

II. 分担研究報告

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書

新生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
多施設共同臨床試験の最終プロトコール作成と倫理委員会・IRBでの承認
および臨床試験の開始の問題点と対処

主任研究者	伊藤 裕司	国立成育医療センター周産期診療部新生児科	医長
分担研究者	梶原 真人	愛媛県立中央病院総合周産期母子医療センター	センター長
分担研究者	楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター	教授
分担研究者	五石 圭司	東京大学医学部小児科	助手
分担研究者	中村 知夫	国立成育医療センター周産期診療部新生児科	医長
分担研究者	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長

研究要旨

多施設臨床試験については、実態調査から判明した新生児に於ける用法・用量の問題点を解決する方向で、欧米での推奨用量・用法、および先行する欧米の臨床試験を参考に、実態調査から判明した本邦でのミダゾラムの使用実態に即したプロトコール作成を行った。対象症例は他の鎮静薬併用の可能性の少ない呼吸障害のために気管内挿管による人工呼吸管理が必要となった症例とした。新生児に関するミダゾラムの用法・用量は、欧米の推奨量に準じて少な目の用量とした。薬物動態評価のために、有効と判断された時点、投与量の減量を開始する時点を含む1症例2点以上の血中濃度測定を最小限の採血量で行い、薬物動態解析 (population PK) を行うこととした。有効性の評価はRamsay sedation scoreを用い、その評価の妥当性を確認する目的でCOMFORT scaleも併用することとした。目標症例数は新生児と小児各50症例とし、最終鎮静到達率を主要判定項目とした。最終プロトコール作成し、体裁を調整後、各参加施設での倫理審査を申請し、すでに、全ての参加施設で承認を終え、臨床試験を開始している。

A. 目的

「新生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」の研究の一環としての多施設共同臨床試験の最終プロトコルを、本邦での実態調査、および、欧米での推奨されている用法・用量に基づいて作成する。そして、このプロトコルの基づき、臨床試験の施行に関して、各参加施設での倫理委員会・IRBに申請し、承認を得る。また、実際に臨床試験をスムーズに行えるように配慮する。

B. 方法

- 1) 平成17年度に行った、実態調査の結果を、臨床試験のプロトコル作成の観点より、再分析・再検討する。
- 2) 本邦での使用実態の問題点を明らかにする。
- 3) 欧米での推奨されている用法・用量に関して本邦での使用実態と比較しながら検討する。
- 4) 欧米での推奨されている用法・用量を参考に、本邦での使用実態に即しつつ、かつ、本邦での問題点を解決できる臨床試験の具体的なプロトコルを作成する。
- 5) 各参加施設の倫理委員会・IRBに申請できるようにプロトコルの体裁を個別に修正し、かつ、各施設における指摘に対応したプロトコルの微調整および個別の追加（補足補遺作成）を行なう。
- 6) 実際に、臨床試験を行う上で、スムーズに

行えるように、細部にわたるサポートを用意する。

以上を、年間5回にわたる班会議、および、年間10回以上にわたる補足の小会議、電子メールによる討論により行った。

C. 結果

[A] 臨床試験詳細プロトコルの作成に関して

1) 非比較対象試験

新生児の臨床現場での人工呼吸時の鎮静薬使用の頻度は、正期産児では、85%、早産児では55%の施設が行っており、新生児全体で80%以上の施設が何らかの鎮静を行っている(図1)。小児ではこの傾向はさらに顕著で、95%以上の施設が人工呼吸施行時に何らかの鎮静薬を使用しており(図1)、鎮静無しという、対照群を設定すること自体、倫理的に許されることではないと判断した。また、ミダゾラム以外の他の鎮静薬使用を対照群とすることも選択肢となったが、ミダゾラムの使用頻度は鎮静薬の中でも非常に高く(新生児で50-70%以上、小児では90%以上の施設がミダゾラムを使用している(図2, 3)、また、その他に鎮静薬として承認されている適切な薬剤が現実的には存在しないことより、比較対照試験は難しいと判断した。また、先行する欧米で行われて報告されている臨床試験より、ミダゾラムの新生児・小児への鎮静に関する

る有効性に関しては十分なエビデンスが確立されていると思われた。

2) 主要評価項目と副次評価項目の設定と目標症例数の設定

主要評価項目を最終鎮静到達率とし、副次評価項目を、血中濃度採血によるpopulation PKとし、これらの本邦の新生児・小児でのデータを得ることを最大の目標とした。

自施設での前研究で、新生児に関するミダゾラムの有効率は85%と推定されたため、危険率5%での95%信頼区間を75-95%とするために必要な症例数は49症例であり、50症例を目標症例数に設定した。また、ミダゾラムに関する新生児小児での本邦での薬理学的なデータは全く存在しないため、population PKにて、その基礎データを得ることは、本臨床試験の重要な目標と考えられた。

3) 対象疾患、対象症例

人工呼吸管理が必要でかつ、鎮静を必要とする症例とし、その中で、他の鎮静薬の使用を制限した。他の鎮静薬や筋弛緩薬の持続投与は禁止とした。ただし、半減期が短く2時間前後で鎮静効果が消失すると考えられる鎮静薬（フェンタニル）のみ、併用可能としたが、鎮静度の評価は、この併用薬の血中濃度が低下し効果が消失したと推察される2時間以降とした。また、鎮静度評価に支障を来す可能性のある重篤な神経学的な疾患を有する症例は除外することとし

た。具体的には、新生児においては、主に、呼吸障害で人工呼吸管理が必要となる症例（すなわち、呼吸窮迫症候群、重症の一過性多呼吸、肺炎、Air leak 症候群など）を対象とすることとし、より、均一な疾患群に限定する方向とした。

4) 鎮静深度の評価方法

鎮静度の評価方法に関しては、新生児および小児両方に適応できるような評価方法を検討した。これまでに使用されている鎮静深度の評価方法には、新生児と小児の両方をカバーできるものは存在しなかった。欧米でのミダゾラムの承認の際に行われた評価方法は、Ramsay sedation score とほぼ同じものであった。また、本邦での成人でのミダゾラム承認の際に行われた臨床試験では、Ramsay sedation scoreが使用されていた。一方、新生児に関しては、文献的にこれまで使用されている評価方法は、COMFORT scaleのみであった。ただし、COMFORT scaleは、正期産児の評価方法としての使用では、鎮静評価が可能であるという報告があったが、早産児に関しては、文献的にも確立された評価方法は存在しなかった。そこで、今回の臨床試験では、小児、新生児に共通した評価方法を使用するという方針で、Ramsay sedation score (図 7)を共通で使用し、新生児に関してはこれを実際の臨床現場（気管内挿管・人工呼吸管理をされている状態）ので具体的な評価としての読替を行い、臨床現場に即した評価方法とした(資料 10)。

しかし、新生児に関しては、Ramsay sedation scoreのみでは、その評価方法の信頼性に関しては十分でない可能性があるため、同時にCOMFORT scaleも併用して使用し、評価することとした。

5) 目標鎮静レベルに関して

主要評価項目とした鎮静到達の判定に関しては、人工呼吸管理が安全に施行できる最低レベルとして、Ramsay sedation score 3点以上に到達した時点とした。この時点でのミダゾラムの血中濃度採血を行い、有効血中濃度の評価を行うこととした。しかしながら、その後のどのレベルまでの鎮静深度を目標に管理していくかは、個々の症例の疾患や病態毎に異なり、鎮静到達時と同じRamsay sedation score 3点でよい症例もあれば、さらに深い鎮静を必要とする症例も存在する。従って、最終的な鎮静深度に関しては、臨床的な必要性を第一に考え、各担当医の判断に任せてミダゾラムの投与量の調整をすることとした。ただし、人工呼吸に必要最低限の鎮静レベルしか必要でない症例に関しては、一端、目標鎮静（Ramsay sedation score 3点以上）に到達後は、副作用の発生を予防する目的でできるだけ速やかに投与量を減量することとした。また、もし、さらに深い鎮静が必要な場合には、ミダゾラムのみで鎮静深度をコントロールしながら、副作用の出現時には、臨床試験を中止し、血中濃度測定を行った後速やかにミダゾラムの減量中止をおこない、他の鎮静薬への変更を行うこととした。

6) 用量・用法の設定

実態調査で明らかになった新生児領域でのミダゾラムの投与方法に関しては以下のような特徴があった。

i) 早産児・正期産児ともに実際に投与されている量は 0.1 mg/kg/hr 前後が最も多く、小児で使用されている用量に準じて使用されている傾向にあり、欧米での推奨量に比較すると、きわめて多い用量で用いられていた。（図 4）

ii) 欧米での推奨量は、早産児（修正在胎週数 32週未満）では、正期産児に比して少ない用量設定がされていたが、本邦では正期産児と同じ用量が使用されており、一方、ミオクロロヌス様の副作用の出現に関しても早産児で多い傾向にあり、用量が過量になっている可能性が懸念された。（図 5）

iii) 投与期間に関しては、2-3日間という短期間である場合が多く、一部、長期投与を行う施設もあったが、長期投与では他の鎮静薬（フェノバルなど）への変更や併用を行っている場合が多かった。比較的多めの用量であっても短期間の投与により血中濃度の上昇の範囲はある程度押さえられている可能性があった。

iv) ミオクロロヌス様の動きなどの副作用の出現に関しては35%以上の施設で経験があり、その要因となっている可能性として、欧米の推奨用法用量では、bolus投与は禁忌とされているが、本邦の実際の臨床現場では、新生児においてもbolus投与が施行されていた。従って、特に早産

児で投与量が過量となっている可能性がある点と、bolus投与が新生児に関して行われている場合がある点などが、ミオクロノス様の副作用の出現に関与している可能性が懸念された。(図 5).

そこで、本臨床試験での新生児での用法用量の設定は、欧米での推奨量を参考にしておこなった(図 6)。すなわち、i) 新生児でのbolus投与を原則として禁止し、ii) 修正在胎週数により早産児(32週未満)と正期産児(32週以上)の2群に分けて用法用量の設定を行い、早産児では正期産児よりも少ない用量設定とした。

しかし、現場での実態とかけ離れた用量設定では実施が不可能となる可能性もあるので、用量の幅を本邦での使用実態に即したものとして、比較的広範囲とした。ただし、副作用の出現を予防するという観点より、上限量を設定した。さらに、目標鎮静に到達後はできるだけ速やかに担当医が適当と判断する最低量への減量を行うこととした。

7) 試験期間に関して

Population PK を行なう上で、各症例につき最低2点以上の血中濃度測定を行うこととした。その際に、これまで報告されている半減期(中央値6.3 時間 (範囲 2.7-17.7 時間))より推察して、ミダゾラム投与開始後48時間になれば、血中濃度は定常状態に到達していると考えられるので、詳細な有害事象についての評価や鎮静深度の評価を行うのは48時間までとした。また、

実態調査での新生児での投与期間は2-3日であり、この間であれば他の併用禁止薬を使用せずにミダゾラム単剤で、鎮静を維持することが可能な場合が多いと判断した。さらに、むやみに試験期間を長期間としても長期間鎮静を必要とする症例においては重症例や合併疾患の多い症例が多くなり併用薬の使用頻度が増加していくものと考えられた。これらの理由により試験期間をミダゾラム投与開始後48時間までと制限した。(図 8)

8) 有害事象の評価方法に関して

JCOGの分類に応じて、先行する臨床試験(フェンタニルやフェノバルビタール)を参考に、有害事象のレベル分けを行い、客観的な評価ができるようにした。

9) 新生児に関しての倫理的な配慮に関して

この臨床試験で被験者に負担がかかる点は、ミダゾラムの血中濃度測定のための採血が必要というのみである。その他の点に関しては、臨床現場で患者に対して行われている治療行為自体に沿ったプロトコールとなっているからである。かつ、この採血量も回数も、最低限(全血で、0.3 ml を 2 回)にして、被験者への負担を最小限とするようにした。しかしながら、超早産児・超低出生体重児をもその対象に含まれているので、出生体重が750g未満の症例に関しては、わずかな量であっても採血が負担となる可能性があるため、このような症例に関して

は血中濃度測定用の採血は必須ではない として

して

10) データマネジメントセンターの設置

より客観性と信頼性のある臨床試験とするために、そのプロトコルの管理、および、臨床試験実施に際しての症例登録センター、データマネジメントセンターとしての役割を、社団法人北里研究所臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門に委託した。この部門により、症例登録や症例データの集積によるデータベースの構築などの、臨床試験のセントラルモニタリングを専門的にを行い、そのデータの品質管理を行うこととした。

11) その他、各種委員会の設置

臨床試験の実施に当たり、その試験が実施計画書に沿って行われているかどうかのモニタリングを行うために、モニタリング委員会を設置した。また、本試験の品質が確保されているかを検証していく機関として、監査委員会を設置し、さらに、試験の進行状況、安全性の評価状況、副作用や有害事象の出現状況、有効性評価のエンドポイントの到達状況などに関する評価を行い、この試験の継続、中止、変更の必要性などを研究事務局に提言する機関として、効果安全性評価委員会を設置した。

[B] 参加施設での倫理委員会・IRBへの申請に関

各参加施設での倫理委員会・IRBへの本臨床試験の申請を行った際に、各施設の倫理委員会・IRBでの指摘に応じて、以下のような対応を行い、プロトコル自体の微調整を行った。

1) 施設の使用実態に即した、より詳細で具体的な用法・用量のプロトコルを設定する。

(資料 11, 12)

全体のプロトコルとしては、用量・用法の許容範囲の設定が広いため、参加施設の使用実態に即した具体的で標準的な用法・用量をあらかじめ設定して臨床試験を開始することを要求された。そこで、その施設で最も標準的に使用されている投与方法に準じて全体プロトコルの範囲内で、施設としての標準的な用法・用量の設定を行い、これを、施設の臨床試験施行の際の補足・補遺として追加して、申請した。各施設内で、ある程度の標準的な投与方法を検討して統一性のある投与方法となるように配慮することで症例の均一性が確保されると思われた。

2) 個人情報の匿名化に関するシステムを明確にする。(資料 13)

ある施設の倫理委員会では、症例を匿名化して症例報告や血中濃度測定を行う必要があるが、この匿名化のシステムについて、これを明確にし、その仕組みを図示することが要求された。そこで、匿名化し、その症例と匿名との対応表

の管理やデータや検体の提出方法に関して詳細を明確にし、図示した。

D. 考察

新生児における臨床試験の詳細プロトコールの作成に当たっては、本邦での実態調査で明らかになった状況を考慮に入れた。すなわち、ミダゾラムの人工呼吸管理中の使用頻度は高いが、その用法・用量に関しては統一されておらず、欧米での推奨量に比して多めの用量が用いられている傾向にあり、この傾向は、正期産児よりも早産児において顕著であった。そのためか、ミオクローヌス様の動作の出現などの副作用の経験も比較的多い傾向にあった。従って、本臨床試験でのミダゾラムの用法・用量の設定は、欧米で推奨されている用法・用量を参考に行い、かつ、本邦での使用実態に即したものにして、参加施設での実施可能なものとした。従って、欧米の低用量を基本としたプロトコールではあるが、その用量の許容範囲は、使用実態に即して比較的広いものとなった。そのため、全体プロトコール上は用量の幅の大きいものになり、臨床現場で実施する際には、投与方法のある程度の統一がそれぞれの施設に使用自体に応じて行われる必要が生じたと思われた。

また、鎮静度評価方法に関しては、これまでのミダゾラムに関する欧米での臨床試験と本邦での成人での臨床試験で使用されたRamsay sedation score を用いることを基本とした。し

かし、残念ながら、新生児領域でのRamsay sedation score に関しての使用報告はなく、Ramsay sedation score自体を人工呼吸管理中の新生児に適応して用いる上での具体的な鎮静レベル表現の補足や、すでに先行する報告で使用され有用性が確認されているCOMFORT scaleを併用して評価する必要性が生まれた。

薬物動態評価のために、有効と判断された時点、投与量の減量を開始する時点を含む1症例2点以上の血中濃度測定を行い、薬物動態解析 (population PK)を行うこととした。

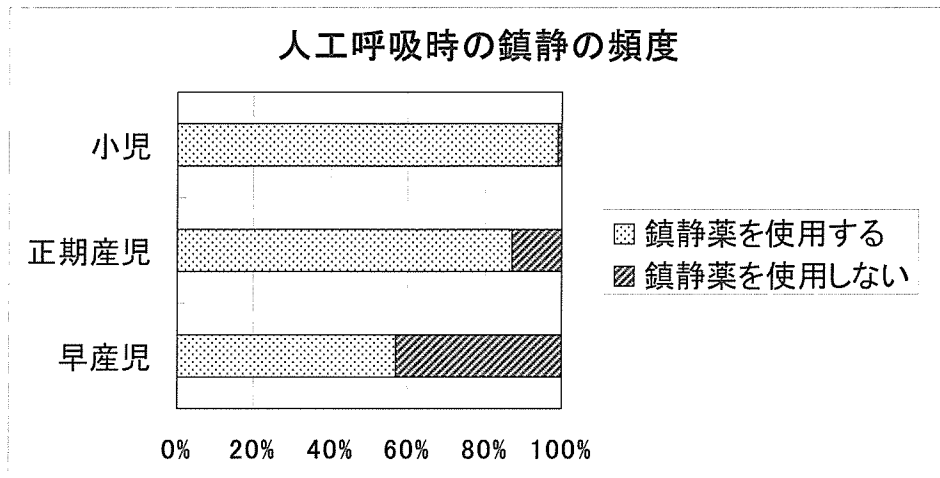
目標症例数は新生児と小児各50症例とし、最終鎮静到達率を主要評価項目とした。最終プロトコール決定後、各参加施設での倫理審査を申請し、すでに、全ての参加施設で承認を終え、臨床試験を開始している。

E. 結論

ミダゾラムに関する文献的検討、新生児集中治療領域での鎮静薬の使用実態調査をもとに、欧米の臨床試験を参考にしながら、本邦の使用実態に即した多施設臨床試験の詳細プロトコールを作成した。さらに、各参加施設での倫理委員会・IRBへの本臨床試験施行の申請を行い、各倫理委員会・IRBでの指摘に対してのプロトコールの微調整を行った。これらの作業により、本臨床試験のプロトコールは、より現実的で妥当性のあるものとする事ができたと思われた。

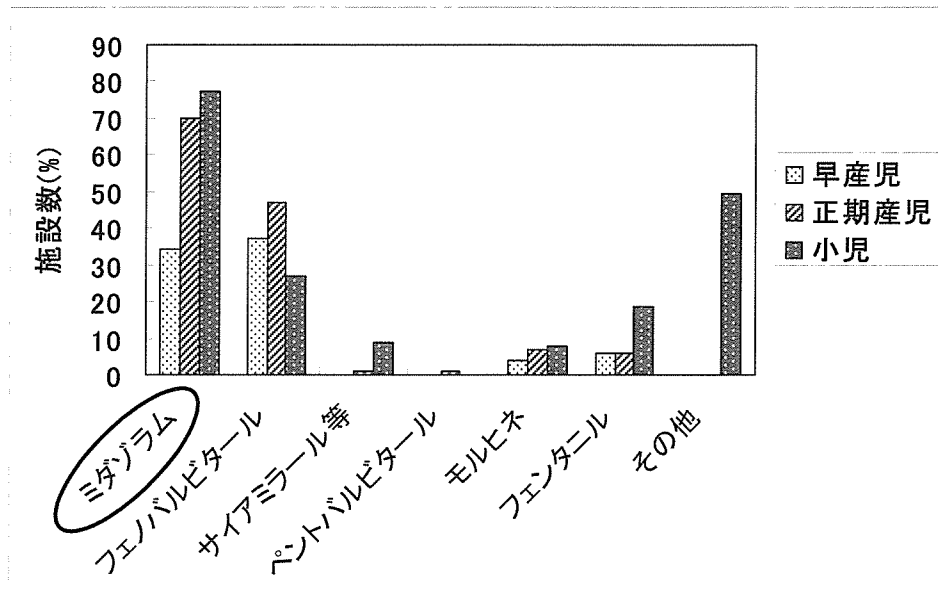
(図 1)

人工呼吸時の鎮静の頻度



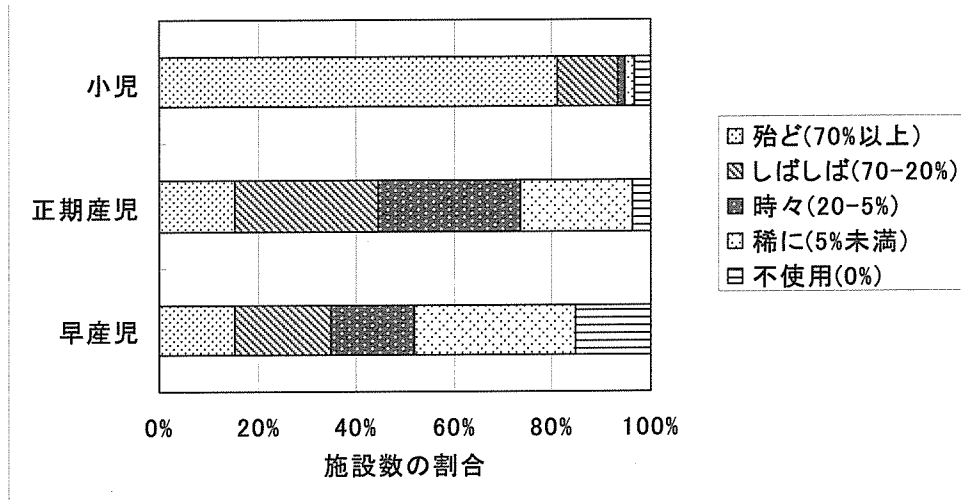
(図 2)

鎮静薬の使用頻度



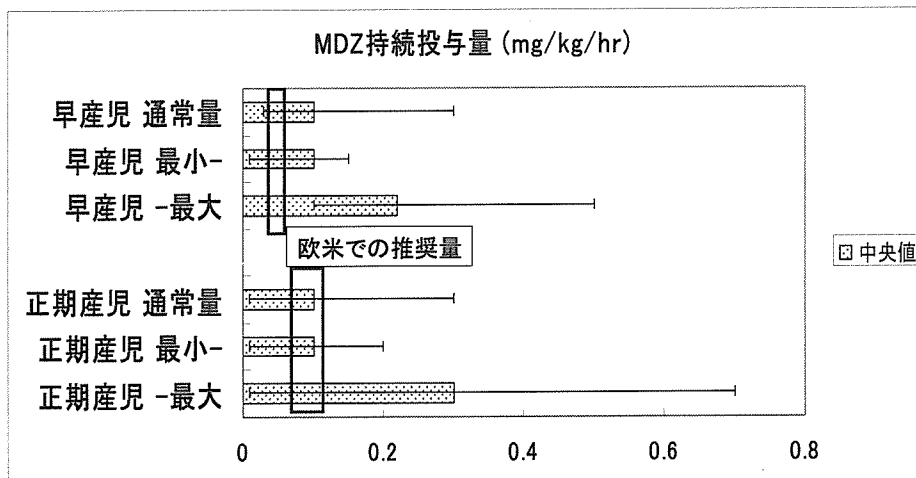
(図 3)

人工呼吸時のミダゾラムの使用頻度



(図 4)

新生児でのミダゾラム投与量



(図 5)

アンケート調査より：副作用

- 副作用を経験したことのある施設は、38%
- 痙攣・ミオクローヌスが、多い
 - Bolus 投与での副作用の76%
 - 持続投与での副作用の53%
- 痙攣・ミオクローヌス発作は、bolus投与で多い傾向
 - 痙攣・ミオクローヌスを経験は、bolus投与時が59%
- 投与量 0.1-0.3 mg/kg/dose, 0.1-0.3 mg/kg/hr で発生している

(図 6)

臨床試験での投与プロトコール

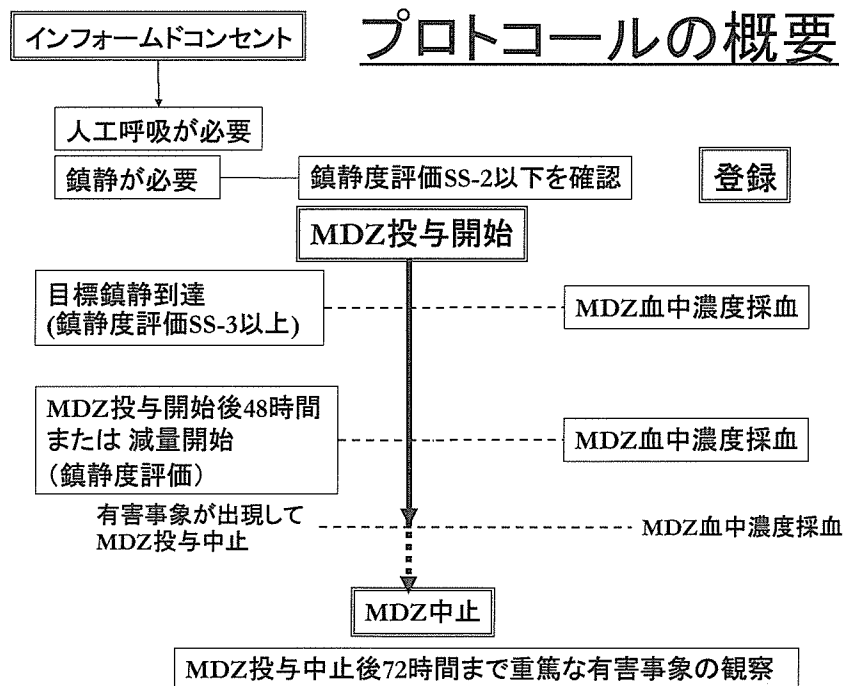
症例		Loading (必要であれば)	(維持)持続投与量 (div.)	持続投与速度の調節
新生児	修正在胎 32週未満	維持持続投与の速度を2-3倍にして持続投与(div.) Bolus iv: 禁止	0.03 – 0.1 mg/kg/hr 上限 0.2	鎮静が得られたら、可能な限りの低用量へ
	修正在胎 32週以上		0.06 – 0.2 mg/kg/hr 上限 0.3	
小児	修正45週以上、15歳未満	0.05 – 0.2 mg/kg slow iv. (2 – 3 min) 上限 0.6mg/kg	0.06 – 0.12 mg/kg/hr 上限 0.4	

(図 7)

鎮静深度の評価方法

- Ramsay sedation score (RSS)
 - SS-1: hyperactive
 - SS-2: awake/alert
 - SS-3: awake/drowsy
 - SS-4: asleep/easily responds to stimuli
 - SS-5: asleep/difficult response to stimuli
 - SS-6: no response to stimuli
- SS-2以下で、ミダゾラム投与を開始
- SS-3以上で、人工呼吸に十分な鎮静と判断
- 新生児・未熟児での使用のための具体的な読みかえ
- COMFORT scale を併用

(図 8)



(資料 10) Ramsay sedation score (〇〇医療センター 補足版)

1) Ramsay sedation score (〇〇医療センター 補足版)

Ramsay sedation score

スコア	鎮静状態	具体的な人工呼吸時の状況	体動、刺激に対する反応
SS1:	不安、不穏状態	まったく呼吸器に同調していない、むせかえり分泌物が多い。殆どの時間、泣いている。	体幹部・四肢とも激しく動く。
SS2:	協力的、協調性があり、落ち着いている。	自発呼吸は盛んにでているが、fightingはない。	体幹部は時々動かす程度であるが、四肢は盛んに動かす。
SS3:	命令にのみ反応、全身の刺激や大きな声に反応。	6-7割は比較的良好に呼吸器に同調しており、自発呼吸は時々でているがfightingはしない。さわられたりすると自発呼吸がでる。	体幹部はあまり動かさず、四肢は時々動かす程度である。
SS4:	眠ってはいるが、刺激に対してははっきり反応する。	眠っており、殆ど人工呼吸器に同調しており、自発呼吸はあまりでない。気管内吸引時には、咳き込みや自発呼吸の反応がある。	四肢もあまり動かさない。刺激をすると、数分間は体を動かす。
SS5:	眠っており刺激に対しての反応はかすか。	まず殆どの時間は眠っており呼吸器に同調している。自発呼吸は殆どでない。気管内吸引時には、少し咳をする程度、少し自発呼吸がでる程度で、呼吸器につながると自発呼吸はすぐに消失する。	四肢も殆ど動かさない。刺激をすると、わずかに四肢を動かす程度で、比較的すぐに動かなくなる。
SS6:	無反応。	自発呼吸は全くでない、気管内吸引の際にも、自発呼吸は全くでず、咳き込みもない。採血しても体動なく泣かない。	体幹・四肢とも全く動かない。刺激をしても、全く動きはない。

適度の鎮静の目標を、Ramsay scale 3-4 とする。

11. 試験薬の用法・用量

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。

10.1. 新生児に対する使用

1) 修正在胎週数 23 週以上 32 週未満

維持投与量：

0.03~0.1 mg/kg/hr の持続静脈内投与。

Bolus one shot ivは禁忌とする。

鎮静の程度により、主治医の判断で上記の範囲で投与量を増減させていく。

鎮静効果が得られない場合には、上限0.2 mg/kg/hrまで増量可能であるが、0.2 mg/kg/hrで2時間投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断し、投与を中止する。0.1~0.2 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量(0.03~0.1mg/kg/hの範囲)に減量する。

安全性等への主治医の判断により上限量未満の投与量の時点でも試験薬を「無効」と判断し、試験薬を減量あるいは中止することは可能とする。

急速な鎮静が必要な場合には、持続投与の希釈液を作成し、0.03mg/kg/hr の5-6倍の速度で投与する(0.15-0.18mg/kg/hr)で、投与する。

(〇〇医療センターでは、維持投与：0.03mg/kg/hr (=0.3ml/H)、急速投与：0.18mg/kg/hr (=1.8ml/H)までとする。

[注意点]

- ・副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量あるいは中止する。
- ・体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、胎児水腫等の場合には、在胎週数からの予想体重を参考とする。

修正在胎週数32週以上維持投与量：

0.06~0.2 mg/kg/hr の持続静脈内投与。

Bolus one shot ivは禁忌とする。

鎮静の程度により、主治医の判断で上記の範囲で投与量を増減させていく。

鎮静効果が得られない場合には、上限0.3 mg/kg/hrまで増量可能であるが、0.3 mg/kg/hrで2時間投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断し、投与を中止する。0.2~0.3 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限

りの低容量(0.06 - 0.2 mg/kg/hの範囲)に減量する。

安全性等への主治医の判断により上限量未満の投与量の時点でも試験薬を「無効」と判断し、試験薬を減量あるいは中止することは可能とする。

急速な鎮静が必要な場合には、持続投与の希釈液を作成し、0.06mg/kg/hr の5倍の速度で投与する(0.30mg/kg/hr)で、投与する。

(〇〇医療センターでは、維持投与：0.06mg/kg/hr (=0.6ml/H)、急速投与：0.30mg/kg/hr (=3.0ml/H)までとする。

挿管などの際に急速投与が必要な場合には、急速投与：0.30mg/kg/hr (=持続投与液の使用で3.0ml/H)までとする。

A) (維持液とは別に、MDZの希釈液を作成して使用する場合には、

MDZ(10mg/2ml)に生食18mlを加えて、10mg/20ml (=0.5mg/1ml)の希釈液を作成し、0.1mg/kg(=0.2ml/kg)を20分間でDIV(0.6ml/kg/Hの速度で)を行い、鎮静を測る(max. 2時間まで)

例えば、3kgの児では、

維持速度：0.06 mg/kg/hr (0.6ml/H)

急速投与：維持投与液で、0.3 mg/kg/hr (3.0 ml/H)

MDZ 10倍希釈液(MDZ 2ml + 生食 18ml)で、1.8 ml/H で、投与。

B) (維持液とは別に、MDZの希釈液を作成して使用する場合には、

MDZ(10mg/2ml)に生食8mlを加えて、10mg/10ml (=1mg/1ml)の希釈液を作成し、0.1mg/kg(=0.1ml/kg)を20分間でDIV(0.3ml/kg/Hの速度で)を行い、鎮静を測る(max. 2時間まで)

例えば、3kgの児では、

維持速度：0.06 mg/kg/hr (0.6ml/H)

急速投与：維持投与液で、0.3 mg/kg/hr (3.0 ml/H)

MDZ 5倍希釈液(MDZ 2ml + 生食 8ml)で、0.9ml/H で、投与。

[注意点]

- ・副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量あるいは中止する。
- ・体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、胎児水腫等の場合には、在胎週数からの予想体重を参考とする。

(資料 12) 臨床試験計画書 ○○病院補遺

厚生労働省科学研究費補助金「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」

試験実施計画書

～ ○ ○ 病院版補遺 ～

研究課題番号：H-17 小児 004
作成年月日：2006年 9月 4日
版番号：1.1

4. 4. 評価項目、および、13. 1. 有効性の評価項目および判定基準

主要評価項目として使用されている“Ramsay sedation score”は本来、成人に対する評価方法であるため、試験実施計画書の参考資料1)に記載した『具体的な人工呼吸時の状況』を参考にしてスコアをつける。また、『・・・時点の前30分間の経過のおおむね70%がRamsay sedation score・・・』は、『・・・時点の前30分間の経過の20分以上がRamsay sedation score・・・』と解釈する。

8. 2. 観察項目およびスケジュール

当該項の試験スケジュール内に記載がないが、〇〇病院では新生児のみを臨床試験の対象とするため、「8. 5. 症例登録後の観察、検査順」の項の「試験薬投与終了後、中止脱落後」にある『5) 新生児症例に関しては、可能な限り、試験終了後から退院時までには頭部超音波検査、頭部MRI検査、頭部CT検査、脳波検査、脳波聴力検査(ABR)等により、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL等の有無を確認する』という項目が全例対象となる。

10. 試験薬の用法・用量 10. 1. 新生児に対する使用

「主治医の判断で」とは、鎮静の目標をRamsay sedation scoreの3－4とし、児の鎮静の度合いを評価しつつ、投与量の調節を行うことを原則とする。

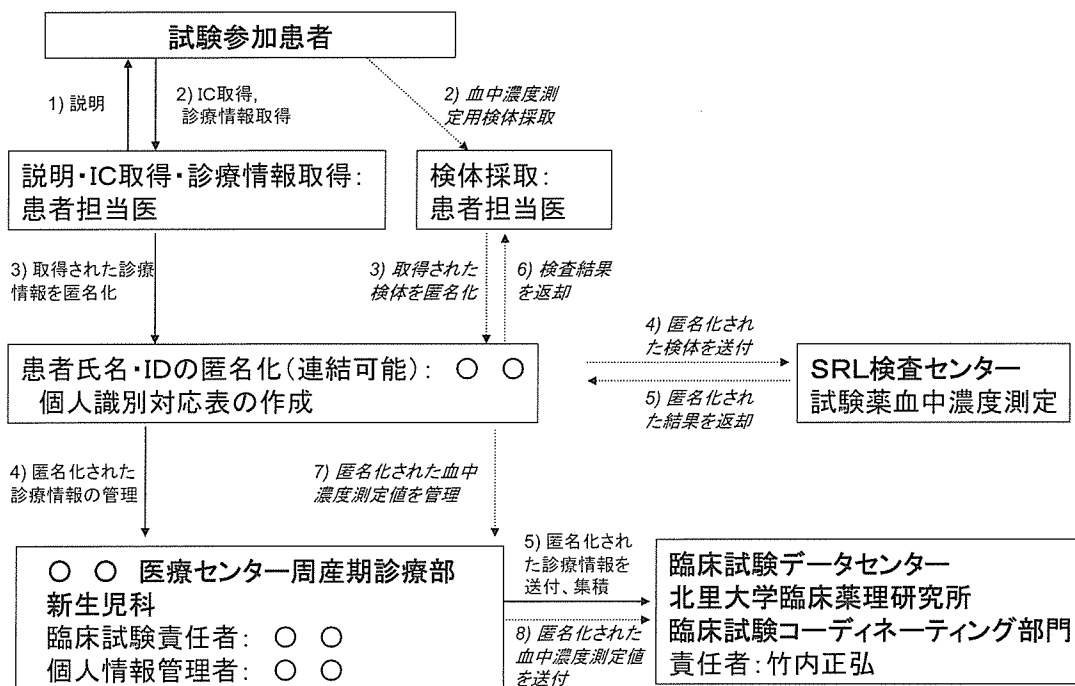
用量の設定に関しては、米国の添付文書でも初期投与量に関しては、「最初の数時間は比較的高速で持続注入し、治療に必要な血漿中濃度を確立」とあるだけで具体的な用量の記載はない。また、本邦における全国調査でも使用量には非常に広い範囲があり、しかもそれぞれの投与方法で有効性が認められている。本来、鎮静薬は個体の感受性の違い、および薬物動態自体の個人差によりその有効範囲自体が非常に幅広い薬剤である。そのため、〇〇病院での臨床試験に際しては、自施設でのミダゾラムの投与経験をもとに、初期投与量に関しては、0.1mg/kg/hで開始することとするが、循環動態が不安定な症例については維持投与量で開始することも可とする。また、初期投与量で鎮静が得られた後は、いったんは可能な限りの低用量の維持投与量（在胎32週未満では0.03mg/kg/h、在胎32週以降では0.06mg/kg/hを目標とする）に減量し、児の鎮静の程度を評価しつつ、必要に応じて再度ミダゾラムの増量を考慮する。逆に初期投与量で十分な鎮静が得られない場合、あるいは速やかに鎮静が得られることが望ましい病態では投与上限（在胎32週未満では0.2mg/kg/h、在胎32週以降では0.3mg/kg/h）まで増量可能とする。

13. 10. 有害事象の記録

〇〇病院では新生児のみを臨床試験の対象とするため、新生児に対するミダゾラムの有害事象として全国調査でも経験施設の多かった中枢神経症状（ミオクローヌス・不随意運動、痙攣）を特に注意して記録することとする。

(資料 13) 患者情報の登録の流れ

検体および個人情報の流れ



厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

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
多施設共同臨床試験の最終プロトコール作成

分担研究者 羽鳥 文磨¹⁾、 宮坂 勝之²⁾

1) 国立成育医療センター 総合診療部救急診療科 医長

2) 長野県立こども病院 院長

研究要旨

小児における人工呼吸管理時の鎮静薬としてのミダゾラム投与に関する用法、用量、安全性について全国多施設共同研究の必要性がある。このための研究プロトコールを作成したが、新生児とはその用法用量などは異なる。今回の検討により小児の多施設共同研究のためのプロトコールを作成することが出来たので報告する。Loading doseとして0.05～0.2 mg/kg/回、維持量として0.06～0.12 mg/kg/時で持続点滴を開始、上限0.4mg/kg/時まで増量可と定めた。総投与量などを指標に明確な除外基準を示し、安全性への配慮を徹底したプロトコールが作成できた。

研究協力者（アイウエオ順）

（宮城県立こども病院麻酔集中治療科）

宮坂 恵子

桜井淑男

（長野県立こども病院院集中治療科）

（埼玉医科大学総合医療センター小児科）

杉村洋子

A. 研究目的

（千葉県こども病院集中治療科）

小児の人工呼吸管理時における鎮静目的

関島俊雄

としてのミダゾラムの使用についてその効果

（埼玉県立小児医療センター総合診療科）

と安全性について前向き研究を行うため

谷口晃裕

のプロトコールを作成し、このプロトコール

ルに従って多施設共同研究を実施する。

B. 研究方法

前年度のアンケート調査結果、文献調査をもとにプロトコールを作成した。なお、研究計画全体の中で共通部分と新生児の項目についてはこの報告から除いた。このプロトコールを各研究協力者の施設における治験委員会、あるいは倫理委員会等に提出し問題点を再検討し最終プロトコールを決定した。

C. 研究結果

プロトコール（試験実施計画書）の項目を表1に示す。前回の研究結果から小児の呼吸管理におけるミダゾラムの使用は新生児とやや異なる状況もあったので以下の項目については小児における状況を考慮に入れたプロトコールを検討した。

ア) 検討対象項目

1. 試験の概要 [試験薬の用法用量]

1) 投与量および投与方法、(2)小児に対する使用。および、10.2小児に対する使用（修正在胎週数45週以上～15歳未満）の項目。

イ) Loading doseについて：

昨年度の全国調査結果（表2）では一回

投与量として集計されている値は通常

0.08mg/kg/回～1 mg/kg/回で平均0.23±

0.21 mg/kg/回であった。この事と本薬品

の添付文書記載事項（成人対象）や海外文献、新生児での投与を考慮に含めた結果、

「原則として0.05～0.2 mg/kg/回を2から3分以上かけてゆっくり静脈内投与する。」こととした。

「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。」ことが妥当とされたが、何回までを妥当とするかは議論があった。全国調査の結果では一回投与の最大量の平均値は0.49±0.58 mg/kg/回であり、最小値と最大値の範囲は幅が広く0.1～3 mg/kg/回という結果であったが、添付文書では成人での最大量を0.3 mg/kg/回と定めていること、および小児であること、さらに安全性を考慮に入れ「上限は、0.2 mg/kg/回を3回まで、あるいは、積算0.6 mg/kgまでとする。」とした。

ウ) Maintenance について：

成人の添付文書では開始量0.03～0.06 mg/kg/時、維持量は0.03～0.18mg/kg/時とされている。しかし前記と同様に小児では必要量が多い傾向にあることに加え、全国調査結果からは通常の維持投与使用量として平均0.25±0.3 mg/kg/時、投与範囲0.05～2 mg/kg/時であったこと、海外文献