

「特定用途医薬品に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価

<小児 WG>

目 次

<小児分野>

【特定用途医薬品の基準に該当すると考えられた品目】

ミダゾラム（要望番号；2023-T001）	2
-----------------------	---

要望番号	2023-T001	要望・提案者名	丸石製薬株式会社
要望・提案された 医薬品	一般名	ミダゾラム	
	会社名	丸石製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	麻酔前投薬	
	用法・用量	通常、小児にはミダゾラムとして 0.25～1.0 mg/kg（最大 20 mg）を経口投与する。	
「特定用途医薬品」 への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 対象とする用途に用いるために必要な開発の該当性 ア①及び②</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児の周術期では、付き添いの親との分離による不安等のため麻酔導入に際して患児が協力的でない場合があり、また患児が啼泣したままで麻酔導入を行った場合に気管挿管操作の障害、分泌物による気道閉鎖、誤嚥、不整脈等を引き起こすこともあるため、麻酔前投薬による鎮静又は不安の軽減が必要となることがある。</p> <p>ミダゾラムにおける小児に対する麻酔前投薬の用法として本邦では筋肉内投与のみが承認されているが、筋肉内投与は侵襲性が比較的高く、患児の不安を助長させることもある。</p> <p>今般の開発提案は、ミダゾラムにおける小児に対する麻酔前投薬の用法・用量において、経口投与に係る用法・用量を追加することを目的に、小児が服用しやすい剤形であるシロップ剤の開発を行うものであるため、指定要件ア①及び②に該当すると考える。</p> <p>(2) 対象とする用途の需要が著しく充足していないことの該当性 イ②</p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦で鎮静又は不安の軽減を目的とした麻酔前投薬の効能・効果を有している薬剤のうち、小児に対する用法・用量が設定されている薬剤はミダゾラムとジアゼパムのみである。ミダゾラムは、小児に対する麻酔前投薬の用法として侵襲性が比較的高い筋肉内投与のみが承認されている。ジアゼパムについては小児が服用しやすい剤形であるシロップ剤が承認されているが、作用発現までに 1～1.5 時間程度を要し、また消失半減期が 50～57 時間と長く、代謝物も薬理活性を有することから作用が遷延する</p>		

場合がある。

以上から、小児に対する麻酔前投薬として、作用発現及び作用消失が速やかであり、かつ侵襲性が低い投与経路である経口投与に適した製剤の開発が必要とされていると考えられるため、指定要件イ②に該当すると考える。

(3) 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有することの該当性

[特記事項]

指定要件ウ①について

一般的に小児の手術の対象となる疾患には重篤なものが多く含まれるため、小児における麻酔を伴う周術期は重篤な状態であると考えられる。また、付き添いの親との分離による不安等のために患児が啼泣したままで麻酔導入を行った場合に気管挿管操作の障害、分泌物による気道閉鎖、誤嚥、不整脈等を引き起こす可能性がある。

今般の開発提案は、手術又は処置を受ける患児の不安を軽減し、円滑な麻酔導入のために用いるものであり、重篤な状態と考えられる周術期における適切な患児の管理に資するものと考えられるため、指定要件ウ①に該当すると考える。

指定要件ウ②について

外科手術を予定している患児を対象とした海外での無作為化比較試験について、次のとおり報告されていることから、ミダゾラムの経口投与は、作用発現及び作用消失が速やかであり小児の麻酔前投薬として有用な特徴を有していると考えられる。

- ✓ ミダゾラムシロップ (0.25 mg/kg～1.0 mg/kg) を麻酔前投薬として経口投与したとき、投与 10 分後までに 70.1～78.6%、投与 20 分後までに 91.7%の患者で鎮静が得られ、鎮静効果の持続時間は 45 分程度であること (Anesth Analg. 2002; 94: 37-43)
- ✓ 小児におけるミダゾラムの経口投与時の消失半減期は 0.5～7.6 時間であること (J Clin Pharmacol 2001; 41: 1359-69、Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 390-2、Br J Anaesth 2002; 89: 428-37)

ミダゾラムの経口投与製剤は、欧米で小児における麻酔前投薬に関連する効能・効果で承認されており、また海外の教科書 (Miller's anaesthesia 9th edition) において患児に対する麻酔前投薬として一般的に使用される薬剤としてミダゾラムの経口投与が記載されている。本邦の診療ガイドライン (麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版. 日本麻酔科学会; 2018) においても患児に対する麻酔前投薬としてミダゾラムを経口投与する旨の記載があり、本邦でも医師が日常診療に参考として利用し

	<p>ている書籍（臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第4版 診断と治療社）でも、ミダゾラムはジアゼパムと比較して効果発現が速く手術開始時間にあわせて投与時間を調整しやすく小児専門施設では麻酔前投薬として広く使用されている旨が記載されている。</p> <p>以上の臨床試験成績、国内外のガイドラインや教科書の記載等を踏まえると、ミダゾラムシロップ剤の本邦における小児麻酔前投薬としての臨床的有用性は期待できることから、指定要件ウ②に該当すると考える。</p>
備 考	