

200717004B

製本版

厚生労働科学研究 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

(H17-小児-一般-004)

平成17年度～19年度 総合研究報告書

平成20（2008）年3月

主任研究者 伊藤 裕司

目 次

I. 総合研究報告（平成17年度～平成19年度）

研究課題： 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

----- 1

課題番号： H17-小児-一般-004

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： 中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）

梶原 真人（愛媛県立中央病院 副院長、総合周産期母子医療センター長）

楠田 聡（東京女子医科大学 母子総合医療センター 新生児学 教授）

五石 圭司（東京大学大学院医学系研究科小児医学講座 助教）

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）

宮坂 勝之（長野県立こども病院 院長）

羽鳥 文麿（国立成育医療センター 総合診療部 救急診療科 医長）

[A] 研究背景	----- 3
[B] 研究目的	----- 4
[C] 研究方法	----- 5
[D] 研究結果	----- 7
[E] 考察	----- 17
[F] 結論	----- 21
[G] 研究発表	----- 21
[H] 知的所有権の取得状況 （資料 総合-1 ～35）	----- 22

各研究ステップの詳細

1. 文献的エビデンスのまとめ	----- 42
（資料 1）文献リストとその内容要約	----- 45
2. 本邦の実態調査	
2-1. 新生児集中治療での実態調査	----- 53
（資料 2-1）新生児の人工呼吸管理中の鎮静に関するアンケート用紙	----- 57
2-2. 小児集中治療での実態調査	----- 66
（資料 2-2）小児の人工呼吸管理中の鎮静に関するアンケート用紙	----- 70
3. 鎮静度の評価方法	
3-1. 新生児の鎮静度の評価方法	----- 82
（資料 3-1）新生児の鎮静の評価スコア方法	----- 85

3-2. 小児の鎮静度の評価方法	-----	89
4. 臨床試験プロトコールの作成		
4-1. 臨床試験でのミダゾラムの用量の設定	-----	93
(資料 4-1) 新生児・小児でのミダゾラムの用量	-----	97
4-2. 新生児の臨床試験プロトコールの作成	-----	106
(資料 4-2) 新生児の臨床試験プロトコールの概要	-----	113
4-3. 小児の臨床試験プロトコールの作成	-----	117
(資料 4-3) 新生児の臨床試験プロトコールの概要	-----	122
5. 臨床試験の実施		
5-1. 臨床試験の開始と経過		
5-1-1. 新生児臨床試験の経過とプロトコール改訂	-----	123
(資料 5-1-1) 新生児の臨床試験の経過	-----	132
5-1-2. 小児臨床試験の経過と新プロトコール作成	-----	137
(資料 5-1-2) 小児臨床試験の新プロトコール概要	-----	141
5-2. 試験プロトコールの薬理的解析への妥当性の検討	-----	143
(資料 5-2) 薬理的解析の概要	-----	146
6. 臨床試験実施のためのインフラの確立	-----	150

臨床試験に関する資料

(資料 a) 多施設共同臨床試験のプロトコール 「試験実施計画書」 ver. 1	-----	154
改訂前		
(資料 b) 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」 ver. 2	-----	203
改訂後		
(資料 c) 比較表	-----	243
(資料 d) 症例報告書	-----	246
(資料 e) 症例報告書 (追跡検査用)	-----	270
(資料 f) 説明書	-----	273
(資料 g) 同意書	-----	276
(資料 h) アセント	-----	277
(資料 i) 症例登録票	-----	284
(資料 j) 実施手順書、チェックリスト	-----	286
(資料 k) 症例報告書 記入方法	-----	288
(資料 l) Ramsay sedation score (〇〇医療センター 補足版)	-----	314
(資料 m) 用法・用量 補足版 (〇〇医療センター 補足版)	-----	315
(資料 n) 臨床試験計画書 〇〇病院補遺	-----	317
(資料 o) 患者情報の登録の流れ	-----	319
(資料 p) 第1回 モニタリング報告書	-----	320
(資料 q) 第2回 モニタリング報告書	-----	330

(資料 r) 小児臨床試験の(新)プロトコールの概要	----- 346
(資料 s) 本邦のミダゾラムの添付文書、米国のミダゾラムの添付文書	----- 351
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 365
III. 研究成果の刊行物・別刷	
新生児医療現場における人工換気療法中の鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班(第1報)	----- 367
日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 p. 371. 2006. 横田吾郎, 穂吉眞之介, 梶原真人, 藤永英志, 塚本桂子, 伊藤裕司, 中村知夫, 五石圭司, 楠田聡	
新生児医療現場における人工換気療法中のミダゾラム使用の実態調査 MDZ研究班(第2報)	----- 368
日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 p. 238. 2006. 藤永英志, 伊藤裕司, 中村知夫, 塚本桂子, 梶原真人, 穂吉眞之介, 横田吾郎, 五石圭司, 楠田聡	
【周産期医学必修知識】新生児 新生児の鎮静と鎮痛	----- 369
周産期医学 36巻増刊号 p. 815-817. 2006. 中村 知夫, 藤永 英志, 伊藤 裕司	
呼吸管理中の鎮静—呼吸管理中の鎮静の是非とミダゾラムを中心とする各種薬剤の比較.	----- 372
周産期医学. 37巻7号. 847-855. 2007. 伊藤裕司	

I. 総括研究報告

(平成 17 年度～平成 19 年度)

I. 総合研究報告

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
((旧) 小児疾患臨床研究事業)
総合研究報告書

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
(H17-小児一般-004)

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

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ール作成を行った。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ール改訂を行った。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ールを作成し、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。

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
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
宮坂勝之	長野県立こども病院 院長
羽鳥文麿	国立成育医療センター 総合診療部救急診療科 医長
楠田 聡	東京女子医科大学 母子総合医療センター 教授
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
五石圭司	東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座、 東京大学医学部附属病院 小児科 NICU 助教

[A] 研究背景

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、小児・新生児領域で頻用されているベンゾジアゼピン系鎮静薬であり、日本未熟児新生児学会薬事委員会の行った実態調査では、使用頻度も高く、かつ、早期承認の要望が高い。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適応外であり、用法・用量も評価されていない。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・安全性評価はなされていない。

本研究においては、文献調査により新生児・小児における鎮静薬の適正使用についての世界的なエビデンスを収集・整理する。また、本邦における鎮静評価法や鎮静薬の使用実態調査を実施し、本邦における鎮静薬使用の問題点を評価し、使用実態に即した研究内容の決定、今後の鎮静薬適正使用推進に向けての方策検討を行う。さらに特に学会等からの要望の高いミダゾラムについては、データマネジメントを行う質の高い多施設臨床試験を実施し、その薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認を行い、本邦における小児適応拡大も視野に入れたエビ

デンス収集を行う。

本研究結果は、小児科領域における鎮静薬の適正使用指針作成のための資料として活用する。ミダゾラムの臨床試験結果については解析の上本邦での投与指針を作成し、また本邦における適応拡大のための資料とする。ミダゾラム臨床試験を通して整備・確立した多施設臨床試験体制は、今後の本領域における臨床試験及び治験インフラとして、本研究終了後も本分野の医療レベル向上のために活用可能である。

小児の鎮静評価法については、海外では行動、理学的所見、呼吸循環、内分泌学的変化を用いて行われているが、国内では評価法についての議論はこれまであまり行われてきていない。小児の鎮静薬の臨床的評価は海外では良く行われており、新生児も含め鎮静薬の使用が積極的に推奨されている (Pediatrics. 2000 ; 105 : 454 - 461等)。また例えばミダゾラムについては、治験として小児薬物動態が評価されているのみならず、新生児におけるポピュレーション PK (Clin. Pharmacol. Ther. 1994;56:615-625) や代謝物も含めた薬物動態の検討 (Clin. Pharmacol. Ther. 2001;70:523-531) が行われ、チトクロムP450 (CYP) 3A4の発達による活性変化についての考察まで行われている。一方本邦では、年齢ごとの詳細なミダゾラムの薬物動態や有効性・安全性の評価は行われていない。本研究は、本邦小児における鎮静薬使用の適正化のために、これまで本邦で行われてこなかった鎮静薬使用の網羅的な文献調査、また鎮静評

価法や鎮静薬使用の実態調査を行うことにより、本邦における鎮静薬の適正使用指針作成を目標としている。また特にミダゾラムについては、生物統計家(委託)、臨床薬理学者(中村(秀)), データマネージャー(委託)がプロトコル作成時から参画し、データマネジメントを行う質の高い臨床試験を実施することにより、信頼できる薬物動態、用法・用量、有効性、安全性の情報、また背景的な薬理遺伝学的情報を収集することを目標とした本領域初の本格的な臨床試験を実施し、同時にこの領域における多施設臨床試験体制整備を行うことも目標としている。本研究の成果を臨床現場にフィードバックできるのみならず、今後も利用可能な臨床試験インフラを整備する点でも画期的であろう。

[B] 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、これらの侵襲的な処置が将来的な精神・神経発達に及ぼす悪影響についても懸念されており、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ている。しかしながら、臨床現場での新生児・小児に対する鎮静薬の使用に関しては、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

いるミダゾラムに関して、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、小児・新生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行うことも、あわせて目的とした。

[C] 研究方法

本研究においては、1) 文献調査により新生児・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を収集・整理する（研究ステップの詳細 1. 参照）。2) 本邦における新生児・小児集中治療領域に於ける鎮静の現状と、鎮静薬（特にミダゾラム）の使用実態に関するアンケート調査を実施し、本邦における鎮静薬使用の問題点を抽出し、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を作成するうえでの基本的情報収集を行う（研究ステップの詳細 2.、4. 参照）。3) ミダゾラムについては、データマネジメントを行う質の高い多施設臨床試験を企画実施し、その薬物動態、用法・用量の評価と、有効性・安全性の確認を行い、本邦における小児適応拡大も視野に入れたエビデンス収集を行う（研究ステップの詳細 4.、5.、6. 参照）。を3本の柱とした。

本研究初年度の平成17年度は、文献検索によるこれまでの欧米でのミダゾラムの関するエビデンスの整理を行い（研究ステップの詳細 1. 参照）、本邦での新生児小児集中治療領域での鎮静薬（ミダゾラムを含む）の使用実態調査（研究ステップの詳細 2.、4. 参照）を実施し、これらをもとに、多施設共同臨床試験のプロトコルの骨子を作成した。

本研究2年目の平成18年度は、多施設共同臨床試験の詳細プロトコルを作成の観点から、前年度に行った使用実態調査の結果の再検討を行い、かつ、先行する欧米でのミダゾラムに関する臨床試験プロトコルを参考にしながら、班会議・集中的な小会議、電子メールによる討議により、臨床試験の詳細プロトコルの作成を行った（研究ステップの詳細 4. 参照）。さらに、各参加施設での、本臨床試験実施のための倫理委員会・IRBへの申請を行い、各倫理委員会からの指摘に応じてプロトコルの微調整を行った。そして、各参加施設での倫理委員会・IRBの承認が得られ次第、臨床試験を開始した。新生児部門では最初の施設で承認が得られたのが9月であり、症例登録が11月から開始され、2007年1月の時点で、目標症例数(50症例)の25%が登録された。小児部門では、症例登録開始が遅れたため、2007年1月早々に参加施設の会議を行い、症例登録の推進を行った。

さらに、新生児領域での臨床試験の途中経過を評価する目的で、主任研究者の自施設の登録症例の一部を用いて、ミダゾラムの薬理学的な

検討を行い、本臨床試験のプロトコルの妥当性について検討した（研究ステップの詳細 5-2. 参照）。

本研究3年目の平成19年度は、臨床試験を実施継続し、質の高い臨床試験とするため、中央のデータマネジメント、モニタリング報告、モニタリング委員会、効果・安全性評価委員会などの臨床試験体制（中央）を用いた臨床試験の品質管理を行った。2007年4月以降も、新生児に関する臨床試験は、順調に症例登録が進み、6月には、第1回のモニタリング報告、効果・安全性評価委員会による評価を行った（研究ステップの詳細 5-1. 参照）。このモニタリング報告で明らかになったプロトコル逸脱の事項に関して、班会議において、対処方法を検討し、それらの事項の一部に関しては、プロトコル改訂が必要であることが判明し、プロトコル改訂案の作成を開始した。また、6月の時点で、小児の臨床試験に関しては症例登録が全く進まず、小児集中治療での事前同意を取ることの困難さとミダゾラム以外の鎮静・鎮痛薬を医学的にも倫理的にも併用せざるを得ないという現状より、新生児と同じプロトコルでの臨床試験の実施は不可能と判断し、小児の臨床試験を新生児の臨床試験と切り離して別プロトコルとすることを決定した。そのために、実施途中であった新生児の臨床試験に関しても目標症例数の増加（75症例）をも含めた臨床試験プロトコル改訂が必要となり、11月の班会議でプロトコル改定案を決定した。その後も、

新生児の臨床試験に関しては、症例登録は順調に進み、2008年1月には、第2回のモニタリング報告、効果・安全性評価委員会での評価を受けた。2008年1月の時点での目標症例数75症例の70%の症例登録が終了しており、現在も臨床試験を継続中である（研究ステップの詳細 5-1. 参照）。

新生児臨床試験でのデータに関しては、現在も試験を継続中で、症例登録が終了するまで解析はできない。従って、今回の報告では、2回のモニタリング報告の内容に関してのみ、報告することにする。

小児の臨床試験に関しては、前述のように症例登録が困難な状況が出現したため、新生児の臨床試験から切り離し、別プロトコルの臨床試験を行うこととし、2007年11月、2008年2月の班会議にて、小児臨床試験のプロトコルを決定した。小児に関しては、研究期間の限度のために、臨床試験のプロトコルを作成するまでにとどまり、試験の実施には至らなかったが、すでに参加施設の登録も終了しており、臨床試験開始可能な状況となっている（研究ステップの詳細 5-2. 参照）。

[倫理面への配慮]：疫学研究・臨床研究に関する倫理指針、及び各参加施設における規定を遵守して行う。調査及びに臨床試験に関しては、個人が特定できないような形で情報処理して個人のプライバシーの保護に努める。臨床試験は、プロトコルを参加施設の倫理委員会等で承諾

を得て実施することとした。

[D] 研究結果

[1] 文献的エビデンスのまとめ（研究ステップの詳細 1. 参照）

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。

[2] 本邦の実態調査（アンケート調査）（研究ステップの詳細 2. 参照）

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（資料 総合-4）。

[3] 臨床試験プロトコールの作成（研究ステップの詳細 4. 参照）（資料 a-o）

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ール作成を行った。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の参画のもと、本邦の新生児の臨床試験では初めてデータマネージメントを実施した質の高い臨床試験を企画した。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。母集団薬物動態解析には、北里大学薬学部臨床薬学研究センターTDM部門の篠崎公一准教授の協力を頂くこととした。

プロトコール作成の要点については、以下に述べる。

[A] 臨床試験詳細プロトコールの作成の要点

1) 本臨床試験の目的と臨床試験の種類の設定（非比較対照試験とした理由）

対照群として a) 鎮静無しの群、b) ミダゾラム以外の他の鎮静薬使用群 を設定して、比較対照試験を行うことも選択肢として考えられた。しかし、a)については、新生児・小児の臨

床現場での人工呼吸に際しての鎮静薬使用の頻度の高さから、人工呼吸時に鎮静無しということとは倫理的に許されない状況であること、b)については、本邦では、現在ミダゾラム以外に鎮静薬として承認されている適切な薬剤が現実的には存在しないこと の理由より、比較対照試験は困難と判断した。また、先行する欧米で行われて報告されている臨床試験より、ミダゾラムの新生児・小児への鎮静に関する有効性に関しては十分なエビデンスが確立されていると思われた。

一方、本邦での新生児領域の実態調査により、新生児、とくに早産児に関しては、欧米で推奨されている用量に比して高用量が使用されており、副作用の出現との関連性が懸念された。

そこで、本臨床試験の目的を、欧米のミダゾラムの推奨量に準じた用法用量が、本邦の新生児・小児においても、鎮静作用上有効であり、かつ安全であることを証明し、さらに、血中濃度測定により薬物動態的解析(population PK)を行い、本邦でのミダゾラムに関する薬理学的データをj得ることは、臨床的にも学問的にも意義が深いと判断した。

これらの理由により、「多施設共同非盲検・非対照試験」とした。

2) 主要評価項目と副次評価項目の設定と目標症例数の設定 (資料 総合-9)

前記の本臨床試験の目的より、本臨床試験の主要評価項目を最終鎮静到達率とし、副次評価

項目を、血中濃度採血によるpopulation PK とし、これらの本邦の新生児・小児でのデータをj得ることを最大の目標とした。

自施設での前研究で、新生児に関するミダゾラムの有効率は85%と推定されたため、危険率5%での95%信頼区間を75-95%とするために必要な症例数は49症例であり、50症例を目標症例数に設定した。また、ミダゾラムに関する新生児小児での本邦での薬理学的なデータは全く存在しないため、population PKにて、その基礎データをj得ることは、本臨床試験の重要な目標と考えられた。

3) 対象疾患、対象症例 (資料 総合-8)

本来、ミダゾラム自体が鎮静作用による呼吸抑制作用を有しており、この呼吸抑制は最も注意すべき副作用である。従って、本試験による被験者への有害事象を避ける目的で、対象とする症例は、気管内挿管による人工呼吸管理が行われている状態の症例とした。すなわち、気管内挿管による人工呼吸管理を必要とし、なおかつ、人工呼吸管理中の鎮静を必要とする症例とした。

ミダゾラム自体のもつ鎮静効果を純粹に評価する目的で、他の鎮静薬の使用を制限した。具体的には、他の鎮静薬や筋弛緩薬の持続投与は禁止とした。ただし、半減期が短く2時間前後で鎮静効果が消失すると考えられる鎮静薬(フェンタニル)のbolus投与のみ、併用可能としたが、鎮静深度の評価は、この併用薬の血中濃度

が低下し効果が消失したと推察される2時間以降とした。また、鎮静度評価に支障を来す可能性のある重篤な神経学的な疾患を有する症例は除外することとした。

具体的には、新生児においては、主に、呼吸障害で人工呼吸管理が必要となる症例（すなわち、呼吸窮迫症候群、重症の一過性多呼吸、肺炎、Air leak 症候群など）を対象とすることとし、より、均一な疾患群に限定する方向とした。小児においては、呼吸障害や検査や治療の目的で気管内挿管による人工呼吸管理を必要とする症例とした。

4) 鎮静深度の評価方法 (資料 総合-7)

鎮静度の評価方法に関しては、新生児および小児両方に適応できるような評価方法を検討した。これまでに使用されている鎮静深度の評価方法には、新生児と小児の両方をカバーできるものは存在しなかった。欧米でのミダゾラムの承認の際に行われた評価方法は、Ramsay sedation score とほぼ同じものであった。また、本邦での成人でのミダゾラム承認の際に行われた臨床試験では、Ramsay sedation scoreが使用されていた。一方、新生児に関しては、文献的にこれまで使用されている評価方法は、COMFORT scaleのみであった。ただし、COMFORT scaleは、正期産児の評価方法としての使用では、鎮静評価が可能であるという報告があったが、早産児に関しては、文献的にも確立された評価方法は存在しなかった。そこで、今回の臨床試験では、

小児、新生児に共通した評価方法を使用するという方針で、Ramsay sedation score (資料 1) を共通で使用し、新生児に関してはこれを実際の臨床現場（気管内挿管・人工呼吸管理をされている状態）ので具体的な評価としての読替を行い、臨床現場に即した評価方法とした(資料 1)。しかし、新生児に関しては、Ramsay sedation scoreのみでは、その評価方法の信頼性に関しては十分でない可能性があるため、同時にCOMFORT scale (資料 a, b) も併用して使用し、評価することとした。

5) 目標鎮静レベルに関して (資料 総合-7)

主要評価項目とした鎮静到達の判定に関しては、人工呼吸管理が安全に施行できる最低レベルとして、Ramsay sedation score 3点以上に到達した時点とした。この時点でのミダゾラムの血中濃度採血を行い、有効血中濃度の評価を行うこととした。しかしながら、その後のどのレベルまでの鎮静深度を目標に管理していくかは、個々の症例の疾患や病態毎に異なり、鎮静到達時と同じRamsay sedation score 3点でよい症例もあれば、さらに深い鎮静を必要とする症例も存在する。従って、最終的な鎮静深度に関しては、臨床的な必要性を第一に考え、各担当医の判断に任せてミダゾラムの投与量の調整をすることとした。ただし、人工呼吸に必要最低限の鎮静レベルしか必要でない症例に関しては、一端、目標鎮静 (Ramsay sedation score 3点以上) に到達後は、副作用の発生を予防する目的

できるだけ速やかに投与量を減量することとした。また、もし、さらに深い鎮静が必要な場合には、ミダゾラムのみで鎮静深度をコントロールしながら、副作用の出現時には、臨床試験を中止し、血中濃度測定を行った後速やかにミダゾラムの減量中止をおこない、他の鎮静薬への変更を行うこととした。

6) 用量・用法の設定 (資料 総合-6)

実態調査で明らかになった新生児小児領域でのミダゾラムの投与方法に関しては以下のような特徴があった(研究ステップの詳細 2.、4. 参照)。

i) 早産児・正期産児ともに実際に投与されている量は 0.1 mg/kg/hr 前後が最も多く、小児で使用されている用量に準じて使用されている傾向にあり、欧米での推奨量に比較すると、きわめて多い用量で用いられていた。

ii) 欧米での推奨量は、早産児(修正在胎週数 32週未満)では、正期産児に比して少ない用量設定がされていたが、本邦では正期産児と同じ用量が使用されており、一方、ミオクロロニクス様の副作用の出現に関しても早産児で多い傾向にあり、用量が過量になっている可能性が懸念された。

iii) 投与期間に関しては、新生児では、2-3日間という短期間である場合が多く、一部、長期投与を行う施設もあったが、長期投与では他の鎮静薬(フェノバルなど)への変更や併用を行っている場合が多かった。比較的多めの用量

であっても短期間の投与により血中濃度の上昇の範囲はある程度押さえられている可能性があった。

iv) ミオクロロニクス様の動きなどの副作用の出現に関しては新生児医療施設の35%以上の施設で経験があり、その要因となっている可能性として、欧米の推奨用法用量では、bolus投与は禁忌とされているが、本邦の実際の臨床現場では、新生児においてもbolus投与が施行されていた。従って、特に早産児で投与量が過量となっている可能性がある点と、bolus投与が新生児に関して行われている場合がある点などが、ミオクロロニクス様の副作用の出現に関与している可能性が懸念された。

v) 小児では、本邦で使用されている用法用量は、欧米での推奨量に適合していた。

そこで、本臨床試験での用法用量の設定は、特に新生児に関しては、基本的に欧米での推奨量を参考にしておこなった(資料 総合-6)。すなわち、i) 新生児でのbolus投与を原則として禁止し、ii) 修正在胎週数により早産児(32週未満)と正期産児(32週以上)の2群に分けて用法用量の設定を行い、早産児では正期産児よりも少ない用量設定とした。

しかし、現場での実態とかけ離れた用量設定では実施が不可能となる可能性もあるので、用量の幅を本邦での使用実態に即したものとして、比較的広範囲とした。ただし、副作用の出現を予防するという観点より、上限量を設定した。さらに、目標鎮静に到達後はできるだけ速やか

に担当医が適当と判断する最低量への減量を行うこととした。

7) 試験期間に関して (資料 総合-11)

Population PK を行なう上で、各症例につき最低2点以上の血中濃度測定を行うこととした。その際に、これまで報告されている半減期(新生児においては、中央値6.3 時間 (範囲 2.7-17.7 時間))より推察して、ミダゾラム投与開始後48 時間になれば、血中濃度は定常状態に到達していると考えられるので、詳細な有害事象についての評価や鎮静深度の評価を行うのは48時間までとした。また、実態調査での新生児での投与期間は2-3日であり、この間であれば他の併用禁止薬を使用せずにミダゾラム単剤で、鎮静を維持することが可能な場合が多いと判断した。さらに、むやみに試験期間を長期間としても長期間鎮静を必要とする症例においては重症例や合併疾患の多い症例が多くなり併用薬の使用頻度が増加していくものと考えられた。これらの理由により試験期間をミダゾラム投与開始後48 時間までと制限した。

8) 有害事象の評価方法に関して (資料 a, b)

JCOGの分類に応じて、先行する臨床試験 (フェンタニルやフェノバルビタール) を参考に、有害事象のレベル分けを行い、客観的な評価ができるようにした。

9) 倫理的な配慮に関して (資料 a, b)

この臨床試験で被験者に負担がかかる点は、ミダゾラムの血中濃度測定のための採血が必要というのみである。その他の点に関しては、臨床現場で患者に対して行われている治療行為自体に沿ったプロトコールとなっているからである。かつ、この採血量も回数も、最低限 (全血で、0.3 ml を 2 回) にして、被験者への負担を最小限とするようにした。しかしながら、超早産児・超低出生体重児をもその対象に含まれているので、出生体重が750g未満の症例に関しては、わずかな量であっても採血が負担となる可能性があるので、このような症例に関しては血中濃度測定用の採血は必須ではない とした。

小児においては、鎮静無しでの人工呼吸管理自体が倫理的に許されないことと思われる。従って、試験期間中に、むしろ鎮静無しの状態をまねかないように、プロトコールを作成することが重要と判断した。そこで、必要であれば、ミダゾラム投与前の鎮静深度の評価は、人工呼吸開始前より可能とし、気管内挿管による人工呼吸への導入時点より鎮静薬を使用することを許可するプロトコールとした。

臨床試験への参加の承諾に関しては、小児においては、保護者の承諾のみならず、アセントによる本人の承諾も可能な限り得ることとした (資料 4, 5, 6)。

10) データマネジメントセンターの設置 (資料 総合-12)

より客観性と信頼性のある臨床試験とするために、そのプロトコールの管理、および、臨床試験実施に際しての症例登録センター、データマネージメントセンターとしての役割を、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に委託した。この部門により、症例登録や症例データの集積によるデータベースの構築などの、臨床試験のセントラルモニタリングを専門的に行い、そのデータの品質管理を行うこととした。

1 1) その他、各種委員会の設置 (資料 総合-31, 32)

臨床試験の実施に当たり、その試験が実施計画書に沿って行われているかどうかのモニタリングを行うために、モニタリング委員会を設置した。また、本試験の品質が確保されているかを検証していく機関として、監査委員会を設置し、さらに、試験の進行状況、安全性の評価状況、副作用や有害事象の出現状況、有効性評価のエンドポイントの到達状況などに関する評価を行い、この試験の継続、中止、変更の必要性などを研究事務局に提言する機関として、効果安全性評価委員会を設置した。

[B] 参加施設での倫理委員会・IRBへの申請に関して

各参加施設での倫理委員会・IRBへの本臨床試験の申請を行った際に、各施設の倫理委員会・

IRBでの指摘に応じて、以下のような対応を行い、プロトコール自体の微調整を行った。

1) 施設の使用実態に即した、より詳細で具体的な用法・用量のプロトコールを設定する。

(資料 m, n)

全体のプロトコールとしては、用量・用法の許容範囲の設定が広いとため、参加施設の使用実態に即した具体的で標準的な用法・用量をあらかじめ設定して臨床試験を開始することを要求された。そこで、その施設で最も標準的に使用されている投与方法に準じて全体プロトコールの範囲内で、施設としての標準的な用法・用量の設定を行い、これを、施設の臨床試験施行の際の補足・補遺として追加して、申請した。各施設内で、ある程度の標準的な投与方法を検討して統一性のある投与方法となるように配慮することで症例の均一性が確保されると思われた。

2) 個人情報の匿名化に関するシステムを明確にする。(資料 o)

ある施設の倫理委員会では、症例を匿名化して症例報告や血中濃度測定を行う必要があるが、この匿名化のシステムについて、これを明確にし、その仕組みを図示することが要求された。そこで、匿名化し、その症例と匿名との対応表の管理やデータや検体の提出方法に関して詳細を明確にし、図示した。

[4] 臨床試験の開始と経過（研究ステップの詳細 5. 参照）（資料 総合-13～29）

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、症例登録終了まで臨床試験を継続予定である。これまで2回のモニタリング報告を行い、モニタリング委員会による評価と効果安全性評価委員会による評価も行った。これに基づいて一部プロトコール改訂を行った。新生児症例の70%を登録終了した時点でのモニタリング報告では、報告された有害事象で、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。

小児の臨床試験に関しては、当初、新生児臨床試験と同じプロトコールで開始したが、小児救急での現場での事前同意を得ることの困難さと、医学的にも倫理的にも鎮静・鎮痛薬の多剤併用とならざるを得ない臨床現場の現状のため、小児症例登録が困難な状況であることが判明した。そこで、小児臨床試験を再検討し、プロトコールを新生児臨床試験と別プロトコールとすることを決定し、その小児臨床試験用のプロトコールを再度作成した。主要目的を、小児におけるミダゾラムの母集団薬物動態解析を行うこととした。残念ながら小児臨床試験に関しては、

新しい試験プロトコールの作成の完了が2008年2月であったため、実施には至らなかった（研究ステップの詳細 5-1-2. 参照）。

新生児臨床試験のインフラの確立に関しては、データマネジメントを行う質の高い臨床試験を、新生児で初めて実施することができた。各参加施設での倫理委員会をはじめ、体制作りは進んできていたが、CRCなどの臨床試験を支援する体制が整備されている参加施設は少なく、今後も質の高い臨床試験を施行していく上で、これらの整備は重要な課題と思われた。（研究ステップの詳細 6. 参照）

[C] 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（資料 総合-20～29）（資料 p, q）

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、プロトコー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(資料 p)

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、同意を得ていても、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(資料 q) (資料 総合-20~29)

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。

[E] 新生児臨床試験登録症例での薬理学的検討 (研究ステップの詳細 5-2. 参照)

解析対象とした症例は、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数32週未満が6例、修正在胎週数32週以上が2例の計8例であった。

修正在胎週数32週未満の6例では、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数は中央値29.5週であり、投与開始時の体重は中央値995gであった。修正在胎週数32週以上の群の2例は、ミダゾラム投与時の修正在胎週数は36と40週で、投与時の体重は2656g、1482gであった。8例全例を集計すると、ミダゾラム投与開始時の修正在胎週数の中央値 29.5 週 (範囲 27-40 週)、投与時体重は、中央値 930 g (範囲 578-2656 g) であった。

全例とも持続投与で、ミダゾラムを開始しており、投与開始時より、32週未満の症例群では、0.03 mg/kg/hrで、32週以上の症例群では、0.06 mg/kg/hr の持続投与のみで、行われていた。

投与速度を初期投与量から変更せずに継続することにより、有効な鎮静深度に全例到達しており (目標鎮静到達率は、100%)、目標鎮静到達までの時間は、中央値 2.1 時間 (範囲 1.1-6.7 時間) であった。

目標鎮静に到達した時点で測定したミダゾラム血中濃度は、中央値 28 ng/mL (範囲 10-139 ng/mL) であった。

全例、初期投与速度と同じ投与速度のまま、ミダゾラムの投与を投与開始後48時間まで継続されており、48時間後の試験終了までに、副作用の出現を認めた症例はなかった。

ミダゾラム持続投与開始後48時間の時点で、定常状態に到達していると予想されるので、この、48時間の時点でのミダゾラム血中濃度は、中央値 332 ng/mL (範囲 188-901 ng/mL) であった。

48時間の時点を持続投与による定常状態と考えて、算出したWhole body clearance は、中央値 2.14 mL/kg/min (範囲 0.55-4.87 mL/kg/min) であった。

ミダゾラムのclearanceと投与開始時の修正在胎週数との関係は、 $r=0.623$ ($p=0.099$) の正の相関関係を示し、clearanceと投与開始日齢との関係は、 $r=0.820$ ($p=0.013$) の正の相関関係を示した。