

ナダ、スイス等)に用法・用量が記載され、既に国際的な学術雑誌や治療マニュアルにて多数紹介されているが、一方、本邦における添付文書では、小児患者への使用については、〔警告〕、〔使用上の注意〕等で小児患者へ使用する際の注意を喚起しているものの、〔使用上の注意〕の「7. 小児等への投与」の項に「(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。」との記載があるのみで、その用法・用量に関しては、海外での小児薬物動態が参考として記載されているにとどまっており、国内臨床試験による十分な薬物動態や有効性・安全性評価はなされていない。従って、本邦における医療現場での新生児・小児患者に対する本剤の使用は、海外の添付文書、治療マニュアル並びに国内外における公表論文等を参考に行われているのが実態であろうと推察された。

実際、本研究に先立って日本未熟児新生児学会薬事委員会によって行われた実態調査では、ミダゾラムは、本邦の新生児・小児の医療現場での使用頻度も高く、かつ、早期承認の要望が高い鎮静薬の代表であった。海外では、小児の鎮静に対する承認も取得されているが、本邦では小児の鎮静については、添付文書上は「安全性は確立されていない」とされており、具体的な用法・用量の記載もない。添付文書にも海外での小児薬物動態が参考として記載されており、国内臨床試験による十分な薬物動態や有効性・安全性評価が必須であり、それに基づいた、新生児・小児に対する本剤の使用に関する有効で安全な用法・用量の確立が急務と思われた。

本研究班で2005年度に行った、新生児・小児における集中治療領域でのミダゾラム使用実態調査では、新生児の人工呼吸の際、85%の施設で鎮静を行うと答えており、正期産では87%の施設が、早期産では57%の施設が鎮静すると答えた。そのうち、正期産では、鎮静に使用する薬剤としてミダゾラムを挙げた施設が79%と最も多く、早産ではフェノバルビタールの次にミダゾラムを選択している施設が多く、44%の施設が使用していた。早産に対しては、鎮静そのものに慎重であり、さらにミダゾラムについてもまだ慎重に投与され始めている現状も、浮かび上がった¹⁴⁾。小児の集中治療領域では、人工呼吸管理中にミダゾラムを頻用する施設が81%であり、北米におけるミダゾラムの使用頻度よりもむしろ高い傾向にあった¹⁵⁾。さらに本邦で使用されている用量は、新生児・小児領域ともに、海外の添付文書に記載されている量と比して高用量が使用されていた¹⁶⁾。本剤使用に伴う副作用としてのミオクローヌス様の異常運動の出現に関しては、新生児領域では約30%の施設が、小児領域では約8%の施設が経験しており、本邦での本剤の高用量使用による悪影響も懸念された¹⁴⁻¹⁶⁾。

そこで、用法・用量に関しては、海外でのエビデンスの確立している用法・用量に基づいて用法・用量の設定を行い、これによる、本邦における人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの臨床使用に関する有効性・安全性の検討を行うことを目的として、本臨床試験を計画した。

3. 試験の目的

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。

4. 試験の計画

4.1. 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験

[設定根拠]

海外での用法・用量が本邦でも有効であることを証明することが目的のため、比較試験は不要と判断した。

4.2. 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。

4.3. 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。

4.4. 評価項目

本試験の主要評価項目、副次評価項目および判定基準を以下とする。

[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：鎮静効果判定時点の前 30 分間の経過のおおむね 70%が Ramsay sedation score 3 以上の状態であった場合を、鎮静達成と定義する。目標鎮静達成時には、Ramsay sedation score による評価で鎮静達成した時点以降おおそ 8 時間の状態を、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。

試験実施期間

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)

但し、症例集積状況によって、試験期間、エントリー期間を延長することがある。

5. 選択・除外基準

5.1. 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。
なお、7 歳以上の被験者の場合、可能な限りアセント取得が望ましい。

[設定根拠]

- 1) 本試験の目的とする被験者を選定する条件として設定した。
- 2) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日 発出）等の通知に従った。

5.2. 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ない症例は除外とする、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適當であると判断した症例
- 13) その他、試験担当医師が不適當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) ミダゾラムのポーラス iv 投与のみで鎮静をする症例

[設定根拠]

- 1) ～4) 鎮静の評価に影響を及ぼすため設定した。
- 5) ～6) 被験者への安全性を考慮し、設定した。
- 7) ～10) 添付文書に記載のある使用禁忌症例
- 11) 試験の適正な実施のため設定した。
- 12) ～13) 試験担当医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。
- 14) 持続投与での PK を設定しているため、30 分以上持続静脈内投与しない症例は除外とした。

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

6.1. 被験者の選定および同意取得

試験担当医師は選択・除外基準に基づく被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、また試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別などを考慮し、本試験に参加を求めるとの適否について慎重に検討する。また、本試験は未成年者を対象とするため、代諾者より文書での同意を得るが、これらの者が同意能力を欠く場合（精神病、重度の痴呆等）には、同意能力を有する別の代諾者より同意を得るものとする。なお、本試験は15歳までの小児を対象としているため、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号、平成12年12月15日発出）に従い、可能な限り、13歳（中学生）以上の小児被験者がアセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入することとする。また、7歳以上の小児被験者本人についても、同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いず口頭でアセントが得られた場合は、代諾者によって署名された同意文書に、被験者本人からアセントが取られたことを記載する。なお、薬物血中濃度採血実施に関して、説明同意文書中に記載欄を設け、代諾者より同意を得る。ただし、体重750g以下の被験者に対する実施は必須ではなく、試験担当医師の判断とする。

6.2. 同意説明文書等の作成

試験責任医師は、代諾者から本試験への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守する。作成又は改訂された同意文書等は、あらかじめ臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認を得る。また、小児被験者を対象としたアセント及びアセント文書は、被験者本人が理解できる言葉や用語を用いて作成する。

なお、同意説明文書には、以下の項目を含むものとする。

- 1) 臨床試験が研究を伴うこと
- 2) この臨床試験の目的、実施方法、参加予定患者数、期間、作用および予想される副作用、他の治療法の有無とその内容
- 3) 代諾者の自由意思により自発的に臨床試験に参加すること
- 4) 試験実施計画などに変更があった場合、変更内容について十分な説明が受けられること。また、新たな情報が得られた場合には、すみやかに伝えられること
- 5) 臨床試験の実施期間中でも、代諾者の意思により参加を中止することができること、また中止した際にも一切不利益を受けないこと
- 6) 臨床試験への参加が中止される場合があること
- 7) この臨床試験において守るべき事項を確認し、試験期間中は担当医師の指示に従うこと
- 8) 臨床試験の終了後においても追跡調査のための各種検査に協力すること
- 9) この臨床試験により健康被害が生じた場合の対応
- 10) この試験の関係者がこの臨床試験に係わる医療記録を閲覧することがあること。また、臨床試験から得られる情報は匿名化された上で学会、医学雑誌等へ発表、厚生労働省へ報告する資料として使用されること
- 11) 情報の取り扱いに際しては、プライバシーの保護について十分配慮されていること
- 12) 臨床試験に参加した場合の費用
- 13) 臨床試験担当医師の氏名、職名、連絡先および実施医療機関の相談窓口

6.3. 試験内容等の説明、同意取得

試験責任医師又は試験担当医師は、本試験の実施に先立ち、予め臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認が得られた同意説明文書に基づいて、被験者および代諾者に対して本試験の内容等を十分に説明する。被験者および代諾者には質問する機会および本試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前に本試験への参加について自由意思による同意を代諾者より文書で得る。同意文書等には、説明を行った試験担当医師および同意した代諾者が署名し、日付を記入し、その写しを代諾者に渡すものとする。同意書はコピーをとり、原本をカルテに保管する。

試験内容の性質上、緊急で試験薬投与開始が考えられるため、人工呼吸器による呼吸管理対象となる可能性のある対象患者の代諾者に対して、入院時等に事前に同意文書に基づいて説明し、あらかじめ文書で同意を得る。新生児の症例においては、代諾者への事前説明は患児の出生前におこなってもよいが、同意書の署名は出生後に得る。

6.4. 被験者への新たな情報の提供

本試験期間中に、本試験に継続して参加するかどうかについての意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験担当医師は当該情報を速やかに被験者および代諾者に説明し、試験への継続参加の意思を確認し、これらを記録として診療録に残す。同意説明文書等の改訂が必要であると試験責任医師が判断した場合には、各医療機関の取り決めに従い臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認を得る。

7. 症例登録

試験担当医師は、試験開始時に被験者の背景および選択基準に合致すること、除外基準に抵触しない事を確認した上で、投与開始前に速やかに症例登録センターにFAXにより登録を行う、又は、試験開始前にExcelツールにて適格性の確認を行い、その記録（日時）を残す。ツール使用の場合には、ツール機能により自動作成される症例登録票（日時のログ入り）を速やかに登録センターへFAXする。症例登録センターは、対象としての適格性を確認後、試験担当医師に連絡する。

8. 実施手順

8.1. 試験薬投与開始基準

試験薬投与開始前に、試験の指標となる鎮静度評価をし、Ramsay sedation scoreで2以下であることを確認する。小児では症例数確保が難しいため手術症例などで、試験薬投与開始前にクエン酸フェンタニル、筋弛緩薬（ミオブロック、マスキュラックス等）を使用し、被験者の覚醒を待たずに試験薬投与を開始する場合、投与開始前の鎮静度は併用制限薬を使用する前の被験者の観察に基づいて判定する。併用制限薬投与終了後2時間以上かつミダゾラム投与開始後30分以上が経過した時点以降をミダゾラムによる鎮静の効果開始として捉えて良い。この場合の投与開始前の鎮静度は、鎮静に入る前の状態（手術前）の被験者を観察し、症例報告書に記載する。

8.3. 用語の定義と説明

【検査項目について】

- 1) 同意取得：試験開始前に、被験者の代諾者より文書にて、試験参加の同意を得ること。詳細は、7歳以上の小児被験者からは、アセント取得が望ましい。詳しくは、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を参照のこと。
- 2) 被験者背景：5. 選択・除外条件を参照の上、試験に登録できるか適格性をスクリーニングする。
- 3) 症例登録：被験者の代諾者より文書での同意取得と被験者背景から適格性が確認できた後に、症例登録センターにFAXにて症例登録する。詳しくは、7. 症例登録および18.4. 登録センター参照のこと。
- 4) 鎮静度評価：Ramsay sedation scoreで評価し、目標鎮静達成時はその後8時間の状態をCOMFORT scaleで再評価を1度行う。詳しくは、4.4 評価項目を参照のこと。
鎮静度評価の期間は、試験薬投与開始から以下の2パターンの期間とする。
 - ①試験薬投与開始より48時間以内に、試験薬投与を終了・中止した場合には、試験薬を終了・中止した時点
 - ②試験薬投与開始より48時間以内に抜管減量に至らない長期投与などの場合、試験薬投与開始後48時間までの時点（試験終了までの期間）観察スケジュールで定められた間隔で鎮静度評価を実施する。ただし、気管内洗浄などの処置により、不穏になった時は評価しない。
- 5) PK採血：ポピュレーション-PK法（ポピュレーションファーマコキネティクス法、または母集団薬物動態法）のための採血。ポピュレーションPK法とは、一般に、臨床試験に参加した全て又は特定の一部の患者から、通常、一患者当たり定常状態で2又は3回血中薬物濃度を測定し、これを集団に基づいて評価する方法を言う。
PK採血の採血量は0.3mlで、株式会社エスアールエルにて外注集中測定を行う。
 - ①必須実施
 - ・ 目標鎮静効果達成時
 - ・ 有害事象、副作用発現時
 - ・ 試験薬中止に向けての減量開始前
 - ・ 有害事象、副作用、鎮静効果不十分、併用禁止・制限薬使用による中止脱落時（同意撤回や被験者都合により中止となった症例は実施しない）
 - ・ 試験終了（投与開始後48時間の）時点（試験期間中、PK採血を一度しか実施していない場合は必須実施となる）
 - ②必要時・可能な限り実施
 - ・ 試験薬増量直前
 - ・ 試験薬減量直前
- 6) 一般臨床検査：一般臨床検査（末梢血検査）は、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。
検査項目は、血算（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、生化学（AST、ALT、クレアチニン）とする。
- 7) 一般状態の観察（心拍数、呼吸数、SpO₂、血圧）：一般状態（呼吸数は人工呼吸器設定条件とする）は、可能な限り鎮静度評価とともに実施する。鎮静度評価時にタイムリーに測定できなくとも、1~2時間のずれは許容範囲とする。
- 8) 有害事象の観察：13.4. 有害事象の評価項目および測定基準の方法を参照の上、観察を行う。

- 9) 重篤な有害事象の観察：中止例など試験薬投与が48時間以内に終了した症例は試験終了後72時間、または試験薬投与が48時間以上になる長期投与例は試験薬投与終了後の72時間以内に、それぞれ重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無の観察を継続し、発生の場合は、72時間時点の転帰を確認する。

【観察・検査時期について】

- 1) 投与開始前：症例登録に必要な文書での同意取得と適格性の確認後、鎮静度評価と一般状態測定、また可能であれば一般臨床検査を実施する。
- 2) 試験薬投与開始：8.1. 試験薬投与開始基準および10. 試験薬の用法・用量に則り、投与を開始する。
- 3) 鎮静効果出現前：試験薬投与開始から鎮静達成まで3時間毎（前後1時間を許容）に鎮静度評価を行う。
- 4) 鎮静効果出現時：鎮静度評価と一般状態の観察（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO₂、血圧）を実施する。鎮静到達までの期間（1時間毎）は同様に、鎮静度評価は必須実施とし、一般状態（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO₂、血圧）は可能な限り実施する。
- 5) 試験薬増量直前：試験薬増量前には、鎮静度評価を必須実施とし、PK採血と一般状態（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO₂、血圧）は、可能な限り実施とする。
- 6) 目標鎮静効果達成時：目標鎮静達成の定義：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。
目標鎮静達成時以降にCOMFORT scaleを用いた評価を行う。COMFORT scaleの各項目の点数をデータとして収集する。
COMFORT scaleを用いた評価が実施される際はRamsay sedation scoreによる評価も行う。
- 7) 試験薬減量直前：過鎮静または有害事象発現時後の試験薬投与量減量前に実施する。
過鎮静または有害事象発現時に実施する。
- 8) 目標鎮静効果達成後：目標鎮静達成時から1~3時間後に鎮静度評価を行う。目標鎮静達成後から試験終了まで5時間以上の間隔をあけて24時間に3回、鎮静度評価を行う。また、その間に複数回評価があった場合は、CRFには全ての評価を記載する。ただし、無効と判断された場合には、その時点での鎮静度を評価する。
- 9) 有害事象・副作用出現時：有害事象、副作用および副作用が疑われる症状（試験薬と因果関係が否定できない症状）が発現時に実施する。
- 10) 試験薬投与中止に向けての減量開始時：ミダゾラム投与中止のための試験薬投与量減量前に実施する。
- 11) 中止・脱落時：薬物血中濃度採血は、有害事象・鎮静効果不十分のため中止となった時に実施する。
同意撤回により脱落となった症例は実施しない。
- 12) 試験終了時：試験終了は以下の2パターンとする。
 - ①試験薬投与開始より48時間以内に、試験薬投与を中止した場合には、試験薬を中止した時点
 - ②試験薬投与開始より48時間以内に抜管減量に至らない長期投与などの場合、試験薬投与開始後48時間までの時点（試験終了までの期間）
- 13) 試験薬投与終了後72時間以内：中止例など試験薬投与が48時間以内に終了した症例は試験終了後72時間、または試験薬投与が48時間以上になる長期投与例は試験薬投与終了後の72時間以内に、それぞれ重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無の観察を継続し、発生の場合は、可能な限り転帰を確認する。

新生児症例に関しては、可能な限り、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、聴性脳幹反応聴力検査（ABR）等により、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL等の有無などを確認する。

8.4. 追跡期間

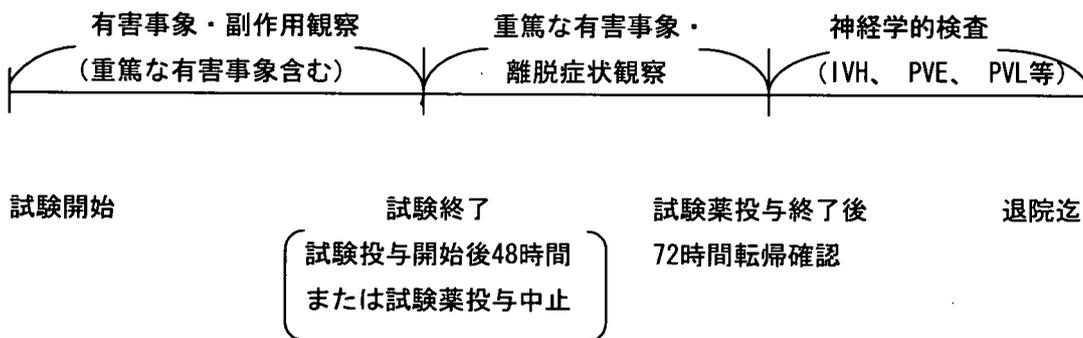
安全性確認のため、以下を追跡フォローする。観察期間は下記の図1の観察期間フローを参照のこと。

- 1) 試験終了後（試験薬投与開始後 48 時間経過時点または試験薬投与中止時点）から 72 時間までは、重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無を観察およびフォローをする。また、72 時間時点で、転帰を症例報告書に記載する。
- 2) 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、聴性脳幹反応聴力検査（ABR）等により、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL 等の有無を確認し、症例報告書【追跡検査用】に記載する。

[設定根拠]

- 1) 薬物動態により評価対象となる症状の発現可能期間から設定した。
- 2) 早産低出生体重児の中枢神経障害発症の有無の確認のため、設定した。

図1：観察期間フロー



8.5. 症例登録後の観察、検査順

試験薬投与前

- 1) 選択基準、除外基準の確認、同意取得
- 2) 被験者背景：性別、生年月日、身長、体重
- 3) 原疾患：疾患名
- 4) 既往歴：同意取得時までに治癒した疾患
- 5) 合併症：同意取得時に罹患中の疾患の有無、疾患名
- 6) 試験参加の同意：代諾者若しくは保護者からの文書同意が得られていること、同意取得年月日、7 歳以上の被験者の場合、アセント取得が望ましい。
- 7) 前治療・併用薬：試験開始前から使用している合併症に対する治療薬の継続使用は可とするが、併用した薬剤は、薬剤名、用法・用量などを症例報告書に記載する。可能な限り、試験期間中を通じてその用法・用量は変更しないこととする。
 - ① 試験開始前に鎮静及び鎮痛に対して使用した前治療薬：薬剤名・1 日投与量・投与期間（投与終了時間まで）・使用理由を記載する。
 - ② 原疾患、合併症の治療に使用した薬剤（試験開始前から継続使用している薬剤も含む）：維持輸液以外の DOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名・投与期間を記載する。※原疾患の治療等で使用する薬剤は、併用制限薬リストを参照の上、留意して使用する。
- 8) 試験薬投与開始量：10。試験薬の用法・用量を参照の上、決定する。
- 9) 鎮静度評価、心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO₂、血圧：試験薬投与前の指標データとして測定する。

10) 一般臨床検査：可能な限り以下の検査項目を、試験薬投与開始1週間前以内に実施する。

- ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- ・生化学検査：AST、ALT、クレアチニン、

試験薬投与中

1) 試験薬投与量：10. 試験薬の用法・用量を参照の上、鎮静効果を評価しながら、必要時増量および減量する。

2) 鎮静度評価：試験薬投与開始後、以下の時期に鎮静度評価をする。ただし、気管内洗浄などの処置により、不穏になった時は評価しない。

※鎮静達成の定義：鎮静効果判定時点の前30分間の経過のおおむね70%がRamsay sedation score 3以上の状態であった場合を、鎮静達成と定義する。

【目標鎮静達成レベル到達前】

投与開始後鎮静効果が見られるまで、特に注意深く（1時間に1回程度を推奨する）鎮静度評価を行う。

【試験薬増量直前】

増量直前に鎮静効果を評価し、増量時を基点として、鎮静効果が見られるまで、1時間毎に鎮静度評価をする。

【目標鎮静達成レベル到達時】

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。なお、COMFORT scaleは、目標鎮静度達成後よりおしなべて、だいたい8時間の鎮静度を評価したものとす。

【目標鎮静達成レベル到達以後】

鎮静効果が認められた後は、1~2時間後に1回、その後は施設毎の評価基準に基づき注意深く観察を行う。本試験では8時間毎に1回の鎮静度評価を推奨する。前評価以降から当該評価までの経過等通して評価する。

【試験薬減量直前】

過鎮静または有害事象・副作用発現時に鎮静度評価を実施する。有害事象・副作用出現の場合、症状消失（転帰）を確認する。

【ミダゾラム中止に向けての減量開始時】

減量を開始前に、鎮静効果を評価する。

3) 薬物血中濃度採血：可能な限り、試験期間中2回実施する。目標鎮静達成時、試験薬増量および減量直前、有害事象・副作用出現時、試験終了時点（無効と判断した時点、有害事象・副作用出現で投与を中止した時点、試験薬投与開始後48時間の時点）に実施する。なお、試験薬投与開始後48時間時点の採血は、目標鎮静達成時以降一度も持続投与量を変更しなかった場合等で、2回目のPK採血を実施していない時に必須実施となる。

4) 心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO₂、血圧：鎮静効果評価時に併せて実施する。

5) 併用薬：原疾患の治療等のための併用薬は、併用禁止・制限薬リストを参照の上、使用する。原則として試験期間中を通じてその用法・用量は変更しないこととする。

- ① 原疾患、合併症の治療に使用した薬剤（試験開始前から継続使用している薬剤も含む）：維持輸液以外のDOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名・投与期間を記載する。
- ② 有害事象、副作用の治療に使用した薬剤：維持輸液以外のDOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名を記載する。

- ③ 有害事象・副作用の被疑薬（有害事象・副作用が発生した際に使用していた薬剤のうち、試験薬以外に関連があると思われる薬剤）：薬剤名・1日投与量・投与期間・使用理由を記載する。
- 6) 一般臨床検査：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。
 - ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
 - ・生化学検査：AST、ALT、クレアチニン
- 7) 有害事象および副作用：試験薬投与開始後に発現した症状の有無・程度・発現日・消失日を観察する。使用した薬剤、治療法は症例報告書に記載する。

試験薬投与終了後、中止脱落后

- 1) 鎮静度評価：以下の時期に鎮静度評価をする。

【試験終了】

試験薬投与開始後 48 時間以内に、

- ①ミダゾラムを何らかの理由により途中で投与中止した、あるいは予定通り終了した時点
 - ②試験薬投与開始後 48 時間の時点で試験薬の投与中止あるいは終了に至らないときは、試験薬投与開始後 48 時間経過した時点をもって、試験終了とし、その時点で鎮静度を評価する。
- ※ 試験担当医師の判断により、本試験終了後も通常治療としてミダゾラム投与を継続しても良い。

【試験中止】

- ①最高用量を投与後、最低 15 分～30 分以上経ても Ramsay sedation score 2 点以下で、鎮静効果が得られず主治医により無効と判断された時点、
 - ②新生児症例においては安全性等への主治医の配慮により最高用量未満の投与量の時点でも試験薬が無効と判断された時点
 - ③有害事象出現のため試験の継続が困難となり試験中止と判断した時点
 - ④本試験実施計画書から重大な逸脱（併用禁止薬を使用した等）があり評価不能のため中止した時点で鎮静度評価を実施する。
- 2) 心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO₂、血圧：鎮静効果評価時に併せて実施する。
 - 3) 有害事象および副作用：試験終了後および試験薬投与中止後 72 時間以内は、重篤な有害事象および副作用の発生の有無を追跡調査する。
 - 4) 一般臨床検査：可能な限り、中止脱落后時、試験薬投与終了後に実施する。
 - 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。

9. 試験薬

ミダゾラム注射薬

（商品名：ドルミカム注射液10mg [アステラス製薬株式会社]、ミダゾラム注0.5%「F」[富士製薬工業株式会社]、ミダゾラム注0.5%「F」[サンド株式会社]）

剤形：無色透明注射薬

含量：1 管中 ミダゾラム10mg含有

使用薬剤に関する一次情報は薬剤添付文書（別紙）の記載内容とする。薬剤添付文書

書の改訂時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」[「http://www.info.pmda.go.jp/」](http://www.info.pmda.go.jp/)で参照できるので、常に最新情報を把握するように努めること。

10. 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。

〔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用量(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。

〔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。

10.2. 小児に対する使用（修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満）

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。

1時間以内に、0.2 mg/kg/doseを5回投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断する。

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/hrまで増量可とする。

上限0.4mg/kg/hrに達して30分以上経過しても効果がない場合には、無効と判断する。一旦有効であった場合にMaintenance doseの持続投与で鎮静が得られなくなってきた場合には、再度bolus投与をloading doseに準じて行なう、維持量の増量を考慮する。

1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/doseを5回まで (bolusのみで 1 mg/kg/hr)、あるいは、持続投与とbolus投与併用の場合には、bolus + 持続投与の積算量が、1 mg/kg/hr までとし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する。

積算1日量投与量として、bolus投与量の上限を10 mg/kg/day、持続投与量の上限を0.4 mg/kg/hr x 24時間 とする。これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する (投与可能な最大積算投与量は、10 mg/kg/day + 9.6 mg/kg/day = 19.6 mg/kg/day となる)。

制限内のbolus投与は可能であるが、bolus投与の際には、Maintenance doseの増量も同時に検討する。

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。

[注意点]

- ・必要に応じて、投与量の増減およびボラス投与も可とする。
- ・副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量する。
- ・体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、肥満児等の場合には、ideal body weightを参考とする。

[設定根拠]

新生児・小児とも投与開始量は、欧米での承認用量を用いて設定した。本試験に先行して実施した鎮静薬使用に関するアンケート調査で、全国100医療機関から回答のあった新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量に関する調査結果の新生児32週未満の最高投与量は0.6mg/kg/hrであったが、新生児32週未満では安全性を鑑みて、0.1mg/kg/hrで実施することとした。また、小児では海外の添付文書の用量に基づいて用量を決定した。

11. 併用禁止薬・併用制限薬

11.1. 併用禁止薬

試験期間中は、クエン酸フェンタニル以外の麻薬と鎮静・抗けいれん薬（フェノバルビタール等）の使用を禁ずる。

[設定根拠]

本試験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考える薬剤は併用禁止とした。

11.2. 併用制限薬

麻酔用鎮静薬（クエン酸フェンタニル）、筋弛緩薬（ミオブロック、マスキュラックス等）は痛みや刺激のある処置時のピンポイントでの使用のみを可とし、継続的な使用および鎮静評価時は使用しない。

その他、以下の薬剤の併用は原則として避けるが、試験開始前より使用されている場合は、その種類および投与量の変更は試験期間中できる限り避ける。以下の薬剤が併用された場合、薬剤名、投与量、投与期間などを症例報告書に記載する。詳細な情報は、併用注意薬リストを参照する。

麻酔用鎮静薬（クエン酸フェンタニル）、筋弛緩薬（ミオブロック、マスキュラックス等）、

[設定根拠]

併用により鎮静薬代謝が低下する恐れのある薬剤と鎮静評価に弊害をきたす恐れのある薬剤との併用を極力避けるため設定した。

12. 臨床試験の終了および中止の基準

12.1. 試験終了基準

- 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12.2 参照）には、その時点をもって試験終了とする。

* 試験担当医師の判断により、本試験終了後も通常治療としてミダゾラム投与を継続しても良い。

12.2. 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

[設定根拠]

- 1) 同意取得時の説明事項である。
- 2) データ取得対象として不適切症例となるため設定した。
- 3) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 4) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 5) 試験薬の適正な評価のため、設定した。
- 6) 試験責任医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

なお、試験を中止した場合、必要に応じて適切な処置・治療を行い、可能な限り試験終了時に予定されている観察、検査、評価等を実施する。有害事象により中止した場合は、症状（検査値）が試験開始前の状態に回復するか、試験担当医師が被験者の安全性を考慮し、これ以上の観察の必要ないと判断するまで経過観察を行う。また、中止理由、処置、その後の経過等を可能な限り調査し症例報告書に記入する。

12.3. 試験全体の中止

本臨床試験そのものの中止を考慮すべき事象が発生した場合には、試験担当医師は主任研究者にすみやかに報告し、主任研究者は必要に応じ効果安全性評価委員会に審議を依頼する。主任研究者は、効果安全性評価委員会からの提言に基づいて、試験続行の有無を決定し、必要に応じて試験参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

13. 有効性と安全性の評価

13.1. 有効性の評価項目および判定基準

【主要評価項目】

Ramsay sedation scoreを用いた評価による鎮静達成率

【設定根拠】

一般に、鎮静薬の鎮静度を評価する際の指標としては、最終鎮静達成率を用いる事が妥当であると考えられる。また、評価に用いるRamsay sedation scoreは、海外の鎮静度の評価に用いられたObserver's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) とも近似した評価方法である。これらのことより、Ramsay sedation scoreを用いた評価により、鎮静達成率を求めることで、新生児・小児における鎮静の有効性の評価になると考え、主要評価項目に設定した。

また、新生児および小児では鎮静評価方法が確立しておらず、補足的に目標鎮静達成時に欧米で一般的に用いられているCOMFORT scaleを用いて再評価することで、有効性の確認になると考えた。

【有効性判定基準】

Ramsay sedation score 3点以上の状態に到達した場合に、試験薬の鎮静効果は有効であったと判断する。

鎮静効果判定時点の前30分間状態を判断して、そのおおむね70%以上の時間がRamsay sedation score 3以上の状態であった場合を、有効な鎮静に到達したとする。

修正在胎週数別の有効性判定基準を以下とする。

1) 新生児：修正在胎週数 23 週以上 32 週未満

上限投与量0.2 mg/kg/hrまで増量し、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。

2) 新生児：修正在胎週数 32 週以上

上限投与量0.3 mg/kg/hrまで増量し、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用量(0.06 - 0.2 mg/kg/hr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。

3) 小児：修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満

Loading doseの場合

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。

1時間以内に、0.2 mg/kg/doseを5回投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断する。

Maintenance dose場合

上限0.4mg/kg/h に達して30分以上経過しても効果がない場合には、無効と判断する。一旦有効であった場合にMaintenance doseの持続投与で鎮静が得られなくなってきた場合には、再度bolus投与をloading doseに準じて行なう、維持量の増量を考慮する。

1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/doseを5回まで (bolusのみで 1 mg/kg/hr)、あるいは、持続投与とbolus投与併用の場合には、bolus + 持続投与の積算量が、1 mg/kg/hr までとし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する。

積算1日量投与量として、bolus投与量の上限を10 mg/kg/day、持続投与量の上限を0.4 mg/kg/hr x 24時間 とする。これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する (投与可能な最大積算投与量は、10 mg/kg/day + 9.6 mg/kg/day = 19.6 mg/kg/day となる)。

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。

【設定根拠】

海外で承認されているミダゾラムの用法・用量を使用実態に即した鎮静評価方法で評価することにより本邦における有効性を正確に評価する指標と成り得るものであることを証明する。

13.2. 安全性および薬物動態の評価項目および判定基準

【副次評価項目】

- ・有害事象
- ・薬物動態

【設定根拠】

欧米での報告データと比較し、安全性を確認する。

人工呼吸管理下の新生児・小児におけるミダゾラムの薬物動態を評価し、安全性、有効性と血漿中未変化体濃度の関係を検討するため薬物動態を副次評価項目に設定した。

※ 目標鎮静達成レベルの定義：

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。

【安全性判定基準】

試験期間中の副作用および副作用が疑われる症状の収集

【設定根拠】

新生児医療現場におけるミダゾラムの新生児の使用に於ける副作用と疑われる症状 (ミオクローヌ様の発作、痙攣の出現など) が学会等で報告されているが、本邦におけるミダゾラムの新生児と小児における使用経験が少なく、安全性のデータは確立されていない。

有害事象とは、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の

異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。また、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副作用とする。

1) 症状・所見などの発現又は悪化

- ・試験薬投与開始前に認められず、新たに出現した症状、所見、疾患等
- ・試験薬投与開始前から認められ、悪化した症状、所見、疾患等

2) 臨床検査値等における異常変動

- ・臨床的に有意と判断される臨床検査値及びその他客観的検査値変動

13.3. 薬物動態の方法

人工呼吸管理を施行している新生児又は小児にミダゾラムを持続静脈内投与したときの薬物動態を評価することを目的として、血漿中未変化体濃度を測定する。以下の時期に採血を実施する。

- ・目標鎮静効果達成時
- ・有害事象、副作用発現時
- ・試験薬中止に向けての減量開始前
- ・有害事象、副作用、鎮静効果不十分、併用禁止・制限薬使用による中止脱落時（同意撤回や被験者都合により中止となった症例は実施しない）
- ・試験終了（投与開始後 48 時間の）時点（試験期間中、PK 採血を一度しか実施していない場合は必須実施となる）

[設定根拠]

新生児と小児における薬物動態は明らかになっていないが、被験者の採血の負担等を考慮し、ポピュレーション-PK による解析および採血ポイントを副作用発生時と鎮静到達時のみに抑え、検討することとした。

本試験期間中に実施する臨床検査は最低 2 回を予定しているため、試験期間中での総採血量は 0.4ml 以上となる。

なお、薬物血中濃度採血実施に関して、説明同意文書中に記載欄を設け、代諾者より同意を得る。体重 750g 以下の被験者の実施は必須ではなく、試験担当医師の判断とする。

13.4. 有害事象の評価項目および判定基準の方法

試験担当医師は試験期間中に観察、または被験者が訴えた全ての有害事象（ミオクローヌス様の発作、痙攣を含む）の内容、程度、発現時期、消失時期、処置および転帰を、試験薬との因果関係に関わらず、症例報告書の有害事象欄に記入する。なお、欠測により異常変動が判定できない場合は判定不能とし、投与前値が欠測している場合の投与後異常値については有害事象とみなす。

有害事象の評価項目

- 1) 重症度：1. 軽度、2. 中等度、3. 高度、4. 生命を脅かす、または活動不能 5. 死亡
- 2) 試験薬投与の変更：1. 変更なし、2. 減量、3. 中止
- 3) 処置：1. なし、2. 投薬、3. その他
- 4) 転帰：1. 回復（軽快を含む）、2. 回復したが後遺症あり、3. 未回復、4. 死亡、5. 不明
- 5) 試験薬との因果関係：1. 関連あり、2. 関連なし
- 6) 試験薬との因果関係の判定根拠（被験者の状態、既往、因果関係のあり得る併用薬、合併症、その他）

なお、有害事象のグレーディングは、CTCAE（有害事象共通用語基準）ver. 3.0日本語訳を参考とし、担当医師の判断で以下のように重症度を評価する。ただし、酸素飽和度（SpO₂）等はその下に記載したグレ

ーディングに従うものとする。軽度がGrade 1、中等度がGrade 2、高度がGrade 3、生命を脅かす、または活動不能がGrade 4、死亡がGrade 5に対応するものとする。Grade 3以上であるのに中等度以下、Grade 2以下であるのに高度以上の変化と医師が判断した場合、その理由を明記することとする。

軽度：軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常

中等度：最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する

高度：入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する

生命を脅かす、または活動不能：急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR/治療的内視鏡/手術など）を要する

人工換気・補助換気中の酸素飽和度（SpO₂）

Grade 0：SpO₂の90%※以下への低下なし

Grade 1：持続しない（30秒程度以内）SpO₂の90%※以下への低下があるが、処置を要さない

Grade 2：持続する（30秒程度以上）SpO₂の90%※以下への低下があり、酸素濃度を上げる等換気条件の変更を要する

Grade 3：換気条件の変更にもかかわらず30秒以上のSpO₂の90%※以下への低下がある

Grade 4：生命を脅かすSpO₂の低下

Grade 5：死亡

※チアノーゼ疾患を除く

不随意運動（ミオクローヌス様症状）

Grade 0：変化なし

Grade 1：軽度

Grade 2：中等度

Grade 3：呼吸・血圧に影響を及ぼす

Grade 4：生命を脅かす

Grade 5：死亡

収縮期血圧と脈拍数（心拍数）の変化：

収縮期血圧の低下：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。鎮静効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：25%以上の低下、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する低下

Grade 4：ショック（酸血症と、組織還流低下による臓器機能障害を伴う）

Grade 5：死亡

脈拍数（心拍数）の低下：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。鎮痛効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：25%以上の低下、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する低下

Grade 4：生命を脅かす脈拍数（心拍数）低下

Grade 5：死亡

収縮期血圧の上昇：収縮期血圧の変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：40%以上の上昇、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する上昇

Grade 4：生命を脅かす血圧上昇

Grade 5：死亡

脈拍数（心拍数）の上昇：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：40%以上の上昇、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する上昇

Grade 4：生命を脅かす脈拍数（心拍数）上昇

Grade 5：死亡

バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数）について、明らかに処置等や医療機器のセンサーはずれによる変動は有害事象とはみなさない。それ以外の理由による変動について、診療録あるいはチャートにその理由を記録するとともに、有害事象として症例報告書に記載する。

また、臨床検査については、P16の検査項目および実施時期を参照の上、実施する。

臨床検査値異常が認められた場合、試験責任医師等の判断により必要に応じて追跡調査を行う。

13.5. 予測される副作用

本試験薬服用時に予想される副作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

1. 重大な副作用

1) 依存性（頻度不明）

連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがある。

2) 無呼吸、呼吸抑制（頻度不明）、舌根沈下(0.1～5%未満)

無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。

3) アナフィラキシーショック（頻度不明）

アナフィラキシーショックがあらわれることがある。

4) 心停止（頻度不明）

心停止が報告されている。

5) 心室頻拍、心室性頻脈（頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがある。

6) 悪性症候群（頻度不明）

無道緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられることがある。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

2. その他の副作用

- 1) 呼吸器：しゃっくり、咳（0.1～5%未満）、喀痰（0.1%未満）
- 2) 循環器：不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈（0.1～5%未満）、徐脈、血圧変動、心房細動（0.1%未満）
- 3) 精神神経系：覚醒遅延、悪夢、めまい（0.1～5%未満）、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常（0.1%未満）、せん妄、不随意運動（頻度不明）
- 4) 消化器：悪心（0.1～5%未満）、嘔気（0.1%未満）
- 5) 肝臓：AST(GOT)上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GPT 上昇、総ビリルビン上昇（0.1～5%未満）、ALT（GPT）低下、LDH 上昇、AL-P 上昇（0.1%未満）
- 6) 過敏症：紅斑、蕁麻疹、発疹等（0.1%未満）、掻痒感（頻度不明）
- 7) その他：体動、発汗（0.1～5%未満）、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇（0.1%未満）、CK(CPK) 上昇（頻度不明）

13.6. 薬物相互作用

本試験薬服用時に注意が必要となる薬物相互作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

- 1) 中枢神経抑制剤（フェノチアジン酸化酵素阻害剤、バルピツール酸誘導体、麻酔性鎮痛剤等）、モノアミン酸化酵素阻害剤
これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。
- 2) カルシウム拮抗剤（塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム）、シメチジン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、アズール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等）
これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したと報告がある。
- 3) 抗悪性腫瘍剤（酒石酸ビノレルピン、パクリタキセル）
本剤がチトクローム P450 を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられる。
- 4) プロポフォール
相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CY3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したと報告がある。
- 5) リファンピシン
リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

13.7. 予測される副作用に対する処置

有害事象が発現した際には、試験担当医師は適切な処置を行い、試験継続が困難と判断した場合には試験薬の投与を中止する。その際には、治療に用いた薬剤名（剤形）、投与量および投与日時について症例報告書に記載する。

中枢神経系抑制作用（特に麻酔）のある他の薬剤と併用する場合は、いずれの用量においてもミダゾラム投与前に、救急蘇生薬やパルスオキシメーターを準備し、低換気・気道閉塞・無呼吸に対応すること。特異的な拮抗薬（フルマゼニル）を手元に準備しておくことが望ましい。