

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児麻酔学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Midazolam ミダゾラム
	販売名	Midazolam Hydrochloride Syrup ミダゾラムシロップ
	会社名	Boehringer Ingelheim Roxane Laboratories, Inc.
	国内関連学会	日本小児麻酔科学会 (選定理由) 小児の麻酔に使用するため、上記学会の協力が不可欠である。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	麻酔前投薬
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	小児 0.25-1.0 mg/kg 最大 20 mg
	備考	(特記事項等) 今回、日本小児麻酔科学会は東京都立小児総合医療センターの臨床研究支援センターの協力の元に要望を行う。今後も共同体制で行う予定である <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 人 <推定方法>	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 筋注の場合：通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児にはミダゾラム 0.08~0.15 mg/kg を手術前 30 分~1 時間に筋肉内に注射する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児の麻酔前投薬の目的は、親と穏やかに別れ、おとなしく手術室に入室し、麻酔導入の時に協力的であることである。手術を受ける患児の多くは、初めて親と離れて不慣れな環境で不安と戦っている。患児を手術室に静かに搬送し、順調に麻酔導入ができれば、患児の苦痛は少なく、親の不安も少ない。さらに術後鎮痛効果や退院後の行動異常減少にも有効である (参考文献 1,2,3)</p> <p>精神的な面ばかりでなく、泣きながら麻酔導入を行うと、気道分泌物や唾液が増加し、気管挿管操作の障害、分泌物による気道閉鎖、喉頭痙攣などの気道トラブルの原因となる。また、嘔吐を誘発して誤嚥の原因となる。不整脈の原因になることもある。これも穏やかな麻酔導入によって防ぐことができる (参考文献 4)。</p> <p>全身麻酔を必要とする小児手術は多岐にわたるため、適応疾患の重篤さという観点で明記することはできないが、小児という特別なカテゴリーの周術期そのものが重篤な状態と表現できる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>麻酔前投薬は即効性で持続時間の短い鎮静薬が求められる。また、痛みを伴う筋注は可能な限り避けるべきで、経口薬が必要である。ミダゾラムは抗不安作用を持つ短時間作用性の鎮静薬である。経口投与した場合も作用発現が速く(10-15分)、短時間作用性(効果減弱開始45分、消失半減期約2時間)であるため(参考文献4,5,6,7)、前投薬の条件に適合している。また、術後の行動異常を減らすのに貢献している(参考文献1,3,5,8)。</p> <p>現在使用可能な経口麻酔前投薬であるジアゼパムは消失半減期が長く(約18時間)、代謝産物(デスメチルジアゼパム)もジアゼパム同様の作用強度をもつため作用が遷延し、麻酔前投薬として使いにくい。特に肝機能が未熟な乳幼児では作用時間が非常に長くなる。従って、半減期が短く、代謝産物が速やかに尿中に排泄される(参考文献9)ミダゾラムの方が前投薬として優れており、特に乳幼児には適している。欧米諸国では1990年代からミダゾラム内服による小児の麻酔前投薬が一般的となり、成人でもミダゾラム経口薬が最も使われている麻酔前投薬である(参考文献7)。</p> <p>本邦ではミダゾラムは注射液しか販売されていない。麻酔前投薬として認可されているが、投与経路は痛みを伴う筋注のみである。欧米諸国では味の付いたシロップ製剤が販売され、経口投与が行われ、麻酔前投薬の標準となっている。本邦では市販の経口製剤がないため、各施設の倫理委員会承認後に注射液に単シロップと香料を添加して、院内製剤として使用している。その他、注射液の経鼻投与や経直腸投与が行われている。経口投与という方法は、痛みを伴う筋注や経鼻投与、乳児から2歳ぐらいまでしか可能でない経直腸投与に比べ、小児が受け入れ易く、広い年齢に適応できる方法である。しかしながら、院内製剤では吸収率の安定性に限界があり、市販薬の販売が求められる。</p>
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名) Midazolam Hydrochloride Syrup 販売 : Precision Dose, Inc. 製造 : Boehringer Ingelheim Roxane Laboratories, Inc. (参考文献 10)
	効能・効果	In pediatric patients for sedation, anxiolysis and amnesia prior to diagnostic, therapeutic or endoscopic procedures or before induction of anesthesia. 小児患者における診断的、治療的、また内視鏡による処置の前、あるいは麻酔導入前に鎮静、不安解消、健忘を目的として投与する。
用法・用量	単回経口投与 0.25-1.0 mg/kg 最大 20mg (慢性的投与は行わない)	
備考	Midazolam HCL syrup is intended for use in monitored settings only and not for chronic use or home use. Midazolam HCL syrup should be used only in hospital or ambulatory care settings, including physicians' and dentists' offices, that can provide for continuous monitoring for respiratory and cardiac function. Immediate availability of resuscitative drugs and age-and size-appropriate equipment for ventilation and intubation, and	

			<p>personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured.</p> <p>適切なモニターを使用し、家庭での使用や慢性的投与は行わない。本剤は病院かクリニック（医師、歯科医師の医院を含む）で使用し、適切なサイズの救命器具と救急薬を準備し、これを適切に使用できる医療者が近くにいる必要がある。</p>
英国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名（企業名）	<p>Midazolam-ratiopharm 2mg/ml Lösung</p> <p>販売：ratiopharm GmbH 製造：ratiopharm GmbH（参考文献11）</p>	
	効能・効果	<p>Bei Kindern und Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen und zur Sedierung für kurze diagnostische und therapeutische Eingriffe ・ zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen <p>小児・成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外科的手術や短い診断的あるいは治療的手術の前投薬 ・ 睡眠障害、特に入眠障害の短時間治療薬 	
	用法・用量	<p>前投薬（単回投与、30-60分前に内服）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児 0.2-0.5 mg/kg (0.1-0.25 mL/kg) ・ 成人 7.5-15 mg <p>睡眠障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 7.5-15 mg 一回投与量 	
	備考	ミダゾラムを前投薬として用いる場合	

			は、薬剤投与後に適切な観察を要する。ミダゾラムの小児および若年者における睡眠障害への効果については十分に研究が行われていない。(参考文献 12)
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	不明
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	不明
	豪州	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	不明

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)
	ガイドライ ンの根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) RCT の検索

データベース Pub Med

検索式 (((("midazolam"[MeSH Terms] OR "midazolam"[All Fields]) AND syrup[All Fields]) AND ((((((("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields])) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) OR "pediatrics"[MeSH Terms]) OR "child"[MeSH Terms]) OR "child"[MeSH Terms])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]))

検索時期 2015年8月6日

検索結果 19件

15件について概要を以下に記載する。

1) Stephen MCS et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Midazolam and Chloral Hydrate for Procedural Sedation in Children. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2015;153:1042–1050.

(参考文献 13)

目的：ミダゾラム経鼻投与と抱水クロラール経口投与の鎮静効果の比較

対象：聴性脳幹反応検査(ABR)を受ける1-6歳の患者82名

方法：前向き二重盲検ランダム化試験。

2群：(1回で鎮静できないときには半量追加投与)

- ・ミダゾラム経鼻投与 0.5 mg/kg + プラセボ経口投与

- ・プラセボ経鼻投与 + 抱水クロラール 50 mg/kg 経口投与

主要評価項目：安全性と鎮静度

副次的評価項目：鎮静までに要した時間、両親と別れるまでの時間と様子、親の満足度、ABR 検査技師の満足度、回復時間、投与回数。

結果：両者とも副作用なく検査に必要な鎮静効果があった。鎮静に要した時間は抱水クロラルの方が速く、回復に要した時間も短かった。親と検査技師の満足度は抱水クロラルの方が高かった。

結論：ミダゾラム経鼻投与に比べ、抱水クロラル経口投与の方が、鎮静作用発現が速く、回復も速く、親と検査技師の満足度も高かった。

2) Srivastava B, et al. Acceptability and Efficacy of Commercial Oral Preparation of Midazolam for brief Painful Procedure: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014;7:153-156. (参考文献 14)

目的：市販ミダゾラムシロップとミダゾラム注射液を蜂蜜に混ぜたものとの鎮静効果の比較

対象：静脈穿刺を受ける健康な 2-6 歳の小児患者 40 名。

方法：前向き二重盲検ランダム化試験。2 群

- ・市販ミダゾラムシロップ群 0.5 mg/kg
- ・注射薬ミダゾラム+蜂蜜群 0.5 mg/kg

主要評価項目：経口投与の成功率

副次的評価項目：鎮静度、静脈穿刺の成功率、観察者と親の満足度、親による痛み評価。

結果：市販ミダゾラムシロップ群では 95% の子供が内服し、注射薬ミダゾラム+蜂蜜群では 80% が内服したが、統計学的差はなかった。また、副次的評価項目でも両群間の差はなかった。

結論：市販のミダゾラムシロップは注射液を用いた経口薬と同等の効果があり、しかも蜂蜜など溶解液と混ぜる必要がない。

3) Yuen VM et al. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2008;106:1715-21. (参考文献 15)

目的：デクスメデトミジン鼻腔内投与はミダゾラム経口投与と同様に小児前投薬として効果があるかどうかを検討する

対象：2-12 歳、96 名の予定小手術患者

方法：前向き二重盲検ランダム化試験。3 群

- ・M 群：ミダゾラム 0.5 mg/kg(最大 15 mg)+アセトアミノフェンシロップ経口投与、プラセボ（生食）経鼻投与
- ・D0.5 群：アセトアミノフェンシロップ経口投与、デクスメデトミジン 0.5 µg/kg 経鼻投与

- ・D1 群:アセトアミノフェンシロップ経口投与、デクスメデトミジン 1 µg/kg 経鼻投与

麻酔導入までの、患児の鎮静度、行動スコア、血圧、心拍数、経皮的酸素飽和度および麻酔終了時の覚醒時行動スコアを記録。

結果：3 群間で両親との分離、麻酔導入時行動スコア、覚醒時行動スコアに差はなかった。M 群に比較すると D0.5 群・D1 群とも両親との分離時の鎮静度が有意に高かった。麻酔導入時の鎮静度は D1 群が M 群より有意に高かった。

結論：デクスメデトミジン鼻腔投与はミダゾラム経口投与に比べ、鎮静度が高かった。しかし、どちらの方法でも患児は同程度に麻酔導入に協力的であった。

4) Herd DW et al. Conscious Sedation Reduces Distress in Children Undergoing Voiding Cystourethrography and Does Not Interfere with the Diagnosis of Vesicoureteric Reflux:A Randomized Controlled Study. Am J Roentgenol 2006;187:1621-1626. (参考文献 16)

目的：ミダゾラムシロップ経口投与は排尿時膀胱尿道造影の苦痛を軽減できるかどうか

対象：1 歳以上の小児 117 名で、排尿時膀胱尿道造影を受ける患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群

- ・プラセボ群
- ・ミダゾラムシロップ (0.5 mg/kg 経口投与) 群

Groningen Distress Rating Scale (GDRS 1-5) を用いて、検査時の苦痛の度合いを評価。経口投与は尿道カテーテル挿入の 30 分前とした。また両群間の膀胱尿管逆流 (VUR) 診断頻度に差があるかどうか評価した。

結果：苦痛が強かった (GDRS>3) のはプラセボ群 64%、ミダゾラム群 21% で有意差 ($p<0.001$) を認めた。両群間の VUR 診断頻度に差はなかった。

結論：ミダゾラムシロップ経口投与による鎮静は排尿時膀胱尿道造影の苦痛を軽減し、VUR の診断率に影響を与えない方法である。

5) Horiuchi T et al. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. Pediatric Anesthesia 2005;15: 643-647. (参考文献 17)

目的：小児患者におけるケタミンキャンディーの麻酔前投薬効果をミダゾラムシロップと比較する

対象：2-6 歳 55 名の予定手術患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群

- ・K 群 (ケタミン 50 mg を含むキャンディー)
- ・M 群 (ミダゾラムシロップ 0.5 mg/kg)

観察項目：

- ・手術室到着時の鎮静度 5 段階評価 (小さいほど鎮静度が高い)

・親との分離、マスク麻酔の受け入れについてそれぞれ 3 段階評価
結果：K 群は有意に鎮静スコアが高く、鎮静有効であった症例は M 群に比べ有意に低かった。また、K 群は親との分離、マスク麻酔の受け入れも M 群に比べ不良である率が有意に高かった。

結論：小児患者における口腔粘膜吸収用ケタミンキャンディーは、ミダゾラムシロップ経口投与に比べて有用性を認めなかった。

6) Tamura M et al. Oral premedication with fentanyl may be a safe and effective alternative to oral midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:482-486. (参考文献 18)

目的：フェンタニル経口投与による前投薬効果をミダゾラムと比較する

対象：1-8 歳の予定手術患者 51 名

方法：前向きランダム化オープン試験 2 群

- ・ミダゾラム群 (0.5 mg 経口投与)
- ・フェンタニル群 (0.1 mg 経口投与)

麻酔導入 30 分前に経口投与。術前の鎮静度と術後の傾眠と嘔吐について比較。

結果：鎮静度と傾眠に差はなかった。術後嘔吐はフェンタニル群 (18.5%) で、ミダゾラム群 (0.00%) に比べ有意に多かった。

結論：麻酔前投薬としてのフェンタニル 0.1mg 経口投与は、ミダゾラムの代替として使用できる。

7) McErlean M et al. Midazolam syrup as a premedication to reduce the discomfort associated with pediatric intravenous catheter insertion. *J Pediatr* 2003;142:429-430. (参考文献 19)

目的：ミダゾラムシロップによって子供の静脈穿刺の際の不快感を減らせるかどうか検討する

対象：9 か月-6 歳 ER において鎮静のために静脈穿刺を行う患者 51 名

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群

- ・ミダゾラムシロップ 0.5 mg/kg (最大 20 mg)
- ・プラセボ

経口投与 20 分後に静脈穿刺し、患児の苦痛を親と観察者が 100 mm の VAS(visual analogue scale)で数値化(苦痛スコア)する。また、次回もシロップの投与を受けたいか、再投与を必要としたかを記録する。

結果：全項目でミダゾラム群がプラセボ群より良い結果であった。

- ・両親および観察者の苦痛スコアはミダゾラム群で低かった。
- ・ミダゾラム群の 79%、プラセボ群の 48%が次回も薬を使用したと答えた。
- ・プラセボ群では 83%で再投与が行われ、ミダゾラム群では 59%であった。

結論：静脈穿刺の際の前投薬としてミダゾラムシロップは効果的であった。有害事象はなかった。

- 8) Khalil SN et al. A paediatric trial comparing midazolam/Syrpalta mixture with premixed midazolam syrup (Roche). Paediatr Anaesth 2003;13:205-209. (参考文献 20)

目的：院内調剤ミダゾラムシロップと市販の Roche 社製ミダゾラムシロップの前投薬効果発現時間の比較

対象：鼓膜チュービングを受ける 1-4 歳の予定手術患者 76 名

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群（両群ともミダゾラム投与量は 0.5 mg/kg）

- ・ Roche 社製ミダゾラムシロップ群
- ・ 院内製剤群（ミダゾラム注射液＋ぶどう味調剤用シロップ（Syrpalta））

不安・鎮静スコアを投与前、投与後 5、10、15 分、両親との分離の時点で観察者が記録する。麻酔導入時のマスク許容度と覚醒時間を記録する。

結果：Roche 社製群では院内製剤群に比べて投与後 15 分と両親との分離の時の鎮静度が有意に低かった。マスク許容度は両群で差はなかった。

結論：院内調剤ミダゾラムシロップの方が Roche 社製より効果発現が速い。

- 9) Howell TK et al. A comparison of oral transmucosal fentanyl and oral midazolam for premedication in children. Anaesthesia 2002;57:798-805. (参考文献 21)

目的：口腔粘膜吸収型クエン酸フェタニルの麻酔前投薬効果をミダゾラム経口薬と比較する

対象：3-9 歳の ASA-PS1-2 の口蓋扁桃摘出術を受ける 80 名の予定手術患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群

- ・クエン酸フェンタニル含有ペロペロキャンディー 2.5 ml (15-20 µg/kg + プラセボシロップ (0.5 ml/kg))
- ・プラセボペロペロキャンディー 2.5 ml + ミダゾラムシロップ 0.5 ml/kg (0.5 mg/kg)

鎮静度・不安度・麻酔導入時の協力の程度、回復室における覚醒度を評価する。さらに、術後 6 時間の鎮痛薬必要量、嘔吐と搔痒の頻度、行動異常を評価する。結果：麻酔前投薬としての効果は両群とも同等であった。しかし、口腔粘膜吸収型クエン酸フェンタニルの方がより小児患者に人気があり、覚醒時の状態が良好であった。

結論：口腔粘膜吸収型クエン酸フェンタニルは特に小児患者の麻酔前投薬として好ましいと考えられる。

- 10) Coté CJ et al. A Comparison of Three Doses of a Commercially Prepared Oral Midazolam Syrup in Children. Anesth Analg 2002;94:37-43. (参考文献 6)

目的：市販のミダゾラムシロップの効果と安全性と味を評価する

対象：ASA-PS-1-3 の予定手術の 6 か月-16 歳

方法：前向きランダム化二重盲検試験 3 群

- ・ 0.25mg/kg 群 132 名
- ・ 0.5mg/kg 群 132 名
- ・ 1.0mg/kg 133 名

(いずれの群もミダゾラムの最大投与量は 20 mg) 患者を 3 階層に分ける：
(6 か月～2 歳、2 歳～6 歳、6 歳～16 歳)

結果：95%の児はシロップが飲み、97%が麻酔導入時に満足な鎮静を得た。投与量と鎮静までの時間には有意な相関があった。抗不安作用は両親と別れる際に 88%が、フェイスマスクをつける際に 86%が満足な結果を示した。最年少グループが有意に回復が速かった。術後回復室の滞在時間は投与量によって変わらなかった。麻酔導入前に嘔気 2 名、嘔吐 3 名、また、麻酔開始から術後に数件の呼吸系有害事象があった。

結論：市販のミダゾラムシロップ経口投与では、多くは 10 分以内、ほとんどが 11-20 分で適切な鎮静と抗不安作用が得られ、40-50 分持続した。投与量は 0.25 mg/kg で十分に効果的で、生物学的利用能が安定していた。1.0 mg/kg 投与しても医療者の目の行き届いた環境では低酸素血症を示さなかった。

11) Pandit UA et al. Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. Can J Anaesth. 2001;48:191-195. (参考文献 22)

目的：乳児・就学前小児患者における、ミダゾラム口腔粘膜投与の麻酔前投薬効果の評価

対象：8 ヶ月から 6 歳の予定手術患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験 2 群 (シロップは前方舌上に分割してのせる)

- ・ ミダゾラム群：注射用ミダゾラム 0.2 mg/kg + 同量の濃厚イチゴシロップ
- ・ プラセボ群：単シロップ 0.08 ml/kg

観察項目：投薬受け入れについては 2 口目のシロップを舌に乗せるときに患児自ら口を開くかどうか、前投薬効果として両親との分離について観察した。

結果：投薬受け入れは、ミダゾラム群が 96%、プラセボ群が 95%であった。両親との円滑な分離はミダゾラム群で 95%、プラセボ群で 59%と有意にミダゾラム群で円滑であった。

結論：注射用ミダゾラムを濃厚イチゴシロップと混合して舌上にのせて投与する方法は、投薬受け入れが良好で、麻酔前投薬効果も良好である。

12) Marshall J et al. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. Pediatric Pharmacology Research Unit Network. J Clin Pharmacol 2000;40:578-589. (参考文献 23)

目的：チェリー味ミダゾラム経口シロップの薬理的動態、安全性、味の許容性を評価する

対象：アメリカの 7 つの PPRU(小児薬理学的研究ネットワーク) に参加している病院において、6 ヶ月から 15 歳までの侵襲的処置を受ける患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験

3 群：ミダゾラムシロップ 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg

味の許容は経口投与時に観察。薬理的動態は、①鎮静スコア（5 段階評価）を投与前値、投与後 10 分、20 分、30 分に測定、②不安スコア（4 段階評価）を家族と別れるときと麻酔マスクを顔にあてるとき、③ミダゾラムおよび水酸化ミダゾラム血中濃度を測定する。副作用を記録する。

結果：99%が味を許容した。①30 分以内に 81%の患児が十分な鎮静を得た。②不安スコアでは保護者との分離時は 87%の患児が、麻酔導入では 91%が満足のいく結果であった。③ミダゾラム血中濃度と鎮静スコアは有意な線形相関を示したが、不安スコアは相関を示さなかった。その他、副作用は従来と同様で、しゃっくり、低酸素血症、嘔気・嘔吐であった。

結論：ミダゾラム 0.25-1.0 mg/kg の内服は、効果発現が速く、十分に安全な鎮静と抗不安作用を示した。

13) Funk W et al. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *British Journal of Anaesthesia* 2000;84: 335-340. (参考文献 24)

目的：小児患者の経口麻酔前投薬としてミダゾラムとケタミンの混合製剤の効果について、ミダゾラム単独およびケタミン単独と比較する。

対象：2 歳から 10 歳までの予定手術患者 120 名

方法：ランダム化二重盲検試験 3 群

- ・ミダゾラム 0.5 mg/kg+ケタミン 3 mg/kg (MIKE 群)、
- ・ケタミン 6 mg/kg 群、
- ・ミダゾラム 0.5 mg/kg 群

観察項目：

- ・導入前スコア：次の項目について 1-4 点のスコアをつける（数字がおおきいほど鎮静されている、不安が少ない）、すなわち、抗不安度、鎮静度、親子分離、静脈穿刺の様子。

- ・術後 1 日と 7 日の行動変化（食事、睡眠、夢、トイレ訓練）、親の満足度

結果：導入前のスコアは MIKE 群で有意に高かった。親子分離時の抗不安度と行動の満足度は MIKE 群で 90%、ミダゾラム群で 70%、ケタミン群で 51%であった。術後の行動異常は MIKE 群とミダゾラム群で少なかった。

結論：導入前のスコアは MIKE 群で有意に高かった。親子分離時の抗不安度と行動の満足度は MIKE 群で 90%、ミダゾラム群で 70%、ケタミン群で 51%で

あった。術後の行動異常は MIKE 群とミダゾラム群で少なかった。

14) Khalil S et al. Sublingual midazolam premedication in children: a dose response study. *Paediatric Anaesthesia* 1998;8:461-465. (参考文献 25)

目的：ミダゾラム舌下投与量の差による麻酔前投薬効果の比較

対象：12-129 ヶ月の予定日帰り手術患者 102 名

方法：前向き二重盲検プラセボ検定

ミダゾラム舌下投与 0.25, 0.5, 0.75 mg/kg の各群をプラセボ群と比較した。

比較は投与後 15 分の鎮静度で行った。

傾眠しているのを十分な鎮静と評価した。

結果：0.25 mg/kg 群では傾眠は 28%でプラセボ群との有意差はなかった (P=0.02)。0.5, 0.75 mg/kg 群では傾眠はそれぞれ 52%と 64%でプラセボ群と有意差 (P<0.001)を認めた。

結論：ミダゾラム 0.5, 0.75 mg/kg の舌下投与を行うと、マスクによる麻酔導入が容易である。0.25 mg/kg ではプラセボと同様である。

15) Warner DL et al. Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant. *Paediatric Anaesthesia* 1995;5:293-295. (参考文献 26)

目的：ミダゾラムとケタミンの経口投与による全身麻酔前投薬効果の比較

対象：日帰り予定手術を受ける 1.5-7 歳の小児患者

方法：前向きランダム化二重盲検試験 3 群 (各 20 名ずつ)

- ・ケタミン群 (6 mg/kg)、
- ・ミダゾラム群 (0.5 mg/kg)、
- ・混合群 (ケタミン 5 mg/kg, ミダゾラム 0.4 mg/kg)

麻酔導入 20-30 分前に病棟で内服する。効果は、前投薬の内容を知らない医師が、両親と別れる時とマスク導入を始める時の患児の鎮静度をスコアで記録した。

結果：混合群では両親との別れ 100%、マスクによる麻酔導入時 85%が十分に鎮静されていた。ケタミン群はそれぞれ 90%, 42%、ミダゾラム群では 75%, 65%であった。

結論：小児の麻酔前投薬ではケタミンとミダゾラムの混合薬の内服が最も効果的である。

大学図書館および PubMed からの出版社アクセスによっても入手できなかった文献 (3 件) は以下の通りである。

1) Banerjee B, et al. A comparative study of paediatric oral premedication: midazolam, ketamine and low dose combination of midazolam and ketamine. *Indian Med Assoc* 2011;109(6):386-8.

2) Shrestha S, Shrestha BR. Oral administration of intravenous solution of midazolam mixed in syrup of paracetamol is an effective way of premedicating children undergoing surgery under general anaesthesia. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2007;5(4):449-55.

3) Kapur A et al. Efficacy and acceptability of oral-transmucosal midazolam as a conscious sedation agent in pre-school children J Indian Soc Pedod Prev Dent 2004;22(3):109-13.

投与方法が経口ではないので除外した文献。

1) Kumar P et al. Caudal additives in pediatrics: a comparison among midazolam, ketamine, and neostigmine coadministered with bupivacaine. Anesth Analg 2005;101(1):69-73

<海外における臨床試験等>

1) Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM et al. Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995-2002: results of a follow-up national survey. Anesth Analg 2004;98(5):1252-1259. (参考文献 7)

American Society of Anesthesiology(ASA)で無作為に抽出した麻酔科医 5000 人に麻酔前投薬、親の同伴入室に関するアンケート調査を施行した結果である。この論文は前述の RCT 検索結果には含まれていない。ミダゾラム経口薬が前投薬として最も使用されていた。前投薬を選択する上で重要視している因子は、術前の不安や術前の協力の程度であることがわかったが、ミダゾラムは適した薬剤である。1995 年と比較して、前投薬の使用は増加していた。

2) Kain ZN, Mayes LC, Wang SM et al. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. Anesthesiology 1999; 90: 758-765. (参考文献8)

ミダゾラムシロップの経口投与群とプラセボ群でRCTを行った結果、術後1週間までの行動異常がミダゾラム群で少なかったと述べている。しかし、2週間目ではプラセボ群との差を認めなかったと述べている。この論文は前述のRCTには含まれていない。

3) Kain ZN, Mayes LC, Wang SM et al. Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study. Anesthesiology 2000; 92: 939-946. (参考文献 27)

ミダゾラム0.5mg/kg経口投与に両親同伴で麻酔導入した群と同伴しなかった群とのRCTである。この論文は前述のRCTには含まれていない。主要評価項目は周術期の患児および両親の不安度で、副次的評価項目は両親の満足度である。結果は、患児の不安度には両群で差がなかったが、両親が同伴した群では同伴しなかった群に比べて両親の不安度は低く満足度は高かった。

4) Kain Z, Mayes L, Wang S et al. Parental presence during induction of anesthesia vs. sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology* 1998; 89: 1147-1156. (参考文献 28)

麻酔導入に両親が同伴する群、ミダゾラム経口投与を麻酔前投薬として行った群、両親の同伴及び麻酔前投薬を行わない群の3群間で行ったRCTである。この論文は前述のRCTには含まれていない。主要評価項目は患児の不安度、副次的評価項目は両親の不安度と患児が麻酔導入に協力的かどうかとしている。その結果、ミダゾラム経口投与群が他に比べ患児の不安度および両親の不安度ともに低かった。患児が麻酔導入に協力的かどうかは、両親の同伴及び麻酔前投薬を行わない群が他に比べ有意に非協力的であった。

<日本における臨床試験等※>

- 1) 榊原紀子、北村征治、谷口晃啓、濱生和加子、松山雅美
小児におけるミダゾラムシロップの麻酔前投薬鎮静効果
-ブロマゼパム坐薬との比較検討-
麻酔44巻12号pp1707-1711(1995.12) (参考文献 29)

90分以内の小手術が予定された患児77名をミダゾラムシロップ投与群(入室30分前に0.5mg/kgを経口投与)とブロマゼパム坐剤群(入室2時間前に約0.2mg/kg見当を挿肛)に分け、それぞれ鎮静効果、循環系に対する影響について検討した。麻酔導入前、導入時の鎮静効果については両群間に有意差はなかったが、術後1-2時間の鎮静効果は、ブロマゼパム坐剤群が有意に強かった。年齢を4歳未満に限定すると導入時の鎮静効果は、ミダゾラムシロップ投与群のほうが有意に強かった。小児の術前投薬としてミダゾラムシロップの術前投与により十分な鎮静効果が得られ、円滑な麻酔導入が行えた。特に4歳未満の小児では、ブロマゼパム坐剤より優れていることが示唆された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg* 2001; 93: 98-105. (参考文献 30)

ミダゾラムの投与経路（経口、経鼻、経直腸）による作用発現時間、最大効果時間等の差が表で示されている。経口ミダゾラム製剤は1998年に米国のFDAの認可を得て販売が開始された。投与量は0.25-1 mg/kg、最大20 mgで、患児の不安度合や手術時間によって量を調節する。術後2週間の行動異常が減る、繰り返し行われる手術において嫌がらない点などが前向き健忘作用の利点である。また、フルマゼニルによって拮抗できる点も利点である。

2) Rosenbaum A, Kain ZN. Pro-Con Debate. The place of premedication in pediatric practice. *Pediatric Anesthesia* 2009;19: 817-828. (参考文献 3)

日本小児麻酔学会の公式機関誌でもある。Pro-Con Debateの形で前投薬の有効性について書かれている。ミダゾラムの抗不安作用、前向き健忘作用が術後の行動異常を減らすのに有効であり、この有効性は両親同伴の麻酔導入より優れている。医療経済的にも、術前の心理療法より有効であるとしている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) **A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Fifth edition)**

Editors: Coté CJ, Lerman J, Anderson BJ. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013

Chapter 4. Preparation of Children for Anesthesia. pp38-40. Premedication and Induction Principles. (参考文献 4)

ベンゾジアゼピン系薬剤：ベンゾジアゼピン系薬剤は子供を落ち着かせ、不安を鎮め、酔導入前の記憶を軽減する。少量の場合には、傾眠、心・呼吸器障害は少ない。

ミダゾラム：半減期が約2時間の短時間作用型の水溶性のベンゾジアゼピン系薬剤で、子供の前投薬として広く使われている。他の薬剤と比較して最も良い点は、吸収が速く、またすぐに排泄されることである。最高血中濃度は経口投与で53分であり、ほとんどの児は0.25-0.75 mg/kgで鎮静される。

ミダゾラムの経口投与でほとんどの子供が鎮静され、その投与量で胃液のpHや量を増加させることはない。最近の経口ミダゾラムは2 mg/mLに調整され、イチゴ味で販売されている。

低年齢の方が同等の鎮静効果を得るにはより多くのミダゾラムを要するが、これは、乳幼児の方がクリアランスが増加するためと考えられる。

2) **Miller's Anesthesia (Seventh Edition)**

Edited by Miller RD. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010

Chapter 82 Pediatric Anesthesia (Coté CJ), Premedication(p.2575) (参考文献

献 32)

経口ミダゾラムは前投薬としてアメリカで最も使用されている。経口投与の量は0.25-0.33 mg/kg (最大20 mg) で、患児が親と離れる際に泣くことなく手術室に入ることが出来る。以前のカルテを参照すると患児がどのように反応したかを知るのに役立つ。

前投薬は経口、筋肉注射、静脈注射、経直腸、舌下、経鼻の投与方法がある。ほとんどすべての投与方法で効果がある。経口投与と舌下投与は、疼痛なく投与出来るが、効果が緩徐ではき出す可能性があり、小児において投与出来るかどうかは薬の味と子供の協力による。

3) Continuing Education in Anaesthesia

Tan L, Meakin GH. Anaesthesia for the uncooperative child. *Critical Care & Pain*. 2010;10:48-52. (参考文献 31)

ミダゾラム：ミダゾラムはイギリスで麻酔の前投薬として最も使用されている。麻酔導入時の不安を解消し、術後の行動異常を減らすことが出来る。推奨されている量では、回復時間に影響がないため、日帰り手術と入院手術の両方に適している。0.5 mg/kg の経口投与で、5-10分以内に鎮静効果が得られ、20-30分以内で効果のピークとなり、45分で減弱し始める。したがって投与のタイミングが重要である。ミダゾラムにはジュースやシロップでは隠しきれない苦みがある。市販の経口ミダゾラム (参考文献 33) は濃度も高く味も良いため、病棟で調合したものより患児に受け入れられやすい。

<日本における教科書等>

1) 臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第3版 診断と治療社(株) 2013年3月5日

監修 前川信博、編集 香川哲郎、鈴木毅 (参考文献 34)

1.術前の評価と準備

(4) 麻酔前投薬 pp8-9

① 麻酔前投薬の目的

- i) 鎮静薬による麻酔前投薬は不安を取り除き、導入を円滑にする目的で投与される。特に分離不安を生ずる乳児期後半(生後6ヶ月~1歳ごろ)から6歳ごろに用いられる。
- ii) 学童期になると十分な説明により不安を除去できるようになるため鎮静薬の必要性は減少する。患児に手術や麻酔がどういうものであるかを理解してもらうとともに、前投薬の必要性について患児や保護者と相談する。

② 鎮静薬

i) ジアゼパム

経口投与：散剤またはシロップ 0.5-0.7 mg/kg、最大 10-15 mg。

30分-1時間で効果が得られる。

経直腸投与：ダイアップ®はけいれん、てんかんが適応であるが、経口投与ができない場合に限り用いる。

ii) ミダゾラム

経口投与：0.5 mg/kg 最大 10-15 mg。苦いので少量のジュースに混ぜて飲ませる。15-30分で効果が得られる。

経直腸投与：乳幼児。0.5 mg/kg、最大 10-15 mg、30分前。

筋注：精神発達遅滞や年長児でやむを得ない場合。0.1-0.5 mg/kg、最大 10 mg、10-15分前。

現在国内で使用できるミダゾラムの製剤は注射液のみで、添付文書では麻酔前投薬としての使用は筋注のみであり、それ以外の方法は適応外使用となる。海外では経口製剤があることからよく用いられている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 英国においては、**Royal Collage of Anaesthetists** のガイドラインの第9章：小児患者 の中にミダゾラム経口前投薬についてもっとも広く使われている麻酔前投薬として記載されている（参考文献 35）。（もっとも広く使われている理由はガイドラインに記載は無いが、英国での考え方を本項末尾に記載する。）

麻酔前投薬としてのミダゾラムの経口投与は、啼泣の頻度を減らし、麻酔導入時の身体抑制を減らし、さらに術後行動異常を減らすことができる。投与量は 0.5-0.75 mg/kg を麻酔導入 30-60 分前に投与する。日帰り手術にも使用できる。

前項 (3) の 3) として記載した、英国の **Royal Collage of Anesthetists** の生涯教育テキスト (**Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**) (参考文献 31) には 0.5 mg/kg を経口投与すると、5-10 分で効果が出始め、20-30 分で最大効果、45 分で効果が減弱すると記載されている。本論文に引用されている **McCluskey A** ら (参考文献 1) の論文には、ミダゾラムが麻酔前投薬として広く使われる理由として、1994 年当時麻酔前投薬として使われていたジアゼパムやトリメプラジンに比べて消失半減期が 1.5-2 時間とかなり短く、用量依存性に抗不安作用があるが過鎮静が起こらず、循環系・呼吸器系の抑制が極めて少ない。また、前向性健忘作用が麻酔・手術による精神的トラウマを減らすと述べられている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 公益社団法人日本麻酔科学会
第3版第4訂 (参考文献 36)

X. 小児麻酔

《ミダゾラム》 pp441-443

2) 適応 (1)-(5)

(1) 麻酔前投薬、(2) 検査や処置の際の鎮静 (本邦では保険外適応)、(3) 全身麻酔の導入および維持、(4) 痙攣の治療、(5) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

3) 使用法

(1) 麻酔前投薬 (低出生体重児および新生児を除く)

- ・ 経口投与：1-6 歳の小児に対し、麻酔導入 10~30 分前に0.2 -1.0 mg/kg、通常 0.5 mg/kg(最大投与量 20 mg)を経口投与する。0.25 -0.5 mg/kg が呼吸、循環系への影響や酸素飽和度の変化が最少であり、0.5 mg/kg は鎮静・抗不安作用については最適(80 -90%)とされるが、6 カ月以上 6 歳未満の非協力的な小児に対しては 1 mg/kg まで増量する。6 歳-16 歳で、協力的な子どもでは0.25 mg/kg で十分効果が得られる。6カ月-16 歳では年少ほど回復が早い。経口投与の問題点はその味が苦いことであり、シロップやジュースと混ぜて飲ませる、キャンデーとして投与するなど様々な工夫がなされている。
- ・ 経直腸投与：1 -6 歳の小児に対し麻酔導入 30 分前に0.2 -1.0 mg/kg(最大投与量 20 mg)を注腸する。
- ・ 筋注：筋注は痛みを伴うことから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。麻酔導入 5 -30 分前に0.1 -0.5 mg/kg、通常 0.1 -0.15 mg/kg(最大投与量 10 mg)を投与する。
- ・ 鼻腔内投与：鼻腔内投与は刺激が強く不快であることから、やむをえない場合にのみ投与経路として使用する。麻酔導入 10 -30 分前に 0.2 -0.3 mg/kg を点鼻する。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 日本小児麻酔科学会で調査予定

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 日本の報告や使用実態なども米国と同様で妥当である。

< 要望用法・用量について >

1) 日本の報告や使用実態なども米国と同様で妥当である。

<臨床的位置づけについて>

現在、麻酔前投薬として認可されている薬剤のうち、小児薬用量が明記されているのは、ジアゼパム（セルシン®）とミダゾラム（ドルミカム注射液®）のみである。

ジアゼパムの内服薬は小児の麻酔前投薬として認可されているが、欠点が多い。すなわち最大血中濃度調達時間は30-90分と長く、消失半減期は20-80時間である。乳幼児では消失時間がさらに長くなる。代謝産物（デスメチルジアゼパム）も同等の薬効をもつことも効果を遷延させる。従って術後の呼吸状態などに影響を及ぼす。（参考文献9）

ミダゾラムの経口薬は効果発現が速く（10-15分）、消失半減期も約2時間と短く、代謝産物の薬効は1/2以下である。よって、ジアゼパムより経口薬として麻酔前投薬に適している。（参考文献9）

以上より、ミダゾラムシロップは麻酔前投薬として、乳児から使用できる極めて重要な薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 米国、英国、独国ではすでに一般的に使用されている薬剤で、本邦でも適応外使用が実際には行われている。国内における小児患者への使用実態調査を行い、効能・効果、安全性に問題がなければ承認可能と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) McCluskey A, Meakin GH. Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-care anaesthesia. *Anaesthesia* 1994;49:782-785.
- 2) Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA et al. Preoperative Anxiety, Postoperative Pain, and Behavioral Recovery in Young Children Undergoing Surgery. *Pediatrics* 2006;118:651-658.
- 3) Rosenbaum A, Kain ZN. Pro-Con Debate. The place of premedication in pediatric practice. *Pediatric Anesthesia* 2009;19: 817-828.
- 4) Coté CJ, Lerman J, Anderson BJ (Editors). *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Fifth edition)*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013, Chapter 4. Preparation of Children for Anesthesia. pp.38-40. Premedication and Induction Principles
- 5) Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC et al. Midazolam: Effects on Amnesia and Anxiety in Children. *Anesthesiology* 2000; 93:676-684.

- 6) Coté CJ, Cohen IT, Suresh S et al. A Comparison of Three Doses of a Commercially Prepared Oral Midazolam Syrup in Children. *Anesth Analg* 2002;94:37–43.
- 7) Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM et al. Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995-2002: results of a follow-up national survey. *Anesth Analg* 2004;98(5):1252-1259.
- 8) Kain ZN, Mayes LC, Wang SM et al. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999; 90: 758–765.
- 9) Coté CJ, Lerman J, Anderson BJ (Editors). *A Practice of Anesthesia for Infants and Children* (Fifth edition), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013, Chapter 6. Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. pp. 141-142. Benzodiazepine Sedatives.
- 10) Midazolam Hydrochloride Syrup 添付文書 (Precision Dose, Inc. Boehringer Ingelheim Roxane Laboratories, Inc.)
- 11) Midazolam-ratiopharm 2mg/ml Lösung 添付文書 (ratiopharm GmbH)
- 12) Philippi-Höhne C, Becker K, Wulff B et al. Analgosedierung für diagnosticsche und therapeuticsche Maßnahmen im Kindesalter. *Entschließung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. Anästh Intensivmed* 2010;51:S603-S614.
- 13) Stephen MCS et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Midazolam and Chloral Hydrate for Procedural Sedation in Children. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2015;153:1042–1050.
- 14) Srivastava B et al. Acceptability and Efficacy of Commercial Oral Preparation of Midazolam for brief Painful Procedure: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014;7:153-156.
- 15) Yuen VM et al. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2008;106:1715-1721.
- 16) Herd DW et al. Conscious Sedation Reduces Distress in Children Undergoing Voiding Cystourethrography and Does Not Interfere with the Diagnosis of Vesicoureteric Reflux:A Randomized Controlled Study. *Am J Roentgenol* 2006;187:1621-1626.
- 17) Horiuchi T et al. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Pediatric Anesthesia* 2005;15: 643–647.
- 18) Tamura M et al. Oral premedication with fentanyl may be a safe and effective

- alternative to oral midazolam. Eur J Anaesthesiol. 2003;20:482-486.
- 19) McErlean M et al. Midazolam syrup as a premedication to reduce the discomfort associated with pediatric intravenous catheter insertion. J Pediatr 2003;142:429-430.
- 20) Khalil SN et al. A paediatric trial comparing midazolam/Syrpalta mixture with premixed midazolam syrup (Roche). Paediatr Anaesth 2003;13:205-209.
- 21) Howell TK et al. A comparison of oral transmucosal fentanyl and oral midazolam for premedication in children. Anaesthesia 2002;57:798-805
- 22) Pandit UA et al. Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. Can J Anaesth 2001;48:191-195
- 23) Marshall J et al. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. Pediatric Pharmacology Research Unit Network. J Clin Pharmacol 2000;40:578-589.
- 24) Funk W et al. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. British Journal of Anaesthesia 2000;84: 335-40
- 25) Khalil S et al. Sublingual midazolam premedication in children: a dose response study. Paediatric Anaesthesia 1998;8:461-465
- 26) Warner DL et al. Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant. Paediatric Anaesthesia 1995;5:293-295
- 27) Kain ZN, Mayes LC, Wang SM et al. Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study. Anesthesiology 2000; 92: 939-946.
- 28) Kain Z, Mayes L, Wang S et al. Parental presence during induction of anesthesia vs. sedative premedication: which intervention is more effective? Anesthesiology 1998; 89: 1147-1156.
- 29) 榑原紀子、北村征治、谷口晃啓、他。
小児におけるミダゾラムシロップの麻酔前投薬鎮静効果
-ブロマゼプム坐薬との比較検討-
麻酔(0021-4892) 44 巻 12 号 pp1707-1711(1995.12)
- 30) McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. Anesth Analg 2001; 93: 98-105.
- 31) Tan L, Meakin GH. Anaesthesia for the uncooperative child. Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care & Pain 2010;10:48-52.
- 32) Miller RD (Editor). Miller's Anesthesia (Seventh Edition) Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010. Chapter 82 Pediatric Anesthesia (Coté CJ), Premedication (p.2575)
- 33) Buccolam(midazolam):European Medicines Agency Assessment report EMA/662938/2011uccolam(midazolam):European Medicines Agency Assessment report EMA/662938/2011
- 34) 臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第3版 診断と治療社 2013.3.5

監修 前川信博、編集 香川哲郎、鈴木毅

1.術前の評価と準備 4) 麻酔前投薬 pp8-9

35) Royal College of Anaesthetists. Raising the Standard: a compendium of audit recipes. 3rd Edition 2012. Section 9:Paediatrics, 9-3 Premedication in pre-school age children.

36) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 公益社団法人日本麻酔科学会 第3版 第4訂 2015.3.13 X.小児麻酔《ミダゾラム》 pp441-443.