

BUCCOLAM®

総合製品情報概要

抗けいれん剤

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)} 薬価基準収載ブコラム® 口腔用液 2.5mg・5mg
7.5mg・10mg

ミダゾラム口腔用液

注1) 習慣性医薬品:注意-習慣性あり 注2) 処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を交付する際には、本剤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、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、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こと。[8.4参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重症筋無力症を有する患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者
- 2.3 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ビススタットを含有する製剤を投与中の患者[10.1参照]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]

CLINIGEN

目次

開発の経緯	1
特徴	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
1. 警告	3
2. 禁忌	3
3. 組成・性状	3
4. 効能又は効果	3
5. 効能又は効果に関連する注意	3
6. 用法及び用量	4
7. 用法及び用量に関連する注意	4
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
10. 相互作用	6
11. 副作用	7
13. 過量投与	7
14. 適用上の注意	7
臨床成績	8
1. 国内第Ⅲ相試験(検証試験、SHP615-301試験)	8
2. 国内第Ⅲ相試験(継続試験、SHP615-302試験)	18
薬物動態	24
1. 血中濃度	24
2. 吸収	26
3. 分布	28
4. 代謝	29
5. 排泄	30
薬効薬理	32
1. 作用機序	32
2. 臨床薬理試験	33
3. 非臨床試験	34
安全性薬理試験及び毒性試験	38
1. 安全性薬理試験	38
2. 毒性試験	40
有効成分に関する理化学的知見	47
製剤学的事項	48
取扱い上の注意	49
包装	49
関連情報	50
主要文献	51
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	52
改訂年月	52

開発の経緯

ブコラム®口腔用液2.5mg・5mg・7.5mg・10mg(以下、ブコラム)は、「てんかん重積状態」の治療を目的としてシャイアー社が開発したミダゾラムの頬粘膜投与製剤です。

海外では持続性急性けいれん発作を有する患者に対する治療薬として承認され、医療機関外で保護者等が小児に対して使用することも可能となっています。

このような背景から、医療機関のみならず、医療機関外での保護者等による投与が可能なたんかん重積状態の治療薬として、2015年にブコラムの早期承認を求める要望書が日本小児神経学会から厚生労働省の「第Ⅲ回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で提出されました。

その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て、厚生労働省からシャイアー・ジャパン株式会社に対して「てんかん重積状態」を効能又は効果とするブコラムの開発が要請されました。

これを受け、シャイアー・ジャパン株式会社はブコラムの開発に着手し、国内第Ⅲ相試験〔SHP615-301試験(検証試験)及びSHP615-302試験(継続試験)〕を実施しました。

国内におけるブコラムの開発はシャイアー・ジャパン株式会社が行っていましたが、武田薬品工業株式会社が国内における本剤の製造販売承認申請を行い、その後、2020年9月に、「てんかん重積状態」の効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

2025年10月、本邦における製造販売承認が武田薬品工業株式会社からクリニジェン株式会社へ承継されました。

特徴

1. ブコラムは、国内初のミダゾラム頬粘膜投与のプレフィルドシリンジ^{※1}で、医療従事者／介護者による投与が可能です^{注)}。

・小児患者の年齢に応じて、4種の異なるプレフィルドシリンジがあります(3、4頁)。

※1：薬剤があらかじめ充填された頬粘膜投与用シリンジ

注) 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり指導や確認を行う必要があります。

2. ブコラムは、小児てんかん重積状態患者に対する奏効率^{※2}が80.0%でした。

[国内第Ⅲ相試験(検証試験、SHP615-301試験)]

・けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象に、医療機関内でブコラムを頬粘膜投与した国内第Ⅲ相試験(検証試験、SHP615-301試験)において、主要評価項目(検証的解析項目)である奏効率は80.0%でした(11頁)。

※2：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後30分間認められない」と定義した。

3. ブコラムは、小児てんかん重積状態患者に対し、医療機関外で介護者が投与した臨床成績を有しています。[国内第Ⅲ相試験(継続試験、SHP615-302試験)]

・けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象に、医療機関外でブコラムを頬粘膜投与した国内第Ⅲ相試験(継続試験、SHP615-302試験)において、2例中2例で治療が奏効しました(21頁)。

4. 重大な副作用としては呼吸抑制(無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等)が発現するおそれがあります。また、主な副作用(発現頻度1%以上)として、鎮静、傾眠、悪心、嘔吐の発現が報告されました。

なお、詳細につきましては電子添文の副作用の項及び各臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください(7、15～17、23頁)。

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 18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。[17. 1. 1 参照]

5.2 非けいれん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本剤を投与する場合は、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こと。

6. 用法及び用量

通常、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、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、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こと。[9.7.2、11.1.1 参照]

8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、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、以下の点について指導すること。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、以下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こと。[1. 参照]

製品情報(ドラッグインフォメーション)

●「警告、禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

1. 警告

本剤を交付する際には、本剤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、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、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こと。[8.4参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重症筋無力症を有する患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者

2.3 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ビスタットを含有する製剤を投与中の患者[10.1参照]

2.4 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。]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブコラム口腔用液 2.5mg	ブコラム口腔用液 5mg	ブコラム口腔用液 7.5mg	ブコラム口腔用液 10mg
有効成分	1シリンジ(0.5mL)中 ミダゾラム2.5mg	1シリンジ(1.0mL)中 ミダゾラム5mg	1シリンジ(1.5mL)中 ミダゾラム7.5mg	1シリンジ(2.0mL)中 ミダゾラム10mg
添加剤	pH調節剤			

3.2 製剤の性状

販売名	ブコラム口腔用液 2.5mg	ブコラム口腔用液 5mg	ブコラム口腔用液 7.5mg	ブコラム口腔用液 10mg
性状	無色澄明の液			
pH	2.9～3.7			

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 18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。[17.1.1 参照]

5.2 非けいれん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本剤を投与する場合は、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こと。

6. 用法及び用量

通常、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、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与すること。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こと。
- 7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導すること。[8.4.4 参照]
- 7.3 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こと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤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、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。[11.1.1 参照]
- 8.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、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こと。[9.7.2、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤を追加投与（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連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。
- 8.4 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、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、以下の点について指導すること。また、保護者又はそれに代わる適切な者が、以下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こと。[1. 参照]
 - 8.4.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。
 - 8.4.2 医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与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、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。
 - 8.4.3 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こと。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こと。
 - 8.4.4 本剤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こと。[7.2 参照]
 - 8.4.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわ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こと。[11.1.1 参照]
- 8.5 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こと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさら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。[11.1.1 参照]

9.1.2 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本剤を投与すること。本剤投与により呼吸状態が悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 心不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさら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。[16.6.1 参照]

9.1.4 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。[16.6.1 参照]

9.1.5 衰弱患者

低用量の投与を考慮すること。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者

9.1.7 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こと。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。

9.1.8 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。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。[16.6.3 参照]

9.3.2 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[11.1.1 参照]

- (1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- (2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト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。

9.7 小児等

9.7.1 0～3か月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6か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あらわれるおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

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

10. 相互作用

本剤は主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 ノービア、カレトラ ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト アタザナビル硫酸塩 レイアタツツ ホスアンブレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ ダルナビルを含有する製剤 プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス、 シムツーザ エファビレンツ ストックリン コビス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 [2.3参照]	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。

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、ベン ゾジアゼピン系薬剤、麻薬性鎮痛剤、麻酔剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒) ¹⁾	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。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	本剤又はこれらの薬剤の 作用が増強されるおそれ がある。	これらの薬剤との併用により、代謝 が競合的に阻害され、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 ¹⁾ アゾール系抗菌剤 ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール 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 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 シメチジン アトルバスタチンカルシウム水和物 等	鎮静や呼吸抑制があらわ 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 ビノレルビン酒石酸塩 バクリタキセル等	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 ¹⁾	鎮静や呼吸抑制があらわ 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 ¹⁾ カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 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 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。

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適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制(4.0%)

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。[8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1 参照]

11.2 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		そう痒症、発疹、じん麻疹、血管浮腫

13. 過量投与

13.1 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あらわれるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある。[11.1.1 参照]

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与することも考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は1回投与分の規定量を充填した頬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こと。

14.1.2 本剤は注射剤ではないため、針、静脈内投与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こと。

14.1.3 本剤の偶発的な吸引を避けるため、咽頭気管へ挿入しないこと。

14.1.4 誤飲・誤嚥を避けるため、本剤投与前にシリンジキャップを外し、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こと。

14.1.5 使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄すること。

14.2 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こと。[20.参照]

2025年10月改訂(第3版)電子添文に基づき作成

臨床成績

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等は、3～7頁をご参照ください。

1. 国内第Ⅲ相試験(検証試験、SHP615-301試験)^{2)、3)}

2)ミダゾラムの臨床試験成績(検証試験、国内第Ⅲ相SHP615-301試験)[社内資料、承認審査時評価資料]

3)Yoshinaga H et al.: Epilepsy Res. 2021;106651. 本試験は開発会社の資金により行われた。

本論文の著者のうち2名は開発会社の社員である。

著者に開発会社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験の概要

目的	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関内においてブコラムを頬粘膜投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する。										
対象	けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 【選択基準】 以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 (1) ブコラム投与時に、修正在胎52週(出生時の在胎週数+出生後の週数)以上18歳未満(かつ体重5kg超)の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は除外した。 (2) 治験実施計画書に規定されている手順を開始する前に、本試験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書(及びシャイアー社の方針と国の規制に従い該当する場合は、アセント文書)への署名を得た患者。 (3) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態(二次性全般化発作の重積状態を含む)がブコラム投与開始時点で持続している患者： a. けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している。 b. 意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。 c. 単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。										
例数	安全性解析対象集団 ^{*1} 及び最大の解析対象集団(FAS) ^{*2} : 25例 (3ヵ月齢以上1歳未満: 3例、1歳以上5歳未満: 13例、5歳以上10歳未満: 7例、10歳以上18歳未満: 2例)										
試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験										
投与方法	ブコラムを、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>ブコラム投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月齢(修正在胎52週)以上1歳未満(かつ、体重5kg超)</td><td>2.5mg</td></tr> <tr> <td>1歳以上5歳未満</td><td>5mg</td></tr> <tr> <td>5歳以上10歳未満</td><td>7.5mg</td></tr> <tr> <td>10歳以上18歳未満</td><td>10mg</td></tr> </tbody> </table> ブコラムは、シリンジの全量を下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入した。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入した。ブコラムは、治験責任医師又は治験分担医師が投与した。	年齢	ブコラム投与量	3ヵ月齢(修正在胎52週)以上1歳未満(かつ、体重5kg超)	2.5mg	1歳以上5歳未満	5mg	5歳以上10歳未満	7.5mg	10歳以上18歳未満	10mg
年齢	ブコラム投与量										
3ヵ月齢(修正在胎52週)以上1歳未満(かつ、体重5kg超)	2.5mg										
1歳以上5歳未満	5mg										
5歳以上10歳未満	7.5mg										
10歳以上18歳未満	10mg										

評価項目	有効性	主要評価項目	奏効率（治療が奏効した ^{※3} 被験者の割合）（検証的解析項目）
		副次評価項目	・ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合 ・けいれん発作の消失までの時間 ・意識回復までの時間 ・ブコラムの単回投与10分後に、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者の割合 ・治療が奏効しなかった被験者^{※4}の割合
	安全性	主要評価項目	ブコラム投与後24時間以内に発生した呼吸抑制（以下の評価指標を含む） ・投与10及び30分後、並びに4、6及び24時間後に測定した酸素飽和度の92%未満への持続的低下〔すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2分以上にわたり、室内気で92%未満〕 ・補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加
		副次評価項目	Treatment-emergent adverse event (TEAE)、バイタルサイン、臨床検査値、酸素飽和度、心電図、誤嚥性肺炎、Riker鎮静・興奮スケールによる鎮静度又は興奮度、頬粘膜刺激の発生 等
解析計画	有効性解析 (FAS)		主要評価項目（検証的解析項目）：奏効率についてWald信頼区間を算出し、この両側95%信頼区間の下限値を閾値奏効率30%と比較する（両側5%の有意水準で奏効率と閾値奏効率を比較するのに相当）。また、Wald検定の両側p値も示す。 副次評価項目：被験者の割合に関する評価項目については、Wald信頼区間を算出する。時間に関する評価項目（発作の消失までの時間、意識回復までの時間）については、ブコラムの単回投与後の所定の時間が経過するまでの累積割合の推定値及びその両側95%信頼区間を算出する。 サブグループ解析：有効性の主要評価項目および副次評価項目の年齢（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）、てんかんの原因（遺伝性、突発性、代謝性、構造的）別 サンプルサイズが小さいことを考慮して、Clopper-Pearson正確信頼区間を算出する。
	安全性解析		ブコラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義する（ただしブコラム投与後1週間を超えて発現した有害事象を除く）。

※1：安全性解析対象集団：ブコラムの単回投与を受けたすべての被験者（電子症例報告書におけるブコラム投与記録が投与完了又は投与未完了のいずれかを問わない）

※2：FAS：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、ブコラムの投与後に治療奏効の評価が1回以上行われたすべての被験者

※3：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後30分間認められない」と定義した。

※4：ブコラムの単回投与10分後に発作が持続している被験者及び／又は追加のレスキュー薬投与を要した被験者

■ 患者背景 (FAS)

特性		年齢区分 ^a				全体 (n=25)
		3ヵ月齢以上 1歳未満 (n=3)	1歳以上 5歳未満 (n=13)	5歳以上 10歳未満 (n=7)	10歳以上 18歳未満 (n=2)	
例数 ^b		3(12.0)	13(52.0)	7(28.0)	2(8.0)	25(100)
年齢(歳)		0.67±0.321	2.56±0.784	7.26±1.377	14.80±3.677	4.63±4.033
性別 ^c	男性	1(33.3)	4(30.8)	3(42.9)	1(50.0)	9(36.0)
	女性	2(66.7)	9(69.2)	4(57.1)	1(50.0)	16(64.0)
体重(kg)		9.08±2.553	12.02±1.662	20.81±4.675	23.25±6.576	15.03±5.824
てんかん罹患期間(年) ^d		0.50±0.400	2.07±0.908	6.17±1.935	7.55±5.303	3.47±2.866
てんかんの 主な原因	遺伝性	1(33.3)	10(76.9)	6(85.7)	1(50.0)	18(72.0)
	特発性	1(33.3)	2(15.4)	1(14.3)	0	4(16.0)
	代謝性	0	0	0	0	0
	構造的	1(33.3)	1(7.7)	0	1(50.0)	3(12.0)
てんかんの 診断名 (基本語)	乳児重症ミオクロ ニーてんかん	1(33.3)	9(69.2)	4(57.1)	0	14(56.0)
	細菌性髄膜炎 ^e	0	0	0	1(50.0)	1(4.0)
	てんかん	2(66.7)	3(23.1)	2(28.6)	1(50.0)	8(32.0)
	部分発作	0	1(7.7)	1(14.3)	0	2(8.0)
	レノックス・ガス トー症候群	0	0	0	1(50.0)	1(4.0)
投与前の意識消失あり		3(100)	13(100)	7(100)	2(100)	25(100)
投与前の発作の 頻度／持続時間	けいれんが1時間 以内に3回以上発 現し、現在もけい れん発作が継続し ている	1(33.3)	5(38.5)	2(28.6)	1(50.0)	9(36.0)
	意識が回復するこ となく連続して2回 以上のけいれんが 発現し、現在もけい れん発作が継続し ている	0	4(30.8)	3(42.9)	1(50.0)	8(32.0)
	単発のけいれん発 作が現在も5分以 上継続している	2(66.7)	4(30.8)	2(28.6)	0	8(32.0)
発作の発症から プロカム投与 までの時間(分)		49.3±58.77	21.5±24.05	14.7±22.31	0.0±0.00	21.2±29.16
中央値 [最小値, 最大値]		27.0 [5, 116]	8.0 [0, 68]	5.0 [0, 63]	0.0 [0, 0]	5.0 [0, 116]

例数(%)／平均値±標準偏差

a: 年齢はプロラム投与日から生年月日を引いて算出した。

b: 割合は全体の症例数を分母として算出した。

c: 割合は各年齢区分の症例数を分母として算出した。

d: 同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。

e: 細菌性髄膜炎によりてんかんを発症したと診断された1例は、その約1年後に難治性てんかん(基本語:てんかん)を発症したと診断されたため、両診断名の集計に含まれる。

(1) 奏効率(治療が奏効^{※1}した被験者の割合) [主要評価項目(検証的解析項目)、サブグループ解析]

奏効率は、80.0% (20/25例、両側95%信頼区間：64.3-95.7%)であり、奏効率の両側95%信頼区間の下限值(64.3%)が事前に設定した閾値奏効率(30%)を上回り、Wald検定で有意差があることを示したため、ブコラムの発作消失に対する有効性が統計学的に検証された($p < 0.001$ 、奏効率 vs 閾値奏効率)。

また、サブグループ解析において、てんかんの原因別の奏効率は、遺伝性要因で83.3% (15/18例)、特発性要因で4/4例、構造的要因で1/3例であった。

■ 奏効率 (FAS) [主要評価項目(検証的解析結果)]

	例数	奏効した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}	p値 ^{※3}
奏効率 (治療が奏効 ^{※1} した被験者の割合)	25	20 (80.0)	64.3-95.7	<0.001

※1：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後30分間認められない」と定義した。

※2：Wald信頼区間

※3：Wald検定、奏効率 vs 閾値奏効率30%

■ 年齢区分別及びてんかんの原因別奏効率 (FAS) [主要評価項目(検証的解析結果)；サブグループ解析]

サブグループカテゴリー		例数	奏効した例数 (%)	95%信頼区間 ^{※4}
年齢区分 ^{※5}	3ヵ月齢以上1歳未満	3	3	— ^{※6}
	1歳以上5歳未満	13	10 (76.9)	46.2-95.0
	5歳以上10歳未満	7	6	— ^{※6}
	10歳以上18歳未満	2	1	— ^{※6}
てんかんの原因	遺伝性	18	15 (83.3)	58.6-96.4
	特発性	4	4	— ^{※6}
	代謝性	0	— ^{※7}	— ^{※7}
	構造的	3	1	— ^{※6}

※4：Clopper-Pearson正確信頼区間

※5：年齢はブコラム投与日から生年月日を引いて算出した。

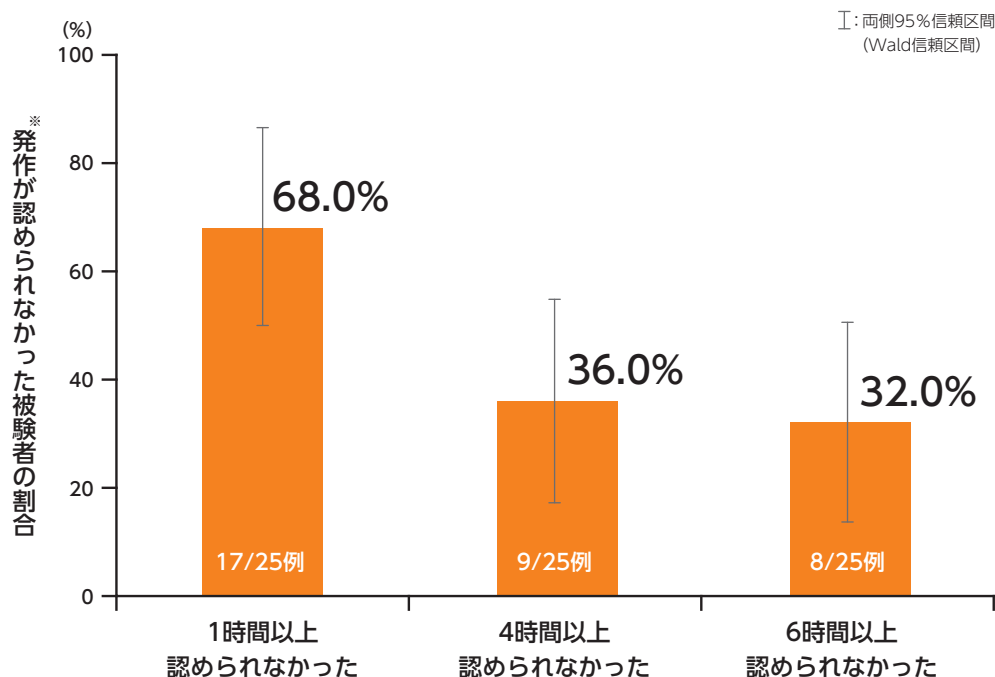
※6：例数が10例未満のため非表示

※7：該当患者なしのため非表示

(2) ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合〔副次評価項目〕

ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1時間以上認められなかった被験者の割合は68.0% (17/25例、両側95%信頼区間：49.7-86.3%)であった。また、4時間以上認められなかった被験者の割合は36.0% (9/25例、両側95%信頼区間：17.2-54.8%)、6時間以上認められなかった被験者の割合は32.0% (8/25例、両側95%信頼区間：13.7-50.3%)であった。

■ ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合 (FAS)

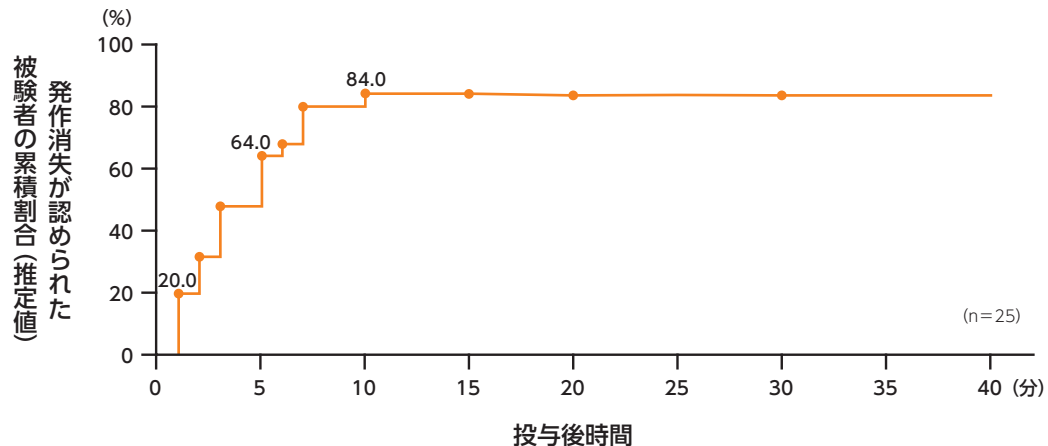


※：ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合

(3)けいれん発作の消失までの時間※【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後、一定の時間内に発作消失が認められた被験者の累積割合の推定値(両側95%信頼区間)は、1分以内では20.0%(7.1-37.6%)、5分以内では64.0%(41.4-79.8%)、10分以内では84.0%(60.8-94.1%)であった。

■ 一定の時間内に発作消失が認められた被験者の累積割合の推定値(FAS)

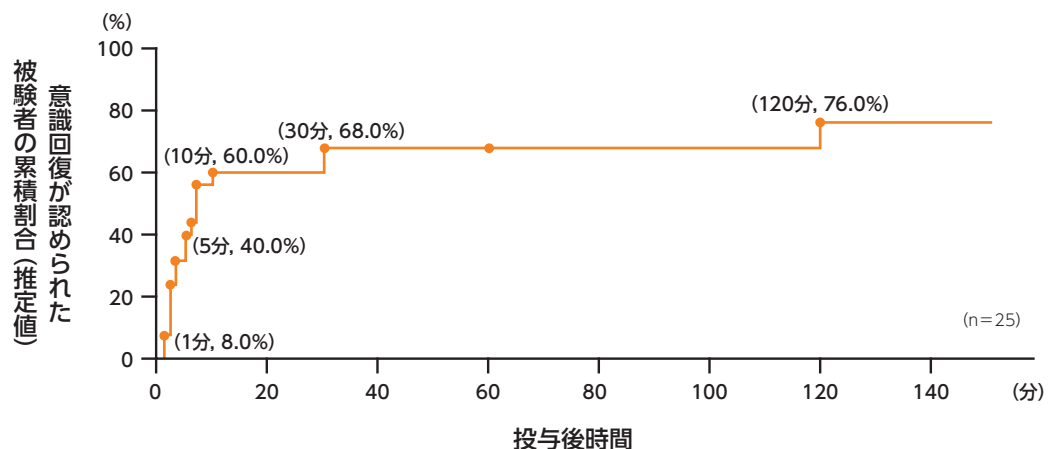


※：ブコラム投与から、最初の発作(ブコラム投与の対象となった発作)の消失又はレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。発作の消失をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与を競合イベントとした。FASの定義により、FASに含まれるすべての被験者は最初の発作の消失日時を記録されているため、当該イベント発現の時間解析において観察打ち切りはない。

(4)意識回復までの時間※【副次評価項目】

ブコラムの単回投与後、一定の時間内に意識回復が認められた被験者の累積割合の推定値(両側95%信頼区間)は、1分以内では8.0%(1.3-22.9%)、5分以内では40.0%(20.8-58.5%)、10分以内では60.0%(37.7-76.5%)、30分以内では68.0%(45.0-83.0%)、1時間以内では68.0%(45.0-83.0%)、2時間以内では76.0%(52.0-89.1%)であった。

■ 一定の時間内に意識回復が認められた被験者の累積割合の推定値(FAS)



※：ブコラム投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、ブコラム投与から、ブコラム投与後における意識の回復又はレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。意識回復の時間のデータがなく、かつ、ブコラム投与後24時間以内にレスキュー薬が投与されていない場合、意識回復までの時間は、ブコラム投与後24時間の間の退院までに電子症例報告書に何らかの評価データが記録された最も遅い時点又は被験者が退院した時点をもって観察打ち切りとすることとした。

(5) ブコラムの単回投与10分後に、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者の割合 [副次評価項目]

ブコラムの単回投与後10分以内に最初の発作(ブコラム投与の対象となった発作)が消失せず、ブコラムの単回投与10分後に、各治験実施医療機関の手順書又はガイドラインに従って、進行中のてんかん重積状態に対する追加の抗けいれん薬を必要とした被験者の割合は、16.0%(4/25例、両側95%信頼区間:1.6-30.4%)であった。

(6) 治療が奏効しなかった被験者^{※1}の割合 [副次評価項目、サブグループ解析]

治療が奏効しなかった被験者の割合(治療無効率)は16.0%(4/25例、両側95%信頼区間:1.6-30.4%)であった。

また、サブグループ解析において、年齢区分別の治療無効率は、1歳以上5歳未満で15.4%(2/13例)、5歳以上10歳未満で1/7例、10歳以上18歳未満で1/2例であり、1歳未満では治療が奏効しなかった被験者はいなかった。てんかんの原因別の治療無効率は、遺伝性要因で11.1%(2/18例)、構造的要因で2/3例であり、特発性要因では治療が奏効しなかった被験者はいなかった。

■ 治療が奏効しなかった被験者の割合 (FAS)

サブグループカテゴリー		例数	奏効しなかった例数 (%)	95%信頼区間 ^{※2}
全体		25	4 (16.0)	1.6-30.4
年齢区分 ^{※3}	3ヵ月齢以上1歳未満	3	0	— ^{※4}
	1歳以上5歳未満	13	2 (15.4)	1.9-45.4
	5歳以上10歳未満	7	1	— ^{※4}
	10歳以上18歳未満	2	1	— ^{※4}
てんかんの原因	遺伝性	18	2 (11.1)	1.4-34.7
	特発性	4	0	— ^{※4}
	代謝性	0	— ^{※5}	— ^{※5}
	構造的	3	2	— ^{※4}

※1: ブコラムの単回投与10分後に発作が持続している被験者及び／又は追加のレスキュー薬投与を要した被験者

主要評価項目では治療奏効を「目に見える発作がブコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後30分間認められない」と定義しており(11頁参照)、ここでいう「治療が奏効しなかった被験者」と主要評価項目の治療奏効を満たさなかった被験者は必ずしも一致しない。

※2: 全体集団はWald信頼区間、サブグループはClopper-Pearson正確信頼区間

※3: 年齢はブコラム投与日から生年月日を引いて算出した。

※4: 例数が10例未満のため非表示

※5: 該当患者なしのため非表示

(7) 安全性

1) 副作用【副次評価項目】

25例中3例(12.0%)に副作用が認められ、その内訳は、下痢、鎮静及び呼吸抑制が各1例(各4.0%)であった。

重篤な副作用は、呼吸抑制1例(4.0%、1歳以上5歳未満)であり、死亡は認められなかった。

なお、本試験においてブコラムは原則として単回投与のため、投与中止に至った副作用は認められなかった。

■ 副作用(ブコラム投与日以降投与後1週間以内に発現又は悪化)

器官別大分類	基本語	副作用の発現頻度 (n=25)	
		例数(%)	件数
全体		3 (12.0)	3
胃腸障害	下痢	1 (4.0)	1
神経系障害	鎮静	1 (4.0)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸抑制	1 (4.0)	1

MedDRA/J ver. 20.0

2) ブコラム投与後24時間以内に発生した呼吸抑制【主要評価項目】

ブコラム投与後24時間以内に呼吸抑制がみられた被験者は、安全性解析対象集団25例中1例(4.0%、両側95%信頼区間:0-11.7%)であった。この1例でみられた呼吸抑制は、補助換気を使用するような努力呼吸の増加であり、重度かつ重篤な副作用で、転帰は回復であった。

MedDRA/J ver.20.0

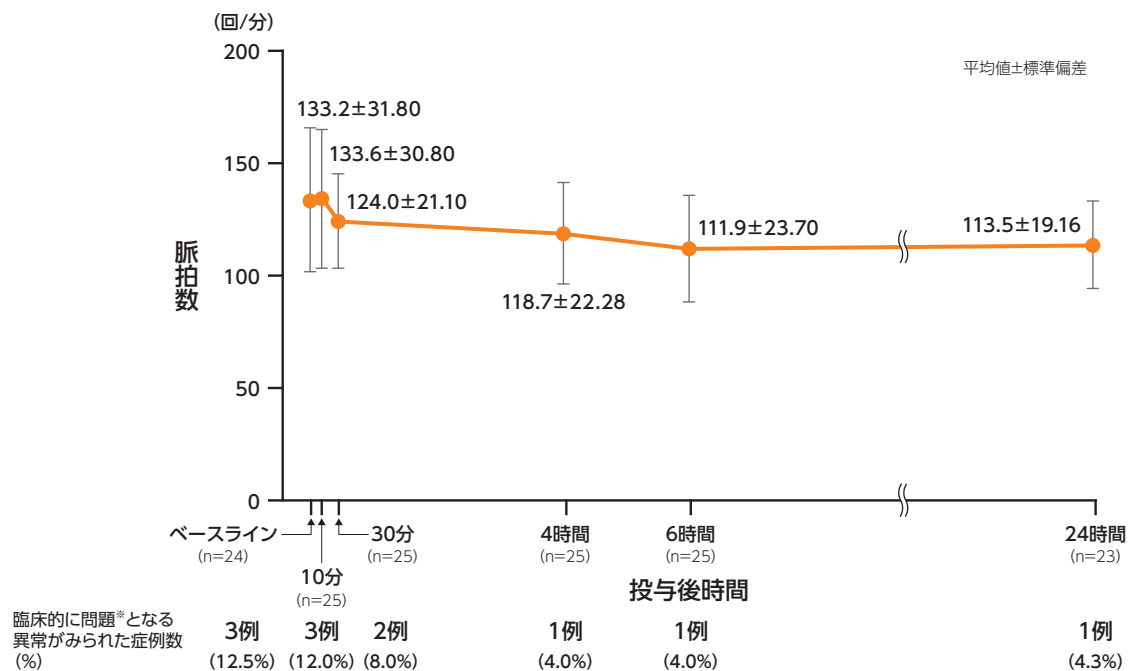
8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1** 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤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、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。[11.1.1 参照]
- 8.3** 本剤を追加投与(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連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。

3) バイタルサイン [副次評価項目]

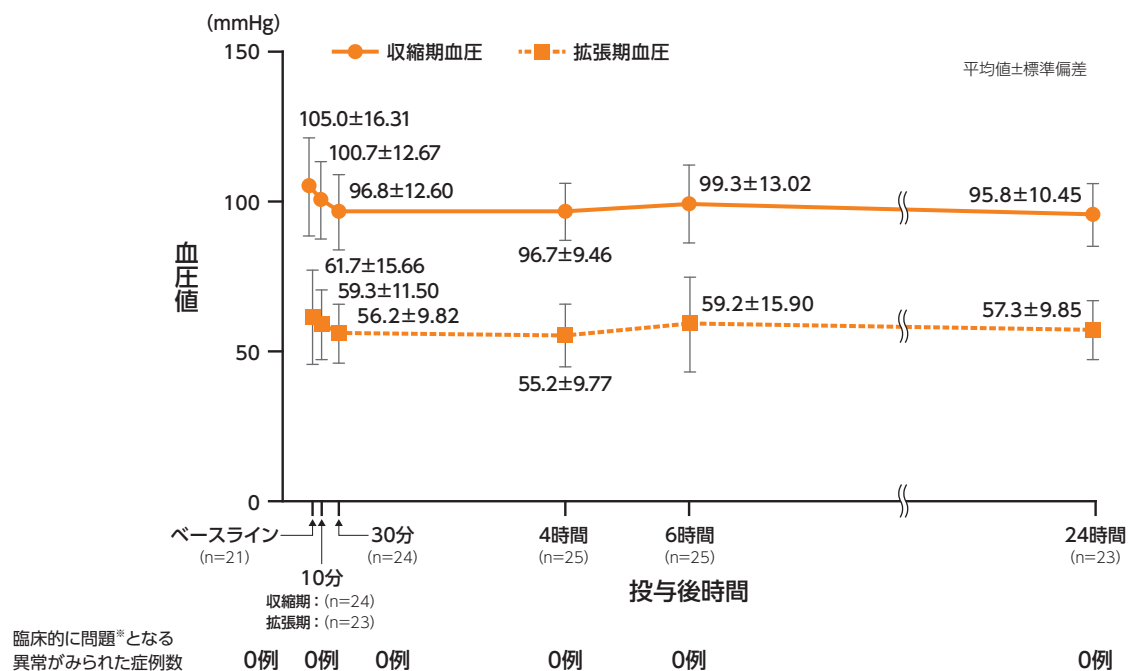
バイタルサインのうち、脈拍、血圧及び呼吸数の平均値の変動は下図のとおりであった。

■ 脈拍の経時推移 (安全性解析対象集団)



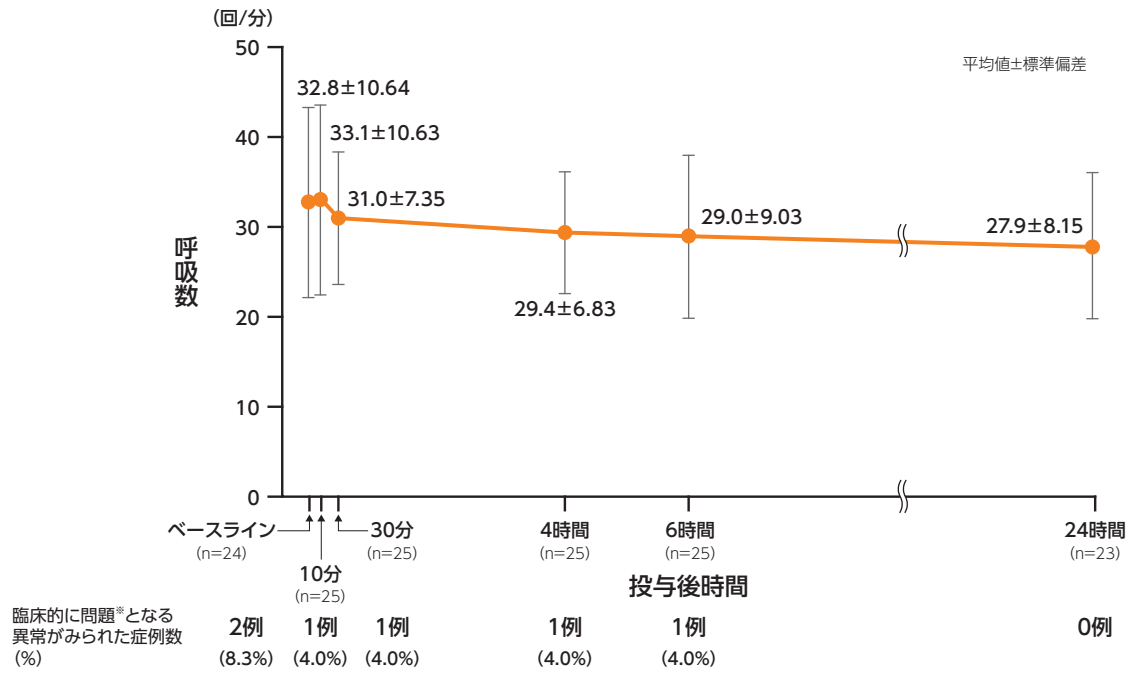
※：治験担当医師の判断に基づく

■ 収縮期・拡張期血圧の経時推移 (安全性解析対象集団)



※：治験担当医師の判断に基づく

■ 呼吸数の経時推移 (安全性解析対象集団)

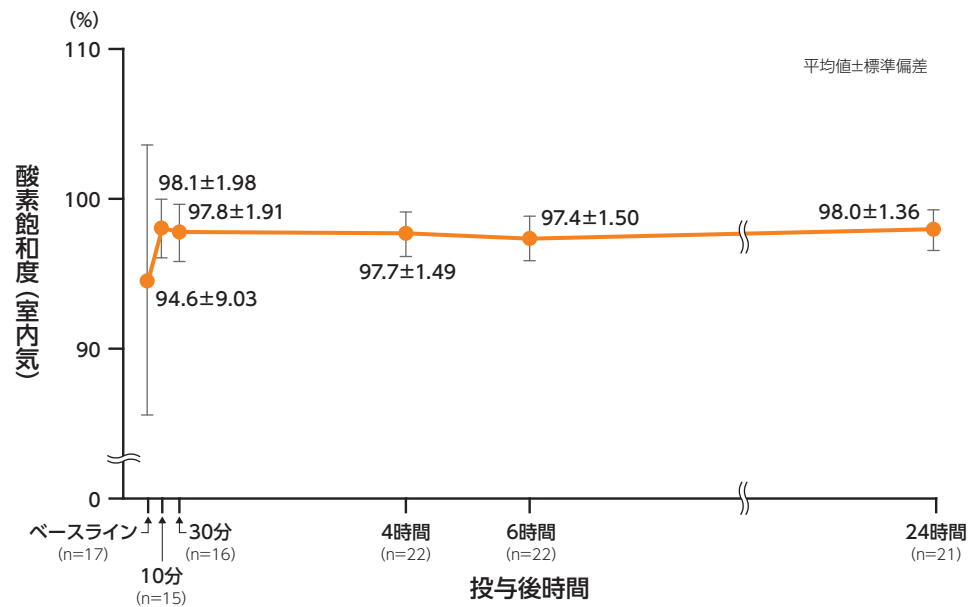


臨床成績

4) 酸素飽和度 [副次評価項目]

酸素飽和度 (室内気) の平均値の変動は下図のとおりであった。

■ 酸素飽和度 (室内気) の経時推移 (安全性解析対象集団)



2. 国内第Ⅲ相試験(継続試験、SHP615-302試験)⁴⁾

4) ミダゾラムの臨床試験成績(継続試験、国内第Ⅲ相SHP615-302試験)[社内資料、承認審査時評価資料]

■ 試験の概要

目的	けいれん性てんかん重積状態を有する小児患者に対し、医療機関外においてプロラムを頬粘膜投与したときの有効性及び安全性を評価する。										
対象	けいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者 【選択基準】 以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 (1) SHP615-301試験を完了し、医療機関及び／又は緊急治療室においてプロラム投与に対する忍容性及び反応性が認められ、状態が安定して退院が可能と判断される患者。 (2) プロラム投与時に、6ヵ月齢超18歳未満の男女の患者。正確な生年月日が入手できない患者は除外した。 (3) てんかん重積状態の患者がSHP615-301試験期間中に医療機関及び／又は緊急治療室において最初の状態安定化後、本試験への参加について、親、保護者又は法定代理人による同意文書及びアセント文書(該当する場合)への署名を得た患者。 (4) 患者の親、保護者又は法定代理人が適切なトレーニング／教育を受けており、本試験へ参加する資格があると治験担当医師が判断し、かつ以下の事項を行う意思があること： ・プロラムを適切に投与する。 ・患者日誌に発作とプロラム投与に関する情報(発作の発現時刻、発作のタイプ、プロラム投与に要した時間、プロラム投与から発作消失までの時間など)を記録する。 ・患者の安全確保に必要な指示に従う。 (5) 以下のいずれかの特徴を有する意識消失を伴う全般性強直間代てんかん重積状態(二次性全般化発作の重積状態を含む)がプロラム投与開始時点で持続している患者： ・けいれんが1時間以内に3回以上発現し、現在もけいれん発作が継続している。 ・意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が継続している。 ・単発のけいれん発作が現在も5分以上継続している。										
例数	安全性解析対象集団 ^{*1} 及び最大の解析対象集団(FAS) ^{*2} ：2例 ^{*3} (5歳以上10歳未満)										
試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検、継続試験										
投与方法	プロラムを、以下の年齢区分別の固定用量で単回、頬粘膜投与した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>プロラム投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月齢超1歳未満(かつ、体重5kg超)</td><td>2.5mg</td></tr> <tr> <td>1歳以上5歳未満</td><td>5mg</td></tr> <tr> <td>5歳以上10歳未満</td><td>7.5mg</td></tr> <tr> <td>10歳以上18歳未満</td><td>10mg</td></tr> </tbody> </table> プロラムは、シリンジの全量を下歯肉と頬の内側の空間にゆっくり注入した。場合によっては、用量を分割して、口腔内の両側に投与液の半量ずつを注入した。事前にトレーニングを受けた介護者が被験者にプロラムを投与した。 介護者に対しては事前に、その発作に対してプロラムの投与が適切であることを確認した後にプロラムを投与するよう指示し、また、プロラムを投与する前に救急搬送を手配し、発作が消失した場合にも、プロラム投与後直ちに被験者を治験実施医療機関へ搬送させるよう指示した。	年齢	プロラム投与量	6ヵ月齢超1歳未満(かつ、体重5kg超)	2.5mg	1歳以上5歳未満	5mg	5歳以上10歳未満	7.5mg	10歳以上18歳未満	10mg
年齢	プロラム投与量										
6ヵ月齢超1歳未満(かつ、体重5kg超)	2.5mg										
1歳以上5歳未満	5mg										
5歳以上10歳未満	7.5mg										
10歳以上18歳未満	10mg										

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.4.3 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こと。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こと。

評価項目	有効性	主要評価項目	奏効率（治療が奏効 ^{※4} した被験者の割合）
		副次評価項目	・ プコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がプコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合 ・ けいれん発作の消失までの時間 ・ 意識回復までの時間 等
		探索的評価項目	プコラムの治療満足度
	安全性	主要評価項目	プコラム投与後24時間以内に発生した呼吸抑制（以下の評価指標を含む） ・ 投与30分後（可能な場合に実施）、並びに1、4、6及び24時間後に測定した酸素飽和度の92%未満への持続的低下〔すなわち、（医療機関の手順書及び／又は医師の判断により）投与後モニタリング中に、2分以上にわたり、室内気で92%未満〕 ・ 補助換気（バッグバルブマスク呼吸器又は気管内挿管）を使用するような努力呼吸の増加
		副次評価項目	TEAE ^{※5} 、バイタルサイン 等
解析計画	有効性解析 (FAS)		探索的評価項目であるプコラムの治療満足度については、安全性解析対象集団を用いた。
	安全性解析		プコラム投与日以降に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義する（ただし、プコラム投与後1週間を超えて発現した有害事象を除く）。

※1：安全性解析対象集団：プコラムの単回投与を受けたすべての被験者（電子症例報告書におけるプコラム投与記録が投与完了又は投与未完了のいずれかを問わない）

※2：最大の解析対象集団 (FAS)：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、プコラムの投与後に治療奏効の評価が1回以上行われたすべての被験者

※3：3例目（てんかん患者）に対してプコラムが投与され奏効した。プコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がプコラムの単回投与後1時間以上認められなかったが、プコラムの単回投与後4時間までに発作が認められた。プコラム投与から発作消失までの時間及び意識回復までの時間はいずれも5分であった。有害事象（臨床検査値異常を含む）は認められなかった（2020年1月31日時点）（本症例はデータカットオフ以降に投与され、照会事項の回答として承認審査の過程で評価された）。

※4：治療奏効は、「目に見える発作がプコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がプコラムの単回投与後30分間認められない」と定義した。

■ 患者背景 (FAS)

特性	てんかん ^a 患者 (n=1)	乳児重症ミオクロニー てんかん ^a 患者 (n=1)
年齢 (歳)	6.3	5.6
性別	男性	男性
体重 (kg)	19.2	14.8
てんかん罹患期間 ^b (年)	5.3	5.3
てんかんの主な原因	遺伝性	特発性
ブコラム投与時点の発作の頻度／持続時間	けいれんが1時間以内に3回以上 発現し、現在もけいれん発作が継続 している	単発のけいれん発作が現在も5分 以上継続している
発作の発症からブコラム投与までの時間 (分)	33	17
発作の発症から治験実施医療機関へ 入院するまでの時間 (分)	122	49
ブコラム投与から退院までの時間 (時間)	6.2	43.9

a：診断名は基本語
b：同意取得日からてんかん発症日を引いて算出した。

(1) 奏効率(治療が奏効[※]した被験者の割合) [主要評価項目]

FAS 2例は、いずれも治療が奏効した。

※：治療奏効は、「目に見える発作がブコラムの単回投与後10分以内に消失し、かつ、目に見える発作がブコラムの単回投与後30分間認められない」と定義した。

(2) ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合 [副次評価項目]

FAS 2例は、いずれもブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1時間以上認められなかった。

てんかん患者の1例は、発作がブコラムの単回投与後6時間以上認められず、乳児重症ミオクロニー
てんかん患者の1例は、ブコラムの単回投与後4時間までに発作が認められた。

■ ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合 (FAS)

	発作が認められなかった被験者の割合 [※] (n=2)
1時間以上認められなかった	2/2例
4時間以上認められなかった	1/2例
6時間以上認められなかった	1/2例

※：ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失し、かつ発作がブコラムの単回投与後1、4又は6時間以上認められなかった被験者の割合

(3) けいれん発作の消失までの時間^{※1}、意識回復までの時間^{※2} [副次評価項目]

FAS 2例は、いずれもブコラムの単回投与後に追加のレスキュー薬は投与されず、ブコラムの単回投与後10分以内に発作が消失した。ブコラム投与から発作消失までの時間は、てんかん患者で1分、乳児重症ミオクロニーてんかん患者で2分であった。

また、FAS 2例は、いずれもブコラム投与前に意識消失が認められており、ブコラムの単回投与後に追加のレスキュー薬投与を要することなく意識回復が認められた。ブコラム投与から意識回復までの時間は、てんかん患者で4分、乳児重症ミオクロニーてんかん患者で143分であった。

■ ブコラム投与からけいれん発作の消失までの時間^{※1}、意識回復までの時間^{※2} (FAS)

	てんかん患者 (n=1)	乳児重症ミオクロニー てんかん患者 (n=1)
ブコラム投与から発作消失までの時間	1分	2分
ブコラム投与から意識回復までの時間	4分	143分

※1: ブコラム投与から、最初の発作(ブコラム投与の対象となった発作)の消失又はレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。発作の消失をイベント、最初の発作に対するレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与を競合イベントとした。

※2: ブコラム投与前に意識消失が認められていた被験者を対象として、ブコラム投与から、ブコラム投与後における意識の回復又はレスキュー薬(他の抗けいれん薬)の投与のうちいずれか最初の発現までの時間として算出した。

意識回復の時間のデータがなく、かつ、ブコラム投与後24時間以内にレスキュー薬が投与されていない場合、意識回復までの時間は、ブコラム投与後24時間の間の退院までに電子症例報告書に何らかの評価データが記録された最も遅い時点又は被験者が退院した時点をもって観察打ち切りとすることとした。

(4) ブコラムの治療満足度 [探索的評価項目] 参考情報

ブコラム投与後7日以内に、被験者の介護者を対象に「ブコラムの治療満足度」について質問票を用いて聴取した。質問票では、ブコラムによる治療の利便性(とても不便である～とても便利である)、満足度(とても不満である～とても満足している)及び投与のしやすさ(とても難しい～とても簡単である)をそれぞれ5段階で聴取した。また、ブコラムによる治療の継続希望の有無(はい又はいいえ)も聴取した。

治療の利便性について、被験者2例の介護者はいずれも「とても便利である」と回答した。満足度について、被験者1例の介護者は「とても満足している」、その他の1例の介護者は「満足している」と回答した。投与のしやすさについて、いずれの介護者も「簡単である」と回答した。また、ブコラムによる治療の継続希望の有無について、いずれの介護者も「はい」(継続希望)と回答した。

■ 介護者の回答 (安全性解析対象集団)

治療の利便性	とても便利である	2/2例
満足度	とても満足している	1/2例
	満足している	1/2例
投与のしやすさ	簡単である	2/2例
ブコラムによる治療の継続希望の有無	「はい」(継続希望)	2/2例

(5) 安全性

1) 副作用〔副次評価項目〕

2例中2例に副作用が認められ、その内訳は、傾眠が1例(てんかん患者)、悪心及び嘔吐が1例(いずれも乳児重症ミオクロニーてんかん患者)であった。

また、死亡は認められなかった。

なお、本試験においてブコラムは原則として単回投与のため、投与中止に至った副作用は認められなかった。

■ 副作用(ブコラム投与日以降投与後1週間以内に発現又は悪化)

	器官別大分類	基本語	副作用の発現頻度 (n=2)	
			例数	件数
全体			2	3
てんかん患者	神経系障害	傾眠	1	1
乳児重症ミオクロニーてんかん患者	胃腸障害	悪心	1	1
		嘔吐	1	1

MedDRA/J ver. 20.0

2) ブコラム投与後24時間以内に発生した呼吸抑制〔主要評価項目〕

安全性解析対象集団2例とも、ブコラム投与後24時間以内に呼吸抑制はみられなかった。

MedDRA/J ver. 20.0

3) バイタルサイン〔副次評価項目〕

安全性解析対象集団2例とも、臨床的に問題となるバイタルサインの異常はみられず、バイタルサインの異常変動に関する有害事象も認められなかった。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤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、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。〔11.1.1 参照〕

8.3 本剤を追加投与(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連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。

薬物動態

1. 血中濃度

(1) けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者²⁾

けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者(16例)に、本剤2.5～10mg(年齢区分別用量)を単回で頬粘膜投与したとき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最高血漿中濃度(C_{max})の平均値(標準偏差)は78.0(16.4)ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})の平均値(標準偏差)は20.5(3.31)分、 AUC_{∞} の平均値(標準偏差)は5847(2599)ng・min/mLであった。

■ ミダゾラム頬粘膜投与後の薬物動態パラメータの個別推定値の記述統計量

	中央値 [5パーセンタイル値-95パーセンタイル値]	平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	73.1 [56.6-101]	78.0±16.4
AUC_{∞} (ng・min/mL)	5046 [3723-10241]	5847±2599
t_{max} (min)	20.5 [15.5-26.5]	20.5±3.31
$t_{1/2}$ (min)	115 [94.5-223]	136±55.0

n=16

C_{max} : 最高血漿中濃度 AUC_{∞} : 0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間
 $t_{1/2}$: 消失半減期

(2) 特定の背景を有する患者

1) 心不全患者〔外国人データ^{5)、6)}〕

成人のうっ血性心不全患者(6例)、並びに年齢及び体重が一致する健康成人(6例)に、ミダゾラム3.75mgを静脈内投与及びミダゾラム7.5mgを経口投与したとき、 $t_{1/2}$ はうっ血性心不全患者で4.0～4.5時間、健康成人で3時間未満であり、静脈内投与後の全身クリアランスはうっ血性心不全患者で健康成人に比べ低下した(376mL/min vs. 551mL/min) ($p<0.05$, Student's t test)。

経口投与後の C_{max} はうっ血性心不全患者で76ng/mL、健康成人で42ng/mLであり、 t_{max} はいずれも0.9時間であった。

■ ミダゾラム静脈内投与又はミダゾラム経口投与後の薬物動態パラメータ〔外国人データ〕

	ミダゾラム静脈内投与		ミダゾラム経口投与	
	うっ血性心不全患者 (n=5 ^{*1})	健康成人 (n=6)	うっ血性心不全患者 (n=6)	健康成人 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	111±38	100±36	76±36	42±15
クリアランス(mL/min)	376±92*	551±155	—	—
t_{max} (h)	—	—	0.9	0.9
$t_{1/2}^{*2}$ (h)	4.5	2.9	4.0	2.8

平均値±標準偏差 ※1: 6例中1例に夾雑ピークが認められ、血漿中ミダゾラム濃度が測定できなかった。 ※2: 調和平均

*: $p<0.05$ (vs. 健康成人) Student's t test

2) 腎機能障害患者〔外国人データ〕^{7)、8)}

成人の慢性腎不全患者(15例)にミダゾラム0.2mg/kgを静脈内ボラス投与したとき、非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には、年齢、性別及び体重が一致する健康成人(15例)との有意な差がみられなかった(各々 $p \geq 0.05$ 、 $p \geq 0.05$ 、Student's *t* test)。

■ ミダゾラム静脈内ボラス投与後の非結合型ミダゾラムの薬物動態パラメータ〔外国人データ〕

	慢性腎不全患者 (n=14 ^{※1})	健康成人 (n=14 ^{※1})	p値 (Student's <i>t</i> test)
クリアランス (mL/min/kg)	189±27	176±24	≥ 0.05
分布容積 (L/kg)	63.5±6.8	55.6±5.7	≥ 0.05
t _{1/2} (h) ^{※2}	4.58±0.75	4.93±1.08	≥ 0.05

平均値±標準誤差

※1: 15例中の除外された1例について文献中に記載なし

※2: 結合型+非結合型ミダゾラム

3) 肝機能障害患者〔外国人データ〕^{9)、10)}

成人の慢性肝疾患(肝硬変)患者(7例)にミダゾラム7.5mgを静脈内投与したとき、血漿中ミダゾラムのクリアランスは、性別及び年齢が一致する健康成人(7例)よりも低下し(3.34mL/min/kg vs. 5.63mL/min/kg)、t_{1/2}は延長した(7.36時間 vs. 3.80時間)(各々 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、Student's *t* test)。

■ ミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ〔外国人データ〕

	肝硬変患者 (n=7)	健康成人 (n=7)	p値 (Student's <i>t</i> test)
クリアランス (mL/min/kg)	3.34±0.60	5.63±0.43	< 0.01
t _{1/2} (h)	7.36±1.22	3.80±0.61	< 0.05

平均値±標準誤差

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 18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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、修正在胎週(在胎週数+出生後週数)以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 心不全を有する患者

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさら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。[16.6.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)

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、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。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。[16.6.3 参照]

9.3.2 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。

2. 吸収

(1) 健康成人に対する頬粘膜投与（健康成人）〔外国人データ〕^{11)、12)}

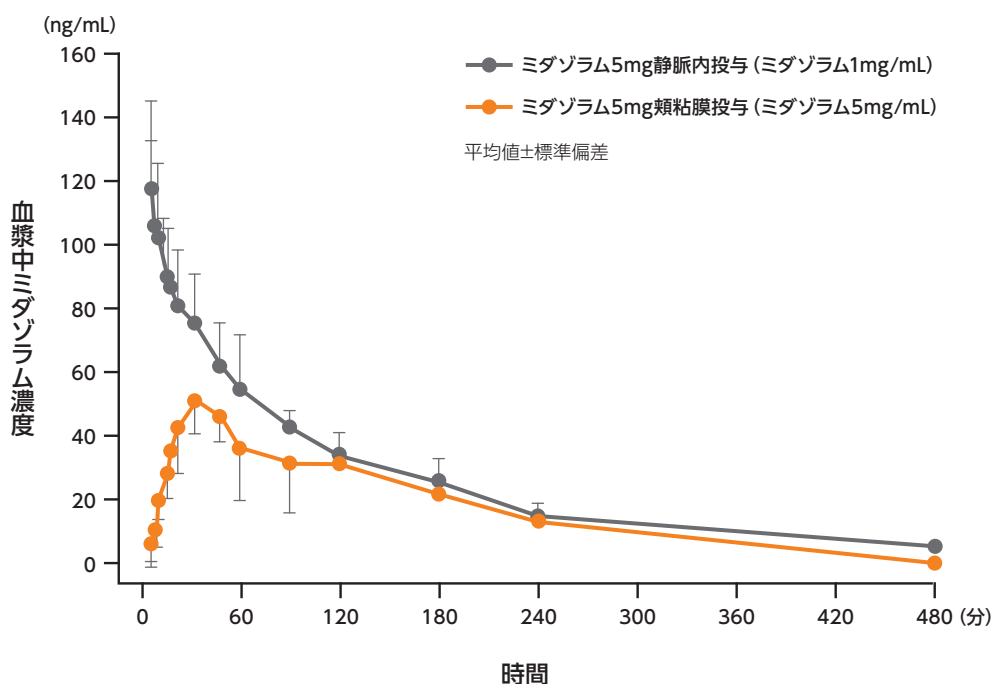
健康成人（8例）にミダゾラム5mgを頬粘膜投与したとき、30分後〔範囲：15-90分〕に C_{max} に到達した。絶対的バイオアベイラビリティ（平均値）は、74.5%であった。

■ ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ（健康成人）〔外国人データ〕

	ミダゾラム5mg頬粘膜投与 (ミダゾラム5mg/mL) (n=8)	ミダゾラム5mg静脈内投与 (ミダゾラム1mg/mL) (n=8)
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	55.9 [35.6-77.9]	118.8 [75.7-155.7]
t_{max} (min) ^{a)}	30 [15-90]	<3
AUC (ng・hr/mL) ^{b)、c)}	186.5±29.6	250.3±63.0
$t_{1/2}$ (min) ^{b)}	143±25.3	181.5±69.0
絶対的バイオアベイラビリティ(%) ^{d)}	74.5	—

a) 平均値〔範囲〕 b) 平均値±標準偏差 c) 公表文献の「ng・min/mL」を単位とするデータから換算した値を示した d) 平均値

■ 血漿中ミダゾラム濃度の経時推移（健康成人）〔外国人データ〕



4. 効能又は効果 てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.1 18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。〔17.1.1 参照〕

6. 用法及び用量

通常、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、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

(2) 重度の熱帯熱マラリアでけいれん発作を有する小児患者に対する頬粘膜投与 〔外国人データ〕^{13)、14)}

重度の熱帯熱マラリアでけいれん発作を有する小児患者にミダゾラム0.3mg/kgを頬粘膜投与(8例)したとき、16分(中央値)後に C_{max} に到達した。頬粘膜投与時の AUC_{∞} の平均値は、静脈内投与(12例)の87%であった(バイオアベイラビリティ)。

■ ミダゾラム頬粘膜投与又はミダゾラム静脈内投与後の薬物動態パラメータ〔外国人データ〕

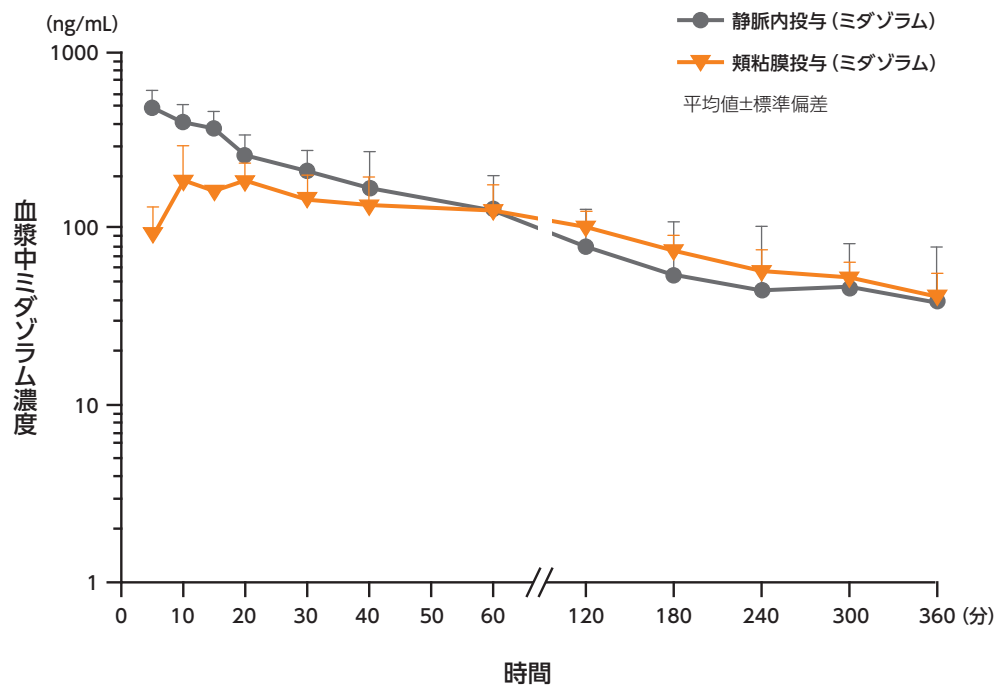
	ミダゾラム頬粘膜投与 (n=8)	ミダゾラム静脈内投与 (n=12)
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	186 [64-394]	481 [358-554]
AUC_{∞} (ng・hr/mL) ^{b)}	518 [294-741]	596 [327-865]
静脈内投与群との比(%)	87	—
t_{max} (min) ^{a)、c)}	16 [7.2-30.0]	10 [4.8-10.0]

a) 中央値[95%信頼区間]

b) 平均値[95%信頼区間]

c) 公表文献の「hr」を単位とするデータから換算した値を示した

■ 血漿中ミダゾラム濃度の経時推移〔外国人データ〕



3. 分布

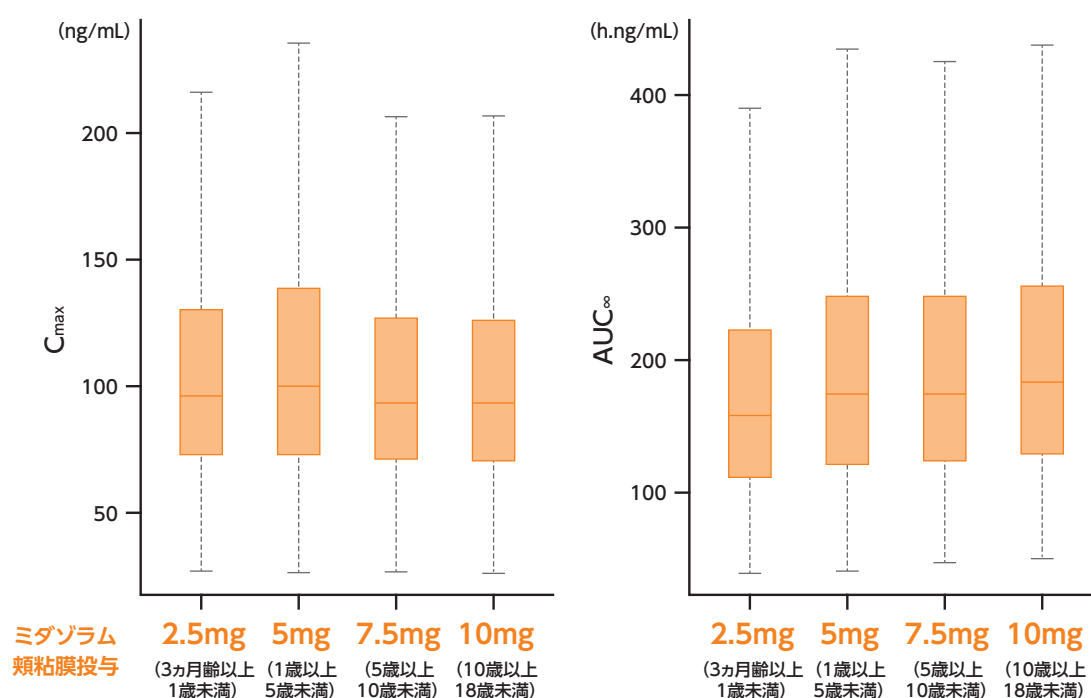
(1) 分布容積〔外国人データ〕¹⁵⁾

小児患者(50例)に、ミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき、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歳と推定された。

(2) 年齢別の曝露量〔外国人データ〕¹⁵⁾

通常の待機的手術を受ける3ヵ月齢以上18歳未満の小児患者に、本剤約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき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によるシミュレーションの結果、本剤の推奨用量を投与した場合の年齢別のミダゾラム曝露量は、下図のとおりであった。

■ シミュレーションに基づく年齢別のミダゾラム曝露量〔外国人データ〕



各固定用量群500例分のシミュレーションに基づくミダゾラムの曝露量の分布を示す。

各用量に対応する年齢区分は、3ヵ月齢以上1歳未満で2.5mg、1歳以上5歳未満で5mg、5歳以上10歳未満で7.5mg、10歳以上18歳未満で10mg。

(3) 血漿蛋白結合率〔外国人データ〕^{16)、17)}

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は、成人で約96%であった。

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 18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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

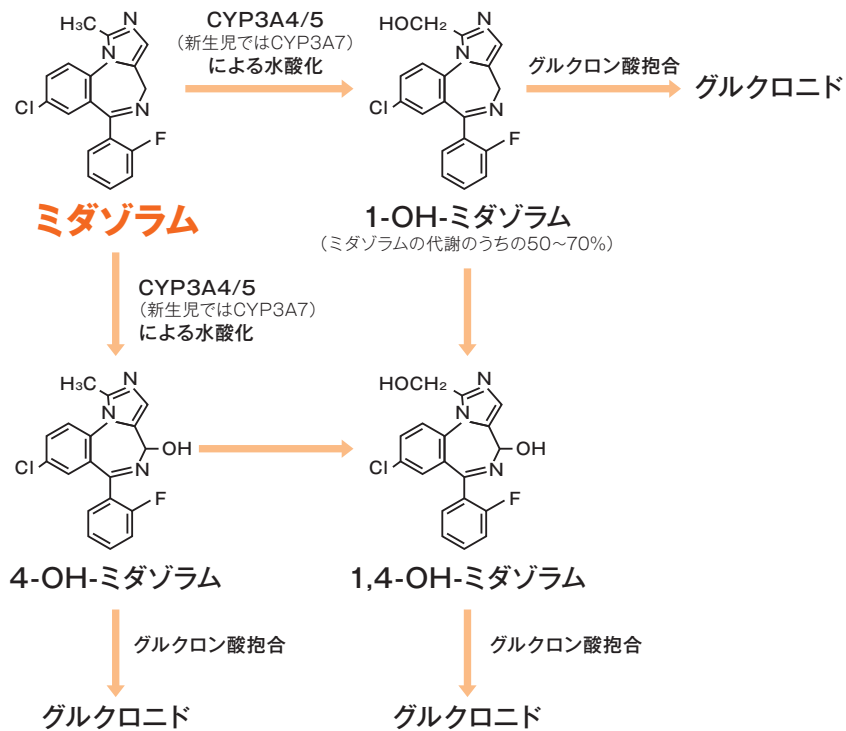
通常、修正在胎52週(在胎週数+出生後週数)以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

4. 代謝 (外国人データ)^{15)、18)~21)}

ミダゾラムは、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^{18)~21)}。1-OH-ミダゾラムは薬理活性物質であり、ミダゾラムの代謝物の50~70%を占めた^{18)、19)}。

小児患者 (50例) にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムのAUC_∞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であった (外国人データ)¹⁵⁾。

■ ミダゾラムの代謝経路¹⁸⁾



5. 排泄〔外国人データ〕^{15)、21)、22)}

(1) 排泄経路〔外国人データ〕^{21)、22)}

成人では、未変化体として尿中に排泄されるミダゾラムは1%未満であった。経口投与時、ミダゾラムは肝代謝及び消化管代謝により消失した。

(2) 終末相消失半減期〔外国人データ〕¹⁵⁾

小児患者(50例)に、ミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき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において、血漿中ミダゾラムの消失半減期の平均値は、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時間であった。

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 18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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

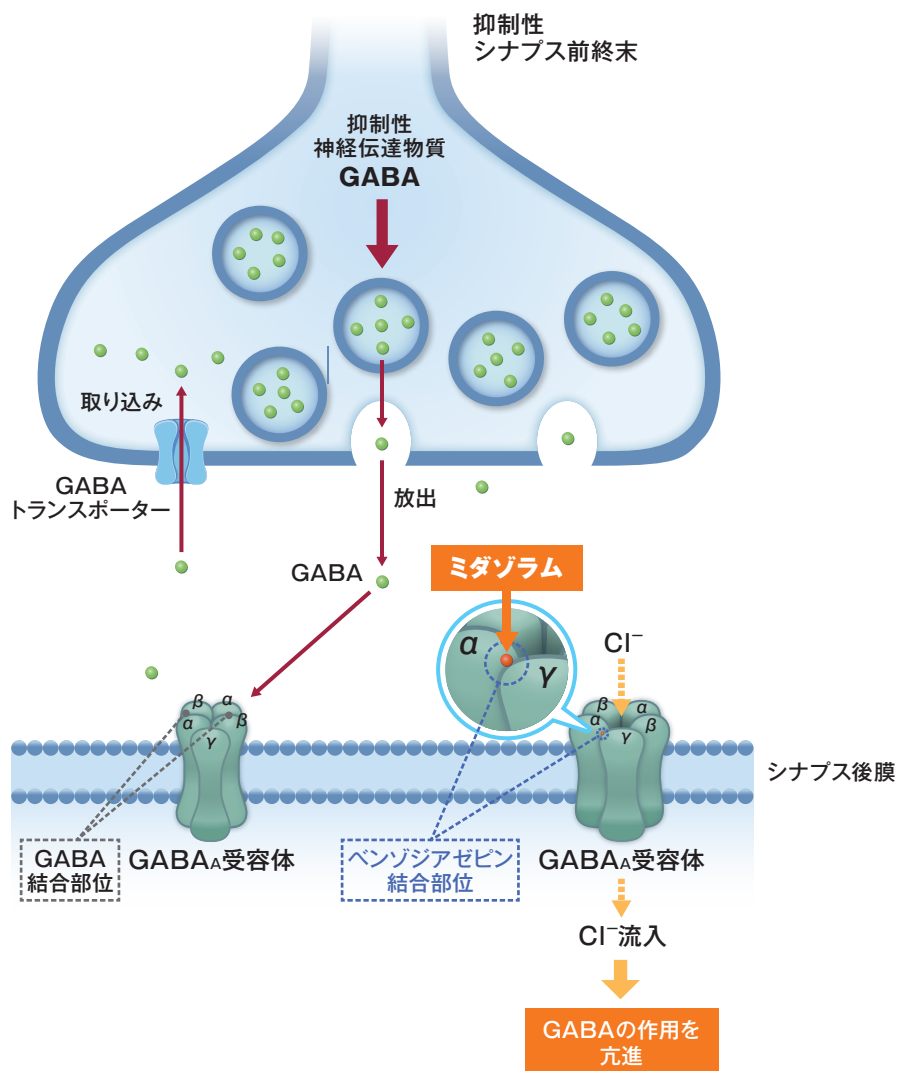
通常、修正在胎52週(在胎週数+出生後週数)以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

薬効薬理

1. 作用機序^{23)~27)}

ミダゾラムはGABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位^{*}に結合し、GABA_A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。

※： α サブユニットと γ サブユニットの境界部分



- 24) Yu OF et al.: Brain Res. 1988; 451 (1-2): 376-380.
- 25) Campo-Soria C et al.: Br J Pharmacol. 2006; 148 (7): 984-990.
- 26) Hanson SM et al.: J Neurosci. 2008; 28 (13): 3490-3499.
- 27) Bialer M et al.: Nat Rev Drug Discov. 2010; 9 (1): 68-82.

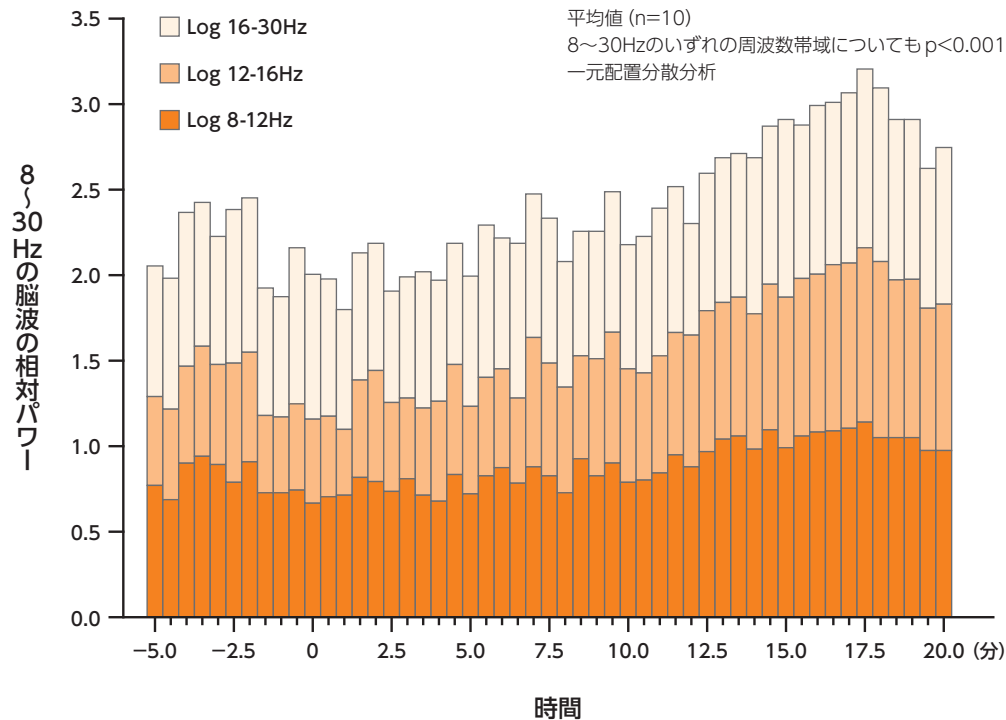
より作図

2. 臨床薬理試験

(1) 頬粘膜投与時の薬力学的作用^{28)、29)} (健康成人) 海外データ

健康成人(10例)にミダゾラム10mg又はプラセボ(ペパーミント香料含有液)を単回頬粘膜投与して脳波モニタリングを実施したところ、ミダゾラムを頬粘膜投与された被験者では投与後5～10分以内に、8～30Hzの周波数帯域で脳波の相対パワーに変化がみられた(8～30Hzのいずれの周波数帯域についても $p<0.001$ 、一元配置分散分析)。

■ ミダゾラム単回頬粘膜投与による脳波の相対パワーの経時推移 (健康成人) 海外データ



薬効薬理

【試験方法】健康成人10例にミダゾラム10mg又はプラセボを単回頬粘膜投与し、国際10-20法に従って選択した箇所(F3、F4、F7、F8、T5、T6、C3、C4、P3及びP4並びに基準としてCzとPzの間)に銀-塩化銀脳波電極を装着して10チャンネルの脳波を測定した。ミダゾラム投与前5分から投与後20分の30秒エポックを解析し、各エポック中の周波数帯域(1～4、4～8、8～12、12～16及び16～30Hz)の脳波の相対パワーを算出した。

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 18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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

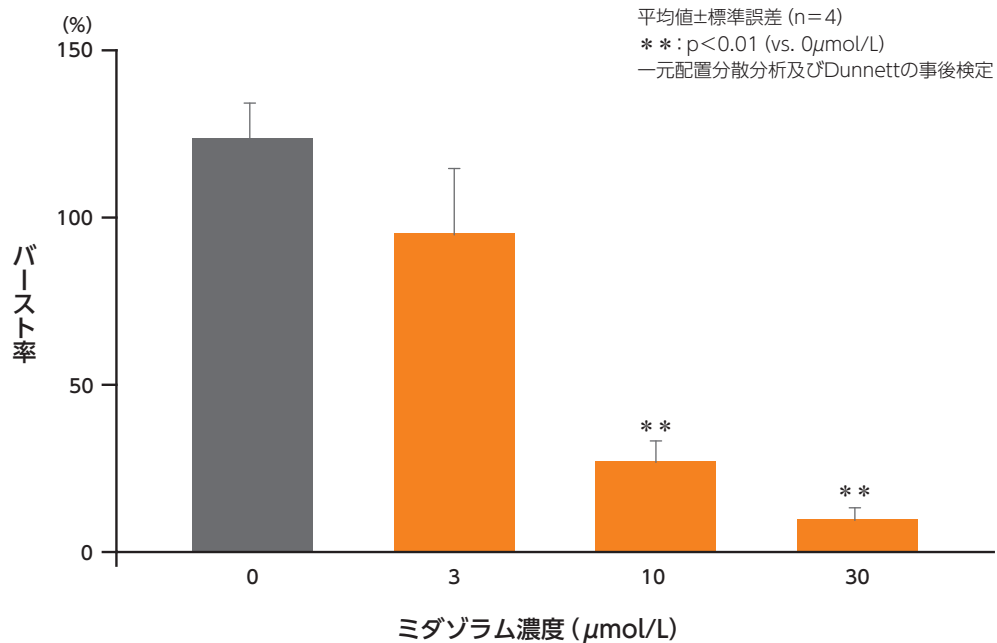
通常、修正在胎52週(在胎週数+出生後週数)以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

3. 非臨床試験

(1) 発作活性の抑制作用 (*in vitro*)^{30)、31)}

発作活性を示すモルモット海馬切片モデルにおいて、ミダゾラム10 μ mol/L以上の濃度で有意な発作活性抑制作用が認められた ($p < 0.01$ 、一元配置分散分析及びDunnettの事後検定)。

■ ソマン誘発性バーストの変化 (*in vitro*)



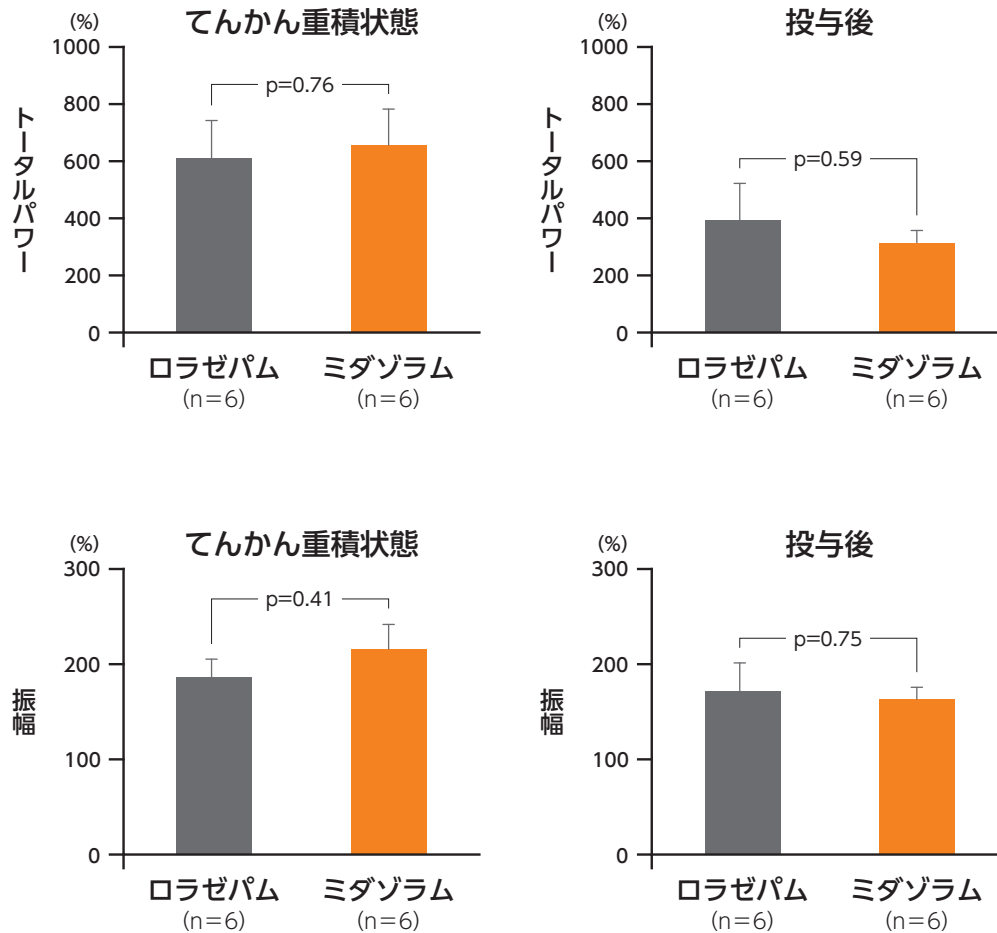
【試験方法】 有機リン酸(OP)誘発性発作活性を示す雄のDunkin Hartleyモルモット(n=4)の海馬切片モデルに、ミダゾラム(3、10及び30 μ mol/L)を添加し、ソマン(OPの一種)誘発性バーストの変化を評価した。

(2) てんかん重積発作モデルにおける検討 (マウス)^{32)、33)}

1) 抗けいれん作用 (マウス)

てんかん重積発作モデルにおいて、ミダゾラムとロラゼパムは投与後1時間の評価期間中に、脳波のてんかん波形様活動のトータルパワー並びに振幅への影響に有意な差を認めなかった(各々 $p=0.59$ 、 $p=0.75$ 、 t 検定)。

■ てんかん重積発作モデルマウスの脳波へのミダゾラム又はロラゼパム投与の影響 (マウス)



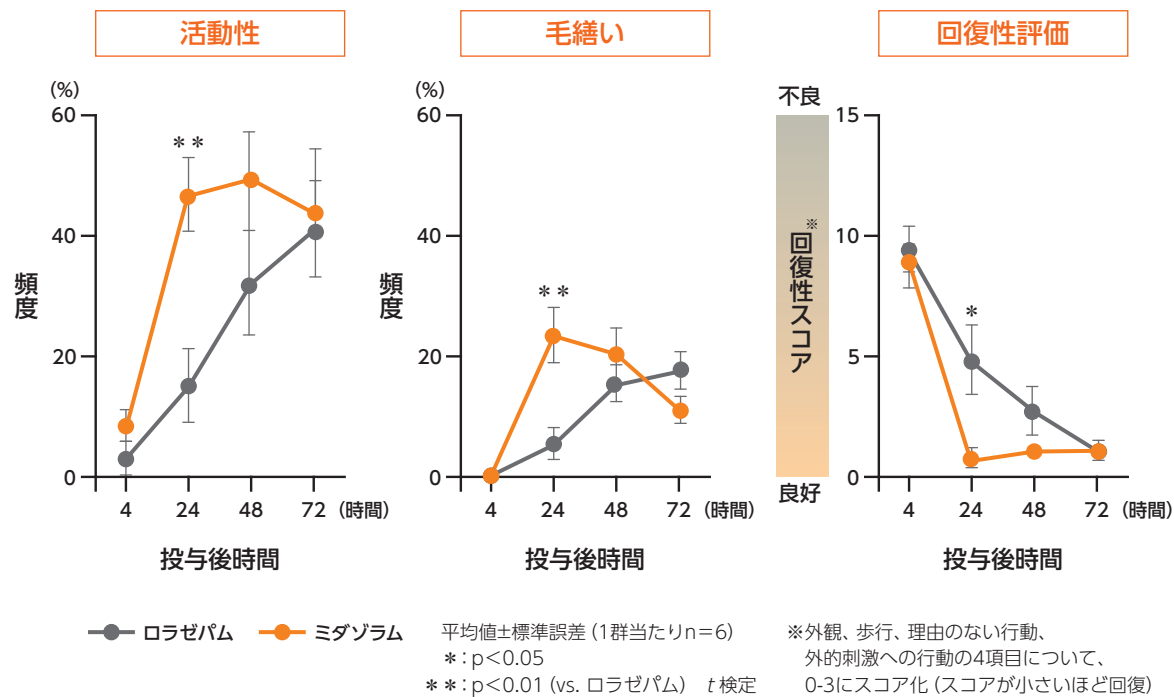
平均値±標準誤差
 t 検定

【試験方法】 8週齢の雄C57BL/6マウス(1群当たり6匹)の脳波をベースラインとして10分間記録後、扁桃核内にカイニン酸を $0.3\mu\text{g}$ 投与し、てんかん重積状態を誘導した。発作誘発の40分後にミダゾラム 8mg/kg 又はロラゼパム 8mg/kg を腹腔内投与し、さらに1時間にわたり脳波を評価した。

2) 正常行動への回復に及ぼす影響 (マウス) 参考情報

てんかん重積発作モデルにおいて、ミダゾラム投与24時間後にみられた正常行動(活動性、毛繕い、全体的回復性評価)への回復は、ロラゼパム投与マウスと比べ有意であった(各々 $p<0.01$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.05$ 、 t 検定)。

■ ミダゾラム投与マウス又はロラゼパム投与マウスの行動評価の経時推移 (マウス)



【試験方法】 8週齢の雄C57BL/6マウス(1群当たり6匹)の脳波をベースラインとして10分間記録後、扁桃核内にカイニン酸を $0.3\mu\text{g}$ 投与し、てんかん重積状態を誘導した。発作誘発の40分後にミダゾラム 8mg/kg 又はロラゼパム 8mg/kg を腹腔内投与し、正常行動への回復に及ぼす影響を経時的(4、24、48及び72時間後)に評価した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験 (マウス、*in vitro*、イヌ)³⁴⁾

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見
中枢神経系	緑色蛍光蛋白質-M系統 (GFP-M) 遺伝子導入マウス	腹腔内	ミダゾラム： 50mg/kg/日 ケタミン： 100mg/kg/日 生後8～12日の5日間	雌雄：8	新生児マウスへのミダゾラム又はケタミンの反復曝露により、連投直後(生後13日)には樹状突起棘成熟が障害されるが、その影響はさらなる生後発達の間に消失すると考えられた(生後30日)。
心血管系	HEK293細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	<i>in vitro</i>	HEK293細胞： 1、3、10、30、 100μmol/L アフリカツメガエル卵母細胞： 10、30、100、200、300、 1000μmol/L	HEK293細胞： 5～10 アフリカツメガエル卵母細胞： 6～9	ミダゾラムは、Kv1.5電流を阻害し、50%阻害濃度(IC ₅₀)値はHEK293細胞では17μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞では104μmol/Lであった。ミダゾラムは、Kv1.5チャネルの50%活性化電圧に影響を及ぼさなかったが、不活性化曲線の負のシフトが観察された。
	HEK293細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	<i>in vitro</i>	HEK293細胞： 1、3、10、30、 100μmol/L アフリカツメガエル卵母細胞： 10、30、100、200、300、 1000μmol/L	HEK293細胞： 6～7 (チャネル表面発現：3) アフリカツメガエル卵母細胞： 6～9	ミダゾラムは、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子(hERG)チャネルの細胞表面発現に対して影響を及ぼさなかったが、hERGチャネルを阻害し、IC ₅₀ 値はHEK293細胞では13.6μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞では170μmol/Lであった。
	イヌ／NI	静脈内、経口	最大10mg/kg (NI)	性別：NI 例数：NI	覚醒下の腎性高血圧イヌに、異なる用量のミダゾラム(最大10mg/kgまで)を経口又は静脈内投与した結果、血圧の変化に対して影響を及ぼさなかったが、特に高用量で心拍数の増加が観察された。バルビツール酸塩麻酔下のイヌに、ミダゾラムを静脈内投与した結果、収縮期大動脈血圧、拡張期大動脈血圧、平均動脈血圧及びピーク時左室圧が低下した。心拍数は、全ての用量で減少を示した。

NI：情報なし

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見
心血管系	イヌ／雑種	静脈内	ミダゾラムマレイン酸塩： 0.25、1.0、10.0mg/kg ジアゼパム： 0.5、1.0、2.5mg/kg	性別：NI 例数：NI	覚醒下のイヌにおいて、ミダゾラムマレイン酸塩は、3用量全てで心拍数を10～20%増加させ、1.0及び10.0mg/kgで平均動脈血圧を約10～20%低下させた。心拍出量は、ミダゾラムマレイン酸塩の3用量全てで10～12%増加し、左室圧上昇最高速度(LV _{max} dP/dt)は2高用量で13～16%減少した。 局所冠動脈血流量、全身又は冠動脈血管抵抗に影響は認められなかった。
呼吸器系	イヌ／雑種	静脈内	0.1、0.3、1mg/kg	雌雄： 0.1、0.3mg/kg：5 1mg/kg：4	呼吸数に影響は認められなかった ^{注)} 。

NI：情報なし

注) プロラムの電子添文には、重大な副作用として「呼吸抑制」が記載されています。

11. 副作用 (抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制 (4.0%)

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。[8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1 参照]

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)³⁵⁾

動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見
ICRマウス	経口	0、256、320、400、500mg/kg	雄：10 雌：10	≥256mg/kg：自発運動低下、よろめき歩行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態、体重減少／増加抑制 ≥320mg/kg：睡眠様状態、流涙 500mg/kg：雄5例及び雌4例死亡
	静脈内	0、100、200mg/kg	雄：10 雌：10	≥100mg/kg：よろめき歩行、歩行困難、自発運動低下、呼吸数低下、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態 200mg/kg：睡眠様状態、流涙
	筋肉内	0、25、50mg/kg	雄：10 雌：10	≥25mg/kg：自発運動低下、よろめき歩行、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態、呼吸数低下、流涙
SDラット	経口	0、131、164、205、256、320、400、500mg/kg	雄：10 雌：10	≥131mg/kg：自発運動低下、よろめき歩行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態、睡眠様状態、体重減少／増加抑制、摂餌量減少 LD ₅₀ (mg/kg)：雄 294、雌 215
	静脈内	0、60、100mg/kg	雄：10 雌：10	≥60mg/kg：自発運動低下、よろめき歩行、歩行困難、呼吸数低下、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態、睡眠様状態、流涙、体重減少／増加抑制、摂餌量減少 100mg/kg：雌1例死亡
	筋肉内	0、25、50mg/kg	雄：10 雌：10	≥25mg/kg：自発運動低下、よろめき歩行、呼吸数低下、外的刺激への反応性低下、腹臥／横臥静止状態、流涙 50mg/kg：体重増加抑制
ビーグル犬	経口 (漸増用量)	3、10、30、100mg/kg	性別：NI 例数：NI	≥3mg/kg：嘔吐、粘液便、グルコース低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 ≥10mg/kg：運動失調、方向感覚消失、放心状態、流涎、自発運動低下 100mg/kg：白血球(多形核白血球及びリンパ球)数増加、ALT及びALPの上昇
	経口 (致死量)	100、300mg/kg	性別：NI 例数：4	300mg/kg：投与後1、5及び8日に4例中3例死亡 100及び300mg/kg：運動失調、ALP上昇、血清尿素窒素及びALTの上昇
	静脈内 (単用量)	10mg/kg	性別：NI 例数：NI	筋弛緩、舌舐めずり、流涎、運動失調、起立不能、水泳動作、踏み直り反射消失、放心状態、失見当識動作、嘔吐、鎮静
Crl:CD [®] BRラット (2週齢)	経口	0、10、20、40、60mg/kg	雄：5 雌：5	CNS抑制に一致する一般状態の変化が、全てのミダゾラム投与ラットで観察された。一般状態の変化の重症度は増加した。 10、20、40mg/kg：投与1日後に、ミダゾラムの作用から回復 60mg/kg (30mL/kg)：ミダゾラム群及び溶媒対照群の両方で死亡(死因はソルビトールの大量投与による脱水症であり、さらに、ミダゾラムの鎮静作用により適切な対応行動がとれなかったことによるものと考えられた) 最大非致死量：40mg/kg (20mL/kg)

NI：情報なし

(2)反復投与毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)³⁶⁾

動物種／系統	投与方法	投与量	投与期間	性別及び 例数／群	特記所見
マウス ³⁷⁾	経口	1～80 mg/kg/日	4週間～ 24ヵ月間連日	性別：NI 例数：NI	マウス8.5～80mg/kg/日、ラット 1～80mg/kg/日、イヌ7～45mg/ kg/日、ウサギ0.1～2.5mg/kg/日 (2週間～24ヵ月間連日)：肝重 量の増加又は減少、小葉中心 性肝細胞肥大、脂肪化、肝臓の 腫瘍又は結節、肝臓の斑状化 及びその他の変化により示唆さ れる肝毒性 その他の毒性変化として、白血 球数の増加又は減少、体重増 加量の増加又は減少、尿路の炎 症、副腎重量増加又は副腎皮 質肥大、甲状腺及び腎臓の重 量増加、精巣及び下垂体の重 量減少、血清グルコース減少、 血清尿素窒素増加及びアルブミ ン尿、アルカリフォスファターゼの 増加又は減少、ヘモグロビン、赤 血球数又はヘマトクリットの減少、 蛋白尿若しくはγ-グルタミルトラン スベプチダーゼ活性の上昇等
ラット ³⁷⁾	経口	1～80 mg/kg/日	4週間～ 24ヵ月間連日	性別：NI 例数：NI	
イヌ ³⁷⁾	経口	1～45 mg/kg/日	24ヵ月間連日	性別：NI 例数：NI	
ウサギ ³⁷⁾	静脈内投与	0.1～2.5 mg/kg/日	2週間連日	性別：NI 例数：NI	
ラット	経口 (混餌)	0、50、100及び 200mg/kg/日	13週間	性別：雄雌 例数：NI	100mg/kg/日：肝重量が約 30%増加 200mg/kg/日：体重増加率が 減少、肝重量が約50%増加 肝細胞の脂質及び酸性ムコ多 糖類の含量が増加
	静脈内	0、2.5、5、10 及び 20mg/kg/日	13週間	雄：16 雌：16 (5週間回復性試 験の動物雌雄各 6例を含む)	≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、 自発運動低下、鎮静及び睡眠 様状態 ≥5mg/kg/日：投与部位の炎 症性変化 20mg/kg/日：静脈内投与から 変更(局所障害により静脈内投 与が困難になったため)した腹 腔内投与の際の刺激性におそ らく起因する腸管癒着のため雄 2例及び雌1例死亡、体重増加 抑制、摂餌量減少、血液学的 検査及び血液生化学的検査に おける変化〔ヘモグロビン、ヘマ トクリット、平均ヘモグロビン濃度 (MCHC)及び赤血球数の減少 (貧血傾向)、血小板数及び白 血球数の増加、ロイシンアミノペ プチターゼ、総蛋白及びアルブミ ンの低下〕、胸腺重量減少及び 脾臓重量増加(関連する肉眼 及び病理所見なし) 上記変化は5週間の休薬後に 回復した。

NI：情報なし

動物種／系統	投与方法	投与量	投与期間	性別及び 例数／群	特記所見
イヌ	経口	0、5、15及び 45mg/kg/日	13週間	雄：3 雌：3	45mg/kg/日群：6例中2例で、 形態学的腎臓病変を伴わない 蛋白尿(300mg/100mL)
	経口	0、1、7及び 45mg/kg/日	1年間	性別：NI 例数：NI	体重増加抑制(7及び45mg/kg/ 日群)、持続的なCNS抑制症状 (7及び45mg/kg/日群)、臨床病 理学的パラメータ及び病理学的 パラメータの変化(7又は45mg/ kg/日群) 上記変化は、45mg/kg/日群の 7例中1例を除き、14日間休薬後 に回復した。
	静脈内	0、2.5、5及び 10mg/kg/日	13週間	雄：4 雌：4 (5週間の回復性 試験動物雌雄各 1例を含む)	≥2.5mg/kg/日：後肢脱力、よ ろめき歩行、自発運動低下、腹 臥又は横臥静止状態 ≥5mg/kg/日：局所刺激性にお そらく起因する投与部位(前肢 静脈)の炎症性変化、体重増加 抑制、ALP上昇 10mg/kg/日：血小板数の増 加、肝臓重量の増加傾向 上記変化は5週間の休薬後に 回復した。
Sprague- Dawley ラット (2週齢)	経口	0(溶媒対照)、 5及び 10mg/kg/日	2週間	雄：9 雌：9	CNS抑制に一致する一般状態 の変化が、全てのミダゾラム投与 ラットで観察された。コレステロー ルの増加及び肝重量増加(雄で 2.5～10.9%、雌で0.2～7.8%)が 両用量で認められた。投与に関 連すると考えられる病理組織学 的所見又は肉眼病理所見は観 察されなかった。

NI：情報なし

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、*in vivo*)³⁸⁾

ネズミチフス菌 (最高500 μ g/プレート) 又は大腸菌 (最高278 μ g/プレート) を用いたAmes試験において、ミダゾラムは、S9代謝活性化系存在下及び非存在下で変異原性を示さなかった。

チャイニーズハムスター肺細胞由来V79細胞において、正突然変異は認められなかった (代謝活性化系存在下及び非存在下で最高150 μ g/mL)。

ミダゾラムは、*Saccharomyces cerevisiae* D7 (最高288 μ g/mL)、ヒトリンパ球 (代謝活性化系存在下で最高100 μ g/mL、非存在下で最高50 μ g/mL)、並びに*in vivo*小核試験 (最高800mg/kg 経口投与) においても変異原性を示さなかった。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)³⁹⁾

マウス及びラットに、ミダゾラムマレイン酸塩を9mg/kg/日までの用量で24ヵ月間経口投与した結果、いずれの動物種においても、がん原性のエビデンスは認められなかった。しかし、80mg/kg/日の用量で24ヵ月間経口投与した雌マウスでは肝腫瘍の発生頻度増加が、同用量の雄ラットでは良性甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ、マウス）⁴⁰⁾

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	投与期間	交配日	帝王切開日
SDラット (雄：6週齢、 雌：9週齢)	静脈内	0、2.5、5、 10mg/kg/日	雄：20 雌：20	雄：交配前9週間及び 交配後約5週間 雌：交配前2週間から 妊娠7日まで	妊娠0日	妊娠21日

結果の要約：

[親動物(一般毒性)]

全群：死亡例なし

≥2.5mg/kg/日：興奮、よろめき歩行、筋弛緩、自発運動低下及び摂食様行動(雌雄)、外的刺激への反応性低下及び睡眠(雌)、腹臥／横臥鎮静又は睡眠状態(雄)、体重増加抑制、摂餌量減少

[親動物(交配及び受胎能)]

≥2.5mg/kg/日：ミダゾラム投与に関連した変化なし

[次世代(F1)]

≥2.5mg/kg/日：胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性作用なし

2) ラット、ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験

動物種／系統	投与方法	投与量	母動物数／群	投与期間	交配日	帝王切開日
SDラット (10週齢)	静脈内	0、2.5、5、10、 20mg/kg/日	21～24 (帝王切開群) 11～13 (自然分娩群)	妊娠7～17日	妊娠0日	妊娠21日

結果の要約：

[母動物]

≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、自発運動低下、摂食様行動、体重増加抑制及び摂餌量減少

20mg/kg/日：鎮静、睡眠

[F1(帝王切開群)]

20mg/kg/日：体重減少及び胸骨の不完全形成／骨化遅延(母動物の体重増加抑制の二次的な影響と考えられた)、胚致死及び催奇形性なし

[F1(自然分娩群)]

20mg/kg/日：体重増加抑制及び歯牙の萌出遅延(発育遅延によると考えられた)

日本白色種ウサギ (5.5ヵ月齢)	静脈内	0、1.25、2.5、 5mg/kg/日	13～16	妊娠6～18日	妊娠0日	妊娠29日
----------------------	-----	-------------------------	-------	---------	------	-------

結果の要約：

[母動物]

全群：死亡例なし

2.5mg/kg/日：2例に流産

≥1.25mg/kg/日：鎮静、筋弛緩、外的刺激への反応性低下、体重減少、摂餌量減少、帝王切開時の剖検でミダゾラム投与に関連した変化なし

[F1]

≥2.5mg/kg/日：着床数に対する死亡率上昇(特に早期死亡胚数の増加)、発育抑制及び催奇形性作用なし

3) マウス、ラット、ウサギにおける受胎能への影響及び催奇形性

マウス(経口投与)、ラット(経口及び静脈内投与)及びウサギ(経口及び静脈内投与)を用いて、ミダゾラムの生殖発生毒性が評価されており、経口投与における受胎能への影響及び催奇形性は、ヒト成人への経口投与量である350μg/kgのそれぞれ7及び30倍までの用量(mg/m²換算)で認められなかった。

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験

動物種／系統	投与方法	投与量	母動物数／群	投与期間	交配日	同腹児数の調整
SDラット (10週齢)	静脈内	0、2.5、5、10、 20mg/kg/日	22～36	妊娠17日～ 分娩後21日	妊娠0日	4匹/性/腹

結果の要約：

[母動物]

≥2.5mg/kg/日：よろめき歩行、自発運動低下、摂食様行動、睡眠状態、体重増加抑制、摂餌量減少

5mg/kg/日：分娩中激しい出血を伴い1例死亡したが、剖検時に肉眼的変化なし(死因は不明であるが、より高用量群では死亡例がみられず、単発的であったことから、ミダゾラム投与との関連は低いと考えられた)

≥5mg/kg/日：分娩後4日までの哺育期間中、食殺等の哺育行動の異常により、生後4日までのF1生存率が低下
[F1]

20mg/kg/日：生後14日以降体重増加抑制、発達及び分化の指標としての眼瞼開裂(生後16日)及び骨化の遅延、感覚機能、情動性、学習能及び生殖能に異常なし

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ、ラット)⁴¹⁾

1) ウサギにおける眼瞼点眼投与の影響

動物種／系統	投与方法	性別及び動物数／群	投与群	刺激性評価 (所見：発現頻度)
日本白色種ウサギ	点眼	雄：3	0.5%ミダゾラム溶液	実質的に陰性 (結膜充血：1/3例)
			1.0%ミダゾラム溶液	軽微 (結膜充血：2/3例、流涙：2/3例)
			0.75%酢酸溶液(陽性対照)	軽微(流涙：3/3例)
			6%酢酸溶液(陽性対照)	重度 (角膜混濁：3/3例、虹彩充血：3/3例、結膜充血：3/3例、結膜浮腫：3/3例、流涙：3/3例)
			生理食塩液 (pH3.3、溶媒対照)	陰性
			生理食塩液(陰性対照)	陰性
日本白色種ウサギ	点眼	雄：3	0.5%ミダゾラム製剤	陰性
			生理食塩液 (pH3.3、溶媒対照)	陰性
			生理食塩液(陰性対照)	陰性

2) 幼若ラットにおける経口投与の影響

幼若ラットを用いた毒性試験では、ミダゾラム40mg/kgまでの用量を単回経口投与しても、剖検時の肉眼検査で変化は認められず、10mg/kg/日までの用量で2週間経口投与しても、投与部位である胃を含む組織の肉眼病理検査及び病理組織学的検査で投与に関連すると思われる変化は観察されなかった。

(7) その他の毒性試験 (マウス、サル)⁴²⁾

〈薬物乱用〉

1) マウスにおける2ボトル選択試験

2ボトル選択試験において、4%スクロース又はミダゾラム(0.004mg/mL)含有4%スクロースに6日間継続して選択摂取可能であったマウスは、ミダゾラム含有ボトルの液体を摂取し、ミダゾラムに対する嗜好性があることが示された。

2) マウスにおける脳内自己刺激試験

脳内自己刺激試験では、ミダゾラム投与により、野生型マウスにおける反応頻度曲線の左方移動が認められた。

3) GABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニット点突然変異マウスにおける評価

側坐核における GABA_A受容体の $\alpha 2$ サブユニットに点突然変異を有するマウスでは、ミダゾラムに対する嗜好性及び報酬効果の増強はともに認められなかった。

4) アカゲザルにおける薬物弁別試験

薬物弁別試験では、アカゲザルに、レバー押しにより食物の報酬を与え、ミダゾラム(0.56mg/kg)の皮下投与と生理食塩液投与を識別するよう訓練した。ミダゾラム投与に関連するレバー押し反応は増加し、0.32mg/kg以上の用量でミダゾラム投与に関連するレバー押し反応は80%以上であった。

有効成分に関する理化学的知見

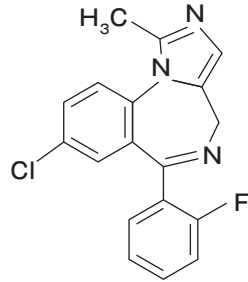
一般名：ミダゾラム (Midazolam) (JAN)

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

分子式：C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量：325.77

化学構造式：



性 状：白色又は黄色みを帯びた結晶性粉末である。

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性⁴³⁾

試験区分	保存条件			製剤 (mg)	包装形態 ^{a)}	保存期間 (ヵ月)	結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	25±2	60±5	暗所	2.5、 5、 7.5、 10	チップキャップ付き 淡褐色ポリプロピ レンシリンジ	0、3、6、 9、12、18、24	規格内
中間的試験	30±2	65±5				0、3、6、9、12	規格内
加速試験	40±2	75±5				0、3、6	規格内
苛酷試験 (光安定性)	室温	—	120万ルクス時間 200ワット時間/m ²	2.5、 10	プラスチックチューブ に保存した淡褐色 ポリプロピレンシリ ンジ	—	規格内

a) 本剤 (2.5mg) は1mLのシリンジ、本剤 (5mg、7.5mg及び10mg) は3mLのシリンジを用いる。

【試験項目】性状、確認試験(光安定性試験のみHPLCで実施)、pH、類縁物質、微生物限度、定量法

【結 論】本剤の有効期間は24ヵ月と推定されるが、本剤 (2.5mg) の長期保存試験において、定量値が18ヵ月後に規格上限に近づいたことから、本剤 (2.5mg) は、最終包装品の室温における有効期間を18ヵ月とし、本剤 (5mg、7.5mg及び10mg) は、最終包装品の室温における有効期間を24ヵ月とした。

取扱い上の注意

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こと。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。
[14.2参照]

貯 法：室温保存

有効期間：18ヵ月(2.5mg)、24ヵ月(5mg、7.5mg、10mg)

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

包 装

〈ブコラム口腔用液2.5mg〉	0.5mL×4シリンジ
〈ブコラム口腔用液5mg〉	1.0mL×4シリンジ
〈ブコラム口腔用液7.5mg〉	1.5mL×4シリンジ
〈ブコラム口腔用液10mg〉	2.0mL×4シリンジ

関連情報

● ブコラム口腔用液2.5mg

承認番号：30200AMX00935

承認年月：2020年9月

薬価基準収載年月：2020年11月

販売開始年月：2020年12月

● ブコラム口腔用液5mg

承認番号：30200AMX00936

承認年月：2020年9月

薬価基準収載年月：2020年11月

販売開始年月：2020年12月

● ブコラム口腔用液7.5mg

承認番号：30200AMX00937

承認年月：2020年9月

薬価基準収載年月：2020年11月

販売開始年月：2020年12月

● ブコラム口腔用液10mg

承認番号：30200AMX00938

承認年月：2020年9月

薬価基準収載年月：2020年11月

販売開始年月：2020年12月

● 再審査期間満了年月

2030年9月(10年)

● 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

● 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。

主要文献

- 1) ミダゾラムの薬物間相互作用に関する検討〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 2) ミダゾラムの臨床試験成績（検証試験、国内第Ⅲ相SHP615-301試験）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 3) Yoshinaga H et al.: Epilepsy Res. 2021; 106651. (PMID: 34020149)
- 4) ミダゾラムの臨床試験成績（継続試験、国内第Ⅲ相SHP615-302試験）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 5) ミダゾラムの薬物動態試験成績（うっ血性心不全）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 6) Patel IH et al.: Br J Clin Pharmacol. 1990; 29(5): 565-569. (PMID: 2350533)
- 7) ミダゾラムの薬物動態試験成績（腎機能障害）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 8) Vinik HR et al.: Anesthesiology. 1983; 59(5): 390-394. (PMID: 6638545)
- 9) ミダゾラムの薬物動態試験成績（肝機能障害）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 10) Pentikäinen PJ et al.: J Clin Pharmacol. 1989; 29(3): 272-277. (PMID: 2723115)
- 11) ミダゾラムの薬物動態試験成績（バイオアベイラビリティ試験、健康成人）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 12) Schwagmeier R et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46(3): 203-206. (PMID: 9764959)
- 13) ミダゾラムの薬物動態試験成績（バイオアベイラビリティ試験、小児マラリア重症患者）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 14) Muchohi SN et al.: Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(4): 529-538. (PMID: 18662297)
- 15) ミダゾラムの臨床試験成績（海外第Ⅱ相、MID001試験）〔社内資料、承認審査時参考資料〕
- 16) ミダゾラムの薬物動態試験成績（分布）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 17) Greenblatt DJ et al.: Anesthesiology. 1984; 61(1): 27-35. (PMID: 6742481)
- 18) ミダゾラムの薬物動態試験成績（代謝）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 19) Johnson TN et al.: Br J Anaesth. 2002; 89(3): 428-437. (PMID: 12402721)
- 20) de Wildt SN et al.: Br J Clin Pharmacol. 2002; 53(4): 390-392. (PMID: 11966671)
- 21) Blumer JL.: Clin Pharmacokinet. 1998; 35(1): 37-47. (PMID: 9673833)
- 22) ミダゾラムの薬物動態試験成績（排泄）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 23) ミダゾラムの非臨床薬理試験成績（ミダゾラムの作用機序）〔社内資料、承認審査時参考資料〕
- 24) Yu OF et al.: Brain Res. 1988; 451(1-2): 376-380. (PMID: 3251598)
- 25) Campo-Soria C et al.: Br J Pharmacol. 2006; 148(7): 984-990. (PMID: 16783415)
- 26) Hanson SM et al.: J Neurosci. 2008; 28(13): 3490-3499. (PMID: 18367615)
- 27) Bialer M et al.: Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(1): 68-82. (PMID: 20043029)
- 28) ミダゾラムの臨床薬理試験成績（頬粘膜投与時の薬力学的作用）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 29) Scott RC et al.: Epilepsia. 1998; 39(3): 290-294. (PMID: 9578047)
- 30) ミダゾラムの非臨床薬理試験成績（ミダゾラムの*in vitro*活性）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 31) Harrison PK et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310(2): 678-686. (PMID: 15031302)
- 32) ミダゾラムの非臨床薬理試験成績（てんかん重積発作モデル）〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 33) Diviney M et al.: Epilepsy Behav. 2015; 51: 191-198. (PMID: 26291773)
- 34) ミダゾラムの安全性薬理試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 35) ミダゾラムの単回投与毒性試験成績〔社内資料、承認審査時評価/参考資料〕
- 36) ミダゾラムの反復投与毒性試験成績〔社内資料、承認審査時評価/参考資料〕
- 37) Food and Drug Administration Pharmacology Review of VERSED Syrup NDA. Approval Package for NDA for Versed Oral Syrup (Hoffman-La Roche, Inc.); Approved 15 Oct 1998.
- 38) ミダゾラムの遺伝毒性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 39) ミダゾラムのがん原性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 40) ミダゾラムの生殖発生毒性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 41) ミダゾラムの局所刺激性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 42) ミダゾラムのその他の毒性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕
- 43) ミダゾラムの安定性試験成績〔社内資料、承認審査時評価資料〕

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：クリニジェン株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目5-5

www.clinigen.co.jp

文献請求先及び問い合わせ先：

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目5-5

フリーダイヤル 0120-192-109

受付時間 9時～17時30分(土・日・祝日・当社休日を除く)

改訂年月

2025年10月

CLINIGEN

製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋室町1-5-5