

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究

進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療に関する多施設共同観察研究

研究分担者 今井堅吾 聖隷三方原病院 ホスピス科部長

研究要旨：終末期がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の実施可能性を探索し、体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状やコミュニケーションの程度などについて探索することを目的として、前向き観察研究を開始した。対象は、不可逆性の過活動型/混合型せん妄で不穏/興奮（RASS+1以上）に対して向精神薬（注射薬）を投与する18歳以上の終末期がん患者であり、入院中で緩和ケア医の診察を受けている場合である。参加施設の通常診療として行っている治療方法を可視化し、「体系的治療」とした。体系的治療に含まれる治療レジメンとして、ブチロフェノン療法、ブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法、フェノチアジン療法の3つの治療レジメンに大別し、必要性の最も高い治療レジメンを選択して治療を行うこととした。主要評価項目は、治療開始3日後に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合である。副次評価項目は、1、7、14、21日後、死亡日に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合、治療目標を達成している患者の割合などである。必要症例数は体系的治療を開始した患者50名から200名に引き上げた。2019年度は聖隷三方原病院の倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は国立がん研究センター中央病院の倫理委員会で研究実施の承認を得て登録を行った。2021年度は登録を継続した。2022年度は8月までに予定していた200名の登録を得た。9月よりデータベースの作成とデータ解析を実施した。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の実施可能性を探索することである。

また、副次的な目的として、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状・コミュニケーションの程度などのアウトカムを探索することである。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン
前向き観察研究

(2) 評価項目

主要評価項目：

過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射薬）の体系的治療を開始した後、3日後（T2）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）

副次評価項目：

- 過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射）を開始した中で、体系的治療を行った割合
- 1日後（T1）、7日後（T3）、14日後（T4）、21日後（T5）、死亡日（T6）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）
- T1-T6に治療目標を達成している患者の割合
※治療目標の達成は、過活動型/混合型せん妄による不穏/興奮が緩和されているか患者にとって

て許容できる範囲で、患者（患者が意思疎通困難な場合は家族）がそれ以上のせん妄治療を希望しない場合、患者が意思疎通困難で家族もその場にはいない場合は、治療開始時に患者・家族が望んでいた治療目標に沿っているかを担当医が判断する

- T1-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンを変更した患者の割合とその理由（効果不十分、有害事象、他）、向精神薬の種類と投与量
- T1-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンで使用した薬剤の種類と投与量
- T1-T6に持続的鎮静を受けた患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、鎮静薬の種類と投与量
- T1-T6に向精神薬治療レジメン以外の薬剤を追加した患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、追加薬剤の種類
- T1-T5のRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS)の最も高い値
- T1-T5のAgitation Distress Scale(ADS) item2、Communication Capacity Scale(CCS) item4（最も小さい値）、せん妄症状（不適切な行動、不適切なコミュニケーション、錯覚/幻覚）
- T1-T5の呼吸数
- T2、T3の向精神薬関連有害事象（振戦、アカシジア、筋強剛、不整脈、尿閉、誤嚥、無呼吸、低血圧のCTCAE v5.0）
- T1-T5、治療開始2か月後の転帰（生存、死亡）

(3) 対象

<適格基準>

- 1) 入院中の18歳以上の患者
- 2) 組織診断、細胞診断、臨床診断のいずれかに

よって局所進行・遠隔転移のあることが診断されているがん患者

3) DSM-5の基準に基づいて過活動型/混合型せん妄と診断され、不穏/興奮 (RASS+1以上) に対して向精神薬 (注射薬) を使用する患者

4) せん妄が担当医によって不可逆性であると臨床的に判断される (判断の基準は定義集の定義に従う)

5) 緩和ケア病棟・緩和ケアチームにおいて担当医の診察を受ける患者

6) 余命が担当医によって3週間以内と臨床的に判断される患者

7) ECOG Performance Status 3 or 4

<除外基準>

1) 向精神薬が禁忌の患者

2) 患者・家族から本研究への参加を拒否する旨の意思表示があった患者

3) 担当医が不適と判断した患者

(4) 予定登録数

200例 (体系的治療を開始した患者の数)

(倫理面への配慮)

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて本研究実施が承認された。2020年と2021年主に予定登録者数の変更について研究計画書の改訂が聖隷三方原病院の倫理委員会で承認され、国立がん研究センター中央病院の倫理委員会でも承認された。

C. 研究結果

参加施設で討議を重ね、各施設で通常診療として行っている終末期のがん患者の過活動型/混合型に対する向精神薬 (注射薬) 治療方法を可視化し、「体系的治療」とした。体系的治療に含まれる治療レジメンとして、夜間就眠できているときにまず行うブチロフェノン療法 (作用は弱く、ハロペリドール、ヒドロキシジンを使用する)、夜間就眠できていない時にまず行うブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法 (作用は中程度で、ハロペリドール、フルニトラゼパム、ミダゾラムを使用する)、不穏/興奮が著しい場合や他の治療が無効な場合に行うフェノチアジン療法 (作用は強く、クロルプロマジン/レボメプロマジン、フルニトラゼパム/ミダゾラムを使用する) の3つの治療レジメンに、臨床的に実施している治療を大別した。該当する患者にとって临床上必要性の最も高い治療レジメンを選択して過活動型せん妄の治療を行い、必要に応じて治療レジメンを変更することとした。

治療薬の調節は、「治療目標の達成の有無」と「向精神薬が原因の不相応な意識低下」の2点で規定することとした。治療目標は、不穏/興奮が緩和されている、あるいは許容できるかどうか (今以上の治療を必要としないか) で判断し、意識低下については相応な意識低下をRASSが0~2程度であると規定した。治療目標が達成され不相応な意識低下がない場合は、同治療を継続し定期的に不穏/興奮と意識レベルの評価を行うこととした。

治療目標が達成されているが不相応な意識低下がある場合は、同じ治療レジメンで減量するか作用の弱い他の治療レジメンへ変更するが、減量/変更により不穏/興奮悪化が予想されれば同治療を

継続することとした。一方、治療目標が達成されていない場合は、同じ治療レジメンで増量または作用の強い他の治療レジメンへ変更するが、選択可能な治療レジメンが無効あるいは有害事象で増量・変更できない場合は、本体系的治療は終了する (治療レジメン以外の薬物治療の追加/変更を行うか持続的鎮静を行うなどの治療で対応する) こととした。

評価項目は本研究が探索的な位置づけであるため多岐にわたる。日常臨床として取得できること、せん妄のための意識障害があり患者の主観的評価が難しく代理評価が可能なこと、不穏/興奮の軽減以外にもコミュニケーションの程度も大切であることを念頭に評価項目を設定した。

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認を得たのち、同病院でパイロット試験を行い、2020年2月より患者登録を開始した。2020年度は目標症例登録数を160名に引き上げる研究計画書の修正を行い、2施設で承認を得て患者登録を推進した。2021年度は目標症例登録数を200名に引き上げる研究計画書の修正を行い、8月までに200名の登録を得た。9月からはデータベース構築と解析を行った。

主要評価項目は、3日後の生存率は81% (161/200) で、体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合は、93% (150/161、95%信頼区間89-97) であった。体系的治療を順守していない理由は、効果が不十分55% (6/11)、他症状で鎮静が開始された27% (3/11)、内服治療が可能となった18% (2/11)、有害事象のため0%であった。

D. 考察

がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究の一環として、本分担研究では、過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療について、専門施設での実践を可視化する観察研究を開始した。2019年度は体系的治療に含まれる治療レジメンを規定し、治療レジメンの選択方法や治療薬の調節方法を各施設の実践から明らかにし、聖隷三方原病院で倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は参加施設での登録を行い、多施設での共同研究を進めた。2021年度は登録を完遂し、データを解析した。3日後の体系的治療の順守率は93%と高く、実施可能性は高いと考えられた。重篤な有害事象は認めず安全性も高いと考えられた。今回は緩和ケアの専門家の実践を可視化した結果を得たが、これを基にして緩和ケアを専門としない医療者にとって、本体系的治療が治療の参考になる。それにより終末期の過活動型せん妄に対する治療が緩和ケア専門施設以外でも実施され、患者の苦痛が軽減することが期待される。

E. 結論

進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療を可視化し、体系的治療の実施可能性を探索することを目的とした多施設前向き観察研究を推進した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurisu K, Imai K, et al. A decision tree prediction model for a short-term outcome of delirium in patients with advanced cancer receiving pharmacological interventions: A secondary analysis of a multicenter and prospective observational study (Phase-R). Palliat Support Care 30 September:1-6, 2021.
- 2) Hamano J, Mori M, Imai K, et al. Comparison of the prevalence and associated factors of hyperactive delirium in advanced cancer patients between inpatient palliative care and palliative home care. Cancer Medicine 10(3):1166-1179, 2021.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

特記すべきことなし。

資料

終末期過活動せん妄における向精神薬の使い方

1 対象となる患者像：

予後が限られた終末期で内服が困難な過活動せん妄による不穏/興奮のある患者

2 アセスメントと体系的治療を始める前にすること

● 終末期せん妄の可逆性についての評価と原因治療

せん妄が回復可能なのかどうかの評価を行う。可能であれば、まずせん妄の原因を除去し、可能な原因治療を行う。表1にせん妄に対する治療目標と対応を、せん妄の回復可能性が高い場合と低い場合に分けて示す。終末期での回復可能性は感染症や臓器不全では10%以下、回復可能性が比較的高い薬物でも4割程度である。ケアのゴールは、せん妄からの回復をまず目指すが、それが難しい場合はせん妄に伴う不穏/興奮などの症状を緩和する。

表1 せん妄に対する治療目標と対応

	せん妄の回復可能性が高い	せん妄の回復可能性が低い
典型的な原因	薬物 高カルシウム血症	低酸素脳症 肝不全、腎不全
ケアのゴール	せん妄からの回復	せん妄症状の緩和
薬物療法	原因治療を優先する 必要に応じ抗精神病薬を使用	抗精神病薬を使用する 不穏・不眠が強ければ ベンゾジアゼピンを併用
ケアの内容	見当識障害の回復 生活リズムの補正 家族へのケア	不穏症状の緩和 睡眠確保 家族へのケア

● 非薬物療法（せん妄に対するケア）

せん妄に対する非薬物療法（せん妄ケア）について、表2に示す。せん妄を認めた場合、せん妄からの回復が可能でもそうでない場合も非薬物療法を行う。回復可能性が高い場合は、見当識障害の回復や生活リズムの補正を主に行い、回復が難しい場合には、不穏症状の緩和や睡眠確保を主に行う。ケアを行うことでせん妄症状が軽減する可能性があり、患者にとっても快になるため、積極的に行っていく。

表2 せん妄に対する非薬物療法（せん妄ケア）

せん妄を惹起する薬剤の見直し
痛みのコントロール
昼夜のリズムを整える
夜間の睡眠の確保
栄養のモニタリング
視覚、聴覚を遮断しない（メガネ、補聴器の利用）
カテーテル、点滴のルートによる抑制を避ける
排尿、排便などの生理的欲求を確認する

時計、カレンダーや、患者が親しんでいたものを部屋に置き 見当識が保たれるようにする
患者の話を否定せず付き合う

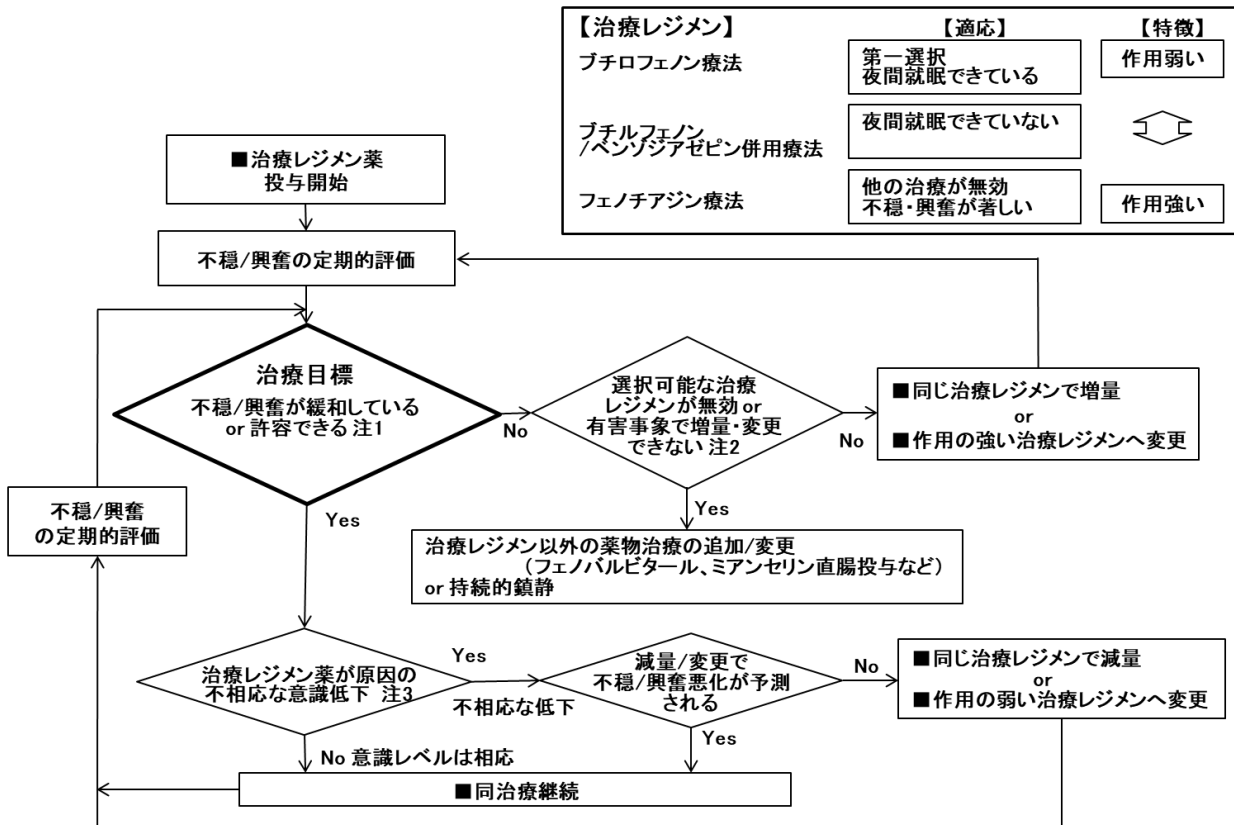
● 治療目標の設定

過活動型せん妄が不可逆の場合の一般的な目標設定は、まずは夜間の睡眠確保を目指し、次に、興奮・焦燥を緩和し、最後に幻覚・妄想を治療する。せん妄治療の薬物は鎮静作用があるため、傾眠が悪化する可能性がある。一方で、せん妄は意識障害であるため、傾眠となった場合にその原因が薬剤のためとは限らず、せん妄自体が影響している可能性もある。せん妄治療薬のメリットとしては、興奮や不眠などの症状が緩和することが期待される一方で、デメリットとして傾眠が悪化したりコミュニケーションが困難になる恐れがある。傾眠となっても不穏/興奮が軽減する方が良いのか、あるいはやや不穏/興奮があってもなるべく傾眠とならずコミュニケーションが保たれる方が良いかは、患者・家族の価値観によるため、患者・家族とよく話し合った上で治療目標を設定する。

3 体系的治療 (アルゴリズム)

終末期には経口摂取が困難になり意識レベルが低下する患者が多くなるため、非経口投与、注射薬に限っている。体系的治療の概要を図1に、体系的治療で選択して用いる治療レジメンを表3に示す。

図1 体系的治療の概要



注1: 不穏/興奮があっても患者/家族の価値観で今以上の苦痛緩和を希望せず苦痛緩和と薬剤の影響のバランスから増量を希望しない場合
注2: 呼吸数低下、錐体外路症状、血圧低下などの有害事象により、向精神薬の増量が困難
注3: 通常はRASS-2~0 (浅い鎮静状態までの意識レベル)程度であれば意識レベルは相応と考える

表 3 体系的治療で用いる治療レジメン

治療レジメン	薬剤	薬剤の作用	適応
ブチロフェノン療法	ハロペリドール ±ヒドロキシジン	鎮静作用の弱い 抗精神病薬	第一選択 就眠出来てる
ブチロフェノン ベンゾジアゼピン 併用療法	ハロペリドール +フルニトラゼパム or ミダゾラム	鎮静作用の弱い 抗精神病薬 +ベンゾジアゼピン	就眠出来てない
フェノチアジン療法	クロルプロマジン レボメプロマジン ±フルニトラゼパム ミダゾラム	鎮静作用の強い 抗精神病薬 ±ベンゾジアゼピン	他の治療が無効 不穏が著しい

表 4 治療レジメンの具体的薬剤と投与量の例

ブチロフェノン療法	
1.	ハロペリドール注0.3ML(1.5mg) 皮下注または生食10MLにおいて静注
2.	アタラックスP注 0.5ML(25mg) + 生食10ML静注
ブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法	
1.	ハロペリドール注0.3ML(1.5mg)皮下注または生食10MLにおいて静注
2.	サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML 点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間) or サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間) or ドルミカム注0.2ML(=0.1A)皮下注
フェノチアジン療法	
1.	コントミン注1.0ML(5mg) + 生食100ML点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間) or コントミン注1.0ML(5mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間) or ヒルナミン注0.2ML (5mg) 皮下注 4時間あける
2.	コントミン注1.0ML(5mg) + サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML点滴静注(100ML/1-2時間) or コントミン注1.0ML(5mg) + サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML皮下輸液 (50ML/1-2時間) 寝たら中止、覚醒で再開可
3.	サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML 点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間) or サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間) or ドルミカム注0.2ML(=0.1A) 皮下注

●まず患者の状況に応じた治療レジメンを選択する（表3）。夜間就眠出来ている場合は、鎮静作用の弱い抗精神病薬のハロペリドールを用いるブチロフェノン療法を選択する。夜間就眠できていない場合は、ハロペリドールとベンゾジアゼピン系薬剤を用いるブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法を選択する。不穏が著しく他の治療が無効な場合は、鎮静作用の強い抗精神病薬であるクロルプロマジンやレボメプロマジンを用いるフェノチアジン療法を選択する。体系的治療で用いる治療レジメンの具体的薬剤と投与量の例を表4に示す。

●図1に従い、選択した治療レジメンの投与を行う。不穏/興奮の定期的評価を行い治療目標が達成されているかを判断する。治療目標は、不穏/興奮が緩和している（RASS≤0）または不穏/興奮は完全には緩和していないが、許容できる状況になることである。許容できるとは、不穏/興奮があっても患者/家族の価値観で今以上の苦痛緩和を希望せず、苦痛緩和と薬剤の影響のバランスからそれ以上のレジメン薬の増量や変更を希望

しない場合を指す。そのため、一律に不穏がないが傾眠になってコミュニケーションがとりづらくなるより、患者/家族の希望によっては、不穏があってもコミュニケーションが保たれることを優先して治療目標とすることもある。

●治療目標が達成されていない場合、同じ治療レジメンで増量するか、または作用の強い治療レジメンへ変更し、治療目標が達成されるまで調整を繰り返す。この際、選択可能な治療レジメンが無効であったり、有害事象（呼吸数低下、錐体外路症状、血圧低下など）のために増量や作用の強い治療レジメンへの変更ができない場合、他の薬物治療の追加や変更、または持続的鎮静による症状緩和を図ることを検討する。

●治療目標が達成された場合、治療レジメン薬が原因の不相応な意識低下について評価する。通常は RASS-2（浅い鎮静状態）までの意識レベル程度であれば相応と考えることが多い。意識レベルが相応であれば同じ治療を継続し、不穏/興奮について定期的に評価を行う。意識レベルが不相応に低下している場合は、症状が悪化しない範囲で、同じ治療レジメンで減量するか、作用の弱い治療レジメンへ変更した上で、不穏/興奮について定期的に評価を行う。

4 アルゴリズム利用に際しての注意点

●せん妄による不穏/興奮のある患者で、予後が 2-3 週以内の場合にアルゴリズムを使用することを想定している。そのような場合の多くは、内服が困難で注射薬による治療が必要であり、がんの進行に伴う臓器不全が原因の不可逆性のせん妄の場合が多い。

●アルゴリズムの使用の前に、せん妄の原因の評価を行い、もしも可能であればその原因治療を行う。それと一緒にせん妄に対するケアを行う。その上でアルゴリズムを使用する。

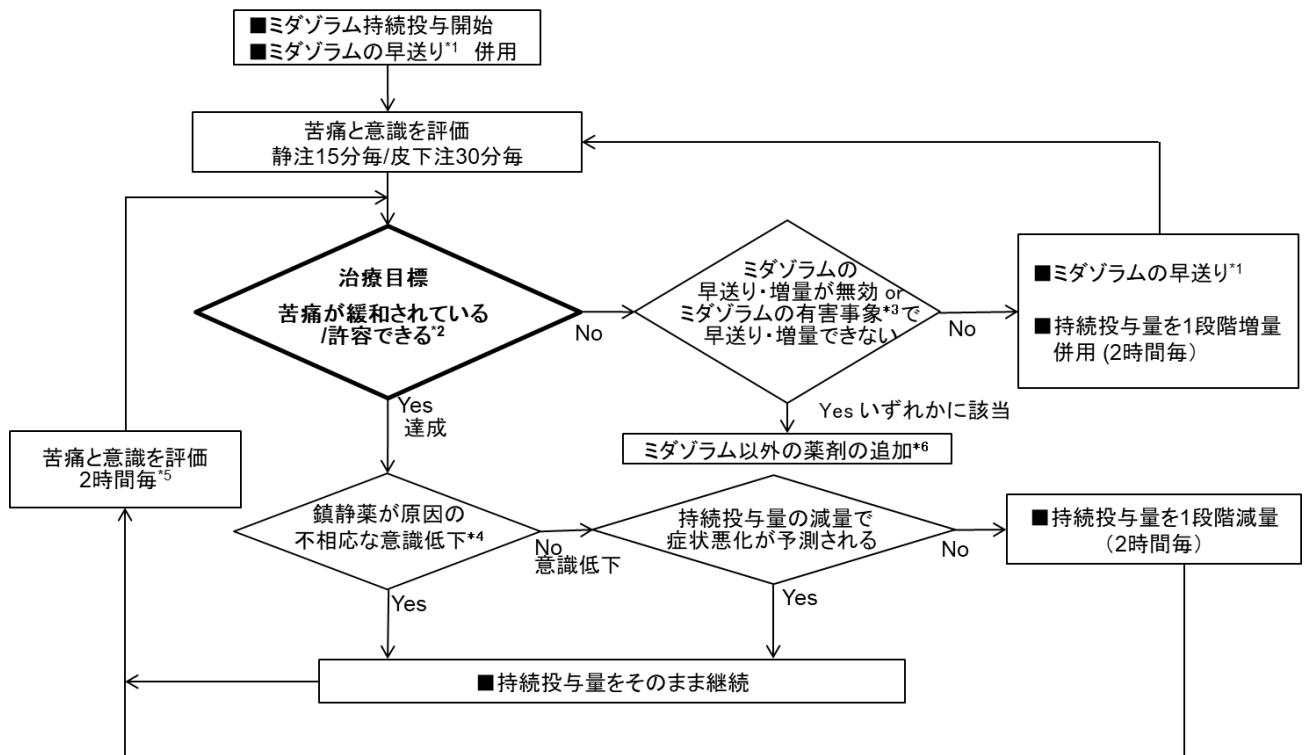
●せん妄治療薬により興奮や不眠などの症状が緩和することが期待される一方で、傾眠が悪化したりコミュニケーションが困難になる恐れがある。

●せん妄の症状が緩和する程度と、コミュニケーションが保たれる程度について、バランスのとれた症状緩和が大切になる。不穏があってもコミュニケーションが保たれることを優先するのか、あるいは、コミュニケーションが難しくなっても不穏がないようにしていくのか、アルゴリズムにおける治療目標をどのようにするか、患者、家族の価値観を基に決めていく必要がある。

5 典型的な利用例

抗がん治療の終了した多発肝転移を伴う大腸癌患者が意識障害と日常生活動作の低下のために入院した。著明な肝不全を認め飲食は出来ずベッド上で起き上がりも難しい全身状態からは余命は 2 週間前後と予想された。入院前の本人・家族の希望は、眠気が強くなったとしてもきっちりと苦痛が緩和されることを希望した。入院後、夜間の不眠と不穏を強く認め、せん妄に対するケアを行ったが改善しなかった。治療レジメン薬として不眠を伴う過活動せん妄であったため、ハロペリドールとフルニトラゼパム（ブチルフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法）を選択し、アルゴリズムに沿って治療薬の調整を行った。一旦不穏軽減したが、その後再び不穏が強くなったため、クロルプロマジンとフルニトラゼパム（フェノチアジン療法）へ変更し、アルゴリズムに沿って調整した。意識レベルは傾眠となったが不穏は改善し穏やかに過ごされた。

ミダゾラムによる持続的鎮静（調節型鎮静）アルゴリズム



*1: 早送り量は、0.5～1 mg 程度から開始し、患者の状態と効果を観察しながら早送り量を調節する。

*2: 苦痛が緩和されている目安としては STAS1（患者が今以上の治療を必要としない症状）以下または IPOS 1（患者は症状で少し生活に支障があった）以下であるが、達成されていない場合でも、患者/家族の価値観で苦痛緩和と眠気（話ができること）のバランスからそれ以上の苦痛緩和を希望しない場合は、苦痛は許容できていると判断する。

*3: ミダゾラムの有害事象とは、ミダゾラムが原因で①呼吸数低下(8 回/分以下)や②不穏の悪化（奇異性反応）を認める場合を指す。

*4: 不相応な意識低下は概ね RASS-3(中等度鎮静)以下の場合を指すが、患者の全身状態によって異なり全身状態からは鎮静薬以外の原因での意識低下を来たす場合もある。

*5: ここでは 2 時間毎に定期評価を行う場合で例を示しているが、数時間に 1 回の定期的な評価を行う。その間に苦痛の悪化や状態の変化があれば適宜評価を行う。

*6: ミダゾラム以外の鎮静薬としてはフェノバルビタールが挙げられる。

ミダゾラム注持続投与の例

ミダゾラム 5A 10mL (50mg) / 合計 10mL (ミダゾラム原液)

注意：ミダゾラム 5mg/mL

投与デバイス：小型シリンジポンプ 10mL 使用

■0.2 mL 早送りした後、0.2 mL/時で開始し、30 分後効果判定する。

【評価】

●苦痛が緩和されていない/許容できない場合は、0.2 mL 早送りする。2 回連続早送りしても苦痛が緩和されない時などには、持続投与量の増量を考慮する。持続投与量の増量は 1 時間間隔をあける。30 分後再評価する。

ミダゾラムの早送り/増量でも効果がない、または有害事象で早送り/増量できない場合、他の薬剤の追加を検討する。

●苦痛が緩和されている/許容できるが、やむをえない程度（相応）の意識レベルの低下のみの場合は、持続投与量をそのまま継続し 2 時間後再評価する。

●苦痛が緩和されている/許容できるが、意識レベルは極端に低下している（不相応）場合は、持続投与量の減量で症状悪化が予測される場合、持続投与量をそのまま継続し 2 時間後再評価する。

持続投与量の減量でも症状悪化が予測されない場合、1 段階持続投与量を減量（2 時間以上間隔をあける）し 2 時間後再評価する。

■評価の基準に沿ってベース調節する。

-0.05mL/時（ミダゾラム 0.25mg/時, 6mg(0.6A)/日）

-0.1mL/時（ミダゾラム 0.5mg/時, 12mg(1.2A)/日）

-0.15mL/時（ミダゾラム 0.75mg/時, 18mg(1.8A)/日）

-0.2mL/時（ミダゾラム 1.0mg/時, 24mg(2.4A)/日）

-0.3mL/時（ミダゾラム 1.5mg/時, 36mg(3.6A)/日）

-0.4mL/時（ミダゾラム 2.0mg/時, 48mg(4.8A)/日）

-0.6mL/時（ミダゾラム 3.0mg/時, 72mg(7.2A)/日）

-0.8mL/時（ミダゾラム 4.0mg/時, 96mg(9.6A)/日）

-1mL/時（ミダゾラム 5.0mg/時, 120mg(12A)/日）

-1.2mL/時（ミダゾラム 6.0mg/時, 144mg(14.4A)/日）

-1.6mL/時（ミダゾラム 8.0mg/時, 192mg(19.2A)/日）

-2mL/時（ミダゾラム 10.0mg/時, 240mg(24A)/日）