

添付文書改訂のお知らせ

抗けいれん剤
ミダゾラム注射液

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)}

ミダフレッサ[®] 静注0.1%
MIDAFRESA[®] Injection 0.1%

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

2021年9月

alfresa
製造販売元 アルフレッサファーマ株式会社

この度、標記製品の成人のてんかん重積状態に対する用法及び用量が追加承認されました。これに伴い添付文書の「用法及び用量」、「使用上の注意」等の関連項目を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂内容[(下線)部は追加改訂箇所]

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量 〈静脈内投与〉 通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.15mg/kgを静脈内投与し、必要に応じて1回につき0.1~0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、<u>患者の状態に応じて適宜増減する</u>。ただし、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kgを超えないこと。投与速度は1mg/分を目安とすること。</p> <p>〈持続静脈内投与〉 通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05~0.1mg/kg/時ずつ増量するが、<u>患者の状態に応じて適宜増減する</u>。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。</p>	<p>【用法・用量】 静脈内投与 通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラムとして0.15mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき0.1~0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kgを超えないこと。</p> <p>持続静脈内投与 通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05~0.1mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。</p>

改訂後	改訂前																																																								
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤の静脈内投与及び持続静脈内投与については、<u>診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択すること。</u></p> <p>7.2 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量(初回量、追加量)及び投与速度を決定すること。[9.1.1-9.1.7、9.2、9.3、9.5、9.6、9.7.1-9.7.3、9.8、10.2参照]</p> <p>7.3 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には0.05~0.1mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.3 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、<u>自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させないように注意すること。</u></p> <p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 呼吸抑制(5%以上)、無呼吸、舌根沈下(いずれも頻度不明) [1.1、8.1参照]</p> <p>途中省略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">5%以上</th> <th style="text-align: center;">1~5%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>しゃっくり、咳、喀痰</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td style="text-align: center;"><u>血圧低下</u></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">便秘</td> <td>悪心、嘔吐、嘔気</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">AST上昇</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">発疹</td> <td>紅斑、蕁麻疹、そう痒感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;"><u>発熱、CRP上昇</u></td> <td>体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	頻度不明	呼吸器	—	—	しゃっくり、咳、喀痰	循環器	<u>血圧低下</u>	—	不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動	精神神経系	—	—	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠	消化器	—	便秘	悪心、嘔吐、嘔気	肝臓	—	AST上昇	ALT上昇、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	—	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感	その他	—	<u>発熱、CRP上昇</u>	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇	<p><用法及び用量に関連する使用上の注意> 該当記載なし</p> <p>(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、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び中枢神経系抑制剤等を併用する場合は投与量を減量すること。[作用が強くなりやすい。(「1. 慎重投与」の項、「5. 高齢者への投与」の項参照)]</p> <p>(2) 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には0.05~0.1mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。</p> <p>2. 重要な基本的注意 該当記載なし</p> <p>4. 副作用</p> <p>国内成績：承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35例中3例(8.6%)に4件の副作用(発熱、呼吸抑制、発疹、AST(GOT)上昇)が認められた。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 呼吸抑制(1%以上)、無呼吸、舌根沈下(頻度不明^{注1)})：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>途中省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1%以上</th> <th style="text-align: center;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>しゃっくり、咳、喀痰</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>悪心、嘔吐、嘔気</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td style="text-align: center;">AST(GOT)上昇</td> <td>ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT(GPT)低下、LDH上昇、Al-P上昇</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td style="text-align: center;">発疹</td> <td>紅斑、蕁麻疹、癢痒感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td style="text-align: center;">発熱</td> <td>体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK(CPK)上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。 注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>		1%以上	頻度不明 ^{注1)}	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、傾眠	消化器	—	悪心、嘔吐、嘔気	肝臓	AST(GOT)上昇	ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT(GPT)低下、LDH上昇、Al-P上昇	過敏症 ^{注2)}	発疹	紅斑、蕁麻疹、癢痒感	その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK(CPK)上昇
	5%以上	1~5%未満	頻度不明																																																						
呼吸器	—	—	しゃっくり、咳、喀痰																																																						
循環器	<u>血圧低下</u>	—	不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動																																																						
精神神経系	—	—	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠																																																						
消化器	—	便秘	悪心、嘔吐、嘔気																																																						
肝臓	—	AST上昇	ALT上昇、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	—	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感																																																						
その他	—	<u>発熱、CRP上昇</u>	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇																																																						
	1%以上	頻度不明 ^{注1)}																																																							
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、傾眠																																																							
消化器	—	悪心、嘔吐、嘔気																																																							
肝臓	AST(GOT)上昇	ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT(GPT)低下、LDH上昇、Al-P上昇																																																							
過敏症 ^{注2)}	発疹	紅斑、蕁麻疹、癢痒感																																																							
その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK(CPK)上昇																																																							

改訂後	改訂前
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 小児を対象とした国内臨床試験</p> <p>ジアゼパム静脈内投与が無効であったけいれん性てんかん重積状態の小児患者(0.5~13.7歳)に、本剤0.15mg/kg(より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静脈内投与し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1~0.3mg/kgを追加静脈内投与したとき、34例中30例(88.2%)で発作が消失した。静脈内投与に引き続き、本剤0.1~0.4mg/kg/時(0.1mg/kg/時で投与開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05~0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での投与開始時点から24時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12例中8例(66.7%)であった。副作用発現頻度は8.6%(3/35例)であり、副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例(2.9%)であった¹⁶⁾。</p> <p>17.1.2 成人を対象とした国内臨床試験</p> <p>15歳以上の患者を対象とした臨床試験において、けいれん性てんかん重積状態の患者(18.0~89.0歳)に、本剤0.15mg/kg(より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静脈内投与し、発作が消失せずと判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1~0.3mg/kgを追加静脈内投与したとき、21例全例で発作が消失した。静脈内投与に引き続き、本剤0.1~0.4mg/kg/時(0.1mg/kg/時で投与開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05~0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での投与開始時点から24時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、3例中1例(33.3%)であった。副作用発現頻度は28.6%(6/21例)であり、主な副作用は、血圧低下4例(19.0%)、便秘、呼吸抑制が各2例(9.5%)であった¹⁷⁾。</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>国内臨床試験</p> <p>ジアゼパム静脈内投与が無効であったてんかん重積状態の小児患者(0.5~13.7歳)に、本剤0.1~0.15mg/kgを静脈内投与し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1~0.3mg/kgを追加静脈内投与したとき、34例中30例(88.2%)で発作が消失した。静脈内投与に引き続き、本剤0.1~0.4mg/kg/時(0.1mg/kg/時で投与開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05~0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終発作消失後24時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12例中8例(66.7%)であった¹⁾。</p> <p>該当記載なし</p>
<p>21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>	<p>該当記載なし</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>17) 社内資料：ミダゾラムの国内第III相臨床試験—15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした非盲検試験—(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.3)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>該当記載なし</p>

II. 改訂理由

15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の結果を主要評価資料として、用法及び用量追加に係る製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2021年9月27日付、承認取得をいたしました。これに伴い、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」、「承認条件」及び「主要文献」を改訂いたしました。また、併せて添付文書の新記載要領に対応した改訂を行っています。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 :

てんかん重積状態においてけいれん発作の持続あるいは治療への反応により、治療薬と投与方法を段階的に考慮する必要があります。本剤においても複数の投与方法があり、適切な投与方法を選択するための判断基準として診療ガイドライン[#]等を参考にすることから、その旨を明記いたしました。

[#] 日本神経学会 (監) / 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編: てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 東京, 2018, p.76-90.

日本神経治療学会治療指針作成委員会編: 標準的神経治療: 高齢発症てんかん. 神経治療学 2012; 29(4): 457-479.

7.2 :

高体重の患者においては、投与速度によって投与完了までの時間が長くなり、有効性及び安全性への影響が懸念されることから、投与量及び投与速度を調節する旨を追記いたしました。

8. 重要な基本的注意

8.3 :

市販後において傾眠及び精神機能障害に関する副作用が報告されていることから、成人の用法及び用量追加に伴い、国内既存のミダゾラム製剤及び類薬の記載を参考に自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させない旨の注意を設定いたしました。

11. 副作用

副作用及び副作用発現頻度について、小児の臨床試験成績に成人の国内第Ⅲ相臨床試験成績を追加し、再集計した結果に基づき、更新いたしました。

★本改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU)(No.303:2021年11月2日発送予定)に掲載されます。

本改訂内容及び最新添付文書は「アルフレッサ ファーマ株式会社ホームページ(<https://www.alfresa-pharma.co.jp/medical/iyaku/>)」でもご覧いただけます。

また、最新添付文書及びDSUは医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にも掲載されます。

【本件に関するお問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬安全性情報室
TEL 06-6941-0302 FAX 06-6942-6310