

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	ドルミカム注 (ミダゾラム注射液)
	関係企業	アステラス製薬株式会社 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社
	剤型・規格	注射液・ミダゾラム 10mg/2mL
	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、 <u>小児けいれん重積症</u>
	用法・用量	(1) 麻酔前投薬：成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋注。 (2) 全身麻酔の導入及び維持：成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静注し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加（増減）。静注する場合には、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。 (3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静：a. 導入：初回投与は、成人にはミダゾラム 0.03 mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静注。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 0.06 mg/kg まで。必要に応じて、0.03 mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30 mg/kg まで。 b. 維持：成人には 0.03 ～0.06 mg/kg/時から持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減。（0.03～0.18 mg/kg/時が推奨） <u>(4) 小児けいれん重積症：0.15mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静注する。必要があれば呼吸抑制等に十分注意しながら 0.3mg/kg まで追加投与。その後患者の状態をみて 0.05～0.10mg/kg/時で持続静注。</u> 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、麻酔方法及び小児けいれん重積の程度に応じて適宜増減する <u>「小児への投与」の項参照</u>。
	対象年齢	新生児を除く乳児、幼児又は小児
	その他	「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(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

	その他	り、より頻繁な観察が必要である。(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。(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。
	別添1の類型	2)(イ)①及び4)
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	米国 成人での承認 有 承認年月日 1985年12月 (小児での承認 有 承認年月日 1996年12月) スイス 成人での承認 有 承認年月日 1982年9月
	販売名	Versed (米国)、Dormicum (スイス、ドイツなど)
	関係企業名	F. Hoffmann-La Roche Ltd、 Basel、 Switzerland
	剤型・規格	注射液・(米国) 5mg/1 mL、15mg/3mL など
	効能・効果	・術前の鎮静/抗不安/健忘の目的で筋注ないし静注 ・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)。 ・全身麻酔の一環として、又は救急医療において気管内挿管、人工呼吸下の鎮静を目的に持続静注。
	用法・用量	小児患者: 小児では一般に成人より高用量を必要とする。幼児(6歳未満)では年長児より多い用量(mg/kg)が必要であり、より頻繁なモニタリングが必要である。肥満の小児では理想体重で用量を算出すべきである。オピオイドやその他の鎮静剤と併用する場合、呼吸抑制、気道閉塞、低換気のリスクが高まる。小児に本剤を投与する開業医は、状況に応じて適切な鎮静法の専門的ガイドラインを理解し、遵守する必要がある。 (間歇的静注) 1. 生後6ヶ月未満: 挿管していない6ヶ月未満の小児に対する使用経験は少ない。生理学的特性が新生児から小児にいつ移行す

用法・用量 (つづき)	るのか明確でないため、推奨用量は不明である。生後 6 ヶ月未満の小児では特に気道閉塞や低換気に陥るリスクが高いため、慎重な観察の下、効果をみながら少量ずつ増量すべきである。 2. 生後 6 ヶ月から 5 歳：初回投与量 0.05-0.1mg/kg。目的とする鎮静段階まで達するのに必要な総量は 0.6mg/kg 未満であり、通常 6mg は超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気のリスクがある。 3. 6 歳から 12 歳：初回投与量は 0.025-0.05mg/kg。目的とする鎮静段階まで達するのに必要な総投与量は 0.4mg/kg 未満であり、通常 10mg は超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気のリスクがある。 4. 12 歳から 16 歳：成人と同様に投与してよい。高用量では鎮静の遷延が起こりうる。この年齢層では成人より高用量を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。オピオイドやミダゾラムを含む他の鎮静剤が前投薬として使用されている場合には減量して使用すべきである。リスクの高い患者若しくは衰弱している小児では併用薬の有無に拘わらず、より低用量を使用すべきである。 (持続静注) 気管内挿管下での鎮静の導入には 0.05-0.2mg/kg を 2-3 分かけて投与し、必要な効果が得られる。(急速静注は行わないこと) 効果を持続させるために、持続静注を行ってもよい。気管内挿管で、自発呼吸のできる患者において行われている。オピオイド等他の中枢神経抑制薬を併用している場合には補助呼吸を行うことが推奨される。薬物動態学的パラメータと臨床経験から、持続静注は 0.06-0.12mg/kg/hr で開始すべきである (1~2 µg/kg/min)。静注速度は、必要に応じて、およそ 25% の割合で増減でき、目的とする鎮静レベルの増強若しくは維持するために追加の静注を行ってもよい。定期的に標準的なスケールを用いて疼痛/鎮静レベルを判定することが推奨される。エリスロマイシンその他の P450 3A4 酵素活性抑制薬剤を使用している場合、肝機能障害、低心拍出量を合併する場合、新生児では代謝が遅延することがある。重症患者 (特にオピオイド併用) またはミダゾラムを急速静注した場合には低血圧がみられることがある。循環動態が悪化している小児では、負荷用量は少量ずつ増量し、低血圧などの循環動態の不安定化 (例えば、低血圧) を慎重に観察すべきである。これらの患者では呼吸抑制のリスクが高く、呼吸数と酸素飽和度の慎重な観察が必要である。
------------------------	--

	用法・用量 (つづき)	(新生児) 集中治療における鎮静・持続静注：気管内挿管下における未熟児または新生児の薬物動態学的パラメータと臨床経験から、32週未満では0.03mg/kg/hr (0.5μg/kg/min)、32週以降では0.06mg/kg/hrで持続静注を開始する。新生児では静注負荷は行うべきでない。治療血中濃度を得るには最初の数時間はむしろ、持続静注をより速い速度で行う。特に24時間を過ぎた後は蓄積を少なくするためにより少量を使用するように、静注量は頻回に慎重に評価すべきである。これはベンジルアルコールの代謝物に関連した有害作用を避けるために特に重要である。重症の未熟児、新生児（特にフェンタニル併用の場合）やミダゾラムの急速静注時には低血圧を来すことがある。無呼吸のリスクが高まるため、気管内挿管をしていない未熟児または超未熟児例では厳重な注意が必要である。
対象年齢		新生児、乳児、幼児、小児、成人
その他		副作用 小児に静注した場合に以下の副作用の文献報告がある。酸素飽和度低下4.6%、無呼吸2.8%、低血圧2.7%、逆説的反応2.0%、吃逆1.2%、けいれん様症状1.1%、眼振1.1%。気道に関連した反応の多くは、他の中枢神経抑制薬を併用した場合、またミダゾラムが単一の鎮静薬として使用されていない場合にみられている。

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当性なし アメリカ、スイスなどで承認されているが、効能にけいれん重積症はない。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当性あり 多くの教科書、総説、ガイドラインに標準的治療法として記載されている。

現時点まで得られているエビデンスについて

ミダゾラム治療に関するエビデンスは多くが後方視的症例報告である。教科書にも、後方視的臨床研究では有効性が認められているとしてロラゼパム、フォスフェニトイン、ペントバルビタールなどの一般的治療で抑制されない場合に、プロポフォールとならんで選択を考慮すべき薬剤であると記載されている^{1, 2)}。Tasker³⁾はジアゼパムの反復静注やフェニトインあるいはペントバルビタールの静注を行うプロトコルでは時間がかかりすぎるとして、ミダゾラムを中心としたプロトコルを提唱している。Holmesら⁴⁾は、ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ペントバルビタールとミダゾラムを比較し、2剤とも発作抑制に有効であるが、低血圧、覚醒遅延、肺炎合併などの有害事象合併がペントバルビタールでは高いため、ミダゾラムの有用性が高いと報告している。Pellockら⁵⁾は、ジアゼパム、ロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ミダゾラムは有効性が期待でき、小児の難治性けいれん重積症治療の有用な選択肢であると報告した。Riveraら⁶⁾は、ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインが無効であった24例の小児のけいれん重積症に対して、前方視的にミダゾラム静注を試み、全例で有効であり呼吸循環動態に重大な影響はなかった。Koulら⁷⁾は20例のけいれん重積症(12例は多剤に抵抗性)に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究では19例で有効であり、有害事象は認められなかった。Igartuaら⁸⁾は8例(内7例は急性症候性)の難治性けいれん重積症に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究では7例で有効であり、重大な有害事象は認められなかった。本邦においても皆川ら⁹⁾、浜野ら^{10, 11)}、吉川ら¹²⁾の報告があり、有効率は72.4-85.2%であり重大な副作用は報告されていない。厚生労働省研究班での多施設後方視的調査¹³⁾でも64.5%に有効であった。その他にも多くの有効性、安全性を示す報告がされている^{14, 15, 16)}。

また臨床的にジアゼパムとミダゾラムの静注治療効果を比較した報告ではけいれん抑制効果に有意な差は認めないとするものもあるが¹⁷⁾、メタ分析ではジアゼパムはミダゾラムおよびバルビタール静注治療より効果が劣ると報告されている¹⁵⁾。また、ミダゾラムによる呼吸抑制などの副作用の少なさも報告されている^{11, 12, 16)}。その他の報告においてもミダゾラムはジアゼパムより有効かつ安全であることが報告されており、第一選択薬としてはジアゼパムよりミダゾラムのほうがふさわしいという報告が多い^{11, 12, 15, 18, 19)}。

根拠となる論文・試験については、**別表**に記載願います。

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当性あり けいれん重積症は生命に関わる重大な救急疾患である。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当性あり けいれん重積症は、脳障害を高率に残し重度の神経後遺症をきたす
	別添2 (イ) ③の該当性 について	該当性あり てんかん発作、熱性痙攣でも重積状態となることがあり、後遺症を残さないが日常生活においている発作がおきるか予知できないため、大きな不安を抱きながら生活しなければならない。
	評価理由 小児けいれん重積症はそれ自体も脳障害を高率に残す重篤な疾患であるが、その基礎疾患として急性脳炎・脳症、化膿性髄膜炎、先天性代謝異常症、難治性てんかんなどを有していることが多く、緊急にけいれんをとめることが急務である。治療は生命に関わることもあり、保険適応外であっても薬理学的によりけいれんに有効で安全であることが知られているミダゾラムが頻用されているのが実態である。小児けいれん重積症に速やかにミダゾラムが使用されることにより、人工呼吸管理などの集中治療の頻度を減少させ、後遺症の発生も低下できると期待される。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領 域におけ る医療上	別添2 (ウ) ①の該当性 について	該当性なし ジアゼパム、フェニトイン、バルビタールなどの既存の治療法は存在する。

の有用性	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当性あり 欧米および本邦の臨床研究によりジアゼパム等の既存の治療法より効果的で安全であるという報告がされている。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当性あり 論文および学会等の発表より小児けいれん重積症に対してミダゾラムは広範に使用されている。より安全に使用するために用法、用量を適正化する必要がある。
	評価理由 日本でけいれん重積症に適応の認められている薬剤はジアゼパム、フェニトイン、ペントバルビタール、サイオペンタール、サイアミラールであるが、治療中に呼吸循環動態の有害事象が出現する例があり、治療中の全身管理に慎重を期す必要がある。また、それらに対して治療抵抗性の例もみられる。海外ではロラゼパム、フォスフェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、有効性が認められているが、日本では導入されていない。従って、臨床現場では有効性が高く、かつ安全性の高い他の選択肢が求められている。ミダゾラムはその要請に応えうるベンゾジアゼピン系薬剤であり、日常的に使用されているのが実情である。 ミダゾラムは、抗けいれん作用がジアゼパムの2-3倍で、脂質親和性があり、速やかに脳内に達するため即効的である。また半減期が短く呼吸循環抑制もほとんどみられず、安全である。水溶性であるため持続静注を初め様々な投与方法が可能であり、速効性、強力性、安全性、持続性のいずれの観点からもすぐれた抗けいれん剤であるといえる。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の__2__位	

6. 参考 情報	過去に、西ドイツにおいて「てんかん重積状態の応急処置」（成人における緊急的な治療）という適応を取得していたが、EU統合に際して他の国の承認基準に適合していなかったため、薬剤に問題はなかったが承認を取り下げざるを得ない状況であった。その他の国ではすでにロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、新たにミダゾラムを承認申請する情勢ではなかったと推察される。 アメリカでもFDAの承認が得られていないため、日本において新たに有効性、安全性のデータを集積する必要がある。けいれん重積症は救急事態であるので、プラセボ対象試験は行えない。 従来から日本ではけいれん重積状態に対して第一次治療はジアゼパム静注、第二次治療にフェニトイン静注が行われ、これらが無効な場合には第三次治療としてバルビタールの静注あるいは持続静注が行われてきたが、最近ではリドカインやミダゾラムの持続静注が行われることが多くなった。現在第一次治療に選択されているジアゼパムの1回量静注治療は速効性と強力性に優れるが、呼吸抑制など安全性に一部問題がある。また、効果持続時間が短いため2~3回反復静注投与する場合もあるが、漸次効果は減弱し、長時間のけいれん抑制効果を維持することができないなど、安全性と持続性に問題がある。第二次治療のフェニトインについては1回量静注後効果発現まで15-30分と速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、また不整脈など心毒性があり、安全性に問題がある。持続性に関しては、効果維持時間が12時間前後と比較的長い、希釈性が悪く持続静注ができないため数日間に及ぶ安定した効果を維持することは難しい。このように、わが国において従来から行われているけいれん重積状態の第一次治療および第二次治療には安全性と効果持続性に問題があり、とくに有効性の判定に30分以上かかる場合があるなど、理想的な治療方式とはなっていないと思われる。 ミダゾラムは1975年に米国で開発され、1982年にスイスで承認、発売されたimidobenzodiazepine系薬剤で、日本では1988年から発売され、麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静に対して適応を有する。ミダゾラムはけいれん重積状態に対する適応は承認されていないが、けいれん重積状態治療薬に必要なけいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性を兼ね備え、さらに持続性については、半減期は短い持続静注治療により長時間安定した効果を維持持続できるので、薬理学的にきわめて優れた薬剤である。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
---------------------	--

7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 <u>学会名：日本小児神経学会</u> <u>担当者：大澤真木子、林 北見</u> <u>所属：東京女子医科大学小児科</u> <u>連絡先：</u> <u>住所 東京都新宿区河田町 8-1</u> <u>電話番号 03-3353-8112 内 37308</u> <u>FAX 番号 03-5379-1440</u> <u>E-mail mosawa@ped.twmu.ac.jp</u>
------------	--