

## 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。

## 5-1-2. 小児の臨床試験の経過と新プロトコール作成

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<sup>1)</sup>、宮坂勝之<sup>2)</sup>

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ール（試験実施計画書）の再度の検討を余儀なくされ、新たにプロトコール作成を行った。このプロトコールの作成により、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。

### B. 研究方法

研究協力施設を初回（2006年）全国調査（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ー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、投与方法の概略を表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、この場合持続投与方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実的ではない状態であり、人工呼吸を要する他の内因性疾患では既に意識障害があるなど鎮静度の評価対象ではない例が多いことが分かった。また、外科予定手術の多くは難易度の高い手術のために深い鎮静が必要となりプロトコルに適合しない事も判明した。一方では高度医療を実施しているという施設にもかかわらず、呼吸管理など

の集中治療を担当できる医師は少なく、説明と同意を事前に取得するには困難であった。

従って症例登録を比較的容易にするために今回の小児における調査内容は以下のように変更することが妥当であるかどうかを検討した。

その結果、調査目的については当初設定の

「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。」は変更しない事とした。しかし、新たな調査試験では薬物動態解析と有害事象に関する調査を主要なものとした。また併用薬として推定される多くの薬物が薬物動態調査には影響がないという事が分かったので（文献②）併用薬に関する制限条項も変更するとした。説明と同意の取得時期に関しては

「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得する」と変更した。この事により登録への障害は取り除かれるものと考えた。また、薬物動態を主要な調査項目とし副次的評価項目には離脱症状を含む有害事象とした。採血時期は、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、②中止する直前、中止後1～3時間、同8～12時間と定めた。投与方法などは基本的に変更していない。新プロトコルの概要を（資料 5-1-2. -表3）に示す。

#### E. 考察

今回の調査は事前の全国調査を基にプロトコルを定めて、回答施設中からの自主的な参加による方式で協力施設を決定した。

この結果全国の平均的な施設に比較し、より高度の小児医療を実施している施設が参加することとなった。このため対象症例の診療内容には若干のずれが生じたものと思われる。この差が登録の適応対象となる症例数の現象に強く関連したものと思えた。一方、高度小児医療を行ってはいるものの医療者の人的資産は決して豊かではないことから重症小児患者管理に際しての臨床研究に割かれるべき時間的ゆとりが無く、当初想定していた同意書の取得作業が困難を極め、結果的に登録症例に結びつかないこととなったものと思われた。新規プロトコルは、基本的概念は従来と同じであるがエントリーが容易になった事、データの収集法や項目も臨床現場に即したものに变更されている事が特徴である。

#### F. 結論

小児の人工呼吸中のミダゾラム持続静脈内投与方法の有効性、安全性、薬物動態調査は当初目標を達成できなかったが、新たなプロトコルを作成した。今後はこの実施計画に準じた調査を行うことが可能となった。

#### 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。2006.3 : 38-53
- ② 羽鳥文麿、宮坂勝之。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最終報

- ロトコール作成。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。2007.3:154-158。
- ③ de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, et al. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1952-1958.
- ④ Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, et al. Population pharmacokinetic modeling of lorazepam- and midazolam- induced sedation upon long-term continuous infusion in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 185-194.
- ⑤ Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br. J Anaesth* 2002; 87: 428-437.



表3 改訂版プロトコールの概要（追加変更点を中心に記載）

[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。また、小児人工呼吸管理時の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。

[評価項目]

- 主要評価項目
  - ◇ 薬物動態
- 副次評価項目
  - ◇ 有害事象（離脱症状を含む）

[除外基準]

重症な奇形症候群・染色体異常の症例  
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、代謝性疾患等）  
高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例  
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  
など、以下既存のプロトコールと同じ。

[同意書の取得時期]

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

[採血時期]

- 1) ミダゾラムの持続投与量（最高投与量）を減量する直前
- 2) ミダゾラムの持続投与中止する直前、中止1～3時間後、中止8～12時間後の3回。
- 3) 中止24時間以内に再投与を行う場合は、再投与開始直前に採血を行い試験を終了。

[目標症例数]

50症例。一人あたり3回採血。各施設10症例ずつ登録。

[有害事象の観察など]

離脱症状を含む。観察期間はミダゾラム中止後72時間まで。

[終了基準]

- 1) 投与中止後72時間の時点。
- 2) 72時間以内に再投与した場合、その時点を試験終了。

[試験薬の用法・用量]

- 1) 投与量および投与方法
  - Loading dose :  
0.05～0.2 mg/kg/doseを2から3分以上かけて静脈内投与。その後の追加は、5分前後の間隔で上限は、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 :  
0.06～0.12 mg/kg/hrで持続点滴を開始、上限0.4mg/kg/hrまで増量可。

[併用薬]

- 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。
- 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、 $\alpha 2$  アゴニストのデクスメデ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。

## 5-2. 試験プロトコールの薬理的解析への妥当性の検討

### 多施設共同臨床試験の薬物血中濃度の薬理的解析（試験開始時で予備解析）

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

新生児領域に於ける本臨床試験の目標症例数の25%に到達した時点で、自施設（国立成育医療センター新生児科）で登録した新生児症例に関して、ミダゾラム血中濃度の薬理的解析を行い、臨床試験のプロトコールの妥当性を評価した。

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、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。

ミダゾラムの投与量は、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おり、全例が有効な鎮静深度に到達した（目標鎮静到達率 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。有効血中濃度は、中央値 28 ng/mL（範囲 10-139 ng/mL）であり、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。

これらのデータは、これまでの欧米での報告とほぼ一致しており、本臨床試験のプロトコールの妥当性を示すものと思われた。

#### A. 研究目的

進行中の臨床試験において、自施設での症例に関して、ミダゾラム血中濃度の薬理的な解析を行い、臨床試験のプロトコールの妥当性を評価することを目的とした。

#### B. 研究方法

新生児領域に於ける本臨床試験の目標症例数の25%に到達した時点で（資料 5-2. -図 1）、自施設（国立成育医療センター新生児科）で登録した新生児症例に関して、ミダゾラム血中濃度を測定し、この結果を集計し、各症例での血中濃度の変化、目標鎮静到達までの投与量と必要時間、有効血中濃度、定常状態（投与開始後48時間）での血中濃度の推移、

ミダゾラムクリアランスの解析、および、クリアランスと背景因子との関連性について、検討した。

尚、ミダゾラム血中濃度の測定は、SRL社により、高速液体クロマトグラフィーの方法により行った。

#### C. 研究結果

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%）（資料 5-2. -図 2）、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（資料 5-2. -図 3）。

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（資料 5-2. -図 3, 4）。

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（資料 5-2. -図 3, 4）。

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（資料 5-2. -図 5）。

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（資料 5-2. -図 6）、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（資料 5-2. -図 7）。

#### D. 考察

目標症例数の25%が登録された時点で、自施設から登録した症例は8例で、目標症例数の16%に相当する。この16%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っ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（資料 5-2. -図 2）。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る。

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

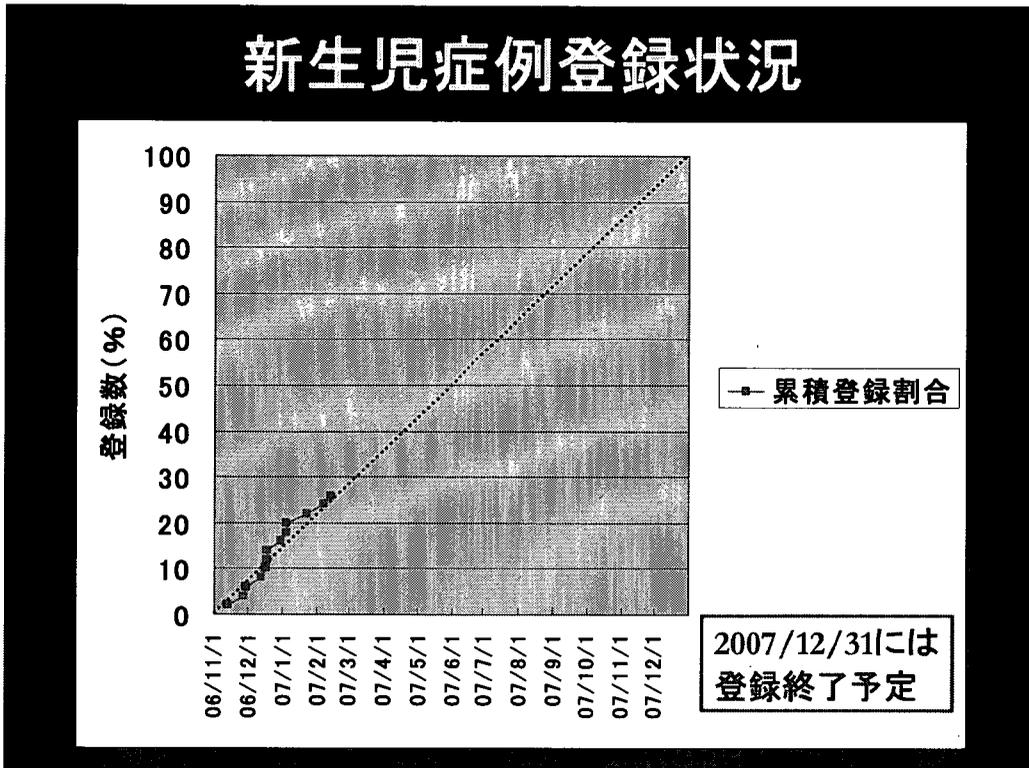
時点では、ほぼ定常状態に達していると考えられると仮定した。

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する妥当性が確認された。

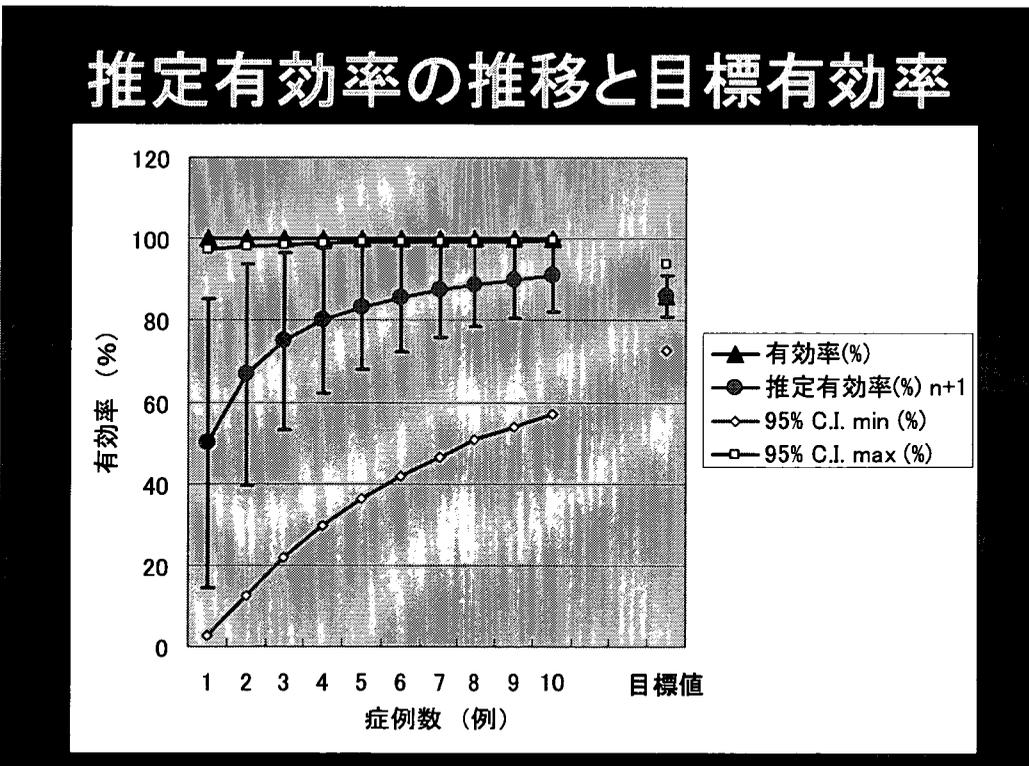
#### E. 結論

自施設での登録症例に関する薬理的検討を行った。目標症例数の25%が登録された時点での自施設登録症例8例(16%)の検討では、目標鎮静達成率は100%であり、現段階での重篤な有害事象の出現は認められなかった。有効血中濃度は、中央値 28 ng/mL (範囲 10-139 ng/mL) であり、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。これらのデータは、これまでの欧米での報告とほぼ一致しており、本臨床試験のプロトコールの妥当性を示すものと思われた。

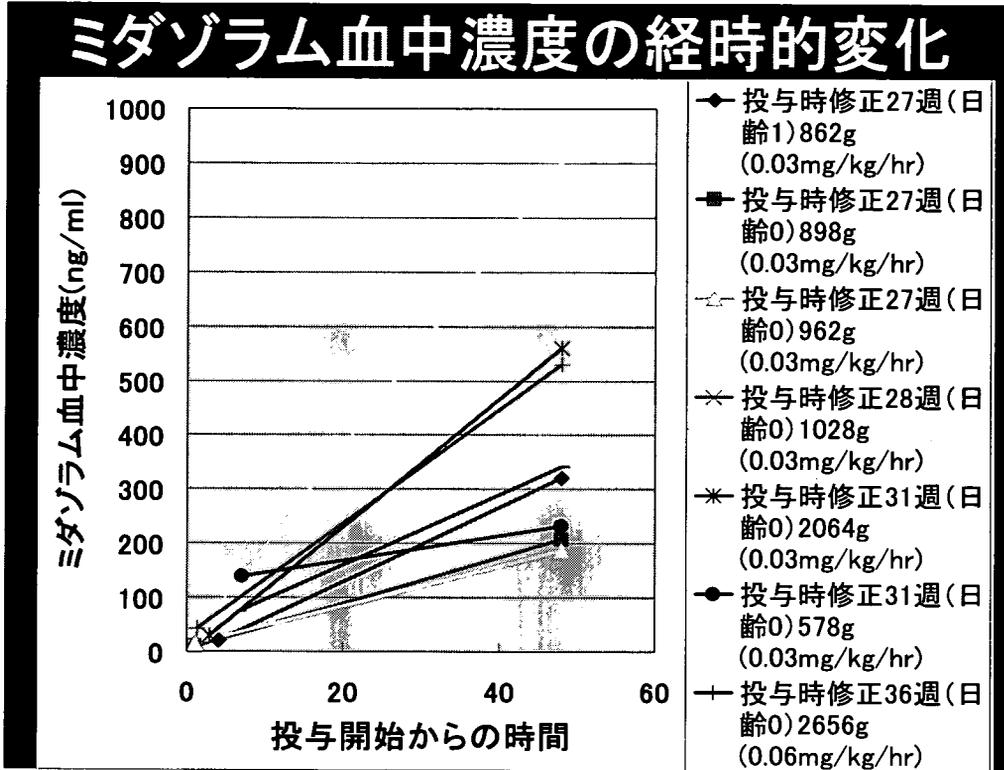
(資料 5-2. -図 1)



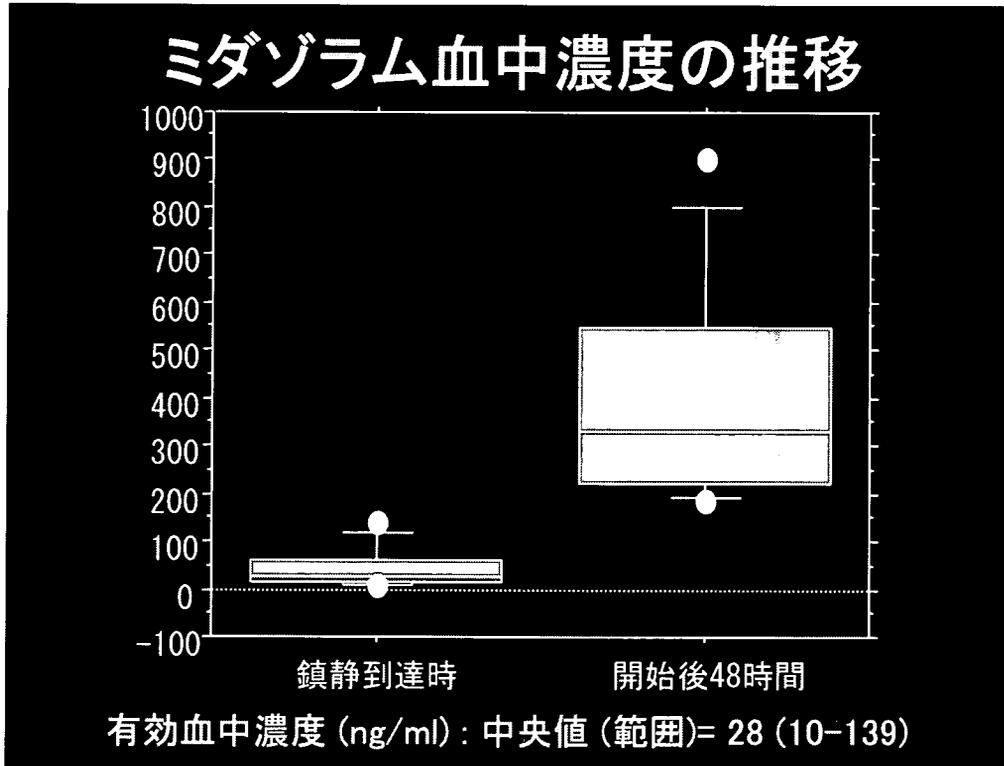
(資料 5-2. -図 2)



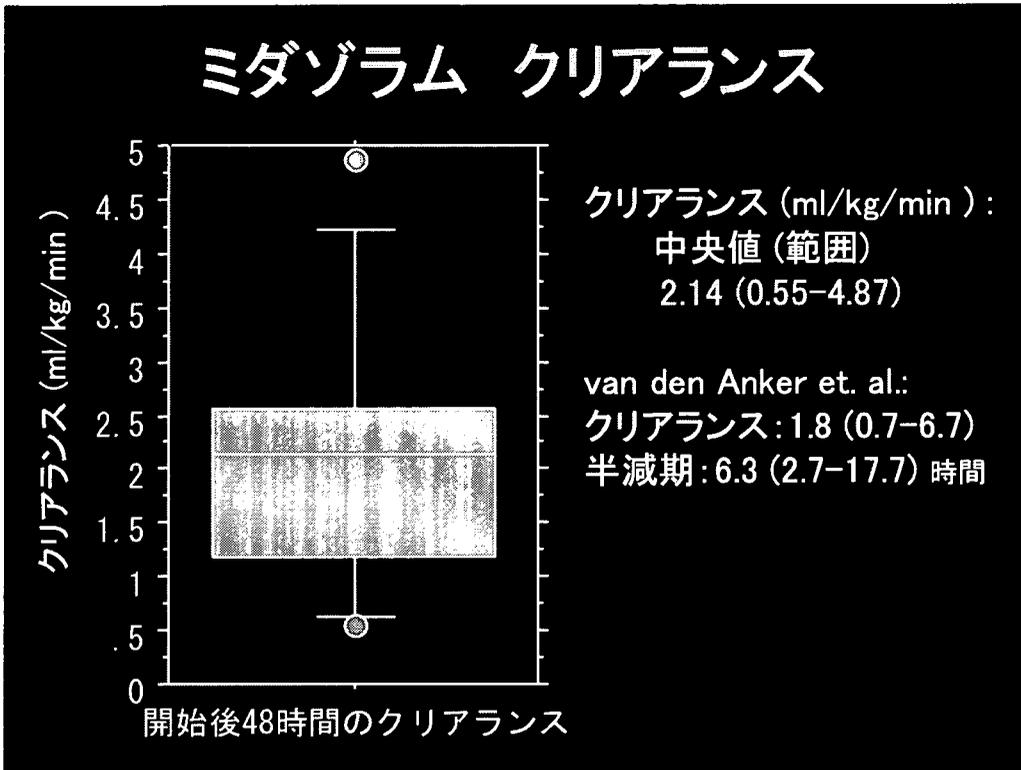
(資料 5-2. -図 3)



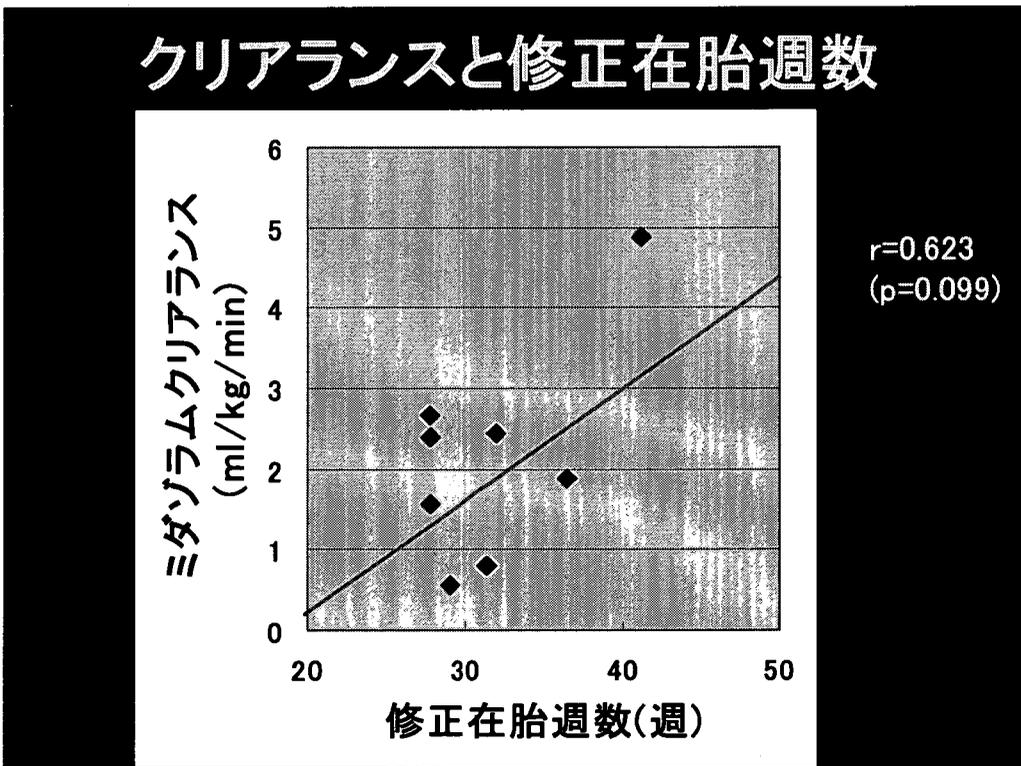
(資料 5-2. -図 4)



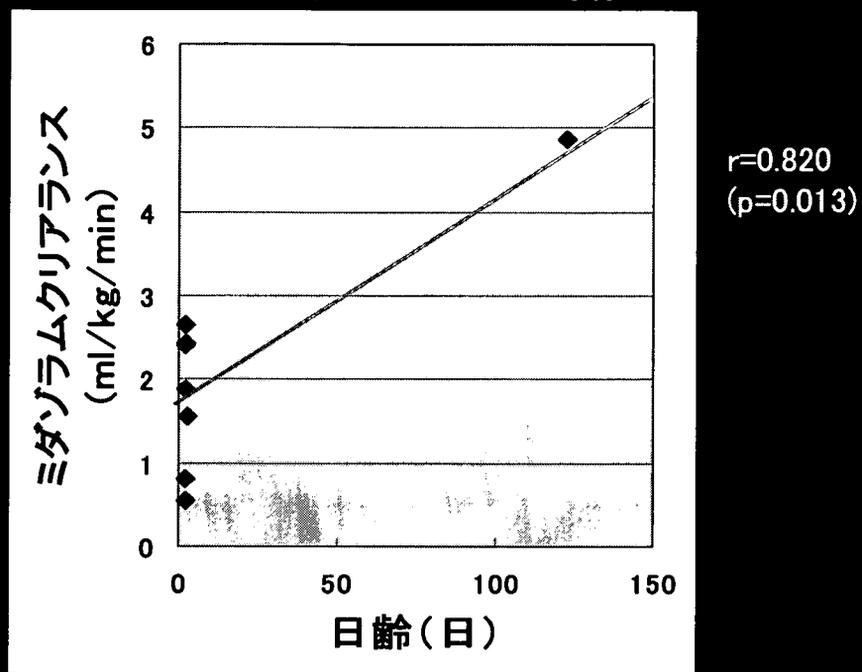
(資料 5-2. -図 5)



(資料 5-2. -図 6)



# クリアランスと日齢



## 6. 臨床試験実施のためのインフラの確立

### 新生児・小児におけるミダゾラムの臨床試験体制の整備

分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター病院治験管理室長  
研究協力者 青谷 恵利子 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  
野中 美和 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  
牛谷 真由美 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  
濱野 鉄太郎 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門

#### 研究要旨

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施中である。小児における試験実施が困難であることが明らかになったために、エントリーが順調な新生児において症例数を増やすことが決定され、来年度終了に向けて試験実施中である。

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、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。モニタリング報告書の内容や、効果安全性評価委員会の勧告内容を踏まえ、登録方法も一部見直しを行い、また逸脱が多く発生する事象については、必要に応じて注意喚起が行われた。またプロトコルに無理がある場合にはその変更の必要性について議論されるなど、その質の向上に細かい配慮が行われている。この作業で得られた経験は、参加医師の今後の臨床試験の立案・実施のための大きな経験となろう。

本試験が終了し次第、薬物動態の解析も行い、その結果をミダゾラムの新生児及び小児の適応拡大のための参考データとする予定である。今後の新生児領域における薬物動態試験・臨床試験実施の際の参考としても貴重な経験となろう。

キーワード： 臨床試験、ポピュレーションファーマコキネティクス、データマネジメント、セントラルモニタリング

#### A. 研究目的

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施し、その結果を踏まえて、薬物動態の検討を行う。また、本研究を通して、新生児および小児の集中治療領域における臨床試験インフラの整備を図る。

#### B. 研究方法

海外の承認状況や、薬物動態試験の結果などを踏まえて、ミダゾラムの投与量や薬物動態評価の方法などについて検討、プ

ロトコル作成に関してアドバイスをを行った。また、臨床試験実施体制構築について、アドバイスをを行い、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支援により、データマネジメントを実施、定期的なモニタリング報告を行い、また試験の終了後には監査を行うなど、臨床試験全般のインフラ整備や進行管理全般について、アドバイスをを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究の倫理指針に従い、

またICH E-11の内容などにも十分に配慮して実施した。

### C. 研究結果

新生児については、順調に試験は進行しているが、今年度中の終了は厳しい状況である。来年度引き続き試験を継続する。ポピュレーションファーマコキネティクスの手法を用いた薬物動態評価については、当初は山之内製薬の関係者の支援を得ることを考えていたが、北里大学薬学部の篠崎公一教授の支援を得ることとなった。まだ試験が進行中であるために、今年度はその結果については報告できないが、来年度には試験を終了し、解析が実施される予定である。

小児については、プロトコル作成時には試験の実施は可能であるという小児集中治療医の判断であったが、実際に開始してみると、今回の試験の条件では、実際に試験を実施することが極めて難しいことが明らかになった。このため、中川 聡 研究協力者を中心に、別途小児についての薬物動態評価のプロトコルを作成する作業が進められた。

小児で症例が入らないことを踏まえて、新たに新生児の症例数設定も変更されるなど、生物統計家との密な連携も行われた。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、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。登録の手法に無理があることから、登録方法も一部見直しを行い、また逸脱が多

く発生する事象については、必要に応じて注意喚起が行われた。またプロトコルに無理がある場合にはその変更の必要性について議論されるなど、セントラルモニタリングの結果を踏まえて適切な対応がとられるよう、適宜話し合いが行われた。

今回の試験では、国立成育医療センターにおいては、今年度入ってから治験管理室のCRCによる一部支援も開始された。

まだ試験が終了していないが、来年度には最終結果が出る見込みであり、最終的には適応拡大のための参考データとして活用される予定である。

### D. 考察

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。

今回の試験の反省点としては、プロトコル作成に多大な時間を要し、開始が遅れたことにある。この傾向は他の多くの研究班にも見られるが、今年度からは臨床試験推進研究事業の研究費採択の際に「研究計画」と「研究実施」に分けて、採択が行われており、明確に1年で計画を作成することが求められていることから、今後プロトコル作成にかかる時間を短縮するための努力が、各研究者によって行われることになる。

本試験の結果を踏まえて、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。終了し解析が終了するまで引き続き、積極的に研究に参加したいと考えている。

#### E. 結論

新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性を評価するために、臨床試験を実施した。予定より進行が遅れ、特に小児での試験実施が難しいことから、新生児の症例数を増やして、来年度にかけて試験を実施予定である。

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。本試験により、参加医師は、臨床試験の品質管理のノウハウを学ぶことができおり、今後実施される臨床試験の質の向上にも大きく貢献するものと期待している。

本試験終了後には、その結果を解析し、薬物動態データを添付文書に反映させるべく製薬企業への働きかけを行う予定である。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 2. 論文発表等

- ・ 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.

##### 3. 学会発表等

- ・ 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：小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-. 第26回城南地区薬剤師セミナー. 東京. 平成19年7月7日.
- ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ 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
- Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3<sup>rd</sup> Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
  - 中村秀文：小児医薬品開発の現状と臨床研究審査。第4回臨床研究審査を考える会議。静岡。平成19年11月9日
  - 中村秀文：小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点。第31回小児腎疾患懇話会。名古屋。平成19年12月1日
  - 中村秀文：小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて。平成19年度治験推進地域連絡会議。東京。平成20年2月16日

(資料 a) 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」

**厚生労働省科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」**

**「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」**

**試験実施計画書**

研究課題番号：H-17 小児 004  
作成年月日：2006年11月15日  
版番号：1.2

## 略号及び定義

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語基準)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
IRB	Institutional Review Board (試験審査委員会)
PPS	Per Protocol Set (試験実施計画書適合集団)
新生児	出生後28日未満の乳児
副作用	有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できないものをいう。
ポピュレーション-PK	Population Pharmacokinetic Methods (母集団薬物動態法)
有害事象	試験薬投与後に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、試験薬との因果関係を問わない
予測できない副作用	副作用のうち、添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質又は重症度が一致しないものを言う。 なお、既知で添付文書にも記載されている副作用でも、その性質や重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予測できない副作用とみなす。
代諾者	被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意することが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これに準じる者をいう。
インフォームドアセント	小児を被験者とする臨床試験で、代諾者からインフォームドコンセントを取ることに加えて、小児被験者からも「法的規制を受けない同意」であるアセントを取ることをいう。
IVH	Intraventricular hemorrhage (脳室内出血)
PVE	Periventricular echodensities (脳室周囲の高エコー域)
PVL	Periventricular leukomalacia (脳室周囲白質軟化症)
ABR	Auditory Brainstem Response (聴性脳幹反応聴力検査)