

13.8. 予測できない副作用

副作用のうち、試験薬添付文書等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、症状の程度又は、発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が記載内容と一致しないもの。

13.9. 試験薬との因果関係

以下の基準により、因果関係を「2) 関連なし」と判定されないものを副作用（臨床検査値の異常を含む）とする。

1) 関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象

2) 関連なし：その有害事象の発現と試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもの

※因果関係の可能性とは、試験薬との関連性を医学的に説明できるようなreasonable possibility を指す。

13.10. 有害事象の記録

試験責任医師又は試験担当医師は、試験薬投与開始後に発現した新たな有害事象について、その内容、重症度、発現・増悪の確認日、消失日時、処置、転帰および転帰確認日ならびに試験薬との因果関係を症例報告書に記載する。また、試験責任医師又は試験担当医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例報告書に記載する。

有害事象と試験薬との因果関係については、因果関係が「関連なし」の場合に限り判定の根拠を症例報告書に記載する。

13.11. 重篤な有害事象の報告

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものを重篤な有害事象といい、投与量を問わず発現する以下の事象を指す。

- 1) 死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院又は入院・加療期間の延長が必要となったもの
- 4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

*死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに主任研究者及び当該医療機関の長に報告する。また、試験責任医師は、必要と認めた場合は試験薬の製造販売元（医薬品情報担当者）に対しても有害事象報告を行う。

主任研究者は、副作用による死亡例、死亡につながるおそれのある副作用、重篤で予想できない副作用が発現した場合は、当該情報を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。

13.12 有害事象のモニタリング

試験担当医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば試験薬か他の疾患によるものかなど）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記載する。さらに、有害事象又はその後遺症が持続している場合は、試験終了若しくは中止後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象または後遺症が消失するか、試験担当医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。なお、試験薬との因果関係は13.9.項に示す基準に基づいて2段階に分けて評価する。

13.13 追跡調査

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。離脱症候群の重症度評価はFinnegan withdrawal scoreによるものとする。症例報告書には、発生日時、処置、転帰を記載する。

必要な項目について被験者の協力が得られない場合を除き、試験担当医師が追跡調査必要なしと判断するまで実施し、その結果を症例報告書に記載する。

14. 試験実施計画の遵守及び改訂

14.1. 試験実施計画書の遵守及び逸脱

本試験は、ヘルシンキ宣言（2002年 米国ワシントン）に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針（2003年7月30日厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。

また、試験実施計画書からの逸脱または変更については、以下の通りとする。

- 1) 試験責任医師および試験担当医師は、臨床試験審査委員会または倫理委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく試験実施計画書の逸脱又は変更を行ってはならない。但し、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど、医療上やむを得ないものである場合、又は試験の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- 2) 試験責任医師および試験担当医師は、試験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず逸脱又は変更の内容および理由を全て記録し、報告、通知は各医療機関の取り決めに従う。

14.2. 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会または倫理委員会等の適切な委員会にて本試験実施計画書、症例報告書、同意説明文書・同意書等の内容等について審査を受ける。臨床試験審査委員会または倫理委員会が試験の実施を承認した後に実施する。なお、試験期間を通じ、臨床試験審査委員会または倫理委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改定された場合には、各医療機関の取り決めに従い、必要な場合には審査を受けるものとする。

15. 被験者の保護

15.1. 被験者のプライバシーの保護

症例報告書の作成・被験者のデータの取り扱い等については、被験者のプライバシーの保護に配慮する。被験者の氏名やイニシャルは使用せず、被験者識別コード（施設コード・症例番号）で特定するものとする。

15.2. 健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

15.3. 試験治療の医療費体系

本試験に伴う試験薬の処方、診察・検査等は通常の保険診療に準じて行う（但し一部の検査は集中測定にて行うため、その費用は研究班の費用より支払われる）。

16. 統計解析

16.1. 計画被験者数

【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。

【計画被験者数の設定根拠】

最終鎮静達成例数を出現確率が p の2項分布に従う確率変数と考え、 $p=0.8$ と想定したときの、サンプルサイズと片側95%信頼区間の値を算出した結果、75例のときに下限の値は71.0%となった。真の出現確率が80%のときの信頼区間の下限として、約70%が期待できること、および修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満と修正在胎週数32週以上修正在胎週数45週未満の被験者集積比がおおよそ2対1であることが見込まれることから、計画被験者数を上記の通り設定した。

16.2. 解析対象集団

解析対象集団及びその症例データの取扱いは以下のとおりとする。

1) 有効性解析対象例

試験薬を一回でも投与された症例で、有効性に関して何らかの評価が行われた症例による解析対象集団を「最大の解析集団FAS (Full Analysis Set)」とする。また、FASから以下の症例を除いた解析対象集団をPPS (Per Protocol Set) とする。

- 1) 選択基準からの逸脱症例
- 2) 除外基準に抵触する症例
- 3) 処置違反例：使用禁止薬を服用又は併用禁止療法を実施した症例、用法・用量に関して違反した症例、観察・評価の方法や時期に関して評価不能となるような違反した症例等
- 4) その他の試験実施計画不遵守例：文書同意が未取得の症例など

2) 安全性解析対象例

試験薬を一回でも投与された症例で、安全性に関する何らかの情報が得られている症例とする。

3) 薬物動態データの解析対象集団

登録基準違反などの重大な試験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態に関する評価項目が評価可能な症例を「薬物動態データの解析対象集団」とする。すなわち、以下に該当す

る症例を除外した集団として定義する。

- 1) 選択基準からの逸脱症例
- 2) 除外基準に抵触する症例
- 3) 未投与例：試験薬を全く服用していない症例
- 4) 処置違反例：使用禁止薬を服用又は併用禁止療法を実施した症例、用法・用量に関して違反した症例、観察・評価の方法や時期に関して違反した症例等
- 5) 薬物動態に関する検査・観察が不備な症例
- 6) その他の試験実施計画不遵守例：文書同意が未取得の症例など

4) 欠落、不採用および異常データの取扱い

評価において判定不能とされた症例については、解析対象集団より除く。試験実施計画書で取り扱いを規定できなかった逸脱症例が出現した場合には、研究班代表者の確認の上、取り扱いを決定する。

16.3. 統計解析方法

1) 背景因子

FASを対象とし、主要な背景因子（性別、年齢、身長、体重など）を集計する。計量値は要約統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。集計は新生児、小児、両者を併合した3通りで実施する。

2) 有効性データの解析

主要評価項目：Ramsay Sedation Score

副次評価項目：COMFORT scale

解析方法：FASおよびPPSを対象に、主要評価項目、副次評価項目について以下の集計を行う。

- ・ 最終鎮静達成率の算出
- ・ 最終鎮静達成率の片側 95%信頼区間の算出
- ・ 層別解析、logistic 回帰分析により、試験薬投与開始時点の覚醒状況、投与量などを考慮した解析を行う。

3) 安全性データの解析

評価項目：有害事象及び副作用、一般臨床検査

解析方法：安全性データの解析を解析対象として以下の集計を行う。

- ・ 有害事象および副作用の発現頻度集計を行い、それぞれ発現率を算出し、対応する両側 95%信頼区間を算出する。また、症状別の頻度集計を記述的に行う。症状別の有害事象及び副作用について発現率の算出が適切な場合には、発現率も算出する。
- ・ 臨床検査値については、投与群別に要約統計量（平均、中央値、標準偏差など）を算出するとともに、投与前後差の要約統計量を算出する。
- ・ 集計は、投与量別にも実施する。

4) 薬物動態データの解析

解析方法：「薬物動態データの解析対象集団」を解析対象とし、以下の集計を行う。

測定時点：目標鎮静効果達成時、副作用発現時血中濃度について各評価時点の要約統計量（平均、標準偏差、標準誤差、最大値、最小値、中央値）を算出する。

5) 有意水準、信頼係数

有意水準： $\alpha=5\%$ 、信頼係数：95%、検定・区間推定はともにとくに断りのない限り両側推測とする。

16.4. 統計解析計画の再検討および変更

統計解析者は試験終了後、本解析の実施前に統計解析計画の妥当性について再検討する。

統計解析計画の変更を要する場合、変更の時期、内容、理由、妥当性および薬物動態学的評価あるいは統計学的評価等への影響についての記録を作成する。

17. 症例報告書の作成

17.1. 症例報告書の作成

試験担当医師は、同意を取得した症例すべてについて、個々の症例の試験終了後速やかに症例報告書を作成し、作成日を記入の上、署名を行う。その際、症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

17.2. 症例報告書の記入上の注意

報告書の用紙に記載する際には、以下について留意する。

- 1) 黒又は青のボールペン又は万年筆等消えない方法で記載する。
- 2) 集中測定した臨床検査については、症例、採血日毎に打ち出した測定結果の伝票を症例報告書に添付し、試験担当医師の割印を押すこととする。
- 3) 記載事項に変更・修正がある場合は、変更・修正以前の記載がわかるように二重線で修正し、その箇所に捺印又は署名の上、変更・修正した日付を記入する。なお、大幅ないし重大な事項（有害事象、[自覚症状・他覚所見および臨床検査値の異常変動]の有無およびそれらにおける試験薬との因果関係、薬剤投与量および同意取得に関する事項）の変更・修正については、変更・修正理由を併せて記載する。
- 4) 空欄には「記入漏れ」と区別するために、その理由（不明・判定不能・欠測）又は斜線等を記載する。
- 5) 症例報告書の作成等においては、被験者の氏名およびイニシャルは用いず、被験者識別コードで特定するなど、被験者のプライバシーの保護に努める。

18. 試験実施体制

18.1. 研究班代表者、研究事務局

研究班代表者

国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 医長 伊藤 裕司

研究事務局

責任者 国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 医長 伊藤 裕司

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL : 03-3416-0181 (代表)

FAX : 03-3416-2222

E-mail : itoh-yu@ncchd.go.jp

[業務内容]

試験計画の立案を行い、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に直接関わる責任者である。

18.2. 研究班分担研究者

国立成育医療センター	治験管理室 室長	中村 秀文
	周産期診療部 新生児科 医長	中村 知夫
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	新生児部門 教授	楠田 聡
愛媛県立中央病院	副院長	梶原 真人
国立成育医療センター	救急診療科 医長	羽鳥 文磨
東京大学医学部付属病院	小児科	五石 圭司

[業務内容]

試験計画の立案、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に関して研究班代表者の補助を行う。

18.3. 試験実施医療機関および試験責任医師

試験実施医療機関および試験責任医師は、以下の通りとする。

国立成育医療センター	周産期診療部新生児科 医長	伊藤 裕司
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	新生児部門 教授	楠田 聡
愛媛県立中央病院	副院長	梶原 真人
千葉県立こども病院	集中治療科 医長	杉村 洋子
東京大学医学部付属病院	小児科	五石 圭司

[業務内容]

試験責任医師は、実施医療機関において試験の実施に関して責任を有し、試験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、内容を確認、必要に応じ記載事項の変更・修正を行う。また、試験担当医師の作成した症例報告書を点検する。試験実施中、実施状況の概要を実施医療機関の長に文書で報告し、重篤な有害事象が発生した場合は、試験の研究事務局、実施医療機関の長、臨床試験審査委員会（IRB）または倫理委員会へ報告し情報を提供する。さらに、試験の中止等を報告および、終了報告書を作成し実施医療機関の長への報告も試験責任医師の業務とする。

18.4. 登録センター

社団法人 北里研究所・臨床薬理研究所内

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

FAX:0120-579-183 (フリーダイヤル) 03-5791-6407

受付時間：月曜日～金曜日 9：00～17：00

(ただし、土曜日・日曜日・祝日、11/5および12/28～1/3は除く。これらの休業日にはFAX受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある。)

登録センター代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6400

FAX : 03-5791-6407または0120-579-183

E-mail : ctcc@kitasato-ctcc.jp

[業務内容]

登録センターは、試験担当医師からの被験者の登録情報について、試験実施計画書の選択基準および除外基準への適合性を確認し、被験者の登録を行う。また、試験担当医師へ登録した被験者の登録番号の通知を行う業務とする。

18.5. 外注検査測定実施機関

株式会社 エスアールエル

〒141-0031 東京都品川区西五反田 8-3-6 TK 五反田ビル 9F

株式会社 エスアールエル 首都圏営業部 東京第三営業所

TEL : 03(5487)1320

FAX : 03(5487)1329

責任者 : 金丸 博文

18.6. 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

濱野 鉄太郎

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6400

FAX : 03-5791-6407

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

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL/FAX : 03-5791-6232

[業務内容]

統計解析者は試験の統計学的事項に関して責任を持ち、試験実施計画書に基づき解析計画書を作成し、統計解析を実施するとともにその確認を行う。

18.7. データセンター

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

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6400

FAX : 03-5791-6407

E-mail : ctcc@kitasato-ctcc.jp

[業務内容]

データセンターは、臨床試験データを取り扱うための品質管理を実施する。具体的には、症例報告書によるデータ収集およびデータベースの管理について責任を負う。

18.8. データマネジメント

本試験は、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が、セントラルモニタリングを実施し、品質管理（QC: Quality Control）を行う。また、必要に応じてオンサイトモニタリングも実施する。

18.9. 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 新生児部門 教授 楠田 聡

愛媛県立中央病院

副院長 梶原 真人

[業務内容]

モニタリング委員会は、試験の進行状況を監視し、試験が実施計画書に従って実施されていることを保証するために行うモニタリング（セントラルモニタリングおよびオンサイトモニタリング）を実施、運営、管理する。

18.10. 監査委員会

本試験の品質が確保されているか否かを検証することを目的に、品質保証活動の一環として、監査担当者が監査を実施する。

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 手術集中治療室 中川 聡

[業務内容]

監査委員会は、本試験が正確に実施されたことを確認し保証することを目的として、本試験にかかわる業務および文書を体系的かつ独立に検証する。

18.11. 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

[業務内容]

効果安全性評価委員会は、試験の進行、安全性データ、予期せぬ重篤な副作用および副作用の頻度、有効性エンドポイントの評価等を行い、その結果に基づき、必要に応じて試験の継続、中止、試験実施計画書の変更を研究事務局に提言する。また、死亡例を認めた場合には因果関係の有無、適切な措置を協議し研究事務局に対し必要事項を提言する。

19. 公表に関する取り決め

19.1. 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorshipは以下の通りとする。厚生科学研究の報告書は主任研究者が作成する。その他の論文発表などのauthorship は、研究班代表者と相談の上、決定する。

引用文献

- 1) J. G. Reves et al. *Anesthesiology*. 62, 1985, 310-324.
- 2) R. Amrein et al. *Act. Anaesthesiol. Scand.* 34, 1990, S6-15.
- 3) 花岡一雄 他. *臨床薬理*. 14, 1983, 573-591.
- 4) 百瀬隆 他. *臨床医薬*. 1, 1985, 281-291.
- 5) 百瀬隆 他. *臨床医薬*. 1, 1985, 407-425.
- 6) 花岡一雄 他. *日本臨床麻酔学会誌*. 5, 1985, 333-342.
- 7) 百瀬隆 他. *臨床医薬*. 1, 1985, 1399-1411.
- 8) 花岡一雄 他. *ICUとCCU*. 23, 1999, 689-697.
- 9) K. Hanaoka et al. *Crit. Care Med.* 30, 2002, 1256-1260.
- 10) 花岡一雄 他. *麻酔と蘇生*. 38, 2002, 157-162.
- 11) 花岡一雄 他. *麻酔と蘇生*. 38, 2002, 163-171.
- 12) K. Tsutsumi et al. *J. Int. Med. Res.* 29, 2001, 335-341.
- 13) K. Kinoshita et al. *J. Int. Med. Res.* 29, 2001, 342-348.
- 14) 梶原真人. 新生児人工換気療法における鎮静薬使用に関するアンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 19-37.
- 15) 羽鳥文麿. 小児呼吸管理における鎮静薬使用状況に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 38-53.
- 16) 伊藤裕司. 新生児・小児集中治療におけるミダゾラムに関する臨床試験プロトコールの作成ー用量の設定についてー. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 64-89.

<参考資料>

1) Ramsay sedation score

Ramsay sedation score

15) スコア	16) 鎮静状態	具体的な人工呼吸時の状況
18) SS1:	19) 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。
21) 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。
24) SS3:	命令にのみ反応、全身の刺激や大きな声に反応。	6-7割は比較的よく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。
27) 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。
30) 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。
33) 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。

適度の鎮静の目標を、Ramsay scale 3-4 とする。

① Ramsey Score 日本語訳

旧Y社成人持続鎮静適応申請のための治験で使用した表現

<<Ramsayの鎮静スコア(SS)>>

SS-1: 不安, 不穏, 興奮

SS-2: 静穏, 協力的, 見当識あり

SS-3: 軽い呼びかけ, 指示に反応

SS-4: 大声や叩打にすばやく反応

SS-5: 大声や叩打に緩慢に反応

SS-6: 反応なし

に対して、ロシュ社が米国で実施した吸入麻酔により待機手術を行う小児患者 (ASA Status I あるいは II) 対象試験 (Protocol 2672A & No. 2763A) で使用された英語表現は Sedation scale として以下のごとくでした。

6: Hyperactive

5: awake/alert

4: awake/drowsy

3: asleep/easily responds to stimuli

2: asleep/difficult response to stimuli

1: asleep/no response to stimuli

2) COMFORT scale

COMFORT scale

項目	分類	得点
A 覚醒度	深睡眠	1
	浅睡眠	2
	うとうと	3
	覚醒	4
	興奮気味	5
B 鎮静・興奮度	静穏	1
	やや不安	2
	不安	3
	とても不安	4
	パニック状態	5
C 人工呼吸と	咳嗽・自発呼吸なし（同調）	1
	弱い自発呼吸（同調）	2
	時に咳嗽、ファイティング	3
	非同調、咳き込む	4
	著明なファイティング	5
D 体動	無し	1
	時に少し体動	2
	しばしば軽い体動	3
	四肢のみ激しい動き	4
	躯幹・頭部激しい動き	5
E 血圧（平常時の基準値より）	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5
F 心拍数（平常時の基準値より）	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5

G 筋緊張	弛緩	1
	緊張低下	2
	正常	3
	亢進、手指、足指を曲げる	4
	過緊張、手指、足指を曲げる	5

H 顔面筋の緊張状態	弛緩	1
	正常	2
	一部が緊張	3
	全てが緊張	4
	ゆがみ、しかめている	5
合計		40

3) Finnegan withdrawal score

Finnegan score

Signs and symptoms	Score
High-pitched cry	2
Continuous high-pitched cry	3
Sleeps less than 1 h after feeding	3
Sleeps less than 2 h after feeding	2
Sleeps less than 3 h after feeding	1
Hyperactive Moro reflex	2
Markedly hyperactive Moro reflex	3
Mild tremors when disturbed	1
Marked tremors when disturbed	2
Mild tremors when undisturbed	3
Marked tremors when undisturbed	4
Generalized convulsions	5
Excoriations	1
Sweating	1
Fever less than 38.2° C	1
Fever higher than 38.2° C	2
Frequent yawning	1
Mottling	1
Nasal stuffiness	1
Sneezing	1
Respiratory rate over 60/minutes	1
Respiratory rate over 60/minutes + retractions	2
Frantic sucking of fists	1
Regurgitation	2
Poor feeding	2

Projectile vomiting	3
Loose stools	2
Watery stools	3
Dehydration	2
Total score	

Finnegan score for neonatal abstinence, adapted from Finnegan and Suresh.

Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System (AAP)

Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System

Signs	Score			
	0	1	2	3
Tremors (muscle activity of limbs)	Normal	Minimally increased when hungry or disturbed	Moderate or marked increase when undisturbed; subside when fed or held snugly	Marked increase or continuous even when undisturbed, going on to seizure-like movements
Irritability (excessive crying)	None	Slightly increased	Moderate to severe when disturbed or hungry	Marked even when undisturbed
Reflexes	Normal	Increased	Markedly increased	
Stools	Normal	Explosive, but normal frequency	Explosive, more than 8 d	
Muscle tone	Normal	Increased	Rigidity	
Skin abrasions	No	Redness of knees and elbows	Breaking of the skin	
Respiratory rate /minute	<55	55-75	76-95	
Repetitive sneezing	No	Yes		
Repetitive yawning	No	Yes		
Vomiting	No	Yes		
Fever	No	Yes		

Reprinted with permission from Lipsitz PJ. Clin Pediatr. 1975;14:592-594.

《 臨床試験実施計画書 》 新旧対比表

◆別紙 (2007年11月1日作成)

項目	頁	修正前	修正後
作成年月日		2006年11月15日	2007年11月1日
版番号		1.2	2.0
1. 試験の概要 [目標症例数] 4.2. 目標症例数 16.1. 計画被験者数	6 11 35	<p>目標登録症例数として、合計100例 <u>新生児50症例</u> 新生児の定義： 修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満：25 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 小児50症例 小児の定義：修正在胎週数45週以上～15歳未満</p>	<p>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。</p>
1. 試験の概要 「試験組織」	8	<p>統計解析者 北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 助教授 宇野 一</p>	<p>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 薬物動態子一タ解析者 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</p>

7. 症例登録	15	<p>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。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。登録日は、症例登録センターが適格性を確認して結果を発行した日とする。治療の性質上、夜間等の受付時間外に登録の連絡をする場合は、「登録結果のお知らせ」受領前に投与を開始しても可とする。</p> <p>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。</p>
---------	----	---

項目	頁	修正前	修正後
8.3.用語の定義と説明 【観察・検査時期について】	18	3) 鎮静効果出現前：投与開始後目標鎮静達成まで、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。 6) 目標鎮静達成時：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、目標鎮静達成後よりおこなって、およそ8時間の鎮静度を評価したものとす。 8) 目標鎮静効果達成後：目標鎮静達成後は、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。	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。 6) 目標鎮静達成時：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。 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。
8.3.用語の定義と説明 【観察・検査時期について】	18	8) 目標鎮静効果達成後：目標鎮静達成後は、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。	8) 目標鎮静効果達成後：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。
8.3.用語の定義と説明 【観察・検査時期について】	18	8) 目標鎮静効果達成後：目標鎮静達成後は、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。	8) 目標鎮静効果達成後：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。
16.1.計画被験者数 【計画被験者数の設定根拠】	35	最終鎮静達成例数を出現確率がpの2項分布に従う確率変数と考え、 $p=0.8$ と想定したときの、サンプルサイズと片側95%信頼区間の値を算出した結果、50例のときに下限の値は68.4%、100例では72.3%となった。真の出現確率が80%のとき、新生児および小児、あるいは両症例を併合した場合の信頼区間の下限として、約70%が期待できることから、新生児および小児の計画被験者数を上記の通り設定した。	最終鎮静達成例数を出現確率がpの2項分布に従う確率変数と考え、 $p=0.8$ と想定したときの、サンプルサイズと片側95%信頼区間の値を算出した結果、75例のときに下限の値は71.0%となった。真の出現確率が80%のときの信頼区間の下限として、約70%が期待できること、および修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満と修正在胎週数32週以上修正在胎週数45週未満の被験者集積比がおおよそ2対1であることが見込まれることから、計画被験者数を上記の通り設定した。

項目	頁	修正前	修正後
18. 6. 統計解析者	39	<p>北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 助教授 宇野 一 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL : 03-3444-6322 FAX : 03-5444-2546</p>	<p>社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘 濱野 鉄太郎 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL : 03-5791-6400 FAX : 03-5791-6407 薬物動態子一夕解析者 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 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL/FAX : 03-5791-6232</p>

新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンス確立
：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価
症例報告書

医療機関名	
診療科名	
被験者識別コード	
登録番号	
試験責任医師	本症例報告書の記載内容を確認しました。 (署名又は記名・捺印) 確認日： 200 年 月 日 印
試験分担医師	(署名又は記名・捺印) 記入日： 200 年 月 日 印
試験分担医師	(署名又は記名・捺印) 記入日： 200 年 月 日 印
試験分担医師	(署名又は記名・捺印) 記入日： 200 年 月 日 印
試験協力者	(署名又は記名・捺印) 記入日： 200 年 月 日 印

観察項目とスケジュール

項目	時期												
	投与開始前	投与開始	鎮静効果出現前	増量直前	目標鎮静効果達成時	減量直前	目標鎮静効果達成後	有害事象・副作用出現時	試験薬投与中止に向けての減量開始時	中止脱落時	試験終了時	試験薬投与終了後72時間以内	退院まで
同意取得	◎												
被験者背景	◎												
症例登録	◎												
ミダゾラム投与		←									→		
鎮静度評価	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
PK採血				△	◎	△		◎	◎	◎	(◎) a)		
一般臨床検査	△ b)	←										→	
心拍数、呼吸数、 SpO ₂ 、血圧	◎		△	△	◎	△	△	◎	△	◎	◎		
有害事象の観察	←											→	
重篤な有害事象の観察											↔		
神経学的検査													↔ c)

a) 目標鎮静到達時以外のPK採血が行われていない場合に、施行する。

b) 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。

c) 神経学的検査は新生児症例のみ実施する。

追跡期間について

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、PVH、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。

図1：観察期間フロー

