単回静脈内投与	Arm I：85 Arm II：10 Arm III：16
海外第 II/III 相 臨床試験 NR15345 5.3.5.1-2 参考資料	無作為化 二重盲検 並行群間比較	有効性 安全性	6 ヵ月以上 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	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：132 0.5 mg/kg：132 1.0 mg/kg：133

1.5.3.3.1 国内薬物動態試験（MR19A13A-1）

対面助言の結果を踏まえ、2023 年 1 月～7 月に日本人小児患者を対象とした国内薬物動態試験（MR19A13A-1）を実施した。本試験では、本剤 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）の単回経口投与を行い、日本人小児患者における薬物動態及び安全性を評価した。試験結果の概略は 2.7.6.1 に示した。

1.5.3.3.2 国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）

対面助言の結果を踏まえ、2022 年 11 月～2023 年 4 月に国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）を実施した。日本人小児患者を対象に、本剤 0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）

を単回経口投与したときの有効性及び安全性を評価したところ、いずれの用量においても有効性が確認され、安全性に問題はなかった。試験結果の概略は 2.7.6.3 に示した。

図 1.5.3-1　開発の経緯図

				2022	2023	2024	2025
品質	製剤の処方設計			[redacted]			
	規格及び試験方法（製剤）						
	安定性（製剤）		予備安定性				
			光安定性試験				
			加速試験				
			長期保存試験[a]				
臨床（国内）	II	小児患者	MR19A13A-1		→		
	II/III		MR19A13A-2		→		
臨床（海外）	II	小児患者	NR15323[b]	[redacted]			
	II/III		NR15345[b]				

原薬は既承認品目ドルミカム®注射液 10 mg に用いている同じミダゾラムを使用。

a) 製剤の長期保存試験は 36 箇月まで継続予定（20[redacted] 年[redacted] 月試験終了予定）。

b)[redacted]が実施。本剤とは処方が異なるミダゾラムシロップ剤を使用。

1.5.3.4 申請製剤、申請効能以外の開発状況

本邦において、申請製剤以外の開発は行っていない。また、申請効能以外の開発については、成人を対象とした適応取得に向け開発中である。

海外における開発は行っていない。

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性は以下の通りである。

1）小児における麻酔前投薬に有効かつ安全な薬剤である

6 ヵ月以上 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を対象に実施した国内第 II/III 相臨床試験では、本剤 0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで単回経口投与したところ、投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上（落ち着いた、うとうとした、眠っている）に達した被験者の割合は、全被験者で 97.2%（70/72 例）（95%CI：90.3 - 99.7）であり、両側 95%CI の下限値（90.3%）は治験実施計画書において有効割合の閾値として設定した 65%を上回った。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）、年齢区分ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満でそれぞれ 94.4%（17/18 例）、100%（36/36 例）、94.4%（17/18 例）であり、投与量及び年齢区分にかかわらず良好な鎮静効果が得られた。

国内臨床試験 2 試験において、有害事象は 0.5 mg/kg 群の 20.5%（8/39 例）及び 1.0 mg/kg 群の 3.8%（1/26 例）に認められた。そのうち副作用は 0.5 mg/kg 群の 5.1%（2/39 例）に高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延が各 1 例認められた。副作用の程度は軽度又は中等度であり、いずれも無処置で回復した。死亡、その他重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、SpO_2、呼吸数及び心電図に問題はなかった。

以上より、小児の麻酔前投薬における本剤 0.25～1.0 mg/kg の単回経口投与により良好な鎮静効果が得られ、安全性に問題は認められなかった。

2）効果の発現と消失が速やかである

国内薬物動態試験において、本剤 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中ミダゾラム濃度の T_{max}（中央値（範囲））は 0.3250（0.300～1.50）時間であり、投与後 30 分以内に C_{max} に達した。C_{max}（平均値±標準偏差、以下同じ）は 85.44±56.17 ng/mL であり、本剤の鎮静効果発現濃度である 50～150 ng/mL[3]に達した。また、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 時間であり、速やかに効果が消失することが示唆された。

[3] 医薬品インタビューフォーム　ドルミカム®注射液 10mg　2023 年 3 月改訂（第 3 版）

3）苦みを軽減した小児にも受容性の高いシロップ剤である

ミダゾラムは、その経口投与にあたり苦みが問題とされているが、本剤は製剤処方において苦み軽減の工夫を施している。国内第 II/III 相臨床試験において、治験薬の予定投与量を全量服薬できた被験者は 84.7%（61/72 例）、味の受容性評価では 98.6%（71/72 例）の被験者が本剤を服用可能であり、本剤の服用を完全に拒否又は吐き出した被験者は 1 例のみであったことから、小児における味の受容性は良好であった。

4）院内製剤の問題点を解決できる

上述のとおり、小児の麻酔前投薬として使用可能な医薬品は限られており、本邦の医療現場では、ミダゾラムの注射剤を院内製剤化して用いられている現状がある。院内製剤の調製及び使用にあたっては「院内製剤の調製及び使用に関する指針[4]」に基づいた対応（院内審査委員会での承認、書類整備、品質管理、使用記録の作成、使用結果報告等）が求められており、その使用は当該医療機関内に限られている。院内製剤は未承認薬であるため有効性や安全性評価、経済性（診療報酬）、品質管理などの課題を抱えている[5]のが現状である。

本剤の上市にあたり、有効性及び安全性が評価されることはもとより、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に基づいた製造、供給、管理体制が構築され、医療現場における適正使用の推進が図られる。また、製造販売承認取得により全国の医療機関で使用可能となり、副作用被害救済制度の適応も可能となる。医療機関においては、上記の指針を遵守するために必要な書類の整備、院内製剤の調製や保管に必要であった人員や手間の削減が可能となり、患者及び医療機関の双方においてメリットは大きいと考える。

1.5.5 申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

＜効能・効果（案）＞ 麻酔前投薬 ＜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。

[4] 一般社団法人日本病院薬剤師会. 院内製剤の調製及び使用に関する指針（Version1.1）. 令和 5 年 1 月 28 日一部改正.

[5] 渡部 一宏. 院内製剤の薬事承認へのプロセスを考える. 薬剤学 2018; 78(3): 134-8.

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B	同種同効品 C
販売名	ドルミカム®シロップ 2 mg/mL	ドルミカム®注射液 10 mg	ウインタミン®細粒（10%）	2 mg セルシン®錠 5 mg セルシン®錠 10 mg セルシン®錠 セルシン®散 1%
一般名	ミダゾラム	ミダゾラム	クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩	ジアゼパム
会社名	丸石製薬株式会社	丸石製薬株式会社	共和薬品工業株式会社	武田テバ薬品株式会社
効能又は効果	麻酔前投薬	○麻酔前投薬 ○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 ○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静	統合失調症、躁病、神経症における不安・緊張・抑うつ、悪心・嘔吐、吃逆、破傷風に伴う痙攣、麻酔前投薬、人工冬眠、催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○うつ病における不安・緊張 ○心身症（消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ ○下記疾患における筋緊張の軽減 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛 ○麻酔前投薬
添付文書改訂日	-	2023 年 2 月改訂（第 1 版）	2024 年 10 月改訂（第 3 版）	2023 年 8 月改訂（第 1 版）

＊2023年２月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
871124

貯法：室温保存
有効期間：5年

承認番号	21700AMX00089
販売開始	1988年７月

催眠鎮静剤
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)]

ドルミカム®注射液10mg
Dormicum® Injection 10mg

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　　®登録商標

1．警告
1.1 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。[7.2、7.4、8.1.1、8.1.2、8.4、8.6、8.7、11.1.2 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。[9.7.3 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薬剤、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薬剤）、エファビレンツ、コビシスタットを含有する薬剤及びニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者［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	ドルミカム注射液10mg
有効成分	1アンプル（2mL）中 ミダゾラム10mg
添加剤	等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ドルミカム注射液10mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤（無色アンプル）
pH	2.8～3.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果
○麻酔前投薬
○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
○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

5．効能又は効果に関連する注意
〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉
5.1 目標とする鎮静レベルは、呼びかけに応答できる程度とすること。

6．用法及び用量
〈麻酔前投薬〉
通常、成人にはミダゾラム0.08～0.10mg/kgを手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。
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0.08～0.15mg/kgを手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。
〈全身麻酔の導入及び維持〉
通常、成人にはミダゾラム0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。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（1分間以上の時間をかけて）注射する。
〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉
導入
通常、成人には、初回投与はミダゾラム0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.30mg/kgまでとする。
通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム0.05～0.20mg/kgを少なくとも2～3分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。
維持
通常、成人にはミダゾラム0.03～0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18mg/kg/hの範囲が推奨される）
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0.06～0.12mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は25%の範囲内とする）
通常、修正在胎45週未満（在胎週数+出生後週数）の小児のうち、修正在胎32週未満ではミダゾラム0.03mg/kg/h、修正在胎32週以上ではミダゾラム0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。
〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉
通常、成人には、初回投与としてミダゾラム1～2mgをできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて0.5～1mgを少なくとも2分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は5mgまでとする。
なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。作用が強くあらわれやすい。[8.1、9.1.2、9.1.4、9.8.1、9.8.2、10.2 参照]
7.2 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[1.1 参照]
7.3 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

7.4 導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。成人の術後患者における二重盲検比較試験において、0.03mg/kg又は0.06mg/kgの単回静脈内投与により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態（Ramsayの鎮静レベル6（反応なし））に導入された。[1.1 参照]

7.5 導入：導入時の用法・用量が設定されている修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児における初回投与及び追加投与の総量は0.60mg/kgまでを目安とすること。

7.6 維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。

7.7 全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。

7.8 本剤を長期間（100時間を超える）にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。効果が減弱するとの報告がある。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

7.9 目標とする鎮静レベル（呼びかけに応答できる程度）に達するまで、患者の鎮静状態を観察しながら緩徐に投与すること。低体重の患者では、過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）にならないよう投与量に注意すること。

7.10 目標とする鎮静レベルに達した後の追加投与については、更なる鎮静が明らかに必要な場合にのみ、患者の状態を考慮して、必要最少量を投与すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用には個人差があるので、投与量（初回量、追加量）及び投与速度に注意すること。[7.1 参照]

8.1.1 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。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。[1.1、11.1.2 参照]

8.1.2 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。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。[1.1、13.2 参照]

＊8.1.3 手術・処置後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

8.2 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。

8.3 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。

8.4 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 参照]

8.5 本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。他の鎮静剤が有用なことがある。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

8.6 本剤の投与に際しては、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静における患者管理に熟練した医師・歯科医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるように準備をしておくこと。[1.1 参照]

8.7 過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）及び呼吸器・循環器系の抑制を避けるため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸及び循環動態を観察できる医療従事者をおき、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて手術・処置中の患者を観察すること。[1.1 参照]

8.8 術野と気道が同一部位であり、器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいことから、誤嚥、気道閉塞を起こさ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

〈効能共通〉

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。[11.1.2、11.1.4 参照]

9.1.2 衰弱患者

作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.1 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。

9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者

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。[7.1、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。

9.1.6 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者

血圧低下及び心電図異常を来しやすい。

9.1.7 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

9.1.8 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。[11.1.2 参照]

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.1.9 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者

気道閉塞を起こしやすく、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難である。

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。

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。[16.6.3 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 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。

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

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

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。

9.7 小児等

〈麻酔前投薬、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〉

9.7.1 小児等に対する使用経験は限られている。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈効能共通〉

9.7.3 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 参照]

9.7.4 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。

9.7.5 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。[16.6.4 参照]

9.7.6 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。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。[16.6.4 参照]

9.7.7 6カ月未満の小児では、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。6カ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすい。

9.7.8 小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

9.8 高齢者

9.8.1 作用が強く又は長くあらわれやすい。[7.1、16.6.5 参照]

9.8.2 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。[7.1 参照]

10. 相互作用

本剤は、主として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薬剤 （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薬剤 （プリジスタ、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薬剤 （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。
*	ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック） [2.4 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	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 [7.1 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。	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。
モノアミン酸化酵素阻害剤		
アルコール（飲酒）		
* 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 ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 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 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。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。

11.1.2 無呼吸、呼吸抑制（いずれも頻度不明）、**舌根沈下**（0.1～5%未満）

[1.1、8.1.1、9.1.1、9.1.8 参照]

11.1.3 アナフィラキシーショック（頻度不明）

11.1.4 心停止（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.5 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。

11.1.6 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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰	
循環器	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈	徐脈、血圧変動、心房細動	
精神神経系	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常	せん妄、不随意運動
消化器	悪心、嘔吐	嘔気	
肝臓	AST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		紅斑、蕁麻疹、発疹	そう痒感
その他	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

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。また、投与され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、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。[8.1.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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（チオペンタールナトリウム注射液等）、リドカイン注射液との配合は避けること。

14.1.2 輸液容器・輸液セットの使用時に本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。

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 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) 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に小児等には注意すること。

(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。

(4) 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者

ミダゾラムを健康被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kgの範囲で線形であり、クリアランス（CL）、中枢コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（V_1、V_2）、消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.020～0.022L/hr、0.02～0.34L、0.048～0.063L、1.82～2.68hrであった。また、健康被験者へ0.2mg/kgを筋肉内投与[注1)]したときのCL、分布容積（Vd）、$t_{1/2}$はそれぞれ、0.024L/hr、0.066L、2.11hrであった[1)]。

注1）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

16.3 分布

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は高く、遊離型分率は約4.0%であった[2)]。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[3), 4)]。授乳婦にミダゾラム2.0mg[注2)]を単回静脈内投与したとき、投与後24時間までの乳汁中へのミダゾラム移行量は0.00008mg（0.00003～0.00026mg）であり、乳児の体重あたりに換算すると、0.000016mg/kg（0.000006～0.000053mg/kg）となった[5)]。また、ミダゾラム6mg[注2)]を静脈内投与後の授乳婦において、投与後0.5時間から2時間にかけて乳汁中への移行が認められたが、投与後4時間以降では検出限界未満となった[6)]。

注2）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

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、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[7)]。（外国人データ）［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人男子にミダゾラムを単回静脈内（0.1、0.2、0.3mg/kg）[注3)]あるいは筋肉内（0.2mg/kg）[注3)]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[1)]。

注3）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 心機能障害患者

うっ血性心不全患者に冠動脈造影の前投薬としてミダゾラム5mg[注4)]静脈内投与したときの半減期は健康被験者群の約2倍（6.5vs2.8時間）に延長し、CLは変わらなかった（0.48vs0.37L/hr/kg）[8)]（外国人データ）。［9.1.4 参照］

注4）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

16.6.2 腎機能障害患者

ミダゾラムを15例の慢性腎不全患者に0.2mg/kg単回静脈内投与したとき、健康被験者群に対してCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった[9)]（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

ミダゾラムを7例のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg静脈内投与したとき、8例の健康被験者群に対して、半減期は延長、CLは約50%減少し、Vdは約20%増加した[10)]（外国人データ）。［9.3 参照］

16.6.4 小児等

生後1年以上の小児術後患者のCLは健康成人被験者と同様又は高値、半減期は健康成人被験者と同様又は低値であり、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長（6.52～12.0時間）、CLが減少（1.17～1.84mL/min/kg）したが[11)]、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[12]（外国人データ）。[9.7.5、9.7.6 参照]

16.6.5 高齢者

ミダゾラムを男性健康被験者に2.5～5mg[注5]静脈内投与したとき、高齢者群の消失半減期は非高齢者群（5mg静脈内投与）に比較して有意に延長し（5.6 vs 2.1時間）、分布容積にはほとんど差はなく（1.6 vs 1.3L/kg）、CLは有意に低下した（4.41 vs 7.75mL/min/kg）[13]（外国人データ）。[9.8.1 参照]

また、ミダゾラムを男性健康被験者に7.5mg[注6]筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者に比較して延長がみられ（3.3 vs 1.4時間）、分布容積に差はなく（1.7 vs 0.72L/kg）、CLは有意に低下した（3.88 vs 5.74mL/min/kg）[14]（外国人データ）。[9.8.1 参照]

注5）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

注6）本剤の麻酔前投薬の承認用量は、成人には0.08～0.10mg/kg筋肉内に注射する、である

16.8 その他

16.8.1 持続静脈内投与時の薬物動態

集中治療における人工呼吸管理中の術後患者13例並びに救命救急患者21例における持続静脈内投与時のCL及びVdの母集団平均値は、それぞれ183mL/min/m²及び2.05L/kgであった。薬物動態の個体差は大きく、同一投与速度による持続注入でも血漿中濃度には症例ごとに大きな拡がりが生じることが予想された[15)～17)]。また、術後患者13例でRamsayの鎮静レベル4（大声や叩打に素早く反応する）以上に達するためのEC_{50}値は、56.3ng/mL、救命救急患者2施設15例でRamsayの鎮静レベル5（大声や叩打に緩慢に反応する）以上に達するためのEC_{50}値は施設ごとに194ng/mL及び251ng/mLと推定された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈麻酔前投薬〉

17.1.1 国内臨床試験

手術患者を対象に、手術1時間前に非盲検下で本剤5mg[注1)]を筋肉内投与したところ、92.2%（59/64例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった[18]。

注1）本剤の麻酔前投薬の承認用量は、成人には0.08～0.10mg/kgである。

17.1.2 国内臨床試験

手術患者を対象に、手術1時間前に非盲検下で本剤0.1mg/kgを筋肉内投与したところ、94.7%（36/38例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった[19]。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

17.1.3 国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下で本剤0.1mg/kgを静脈内投与した。導入が不十分な場合、0.05mg/kgを適宜追加投与した[注2)]。その結果、54.7%（35/64例）で追加投与を必要とし、96.9%（62/64例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、71.9%（46/64例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用はしゃっくりが1例にみられた[18]。

注2）本剤の全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する、である。

17.1.4 国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下で本剤0.15mg/kg又は0.2mg/kgを静脈内投与した。導入が不十分な場合、適量を追加投与した。その結果、初回投与後の83.8%（62/74例）で入眠が得られ、98.6%（73/74例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、82.4%（61/74例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は9件（12.2%）みられ、主な副作用は咳3件（4.1%）、体動及び呼吸抑制が2件（2.7%）であった[19]。

17.1.5 国内臨床試験

手術患者を対象に、非盲検下でペンタゾシン（n=57）、ブプレノルフィン（n=55）又はブトルファノール（n=56）投与1分後に本剤0.2mg/kgを静脈内投与した。その結果、全例で入眠が得られ、導入状態は「円滑」又は「普通」であった。99.4%（167/168例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は、ペンタゾシン群に覚醒遅延が1.8%（1/57例）、ブプレノルフィン群に呼吸抑制が1.8%（1/55例）みられた[20]。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

手術患者を対象に、麻酔導入時に非盲検下で本剤0.2mg/kg又は0.3mg/kgを静脈内投与し、維持時の追加投与は0.1mg/kgを初回投与2時間後又は3時間後に投与した。その結果、睫毛反射の消失がみられたのは、0.2mg/kg群及び0.3mg/kg群において79%（70/89例）及び95%（77/81例）、導入状態が「円滑」又は「普通」であったのは97%（86/89例）及び91%（74/81例）、深度が「十分」又は「普通」であったのは76%（68/89例）及び86%（70/81例）であった。主な副作用は、0.2mg/kg群では嘔吐及び発汗が10件（11.1%）、悪心7件（7.7%）、0.3mg/kg群では悪心9件（10.8%）、嘔吐8件（9.6%）、発汗5件（6.0%）であった[21]。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

17.1.7 国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に、二重盲検下で本剤0.03mg/kg（n=24）又は0.06mg/kg（n=26）[注3)]を静脈内投与し、鎮静導入した。その結果、0.03mg/kg群の52.0%、0.06mg/kg群の90.9%が投与10分後にRamsayの鎮静レベル（以下、SS）4（大声や叩打に素早く反応する）以下となった。投与後10分までに低血圧を発現したのは、0.03mg/kg群の3例及び0.06mg/kg群の2例であった[22]。

17.1.8 国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に、非盲検下で本剤0.03mg/kg/hを持続静脈内投与し、SS4を維持すべく0.015～0.3mg/kg/hの範囲[注3)]で投与速度を調節した。その結果、86.3%（69/80例）でSS4を維持できた時間割合が70%以上であった。SS4の維持に使用された投与速度は0.005～0.27mg/kg/h、93.8%（75/80例）が0.18mg/kg/h以下であり、0.03～0.06mg/kg/hが頻用された。主な副作用は、血圧低下14.7%（14/95例）、心房細動・心房性期外収縮2.1%（2/95例）、高ビリルビン血症2.1%（2/95例）であった[23]。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

重症ICU患者（n=14）を対象に、本剤0.03～0.3mg/kgを静脈内投与して鎮静導入し、さらにSS5（大声や叩打に緩慢に反応する）に達するまで20分毎に追加投与した。SS5到達後は、鎮静維持のため本剤0.03～0.4mg/kg/hを持続静脈内投与した[注3)]。その結果、導入量0.058～0.372mg/kg、維持量0.03～0.4mg/kg/hで3～211時間持続投与により、SS5が60%以上の時間割合で維持された。主な有害事象は、低血圧7例、心拍数変動6例、心電図異常5例であった[15]。

17.1.10 国内第Ⅱ相試験

重症ICU患者（n=9）を対象に、本剤0.03～0.3mg/kgを静脈内投与して鎮静導入し、さらにSS5に達するまで15分毎に追加投与した。SS5到達後は、鎮静維持のため本剤0.03～0.4mg/kg/hを持続静脈内投与した[注3)]。その結果、導入量0.14～0.39mg/kg、維持量0.08～0.24mg/kg/hで3～58時間持続投与された。SS5を維持できた時間割合は、くも膜下出血（疑い例含む）の5例では13～97%、その他の3例では81～98%であった（1例は有効性評価除外例）。主な副作用は、低血圧4例、総ビリルビン値異常2例であった[16]。

注3）本剤の集中治療における人工呼吸中の鎮静の承認用量は、成人には導入期では「初回投与はミダゾラム0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.30mg/kgまで」である。また、維持期では「ミダゾラム0.03～0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18mg/kg/hの範囲が推奨される）」である。

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、イオンチャンネルを介してクロルイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロルイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている[24), 25)]。

18.2 鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

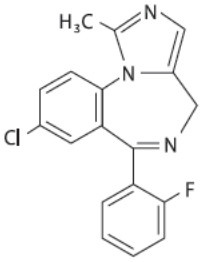
各種動物実験（マウス、ラット、カニクイザル）において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム（鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等）を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約2倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した[26)]。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した[27)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミダゾラム（Midazolam）

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

構造式：



分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

分子量：325.77

性　状：白色の結晶性の粉末である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

2mL×10アンプル

23．主要文献

1) 花岡一雄 他：臨床薬理，1983；14（4）：573-591［DMC0830019］
2) Amerein,R.et al.：Acta Anaesthesiol Scand.，1990；92（Suppl.）：6-15［DMC0900091］
3) Wilson,C.M.et al.：Anaesthesia，1987；42（10）：1057-1062［DMC0870038］
4) Wilson,C.M.et al.：Ir. J. Med. Sci.，1986；155（9）：322［DMC0860016］
5) Nitsun,M.et al.：Clin Pharmacol Ther.，2006；79（6）：549-557［DMC2060122］
6) Koitabashi,T.et al.：J Anesth.，1997；11（3）：242-243［DMC0970152］
7) Kronbach,T.et al.：Mol. Pharmacol.，1989；36（1）：89-96［DMC0890032］
8) Blumenthal,P.et al.：J. Clin. Pharmacol.，1984；24：400［DMC0840017］
9) Vinik,H.R.et al.：Anesthesiology，1983；59（5）：390-394［DMC0830013］
10) MacGilchrist,A.J.et al.：Gut，1986；27：190-195［DMC0860035］
11) Blumer,J.L.：Clin. Pharmacokinet.，1998；35（1）：37-47［DMC0980443］
12) Burtin,P.et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，1994；56：615-625［DMC0940275］
13) Greenblatt,D.J.et al.：Anesthesiology，1984；61（1）：27-35［DMC0840027］
14) Holazo,A.A.et al.：J. Clin. Pharmacol.，1988；28（11）：1040-1045［DMC0880035］
15) Kinoshita,K.et al.：J. Int. Med. Res.，2001；29（4）：342-348［DMC2010578］
16) Tsutsumi,K.et al.：J. Int. Med. Res.，2001；29（4）：335-341［DMC2010579］
17) ドルミカム注　2000年7月25日承認　審査報告書p.8
18) 百瀬　隆 他：臨床医薬，1985；1（2）：281-291［DMC0850003］
19) 百瀬　隆 他：臨床医薬，1985；1（3）：407-425［DMC0850004］
20) 百瀬　隆 他：臨床医薬，1985；1（10）：1399-1411［DMC0850007］
21) 花岡一雄 他：日本臨床麻酔学会誌，1985；5（3）：333-342［DMC0850005］
22) Hanaoka,K.et al.：Crit. Care Med.，2002；30（6）：1256-1260［DMC2020251］
23) 花岡一雄 他：麻酔と蘇生，2002；38（3）：163-171［DMC2020557］
24) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版［上巻］，2013；568-575
25) Costa,E.：Life Sci ，1988；42（15）：1407-1417［DMC0880009］
26) 矢島　孝 他：薬理と治療，1985；13：1061-1089［DMC0850019］
27) 鈴木雅徳 他：応用薬理，1999；58（2）：45-51［DMC0990530］

24．文献請求先及び問い合わせ先

丸石製薬株式会社　学術情報部
〒538-0042　大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

㊧ 丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2

＊＊2024年10月改訂（第3版）
＊2023年10月改訂

日本標準商品分類番号
871171

承認番号	15200AMZ00533
販売開始	1977年10月

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

精神神経用剤

クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩細粒

劇薬、処方箋医薬品注）

ウインタミン®細粒(10%)

Wintermin ® Fine Granules

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態、循環虚脱状態にある患者［これらの状態を悪化させるおそれがある。］
2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。］
＊2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）［10.1参照］
2.4 フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ウインタミン細粒(10%)
有効成分	1g中、クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩180mg（クロルプロマジン塩酸塩として100mg）を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、メチルセルロース、含水二酸化ケイ素

3.2 製剤の性状

販売名	ウインタミン細粒(10%)
性状・剤形	白色の細粒剤である。

4. 効能又は効果

◀

統合失調症、躁病、神経症における不安・緊張・抑うつ、悪心・嘔吐、吃逆、破傷風に伴う痙攣、麻酔前投薬、人工冬眠、催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強

6. 用法及び用量

通常、成人にはクロルプロマジン塩酸塩として1日30～100mgを分割経口投与する。
精神科領域において用いる場合には、クロルプロマジン塩酸塩として、通常1日50～450mgを分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。［11.1.4参照］
8.3 治療初期に起立性低血圧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減量等適切な処置を行うこと。

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 皮質下部の脳障害（脳炎、脳腫瘍、頭部外傷後遺症等）の疑いのある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。高熱反応があらわれるおそれがあるので、このような場合には全身を氷で冷やすか、又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

9.1.2 血液障害のある患者
血液障害を悪化させるおそれがある。［11.1.3参照］

＊9.1.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、動脈硬化症あるいは心疾患の疑いのある患者
血圧の急速な変動がみられることがある。

9.1.4 重症喘息、肺気腫、呼吸器感染症等の患者
呼吸抑制があらわれることがある。

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.6 高温環境にある患者
体温調節中枢を抑制するため、環境温度に影響されるおそれがある。

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
Syndrome malin（悪性症候群）が起こりやすい。［11.1.1参照］

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.11参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。［11.1.9参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験（げっ歯類）では、大量投与で胎児死亡、流産等の胎児毒性が報告されている。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。［16.3.1参照］

9.7 小児等

9.7.1 錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすい。
9.7.2 小児では、発達段階や症状の程度により、個人差が特に著しいが、多くの場合クロルプロマジン塩酸塩として1回体重1kgあたり0.5～1mgを、1日3～4回をめどとし、症状の程度により加減する。
9.7.3 生後6ヵ月未満の乳児への使用は避けることが望ましい。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。起立性低血圧、錐体外路症状、脱力感、運動失調、排泄障害等が起こりやすい。

＊10. 相互作用

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
＊アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン ［2.3参照］	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用により、β受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強される[1]。

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（バルビツール酸誘導体・麻酔剤等）	睡眠（催眠）・精神機能抑制の増強、麻酔効果の増強・延長、血圧低下等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に降圧作用を増強させることがある。
アトロピン様作用を有する薬剤	口渇、眼圧上昇、排尿障害、頻脈、腸管麻痺等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互にアトロピン様作用を増強させることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。
ドンペリドン メトクロプラミド	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現するおそれがある。	ともに中枢ドパミン受容体遮断作用を有する。
リチウム	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性のSyndrome malin（悪性症候群）、非可逆性の脳障害を起こすおそれがあるので、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すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
ドパミン作動薬（レボドパ製剤、ブロモクリプチンメシル酸塩）	相互に作用を減弱させるおそれがある。	ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
有機燐殺虫剤	縮瞳、徐脈等の症状があらわれることがあるので、接触しないように注意すること。	本剤は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し毒性を強めることがある。
＊アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）	重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用により、β受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

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

本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。[9.1.7参照]

11.1.2 突然死、心室頻拍（いずれも頻度不明）

血圧低下、心電図異常（QT間隔の延長、T波の平低化や逆転、二峰性T波ないしU波の出現等）に続く突然死、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）が報告されているので、特にQT部分に変化があれば投与を中止すること。

また、フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は、大量投与されていた例に多いとの報告がある。

11.1.3 再生不良性貧血、溶血性貧血[2]、無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.4 麻痺性イレウス（0.1％未満）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。

なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。[8.2参照]

11.1.5 遅発性ジスキネジア（0.1～5％未満）、**遅発性ジストニア**（頻度不明）

長期投与により、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1％未満）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと[3)、4)]。

11.1.7 眼障害（頻度不明）

長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着があらわれることがある。

11.1.8 SLE様症状（頻度不明）

11.1.9 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

11.1.11 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。[9.1.8参照]

注）本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

11.2 その他の副作用

	0.1～5％未満	頻度不明
循環器		血圧低下、頻脈、不整脈、心疾患悪化
血液		白血球減少症、顆粒球減少症、血小板減少性紫斑病
消化器		食欲亢進、食欲不振、舌苔、悪心・嘔吐、下痢、便秘
錐体外路症状		パーキンソン症候群（手指振戦、筋強剛、流涎等）、ジスキネジア（口周部、四肢等の不随意運動等）、ジストニア（眼球上転、眼瞼痙攣、舌突出、痙性斜頸、頸後屈、体幹側屈、後弓反張等）、アカシジア（静坐不能）
眼		縮瞳、眼内圧亢進、視覚障害
内分泌系	体重増加、女性化乳房、乳汁分泌、射精不能、月経異常、糖尿	
精神神経系		錯乱、不眠、眩暈、頭痛、不安、興奮、易刺激、痙攣
過敏症		過敏症状、光線過敏症
その他		口渇、鼻閉、倦怠感、発熱、浮腫、尿閉、無尿、頻尿、尿失禁、皮膚の色素沈着

注）本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制、血圧低下と錐体外路症状である。その他、激越と情緒不安、痙攣、口渇、腸閉塞、心電図変化及び不整脈等があらわれる可能性がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

接触皮膚炎、蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、直接の接触を極力避け、付着のおそれのあるときはよく洗浄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

＊＊15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

精神病患者女性8例にクロルプロマジン100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表16-1に示す[5)]（外国人データ）。

表16-1 薬物動態パラメータ

投与量（mg）	*n*	Tmax（hr）	AUC0-∞（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
100	8	2～3	838	30.5

（測定法：ガスクロマトグラフィー）（mean）

16.3 分布

16.3.1 母乳中および髄液への移行性

クロルプロマジン投与中の授乳婦4例の血漿中濃度が16～52ng/mLのとき、母乳中濃度は7～98ng/mLであり、脳脊髄液中濃度は血漿中濃度にかかわらず約3％であった[6)、7)]（外国人データ）。[9.6参照]

16.3.2 母体脳内および胎児内への移行性（参考）

妊娠19日目のラットに^{3}H-標識クロルプロマジン塩酸塩5mg/kgを皮下投与すると、速やかに胎児内に移行し、その胎児血漿中濃度推移は母体とほぼ等しかった。母体脳内への移行は極めて高かったが、投与4時間後の濃度は投与1時間後に比して約半分に減少していた[8)]。

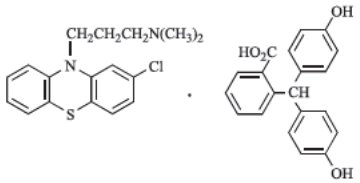
16.3.3 蛋白結合率
95～98%[9)]
16.4 代謝
16.4.1 小腸壁及び肝臓で代謝される[9)]。主代謝経路は、フェノチアジン核のSの酸化、水酸化、側鎖の脱メチル化とNの酸化であり、尿中に未変化体あるいはグルクロン酸抱合等を受けて排泄される[10)]。
16.4.2 肝代謝には主としてCYP2D6が関与する[11)]（外国人データ）。
16.5 排泄
尿、糞便又は汗に排泄される。腎臓より排泄された未変化体やその他の脂溶性の代謝物は、尿細管より再吸収され、また、腸管からの再吸収も知られている[10)]。未変化体は1%未満が尿中へ、0.03%未満が糞便中へ排泄される[9)]。
16.8 その他
16.8.1 生物学的利用率：32%（10～70%）[12)]

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
条件反射抑制作用を含めた抗ドパミン作用は、幻覚・妄想や概念の統合障害等の陽性症状の改善及び悪心・嘔吐の改善に関連する。
自発運動抑制作用を含めた抗ノルアドレナリン作用は、躁状態や緊張状態の改善に関連する。
抗セロトニン作用は、思考の貧困化や感情鈍麻等の陰性症状の改善に関連する[13)]。
18.2 薬理作用[13)]

項目	動物	クロルプロマジン	ハロペリドール
抗ドパミン作用 アンフェタミンによる運動亢進の抑制 ED_{50}	マウス	3.84mg/kg p.o.	0.18mg/kg p.o.
抗ドパミン作用 アポモルフィンによるよじ登り行動の抑制 ED_{50}	マウス	1.97mg/kg p.o.	0.17mg/kg p.o.
抗ドパミン作用 アポモルフィンによる嘔吐の抑制 ED_{50}	イヌ	3.27mg/kg p.o.	0.15mg/kg p.o.
抗ドパミン作用 ドパミン受容体（D_2）への親和性 Ki	ラット線条体	8.6nmol/L	0.8nmol/L
抗ノルアドレナリン作用 ノルアドレナリンによる致死への拮抗 ED_{50}	マウス	5.67mg/kg p.o.	37.39mg/kg p.o.
抗ノルアドレナリン作用 ノルアドレナリン受容体（α_1）への親和性 Ki	ラット大脳皮質	8nmol/L	35nmol/L
自発運動抑制作用 ED_{50}	マウス	4.39mg/kg p.o.	0.40mg/kg p.o.
抗セロトニン作用 トリプタミンによる首振り運動の抑制 ED_{50}	マウス	2.00mg/kg p.o.	5.18mg/kg p.o.
抗セロトニン作用 セロトニン受容体（5 HT_2）への親和性 Ki	ラット大脳皮質	22nmol/L	96nmol/L
条件反射抑制作用 ED_{50}	ラット	15.09mg/kg p.o.	0.97mg/kg p.o.

ED_{50}：50%有効量、Ki：阻害定数

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩
(Chlorpromazine Phenolphthalinate)
化学名：*N*-[3-(2-Chlorophenothiazin-10-yl)propyl]-*N*,*N*-dimethylamine phenolphthalinate
分子式：$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot C_{20}H_{16}O_4$
分子量：639.20
化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。
メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融点：198～202℃

20. 取扱い上の注意
開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装
500g［アルミ袋、バラ］

23. 主要文献
1) Martin, W. R. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960；130：37-45
2) Van Der Weyden, M. B. et al.：Acta Haematol. 1985；73：111-113
3) Matuk, F. et al.：Arch. Neurol. 1977；34（6）：374-375
4) 山本節：精神医学. 1981；23（8）：827-828
5) Dahl, S. G. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1977；21（4）：437-448
6) Wiles, D. H. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1978；5：272-273
7) Alfredsson, G. et al.：Psychopharmacol. 1976；48：123-131
8) 渡辺敏樹，他：Jpn. J. Psychopharmacol. 1990；10：351-362
9) 渡辺昌祐，他：抗精神病薬の選び方と用い方. 新興医学出版社. 東京. 1995：53-58
10) 桜井征彦，他：臨床精神医学. 1975；4（2）：189-196
11) Muralidharan, G. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996；50：121-128
12) 小口勝司：臨床精神医学. 1991；20（3）：255-263
13) 塩見輝男，他：薬理と治療. 1984；12（10）：4419-4441

24. 文献請求先及び問い合わせ先
共和薬品工業株式会社　お問い合わせ窓口
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4
0120-041-189
FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島３－２－４

Ⓡ：登録商標

2023年8月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
871124

貯法：室温保存
有効期間：66ヵ月

マイナートランキライザー
日本薬局方　ジアゼパム錠

2 mg セルシン®錠
5 mg セルシン®錠
10mg セルシン®錠

ジアゼパム散

セルシン®散1%

CERCINE® TABLETS & POWDER

	承認番号	販売開始
錠2mg	13900AZY00372	1964年11月
錠5mg	13900AZY00373	
錠10mg	13900AZY00374	
散	21300AMZ00621	

向精神薬(第三種向精神薬)、処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

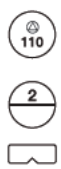
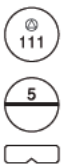
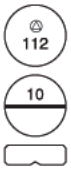
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
2.2 重症筋無力症の患者[本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
2.3 リトナビル(HIVプロテアーゼ阻害剤)、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	2mgセルシン錠	5mgセルシン錠
有効成分	1錠中：ジアゼパム　2mg	1錠中：ジアゼパム　5mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、リボフラビン、乳糖水和物

販売名	10mgセルシン錠	セルシン散1%
有効成分	1錠中：ジアゼパム　10mg	1g中：ジアゼパム　10mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	2mgセルシン錠	5mgセルシン錠	10mgセルシン錠	セルシン散1%
色・剤形	白色～黄みの白色の片面割線入りの素錠	淡黄色～淡だいだい黄色の片面割線入りの素錠	白色～黄みの白色の片面割線入りの素錠	白色の細粒を含む粉末
形　状				－
直径(mm)	6.1	7.1	8.1	－
厚さ(mm)	2.4	2.3	2.6	－
重量 (mg)	90	120	170	－
識別コード	△ 110	△ 111	△ 112	－

4. 効能又は効果
○神経症における不安・緊張・抑うつ
○うつ病における不安・緊張
○心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ
○下記疾患における筋緊張の軽減
脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛
○麻酔前投薬

6. 用法及び用量
通常、成人には1回ジアゼパムとして2～5mgを1日2～4回経口投与する。ただし、外来患者は原則として1日量ジアゼパムとして15mg以内とする。
また、小児に用いる場合には、3歳以下は1日量ジアゼパムとして1～5mgを、4～12歳は1日量ジアゼパムとして2～10mgを、それぞれ1～3回に分割経口投与する。
筋痙攣患者に用いる場合は、通常成人には1回ジアゼパムとして2～10mgを1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
麻酔前投薬の場合は、通常成人には1回ジアゼパムとして5～10mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢、症状、疾患により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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。[11.1.1 参照]

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 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。
9.1.2 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれる。
9.1.3 衰弱患者
作用が強くあらわれる。
9.1.4 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者
症状が悪化するおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.5.1 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。
9.5.2 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。

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

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。

9.7 小児等

乳児、幼児では作用が強くあらわれる。

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用

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
リトナビル ノービア® ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッド® [2.3参照]	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。

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等 モノアミン酸化酵素阻害剤 オピオイド鎮痛剤	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)		
シメチジン オメプラゾール エソメプラゾール ランソプラゾール		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。 本剤の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。
シプロフロキサシン		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		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。
強いCYP3Aを阻害する薬剤 コビシスタットを含有する製剤 ボリコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害されるため。
CYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン ホスアンプレナビル等	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。	本剤とこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラビリンのCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マプロチリン塩酸塩	1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2)併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1)相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2)本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。 また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。
ダントロレンナトリウム水和物 ボツリヌス毒素製剤	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。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
アバルタミド		アバルタミドのCYP2C19誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
シナカルセト エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。
無水カフェイン	本剤の血中濃度が減少することがある。	不明

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 依存性、離脱症状(いずれも頻度不明)

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、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想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。[8.2参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱(いずれも頻度不明)

11.1.3 呼吸抑制(頻度不明)

慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき、眩暈、歩行失調、頭痛、失禁、言語障害、振戦、霧視、複視、多幸症
肝臓	黄疸
血液	顆粒球減少、白血球減少
循環器	頻脈、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、口渇
過敏症	発疹
その他	倦怠感、脱力感、浮腫

13. 過量投与

13.1 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 薬剤交付時の注意

〈錠〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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(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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

中枢における抑制性伝達物質GABAの受容体には、$GABA_A$受容体と$GABA_B$受容体があるが、$GABA_A$受容体は、GABA結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、バルビツール酸誘導体結合部位などからなる複合体を形成し、中央にCl^-を通す陰イオンチャネル(Cl^-チャネル)が存在する。GABAがその結合部位に結合するとCl^-チャネルが開口し、それにより神経細胞は過分極し、神経機能の全般的な抑制がもたらされる。ベンゾジアゼピン系薬物がこの複合体の結合部位に結合すると、GABAによる過分極誘起作用すなわち神経機能抑制作用を促進する[1]。

18.2 馴化、鎮静作用

大脳辺縁系に特異的に作用し[2),3)]、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[4)]

・ラット[4)]、ウサギ[5)]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[4)]

18.3 筋弛緩作用

主として脊髄反射を抑制することにより[6)]筋の過緊張を緩解する。

・マウス傾斜板法、除脳硬直ネコ[4)]

18.4 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[4)](マウス)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ジアゼパム(Diazepam)

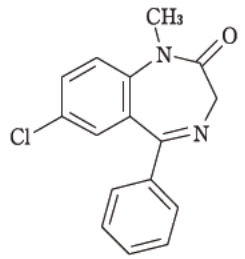
化学名:7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式:$C_{16}H_{13}ClN_2O$

分子量:284.74

性　状: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。

構造式:



22. 包装

〈2mgセルシン錠〉

100錠[10錠(PTP)×10]、1000錠[10錠(PTP)×100]、500錠[ガラス瓶、バラ]

〈5mgセルシン錠〉

100錠[10錠(PTP)×10]、1000錠[10錠(PTP)×100]、500錠[ガラス瓶、バラ]

〈10mgセルシン錠〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈セルシン散1%〉

100g[ガラス瓶]

23. 主要文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店;2021:C-2135-C-2140

2) Arrigo A. et al.:Arch Int Pharmacodyn. 1965;154:364-373

3) Brockmann A.W.:Arch Pharm. 1966;299:229-231

4) Randall L.O. et al.:Curr Ther Res. 1961;3:405-425

5) 宇根岡啓基:脳と神経. 1969;21:129-138

6) Ngai S.H. et al.:J Pharmacol Exp Ther. 1966;153:344-351

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬量は1回90日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

目次

略号一覧 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果及びその設定理由 3
1.8.2 用法・用量及びその設定理由 3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 5
1.8.4 添付文書（案） 11

略号一覧

略号	英文	和文
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔科学会
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPS	Behavioral Pain Scale	－
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
NRS	Numerical Rating Scale	－

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果及びその設定理由

1）効能・効果（案）

麻酔前投薬

2）効能・効果（案）の設定理由

小児の麻酔前投薬は、親との分離による不安を取り除き、円滑な麻酔導入に協力を得るために必要とされており、また、啼泣による気管挿管操作の障害、分泌物による気道閉鎖、嘔吐による誤嚥及び不整脈等を防止する観点からも小児の周術期医療における麻酔前投薬は非常に重要である。このような目的で用いられる麻酔前投薬は、効果発現が速やかで持続時間の短い鎮静薬が有用であり、また、小児患者においては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。

ドルミカムシロップ 2 mg/mL（以下、本剤）の有効成分であるミダゾラムは、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、抗不安作用を示す。また、ミダゾラムは、効果発現が速やかで、代謝が速やかであるため持続時間が短く、麻酔前投薬として適した薬理学的特性を有していることから、本邦のガイドラインにおいて小児における麻酔前投薬としてミダゾラムの経口投与について記載されており、本邦の医療現場では注射剤を経口剤に院内製剤化して用いられている現状がある。

以上を踏まえ、本剤の開発においては、「麻酔前投薬」の効能・効果の取得を目指し、6 ヵ月以上 16 歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者を対象に、国内薬物動態試験（MR19A13A-1）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）を実施した。その結果、MR19A13A-2 試験の主要有効性評価項目である「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、97.2%（70/72 例）であり、本剤の麻酔前投薬における有効性が示され、また、安全性に大きな問題はみられなかった。

以上のことから、本剤の申請効能・効果を「麻酔前投薬」と設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定理由

1）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。

2）用法・用量（案）の設定理由

本剤の用法・用量（案）は、本邦において実施した国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）に準じて設定した。MR19A13A-2 試験では 6 ヵ月以上 16 歳未満を対象としたことから、小児における用法・用量のみの設定とした。

MR19A13A-2 試験では本剤 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで単回経口投与し、投与終了後 30 分以上経過後にマスク導入を行った。主要有効性評価項目である「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、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）であった。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）（0.25 mg/kg 群：80.0%（4/5 例）、0.5 mg/kg 群：100%（6/6 例）、1.0 mg/kg 群：100%（7/7 例））、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 100%（36/36 例）（0.25 mg/kg 群：100%（11/11 例）、0.5 mg/kg 群：100%（12/12 例）、1.0 mg/kg 群：100%（13/13 例））、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）（0.25 mg/kg 群：100%（6/6 例）、0.5 mg/kg 群：100%（6/6 例）、1.0 mg/kg 群：83.3%（5/6 例））であり、投与群及び年齢群間で大きな違いはみられなかったことから、いずれの年齢群においても 0.25～1.0 mg/kg の用量で有効性が得られることが確認された。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

使用上の注意（案）	設定理由
1. 警告 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、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。	同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。
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薬剤、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、コビシスタットを含有する薬剤、ニルマトレルビル・リトナビル及びロナファルニブを投与中の患者 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。］	同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。新たに承認された薬剤として 2.4 項にロナファルニブを追記した。
5. 効能又は効果に関連する注意 生後 6 ヵ月未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。	本剤の臨床試験は生後 6 ヵ月以上 16 歳未満を対象に実施したため。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の投与量は、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に、患者の年齢や状態に基づき選択すること。 7.2 肥満の小児患者では、標準体重に基づいて投与量を算出すること。 7.3 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、衰弱患者、心不全患者、肝機能障害患者及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、投与量を減じること。作用が強くあらわれやすい。 7.4 本剤の投与タイミングは、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に決定すること。	7.1：臨床試験の主要有効性評価項目においては、いずれの年齢群においても 0.25～1.0 mg/kg の用量で有効性が得られることが確認されたが、実際の投与量の選択については、ガイドライン等に示されていることから記載した。 7.2：ガイドライン及び米国添付文書に準じた。 7.3：同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。肝機能障害患者においては、経口投与時のバイオアベイラビリティが 2 倍になることから、「肝機能障害患者」を追記した。 7.4：臨床試験においては、治験薬投与終了後 30 分以上経過後、マスク導入を実施したが、実際の投与タイミングの選択については、ガイドライン等に示されていることから記載した。

使用上の注意（案）	設定理由
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ため、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こと。 8.2 本剤投与前に年齢や体格に応じた酸素吸入器、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。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。 8.3 術後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。 8.4 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こと。	8.1～8.3：同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。 8.4：全身麻酔前には絶食が必要であるため設定した。

9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 呼吸機能に障害のある患者 酸素飽和度をモニターし、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、呼吸状態が悪化するおそれがある。 9.1.2 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者 気道閉塞を起こしやすく、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等が発現した場合、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難であることから、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。 9.1.3 重症心不全等の心疾患のある患者 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。 9.1.4 脳に器質的障害のある患者 作用が強くあらわれるおそれがある。 9.1.5 衰弱患者 作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。 9.1.6 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。 9.1.7 手術中に多量の出血が予想される患者、多量の輸液を必要とする患者 血圧低下及び心電図異常を来しやすい。 9.1.8 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 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。 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。 9.5 妊婦 9.5.1 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。 (1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。 (2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。 (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。 9.7 小児等	9.1.1：同一有効成分であるミダゾラム注射液では無呼吸・呼吸抑制等の呼吸器系副作用があることから設定した。 9.1.2：呼吸器系副作用発現時の処置が困難となる可能性があるため設定した。 9.1.3～9.6：同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。 9.7.1：生後 6 ヵ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。 9.7.2：同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定理由</th></tr>
<tr><td>9.7.1 生後 6 ヵ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。</td><td></td></tr>
<tr><td>10.相互作用
本剤は、主として CYP3A で代謝される。
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薬剤
（ノービア、カレトラ）
ホスアンプレナビル
（レクシヴァ）
ダルナビルを含有する薬剤
（プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ）
コビシスタットを含有する薬剤
（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ）
ニルマトレルビル･リトナビル
（パキロビッドパック）
ロナファルニブ
（ゾキンヴィ）</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 CYP3A に対する阻害作用により、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>同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた。薬剤の新規承認及び販売中止に基づき、記載整備を行った。</td></tr>
</table>

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）	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。	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 CYP3A 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。
CYP3A 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 ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル ピミテスピブ エンシトレルビル フマル酸 ベルモスジルメシル酸塩 カピバセルチブ グレープフルーツジュース等	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 CYP3A に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤が CYP3A 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	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、CYP3A に対する阻害作用により、本剤の血中濃度

同一有効成分であるミダゾラム製剤の記載、海外添付文書等を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定理由</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>低下することがある。</td><td>が上昇したとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A を誘導する薬剤
リファンピシン
カルバマゼピン
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
イプタコパン塩酸塩水和物
フェニトイン
フェノバルビタール
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）含有食品等</td><td>本剤の作用を減弱させることがある。</td><td>CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>
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（頻度不明）
無呼吸、呼吸困難、呼吸停止、舌根沈下等があらわれるおそれがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>しゃっくり、咳、喀痰</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>不整脈、徐脈、頻脈、心房細動、血圧低下、血圧上昇、血圧変動</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>覚醒遅延</td><td>悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、不随意運動、視覚異常、せん妄</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、嘔吐、嘔気</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST上昇、ALT上昇、ALT低下、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>紅斑、蕁麻疹、発疹、そう痒感</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>高カリウム血症</td><td>体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇</td></tr>
</table>
注）同一有効成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。
</td><td>発現頻度は国内薬物動態試験及び第 II/III 相臨床試験の成績、同一有効成分含有の製剤における発現頻度に基づき記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定理由
13.過量投与 13.1 症状 過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。 13.2 処置 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。	同一有効成分であるミダゾラム注射液の記載に準じた（13.2 項後半は 15.1 項に記載した）。
14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し室温で保存すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。	14.1.1：開栓後の保存条件について注意喚起を行った。 14.2.1：本剤はバイアルに充填されており、注射剤と誤認される可能性があることから、注意喚起を行った。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 投与され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、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。	同一有効成分であるミダゾラム注射液の 13.2 項後半の記載を本項に記載した。

1.8.4 添付文書（案）

本申請に係る添付文書の案を次に添付する。

20XX年X月作成（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871124

貯法：室温保存
有効期間：2年

承認番号	
販売開始	

催眠鎮静剤
ミダゾラムシロップ
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)]

ドルミカム®シロップ2mg/mL

Dormicum® Syrup 2mg/mL

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

®登録商標

1．警告

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、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、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

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薬剤、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、コビシスタットを含有する薬剤、ニルマトレルビル・リトナビル及びロナファルニブを投与中の患者［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	ドルミカムシロップ2mg/mL
有効成分	1mL中　ミダゾラム　2mg
添加剤	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、pH調節剤、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ドルミカムシロップ2mg/mL
性状	無色澄明のシロップ剤で、ストロベリー様のにおいがある。

4．効能又は効果

麻酔前投薬

5．効能又は効果に関連する注意

生後6ヵ月未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に、患者の年齢や状態に基づき選択すること。［17.1.1 参照］

7.2 肥満の小児患者では、標準体重に基づいて投与量を算出すること。

7.3 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、衰弱患者、心不全患者、肝機能障害患者及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、投与量を減じること。作用が強くあらわれやすい。［9.1.3-9.1.5、9.3、10.2、16.6.1、16.6.3 参照］

7.4 本剤の投与タイミングは、臨床成績、最新の国内ガイドライン等を参考に決定すること。［17.1.1 参照］

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ため、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こと。［1.、9.1.1-9.1.3、9.1.6、9.1.7、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与前に年齢や体格に応じた酸素吸入器、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。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。［1.、13.2 参照］

8.3 術後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。

8.4 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こと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸機能に障害のある患者

酸素飽和度をモニターし、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、呼吸状態が悪化するおそれがある。［1.、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者

気道閉塞を起こしやすく、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等が発現した場合、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難であることから、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。［1.、8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 重症心不全等の心疾患のある患者

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。［7.3、8.1、16.6.1 参照］

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。［7.3 参照］

9.1.5 衰弱患者

作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［7.3 参照］

9.1.6 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。［8.1 参照］

9.1.7 手術中に多量の出血が予想される患者、多量の輸液を必要とする患者
血圧低下及び心電図異常を来しやすい。[8.1 参照]
9.1.8 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者
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。
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。[7.3、16.6.3 参照]
9.5 妊婦
9.5.1 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。[16.3.3 参照]
(1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
(2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。[16.3.4 参照]
9.7 小児等
9.7.1 生後6ヵ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

10. 相互作用
本剤は、主としてCYP3A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薬剤 （ノービア、カレトラ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ダルナビルを含有する薬剤 （プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ） コビシスタットを含有する薬剤 （ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック） ロナファルニブ （ゾキンヴィ） [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CYP3Aに対する阻害作用により、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 [7.3 参照] モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	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CYP3A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。
CYP3A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 ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル ピミテスピブ エンシトレルビルフマル酸 ベルモスジルメシル酸塩 カピバセルチブ グレープフルーツジュース等	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CYP3Aに対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がCYP3A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 [7.3 参照]	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、CYP3Aに対する阻害作用により、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
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 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 イブタコパン塩酸塩水和物 フェニトイン フェノバルビタール 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）含有食品等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A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（頻度不明）

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止、舌根沈下等があらわれるおそれがある。[1.、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
呼吸器		しゃっくり、咳、喀痰
循環器		不整脈、徐脈、頻脈、心房細動、血圧低下、血圧上昇、血圧変動
精神神経系	覚醒遅延	悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、不随意運動、視覚異常、せん妄
消化器		悪心、嘔吐、嘔気
肝臓		AST上昇、ALT上昇、ALT低下、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇
過敏症		紅斑、蕁麻疹、発疹、そう痒感
その他	高カリウム血症	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇

注）同一有効成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。[8.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し室温で保存すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

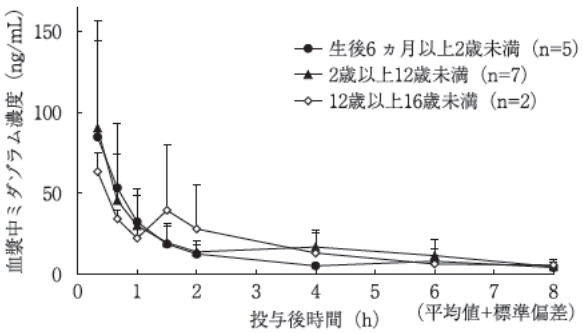
投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

生後6ヵ月以上～16歳未満の全身麻酔施行下での日本人予定手術患者14例に本剤0.5mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に単回経口投与したときの年齢区分ごとの血漿中ミダゾラムの濃度推移及び薬物動態パラメータは次の通りであった[1)]。

年齢区分ごとの血漿中ミダゾラム濃度推移



年齢区分ごとの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢区分	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	CL (L/h/kg)
生後6ヵ月以上2歳未満	84.94 ±59.14 (n=5)	0.32 (0.30-0.37) (n=5)	2.56 ±1.14 (n=4)	122.6 ±54.4 (n=4)	4.54 ±1.42 (n=4)
2歳以上12歳未満	90.27 ±66.29 (n=7)	0.32 (0.30-0.33) (n=7)	1.62 ±0.36 (n=5)	166.9 ±79.5 (n=5)	3.80 ±2.34 (n=5)
12歳以上16歳未満	69.80 ±2.40 (n=2)	0.92 (0.33-1.50) (n=2)	2.57 ±0.38 (n=2)	162.5 ±104.0 (n=2)	3.87 ±2.48 (n=2)

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小-最大）

16.2 吸収

小児患者6例にミダゾラムシロップ0.5mg/kgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は36±24%であった[2)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約96%であった[3)]（外国人データ）。

16.3.2 分布容積

日本人小児患者（11例）に本剤0.5mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に単回経口投与したときの分布容積は12.9L/kgであった[1)]。

16.3.3 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[4), 5)]（外国人データ）。[9.5.1 参照]

16.3.4 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[6)]。[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[7)]（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例（静脈内0.3mg/kgのみ3例）にミダゾラムを単回静脈内（0.1、0.2、0.3mg/kg）[注)] あるいは筋肉内（0.2mg/kg）[注)] 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[8)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 心機能障害患者

うっ血性心不全患者に冠動脈造影の前投薬としてミダゾラム5mgを静脈内投与[注)] したときの半減期は健康被験者群の約2倍（6.5 vs 2.8時間）に延長し、CLは変わらなかった（0.48 vs 0.37L/hr/kg）[9)]（外国人データ）。[7.3、9.1.3 参照]

16.6.2 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者15例にミダゾラム0.2mg/kgを単回静脈内投与注）したとき、健康被験者群に対して結合型+非結合型薬物のCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった。一方、非結合型薬物のCL及びVdは健康被験者群と変わらなかった[10]（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

成人の慢性肝疾患（肝硬変）患者7例にミダゾラム7.5mgを静脈内投与注）したとき、健康被験者群に対して、CLは低下し（3.34 vs 5.63mL/min/kg）、半減期は延長した（7.36 vs 3.80時間）。また、同じ肝硬変患者6例にミダゾラム15mgを経口投与注）したとき、健康被験者群に対してバイオアベイラビリティが高かった（76 vs 38%）[11]（外国人データ）。[7.3、9.3 参照]

注）本剤の麻酔前投薬の承認用量は、小児にはミダゾラムとして1回0.25～1.0mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に経口投与する、である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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ヵ月以上16歳未満の患者72例を対象に、本剤0.25、0.5又は1.0mg/kg（最大用量20mg）を麻酔前投薬として術前（マスク導入30分以上前）に単回経口投与する非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目とされた本剤投与終了後30分以内に鎮静度スコアが3以上（落ち着いた、うとうとした、眠っている）に達した被験者の割合［95%信頼区間］は、3投与群を併合したすべての被験者で97.2［90.3，99.7］%（70/72例）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。また、用量群及び年齢区分別での本剤投与終了後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は下表のとおりであった。副作用は、0.5mg/kg群の2例に高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延が各1例認められた[12]。[7.1、7.4 参照]

用量群別及び年齢区分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

年齢区分	0.25mg/kg群	0.5mg/kg群	1.0mg/kg群	全体
全年齢	21/22 (95.5)	24/24 (100)	25/26 (96.2)	70/72 (97.2)
生後6ヵ月以上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（%）

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、イオンチャンネルを介してクロルイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロルイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている[13), 14)]。

18.2 鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

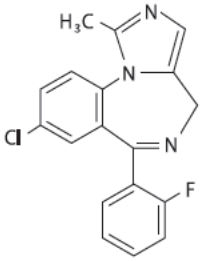
各種動物実験（マウス、ラット、カニクイザル）において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム（鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等）を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約2倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した[15]。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミダゾラム（Midazolam）

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

構造式：



分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

分子量：325.77

性　状：白色の結晶性の粉末である。

22. 包装

10mL×5本［褐色ガラス瓶］

23. 主要文献

1) 社内資料：国内薬物動態試験（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.1）
2) 社内資料：海外薬物動態試験（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.2）
3) Amrein，R. et al.：Acta Anaesthesiol. Scand.，1990；34（Suppl.92）：6-15
4) Wilson，C. M. et al.：Anaesthesia，1987；42（10）：1057-1062
5) Wilson，C. M. et al.：Ir. J. Med. Sci.，1986；155（9）：322
6) Koitabashi，T. et al.：J. Anesth.，1997；11（3）：242-243
7) Kronbach，T. et al.：Mol. Pharmacol.，1989；36（1）：89-96
8) 花岡一雄 他：臨床薬理，1983；14（4）：573-591
9) Blumenthal，P. et al.：J. Clin. Phamacol.，1984；24：400
10) Vinik，H. R. et al.：Anesthesiology，1983；59（5）：390-394
11) Pentikäinen，P. J. et al.：J. Clin. Pharmacol.，1989；29（3）：272-277
12) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.3）
13) 髙折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版［上巻］，2013；568-575
14) Costa，E.：Life Sci.，1988；42（15）：1407-1417
15) 矢島　孝 他：薬理と治療，1985；13：1061-1089
16) 鈴木雅徳 他：応用薬理，1999；58（2）：45-51

24. 文献請求先及び問い合わせ先

丸石製薬株式会社　学術情報部
〒538-0042　大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

㊧ 丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2

1. 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

（１）JAN

日本名：ミダゾラム（JAN）

英名：Midazolam（JAN）

（２）INN

(r-INN)：midazolam

写

薬食審査発第 0331004 号
平 成 21 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その２）

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

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

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

（ 別紙 ）

【第15改正日本薬局方における日本名命名法】

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

＜例＞アクラルビシン塩酸塩（塩酸アクラルビシン）
　　クロミフェンクエン酸塩（クエン酸クロミフェン）

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

＜例＞アンベノニウム塩化物（塩化アンベノニウム）
　　エコチオパートヨウ化物（ヨウ化エコチオパート）

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

＜例＞ヒドロコルチゾン酪酸エステル（酪酸ヒドロコルチゾン）
　　エストラジオール安息香酸エステル（安息香酸エストラジオール）

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

＜例＞セフロキシム　アキセチル（セフロキシムアキセチル）
　　セフテラム　ピボキシル（セフテラムピボキシル）

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

＜例＞アンピシリン水和物（アンピシリン）
　　ピペミド酸水和物（ピペミド酸三水和物）

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

＜例＞アルプロスタジル　アルファデクス（アルプロスタジルアルファデクス）
　　リマプロスト　アルファデクス（リマプロストアルファデクス）

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

[別添]

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

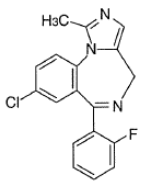
[別添]

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

[別添]

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="7">8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="7">麻酔前投薬</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="7">通常、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔開始 10～30 分前に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="7">ドルミカムシロップ 2mg/mL
1mL 中ミダゾラム　2mg　含有</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td rowspan="5">単回</td><td colspan="6">概略の致死量(mg/kg)</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">経口</td><td>静脈内</td><td colspan="2">筋肉内</td></tr>
<tr><td>マウス♂♀</td><td colspan="2">500</td><td>＞200</td><td colspan="2">>50</td></tr>
<tr><td>幼若ラット♂♀</td><td colspan="2">60</td><td>-</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td colspan="2">164</td><td>♂>100、♀100</td><td colspan="2">>50</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td colspan="2">300</td><td>>10</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">反復</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day)</td><td>無毒性量 (mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>幼若ラット♂♀</td><td>2 週間</td><td>経口</td><td>5、10</td><td>10（最大耐量）</td><td>5mg/kg/day 以上で自発運動減少などの中枢神経系抑制による変化、及びコレステロールの軽度な増加、肝重量増加がみられた。</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>13 週間</td><td>静脈内</td><td>2.5、5、10、20</td><td>2.5</td><td>2.5mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、睡眠様状態、摂食様行動などみられた。
5 mg/kg/day 以上で投与部位（尾静脈）に局所刺激作用がみられた。
20 mg/kg/day では、体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変動、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加がみられた。</td></tr>
</table>

		イヌ ♂♀	13 週間	静脈内	2.5、5、10	2.5	2.5 mg/kg/day 以上で、後肢脱力、よろめき歩行、自発運動減少、腹臥又は横臥静止状態などがみられた。 5 mg/kg/day 以上で投与部位（前腕静脈）に局所刺激作用、体重増加抑制、体重増加抑制、ALP 値の上昇がみられた。10 mg/kg/day では、血小板数の増加、肝臓重量の増加傾向がみられた。
副作用	＜国内臨床試験成績＞ 副作用発現率　2/87＝2.3% 副作用の種類　例数 高カリウム血症　1 例 麻酔からの覚醒遅延　1 例						
会社	原体製造：[redacted] 製剤製造：[redacted] 製造販売：丸石製薬株式会社						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第3部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬（ミダゾラム、F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A.）									
3.2.S.1　一般情報									
3.2.S.1.1	－	名称	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.1.2	－	構造	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.1.3	－	一般特性	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2　製造									
3.2.S.2.1	－	製造業者	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2.2	－	製造方法及びプロセス・コントロール	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2.3	－	原材料の管理	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2.4	－	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.3　特性									
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.3.2	－	不純物	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.4　原薬の管理									
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.4.4	－	ロット分析	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.4.5	－	規格及び試験方法の妥当性	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.5　標準品又は標準物質									
3.2.S.5	－	標準品又は標準物質	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.6　容器及び施栓系									
3.2.S.6	－	容器及び施栓系	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.7　安定性									
3.2.S.7.1	－	安定性のまとめ及び結論	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.7.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.S.7.3	－	安定性データ	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P　製剤（ドルミカムシロップ 2mg/mL）									
3.2.P.1	－	製剤及び処方	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.2	－	製剤開発の経緯	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.3　製造									
3.2.P.3.1	－	製造者	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.3.2	－	製造処方	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.3.3	－	製造工程及びプロセス・コントロール	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.3.4	－	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.3.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4　添加剤の管理									
3.2.P.4.1	－	規格及び試験方法	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4.2	－	試験方法（分析方法）	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4.4	－	規格及び試験方法の妥当性	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4.5	－	ヒト又は動物起源の添加剤	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.4.6	－	新規添加剤	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.5　製剤の管理									
3.2.P.5.1	－	規格及び試験方法	－	－	－	－	－	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.5.2	－	試験方法(分析方法)	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.5.3		試験方法(分析方法)のバリデーション						評価	－
3.2.P.5.3-1	MR19A13A-B05	MR19A13Aの分析法バリデーション（確認試験(2)）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B05)	評価	－
3.2.P.5.3-2	MR19A13A-B06	MR19A13Aの分析法バリデーション（安息香酸ナトリウム）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B06)	評価	－
3.2.P.5.3-3	MR19A13A-B07	MR19A13Aの分析法バリデーション（確認試験(1)及び定量法）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B07)	評価	－
3.2.P.5.3-4	MR19A13A-B08	MR19A13Aの分析法バリデーション（純度試験　類縁物質）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B08)	評価	－
3.2.P.5.4	－	ロット分析	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.5.5	－	不純物の特性	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.5.6	－	規格及び試験方法の妥当性	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.6　標準品又は標準物質									
3.2.P.6	－	標準品又は標準物質	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.7　容器及び施栓系									
3.2.P.7	－	容器及び施栓系	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.8　安定性									
3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.8.3	－	安定性データ	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.P.8.3-1	MR19A13A-B10	MR19A13Aの光安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B10)	評価	－
3.2.P.8.3-2	W2023-107-ST	MR19A13Aの加速試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料 (試験番号：W2023-107-ST)	評価	－
3.2.P.8.3-3	W2023-106-ST	MR19A13Aの長期保存試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中 (12ヶ月中間報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	国内	社内資料 (試験番号：W2023-106-ST)	評価	－
3.2.A　その他									
3.2.A.1	－	製造施設及び設備	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.A.2	－	外来性感染性物質の安全性評価	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.A.3	－	添加剤	－	－	－	－	－	評価	－
3.2.R　各極の要求資料									
-	-	該当資料なし	-	-	-	－	-	－	－
3.3　参考資料									
3.3-1	W2023-055	ドルミカムシロップの新規受託に伴う微生物限度試験の適合性確認	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料 (試験番号：W2023-055)	参考	－
3.3-2	MR19A13A-B201	MR19A13Aの加速試験及び長期保存試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号：MR19A13A-B201)	参考	－
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									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
4.2.1.2　副次的薬理試験									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3　安全性薬理試験									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.2　吸収									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.3　分布									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.4　代謝									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.5　排泄									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1-1	06827	Midazolam Syrup(Ro21-3981): An Acute(Single Dose) Oral(Intubation) Toxicity Study in Two-Week Old Rats Followed by a Two Week Observation Period(Study No.06827)	[redacted]	19[redacted] - 19[redacted]	[redacted]	外国	-	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2-1	06958	Midazolam Syrup (Ro21-3981): A Two-Week Oral (Intubation) Toxicity Study in Two-Week Old Rats(Study No.06958)	[redacted]	19[redacted] - 19[redacted]	[redacted]	外国	-	参考	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.3.4　がん原性試験									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
–	–	該当資料なし	–	–	–	–	–	–	–
4.2.3.6　局所刺激性試験									
–	06827	4.2.3.1-1参照	-	-	-	-	-	-	-
–	06958	4.2.3.2-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　光毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2　抗原性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.7.3　依存性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4　代謝物の毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5　不純物の毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.3　参考文献									
4.3-1	矢島孝，桑原俊一，竹本千織，桑原明彦，古屋泉，高宮万里ほか. Midazolamの薬理作用. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1061-1089.								
4.3-2	O.F. Yu, T.H. Chiu, H.C. Rosenberg. A comparison of the effects of midazolam and pentobarbital on the dose-response of GABA-gated Cl^- influx in rat brain microsacs. Brain Res. 1988;451:376-380.								
4.3-3	J.H. Skerritt, G.A.R. Johnston. Enhancement of GABA binding by benzodiazepines and related anxiolytics. Eur J Pharmacol. 1983;89:193-198.								
4.3-4	C. Sakai, S. Iwano, Y. Yamazaki, A. Ando, F. Nakane, M. Kouno, et al. Species differences in the pharmacokinetic parameters of cytochrome P450 probe substrates between experimental animals, such as mice, rats, dogs, monkeys, and microminipigs, and humans. Journal of Drug Metabolism and Toxicology. 2014;5(6).								
4.3-5	H. Yoshimatsu, K. Ishii, S. Yamashita. Extent and rate of oral drug absorption in minipigs: Comparison with mice, rats and humans. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020;58:101743.								
4.3-6	T. Nishimura, N. Amano, Y. Kubo, M. Ono, Y. Kato, H. Fujita, et al. Asymmetric intestinal first-pass metabolism causes minimal oral bioavailability of midazolam in cynomolgus monkey. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35(8):1275-1284.								
4.3-7	J.W. Mandema, E. Tukker, M. Danhof. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. British Journal of Pharmacology. 1991;102(3):663-668.								
4.3-8	S.R. Harris, J.I. Gedge, A.N.R. Nedderman, S.J. Roffey, M. Savage. A sensitive HPLC-MS-MS assay for quantitative determination of midazolam in dog plasma. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2004;35:127-134.								
4.3-9	R. Hyland, T. Osborne, A. Payne, S. Kempshall, Y.R. Logan, K. Ezzeddine, et al. In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. British Journal of Clinical Pharmacology. 2009;64(4):445-454.								
4.3-10	清水万律子，堀井郁夫，本間雅裕，高橋実，八木下正行，岡本敏，ほか. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第1報＞マウスおよびラットにおける急性毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):871-878.								
4.3-11	FDA Pharmacology Review [redacted]. NDA20-942.1998.								
4.3-12	堀井郁夫，小林和子，高橋実，蔵田幸次，宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第2報＞ラットにおける13週間静脈内投与毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):879-916.								
4.3-13	堀井郁夫，小林和子，堀江孝一，志賀敏彦，宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第3報＞イヌにおける13週間静脈内投与毒性試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):917-953.								
4.3-14	清水万律子，竹内祐幸，堀井郁夫，宇高奎二，三枝雅，鈴木登志郎，ほか. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第5報＞ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):985-994.								
4.3-15	清水万律子，野田有俊，八木下和海，稲垣幹男，宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第6報＞ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):995-1010.								
4.3-16	野田有俊，佐藤正伸，加藤智保，清水万律子，宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第8報＞ラットにおける周産期および授乳期投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1021-1034.								
4.3-17	塩崎裕通，中川信一，稲垣幹男，内田英一，野田有俊，清水万律子，ほか. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第7報＞ウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1011-1019.								
4.3-18	磯部竹雄，小田島寿子，宇高奎二. Midazolamの毒性に関する研究 ＜第9報＞抗原性に関する検討. 薬理と治療. 1985;13(Suppl.4):1035-1039.								
4.3-19	久保田新，桑原明彦，八景正乃，中村圭二. 新規麻酔導入剤 Midazolamの薬物依存性試験について. 日薬理誌. 1986; 88:125-158.								
5.2　全臨床試験一覧表									
		臨床試験一覧表	丸石製薬株式会社	-	-	-	-	-	-
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	[redacted]-207	Validation of an analytical method for the determination of Bupropion, Hydroxybupropion, Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, and Celecoxib in human plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	MR19A13A-1	小児患者を対象としたMR19A13Aの薬物動態及び安全性を検討する第II相試験（MR19A13A-1）	丸石製薬株式会社	2023年1月～2023年7月	日本	国内	社内資料	評価	○
5.3.3.2-2	NR15323	The pharmacokinetics of Midazolam and α-hydroxymidazolam following single intravenous and oral investigational syrup administration in pediatric patients.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	－
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	MR19A13A-2	小児患者を対象としたMR19A13Aの有効性及び安全性を検討する第II/III相試験（MR19A13A-2）	丸石製薬株式会社	2022年11月～2023年4月	日本	国内	社内資料	評価	○
5.3.5.1-2	NR15345	The efficacy and safety of three single oral doses of midazolam syrup in pediatric patients.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	－
5.3.5.2　非対照試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.3-1	-	統合解析報告書	丸石製薬株式会社	-	日本	国内	社内資料	評価	
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7-1	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-2	-	副作用症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-3	-	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-5	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.4　参考文献									

5.4-1	Watanabe H, et al. Time-dependence in Diazepam kinetics after repeated doses in man. 臨床薬理. 1990; 21(3): 579-84.
5.4-2	公益社団法人日本麻酔科学会. 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. p442-4.
5.4-3	溝渕知司 監修. 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.
5.4-4	宮坂勝之 他 著. 日本版 小児麻酔マニュアル 第7版. 南山堂, 2019, P96-101.
5.4-5	上園晶一 他 編集. 小児麻酔 臨床実践ガイド 第2版. 総合医学社, 2017, P67-72.
5.4-6	住吉理絵子. 術前管理-術前絶飲食ガイドライン, 前投薬. 小児外科. 2019; 51(2): 131-4.
5.4-7	神原紀子 他. 小児におけるミダゾラムシロップの麻酔前投薬鎮静効果－ブロマゼパム坐剤との比較検討－. 麻酔. 1995; 44(12): 1707-11.
5.4-8	堀本洋 他. 当院での前投薬の現状と問題点. 日小外会誌. 1997; 33(6): 978-82.
5.4-9	東俊晴 他. 小児外科手術におけるミダゾラム経口前投薬法の検討. 日臨麻誌. 1995; 15(2): 124-8.
5.4-10	水野光規. ミダゾラムシロップによる麻酔前投薬の適正年齢とは？～親同伴入室に関する検討を含めて～. 日本小児麻酔学会誌. 2009; 15(1): 96.
5.4-11	T. Horiuchi, et al. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. Pediatr Anesth. 2005; 15(8): 643-7.
5.4-12	濱田智子 他. 前投薬としてのミダゾラムシロップの効果. 麻酔. 1998; 47(1): 125.
5.4-13	照井克生. 当院における小児麻酔前投薬の実際. 日本小児麻酔学会雑誌. 1996; 2(1): 52.
5.4-14	医薬品インタビューフォーム ドルミカム®注射液10mg 2023年3月改訂（第3版）
5.4-15	特定非営利活動法人日本小児循環器学会 先天性心疾患・子どもの心臓病の解説サイト. どうして何回も手術が必要なの？日本小児循環器学会【一般の方へ】(heart-manabu.jp)
5.4-16	一般社団法人日本病院薬剤師会. 院内製剤の調製及び使用に関する指針（Version1.1）. 令和5年1月28日一部改正.
5.4-17	渡部 一宏. 院内製剤の薬事承認へのプロセスを考える. 薬剤学. 2018; 78(3): 134-8.
5.4-18	渡辺 享平 他. 院内製剤の市販化に向けた日本病院薬剤師会の取り組み. 薬剤学. 2012; 72(1): 35-8.
5.4-19	Noe DA. Criteria for reporting noncompartmental estimates of half-life and area under the curve extrapolated to infinity. Pharm Stat. 2020; 19(2): 101-12.
5.4-20	Johnson TN, et al. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth. 2002; 89(3): 428-37.
5.4-21	Mandema JW, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite α-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1992; 51(6): 715-28.
5.4-22	花岡一雄 他. Midazolamの臨床薬理学的検討一第1相試験一. 臨床薬理. 1983; 14(4): 573-91.
5.4-23	Bornemann LD, et al. Influence of food on midazolam absorption. J Clin Pharmacol. 1986; 26(1): 55-9.
5.4-24	ASA House of Delegates. ASA physical status classification system 2020. ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) (asahq.org)