

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：5年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

日本標準商品分類番号	
871124	
承認番号	21700AMX00089
薬価収載	2005年12月
販売開始	2019年4月
再審査結果	1996年3月
効能追加	2013年12月
国際誕生	1982年9月

催眠鎮静剤

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

®登録商標

ミダゾラム注射液

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



【警告】

- (1) 「2. 重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ用いること。[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。]
- (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。]

* 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(改訂箇所：——)

- (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。]
- (4) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、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、コビススタットを含有する薬剤及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- (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

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1管2mL中）	添加物
ミダゾラム 10mg	等張化剤、pH調整剤

2. 製剤の性状

剤形	色・形状	pH	浸透圧比*
注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の液	2.8～3.8	約1

※生理食塩液に対する比

【効能・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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

【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、呼びかけに応答できる程度とすること。

【用法・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(1～2 mg/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5 mg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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (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。] (「1. 慎重投与」、「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (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。
- (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】

- (1) 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。]
- (2) 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。
- (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こと。
- (4) 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。
- (5) 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ため。]

【歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静】

- (1) 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。
- (2) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (2) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (3) 肝障害、腎障害のある患者[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。]
- (4) 衰弱患者[作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (7) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児(「7. 小児等への投与」の項参照)
- (8) 重症心不全等の心疾患のある患者[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ので、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。]

- (9) 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者[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ので、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。]
- (10) 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。]
- (11) アルコール又は薬物乱用の既往のある患者
- (12) 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。]

【歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静】

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。]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。]
- (3) 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。(「8. 過量投与」の項参照)

【集中治療における人工呼吸中の鎮静】

- (1) 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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】

- (1) 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しておくこと。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (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。

3. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 リトナビルを含む薬剤 (ノービア、カレトラ) インジナビル (クリキシバン) ネルフィナビル (ビラセプト) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) ダルナビルを含む薬剤 (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) コビスタットを含む薬剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス)	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している。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	リトナビルによる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ている。

(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。	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。
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 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 ビンOREL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している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

○麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持

総症例4,240例中臨床検査値の異常を含む副作用は199例(4.7%)に認められた。主な副作用は嘔気・悪心46例(1.1%)、嘔吐34例(0.8%)、発汗31例(0.7%)であった。
(再審査結果通知：1996年3月)

○集中治療における人工呼吸中の鎮静

主なものは血圧低下28/175例(16.0%)、心電図異常(不整脈)15/174例(8.6%)、AST(GOT)上昇12/174例(6.9%)、総ビリルビン上昇11/169例(6.5%)、 γ -GTP上昇5/90例(5.6%)であった。(効能・効果追加時：2000年7月)

○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(効能・効果追加時：2013年12月)

(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ので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。
- 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)：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 3) **アナフィラキシーショック**(頻度不明)：アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **心停止**(頻度不明)：心停止が報告されている。
- 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し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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(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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇	ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇	
過敏症 ^{注)}		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 (CPK) 上昇

注) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。]
- (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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]
- 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。
- (2) 授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験は限られている。但し、歯科・口腔外科領域における手術・処置時の鎮静に用いる場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (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。]
- (3) 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において、処置中の患者を観察することが望ましい。
- (4) 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」の項参照)]

- (5) 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」の項参照)]
- (6) 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ため、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。
- (7) 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。

8. 過量投与

症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。

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。 (「10. その他の注意」の項参照)

9. 適用上の注意

- (1) 投与時：
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
 - 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。
- (2) 調製時：
 - 1) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
 - 2) 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。
- (3) 輸液容器・輸液セットの使用時：

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。]

10. その他の注意

- (1) 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(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。
 - 1) 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。
 - 2) フルマゼニル投与の対象は、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって、覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬した中毒患者である。
 - 3) ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。

- 4) 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。
- 5) 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。
- (2) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康被験者(外国人データ)
- 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)、分布容積(Vd)、消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ4.2～9.0mL/min/kg、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった^{11)～6)}。また、健康被験者へ7.5mgを筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは90%以上、最高血漿中濃度(Cmax)は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は0.5時間、1-ヒドロキシ体のCmaxは8ng/mL、Tmaxは1時間であった^{7)～9)}。静脈内持続投与時の薬物動態パラメータは、CL：6.1～9.7mL/min/kg、Vd：1.0～2.7L/kg、半減期：1.9～3.2時間であり、静脈内投与時の薬物動態パラメータと差は認められなかった^{11)～6)}。
- (2) 高齢被験者(外国人データ)
- ミダゾラムを高齢者群に静脈内投与又は筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者群の約2倍(3.3～5.6vs 1.4～2.6時間)まで延長、分布容積にはほとんど差はなく(0.38～1.9vs 0.5～1.5L/kg)、CLはやや減少(3.88～7.50vs 5.74～9.39mL/min/kg)した^{10)、11)}。
- (3) 心不全患者(外国人データ)
- うっ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与したときの半減期は健康被験者群の約2倍(6.5vs 2.8時間)に延長し、CLは25%減少(6.17vs 8.00mL/min/kg)した¹²⁾。
- (4) 肝障害患者(外国人データ)
- ミダゾラムを7名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名の健康被験者群に対して、半減期は約2.5倍に延長、CLは50%減少し、Vdは20%増加した¹³⁾。
- (5) 慢性腎不全患者(外国人データ)
- ミダゾラムを15名の慢性腎不全患者に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¹⁴⁾。
- (6) 小児及び新生児患者(外国人データ)
- 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¹⁵⁾、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長(6.5～12.0時間)、CLが減少(1.2～2.0mL/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¹⁶⁾。

2. 分布(外国人データ)

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は高く、遊離型分率は2.5～4.0%であり、主結合蛋白はアルブミンであった¹⁰⁾。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^{17)、18)}。また、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¹⁹⁾。

3. 代謝、排泄

- (1) 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²⁰⁾。(外国人データ)
- (2) 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)あるいは筋肉内(0.2mg/kg)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²¹⁾。

4. 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症例並びに救命救急患者21症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揺れが生じることが予想された^{22)、23)}。また、術後患者13症例でRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾以上に達するためのEC₅₀値は、56.3ng/mL、救命救急患者2施設15症例でRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾以上に達するためのEC₅₀値は施設ごとに194ng/mL及び251ng/mLと推定された。

【臨床成績】

1. 麻酔前投薬

本剤0.08～0.10mg/kgの筋肉内投与により、93.0%(80/86例)に良好な鎮静状態が得られた^{25)、26)}。

2. 全身麻酔の導入及び維持

本剤0.15～0.30mg/kgの静脈内投与により、次の成績が得られた^{25)～28)}。
入眠状態：93.6%(308/329例)で入眠が得られた。
導入状態：97.4%(405/416例)で普通及び円滑な麻酔導入が得られ、87.0%(362/416例)で普通及び十分な深度が得られた。

3. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

術後患者を対象に国内で実施された二重盲検試験(鎮静導入)及び非盲検非比較試験(鎮静維持)の結果、以下の成績が得られた²⁹⁾。

鎮静導入：本剤0.015mg/kg、0.03mg/kg及び0.06mg/kgの単回静脈内投与により、それぞれ0%(0/21例)、32.0%(8/25例)、45.5%(10/22例)がRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾に鎮静導入された。

鎮静維持：鎮静導入後、本剤0.005～0.27mg/kg/hの持続静脈内投与により、86.3%(69/80例)がRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾を70%以上の時間割合で維持された。

救命救急患者を対象に国内で実施された非盲検非比較試験の結果、以下の成績が得られた^{22)、23)}。

鎮静導入：本剤0.03～0.3mg/kgの初回静脈内投与により、43.5%(10/23例)がRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾に鎮静導入された。

鎮静維持：鎮静導入後、本剤0.03～0.40mg/kg/hの持続静脈内投与により、73.3%(11/15例)がRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾を70%以上の時間割合で維持された。

【薬効薬理】

1. 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)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³⁰⁾。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週間の投与期間中はほぼ一定のレベルで推移した³¹⁾。

2. 作用機序

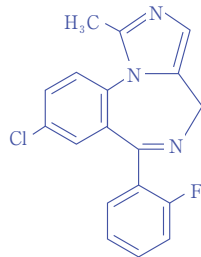
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA(γ-アミノ酪酸)である。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている^{32)、33)}。

【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-4H-imidazo
[1,5-a][1,4] benzodiazepine

構造式：



分子式：C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量：325.77

性 状：白色の結晶性の粉末である。

【包 装】

ドルミカム注射液10mg：2mL×10管

【主要文献】

- 1) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 53 (2) : 218, 1993
- 2) Handel, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 25 (2) : 243, 1988
- 3) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacokinet. 9 (5) : 469, 1984
- 4) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 38 (6) : 652, 1985
- 5) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. 25 : 400, 1985
- 6) Lauven, P. M. et al. : Anaesthesist 31 (1) : 15, 1982
- 7) Smith, M. T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 19 (4) : 271, 1981
- 8) Allonen, H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 30 (5) : 653, 1981
- 9) Avram, M. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 27 (4) : 314, 1987
- 10) Greenblatt, D. J. et al. : Anesthesiology 61 (1) : 27, 1984
- 11) Holazo, A. A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 28 (11) : 1040, 1988
- 12) Blumenthal, P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 24 : 400, 1984
- 13) MacGilchrist, A. J. et al. : Gut 27 : 190, 1986
- 14) Vinik, H. R. et al. : Anesthesiology 59 (5) : 390, 1983
- 15) Blumer, J. L. : Clin. Pharmacokinet. 35 (1) : 37, 1998
- 16) Burtin, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 56 : 615, 1994
- 17) Wilson, C. M. et al. : Anaesthesia 42 (10) : 1057, 1987
- 18) Wilson, C. M. et al. : Ir. J. Med. Sci. 155 (9) : 322, 1986
- 19) Matheson, I. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 30 (6) : 787, 1990
- 20) Kronbach, T. et al. : Mol. Pharmacol. 36 (1) : 89, 1989
- 21) 花岡一雄 他 : 臨床薬理 14 (4) : 573, 1983
- 22) Kinoshita, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29 (4) : 342, 2001
- 23) Tsutsumi, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29 (4) : 335, 2001
- 24) Ramsay, M. A. E. et al. : Br. Med. J. 2 (920) : 656, 1974
- 25) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬 1 (2) : 281, 1985
- 26) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬 1 (3) : 407, 1985
- 27) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬 1 (10) : 1399, 1985
- 28) 花岡一雄 他 : 日本臨床麻酔学会誌 5 (3) : 333, 1985
- 29) Hanaoka, K. et al. : Crit. Care Med. 30 (6) : 1256, 2002
- 30) 矢島 孝 他 : 薬理と治療 13 : 1061, 1985
- 31) 鈴木雅徳 他 : 応用薬理 58 (2) : 45, 1999
- 32) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 423-427, 1990
- 33) Costa, E. : Life Sci. 42 (15) : 1407, 1988

【文献請求先】

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