

midazolam（JAN）

ミダゾラム

ベンゾジアゼピン系催眠鎮静導入剤・抗痙攣剤

112, 113

【基本電子添文】ミダフレッサ静注2021年9月改訂, プコラム口腔用液2025年10月改訂, ドルミカム注射液2025年11月改訂, ドルミカムシロップ2025年9月作成

【製品】規制等：[向精3][習慣][処方]《ドルミカム注1988.03.29承認》  
ドルミカム *Dormicum* シロップ2mg/mL 注射液10mg（丸石）  
ブコラム *Buccolam* 口腔用液2.5・5・7.5・10mg（クリニジェン）  
ミダゾラム 注10mg（サンド）  
ミダゾラム 注射液10mg（日医工岐阜―武田薬品, 日医工）  
ミダフレッサ *Midafresa* 静注0.1%（アルフレッサファーマ）

【組成】〔シロップ〕：1mL中2mg  
〔注射液：ドルミカム, サンド・日医工岐阜製造販売品〕：1アンプル（2mL）中10mg。（ドルミカム）pH：2.8～3.8 浸透圧比：約1  
〔注射液：ミダフレッサ〕：1バイアル（10mL）中10mg。pH：3.5～4.5 浸透圧比：約1  
〔口腔用液〕：1シリンジ（0.5mL, 1.0mL, 1.5mL, 2.0mL）, 1.0mL中5mg。pH：2.9～3.7

【効能・効果】〔シロップ〕：麻酔前投薬。**効能関連注意**：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  
〔注射液：ドルミカム, サンド・日医工岐阜製造販売品〕：①麻酔前投薬 ②全身麻酔の導入及び維持 ③集中治療における人工呼吸中の鎮静 ④歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静。**効能関連注意** 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静：目標とする鎮静レベルは、呼びかけに回答できる程度とする  
〔注射液：ミダフレッサ〕：てんかん重積状態  
〔口腔用液〕：てんかん重積状態。**効能関連注意** ①18歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立していない（臨床成績①参照） ②非痙攣性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が投与する場合は、重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、投与可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与する

【用法・用量】ミダゾラムとして  
〔シロップ〕：小児には1回0.25～1.0mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に経口投与。**用法関連注意** 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（臨床成績参照） 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 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。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。作用が強く現れやすい（特定背景関連注意①㉔～㉔③, 相互作用②, 薬物動態⑥㉔㉔参照） 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（臨床成績参照）  
〔注射液：ドルミカム, サンド・日医工岐阜製造販売品〕：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 ①麻酔前投薬 ㉔成人には0.08～0.1mg/kgを手術前30分～1時間に筋注 ㉔修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には0.08～0.15mg/kgを手術前30分～1時間に筋注 ②全身麻酔の導入及び維持：0.15～0.3mg/kgを静注し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与。静注する場合には、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 ③集中治療における人工呼吸中の鎮静 ㉔導入 ㉔成人には、初回投与は0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静注。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。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。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.3mg/kgまで ㉔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0.05～0.2mg/kgを少なくとも2～3分以上かけて静注。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 ㉔維持 ㉔成人には0.03～0.06mg/kg/hより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減（0.03～0.18mg/kg/hの範囲が推奨される） ㉔修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、0.06～0.12mg/kg/hより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減（投与速度の増減は25%の範囲内とする） ㉔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0.03mg/kg/h、修正在胎32週以上では0.06mg/kg/hより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減 ④歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静：初回投与として1～2mgをできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静注し、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。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。**用法関連注意** ①効能共通 ㉔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。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。作用が強く現れやすい（重要な基本的注意①, 特定背景関連注意①㉔㉔㉔㉔㉔㉔, 相互作用②参照） ㉔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（警告①㉔㉔参照） ㉔投与は常にゆっくりと用量調節しながら行う。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい ②集中治療における人工呼吸中の鎮静 ㉔導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意する。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の単回静注により、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（警告①㉔㉔参照） ㉔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0.6mg/kgまでを目安とする ③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 ④全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静注から開始してもよい ⑤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。効果が減弱するとの報告がある ③歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 ④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。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 ⑤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

〔注射液：ミダフレッサ〕：①静注：修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、0.15mg/kgを静注し、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kgを超えない。投与速度は1mg/分を目安とする ②持続静注：修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、0.1mg/kg/時より持続静注を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は0.4mg/kg/時まで。用法関連注意 ①本剤の静注及び持続静注については、診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択する ②ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量（初回量、追加量）及び投与速度を決定する（特定背景関連注意①a～⑧②～⑤⑥a～⑦⑦，相互作用②参照） ③投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態が現れることがあるので、持続静注を終了する場合には0.05～0.1mg/kg/時を目安として緩徐に減量する

〔口腔用液〕：修正在胎52週（在胎週数＋出生後週数）以上1歳未満の患者には1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には1回10mgを頬粘膜投与。用法関連注意 ①シリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与する。体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与する ②保護者又はそれに代わる適切な者が投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導する

（重要な基本的注意④④参照） ③本剤は頬粘膜より吸収されるため、投与時に可能な限り本剤を飲み込まないように注意する

【警告】〔シロップ〕：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。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（重要な基本的注意①②，特定背景関連注意①⑥⑥，重大な副作用参照）

〔注射液〕：①⑥〔ドルミカム〕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。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（用法関連注意①⑥②②a，重要な基本的注意①⑥②②c③③a⑥，重大な副作用

用⑥参照） ⑥〔ミダフレッサ〕呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いる。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（重要な基本的注意①②，重大な副作用⑥参照） ②低出生体重児及び新生児に対して急速静注をしてはならない。急速静注後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている（〔ドルミカム〕特定背景関連注意⑥⑥⑦，〔ミダフレッサ〕特定背景関連注意⑥⑥参照）

〔口腔用液〕：本剤を交付する際には、交付前に保護者又はそれに代わる適切な者が自己投与できるよう、投与が必要な症状の判断方法、保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を保護者又はそれに代わる適切な者が理解したことを確認した上で交付する（重要な基本的注意④参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある〕 ③重症筋無力症のある患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある〕 ④⑥〔シロップ、ドルミカム（注射液）〕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）、コピ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（相互作用①参照） ⑤〔ミダフレッサ〕HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する製剤）、エファビレンツ及びコピシスタットを含有する製剤を投与中の患者（相互作用①参照） ⑥〔口腔用液〕HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤）、エファビレンツ及びコピシスタットを含有する製剤を投与中の患者（相互作用①参照） ⑦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〕

〔シロップ〕：【重要な基本的注意】 ①無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現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（警告、特定背景関連注意①⑥a～⑥⑥⑧，重大な副作用参照） ②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。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（警告、過量投与②参照） 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。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 ④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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 a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。本剤により、呼吸状態が悪化するおそれがある

（警告、重要な基本的注意①、重大な副作用参照） ⑥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、投与の可否を慎重に判断する（警告、重要な基本的注意①、重大な副作用参照） ⑦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。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（用法関連注意③、重要な基本的注意①、薬物動態⑥③参照） ⑧脳に器質的障害のある患者：作用が強く現れるおそれがある（用法関連注意③参照） ⑨衰弱患者：作用が強く又は長く現れるおそれがある（用法関連注意③参照） ⑩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。脱水等により体液が不足している患者では、投与により血圧低下を来しやすい（重要な基本的注意①参照） ⑪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（重要な基本的注意①参照） ⑫アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 ⑬腎機能障害患者：代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長く現れるおそれがある ⑭肝機能障害患者：代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長く現れるおそれがある（用法関連注意③、薬物動態⑥③参照） ⑮妊婦：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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある（薬物動態⑥③参照） ⑯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 ⑰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、呼吸抑制が現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 ⑱分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状が現れることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている ⑲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（薬物動態③④参照） ⑳小児等 ㉑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 ㉒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

【相互作用】 主としてCYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

①併用禁忌

| 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<br>・リトナビルを含有する薬剤（ノービア、カレトラ）<br>・ホスアンブレナビル（レクシヴァ）<br>・ダルナビルを含有する薬剤（ブリジスタ、プレ | 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 |

|                                                                                                                 |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| ジコビックス、シムツーザ）<br>コピシスタットを含有する薬剤（ゲンボイヤ、ブレジコビックス、シムツーザ）<br>ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドバック）<br>ロナファルニブ（ゾキンヴィ）<br>（禁忌④参照） |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

②併用注意

| 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<br>・フェノチアジン誘導体<br>・バルビツール酸誘導体<br>・麻薬性鎮痛剤等<br>（用法関連注意④参照）<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>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<br>・カルバマゼピン<br>・クロバザム<br>・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<br>・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）<br>・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）<br>・シメチジン<br>・エリスロマイシン<br>・クラリスロマイシン<br>・ホスネツピタント塩化物塩酸塩<br>・カロテグラストメチル<br>・ピミテスビブ<br>・エンシトレルビル フマル酸<br>・ベルモスジルメシル酸塩<br>・カビバセルチブ<br>・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<br>・ビノレルビン酒石酸塩<br>・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<br>（用法関連注意④参照）                                                                                                                                                                                                                   | 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 |
| CYP3Aを誘導する薬剤<br>・リファンピシン<br>・カルバマゼピン<br>・エンザルタミド<br>・ダブラフェニブ<br>・ミトタン<br>・アメナメビル<br>・ロルラチニブ<br>・イブタコパン塩酸塩水                                                                                                                               | 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                                              |

|                                                                                         |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 和物<br>・フェニトイン<br>・フェノバルビタール<br>・セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)<br>含有食品等 |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用 呼吸抑制**（頻度不明）：無呼吸、呼吸困難、呼吸停止、舌根沈下等が現れるおそれがある（警告、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a⑥参照）

②その他の副作用

|       | 0.1～5%未満 | 頻度不明※                                           |
|-------|----------|-------------------------------------------------|
| 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、痒痒感                                   |
| 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                     |

※：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

【過量投与】 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 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。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現れるおそれがある（重要な基本的注意②参照） 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意：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 ②薬剤投与時の注意：経口投与のみに使用し、注射しない 【その他の注意】 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 【保存等】 室温保存。有効期間：2年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【注射液：ドルミカム】：【重要な基本的注意】 ①効能共通：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（用法関連注意①a参照） ②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。無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れることがある（警告①a、重大な副作用⑥参照） ③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。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（警告①a、過量投与②参照） ④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。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 ⑤集中治療における人工呼吸中の鎮静 ⑥投与中は、気管内挿管による気道確保を行う ⑦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 ⑧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（警告①a参照） ⑨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。他の鎮静剤が有用なことがある ⑩歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 ⑪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。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（警告①a参照） ⑫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（警告①a参照） ⑬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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ③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（重大な副作用⑥d参照） ④衰弱患者：作用が強く又は長く現れるおそれがある（用法関連注意①a参照） ⑤脳に器質的障害のある患者：作用が強く現れるおそれがある ⑥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。本剤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（用法関連注意①a、薬物動態⑤a参照） ⑦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。脱水等により体液が不足している患者では、本剤により血圧低下を来しやすい ⑧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アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 ⑩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（重大な副作用⑥参照） ⑪歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 ⑫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 ⑬腎機能障害患者：代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長く現れるおそれがある ⑭肝機能障害患者：代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長く現れるおそれがある（薬物動態⑤c参照） ⑮妊婦：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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある ⑯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 ⑰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、呼吸抑制が現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現れることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている ⑤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 ⑥小児等 ①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：小児等に対する使用経験は限られている ⑥歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦効能共通 ⑦低出生体重児及び新生児に対して急速静注をしてはならない。急速静注後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている（警告②参照） ①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置いて、処置中の患者を観察することが望ましい ②幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている（薬物動態⑤④参照） ③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（薬物動態⑤④参照） ④6ヵ月未満の小児では、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。6ヵ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすい ⑤小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある ⑦高齢者 ③作用が強く又は長く現れやすい（用法関連注意①④、薬物動態⑤③参照） ④少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じる。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（用法関連注意①④参照）

【相互作用】 主としてCYP3Aで代謝される（薬物動態③参照）

①併用禁忌

| 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<br>・リトナビルを含有する薬剤（ノービア、カレトラ）<br>・ホスアンブレナビル（レクシヴァ）<br>・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）<br>コビ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）<br>ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドバック）<br>ロナファルニブ（ゾキンヴィ）<br>（禁忌①参照） | 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 |

②併用注意

| 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<br>・フェノチアジン誘導体<br>・バルビットール酸誘導体<br>・麻薬性鎮痛剤等<br>（用法関連注意①④参照）<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>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<br>・カルバマゼピン<br>・クロバザム<br>・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<br>・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）<br>・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）<br>・シメチジン<br>・エリスロマイシン<br>・クラリスロマイシン<br>・ホスネツピタント塩化物塩酸塩<br>・カロテグラストメチル<br>・ピミテスビブ<br>・エンシトレルビル フマル酸<br>・ベルモスジルメシル酸塩<br>・カビバセルチブ<br>・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<br>・ビノレリン酒石酸塩<br>・パクリタキセル等                                                                                                                                                                                                        | 骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある                                 | 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<br>（用法関連注意①④参照）                                                                                                                                                                                                                  | 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 |
| CYP3Aを誘導する薬剤<br>・リファンピシン<br>・カルバマゼピン<br>・エンザルタミド<br>・ダブラフェニブ<br>・ミトタン<br>・アメナメビル<br>・ロルラチニブ<br>・イブタコバン塩酸塩水和物<br>・フェニトイン<br>・フェノバルビタール<br>・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）<br>含有食品<br>・ベルズチファン等                                  | 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                                              |

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行

**①重大な副作用** 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現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う 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）：（警告**①**①、重要な基本的注意**①**①、特定背景関連注意**①**①⑦⑦参照） ③**アナフィラキシーショック**（頻度不明） ④**心停止**（頻度不明）：（特定背景関連注意**①**①⑦参照） 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、心室性頻脈が現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 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、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。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

## 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、 $\gamma$ -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          | 掻痒感       |
| その他   | 体動、発汗                                 | 顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇   | CK上昇      |

【過量投与】**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 **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。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現れるおそれがある。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（重要な基本的注意**①**⑥参照） 【適用上の注意】**①**薬剤調製時の注意 ④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 ⑥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。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 **②**薬剤投与時の注意 ④動注した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるため動脈内には絶対に注射しない ⑥急速に静注した場合、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 ③静注した場合、ときに血管痛、静脈炎が現れることがある ④筋注にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、次の点に注意する：注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結が現れることがある 【その他の注意】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 【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔注射液：ミダフレッサ〕：【重要な基本的注意】**①**無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れることがあるので、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（警告**①**⑥、重大な副作用④参照） **②**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（警告**①**⑥参照） **③**眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないように注意する 【特定背景関連注意】**①**合併症・既往歴等のある患者 ④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（用法関連注意**②**参照） ⑤衰弱患者：患者の状態を観察しながら少量から開始するなど、慎重に投与する。作用が強く又は長く現れるおそれがある（用法関連注意**②**参照） ③脳に器質的障害のある患者：作用が強く現れるおそれがある（用法関連注意**②**参照） ④重症心不全等の心疾患のある患者：患者の状態を観察しながら少量から開始するなど、慎重に投与する。作用が強く現れるおそれがある。また、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用する。本剤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（用法関連注意**②**、重大な副作用③、薬物動態**⑤**④参照） 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。脱水等により体液が不足している患者では、本剤により血圧低下を来しやすい（用法関連注意**②**参照） ⑥アルコール又は薬物乱用の既往のある患者（用法関連注意**②**参照） 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（用法関連注意**②**参照） **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現れるおそれがある（用法関連注意**②**、薬物動態**④**⑤⑥参照） **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現れるおそれがある（用法関連注意**②**、薬物動態**③**⑤⑥参照） **④**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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある（用法関連注意**②**、薬物動態**②**⑥参照） ④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 ⑥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、呼吸抑制が現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現れることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている **⑤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（用法関連注意**②**，薬物動態**②**③参照） **⑥小児等** **④**低出生体重児及び新生児に対して急速静注をしてはならない。急速静注後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている（警告**②**，用法関連注意**②**参照） **⑥**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（用法関連注意**②**，薬物動態**①**⑥参照） **④**低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である（用法関連注意**②**，薬物動態**①**⑥参照） **④**6ヵ月未満の小児では、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察する。特に気道閉塞や低換気を発現しやすい **④**小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行等の逆説反応が起こりやすいとの報告がある **⑦高齢者**：患者の状態を観察しながら少量から開始するなど、慎重に投与する。作用が強く又は長く現れやすい（用法関連注意**②**，薬物動態**⑤**④参照）

【相互作用】 主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（薬物動態**③**参照）

**①併用禁忌**

| 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<br>・リトナビルを含有する製剤（ノービア、カレトラ）<br>・ネルフィナビル（ビラセプト）<br>・アタザナビル（レイアタツ）<br>・ホスアンブレナビル（レクシヴァ）<br>・ダルナビルを含有する製剤（ブリジスタ、ブリジスタナイーブ、プレジコビックス）<br>エファビレンツ（ストックリン）<br>コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>（禁忌 <b>①</b> 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 |

**②併用注意**

| 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<br>・フェノチアジン誘導体<br>・バルビツール酸誘導体<br>・麻薬性鎮痛剤等<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>アルコール（飲酒）<br>（用法関連注意 <b>②</b> 参照） | 鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある | これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある |
| 主にCYP3A4で代謝される薬剤<br>・カルバマゼピン<br>・クロバザム<br>・トピラマート等                                                     | 本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある                             | これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている    |

|                                                                                                                                                    |                                                  |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| CYP3A4を阻害する薬剤<br>・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）<br>・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）<br>・シメチジン<br>・エリスロマイシン<br>・クラリスロマイシン<br>・キヌプリスチン・ダルホプリスチン等 | 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある                             | これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある                       |
| 抗悪性腫瘍剤<br>・ビノレルビン酒石酸塩<br>・パクリタキセル等                                                                                                                 | 骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある                            | 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<br>・リファンピシン<br>・カルバマゼピン<br>・フェニトイン<br>・フェノバルビタール<br>・エンザルタミド<br>・ダブラフェニブ<br>・ミトタン<br>・アメナメビル<br>・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                                                 |

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用** **④呼吸抑制**（5%以上）、**無呼吸、舌根沈下**（いずれも頻度不明）：（警告**①**⑥，重要な基本的注意**①**参照） **④心停止**（頻度不明） **④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、心室性頻脈が現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（特定背景関連注意**①**④参照） **④ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明） **④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、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。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 **④依存性**（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与する。連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う

**②その他の副作用**

|  |      |        |      |
|--|------|--------|------|
|  | 5%以上 | 1～5%未満 | 頻度不明 |
|--|------|--------|------|

|       |      |          |                                                    |
|-------|------|----------|----------------------------------------------------|
| 呼吸器   |      |          | しゃっくり、咳、喀痰                                         |
| 循環器   | 血圧低下 |          | 不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動                           |
| 精神神経系 |      |          | 覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠         |
| 消化器   |      | 便秘       | 悪心、嘔吐、嘔気                                           |
| 肝臓    |      | AST上昇    | ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇 |
| 過敏症   |      | 発疹       | 紅斑、蕁麻疹、痒痒感                                         |
| その他   |      | 発熱、CRP上昇 | 体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇                        |

【過量投与】①症状：過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である ②処置：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 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：原則希釈せずに使用する。なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避ける ②薬剤投与時の注意 ①動注した場合、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 ②急速に静注した場合、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 ③静注した場合、ときに血管痛、静脈炎が現れることがある ④血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等が現れることがあるので、注入時には十分注意する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【口腔用液】：【重要な基本的注意】①無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておくとともに、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（重大な副作用参照）②3～6カ月の乳幼児に投与する場合は、患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監督下においてのみ行う（特定背景関連注意⑥⑥、重大な副作用参照）③追加投与（シリンジ2本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、呼吸及び循環動態の継続的な観察ができる施設においてのみ用いる ④保護者又はそ

れに代わる適切な者が投与する場合は、その適用開始にあたり、医師は保護者又はそれに代わる適切な者に対して、次の点について指導する。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、次の投与方法及び使用方法並びに副作用及びその対処方法等について理解し、事前に医師と十分に連携し、救急搬送の必要性を保護者又はそれに代わる適切な者が判断できることを確認した上で本剤を交付する（警告参照）④本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から使用方法について理解しておく ⑤医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、投与前に本剤の必要性について確認する ⑥原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10分以内に発作が停止しない場合や薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送する。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示する ⑦投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しない（用法関連注意②参照）⑧呼吸抑制及び徐脈等が現れるおそれがあるため、患者の呼吸数及び脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないか等、患者の状態を注意深く観察するとともに、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備える（重大な副作用参照）⑨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、危険を伴う機械の操作等に従事させないように注意する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①呼吸不全を有する患者：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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、投与する。本剤により呼吸の更なる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある（重大な副作用参照）②呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者：必要時に救急蘇生のための医療機器等の使用が可能な状況下でのみ投与する。本剤により呼吸状態が悪化するおそれがある（重大な副作用参照）③心不全を有する患者：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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、投与する。本剤により呼吸の更なる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある（薬物動態⑥⑥参照）④心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）：本剤のクリアランスが低下し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある（薬物動態⑥⑥参照）⑤衰弱患者：低用量の投与を考慮する。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある ⑥アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者 ⑦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。脱水等により体液が不足している患者では、血圧低下を来すおそれがある ⑧脳に器質的障害のある患者：作用が強く現れるおそれがある ⑨腎機能障害患者 慢性腎不全を有する患者：本剤の排泄が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある ⑩肝機能障害患者 ①重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）：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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、投与する。本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延して呼吸の抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある（薬物動態⑥⑥参照）②中等度又は軽度の肝機能障害患者：本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するお

それがある ④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（重大な副作用参照） ⑤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 ⑥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、呼吸抑制が現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 ⑦分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状が現れることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている ⑧授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある ⑨小児等 ⑩a0～3ヵ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない ⑪3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制が現れるおそれがある（重要な基本的注意②、重大な副作用参照） ⑫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

【相互作用】主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

①併用禁忌

| 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<br>・リトナビルを含有する製剤（ノビーア、カレトラ）<br>・ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト）<br>・アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）<br>・ホスアンブレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ）<br>・ダルナビルを含有する製剤（ブリジスタ、ブリジスタナイーブ、プレジコビックス、シムツーザ）<br>エファビレンツ（ストックリン）<br>コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ）<br>（禁忌④参照） | 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある | これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する |

②併用注意

| 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<br>・フェノチアジン誘導体<br>・バルビツール酸誘導体<br>・ベンゾジアゼピン系薬剤<br>・麻薬性鎮痛剤<br>・麻酔剤等 | 鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある | これらの薬剤の中枢神経抑制作用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強される可能性がある |

|                                                                                                                                                            |                           |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| モノアミン酸化酵素阻害剤<br>アルコール（飲酒）                                                                                                                                  |                           |                                                          |
| 主にCYP3A4で代謝される薬剤<br>・カルバマゼピン<br>・クロバザム<br>・トピラマート等                                                                                                         | 本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある | これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている |
| CYP3A4を阻害する薬剤<br>・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）<br>・マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）<br>・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）<br>・シメチジン<br>・アトルバスタチンカルシウム水和物等 | 鎮静や呼吸抑制が現れるおそれがある         | これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する                    |
| 抗悪性腫瘍剤<br>・ビノレルビン酒石酸塩<br>・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       |
| グレープフルーツジュース                                                                                                                                               | 鎮静や呼吸抑制が現れるおそれがある         | グレープフルーツジュースのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する              |
| CYP3A4を誘導する薬剤<br>・カルバマゼピン<br>・フェノバルビタール<br>・フェニトイン<br>・リファンピシン等                                                                                            | 本剤の作用が減弱するおそれがある          | これらの薬剤のCYP3A4の誘導作用により、本剤の血中濃度が減少する                       |
| ドパミン作動薬<br>・レボドパ等                                                                                                                                          | ドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがある   | 本剤がドパミン作動性神経系に影響を及ぼす可能性がある                               |
| キサンチン製剤<br>・テオフィリン等                                                                                                                                        | 本剤の作用が減弱するおそれがある          | キサンチンにより本剤の作用が阻害される可能性がある                                |

【副作用】次の副作用が現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適切な処置を行う

①重大な副作用 呼吸抑制（4.0％）：無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等が現れるおそれがある（重要な基本的注意①②④⑤）、特定背景関連注意①a⑥④⑥b、過量投与①参照）

②その他の副作用

|            | 1～10％ | 頻度不明           |
|------------|-------|----------------|
| 神経系障害      | 鎮静、傾眠 | 意識レベルの低下       |
| 胃腸障害       | 悪心、嘔吐 |                |
| 皮膚及び皮下組織障害 |       | 痒疹、発疹、尋麻疹、血管浮腫 |

【過量投与】①症状：本剤の過量投与により、傾眠、錯乱状態、嗜眠、運動失調、筋緊張低下、低血圧又は呼吸抑制が現れるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある（重大な副作用参照） ②処置：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）を投与することも考慮する 【適用上の注意】 ①薬剤投与時の注意 a本剤は1回投与分の規定量を充填した類粘膜投与用のプレフィルドシリンジであり、その他の投与経路には用いない b注射剤ではないため、針、静注用チューブ又はその他の非経口投与用器具をシリンジに装着しない c偶発的な吸

引を避けるため、咽頭気管へ挿入しない ④誤飲・誤嚥を避けるため、投与前にシリنجキャップを外し、確実に2つのキャップ（赤色キャップとその内側の白色キャップ）が外れていることを確認する ⑤使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄する ②薬剤交付時の注意：シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管するよう指導する（取扱い上の注意参照）

【その他の注意】（保険給付上の注意）：本剤は向精神薬であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回14日分を限度とした投薬しか認められない 【取扱い上の注意】シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管する。プラスチックチューブのふた側を下向き又は水平方向に保管した場合、シリンジの構成部品に有効成分が吸収され、含量が低下するおそれがある（適用上の注意②参照） 【保存等】室温保存。有効期間：〔2.5mg〕18ヵ月、〔5・7.5・10mg〕24ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

〔シロップ〕：【薬物動態】〔#：本剤の承認用量は、小児には1回0.25～1.0mg/kg（最大用量20mg）を麻酔開始前に経口投与〕 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時の年齢区分ごとの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

|                                   | 生後6ヵ月以上<br>2歳未満          | 2歳以上<br>12歳未満            | 12歳以上<br>16歳未満        |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | 84.94 ± 59.14 (5例)       | 90.27 ± 66.29 (7例)       | 69.80 ± 2.40 (2例)     |
| T <sub>max</sub> (h)              | 0.32 (0.30-0.37)<br>(5例) | 0.32 (0.30-0.33)<br>(7例) | 0.92 (0.33-1.50) (2例) |
| T <sub>1/2</sub> (h)              | 2.56 ± 1.14 (4例)         | 1.62 ± 0.36 (5例)         | 2.57 ± 0.38 (2例)      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng・h/mL) | 122.6 ± 54.4 (4例)        | 166.9 ± 79.5 (5例)        | 162.5 ± 104.0 (2例)    |
| CL (L/h/kg)                       | 4.54 ± 1.42 (4例)         | 3.80 ± 2.34 (5例)         | 3.87 ± 2.48 (2例)      |

T<sub>max</sub> は中央値（最小-最大）

②吸収：小児患者6例にシロップ0.5mg/kgを単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは36 ± 24%（外国人データ） ③分布 ④血漿蛋白結合率（外国人データ）：約96% ⑤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時の分布容積は12.9L/kg ⑥胎児への移行性（外国人データ）：帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静注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（特定背景関連注意④参照） ⑦乳汁移行性：静注後の授乳婦の乳汁中に検出（特定背景関連注意⑤参照） ⑧代謝（外国人データ）：ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験で、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が関与することを確認（相互作用参照） ⑨排泄：健康成人男性6例（静注0.3mg/kgのみ3例）に本剤を単回静注（0.1, 0.2, 0.3mg/kg）<sup>#</sup>あるいは筋注（0.2mg/kg）<sup>#</sup>時、投与後24時間までに66.1～87.8%が1-ヒドロキシメチル体として尿中に排出 ⑩特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑪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本剤5mgを静注<sup>#</sup>時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）（用法関連注意③、特定背景関連注意①②参照） ⑫腎機能障害患者：成人の慢性腎不全患者15例に本剤0.2mg/kgを単回静注<sup>#</sup>時、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 ⑬肝機能障害患者：成人の慢性肝疾患（肝硬変）患者7例に本剤7.5mgを静注<sup>#</sup>時、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例に本剤15mgを経口投与<sup>#</sup>時、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%）（用法関連注意③、特定背景関連注意③参照） 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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を実施 ①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、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（該当例数/評価例数）は次表のとおり

| 年齢区分            | 0.25mg/kg群       | 0.5mg/kg群    | 1.0mg/kg群        | 全体               |
|-----------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| 全年齢             | 21/22<br>(95.5%) | 24/24 (100%) | 25/26<br>(96.2%) | 70/72<br>(97.2%) |
| 生後6ヵ月以上<br>2歳未満 | 4/5 (80.0%)      | 6/6 (100%)   | 7/7 (100%)       | 17/18<br>(94.4%) |
| 2歳以上6歳未満        | 11/11 (100%)     | 12/12 (100%) | 13/13 (100%)     | 36/36<br>(100%)  |
| 6歳以上16歳未満       | 6/6 (100%)       | 6/6 (100%)   | 5/6 (83.3%)      | 17/18<br>(94.4%) |

②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（用法関連注意①④参照） 【薬効薬理】 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。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びグ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 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、カンクイザル）で、本薬の単回静注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。また、ラットにおいて本薬は単回静注時と同様に持続皮下注によっても用量依存的な鎮静作用を発現。本薬の持続皮下注による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移

〔注射液：ドルミカム〕：【薬物動態】（\*：全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15～0.3mg/kgを静注し、必要に応

じて初回量の半量ないし同量を追加投与) ①血中濃度 健康被験者: 本剤を静注時の薬物動態は、0.1~0.3mg/kgの範囲で線形で、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。また、0.2mg/kgを筋注<sup>\*</sup>時のCL, 分布容積 (Vd),  $t_{1/2}$ はそれぞれ、0.024L/hr, 0.066L, 2.11hr ②分布: 本剤の血漿蛋白結合率は高く、遊離型分率は約4.0%。帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静注した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行を確認。授乳婦に2.0mg<sup>\*</sup>を単回静注後24時間までの乳汁中への移行量は0.00008mg (0.00003~0.00026mg) で、乳児の体重あたりに換算すると、0.000016mg/kg (0.000006~0.000053mg/kg)。また、6mg<sup>\*</sup>を静注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 ③代謝 (外国人データ): 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が関与することを確認 (相互作用参照) ④排泄: 健康成人男子に単回静注 (0.1, 0.2, 0.3mg/kg)<sup>\*</sup>あるいは筋注 (0.2mg/kg)<sup>\*</sup>時、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 ⑤特定の背景を有する患者 (外国人データ) 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5mg<sup>\*</sup>静注時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) (特定背景関連注意①③⑤参照) ②腎機能障害患者: 15例の慢性腎不全患者に0.2mg/kg単回静脈注時、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 ③肝機能障害患者: 7例のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg静注時、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 (特定背景関連注意③参照) 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、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、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 (特定背景関連注意⑥⑦⑨参照) ⑤高齢者: 男性健康被験者に2.5~5mg<sup>\*</sup>静注時、高齢者群の消失半減期は非高齢者群 (5mg静注) 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 (4.41 vs 7.75mL/min/kg)。また、男性健康被験者に7.5mg筋注時 (麻酔前投薬の承認用量は、成人には0.08~0.1mg/kg筋注), 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 (3.88 vs 5.74mL/min/kg) (特定背景関連注意⑦③参照) ⑥その他 持続静注時の薬物動態: 集中治療での人工呼吸管理中の術後患者13例並びに救命救急患者21例における持続静注時のCL及びVdの母集団平均値は、それぞれ183mL/min/m<sup>2</sup>及び2.05L/kg。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揺れが生じることを予想。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<sub>50</sub>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<sub>50</sub>値は施設ごとに194ng/mL及び251ng/mLと推定 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①麻酔前投薬: 国内臨床試験 ②手術患者を対象に、手術1時間前に非盲検下で5mg<sup>#</sup>を筋注時、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。<sup>#</sup>: 麻酔前投薬の承認用量は、成人には0.08~0.1mg/kg ③手術患者を対象に、手術1時間前に非盲検下で0.1mg/kgを筋注時、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 ④全身麻酔の導入及び維持 ⑤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0.1mg/kgを静注。導入が不十分な場合、0.05mg/kgを適宜追加投与<sup>#</sup>。<sup>#</sup>: 全身麻酔の導入及び維持の承認用量は、0.15~0.3mg/kgを静注し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与 ⑥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、71.9% (46/64例) で深度が「十分」又は「普通」 ⑦副作用はしゃっくりが1例にみられた ⑧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0.15mg/kg又は0.2mg/kgを静注。導入が不十分な場合、適量を追加投与 ⑨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、82.4% (61/74例) で深度が「十分」又は「普通」 ⑩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%) ⑪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 (57例), プレノルフィン (55例) 又はブトルファノール (56例) 投与1分後に本剤0.2mg/kgを静注 ⑫その結果、全例で入眠が得られ、導入状態は「円滑」又は「普通」。99.4% (167/168例) で深度が「十分」又は「普通」 ⑬副作用は、ペンタゾシン群に覚醒遅延が1.8% (1/57例), プレノルフィン群に呼吸抑制が1.8% (1/55例) ⑭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0.2又は0.3mg/kgを静注し、維持時の追加投与は0.1mg/kgを初回投与2又は3時間後に投与 ⑮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群で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) ⑯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%) ⑰集中治療における人工呼吸中の鎮静: 国内第Ⅱ相試験 [\* : 集中治療における人工呼吸中の鎮静の承認用量 (成人) は、導入期では初回投与は0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静注。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。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。但し、初回及び追加投与の総量は0.3mg/kgまで。また、維持期では0.03~0.06mg/kg/hより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減 (0.03~0.18mg/kg/hの範囲が推奨される) ] ⑱人工呼吸管理下の術後患者を対象に、二重盲検下で0.03mg/kg (24例) 又は0.06mg/kg (26例) <sup>\*</sup>を静注し、鎮静導入 ⑲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 ⑳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 ⑤人工呼吸管理下の術後患者を対象に、非盲検下で0.03mg/kg/hを持続静注し、SS4を維持すべく0.015～0.3mg/kg/hの範囲<sup>※</sup>で投与速度を調節 ⑦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。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、0.03～0.06mg/kg/hが頻用された ④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) ③重症ICU患者 (14例)を対象に、0.03～0.3mg/kgを静注して鎮静導入し、更に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。SS5到達後は、鎮静維持のため0.03～0.4mg/kg/hを持続静注<sup>※</sup> ⑦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 ④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 ④重症ICU患者 (9例)を対象に、0.03～0.3mg/kgを静注して鎮静導入し、更にSS5に達するまで15分毎に追加投与。SS5到達後は、鎮静維持のため0.03～0.4mg/kg/hを持続静注<sup>※</sup> ⑦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% (1例は有効性評価除外例) ④主な副作用は、低血圧4例、総ビリルビン値異常2例 【薬効薬理】 ①作用機序：脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成立しており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA (γ-アミノ酪酸)。GABAは神経終末から放出、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ロイオンが細胞内に流入、神経細胞の興奮性が低下。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャンネルの複合体を形成。本剤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る 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、カンクイザル)で本薬の単回静注により、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。これらの作用発現は早く、持続時間は短い。本薬のベンゾジアゼピン受容体への親和性はジアゼパムの約2倍。ラットで単回静注時と同様に持続皮下注でも用量依存的な鎮静作用を発現。持続皮下注による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移

【注射液：ミダフレッサ】：【薬物動態】 ①血中濃度 ①小児患者 (痙攣性てんかん重積状態)：痙攣性てんかん重積状態の小児患者に静注 (累積投与量：0.145～0.6mg/kg)時、投与30分後の血漿中濃度は21.6～987.5ng/mL (0.5～13.3歳の14例での最小値～最大値)。また、静注 (累積投与量：0.15～0.3mg/kg)時の血漿中ミダゾラムの消失半減期 ( $t_{1/2}$ )は0.999時間 (1.1～13.3歳の7例での平均値)。静注後に持続静注 (投与量：0.1～0.4mg/kg/時)時、血漿中濃度は投与開始後12時間までに定常状態に達し、全身クリアランス (CL)は7.05～33.5mL/分/kg (0.8～13.7歳の7例での最小値～最大値) ②小児及び新生児患者 (外国人データ)：1歳以上の小児患者における $t_{1/2}$ は健康成人と同様又は低値 (0.78～2.4 vs 1.7～2.6時間)、CLは健康成人と同様又は高値 (4.69～19.74 vs 6.4～11.0mL/分/kg)で、新生児救命救急患者では $t_{1/2}$ が顕著に延

長 (6.52～12時間)、CLが減少 (1.17～1.84mL/分/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない (特定背景関連注意 ⑥⑦参照) ③健康被験者 (外国人データ)：健康成人男子 (3～6例)に0.1～0.3mg/kgを単回静注時の $t_{1/2}$ は1.82～2.68時間。健康成人に0.1～0.3mg/kgを単回静注時の $t_{1/2}$ は2.29～3.28時間、CLは4.4～6.28mL/分/kg ②分布 ④血漿中蛋白結合率 (外国人データ)：健康成人及び健康高齢者での血漿蛋白結合率は約96%で、年齢や性別で大きな違いはみられなかった ⑥胎児への移行性 (外国人データ)：帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静注した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行を確認 (特定背景関連注意④参照) ③乳汁移行性：静注後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムを検出 (特定背景関連注意⑤参照) ③代謝 (外国人データ)：ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験で、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が関与することを確認 (特定背景関連注意③、相互作用参照) ④排泄：健康成人男子 (3～6例)に0.1～0.3mg/kgを単回静注後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 (特定背景関連注意②参照) ⑤特定の背景を有する患者 ①心機能障害患者 (外国人データ)：成人のうつ血性心不全患者 (5例)に3.75mgを単回静注時、 $t_{1/2}$ は健康成人 (6例)と比べて延長 (4.5 vs 2.9時間)し、CLは減少 (376 vs 551mL/分) (特定背景関連注意①④参照) ⑥腎機能障害患者：成人の慢性腎不全患者 (7例)に0.2mg/kgを単回静注時、腎機能が正常な対照患者 (7例)に対してCL (15.8 vs 10.1mL/分/kg)及びVd (1.02 vs 0.70L/kg)は増加したが、 $t_{1/2}$  (2.84 vs 2.75時間)に変化は認められなかった (特定背景関連注意②参照) ③肝機能障害患者 (特定背景関連注意③参照) ⑦成人の肝硬変患者 (9例)に0.2mg/kgを単回静注時、肝機能が正常な対照患者 (7例)に対して、CL (6.4 vs 10.1mL/分/kg)及びVd (0.53 vs 0.70L/kg)は減少したが、 $t_{1/2}$  (2.83 vs 2.75時間)に変化は認められなかった ④成人のアルコール性肝硬変患者 (5例)に0.075mg/kgを単回静注時、肝機能が正常な対照患者 (8例)に対して、 $t_{1/2}$ は延長 (3.9 vs 1.6時間)、CLは減少 (5.4 vs 10.4mL/分/kg)し、Vdは増加 (106.19 vs 80.7L) (外国人データ) ④高齢者 (外国人データ)：健康成人 (男女各10例)及び健康高齢者 (男性9例、女性11例)に2.5～5mgを単回静注時、高齢者の $t_{1/2}$ は非高齢者に比べて延長 (男性：5.6 vs 2.1時間、女性：4.0 vs 2.6時間)し、Vdに差はなく (男性：1.6 vs 1.3L/kg、女性：2.1 vs 2.0L/kg)、CLは減少 (男性：4.4 vs 7.8mL/分/kg、女性：7.5 vs 9.4mL/分/kg) (特定背景関連注意⑦参照) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①小児を対象とした国内臨床試験 ④ジアゼパム静注が無効であった痙攣性てんかん重積状態の小児患者 (0.5～13.7歳)に、0.15mg/kg (より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静注し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1～0.3mg/kgを追加静注時、34例中30例 (88.2%)で発作が消失。静注に引き続き、0.1～0.4mg/kg/時 (0.1mg/kg/時で開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05～0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での開始時点から24時間まで持続静注時、最終的に発作消失で持続静注を終了した症例は、12例中8例 (66.7%) ⑥副作用発現頻

度は8.6% (3/35例)で、副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例 (2.9%)  
②成人を対象とした国内臨床試験 ①15歳以上の患者を対象とした臨床試験で、痙攣性てんかん重積状態の患者 (18.0～89.0歳)に、0.15mg/kg (より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静注し、発作が消失せずと判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1～0.3mg/kgを追加静注時、21例全例で発作が消失。静注に引き続き、0.1～0.4mg/kg/時 (0.1mg/kg/時で開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05～0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での開始時点から24時間まで持続静注時、最終的に発作消失で持続静注を終了した症例は、3例中1例 (33.3%) ⑤副作用発現頻度は28.6% (6/21例)で、主な副作用は、血圧低下4例

(19.0%)、便秘、呼吸抑制が各2例 (9.5%) 【薬効薬理】 ①作用機序：脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成立しており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸)。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロロイオンチャンネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下。本剤はGABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することで、GABA<sub>A</sub>受容体とGABAの親和性を増し、GABAの作用を増強するとされる ②抗痙攣作用：痙攣重積モデル (マウス、ラット)で、単回腹腔内投与により、痙攣重積発作を抑制。また、痙攣重積モデル (ラット)で、静注及びそれに続く持続静注により、痙攣脳波を本薬の投与直後から消失させた。急性痙攣モデル (マウス、ラット)で、単回投与 (経口、腹腔内、静脈内)により痙攣発作を抑制。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった

【口腔用液】：【薬物動態】 ①血中濃度：痙攣性てんかん重積状態の日本人小児患者 (16例)に2.5～10mg (年齢区分別用量)を単回で頬粘膜投与時の母集団薬物動態解析の結果、血漿中ミダゾラムの個別推定値のC<sub>max</sub>の平均値 (標準偏差)は78.0 (16.4) ng/mL、AUC<sub>∞</sub>の平均値 (標準偏差)は5,847

(2,599) ng・min/mL ②吸収 (外国人データ)：健康成人 (8例)に5mgを頬粘膜投与した試験及び小児マラリア重症患者 (8例)に0.3mg/kgを頬粘膜投与した試験では、本剤は速やかに吸収され、小児患者では30分以内に最高血漿中濃度に達した。健康成人に5mgを頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、74.5%。小児マラリア重症患者に0.3mg/kgを頬粘膜投与 (8例)時のAUC<sub>∞</sub>の平均値は、静注 (12例)の87% ③分布 ④分布容積：小児患者 (50例)に約0.2mg/kgを頬粘膜投与時、母集団薬物動態解析によるミダゾラムの中央コンパートメント分布容積の母集団平均値は49.0L/5歳と推定 ⑤血漿蛋白結合率 (外国人データ)：血漿蛋白結合率は約96% ⑥代謝 (外国人データ)：CYP3A4/5 (新生児ではCYP3A7)によって水酸化され、グルクロン酸抱合を経て尿中に排泄される。1-OH-ミダゾラムは薬理活性物質であり、代謝物の50～70%を占める。小児患者 (50例)に約0.2mg/kgを頬粘膜投与時の1-OH-ミダゾラム/ミダゾラムのAUC<sub>∞</sub>比の平均値は、年齢区分別 (3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満)で0.40～0.85 (相互作用参照) ⑦排泄 (外国人データ)：小児患者 (50例)に約0.2mg/kgを頬粘膜投与時の薬物動

態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルで、血漿中ミダゾラムの消失半減期 ( $t_{1/2}$ )の平均値は、年齢区分別 (3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満)で2.42～4.08時間。未変化体として尿中への排泄は1%未満 ⑧特定の背景を有する患者 (外国人データ) ①心不全患者：成人のうっ血性心不全患者 (6例)に3.75mgを静注及び7.5mgを経口投与時、 $t_{1/2}$ は健康成人よりも延長し (4～4.5時間 vs 3時間未満)、全身クリアランスは低下 (376 vs 551mL/分)。経口投与後のC<sub>max</sub>は高かったが (76 vs 42ng/mL)、 $t_{max}$ に変化はみられなかった (特定背景関連注意 ①③④参照) ②腎機能障害患者：成人の慢性腎不全患者 (15例)に0.2mg/kgを静脈内ボラス投与時、慢性腎不全患者の非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には健康成人との差がみられなかった ③肝機能障害患者：成人の慢性肝疾患 (肝硬変)患者 (7例)に7.5mgを静注時、健康成人と比較して、血漿中ミダゾラムのクリアランスは低下し (3.34 vs 5.63mL/分/kg)、 $t_{1/2}$ は延長 (7.36 vs 3.80時間) (特定背景関連注意

③④参照) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相臨床試験 (医療機関内投与)：痙攣性てんかん重積状態を有する修正在胎52週以上18歳未満かつ体重5kg超の日本人小児患者 (25例、体重範囲6.2～28.4kg)を対象に、2.5～10mg (年齢区分別用量)を単回で頬粘膜投与 ②主要有効性評価項目である奏効率〔目に見える発作が投与後10分以内に消失し、かつ目に見える発作が投与後30分間認められなかった被験者の割合 (%)〕は、80.0% (20/25例、95%信頼区間：[64.3, 95.7] %)であり、Wald検定を用いて奏効率と事前に設定した閾値奏効率30%を比較した差は有意であった ( $p < 0.001$ ) ③副作用発現頻度は12.0% (3/25例)であり、下痢4.0% (1/25例)、鎮静4.0% (1/25例)及び呼吸抑制4.0% (1/25例) (効能関連注意①参照) ④国内第Ⅲ相臨床試験 (医療機関外投与)：国内第Ⅲ相臨床試験 (医療機関内投与)を完了した患者のうち、2例 (年齢5.6歳及び6.3歳、体重14.8kg及び19.2kg)を対象に、保護者又はそれに代わる適切な者により7.5mgを頬粘膜投与 ⑤いずれも治療は奏効 ⑥副作用は傾眠1例、悪心及び嘔吐1例 (データカットオフ日：2019年8月31日) 【薬効薬理】

①作用機序：脳内における重要な抑制性神経伝達物質である $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)は、神経細胞のシナプス後膜上のGABA<sub>A</sub>受容体に結合すると、クロロイオンチャンネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下。本剤はGABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA<sub>A</sub>受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている ②抗痙攣作用：マウスの扁桃核内カイニン酸誘発てんかん重積発作モデルに腹腔内投与した結果、脳波のてんかん波形様活動低下が認められた。ラットのペンチレンテトラゾール誘発性発作モデルにおいて、静注は血漿中濃度依存的な発作抑制作用を示した。ラットの直接電気皮質刺激発作モデルにおいて、静注により抗痙攣活性の増加が示された

【性状】 ミダゾラムは白色の結晶性の粉末である

【備考】 再審査期間中 (プロラム口腔用液について2020年9月25日から10年、ドルミカムシロップについて2025年9月19日から6年)