

5. 中止症例一覧 (対象症例:CRF 回収済み 50 症例)

登録 番号	週数	原疾患	中止理由	備考
	体重	合併症		
Np-06	26 週	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	併用禁止薬(チアミールナトリウム)使用のため。 ・有害事象(びくつき)が発現し、チアミールナトリウムを使用する必要があったため。	・有害事象発現時間: 投与開始から 41 時間後 ・重症度:中等度 ・転 帰:回復(軽快を含む) ・因果関係:あり ・鎮静達成後に中止
	415g	動脈管開存症 肺高血圧症		
Np-16	25 週	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	併用禁止薬(フェノバルビタール)使用のため。 ・治療上の都合(合併症:脳室内出血)によりフェノバルビタールに切りかえることとしたため。	・中止時間: 投与開始から 5 時間 20 分後 ・鎮静達成前に中止
	996g	脳室内出血		
Np-28	30 週	極低出生体重児 新生児一過性多呼吸	試験責任医師又は試験分担医師が被験者の試験継続が困難と判断 ・児の鎮静度が試験薬の開始基準に到達しないまま、人工呼吸器管理からの離脱となった。	・試験薬未投与
	1284g	動脈管開存症		
Np-31	24 週	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	有害事象 ・四肢のびくつき(ミオクロニー様)	・有害事象発現時間: 投与開始から 16 時間 15 分後 ・鎮静達成前に中止
	690g	子宮内感染症の疑い		

6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例 (対象症例: CRF 回収済み 50 症例)

〈カテゴリー別逸脱率〉

	逸脱内容	前回+今回の 合計件数(件)	前回報告 済み(件)	逸脱率 (合計件数/50) ×100
1	後日登録	7	7	14.0 %
2	出生前同意	6	4	12.0 %
3	開始基準 (RSS2以下)から外れている	1	-	2.0 %
4	開始投与量が規定された投与量から外れている	5	-	10.0 %
5	鎮静度評価を行っていない	1	3*	2.0 %
6	試験開始時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない(バイタルのベースライン欠如)	4	-	8.0 %
7	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない	-	4	16.0 %
	試験開始～鎮静達成まで <u>3時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない	4	-	
8	鎮静達成から1~2時間後の鎮静度評価を行っていない	11	3	22.0 %
9	COMFORT scale の評価を行っていない	5	-	10.0 %
10	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない	-	4	30.0 %
	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	11	-	
11	投与量変更時(増量時または減量時)の鎮静度評価を行っていない	4	-	8.0 %
12	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	8	-	16.0 %
13	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	5	1	10.0 %

* 前回報告済みの3件[Np-03(試験薬投与開始前のRSSなし)、Np-12・Np-13(鎮静達成時のRSSなし)]については原資料より確認できなかったが、他の所見より総合的に判断、評価したデータを採用した。

〈カテゴリ別逸脱一覧〉

■ : 前回報告済み

登録番号	内容		備考	モニタリング委員会判断
Np-07	後日登録	1	6日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Np-09	後日登録	1	3日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-02	後日登録	1	2日後	逸脱 FAS対象とする
Nm-04	後日登録	1	4日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-05	後日登録	1	3日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-08	後日登録	1	1日後	逸脱 FAS対象とする
Nm-10	後日登録	1	2日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Np-03	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-07	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-11	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-12	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-17	出生前同意	2		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-18	出生前同意	2		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-17	開始基準(RSS 2 以下)から外れている	3	開始基準において RSS 2 以下であることを確認することとなっているが、RSS 3 で開始している。	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-23	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Np のプロトコル規定用量:0.03-0.1mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-27	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Np のプロトコル規定用量:0.03-0.1mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-12	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.05mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-15	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.03mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-16	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr) 血圧が低かったため規定量以下の投与を行った旨のコメントあり。	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-25	鎮静度評価を行っていない	5	RSS なし:開始時、達成時(日時なし)、達成から1~2時間後、COMFORT 評価時、終了時 COMFORT なし	逸脱 FAS対象 (する・しない)

Np-24	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6		逸脱 (する・しない)
Np-32	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6	心拍数・呼吸数・SpO2 はあり。 血圧なし。	逸脱 (する・しない)
Nm-15	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6	心拍数・呼吸数・SpO2 はあり。 血圧なし。	逸脱 (する・しない)
Nm-17	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6		逸脱 (する・しない)
Np-02	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで7時間41分 ・1時間03分後 ・5時間45分後	逸脱 PPS対象とする
Np-06	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで9時間00分 ・2時間00分後 ・6時間40分後	逸脱 PPS対象とする
Np-07	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで7時間01分 RSSなし	逸脱 PPS対象とする
Np-11	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで13時間02分 ・1時間13分後 ・3時間45分後 ・11時間32分後	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-12	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで4時間28分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-13	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで14時間32分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-14	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで10時間53分 ・7時間23分後 ・10時間13分後	逸脱 PPS対象とする
Np-26	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで13時間53分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-01	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-02	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする
Np-03	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-05	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする
Np-11	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-12	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-13	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-17	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-01	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする

Nm-06	鎮静達成から1~2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Nm-17	鎮静達成から1~2時間後の鎮静度評価を行っていない	8	許容は1~3時間: 達成から3時間24分後に評価あり	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-11	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-12	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-13	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-17	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-18	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-03	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間58分 ・10時間46分後 ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-06	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで32時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-08	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで46時間45分 ・2時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・40時間後 ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-09	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間05分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-10	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-11	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで34時間57分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-12	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで43時間30分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-13	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで16時間22分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-15	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで40時間52分 ・1時間30分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)

Np-17	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで45時間25分 ・7時間16分後(8時間後だがCOMFORTなし) ・29時間33分後(終了時のRSSなし)	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-19	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間48分 ・1時間03分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-34	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで45時間30分 ・8時間00分後 ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-06	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間20分 ・10時間00分後 (終了時のRSSなし)	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-08	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで34時間25分 ・1時間05分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象とする
Nm-11	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで43時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-11	増量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-13	増量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-13	減量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-29	減量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Nm-06	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-11	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-12	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-13	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-17	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-18	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-21	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-22	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-21	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-22	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-25	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	0回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-07	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象とする

Nm-09	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない (1回以下)	13	1回	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
-------	------------------------------	----	----	--------------------------

下記症例の項目につき原資料より確認できなかったが、他の所見より総合的に判断、評価したデータを採用した。

■Np-03

試験薬投与開始前の RSS

■Np-12、Np-13、Nm-06

鎮静達成時の RSS

7. 薬物血中濃度に関する事項 (対象症例:CRF 回収済み 50 症例)

採血ポイント		Np (n=34)	Nm (n=16)
目標鎮静達成時		29	13
有害事象発現時		0	0
減量時		6	2
終了・中止・脱落時		25	13
その他	試験開始から 65 時間後 (試験薬投与中)	0	1
	ミダゾラム増量時	1	1
	初期量～一端鎮静	1	0
	達成後 5 時間	0	1

8. 神経学的検査に関する事項 (対象症例:CRF 回収済み 43 症例)

〈異常ありと判断した件数〉

	Np(n=28) 件数(人数)	Nm(n=15) 件数(人数)
IVH*	3 (1)	1 (1*)
PVE*	4 (4*)	1 (1)
PVL	1 (1*)	1 (1*)

*IVH/PVE については、Ⅱ度以上を異常として集計した。

*1 のうち 1 症例と*2 は同一症例

*3 と*4 は同一症例

資料①

〔Np群〕

登録番号	Np/Nm	修正在胎週数(週)	身長(cm)	体重(g)	原疾患	合併症
Np-01	Np	31	41.5	2086	胎児水腫(胸水症、腹水症) 房室弁逆流 心不全	低蛋白血症 播種性血管内凝固症候群
Np-02	Np	28	37	1028	早産児 極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	先天感染
Np-03	Np	27	35.4	862	早産児 超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 腸管拡張 好中球減少
Np-04	Np	27	33.5	898	双胎間輸血症候群 超低出生体重児 早産児	肺出血 動脈管開存症 新生児仮死 血液型不適合
Np-05	Np	27	34	962	双胎間輸血症候群 超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-06	Np	26	26	415	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 肺高血圧症
Np-07	Np	31	29	578	早産児 超低出生体重児 子宮内発育遅延	動脈管開存症 代謝性アシドーシス 白血球減少
Np-08	Np	31	39.5	1499	極低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	—
Np-09	Np	29	33	751	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 循環不全
Np-10	Np	27	32	869	超低出生体重児 早産児	循環不全 動脈管開存症
Np-11	Np	27	31.6	646	早産児 超低出生体重児 大動脈縮窄症	動脈管開存症
Np-12	Np	27	36.4	934	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-13	Np	29	37	1380	双胎間輸血症候群 極低出生体重児	動脈管開存症 代謝性アシドーシス 高カリウム血症
Np-14	Np	31	39.8	1464	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-15	Np	26	33	783	超低出生体重児 早産児	—
Np-16	Np	25	34	996	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	脳室内出血

資料①

登録番号	Np/Nm	修正在胎週数(週)	身長(cm)	体重(g)	原疾患	合併症
Np-17	Np	30	37.5	1330	双胎間輸血症候群 呼吸窮迫症候群	多血症
Np-18	Np	30	32.5	854	双胎間輸血症候群 一絨毛膜二羊膜双胎児 超低出生体重児	—
Np-19	Np	30	41	1283	極低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	細菌感染症
Np-20	Np	30	40.4	1552	早産児 低出生体重児 呼吸窮迫症候群	重症新生児一過性多呼吸
Np-21	Np	30	38.8	1304	1絨毛膜2羊膜双胎児 極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	高カリウム血症
Np-22	Np	30	40	1406	極低出生体重児 一絨毛膜二羊膜双胎第2子 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-23	Np	31	28.8	619	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群 先天性心疾患VSD、DORV 双胎第二子 早産児	胎便性イレウス
Np-24	Np	31	40.5	1904	呼吸切迫症候群 低出生体重児	動脈管開存症 高ビリルビン血症 肺炎(新生児感染症疑い)
Np-25	Np	27	37	1232	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群 二絨毛膜二羊膜双胎第1子	新生児感染症 胎便病
Np-26	Np	29	38.5	1464	極低出生体重児 新生児仮死 呼吸窮迫症候群	新生児感染症疑い
Np-27	Np	26	33.5	767	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群 超早産児	動脈管開存症 急性循環不全
Np-28	Np	30	36	1284	極低出生体重児 新生児一過性多呼吸	動脈管開存症
Np-29	Np	30	36.5	1470	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	尿道下裂 新生児感染症疑い 多血症疑い
Np-30	Np	25	39	790	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 子宮内感染疑い
Np-31	Np	24	32	690	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	子宮内感染疑いの疑い
Np-32	Np	31	41.5	1496	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	多血症
Np-34	Np	26	34.5	915	呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Nm-03	Np	29	36	1049	極低出生体重児 早産児 双胎第2子 呼吸窮迫症候群	—

資料①

[Nm群]

登録番号	Np/Nm	修正在胎週数(週)	身長(cm)	体重(g)	原疾患	合併症
Nm-01	Nm	36	49	2656	早産児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-02	Nm	40	40.8	1482	超低出生体重児 早産児 慢性肺疾患	未熟児網膜症 腸穿孔 腹膜炎 未熟児貧血 未熟児骨減少症
Nm-04	Nm	32	45	2450	早産児 呼吸窮迫症候群 双胎間輸血症候群受血児	赤血球增多症
Nm-05	Nm	36	48	2588	気胸	—
Nm-06	Nm	32	39.2	1240	呼吸窮迫症候群 極低出生体重児 早産児	—
Nm-07	Nm	36	46	2556	早産児 新生児一過性多呼吸	低血糖
Nm-08	Nm	33	41	1983	早産児 低出生体重児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-09	Nm	39	49.5	2732	先天性横隔膜ヘルニア	—
Nm-10	Nm	35	46.2	2880	早産児 新生児一過性多呼吸	糖尿母体児 低血糖
Nm-11	Nm	33	43.5	2123	低出生体重児 呼吸窮迫症候群	循環不全
Nm-12	Nm	32	44.8	1974	低出生体重児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-13	Nm	37	37.5	2377	肺低形成症 四肢短縮症(Thanatophoric dysplasia type I)	—
Nm-14	Nm	32	39	1456	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群 早産児	動脈管開存症
Nm-15	Nm	36	43.5	2634	早産児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-16	Nm	33	42	1764	低出生体重児 呼吸窮迫症候群 早産児	—
Nm-17	Nm	35	37.5	1290	超低出生体重児	両未熟児網膜症 両側IV度 両側PVE I度 未熟児くる病 未熟児貧血 Dry Lung症候群

小児臨床試験の新プロトコールの概要

[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

小児集中治療における鎮静薬としてのミダゾラムの薬物動態的解析

[目的]

日本人の新生児・小児における人工呼吸管理目的で使用するミダゾラム(欧米で承認されている用法・用量)の有効性・安全性、薬物動態の評価を行う。

特に、小児集中治療における人工呼吸管理時に、鎮静薬として使用されているミダゾラムの薬物動態的解析を行なう。(Population PK による解析)

[対象]

人工呼吸管理を施行している小児で、鎮静薬としてミダゾラムの持続投与を単独、あるいは他剤と併用で行われている小児

※ 人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設を対象とする。

※ 気管挿管、あるいは気管切開カニューレを介した人工呼吸管理を対象とし、非侵襲的人工呼吸での鎮静は本研究の対象としない。

※ 原疾患および術後呼吸管理等、呼吸管理の目的は問わない。

※ 体重は問わない。

[評価項目]

主要評価項目

・薬物動態

※ ミダゾラムを人工呼吸管理中の鎮静の目的で、持続静脈内投与をされている小児に於ける薬物動態の解析を行なう。持続静脈内投与を減量開始あるいは中止後の血中濃度の経時的な変化を追跡し、小児に於ける薬物動態を検討する。

副次評価項目

・有害事象

・離脱症状

[選択基準]

- 3) 年齢:修正在胎週数 45 週以上、15 歳未満の症例
 - 4) 本試験参加について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例
- ※ 7歳以上の被験者を対象としている場合、可能な限りアセント取得が望ましい。
- 3) 気管挿管による人工呼吸管理が必要な小児で、人工呼吸管理中の鎮静にミダゾラムの持続静脈投与を単独、あるいは他剤との併用で行っている症例

[除外基準]

- 36) 併用禁止薬剤(併用禁止・制限薬一覧参照)を使用している症例
- 37) 重症な奇形症候群・染色体異常の症例
- 38) 鎮静度や離脱症状の評価が困難と思われる神経疾患(重症中枢神経障害、代謝性疾患など)の症例
- 39) 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
- 40) 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
- 41) 急性狭角緑内障のある症例
- 42) 重症筋無力症のある症例
- 43) 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)等を投与中の症例
- 44) ショック・昏睡・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症例
- 45) 心理的、社会的要因などにより試験担当医師が不適當であると判断した症例
- 46) その他、試験担当医師が不適當と判断した症例、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
- 47) ミダゾラムのボーラス iv 投与のみで鎮静し、ミダゾラムの持続静脈内投与を行わない症例

[プロトコール]

気管挿管による人工呼吸管理が必要な小児で、人工呼吸管理中の鎮静にミダゾラムの持続静脈投与を単独、あるいは他剤との併用で行っている症例を対象として、ミダゾラムの持続静脈内投与を減量或いは中止するまでの時点でインフォームドコンセントを取り、ミダゾラム血中濃度を測定する。

[a] 血中濃度測定の時点は(投与前は不要)

- 1)ミダゾラムの持続静脈内投与量(最高投与量)を減量する直前(減量変更を数回にわたって行なう場合には、毎回の減量前)
- 2)ミダゾラムの持続静脈内投与を中止する直前、1~3時間、8~12時間(3回のポイント)
(中止後、24時間以内にミダゾラムの再投与を行う場合には、再投与開始直前に血中濃度採血を行い、試験を終了する。)

採血量は、全血で0.3 ml x 3 = 0.9 ml/ patient: 小児では、許容範囲の採血量と思われる。

血中濃度が、150ポイント必要であるので、一人から、3回採血するとして、50症例必要。(5施設で、各施設10症例ずつ登録してもらう)

[b] 有害事象(離脱症状を含む)の観察

・離脱症状の有無を観察する。

Withdrawal scoring により離脱症状の有無を、中止後、72時間まで観察する。

Scoringの時期は、中止直後、1～3時間、8～12時間、24時間、48時間、72時間とする。

・その他の有害事象を、ミダゾラム中止後72時間までは観察する。

[目標症例数]

50症例

[試験の終了基準]

試験終了は、以下の2パターンとする。

- 1) 試験薬投与中止後72時間の時点をもって、試験終了とする。
- 2) 試験薬投与中止後72時間以内にミダゾラムの再投与を開始した場合には、その時点をもって試験終了とする。再投与が開始された場合は、本研究に再度参加が可能である。その際には、同意説明を行い、文書での同意を初回と同様に得る。

[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。

- 7) 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
- 8) 被験者の都合により試験が中断された場合(転医・転院、追跡不能等)
- 9) 偶発的な事故が発生した場合
- 10) 有害事象が発現し(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
- 11) 本試験実施計画書からの重大な逸脱(併用禁止薬を使用した等)があり評価不能と判断される場合
- 12) 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した場合

[試験方法]

試験デザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験

[試験薬の用法・用量]

1) 投与量および投与方法

以下の投与量の記載は、有効数字以下を四捨五入した値についての範囲を示したものとする。

(1) 小児に対する使用

Loading dose:

原則として0.05～0.2 mg/kg/doseを2から3分以上かけてゆっくり静脈内投与する。その後の追加は、5分前後の間隔で同量を追加静脈内投与する。上限は、0.2 mg/kg/doseを3回まで、あるいは、積算0.6 mg/kgまでとする。

Maintenance dose:

原則として0.06～0.12 mg/kg/hrで持続点滴を開始するが、試験担当医師の判断で、上限0.4mg/kg/hrまで増量可とする。

[一般臨床検査]

試験薬投与開始前、試験薬投与中、試験薬中止後48時間以降の時期の検査データがあれば、記載する。

[一般状態の観察]

心拍数、呼吸数(人工呼吸器設定条件とする)、SpO₂、血圧、体温を、可能な限りwithdrawal scoreとともに測定する。

[併用薬]

併用薬は、ミダゾラム開始の24時間前から中止後24時間までの薬物を記載する。併用薬としては、モルヒネ・フェンタニルなどの麻薬、フェノバルビタールなどのバルビツール酸、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン、 $\alpha 2$ アゴニストのデクスメデトミジンなどの鎮静薬、パクロニウムなどの筋弛緩薬を含む。

[試験期間]

平成19年11月 ～ 平成20年10月 (最終エントリー締め切り:平成20年9月)

[試験実施施設]

全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 医長 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 医長 伊藤 裕司
分担研究者 国立成育医療センター 治験管理室 室長 中村 秀文
国立成育医療センター 新生児科 医長 中村 知夫
国立成育医療センター 救急診療科 医長 羽鳥 文麿
長野県立こども病院 院長 宮坂 勝之
東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児科 教授 楠田 聡
愛媛県立中央病院 副院長 梶原 真人
東京大学医学部附属病院 小児科 五石 圭司
登録・データセンター代表者 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 助教授 宇野 一
モニタリング委員会 東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児科 教授 楠田 聡
愛媛県立中央病院 副院長 梶原 真人
監査委員会 国立成育医療センター 治験管理室 室長 中村 秀文
国立成育医療センター 薬剤部 治験主任 栗山 猛
国立成育医療センター 集中治療科 中川 聡
効果安全性評価委員会 昭和大学医学部小児科学教室 教授 板橋 家頭夫
国立がんセンター中央病院 小児科 医長 牧本 敦

(資料 s) 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—習慣性あり)、指定医薬品、
処方せん医薬品 (注意—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かった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)アンブレナビル(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: キヌプリステン・ダルホプリステン

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(酒石酸ビンブリン、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認し、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)

無動減黙、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。