

3. CRF回収状況

実施医療機関名	登録数	CRF返却数	CRF未返却数
国立成育医療センター	15	10	5
愛媛県立中央病院	9	7	2
東京女子医科大学母子総合医療センター	7	6	1
東京大学医学部付属病院	1	0	1

4. 有害事象発現状況 (対象症例: CRF 回収済み 23 症例)

1) 試験終了までの有害事象

臨床検査値の有害事象については新生児の特殊性を加味し、以下の判断基準を用いて判定した。

白血球数(/mm ³)	4000-20000 の範囲内の変動であれば異常変動としない
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	Δ>100 であれば異常とする
ヘモグロビン(g/dL)	Δ>5 であれば異常とする
ヘマトクリット値(%)	Δ>10 であれば異常とする
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	<10 万: Δ>5 万、10-20 万: Δ>10 万、20 万<: Δ>20 万であれば異常とする
AST(GOT)(IU/L)	0-100 の範囲内の変動であれば異常変動としない
ALT(GPT)(IU/L)	0-50 の範囲内の変動であれば異常変動としない
クレアチニン(g/dL)	>1.2 かつ Δ>0.5 であれば異常とする

有害事象名	重症度	Np (n=16)	Nm (n=7)
赤血球増多症の悪化	軽度	0	1
白血球増多	軽度	1	0
白血球減少	軽度	1	0
	高度	1	0
白血球減少症悪化	中等度	1	0
血小板減少症	中等度	1	0
多血症	軽度	1	0
凝固機能低下	中等度	1	0
クレアチニン値上昇	軽度	4	0
高ビリルビン血症	中等度	1	0
血糖高値		1	0
低血糖	中等度	2	0
CRP 上昇	軽度	1	0
貧血	軽度	2	0
貧血の悪化	中等度	0	1
黄疸	軽度	1	1
	中等度	1	0
心拍数の低下	軽度	0	1

動脈血酸素飽和度ふらつき	中等度	1	0
動脈血酸素飽和度低下	軽度	3	0
新生児遷延性肺高血圧症	中等度	1	0
代謝性アシドーシス	中等度	5	0
びくつき	中等度	1	0
ミオクローヌス様動作	軽度	1	0
腹部膨満	軽度	0	1
尿量減少	軽度	0	1
	中等度	2	0
便秘	軽度	2	0
	中等度	2	0

2) 試験薬投与終了後 72 時間までの重篤な有害事象

なし

3) 試験薬投与終了後 72 時間までの離脱症状

登録番号	有害事象名	重症度	処置	転帰
Nm-03	ミオクローヌス	3	処置なし	回復(軽快を含む)

5. 中止症例一覧 (対象症例: CRF 回収済み 23 症例)

登録番号	週数 体重	原疾患 合併症	中止理由	備考
Np-06	26 週	超低出生体重児 早産児	併用禁止薬(チアミラールナトリウム)使用のため。 有害事象(びくつき)が発現し、チアミラールナトリウムを使用する必要があったため。	有害事象発現時間: 投与開始から 41 時間後 重症度: 中等度 転 帰: 回復(軽快を含む) 因果関係: あり
	415g	呼吸窮迫症候群 動脈管開存症 肺高血圧症		
Np-16	25 週	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	併用禁止薬(フェノバルビタール)使用のため。 治療上の都合(合併症: 脳室内出血)によりフェノバルビタールに切りかえることとしたため。	中止時間: 投与開始から 5 時間 20 分後
	996g	脳室内出血		

6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例 (対象症例:CRF 回収済み 23 症例)

〈カテゴリ別逸脱率〉

	逸脱内容	件数	回収済み 症例数	逸脱率	
1	出生前に同意取得している	5	31*	16.1	%
2	後日登録	7	23	30.4	%
3	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	9	23	39.1	%
4	目標鎮静達成から <u>1~2 時間後</u> の Ramsay の評価をしていない。	3	23	13.0	%
5	鎮静達成後から試験終了までの <u>8 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	10	23	43.5	%
6	目標鎮静達成から <u>8 時間後</u> の COMFORT scale の評価について、7~11 時間の許容から外れている。	4	23	17.4	%
7	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	3	23	13.0	%
8	鎮静度評価を行っていない。	3	23	13.0	%
9	ミダゾラム血中濃度採血を一度しか行っていない。	1	23	4.3	%

※登録症例数 36 症例(登録票より)

〈カテゴリ別逸脱一覧〉

登録番号	内容		備考	モニタリング 委員会判断
Np-03	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-07	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-11	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-12	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Nm-02	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-07	後日登録	2	6 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Np-09	後日登録	2	3 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-02	後日登録	2	2 日後	FAS 対象と (する・しない)
Nm-04	後日登録	2	4 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-05	後日登録	2	3 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-08	後日登録	2	1 日後	FAS 対象と (する・しない)
Nm-10	後日登録	2	2 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)

Np-02	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1 時間 03 分後、 5 時間 45 分後、 7 時間 41 分後(達成)	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-05	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1 時間 03 分後、 2 時間 32 分後(達成)	逸脱としない
Np-06	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 2 時間 00 分後、 6 時間 40 分後、 9 時間 00 分後(達成)	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-07	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 7 時間 01 分後(達成)	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-08	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1 時間 45 分後(達成)	逸脱としない
Np-14	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 7 時間 23 分後(バイタルなし)、 10 時間 13 分後、 10 時間 53 分後(達成)	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Nm-01	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1 時間 16 分後(達成)	逸脱としない
Nm-03	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 3 時間 30 分後(達成)	逸脱としない
Nm-04	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 3 時間 00 分後(達成)	逸脱としない
Np-02	目標鎮静達成から <u>1~2 時間後</u> の Ramsay の評価をしていない。	4	Ramsay:なし(斜線) バイタル:あり	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-05	目標鎮静達成から <u>1~2 時間後</u> の Ramsay の評価をしていない。	4	Ramsay:なし(斜線) バイタル:あり	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Nm-01	目標鎮静達成から <u>1~2 時間後</u> の Ramsay の評価をしていない。	4	Ramsay/バイタル:なし(斜線)	逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-02	鎮静達成後から試験終了までの <u>8 時 間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 10 時間 36 分後、 17 時間 46 分後、 24 時間 32 分後、 35 時間 05 分後、 41 時間 01 分後(試験終了)	逸脱としない
Np-05	鎮静達成後から試験終了までの <u>8 時 間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 7 時間 02 分後、 18 時間 45 分後、 25 時間 29 分後、 34 時間 01 分後、 45 時間 41 分後(試験終了)	逸脱としない

Np-06	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後(1時間後の評価) 32時間00分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と (する・しない)
Np-07	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 9時間18分後、 19時間55分後、 27時間39分後	逸脱としない
Np-08	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 2時間00分後(2時間後の評価)、 8時間00分後(8時間後の評価)、 40時間00分後、 46時間45分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と (する・しない)
Np-10	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後、 44時間00分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と (する・しない)
Nm-01	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 8時間56分後、 20時間48分後、 27時間27分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-02	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 10時間52分後、 17時間17分後、 35時間29分後、 41時間17分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-04	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 23時間10分後、 29時間40分後、 48時間10分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-08	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後(1時間後の評価)、 34時間25分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と (する・しない)
Np-02	目標鎮静達成から <u>8時間後の</u> COMFORT scale の評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から17時間46分後の評価の記載あり	逸脱としない
Np-07	目標鎮静達成から <u>8時間後の</u> COMFORT scale の評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から9時間18分後の評価の記載あり	逸脱としない
Nm-02	目標鎮静達成から <u>8時間後の</u> COMFORT scale の評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から10時間52分後の評価の記載あり	逸脱としない
Nm-04	目標鎮静達成から <u>8時間後の</u> COMFORT scale の評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成後から11時間05分後の評価の記載あり	逸脱としない
Np-14	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:3回斜線(11回の評価のうち)	逸脱としない
Np-16	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:1回斜線(6回の評価のうち)	逸脱としない
Nm-05	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:4回斜線(12回の評価のうち)	逸脱としない

Np-03	鎮静度評価を行っていない。	8	斜線	逸脱 FAS対象と するしない
Np-12	鎮静度評価を行っていない。	8		逸脱 FAS対象と するしない
Np-13	鎮静度評価を行っていない。	8		逸脱 FAS対象と するしない
Nm-07	ミダゾラム血中濃度採血を一度しか 行っていない。	9		逸脱 FAS対象と するしない

7. 薬物血中濃度に関する事項 (対象症例: CRF 回収済み 23 症例)

採血ポイント	Np(n=16)	Nm(n=7)
目標鎮静達成時	14	7
有害事象発現時	0	0
減量時	4	1
終了・中止・脱落時	13	5
その他・不明	4	1

第2回モニタリングレポート(2008年1月)

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

作成：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
モニタリング委員会への提出日：2008年1月18日

研究代表者：伊藤 裕司 (国立成育医療センター)

試験進捗：登録中
登録症例数：51例 (Np:35例、Nm:16例)
登録開始日：2006年11月27日
登録終了日予定：2008年3月

プロトコル概要

[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 score 3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

[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

[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当であると判断した症例
- 13) その他、試験担当医師が不適当と判断した症例、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) ミダゾラムのボース iv 投与のみで鎮静をする症例

[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 23 週以上 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 45 週未満

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。

[略語の定義]

Np:修正在胎週数 23 週以上修正在胎週数 32 週未満

Nm:修正在胎週数 32 週以上修正在胎週数 45 週未満

【 モニタリング報告内容 】

(2008 年 1 月 11 日作成)

1. 症例集積状況
2. 患者背景
3. CRF 回収状況
4. 有害事象発現状況
5. 中止症例一覧
6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例
7. 薬物血中濃度に関する事項
8. 神経学的検査に関する事項

1. 症例集積状況 (2008/1/11 現在)

実施医療機関名	登録数	
	Np	Nm
国立成育医療センター	21	6
愛媛県立中央病院	8	2
東京女子医科大学母子総合医療センター	6	6
東京大学医学部付属病院	0	2
合計	35	16

2. 患者背景 (対象症例: CRF 回収済み 50 例)

1) 患者背景: 集計

[Np 群]

性別		
男	女	計
15	19	34

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
24	31	29	26	41.5	36.2	415	2086	1012

[Nm 群]

性別		
男	女	計
9	7	16

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
32	40	35	37.5	49.5	43.5	1240	2880	2250

2) 患者背景: 症例別一覧

資料①参照

3. CRF回収状況

実施医療機関名	登録数	CRF回収数	p11 [*] 回収数	追跡検査回収数
国立成育医療センター	27	27	27	25
愛媛県立中央病院	10	10	10	9
東京女子医科大学母子総合医療センター	12	11	7	7
東京大学医学部付属病院	2	2	0	2
合計	51	50	44	43

p11^{}: COMFORT 各項目の点数記載用でCRFのp11の追加ページ

4. 有害事象発現状況 (対象症例: CRF回収済み 50 症例)

1) 試験終了までの有害事象

臨床検査値の有害事象については新生児の特殊性を加味し、本研究班の合意により以下の判断基準を用いて判定した。

白血球数(/mm ³)	4000-20000 の範囲内の変動であれば異常変動としない
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	Δ>100 であれば異常とする
ヘモグロビン(g/dL)	Δ>5 であれば異常とする
ヘマトクリット値(%)	Δ>10 であれば異常とする
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	<10万: Δ>5万、10-20万: Δ>10万、20万<: Δ>20万であれば異常とする
AST(GOT)(IU/L)	0-100 の範囲内の変動であれば異常変動としない
ALT(GPT)(IU/L)	0-50 の範囲内の変動であれば異常変動としない
クレアチニン(g/dL)	>1.2 かつ Δ>0.5 であれば異常とする

有害事象名	重症度	Np	Nm
		(n=34)	(n=16)
赤血球増多症の悪化	軽度	0	1
白血球増多	軽度	1	0
白血球減少	軽度	1	0
	中等度	1	0
	高度	1	0
血小板減少症	中等度	1	0
多血症	軽度	1	0
貧血	軽度	3	0
	中等度	1	1
凝固機能低下	中等度	1	0
腎機能障害	軽度	3	0
高ビリルビン血症	軽度	4	0
	中等度	1	1
高血糖	軽度	3	0
低血糖	軽度	1	0
	中等度	3	0
CRP 上昇	軽度	2	1

黄疸	軽度	0	1
	中等度	1	0
心拍数の上昇	軽度	0	2
心拍数の低下	軽度	0	5
	中等度	0	1
SpO2 90%以下への低下	軽度	2	0
収縮期血圧の上昇	軽度	3	3
収縮期血圧の低下	軽度	2	0
	中等度	0	1
	高度	1	0
動脈血酸素飽和度ふらつき	中等度	1	0
動脈血酸素飽和度低下	軽度	2	0
新生児遷延性肺高血圧症	中等度	1	0
代謝性アシドーシス	軽度	5	0
	中等度	6	0
びくつき	中等度	1	0
ミオクローヌス様動作	軽度	1	0
四肢のびくつき(ミオクローニー様)	軽度	1	0
尿量減少	軽度	0	1
	中等度	3	0
腹部膨満	軽度	1	1
便秘	軽度	2	0
	中等度	2	0

2) 試験薬投与終了後 72 時間までの重篤な有害事象

登録番号	有害事象名	重症度	処置	処置の詳細	転帰	備考
	(発現日)					
Np-21	肺出血	生命を脅かすもの	投薬	インドメタシン (2007/7/7) 塩酸ドパミン (2007/7/7~ 2007/7/18)	回復 (軽快を含む)	・試験薬投与期間 2007/7/6 0:00~ 2007/7/7 9:56 ・試験薬投与終了後の発現 ・症候化した動脈管開存症 が原因による肺出血と考 える。
	(2007/7/7)		その他	気管内挿管 (2007/7/7)		

3) 試験薬投与終了後 72 時間までの離脱症状 (第1回モニタリングレポートで報告済み)

登録番号	有害事象名	重症度 Finnegan withdrawal score	処置	転帰
Nm-03	ミオクローヌス	3	処置なし	回復(軽快を含む)

5. 中止症例一覧 (対象症例:CRF 回収済み 50 症例)

登録 番号	週数	原疾患	中止理由	備考
	体重	合併症		
Np-06	26 週	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	併用禁止薬(チアミールナトリウム)使用のため。 ・有害事象(びくつき)が発現し、チアミールナトリウムを使用する必要があったため。	・有害事象発現時間: 投与開始から 41 時間後 ・重症度:中等度 ・転 帰:回復(軽快を含む) ・因果関係:あり ・鎮静達成後に中止
	415g	動脈管開存症 肺高血圧症		
Np-16	25 週	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	併用禁止薬(フェノバルビタール)使用のため。 ・治療上の都合(合併症:脳室内出血)によりフェノバルビタールに切りかえることとしたため。	・中止時間: 投与開始から 5 時間 20 分後 ・鎮静達成前に中止
	996g	脳室内出血		
Np-28	30 週	極低出生体重児 新生児一過性多呼吸	試験責任医師又は試験分担医師が被験者の試験継続が困難と判断 ・児の鎮静度が試験薬の開始基準に到達しないまま、人工呼吸器管理からの離脱となった。	・試験薬未投与
	1284g	動脈管開存症		
Np-31	24 週	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	有害事象 ・四肢のピクつき(ミオクロニー様)	・有害事象発現時間: 投与開始から 16 時間 15 分後 ・鎮静達成前に中止
	690g	子宮内感染症の疑い		

6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例 (対象症例: CRF 回収済み 50 症例)

〈カテゴリー別逸脱率〉

	逸脱内容	前回+今回の 合計件数(件)	前回報告 済み(件)	逸脱率 (合計件数/50) × 100
1	後日登録	7	7	14.0 %
2	出生前同意	6	4	12.0 %
3	開始基準(RSS2以下)から外れている	1	-	2.0 %
4	開始投与量が規定された投与量から外れている	5	-	10.0 %
5	鎮静度評価を行っていない	1	3*	2.0 %
6	試験開始時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない(バイタルのベースライン欠如)	4	-	8.0 %
7	試験薬投与開始から鎮静達成までの1時間毎の鎮静度評価を行っていない	-	4	16.0 %
	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	4	-	
8	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	11	3	22.0 %
9	COMFORT scale の評価を行っていない	5	-	10.0 %
10	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない	-	4	30.0 %
	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	11	-	
11	投与量変更時(増量時または減量時)の鎮静度評価を行っていない	4	-	8.0 %
12	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	8	-	16.0 %
13	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	5	1	10.0 %

* 前回報告済みの3件[Np-03(試験薬投与開始前のRSSなし)、Np-12・Np-13(鎮静達成時のRSSなし)]については原資料より確認できなかったが、他の所見より総合的に判断、評価したデータを採用した。

〈カテゴリ別逸脱一覧〉

: 前回報告済み

登録番号	内容		備考	モニタリング委員会判断
Np-07	後日登録	1	6日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Np-09	後日登録	1	3日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-02	後日登録	1	2日後	逸脱 FAS対象とする
Nm-04	後日登録	1	4日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-05	後日登録	1	3日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Nm-08	後日登録	1	1日後	逸脱 FAS対象とする
Nm-10	後日登録	1	2日後(試験終了後の登録)	逸脱 FAS対象とする
Np-03	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-07	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-11	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-12	出生前同意	2		逸脱 PPS対象とする
Np-17	出生前同意	2		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-18	出生前同意	2		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-17	開始基準(RSS 2 以下)から外れている	3	開始基準において RSS 2 以下であることを確認することとなっているが、RSS 3 で開始している。	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-23	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Np のプロトコル規定用量:0.03-0.1mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-27	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Np のプロトコル規定用量:0.03-0.1mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-12	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.05mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-15	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.03mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr)	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Nm-16	開始投与量が規定された投与量から外れている	4	0.02mg/kg/hr(Nm のプロトコル規定用量:0.06-0.2mg/kg/hr) 血圧が低かったため規定量以下の投与を行った旨のコメントあり。	逸脱 FAS対象 (する・しない)
Np-25	鎮静度評価を行っていない	5	RSS なし: 開始時、達成時(日時なし)、達成から1~2時間後、COMFORT 評価時、終了時 COMFORT なし	逸脱 FAS対象 (する・しない)

Np-24	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6		逸脱 (する・しない)
Np-32	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6	心拍数・呼吸数・SpO2 はあり。 血圧なし。	逸脱 (する・しない)
Nm-15	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6	心拍数・呼吸数・SpO2 はあり。 血圧なし。	逸脱 (する・しない)
Nm-17	試験薬投与開始時のバイタルを測定していない	6		逸脱 (する・しない)
Np-02	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで7時間41分 ・1時間03分後 ・5時間45分後	逸脱 PPS対象とする
Np-06	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで9時間00分 ・2時間00分後 ・6時間40分後	逸脱 PPS対象とする
Np-07	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで7時間01分 RSSなし	逸脱 PPS対象とする
Np-11	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで13時間02分 ・1時間13分後 ・3時間45分後 ・11時間32分後	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-12	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで4時間28分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-13	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで14時間32分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-14	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで10時間53分 ・7時間23分後 ・10時間13分後	逸脱 PPS対象とする
Np-26	試験開始～鎮静達成まで3時間毎の鎮静度評価を行っていない	7	開始から鎮静達成まで13時間53分 RSSなし	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-01	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-02	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする
Np-03	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-05	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする
Np-11	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-12	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-13	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-17	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-01	鎮静達成から1～2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS対象とする

Nm-06	鎮静達成から1~2時間後の鎮静度評価を行っていない	8		逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Nm-17	鎮静達成から1~2時間後の鎮静度評価を行っていない	8	許容は1~3時間: 達成から3時間24分後に評価あり	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-11	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-12	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-13	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-17	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-18	COMFORT scale の評価を行っていない	9		逸脱 PPS 対象とする COMFORT を用いる評価の 対象としない
Np-03	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間58分 ・10時間46分後 ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-06	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで32時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-08	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで46時間45分 ・2時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・40時間後 ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-09	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間05分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-10	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象とする
Np-11	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで34時間57分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-12	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで43時間30分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-13	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで16時間22分 RSS なし (終了時の RSS なし)	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
Np-15	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで40時間52分 ・1時間30分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS 対象 (する・しない)

Np-17	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで45時間25分 ・7時間16分後(8時間後だがCOMFORTなし) ・29時間33分後 (終了時のRSSなし)	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-19	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間48分 ・1時間03分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-34	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで45時間30分 ・8時間00分後 ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-06	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで44時間20分 ・10時間00分後 (終了時のRSSなし)	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-08	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで34時間25分 ・1時間05分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象とする
Nm-11	鎮静達成から試験終了まで5時間以上あけて24時間に3回以上の鎮静度評価を行っていない	10	達成時から終了時まで43時間00分 ・1時間00分後(達成から1~2時間後の評価) ・終了時	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-11	増量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-13	増量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-13	減量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Np-29	減量時の鎮静度評価を行っていない	11		逸脱 (する・しない)
Nm-06	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-11	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-12	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-13	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-17	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-18	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-21	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-22	試験終了時の鎮静度評価を行っていない	12		逸脱 (する・しない)
Np-21	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-22	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Np-25	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	0回	逸脱 PPS対象 (する・しない)
Nm-07	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない(1回以下)	13	1回	逸脱 PPS対象とする

Nm-09	ミダゾラム血中濃度採血を行っていない (1回以下)	13	1回	逸脱 PPS 対象 (する・しない)
-------	------------------------------	----	----	--------------------------

下記症例の項目につき原資料より確認できなかったが、他の所見より総合的に判断、評価したデータを採用した。

■Np-03

試験薬投与開始前の RSS

■Np-12、Np-13、Nm-06

鎮静達成時の RSS

7. 薬物血中濃度に関する事項 (対象症例:CRF 回収済み 50 症例)

採血ポイント		Np (n=34)	Nm (n=16)
目標鎮静達成時		29	13
有害事象発現時		0	0
減量時		6	2
終了・中止・脱落時		25	13
その他	試験開始から 65 時間後 (試験薬投与中)	0	1
	ミダゾラム増量時	1	1
	初期量～一端鎮静	1	0
	達成後 5 時間	0	1

8. 神経学的検査に関する事項 (対象症例:CRF 回収済み 43 症例)

〈異常ありと判断した件数〉

	Np(n=28) 件数(人数)	Nm(n=15) 件数(人数)
IVH*	3 (1)	1 (1 ^{*3})
PVE*	4 (4 ^{*1})	1 (1)
PVL	1 (1 ^{*2})	1 (1 ^{*4})

*IVH/PVE については、Ⅱ度以上を異常として集計した。

*1 のうち 1 症例と*2 は同一症例

*3 と*4 は同一症例

資料①

[Np群]

登録番号	Np/Nm	修正在胎週数(週)	身長(cm)	体重(g)	原疾患	合併症
Np-01	Np	31	41.5	2086	胎児水腫(胸水症、腹水症) 房室弁逆流 心不全	低蛋白血症 播種性血管内凝固症候群
Np-02	Np	28	37	1028	早産児 極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	先天感染
Np-03	Np	27	35.4	862	早産児 超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 腸管拡張 好中球減少
Np-04	Np	27	33.5	898	双胎間輸血症候群 超低出生体重児 早産児	肺出血 動脈管開存症 新生児仮死 血液型不適合
Np-05	Np	27	34	962	双胎間輸血症候群 超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-06	Np	26	26	415	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 肺高血圧症
Np-07	Np	31	29	578	早産児 超低出生体重児 子宮内発育遅延	動脈管開存症 代謝性アシドーシス 白血球減少
Np-08	Np	31	39.5	1499	極低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	—
Np-09	Np	29	33	751	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 循環不全
Np-10	Np	27	32	869	超低出生体重児 早産児	循環不全 動脈管開存症
Np-11	Np	27	31.6	646	早産児 超低出生体重児 大動脈縮窄症	動脈管開存症
Np-12	Np	27	36.4	934	超低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-13	Np	29	37	1380	双胎間輸血症候群 極低出生体重児	動脈管開存症 代謝性アシドーシス 高カリウム血症
Np-14	Np	31	39.8	1464	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-15	Np	26	33	783	超低出生体重児 早産児	—
Np-16	Np	25	34	996	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	脳室内出血