2024 年 5 月改訂（第 15 版）

日本標準商品分類番号：871124

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

催眠鎮静剤
ミダゾラム注射液
ミダゾラム注射液 10mg「NIG」
Midazolam Injection

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)] 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
規格・含量	1 アンプル（2mL）中：ミダゾラム 10.0mg 含有
一般名	和　名：ミダゾラム 洋　名：Midazolam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2014 年 12 月 24 日 薬価基準収載：2022 年 12 月　9 日 販 売 開 始：2008 年　7 月　4 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3
1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4
1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5
1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
10．容器・包装……7
11．別途提供される資材類……7
12．その他……8

Ⅴ．治療に関する項目……9
1．効能又は効果……9
2．効能又は効果に関連する注意……9
3．用法及び用量……9
4．用法及び用量に関連する注意……10
5．臨床成績……10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……13
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……13
2．薬理作用……13

Ⅶ．薬物動態に関する項目……14
1．血中濃度の推移……14
2．薬物速度論的パラメータ……15
3．母集団（ポピュレーション）解析……15
4．吸収……15
5．分布……15
6．代謝……16
7．排泄……16
8．トランスポーターに関する情報……16
9．透析等による除去率……16
10．特定の背景を有する患者……16
11．その他……17

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……18
1．警告内容とその理由……18
2．禁忌内容とその理由……18
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……19
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……19
5．重要な基本的注意とその理由……19
6．特定の背景を有する患者に関する注意……21
7．相互作用……24
8．副作用……27
9．臨床検査結果に及ぼす影響……28
10．過量投与……28
11．適用上の注意……28
12．その他の注意……28

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……30
1．薬理試験……30
2．毒性試験……30

Ⅹ．管理的事項に関する項目……31
1．規制区分……31
2．有効期間……31
3．包装状態での貯法……31
4．取扱い上の注意点……31
5．患者向け資材……31

６．同一成分・同効薬 31
７．国際誕生年月日 31
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 31
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 32
11. 再審査期間 32
12. 投薬期間制限に関する情報 32
13. 各種コード 32
14. 保険給付上の注意 32

ＸⅠ．文献 33

１．引用文献 33
２．その他の参考文献 34

ＸⅡ．参考資料 35

１．主な外国での発売状況 35
２．海外における臨床支援情報 42

ＸⅢ．備考 43

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 43
２．その他の関連資料 43

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
Vd	分布容積
UV	紫外可視吸光度測定法

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、ミダゾラムを有効成分とする催眠鎮静剤である。

「ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2008 年 2 月 28 日に承認を取得、2008 年 7 月 4 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

以下の用法及び用量の追加を行った。

承認年月日	販売名	用法及び用量追加
2011 年 2 月 17 日	ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」	小児における用法及び用量の追加
2014 年 4 月 30 日	ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」	歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の追加

2014 年 12 月 24 日、「ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」」は「ミダゾラム注射液 10mg「テバ」」に販売名変更の承認を取得した。

2022 年 12 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。
2022 年 12 月 9 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、ミダゾラムを有効成分とする催眠鎮静剤である。
（２）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（Syndrome malin）が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）医療事故防止を配慮し、バイアルのラベルを副片付きラベルにしている。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ミダゾラム注射液 10mg「NIG」

（２）洋名

Midazolam Injection

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

ミダゾラム（JAN）

（２）洋名（命名法）

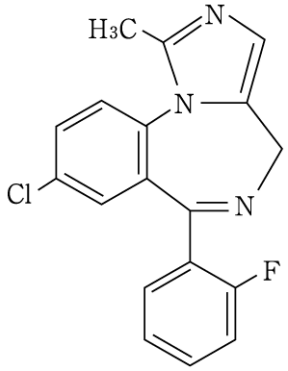
Midazolam（JAN）

（３）ステム（stem）

ジアゼパム誘導体：-azolam

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

分子量：325.77

５．化学名（命名法）又は本質

8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-α][1,4]benzodiazepine（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～帯微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

（２）溶解性

エタノール（99.5）及び酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。クエン酸・酢酸試液及び 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：161～165℃

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）炎色反応試験

本品につき、炎色反応試験（2）を行うとき、緑色を呈する。

２）呈色反応

本品をクエン酸・酢酸試液に溶かし、加熱するとき、液は赤紫色を呈する。

３）定性反応

本品をとり、水酸化ナトリウム試液と水の混液を吸収液とし、酵素フラスコ燃焼法により得た検液はフッ化物の定性反応（2）を呈する。

４）紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 256～260nm に吸収の極大を示し、波長 237～241nm に吸収の極小を示す。

５）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1610cm^{-1}、1488cm^{-1}、1454cm^{-1}、1415cm^{-1}、1213cm^{-1}及び 824cm^{-1}付近に吸収を認める。

（２）定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

水性注射剤

（２）製剤の外観及び性状

販売名	ミダゾラム注射液 10mg「NIG」
色・性状	無色澄明の注射液
pH	2.8～3.8
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

窒素置換

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミダゾラム注射液 10mg「NIG」
有効成分	1 アンプル（2mL）中：ミダゾラム　10.0mg
添加剤	等張化剤、pH 調節剤

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）加速試験

◇ミダゾラム注射液 10mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［ガラスアンプル（無色）］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜無色澄明の液＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	適合	適合	適合	適合
確認試験 （UV）	M7KD1 M7KD2 M7KD3	適合	－	－	適合
浸透圧比 ＜0.6～0.9＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	0.71±0.01	0.72±0.00	0.72±0.00	0.72±0.00
pH ＜2.8～3.8＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	3.42±0.07※2	3.41±0.06※2	3.43±0.05※2	3.41±0.05※2
エンドトキシン（EU/mg） ＜2.5EU/mg 未満＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	0.035±0.002※2	－	－	0.047±0.003※2
採取容量 ＜表示量以上＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	適合	－	－	適合
不溶性異物 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子　（個/容器） <①10μm 以上：6000 個以下／容器 ②25μm 以上：600 個以下／容器>	M7KD1 M7KD2 M7KD3	①16～30 ②0	①11～27 ②0	①1～4 ②0	①12～23 ②0
無菌試験 （細菌・真菌）	M7KD1 M7KD2 M7KD3	適合	－	－	適合
含量（%）※1 ＜90.0～110.0%＞	M7KD1 M7KD2 M7KD3	98.1±0.3※2	98.8±0.3※2	98.6±0.8※2	97.9±0.9※2

※1：表示量に対する含有率（%）

※2：平均値±標準偏差（SD）

－：未実施

（2）曝光下の安定性

◇ミダゾラム注射液 10mg「NIG」　曝光　25℃・65%RH［ガラスアンプル（無色）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	15 万 Lx･hr	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr
性状 ＜無色澄明の液＞	M7KD1	無色澄明の液	無色澄明の液	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液
浸透圧比 ＜0.6～0.9＞	M7KD1	0.71±0.00※2	―	―	0.72±0.00※2
pH ＜2.8～3.8＞	M7KD1	3.44±0.01※2	―	―	3.41±0.01※2
不溶性異物 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	M7KD1	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった	―	―	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった
不溶性微粒子　（個/mL） ＜①10μm以上：6000個以下／mL ②25μm以上：600個以下／mL ＞	M7KD1	①16～18 ②0	―	―	①7～9 ②0
含量（%）※1 ＜90.0～110.0%＞	M7KD1	98.2±0.2※2	―	―	97.6±0.1※2

※1：表示量に対する含有率（%）

※2：平均値±標準偏差（SD）

－：未実施

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」）の項参照）

9．溶出性

該当しない

10．容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

（2）包装

2mL×10 アンプル

（3）予備容量

該当資料なし

（4）容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

11．別途提供される資材類

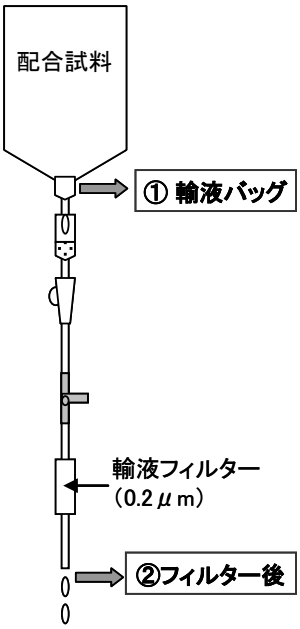
該当資料なし

12. その他

フィルター吸着試験[2)]

1）試験方法

輸液	生理食塩液（大塚生食注、1000mL） 乳酸リンゲル液（ラクテック注、1000mL）			
輸液セット	ポリ塩化ビニル（PVC）製	ポール輸液フィルター　ELD-SF-T60（0.2μm）（川澄化学工業株式会社）		
	非PVC製	テルフュージョン輸液セット TI-J352P（0.2μm）（テルモ株式会社）		
条件	室温、500Lx室内散乱光下		流速	約4mL/分
採取箇所	①輸液バッグ ②フィルター通過後		採取時間	0、10、30、60、120、180分
方法	本品1管（2mL）を配合した輸液バッグに輸液セットを装着し、滴下を開始した。輸液バッグおよび輸液フィルター通過後より所定の時間に試料を採取し、採取試料のミダゾラム含量を測定した。			
定量	液体クロマトグラフィー			



2）試験結果

	輸液セット	輸液	採取箇所	時間（分）					
				0	10	30	60	120	180
含量（%）n=2	PVC 製	生理食塩液	輸液バッグ	96.9~98.6	96.9~99.3	96.8~98.8	96.5~98.7	97.3~98.7	97.5~99.2
			フィルター後	43.6~56.7	88.4~90.5	91.9~93.9	94.5~95.9	95.5~97.5	96.1~97.8
		乳酸リンゲル	輸液バッグ	96.7~96.9	97.2~98.4	96.8~97.8	97.0~97.8	97.5~97.8	97.5~98.0
			フィルター後	43.8~48.2	78.4~79.4	84.2~85.7	90.0~90.4	92.6~93.1	93.7~93.9
	非PVC 製	生理食塩液	輸液バッグ	99.5~101.1	99.6~101.0	99.2~101.5	99.1~101.3	99.5~101.0	100.0~100.9
			フィルター後	98.9~101.8	100.7~101.6	100.7~102.2	100.6~102.2	100.7~103.0	100.7~102.2
		乳酸リンゲル液	輸液バッグ	99.2~99.3	98.6~99.5	99.0~99.2	98.5~99.3	98.9~99.0	98.1~98.9
			フィルター後	100.0	100.9~101.3	100.7~101.1	101.1~101.2	100.9~101.3	101.1~101.7

〈添付文書より一部抜粋〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○麻酔前投薬
○全身麻酔の導入及び維持
○集中治療における人工呼吸中の鎮静
○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

２．効能又は効果に関連する注意

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

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

〈麻酔前投薬〉

通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。
通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児にはミダゾラム 0.08～0.15mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1 分間以上の時間をかけて）注射する。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

導入
通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。
通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05～0.20mg/kg を少なくとも 2～3 分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。
維持
通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される）
通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は 25%の範囲内とする）
通常、修正在胎 45 週未満（在胎週数+出生後週数）の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1～2mg をできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5mg までとする。

なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。作用が強くあらわれやすい。［8.1、9.1.2、9.1.4、9.8.1、9.8.2、10.2 参照］

7.2 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。［1.1 参照］

7.3 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

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

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

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

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

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

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

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

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

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

〈麻酔前投薬〉

17.1.1 国内臨床試験

手術患者を対象に、手術 1 時間前に非盲検下でミダゾラム 5mg[注1)]を筋肉内投与したところ、92.2%（59/64 例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった[3)]。

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

17.1.2 国内臨床試験

手術患者を対象に、手術 1 時間前に非盲検下でミダゾラム 0.1mg/kg を筋肉内投与したところ、94.7%（36/38 例）に中等度以上の鎮静効果が得られた。副作用はなかった[4)]。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

17.1.3 国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下でミダゾラム 0.1mg/kg を静脈内投与した。導入が不十分な場合、0.05mg/kg を適宜追加投与した[注2)]。その結果、54.7%（35/64 例）で追加投与を必要とし、96.9%（62/64 例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、71.9%（46/64 例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用はしゃっくりが 1 例にみられた[3)]。

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

17.1.4 国内臨床試験

手術患者を対象に、麻酔導入薬として非盲検下でミダゾラム 0.15mg/kg 又は 0.2mg/kg を静脈内投与した。導入が不十分な場合、適量を追加投与した。その結果、初回投与後の 83.8%（62/74 例）で入眠が得られ、98.6%（73/74 例）で導入状態が「円滑」又は「普通」であり、82.4%（61/74 例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は 9 件（12.2%）みられ、主な副作用は咳 3 件（4.1%）、体動及び呼吸抑制が 2 件（2.7%）であった[4)]。

17.1.5 国内臨床試験

手術患者を対象に、非盲検下でペンタゾシン（n=57）、ブプレノルフィン（n=55）又はブトルファノール（n=56）投与 1 分後にミダゾラム 0.2mg/kg を静脈内投与した。その結果、全例で入眠が得られ、導入状態は「円滑」又は「普通」であった。99.4%（167/168 例）で深度が「十分」又は「普通」であった。副作用は、ペンタゾシン群に覚醒遅延が 1.8%（1/57 例）、ブプレノルフィン群に呼吸抑制が 1.8%（1/55 例）みられた[5)]。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

手術患者を対象に、麻酔導入時に非盲検下でミダゾラム 0.2mg/kg 又は 0.3mg/kg を静脈内投与し、維持時の追加投与は 0.1mg/kg を初回投与 2 時間後又は 3 時間後に投与した。その結果、睫毛反射の消失がみられたのは、0.2mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群において 79%（70/89 例）及び 95%（77/81 例）、導入状態が「円滑」又は「普通」であったのは 97%（86/89 例）及び 91%（74/81 例）、深度が「十分」又は「普通」であったのは 76%（68/89 例）及び 86%（70/81 例）であった。主な副作用は、0.2mg/kg 群では嘔吐及び発汗が 10 件（11.1%）、悪心 7 件（7.7%）、0.3mg/kg 群では悪心 9 件（10.8%）、嘔吐 8 件（9.6%）、発汗 5 件（6.0%）であった[6)]。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

17.1.7 国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に、二重盲検下でミダゾラム 0.03mg/kg（n=26）又は 0.06mg/kg（n=24）[注3)] を静脈内投与し、鎮静導入した。その結果、0.03mg/kg 群の 52.0%、0.06mg/kg 群の 90.9%が投与 10 分後に Ramsay の鎮静レベル（以下、SS）4（大声や叩打に素早く反応する）以下となった。投与後 10 分までに低血圧を発現したのは、0.03mg/kg 群の 3 例及び 0.06mg/kg 群の 2 例であった[7)]。

17.1.8 国内第Ⅱ相試験

人工呼吸管理下の術後患者を対象に､非盲検下でミダゾラム 0.03mg/kg/h を持続静脈内投与し､SS4 を維持すべく 0.015～0.3mg/kg/h の範囲[注3)] で投与速度を調節した。その結果、86.3%（69/80 例）で SS4 を維持できた時間割合が 70%以上であった。SS4 の維持に使用された投与速度は 0.005～0.27mg/kg/h、93.8%（75/80 例）が 0.18mg/kg/h 以下であり、0.03～0.06mg/kg/h が頻用された。主な副作用は、血圧低下 14.7%（14/95 例）、心房細動・心房性期外収縮 2.1%（2/95 例）、高ビリルビン血症 2.1%（2/95 例）であった[8)]。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

重症 ICU 患者（n=14）を対象に、ミダゾラム 0.03～0.3mg/kg を静脈内投与して鎮静導入し、さらに SS5（大声や叩打に緩慢に反応する）に達するまで 20 分毎に追加投与した。SS5 到達後は、鎮静維持のためミダゾラム 0.03～0.4mg/kg/h を持続静脈内投与した[注3)]。その結果、導入量 0.058～0.372mg/kg、維持量 0.03～0.4mg/kg/h で 3～211 時間持続投与により、SS5 が 60%以上の時間割合で維持された。主な有害事象は、低血圧 7 例、心拍数変動 6 例、心電図異常 5 例であった[9)]。

17.1.10 国内第Ⅱ相試験

重症 ICU 患者（n=9）を対象に、ミダゾラム 0.03～0.3mg/kg を静脈内投与して鎮静導入し、さらに SS5 に達するまで 15 分毎に追加投与した。SS5 到達後は、鎮静維持のためミダゾラム 0.03～0.4mg/kg/h を持続静脈内投与した[注3)]。その結果、導入量 0.14～0.39mg/kg、維持量 0.08～0.24mg/kg/h で 3～58 時間持続投与された。SS5 を維持できた時間割合は、くも膜下出血（疑い例含む）の 5 例では 13～97%、その他の 3 例では 81～98%であった（1 例は有効性評価除外例）。主な副作用は、低血圧 4 例、総ビリルビン値異常 2 例であった[10)]。

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

催眠鎮静剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA（γ-アミノ酪酸）である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャンネルを介してクロルイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構はGABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロルイオンチャンネルの複合体を形成している。ミダゾラム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[11)~12)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

各種動物実験（マウス、ラット、カニクイザル）において、ミダゾラム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、ミダゾラムはジアゼパムの約 2 倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した[13)]。また、ラットにおいてミダゾラム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。ミダゾラムの皮下持続投与による鎮静作用は 2 週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した[14)]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 健康被験者

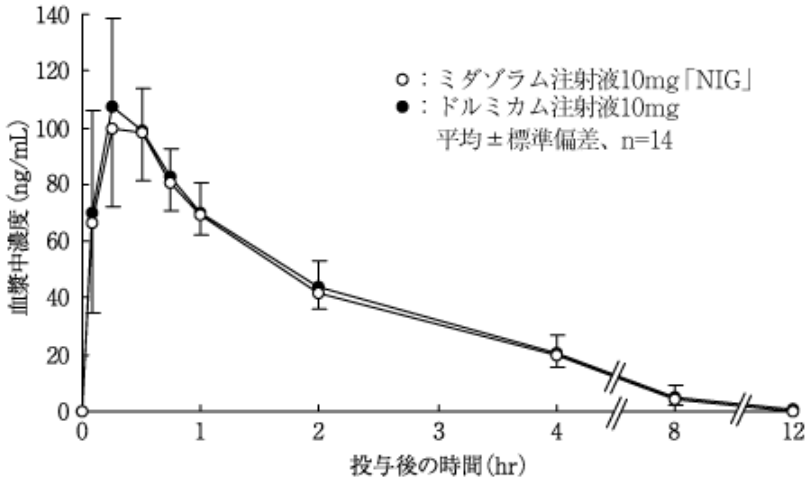
ミダゾラムを健康被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kg の範囲で線形であり、クリアランス（CL）、中枢コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（V_1、V_2）、消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 0.020～0.022L/hr、0.02～0.34L、0.048～0.063L、1.82～2.68hr であった。また、健康被験者へ 0.2mg/kg を筋肉内投与[注1)]したときの CL、分布容積（Vd）、$t_{1/2}$ はそれぞれ、0.024L/hr、0.066L、2.11hr であった[15)]。

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

16.1.2 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号）

ミダゾラム注射液 10mg「NIG」とドルミカム注射液 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1mL（ミダゾラムとして 5mg）健康成人男子に絶食単回筋肉内投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[16)]。



薬物動態パラメータ

	投与量（mg）	$AUC_{0\text{-}12}$（ng・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$T_{1/2}$（hr）
ミダゾラム注射液 10mg「NIG」	5	257.3±33.7	109.0±22.6	0.38±0.15	1.91±0.30
ドルミカム注射液 10mg	5	267.3±60.0	113.5±26.3	0.41±0.16	1.98±0.51

（平均±標準偏差、n＝14）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された[17)～18)]。

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

授乳婦にミダゾラム 2.0mg[注2)]を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの乳汁中へのミダゾラム移行量は 0.00008mg（0.00003～0.00026mg）であり、乳児の体重あたりに換算すると、0.000016mg/kg（0.000006～0.000053mg/kg）となった[19)]。また、ミダゾラム 6mg[注2)]を静脈内投与後の授乳婦において、投与後 0.5 時間から 2 時間にかけて乳汁中への移行が認められたが、投与後 4 時間以降では検出限界未満となった[20)]。

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

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は高く、遊離型分率は約 4.0%であった[11]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

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[21]（外国人データ）。［10. 参照］

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人男子にミダゾラムを単回静脈内（0.1、0.2、0.3mg/kg）[注3)] あるいは筋肉内（0.2mg/kg）[注3)] 投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 66.1～87.8%が 1-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された[15]。

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

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 心機能障害患者

うっ血性心不全患者に冠動脈造影の前投薬としてミダゾラムを 5mg[注4)]静脈内投与したときの半減期は健康被験者群の約 2 倍（6.5vs2.8 時間）に延長し、CL は変わらなかった（0.48vs0.37L/hr/kg）[22]（外国人データ）。［9.1.4 参照］

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

16.6.2 腎機能障害患者

ミダゾラムを 15 例の慢性腎不全患者に 0.2mg/kg 単回静脈内投与したとき、健康被験者群に対して CL 及び Vd は 2 倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった[23]（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

ミダゾラムを 7 例のアルコール性肝硬変患者に 0.075mg/kg 静脈内投与したとき、8 例の健康被験者群に対して、半減期は延長、CL は約 50%減少し、Vd は増加した[24]（外国人データ）。［9.3 参照］

16.6.4 小児等

生後 1 年以上の小児術後患者の CL は健康成人被験者と同様又は高値、半減期は健康成人被験者と同様又は低値であり、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長（6.52～12.0 時間）、CL が減少（1.17～1.84mL/min/kg）したが[25]、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[26]（外国人データ）。［9.7.5、9.7.6 参照］

16.6.5 高齢者

ミダゾラムを男性健康被験者に 2.5～5mg[注5)] 静脈内投与したとき、高齢者群の消失半減期は非高齢者群（5mg 静脈内投与）に比較して有意に延長し（5.6 vs 2.1 時間）、分布容積にはほとんど差はなく（1.6 vs 1.3L/kg）、CL は有意に低下した（4.41 vs 7.75mL/min/kg）[27]（外国人データ）。［9.8.1 参照］

また、ミダゾラムを男性健康被験者に 7.5mg[注6)] 筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者に比較して延長がみられ（3.3 vs 1.4 時間）、分布容積に差はなく（1.7 vs 0.72L/kg）、CL は有意に低下した（3.88 vs 5.74mL/min/kg）[28]（外国人データ）。［9.8.1 参照］

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

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

11. その他

16.8.1 持続静脈内投与時の薬物動態

集中治療における人工呼吸管理中の術後患者 13 例並びに救命救急患者 21 例における持続静脈内投与時の CL 及び Vd の母集団平均値は、それぞれ 183mL/min/m^2 及び 2.05L/kg であった。薬物動態の個体差は大きく、同一投与速度による持続注入でも血漿中濃度には症例ごとに大きな拡がりが生じることが予想された[9)、10)、29)]。また、術後患者 13 例で Ramsay の鎮静レベル 4（大声や叩打に素早く反応する）以上に達するための EC_{50} 値は、56.3ng/mL、救命救急患者 2 施設 15 例で Ramsay の鎮静レベル 5（大声や叩打に緩慢に反応する）以上に達するための EC_{50} 値は施設ごとに 194ng/mL 及び 251ng/mL と推定された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1.警告

1.1 呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ用いること。呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。[7.2、7.4、8.1.1、8.1.2、8.4、8.6、8.7、11.1.2 参照]

1.2 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。[9.7.3 参照]

（解説）

1.1 米国添付文書の Boxed WARNING の記載内容を参考に設定した。また、海外の公表論文によると、本剤の使用で、呼吸抑制[30)～32)]、無呼吸[32)、33)]、呼吸停止[34)]及び心停止[32)、33)、35)～38)]など重症の呼吸器系障害や循環器系障害が発生していることから、本剤の使用に際しては 添付文書「8. 重要な基本的注意」について十分留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる緊急時の対応が可能な施設においてのみ用いることとした。

1.2 米国添付文書の Boxed WARNING の記載内容を参考に設定した。文献では、新生児の症例で重度の低血圧及び痙攣発作が報告されており、このような症例では急速静脈内投与は避けるべきであると考察されている[39)、40)]。

また、“低出生体重児”の記載は添付文書「9.7 小児等」の項の記載と整合性をとるために記載した。

2．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

2.3 重症筋無力症のある患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］

2.4 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビシスタットを含有する薬剤及びニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者［10.1 参照］

2.5 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。］

（解説）

2.1 スイス、アメリカ、ドイツ 、イギリスの添付文書に「ベンゾジアゼピン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者」との記載があるため記載した。

2.2、2.3 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠した。

2.4 本剤は主として CYP3A4 で代謝される。リトナビル等の HIV プロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ及びコビシスタットは CYP3A4 を競合的に阻害するため、併用により本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。

抗ウイルス化学療法剤であるダルナビル・コビシスタット（販売名：プレジコビックス配合錠）及びエルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（販売名：ゲンボイヤ配合錠）は、CYP3A を阻害し、本剤との併用により本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあるとして、それぞれの薬剤の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にミダゾラム（ドルミカム）が記載されている。そのため、本剤においても「禁忌」の項に追記し、注意喚起することとした。

ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）の添付文書との整合性を図り、追記した。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すると考えられ、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。国内で販売が中止されたインジナビル及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを削除した。

2.5 本剤は中枢神経薬の抑制作用を有するため、バイタルサインが抑制された状態においては、本剤の薬理作用が増強され、呼吸抑制や血圧低下等の副作用の発現が助長される可能性が高いと考えられる。また、米国の添付文書で「ショック又は昏睡状態、又はバイタルサインの抑制のみられる急性アルコール中毒のある成人・小児患者には投与してはならない」ことが明記されていることから、これらを参考に設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.1.1 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。[1.1、11.1.2 参照]

8.1.2 本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。[1.1、13.2 参照]

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

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

8.2 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。

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

8.4 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。[1.1 参照]

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

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

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

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

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

（解説）

8.1 本剤の鎮静作用及び血圧低下を引き起こす作用は、個体ごとの差が大きいと考えられることから、米国添付文書の記載内容を参考に設定した。

8.1.1 初期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅱ相使用経験試験を通じて、最も多く認められた副作用は血圧低下であったが、多くは昇圧剤の処置で対処できた。米国添付文書では、Boxed WARNING において「救急蘇生薬の準備」が明言されている。さらに、過量投与時の安全性の確保のためには、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルが有用であり、海外の添付文書においても、過量投与の際に生じる有害事象への対処にフルマゼニルが有用であることが明記されていることから記載した。

8.1.3 自動車運転等危険を伴う機械操作に関する注意喚起について、諸外国の添付文書では、効能共通の注意として記載されており、本邦においても本剤が日帰り手術の麻酔時に使用されることを考慮し、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限定の注意から、効能共通の注意へと変更した。

8.2 救命救急患者における第Ⅱ相使用経験試験において、人工呼吸管理していない 1 例で呼吸抑制の兆候が認められたことから、本剤の適用を人工呼吸管理の患者に限定した。

8.3 初期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅱ相使用経験試験を通じて、投与期間が 24 時間を超える症例においては、覚醒までの時間が長くなる症例が多くみられた。また、カナダの添付文書には「覚醒は持続投与時間に依存し、投与時間が 24 時間を超えるとより遅延する」とあることから記載した。

8.4 警告に記載しているとおり、本剤投与中は呼吸及び循環動態を継続的に観察する必要がある。呼吸抑制や血圧低下等のバイタルサインの変化についてモニターする一般的な手段としては、パルスオキシメーターや血圧計が挙げられる。米国添付文書でも呼吸及び循環動態の継続的な観察手段としてパルスオキシメーター等の使用が記載されているため、これを参考に設定した。

8.5 本剤の臨床試験（合計 178 例）の有効性判定において、17 例が鎮静維持期の鎮静管理が不十分で「鎮静不良」もしくは「鎮静不十分」と判定された。これらの症例はプロトコールで規定された投与速度内で一度は目標鎮静レベルへ到達できたが、その後、鎮静不足もしくは過鎮静状態となり、投与速度の調整だけでは長期間の目標鎮静レベル維持が困難であった。このうち 2 例は、プロトコール規定の最大速度まで投与速度を上げても体動等が抑えられず、適切な鎮静管理ができなかった。一方、国内の使用経験報告においても、通常のミダゾラム投与量において適切な鎮静管理ができなかった症例報告があり、その処置として、プロポフォール等の他剤との併用、もしくは他剤への切り替えが有効であったとの報告がある[41)、42)]。したがって、本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静管理が困難な場合は、他の鎮静剤が有効なことがあるため、より適切な治療への切り替えを考慮することとした。

8.6 歯科・口腔外科領域の処置では、麻酔科医・歯科麻酔科医以外の医師・歯科医師が本剤を投与することが考えられる。本剤投与中の患者の管理を行う医師・歯科医師について、本剤の薬理作用を正しく理解し、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する旨を記載した。

8.7 歯科・口腔外科領域の処置における適切な鎮静レベルは、意識消失をきたさない程度の鎮静状態となる。意識が消失する程度の鎮静状態に至った場合には、気道反射への影響並びに上気道や呼吸器系への影響により気道閉塞や呼吸抑制を起こす可能性があるため、鎮静中は、患者の呼吸状態、循環動態などに注意が必要である。このため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸・循環動態の管理のための医療従事者をおいて患者を観察するように記載した。

8.8 歯科・口腔外科領域では術野と気道が同一部位であり、また歯科用切削器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいため、誤嚥や気道閉塞を起こさないよう注意する旨を記載した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者

無呼吸、心停止が起こりやすい。［11.1.2、11.1.4 参照］

9.1.2 衰弱患者

作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［7.1 参照］

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者

必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがある。［7.1、16.6.1 参照］

9.1.5 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすい。

9.1.6 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者

血圧低下及び心電図異常を来しやすい。

9.1.7 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

9.1.8 睡眠時無呼吸症候群の患者

呼吸症状が悪化するおそれがある。［11.1.2 参照］

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

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

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

（解説）

9.1 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠して記載した。

9.1.4 救命救急患者を対象とした第Ⅱ相使用経験試験において、心不全急性期患者への投与開始直後に急激な血圧低下が認められた。「血圧低下」は、添付文書中に記載しているが、最も頻度が高い有害事象であったこと、関連性の否定されない重篤な有害事象として取り上げられたケースが2例あったことから、より具体的な記載による注意喚起が必要と判断し設定した。

9.1.5 救命救急患者を対象とした第Ⅱ相使用経験試験において、脱水を合併する症例で投与後に重篤な血圧低下が認められた。また、海外の添付文書でも、「循環量減少」（スイス）、「重症の水分又は電解質障害」（米国）が慎重投与であることが明記されているため設定した。

9.1.6 初期第Ⅱ相試験において認められた副作用について患者背景別に関連性を検討した結果、手術中の出血量の多い患者及び多量の輸液を必要とした患者に血圧低下例が多くみられた。また、体液が不足している患者に本剤を投与した場合、血圧低下を来しやすいという報告[43)]もあることから設定した。

9.1.7 アルコール、バルビツレート及びベンゾジアゼピン等の薬剤は交叉依存を起こすことが知られており、これらの薬物乱用の既往を有する患者では二次 性の薬物依存を引き起こすと言われていることから設定した[44)]。

9.1.8 国内外において、睡眠時無呼吸症候群の患者に本剤が投与され、呼吸症状の悪化が認められた症例が報告されていることから、注意喚起することとした。なお、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の適応において、睡眠時無呼吸症候群等の上気道閉塞に関連する疾患を有する患者への使用はすでに慎重投与として注意喚起している。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。

（解説）

9.2 本剤は肝臓で代謝され主に尿中に排泄されるため、腎障害患者では、特に長期使用において、腎より排泄される活性代謝物の排泄が遅延し蓄積されることがあり、作用が遅延し覚醒遅延が起こるおそれがあり注意が必要であるため記載した。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［16.6.3 参照］

（解説）

9.3 本剤は肝臓で代謝され主に尿中に排泄されるため、肝障害患者では代謝が阻害され消失半減期が遅延することが知られており、体内に蓄積するおそれが あり、作用が遅延し覚醒遅延が起こるおそれがあり注意が必要であるため 記載した。

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。

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

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

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

（解説）

9.5 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。妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦では、妊娠末 期の妊婦への投与又は分娩中の患者に高用量投与したとき、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ど安全性が確立していないため記載した。なお、他のベンゾジアゼピン系薬剤で、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことや、分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振戦、過緊張等）があらわれることが報告されている。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。

（7）小児等

9.7 小児等

〈麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

9.7.1 小児等に対する使用経験は限られている。

〈歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈効能共通〉

9.7.3 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。［1.2 参照］

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

9.7.5 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。［16.6.4 参照］

9.7.6 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。［16.6.4 参照］

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

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

（解説）

9.7.7 使用成績調査で、小児では成人と比較して呼吸器障害の発現率が有意に高いことから、英国添付文書等の記載を参考に記載した。

9.7.8 小児において興奮等の逆説的反応が比較的高頻度発現することが、以下の論文等に報告されている。

①Roelofse らは、2～10 歳の小児 80 例を対象に、抜歯時の麻酔前投薬としてミダゾラム（0.25mg/kg、0.35mg/kg あるいは 0.45mg/kg、直腸内投与）を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、23%の症例で（0.45mg/kg においては高頻度で）脱抑制によると思われる有害事象（興奮、いらいら、非協力的な態度、見当識障害、錯乱、叫び、幻覚）が認められたことを報告している[45)]。

②Shane らは、顔面あるいは頭皮に裂傷を負った 14～51 ヵ月齢の幼児 34 例を対象に、局所麻酔下手術時の麻酔前投薬としてミダゾラム（0.45mg/kg、直腸内投与）を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、ミダゾラムを投与した 16 例中 2 例において、有害事象として興奮が認められたことを報告している[46)]。

注）直腸内投与は用法及び用量外の投与経路である。本剤の麻酔前投薬（筋肉内注射）において承認されている用法及び用量は、「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。」である。

③小児において興奮等の逆説的反応等の発現する理由は明らかではないが、前臨床においては、「生後日齢が低いときは、GABA は興奮性伝達物質として働いていること」を示唆する報告がある。これらの報告より、幼若期特有の $GABA_A$ 受容体の機能が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。

i）Cherubini らは、生後 4 日齢のラットの海馬 CA3 細胞に GABA を添加すると、脱分極による活動電位が記録され、その活動電位は $GABA_A$ 受容体拮抗薬である bicuculline の投与

により拮抗されたことから、幼若期において、GABA は $GABA_A$ 受容体を介して興奮性に働くという結果を得ている[47]。

ii）Romo Parra らは、生後 6 日齢から 25 日齢のラットの脳スライス（嗅皮質から海馬）を用いて $GABA_A$ 受容体を介するシナプス後電位を測定し、GABA の作用が興奮性伝達物質から抑制性伝達物質へ変化する日齢を探ったところ、6 日齢では脱分極電位として記録されるが、21 日齢では過分極電位として記録されること、そして 18 日齢が GABA が興奮性伝達物質から抑制性伝達物質へ変化するタイミングであることを示唆する結果を得ている[48]。

iii）Owens らは、幼若期と成熟期において $GABA_A$ 受容体機能に違いが生じる理由を以下の様に説明している。すなわち、成熟期では $GABA_A$ 受容体は、Cl^- を細胞内に流入させることによって膜電位を過分極側にシフトさせ、神経の興奮性を抑制させる。ところが、幼若期では $GABA_A$ 受容体は、Cl^- を細胞外に流出させ膜電位を脱分極させ、興奮性に働く。これは、幼若期においては Cl^- の細胞外へのくみ出しに関与する K^+-Cl^- co-transpoter 2（KCC2）の発現が弱く、細胞内の Cl^- 濃度が成熟期の神経細胞より高いため、$GABA_A$ 受容体が Cl^- の流出を担っており、そのため、幼若期においては $GABA_A$ 受容体の刺激は、神経の興奮性を高めると考えられている[49]。

（８）高齢者

9.8 高齢者

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

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

７．相互作用

10.相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

（１）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 （ノービア、カレトラ） ネルフィナビル （ビラセプト） アタザナビル （レイアタッツ） ホスアンプレナビル （レクシヴァ） ダルナビルを含有する薬剤 （プリジスタ、プレジコビックス）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ （ストックリン） コビシスタットを含有する薬剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） ［2.4 参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック） ［2.4 参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

（解説）

・ニルマトレルビル・リトナビル

ニルマトレルビル・リトナビルの添付文書との整合性を図り、追記した。

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 ［7.1 参照］ モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクローム P450 を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。

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。

（解説）

・中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール（飲酒）

麻薬性鎮痛剤については、海外の添付文書に鎮痛剤、フェンタニル、モルヒネ等の記載があり、また企業研究報告にてフェンタニル併用により無呼吸の発現頻度上昇が報告されているため記載した[33]。

・CYP3A4 を阻害する薬剤

これらの薬剤が CYP3A4 を競合的に阻害するため、併用により本剤の血中濃度が上昇し、本剤の鎮静効果の増強、延長等を来すおそれがある[50)～56)]。

ホスネツピタント塩化物塩酸塩及びカロテグラストメチルの添付文書との整合性を図り、「相互作用：併用注意」の項に追記した。

・CYP3A4 を誘導する薬剤

これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することから、併用により本剤の代謝が促進され、作用を減弱させることがある[57)]。抗悪性腫瘍剤であるダブラフェニブの「併用注意」の項に本剤の記載があり、本剤を経口（国内未承認）で併用した場合、ダブラフェニブの CYP3A4 誘導作用により本剤の AUC が 74%低下、Cmax が 61%低下するとの報告があり、本剤の作用を減弱させる可能性があることから、本剤においても「CYP3A4 を誘導する薬剤」に追記し、注意喚起することとした。

副腎癌化学療法剤及び副腎皮質ホルモン合成阻害剤であるミトタンは、CYP3A4 を長期的に誘導し、本剤との併用試験においてミダゾラムの血中濃度が長期にわたって低下したとの報告[58)]があり、抗ヘルペスウイルス剤であるアメナメビルは、CYP3A を誘導し、本剤との併用試験においてミダゾラムの血中濃度が低下するとの報告[59)]があることから、どちらの薬剤も併用により本剤の作用が減弱するおそれがある。

８．副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により、薬物依存を生じることがある。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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

［1.1、8.1.1、9.1.1、9.1.8 参照］

11.1.3 アナフィラキシーショック（頻度不明）

11.1.4 心停止（頻度不明）

［9.1.1 参照］

11.1.5 心室頻拍、心室性頻脈（いずれも頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意すること。

11.1.6 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行することがある。

（解説）

11.1.1 他のベンゾジアゼピン系化合物の使用上の注意に準拠して記載した。

11.1.3 企業自発報告（国内）においてアナフィラキシーショック[60]、アナフィラキシー様反応[61]が報告されているため記載した。

11.1.4 海外の添付文書に心停止の記載があり、企業研究報告において心停止が 2 報報告されているため[34)、62)]国外の重大な副作用として記載した。

11.1.6 市販後調査により副作用症例が集積されたため記載した。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇	CK 上昇

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

13.2 処置

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

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は酸性溶液で安定であるが、pH が高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液（チオペンタールナトリウム注射液等）、リドカイン注射液との配合は避けること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 動脈内に注射した場合､末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。

14.2.2 急速に静脈内に注射した場合､あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。

14.2.3 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.2.4 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

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

(2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4) 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	ミダゾラム注射液 10mg「NIG」	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)] 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
有効成分	ミダゾラム	向精神薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：無

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：ドルミカム注射液 10mg

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
販売開始	ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」	2008 年 2 月 28 日	22000AMX00211000	2008 年 7 月 4 日	2008 年 7 月 4 日
販売名変更	ミダゾラム注射液 10mg「テバ」	2014 年 12 月 24 日	22600AMX01366000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
承継	ミダゾラム注射液 10mg「NIG」	〃	〃	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日：2011 年 2 月 17 日
販　売　名：ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」
内　　容：小児における用法及び用量の追加

・麻酔前投薬

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。

・集中治療における人工呼吸中の鎮静導入

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、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。

承認年月日：2014 年 4 月 30 日
販　売　名：ミダゾラム注射液 10mg「タイヨー」
内　　容：歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の追加

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1～2mg をできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5mg までとする。

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ミダゾラム注射液 10mg「NIG」	1124401A1095	1124401A1095	118371903	621837103

14．保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品ではない。

ＸⅠ．文献

１．引用文献

１）社内資料：安定性試験
２）社内資料：フィルター吸着試験
３）百瀬　隆 他：臨床医薬, 1985；1（2）：281-291
４）百瀬　隆 他：臨床医薬, 1985；1（3）：407-425
５）百瀬　隆 他：臨床医薬, 1985；1（10）：1399-1411
６）花岡一雄 他：日本臨床麻酔学会誌, 1985；5（3）：333-342
７）Hanaoka,K.et al.：Crit. Care Med., 2002；30（6）：1256-1260（PMID：12072678）
８）花岡一雄 他：麻酔と蘇生, 2002；38（3）：163-171
９）Kinoshita,K.et al.：J. Int. Med. Res., 2001；29（4）：342-348（PMID：11675908）
10）Tsutsumi,K.et al.：J. Int. Med. Res., 2001；29（4）：335-341（PMID：11675907）
11）Amerein,R.et al.：Acta Anaesthesiol Scand., 1990；92（Suppl.）：6-15
12）Costa,E.：Life Sci , 1988；42（15）：1407-1417（PMID：2832676）
13）矢島　孝 他：薬理と治療, 1985；13：1061-1089
14）鈴木雅徳 他：応用薬理, 1999；58（2）：45-51
15）花岡一雄 他：臨床薬理, 1983；14（4）：573-591
16）社内資料：生物学的同等性試験
17）Wilson,C.M.et al.：Anaesthesia, 1987；42（10）：1057-1062（PMID：3688386）
18）Wilson,C.M.et al.：Ir. J. Med. Sci., 1986；155（9）：322
19）Nitsun,M.et al.：Clin Pharmacol Ther., 2006；79（6）：549-557（PMID：16765143）
20）Koitabashi,T.et al.：J Anesth., 1997；11（3）：242-243（PMID：28921122）
21）Kronbach,T.et al.：Mol. Pharmacol., 1989；36（1）：89-96（PMID：2787473）
22）Blumenthal,P.et al.：J. Clin. Pharmacol., 1984；24：400
23）Vinik,H.R.et al.：Anesthesiology, 1983；59（5）：390-394（PMID：6638545）
24）MacGilchrist,A.J.et al.：Gut, 1986；27：190-195（PMID：2936661）
25）Blumer,J.L.：Clin. Pharmacokinet., 1998；35（1）：37-47（PMID：9673833）
26）Burtin,P.et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1994；56：615-625（PMID：7995003）
27）Greenblatt,D.J.et al.：Anesthesiology, 1984；61（1）：27-35（PMID：6742481）
28）Holazo,A.A.et al.：J. Clin. Pharmacol., 1988；28（11）：1040-1045（PMID：3243917）
29）審査報告書（ドルミカム注；2000 年 7 月 25 日）
30）Kumar A.et al.：Crit Care Med., 1992；20（4）：483-488（PMID：1559361）
31）Baber R.et al.：Anaesth Intensive Care., 1982；10（1）：29-35（PMID：7039402）
32）Forster A.et al.：Anesthesiology., 1980；53（6）：494-497（PMID：7457966）
33）Bailey P.L.et al.：Anesthesiology., 1990；73（5）：826-830（PMID：2122773）
34）Taylor J.W.et al.：Ann Pharmacother., 1990；24（7-8）：695-697（PMID：2375138）
35）Weintraub M.et al.：Hosp Formul., 1986；21：647-648, 658, 663-664
36）Caplan R.A.et al.：Anesthesiology., 1988；68（1）：5-11（PMID：3337390）
37）Arrowsmith J.B.et al.：Gastrointest Endosc., 1991；37（4）：421-427（PMID：1833259）
38）Iber F.L.et al.：J Clin Gastroenterol., 1992；14（2）：109-113（PMID：1556422）
39）Jacqz Aigrain E.et al.：Eur J Clin Pharmacol., 1992；42（3）：329-332（PMID：1577053）
40）Burtin P.et al.：Lancet., 1991；337（8756）：1545-1546（PMID：1675391）
41）森村尚登 他：日本集中治療医学会雑誌, 1998；5（Suppl.）：269
42）浅野哲 他：臨床麻酔, 1999；23（11）：1729 -1732

43）Shafer A. Crit Care Med., 1998；26（5）：947 956（PMID：9590327）
44）渡辺昌祐：抗不安薬の選び方と用い方 改訂第 3 版, 金原出版. 1997；229-247
45）Roelofse J.A.et al. J Oral Maxillofac Surg., 1990；48（8）：791-797（PMID：2197382）
46）Shane S.A.et al. Ann Emerg Med., 1994；24（6）：1065-1073（PMID：7978587）
47）Cherubini E.et al. Int J Dev Neurosci., 1990；8（4）：481-490（PMID：2174638）
48）Romo Parra H.et al. J Neurophysiol., 2008；99（3）：1523-1534（PMID：18216229）
49）Owens D.F.et al. Nat Rev Neurosci., 2002；3（9）：715-727（PMID：12209120）
50）Backman J.T.et al. Br J Clin Pharmacol., 1994；37（3）：221-225（PMID：8198928）
51）Olkkola K.T.et al. Clin Pharmacol Ther., 1994；55（5）：481-485（PMID：8181191）
52）Ahonen J.et al. Eur J Clin Pharmacol., 1997；51（5）：415-419（PMID：9049584）
53）Ahonen J.et al. Acta Anaesthesiol Scand., 1999；43（5）：509-514（PMID：10341997）
54）Olkkola K.T.et al. Anesth Analg., 1996；82（3）：511-516（PMID：8623953）
55）Klotz U.et al. Clin Pharmacol Ther., 1985；38（6）：652-655（PMID：2933205）
56）Olkkola K.T.et al. Clin Pharmacol Ther., 1993；53（3）：298-305（PMID：8453848）
57）Backman J.T.et al. Epilepsia., 1996；37（3）：253-257（PMID：8598183）
58）van Erp N.P.et al. Eur J Endocrinol., 2011；164（4）：621-626（PMID：21220434）
59）アメナリーフ錠 添付文書
60）小原祐子 他：麻酔 1995；44（1）：150
61）Fujita Y.et al. Anesth Analg., 1994；79（4）：811-812（PMID：7943804）
62）Lan cet., 1988；2：140-142（PMID：2899192）
63）社内資料：配合変化試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「Ⅴ．治療に関する項目」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

＜DailyMed（USA）、2024 年 5 月検索＞

国　名	米国
会社名	Belcher Pharmaceuticals, LLC
販売名	MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE injection, solution
剤形・規格	50mg/10mL

INDICATIONS AND USAGE

Midazolam Injection is indicated:

- intramuscularly or intravenously for preoperative sedation/anxiolysis/amnesia;
- intravenously as an agent for sedation/anxiolysis/amnesia prior to or during diagnostic, therapeutic or endoscopic procedures, such as bronchoscopy, gastroscopy, cystoscopy, coronary angiography, cardiac catheterization, oncology procedures, radiologic procedures, suture of lacerations and other procedures either alone or in combination with other CNS depressants;
- intravenously for induction of general anesthesia, before administration of other anesthetic agents. With the use of narcotic premedication, induction of anesthesia can be attained within a relatively narrow dose range and in a short period of time. Intravenous midazolam can also be used as a component of intravenous supplementation of nitrous oxide and oxygen (balanced anesthesia);
- continuous intravenous infusion for sedation of intubated and mechanically ventilated patients as a component of anesthesia or during treatment in a critical care setting.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

NOTE: CONTAINS BENZYL ALCOHOL

Midazolam injection is a potent sedative agent that requires slow administration and individualization of dosage. Clinical experience has shown midazolam hydrochloride to be 3 to 4 times as potent per mg as diazepam. BECAUSE SERIOUS AND LIFE-THREATENING CARDIORESPIRATORY ADVERSE EVENTS HAVE BEEN REPORTED, PROVISION FOR MONITORING, DETECTION AND CORRECTION OF THESE REACTIONS MUST BE MADE FOR EVERY PATIENT TO WHOM MIDAZOLAM INJECTION IS ADMINISTERED, REGARDLESS OF AGE OR HEALTH STATUS. Excessive single doses or rapid intravenous administration may result in respiratory depression, airway obstruction and/or arrest. The potential for these latter effects is increased in debilitated patients, those receiving concomitant medications capable of depressing the CNS, and patients without an endotracheal tube but undergoing a procedure involving the upper airway such as endoscopy or dental.

Reactions such as agitation, involuntary movements, hyperactivity and combativeness have been reported in adult and pediatric patients. Should such reactions occur, caution should be exercised before continuing administration of midazolam hydrochloride.

Midazolam injection should only be administered IM or IV.

Care should be taken to avoid intra-arterial injection or extravasation.

Midazolam injection may be mixed in the same syringe with the following frequently used premedications: morphine sulfate, meperidine, atropine sulfate or scopolamine. Midazolam, at a concentration of 0.5 mg/mL, is compatible with 5% dextrose in water and 0.9% sodium chloride for up to 24 hours and with Lactated Ringer's solution for up to 4 hours. The 5 mg/mL formulation of midazolam may be diluted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.

Monitoring

Patient response to sedative agents, and resultant respiratory status, is variable. Regardless of the intended level of sedation or route of administration, sedation is a continuum; a patient may move easily from light to deep sedation, with potential loss of protective reflexes. This is especially true in pediatric patients. Sedative doses should be individually titrated, taking into account patient age, clinical status and concomitant use of

other CNS depressants. Continuous monitoring of respiratory and cardiac function is required (i.e., pulse oximetry).

Adults and Pediatrics

Sedation guidelines recommend a careful presedation history to determine how a patient's underlying medical conditions or concomitant medications might affect their response to sedation/analgesia as well as a physical examination including a focused examination of the airway for abnormalities. Further recommendations include appropriate presedation fasting.

Titration to effect with multiple small doses is essential for safe administration. It should be noted that adequate time to achieve peak central nervous system effect (3 to 5 minutes) for midazolam should be allowed between doses to minimize the potential for oversedation. Sufficient time must elapse between doses of concomitant sedative medications to allow the effect of each dose to be assessed before subsequent drug administration. This is an important consideration for all patients who receive intravenous midazolam.

Immediate availability of resuscitative drugs and age- and size-appropriate equipment and personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured.

Pediatrics

For deeply sedated pediatric patients a dedicated individual, other than the practitioner performing the procedure, should monitor the patient throughout the procedure.
Intravenous access is not thought to be necessary for all pediatric patients sedated for a diagnostic or therapeutic procedure because in some cases the difficulty of gaining IV access would defeat the purpose of sedating the child; rather, emphasis should be placed upon having the intravenous equipment available and a practitioner skilled in establishing vascular access in pediatric patients immediately available.

USUAL ADULT DOSE	
INTRAMUSCULARLY	
For preoperative sedation/ anxiolysis/amnesia(induction of sleepiness or drowsiness and relief of apprehension and to impair memory of perioperative events).	The recommended premedication dose of midazolam for good risk (ASA Physical Status I & II) adult patients below the age of 60 years is 0.07 to 0.08 mg/kg IM (approximately 5 mg IM)administered up to 1 hour before surgery.
For intramuscular use, midazolam hydrochloride should be injected deep in a large muscle mass.	The dose must be individualized and reduced when IM midazolam is administered to patients with chronic obstructive pulmonary disease, other higher risk surgical patients, patients 60 or more years of age, and patients who have received concomitant narcotics or other CNS depressants. In a study of patients 60 years or older, who did not receive concomitant administration of narcotics, 2 to 3 mg (0.02 to 0.05 mg/kg) of midazolam produced adequate sedation during the preoperative period. The dose of 1 mg IM midazolam hydrochlorid may suffice for some older patients if the anticipated intensity and duration of sedation is less critical. As with any potential respiratory depressant, these patients require observation for signs of cardiorespiratory depression after receiving IM midazolam. Onset is within 15 minutes, peaking at 30 to 60 minutes. It can be administered concomitantly with atropine sulfate or scopolamine hydrochloride and reduced doses of narcotics.

INTRAVENOUSLY Sedation/anxiolysis/amnesia for procedures (see INDICATIONS AND USAGE): Narcotic premedication results in less variability in patient response and a reduction in dosage of midazolam. For peroral procedures, the use of an appropriate topical anesthetic is recommended. For bronchoscopic procedures, the use of narcotic premedication is recommended.	When used for sedation/anxiolysis/amnesia for a procedure, dosage must be individualized and titrated. Midazolam hydrochloride should always be titrated slowly; administer over at least 2 minutes and allow an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. Individual response will vary with age, physical status and concomitant medications, but may also vary independent of these factors.
Midazolam hydrochloride 1 mg/mL formulation is recommended for sedation/anxiolysis/amnesia for procedures to facilitate slower injection. The 5 mg/mL formulation may be diluted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.	1. Healthy Adults Below the Age of 60: Titrate slowly to the desired effect (e.g., the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 2.5 mg should be given over a period of at least 2 minutes. Wait an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. If further titration is necessary, continue to titrate, using small increments, to the appropriate level of sedation. Wait an additional 2 or more minutes after each increment to fully evaluate the sedative effect. A total dose greater than 5 mg is not usually necessary to reach the desired endpoint. If narcotic premedication or other CNS depressants are used, patients will require approximately 30% less midazolam than unpremedicated patients. 2. Patients Age 60 or Older, and Debilitated or Chronically Ill Patients: Because the danger of hypoventilation, airway obstruction, or apnea is greater in elderly patients and those with chronic disease states or decreased pulmonary reserve, and because the peak effect may take longer in these patients, increments should be smaller and the rate of injection slower. Titrate slowly to the desired effect (e.g., the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 1.5 mg should be given over a period of no less than 2 minutes. Wait an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. If additional titration is necessary, it should be given at a rate of no more than 1 mg over a period of 2 minutes, waiting an additional 2 or more minutes each time to fully evaluate the sedative effect. Total doses greater than 3.5 mg are not usually necessary. If concomitant CNS depressant premedications are used in these patients, they will require at least 50% less midazolam than healthy young unpremedicated patients. 3. Maintenance Dose: Additional doses to maintain the desired level of sedation may be given in increments of 25% of the dose used to first reach the sedative endpoint, but again only by slow titration, especially in the elderly and chronically ill or debilitated patient. These additional doses should be given only after a thorough clinical evaluation clearly indicates the need for additional sedation.

Induction of Anesthesia: For induction of general anesthesia, before administration of other anesthetic agents.	Individual response to the drug is variable, particularly when a narcotic premedication is not used. The dosage should be titrated to the desired effect according to the patient's age and clinical status. When midazolam is used before other intravenous agents for induction of anesthesia, the initial dose of each agent may be significantly reduced, at times to as low as 25% of the usual initial dose of the individual agents. Unpremedicated Patients: In the absence of premedication, an average adult under the age of 55 years will usually require an initial dose of 0.3 to 0.35 mg/kg for induction, administered over 20 to 30 seconds and allowing 2 minutes for effect. If needed to complete induction, increments of approximately 25% of the patient's initial dose may be used; induction may instead be completed with inhalational anesthetics. In resistant cases, up to 0.6 mg/kg total dose may be used for induction, but such larger doses may prolong recovery. Unpremedicated patients over the age of 55 years usually require less midazolam for induction; an initial dose of 0.3 mg/kg is recommended. Unpremedicated patients with severe systemic disease or other debilitation usually require less midazolam for induction. An initial dose of 0.2 to 0.25 mg/kg will usually suffice; in some cases, as little as 0.15 mg/kg may suffice. Premedicated Patients: When the patient has received sedative or narcotic premedication, particularly narcotic premedication, the range of recommended doses is 0.15 to 0.35 mg/kg. In average adults below the age of 55 years, a dose of 0.25 mg/kg, administered over 20 to 30 seconds and allowing 2 minutes for effect, will usually suffice. The initial dose of 0.2 mg/kg is recommended for good risk (ASA I & II) surgical patients over the age of 55 years. In some patients with severe systemic disease or debilitation, as little as 0.15 mg/kg may suffice. Narcotic premedication frequently used during clinical trials included fentanyl (1.5 to 2 mcg/kg IV, administered 5 minutes before induction), morphine (dosage individualized, up to 0.15 mg/kg IM), and meperidine (dosage individualized, up to 1 mg/kg IM). Sedative premedications were hydroxyzine pamoate (100 mg orally) and sodium secobarbital (200 mg orally). Except for intravenous fentanyl, administered 5 minutes before induction, all other premedications should be administered approximately 1 hour prior to the time anticipated for midazolam induction.
Injectable midazolam hydrochloride can also be used during maintenance of anesthesia, for surgical procedures, as a component of balanced anesthesia. Effective narcotic premedication is especially recommended in such cases.	Incremental injections of approximately 25% of the induction dose should be given in response to signs of lightening of anesthesia and repeated as necessary.

CONTINUOUS INFUSION For continuous infusion, midazolam hydrochloride 5 mg/mL formulation is recommended diluted to a concentration of 0.5 mg/mL with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water.	Usual Adult Dose:If a loading dose is necessary to rapidly initiate sedation, 0.01 to 0.05 mg/kg (approximately 0.5 to 4 mg for a typical adult) may be given slowly or infused over several minutes. This dose may be repeated at 10 to 15 minute intervals until adequate sedation is achieved. For maintenance of sedation, the usual initial infusion rate is 0.02 to 0.10 mg/kg/hr (1 to 7 mg/hr). Higher loading or maintenance infusion rates may occasionally be required in some patients. The lowest recommended doses should be used in patients with residual effects from anesthetic drugs, or in those concurrently receiving other sedatives or opioids. Individual response to midazolam is variable. The infusion rate should be titrated to the desired level of sedation, taking into account the patient's age, clinical status and current medications. In general, midazolam should be infused at the lowest rate that produces the desired level of sedation. Assessment of sedation should be performed at regular intervals and the midazolam infusion rate adjusted up or down by 25% to 50% of the initial infusion rate so as to assure adequate titration of sedation level. Larger adjustments or even a small incremental dose may be necessary if rapid changes in the level of sedation are indicated. In addition, the infusion rate should be decreased by 10% to 25% every few hours to find the minimum effective infusion rate. Finding the minimum effective infusion rate decreases the potential accumulation of midazolam and provides for the most rapid recovery once the infusion is terminated. Patients who exhibit agitation, hypertension, or tachycardia in response to noxious stimulation, but who are otherwise adequately sedated, may benefit from concurrent administration of an opioid analgesic. Addition of an opioid will generally reduce the minimum effective midazolam hydrochloride infusion rate.
PEDIATRIC PATIENTS	UNLIKE ADULT PATIENTS, PEDIATRIC PATIENTS GENERALLY RECEIVE INCREMENTS OF MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE ON A MG/KG BASIS. As a group, pediatric patients generally require higher dosages of midazolam hydrochloride (mg/kg) than do adults. Younger (less than six years) pediatric patients may require higher dosages (mg/kg) than older pediatric patients, and may require close monitoring (see tables below). In obese PEDIATRIC PATIENTS, the dose should be calculated based on ideal body weight. When midazolam is given in conjunction with opioids or other sedatives, the potential for respiratory depression, airway obstruction, or hypoventilation is increased. For appropriate patient monitoring, see BOXED WARNING, WARNINGS, Monitoring subsection ofDOSAGE AND ADMINISTRATION. The healthcare practitioner who uses this medication in pediatric patients should be aware of and follow accepted professional guidelines for pediatric sedation appropriate to their situation.

OBSERVER'S ASSESSMENT OF ALERTNESS/SEDATION (OAA/S)

Assessment Categories				
Responsiveness	**Speech**	**Facial Expression**	**Eyes**	**Compositee Score**
Responds readily to name spoken in normal tone	normal	normal	clear, no ptosis	5 (alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	mild slowing or thickening	mild relaxation	glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4

Assessment Categories				
Responsiveness	**Speech**	**Facial Expression**	**Eyes**	**Compositee Score**
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	slurring or prominent slowing	marked relaxation (slack jaw)	glazed and marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	few recognizable words			2
Does not respond to mild prodding or shaking				1 (deep sleep)

FREQUENCY OF OBSERVER'S ASSESSMENT OF ALERTNESS/SEDATION COMPOSITE SCORES IN ONE STUDY OF PEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING PROCEDURES WITH INTRAVENOUS MIDAZOLAM FOR SEDATION

Age Range (years)	n	OAA/S Score				
		1 (deep leep)	2	3	4	5 (alert)
1-2	16	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)	3 (19%)	0
>2-5	22	9 (41%)	5 (23%)	8 (36%)	0	0
>5-12	34	1 (3%)	6 (18%)	22 (65%)	5 (15%)	0
>12-17	18	0	4 (22%)	14 (78%)	0	0
Total (1-17)	90	16 (18%)	19 (21%)	47 (52%)	8 (9%)	0

INTRAMUSCULARLY For sedation/anxiolysis/amnesia prior to anesthesia or for procedures, intramuscular midazolam can be used to sedate pediatric patients to facilitate less traumatic insertion of an intravenous catheter for titration of additional medication.	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL) Sedation after intramuscular midazolam is age and dose dependent: higher doses may result in deeper and more prolonged sedation. Doses of 0.1 to 0.15 mg/kg are usually effective and do not prolong emergence from general anesthesia. For more anxious patients, doses up to 0.5 mg/kg have been used. Although not systematically studied, the total dose usually does not exceed 10 mg. If midazolam is given with an opioid, the initial dose of each must be reduced.
INTRAVENOUSLY BY INTERMITTENT INJECTION For sedation/anxiolysis/amnesia prior to and during procedures or prior to anesthesia.	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL) It should be recognized that the depth of sedation/anxiolysis needed for pediatric patients depends on the type of procedure to be performed. For example, simple light sedation/anxiolysis in the preoperative period is quite different from the deep sedation and analgesia required for an endoscopic procedure in a child. For this reason, there is a broad range of dosage. For all pediatric patients, regardless of the indications for sedation/anxiolysis, it is vital to titrate midazolam hydrochloride and other concomitant medications slowly to the desired clinical effect. The initial dose of midazolam should be administered over 2 to 3 minutes. Since midazolam hydrochloride is water soluble, it takes approximately three times longer than diazepam to achieve peak EEG effects, therefore one must wait an additional 2 to 3 minutes to fully evaluate the sedative effect before initiating a procedure or repeating a dose. If further sedation is necessary, continue to titrate with small increments until the appropriate level of sedation is achieved. If other medications capable of depressing the CNS are coadministered, the peak effect of those concomitant medications must be considered and the dose of

	midazolam adjusted. The importance of drug titration to effect is vital to the safe sedation/anxiolysis of the pediatric patient. The total dose of midazolam will depend on patient response, the type and duration of the procedure, as well as the type and dose of concomitant medications. 1. Pediatric Patients Less Than 6 Months of Age: Limited information is available in non-intubated pediatric patients less than 6 months of age. It is uncertain when the patient transfers from neonatal physiology to pediatric physiology, therefore the dosing recommendations are unclear. Pediatric patients less than 6 months of age are particularly vulnerable to airway obstruction and hypoventilation, therefore titration with small increments to clinical effect and careful monitoring are essential. 2. Pediatric Patients 6 Months to 5 Years of Age: Initial dose 0.05 to 0.1 mg/kg; a total dose up to 0.6 mg/kg may be necessary to reach the desired endpoint but usually does not exceed 6 mg. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses. 3. Pediatric Patients 6 to 12 Years of Age: Initial dose 0.025 to 0.05 mg/kg; total dose up to 0.4 mg/kg may be needed to reach the desired endpoint but usually does not exceed 10 mg. Prolonged sedation and risk of hypoventilation may be associated with the higher doses. 4. Pediatric Patients 12 to 16 Years of Age: Should be dosed as adults. Prolonged sedation may be associated with higher doses; some patients in this age range will require higher than recommended adult doses but the total dose usually does not exceed 10 mg. The dose of midazolam hydrochloride must be reduced in patients premedicated with opioid or other sedative agents including midazolam. Higher risk or debilitated patients may require lower dosages whether or not concomitant sedating medications have been administered.
CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION For sedation/anxiolysis/amnesia in critical care settings.	USUAL PEDIATRIC DOSE (NON-NEONATAL) To initiate sedation, an intravenous loading dose of 0.05 to 0.2 mg/kg administered over at least 2 to 3 minutes can be used to establish the desired clinical effect IN PATIENTS WHOSE TRACHEA IS INTUBATED. (Midazolam should not be administered as a rapid intravenous dose.) This loading dose may be followed by a continuous intravenous infusion to maintain the effect. An infusion of midazolam injection has been used in patients whose trachea was intubated but who were allowed to breathe spontaneously. Assisted ventilation is recommended for pediatric patients who are receiving other central nervous system depressant medications such as opioids. Based on pharmacokinetic parameters and reported clinical experience, continuous intravenous infusions of midazolam should be initiated at a rate of 0.06 to 0.12 mg/kg/hr (1 to 2 mcg/kg/min). The rate of infusion can be increased or decreased (generally by 25% of the initial or subsequent infusion rate) as required, or supplemental intravenous doses of midazolam hydrochloride can be administered to increase or maintain the desired effect. Frequent assessment at regular intervals using standard pain/sedation scales is recommended. Drug elimination may be delayed in patients receiving erythromycin and/or other P450-3A4 enzyme inhibitors and in patients with liver dysfunction, low cardiac output (especially those requiring inotropic support), and in neonates. Hypotension may be observed in patients

	who are critically ill, particularly those receiving opioids and/or when midazolam is rapidly administered. When initiating an infusion with midazolam in hemodynamically compromised patients, the usual loading dose of midazolam hydrochloride should be titrated in small increments and the patient monitored for hemodynamic instability, (e.g., hypotension). These patients are also vulnerable to the respiratory depressant effects of midazolam and require careful monitoring of respiratory rate and oxygen saturation.
CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION For sedation in critical care settings.	USUAL NEONATAL DOSE Based on pharmacokinetic parameters and reported clinical experience in preterm and term neonates WHOSE TRACHEA WAS INTUBATED, continuous intravenous infusions of midazolam injection should be initiated at a rate of 0.03 mg/kg/hr (0.5 mcg/kg/min) in neonates <32 weeks and 0.06 mg/kg/hr (1 mcg/kg/min) in neonates >32 weeks. Intravenous loading doses should not be used in neonates, rather the infusion may be run more rapidly for the first several hours to establish therapeutic plasma levels. The rate of infusion should be carefully and frequently reassessed, particularly after the first 24 hours so as to administer the lowest possible effective dose and reduce the potential for drug accumulation. This is particularly important because of the potential for adverse effects related to metabolism of the benzyl alcohol. Hypotension may be observed in patients who are critically ill and in preterm and term infants, particularly those receiving fentanyl and/or when midazolam is administered rapidly. Due to an increased risk of apnea, extreme caution is advised when sedating preterm and former preterm patients whose trachea is not intubated.

Note: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	midazolam	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

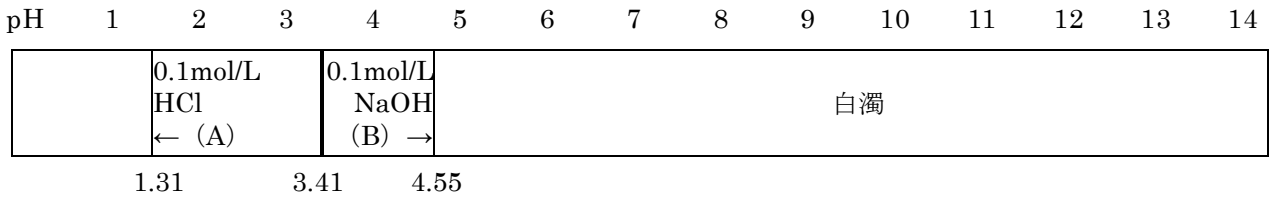
２．その他の関連資料[63)]

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

（１）pH 変動試験

試料	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L HCl（A）mL 0.1mol/L NaOH（B）mL	最終 pH	移動 指数	変化 所見
ミダゾラム注射液 10mg「NIG」	2.8～3.8	3.41	（A）10mL	1.31	2.10	なし
			（B）0.12 mL	4.55	1.14	白濁



＜添付文書から抜粋＞

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意 本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液（チオペンタールナトリウム注射液等)、リドカイン注射液との配合は避けること。

（２）配合変化試験

○配合方法：Ⅰ．本剤 1 アンプルを各種輸液に配合した。

Ⅱ．生理食塩液 100mL に配合薬剤を配合し、本剤 1 アンプルを混合した。

Ⅲ．生理食塩液 250mL に配合薬剤を配合し、本剤 1 アンプルを混合した。

Ⅳ．生理食塩液 500mL に配合薬剤を配合し、本剤 1 アンプルを混合した。

Ⅴ．5%ブドウ糖液 100mL に配合薬剤を配合し、本剤 1 アンプルを混合した。

Ⅵ．5%ブドウ糖液 500mL に配合薬剤を配合し、本剤 1 アンプルを混合した。

Ⅶ．本剤 1 アンプル及び配合薬剤を直接配合した。

○保存条件：室温、1000Lx 室内散乱光下

○試験結果

配合薬剤			配合方法	試験項目	配合後の時間			
薬効分類	製品名（成分名）	配合量			配合直後	3時間	6時間	24時間
糖類剤	大塚糖液5%（ブドウ糖）	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.55	4.60	4.58	4.56
				残存率(%)	100	−	−	100.0
	ハイカリック液-1号（高カロリー輸液用基本液（5-1））	700mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.42	4.44	4.42	4.41
				残存率(%)	100	−	−	99.9
	ハイカリック液-2号（高カロリー輸液用基本液（5-2））	700mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.39	4.40	4.42	4.40
				残存率(%)	100	−	−	100.0
たん白アミノ酸製剤	ネオパレン1号輸液 *1（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-1））	1000mL	I	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	5.62	5.62	5.63	5.60
				残存率(%)	100	−	−	99.7
		2mL	I	外観	淡黄色白濁	−	−	−
				pH	5.19	−	−	−
	ネオパレン2号輸液 *1（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2））	1000mL	I	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	5.38	5.39	5.39	5.39
				残存率(%)	100	−	−	99.8
		2mL	I	外観	淡黄色白濁	−	−	−
				pH	5.17	−	−	−
	ビーフリード輸液（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4））	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.71	6.70	6.70	6.70
				残存率(%)	100	−	−	100.9
		8mL	I	外観	白濁	−	−	−
				pH	6.35	−	−	−
	フルカリック1号輸液 *1（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-1））	903mL	I	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	5.05	5.06	5.06	5.04
				残存率(%)	100	−	−	99.5
	フルカリック2号輸液 *1（アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-2））	1003mL	I	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	5.29	5.29	5.28	5.25
				残存率(%)	100	−	−	99.1
血液代用剤	大塚生食注（生理食塩液）	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.29	5.29	5.29	5.29
				残存率(%)	100	−	−	101.5
	ソリタ-T3号輸液（維持液（3））	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.10	5.12	5.10	5.10
				残存率(%)	100	−	−	99.8
	ハルトマン輸液pH8「NP」（乳酸リンゲル液）	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.07	8.04	8.02	8.02
				残存率(%)	100	−	−	98.6
	ラクテック注（乳酸リンゲル液）	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.26	6.27	6.26	6.22
				残存率(%)	100	−	−	98.8
溶解剤	大塚蒸留水（注射用水）	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.05	5.05	5.03	5.03
				残存率(%)	100	−	−	101.3
中枢神経系用薬	ジアゼパム注射液10mg「タイヨー」（ジアゼパム）	1A	Ⅶ	外観	淡黄色懸濁	−	−	−
				pH	5.52	−	−	−
	セルシン注射液 10mg（ジアゼパム）	1A	Ⅶ	外観	淡黄色懸濁	−	−	−
				pH	5.56	−	−	−

＊1：遮光下で試験を行った。

配合薬剤			配合方法	試験項目	配合後の時間			
薬効分類	製品名（成分名）	配合量			配合直後	3時間	6時間	24時間
末梢神経系用薬	キシロカイン注射液2%（リドカイン）	10mL	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.03	5.99	5.99	5.99
				残存率(%)	100	－	－	102.0
強心剤	イノバン注100mg（ドパミン塩酸塩）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.42	4.38	4.37	4.27
				残存率(%)	100	－	－	100.6
	イノバン注0.6%シリンジ（ドパミン塩酸塩）	1S	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.91	3.88	3.85	3.64
				残存率(%)	100	－	－	102.3
	ドパミン塩酸塩点滴静注液100mg「タイヨー」（ドパミン塩酸塩）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.32	4.15	3.96	3.67
				残存率(%)	100	－	－	99.5
	ドブポン注0.6%シリンジ（ドブタミン塩酸塩）	1S	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.88	3.88	3.87	3.87
				残存率(%)	100	－	－	101.4
	プロタノールL注0.2mg（l−イソプレナリン塩酸塩）	1A	Ⅳ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.01	5.03	4.99	5.04
				残存率(%)	100	－	－	98.4
	ミルリーラ注射液10mg（ミルリノン）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.80	3.80	3.80	3.80
				残存率(%)	100	－	－	99.7
利尿剤	フロセミド注20mg「テバ」（フロセミド）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.03	5.03	5.03	5.00
				残存率(%)	100	－	－	102.4
			Ⅶ	外観	白色浮遊物	－	－	－
				pH	5.57	－	－	－
	ラシックス注20mg（フロセミド）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.01	4.96	4.96	4.94
				残存率(%)	100	－	－	100.3
			Ⅶ	外観	白色浮遊物	－	－	－
				pH	5.50	－	－	－
血圧降下剤	ペルジピン注射液10mg（ニカルジピン塩酸塩）	1A	Ⅱ	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	4.21	4.21	4.22	4.23
				残存率(%)	100	－	－	100.2
	ニカルジピン塩酸塩注10mg「タイヨー」（ニカルジピン塩酸塩）	1A	Ⅱ	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	3.83	3.83	3.83	3.84
				残存率(%)	100	－	－	102.4
血管拡張剤	シグマート注48mg（ニコランジル）	1V	Ⅳ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.08	6.07	6.07	6.00
				残存率(%)	100	－	－	100.5
	ハンプ注射用1000（カルペリチド）	1V D.W.10mL	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.60	4.59	4.60	4.60
				残存率(%)	100	－	－	102.8
	ペルサンチン静注10mg（ジピリダモール）	1A	Ⅴ	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	3.64	3.66	3.62	3.66
				残存率(%)	100	－	－	102.4
	ヘルベッサー注射用50（ジルチアゼム塩酸塩）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.47	4.47	4.46	4.47
				残存率(%)	100	－	－	98.2
	ミリスロール注50mg/100mL（ニトログリセリン）	10mL	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.49	4.46	4.46	4.47
				残存率(%)	100	－	－	99.7

配合薬剤			配合方法	試験項目	配合後の時間			
薬効分類	製品名（成分名）	配合量			配合直後	3時間	6時間	24時間
循環器官用薬	注射用アルテジール20（アルプロスタジルアルファデクス）	1A	Ⅳ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.49	5.44	5.44	5.48
				残存率(%)	100	－	－	99.6
	プロスタンディン注射用20μg（アルプロスタジルアルファデクス	1A	Ⅳ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.48	5.43	5.43	5.50
				残存率(%)	100	－	－	101.0
呼吸器官用薬	ビソルボン注4mg（ブロムヘキシン塩酸塩）	1A	Ⅶ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.01	3.00	3.00	3.02
				残存率(%)	100	－	－	98.0
	ブロムヘキシン塩酸塩注射液4mg「タイヨー」（ブロムヘキシン塩酸塩）	1A	Ⅶ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.02	3.00	3.00	3.02
				残存率(%)	100	－	－	102.2
消化器官用薬	ガスター注射液 20mg（ファモチジン）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.48	5.45	5.44	5.48
				残存率(%)	100	－	－	99.2
	ファモチジン注射用 20mg「テバ」（ファモチジン）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.76	4.74	4.74	4.76
				残存率(%)	100	－	－	99.2
	プリンペラン注射液 10mg（メトクロプラミド）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.26	4.26	4.26	4.27
				残存率(%)	100	－	－	101.2
	メトクロプラミド注10mg「テバ」（メトクロプラミド）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.39	4.38	4.39	4.41
				残存率(%)	100	－	－	101.6
ホルモン剤	サクシゾン注射用 300mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.98	6.95	6.95	6.89
				残存率(%)	100	－	－	100.5
	サクシゾン注射用 300mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.98	6.95	6.95	6.89
				残存率(%)	100	－	－	100.5
	ソル・コーテフ注射用 100mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.45	6.44	6.43	6.39
				残存率(%)	100	－	－	100.5
			Ⅶ	外観	白濁	－	－	－
				pH	6.53	－	－	－
	サクシゾン注射用 300mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.98	6.95	6.95	6.89
				残存率(%)	100	－	－	100.5
	ソル・コーテフ注射用 100mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.45	6.44	6.43	6.39
				残存率(%)	100	－	－	100.5
			Ⅶ	外観	白濁	－	－	－
				pH	6.53	－	－	－
	ノルアドリナリン注 1mg（ノルアドレナリン）	1A	Ⅲ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.62	4.62	4.61	4.61
				残存率(%)	100	－	－	101.4
	水溶性プレドニン 10mg（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）	1A D.W.2mL	Ⅶ	外観	白濁	－	－	－
				pH	5.16	－	－	－

※D.W.注射用水

配合薬剤			配合方法	試験項目	配合後の時間			
薬効分類	製品名（成分名）	配合量			配合直後	3時間	6時間	24時間
ホルモン剤	サクシゾン注射用300mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.98	6.95	6.95	6.89
				残存率(%)	100	－	－	100.5
	ソル・コーテフ注射用100mg（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1V 添付溶解液	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.45	6.44	6.43	6.39
				残存率(%)	100	－	－	100.5
			Ⅶ	外観	白濁	－	－	－
				pH	6.53	－	－	－
	ノルアドリナリン注1mg（ノルアドレナリン）	1A	Ⅲ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.62	4.62	4.61	4.61
				残存率(%)	100	－	－	101.4
	水溶性プレドニン10mg（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）	1A D.W.2mL	Ⅶ	外観	白濁	－	－	－
				pH	5.16	－	－	－
ビタミン剤	ビタメジン静注用（リン酸チアミンジスルフィド・B_6・B_{12}配合剤）	1V	Ⅱ	外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明
				pH	4.64	4.63	4.64	4.62
				残存率(%)	100	－	－	100.3
無機質製剤	エレメンミック注（塩化マンガン・硫酸亜鉛華水和物配合剤）	1A	Ⅱ	外観	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明
				pH	4.88	4.90	4.90	4.94
				残存率(%)	100	－	－	100.8
			Ⅶ	外観	浮遊物あり	－	－	－
				pH	4.24	－	－	－
	メドレニック注（塩化マンガン・硫酸亜鉛華水和物配合剤）	1A	Ⅱ	外観	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明
				pH	4.93	4.97	4.99	5.03
				残存率(%)	100	－	－	99.9
			Ⅶ	外観	浮遊物あり	－	－	－
				pH	4.25	－	－	－
血液・体液用薬	ヘパリンナトリウム注N5千単位/5mL「AY」（ヘパリンナトリウム）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.95	4.96	4.92	4.92
				残存率(%)	100	－	－	100.1
肝臓疾患用剤	強力ネオミノファーゲンシー静注20mL（グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.08	6.07	6.08	6.07
				残存率(%)	100	－	－	101.6
代謝性医薬品	注射用エフオーワイ500（ガベキサートメシル酸塩）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.44	4.43	4.39	4.28
				残存率(%)	100	－	－	99.8
	注射用エラスポール100（シベレスタットナトリウム水和物）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.06	7.04	7.02	7.03
				残存率(%)	100	－	－	98.3
	注射用フサン50（ナファモスタットメシル酸塩）	1V	Ⅵ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.16	4.16	4.16	4.17
				残存率(%)	100	－	－	99.5
腫瘍用薬	フトラフール注400mg（テガフール）	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	9.92	9.93	9.93	9.94
				残存率(%)	100	－	－	99.0

※D.W.注射用水

配合薬剤			配合方法	試験項目	配合後の時間			
薬効分類	製品名（成分名）	配合量			配合直後	3時間	6時間	24時間
抗生物質製剤	ピペラシリンNa 注射用1g「テバ」（ピペラシリンナトリウム）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.04	5.00	4.97	4.77
				残存率(%)	100	－	－	99.6
	ペントシリン注射用1g（ピペラシリンナトリウム）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.94	4.91	4.87	4.68
				残存率(%)	100	－	－	99.2
	フルマリン静注用0.5g（フロモキセフナトリウム）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.75	4.81	4.84	4.90
				残存率(%)	100	－	－	95.7
	ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg「タイヨー」（ミノサイクリン塩酸塩）	1V	Ⅱ	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	3.18	3.18	3.18	3.19
				残存率(%)	100	－	－	102.5
	メロペネム点滴静注用0.5g「タイヨー」（メロペネム）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.85	7.82	7.82	7.72
				残存率(%)	100	－	－	101.3
	メロペン点滴用バイアル0.5g（メロペネム）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.81	7.79	7.78	7.70
				残存率(%)	100	－	－	102.1
	ユナシン-S静注用1.5g（スルタミシリントシル酸塩水和物）	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.68	8.47	8.39	8.15
				残存率(%)	100	－	－	97.6
	セフトリアキソンNa 静注用1g「テバ」（セフトリアキソンナトリウム水和物）	1V	Ⅱ	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	5.97	6.00	6.05	6.22
				残存率(%)	100	－	－	99.6
	ロセフィン静注用1g（セフトリアキソンナトリウム水和物）	1V	Ⅱ	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	6.00	6.03	6.05	6.16
				残存率(%)	100	－	－	99.7

（製品名は2016年10月現在）