

(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<sup>1~6)</sup>。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(Cmax)は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は0.5時間、1-ヒドロキシ体のCmaxは8ng/mL、Tmaxは1時間であった<sup>7~9)</sup>。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<sup>1~6)</sup>。(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<sup>10,11)</sup>。(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<sup>12)</sup>。(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<sup>13)</sup>。(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<sup>14)</sup>。(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<sup>15)</sup>、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<sup>16)</sup>。(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<sup>10)</sup>。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<sup>17、18)</sup>。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<sup>19)</sup>。(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<sup>20)</sup>。(海外試験成績)

健康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<sup>21)</sup>。(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/m<sup>2</sup>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れが生じることが予想された<sup>22、23)</sup>。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)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>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)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>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<sup>25~27)</sup>。

#### 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<sup>25、26、28)</sup>。

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<sup>29)</sup>。

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)<sup>24)</sup>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)<sup>24)</sup>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<sup>22、23)</sup>。

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)<sup>24)</sup>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)<sup>24)</sup>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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>。

### 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<sup>32、</sup>

<sup>33)</sup>。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミダゾラム (midazolam)

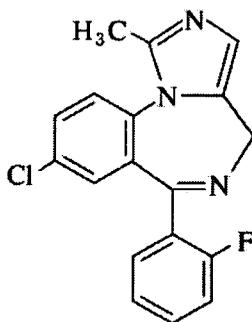
化学名：8-chloro-6-(*o*-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4] benzodiazepine

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>

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) MacGilchrist, 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) 瀨隆他:臨床医薬.1:407,1985.  
27) 百瀨隆他: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。麻薬を前投薬すると, 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. 過剰, 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. 麻酔前投薬に頻繁に用いられる薬剤(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, 麻薬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)。麻薬を併用していない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薬と併用投与することができる。 静注：麻薬の前投薬によっては, 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。経口的手技については, 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, 麻薬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歳未満の健康成人：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。麻薬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, 特に麻薬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。侵襲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らず、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)。また目的的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(特に変力性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。重症患者(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>&lt;新生児の常用量&gt; 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のこと)。重症患者、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>&lt;Boxed WARNING&gt; 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き、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。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>&lt;禁忌&gt; 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>&lt;警告(WARNINGS)&gt; 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ぬ。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き、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>

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じること。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シド）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）。

使用上の注意  
(つづき)

<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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>3. 授乳中である場合、主治医に知らせること。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>&lt;薬物相互作用&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>&lt;小児における使用&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>3) 新生児に急速注射しないこと。</li> </ol> <p>&lt;高齢者における使用&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>&lt;副作用&gt;</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"> <li>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、アトローゼ様運動、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、さむげ、脱力、歯痛、めまい感、血腫。</li> <li>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。</li> </ol> <p>&lt;薬物乱用及び依存性&gt;</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>&lt;過量投与&gt;</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</p>	<p>2000 年 8 月（改訂）</p>
<p>備考</p>	

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 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)	手術室を離れての麻酔		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
宮坂 勝之	輸液管理・呼吸管理とリスクマネジメントー輸液管理・呼吸管理の「常識」「非常識」	Expert Nurse	21巻	98-100	2005
羽鳥 文麿	各種の呼吸不全に対する人工呼吸と集中ケア 小児呼吸不全患者の人工呼吸法と集中ケア	救急・集中治療	17巻	1280-1286	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

横田吾郎, 穂吉眞之介, 梶原眞人, 藤永英志, 塚本桂子, 伊藤裕司, 中村知夫, 五石圭司, 楠田聡	新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班(第1報)	日本周産期・新生児医学会雑誌	42巻2号	371	2006
藤永英志, 伊藤裕司, 中村知夫, 塚本桂子, 梶原眞人, 穂吉眞之介, 横田吾郎, 五石圭司, 楠田聡	新生児医療現場における人工換気療法中のミダゾラム使用の実態調査 MDZ研究班(第2報)	日本周産期・新生児医学会雑誌	42巻2号	238	2006
中村 知夫 藤永 英志 伊藤 裕司	新生児の鎮痛と鎮静	周産期医学	36巻増刊号	815-817	2006
羽鳥 文麿	危急的状況への対応とPALS	小児看護	29巻	812-818	2006
羽鳥 文麿	わが国の小児集中治療	ICUとCCU	30巻	3-9	2006
中村 秀文	国際共同治験の現状と問題点. 追加発言(1): 小児科領域の現状と取り組み.	臨床評価	35巻	237-246	2007
伊藤裕司	呼吸管理中の鎮静—呼吸管理中の鎮静の是非とミダゾラムを中心とする各種薬剤の比較	周産期医学	37巻7号	847-855	2007

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

### III. 研究成果の刊行物・別刷

横田吾郎 他：新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査  
MDZ研究班(第1報)．日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 p. 371. 2006.

#### P-021 新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班第1報

<sup>1)</sup>厚生労働科学小児疾患臨床研究「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立」、<sup>2)</sup>愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児科、<sup>3)</sup>国立成育医療センター周産期診療部新生児科、<sup>4)</sup>東京大学医学部小児科、<sup>5)</sup>東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科

○横田吾郎<sup>1,2)</sup>、穉吉眞之介<sup>1,2)</sup>、梶原眞人<sup>1,2)</sup>、藤永英志<sup>1,3)</sup>、塚本桂子<sup>1,2)</sup>、伊藤裕司<sup>1,2)</sup>、中村知夫<sup>1,2)</sup>、五石圭司<sup>1,4)</sup>、楠田 聡<sup>1,5)</sup>

**【目的】**ミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価を目的とした臨床研究の前段階として、全国の新生児医療施設における人工換気療法中の鎮静の考え方、鎮静の方法、使用される薬剤などについて調査する。

**【方法】**新生児医療連絡会に属している185施設にアンケート用紙を郵送し、100施設(54%)から回答を得た。

**【結果】**回答を得た100施設の内訳は、総合周産期母子医療センター37施設、地域周産期母子医療センター33施設、その他30施設であり、施設規模の平均はNICU認可病床数7.9、専任医師数4.2、VLBWI入院数38.2(2004年)、人工換気症例数43.6(2004年)であった。新生児の人工換気療法中の鎮静は全体の85%の施設で実施されていたが、小規模の施設ほど鎮静すると回答した割合が少なかった。鎮静薬の使用期間は、数日ないし一週間程度が80—90%と比較的短く、主に急性期に使用されていた。鎮静に使用する薬剤数は60%の施設で単剤、40%の施設で2剤以上が併用されていた。正期産児と早期産児で比較した場合、正期産児の呼吸管理の際は、87%の施設で鎮静薬が使用され、使用薬剤はミダゾラムが80%、フェノバルビタールが60%、フェンタニルが45%であった。早期産児では57%の施設でしか鎮静がおこなわれておらず、この頻度は施設規模による差はなく全体的に低かった。使用薬剤はフェノバルビタールが最も多く、ミダゾラム、フェンタニルの順であった。気管内挿管を行う際、8割の施設では鎮静せずに挿管手技を行っていたが、鎮静を行うと回答した施設においては、使用薬剤としてミダゾラムが最も多かった。またMRI検査や光凝固の際は9割の施設で鎮静が行われていた。

**【まとめ】**今回の調査結果では、人工換気療法の際、正期産児では鎮静をする施設が多く、鎮静薬としてミダゾラムが第一位にあげられた。早期産児に対しては、鎮静そのものに慎重である傾向がみられた。また挿管の際に鎮静薬を使用することは一般的でないようだが、検査や眼科処置の際には鎮静が行われ、その時は、ミダゾラムが最も多く広く使用されていた。しっかりとしたミダゾラムの臨床試験をおこなって安全に使用できる環境を整えることが望まれる。

**O-019 新生児医療現場における人工換気療法中のミダゾラム使用の実態調査 MDZ研究班第2報**

厚生労働科研小児疾患臨床研究「新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立」,<sup>2)</sup>国立成育医療センター周産期診療部新生児科,<sup>3)</sup>愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児科,<sup>4)</sup>東京大学医学部小児科,<sup>5)</sup>東京女子医科大学母子総合医療センター新生児科

○藤永英志<sup>1,2)</sup>, 伊藤裕司<sup>1,2)</sup>, 中村知夫<sup>1,2)</sup>, 塚本桂子<sup>1,2)</sup>, 梶原真人<sup>1,2)</sup>, 穂吉真之介<sup>1,2)</sup>, 横田吾郎<sup>1,2)</sup>, 五石圭司<sup>1,4)</sup>, 楠田 聡<sup>1,2)</sup>

【はじめに】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静については、その安全性・効果は未確立だが、臨床の現場ではmidazolamをはじめとする様々な鎮静薬が使用されている。

【目的】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静薬としてのmidazolam使用実態の把握。

【方法】人工呼吸を要する新生児に対する鎮静のためのmidazolam投与に関して、投与頻度、投与方法、副作用などについて、全国の周産期母子医療センター、小児医療施設100施設より得られたアンケート結果により検討した。

【結果】回答施設の内訳は、総合周産期母子医療センター37施設、地域周産母子医療センター30施設、その他33施設であった。正期産児の人工呼吸に対する鎮静を行っているのは83/95施設(87%)で、鎮静薬の選択順位でmidazolamを1または2位としたのは70施設であった。使用頻度は70%以上12施設、21~69%23施設、20%以下42施設で、投与形態は適宜投与22施設、持続投与68施設であった。早産児の人工呼吸に対する鎮静を行っているのは56/98施設(57%)で、鎮静薬の選択順位でmidazolamを1または2位としたのは34施設であった。使用頻度は70%以上8施設、21~69%10施設、20%以下27施設で、投与形態は適宜投与15施設、持続投与33施設であった。頻用投与量は、正期産児・早産児とも適宜投与0.1mg/kg/dose、持続投与0.1mg/kg/hが最も多かった。副作用は、34/90施設で経験され、痙攣、ミオクロヌス、低血圧、乏尿などが多かった。副作用発症時の投与量は、適宜投与0.1mg/kg/dose、持続投与0.1mg/kg/hと回答した施設が最も多かった。副作用は、midazolamを入院初期の数日間のみ投与している42施設中12施設で、1週間程度投与している17施設中9施設で、2週間程度あるいは抜管まで投与している9施設中6施設で経験されていた。

【考察】投与量に正期産・早産児の間に差がなく、適宜投与を行う施設も見られる。副作用発症に関しては、投与量、頻用投与量に差がなく、投与期間の短い施設でも、高率に副作用を経験していることから、本邦の新生児医療現場での投与量が多いことが懸念される。薬物代謝の未熟性などを考慮し、投与量をはじめ投与方法の再検討が必要と考えられる。

298.

## 新生児の鎮静と鎮痛

Sedation and analgesia for newborns

国立成育医療センター新生児科

中村知夫 藤永英志 伊藤裕司

Tomoo Nakamura Hideshi Fujinaga Yushi Ito

Key words：鎮痛，鎮静

### 新生児における鎮痛，鎮静の意義

新生児では、特に早産児では従来、痛み刺激が少ないと考えられてきたが、近年、新生児でも痛みを感じており、早産児ではより痛みを強く感じており、痛み刺激が死亡率や、神経学的予後に影響する可能性が指摘されている。また、新生児期の痛み刺激の記憶が長期間保持されているとの報告もみられる。そこで、アメリカ小児科学会およびカナダ小児科学会は、新生児でも十分な鎮痛、鎮静を行うことを推奨しているが、本邦では、新生児・小児領域では鎮痛・鎮静に関する基礎的なデータが乏しく、新生児・小児に承認された鎮静薬、鎮痛薬と、その使用方法に関しては十分な検討がほとんどない。また、新生児の鎮静に関して、日本のNICUの現場では、その必要性、特に人工呼吸中の鎮静に関してさまざまな考え方や、鎮静法に違いがみられていることが厚生労働科学研究 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(伊藤班)のアンケート調査でも明らかになっている。

### 新生児における鎮痛，鎮静の考え方

人工呼吸管理を受けている早期産児に対するフェンタニルとプラセボを比較した三つのランダムスタディがあり、すべてのスタディで痛み、行動スコアの改善と、低いストレスホルモンレベルを示していたが、長期予後に変わりはなく、フェンタニル群により高い割合で初期の人工呼吸管理を必要としていた。また、塩酸モルヒネとプラセボを比較した二つの報告では、塩酸モルヒネ群のほうがアドレナリンレベルが低く、血圧の軽度低下がみられたものの、その他に関しては差がなかったとの報告と、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症の発生と、鎮痛効果には差がみられたものの、主に短期予後に差はみら

れなかったとの報告がある。また、この報告では、ミダゾラムとプラセボを比較しており、痛みの改善はみられたものの頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症の発生には差がなかったと報告している。別のスタディでは、ミダゾラム群のほうが頭蓋内出血の増加と、人工呼吸管理を必要とする期間の延長がみられ、早産児での使用に注意が必要との報告もあり、長期予後に関するデータが必要であるとしている。また、早産児でフェンタニルと塩酸モルヒネを比較した報告では、両者にほとんど差はみられなかったものの、フェンタニルのほうが、腸管蠕動抑制とストレスホルモンの分泌が少なかったとの報告があるものの、正期産児でのECMO症例では、蓄積の問題と筋硬直の問題があるとされている。

### 新生児における鎮痛，鎮静の評価法

基本的なこととして、鎮静、鎮痛、不動化というものを分けて考えることが新生児においても重要であるが、臭化パンクロニウムや、臭化ベクロニウムなどの筋弛緩薬使用を中心とした不動化には鎮静、鎮痛作用はないうえに、鎮静、鎮痛を現実には完全に分けて評価することは小児、新生児では難しい。新生児集中治療領域において用いられている鎮静、鎮痛の評価法は、CRIES Score, The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP), The Distress Score for Ventilated Newborn Infant (DSVNI)が代表的な評価法であるが、早期産児にも満期産以降の新生児にも使用でき、臨床医が医療現場で短時間に鎮静、鎮痛を分けて評価する方法がなく、すでに大人を中心として使用されている Ramsay Sedation Score, COMFORT Score も使用可能な評価法であるが、これらの評価法の妥当性と、新たな汎用性を考慮した新たな評価法が必要である。

### 新生児における鎮痛，鎮静薬と使用量，使用方法

日本では新生児人工呼吸療法中に、85%の施設で鎮静を行っており、総合周産期母子医療センターでは90%以上に行われていた。ほぼ全例に用いる機関は10%以下であり、試用期間に関しても、数日間ないし1週間程度が80~90%を占めていたが、重症新生児を扱うことの多い総合周産期母子医療センターでは2週間程度の使用例が10%であり、40%の施設で2剤以上の併用を行っていた。正期産児に

## V. 新生児

対しては、80%以上の施設で鎮静薬を使用していたが、早期産児では、60%の施設で鎮静薬を使用されていた。使用薬剤に関しては、正期産児では、ミダゾラムが全体の80%の施設で使用されており、次にフェノバタールが60%、フェンタネストが45%、塩酸モルヒネが25%で使用されていたが、早期産児ではフェノバタール、ミダゾラム、フェンタネスト、塩酸モルヒネの順で使用されていた。

### 1. ミダゾラム(ベンゾジアゼピン系鎮静薬、鎮痛作用なし)

在胎週数 32 週未満：0.03 mg/kg/h から持続静脈内投与を開始し、最高 0.10 mg/kg/h 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量に戻す。loading, one shot は禁忌。

在胎週数 32 週以上：0.06(0.05)mg/kg/h から持続静脈内投与を開始し、最高 0.20 mg/kg/h 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量に戻す。loading, one shot は禁忌。

副作用：痙攣、ミオクローヌス様発作、不随運動、呼吸抑制、血圧低下

血中半減期：新生児 6.5~12 時間、個体差が大きく、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い。

### 2. フェノバタール(バルビツレート系鎮静薬、鎮痛作用なし)

経口投与、注腸投与、静脈内投与

初期投与：5~10 mg/kg 静脈内投与、維持投与：3~4 mg/kg 静脈内投与

副作用：血圧低下、発疹、肝障害、呼吸抑制

血中半減期：新生時期 45~200 時間、早期産児では、坐薬は吸収が不確実であり、閉塞の恐れがあり推奨されない。

### 3. フェンタネスト(麻薬、鎮痛作用あり)

即効性と、塩酸モルヒネの 80~100 倍の効果があり、ヒスタミン放出が少ない

間欠静脈投与：0.5~3  $\mu$ g/kg を 3~5 分かけて投与。

持続静脈投与：0.5~2  $\mu$ g/kg を持続静脈内投与を開始し、十分な効果がみられれば速やかに減量する。

副作用：呼吸抑制、血圧低下、徐脈、発疹、痙攣、尿閉、胸郭硬直(3~5 分かけて投与)、腸管運動抑制、離脱症候群

血中半減期：2.4 時間、個体差が大きく、特に新生

児期の肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い。脂溶性のため使用中後も呼吸抑制持続する。

### 4. 塩酸モルヒネ(麻薬、鎮痛作用あり)

間欠静脈投与：0.05~0.1 mg/kg を 4~8 時間ごとに投与。

持続静脈投与：0.01~0.02(0.03)mg/kg を持続静脈内投与し、十分な効果がみられれば速やかに減量する。

副作用：呼吸抑制、血圧低下、徐脈、発疹、痙攣、尿閉、腸管運動抑制、離脱症候群、

血中半減期：早期産児 10~20 時間、新生児 4.5~13.3 時間、個体差が大きく、肝臓で代謝され腎で排出される代謝産物モルヒネ-6-グルクロニドもモルヒネと同様の薬理作用を有するため、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅い上に効果が持続する。

### 5. リドカイン(局所麻酔薬)

0.5%注射用の局所注射(上限 1 ml/kg)

8%スプレー製剤(1 噴射に 8 mg のリドカイン含有)

副作用：痙攣、不整脈、粘膜からの吸収による血中濃度上昇

血中半減期：新生児 4~10 時間、個体差が大きく、特に肝腎機能が未熟なときは代謝が遅く、作用が遷延する。

### 6. 抱水クロラル(鎮痛作用なし)

25 mg/kg(経口、坐薬)

副作用：呼吸抑制、発疹、興奮、高ビリルビン血症

血中半減期：新生時期 8.5~66 時間、半減期が長く、3 日間投与した早産児や、7 日間投与した症例正期産児で中毒報告があり、追加投与は勧められない。

### 7. トリクロホスナトリウム(トリクロリール)

世界的には使用されておらず、使用量の記載はないが、小児では麻酔科医と協力して適切な麻酔深度を得たという報告がある。

新生児の集中治療領域において、侵襲的処置を安全に行う上で、鎮静、鎮痛が重要と有効性が再認識されている。薬剤以外に、抱っこ、おしゃぶりによる鎮静や sucrose 少量経口投与(12~25%, 2 ml)による鎮静も行われている。しかし、他の処置と同様に、有効かつ安全に行うために、誤嚥防止、気道

閉塞などの呼吸循環を含めた嚴重なモニターと同時に、副作用が発生した際にも十分に対応できるようなバックアップ体制を作っておく必要がある。また、鎮痛、鎮静程度の評価とともに、長期的な安全性、有効性を評価することも重要である。

文献

- 1) 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・小児における鎮痛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、主任研究者 伊藤裕司、平成 17 年度 総括研究報告書

- 2) Avery's Diseases of the Newborn 8th Edition : Neonatal Pain Management in the 21st Century, Saunders, Philadelphia, pp438-446, 2004
- 3) Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al : Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support : Results from the NOPAIN study. Arch Pediatr Adolesc Med **153** : 331-338, 1999
- 4) LEXI-COMP'S Pediatric Dosage Handbook, 11th Edition

\* \* \*

新生児呼吸管理の最前線

呼吸管理中の鎮静

—呼吸管理中の鎮静の是非とミダゾラムを中心とする各種薬剤の比較—

伊藤裕司

呼吸管理中の鎮静の是非

1. 呼吸管理における鎮静の必要性

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ことが懸念される。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。また、最近では、長期間の無鎮静での侵襲が、患児のその後の精神・身体的発達に影響を与えていることが懸念されている<sup>2,6,56)</sup>。

人工呼吸管理などの侵襲的な治療によって生じる痛みや不穏な精神的ストレスによって起こり得ることとしては、内因性的のカテコラミンの増加、心筋虚血、酸素消費量の増加、代謝亢進状態、凝固能の亢進、不眠、不安、精神錯乱(せん妄)などがあげられる。

鎮痛薬・鎮静薬の使用は、これらの悪影響を改善させる。鎮静・鎮痛によって、血圧変動の抑制、低酸素状態の期間を短縮、呼吸管理期間の延長<sup>53)</sup>、行動上あるいはホルモン上のストレス反応の軽減<sup>8,19)</sup>、呼吸器への同調の改善、酸素投与期間の短縮<sup>19)</sup>、未熟児における神経学的予後の改善が認められた<sup>27,57)</sup>などが報告されている。比較対照試験でも、新生児の外科疾患・術後などにおいては、フェンタニルによる鎮静によってその後の合併症

いとうゆうし

国立成育医療センター周産期診療部新生児科  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

の減少や生命予後の改善など、よい効果が証明されている<sup>9)</sup>。

人工呼吸が行われる患者は、本来ほとんどが、呼吸・循環が障害されており、酸素消費量を下げることが重要であり、鎮静薬により自律神経の過剰な亢進を抑えることで酸素消費量が減少することが報告されている<sup>42)</sup>。

また、呼吸管理の際に特に鎮静・鎮痛が必要とされるのは、人工呼吸自体を有効に、かつ安全に施行する上で重要と考えられる。人工呼吸を行う際に適切な鎮静により、ファイティングが抑制され、換気が有効となり、換気圧を下げることで、肺障害の発生を予防することが可能となると思われる。

また、1980年代までは新生児の痛みについては議論されることはなかったが<sup>69)</sup>、その後、新生児はむしろ痛みに対して敏感であり<sup>1,24)</sup>、痛み刺激が蓄積されることによってその後の生理的発達に悪影響が出てくることが証明され始め<sup>2,6,56)</sup>、臨床的鎮痛・鎮静の有用性について多くの研究がなされるようになった。そして、乳児はより疼痛に対して弱い<sup>1,24)</sup>というエビデンスが確立されつつある。人工呼吸管理では、気管チューブが挿管されていること、気管内吸引の手技が加わることなど何らかの痛みを伴うので、呼吸管理中は、鎮静のみではなく鎮痛を施行すべきである<sup>41)</sup>。したがって、麻薬系統の薬の使用は、ある意味理にかなったものと思われる。

長期間の侵襲的医療処置によって患児が受ける精神的・身体的負荷が、長期予後、特に精神・神経学的予後への悪影響を起すことが懸念されて

おり、適切な鎮静・鎮痛を行うことで、この悪影響を軽減できるのではと期待されている<sup>2, 6, 36)</sup>。不安を取り除いたり、記憶をなくさせることも鎮静の大きな目的となるが<sup>36)</sup>、新生児期の精神的に負荷の高い記憶が継続されることによる悪影響を少しでも減らすことは重要である。大人では、鎮静薬の使用が posttraumatic stress syndrome の発症を抑える効果があることは証明されている<sup>35, 40)</sup>。

## 2. 比較試験では

以上のように新生児の呼吸管理において鎮静を行うことは、短期的にも長期的にも大いにメリットがあると考えられる。これを証明するためにいくつかの大規模な比較対照試験が行われている。

前述のように、いくつかの pilot study では、鎮静の有効性を示す報告は多く、例えばモルヒネは IVH, PVL の発症頻度に関してその予後を改善したが、ミダゾラムは改善しなかったという報告<sup>3)</sup>もあれば、逆にモルヒネやフェンタニルによる鎮静では、severe IVH の頻度や、その他の予後には、差がなかったという報告もある<sup>53, 59, 64)</sup>。

最近の大規模な比較対照試験として、NEOPAIN study<sup>4)</sup>があるが、その結果では、モルヒネによる鎮静は、呼吸管理が必要であった未熟児において、severe IVH や PVL や死亡の頻度を下げることができなかった。むしろ open-label でのモルヒネの bolus 投与では、鎮痛薬の adverse effect が強く出たという結果であった。

したがって、新生児において呼吸管理中の鎮静が長期的な予後を改善するかどうかについては、まだエビデンスが確立してはいない。

## 呼吸管理中の鎮静の実際

### 1. 呼吸管理中の鎮静に関する日本の現状

新生児に関しては確立した鎮痛薬・鎮静薬はなく、その用法用量に関しては全くデータがないのが現状で、現在医師主導型治験でのフェンタニルの臨床試験、静注用フェノバルの臨床試験、

厚生労働省の班研究としての、ミダゾラムに関する臨床試験などが行われ、我が国でのエビデンスが確立されつつある。

ミダゾラムに関する厚生労働省の研究班で行った、「新生児における人工呼吸管理中の鎮静に関する実態調査」<sup>37)</sup>では、新生児の人工呼吸の際、85%の施設で鎮静を行うと答えており、正期産では87%の施設が、早期産では57%の施設が鎮静すると答えた。そのうち、正期産では鎮静に使用する薬剤としてミダゾラムをあげた施設が79%と最も多く、早期産ではフェノバルビタールの次にミダゾラムを選択している施設が多く、44%の施設が使用していた。早期産に対しては、鎮静そのものに慎重であり、さらにミダゾラムについてもまだ慎重に投与され始めている現状が、浮かび上がった。

ミダゾラムの使用は適宜使用する場合と持続投与で行われる場合とがあるが、正期産においても早期産においても持続投与をする施設が70%前後と多かった。その量については、0.1~0.25 mg/kg/hr の範囲で使用されており、通常使用量の平均値は0.11 mg/kg/hr であった。これは、欧米での新生児に対する推奨量に比して高用量であった<sup>33)</sup>。

ミダゾラムの副作用は約30%の施設で経験しており、不随意運動や不穏、痙攣など中枢神経症状が過半数を占めていた。ミオクローヌ様の動きや痙攣が問題となっており、これは、欧米では新生児に対しては禁忌となっている bolus 投与や多い用量の使用が我が国で行われている現状に起因している可能性が懸念されており、現在、欧米の推奨量に準じたプロトコールで我が国での臨床試験が施行されている<sup>33)</sup>。

### 2. 非薬物的鎮静

薬物的鎮静が主となるが、非薬物的鎮静も重要である。気管チューブを適切な位置に保持したり、患児が落ち着くような体位を取らせたり、タッチングなどのケアを行い、患児の精神的・身