

[5] 臨床試験実施のインフラの確立（資料 総合-31, 32）（研究ステップの詳細 6. 参照）

臨床試験体制の概念に従って、中央機構 (Central) と、参加機関 (Local) を設置して、臨床試験の実施に当たった。

中央機構 (central) として、主任研究者の下に位置する a) Data coordination center 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」が、b) Treatment coordinating center としての役割を「研究班班会議」が担うこととした。さらに、Central labo としての役割を外部機関である「SRL」に担ってもらうこととした。「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」は、より客観性と信頼性のある臨床試験とするために、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、データマネジメントセンターとしての役割を、担当した。これにより、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を行い、そのデータの品質管理を行うことが可能となった。また、外部の評価機関として、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の「モニタリング委員会」、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の「監査委員会」、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しての評価を行い、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の「効果・安全性評価委員会」を設置した。

生物統計の専門家としては、北里研究所臨床薬理研究所の竹内正弘教授、濱野鉄太郎氏に参画して頂き、薬理的データの解析に当たっては、北里大学薬学部の篠崎公一准教授の支援を頂くこととした。

参加機関 (Local) の体制の整備として、各施設の倫理委員会・IRB と、Criminal research coordinator (CRC) の設置を働きかけた。各参加施設とも、倫理委員会・IRB の体制は整備されており、その制度に関しては施設間の差はあるものの、十分機能している状況であった。一方、参加施設でCRCによる臨床試験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、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ージメン
トができるようにサポートした。

[E] 考察

[1] 臨床試験の企画と実施

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、
ミオクロヌス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
数の増加が必要となり、プロトコール改訂を行
った。新生児の臨床試験に関しては、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。まだ、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。

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。

目標症例数の16%が登録された新生児の臨床試験開始時で、自施設から登録した症例は8例で、目標症例数の10%に相当する。この10%の症例での解析を行った。症例の内訳が、ミダゾラムの投与開始時の修正在胎週数が32週未満の

症例が8例中6例を占め、症例の偏りが認められたために、2群間を比較することは、現段階では意味を持たないと判断した。そこで、8症例全体に関しての解析を試みた。

これら8例での目標鎮静到達率は100%であり、現段階では重篤な有害事象の出現は無かった。8症例という少数の症例数なので、まだ結果を推察することはできないが、次の9症例めが鎮静到達が仮にできなかつたと仮定したときの推定有効率は、89%で、95%信頼区間は、57-99%であった。従って、現段階でも、最低60%前後の有効率は保証されつつあると思われた。

また、Ramsay sedation scoreを3点以上に到達するために必要な有効血中濃度は、中央値28 ng/mL (範囲10-139 ng/mL)であり、これまで、有効血中濃度に関してきちんと言及できている報告は少ない。今後の症例の増加で結果が変わってくるかどうか検討していく必要があると思われる。

次に、初期設定投与速度のまま、持続投与を行ったこれらの症例では、目標鎮静到達までの時間は、中央値2.1時間であった。これについては、あくまでもこの持続投与の方法を用いた場合に特異的な結果と思われるので、多施設にての検討では、それぞれの施設の投与プロトコールの違いによって、差異が生じてくることが予想される。

Van den Ankerらによる早産児での検討では、ミダゾラムの半減期は、中央値6.3時間(範囲2.7-17.7時間)と報告されている。従って、48

時間の時点では、ほぼ定常状態に達していると考えられると仮定した。

48時間の持続投与量とミダゾラムの血中濃度の関係より whole body clearance を算出したが、その値は、中央値 2.14 mL/kg/min (範囲 0.55-4.87 mL/kg/min)であった。Van den Anker らによる報告では、中央値 1.8 mL/kg/min (範囲 0.7-6.7 mL/kg/min)であり、本臨床試験での現段階で導き出した clearance とほぼ同等の値を示しており、本研究の方法論や解析方法に関しての妥当性が確認された。

[2] 臨床試験実施のためのインフラの確立

本試験は、我が国における新生児領域の臨床試験において、はじめて本格的なセントラルモニタリングが実施されている臨床試験である。また小児集中治療領域においては、実際には症例が入らなかったものの、やはり初の本格的なセントラルモニタリングが実施される臨床試験として、企画されたものである。

セントラルモニタリングを行うことにより、試験開始後の細かい問題点が、浮き彫りになり、早期に対策を検討することが可能となった。また参加医師全体にとっても、どのようにすれば違反や逸脱をすくなくすることができるかについての検討を行う良い機会であった。

残念ながら、試験は3年目までに終了することはできなかったが、確実に症例が組み入れられていることから、来年度までには確実に試験が終了し、その結果の解析も終了することが期

待される。本試験開始後に、別に新生児領域で開始されたドキサプラムの臨床試験においても、データマネジメントが行われるなど、本領域における、臨床試験の品質管理も、新たなレベルに達しつつあるといえよう。本試験に参加した医師が、次の試験に参加した際には、今回の試験を通して行われた議論が貴重な経験として活用できると考えられるし、データマネジメントなどについても高い意識で臨むことができよう。そのような意味で、新生児領域の臨床試験のインフラ強化において、本試験が果たしつつある役割は大きいものと考えている。

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。

本臨床試験の結果を踏まえて、新生児・小児における適応拡大が行われ、日本人新生児におけるミダゾラムの薬物動態試験結果を添付文書に反映することが、本研究の最終目標である。新生児の臨床試験が終了し解析が終了するまで、引き続き責任を持って研究を貫徹し、この最終目標が到達されることを祈念する。

[3] 本研究に対する評価

1) 達成度について

網羅的な文献検索による世界的な既存のデータ収集及び既存のエビデンスの整理を計画し、施行し得た。検索した文献数も374に渡り、その中から、エビデンスの質の高いものを精選して検討を行った。その報告を、報告集にまとめ、今後の利用に足りるものを作成した。

本邦の新生児・小児集中治療領域に於ける鎮静薬使用、ミダゾラム使用に関する実態調査（アンケート調査）では、54%の回答率であったが、総合周産期母子医療センターなどの主要施設の90%以上からの回答があり、十分な現状把握が可能であったと思われる。そこで、判明した現状は、人工呼吸管理時の鎮静施行の頻度は非常に高く、その中でミダゾラムは最も頻用されている薬剤であることが判明した。しかし、その用量・用法に関しては施設間の較差が大きく、かつ、新生児領域においては、欧米で推奨される用量よりも多い量が使用されており、かつ、副作用の出現も認めていることが判明した。この結果により、現在の問題点と、これらの情報を基にして、臨床試験のプロトコル作成が可能となった。この結果に関しては、報告書での報告のみならず、日本周産期・新生児医学会で報告し、現場の医師に用法・用量、有害事象に関しての再検討を啓蒙した。

新生児における臨床試験は、まだ継続中で完了していないが、現段階で目標症例の70%以上の登録は終了している。データマネージメントを行う質の高い臨床試験を新生児領域で初めて施行することができており、その価値は高いと

考えている。

小児の臨床試験は、残念ながら、企画（試験プロトコルの作成）までで、終了せざるを得ず、十分の成果を上げることができなかった。前述のように、小児集中治療現場に於ける臨床試験実施の際の大きな障壁となる点、すなわち、救急の現場であるために事前同意が非常に困難であること、さらに、鎮静薬の投与のみではなく鎮痛薬の投与も、小児に人工呼吸を行う場合には倫理的・医学的に必至な状況にあり、どうしても併用薬の制限が不可能であった。これらのが、臨床試験を一端開始後に判明し、途中で臨床試験の再考が必要になったのは、小児集中治療現場の現状の把握が不十分であったことによると思われた。小児集中治療の現場の医師に、プロトコル作成当初からもっと参画してもらい、現状にあったプロトコルとすべきであったと反省される。

新生児・小児領域に於ける質の高い臨床試験の企画・実施のためのインフラの構築は、当試験において初めて確立することができた。今後は、他の臨床試験に利用できるように、まだ不十分な各施設での臨床試験支援部門の体制を確立していく必要性が残された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義に関して

新生児の臨床試験においては、欧米での推奨される用量を用いた試験であるために、日本人でのミダゾラムの有効性・安全性の評価が可能

となり、かつ、日本人での薬物動態的なデータを提供できることになり、学術的にも国際的にも有用なデータとなる。また、ミダゾラムの適正な用法・用量を提示するための有用なデータとなることが期待され、新生児に関しては欧米よりも高用量を使用してきた本邦の臨床現場に、適正な用量を啓蒙し、これまで高用量のために引き起こしていた可能性のある有害事象を避けることが可能になるとと思われる。さらに、今後の鎮静薬の適正な使用法についての指針作成の基礎データを作成できると思われる。

3) 今後の展望について

新生児の臨床試験は、現在の登録状況から予測すると、2008年半ばには症例登録を完了し、最終データマネージメントの後、最終解析を2008年末までには終了する予定である。臨床試験の結果は、関連する学会で発表し、論文として発表する予定である。この臨床試験で、本邦の新生児に於けるミダゾラムの有効性と安全性が証明されれば、販売製薬企業側も本邦での新生児への適応拡大の申請を検討する準備があるようである。また、この臨床試験で得られる本邦の新生児に於ける母集団薬物動態解析のデータは、貴重なデータとしてミダゾラムの添付文書に反映されることが期待される。

小児に関しては、臨床試験の実施には至らなかったが、新しい臨床試験プロトコル作成は終了しており、プロトコル作成の時点より臨床試験参加予定施設も参加してもらっており、

資金面の援助が得られれば、臨床試験を開始可能な状況に達していると思われる。

さらには、今回確立した質の高い臨床試験の企画・実施のノウハウを、新生児医療領域での他の臨床試験に拡大し、研究者に広く流布していくことが可能と考える。

[F] 結論

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2ヶ月で新生児目標症例の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。新生児臨床試験では初めて、データマネージメントを行う質の高い臨床試験を企画・実施でき、今回確立された臨床試験のインフラは今後応用可能と思われた。

[G] 研究発表

- 1) 国内
 - 口頭発表 10件
 - 原著論文による発表 0件
 - それ以外（レビュー等）の発表 8件

そのうち主なもの

[論文発表]

- ・ 中村秀文：国際共同治験の現状と問題点. 追加発言（1）：小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35：237-246、2007.
- ・ 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. 周産期医学. 37 巻 7 号. 847-855. 2007.
- ・ 中村知夫、藤永英志、伊藤裕司：新生児の鎮痛と鎮静. 周産期医学. 36 巻増刊号. 815-817. 2006.

[学会発表]

- ・ 藤永英志、伊藤裕司、中村知夫 他：早産児の人工呼吸管理におけるmidazolamによる鎮静に関する検討. 日本未熟児新生児学会雑誌. 17巻3号. 428. 2005.
- ・ 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鎮静薬使用に関する実態調査 MDZ研究班(第1報). 日本周産期・新生児医学会雑誌. 42巻2号. 371. 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：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). 日本周産期・新生児医学会雑誌. 42巻2号. 238. 2006.
- ・ 中村秀文：日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会. 横浜. 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の今後の展望と取り組み. ワークショップ「できることから始めよう！治験の活性化のために」. 第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議. 横浜. 平成19年9月16日

2) 海外

口頭発表	2件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

[学会発表]

- ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.

[H] 知的所有権の出願・取得状況（予定も含む。）

- 1) 特許取得
特になし。
- 2) 実用新案登録
特になし。
- 3) その他
特になし。

これまでの研究の概要

背景

- 新生児・小児集中治療での侵襲的な処置
→鎮静の重要性が再認識されている。
- 新生児・小児領域
→エビデンスの整った鎮静薬があまりない
- ミダゾラム
→成人で鎮静薬として承認されている。
→小児・新生児での適応は承認されていない。
- 本邦の添付文書の新生児・小児のデータ
→欧米のもので、本邦のデータはない。

研究班の目的と研究内容

- 新生児小児の臨床現場でのミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を検討する
- ミダゾラムについて
 - 文献的なエビデンスの整理
 - 本邦での使用実態調査(アンケート調査)
 - 臨床試験の企画と実施
 - 使用指針の基礎となるデータを得る
- 新生児・小児の臨床試験実施のためのインフラの整備

人工呼吸中の鎮静に関する実態調査

- 多くの施設が人工呼吸時に鎮静を行っている。
 - 新生児施設の85%、小児施設の95%以上
- ミダゾラムの使用頻度が高い。
 - 小児:95%以上、正期産児:79%、早産児:44%.
- Bolus投与や、早産児での副作用(ミオクローヌス)出現の頻度が高い。
- 本邦の新生児(特に早産児)での投与量は、欧米での推奨量よりも多い傾向にある。

臨床試験の目的

- 本邦での新生児・小児集中治療領域ミダゾラムの欧米で承認されている用法・用量(比較的低用量)
 - 1) 有効性、安全性の確認
 - 2) 薬物動態の検討(母集団薬物動態解析)
- 新生児・小児に於ける臨床試験実施のためのインフラの整備を行う

臨床試験での投与プロトコール

症例		Loading (必要であれば)	(維持)持続投与量 (div.)	持続投与速度の調節
新生児	修正在胎 32週未満	維持持続投与の速度を2-3倍にして持続投与(div.) Bolus iv: 禁止	0.03 - 0.1 mg/kg/hr 上限 0.2	鎮静が得られたら、可能な限りの低用量へ
	修正在胎 32週以上		0.06 - 0.2 mg/kg/hr 上限 0.3	
小児	修正45週以上、15歳未満	0.05 - 0.2 mg/kg slow iv. (2 - 3 min) 上限 0.6mg/kg	0.06 - 0.12 mg/kg/hr 上限 0.4	

鎮静深度の評価方法

- Ramsay sedation score (RSS)
 - SS-1: hyperactive
 - SS-2: awake/alert
 - SS-3: awake/drowsy
 - SS-4: asleep/easily responds to stimuli
 - SS-5: asleep/difficult response to stimuli
 - SS-6: no response to stimuli
- SS-2以下で、ミダゾラム投与を開始
SS-3以上で、人工呼吸に十分な鎮静と判断
- 新生児・未熟児での使用のための具体的な読みかえ
- COMFORT scale を併用

臨床試験の対象

- 新生児・小児集中治療において、気管内挿管による人工呼吸管理が必要で、鎮静が必要な患者
- 鎮静度の判定が困難となるような疾患や薬剤の使用を除外
- 新生児症例： 50症例
 - 修正在胎週数32週未満 25症例
 - 修正在胎週数32週以上 25症例
- 小児症例： 50症例

評価項目

■ 主要評価項目

■ 最終鎮静到達率

目標鎮静到達率: 85 % [95%CI: 75-95]

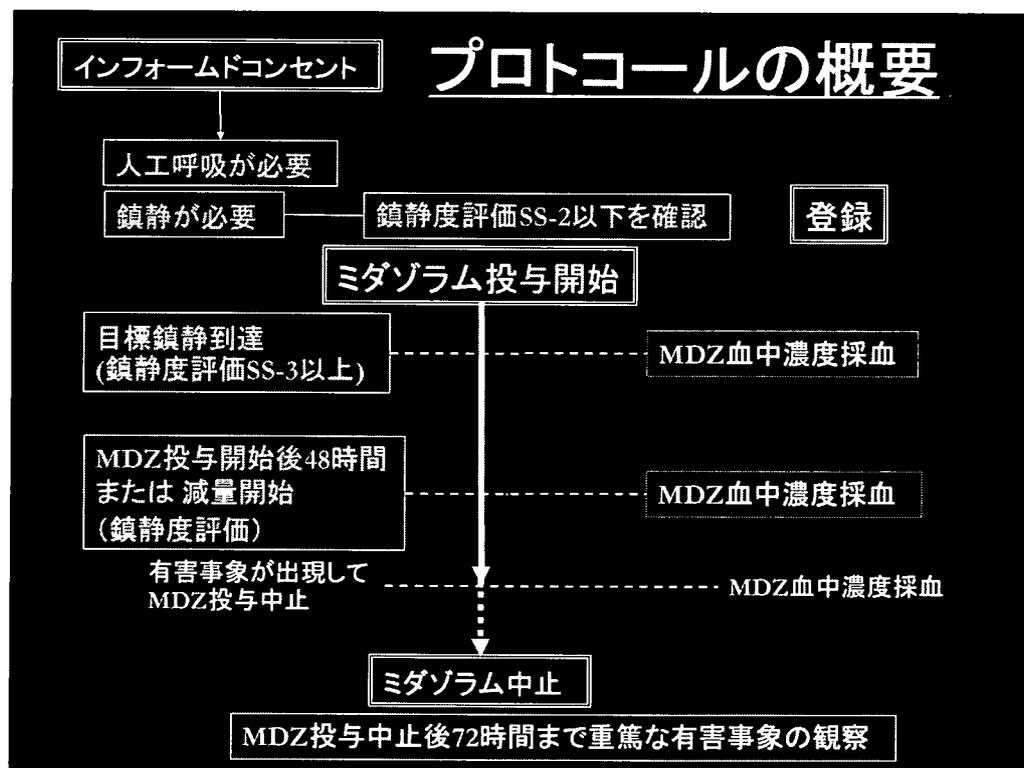
必要なサンプルサイズ: 49

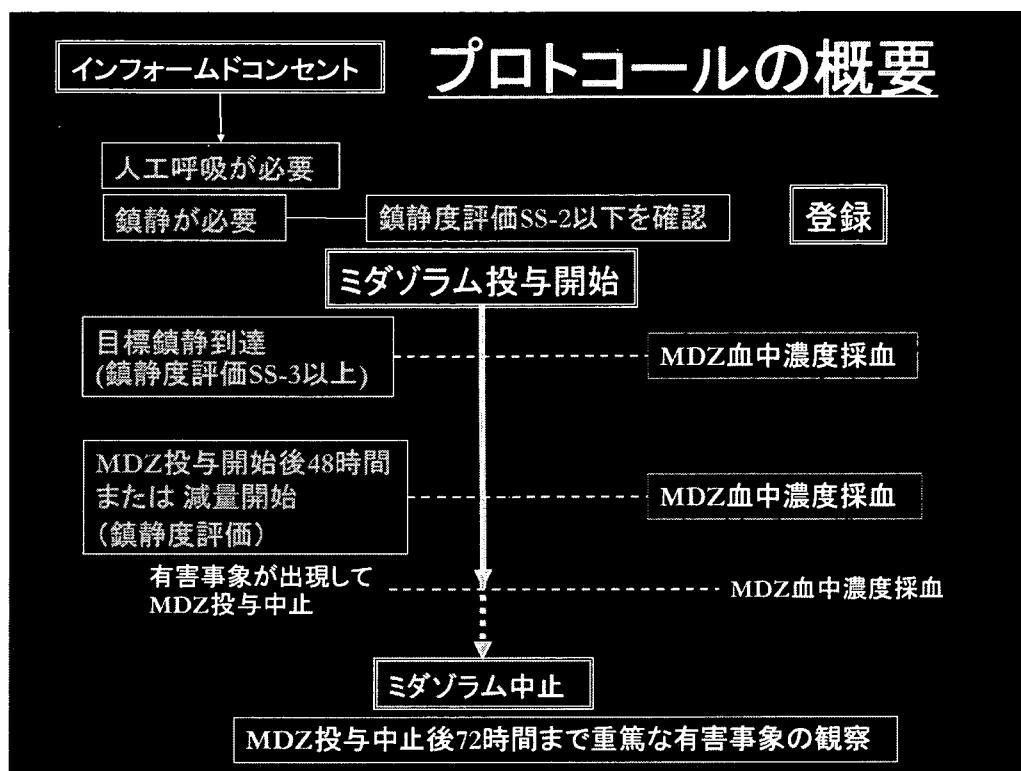
■ 副次評価項目

■ 血漿中の薬物濃度の測定

(鎮静深度との関係、有害事象との関係、過去のデータとの対比、母集団薬物動態解析)

■ 安全性の評価





- ## データマネージメントの体制等について
- 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
 - 臨床試験デザインでの統計学的支援
 - プロトコール作成支援
 - 症例の登録センター業務
 - 試験の監視センター業務
 - データマネージメントおよび統計解析
 - SRL
 - 血中濃度測定
 - 北里大学 薬理部 臨床薬学研究センター
 - 母集団薬物動態解析

臨床試験の経過

臨床試験の経過-1

- 平成18年8月より、参加施設の倫理委員会・IRBへの申請を開始。
- 施設に応じて、プロトコールを微調整
(必要に応じて、各施設用の「補遺」を追加作成)
- 承認終了次第、臨床試験を開始
(平成18年11月より症例登録開始)
- 平成19年1月には、

新生児集中治療施設	4施設
小児集中治療施設	5施設

全てで、承認終了し、症例登録を開始した。

臨床試験の経過-2

<新生児の臨床試験の経過-1>

- 平成19年9月、第1回モニタリング報告、効果安全性評価委員会による途中評価・検討を施行
 - 新生児症例の登録状況は順調(40症例/目標50症例)
 - プロトコル逸脱率 高値
 - プロトコル細部の再検討、改訂作業
- 小児症例登録が困難という事態の発生
 - 小児臨床試験のプロトコルを、新生児臨床試験と別プロトコルとすることを検討開始。(2007/06/26班会議)
 - 新生児のみを対象とした臨床試験プロトコルへの改訂作業を開始
 - 新生児臨床試験プロトコル上の目標症例数を変更
50症例を、75症例に増やした。
目標鎮静到達率:80% [95%CI: 0.69-0.88]
必要なサンプルサイズ:75例)

臨床試験の経過-3

<新生児の臨床試験の経過-2>

- 新生児の臨床試験プロトコル改訂作業を開始
 - 2007/06/26 - 2007/11/01 班会議 で改定案作成
- 平成20年1月、第2回モニタリング報告、効果安全性評価委員会による途中評価・検討を施行
- 平成20年1月現在で、(新)新生児目標症例数の70%の症例登録が完了

臨床試験の経過-3

<新生児の臨床試験の経過-2>

- 新生児の臨床試験プロトコール改訂作業を開始
 - 2007/06/26 – 2007/11/01 班会議 で改定案作成
- 平成20年1月、第2回モニタリング報告、効果安全性評価委員会による途中評価・検討を施行
- 平成20年1月現在で、(新)新生児目標症例数の70%の症例登録が完了

臨床試験の経過-5

<小児の臨床試験の経過-2>

- 小児臨床試験プロトコールの再検討(2007/11/01)
 - 小児臨床試験プロトコールの再検討、骨子作成を開始
 - 小児臨床試験プロトコールの骨子を決定(2008/02/07)
 - 小児臨床試験プロトコールの詳細を作成(2008/02/07 –)
- 参加予定施設を交えて、骨子検討から行った。

臨床試験の経過-6

<小児の臨床試験の経過-3>

- 小児臨床試験プロトコルの骨子
母集団薬物動態解析
安全性の評価
- 避けられない併用薬が多く、
ミダゾラムの鎮静度評価は困難
→有効性の評価は困難
- ミダゾラム中止後の血中濃度の変化より
母集団薬物動態解析を行なう
 - 中止直前、3時間後、12時間後

新生児臨床試験 モニタリング報告 (第1、2回)

(資料 総合-21)

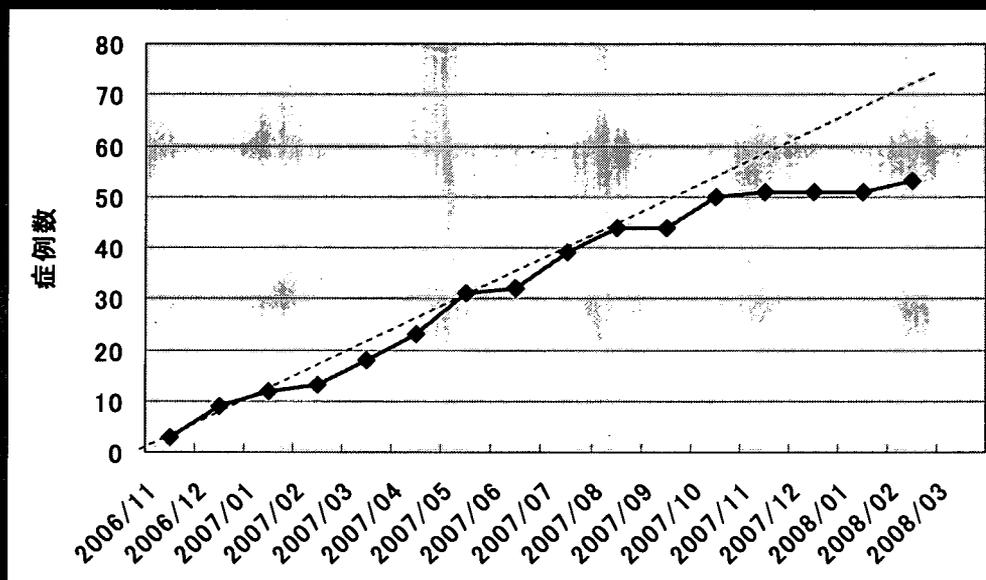
新生児臨床試験 モニタリング報告(第1回、第2回)

- 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

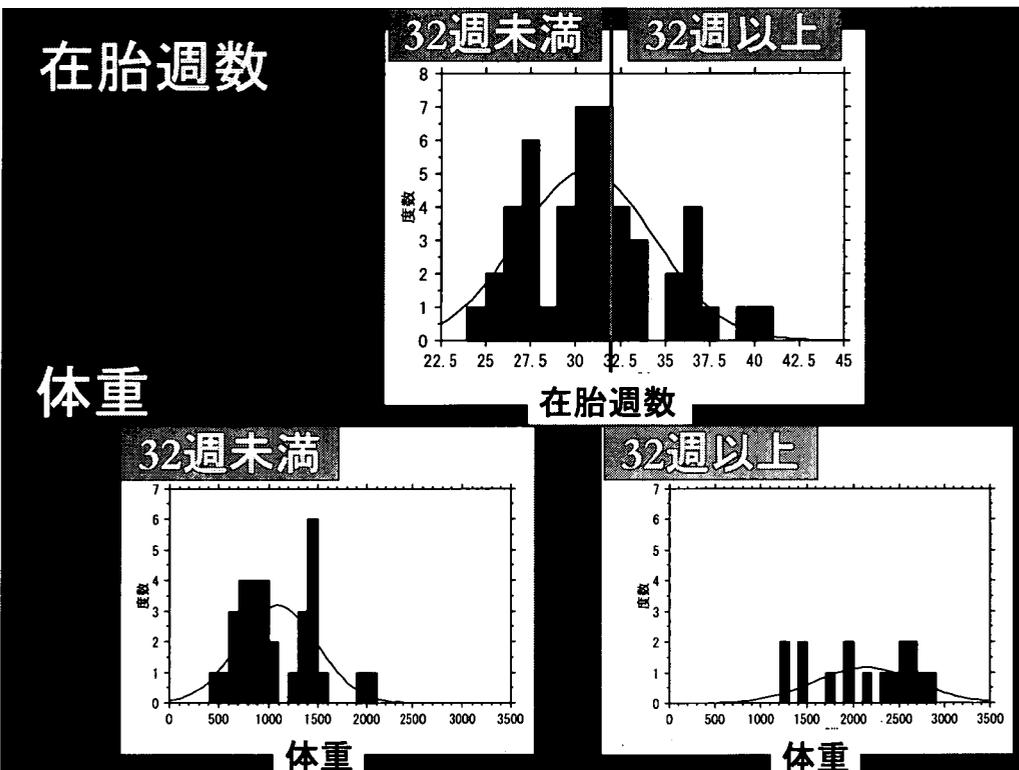
(資料 総合-22)

新生児症例登録状況



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]



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。

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