# 目次

略号一覧 2
2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 薬理学的分類 3
2.5.1.2 小児における麻酔前投薬について 3
2.5.1.3 小児における麻酔前投薬の効能・効果を有する薬剤 3
2.5.1.4 ミダゾラム経口投与製剤の海外承認状況と本邦での使用状況 4
2.5.1.5 関連学会からの開発要望 6
2.5.1.6 臨床開発計画及び規制当局によるガイダンス・助言 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.5 安全性の概括評価 17
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 治療の背景 21
2.5.6.2 ベネフィット 21
2.5.6.3 リスク 24
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 24
2.5.6.5 補遺 25
2.5.7 参考文献 25

## 略号一覧

| 略号 | 英文 | 和文 |
|---|---|---|
| ASA | American Society of Anesthesiologists | 米国麻酔科学会 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | Area Under The Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity | 無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio | Ratio of Area Under The Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity | $AUC_{0\text{-}inf}$ の比 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t | t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| $CL_{tot}$ | Apparent Total Body Clearance | 見かけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GABA | Gamma-Amino Butyric Acid | γ-アミノ酪酸 |
| GMP | Good Manufacturing Practice | 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準 |
| GPSP | Good Post - Marketing Study Practice | 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 |
| GVP | Good Vigilance Practice | 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| $k_{el}$ | Elimination Rate Constant | 消失速度定数 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology | ICH 国際医薬用語集 |
| $MRT_{0\text{-}inf}$ | Mean Residence Time from Time Zero to Infinity | 無限大時間までの平均滞留時間 |
| $MRT_{0\text{-}t}$ | Mean Residence Time from Time Zero to Time t | t 時間までの平均滞留時間 |
| PKS | Pharmacokinetic Analysis Set | 薬物動態解析対象集団 |
| $SpO_2$ | 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 Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| $Vd_{ss}$ | Apparent Volume of Distribution during Terminal Phase | 終末相における見かけの分布容積 |

# 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 薬理学的分類

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。

なお、「ドルミカム®注射液 10 mg」とは別品目のミダゾラム製剤として、「てんかん重積状態」を効能・効果とした静脈内投与製剤（ミダフレッサ®静注 0.1%）及び頬粘膜投与製剤（ブコラム®口腔用液 2.5/5/7.5/10 mg）が承認され、それぞれ臨床使用されている。

なお、ミダゾラムは麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令（平成 2 年政令第 238 号）において、第三種向精神薬に指定されている。

### 2.5.1.2 小児における麻酔前投薬について

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。

### 2.5.1.3 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。

### 2.5.1.4 ミダゾラム経口投与製剤の海外承認状況と本邦での使用状況

#### 1）海外における承認状況

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、米国では 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）、英国では 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（表 2.5.1.4- 1）。

**表 2.5.1.4- 1　米国・英国における効能・効果及び用法・用量**

| 国名 | 販売名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|
| 米国 | midazolam hydrochloride syrup<br>/ Padagis US LLC | 小児患者における診断、治療、内視鏡処置又は麻酔導入前に、鎮静、抗不安及び健忘を目的として使用する。 | 0.25～1.0 mg/kg<br>（最大用量 20mg） |
| 英国 | Miprosed 5mg/ml Oral Solution<br>/ Thame Laboratories | 6 ヵ月から 14 歳までの小児における<br>・診断、手術、治療及び内視鏡処置前の鎮静及び抗不安<br>・全身麻酔導入の前投薬 | 0.25～0.50 mg/kg を麻酔導入の 15～30 分前に投与する。<br>（最大用量：20mg） |

#### 2）本邦におけるガイドライン・成書における記載状況

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（表 2.5.1.4- 2）。

[1] Watanabe H, et al. Time-dependence in Diazepam kinetics after repeated doses in man. 臨床薬理 1990; 21(3): 579-84.

**表 2.5.1.4- 2　国内ガイドライン・成書における記載状況**

| 出典 | 記載状況 |
|---|---|
| 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン[2] | 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。 |
| 臨床小児麻酔ハンドブック[3] | 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[4] | 投与量：0.25～0.75 mg/kg<br>乳幼児、6 歳までの小児では、0.5～0.75 mg/kg の投与量で 95%以上の患児で 10～15 分以内に鎮静、静穏状態が生じる。<br>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。 |
| 小児麻酔　臨床実践ガイド[5] | 麻酔導入 10～30 分前に 0.25～0.5 mg/kg（1 mg/kg まで増量可、最大 20 mg）を経口投与 |
| 小児外科[6] | 0.25～0.75 mg/kg、最大 10～15 mg |

### 3）本邦におけるミダゾラムシロップ使用状況

上記の通り、本邦ではガイドライン及び成書において小児の麻酔前投薬に対するミダゾラムの経口投与について記載されており、国内の多くの医療機関よりミダゾラムシロップの使用報告がなされている（表 2.5.1.4- 3）。使用報告においては、0.5 mg/kg の投与量が用いられている報告が最も多いものの、0.5 mg/kg 未満及び 0.5 mg/kg 超の投与量による使用報告も複数みられ、小児の麻酔前投薬に対して 0.2～1.0 mg/kg の投与量でミダゾラムシロップ（経口投与製剤）を使用したときの有用性について多数報告されている。臨床現場における使用実績が多く報告されている一方、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使用しているのが現状である。

[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.
[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.
[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] 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.
[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.

**表 2.5.1.4- 3　国内におけるミダゾラムシロップ使用報告**

| 文献 No. | 対象 | 年齢 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|
| 7 | ASA 分類 I～II で 90 分以内の小手術が予定された患者 77 例（ミダゾラムシロップ群 : 42 例、ブロマゼパム群 : 35 例） | 1～7 歳 | ・0.5 mg/kg<br>・手術室入室 30 分前 |
| 8 | 全身麻酔下で手術が行われた入院及び外来の患者 161 例 | 幼児から小学校低学年 | ・0.5 mg/kg（最大 10 mg）を経口投与<br>・手術室入室 20～30 分前 |
| 9 | 仙骨麻酔を併用した全身麻酔下での手術を予定された、学童期前の患者 44 例（ミダゾラム群 : 22 例、プラセボ群 : 22 例） | 1～6 歳 | ・0.2 mg/kg を経口投与<br>・手術室到着 30 分前 |
| 10 | 全身麻酔で 3 時間以内の予定手術を初めて受ける患児 144 例（前投薬あり 74 例、前投薬なし 66 例（除外 4 例）） | 1～7 歳 | ・0.5 mg/kg（最大 10 mg）を経口投与<br>・手術室予定入室時刻の 40 分前 |
| 11 | ASA 分類 I～II で小手術が予定された患者 55 例（ミダゾラムシロップ群 : 28 例、ケタミン群 : 27 例） | 2～6 歳 | ・0.5 mg/kg<br>・手術室への移送の 30 分前 |
| 12 | 全身麻酔を受ける体重 30 kg までの小児 | 0～8 歳 | ・0.3～0.7 mg/kg を経口投与<br>・麻酔導入の 30～90 分前 |
| 13 | 過去にジアゼパムで満足できる鎮静が得られなかった例や、前投薬にもかかわらず泣いて入室を拒む症例等 | 6 ヵ月以上の小児 | ・0.5～1.0 mg/kg を経口投与 |

### 2.5.1.5 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「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 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、これにより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）。これを受け、当社では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。

[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.
[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.
[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.
[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.
[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.
[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.
[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.

### 2.5.1.6 臨床開発計画及び規制当局によるガイダンス・助言

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、[redacted]相談（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）を実施した。

本相談では、[redacted]について相談を行った。本相談において医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から得た主な助言を以下に示す。

＜[redacted]に関する助言＞

- [redacted]に異論はない。
- [redacted]に異論はない。
- [redacted]に異論はない。一方、[redacted]が適切と考える。
- [redacted]旨の相談者の説明を踏まえると、[redacted]ことは、受入れ可能。ただし、[redacted]検討すること。なお、[redacted]詳細に考察できるようにしておくこと。
- [redacted]に異論はないが、[redacted]が望ましい。

＜[redacted]に関する助言＞

- [redacted]旨を説明しているが、[redacted]

[redacted]が望ましいと考える。なお、[redacted]に異論はない。

- [redacted]に異論はない。
- [redacted]に異論はない。
- [redacted]に異論はない。また、[redacted]について異論はない。
- [redacted]について、異論はない。
- [redacted]は受入れ可能と考える。

＜[redacted]に関する助言＞

- [redacted]異論はない。

＜[redacted]に関する助言＞

- [redacted]について、異論はない。

＜[redacted]に関する助言＞

- [redacted]は、受入れ可能。

これらの助言を踏まえ、国内薬物動態試験（MR19A13A-1）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）を計画し、実施した。

臨床データパッケージの概略を表 2.5.1.6- 1 に示した。

**表 2.5.1.6- 1　臨床データパッケージの概略**

| | 試験<br>デザイン | 評価項目 | 対象 | 投与量<br>投与方法 | 被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 国内薬物動態試験<br>MR19A13A-1<br>5.3.3.2-1<br>評価資料 | 非盲検 | 安全性<br>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<br>単回経口投与<br>（最大用量<br>20 mg） | 15 |
| 国内第 II/III 相<br>臨床試験<br>MR19A13A-2<br>5.3.5.1-1<br>評価資料 | 無作為化<br>非盲検<br>並行群間比較 | 有効性<br>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<br>単回経口投与<br>（最大用量<br>20 mg） | 0.25 mg/kg：22<br>0.5 mg/kg：24<br>1.0 mg/kg：26 |
| 海外薬物動態試験<br>NR15323<br>5.3.3.2-2<br>参考資料 | Arm I<br>無作為化<br>観察者盲検<br>並行群間比較<br>Arm II<br>非盲検<br>2 way クロスオーバー<br>Arm III<br>非盲検 | 薬力学<br>安全性<br>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<br>0.25、0.5、1.0 mg/kg<br>単回経口投与<br>（最大用量<br>40 mg）<br>Arm II<br>0.5 mg/kg 単回経口投与及び 0.15 mg/kg 単回静脈内投与<br>Arm III<br>0.15 mg/kg 単回静脈内投与 | Arm I：85<br>Arm II：10<br>Arm III：16 |
| 海外第 II/III 相<br>臨床試験<br>NR15345<br>5.3.5.1-2<br>参考資料 | 無作為化<br>二重盲検<br>並行群間比較 | 有効性<br>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<br>単回経口投与<br>（最大用量 20 mg） | 0.25 mg/kg：132<br>0.5 mg/kg：132<br>1.0 mg/kg：133 |

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する試験は実施していない。薬物濃度分析法の概要は 2.7.1 項に記載した。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

小児における麻酔前投薬に対する本剤の薬物動態は、国内薬物動態試験（MR19A13A-1、5.3.3.2-1）に基づき評価した。

#### 1）試験デザイン概要

MR19A13A-1 試験では、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、本剤 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときのミダゾラム及び主代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態について検討を行った。治験薬投与終了後 20 分、40 分、60 分、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間及び 8 時間に静脈血を採血し、血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度を測定した。

評価は、治験薬規定量の全量が投与された 14 例を対象に行った。なお、薬物動態解析対象集団（PKS）に採用された 14 例のうち、Non-compartment 解析において $t_{1/2}$ の推定に使用した時間の範囲が、$t_{1/2}$ の 1.5 倍より短い被験者（ミダゾラム：3 例、1-ヒドロキシミダゾラム：1 例）に

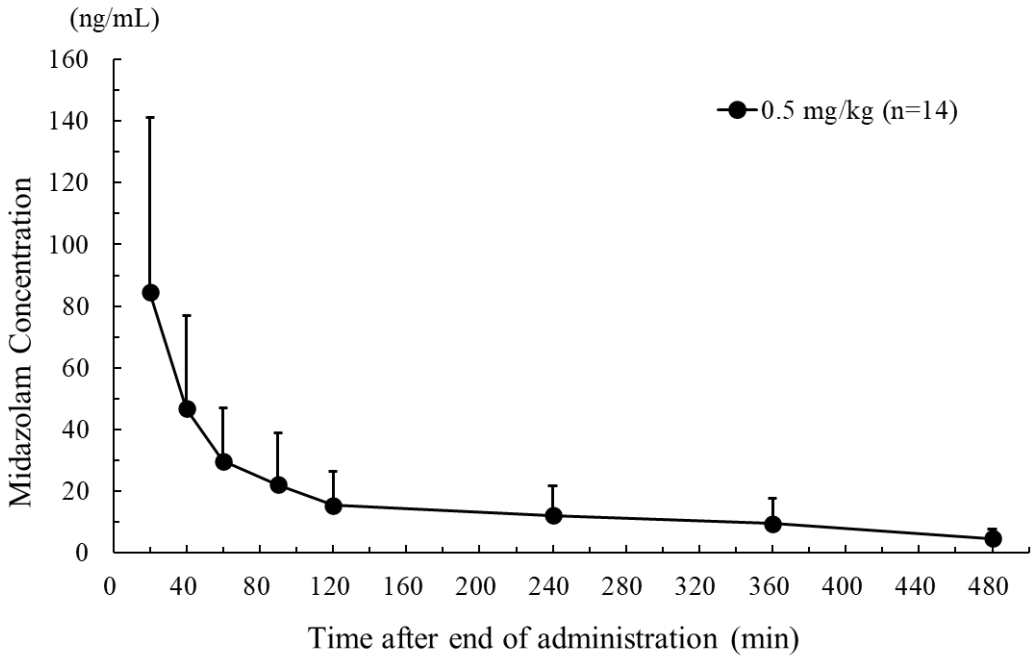
ついては、影響の及ぶパラメータ（$t_{1/2}$、$k_{el}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、$Vd_{ss}$、$CL_{tot}$、$AUC_{0\text{-}inf\ Ratio}$）は集計より除外した。

**2）血漿中薬物濃度**

単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移を図 2.5.3- 1 及び図 2.5.3- 2 に示した。

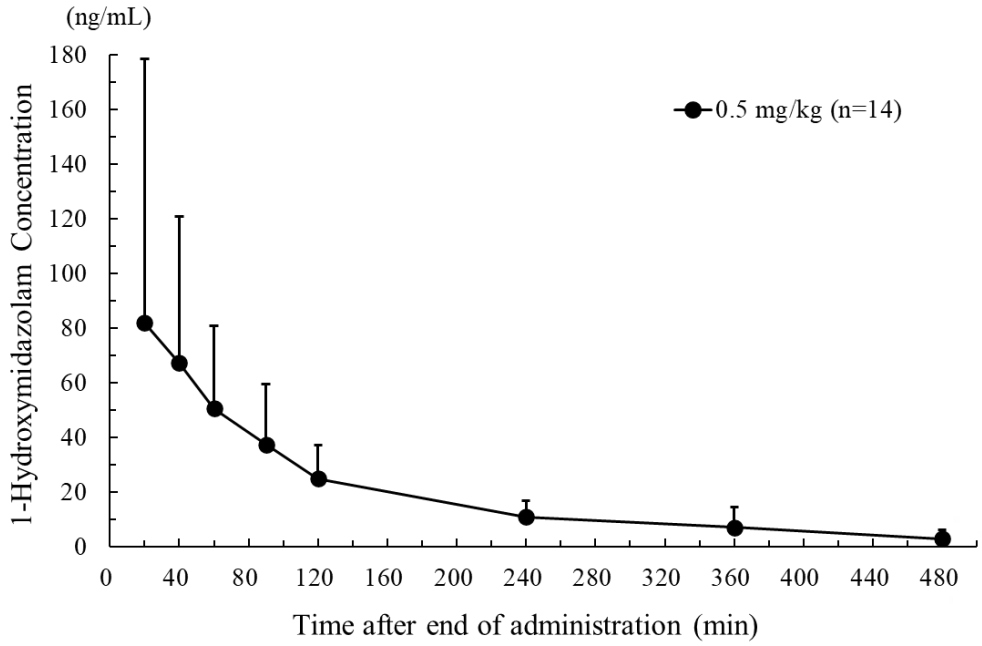
単回経口投与後の平均血漿中ミダゾラム濃度及び平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、いずれも投与後 20 分で最大となり、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。

**図 2.5.3- 1　血漿中ミダゾラム濃度の推移（PKS）（平均値+標準偏差）**




(Source：5.3.3.2-1　Table 14.2.1.1)

**図 2.5.3- 2　血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移（PKS）（平均値+標準偏差）**




(Source：5.3.3.2-1　Table 14.2.1.1)

**3）薬物動態パラメータ**

PKS 全症例での単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.5.3- 1 及び表 2.5.3- 2 に示した。

ミダゾラムの $T_{max}$（中央値（範囲）、以下同様）は 0.3250（0.300～1.50）h、$C_{max}$（平均値±標準偏差、以下同様）は 85.44±56.17 ng/mL、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 133.5±63.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 150.0±70.5 ng· h/mL、$Vd_{ss}$ は 12.863±8.219 L/kg、$CL_{tot}$ は 4.082±1.883 L/h/kg であった。

また、1-ヒドロキシミダゾラムの $T_{max}$ は 0.6415（0.300～3.95）h、$C_{max}$ は 98.47±88.03 ng/mL、$t_{1/2}$ は 1.411±0.683 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 157.9±75.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 172.5±78.5 ng· h/mL であった。

**表 2.5.3- 1　ミタゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）**

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $k_{el}$ ($h^{-1}$) | $AUC_{0-8h}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL) | $MRT_{0-8h}$ (h) | $MRT_{0-inf}$ (h) | Vdss (L/kg) | $CL_{tot}$ (L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 14 | 14 | 11 | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 11 | 11 |
| 平均値 | 85.44 | 0.4084 | 2.131 | 0.3643 | 133.5 | 150.0 | 2.512 | 3.075 | 12.863 | 4.082 |
| (標準偏差) | (56.17) | (0.3148) | (0.835) | (0.1197) | (63.5) | (70.5) | (0.763) | (1.171) | (8.219) | (1.883) |
| CV (%) | 65.74 | 77.0845 | 39.198 | 32.8638 | 47.6 | 47.0 | 30.358 | 38.075 | 63.895 | 46.141 |
| 幾何平均値 | 71.38 | - | 2.007 | 0.3454 | 119.7 | 135.4 | 2.407 | 2.898 | 10.696 | 3.690 |
| 幾何 CV (%) | 68.60 | - | 36.358 | 36.3278 | 52.1 | 50.7 | 31.229 | 36.746 | 70.940 | 50.696 |
| 中央値 | 70.20 | 0.3250 | 2.040 | 0.3400 | 125.0 | 128.0 | 2.430 | 2.830 | 11.500 | 3.920 |
| 最小値, 最大値 | 23.1, 217 | 0.300, 1.50 | 1.21, 4.21 | 0.165, 0.573 | 60.9, 260 | 64.4, 279 | 1.39, 4.06 | 1.55, 5.96 | 4.88, 29.7 | 1.79, 7.76 |

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.1.2)

**表 2.5.3- 2　1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）**

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $k_{el}$ ($h^{-1}$) | $AUC_{0-8h}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL) | $MRT_{0-8h}$ (h) | $MRT_{0-inf}$ (h) | $AUC_{0-inf}$ Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 14 | 14 | 12 | 12 | 14 | 12 | 14 | 12 | 12 |
| 平均値 | 98.47 | 0.8274 | 1.411 | 0.5655 | 157.9 | 172.5 | 2.274 | 2.227 | 1.2786 |
| (標準偏差) | (88.03) | (0.9592) | (0.683) | (0.1791) | (75.5) | (78.5) | (0.981) | (0.916) | (0.8395) |
| CV (%) | 89.40 | 115.9295 | 48.437 | 31.6690 | 47.8 | 45.5 | 43.145 | 41.146 | 65.6591 |
| 幾何平均値 | 70.18 | - | 1.301 | 0.5324 | 141.8 | 155.4 | 2.109 | 2.088 | 1.1037 |
| 幾何 CV (%) | 105.22 | - | 40.682 | 40.6821 | 51.8 | 52.8 | 40.859 | 37.385 | 57.4780 |
| 中央値 | 74.55 | 0.6415 | 1.195 | 0.5790 | 136.5 | 150.5 | 1.990 | 2.025 | 0.9625 |
| 最小値, 最大値 | 19.0, 293 | 0.300, 3.95 | 0.851, 3.17 | 0.218, 0.814 | 58.3, 311 | 58.9, 314 | 1.11, 4.58 | 1.16, 4.49 | 0.503, 3.53 |

(Source: 5.3.3.2-1、Table14.2.1.2)

### 2.5.4 有効性の概括評価

小児の麻酔前投薬における本剤の有効性は、国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2、5.3.5.1-1）に基づき評価した。

#### 1）有効性評価に用いた臨床試験の概略

##### （1）治験デザイン概要

MR19A13A-2 試験は、多施設共同、無作為化、単回投与、非盲検試験として実施した。

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、年齢区分（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）を層別因子とした動的割付法を用いて、3 つの投与群（0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群又は 1.0 mg/kg 群）の比率が 1:1:1 になるように無作為に割り付けた。

本剤の投与量は 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）とし、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。本剤投与終了後 30 分以上経過後、マスク導入を行い、手術を施行した。手術終了後は、各実施医療機関で規定される退室基準を満たした場合、回復室から退室可能とした。

なお、小児患者への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、並びに啼泣している小児患者に麻酔導入を行った場合に気道トラブルの発生、循環動態への影響、及び嘔吐を誘発し誤嚥の原因となる等の問題が想定されることから、対照としてのプラセボ群は設定しなかった。

目標被験者数は計 72 例（1 群あたり 24 例）とした。

##### （2）有効性評価項目

主要有効性評価項目は、「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」とした。スコアの詳細は 2.7.3.1.1 項に記載した。

副次有効性評価項目は、以下の項目とした。

- 治験薬投与終了後 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
- 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
- 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
- 各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- 各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- 鎮静度スコアが 3 以上に到達するまでの時間
- 不安度スコアが 3 以上に到達するまでの時間

##### （3）主要有効性評価項目の解析方法

主要有効性評価項目の解析方法は、3 投与群を併合した全被験者における「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」の割合及び割合の両側 95%CI（Clopper-Pearson の正確信頼区間）を算出した。このとき、両側 95%CI の下限値が有効割合の閾値として設定した 65%に対して上回ることを確認した。また、投与群ごと及び年齢区分ごとの「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」の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。

有効割合の閾値の設定根拠

本剤の有効性に関する期待値について、海外第 II/III 相臨床試験における有効割合が 97%（385/397 例）であったこと、国内ガイドラインにおいて、鎮静・抗不安作用が最適とされる 0.5 mg/kg においても効果が得られる割合は 80～90%とされている[2]ことから、期待有効割合を 80%程度と設定した。また、ミダゾラムの経口麻酔前投薬の効果についてプラセボと比較された公表文献において、プラセボ群の投与後約 30 分時点（手術室到着時）で有効（著効及び有効）であった割合は 45.5%（10/22 例）と報告されていることを参考に[9]、薬剤を投与されなかった場合の有効割合を 50%と仮定した。これより、有効性の閾値は、期待有効割合（80%）と麻酔前投薬が実施されなかった場合の有効割合（50%）の中間点である 65%と設定した。

**2）有効性の結果**

**（1）試験対象集団**

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 73 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：25 例、1.0 mg/kg 群：26 例）が無作為化され、72 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：24 例、1.0 mg/kg 群：26 例）に治験薬が投与された（FAS）。

性別は男性が 42 例（58.3%）、女性 30 例（41.7%）であり、同意取得時の年齢は 0.7～13.9 歳（平均値±標準偏差：4.54±2.93 歳）であった。手術対象疾患で多かったものは先天性、家族性および遺伝性障害が 28 例（38.9%）、胃腸障害が 23 例（31.9%）、眼障害が 7 例（9.7%）であった。手術部位は、腹部が 29 例（40.3%）、眼が 11 例（15.3%）、胸部が 9 例（12.5%）の順で多く、手術の種類別では形成外科手術が 21 例（29.2%）、内視鏡手術が 12 例（16.7%）、レーザー治療及び斜視手術が 6 例（8.3%）の順で多かった。

本剤の想定される市販後患者集団は、全身麻酔による手術を受ける小児患者である。MR19A13A-2 試験では、「マスク導入時における協力度」を副次評価項目として設定したため、マスクからの吸入麻酔による麻酔導入を行う患者に限定した。また、ASA 分類は I～III の患者に限定したが、有効性評価の観点からは MR19A13A-2 試験で対象とした被験者集団と市販後患者集団は大きく異ならないと考えられた。

**（2）主要有効性評価項目**

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及び割合の両側 95%CI は、3 投与群を併合した全被験者で 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）（95%CI：77.2 - 99.9）、100%（24/24 例）（95%CI：

85.8 - 100.0）、96.2%（25/26 例）（95%CI：80.4 - 99.9）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、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）（95%CI：72.7 - 99.9）、100%（36/36 例）（95%CI：90.3 - 100.0）、94.4%（17/18 例）（95%CI：72.7 - 99.9）であり、年齢群間で大きな違いはみられなかった（表 2.5.4- 1）。

**表 2.5.4- 1　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（FAS）（表 2.7.3.2.1-1 再掲）**

| 投与群 | 0.25 mg/kg (N=22) n (%) | 0.5 mg/kg (N=24) n (%) | 1.0 mg/kg (N=26) n (%) | Total (N=72) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 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 | | | | |
| 全年齢 | 21 (95.5) | 24 ( 100) | 25 (96.2) | 70 (97.2) |
| [95% CI]* | [77.2 - 99.9] | [85.8 - 100.0] | [80.4 - 99.9] | [90.3 - 99.7] |
| 6 ヵ月以上 2 歳未満 | 4 / 5 (80.0) | 6 / 6 ( 100) | 7 / 7 ( 100) | 17 / 18 (94.4) |
| [95% CI]* | [28.4 - 99.5] | [54.1 - 100.0] | [59.0 - 100.0] | [72.7 - 99.9] |
| 2 歳以上 6 歳未満 | 11 / 11 ( 100) | 12 / 12 ( 100) | 13 / 13 ( 100) | 36 / 36 ( 100) |
| [95% CI]* | [71.5 - 100.0] | [73.5 - 100.0] | [75.3 - 100.0] | [90.3 - 100.0] |
| 6 歳以上 16 歳未満 | 6 / 6 ( 100) | 6 / 6 ( 100) | 5 / 6 (83.3) | 17 / 18 (94.4) |
| [95% CI] * | [54.1 - 100.0] | [54.1 - 100.0] | [35.9 - 99.6] | [72.7 - 99.9] |

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.1)

### （3）副次有効性評価項目

治験薬投与終了後 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は、全被験者で 97.2%、投与群ごとでは 95.5～100%、年齢群ごとでは 94.4～100%であり、投与量や年齢による大きな違いはみられなかった。

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は、全被験者で 83.3%、投与群ごとでは 76.9～87.5%、年齢群ごとでは、80.6～88.9%であり、投与量や年齢による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群ではやや低い割合（60.0%）となった。

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は、全被験者で 76.4%、投与群ごとでは 73.1～79.2%であり、投与量による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 歳未満で 61.1%、2 歳以上 6 歳未満で 75.0%、6 歳以上 16 歳未満で 94.4%であり、年齢群が高いほど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は高かった。また、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では、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はいなかった。

各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 84.7%、93.1%）、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 95.8%、86.1%）が維持された。投与量及び年齢による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%及び 40.0%）となる傾向がみられた。

各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 75.0%、83.3%）、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 83.3%、79.2%）が維持された。投与量及び年齢による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分、保護者との分離時及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%、60.0%及び 20.0%）となる傾向がみられた。

治験薬投与前の鎮静度スコアが 2 以下であった被験者（n=26）が初めて鎮静度スコア 3 以上に到達した時間は、全被験者では治験薬投与終了後 10 分であった被験者が最も多く（50.0%）、治験薬投与終了後 30 分までに 92.3%の被験者で鎮静度スコアが初めて 3 以上に到達した。いずれの投与群及び年齢群においても、ほとんどの被験者は治験薬投与終了後 0～20 分の早期に鎮静度スコアが初めて 3 以上に到達し、投与量及び年齢による大きな違いはみられなかった。

治験薬投与前の不安度スコアが 2 以下であった被験者（n=34）が初めて不安度スコア 3 以上に到達した時間は、全被験者では治験薬投与終了後 10 分であった被験者が最も多く（38.2%）、治験薬投与終了後 30 分までに 94.1%の被験者で不安度スコアが初めて 3 以上に到達した。いずれの投与群及び年齢群においても、ほとんどの被験者は治験薬投与終了後 0～20 分の早期に不安度スコアが初めて 3 以上に到達し、投与量及び年齢による大きな違いはみられなかった。

**3）異なる部分集団における有効性**

以下の項目に関して、ベースラインのスコアが「2 以下」及び「3 以上」の区分で部分集団解析を実施した。

・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
・治験薬投与終了後 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
・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

ベースラインのスコアが「2 以下」であった被験者及びベースラインのスコアが「3 以上」であった被験者における、FAS 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は 92.3%（24/26 例）及び 100%（46/46 例）、治験薬投与終了後 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は 94.1%（32/34 例）及び 100%（38/38 例）、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は 88.2%（30/34 例）

及び 78.9%（30/38 例）であり、いずれの項目においてもベースラインのスコアにかかわらず同様の結果であった。

**4）観察された効果の大きさの臨床的意義**

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及び割合の両側 95%CI は、3 投与群を併合した全被験者で 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%を上回ったことから、臨床的に有効であると考えられた。

また、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）（95%CI：77.2 - 99.9）、100%（24/24 例）（95%CI：85.8 - 100.0）、96.2%（25/26 例）（95%CI：80.4 - 99.9）であったことから、いずれの投与量も臨床的に有効であると考えられた。

**5）有効性のまとめ**

小児の麻酔前投薬における本剤の有効性は、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、本剤 0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg を単回経口投与した国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2 試験）に基づき評価した。

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）（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 95.5～100%、年齢群ごとでは 94.4～100%であり、投与量及び年齢にかかわらず、高い割合を示した。また、投与前の鎮静度スコアや不安度スコアの有効性への影響はなかった。

副次有効性評価項目においても、主要有効性評価項目と概ね同様の傾向であったが、一部の副次有効性評価項目の年齢群別・投与群別の解析では、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群で他の年齢群・投与群と比較して有効性がやや低い傾向がみられたため、本剤の用量の選択にあたっては、患者の年齢や状態を考慮する必要があると考えられた。

以上より、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とした MR19A13A-2 試験において、本剤 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を麻酔開始前に単回経口投与したときの麻酔前投薬としての有効性が示された。

### 2.5.5 安全性の概括評価

小児の麻酔前投薬における本剤の安全性は、国内薬物動態試験（MR19A13A-1、5.3.3.2-1）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2、5.3.5.1-1）に基づき評価した。投与量は、MR19A13A-1 試験は 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）、MR19A13A-2 試験は 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）とした。本項では、上記 2 試験を統合した結果を示した。

**1）特徴的な有害事象**

本剤の有効成分であるミダゾラムは、既に注射剤がドルミカム®注射液 10 mg として上市されており、ドルミカム®注射液の国内添付文書では重大な副作用として、依存性、無呼吸・呼吸抑制・舌根沈下、アナフィラキシーショック、心停止、心室頻拍・心室性頻脈、悪性症候群が挙げられている。

また、海外薬物動態試験の経口投与時に発現頻度が高かった有害事象は、嘔吐、しゃっくり、低酸素症、悪心であり、海外第 II/III 相臨床試験で発現頻度が高かった有害事象は、嘔吐、悪心であった。

したがって、MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験では、循環器系及び呼吸器系の有害事象を収集するための項目及び測定ポイントを設定した。

**2）安全性データの収集及び集計・解析方法**

MR19A13A-1 試験では、「治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了、回復室退室時の測定もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までに発現した有害事象」、MR19A13A-2 試験では「治験薬投与開始後から回復室退室時の測定もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までに発現した有害事象」を収集した。

循環器系及び呼吸器系の有害事象を収集するため、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、$SpO_2$ 及び呼吸数を規定の時点に測定し、心電図連続モニターは投与開始前から回復室退室時（MR19A13A-1 試験では投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了時又は回復室退室時のいずれか遅い方）まで実施した。また、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）は投与前及び投与後の規定の時点に実施した。

収集した有害事象は、重篤性（非重篤・重篤）、程度（軽度・中等度・高度）、治験薬との因果関係（あり／不明・なし）について評価し、治験薬との因果関係が「あり／不明」と評価された事象を副作用とした。有害事象の読み替え用語集は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 26.0 を用いた。

**3）安全性解析対象集団**

**（1）選択基準・除外基準**

MR19A13A-1 試験、MR19A13A-2 試験のいずれの試験においても、6 ヵ月以上 16 歳未満で ASA 分類（表 2.7.3.6-1）I～III の全身麻酔施行下での予定手術患者を対象とした。MR19A13A-2 試験では有効性評価の観点から麻酔導入方法はマスクによる導入に限定した。また、MR19A13A-1 試験では、最大用量の 20 mg を超えない用量とするため体重は 40 kg 以下とし、薬物動態評価への影響を考慮した除外基準（プロポフォールの使用が予想される者、人工心肺の使用を予定している者、輸血を必要とすることが想定される者、セントジョーンズワートの服用を中止できない者など）を設定した。

### （2）人口統計学的特性

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全被験者を対象とし、MR19A13A-1 試験 15 例、MR19A13A-2 試験 72 例で計 87 例であった。

性別は、男性 52 例（59.8%）、女性 35 例（40.2%）、年齢は 0.7～13.9 歳（平均値±標準偏差：4.57±3.13 歳）であった。手術対象疾患で多かったものは、先天性、家族性および遺伝性障害が 37 例（42.5%）、胃腸障害が 24 例（27.6%）、眼障害が 7 例（8.0%）であった。手術部位は腹部が 32 例（36.8%）、眼が 11 例（12.6%）、胸部及び四肢がそれぞれ 9 例（10.3%）の順で多く、手術の種類別では形成外科手術が 21 例（24.1%）、内視鏡手術が 12 例（13.8%）、レーザー治療及び斜視手術がそれぞれ 6 例（6.9%）の順で多かった。

### （3）全般的な曝露状況

本剤の投与量（平均値±標準偏差）は、0.25 mg/kg 群で 0.250±0.003 mg/kg（n=22）、0.5 mg/kg 群で 0.483±0.080 mg/kg（n=39）、1.0 mg/kg 群で 0.901±0.221 mg/kg（n=26）であった（表 2.7.4.1.2- 3）。

体重に基づく治験薬の予定投与量が最大用量である 20 mg を超過するため、体重に基づく投与量の全量が投与されなかったのは、1.0 mg/kg 群の 6/26 例（23.1%）であった。

## 4）安全性の結果

### （1）安全性の結果概要

安全性の結果概要を表 2.5.5- 1 に示した。

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、そのうち副作用は 0.5 mg/kg 群の 5.1%（2/39 例）に認められた。

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。

**表 2.5.5- 1　有害事象及び副作用の要約（国内試験統合）（表 2.7.4.2.1-3 再掲）**

| 投与群 | 0.25 mg/kg (N=22) | | 0.5 mg/kg (N=39) | | 1.0 mg/kg (N=26) | | Total (N=87) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | Event | n (%) | Event | n (%) | Event | n (%) | Event |
| 有害事象 | 0 | 0 | 8 (20.5) | 11 | 1 ( 3.8) | 1 | 9 (10.3) | 12 |
| 死亡に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高度な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 0 | 0 | 2 ( 5.1) | 2 | 0 | 0 | 2 ( 2.3) | 2 |
| 死亡に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高度な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.1)

**（2）有害事象・副作用**

発現した有害事象は、0.5 mg/kg 群で貧血、高カリウム血症、低血糖、咳嗽、喉頭痙攣、発疹、発熱、血中ブドウ糖増加、酸素飽和度低下、好中球百分率増加及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（2.6%）に 1 件、1.0 mg/kg 群で酸素飽和度低下が 1 例（3.8%）に 1 件認められた。このうち副作用は、0.5 mg/kg 群の高カリウム血症（軽度）及び麻酔からの覚醒遅延（中等度）であった。いずれの副作用も無処置で回復した。

**（3）死亡・重篤な有害事象・その他の重要な有害事象**

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。

**（4）臨床検査及びその他の安全性評価項目**

治験薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常は 0.5 mg/kg 群の 1 例に認められた高カリウム血症であった。バイタルサイン（血圧、脈拍数）、$SpO_2$ 及び呼吸数に関連した有害事象で治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は認められなかった。また、心電図について、治験薬投与後に新たに心電図異常が発現した被験者は認められなかった。

**（5）特別な患者集団及び状況下での安全性における有害事象**

**① 部分集団**

年齢別、性別及び手術部位別の有害事象及び副作用発現割合に特徴的な傾向はみられなかった。

**② 過量投与**

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験では、治験実施計画書で規定された最大用量である 20 mg を超える過量投与はなかった。

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り、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニル注射液が利用可能である[14]。

**③ 離脱症状/反跳現象**

離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

**④ 依存性**

依存性に関する検討は行っていない。

[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）世界における市販後使用経験**

本剤は市販されていない。

**6）安全性成績のまとめ**

小児の麻酔前投薬における本剤の安全性は、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とした国内薬物動態試験（MR19A13A-1 試験）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2 試験）において本剤が投与された 87 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：39 例、1.0 mg/kg 群：26 例）を対象に評価した。

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。

臨床検査に関連する副作用は高カリウム血症が 1 例に認められ、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、$SpO_2$ 及び呼吸数に関連する副作用は認められなかった。また、心電図について、治験薬投与後に新たに心電図異常が発現した被験者は認められなかった。

以上より、小児の麻酔前投薬における本剤 0.25～1.0 mg/kg の単回経口投与の安全性に問題はなかった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児おける麻酔前投薬の目的については 2.5.1.2 項に示した。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

小児おける麻酔前投薬の現行の主な治療法については 2.5.1.3 項及び 2.5.1.4 項に示した。

### 2.5.6.2 ベネフィット

**1）小児における麻酔前投薬に有効である**

本剤 0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg の単回経口投与における有効性を評価した MR19A13A-2 試験では以下の有効性が確認され、小児における麻酔前投薬として有効であると考えられた。6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群において、他の年齢群及び投与群と比較して有効性がやや低い評価項目もみられたが、患者の年齢や状態を考慮して投与量を選択することで、有効性は得られると考えられた。

鎮静効果

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（0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg）ごとでは 95.5～100%、年齢群（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）ごとでは 94.4～100%であり、投与群間、年齢群間で大きな違いはみられなかった。

各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 84.7%、93.1%）、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 95.8%、86.1%）が維持された。

抗不安効果

治験薬投与終了後 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は、全被験者で 97.2%、投与群ごとでは 95.5～100%、年齢群ごとでは 94.4～100%であり、投与量や年齢による大きな違いはみられなかった。

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は、全被験者で 83.3%、投与群ごとでは 76.9～87.5%、年齢群ごとでは、80.6～88.9%であり、投与量や年齢による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群ではやや低い割合（60.0%）となった。

各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 75.0%、83.3%）、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 83.3%、79.2%）が維持された。

協力度

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は、全被験者で 76.4%、投与群ごとでは 73.1～79.2%であり、投与量による大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、61.1～94.4%であり、年齢群が高いほど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は高かった。

**2）効果の発現と消失が速やかである**

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[13] 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）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。

小児で全身麻酔による手術を受ける患者の中には、成長に伴い複数回の手術が必要となる場合があることから[15]、本剤が飲みやすい製剤であることは、次回以降の手術時においても円滑な麻酔導入及び手術実施につながることが期待される。

**4）院内製剤の問題点が解決できる**

院内製剤の調製及び使用にあたっては一般社団法人日本病院薬剤師会より「院内製剤の調製及び使用に関する指針[16]」が作成されており、この指針に基づいた対応が求められている。ミダゾラム注射剤から経口剤を調製する場合、クラス II（承認された投与経路の変更）に分類され、院内手続きとして倫理性（科学的妥当性を含む）を審査する委員会での承認が必要であり、患者への説明方法と同意書の要・不要については審査委員会の指示に従うこととされている。さらに指針では、院内製剤を行う際に備えるべき書類、院内製剤の品質確認を随時行うこと、院内製剤調製時及び品質確認のための設備等について、使用記録を作成すること、使用結果報告（使用成績報告書の作成、未承認新規医薬品等評価委員会等への報告）を行うことなどが規定されており、院内製剤の使用は当該医療機関内に限られている。また、費用面については、クラス II に属する製剤については患者に費用請求を行わないのが原則とされている。

上記の指針は、安全で安心かつ適正な院内製剤の調製及び使用を確保することを目的に作成されたものではあるものの、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、多くの課題を抱えている[17]のが現状である。

院内製剤として使用されていた薬剤が承認を得る際に有効性及び安全性が評価されることはもとより、製薬企業が製造・販売することにより、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（以下、薬機法）に基づく GMP、GVP、GPSP を遵守した製造、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。薬機法上の承認を得ると、全国の医療機関で使用可能となることから、より多くの患者が利用可能となる。加えて、院内製剤では通常各医療機関の倫理審査委員会による承認を得るものの、万が一重篤な健康被害が発生した際の補償については曖昧にせざるを得ない状況である[18]が、薬機法上の承認を受けることで製薬企業による安全対策が講じられ、副作用被害救済制度の適応も可能となるため、患

[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)

[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．

[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.

[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.

者は健康被害に対する補償を受けることができる。また、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られた。

#### 2.5.6.3 リスク

国内薬物動態試験（MR19A13A-1 試験）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-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。

臨床検査に関連する副作用として軽度の高カリウム血症が 1 例に認められたが無処置で回復し、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、$SpO_2$ 及び呼吸数に関連する副作用は認められなかった。また、心電図について、治験薬投与後に新たに心電図異常が発現した被験者は認められなかった。

以上より、小児の麻酔前投薬における本剤 0.25～1.0 mg/kg の単回経口投与の安全性に問題は認められず、忍容性は良好であることが確認された。

一方、ドルミカム®注射液の添付文書では、警告として「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」、重要な基本的注意として「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」、「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」との注意喚起がなされており、本剤においても注射剤と投与経路は異なるものの、同様の患者管理を行う必要がある。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

小児における麻酔前投薬には、投与時に侵襲を伴わない経口投与が可能で、効果発現が速やかで持続時間の短い鎮静薬が有用である。現在、本邦においては、上記の特徴を有する小児の麻酔前投薬として使用可能な薬剤は上市されておらず、本剤が上市されることにより院内製剤の問題点が解決されることから、臨床の場において本剤が使用可能となることの意義は大きいと考えられた。

治験における安全性評価結果から、本剤の安全性に問題はなく忍容性は良好であった。患者管理に関する注意喚起を添付文書（案）で行い、ドルミカム®注射液使用時と同様の患者管理を行うことで、呼吸器系及び循環器系の副作用の早期発見及び早期対応につながることから、リスクは管理可能と考えられた。

以上より、小児における本剤 0.25～1.0 mg/kg の単回経口投与による麻酔前投薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、小児における麻酔前投薬として有効かつ安全で、経口投与が可能な薬剤として、新たな選択肢になると考えられた。

### 2.5.6.5 補遺

該当なし。

## 2.5.7 参考文献


1) Watanabe H, et al. Time-dependence in Diazepam kinetics after repeated doses in man. 臨床薬理 1990; 21(3): 579-84. ［資料 5.4-1］
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.［資料 5.4-2］
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.［資料 5.4-3］
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.［資料 5.4-4］
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.［資料 5.4-5］
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.［資料 5.4-6］
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ーブロマゼパム坐剤との比較検討ー. 麻酔 1995; 44(12):1707-11.［資料 5.4-7］
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.［資料 5.4-8］
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.［資料 5.4-9］
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.［資料 5.4-10］
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.［資料 5.4-11］
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.［資料 5.4-12］
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.［資料 5.4-13］
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）［資料 5.4-14］
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) ［資料 5.4-15］
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.［資料 5.4-16］

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.［資料 5.4-17］

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.［資料 5.4-18］