

資料1 本邦のミダゾラムの添付文書

表 本邦におけるミダゾラム添付文書の小児に関わる記載

項目	記載内容
〔警告〕	(2) 新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕
〔使用上の注意〕	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (7) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後，重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕 (3) 小児等で深い鎮静を行う場合は，処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて，処置中の患者を観察することが望ましい。 (4) 幼児では小児より，小児では成人より高用量を必要とすることがあり，より頻繁な観察が必要である。〔成人に比して幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕 (5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり，血中の消失時間が長く，また本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。〔薬物動態〕の項参照〕 (6) 乳・幼児において，不随意運動が発現した例が報告されている。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 投与時 4) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 ① 繰り返し注射する場合，例えば左右交互に注射するなど，同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児には注意すること。</p>
〔薬物動態〕	<p>1. 血中濃度 (6) 小児及び新生児患者 生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値，$t_{1/2}$は健常成人被験者と同様又は低値であったが，新生児救命救急患者では$t_{1/2}$が顕著に延長（6.5～12.0時間），CLが減少（1.2～2.0 mL/min/kg）したが，この原因が代謝能又は器官機能の未成熟，疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない。（海外試験成績）</p>

斜体：添付文書中赤字の箇所を示す。

（2004年11月改訂（第6版）より）

本邦のミダゾラムの添付文書

ドルミカム注

作成又は改訂年月: **2005年4月改訂(第7版)、 *2004年11月改訂

日本標準商品分類番号: 871124

再審査結果公表年月(最新): 1996年3月

効能追加承認年月(最新): 2000年7月(集中治療における人工呼吸中の鎮静)

薬効分類名: 催眠鎮静剤

承認等

販売名: ドルミカム注

販売名コード: 1124401A1028

承認・許可番号: 承認番号 16300AMY00061

欧文名: Dormicum

薬価基準収載年月: 1988年5月

販売開始年月: 1988年7月

貯法・使用期限等: 貯法 室温保存、使用期限 外箱等の表示を参照

規制区分: 向精神薬、習慣性医薬品(注意一習慣性あり)、指定医薬品、

処方せん医薬品(注意一医師等の処方せんにより使用すること)

組成: 有効成分: ミダゾラム

含量: 1管(2mL) 10mg

添加物: 等張化剤、pH調整剤

性状: 色調: 無色澄明

浸透圧比: 0.6~0.9(生理食塩液に対する比)

pH: 2.8~3.8

容器: 無色アンプル

一般的名称: ミダゾラム注射液

警告

(1)「重要な基本的注意」に留意し、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。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。]

(2)新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]

禁忌

(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]

(3)重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]

(4)HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)及びHIV 逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ等)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

(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

効能・効果

麻酔前投薬

全身麻酔の導入及び維持

集中治療における人工呼吸中の鎮静

用法・用量

麻酔前投薬

通常、成人にはミダゾラム 0.08~0.10mg/kg を手術前 30分~1時間に筋肉内に注射する。

全身麻酔の導入及び維持

通常、成人にはミダゾラム 0.15~0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分間以上の時間をかけて)注射する。

集中治療における人工呼吸中の鎮静

導入

初回投与は、通常、成人にはミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。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投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。

維持

通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/h の範囲が推奨される)

なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

(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、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。[作用が強くあらわれやすい。「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照]

(2)患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

(3)投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

[集中治療における人工呼吸中の鎮静]

(1)導入:過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[術後患者における二重盲検比較試験において、0.03mg/kg 又は 0.06mg/kg の単回静脈内投与により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態(Ramsayの鎮静レベル6(反応なし))に導入された。]

(2)維持:鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。

(3)全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。

(4)本剤を長期間(100時間を超える)にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。[効果が減弱するとの報告があるため。]

使用上の注意

1.慎重投与

(次の患者には慎重に投与すること)

(1)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者[無呼吸、心停止が起こりやすい。]

(2)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(3)肝障害、腎障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]

(4)衰弱患者[作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]

(5)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。]

(6)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(7)低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児[「小児等への投与」の項参照]

(8)重症心不全等の心疾患のある患者[本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。]

(9)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者[脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいので、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。]

(10)手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者[血圧低下及び心電図異常を来しやすい。]

(11)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

2.重要な基本的注意

(1)本剤の作用には個人差があるので、投与量(初回量、追加量)及び投与速度に注意すること。

(2)呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。[無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。]

(3)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ておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい。[「過量投与」の項参照]

[集中治療における人工呼吸中の鎮静]

- (1) 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。
- (2) 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- (4) 本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。[他の鎮静剤が有用なことがある。]

3.相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

併用禁忌

(併用しないこと)

薬剤名等: HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル(ノービア)サキナビル(フォートベイス)アンプレナビル(プローゼ)等)

臨床症状・措置方法: 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

薬剤名等: HIV逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ(ストックリンカプセル)等)

臨床症状・措置方法: 不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

併用注意

(併用に注意すること)

薬剤名等: 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、麻薬性鎮痛剤 等)

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

薬剤名等: モノアミン酸化酵素阻害剤

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

薬剤名等: アルコール(飲酒)

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

薬剤名等: カルシウム拮抗剤(塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム)

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

薬剤名等: シメチジン

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

*薬剤名等: エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

*薬剤名等: キヌプリスチン・ダルホプリスチン

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

薬剤名等: アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等)

臨床症状・措置方法: 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子: これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

薬剤名等:抗悪性腫瘍剤(酒石酸ビンレルビン、パクリタキセル 等)

臨床症状・措置方法:骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子: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。

薬剤名等:プロポフォール

臨床症状・措置方法:麻酔・鎮静作用が増強されたり、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ことがある。

機序・危険因子:相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用)を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

薬剤名等:リファンピシン

臨床症状・措置方法:本剤の作用を減弱させることがある。

機序・危険因子:リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4.副作用

麻酔前投薬

全身麻酔の導入及び維持

総症例 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例(4.7%)に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例(1.1%)、嘔吐 34 例(0.8%)、発汗 31 例(0.7%)であった。

集中治療における人工呼吸中の鎮静

主なものは血圧低下 28/175 例(16.0%)、心電図異常(不整脈)15/174 例(8.6%)、AST(GOT)上昇 12/174 例(6.9%)、総ビリルビン上昇 11/169 例(6.5%)、 γ -GTP 上昇 5/90 例(5.6%)であった。

(1)重大な副作用

1)依存性(頻度不明)

連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2)無呼吸、呼吸抑制(頻度不明)、舌根沈下(0.1~5%未満)

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。

3)アナフィラキシーショック(頻度不明)

アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)心停止(頻度不明)

心停止が報告されている。

5)心室頻拍、心室性頻脈(頻度不明)

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)悪性症候群(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

(2)その他の副作用

呼吸器 (0.1~5%未満)	しゃっくり、咳
呼吸器 (0.1%未満)	喀痰
循環器 (0.1~5%未満)	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈
循環器 (0.1%未満)	徐脈、血圧変動、心房細動
精神神経系 (0.1~5%未満)	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛
精神神経系 (0.1%未満)	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常
*精神神経系(頻度不明)	せん妄、不随意運動
消化器 (0.1~5%未満)	悪心、嘔吐
消化器 (0.1%未満)	嘔気
肝臓 (0.1~5%未満)	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇
肝臓 (0.1%未満)	ALT(GPT)低下、LDH 上昇、AI-P 上昇
過敏症 ^{注)} (0.1%未満)	紅斑、蕁麻疹、発疹等

過敏症 ^{注)} (頻度不明)	そう痒感
その他 (0.1~5%未満)	体動、発汗
その他 (0.1%未満)	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇
その他 (頻度不明)	CK (CPK) 上昇

注)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。

5.高齢者への投与

- (1)慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。]
- (2)少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。[低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

- 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、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ニトラゼパム)で新生児に筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている。
- 3)分娩前に運用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]

7.小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
- (2)低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]
- (3)小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。
- (4)幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。[成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。「薬物動態」の項参照]
- (5)低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。[低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。「薬物動態」の項参照]

* (6)乳・幼児において、不随意運動が発現した例が報告されている。

8.適用上の注意

(1)投与時

- 1)動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。
- 2)急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。
- 3)静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。
- 4)筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - (1)繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
 - (2)神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - (3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - (4)注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

(2)調製時

- 1)本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 2)本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液(チオペンタールナトリウム注射液等)、リドカイン注射液との配合は避けること。

(3)輸液容器・輸液セットの使用時

本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。[乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。]

9.過量投与

症状:本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。

処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。[「その他の注意」の項参照]

10. その他の注意

(1)フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

- 1)長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。
- 2)フルマゼニル投与の対象は、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって、覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬した中毒患者である。
- 3)ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。
- 4)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健常被験者

ミダゾラムを健常被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kgの範囲で線形であり、クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ4.2～9.0mL/min/kg、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった^{1～6)}。また、健常被験者へ7.5mgを筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは90%以上、最高血漿中濃度(C_{max})は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は0.5時間、1-ヒドロキシ体のC_{max}は8ng/mL、T_{max}は1時間であった^{7～9)}。静脈内持続投与時の薬物動態パラメータは、CL:6.1～9.7mL/min/kg、Vd:1.0～2.7L/kg、半減期:1.9～3.2時間であり、静脈内投与時の薬物動態パラメータと差は認められなかった^{1～6)}。(海外試験成績)

(2) 高齢被験者

ミダゾラムを高齢者群に静脈内投与又は筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者群の約2倍(3.3～5.6vs1.4～2.6時間)まで延長、分布容積にはほとんど差はなく(0.38～1.9vs0.5～1.5L/kg)、CLはやや減少(3.88～7.50vs5.74～9.39mL/min/kg)した^{10, 11)}。(海外試験成績)

(3) 心不全患者

うっ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与したときの半減期は健常被験者群の約2倍(6.5vs2.8時間)に延長し、CLは25%減少(6.17vs8.00mL/min/kg)した¹²⁾。(海外試験成績)

(4) 肝障害患者

ミダゾラムを7名のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg静脈内投与したとき、8名の健常被験者群に対して、半減期は約2.5倍に延長、CLは50%減少し、Vdは20%増加した¹³⁾。(海外試験成績)

(5) 慢性腎不全患者

ミダゾラムを15名の慢性腎不全患者に静脈内投与したとき、健常被験者群に対してCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった¹⁴⁾。(海外試験成績)

(6) 小児及び新生児患者

生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値、半減期は健常成人被験者と同様又は低値であったが¹⁵⁾、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長(6.5～12.0時間)、CLが減少(1.2～2.0mL/min/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない¹⁶⁾。(海外試験成績)

2. 分布

ミダゾラムの血漿たん白結合率は高く、遊離型分率は2.5～4.0%であり、主結合たん白はアルブミンであった¹⁶⁾。帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された^{17, 18)}。また、静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された¹⁹⁾。(海外試験成績)

3. 代謝、排泄

ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成、いずれの水酸化反応にもCYP3A4が関与することが確認された²⁰⁾。(海外試験成績)

健常成人男子にミダゾラムを単回静脈内(0.1、0.2、0.3mg/kg)あるいは筋肉内(0.2mg/kg)投与したとき、投与後24時間までに投与量の66.1～87.8%が1-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された²¹⁾。(国内試験成績)

4. 持続静脈内投与時の薬物動態

集中治療における人工呼吸管理中の術後患者13症例並びに救命救急患者21症例における持続静脈内投与時のCL及びVdの母集団平均値は、それぞれ183mL/min/m²及び2.05L/kgであった。薬物動態の個体差は大きく、同一投与速度による持続注入でも血漿中濃度には症例ごとに大きな揺らぎが生じることが予想された^{22, 23)}。また、術後患者13症例でRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾以上に達するためのEC₅₀値は、56.3ng/mL、救命救急患者2施設15症例でRamsayの

鎮静レベル 5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾以上に達するための EC₅₀ 値は施設ごとに 194ng/mL 及び 251ng/mL と推定された。(国内試験成績)

臨床成績

臨床効果

1.麻酔前投薬

本剤 0.08~0.10mg/kg の筋肉内投与により、良好な鎮静状態:93.0%(80/86 例)が得られた^{25~27)}。

2.全身麻酔の導入及び維持

本剤 0.15~0.30mg/kg の静脈内投与により、次の成績が得られた^{25, 26, 28)}。

入眠状態:93.6%(308/329 例)で入眠が得られた。

導入状態:97.4%(405/416 例)で普通及び円滑な麻酔導入が得られ、87.0%(362/416 例)で普通及び十分な深度が得られた。

3.集中治療における人工呼吸中の鎮静

術後患者を対象に国内で実施された二重盲検試験(鎮静導入)及び非盲検非比較試験(鎮静維持)の結果、以下の成績が得られた²⁹⁾。

鎮静導入:本剤 0.015mg/kg、0.03mg/kg 及び 0.06mg/kg の単回静脈内投与により、それぞれ 0%(0/21 例)、32.0%(8/25 例)、45.5%(10/22 例)が Ramsay の鎮静レベル 4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾に鎮静導入された。

鎮静維持:鎮静導入後、本剤 0.005~0.27mg/kg/h の持続静脈内投与により、86.3%(69/80 例)が Ramsay の鎮静レベル 4(大声や叩打に素早く反応する)²⁴⁾を 70%以上の時間割合で維持された。

救命救急患者を対象に国内で実施された非盲検非比較試験の結果、以下の成績が得られた^{22, 23)}。

鎮静導入:本剤 0.03~0.3mg/kg の初回静脈内投与により、43.5%(10/23 例)が Ramsay の鎮静レベル 5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾に鎮静導入された。

鎮静維持:鎮静導入後、本剤 0.03~0.40mg/kg/h の持続静脈内投与により、73.3%(11/15 例)が Ramsay の鎮静レベル 5(大声や叩打に緩慢に反応する)²⁴⁾を 70%以上の時間割合で維持された。

薬効薬理

1.鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

各種動物実験(マウス、ラット、カニクイザル)において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム(鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等)を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約 2 倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した³²⁾。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は 2 週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した³¹⁾。

2.作用機序

脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA(γ-アミノ酪酸)である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャンネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている^{32, 33)}。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: ミダゾラム(midazolam)

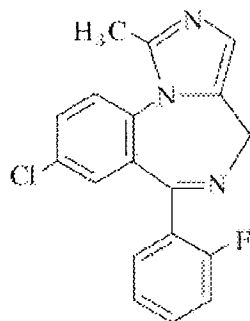
化学名: 8-chloro-6-(*o*-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4] benzodiazepine

分子式: C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量: 325.77

融点: 161~165°C

構造式



性状:

本品は白色～帯微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はエタノール、アセトン又はクロロホルムに溶けやすく、メタノール又は酢酸エチルにやや溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は 0.1N 塩酸試液に溶ける。

包装: ドルミカム注 10 管

主要文献及び文献請求先

主要文献

- 1) Greenblatt, D.J. et al. : Clin.Pharmacol. Ther.53:218,1993.
- 2) Handel, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 25:243,1988.
- 3) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacokinet. 9:469,1984.
- 4) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 38:652,1985.
- 5) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. 25:400,1985.
- 6) Lauven, PM. et al. : Anaesthesist31:15,1982.
- 7) Smith, M.T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.19:271,1981.
- 8) Allonen, H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.30:653,1981.
- 9) Avram, M. et al. : J. Clin. Pharmacol.27:314, 1987.
- 10) Greenblatt, D. J. et al. : Anesthesiology 61:27,1984.
- 11) Holazo, A. A. et al. : J. Clin. Pharmacol.28:1040,1988.
- 12) Blumenthal, P. et al. : J. Clin. Pharmacol.24:400,1984.
- 13) MacGillchrist, A. J. et al. : Gut27:190,1986.
- 14) Vinik, H. R. et al. : Anesthesiology59:390,1983.
- 15) Blumer, L. B. : Clin. Pharmacokinet.35:37, 1998.
- 16) Burtin, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.56:615, 1994.
- 17) Wilson, C. et al. : Anaesthesia42:1057, 1987.
- 18) Wilson, C. et al. : Ir. J. Med. Sci.155:322, 1986.
- 19) Matheson, I. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.30:787, 1990.
- 20) Kronbach, T. et al. : Mol.Pharmacol.36:89,1989.
- 21)花岡一雄他:臨床薬理.14:573,1983.
- 22) Kinoshita, K. et al. : J. Int. Med. Res.29:342,2001.
- 23) Tsutsumi, K. et al. : J. Int. Med. Res.29:335,2001.
- 24) Ramsay, M.A.E. et al. : Br. Med. J. 2: 656, 1974.
- 25) 百瀬隆他:臨床医薬.1:281,1985.
- 26) 瀬隆他:臨床医薬.1:407,1985.
- 27) 百瀬隆他:臨床医薬.1:1399,1985.
- 28) 花岡一雄他:日本臨床麻酔学会誌.5:333,1985.
- 29) 社内報告書:D200001214
- 30) 矢島孝他:薬理と治療.13:1061,1985.
- 31) 鈴木雅徳他:応用薬理.58:45,1999.
- 32) Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics 8thEd.p.424.
- 33) Costa, E. : Life Sci.,42:1407,1988.

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

**アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

電話(03)3244-6500

**製造販売: アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

**製造: アステラス東海株式会社

静岡県焼津市大住180番地

供給: エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社

スイス・バーゼル

米国の添付文書の概略（その1）

販売名	Midazolam HCl Injection
会社名	Novex Pharma
承認年月	初回承認：1985年12月（集中治療における鎮静の承認：1996年12月）
剤型・含量	・ 静注若しくは筋注用の無菌・発熱性物質非含有の非経口製剤である。 ミダゾラム 5mg/mL 注射液：5mg/1mL, 10mg/2mL, 25mg/5mL, 50mg/10mL ミダゾラム 1mg/mL 注射液：2mg/2mL, 5mg/5mL, 10mg/10mL
効能・効果	・ 手術前の鎮静／抗不安／健忘のための筋注又は静注。 ・ 診断，治療，若しくは内視鏡検査（気管支鏡検査法，胃鏡検査，膀胱鏡，冠動脈造影法，心カテーテル，腫瘍に関する手技，放射線手技，裂傷縫合他）のための処置における鎮静／抗不安／健忘を目的として，単独又は他の中枢抑制薬と併用して処置前及び処置中に静注。 ・ 全身麻酔の導入を目的として，他の麻酔薬の投与前に静注。麻酔を前投薬すると，比較的狭い用量範囲内で短時間のうちに，麻酔導入が得られる。ミダゾラム注は，笑気（亜酸化窒素）及び酸素による麻酔の補助剤としても使用できる（バランス麻酔）。 ・ 麻酔若しくは集中治療における人工呼吸管理下の患者に対する持続静脈内投与による鎮静
用法・用量	1. 強力な鎮静薬であり，投与は緩徐に行い，個別に用量を調節する必要がある。 2. 激越，不随意運動，運動亢進及び攻撃的等の反応が，成人及び小児患者において報告されている。このような反応が起こった場合，継続投与は慎重に行うこと（「警告」を参照のこと）。 3. 筋注又は静注のみで投与すること（「警告」を参照のこと）。 4. 動脈内注射又は血液溢出血を避けるように注意すること（「警告」を参照のこと）。 5. 麻酔前投薬に頻りに用いられる薬剤（硫酸モルヒネ，メペリジン，硫酸アトロピン又はスコポラミン）と同じ注射器にて混合することができる。ミダゾラム注は，0.5mg/mLの濃度で，5%デキストロース（ブドウ糖）液及び0.9%塩化ナトリウムと，24時間まで配合適性があり，乳酸リンゲル液と4時間まで配合適性がある。ミダゾラム注の1mg/mL及び5mg/mL製剤は，0.9%塩化ナトリウム又は5%ブドウ糖液で希釈することができる。 《成人》 ＜手術前の鎮静／抗不安／健忘（眠気又は嗜眠状態の導入，不安の軽減，手術時の記憶の障害）＞ 筋注：ミダゾラム注は，筋肉内投与する場合，大きな筋中に深く注入するようにする。 (1) リスクの低い（ASA 術前状態Ⅰ及びⅡ）60歳未満の成人患者では，麻酔前投薬としてのミダゾラム注の推奨用量は，0.07～0.08mg/kg IM（約5mg IM）であり，術前1時間以内に投与する。 (2) 用量は個々の状態に応じて調節し，慢性閉塞性肺疾患患者，その他のハイリスク手術患者，60歳以上の患者，麻酔又は他の中枢抑制薬を併用している患者に，ミダゾラムの筋注を行う場合には，減量して投与すること（「副作用」を参照のこと）。麻酔を併用していない60歳以上の患者を対象とした試験において，2～3mg（0.02～0.05mg/kg）のミダゾラムの投与により手術前に十分な鎮静が得られた。予期される鎮静の強度及び持続期間がそれほど重要ではない場合は，1mgのミダゾラムの筋注で十分な高齢者もある。これらの患者では，あらゆる呼吸抑制作用のある薬剤の場合と同様に，ミダゾラムの筋注後，心・呼吸器系の観察をすることが必要である。 (3) 作用は15分以内に発現し，30～60分間で最大となる。硫酸アトロピン又は塩酸スコポラミン及び低用量の麻酔と併用投与することができる。 静注：麻酔の前投薬によって，患者反応のばらつきは比較的小さくなり，ミダゾラムを減量することができる。経口の手技については，適切な局所麻酔薬の使用が望ましい。気管支鏡検査については，麻酔の前投薬の使用が望ましい。各種手技のための鎮静／抗不安／健忘には，緩徐な注射を行うためにミダゾラム 1mg/mL 製剤を使用することが望ましい。1mg/mL 及び5mg/mL 製剤は，0.9%塩化ナトリウム又は5%ブドウ糖液で希釈することができる。 各種手技のための鎮静／抗不安／健忘に用いる場合，患者の状態に応じて用量を調節しなければならない。ミダゾラムの投与は，常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。2分以上あけて投与し，更に2分間以上において鎮静作用を十分に評価する。個々の反応は，年齢，身体状態及び併用薬によって変化するが，これらの因子とは関係なく変化することもある（心・呼吸停止／気道閉塞／低換気に関する「警告」を参照のこと）。 (1) 60歳未満の健全成人：目的とする作用（例えば，不明瞭言語の開始）が得られるまでゆっくりと用量調節する。患者によっては，1mg程度の少量で反応することもある。投与量は2.5mgを越えないこととし，投与は2分以上かけて行う。更に2分以上にわたり鎮静作用を十分に評価する。更に用量調節が必要な場合には，少量ずつ増量して用量調節を続け，適切なレベルの鎮静が得られるようにする。追加投与した場合は，更に2分以上にわたり鎮静作用を十分に評価する。目的のエンドポイントに達するまでに必要な総投与量は，通常5mg未満である。麻酔の前投薬又は他の中枢抑制薬を用いた場合，前投薬を行っていない患者と比較してミダゾラムの必要量は約30%減少する。 (2) 60歳以上の患者及び衰弱又は慢性疾患患者：低換気，気道閉塞又は無呼吸の危険性は，高齢患者や慢性疾患状態又は肺予備力の低下している患者において高い。また，これらの患者では，最大作用が延長することがあるので，増量は少量ずつ行い，注射速度も緩徐にする。目的とする効果（例えば，不明瞭言語の開始）が得られるまで，ゆっくりと用量調節する。患者によっては，1mg程度の少量で反応することもある。投与量は1.5mgを越えないこととし，投与は2分以上かけて行う。更に2分間以上にわたり鎮静作用を十分に評価する。更に用量調節が必要な場合には，2分間につき1mg以内の速度で投与を行い，毎回2分以上にわたり鎮静作用を十分に評価する。必要な総投与量は，通常3.5mg未満である。同時に中枢抑制薬による前投薬を行った場合，ミダゾラムの必要量は前投薬を行っていない健康若年者よりも50%以上減少する。 維持用量：最初に鎮静作用のエンドポイントに達するために用いた用量の25%を追加投与することによって目的とする鎮静レベルを維持することが可能である。この場合も，特に高齢者，慢性疾患患者若しくは衰弱した患者では，ゆっくりと用量調節を行いながら投与する。これらの追加投与は，十分な臨床評価によって，明らかに更に鎮静が必要であることが判明した場合にのみ行うべきである。 ＜麻酔導入：他の麻酔薬投与前の全身麻酔の導入＞ 薬物に対する個々の反応は，特に麻酔を前投薬しない場合，多様である。患者の年齢及び臨床状態に応じて，目的とする作用が得られるまで用量を調節すること。ミダゾラムは，麻酔導入を目的として他の麻酔薬の静脈内投与前に投与した場合，各薬物の初回投与量が有意に減少し，それぞれの薬物の通常の初回投与量の25%程度まで減量できることがある。

(1) 麻酔前投薬を行っていない患者：麻酔前投薬を行わない場合、55歳未満の平均的な成人では、麻酔導入のための初回投与量として通常 0.3～0.35mg/kg が必要である。投与は、20～30秒かけて行い、2分間にわたり効果を観察する。完全な麻酔導入を必要とする場合、患者の初回投与量の約25%を追加投与する。

麻酔導入は、その代りに吸入麻酔薬を投与することによっても行うことができる。抵抗を示す症例では、0.6mg/kg 以内の総投与量を導入に用いてもよいが、そのような高用量を用いると、回復に時間がかかることがある。

(2) 55歳以上の麻酔前投薬を行っていない患者：通常、麻酔導入に必要なミダゾラムは比較的少量である。初回投与量は 0.3mg/kg が望ましい。重症の全身性疾患又は他の衰弱状態を有し、麻酔前投薬を行っていない患者では、通常、麻酔導入に必要なミダゾラムは比較的少量である。通常、初回投与量は、0.2～0.25mg/kg で十分である。また 0.15mg/kg 程度の少量で十分である場合もある。

(3) 麻酔前投薬を行った患者：鎮静薬又は麻薬の前投薬を行った患者、特に麻薬を前投薬した患者では、推奨用量は 0.15～0.35mg/kg である。

(4) 55歳未満の平均的な成人では、0.25mg/kg の用量を 20～30秒かけて投与し、2分間に渡り効果を観察することで通常十分である。

(5) 55歳以上のリスクの低い (ASA I 及び II) 手術患者では、初回投与量は 0.2mg/kg が望ましい。

(6) 重症の全身性疾患又は衰弱している患者では、0.15mg/kg 程度の少量で十分である。

<持続注入>
ミダゾラム 5mg/mL 製剤を、0.9%塩化ナトリウム又は 5%ブドウ糖液により 0.5mg/mL の濃度に希釈して使用することが望ましい。

(1) 成人の常用量：速やかな鎮静導入が必要とされる場合は、0.01～0.05mg/kg (平均的な成人について約 0.5～4.0mg) を、ゆっくりと、あるいは数分間かけて持続注入により投与する。十分な鎮静が得られるまで、10～15分間隔で同用量での投与を繰り返してもよい。鎮静維持のためには、通常の初回注入速度は、0.02～0.10mg/kg/h (1～7mg/hour) とする。患者によっては、導入若しくは維持注入速度をより速くする必要がある。麻酔薬による効果が残存している患者、若しくは他の鎮静薬又はオピオイドを併用投与している患者では、最低推奨用量を用いること。

(2) ミダゾラムに対する反応は、個人差がある。患者の年齢、臨床状態及び併用薬を考慮して、注入速度を調節し、目的の鎮静のレベルに達するようにすべきである。一般に、ミダゾラムは、目的とする鎮静レベルが得られる最低の速度で持続注入すること。鎮静の評価は、定期的に行い、ミダゾラム注入速度を初回注入速度の 25%～50%で増減して、鎮静レベルを適切に調節するようにする。急激な鎮静のレベルの変化が認められた場合には、大幅な調節又は少量の追加投与が必要となることがある。更に、注入速度を数時間おきに 10%～25%低下させて、最小有効注入速度を見いだすこと。最小有効注入速度を見いだすことにより、ミダゾラムの蓄積の可能性が低下し、注入終了後の速やかな回復が得られる。侵害性刺激に反応して激越、高血圧又は頻脈を呈するが、その他は適切な鎮静状態が得られている患者に対しては、オピオイド鎮痛薬の併用が有効であるかもしれない。オピオイドを追加投与すると、一般にミダゾラムの最小有効注入速度は低下する。

《小児患者》
小児患者では、成人患者と異なり、一般的に MG/KG 換算でミダゾラムの増量を行う。小児患者群では、一般に成人よりも高用量のミダゾラム (mg/kg) を必要とする。幼児 (6歳未満) 患者では、年長の小児よりも高用量 (mg/kg) を必要とし、より頻繁なモニタリングが必要である。肥満の小児患者では、理想体重に基づいて用量を算出すること。ミダゾラムを、オピオイド又は他の鎮静薬併用する場合、呼吸抑制、気道閉塞又は低換気の可能性が上昇する。(適切な患者モニタリングについては「Boxed WARNING」、「警告」、「用法・用量」を参照のこと)。小児患者に本剤を投与する開業医は、小児の鎮静に関して一般に認知されている専門的ガイドラインを理解し、これに従うこと。

<小児 (新生児を除く) の常用量>
筋注：ミダゾラム筋注は、麻酔前若しくは各種手技のための鎮静/抗不安/健忘を目的として、小児を鎮静させることにより他の薬物投与のためのカニューレーション時の外傷を少なくするために使用できる。

ミダゾラム筋注後の鎮静状態は、年齢及び用量に依存する。高用量を投与すると、より深く持続性の鎮静が得られる。通常、0.1～0.15mg/kg の用量が有効であり、この用量で全身麻酔からの覚醒が延長することはない。より不安の強い患者では、0.5mg/kg までの用量が使用されている。系統的には研究されていないが、通常、総投与量は、10mg 未満である。ミダゾラムをオピオイドと併用する場合には、各初回投与量を減量しなければならない。

間欠的静注：小児患者に必要な鎮静/抗不安の深度は、実施する手技の種類によるということを認識しておくべきである。例えば、小児において、手術前の単純な浅い鎮静/抗不安は、内視鏡検査に必要な深い鎮静及び無痛覚とは全く異なるので、用量範囲が広い。すべての小児患者では、鎮静/抗不安のための適応症にかかわりなく、ミダゾラム及び他の併用薬の用量をゆっくりと調節しながら、目的の臨床効果を得ることが重要である。ミダゾラムの初回投与は、2～3分かけて投与する。ミダゾラムは水溶性であり、最大の EEG 作用に到達するのに、ジアゼパムの約 3 倍の時間を要するので、更に 2～3分にわたり鎮静作用を十分に評価してから、処置を開始若しくは再投与を行うこと。更に鎮静が必要な場合は、少量ずつ増量して用量調節を続け、適切なレベルの鎮静が得られるようにする。中枢神経系抑制作用のある薬剤を併用する場合は、その併用薬の最大の作用を考慮し、ミダゾラムの用量を調節する必要がある。小児において安全に鎮静/抗不安を得るためには、薬物の用量を調節しながら効果を得ることが非常に重要である。ミダゾラムの総投与量は、患者の反応、処置の種類と持続期間、併用薬の種類と用量に依存する。

(1) 生後 6 カ月未満の小児患者：挿管を行っていない生後 6 カ月未満の小児患者については、あまり情報が得られていない。新生児の生理から小児の生理に移行する時期が明確ではないため、推奨投与量は不明である。生後 6 カ月未満の小児患者は、特に気道閉塞及び低換気を起こしやすいので、臨床効果が得られるまで少量ずつ増量して用量調節を行い、慎重に観察する必要がある。

(2) 生後 6 カ月～5 歳の小児患者：初回投与量 0.05～0.1mg/kg；目的のエンドポイントに達するまでに必要な総投与量は 0.6mg/kg 未満であり、通常 6mg を超えることはない。高用量では、鎮静の遅延及び低換気のリスクを伴うことがある。

(3) 6～12 歳の小児患者：初回投与量 0.025～0.05mg/kg；目的のエンドポイントに達するまでに必要な総投与量は 0.4mg/kg 未満であり、通常 10mg を超えることはない。高用量では、鎮静の遅延及び低換気のリスクを伴うことがある。

(4) 12～16 歳の小児患者：成人と同様に投与してよい。高用量では、鎮静の遅延が起こることがある。この年齢範囲の患者では、成人の推奨用量よりも高用量が必要となることがあるが、総投与量は、通常 10mg を超えることはない。

用法・用量
(つづき)

<p>用法・用量 (つづき)</p>	<p>ミダゾラムの用量は、オピオイド又はミダゾラムを含む他の鎮静薬の前投薬を行っている患者では減量する必要がある。ハイリスク患者若しくは衰弱患者では、鎮静効果のある薬剤の併用の有無にかかわらず、より低用量で投与する必要がある（「警告」を参照のこと）。</p> <p>静脈内持続注入：気管挿管した患者の鎮静の開始には、0.05～0.2mg/kgの負荷静注投与量で2～3分以上かけて投与し、目的の臨床効果を得る（ミダゾラムは急速静注により投与しないこと）。この負荷用量の投与後に、作用を維持するため静脈内持続注入を行ってもよい。ミダゾラムの持続注入は、気管内挿管しているが自発呼吸のできる患者において用いられている。オピオイド等他の中枢神経系抑制薬の投与を受けている小児患者では、補助呼吸を行うことを推奨する。薬物動態学的パラメータ及び報告された臨床経験に基づいて、ミダゾラムの静脈内持続注入は、0.06～0.12mg/kg/hの速度で開始すべきである（1～2μg/kg/min）。注入速度は、必要に応じて増減できる（一般に、初回注入若しくは以後の注入速度の25%まで）。また目的の作用を増強若しくは維持するために、ミダゾラムの追加静注を行ってもよい。標準的な疼痛／鎮静スケールを用いて定期的に頻繁な評価を行うことが望ましい。エリスロマイシン及び／又は他のP450 3A4酵素阻害薬を投与されている患者（使用上の注意：薬物相互作用を参照のこと）、肝機能障害患者、低心拍出量（特に交感神経系の補助を必要とする）、新生児においては、薬物消失が遅延することがある。重体患者（特にオピオイドを投与されている患者）及び／又はミダゾラムを急速投与時に低血圧が認められることがある。</p> <p>血行動態が悪化している患者にミダゾラムの注入を開始する際は、ミダゾラムの通常の負荷用量は、少量ずつ増量して調節すべきであり、血行動態の不安定化（例えば、低血圧）について観察すること。また、これらの患者では、ミダゾラムの呼吸抑制作用を受けやすく、呼吸数及び酸素飽和度の慎重な観察も必要である。</p> <p><新生児の常用量></p> <p>集中治療における鎮静／静脈内持続注入：気管挿管している早期及び満期産新生児におけるミダゾラムの静脈内持続注入は、その薬物動態学的パラメータ及び報告されている臨床経験に基づいて、32週間未満の新生児では0.03mg/kg/h（0.5μg/kg/min）、32週以上の新生児では0.06mg/kg/h（1μg/kg/min）の速度で開始すべきである。新生児においては、負荷用量の静注投与量の投与は行うべきでなく、むしろ、最初の数時間は比較的高速で持続注入し、治療に必要な血漿中濃度を確立するようにすることもある。注入速度について、特に最初の24時間以降は、慎重かつ頻繁に再評価して、最低有効用量で投与を行い、薬物蓄積の可能性を低下させるようにする。これは、ベンジルアルコールの代謝に関連した有害作用の可能性があるため、特に重要である（「警告」：早産児及び新生児における用法を参照すること）。重体患者、早産児や満期産児（特にフェンタニールを投与されている場合）及び／又はミダゾラムの急速投与時に、低血圧が認められることがある。無呼吸のリスクが増大するため、気管内挿管していない早産児及び超早産児に鎮静を行う場合には、十分に注意するようにする。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p><Boxed WARNING></p> <p>成人及び小児：ミダゾラムの静注は、特に、集中治療室以外で鎮静に用いた場合、呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことが知られている。これが速やかに認識されず、有効な治療が行われなかったために、死亡又は低酸素脳症に至った症例もある。ミダゾラムの静注は、呼吸及び心機能の連続的な観察、すなわちパルスオキシメータ法を実施することのできる医院又は救命救急施設（個人医院、歯科医院を含む）においてのみ用いるべきである。救急蘇生薬及び年齢・体格に応じたバッグ／バルブ／マスク人工呼吸・挿管器具を手もとに準備しておく、またこれらの使用に熟達し、気道確保に十分な経験のある者を待機させておくこと（「警告」を参照のこと）。深い鎮静を行う小児患者については、その処置を行う医師以外に専属の担当者が処置中に患者を観察すること。</p> <p>成人患者における鎮静のための初回静注量は約1mgであるが、健康成人において2.5mgを超えてはならない。高齢者（60歳以上）若しくは衰弱患者、及び麻酔薬又は他の中枢神経系抑制薬を併用投与している患者では、これよりも低用量とすること。初回投与及び以後のすべての投与は、常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。投与は、2分以上かけて行い、更に2分以上にわたり鎮静作用を十分に評価する。より緩徐な注入を行うために、1mg/mL製剤あるいは1mg/mL又は5mg/mL製剤の希釈液を使用することが望ましい。</p> <p>小児患者における鎮静療法の用量は、mg/kg換算し、初回投与及び以後のすべての投与は、常にゆっくりと用量調節しながら行う。鎮静／抗不安／健忘におけるミダゾラムの小児初回投与量は、年齢、投与方法、投与経路に依存する（詳細な投与に関する情報については、「用法・用量」を参照のこと）。</p> <p>新生児：ミダゾラムは、新生児に対して急速注射により投与してはならない。特にフェンタニールとの併用症例において、重症の低血圧及び発作が、急速静注後に報告されている（詳細な情報については、「用法・用量」を参照のこと）。</p> <p><禁忌></p> <p>ミダゾラム注射液は、本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者では禁忌とする。ベンゾジアゼピン系薬物は、急性狭隅角緑内障患者には禁忌とされており、開放隅角緑内障患者には、適切な治療を行っている場合のみ使用することができる。眼疾患のない患者の眼圧測定において、ミダゾラム投与後に眼圧の中等度の低下が認められる（緑内障患者についての試験は実施されていない）。</p> <p>ミダゾラム注射液は、製剤中に保存剤としてベンジルアルコールを含有しているため、クモ膜下腔内及び硬膜外投与用としてはならない。</p> <p><警告 (WARNINGS)></p> <p>ミダゾラムは、特に、中枢神経系抑制作用のある他の薬剤と併用する場合、用量を個別に調節しなければならない。いずれの用量においてもミダゾラム静注前に、酸素、救急蘇生薬、年齢・体格に応じたバッグ／バルブ／マスク人工呼吸・挿管器具を手もとに準備しておく、気道確保及び人工呼吸管理に十分な経験のある者を待機させておくこと。低換気、気道閉塞又は無呼吸の早期の徴候を検出するための手段、すなわちパルスオキシメータ法によって患者の状態を連続的に観察すること。低換気、気道閉塞及び無呼吸は、直ちに有効な処置を行わない場合、低酸素及び／又は心停止に至ることがある。特異的な拮抗薬（フルマゼニール）を手もとに準備しておくことが望ましい。回復期間中、バイタルサインの観察を継続すること。ミダゾラム静注により呼吸が抑制され、オピオイドやその他の鎮静薬によりこの抑制が増強されることがあるため、ミダゾラムは、全身麻酔に熟達した者によってのみ投与されるべきであり、低換気の早期検出、気道確保及び人工呼吸管理に十分な経験のある者の立ち会いの下でのみ鎮静／抗不安／健忘のために用いること。ミダゾラムを成人又は小児患者の鎮静／抗不安／健忘に用いる場合、常にゆっくりと用量調節しながら投与すること。心血管系が不安定</p>

使用上の注意
(つづき)

な小児患者において、血行動態についての有害事象が報告されている。このような患者群においては、急速静注も回避すること（「用法・用量」を参照のこと）。

ミダゾラム投与後に重篤な心呼吸系有害事象が発生している。このような事象としては、呼吸抑制、気道閉塞、酸素脱飽和、無呼吸、呼吸停止、及び／又は心停止等があり、ときに死亡又は永続的な神経学的障害に至った。また、特に血行動態の不安定な成人又は小児患者において、診断若しくは手術の実施中若しくは実施後に、まれに治療を必要とするような低血圧が報告されている。低血圧は、麻薬を前投薬した患者において高頻度で発現した。

激越、不随意運動（強直／間代性運動及び筋振戦を含む）、運動亢進、及び攻撃的等の反応が、成人及び小児患者の両方に報告されている。これらの反応は、ミダゾラムの不適切もしくは過量投与又は不適当な投与方法によるものであると思われる。しかし、低酸素脳症又は真の逆説的反応の可能性については考慮すべきである。そのような反応が発生した場合には、ミダゾラム及び局所麻酔薬を含むすべての他の薬物の各用量に対する反応について、処置前に考慮すべきである。小児患者において、このような反応がフルマゼニルにより拮抗されたことが報告されている。

バルビツール酸誘導体、アルコール又は他の中枢神経系抑制薬を併用すると、低換気、気道閉塞、脱飽和又は無呼吸のリスクが増大することがあり、作用が増強及び／又は延長したりすることがある。同じく麻薬の前投薬は、二酸化炭素刺激に対する換気反応を抑制する。

ハイリスクの成人・小児手術患者、高齢者、衰弱成人・小児では、鎮静薬の併用の有無にかかわらず、低用量にする必要がある。成人又は小児 COPD 患者は、ミダゾラムの呼吸抑制作用に対して非常に感受性が高い。上部内視鏡検査又は歯科治療のような上気道に関連する処置を受ける小児・成人患者は、特に部分的気道閉塞による脱飽和及び低換気を起こしやすい。成人・小児慢性腎不全患者及びうつ血性心不全患者では、ミダゾラムの消失が遅延する。高齢患者は、種々の臓器機能障害を有していることが多く、必要用量は年齢に伴って減少することが明らかになっている。よって、ミダゾラムの初回投与量を減量し、作用の増強及び／又は延長の可能性を考慮すること。

ミダゾラム注射液は、ショック及び昏睡状態にある成人・小児患者、バイタルサインの抑制のみられる急性アルコール中毒には投与してはならない。重症の水分又は電解質障害等、非代償性の急性疾患の成人又は小児患者にミダゾラムを静注する際は、特に慎重に行うこと。

ミダゾラムの動脈内注射に関する報告は限られている。有害事象は局所反応並びに単独の発作についての報告であるが、発作については明らかな因果関係は確認されていない。偶発的な動脈内注射に対する予防措置を講ずること。血液溢出も、同じく回避しなければならない。

ミダゾラムを静注及び筋注以外の投与経路で投与した場合の安全性及び有効性は、確立されていない。ミダゾラムは、筋肉内又は静脈内のみ投与すること。

特に外来でミダゾラム注射液を投与した患者が、完全な精神的警戒性を必要とする活動への従事、危険な機械の操作、若しくは自動車の運転を再開する時期を考慮して個々の投与を決定すること。ミダゾラムの作用からの回復に関する一般検査では、ストレスの下での反応時間の予測に関して信頼性はない。嗜眠状態等が消失するまで、あるいは麻酔及び手術後まる 1 日経過するまでのいずれか長い期間、危険な機械の操作や自動車の運転を控えることが望ましい。小児患者については、確実に安全な歩行ができるようになるまで特に注意すること。

<妊娠中の使用>

ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム及びクロルジアゼポキンド）の使用に関連する先天の奇形のリスクの上昇が、いくつかの試験において示されている。本剤を妊娠期間中に用いる場合は、胎児に対する危険性について患者に知らせておかなければならない。

ベンゾジアゼピン系薬物の中止後に、バルビツール酸誘導体タイプの離脱症状が発現することがある（「薬物乱用及び依存性」セクションを参照のこと）。

<早産児及び新生児における使用>

新生児に対する急速注射は避けること。新生児において、ミダゾラムを急速静注（2 分未満）により投与した場合、特にフェンタニールを併用した場合、重症の低血圧が発現した。同様に、新生児にミダゾラムを持続注入後にフェンタニールを急速静注した場合、重症の低血圧が認められた。数例の新生児で急速静注後に発作が報告されている。また新生児は、臓器機能が低い及び／又は未熟であり、ミダゾラムの呼吸器系に対する作用が増強及び／又は延長することがある。特に新生児では、過剰量のベンジルアルコールに暴露されると、毒性（低血圧、代謝性アシドーシス）を示し、特に低体重の早産児における核黄疸の出現率が上昇した。まれに過剰量のベンジルアルコールの暴露により、主として早産児において死亡が報告されている。製剤中のベンジルアルコールの量は、ベンジルアルコールを含む洗浄液中の量と比べると、通常無視できる程度であると考えられる。保存剤としてベンジルアルコールを含む製剤（ミダゾラムを含む）を高用量で投与する際は、ベンジルアルコールの総投与量を考慮すること。早期及び満期産児についてのミダゾラムの推奨用量範囲では、ベンジルアルコール含量は毒性が発現する用量よりもかなり低量しか含まれていない。しかし、ベンジルアルコールの毒性発現用量は不明である。推奨用量以上の投与を必要とする場合、若しくはこの保存剤を含む他の薬剤の投与が必要となった場合、医師は、これらの複数の薬剤によるベンジルアルコールの 1 日の代謝的負荷を考慮すること。

<使用上の注意>

一般的事項：高齢者及び衰弱患者では、ミダゾラムの静注量を減量すること（「警告」及び「用法・用量」を参照のこと）。またこれらの患者では、麻酔導入を目的としたミダゾラム投与後、完全に回復するまでの時間が遅延することがある。ミダゾラムは、浅い全身麻酔下での気管内挿管に伴う頭蓋内圧上昇、あるいは心拍数増加及び／又は血圧上昇に対する保護作用はない。

他の中枢抑制薬との併用：臨床におけるミダゾラムの有効性及び安全性は、投与量、個々の患者の臨床状態、及び中枢神経系抑制薬の併用の影響を受ける。予測される作用の範囲は、軽度の鎮静から、患者の生命に係わる機能的外的補助を要することもある、全身麻酔状態に実質的に相当する深い鎮静までに及ぶ。治療は個々の状態に応じて行う。患者の基礎的な内科／外科疾患に応じてミダゾラムの用量の調節を慎重に行い、ミダゾラム及び併用薬の両方の中枢神経系に対する作用が最大となるのに十分な時間において、目的の効果が得られるまで投与し、観察及び処置を行うための人員及び年齢・体格に応じた器具及び装置を準備しておく（「Boxed WARNING」、「警告」及び「用法・用量」を参照のこと）。ミダゾラムの投与を行う医師は、理論的に予知できる有害作用への対処に必要な技術、特に気道確保の技術を備えていなければならない。離脱症状に関する情報について（「薬物乱用及び依存性」を参照のこと）。

<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>患者向けの情報：ベンゾジアゼピン系薬物を安全かつ有効に使用するために、患者に次の情報及び指示を適宜知らせておくこと：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アルコールの摂取及び現在服用中の薬剤、特に血圧の薬や抗生物質については、処方箋なしで買った薬剤も含めて、主治医に知らせること。ベンゾジアゼピン系薬物と併用すると、アルコールの作用は増強される。したがって、ベンゾジアゼピン投与中は、アルコールの同時摂取に関して注意を払うべきである。 2. 妊娠中、若しくは妊娠の予定がある場合は、主治医に知らせること。 3. 授乳中である場合、主治医に知らせること。 4. ミダゾラムには鎮静及び記憶喪失等の薬理作用があり、患者によってはその作用が強くなる可能性があることを、患者に教えておくこと。特に外来でミダゾラム注射液を投与した患者が、完全な精神的警戒性を必要とする活動への従事、危険な機械の操作、又は自動車の運転を再開する時期に関しては、個々の状態をみて決定すること。 5. 救命救急治療において、長時間にわたってミダゾラムの持続注入を受けた患者は、急激な中止後に離脱症状が現れることがある。 <p><薬物相互作用></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 鎮静作用は、中枢神経系抑制薬、特に麻薬（例えば、モルヒネ、メペリジン、フェンタニール）、及びセコバルビタール及びドロペリドール等の併用によって増強される。 2) シメチジン（ラニチジンは除く）、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル、ケトコナゾール、イトラコナゾール等の P450 3A4 酵素系を阻害することがわかっている薬物との相互作用によって、鎮静時間が延長することがある。 3) 新生児において、フェンタニールの併用投与により重症の低血圧が報告されている。 <p><小児における使用></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 小児患者では、成人患者と異なり、一般に mg/kg 換算で投与すること。 2) 幼児（6 歳未満）は、年長の小児よりも高用量を必要とする。 3) 新生児に急速注射しないこと。 <p><高齢者における使用></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 高齢者は薬物分布の変化及び肝・腎機能の低下のおそれがあるため、投与量を減量すべきである。 2) 高齢者及び／又はハイリスク手術患者への静注、筋注によって、まれに心・呼吸器系の抑制に基づく死亡が報告されている。 <p><副作用></p> <p>重篤な心・呼吸器系に関する事象及び逆説的反応の可能性については警告を参照すること。成人に非経口投与したとき、バイタルサインの変動が頻繁に認められ、一回呼吸量の低下及び／又は呼吸数の減少（静注後の患者の 23.3%及び筋注後の患者の 10.8%）、無呼吸（静注後の患者の 15.4%）並びに血圧・脈拍数の変動が認められた。重篤な有害作用の大部分、特に酸素投与及び人工呼吸に関連するものは、中枢神経系抑制作用のある他の薬剤とミダゾラムを併用投与した場合に認められた。このような事象の発現率は、気管内挿管なしで投与された患者において高い（例えば上部内視鏡検査や歯科治療）。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人及び小児における副作用：①高頻度の報告：しゃっくり、悪心、嘔吐、咳、過度の鎮静、頭痛、嗜眠状態、圧痛、注射中の疼痛、発赤、硬結、静脈炎、脱飽和、無呼吸、低血圧、逆説的反応、発作様の活動、眼振、②その他：声門痙攣、気管支痙攣、呼吸困難、過換気、喘鳴、表在呼吸、気道閉塞、頻呼吸、二段脈、心室性期外収縮、血管迷走神経症状、徐脈、頻脈、結節性調律、酸性味、過度の流涎、吐き気、逆行健忘、多幸症、幻覚、錯乱、好議論的、神経過敏、不安、千鳥足、情緒不安定、麻酔覚醒時せん妄又は激越、麻酔覚醒遅延、麻酔覚醒中の夢、睡眠障害、不眠、悪夢、アテトーゼ様運動、発作様活動、運動失調、めまい、不快、不明瞭言語、音声障害、感覚異常、霧視、複視、眼振、瞳孔縮小、眼瞼の周期的運動、視力障害、眼の焦点調節不全、耳づまり、平衡損失、ふらつき感、注射部位の蜂窩織様腫脹、腫脹/灼熱感/熱感/冷感、過敏症；アナフィラキシー様反応、じんま疹、発疹、そう痒等のアレルギー反応、あくび、嗜眠、さむけ、脱力、歯痛、めまい感、血腫。 2. 新生児における副作用：低血圧、発作、呼吸器系に対する作用の増強及び／又は延長、代謝性アシドーシス。 <p><薬物乱用及び依存性></p> <p>1970 年の薬物取締法においてスケジュールⅣの規制対象である。</p> <p><過量投与></p> <p>他のベンゾジアゼピン系薬物について認められているものと同様で、鎮静、傾眠、錯乱、協調運動障害、反射減弱、昏睡、バイタルサインに対する好ましくない作用等である。</p>
<p>添付文書の作成年月 備考</p>	<p>2000 年 8 月（改訂）</p>

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
David J. Steward Jerrold Lermann 宮坂 勝之 (共訳) 山下 正夫 (共訳)	手術室を離れた際の麻酔		小児麻酔マニュアル	克誠堂出版	東京都	2005	419-430

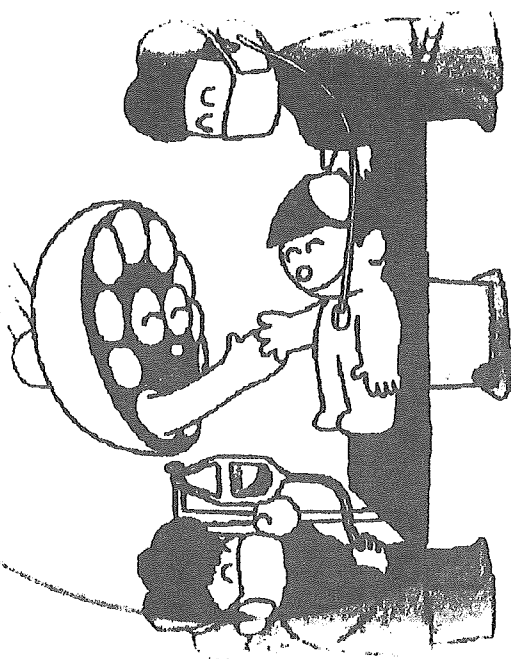
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
羽鳥 文麿	人工呼吸管理と疼痛・鎮静	人工呼吸	22巻1号	16-23	2005
藤永 英志 伊藤 裕司 中村 知夫 他	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	日本未熟児新生児学会雑誌	17巻3号	428	2005

IV. 研究成果の刊行物・別冊

小児麻酔 マニュアル

改訂
第5版



David J. Steward
Jerrold Lerman

著

共訳・訳者付記

宮坂 勝之

山下 正夫

克誠堂出版

第18章

手術室を離れての麻酔

最近小児麻酔科医が手術室の外で、乳児や小児の種々の検査や手技の麻酔や鎮静を相当することが多くなっている。現在では多くの小児医専門施設では、患児が疼痛やストレスから開放されて治療を受けられるようにすべきと、一般的考えられている。そのため、小児麻酔科医の活躍の場が広がり、責任が一段と重くなっている。

手術室を離れての麻酔のための用具

各部署に、麻酔に必要な用具が揃えてなければならぬ、また薬生用具も必要である。移動用麻酔カートでの対応も可能である。

全身麻酔を行う場所には、次のものが揃っていないければならぬ。

1. 酸素配管、予備酸素ボンベ
2. 吸入麻酔薬を使う場合は、ガス排除装置
3. 吸引機、吸引用具
4. 適度な照明
5. 電源コンセント（手術室仕様）
6. 手術室への緊急連絡手段
7. 患児を準備回復させる部屋および要員
8. 酸素カート、除細動器（手元にあること）

さらに、麻酔や検査処置中に必要な薬品用具が揃っていないければならぬ。

1. バルブオキシメータ、心電図、呼気終末二酸化炭素濃度測定装置、血圧計、体温計
2. 気道確保用具：喉頭鏡、気管チューブ、口咽頭エアウェイ、ラリンジアルマスクなど

3. 麻酔用具、輸液ポンプなど
4. 麻酔鎮静薬運搬薬品
5. 緊急蘇生薬品
6. さらに、必要に応じて体温維持装置（心臓カテーテル室における Bair Hugger など）

手術室を離れての麻酔実施上の決まり

手術室以外で患児に麻酔をかけるときには、次のステップを踏む。

1. 麻酔前評価を行い、記録する。
2. インフォームドコンセントを得る。
3. 麻酔記録を完全に記載する。
4. 回復室記録を完全に記載する。
5. 帰室前には、麻酔科医がチェックし、帰室許可のサインをする。

基本事項

麻酔後の影響が少ない方法を選択する。

1. 回復が遅延せず、覚醒後嘔気・嘔吐を伴わない短時間作用性薬を用いる。したがって、除薬性鎮痛薬、バルビツレート、ケタミンは避ける。プロポフォールが理想的である。
2. 可能ならば気管挿管を避ける。ラリンジアルマスクを活用する。ほとんどの場合、酸素マスクや、鼻カニューラで管理できる。
3. 回復して麻酔が必要なき場合は、中心静脈ラインやヘパロックの末梢静脈路など最持ちずる点滴路を確保しておく。
4. 手術室と同様に患児をモニターする。

参考文献

- Martin LD, Pasternak LR, and Pudimat MA: Total intravenous anesthesia with propofol in pediatric patients outside the operating room. *Anesth Analg* 74: 609-612, 1992.
- Roy WL: Anaesthetizing children in remote locations: necessary expeditions or anaesthetic misadventures. *Can J Anaesth* 43:764-768, 1996.

検査などの麻酔

CT (computed tomography)

1. CT検査では、スキヤン中体動がないようにしなければならぬ。このため、しばしば乳児（非常に小さな乳児を除く）、年少児、精神遅滞児では鎮酔が必要である。

全身麻酔が必要となることはごくまれである（訳注：最近ではCTは高速度化しているため）。知能が正常な年長児は、検査に協力でき、鎮酔や麻酔は必要がない。小さな乳児は、検査中抑制しておく。

2. 全身麻酔が必要なき場合は、全体がプラスチックの呼吸回路を使う。金属性の部分があるとCT像に悪影響が出る。
3. 多くの患児で静脈麻酔薬による鎮酔で管理できる。
 - a. プロポフォール持続静注が利用できる。
 - b. ペントバルビタール（ネンブタール[®]）の静注も鎮酔に便利である。点滴路を確保して、ペントバルビタール3 mg/kgを投与する。3分後に反応をみて1 mg/kgずつ、最大量7 mg/kgまで追加投与する。
 - c. バルソオキシメータで監視して、気道確保する。人工換気の用具は手元に準備しておく。
4. CT像を強めるために造影剤を静注することがある。ごくまれに、造影剤に対する反応が起こる（下記参照）。（訳注：造影剤にはアナフィラキシー反応以外に過敏性の呼吸抑制や痙攣など中枢神経症状を呈するものがある）

MRI (magnetic resonance imaging)

通常正確な部位診断を下すためにMRIを使うが、MRIスキヤン像からは疾患による生理学的变化に関する貴重な情報も得られる。このシステムの基本構成部分は強力な超伝導磁石で、この磁石の中に患者を入れてスキヤンを行う。

この検査の問題点は、

1. かなり狭い空間に入れられるので、患児は恐い思いをしなければならず、閉所恐怖症を引き起こすこともある。また、患児に近づく方法も制限される。
2. 磁石内は相当にうるさい（95デシベル程度）。これらの条件のため、乳児や小児がMRIを受ける時には、深い鎮酔が全身麻酔が必要となることがある（訳注：患者だけでなく麻酔科医にとっても大きな問題であり、数例遅刻は大変である）。
3. 鉄を含む金属は磁石に吸いつけられ、危険な射出物となってしまう。
4. 磁界の影響で、モニターに使っているリード線、ケーブルや体温プローブに電流が流れることがある。このために熱が発生し、患児が熱傷を負うことも起こりうる。
5. 強力な磁界は気化器やモニターに影響を与えることがある。シリンジポンプや気化器が正確に働かなくなったりする。
6. MRIではちよつとでも動いてはいけない。検査中に動けば、初めからやり直しになってしまう。

モニター

MRI中患児のモニターは必須である。プラスチック製の胸壁肺動脈器、食道肺動脈器は使える。MRI中でも使えるモニター機器が開発されている（訳注：プラスチック製は音の雑音が大嫌い。食道肺動脈器では、体温計つきのものは好ましくない）。

1. パルスオキシメータは持続的に使用できる。また、MRI中の使用に適した機種も発売されている。例えば、Nonin 8604D⁴¹などであるが、熱傷の危険があるので患児からのケーブルが輪を造らないように注意を払う。Nonin 8600FO⁴²は fiber-optic センサーを利用しており、ケーブルには磁気や電気を通す材料を使っているが、したがってMRI室での熱傷の危険を解消できる。
2. ナイロンのコネクタを使って Dinamap⁴³ 1846 SX で血圧を測ることができ。
3. 非鉄磁性の留め具、ケーブル、電極 (NDM 01-5010⁴⁴ など) を使って Hewlett Packard HP 78352A⁴⁵ で心電図をモニターすることができる。ケーブルが輪を造らないよう厳重に注意する。fiber-optic ケーブルを使った心電図計があり、熱傷の危険が解消できる (Magnetic resonance Equipment Corp, 下記参照)。
4. これとは別に、信用のおけるシステムがMRI室用に発売されている。
 - a. Omni Trak 3100 MRI バイタルサインモニターシステム⁴⁶ は上記のパラメータを持続的にモニターすることができる。
 - b. Magnetic Resonance Equipment Corporation-Model 9500⁴⁷ はパルスオキシメータ、心電図、非観血自動血圧計、呼吸週末二酸化炭素濃度、最小吸気二酸化炭素濃度、面酸化窒素、吸気呼気麻酔薬濃度がモニターできる。この機種は fiber-optic システムによりパルスオキシメータ、心電図をモニターする。

管理

患児をMRIスキャン中に動かさないようにするには、静脈内鎮静/麻酔か気管挿管全身麻酔による。比較的元気のよい患児に静脈内鎮静/麻酔は通している。そして状態の悪い患児では気管挿管全身麻酔が必要である。

鎮静

プロポフォール⁴⁸の持続静脈内投与法は安全で確実な鎮静方法である。

1. 全身麻酔時と同様に絶食させる。
2. モニターを装着する。プロポフォールを初回量 2~3 mg/kg 静脈内投与して鎮静し、そのあと 250 μ g/kg/min で持続投与する。シリンジポンプはMRI室で使用できる機種 (Medfusion syringe pump #2010⁴⁹ など) または磁石からできるだけ離して置く (25フィートの細い延長ラインをこの目的で使ったりしている⁵⁰)。
3. 患児が動くようなら、プロポフォールをさらに 1 mg/kg 追加投与する。
4. おおよそ 15~20 分後には、持続投与のスPEED を 200 μ g/kg/min に下げる。さらに 15~20 分後に、150 μ g/kg/min に調節する。

⁴¹ Nonin Medical Inc. Plymouth, MN.

⁴² Criticon Inc., Tampa, FL.

⁴³ NDM Corp., Dayton, OH.

⁴⁴ Agilent Technologies, Andover, MA.

⁴⁵ Invivo Research, Inc., Orlando, FL.

⁴⁶ Magnetic Resonance Equipment Corporation, Bay Shore, NY.

⁴⁷ Medfusion Inc., Duluth, GA.

⁴⁸ Luer-Lok Microbore extension set (240^o); Walrus Medical Inc., Woburn, MA.

5. 検査中には、マスクまたは鼻カニューラなどで酸素を投与する。換気のモニターのために鼻カテテルから呼吸を採取することもできる。
6. 通常プロポフォール鎮静中、気道は十分に保たれるが、気道閉塞が起きた場合は、
 - a. 頭の位置を直し、膈首の下に小さい枕を置く。
 - b. 気道閉塞が続くようであれば、口咽頭エアウェイからラリンジアルマスクを挿入する。
7. スキャンが終了したら投与を中止する。ふつう 20~30 分で完全に覚醒する。

全身麻酔

特に中枢神経系疾患の患児、多発外傷の患児など状態の悪い患児では、調節換気で気管挿管全身麻酔で管理する。そんな患児でも、プロポフォール持続静脈内投与-筋弛緩薬-気管挿管-調節呼吸で麻酔することができ。

注意: MRIが禁忌となる患児は、

1. 心臓ペースメーカー補え込み患児
2. 経胸、経静脈ペースメーカー補え込み患児
3. (鉄を含む) 金属の人工器具、ワイヤー、クリップが埋め込まれている患児
4. 金属の異物が入っている患児
5. その他、鉄を含んだ金属が体内または体の近くになければならない患児

用具

モニター類は上記のように使う。さらに、観血的に動脈圧や中心静脈圧を測定するときは、長く硬い延長チューブを使ってトランスデュースにつなぐ。トランスデュースは磁石から離して置く。

アルミニウム製ガスボンベ付きの非鉄金属で造った麻酔器と気化器が市販されているが高価である (Ohmeda Excell MRI 対応機種⁵¹)。代わりに、長いホースを使ってMRI室の外から麻酔ガスを流すこともできる。磁界内では気化器は正確さに欠けることがある。これは、温度補償機構で不可欠で使っているバイメタルに影響があるためと考えられている。

ゴムとプラスチックで造った特長のメーブルソノD回路で麻酔ガスを流して換気することができ。用手換気、または Narco Airshield Ventimeter II Ventilator⁵² を使えばMRI室内でも人工換気ができる。Siemens 900C Ventilator⁵³ はMRI室内で使えるように簡単に交換できる。

麻酔器、麻酔回路を組み立てたら、患児の状態により麻酔方法は検討する。気管挿管はMRI室の外で行う (たとえプラスチックの喉頭鏡でも鉄を含んだ金属を使った電池が入っている可能性あり)。(訳注: 最近では鉄を含まない電池もある) 気管挿管後にMRI室に移してスキャンする。

⁵¹ Ohmeda Inc. Madison, WI.

⁵² Air Shield, Hatboro, PA.

⁵³ Siemens Medical Systems, Inc. Danvers, MA.