

れた「ミダゾラムは有効な鎮静作用がある」ということに基づいての計画であり、その欧米での用量に基づいて計画すべきものとも考えられる。

投与方法に関しては、その副作用のために、bolus iv 投与は、新生児においては禁忌とされている。しかし、本邦の新生児の現場では、早く有効な鎮静を得る必要がある場合に bolus iv は行われており、これが、副作用の併発のリスクを増大していると考えられる。また、bolus iv せずに、鎮静効果を早く得ようとするあまり、持続投与量を増量していき、鎮静状態に到達させるという方法も行われる可能性があり、この場合には、鎮静状態を得た段階の持続投与量を至適投与量と誤認し、そのままの投与量が継続されている場合もあり、むしろ過量投与に陥っている可能性も高いと考えられる。事実、離脱症状の経験のある施設も散見され、長期間投与した場合には、徐々に減量していく必要がでてきていると思われる。ところが、この比較的多い用量の持続投与でも問題ないと回答する施設も多く、これはその投与期間が、数日間と短期にしか使用しない場合が多いためと思われる。つまり、新生児において 0.1 mg/kg/hr という比較的多い量で開始して、血中濃度は有効域に達した頃に早々に持続投与を中止してしまうため、血中濃度の上がりすぎを防いでいるものと思われる。従って、新生児に対するミダゾラムの投与の際には、投与開始時には、投与量を持続投与初期設定値(在胎 32 週未満なら 0.03 mg/kg/hr、在胎 32 週以上なら 0.06 mg/kg/hr)の 2-5 倍にして数時間にわたって持続静脈投与を行い、

鎮静効果が得られたら、持続投与初期設定値に下げ、その後は、鎮静効果を見ながら、25%ずつ増減させて調節していく という方法が妥当であろうと考えられた。

以上の検討結果より、表 5 の様な本研究の臨床試験でのミダゾラムの投与方法のプロトコールを作成した。

E. 結論

実態調査で判明した本邦の新生児・小児集中治療領域でのミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている用量に比して多い傾向にあり、これが、副作用の併発を招いている可能性が危惧された。本研究で計画する臨床試験においては、ミダゾラムの用量を米国添付文書の量に基づいて設定し、本邦での臨床データを集積する必要があると考えられた。また、投与方法については、有効な血中濃度に早期に到達するには、何らかの loading の必要性があり、具体的には、小児領域では、bolus iv を、新生児領域では、持続静脈内投与の投与量をミダゾラム投与開始時には多くして開始し、有効な鎮静が得られた段階で比較的少ない用量の持続投与量へ戻して、その後の過度な血中濃度の上昇を防ぐという投与方法が、理想的かつ現実的であろうと考えられた。

(資料 4-1. -表1) ミダゾラムの集中治療における鎮静における低出生体重児及び新生児, 低出生体重児及び新生児以外の小児等及び成人の投与量の比較及び申請予定用量 (静脈内投与)

	低出生体重児及び新生児	低出生体重児及び新生児以外の小児等	成人
米国添付文書 (2000年8月)	導入: 行うべきではない 維持: 0.03 (32週未満) 又は 0.06 (32週以上) mg/kg/h (開始時)	導入: 0.05~0.2 mg/kg (初回量) 維持: 0.06~0.12 mg/kg/h (開始時) (投与速度の25%の範囲で増減)	導入: 0.01~0.05 mg/kg (約0.5~4.0 mg/body) (初回量) (必要に応じて同量を追加投与) 維持: 0.02~0.10 mg/kg/h (1~7 mg/h) (開始時) (初回投与速度の25~50%の範囲で増減)
Company Core Data Sheet (1997年12月、ロッシュ社)	導入: 行うべきではない 維持: 0.03 (32週未満) 又は 0.06 (32週以上) mg/kg/h (開始時)	導入: 0.05~0.2 mg/kg (初回量) 維持: 0.06~0.12 mg/kg/h (開始時) (投与速度の25%の範囲で増減)	導入: 1~2.5 mg/body (初回量及び追加量) (0.03~0.3 mg/kgの範囲で総量15 mg/body未満) 維持: 0.03~0.2 mg/kg/h (範囲)
国内添付文書	<ul style="list-style-type: none"> 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。 	幼児では小児より, 小児では成人より高用量を必要とすることがあり, より頻繁な観察が必要である。	導入: 0.03~0.06 mg/kg (初回量) (必要に応じて0.03 mg/kg ずつ追加投与するが総量は0.30 mg/kg まで) 維持: 0.03~0.06 mg/kg/h (開始時) (0.03~0.18 mg/kg/hの範囲で適宜増減)
麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン ¹⁾	0.03 mg/kg/h (32週以前) 0.06 mg/kg/h (32週以上)	導入: 0.05~0.2 mg/kg (初回量) 維持: 0.06~0.12 mg/kg/h (開始時) (必要量に応じて25%ずつ増減) 導入: 0.25 mg/kg (初回量) 維持: 0.024~0.36 mg/kg/h (開始時)	導入: 0.03~0.06 mg/kg (初回量) (必要に応じて0.03 mg/kg ずつ追加投与) 維持: 0.03~0.06 mg/kg/h (開始時) (0.03~0.18 mg/kg/hの範囲で適宜増減)
TEXT 麻酔・蘇生学 ²⁾	(記載なし)		(記載なし)
臨床小児麻酔ハンドブック ³⁾	導入: 0.2 mg/kg (初回量) 維持: 0.1~0.4 mg/kg/h (開始時)		(記載なし)

実践 小児麻酔 ⁴⁾	維持 : 0.03 mg/kg/h (32週以前) 0.06 mg/kg/h (32週以上)	(記載なし)
Clinical Anesthesiology ⁵⁾	(記載なし)	(記載なし)

引用文献

- 1) 社団法人 日本麻酔科学会. 医薬品等適正使用推進施行事業 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン, 改訂第2版. 2004年5月.
- 2) 内藤裕史, 土肥修司 監修. TEXT 麻酔・蘇生学. 1995.
- 3) 尾原秀史 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集. 臨床小児麻酔ハンドブック. 2003.
- 4) 堀本洋 編集. 実践小児麻酔. 2003.
- 5) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, et al. Clinical Anesthesiology, Third Edition. 2002.

(資料 4-1. -表2) 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態

(新生児での人工呼吸管理に際して)

正期産児 (回答施設数: 適宜投与の回答施設数 41施設、 持続投与の回答施設数 74施設)

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.14	0.1	0.5	0.05	0.1
		最小	0.1	0.1	0.3	0.03	0.1
		最大	0.26	0.3	0.5	0.06	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	2.9	2	8	0.25	1
		最大	11.8	12	24	1	12
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.01	0.1
		最小	0.08	0.1	0.2	0.01	0.1
		最大	0.28	0.3	0.7	0.01	0.3

早産児 (回答施設数: 適宜投与の回答施設数 26施設、 持続投与の回答施設数 42施設)

			平均	中央値	最大値	最小値	最頻値
適宜投与	投与量 (mg/kg/回)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.05	0.1
		最小	0.09	0.1	0.15	0.03	0.1
		最大	0.24	0.25	0.4	0.1	0.3
	投与量間隔 (h)	最小	3.9	3	12	1	1
		最大	14.5	12	24	4	24
持続投与	投与量 (mg/kg/h)	通常頻用	0.12	0.1	0.3	0.03	0.1
		最小	0.08	0.1	0.15	0.01	0.1
		最大	0.25	0.22	0.5	0.1	0.3

頻用投与量別施設数

適宜投与	頻用投与量 (mg/kg/回)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
	正期産児(n=39)	5	18	5	7	0	3	1
	早産児(n=24)	2	14	5	2	0	1	0
持続投与	頻用投与量 (mg/kg/h)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
	正期産児(n=68)	12	37	4	9	2	4	0
	早産児(n=40)	7	22	5	4	0	2	0

副作用発現時の投与量と施設数

適宜投与 (mg/kg/回)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		8	3	3	1	1	
ミオクローヌス		3	1	2	2	2	
不随意運動							
易刺激性		1	1				
withdrawal							
無呼吸		1	1	1	1	1	
覚醒遅延							
agitation							
低血圧							
乏尿							
尿閉				1			
消化管運動低下							

持続投与(mg/kg/h)	<0.1	0.1	0.1-0.2	0.2	0.2-0.3	0.3	>0.3
痙攣		5	3	2	1	1	
ミオクローヌス	1(0.03)	2		1	1	1	
不随意運動		1	1				
易刺激性							
withdrawal				1	1	2	1(0.4)
無呼吸							
覚醒遅延		1	1	1		1	

agitation							
低血圧				1			
乏尿							
尿閉		1	1	1			
消化管運動低下							1(0.5)

(資料 4-1. 表3) 本邦でのミダゾラムの使用投与量の実態

(小児での人工呼吸管理に際して)

		平均	範囲	n
持続投与量 (mg/kg/h)	最少	0.13±0.17	0.03~1	50
	最大	0.6±0.85	0.1~5	51
	通常量	0.25±0.3	0.05~2	47
一回投与量 (mg/kg/h)	最少	0.15±0.18	0.05~0.5	40
	最大	0.49±0.58	0.1~3	40
	通常量	0.23±0.21	0.08~1	37
一回投与時の投与間隔(分)		32.5±44.5	1~180	21

(資料 4-1. -表4) ミダゾラムをLoading+infusionした時のPKプロファイルのシミュレーション

<シミュレーション モデル>

1-Compartment i.v. infusion

Model	Dosage regimen	Body Weight	PK Parameter
Model 1	0.2 mg/kg (2 min inf.), 1 min after bolus infusion, 0.06 mg/kg/h (24 h inf.)	20 kg	k _{el} =0.173 h (t _{1/2} =4 h) CV 30%
Model 2	0.2 mg/kg (2 min inf.), 1 min after bolus infusion, 0.12 mg/kg/h (24 h inf.)		
Model 3	0.2 mg/kg (2 min inf.)		

Sampling Point

0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 30, 40 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24 h

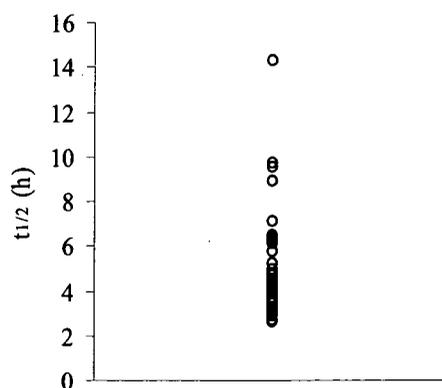
<結果>

Summary of terminal elimination half-life (t_{1/2})

	N	MEAN	STD	MIN	MAX	MEDIAN	CV (%)
Model 1	50	4.68	2.16	2.59	14.28	3.98	46.08
Model 2	50	4.68	2.16	2.59	14.28	3.98	46.06
Model 3	50	5.05	2.03	2.44	12.86	4.43	40.14

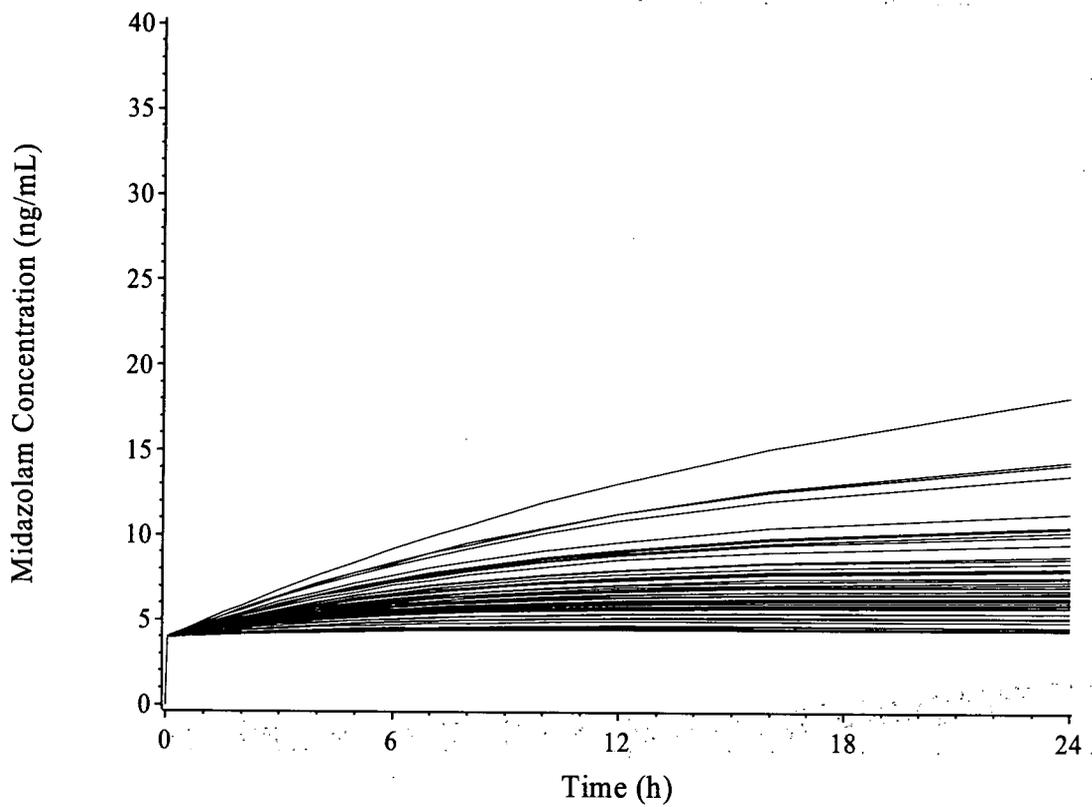
Frequency distribution of t_{1/2}

Range (h)	Frequency
0-1	0
1-2	0
2-3	5
3-4	22
4-5	10
5-6	3
6-7	5
7-8	1
8-9	1
9-10	2
10-	1



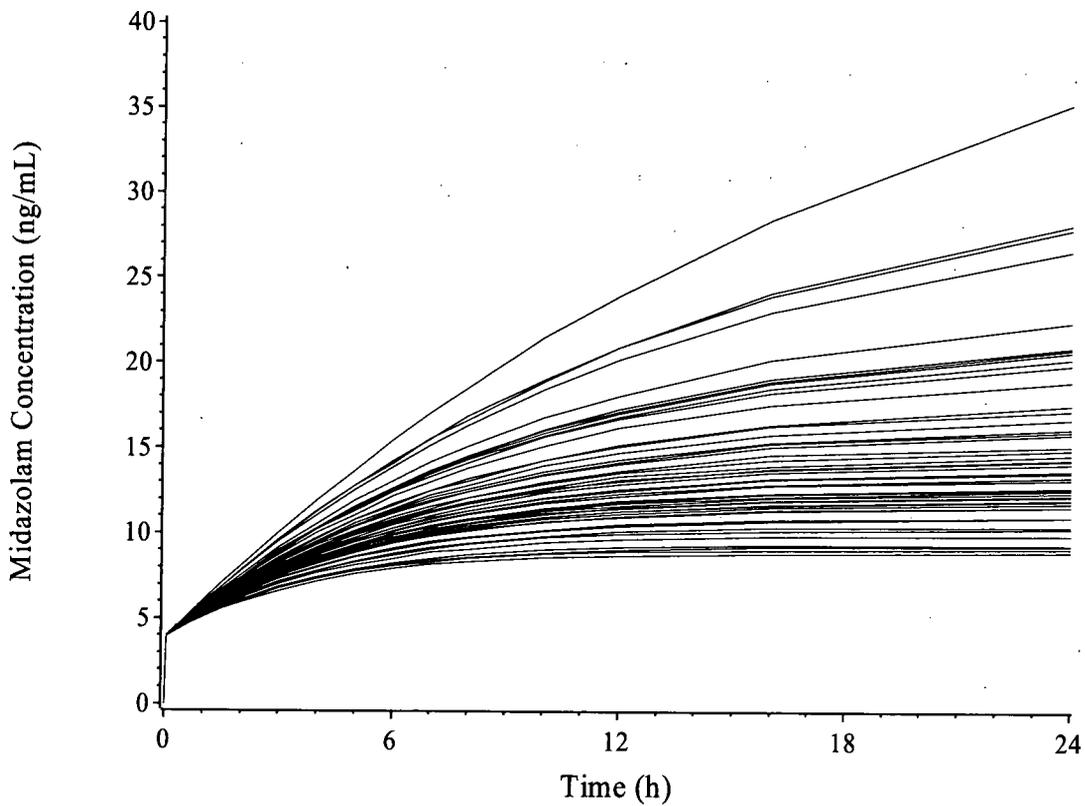
Model 1

Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. + 0.06 mg/kg/h inf.(WT:20 kg)

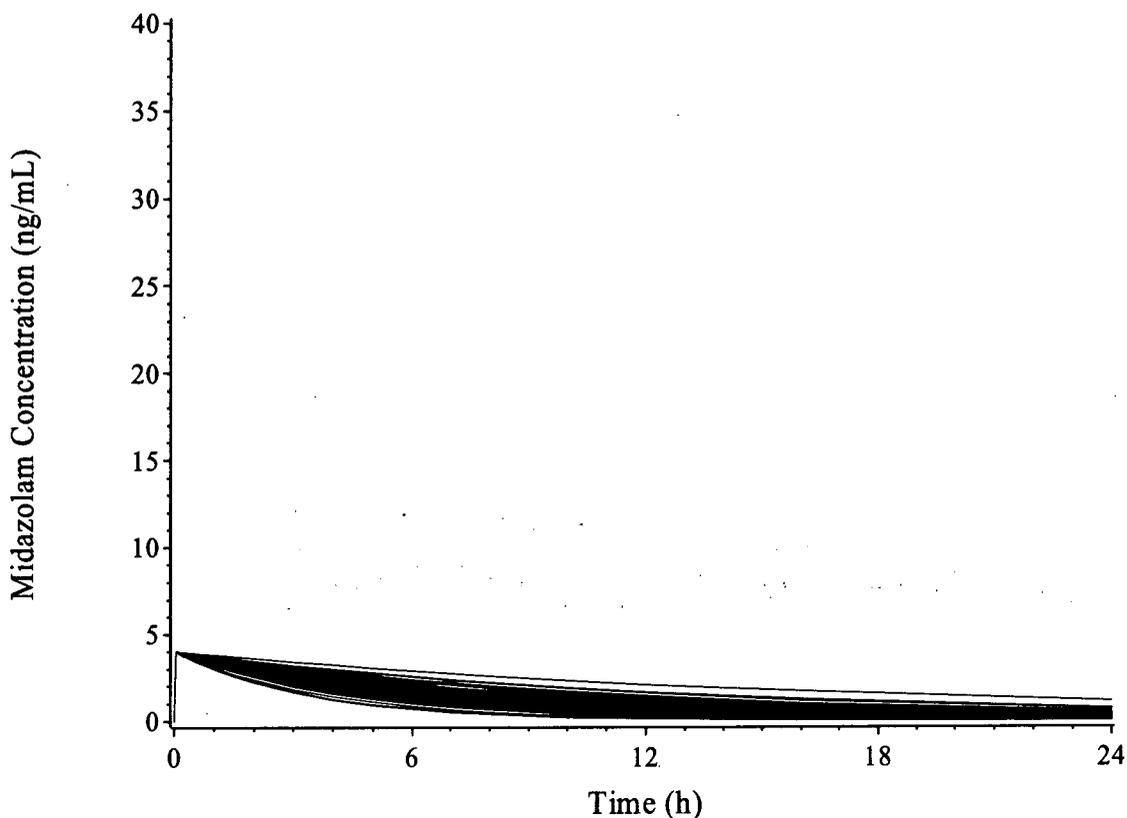


Model 2

Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. + 0.12 mg/kg/h inf.(WT:20 kg)



Simulation: 0.2mg/kg, 2 min inf. (WT:20 kg)



(資料 4-1. -表 5) 臨床試験におけるミダゾラムの投与方法のプロトコール

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	在胎 3 2 週未 満	維持持続投与の速度を 2-4倍にして持続投与 (div.)	0.03 mg/kg/hr	25%ずつ増減させ て調節
	在胎 3 2 週以 上		0.06 mg/kg/hr	
小児	4 5 週以上、 1 5 歳未満	0.05-0.2 mg/kg slow iv. (2-3 min)	0.06-0.12 mg/kg/h r	

(資料 4-1. -表6)

本邦におけるミダゾラム添付文書の小児に関わる記載

項目	記載内容
〔警告〕	(2) 新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕
〔使用上の注意〕	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(7) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>(2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕</p> <p>(3) 小児等で深い鎮静を行う場合は，処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて，処置中の患者を観察することが望ましい。</p> <p>(4) 幼児では小児より，小児では成人より高用量を必要とすることがあり，より頻繁な観察が必要である。〔成人に比して幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり，血中の消失時間が長く，また本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6) 乳・幼児において，不随意運動が発現した例が報告されている。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与时</p> <p>4) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。</p> <p>① 繰り返し注射する場合，例えば左右交互に注射するなど，同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児には注意すること。</p>
〔薬物動態〕	<p>1. 血中濃度</p> <p>(6) 小児及び新生児患者</p> <p>生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値，$t_{1/2}$は健常成人被験者と同様又は低値であったが，新生児救命救急患者では$t_{1/2}$が顕著に延長（6.5～12.0時間），CLが減少（1.2～2.0 mL/min/kg）したが，この原因が代謝能又は器官機能の未成熟，疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない。（海外試験成績）</p>

斜体：添付文書中赤字の箇所を示す。

(2004年11月改訂(第6版)より)

4-2. 新生児の臨床試験プロトコルの作成

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最終プロトコル作成と倫理委員会・IRBでの承認
および臨床試験の開始の問題点と対処

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	助手
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

多施設臨床試験については、実態調査から判明した新生児に於ける用法・用量の問題点を解決する方向で、欧米での推奨用量・用法、および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。対象症例は他の鎮静薬併用の可能性の少ない呼吸障害のために気管内挿管による人工呼吸管理が必要となった症例とした。新生児に関するミダゾラムの用法・用量は、欧米の推奨量に準じて少な目の用量とした。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最小限の採血量で行い、薬物動態解析 (population PK) を行うこととした。有効性の評価はRamsay sedation scoreを用い、その評価の妥当性を確認する目的でCOMFORT scaleも併用することとした。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判定項目とした。最終プロトコル作成し、体裁を調整後、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、臨床試験を開始している。

A. 目的

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
「新生児における鎮静薬使用のエビデンスの

同臨床試験の最終プロトコールを、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、このプロトコールの基づき、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、実際に臨床試験をスムーズに行えるように配慮する。

B. 方法

- 1) 平成17年度に行った、実態調査の結果を、臨床試験のプロトコール作成の観点より、再分析・再検討する。
- 2) 本邦での使用実態の問題点を明らかにする。
- 3) 欧米での推奨されている用法・用量に関して本邦での使用実態と比較しながら検討する。
- 4) 欧米での推奨されている用法・用量を参考に、本邦での使用実態に即しつつ、かつ、本邦での問題点を解決できる臨床試験の具体的なプロトコールを作成する。
- 5) 各参加施設の倫理委員会・IRBに申請できるようにプロトコールの体裁を個別に修正し、かつ、各施設における指摘に対応したプロトコールの微調整および個別の追加（補足補遺作成）を行なう。
- 6) 実際に、臨床試験を行う上で、スムーズに行えるように、細部にわたるサポートを用意する。

以上を、年間5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] 臨床試験詳細プロトコールの作成に関して

1) 非比較対象試験

新生児の臨床現場での人工呼吸時の鎮静薬使用の頻度は、正期産児では、85%、早産児では55%の施設が行っており、新生児全体で80%以上の施設が何らかの鎮静を行っている(資料 4-2. -図 1)。小児ではこの傾向はさらに顕著で、95%以上の施設が人工呼吸施行時に何らかの鎮静薬を使用しており(資料 4-2. -図 1)、鎮静無しという、対照群を設定すること自体、倫理的に許されることではないと判断した。また、ミダゾラム以外の他の鎮静薬使用を対照群とすることも選択肢となったが、ミダゾラムの使用頻度は鎮静薬の中でも非常に高く(新生児で50-70%以上、小児では90%以上の施設がミダゾラムを使用している(資料 4-2. -図 2, 3)、また、その他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より、比較対照試験は難しいと判断した。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。

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

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

人工呼吸管理が必要でかつ、鎮静を必要とする症例とし、その中で、他の鎮静薬の使用を制限した。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）のみ、併用可能としたが、鎮静度の評価は、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。

4) 鎮静深度の評価方法

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 4-2. -図 7）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もので、同時にCOMFORT scale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

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

実態調査で明らかになった新生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。

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。(図 4)

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、ミオクローヌ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。(資料 4-2. -図 5)

iii) 投与期間に関しては、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) ミオクローヌス様の動きなどの副作用の出現に関しては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、ミオクローヌ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。(資

料 4-2. -図 5).

そこで、本臨床試験での新生児での用法用量の設定は、欧米での推奨量を参考にしておこなった(資料 4-2. -図 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、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

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(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。(資料 4-2: -図 8)

8) 有害事象の評価方法に関して

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) 新生児に関しての倫理的な配慮に関して

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ため、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。

10) データマネジメントセンターの設置

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、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。

11) その他、各種委員会の設置

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・用量のプロトコルを設定する。

(資料 m, n)

全体のプロトコルとしては、用量・用法の許容範囲の設定が広いため、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。

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。

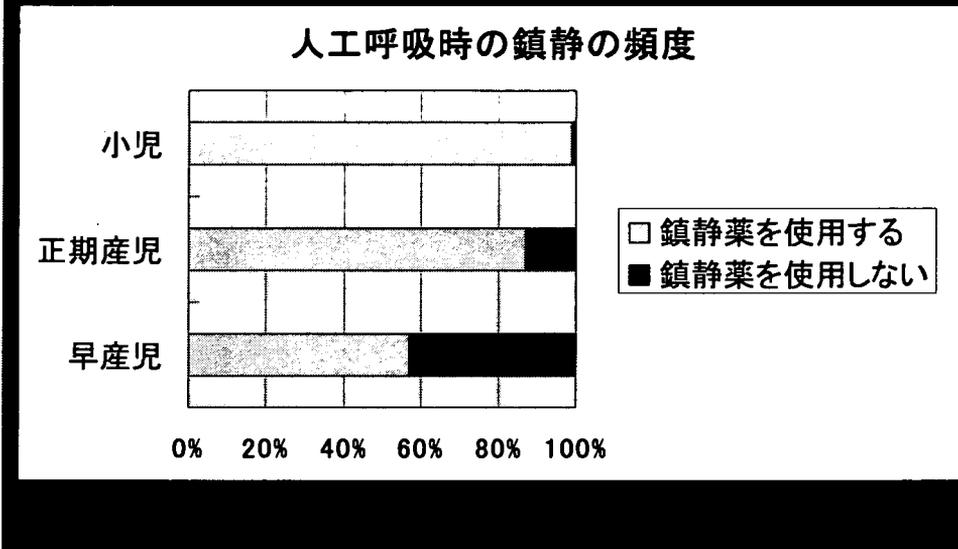
目標症例数は新生児と小児各50症例とし、最終鎮静到達率を主要評価項目とした。最終プロトコール決定後、各参加施設での倫理審査を申請し、すでに、全ての参加施設で承認を終え、臨床試験を開始した。

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。

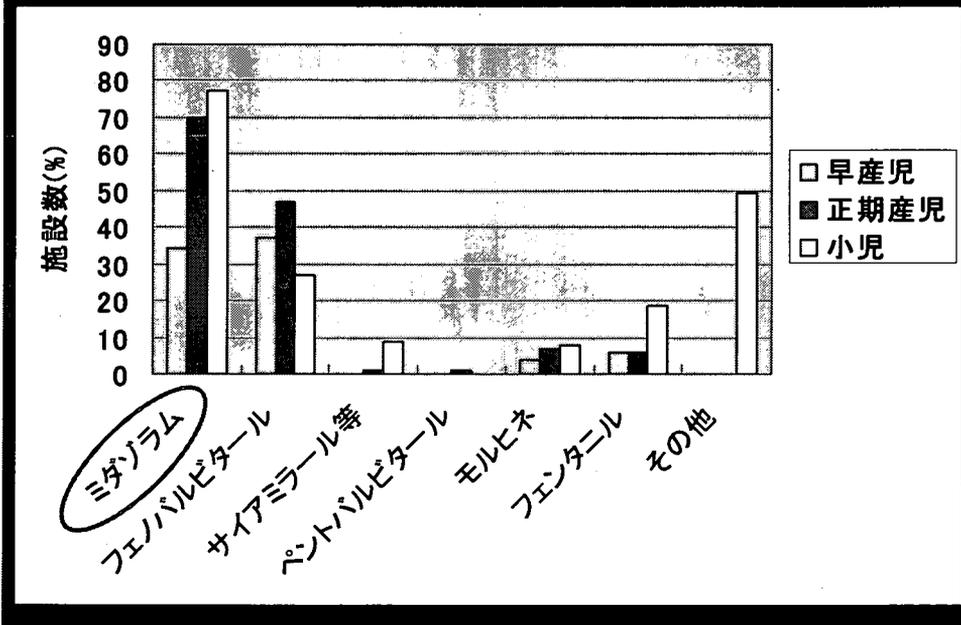
(資料 4-2. -図 1)

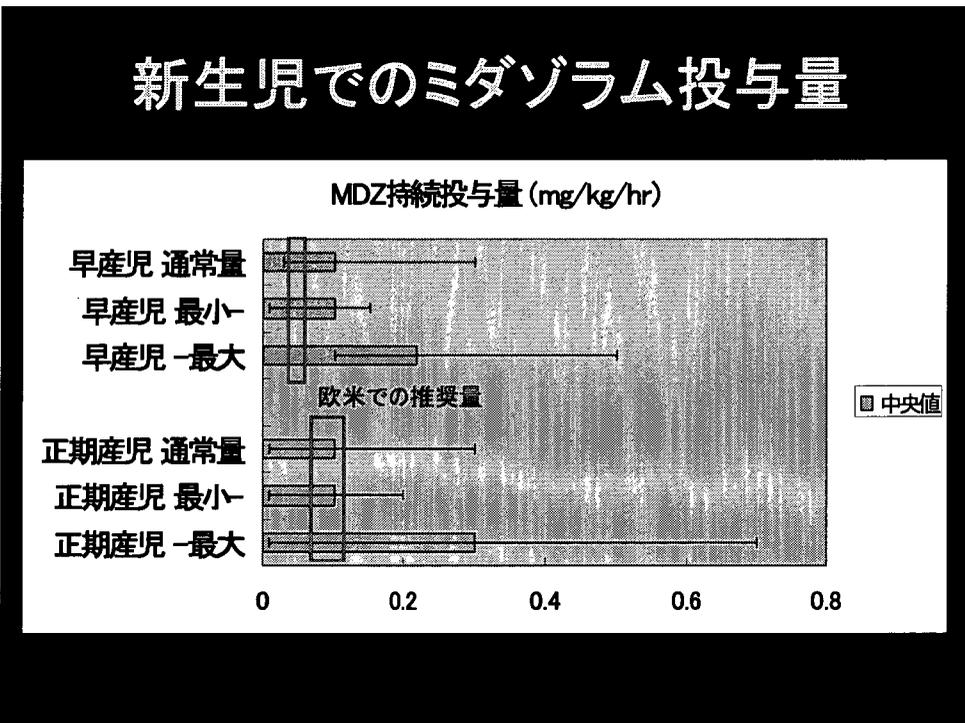
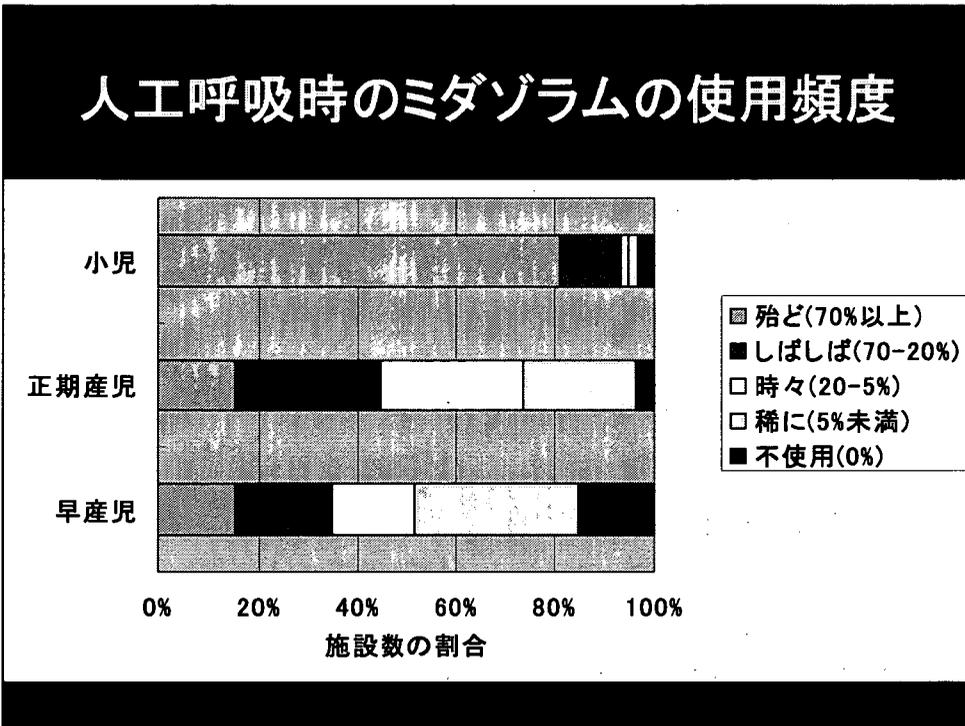
人工呼吸時の鎮静の頻度



(資料 4-2. -図 2)

鎮静薬の使用頻度





アンケート調査より：新生児での副作用

- 副作用を経験したことのある施設は、38%
- 痙攣・ミオクローヌスが、多い
 - Bolus 投与での副作用の76%
 - 持続投与での副作用の53%
- 痙攣・ミオクローヌス発作は、bolus投与で多い傾向
 - 痙攣・ミオクローヌスを経験は、bolus投与時が59%
- 投与量 0.1-0.3 mg/kg/dose, 0.1-0.3 mg/kg/hr で発生している

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	