

資料①

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-17	Np	30	37.5	1330	双胎間輸血症候群 呼吸窮迫症候群	多血症
Np-18	Np	30	32.5	854	双胎間輸血症候群 一絨毛膜二羊膜双胎児 超低出生体重児	—
Np-19	Np	30	41	1283	極低出生体重児 早産児 呼吸窮迫症候群	細菌感染症
Np-20	Np	30	40.4	1552	早産児 低出生体重児 呼吸窮迫症候群	重症新生児一過性多呼吸
Np-21	Np	30	38.8	1304	1絨毛膜2羊膜双胎児 極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	高カリウム血症
Np-22	Np	30	40	1406	極低出生体重児 一絨毛膜二羊膜双胎第2子 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Np-23	Np	31	28.8	619	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群 先天性心疾患VSD、DORV 双胎第二子 早産児	胎便性イレウス
Np-24	Np	31	40.5	1904	呼吸切迫症候群 低出生体重児	動脈管開存症 高ビリルビン血症 肺炎(新生児感染症疑い)
Np-25	Np	27	37	1232	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群 二絨毛膜二羊膜双胎第1子	新生児感染症 胎便病
Np-26	Np	29	38.5	1464	極低出生体重児 新生児仮死 呼吸窮迫症候群	新生児感染症疑い
Np-27	Np	26	33.5	767	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群 超早産児	動脈管開存症 急性循環不全
Np-28	Np	30	36	1284	極低出生体重児 新生児一過性多呼吸	動脈管開存症
Np-29	Np	30	36.5	1470	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	尿道下裂 新生児感染症疑い 多血症疑い
Np-30	Np	25	39	790	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	動脈管開存症 子宮内感染疑い
Np-31	Np	24	32	690	超低出生体重児 呼吸窮迫症候群	子宮内感染症の疑い
Np-32	Np	31	41.5	1496	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群	多血症
Np-34	Np	26	34.5	915	呼吸窮迫症候群	動脈管開存症
Nm-03	Np	29	36	1049	極低出生体重児 早産児 双胎第2子 呼吸窮迫症候群	—

資料①

[Nm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
Nm-01	Nm	36	49	2656	早産児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-02	Nm	40	40.8	1482	超低出生体重児 早産児 慢性肺疾患	未熟児網膜症 腸穿孔 腹膜炎 未熟児貧血 未熟児骨減少症
Nm-04	Nm	32	45	2450	早産児 呼吸窮迫症候群 双胎間輸血症候群受血児	赤血球增多症
Nm-05	Nm	36	48	2588	気胸	—
Nm-06	Nm	32	39.2	1240	呼吸窮迫症候群 極低出生体重児 早産児	—
Nm-07	Nm	36	46	2556	早産児 新生児一過性多呼吸	低血糖
Nm-08	Nm	33	41	1983	早産児 低出生体重児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-09	Nm	39	49.5	2732	先天性横隔膜ヘルニア	—
Nm-10	Nm	35	46.2	2880	早産児 新生児一過性多呼吸	糖尿母体児 低血糖
Nm-11	Nm	33	43.5	2123	低出生体重児 呼吸窮迫症候群	循環不全
Nm-12	Nm	32	44.8	1974	低出生体重児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-13	Nm	37	37.5	2377	肺低形成症 四肢短縮症(Thanatophoric dysplasia type I)	—
Nm-14	Nm	32	39	1456	極低出生体重児 呼吸窮迫症候群 早産児	動脈管開存症
Nm-15	Nm	36	43.5	2634	早産児 呼吸窮迫症候群	—
Nm-16	Nm	33	42	1764	低出生体重児 呼吸窮迫症候群 早産児	—
Nm-17	Nm	35	37.5	1290	超低出生体重児	両未熟児網膜症 両側IV度 両側PVE I度 未熟児くる病 未熟児貧血 Dry Lung症候群

小児臨床試験の概要

[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

小児集中治療における鎮静薬としてのミダゾラムの薬物動態的解析

[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。

特に、小児集中治療における人工呼吸管理時に、鎮静薬として使用されているミダゾラムの薬物動態的解析を行なう。(Population PK による解析)

[対象]

人工呼吸管理を施行している小児で、鎮静薬としてミダゾラムの持続投与を単独、あるいは他剤と併用で行われている小児

※ 人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設を対象とする。

※ 気管挿管、あるいは気管切開カニューレを介した人工呼吸管理を対象とし、非侵襲的人工呼吸での鎮静は本研究の対象としない。

※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

・薬物動態

※ ミダゾラムを人工呼吸管理中の鎮静の目的で、持続静脈内投与をされている小児に於ける薬物動態の解析を行なう。持続静脈内投与を減量開始あるいは中止後の血中濃度の経時的な変化を追跡し、小児に於ける薬物動態を検討する。

副次評価項目

・有害事象

・離脱症状

[選択基準]

1) 年齢:修正在胎週数 45 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。

3) 気管挿管による人工呼吸管理が必要な小児で、人工呼吸管理中の鎮静にミダゾラムの持続静脈投与を単独、あるいは他剤との併用で行っている症例

[除外基準]

1) 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

2) 重症な奇形症候群・染色体異常の症例

3) 鎮静度や離脱症状の評価が困難と思われる神経疾患(重症中枢神経障害、代謝性疾患など)の症例

- 4) 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
- 5) 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
- 6) 急性狭角緑内障のある症例
- 7) 重症筋無力症のある症例
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) ミダゾラムのボーラス iv 投与のみで鎮静し、ミダゾラムの持続静脈内投与を行わない症例

[プロトコール]

気管挿管による人工呼吸管理が必要な小児で、人工呼吸管理中の鎮静にミダゾラムの持続静脈投与を単独、あるいは他剤との併用で行っている症例を対象として、ミダゾラムの持続静脈内投与を減量或いは中止するまでの時点でインフォームドコンセントを取り、ミダゾラム血中濃度を測定する。

[a] 血中濃度測定の時点は(投与前は不要)

- 1) ミダゾラムの持続静脈内投与量(最高投与量)を減量する直前(減量変更を数回にわたって行なう場合には、毎回の減量前)
- 2) ミダゾラムの持続静脈内投与を中止する直前、1～3時間、8～12時間(3回のポイント)
(中止後、24時間以内にミダゾラムの再投与を行う場合には、再投与開始直前に血中濃度採血を行い、試験を終了する。)

採血量は、全血で $0.3 \text{ ml} \times 3 = 0.9 \text{ ml/ patient}$: 小児では、許容範囲の採血量と思われる。

血中濃度が、150ポイント必要であるので、一人から、3回採血するとして、50症例必要。(5施設で、各施設10症例ずつ登録してもらう)

[b] 有害事象(離脱症状を含む)の観察

・離脱症状の有無を観察する。

Withdrawal scoring により離脱症状の有無を、中止後、72時間まで観察する。

Scoringの時期は、中止直後、1～3時間、8～12時間、24時間、48時間、72時間とする。

・その他の有害事象を、ミダゾラム中止後72時間までは観察する。

[目標症例数]

50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) 試験薬投与中止後72時間の時点をもって、試験終了とする。
- 2) 試験薬投与中止後72時間以内にミダゾラムの再投与を開始した場合には、その時点をもって試験終了とする。再投与が開始された場合は、本研究に再度参加が可能である。その際には、同意説明を行い、文書での同意を初回と同様に得る。

[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

[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) 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/hrまで増量可とする。

[一般臨床検査]

試験薬投与開始前、試験薬投与中、試験薬中止後48時間以降の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、体温を、可能な限りwithdrawal scoreとともに測定する。

[併用薬]

併用薬は、ミダゾラム開始の24時間前から中止後24時間までの薬物を記載する。併用薬としては、モルヒネ・フェンタニルなどの麻薬、フェノバルビタールなどのバルビツール酸、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン、 α 2アゴニストのデクスメトミジンなどの鎮静薬、パンクロニウムなどの筋弛緩薬を含む。

[試験期間]

平成19年11月 ～ 平成20年10月 (最終エントリー締め切り:平成20年9月)

[試験実施施設]

全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 北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 助教授 宇野 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

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
医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進事業
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経過とモニタリング報告とプロトコール改訂

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	助教
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

研究目的

新生児・小児の集中治療領域においては、侵襲的な処置が多く、その治療を安全に行う上で鎮静の重要性が再認識され、さらに、無鎮静での侵襲的な処置による心理的負担が患児の将来的な精神・神経発達に悪影響を及ぼすことも懸念されており、新生児・小児に対して鎮静薬をいかに有効に安全に使うかが重要となってきた。しかし、臨床現場で使用される新生児・小児への鎮静薬に関しては、その適応や有効性、安全性に関する指針はない。そこで、本研究では、臨床現場での使用頻度が高く、鎮静をその適応症としているミダゾラムについて、文献的検討や臨床試験により、新生児・小児の集中治療領域での、薬物動態、用法・用量の評価、有効性・安全性の確認、適正な使用方法の指針作成の為のエビデンスの確立を行うことを目的とした。さらに、新生児・小児における鎮静の評価方法の確立、今後の多施設臨床試験に応用可能な治験インフラの確立を目的とした。

研究方法

本研究においては、1) 文献調査：新生児・小児におけるミダゾラムの適正使用についての世界的なエビデンスの収集・整理、2) 本邦の新生児・小児集中治療領域での鎮静薬（ミダゾラム）の使用実態調査（アンケート調査）：新生児・小児における鎮静の現状とミダゾラムの使用実態に関する調査の実施と、これに基づく、本邦における鎮静薬使用の問題点の抽出、使用実態に即した臨床試験プロトコルの作成、ミダゾラム適正使用の指針作成上の基本的情報収集、3) 多施設臨床試験：ミダゾラムに関して、データマネジメントを行う質の高い多施設臨床試験の企画実施（薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認）、を3本の柱とした。

研究結果・考察

ミダゾラムに関する文献的検討では、ミダゾラムの鎮静薬として有効性は証明されているが、その副反応・有害事象についての報告もあり、特に新生児・未熟児での使用に関しては、その用量・用法については、十分な検討が必要であること、更に、薬物動態についての臨床上の基礎的データの収集・解析が重要であることが判明した。新生児・小児の集中治療領域でのアンケート調査では、新生児と小児領域で、人工呼吸に際して鎮静を行う施設がそれぞれ85%、95%あり、鎮静薬としてはミダゾラムが最も頻用（それぞれ80%、90%）されていたが、その用法・用量に関しては施設間の較差が大きく、有害事象の経験のある施設もあり、エビデンスに基づいた安全で有効な用法・用量の設定が急務であることが確認された。多施設臨床試験では、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ル作成を行った。目標症例数は新生児75症例とし、Ramsay sedation scoreを用いた鎮静度評価に基づいた最終鎮静到達率を主要評価項目とし、1症例2点以上の血中濃度測定による母集団薬物動態解析を副次評価項目とした。各参加施設での倫理委員会での承認後、平成18年11月より臨床試験を開始した。登録開始後1年間で新生児症例の70%の登録が終了し、平成19年度末には症例登録終了予定である。これまで2回のモニタリング報告を行い、これに基づいて一部プロトコル改訂を行った。有害事象で、その重症度が高度であったのは、白血球減少と血圧低下であったが、いずれも試験薬との因果関係は否定的であった。また、試験薬による重篤な有害事象の出現は認めていない。

結論（まとめ）

ミダゾラムに関する文献的検討、新生児・小児集中治療領域での鎮静薬の使用実態調査をもとに、多施設臨床試験のプロトコルを作成し、臨床試験を開始した。開始後1年間で新生児目標症例の70%の登録が終了し、平成19年度末には症例登録終了予定である。これまで2回のモニタリング報告を行ったが、試験薬による重篤な有害事象の出現は認めていない。

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、データモニタリングを行い品質管理された質の高い臨床試験をスムーズに行えるようにインフラの確立を試みる。

B. 方法

新生児の臨床試験においては、平成18年11月より、症例登録が開始され、その後も順調に症例登録が進んでいった。3年目の平成19年度は、データの品質管理のされた質の高い臨床試験を実施するために、以下のようなステップを行った。

- 1) 実際に、臨床試験を行えるように、施行実態を把握しながら、実施上のプロトコルやCRFなどの問題点を抽出し、これに即座に対応する。
- 2) さらに、データモニタリングを行い品質管理された質の高い臨床試験を行えるようにする。その目的で、モニタリング報告書をData coordination center である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より、モニタリング報告書作成してもらい、モニタリング報告を行い、これを、班会議、及び

モニタリング委員会で評価・討議する、さらに、効果・安全性評価委員会にもそのモニタリング報告の結果について、客観的な評価を頂き、アドバイスを得る。

8) モニタリング報告に伴い、随時、本試験実施の際の問題点を抽出し、それらへの対処を、プロトコル改訂をも含めて修正を適宜行う。

9) CRCなどの臨床試験支援の資源を整備し、これを活用して質の高い臨床試験を実施する。

以上を、年間4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] モニタリング報告書の作成、モニタリング委員会での評価、効果・安全性評価委員会による評価

データマネジメントについては、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より、2007年8月と2008年1月の2回にわたりセントラルモニタリングが実施され、定期的にモニタリング報告書が作成された。報告書の内容は、症例登録状況、患者背景、CRF回収状況、有害事象発現、中止症例、プロトコル逸脱を疑われる症例 などの項目で行った。その内容については、モニタリング委員会によりチェックされ、さらに効果・安全性評価委員会に

よる評価も行われた。

1) 第1回モニタリング報告

8月の第1回のモニタリング報告では、新生児目標症例数50例中、40例の登録が完了していた。有害事象に関しては、重症度が高度とされたのは、白血球減少があげられていたが、試験薬との因果関係については関連無しとの判断であった。重篤な有害事象の報告はなく、試験中止症例は2例で、24週、26週の超低出生体重児であった。プロトコル逸脱（の疑い）の事項は、9項目におよび、4-43%の逸脱率であった。これに対して、各項目について検討したところ、鎮静度の確認の頻度に関する事項の逸脱が多く、これに関しては、注意喚起を行い、かつ、プロトコル上、鎮静度確認の頻度について解釈の修正を行うこととした。また、プロトコル上根本的で重要な問題である「後日登録」や「出生前同意」に関しては、班会議において詳細な再検討を行った。「後日登録」による逸脱に関しては、後日登録にならざるを得ない状況が発生してしまうのは、登録の手法に無理があることが判明し、登録症例の適格性をきちんと担保しながら、かつ、現場の状況に即して登録が遅れないような方策を検討した。データセンターが即時に対応できない時間帯での登録症例の適格性の判断を、自動判定するソフトを各施設に配布することで、症例の適格性を担保し、事前登録を確実にするようにした。「出生前同意」に関しては、現段階では、新生児が出生した後

で初めて各種手続きが有効となる という本邦の事情により、今回の臨床試験では、出生前に説明し、同意を得得いても、生後に確認し、同意書は生後の日付で頂くこととした。この出生前の説明と同意取得に関しては、国際的には、主生前の同意も有効としている国もあり、今後本邦で周産期に関わる臨床試験を行っていく上では、再検討すべき問題と考えられた。

モニタリング委員会より、各逸脱登録症例の扱いについての判断を頂き、この結果も含めて、効果・安全性委員会の評価を頂き、プロトコル改訂に対する助言と臨床試験継続可能の評価を頂いた。

また、第1回のモニタリング報告と同じ時期に、小児の臨床試験への症例登録が全く進まずに、後述するように、小児の臨床試験プロトコルを再検討し、新生児の臨床試験と別立てとせざるを得ないという状況が発生し、これに伴い、population PK を行なうのに十分なデータ数の関係で、目標症例数を新生児50症例から75症例へと増加させる必要が出てきたため、これをプロトコル改訂事項に追加した。

2) 第2回モニタリング報告

2008年1月に第2回のモニタリング報告を行った。新生児の登録証例数は、51症例（目標症例数75症例の70%）の登録が終了していた。有害事象に関しては、重症度が高度とされたのは、白血球減少と血圧低下があげられていたが、いずれも在胎32週未満の群であり、かつ試験薬との

因果関係については関連無しとの判断であった。重篤な有害事象として、肺出血の胞奥があったが、合併した動脈管開存症による肺出血の疑いが強く、かつ、試験薬の再開にても、肺出血の再発や増悪は無く、試験薬との因果関係はないと判断された。また、試験中止症例は4例で、いずれも24週、25週、26週の超低出生体重児であった。

ここでは、プロトコール逸脱率は、2-30%であり、重大な逸脱は減少した。これらの逸脱に関しては、さらに注意喚起を行い、症例登録を継続することとなった。モニタリング委員会と効果・安全性評価委員会の評価を受け、臨床試験を継続することとなった。

[D] 参加施設での臨床試験運営に於ける援助 (CRCによる援助)

参加施設で、CRCの援助のシステムが整備されている施設は、少なく、まだ、CRCが機能するには至っていない施設がほとんどであった。その中で、CRCが機能し、本臨床試験に具体的にに関わりことができた施設では、以下のような援助が行われた。

- 1) 臨床試験を行う際の、施設の状況にあった手順書の作成、および、症例毎に使用する書類（手順書、同意書、説明文書、症例登録票 など）のセットを作成して、実際の症例登録と現場での試験の実施がスムーズにいくようにした。
- 2) 試験終了後に、CRFへの記入を、教育されたCRCが担当した。電子カルテシステムを利用して、

客観的にデータを整理し、有害事象などに関しても第三者として客観的な視点からの評価を個なった。

- 3) データセンターとの連絡を密に取り合っており、登録症例のCRFの記載事項の信頼度を向上させ、かつ、時間的にスムーズなデータマネジメントができるようにサポートした。

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、臨床試験を開始した。

その後、新生児に関しては順調に症例登録が進んだが、小児に関しては、後述のように症例登録が不可能という事態となり、新生児臨床試験単独での実施となった。そのため、目標症例数の増加が必要で、2008年1月の時点で、目標症例数75症例の約70%の症例登録が終了している。

臨床試験は実施に当たっては、データマネージメントを北里研究所臨床試験コーディネーテ

ィング部門に委託して行い、現在までに2回にわたるモニタリング報告を行うなど、質の高い臨床試験を実施できている。また、一部の施設においては、CRCによる臨床試験の実施支援を行い、より客観性のあり、かつ、効率の良い臨床試験を実施できている。また、CRC等に関しては広く普及はしていない現状ではあるが、今後の臨床試験支援体制の整備が望まれる。

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。

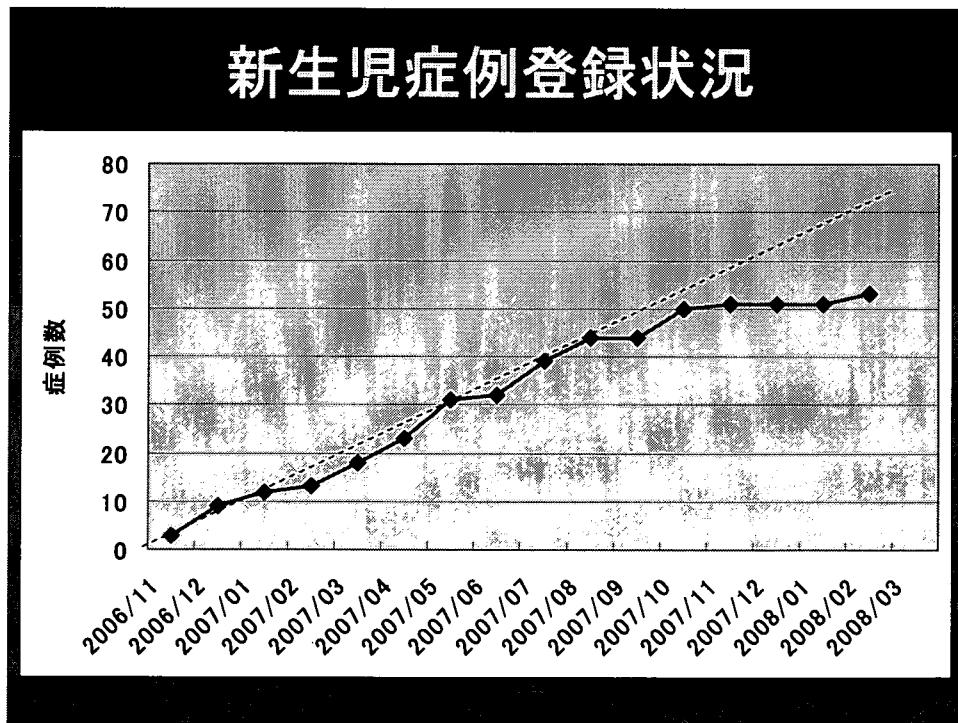
(図1)

新生児臨床試験 モニタリング報告(第1回、第2回)

- モニタリング報告、モニタリング委員会での判定
効果安全性評価委員会による途中評価・検討
(平成19年9月、平成20年1月)

- 症例登録状況
- 登録症例の内訳
- 有害事象の報告
- 重篤な有害事象の報告
- 中止症例の内訳
- 神経学的な長期予後

(図2)

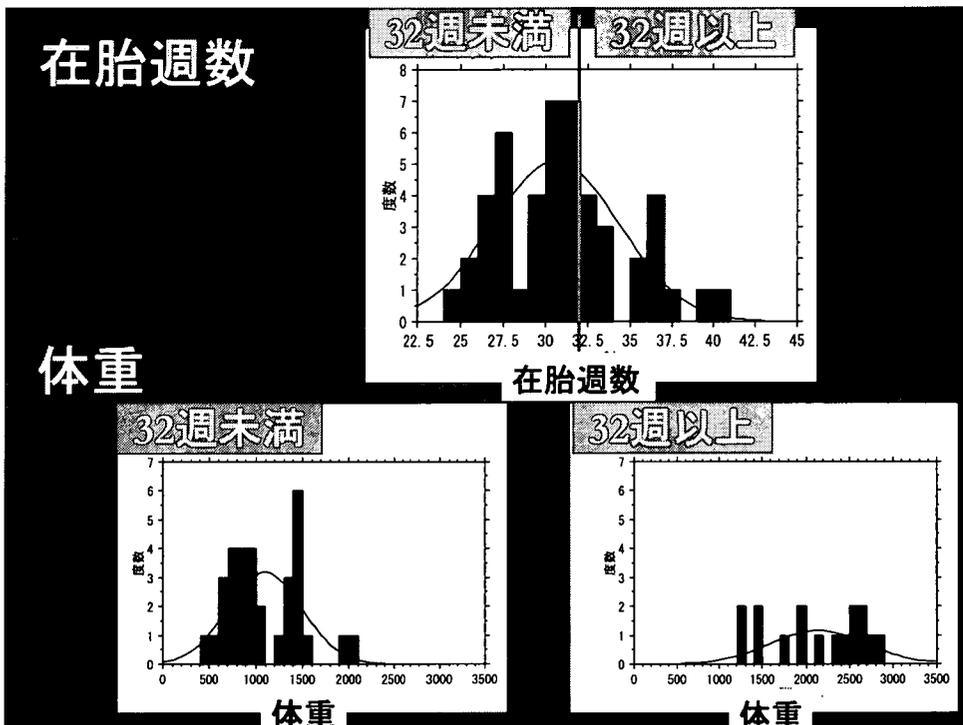


(图3)

症例背景

	Np (32週未満) 中央値[最低値,最高値]	Nm (32週以上) 中央値(最低値,最高値)
n (男/女)	34 (15/19)	16 (9/7)
投与時修正在胎週数 (wks)	29 [24, 31]	35 [32, 40]
投与時体重 (g)	1012 [415, 2086]	2250 [1240, 2880]
投与時身長 (cm)	36.2 [26, 41.5]	43.5 [37.5, 49.5]

(图4)



(図5)

有害事象

- 重症度が高度と判定
 - 白血球減少： 1例 (50症例中)
 - 収縮期血圧の低下： 1例 (50症例中)修正在胎週数32週未満で、試験薬との因果関係なし
- 重症度が中等度以上で頻度が高い
 - 低血糖： 3例 (50症例中)
 - 代謝性アシドーシス： 6例 (50症例中)
 - 尿量減少： 3例 (50症例中)再検討(施設間の偏り、因果関係 など)
- 予想外(未知)の有害事象： 特になし。

(図6)

重篤な有害事象報告

- 肺出血
 - 重症度：生命を脅かす
 - 在胎30週、出生体重 1304g、MD双胎
 - 呼吸窮迫症候群のため人工呼吸管理、サーファクタント投与を受けた。2日で抜管し、抜管後、肺出血をきたした。
 - 動脈管開存症によるもの と思われ、インドメタシン投与で改善した。
 - 試験薬の再開によっても、再発症や悪化はなかった。
 - 試験薬との因果関係はない と判断

(図7)

試験を途中で中止した症例

在胎週数	体重	疾患	中止理由
26週	415 g	RDS, PDA	ミオクローヌス様動作が出現
25週	996 g	TTN, shock, IVH	IVH併発
30週	1284 g	TTN, PDA	MV開始後もおとなしく試験薬開始基準に達せず
24週	690 g	RDS	ミオクローヌス様動作が出現

(図8)

神経学的な長期予後

	Np (32週未満)	Nm (32週以上)
n	28	15
IVH	3 (10.7%)	1 (6.7%)
PVL	1 (3.6%)	1 (6.7%)
PVE	4 (14.3%)	1 (6.7%)

(図9)

モニタリング報告のまとめ

- 70%の症例登録が終了
- 有害事象で、重症度が高度と判断されたものは、白血球減少、収縮期血圧低下 であったが、いずれも、試験薬との因果関係はなし と判断された。
- ミオクローヌス、IVHの出現で、試験薬が中止されたり、他の併用薬が必要となったのは、在胎24週～26週の3症例であった。
- 重篤な有害事象として、
1例 肺出血の併発があったが、これは、PDAによるもの と考えるのが妥当と思われた。

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進事業
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
小児呼吸管理におけるミダゾラム静脈内持続投与の有効性、安全性、薬物動態の検討

分担研究者 羽鳥 文麿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、
- 2) 長野県立こども病院 院長

研究要旨：小児の人工呼吸管理中におけるミダゾラム持続所脈内投与による鎮静法の有効性、安全性、薬物動態の評価をする目的で小児症例の登録作業を開始した。しかし、小児の高度医療施設特有の事情と小児集中治療医の人的リソース不足などのためにプロトコル（試験実施計画書）の再度の検討を余儀なくされ、新たにプロトコル作成を行った。このプロトコルの作成により、実施計画に準じた調査を行うことが可能となった。

研究協力者（臨床試験参加協力施設）

杉村洋子（千葉県こども病院集中治療科）
谷口晃浩（宮城県立こども病院、麻酔集中治療科）
関島俊雄（埼玉県立小児医療センター総合診療科）
櫻井淑男（埼玉医科大学総合医療センター小児科）
宮坂恵子（長野県立こども病院救急集中治療部）
阿部世紀（長野県立こども病院救急集中治療部）
中川聡（国立成育医療センター手術・集中治療部）

A. 研究目的

小児の人工呼吸管理中におけるミダゾラム持続所脈内投与による鎮静法の有効性、安全性、薬物動態の評価をする。

（文献①）に回答してきた59施設から募り、うち6施設で昨年度作成した試験実施計画書を用いて実施することになった。各施設で当該プロトコルを倫理委員会で承認されたことを確認後、該当症例については新生児例と同様に北里研究所臨床試験コーディネーティング部門に登録する。対象年齢

B. 研究方法

研究協力施設を初回（2006年）全国調査

は人工呼吸管理を行う修正在胎週数45週以上～15歳未満の小児とした。対象症例の除外基準では、①継続的な筋弛緩薬や麻薬系鎮痛薬の使用が必要な症例。②併用禁止薬を使用している例。③重症の奇形症候群や染色体異常。④鎮静度評価が困難な神経疾患。⑤高度の肝機能腎機能障害。などとした。7歳以上の対象例には出来る限り本人からのアセント取得を求め、それ以外には試験参加についての事前説明と同意書の取得を行うこととした。調査項目としてRamsayスコアによる鎮静度評価、薬物動態、有害事象をさだめ、表1のようなスケジュールで実施することにした。事前調査により（文献①）未熟児・新生児とは治療対象の病態や治療環境も異なるため、小児ではミダゾラムの投与量やプロトコルを新生児症例とは異なるものとした。

（文献2）小児における具体的な投与量、投与法の概略を表2に示す。併用禁止薬はクエン酸フェンタニル以外の麻薬全てと鎮静薬、抗痙攣薬の殆どが該当している。またクエン酸フェンタニルと筋弛緩薬は単回投与のみ許可されているが持続投与は禁止とした。各施設での倫理委員会通過後調査を開始する事とした。

C. 研究結果

各施設での倫理委員会審査上の問題点はなかった。一方で、調査参加施設からの意見では事前の会合時に想定されていないことが問題となった。すなわち、どの施設においても集中治療を必要とするような環境での事前の説明と同意を取得することは困難であるとの意見であった。また併用禁止薬の多くが手術中からあるいは人工呼吸開始

に伴い持続静脈内投与として使用されている事も困難な理由であった。併用制限薬についてはピンポイントでの使用は可とされているものの、前述の理由から調査実施に至る症例の登録が著しく困難であり、現状プロトコルの修正やむ無しとの結論を得た。

各施設で調査対象となる小児の人工呼吸管理患者の病態について改めて検討してみると、当初予想よりも手術後、特に心臓手術後患者が多いことが分かった。研究協力施設は全国調査において回答を寄せた施設よりもより高度の小児医療を担当している施設が多かったためであり、研究協力者の施設は小児の重症患者管理数が全国平均より多いことがその原因と考えられた。心臓外科手術後の多くの患者はクエン酸フェンタニルが使用されている事が多いが、この場合持続投与法が循環動態に与える影響が少なく好まれている方法であり、プロトコルにある“ピンポイント”での使用は現実には希な方法であった。一方、非手術後患者層では急性呼吸不全患者や意識障害患者が人工呼吸の対象となるが、このような患者層は重症度の高い状態で病院に来院して、その後も比較的短時間内に人工呼吸管理となる。保護者あるいは患者本人はとても事前説明を受けるような状態ではなく、また研究協力者の側では小児科医が少ない現状の中での集中治療を行っており、とても説明と同意を事前に取得できる状況ではないと言うところであった。従って研究協力者の施設では高度医療を実施しているという施設の特徴のために、呼吸不全をきたす内因性疾患においては急性期に保護者からあるいは本人から事前に同意を得ることは現