

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ことができたと思われた。

さらに、臨床試験の実施においては、中央のデータセンターを中心として、各種委員会を機能させ、モニタリング報告の実施や、モニタリング委員会や効果・安全性委員会によるその評価を行い、かつ、CRC等の臨床試験支援体制を用いながら、質が高く、効率の良い臨床試験が実施できている。

表1 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態（新生児での人工呼吸管理に際して）

正期産児（回答施設数： 適宜投与の回答施設数 41施設、 持続投与の回答施設数 74施設）

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.14	0.1	0.5	0.05	0.1
		最小	0.1	0.1	0.3	0.03	0.1
		最大	0.26	0.3	0.5	0.06	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	2.9	2	8	0.25	1
		最大	11.8	12	24	1	12
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.01	0.1
		最小	0.08	0.1	0.2	0.01	0.1
		最大	0.28	0.3	0.7	0.01	0.3

早産児（回答施設数： 適宜投与の回答施設数 26施設、 持続投与の回答施設数 42施設）

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.05	0.1
		最小	0.09	0.1	0.15	0.03	0.1
		最大	0.24	0.25	0.4	0.1	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	3.9	3	12	1	1
		最大	14.5	12	24	4	24
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.03	0.1
		最小	0.08	0.1	0.15	0.01	0.1
		最大	0.25	0.22	0.5	0.1	0.3

頻用投与量別施設数

		<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
適宜投与	頻用投与量 (mg/kg/回)							
	正期産児(n=39)	5	18	5	7	0	3	1
	早産児(n=24)	2	14	5	2	0	1	0
持続投与	頻用投与量 (mg/kg/h)							
	正期産児(n=68)	12	37	4	9	2	4	0
	早産児(n=40)	7	22	5	4	0	2	0

副作用発現時の投与量と施設数

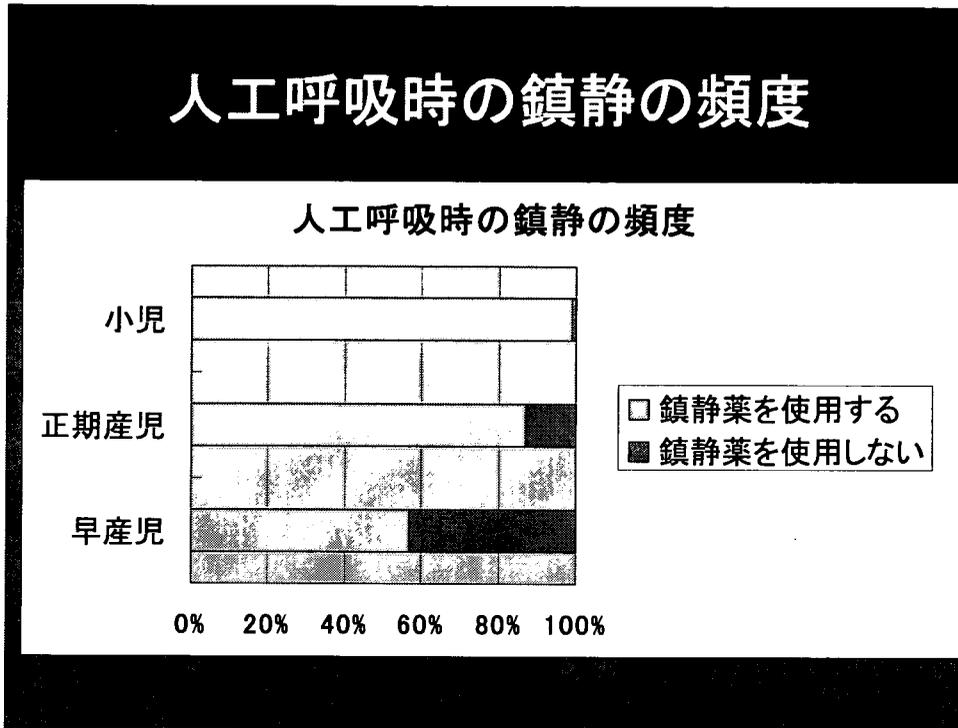
適宜投与 (mg/kg/回)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		8	3	3	1	1	
ミオクローヌス		3	1	2	2	2	
不随意運動							
易刺激性		1	1				
withdrawal							
無呼吸		1	1	1	1	1	
覚醒遅延							
agitation							
低血圧							
乏尿							
尿閉				1			
消化管運動低下							

持続投与 (mg/kg/h)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		5	3	2	1	1	
ミオクローヌス	1(0.03)	2		1	1	1	
不随意運動		1	1				
易刺激性							
withdrawal				1	1	2	1(0.4)
無呼吸							
覚醒遅延		1	1	1		1	
agitation							
低血圧				1			
乏尿							
尿閉		1	1	1			
消化管運動低下							1(0.5)

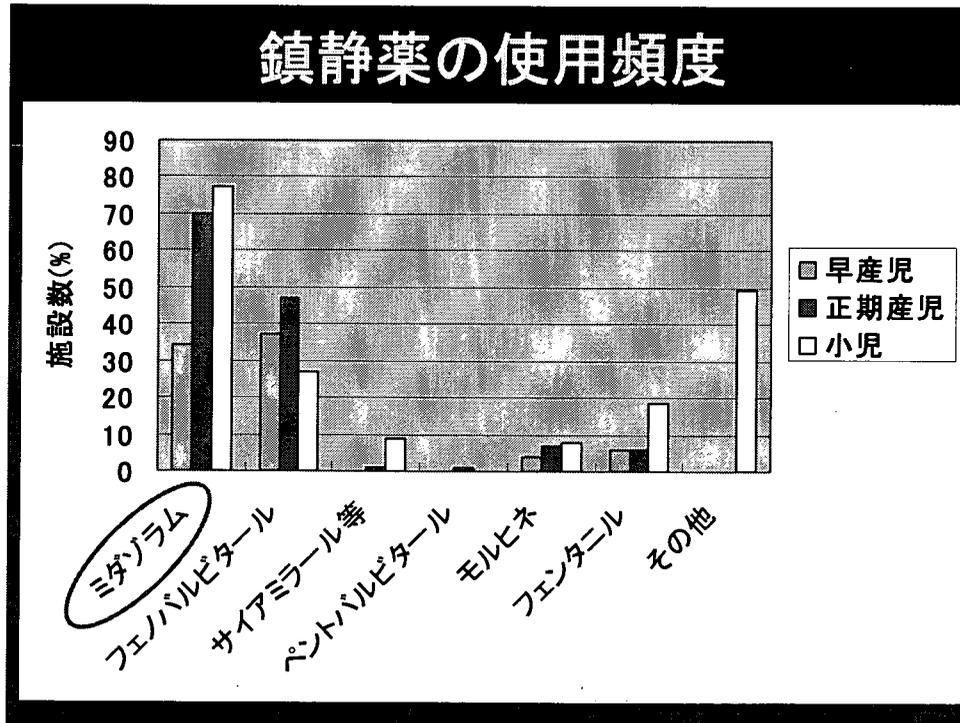
表2 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態（小児での人工呼吸管理に際して）

		平均	範囲	n
持続投与量 (mg/kg/h)	最少	0.13±0.17	0.03~1	50
	最大	0.6±0.85	0.1~5	51
	通常量	0.25±0.3	0.05~2	47
一回投与量 (mg/kg/h)	最少	0.15±0.18	0.05~0.5	40
	最大	0.49±0.58	0.1~3	40
	通常量	0.23±0.21	0.08~1	37
一回投与時の投与間隔(分)		32.5±44.5	1~180	21

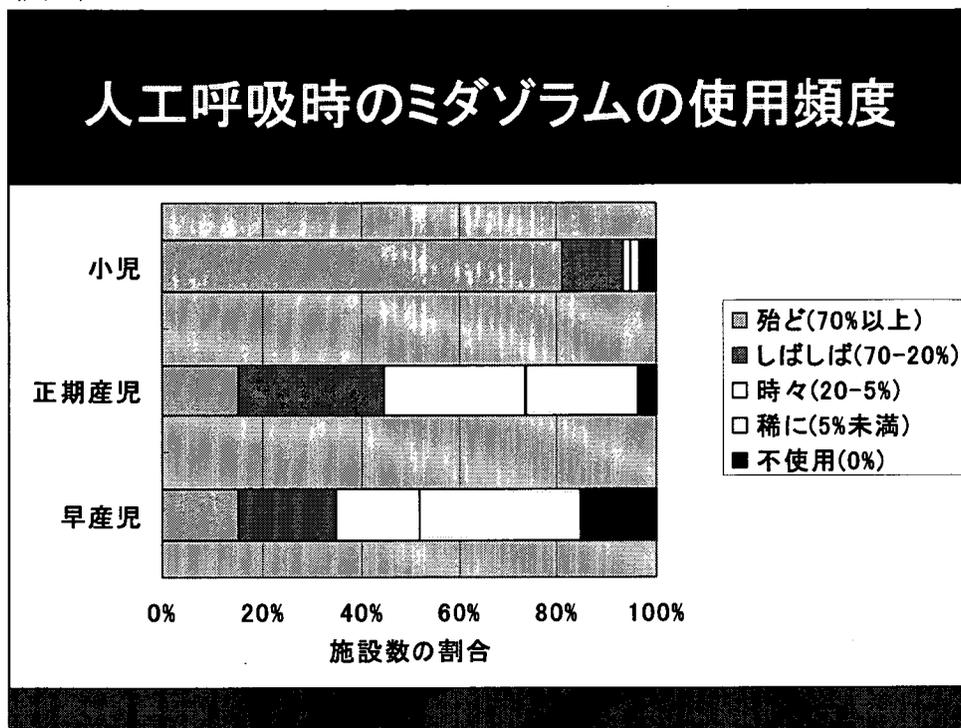
(図 1)



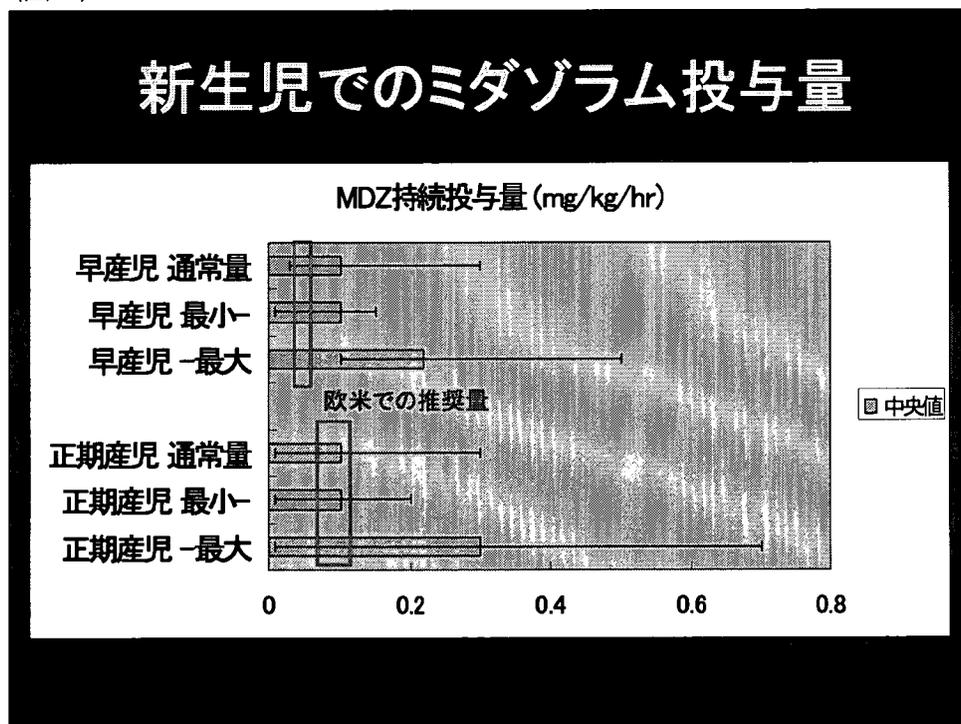
(図 2)



(図 3)



(図 4)



(図 5)

アンケート調査より：新生児での副作用

- 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

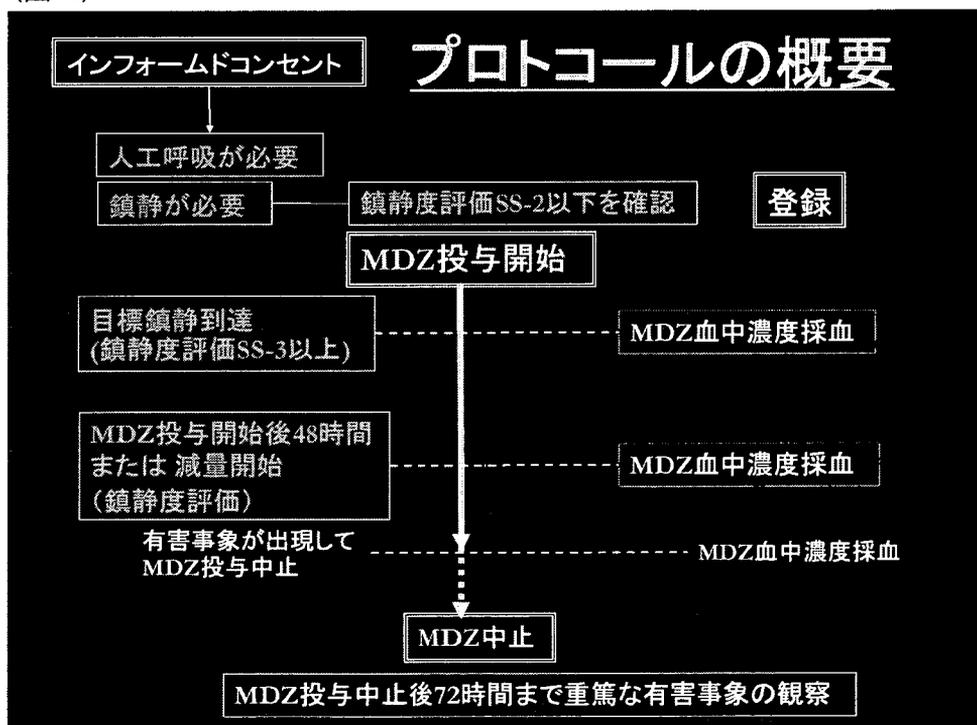
症例		Loading (必要であれば)	(維持)持続投与量 (div.)	持続投与速度の調節
新生児	修正在胎 32週未満	維持持続投与の速度を2-3倍にして持続投与(div.) Bolus iv: 禁止	0.03 - 0.1 mg/kg/hr 上限 0.2	鎮静が得られたら、可能な限りの低用量へ
	修正在胎 32週以上		0.06 - 0.2 mg/kg/hr 上限 0.3	
小児	修正45週以上、15歳未満	0.05 - 0.2 mg/kg slow iv. (2 - 3 min) 上限 0.6mg/kg	0.06 - 0.12 mg/kg/hr 上限 0.4	

(図 7)

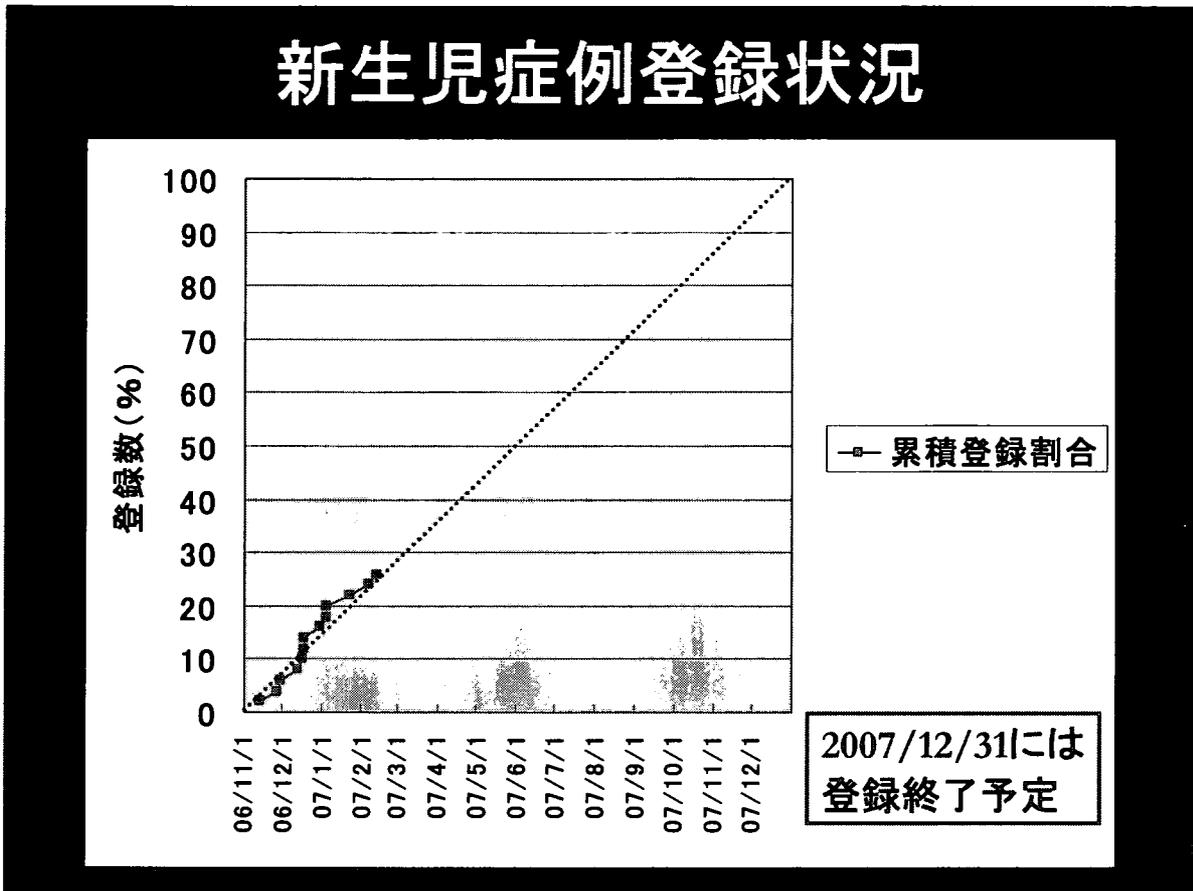
鎮静深度の評価方法

- 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

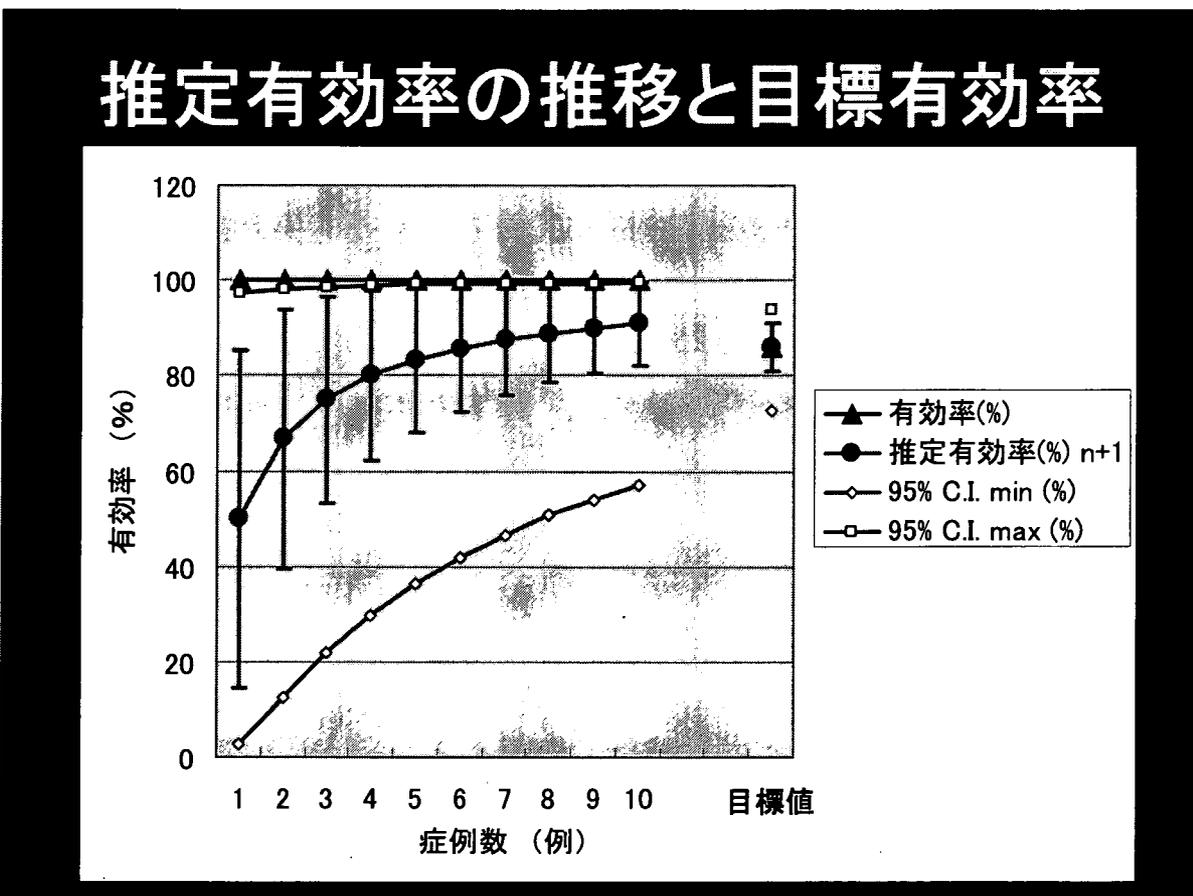
(図 8)



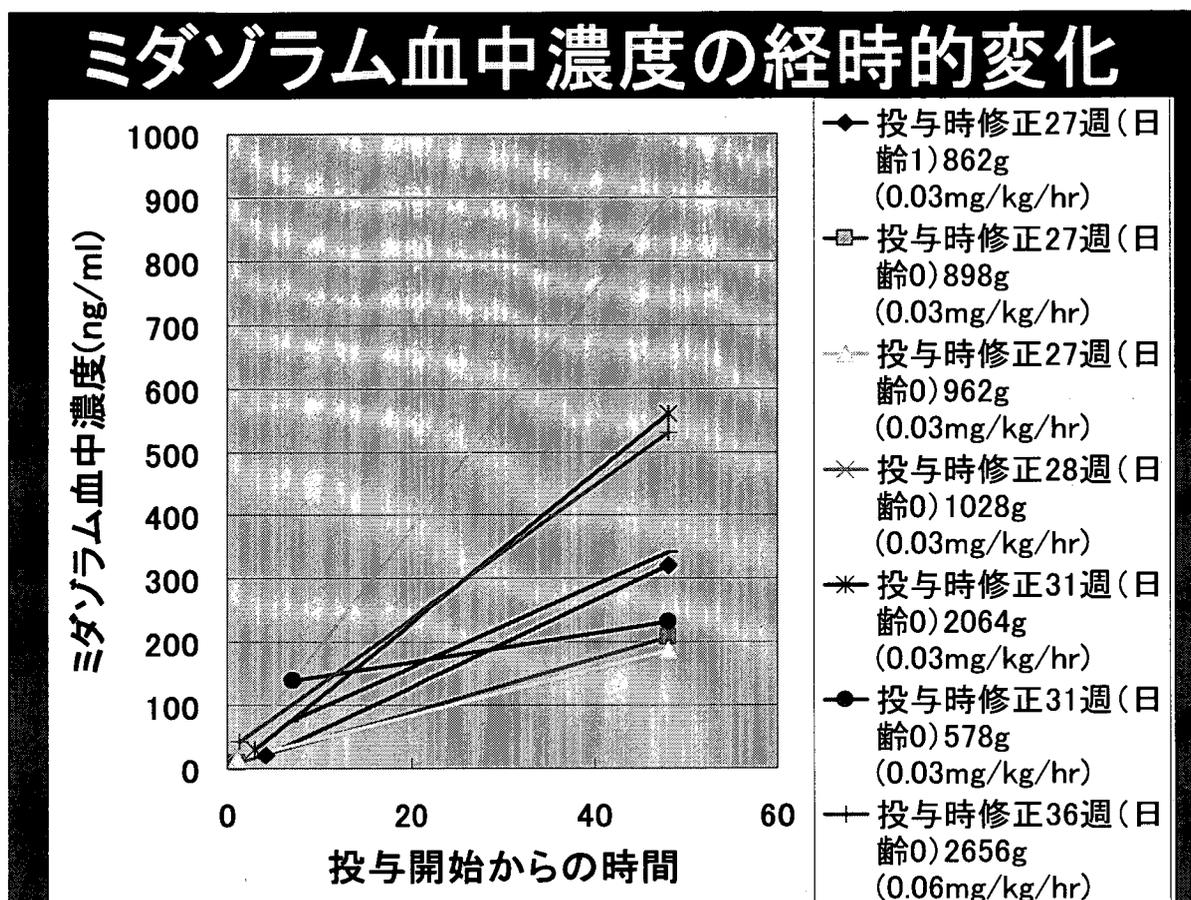
(図 9)



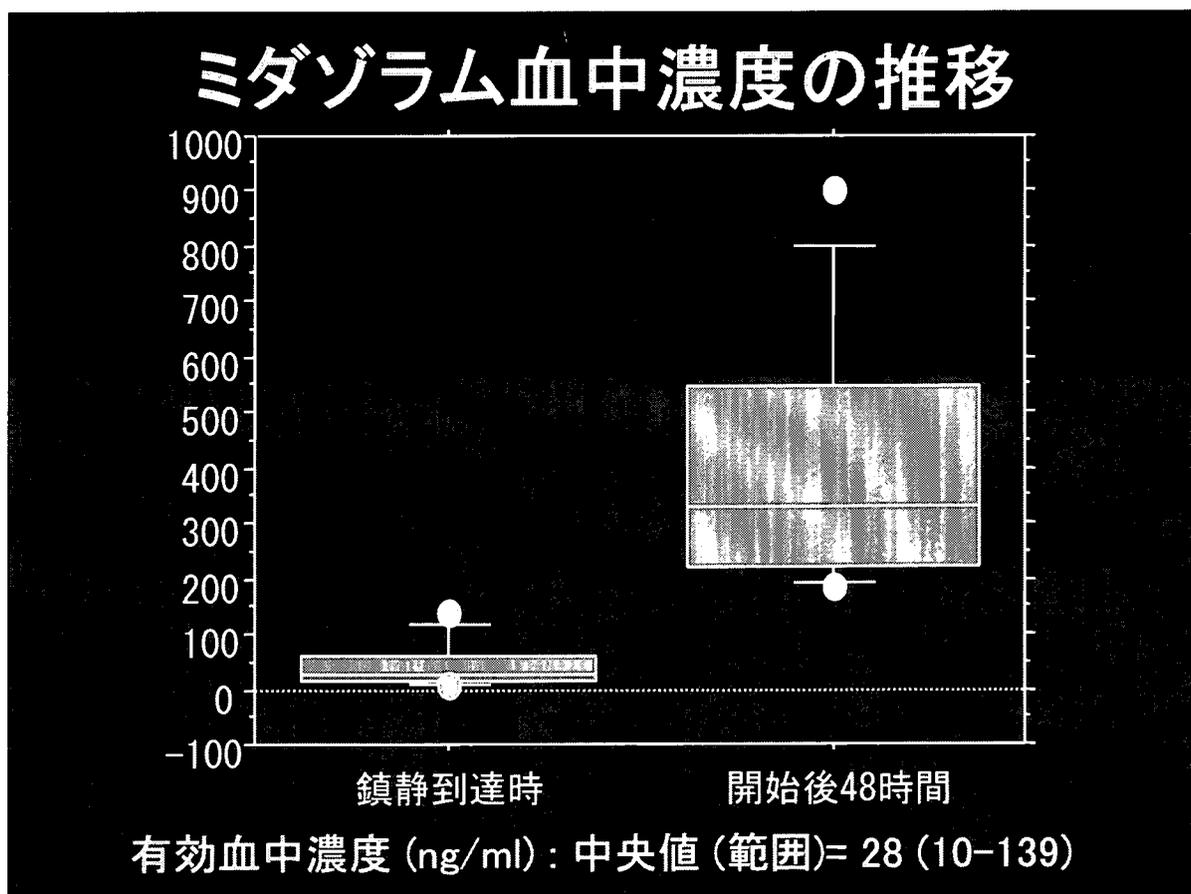
(図 10)



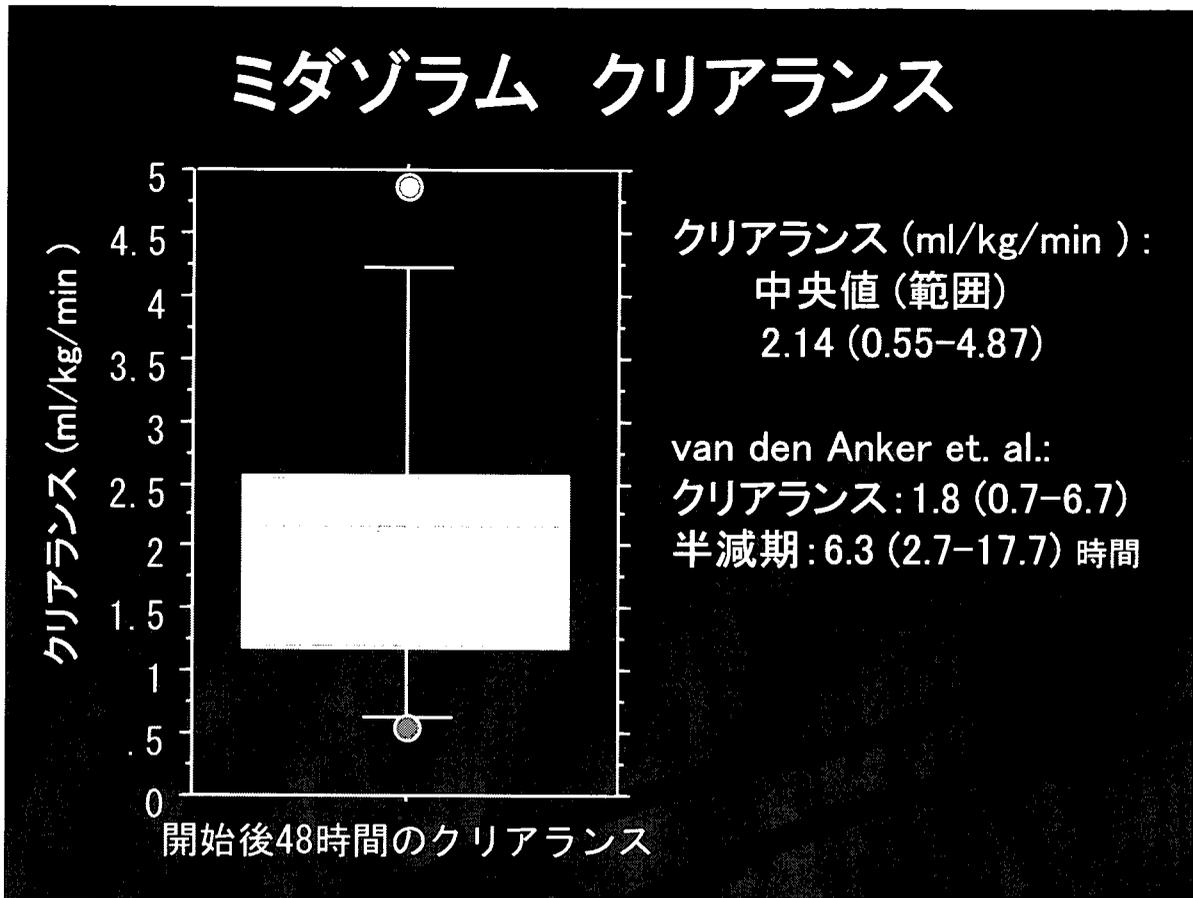
(図 11)



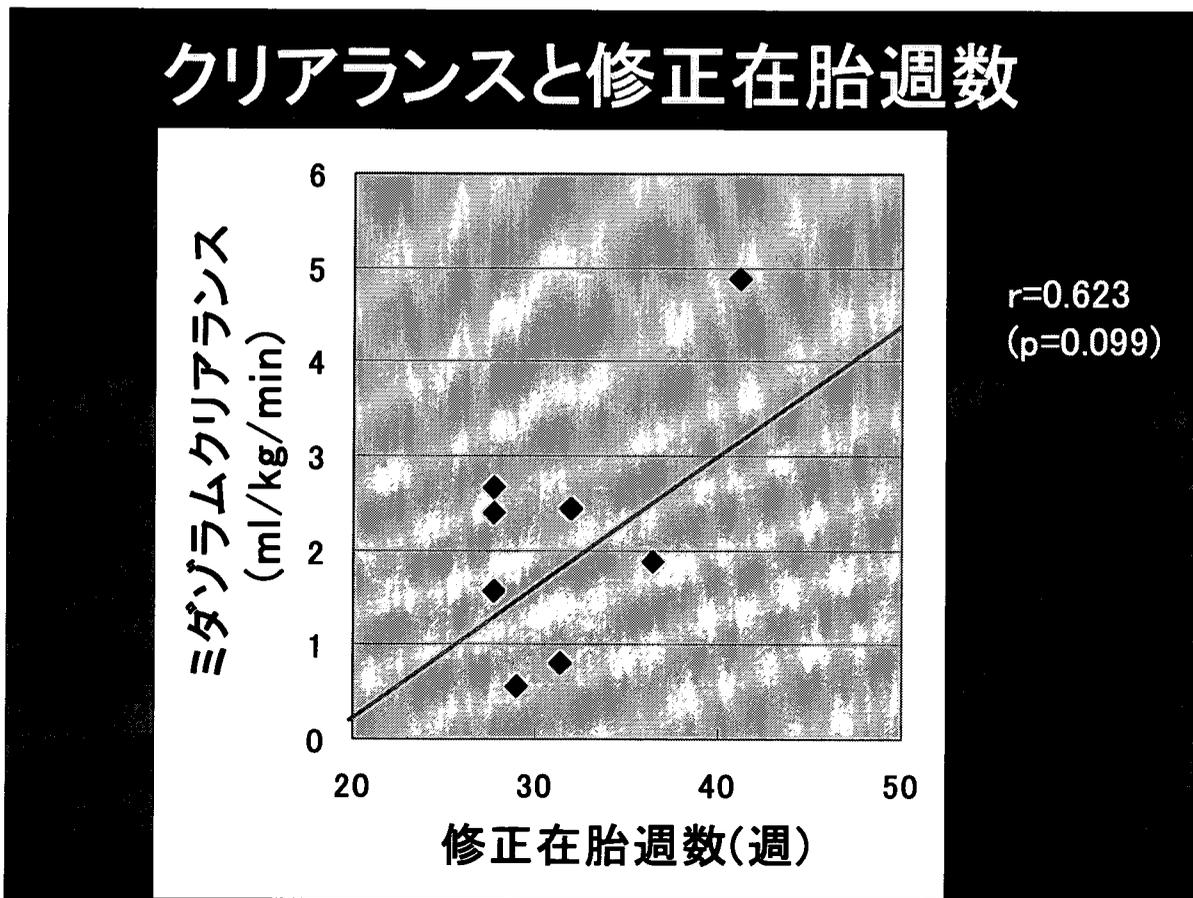
(図 12)



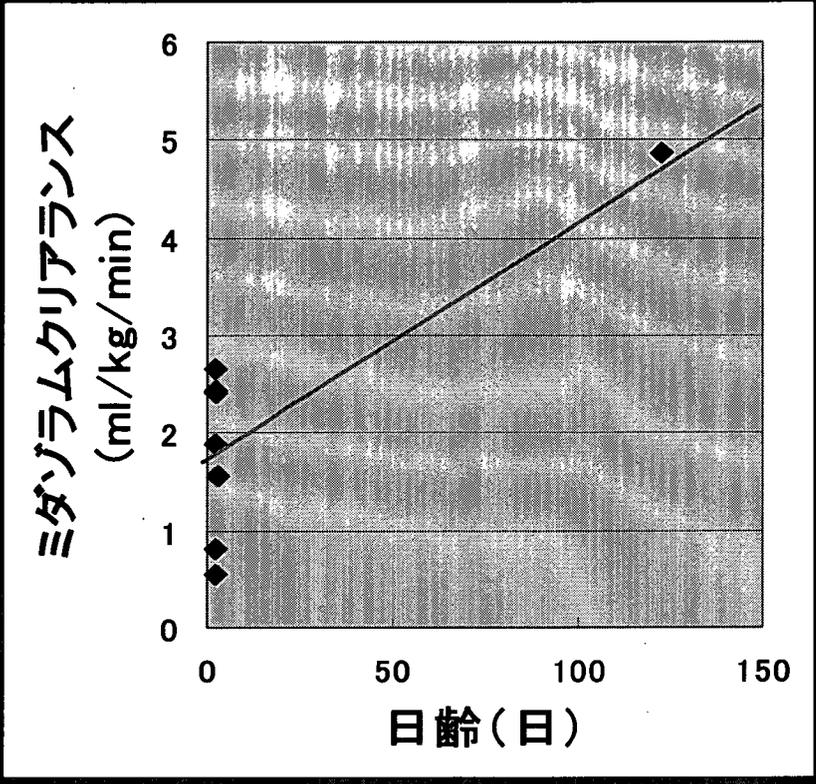
(図 13)



(図 14)



クリアランスと日齢



(資料 1) 多施設共同臨床試験の最終プロトコール 「試験実施計画書」

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

研究課題番号：H-17 小児 004
作成年月日：2007年11月1日
版番号：2.0

略号及び定義

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語基準)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
IRB	Institutional Review Board (試験審査委員会)
PPS	Per Protocol Set (試験実施計画書適合集団)
新生児	出生後28日未満の乳児
副作用	有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できないものをいう。
ポピュレーション-PK	Population Pharmacokinetic Methods (母集団薬物動態法)
有害事象	試験薬投与後に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、試験薬との因果関係を問わない
予測できない副作用	副作用のうち、添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質又は重症度が一致しないものを言う。 なお、既知で添付文書にも記載されている副作用でも、その性質や重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予測できない副作用とみなす。
代諾者	被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意することが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これに準じる者をいう。
インフォームドアセント	小児を被験者とする臨床試験で、代諾者からインフォームドコンセントを取ることに加えて、小児被験者からも「法的規制を受けない同意」であるアセントを取ることをいう。
IVH	Intraventricular hemorrhage (脳室内出血)
PVE	Periventricular echodensities (脳室周囲の高エコー域)
PVL	Periventricular leukomalacia (脳室周囲白質軟化症)
ABR	Auditory Brainstem Response (聴性脳幹反応聴力検査)

1.	試験の概要	33
2.	試験計画の経緯および背景	36
3.	試験の目的	37
4.	試験の計画	38
4.1.	試験のデザイン	38
4.2.	目標症例数	38
4.3.	対象	38
4.4.	評価項目	38
5.	選択・除外基準	39
5.1.	選択基準	39
5.2.	除外基準	39
6.	被験者の選定、インフォームドコンセント及びアセント	40
6.1.	被験者の選定および同意取得	40
6.2.	同意説明文書等の作成	40
6.3.	試験内容等の説明、同意取得	41
6.4.	被験者への新たな情報の提供	41
7.	症例登録	41
8.	実施手順	41
8.1.	試験薬投与開始基準	41
8.2.	観察項目およびスケジュール	42
8.3.	用語の定義と説明	43
8.4.	追跡期間	45
8.5.	症例登録後の観察、検査順	45
9.	試験薬	47
10.	試験薬の用法・用量	48
10.1.	新生児に対する使用	48
10.2.	小児に対する使用（修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満）	48
11.	併用禁止薬・併用制限薬	49
11.1.	併用禁止薬	49
11.2.	併用制限薬	49
12.	臨床試験の終了および中止の基準	50
12.1.	試験終了基準	50
12.2.	中止基準	50
12.3.	試験全体の中止	51
13.	有効性と安全性の評価	51
13.1.	有効性の評価項目および判定基準	51
13.2.	安全性および薬物動態の評価項目および判定基準	52
13.3.	薬物動態の方法	53
13.4.	有害事象の評価項目および判定基準の方法	53
13.5.	予測される副作用	55
13.6.	薬物相互作用	56
13.7.	予測される副作用に対する処置	56
13.8.	予測できない副作用	57

13. 9.	試験薬との因果関係.....	57
13. 10.	有害事象の記録.....	57
13. 11.	重篤な有害事象の報告.....	57
13. 12.	有害事象のモニタリング.....	58
13. 13.	追跡調査.....	58
14.	試験実施計画の遵守及び改訂.....	58
14. 1.	試験実施計画書の遵守及び逸脱.....	58
14. 2.	臨床試験審査委員会による審査・承認.....	58
15.	被験者の保護.....	58
15. 1.	被験者のプライバシーの保護.....	58
15. 2.	健康被害発生時の対応.....	59
15. 3.	試験治療の医療費体系.....	59
16.	統計解析.....	59
16. 1.	計画被験者数.....	59
16. 2.	解析対象集団.....	59
1)	有効性解析対象例.....	59
2)	安全性解析対象例.....	59
3)	薬物動態データの解析対象集団.....	59
4)	欠落、不採用および異常データの取扱い.....	60
16. 3.	統計解析方法.....	60
1)	背景因子.....	60
2)	有効性データの解析.....	60
3)	安全性データの解析.....	60
4)	薬物動態データの解析.....	60
5)	有意水準、信頼係数.....	61
16. 4.	統計解析計画の再検討および変更.....	61
17.	症例報告書の作成.....	61
17. 1.	症例報告書の作成.....	61
17. 2.	症例報告書の記入上の注意.....	61
18.	試験実施体制.....	61
18. 1.	研究班代表者、研究事務局.....	61
18. 2.	研究班分担研究者.....	62
18. 3.	試験実施医療機関および試験責任医師.....	62
18. 4.	登録センター.....	62
18. 5.	外注検査測定実施機関.....	63
18. 6.	統計解析者.....	63
18. 7.	データセンター.....	63
18. 8.	データマネージメント.....	64
18. 9.	モニタリング委員会.....	64
18. 10.	監査委員会.....	64
18. 11.	効果安全性評価委員会.....	64
19.	公表に関する取り決め.....	64
19. 1.	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め.....	64

1. 試験の概要

[試験課題名]

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

[目的]

日本人の新生児・小児における人工呼吸管理目的で使用するミダゾラム（欧米で承認されている用法・用量）の有効性・安全性、薬物動態の評価を行う。

[対象]

人工呼吸管理を施行している新生児・小児

- ※ 人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設のみ対象とする。
- ※ 原疾患および術後呼吸管理等、呼吸管理の目的は問わない。
- ※ 体重は問わない。

[評価項目]

主要評価項目

Ramsay sedation scoreを用いた評価による鎮静達成率

- ※ 鎮静達成の定義：鎮静効果判定前 30 分の経過のおおむね 70%が Ramsay sedation score3 以上継続した時点。目標鎮静達成時には、Ramsay sedation score により鎮静度評価をした後、COMFORT scale を用いて、再度鎮静度評価を行う。

副次評価項目

- ・有害事象
- ・薬物動態

- ※ ミダゾラム血中濃度採血を、目標鎮静到達時等の試験期間中少なくとも 2 回施行する。

[選択基準]

- 1) 年齢：修正在胎週数 23 週以上、15 歳未満の症例
 - 2) 本試験参加について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例
- ※ 7歳以上の被験者を対象としている場合、可能な限りアセント取得が望ましい。

[除外基準]

- 1) 継続的な筋弛緩薬・麻酔用鎮痛薬の使用が必要な症例
(例：処置時や挿管時以外に筋弛緩薬・麻酔用鎮痛剤を継続的に使用しなければならぬ症例は除外とする、薬剤詳細は併用禁止・制限薬一覧参照)
- 2) 併用禁止薬剤（併用禁止・制限薬一覧参照）を使用している症例
- 3) 重症な奇形症候群・染色体異常の症例
- 4) 鎮静度の評価が困難と思われる神経疾患（重症新生児仮死、重症中枢神経障害、代謝性疾患など）の症例

- ※鎮静度の評価が可能で、抗痙攣剤を使用しないことが予想される軽症の新生児仮死などの症例は参加可能とする。

- 5) 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
- 6) 本剤、あるいは他の薬剤に対して過敏反応の既往がある症例
- 7) 急性狭角緑内障のある症例
- 8) 重症筋無力症のある症例
- 9) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）及び HIV 逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）等を投与中の症例
- 10) ショック・昏睡・バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の症例
- 11) 本試験に参加したことのある症例
- 12) 心理的、社会的要因などにより試験担当医師が不相当であると判断した症例
- 13) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例、被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 14) ミダゾラムのボラス iv 投与のみで鎮静をする症例

[試験の終了基準]

試験終了は、以下の2パターンとする。

- 1) 試験薬投与開始後48時間の時点において試験薬の投与を継続している場合には、48時間の時点をもって、試験終了とする。
- 2) 試験薬投与開始後48時間以内にミダゾラムの投与を終了した場合や試験を中止した場合（試験薬を無効と判断した場合、有害事象の出現により試験薬の投与を中止した場合など、詳細は12.2 参照）には、その時点をもって試験終了とする。

[中止基準]

試験担当医師は、以下の項目に該当する場合にはその被験者の試験を中止する。

- 1) 被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 2) 被験者の都合により試験が中断された場合（転医・転院、追跡不能等）
- 3) 偶発的な事故が発生した場合
- 4) 有害事象が発現し（合併症の増悪または偶発症を含む）、試験の継続が困難となった場合
- 5) 本試験実施計画書からの重大な逸脱（併用禁止薬を使用した等）があり評価不能と判断される場合
- 6) その他、試験責任医師又は試験担当医師が試験の継続を困難と判断し中止が妥当とした場合

[目標症例数]

目標症例数 75症例

修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満：50症例

修正在胎週数32週以上修正在胎週数45週未満：25症例

合計75症例に達するまで登録を継続する。

[試験方法]

試験デザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験

[試験薬の用法・用量]

- 1) 投与量および投与方法

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。

(1) 新生児に対する使用

① 修正在胎週数32週未満

維持投与量：

0.03～0.1 mg/kg/hr (上限0.2 mg/kg/hr) で、持続静脈内投与をする。

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。

②修正在胎週数32週以上

維持投与量：

0.06～0.2 mg/kg/hr (上限0.3 mg/kg/hr) で、持続静脈内投与をする。

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。

(2) 小児に対する使用

Loading dose：

原則として0.05～0.2 mg/kg/doseを2から3分以上かけてゆっくり静脈内投与する。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。上限は、0.2 mg/kg/doseを3回まで、あるいは、積算0.6 mg/kgまでとする。

Maintenance dose：

原則として0.06～0.12 mg/kg/hrで持続点滴を開始するが、試験担当医師の判断で、上限0.4mg/kg/h rまで増量可とする。

[一般臨床検査]

試験薬投与開始前（直近値）および試験開始後48時間前後の近い時期の検査データがあれば、記載する。

[一般状態の観察]

心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件とする）、SpO₂、血圧を、可能な限り鎮静度評価とともに測定する。

[試験期間]

平成18年8月 ～ 平成20年3月 （最終エントリー締め切り：平成20年3月）

[試験実施施設]

全10施設：新生児対象施設5施設、小児対象施設5施設（詳細は参加施設一覧参照）

[試験組織]

研究班代表者	国立成育医療センター	新生児科	医長	伊藤	裕司
研究事務局責任者	国立成育医療センター	新生児科	医長	伊藤	裕司
分担研究者	国立成育医療センター	治験管理室	室長	中村	秀文
	国立成育医療センター	新生児科	医長	中村	知夫
	国立成育医療センター	救急診療科	医長	羽鳥	文麿
	長野県立こども病院		院長	宮坂	勝之
	東京女子医科大学母子総合医療センター	新生児科	教授	楠田	聡

	愛媛県立中央病院	副院長	梶原 真人
	東京大学医学部附属病院	小児科	五石 圭司
登録・データセンター代表者	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所	所長	竹内 正弘
統計解析者	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所	所長	竹内 正弘
	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所		濱野 鉄太郎
薬物動態データ解析者	北里大学薬学部 臨床薬学研究センターTDM部門	部門長	篠崎 公一
モニタリング委員会	東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児科	教授	楠田 聡
	愛媛県立中央病院	副院長	梶原 真人
監査委員会	国立成育医療センター	治験管理室 室長	中村 秀文
	国立成育医療センター	薬剤部 治験主任	栗山 猛
	国立成育医療センター	集中治療科	中川 聡
効果安全性評価委員会	昭和大学医学部小児科学教室	教授	板橋 家頭夫
	国立がんセンター中央病院	小児科 医長	牧本 敦

2. 試験計画の経緯および背景

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事が懸念される。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。しかし、小児・新生児における鎮静については、薬物動態の測定の高難しさや、腎機能や肝機能の未熟性のため薬物動態に関する基礎的研究に乏しく、臨床で使用可能な薬物で承認されたものはほとんどなく、十分な検討もなく、各施設・各医師個人の経験のままに使用されているのが現状であり、使用方法についてエビデンスの確立と鎮静薬使用の指針作成が急務である。

ミダゾラムは、1975年エフ・ホフマン・ラ・ロシュ (F. Hoffmann-La Roche) 社 (米国) (以下ロシュ社) のA. Walserらによって合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ジアゼパム等の他のベンゾジアゼピン系注射剤と同様に、催眠、鎮静、抗不安等の薬理作用を有し、それらの作用持続時間が短いことを特長とし、短時間型催眠鎮静剤と位置付けられている^{1,2)}。また、本剤は水溶性注射剤であり、プロピレングリコール等の有機溶剤を含んでいないため、有機溶剤による静脈炎、注射時の痛み、硬結等、局所組織に及ぼす傷害作用が極めて少ないことが既存のベンゾジアゼピン系注射剤と大きく異なっている。さらに、麻酔科領域における臨床研究によって本剤が催眠鎮静作用を示すこと、代謝が速く作用時間が短いこと、心循環器系への影響が少ないことが明らかにされたことから^{1,2)}、集中治療における鎮静薬としての有用性も期待されている。

本邦では、1981年9月より本剤の成人患者への使用に関する臨床研究が開始され、注射剤が麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持の適応に対して1988年3月29日に承認され³⁻⁷⁾、その後、2000年7月25日に集中治療における人工呼吸中の鎮静の追加適応が承認されている⁸⁻¹³⁾。しかしながら、本剤の小児患者への使用については、海外ではロシュ社により実施された臨床研究、論文報告等に基づき、添付文書 (米国、カ