

◎ドルミカム注 [注]

【重要度】★★ 【一般製剤名】ミダゾラム (U) Midazolam 【分類】催眠鎮静導入剤

【単位】◎10mg/A [2mL]

【常用量】■集中治療における人工呼吸中の鎮静：●導入：0.03mg/kg [最大0.06mg/kg] を1分以上かけて静注。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 [追加量は0.30mg/kgまで] ●維持：0.03~0.06mg/kg/hrで開始, 0.03~0.18mg/kg/hrの範囲で維持

■全身麻酔の導入及び維持：0.15~0.30mg/kgを静注し, 必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与

■麻酔前投薬：0.08~0.10mg/kgを手術前30分~1時間に筋注

■歯科・口腔外科領域における鎮静：初回1~2mg, 以後2分以上の間隔を空けて0.5~1mgを追加 [1~2mg/分]の速度で, 最大5mg]

■消化器内視鏡時：0.02~0.03 mg/kgをできるだけ緩徐注入 (内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン 第2版)

▼参考

オピオイドと併用した呼吸困難感の軽減には5~10mg/日の持続皮下注

不眠には10~20mg/6hr (フラッシュ1時間量)

【用法】静注・点滴静注・筋注

【透析患者への投与方法】基本的に顕著な減量の必要はないと思われるが、腎不全では主要代謝物のグルクロン酸抱合体が蓄積して鎮静作用が延長するという報告がある (Bauer TM, et al: Lancet 346: 145-47, 1995)

【その他の報告】遊離体濃度が増え、中枢作用が増強するため減量する (Res Commun Chem Pathol Pharmacol 78: 311-320, 1992)

50%に減量 (3) 血管アクセス PTA 時の疼痛緩和に0.06±0.02mg/kg [10mgを生食18mLで希釈して術直前に緩徐に静注] で有効であるが、舌根沈下や呼吸抑制に注意 [術後にアネキセート2.5mgを1~2回使用] (蜂矢朝香, 他: 透析会誌 48: 123-8, 2015)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 10mL/min以上: 減量の必要なし, Ccr < 10mL/min: 活性代謝物の蓄積により鎮静作用が増強することがあるため常用量の50%程度に減量が必要な場合があることを認識しておく (5)

【その他の方法】減量の必要なし (10) GFR < 10mL/min: 常用量の50%に減量 (3,12)

ミダゾラムはCYP3A4により水酸化を受け、同等の鎮静作用を持つα-ヒドロキシミダゾラムが生成される。これらは肝でグルクロン酸抱合された後、糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。腎不全患者ではこの代謝物の抱合体が蓄積し長期間鎮静が持続することがある (5)

【特徴】催眠、鎮静、抗不安作用を有し、水溶性で作用発現が速く作用時間が短い。心血管系の安定性が特に要求されるときに麻酔の導入に用いられる。

【主な副作用・毒性】依存性、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、アナフィラキシー、心停止、不整脈、禁断症状、奇異反応、運動失調、炭酸ガスナルコーシス、嘔吐、血圧低下、過敏症など。過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等。拮抗薬のフルマゼニルの作用持続時間が短いいため、リバースしても再度ミダゾラムの作用が出現することがある。

【安全性に関する情報】高齢者では鎮静効果のEC50が下がるので、低用量が望ましい (Albrecht S, et al: Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10391668)

【吸収】36% [po], 90%以上 [im] (U)

【F】内服した場合初回通過効果により30~70%消失する [代謝物にも活性有り] (11) 44%, 肝硬変で上昇する。小腸における初回通過効果が飽和するためFは用量依存的に変化し15mg投与時には35~67%, 7.5mg投与時には28~36%, 2mg投与の時には12~47% (13)

【tmax】15~60min [im] (U) 【Cmax】5mgをbolus静注時113ng/mL (13)

【代謝】肝でCYP3A4, 3A5によって1-ヒドロキシミダゾラム, 4-ヒドロキシミダゾラムに代謝される (1) グルクロン酸抱合による代謝も行われる (1) 肝でCYP3A4により代謝 (1,4-が水酸化) される (9) 代謝物にも活性有り (4) 1-hydroxymethyl midazolam と4-hydroxy midazolam に代謝される。これら代謝物は活性があるが、その活性は親化合物より弱い。肝ミクロソームの酸化メカニズムにより水酸化される (U) α-hydroxy midazolam 抱合体は鎮静作用を持ち、腎不全患者ではmidazolam やα-hydroxy midazolam に比し10~1000倍以上の濃度に達し昏睡を起こすことがある (Bauer TM, et al: Lancet 1995 PMID: 7603229) CYP3A5 遺伝子型はPKに影響しない (Yu KS, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 104-12, 2004)

【排泄】尿中未変化体排泄0.03%以下 [iv] (U) 1%以下 (13) 0% (14) 1-hydroxymethyl midazolam と4-hydroxy midazolam はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。筋注時も静注時の排泄に匹敵する (U) 尿中に1-水酸化体として73±6.4%回収 [iv, 24hrまで] (1)

【CL】330mL/min (10) 6.6mL/min/kg、腎障害では蛋白結合率低下により上昇、肝硬変で低下 (13) 343~451mL/min (Platten HP, et al: Clin Pharmacol Ther 63: 552-60,1998) 【非腎CL総CL】100% (10)

【t1/2】1.9hr (13) 3hr (14) 2~3hr (11) 3.3~3.7hr (Platten HP, et al: Clin Pharmacol Ther 63: 552-60,1998) α相15min、β相約2.5hr (1~5hrでまれに12.3hrまで延長 (U) 1.2~12.3hr (12) 1-ヒドロキシメチル体や4-ヒドロキシ体のt1/2は未変化体と同程度 (U) 【腎不全患者のt1/2】腎機能正常者と同じ (12)

【蛋白結合率】97% (U) 正常腎機能者: 97 [94~98] % (11) 98%, 加齢・腎障害により低下 (13) 【透析患者の蛋白結合率】93.5% (U)

【Vd】0.7L/kg (1) 1~3.1L/kg (U) 0.8~1.7L/kg (11) 1.2L/kg (14) 1.1L/kg、肥満により上昇 (13) 1.1~1.3L/kg (Platten HP, et al: Clin Pharmacol Ther 63: 552-60,1998) 1.0~6.6L/kg (12) 腎不全で1L/kg (1)

【MW】362.2

【透析性】蛋白結合率が高いため透析で除去されにくいと思われる (5) 1-hydroxymethyl midazolam の透析性はmidazolam に比し高い (J Clin Pharmacol 41: 959-62, 2001) 1-水酸化体はHDで除去される (1)

【TDMのポイント】鎮静作用の有効血中濃度 50~150ng/mL (1) 最大鎮静作用を發揮する 1/2 の血中濃度は若年者で平均 29.7ng/mL、高齢者で 20.5ng/mL (Platten HP, et al: Clin Pharmacol Ther 63: 552-60,1998) thiopenton や propofol に比べて安全性が高い (Amrein R, Hetzel W: Acta Anaesthesiol Scand Suppl 92:6-15: discussion 47, 1990) ため一般的に TDM は実施されていないが、活性代謝物の蓄積しやすい腎不全患者では濃度測定が必要な場合があるかもしれない (5)

【O/W 係数】 1688 (1) 【pKa】 5.88 (1)

【相互作用】 CYP3A4 阻害剤や誘導剤の影響を受ける (1)

【効果発現時間】鎮静作用 : 15min 以内 (im), 1.5~5min 以内 (iv), 麻酔誘導 : 麻酔前投与 0.75~1.5min (iv), 麻酔前投与なし 1.5~3min (iv) (U) 【最大効果発現時間】 15~60min (im) (U)

【効果持続時間】ミダゾラムの効果持続時間が短いのは、高い代謝クリアランスと急速な排泄によるものである。単回投与後の効果の消失は末梢組織への分布と代謝による消失に基づく (U) 【回復時間】通常 2hr 以内、 6hr かかる場合あり。ミダゾラム投与の患者はチオペンタール投与患者より、回復が遅い (U)

【更新日】 20230920

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、

直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。