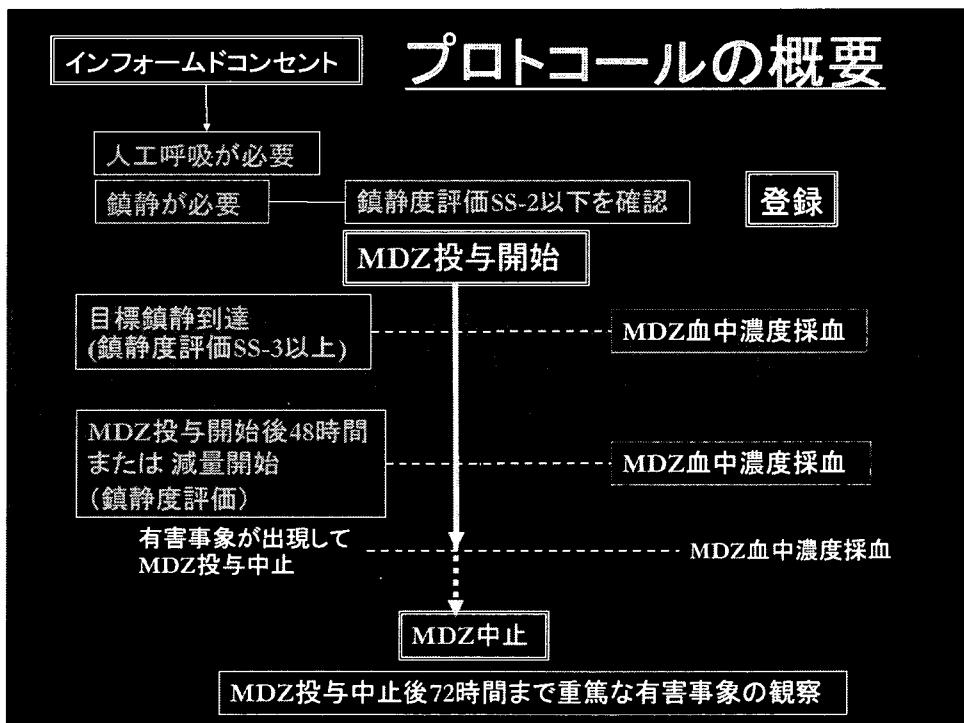


鎮静深度の評価方法

- 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



4-3. 小児の臨床試験プロトコールの作成

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
多施設共同臨床試験の最終プロトコール作成

分担研究者 羽鳥 文磨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 医長

2) 長野県立こども病院 院長

研究要旨

小児における人工呼吸管理時の鎮静薬としてのミダゾラム投与に関する用法、用量、安全性について全国多施設共同研究の必要性がある。このための研究プロトコールを作成したが、新生児とはその用法用量などは異なる。今回の検討により小児の多施設共同研究のためのプロトコールを作成することが出来たので報告する。Loading doseとして0.05~0.2 mg/kg/回、維持量として0.06~0.12 mg/kg/時で持続点滴を開始、上限0.4mg/kg/時まで増量可と定めた。総投与量などを指標に明確な除外基準を示し、安全性への配慮を徹底したプロトコールが作成できた。

研究協力者 (アイウエオ順)

宮坂 恵子

(長野県立こども病院院集中治療科)

櫻井淑男

(埼玉医科大学総合医療センター小児科)

A. 研究目的

杉村洋子

(千葉県こども病院集中治療科)

小児の人工呼吸管理時における鎮静目的としてのミダゾラムの使用についてその効果と安全性について前向き研究を行うためのプロトコールを作成し、このプロトコールに従って多施設共同研究を実施する。

関島俊雄

(埼玉県立小児医療センター総合診療科)

谷口晃裕

(宮城県立こども病院麻酔集中治療科)

B. 研究方法

前年度のアンケート調査結果、文献調査をもとにプロトコールを作成した。なお、研究計画全体の中で共通部分と新生児の項目についてはこの報告から除いた。このプロトコールを各研究協力者の施設における治験委員会、あるいは倫理委員会等に提出し問題点を再検討し最終プロトコールを決定した。

C. 研究結果

プロトコール（試験実施計画書）の項目を表1に示す。前回の研究結果から小児の呼吸管理におけるミダゾラムの使用は新生児とやや異なる状況もあったので以下の項目については小児における状況を考慮に入れたプロトコールを検討した。

ア) 検討対象項目

1. 試験の概要 [試験薬の用法用量]

1) 投与量および投与方法、(2)小児に対する使用。および、10.2小児に対する使用（修正在胎週数45週以上～15歳未満）の項目。

イ) Loading doseについて：

昨年度の全国調査結果（資料 4-3. -表2）では一回投与量として集計されている値は通常0.08mg/kg/回～1 mg/kg/

回で平均0.23±0.21 mg/kg/回であった。

この事と本薬品の添付文書記載事項（成人対象）や海外文献、新生児での投与を考慮に含めた結果、「原則として0.05～0.2 mg/kg/回を2から3分以上かけてゆっくり静脈内投与する。」こととした。

「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。」ことが妥当とされたが、何回までを妥当とするかは議論があった。全国調査の結果では一回投与の最大量の平均値は0.49±0.58 mg/kg/回であり、最小値と最大値の範囲は幅が広く0.1～3 mg/kg/回という結果であったが、添付文書では成人での最大量を0.3 mg/kg/回と定めていること、および小児であること、さらに安全性を考慮に入れ「上限は、0.2 mg/kg/回を3回まで、あるいは、積算0.6 mg/kgまでとする。」とした。

ウ) Maintenance について：

成人の添付文書では開始量0.03～0.06 mg/kg/時、維持量は0.03～0.18mg/kg/時とされている。しかし前記と同様に小児では必要量が多い傾向にあることに加え、全国調査結果からは通常の維持投与使用量として平均0.25±0.3 mg/kg/時、投与範囲0.05～2 mg/kg/時であったこと、海外文献などを参考とし「原則として0.06～0.12 mg/kg/時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/時まで増量可とする。」とした。

エ) 無効の判定について

人工呼吸管理に適切な鎮静レベルに達しないと判断される時、いたずらに本薬剤のみを増量することは好ましくない。本薬剤の安全な使用を念頭におきつつ、無効と判断する条件を設定することは重要であった。この事については海外文献などを参考に以下のような定めた。

開始時期：開始1時間以内に、初回のLoading回と合算し0.2 mg/kg/回を5回投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断する。つまり、初期の1時間以内に1 mg/kg以内で効果を得られない症例は除外されることとし、他の薬剤の投与を考慮することが望ましいとした。

維持期：「上限0.4mg/kg/h に達して30分以上経過しても効果がない場合には、無効と判断する。」ただし、「一旦は(0.4mg/kg/時 以内の投与量で)有効であった場合で、そのMaintenance doseの持続投与で鎮静が得られなくなってきた場合には、再度bolus投与をloading回に準じて行なう」こととし、維持量の増量を考慮して良いこととした。

また、1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/回を5回まで

(bolusのみで、1 mg/kg/hr)、あるいは、持続投与とbolus投与併用の場合には、bolus + 持続投与の積算量が1 mg/kg/hrまでとし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断することとした。

さらに積算1日量投与量として、bolus投与量の上限を10 mg/kg/day、持続投与量の上限を0.4 mg/kg/hr x 24時間とし、これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と設定した。さらに安全性への配慮から、主治医の判断により上限量未満の投与量の時点でも試験薬を「無効」と判断し、試験薬を減量あるいは中止することは可能とした。また注意点として以下3項目を決定した。

①必要に応じて投与量の増減およびbolus投与も可。

②副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血を実施と同時に減量。

③投与量算出に使用する体重は、投与開始時の体重を用い、肥満児等の場合はideal body weightを参考とする。

D. 考察

全国調査の結果、ミダゾラムは小児の人工呼吸中の鎮静薬としては最も多く使用されている。従って小児の人工呼吸中の鎮静薬としては適応があるといえる。その安全性については経験上の資料でしかない。今

後向き調査による安全性の調査を行うために多施設での共通プロトコルの作成が必要であった。各分担研究者および研究協力者と電子メールによる討議と数回の会議を重ね今回の結果を得た。プロトコル作成において強調されたのは、①安全性が優先されること。②人工呼吸管理中の鎮静に限定した研究であること。であった。

また、小児人工呼吸患者は鎮痛薬も必要とすることが多く、ミダゾラム単独での鎮静が可能な事例は少ない。しかし今回の研究は小児人工呼吸管理時におけるミダゾラムの用法用量安全性を評価し、もって適応拡大をめざすことが目標であるためにミダゾラム単独での臨床研究をする必要がある。従って、このプロトコルはミダゾラム単独での鎮静レベル維持のために過量投与になる傾向を予防する必要もあり、無効になる基準を詳細に定める必要があった。

E. 結論

小児の人工呼吸における鎮静薬としてミダゾラムの用法、用量、安全性を調査するための多施設共同研究を行うためのプロトコルを作成した。主として昨年度の全国調査結果、および現在の本薬品添付文書、海外文献などを参考に妥当なプロトコルが作成できた。

文献

1. 羽鳥 文麿、宮坂勝之. 小児呼吸管理におけるミダゾラムの臨床使用に関わる調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業) 分担研究報告書
2. Vinayak AG, Gehlbach B, Pohlman AS, et al. The relationship between sedative infusion requirements and permissive hypercapnia in critically ill, mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2006; 34: 1668-73.
3. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. JAMA. 2000; 283: 1451-9.
4. Walder B, Elia N, Henzi I, et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. Anesth Analg. 2001; 92: 975-83.
5. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al. Continuous infusions of

lorazepam, midazolam, and propofol
for sedation of the critically ill
surgery trauma patient: a
prospective, randomized
comparison. Crit Care Med. 1999;
27: 2454-8.

(資料 4-3. -表1)

ミダゾラムの用法、用量、有効性、安全性の評価に関する試験実施プロトコル概要

1. 試験の概要
2. 試験計画の経緯および背景
3. 試験の目的および評価項目
4. 試験の計画
5. 選択・除外基準
6. 被験者の選定、インフォームドコンセント及びアセント
7. 症例登録
8. 試験スケジュール
9. 実施手順（観察、検査手順）
10. 試験薬の用法・用量
11. 併用禁止薬・併用制限薬
12. 試験薬
13. 臨床試験の中止および終了の基準
14. 有効性と安全性の評価
15. 試験実施計画の遵守及び改訂
16. 被験者の保護
17. 統計解析
18. 症例報告書の作成
19. 試験実施体制
20. 公表に関する取り決め

(資料 4-3. -表2) ミダゾラムの投与量と投与間隔 (2006年度当研究班調べ)

		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/回)	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

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

多施設共同臨床試験の開始と経過

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ールの作成、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。

A. 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

B. 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。

C. 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。

D. 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。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。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。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、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。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に関して、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。

本研究3年目の平成19年度は、新生児・小児ともに症例登録を継続した。新生児に関する臨床試験は、2007年4月以降も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。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、プロトコー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ー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ー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ール改訂が必要となり、11月の班会議でプロトコー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。小児の臨床試験に関しては、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ールを決定した。

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。

[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、プロトコー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。

E. 研究結果

[1] 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 5-1-1. -図1~9）

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。

[2] 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になった。
- 3) データセンターとの連絡を密に取り合っ、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。

D. 考察

臨床試験の症例登録を平成18年度11月より開始した。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。

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。

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。

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。

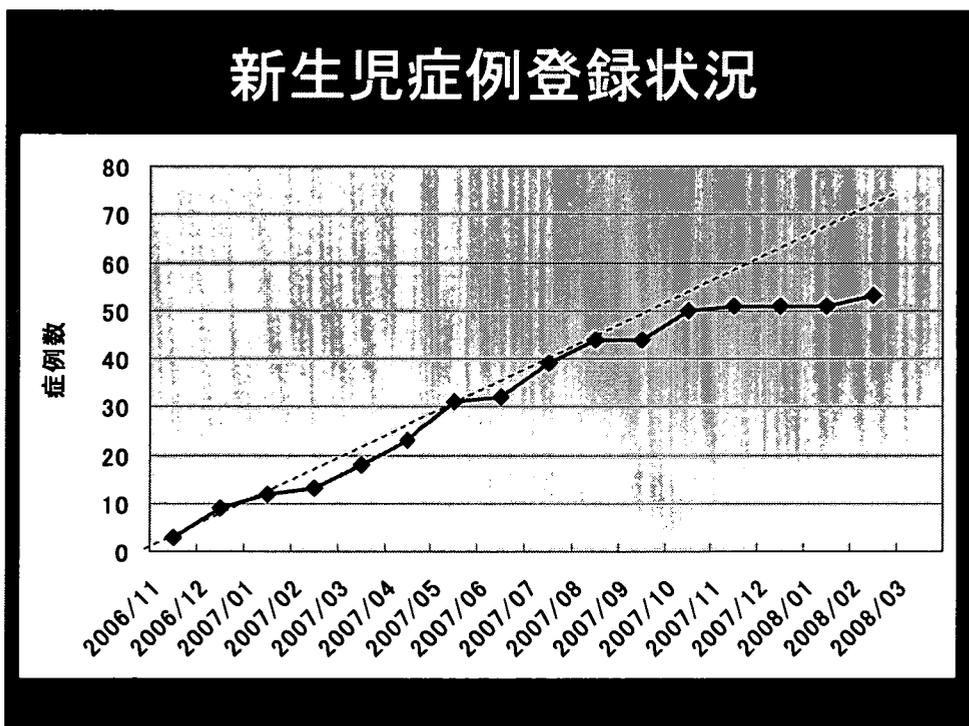
(資料 5-1-1. -図1)

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)

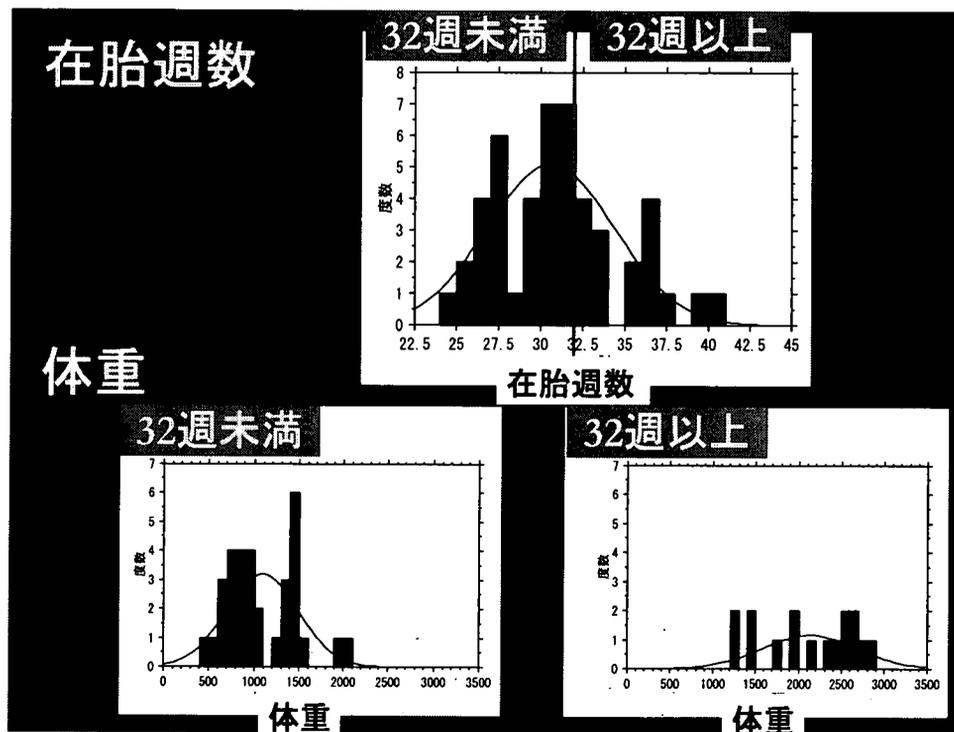
- 症例登録状況
- 登録症例の内訳
- 有害事象の報告
- 重篤な有害事象の報告
- 中止症例の内訳
- 神経学的な長期予後

(資料 5-1-1. -図2)



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

(資料 5-1-1. -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

(資料 5-1-1. -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%)