

200500445A

厚生労働科学研究 研究費補助金
小児疾患臨床研究事業

新生児・小児における
鎮静薬使用のエビデンスの確立：
特にミダゾラムの用法・用量、
有効性、安全性の評価

(H17-小児-004)

平成17年度 総括研究報告書

平成18(2006)年3月

主任研究者 伊藤 裕司

目 次

I. 総括研究報告

- 新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：
特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価 ----- 1
伊藤 裕司
(資料) 多施設共同臨床試験のプロトコール概要

II. 分担研究報告

1. 新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの効果についての文献的考察 ---- 9
楠田 聡、五石 圭司
(資料) 文献リストとその内容要約
2. 新生児人工換気療法における鎮静薬使用に関するアンケート調査 ----- 19
梶原 真人
(資料) 新生児の人工呼吸管理中の鎮静に関するアンケート用紙
3. 小児呼吸管理における鎮静薬使用状況に関する調査研究 ----- 38
ーミダゾラムを中心にー
羽鳥 文麿、宮坂 勝之
(資料) 小児の人工呼吸管理中の鎮静に関するアンケート用紙
4. 新生児における鎮静の評価法 ----- 54
中村 知夫
(資料) 新生児の鎮静の評価スコア方法
5. 小児の鎮静深度の評価方法に関する研究 ----- 60
ーミダゾラムを中心にー
宮坂 勝之、羽鳥 文麿
6. 新生児・小児集中治療におけるミダゾラムに関する臨床試験プロトコールの作成 --- 64
ー用量の設定についてー
伊藤 裕司、中村 秀文
(資料) 本邦のミダゾラムの添付文書、米国のミダゾラムの添付文書

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	91
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

手術室を離れての麻酔（小児麻酔マニュアル） p. 419-430 克誠堂出版 東京 2005. ----	93
宮坂 勝之	

人工呼吸管理と疼痛・鎮静 人工呼吸 22巻1号 p. 16-23 2005. -----	100
羽鳥 文麿	

早産児の人工呼吸管理におけるmidazolamによる鎮静に関する検討 -----	108
日本未熟児新生児学会雑誌 17巻3号 p. 428 2005.	
藤永 英志、伊藤 裕司、中村 知夫 他	

I. 総括研究報告書

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

総括研究報告書

新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：

特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価

（ H17-小児-004 ）

主任研究者 伊藤 裕司 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 医長

研究要旨

[目的] 本研究では、臨床現場での使用頻度が高く、鎮静をその適応症としているミダゾラムに関して、文献的検討や臨床試験により、新生児・小児の集中医療領域での、薬物動態、用法・用量の評価、有効性・安全性の確認、適正な使用方法の指針作成の為のエビデンスの確立を行うことを目的とした。[方法] 1) 文献調査により新生児・小児におけるミダゾラムの適正使用についての世界的なエビデンスを収集・整理する。2) 本邦における新生児・小児集中治療領域に於ける鎮静の現状と、鎮静薬（特にミダゾラム）の使用実態に関するアンケート調査を実施し、本邦における鎮静薬使用の問題点を抽出し、使用実態に即した臨床試験プロトコールの作成、ミダゾラム適正使用の指針を作成するうえでの基本的情報収集を行う。3) ミダゾラムについては、データマネジメントを行う質の高い施設臨床試験を企画実施し、その薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認を行い、本邦における小児適応拡大も視野に入れたエビデンス収集を行う。[結果・考察] ミダゾラムに関する文献的検討では、ミダゾラムの鎮静薬として有効性は証明されているが、その副反応・有害事象についての報告もあり、特に新生児・未熟児での使用に関しては、その用量・用法については、十分な検討が必要であること、十分な薬物動態についての臨床的基礎的なデータの収集・解析が重要であることが判明した。また、鎮静深度の評価方法に関しては、成人・小児領域では、Ramsay sedation score やCOMFORT scale などのauthorizeされた評価方法がほぼ確立されているが、新生児・未熟児に関しては世界的にもauthorizeされたものは存在せず、上記2つの評価方法を基本にして、今回の鎮静評価に特化したスコア案も作成した。新生児・小児の集中治療領域での鎮静の現状、およびミダゾラムの使用の現状に関するアンケート調査では、新生児領域では、人工呼吸に際して鎮静を行う施設が85%あり、鎮静薬としてはミダゾラムが最も頻用されて（約80%）いたが、その使用薬・用法・用量に関しても施設間格差が大きく、有害事象の経験のある施設も35%に認められた。[まとめ] アンケート調査から判明したミダゾラムの実際に使用されている用量・用法を考慮に入れ、使用実態に即したミダゾラム臨床試験のプロトコール作成を行った。

A. 分担研究者

中村秀文	国立成育医療センター 治験管理室 室長
中村知夫	国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 医長
宮坂勝之	国立成育医療センター 手術集中治療部 部長
羽鳥文磨	千葉県立こども病院 麻酔集中治療科 医長
楠田 聡	東京女子医科大学 母子総合医療センター 教授
梶原真人	愛媛県立中央病院 総合周産期母子医療センター センター長
五石圭司	東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座、 東京大学医学部附属病院 小児科 NICU 助手

B. 研究背景

新生児・小児集中治療領域では、大人以上に脳血管組織の脆弱性や自動調節能の未発達のために、血圧の変動や体動などが、中枢神経系や呼吸器系に悪影響を及ぼす事が懸念される。特に、未熟児では長期の侵襲的治療期間中の呼吸循環動態の変動が長期予後を決定的にする頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、慢性肺疾患などに直結すると考えられる。しかし、小児・新生児における鎮静については、薬物動態の測定の難しさや、腎機能や肝機能の未熟性のため薬物動態に関する基礎的研究に乏しく、臨床で使用可能な薬物で承認されたものはほとんどなく、十分な検討もなく、各施設・各医師個人の経験のままに使用されているのが現状であり、

使用方法についてエビデンスの確立と鎮静薬使用の指針作成が急務である。

ミダゾラムは、小児・新生児領域で頻用されているベンゾジアゼピン系鎮静薬であり、日本未熟児新生児学会薬事委員会の行った実態調査では、使用頻度も高く、かつ、早期承認の要望が高い。海外では、小児の鎮静に対する承認も取得されているが、本邦では小児の鎮静については適応外であり、用法・用量も評価されていない。添付文書にも海外での小児薬物動態が参考として記載されており、国内臨床試験による十分な薬物動態や有効性・安全性評価はなされていない。

本研究においては、文献調査により新生児・小児における鎮静薬の適正使用についての世界的なエビデンスを収集・整理する。また、本邦における鎮静評価法や鎮静薬の使用実態調査を実施し、本邦における鎮静薬使用の問題点を評価し、使用実態に即した研究内容の決定、今後の鎮静薬適正使用推進に向けての方策検討を行う。さらに特に学会等からの要望の高いミダゾラムについては、データマネジメントを行う質の高い多施設臨床試験を実施し、その薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認を行い、本邦における小児適応拡大も視野に入れたエビデンス収集を行う。

本研究結果は、小児科領域における鎮静薬の適正使用指針作成のための資料として活用する。ミダゾラムの臨床試験結果については解析の上本邦での投与指針を作成し、また本邦における適応拡大のための資料とする。ミダゾラム臨床試験を通して整備・確立した多施設臨床試験体制は、今後の本領域における臨床試験及び治験インフラとして、本研究終了後も本分野の医療レベル向上のために活用可能である。

小児の鎮静評価法については、海外では行動、理学的所見、呼吸循環、内分泌学的変化を用いて行わ

れているが、国内では評価法についての議論はこれまであまり行われてきていない。小児の鎮静薬の臨床的評価は海外では良く行われており、新生児も含め鎮静薬の使用が積極的に推奨されている（*Pediatrics*, 2000;105:454-461等）。また例えばミダゾラムについては、治験として小児薬物動態が評価されているのみならず、新生児におけるポピュレーションPK (*Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994;56:615-625) や代謝物も含めた薬物動態の検討(*Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001;70:523-531)が行われ、チトクロムP450 (CYP) 3A4の発達による活性変化についての考察まで行われている。一方本邦では、年齢ごとの詳細なミダゾラムの薬物動態や有効性・安全性の評価は行われていない。

本研究は、本邦小児における鎮静薬使用の適正化のために、これまで本邦で行われてこなかった鎮静薬使用の網羅的な文献調査、また鎮静評価法や鎮静薬使用の実態調査を行うことにより、本邦における鎮静薬の適正使用指針作成を目標としている。また特にミダゾラムについては、生物統計家(委託)、臨床薬理学者(中村(秀)), データマネージャー(委託)がプロトコル作成時から参画し、データマネジメントを行う質の高い臨床試験を実施することにより、信頼できる薬物動態、用法・用量、有効性、安全性の情報、また背景的な薬理遺伝学的情報を収集することを目標とした本領域初の本格的な臨床試験を実施し、同時にこの領域における多施設臨床試験体制整備を行うことも目標としている。本研究の成果を臨床現場にフィードバックできるのみならず、今後も利用可能な臨床試験インフラを整備する点でも画期的であろう。

C. 研究目的

新生児・小児の集中治療領域においては、侵襲的な処置が多く、その治療を安全に行う上で鎮静の重要性が再認識され、さらに、これらの侵襲的な処置が将来的な精神・神経発達に及ぼす悪影響についても懸念されており、新生児・小児に対して鎮静薬をいかに有効に安全に使うかが重要となってきている。しかしながら、臨床現場での新生児・小児に対する

鎮静薬の使用に関しては、その適応や有効性、安全性に関する指針はない。そこで、本研究では、臨床現場での使用頻度が高く、鎮静をその適応症としているミダゾラムに関して、文献的検討や臨床試験により、新生児・小児の集中治療領域での、薬物動態、用法・用量の評価、有効性・安全性の確認、適正な使用方法の指針作成の為のエビデンスの確立を行うことを目的とした。さらに、小児・新生児における鎮静の評価方法の確立、今後の多施設臨床試験に応用可能な治験インフラの確立を行うことも、あわせて目的とした。

D. 研究方法

本研究においては、1) 文献調査により新生児・小児におけるミダゾラムの適正使用についての世界的なエビデンスを収集・整理する。2) 本邦における新生児・小児集中治療領域に於ける鎮静の現状と、鎮静薬（特にミダゾラム）の使用実態に関するアンケート調査を実施し、本邦における鎮静薬使用の問題点を抽出し、使用実態に即した臨床試験プロトコルの作成、ミダゾラム適正使用の指針を作成するうえでの基本的情報収集を行う。3) ミダゾラムについては、データマネジメントを行う質の高い多施設臨床試験を企画実施し、その薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認を行い、本邦における小児適応拡大も視野に入れたエビデンス収集を行う。を3本の柱とした。

[倫理面への配慮]: 疫学研究・臨床研究に関する倫理指針、及び各参加施設における規定を遵守して行う。調査及び臨床試験に関しては、個人が特定できないような形で情報処理して個人のプライバシーの保護に努める。臨床試験は、プロトコルを参加施設の倫理委員会等で承諾を得て実施する。

E. 研究結果と考察

ミダゾラムに関する文献的検討では、ミダゾラムの鎮静薬として有効性は証明されているが、その副作用・有害事象についての報告もあり、特に新生児・未熟児での使用に関しては、その用量・用法については、十分な検討が必要であること、十分な薬物

動態についての臨床上の基礎的なデータの収集・解析が重要であることが判明した。また、鎮静深度の評価方法に関しては、成人・小児領域では、Ramsay sedation score やCOMFORT scale などのauthorizeされた評価方法がほぼ確立されているが、新生児・未熟児に関しては世界的にもauthorizeされたものは存在せず、上記2つの評価方法を基本にして、今回の鎮静評価に特化したスコア案も作成した。現在、現場でこのスコア案の妥当性の評価を開始した。新生児・小児の集中治療領域での鎮静の現状、およびミダゾラムの使用の現状に関するアンケート調査では、新生児領域では、人工呼吸に際して鎮静を行う施設が85%あり、鎮静薬としてはミダゾラムが最も頻用されて（約80%）いたが、その使用薬・用法・用量に関しても施設間格差が大きく、有害事象の経験のある施設もあり、エビデンスに基づいた安全で有効な用法・用量の設定が急務であることが確認された。多施設臨床試験に関しては、アンケート調査から判明したミダゾラムの実際に使用されている用量・用法を考慮に入れ、使用実態に即したミダゾラム臨床試験のプロトコル作成を進めている。薬物動態評価のために、有効と判断された時点、投与量の減量を開始する時点を含む1症例3点程度の採血を行いポピュレーションPKを行うこととした。有効性の評価は現在実施中の鎮静深度のスコア案の評価を踏まえて決定する予定である。症例数は新生児と小児各50症例の予定で、安全性評価はフェンタニルやフェノバルビタールなどでの評価方法を参考に、可能な限り具体的な評価方法を設定した。

ールの骨子は確立したので、今後、多施設臨床試験を実施していく予定である。

F. 結論

ミダゾラムに関する文献的検討、新生児・小児集中治療領域での鎮静薬の使用実態調査により、本剤は最も頻用されている鎮静薬であるが、有害事象の報告もあり、エビデンスに基づいた安全で有効な用法・用量の設定が急務であることが再確認された。今回のアンケート調査等をもとに、臨床試験におけるミダゾラムの投与方法、目標症例数、検体採取の方法、鎮静深度の評価方法などの、臨床試験プロトコ

<資料>

ミダゾラム臨床試験のプロトコール概要

[臨床試験課題名]

新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：
特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価

[目的]

1. 欧米の添付文書に基づいたミダゾラムの用法・用量が、本邦の新生児・小児での人工呼吸管理中の鎮静目的で使用する際に有効で安全であることを確認する。
2. ミダゾラムの本邦の新生児・小児における薬物動態の臨床的基礎データを収集し解析する。

[評価項目]

主要評価項目

Ramsay sedation scoreを用いた鎮静深度評価による最終鎮静達成率

副次評価項目

1. 安全性の確認
有害事象の出現と用法・用量などとの関連性を検討する。
2. ポピュレーションPKによる薬物動態の評価
薬物濃度と安全性・有効性との関連について評価する。
3. COMFORT scale による鎮静深度評価法とRamsay sedation scoreによる方法との相関性を検討する。

[対象]

人工呼吸管理を施行している未熟児・新生児・小児の症例（呼吸障害、心疾患、その他の手術を要する術前・術後を含む外科疾患の症例、体重は問わない）

※人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設のみを対象とする。

[選択基準]

1. 気管内挿管による人工呼吸管理が必要な新生児・小児の症例
2. 年齢：在胎23週以上、15歳未満の症例
3. 保護者若しくは代諾者より文書による試験参加の同意が得られている症例

[除外基準]

1. 筋弛緩薬あるいは麻薬系鎮痛薬の持続投与が必要な症例
2. 重症な奇形症候群・染色体異常の症例
3. 神経疾患（重症新生児仮死、重症中枢神経障害、代謝性疾患など）の症例
4. 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
5. 本剤、あるいは他の薬剤に対して過敏反応の既往がある症例
6. 本試験に参加したことのある症例
7. 心理的、社会的要因などにより試験担当医師が不適当であると判断した症例
8. その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

[中止基準]

試験担当医師は、以下の項目に該当する場合にはその被験者の試験を中止する。

1. 被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
2. 筋弛緩薬あるいは麻薬系鎮痛薬の持続投与を避けられなくなった場合
3. 偶発的な事故が発生した場合
4. 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、試験の継続が困難となった場合
5. 効果不十分又は症状悪化のため、試験の継続が困難となった場合
6. 本試験実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合

7. その他、試験責任医師又は試験担当医師が試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

[目標症例数]

目標登録症例数として、合計100例

新生児50症例（在胎23週以上から在胎32週未満：25症例、在胎32週以上25症例）

小児50症例（小児の定義：受胎後45週以上～15歳未満）

[試験方法]

1. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同オープン試験（非遮蔽、非比較、非対照）

2. 試験薬の用法・用量

1) 投与量および投与方法

(1) 新生児に対する使用

① 在胎週数32週未満

原則として、0.03 mg/kg/hr (0.5 mcg/kg/min) から持続静脈内投与を開始し、loading、one shot ivは禁忌とする。挿管などの前処置や緊急で鎮静が必用な時は、持続速度を最高0.10 mg/kg/hrまで増量し、鎮静が得られたら速やかに可能な限りの最低用量に戻す。

[注意点]

・副作用が見られた場合は、減量およびPK採血を施行する。

② 在胎週数32週以上

原則として0.06 (0.05) mg/kg/hr (1 (0.8) mcg/kg/min) で持続静脈内投与とし、loading、one shot ivは禁忌とする。

緊急で鎮静を得たい場合時や挿管などの前処置として使用する場合は、持続速度を最高0.20 mg/kg/hrまで数時間増量し、鎮静が得られたら速やかに可能な限りの最低容量に戻す。

[注意点]

・副作用が見られた場合は、減量及びPK採血を施行する。

(2) 小児に対する使用

原則として0.06 (0.05) mg/kg/hr - 0.12 mg/kg/hr で持続静脈内投与とし、

Loadingが必要な場合には、0.06 (0.05) mg/kg/dose - 0.12 mg/kg/dose を 2~3分かけてゆっくり静脈内投与とし、その後の追加は5分前後空けて、同量を追加で静脈内注射する。

[注意点]

・副作用が出た場合は、減量及びPK採血を施行する。

3. 観察・検査・評価項目と実施時期

本試験の観察・調査、検査項目および実施時期は、表Aの試験スケジュールに従って行う。

表A 観察・検査項目および実施時期

項目	投与開始前	投与開始	鎮静効果出現前 (投与開始後9時間 ±15分) 以降2時間±30分	鎮静効果出現時	鎮静効果出現後 (8時間毎)	投与開始後 24時間経過時	増量時	減量時	中止時抜管前 減量開始時	有害事象出現時	中止脱落時	終了(投与終了後4 8時間経過時) ^{*4}
同意取得	◎											
患者背景	◎											
ミダゾラム投与		←										→
鎮静度評価 ^{*1}	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
PK採血 ^{*2}				◎			△	△	◎	◎		
一般臨床検査 ^{*3}	◎									△	△	◎
心拍数、呼吸数(人工呼吸器設定条件)、血圧	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象の観察	←											→

表Aに従って観察・調査・検査を行い、症例調査票に記載する。また、同一被験者については試験期間中、できるだけ同一の試験担当医師が観察・評価する。

◎は、必須項目

△は、必要時、実施する。

*1：ミダゾラム投与開始前から投与中止後48時間まで観察を行う。

持続静脈注射で15～30分以内に鎮静効果が出現するので、Baseline鎮静度をRamsay sedation scaleで評価し、SS-3、4をもって、目標とする鎮静が得られたと判定する。目標鎮静達成後8hrの状態をCOMFORT scaleも併せて評価を行う。同時に、心拍数、呼吸数、血圧も測定する。

十分な鎮静が得られるまで、投与開始後6時間まで1時間±15分毎、6時間以降は2時間±30分毎に評価する。十分な鎮静が得られた後は、8時間毎に評価する。ただし、気管内洗浄などの処置により、不穏になった時は評価しない。

*2：集中測定にて行う。(外注検査測定は株式会社エスアールエル、採血量は全血で0.3mL)

【必須実施】

- ・鎮静効果出現時
- ・副作用出現時
- ・中止前抜管前の減量開始前

【必要時実施】

- ・増量・減量時

*3：末梢血検査：

血算(赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板)

生化学(TP、アルブミン、ALP、AST、ALT、T-Bil、LDH、アミラーゼ、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、P、Ca)、CRP

血液ガス

*4：ミダゾラム投与終了後48時間が経過した時点で、試験終了とする。

[試験期間]

平成18年8月 ～ 平成20年3月

[試験実施施設]

全10施設：新生児対象施設5施設、小児対象施設5施設（詳細は参加施設一覧参照）

[試験組織]

研究班代表者	国立成育医療センター	新生児科	伊藤	裕司
研究事務局責任者	国立成育医療センター	新生児科	伊藤	裕司
分担研究者	国立成育医療センター	治験管理室	中村	秀文
	国立成育医療センター	新生児科	中村	知夫
	国立成育医療センター	手術集中治療科	宮坂	勝之
	千葉県立こども病院	麻酔集中治療科	羽鳥	文麿
	東京女子医科大学母子総合医療センター	新生児科	楠田	聡
	愛媛県立中央総合病院周産期母子医療センター		梶原	真人
	東京大学医学部附属病院	小児科	五石	圭司
登録センター代表者	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘			
統計解析者	北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 教授 竹内 正弘			

その他、モニタリング委員会、監査委員会、効果安全性評価委員会を設置する。

II. 分担研究報告

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの効果についての文献的考察

分担研究者	楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター	教授
分担研究者	五石 圭司	東京大学医学部小児科	助手

研究要旨

新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの使用について文献的考察を実施した。新生児に対してミダゾラムは有効な鎮静効果をもつという点に関しては、エビデンスは海外の報告では確立していると思われた。しかし、その臨床的予後を改善するかどうかという点での有用性および安全性に関しては、ミダゾラムについても、現段階では報告は少なく、エビデンスは確立されていない。痙攣やミオクローヌス様発作についての副作用報告に関しても症例報告はあるが、対象症例数の大きな報告は少なく、薬物動態との関連性などについての検討はなされていない。

新生児の人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの有効性、安全性については、薬物動態の検討を含めたさらなる今後の検討が必要であると思われた。

A. 目的

新生児の人工呼吸管理中の鎮静に対するミダゾラムの有効性について、文献的考察を実施する。

://www.jamas.or.jp/)の運用している医学中央雑誌web（医中誌web）を用い、2005年10月1日に検索した。検索語はPubMedでは“midazolam” & (“neonate” or “newborn”）、医中誌webでは“ミダゾラム” & “小児”とした。

B. 方法

文献検索のデータベースとしては、(1) National Institute of Health (NIH) 提供のMEDLINE (MEDlars onLINE)、(2) 医学中央雑誌刊行会提供の医学中央雑誌データベースを用いた。(1) MEDLINEは National Center for Biotechnology Information (NCBI) の運用しているPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)、(2) 医学中央雑誌データベースは医学中央雑誌刊行会 (<http://www.jamas.or.jp/>)

抽出された文献のうち、表1の選択基準を用いてさらに文献の抽出を行い、得られたものに対して文献的考察を加えた。

C. 結果

PubMedで計163編、医中誌webで計211編が検索結果として得られた。このうち、表1の選択基準を参考に英語文献計12編、日本語文献1編が抽出された。他に、副作用報告、薬理的検討、

総説論文に関しても文献的考察を行った。

選択基準に合致した文献および副作用報告、薬理学的検討、総説論文数を表2に示す。このミダゾラムの有効性に関する報告文献のうち7文献(表3)は、

- ・ 対象が新生児ではない(あるいは新生児を抽出できない)
- ・ ミダゾラムの使用状況が異なる
- ・ 効果の評価がなされていない
- ・ Cochrane Databaseからの引用のみで新しい知見がない

といった理由で詳細な検討対象から除外した。

その結果、最終的には4文献がミダゾラムの有効性に関する臨床研究の文献として、また、1文献がミダゾラムの有効性に関するmeta-analysisの結果の文献として選択された。

選択文献の報告内容の要約を表3に示す。新生児の人工換気中の鎮静として3文献がミダゾラムの有効性を報告しているが、対象症例は少なく、4文献で計169例であった。

報告されている内容の検討では、

1) 新生児に対して十分な鎮静効果があるかどうか。2) ミダゾラムによって鎮静することで、新生児の予後などに臨床的な良い効果があるかどうか。3) 有害事象などを含めた安全性に関してはどうか。の3点について、検討した。

1) 新生児に対して十分な鎮静効果があるかどうか。

Jacqz-Aigrain 1994, Arya 2001の2つの報告では、ミダゾラムは、placeboに比して、有意な鎮静の効果を認めており、Anand 1999の報告では、ミダゾラムはモルヒネと鎮静効果に差はなく、placeboよりも有意に鎮静効果があったとされている。従って、新生児に対する鎮静効果のエビデンスは、海外の報告ではほぼ確立してきていると思われた。

2) ミダゾラムによって鎮静することで、新生児の予後などに臨床的な良い効果があるかどうか。

Anand 1999の報告では、ミダゾラム群の方が、神経学的な有害事象(死亡、Grade 3以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症など)の頻度が、モルヒネ群やplacebo群に比して有意に高かったと報告している。また、Jacqz-Aigrain 1994, Anand 1999の2つの報告をmeta-analysisした結果では、ミダゾラム群の方が、有意に在院期間が長いという結果が出ている。

鎮静自体が新生児の予後に影響を与えるかどうかについては、モルヒネに関しても現段階では、意見が分かれている。従って、ミダゾラムによらず鎮静薬が新生児の臨床的予後を改善するかどうかについては、現時点では議論の残るところで結論は出ていない、というのが現状であると思われた。

3) 有害事象などを含めた安全性に関してはどうか。

Jacqz-Aigrain 1994の報告では、新生児に対してミダゾラムを使用した場合には、血圧はplacebo群に比して有意に低下したが、治療が必要な低血圧の頻度には差がなかったとしている。また、新生児に関しては、痙攣、ミオクローヌス様発作の報告は認められたが、その頻度や薬物動態との関連性などに関する報告は少なかった。

D. 考察

新生児に対してミダゾラムは有効な鎮静効果をもつという点に関しては、エビデンスは海外の報告ではほぼ確立していると思われた。

新生児の人工換気中の鎮静剤の使用に関しては、ストレスの軽減の見地から、使用を推奨する意見が多い。しかし、その臨床的予後を改善するかどうかという点での有用性および安全性

に関しては、ミダゾラムについても、現段階では詳細な報告は少なく、エビデンスは確立されていない。従って、臨床的予後を改善するかどうかという観点からは、現時点でミダゾラムの使用を推奨するだけのエビデンスは存在しないと思われ、今後の追加臨床試験が必要と考えられる。

一方、痙攣やミオクローヌス様発作についての副作用報告に関しても症例報告はあるが、対象症例数の大きな報告は少なく、新生児あるいは低出生体重児で特有の問題が生じるかどうかは不明である。これは、低出生体重児あるいは早産児でミダゾラムがどのような薬物動態を示すかが不明であり、薬物動態の検討も必要と思われる。

新生児に対してミダゾラムは有効な鎮静効果をもつという点に関しては、エビデンスは海外の報告では確立していると思われた。しかし、その臨床的予後を改善するかどうかという点での有用性および安全性に関しては、ミダゾラムについても、現段階では報告は少なく、エビデンスは確立されていない。痙攣やミオクローヌス様発作についての副作用報告に関しても症例報告はあるが、対象症例数の大きな報告は少なく、薬物動態との関連性などについての検討はなされていない。

新生児の人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの有効性、安全性については、薬物動態の検討を含めたさらなる今後の検討が必要であると思われた。

E. 結論

表 1 : 文献選択基準

(1) 英語または日本語で発表されている。
(2) 新生児が対象の臨床試験である。
(3) 人工換気中の鎮静効果が評価項目として設定されている。
(4) ミダゾラムが試験薬として設定されている。
(5) 対照群が設置されている。
(6) 評価項目が科学的に評価されている。

表 2 : 対象文献数

文献の種類	文献数
有効性に関する臨床研究報告	13
副作用報告	14
薬理学的検討	14
総説他	10

表3 除外文献リスト

- 1) Kawakami K, et al : Midazolam for anesthetic induction in neonates. 1998 May;47(5):570-5. Masui.
麻酔導入時の投与のため
- 2) Parkinson L, et al : A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. 1997;7(5):405-10. Paediatr Anaesth.
対象が日令1から15歳に及び、新生児のみのデータを抽出できないため
- 3) aHartwig S, et al : Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. 1991 Sep;150(11):784-8. Eur J Pediatr.
対象が日令26から5歳に及び、新生児のみのデータを抽出できないため
- 4) Ng E, et al : Safety of benzodiazepines in newborns. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1150- 5. Ann Pharmacother.
ベンゾジアゼピンの安全性の検討文献であり、効果の評価がない
- 5) Lowrie L, et al : The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation. 1998 Sep;102(3):E30. Pediatrics.
Pediatric sedation unitの紹介で、midazolamの効果の評価はない。
- 6) Simon L, et al : Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. 2004 Feb;32(2):565-8. Crit Care Med.
気管内挿管時の鎮静剤使用に関する報告のため
- 7) Aranda JV, et al : Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. 2005 Jun;27(6):877-99. Clin Ther.
人工呼吸管理中の新生児に対する麻酔と鎮静に関するMeta Analysisの文献。フェンタニル、モルヒネ等のopioids、ibuprofen、indomethacinなどの非ステロイド抗炎症剤、アセトアミノフェンなどとともにmidazolamの使用に関する解析を行っているが、midazolamに関する解析に関しては、E NgらによるChochrane database of systematic review 2003の記載を引用しているだけで、他に新しい知見はない。結論として、新生児の鎮静にmidazolamを使用するにはその効果と安全性に対してさらなる研究が必要であると結論づけている。

表4 選択文献リスト

1) J.-M. Treluyer 2005, J Clin Pharma Therap, 仏

試験方法	<p>二重盲検、dose depending study</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化 - no 2. 介入の盲検化 - yes 3. outcome の評価の盲検化 - yes
被験者	<p>選択基準：(i)日齢28未満、(ii)在胎週数33週以上、(iii)RDSのため挿管と人工呼吸器管理が必要、(iv)鎮静が必要と判断（以下の6つのcriteriaのうちの1つ：気管内吸引前に agitation or grimacing or 泣き顔、気管内吸引中にagitation or grimacing or 泣き顔）</p> <p>除外基準：対象となる前15日以内に患児かその母親がbenzodiazepinesあるいはopioidsの投与を受けている。腎機能異常、肝機能異常、神経学的異常、循環動態異常のいずれかを有している。</p> <p>23名の新生児が登録</p> <p>統計データ：中央値(range)で表示</p> <p>性別：男69.6%</p> <p>日齢：0(0-4)</p> <p>在胎週数33週以降：100%</p> <p>出生体重：2650(1335-3960)g</p> <p>FI02：45(21-80)%</p>
介入	<p>Midazolamを静脈内投与する。</p> <p>loading dose(maintenance dose)：75(37.5), 100(50), 125(62.5), 150(75), 175(87.5), 200(100) $\mu\text{g}/\text{kg}$($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)</p> <p>統計学的に95%の有効率が得られる最低有効投与量(minimum effective dose ; MED)を投与する。投与量は1症例終了ごとに再評価されて決定される。</p>
outcome	<p>【primary outcome】</p> <p>静注開始後1時間後(H1)での鎮静のレベル。</p> <p>鎮静成功は気管内吸引前、吸引中にagitation or grimacing or 泣き顔がないことで評価</p> <p>【secondary outcome】</p> <p>H4, H12, H18, H24, H48での鎮静レベル(H1と同様)</p> <p>H0, H1, H4, H12, H18, H24, H48でのHR, SpO2, OI, 患児による呼吸トリガー</p>
結論	<p>鎮静が成功する可能性は、loading dose 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$、maintenance dose 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$で他の麻酔薬無しでは76.9%と見積もることができる。これは目標とした鎮静の成功率95%よりは低く、もっと投与量を多くする必要があるのか、あるいは判定方法が厳しすぎるのかもわからない。さらなる大規模なstudyが必要である。</p>

2) Anand 1999, Arch Pediatric Adol, 欧米9施設共同

試験方法	<p>多施設共同、ランダム化、二重盲検、placebo-controlled study</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化の盲検化 - yes 2. 介入の盲検化- yes 3. outcome の評価の盲検化- yes
被験者	<p>基準：在胎24-32週の早産児で出生後72時間以下、人工呼吸管理を開始して8時間以内 除外基準：大奇形、分娩時の重症仮死（Apgar scoreの5分値が3点以下）、今回のtrialの手法と競合する他のstudyへ登録している場合</p> <p>67名がランダム化 統計データ：平均(SD)で表示</p> <p>midazolam群(n=22)</p> <p>在胎週数：28.6(2.5)wks 出生体重：1245(445)g Entry時の体重：1224(491)g 性別：男54.5% 投与期間：122.2(122.1)hrs CRIB score：5.7(3.5)</p> <p>モルヒネ群(n=24)</p> <p>在胎週数29.2(2.2)wks 出生体重：1230(475)g Entry時の体重：1265(501)g 性別：男46.2% 投与期間：81.0(94.1)hrs CRIB score：4.5(3.1)</p> <p>プラセボ群(10%糖液)(N=21)</p> <p>在胎週数28.1(2.2)wks 出生体重：1049(419)g Entry時の体重：1188(524)g 性別：男57.1% 投与期間：121.1(120.8)hrs CRIB score：6.6(4.0)</p>
介入	<p>Midazolamはloading doseとして200 μg/kg投与、その後20, 40, 60 μg/kg/hr（それぞれ在胎週数24-26, 27-29, 30-33週）投与</p> <p>モルヒネはloading doseとして100 μg/kg投与、その後10, 20, 30 μg/kg/hr（それぞれ在胎週数24-26, 27-29, 30-33週）投与</p> <p>必要時には臨床チームの判断でモルヒネの静注を追加する。その量と頻度はoutcomeの指</p>

	標として記録される。薬剤投与量はprotocolに従って減量される。最大治療期間は14日。
Outcome	<p>疾患の重症度はCRIB scoreとNMIにて評価された。</p> <p>Primary outcome :</p> <p>神経学的有害事象 (新生児期死亡、脳室内出血(grade III/IV)、PVL) の発生</p> <p>secondary outcome :</p> <p>鎮静レベルはCOMFORT score (Ambuel 1992)にて評価。気管内吸引に対する疼痛反応はPIPP (Stevens 1995)にて評価。</p> <p>これらの評価は治療開始時、治療開始24hrs、治療終了後10-12hrsに行う。</p> <p>気胸、呼吸管理・CPAP・酸素投与の日数、ICU管理期間、入院期間、修正36週の時点での神経学的予後 (NAPI cluster score (Korner 1991)による神経行動評価で評価する) を評価する。</p>
結論	<p>Primary outcome</p> <p>神経学的有害事象はplacebo群で24%、midazolam群で32%、モルヒネ群で4%に認められた (モルヒネ群のχ^2二乗検定によるlikelihood ratioは7.04, $p=0.03$)</p> <p>secondary outcome</p> <p>鎮静レベルの評価では3群間に有意差は得られなかったが、中止後12時間後のモルヒネ群でCOMFORT scoreの有意な上昇が認められた ($p=0.005$)</p> <p>気管内吸引に対する疼痛反応はplacebo群に比較してモルヒネ群 ($p<0.001$)、midazolam群 ($p=0.002$) で有意に抑制された。</p> <p>臨床的な予後、修正36週の時点での神経学的予後は3群間で有意差は得られなかった。</p>

3) Arya 2001, Indian Pediatrics, インド

試験方法	<p>ランダム化、二重盲検、placebo controlled trial</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ランダム化の盲検化 - yes 2. 介入の盲検化 - yes 3. outcome 評価の盲検化
被験者	<p>選択基準：生後最初の1週間、人工呼吸器の装着が必要な出生体重2000g未満の児</p> <p>除外基準：脳炎、新生児仮死、大奇形、母胎への出生前ベンゾジアゼピンの投与</p> <p>33名がランダム化された。</p> <p>それぞれの群3例ずつが最初の24時間で、それぞれの群4例ずつが最初の48時間を完了することができなかった。中止の理由：死亡(13例)、抜管(1例)</p> <p>統計データ：指示がない限り、平均(SD)で表示</p> <p>midazolam群(n=17)</p> <p>在胎週数：31.5(2.4)wks</p> <p>出生体重：1263(326)g</p> <p>性別：男58.5%</p> <p>baselineのPIP：19.9(5.5)cmH2O</p>