

1.	試験の概要 .....	158
2.	試験計画の経緯および背景 .....	162
3.	試験の目的 .....	164
4.	試験の計画 .....	164
4.1.	試験のデザイン .....	164
4.2.	目標症例数 .....	164
4.3.	対象 .....	164
4.4.	評価項目 .....	165
5.	選択・除外基準 .....	165
5.1.	選択基準 .....	165
5.2.	除外基準 .....	165
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 .....	166
6.1.	被験者の選定および同意取得 .....	166
6.2.	同意説明文書等の作成 .....	167
6.3.	試験内容等の説明、同意取得 .....	167
6.4.	被験者への新たな情報の提供 .....	168
7.	症例登録 .....	168
8.	実施手順 .....	168
8.1.	試験薬投与開始基準 .....	168
8.2.	観察項目およびスケジュール .....	169
8.3.	用語の定義と説明 .....	170
8.4.	追跡期間 .....	172
8.5.	症例登録後の観察、検査順 .....	173
9.	試験薬 .....	176
10.	試験薬の用法・用量 .....	176
10.1.	新生児に対する使用 .....	176
10.2.	小児に対する使用（修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満） .....	177
11.	併用禁止薬・併用制限薬 .....	178
11.1.	併用禁止薬 .....	178
11.2.	併用制限薬 .....	178
12.	臨床試験の終了および中止の基準 .....	179
12.1.	試験終了基準 .....	179
12.2.	中止基準 .....	179
12.3.	試験全体の中止 .....	180
13.	有効性と安全性の評価 .....	180
13.1.	有効性の評価項目および判定基準 .....	180
13.2.	安全性および薬物動態の評価項目および判定基準 .....	182
13.3.	薬物動態の方法 .....	182

13. 4.	有害事象の評価項目および判定基準の方法 .....	183
13. 5.	予測される副作用 .....	186
13. 6.	薬物相互作用 .....	186
13. 7.	予測される副作用に対する処置 .....	187
13. 8.	予測できない副作用 .....	187
13. 9.	試験薬との因果関係 .....	187
13. 10.	有害事象の記録 .....	188
13. 11.	重篤な有害事象の報告 .....	188
13. 12.	有害事象のモニタリング .....	188
13. 13.	追跡調査 .....	189
14.	試験実施計画の遵守及び改訂 .....	189
14. 1.	試験実施計画書の遵守及び逸脱 .....	189
14. 2.	臨床試験審査委員会による審査・承認 .....	189
15.	被験者の保護 .....	189
15. 1.	被験者のプライバシーの保護 .....	189
15. 2.	健康被害発生時の対応 .....	190
15. 3.	試験治療の医療費体系 .....	190
16.	統計解析 .....	190
16. 1.	計画被験者数 .....	190
16. 2.	解析対象集団 .....	190
1)	有効性解析対象例 .....	190
2)	安全性解析対象例 .....	191
3)	薬物動態データの解析対象集団 .....	191
4)	欠落、不採用および異常データの取扱い .....	191
16. 3.	統計解析方法 .....	191
1)	背景因子 .....	191
2)	有効性データの解析 .....	191
3)	安全性データの解析 .....	192
4)	薬物動態データの解析 .....	192
5)	有意水準、信頼係数 .....	192
16. 4.	統計解析計画の再検討および変更 .....	192
17.	症例報告書の作成 .....	192
17. 1.	症例報告書の作成 .....	192
17. 2.	症例報告書の記入上の注意 .....	192
18.	試験実施体制 .....	193
18. 1.	研究班代表者、研究事務局 .....	193
18. 2.	研究班分担研究者 .....	193
18. 3.	試験実施医療機関および試験責任医師 .....	194

18.4.	登録センター.....	194
18.5.	外注検査測定実施機関.....	195
18.6.	統計解析者.....	195
18.7.	データセンター.....	195
18.8.	データマネージメント.....	195
18.9.	モニタリング委員会.....	196
18.10.	監査委員会.....	196
18.11.	効果安全性評価委員会.....	196
19.	公表に関する取り決め.....	196
19.1.	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め.....	196

## 1. 試験の概要

### [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

### [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。

### [対象]

人工呼吸管理を施行している新生児・小児

※ 人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設のみ対象とする。

※ 原疾患および術後呼吸管理等、呼吸管理の目的は問わない。

※ 体重は問わない。

### [評価項目]

#### 主要評価項目

Ramsay sedation scoreを用いた評価による鎮静達成率

※ 鎮静達成の定義：鎮静効果判定前 30 分の経過のおおむね 70%が Ramsay sedation score<sup>3</sup> 以上継続した時点。目標鎮静達成時には、Ramsay sedation score により鎮静度評価をした後、COMFORT scale を用いて、再度鎮静度評価を行う。

#### 副次評価項目

・有害事象

・薬物動態

※ ミダゾラム血中濃度採血を、目標鎮静到達時等の試験期間中少なくとも 2 回施行する。

#### [選択基準]

- 1) 年齢：修正在胎週数 23 週以上、15 歳未満の症例
  - 2) 本試験参加について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例
- ※ 7歳以上の被験者を対象としている場合、可能な限りアセント取得が望ましい。

#### [除外基準]

- 1) 継続的な筋弛緩薬・麻酔用鎮痛薬の使用が必要な症例  
(例：処置時や挿管時以外に筋弛緩薬・麻酔用鎮痛剤を継続的に使用しなければなら  
ない  
い症例は除外とする、薬剤詳細は併用禁止・制限薬一覧参照)
  - 2) 併用禁止薬剤（併用禁止・制限薬一覧参照）を使用している症例
  - 3) 重症な奇形症候群・染色体異常の症例
  - 4) 鎮静度の評価が困難と思われる神経疾患（重症新生児仮死、重症中枢神経障害、代謝  
性疾患など）の症例
- ※鎮静度の評価が可能で、抗痙攣剤を使用しないことが予想される軽症の新生児仮死など  
の症例は参加可能とする。
- 5) 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
  - 6) 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
  - 7) 急性狭角緑内障のある症例
  - 8) 重症筋無力症のある症例
  - 9) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）及び HIV 逆転写酵素阻害剤（エファビレン  
ツ）等を投与中の症例
  - 10) ショック・昏睡・バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の症例
  - 11) 本試験に参加したことのある症例
  - 12) 心理的、社会的要因などにより試験担当医師が不相当であると判断した症例
  - 13) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例、被験者又は代諾者より試験参加の同  
意の撤回、中止の申し出があった場合
  - 14) ミダゾラムのポーラス iv 投与のみで鎮静をする症例

#### [試験の終了基準]

試験終了は、以下の2パターンとする。

- 1) 試験薬投与開始後48時間の時点において試験薬の投与を継続している場合には、48時  
間の時点をもって、試験終了とする。
- 2) 試験薬投与開始後48時間以内にミダゾラムの投与を終了した場合や試験を中止した場  
合（試験薬を無効と判断した場合、有害事象の出現により試験薬の投与を中止した場  
合など、詳細は12.2 参照）には、その時点をもって試験終了とする。

#### [中止基準]

試験担当医師は、以下の項目に該当する場合にはその被験者の試験を中止する。

- 1) 被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 2) 被験者の都合により試験が中断された場合（転医・転院、追跡不能等）
- 3) 偶発的な事故が発生した場合
- 4) 有害事象が発現し（合併症の増悪または偶発症を含む）、試験の継続が困難となった場合
- 5) 本試験実施計画書からの重大な逸脱（併用禁止薬を使用した等）があり評価不能と判断される場合
- 6) その他、試験責任医師又は試験担当医師が試験の継続を困難と判断し中止が妥当とした場合

#### [目標症例数]

目標登録症例数として、合計100例

新生児50症例

新生児の定義：修正在胎週数23週以上から修正在胎週数32週未満：25症例

修正在胎週数32週以上から修正在胎週数45週未満：25症例

小児50症例

小児の定義：修正在胎週数45週以上～15歳未満

#### [試験方法]

試験デザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験

#### [試験薬の用法・用量]

1) 投与量および投与方法

以下の投与量の記載は、有効数字以下を四捨五入した値についての範囲を示したものである。

(1) 新生児に対する使用

① 修正在胎週数32週未満

維持投与量：

0.03～0.1 mg/kg/hr（上限0.2 mg/kg/hr）で、持続静脈内投与をする。

Bolus one shot ivは禁忌とする。

鎮静の程度により、主治医の判断で上記の範囲で投与量を増減させていく。

② 修正在胎週数32週以上

維持投与量：

0.06～0.2 mg/kg/hr（上限0.3 mg/kg/hr）で、持続静脈内投与をする。

Bolus one shot ivは禁忌とする。

鎮静の程度により、主治医の判断で上記の範囲で投与量を増減させていく。

(2) 小児に対する使用

Loading dose :

原則として0.05～0.2 mg/kg/doseを2から3分以上かけてゆっくり静脈内投与する。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。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 :

原則として0.06～0.12 mg/kg/hr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/hrまで増量可とする。

[一般臨床検査]

試験薬投与開始前（直近値）および試験開始後48時間前後の近い時期の検査データがあれば、記載する。

[一般状態の観察]

心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件とする）、SpO<sub>2</sub>、血圧を、可能な限り鎮静度評価とともに測定する。

[試験期間]

平成18年8月 ～ 平成20年3月 （最終エントリー締め切り：平成20年3月）

[試験実施施設]

全10施設：新生児対象施設5施設、小児対象施設5施設（詳細は参加施設一覧参照）

[試験組織]

研究班代表者	国立成育医療センター	新生児科	医長	伊藤	裕司
研究事務局責任者	国立成育医療センター	新生児科	医長	伊藤	裕司

分担研究者	国立成育医療センター	治験管理室	室長	中村	秀文
	国立成育医療センター	新生児科	医長	中村	知夫
	国立成育医療センター	救急診療科	医長	羽鳥	文麿
	長野県立こども病院		院長	宮坂	勝之
	東京女子医科大学母子総合医療センター	新生児科	教授	楠田	聡
	愛媛県立中央病院		副院長	梶原	真人
東京大学医学部附属病院	小児科		五石	圭司	

登録・データセンター代表者 社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

統計解析者	北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 助教授 宇野 一
モニタリング委員会	東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児科 教授 楠田 聡 愛媛県立中央病院 副院長 梶原 真人
監査委員会	国立成育医療センター 治験管理室 室長 中村 秀文 国立成育医療センター 薬剤部 治験主任 栗山 猛 国立成育医療センター 集中治療科 中川 聡
効果安全性評価委員会	昭和大学医学部小児科学教室 教授 板橋 家頭夫 国立がんセンター中央病院 小児科 医長 牧本 敦

## 2. 試験計画の経緯および背景

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、1975年エフ・ホフマン・ラ・ロシュ (F. Hoffmann-La Roche) 社 (米国) (以下ロシュ社) のA. Walserらによって合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ジアゼパム等の他のベンゾジアゼピン系注射剤と同様に、催眠、鎮静、抗不安等の薬理作用を有し、それらの作用持続時間が短いことを特長とし、短時間型催眠鎮静剤と位置付けられている<sup>1,2)</sup>。また、本剤は水溶性注射剤であり、プロピレングリコール等の有機溶剤を含んでいないため、有機溶剤による静脈炎、注射時の痛み、硬結等、局所組織に及ぼす傷害作用が極めて少ないことが既存のベンゾジアゼピン系注射剤と大きく異なっている。さらに、麻酔科領域における臨床研究によって本剤が催眠鎮静作用を示すこと、代謝が速く作用時間が短いこと、心循環器系への影響が少ないことが明らかにされたことから<sup>1,2)</sup>、集中治療における鎮静薬としての有用性も期待されている。

本邦では、1981年9月より本剤の成人患者への使用に関する臨床研究が開始され、注射剤が麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持の適応に対して1988年3月29日に承認され<sup>3-7)</sup>、その後、2000年7月25日に集中治療における人工呼吸中の鎮静の追加適応が承認されてい

る<sup>8-13)</sup>。しかしながら、本剤の小児患者への使用については、海外ではロシュ社により実施された臨床研究、論文報告等に基づき、添付文書（米国、カナダ、スイス等）に用法・用量が記載され、既に国際的な学術雑誌や治療マニュアルにて多数紹介されているが、一方、本邦における添付文書では、小児患者への使用については、〔警告〕、〔使用上の注意〕等で小児患者へ使用する際の注意を喚起しているものの、〔使用上の注意〕の「7. 小児等への投与」の項に「(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。」との記載があるのみで、その用法・用量に関しては、海外での小児薬物動態が参考として記載されているにとどまっており、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。従って、本邦における医療現場での新生児・小児患者に対する本剤の使用は、海外の添付文書、治療マニュアル並びに国内外における公表論文等を参考に行われているのが実態であろうと推察された。

実際、本研究に先立って日本未熟児新生児学会薬事委員会によって行われた実態調査では、ミダゾラムは、本邦の新生児・小児の医療現場での使用頻度も高く、かつ、早期承認の要望が高い鎮静薬の代表であった。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、添付文書上は「安全性は確立されていない」とされており、具体的な用法・用量の記載もない。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・安全性評価が必須であり、それに基づいた、新生児・小児に対する本剤の使用に関する有効で安全な用法・用量の確立が急務と思われた。

本研究班で2005年度に行った、新生児・小児における集中治療領域でのミダゾラム使用実態調査では、新生児の人工呼吸の際、85%の施設で鎮静を行うと答えており、正期産では87%の施設が、早期産では57%の施設が鎮静すると答えた。そのうち、正期産では、鎮静に使用する薬剤としてミダゾラムを挙げた施設が79%と最も多く、早産ではフェノバルビタールの次にミダゾラムを選択している施設が多く、44%の施設が使用していた。早産に対しては、鎮静そのものに慎重であり、さらにミダゾラムについてもまだ慎重に投与され始めている現状も、浮かび上がった<sup>14)</sup>。小児の集中治療領域では、人工呼吸管理中にミダゾラムを頻用する施設が81%であり、北米におけるミダゾラムの使用頻度よりもむしろ高い傾向にあった<sup>15)</sup>。さらに本邦で使用されている用量は、新生児・小児領域ともに、海外の添付文書に記載されている量と比して高用量が使用されていた<sup>16)</sup>。本剤使用に伴う副

作用としてのミオクローヌス様の異常運動の出現に関しては、新生児領域では約30%の施設が、小児領域では約8%の施設が経験しており、本邦での本剤の高用量使用による悪影響も懸念された<sup>14-16)</sup>。

そこで、用法・用量に関しては、海外でのエビデンスの確立している用法・用量に基づいて用法・用量の設定を行い、これによる、本邦における人工呼吸管理中の鎮静薬としてのミダゾラムの臨床使用に関する有効性・安全性の検討を行うことを目的として、本臨床試験を計画した。

### 3. 試験の目的

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。

## 4. 試験の計画

### 4.1. 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験

[設定根拠]

海外での用法・用量が本邦でも有効であることを証明することが目的のため、比較試験は不要と判断した。

### 4.2. 目標症例数

目標登録症例数として、合計100例

新生児50症例

新生児の定義：修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満：25症例

修正在胎週数32週以上修正在胎週数45週未満：25症例

小児50症例

小児の定義：修正在胎週数45週以上～15歳未満

### 4.3. 対象

人工呼吸管理を施行している新生児・小児

※ 人工呼吸管理をする際に鎮静剤を使用する施設のみ対象とする。

※ 原疾患および術後呼吸管理等、呼吸管理の目的は問わない。

※ 体重は問わない。

## 4.4. 評価項目

本試験の主要評価項目、副次評価項目および判定基準を以下とする。

[評価項目]

### 主要評価項目

Ramsay sedation scoreを用いた評価による鎮静達成率

※ 鎮静達成の定義：鎮静効果判定時点の前 30 分間の経過のおおむね 70%が Ramsay sedation score 3 以上の状態であった場合を、鎮静達成と定義する。目標鎮静達成時には、Ramsay sedation score による評価で鎮静達成した時点以降おおよそ 8 時間の状態を、COMFORT scale を用いて再度鎮静度評価を行う。

### 副次評価項目

- ・有害事象
- ・薬物動態

※ ミダゾラム血中濃度採血を、目標鎮静到達時等の試験期間中少なくとも 2 回施行する。

### 試験実施期間

平成18年8月 ～ 平成20年3月

(最終エントリー締め切り：平成20年3月)

但し、症例集積状況によって、試験期間、エントリー期間を延長することがある。

## 5. 選択・除外基準

### 5.1. 選択基準

- 1) 年齢：修正在胎週数 23 週以上～15 歳未満の症例
- 2) 本試験参加について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例。なお、7 歳以上の被験者の場合、可能な限りアセント取得が望ましい。

[設定根拠]

- 1) 本試験の目的とする被験者を選定する条件として設定した。
- 2) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日発出）等の通知に従った。

### 5.2. 除外基準

- 1) 継続的な筋弛緩薬・麻酔用鎮痛薬の使用が必要な症例  
(例：処置時や挿管時以外に筋弛緩薬・麻酔用鎮痛剤を継続的に使用しなければならない症例は除外とする、薬剤詳細は併用禁止・制限薬一覧参照)
- 2) 併用禁止薬剤（併用禁止・制限薬一覧参照）を使用している症例
- 3) 重症な奇形症候群・染色体異常の症例
- 4) 鎮静度の評価が困難と思われる神経疾患（重症新生児仮死、重症中枢神経障害、代

謝性疾患など)の症例

※鎮静度の評価が可能で、抗痙攣剤を使用しないことが予想される軽症の新生児仮死などの症例は参加可能とする。

- 5) 高度な肝機能障害、または腎機能障害のある症例
- 6) 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
- 7) 急性狭角緑内障のある症例
- 8) 重症筋無力症のある症例
- 9) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）及び HIV 逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）等を投与中の症例
- 10) ショック・昏睡・バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の症例
- 11) 本試験に参加したことのある症例
- 12) 心理的、社会的要因などにより試験担当医師が不相当であると判断した症例
- 13) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 14) ミダゾラムのポーラス iv 投与のみで鎮静をする症例

[設定根拠]

- 1) ~4) 鎮静の評価に影響を及ぼすため設定した。
- 5) ~6) 被験者への安全性を考慮し、設定した。
- 7) ~10) 添付文書に記載のある使用禁忌症例
- 11) 試験の適正な実施のため設定した。
- 12) ~13) 試験担当医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。
- 14) 持続投与での PK を設定しているため、30 分以上持続静脈内投与しない症例は除外とした。

## 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

### 6.1. 被験者の選定および同意取得

試験担当医師は選択・除外基準に基づく被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、また試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別などを考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、本試験は未成年者を対象とするため、代諾者より文書での同意を得るが、これらの者が同意能力を欠く場合（精神病、重度の痴呆等）には、同意能力を有する別の代諾者より同意を得るものとする。なお、本試験は15歳までの小児を対象としているため、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号、平成12年12月15日発出）に従い、可能な限り、13歳（中学生）以上の小児被験者がアセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入することとする。また、7歳以上の小児被験者本人についても、同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、

あるいは文書を用いず口頭でアセントが得られた場合は、代諾者によって署名された同意文書に、被験者本人からアセントが取られたことを記載する。なお、薬物血中濃度採血実施に関して、説明同意文書中に記載欄を設け、代諾者より同意を得る。ただし、体重750g以下の被験者に対する実施は必須ではなく、試験担当医師の判断とする。

## 6.2. 同意説明文書等の作成

試験責任医師は、代諾者から本試験への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守する。作成又は改訂された同意文書等は、あらかじめ臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認を得る。また、小児被験者を対象としたアセント及びアセント文書は、被験者本人が理解できる言葉や用語を用いて作成する。

なお、同意説明文書には、以下の項目を含むものとする。

- 1) 臨床試験が研究を伴うこと
- 2) この臨床試験の目的、実施方法、参加予定患者数、期間、作用および予想される副作用、他の治療法の有無とその内容
- 3) 代諾者の自由意思により自発的に臨床試験に参加すること
- 4) 試験実施計画などに変更があった場合、変更内容について十分な説明が受けられること。また、新たな情報が得られた場合には、すみやかに伝えられること
- 5) 臨床試験の実施期間中でも、代諾者の意思により参加を中止することができること、また中止した際にも一切不利益を受けないこと
- 6) 臨床試験への参加が中止される場合があること
- 7) この臨床試験において守るべき事項を確認し、試験期間中は担当医師の指示に従うこと
- 8) 臨床試験の終了後においても追跡調査のための各種検査に協力すること
- 9) この臨床試験により健康被害が生じた場合の対応
- 10) この試験の関係者がこの臨床試験に係わる医療記録を閲覧することがあること。また、臨床試験から得られる情報は匿名化された上で学会、医学雑誌等へ発表、厚生労働省へ報告する資料として使用されること
- 11) 情報の取り扱いに際しては、プライバシーの保護について十分配慮されていること
- 12) 臨床試験に参加した場合の費用
- 13) 臨床試験担当医師の氏名、職名、連絡先および実施医療機関の相談窓口

## 6.3. 試験内容等の説明、同意取得

試験責任医師又は試験担当医師は、本試験の実施に先立ち、予め臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認が得られた同意説明文書に基づいて、被験者および代諾者に対して本試験の内容等を十分に説明する。被験者および代諾者には質問する機会および本

試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前に本試験への参加について自由意思による同意を代諾者より文書で得る。同意文書等には、説明を行った試験担当医師および同意した代諾者が署名し、日付を記入し、その写しを代諾者に渡すものとする。同意書はコピーをとり、原本をカルテに保管する。

試験内容の性質上、緊急で試験薬投与開始が考えられるため、人工呼吸器による呼吸管理対象となる可能性のある対象患者の代諾者に対して、入院時等に事前に同意文書に基づいて説明し、あらかじめ文書で同意を得る。新生児の症例においては、代諾者への事前説明は患児の出生前におこなってもよいが、同意書の署名は出生後に得る。

#### 6. 4. 被験者への新たな情報の提供

本試験期間中に、本試験に継続して参加するかどうかについての意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験担当医師は当該情報を速やかに被験者および代諾者に説明し、試験への継続参加の意思を確認し、これらを記録として診療録に残す。同意説明文書等の改訂が必要であると試験責任医師が判断した場合には、各医療機関の取り決めに従い臨床試験審査委員会または倫理委員会の承認を得る。

### 7. 症例登録

試験担当医師は、試験開始時に被験者の背景および選択基準に合致すること、除外基準に抵触しない事を確認した上で、投与開始前に速やかに症例登録センターにFAXにより登録を行う。症例登録センターは、対象としての適格性を確認後、試験担当医師に連絡する。登録日は、症例登録センターが適格性を確認して結果を発行した日とする。治療の性質上、夜間等の受付時間外に登録の連絡をする場合は、「登録結果のお知らせ」受領前に投与を開始しても可とする。

### 8. 実施手順

#### 8. 1. 試験薬投与開始基準

試験薬投与開始前に、試験の指標となる鎮静度評価をし、Ramsay sedation scoreで2以下であることを確認する。小児では症例数確保が難しいため手術症例などで、試験薬投与開始前にクエン酸フェンタニル、筋弛緩薬（ミオブロック、マスキュラックス等）を使用し、被験者の覚醒を待たずに試験薬投与を開始する場合、投与開始前の鎮静度は併用制限薬を使用する前の被験者の観察に基づいて判定する。併用制限薬投与終了後2時間以上かつミダゾラム投与開始後30分以上が経過した時点以降をミダゾラムによる鎮静の効果開始として捉えて良い。この場合の投与開始前の鎮静度は、鎮静に入る前の状態（手術前）の被験者を観察し、症例報告書に記載する。



表Aに従って観察・調査・検査を行い、症例報告書に記載する。また、同一被験者については試験期間中、できるだけ同一の試験担当医師が観察・評価する。

◎は必須実施、△は可能な限り実施とする。

### 8.3. 用語の定義と説明

【検査項目について】

- 1) 同意取得：試験開始前に、被験者の代諾者より文書にて、試験参加の同意を得ること。詳細は、7歳以上の小児被験者からは、アセント取得が望ましい。詳しくは、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を参照のこと。
- 2) 被験者背景：5. 選択・除外条件を参照の上、試験に登録できるか適格性をスクリーニングする。
- 3) 症例登録：被験者の代諾者より文書での同意取得と被験者背景から適格性が確認できた後に、症例登録センターにFAXにて症例登録する。詳しくは、7. 症例登録および18.4. 登録センター参照のこと。
- 4) 鎮静度評価：Ramsay sedation scoreで評価し、目標鎮静達成時はその後8時間の状態をCOMFORT scaleで再評価を1度行う。詳しくは、4.4 評価項目を参照のこと。  
鎮静度評価の期間は、試験薬投与開始から以下の2パターンの期間とする。
  - ①試験薬投与開始より48時間以内に、試験薬投与を終了・中止した場合には、試験薬を終了・中止した時点
  - ②試験薬投与開始より48時間以内に抜管減量に至らない長期投与などの場合、試験薬投与開始後48時間までの時点（試験終了までの期間）  
観察スケジュールで定められた間隔で鎮静度評価を実施する。ただし、気管内洗浄などの処置により、不穏になった時は評価しない。
- 5) PK 採血：ポピュレーション-PK 法（ポピュレーションファーマコキネティクス法、または母集団薬物動態法）のための採血。ポピュレーションPK法とは、一般に、臨床試験に参加した全て又は特定の一部の患者から、通常、一患者当たり定常状態で2又は3回血中薬物濃度を測定し、これを集団に基づいて評価する方法を言う。  
PK採血の採血量は0.3mlで、株式会社エスアールエルにて外注集中測定を行う。
  - ①必須実施
    - ・ 目標鎮静効果達成時
    - ・ 有害事象、副作用発現時
    - ・ 試験薬中止に向けての減量開始前
    - ・ 有害事象、副作用、鎮静効果不十分、併用禁止・制限薬使用による中止脱落時（同意撤回や被験者都合により中止となった症例は実施しない）
    - ・ 試験終了（投与開始後48時間の）時点（試験期間中、PK採血を一度しか実施していない場合は必須実施となる）

②必要時・可能な限り実施

- ・試験薬増量直前
  - ・試験薬減量直前
- 6) 一般臨床検査：一般臨床検査（末梢血検査）は、試験薬投与開始前（直近値）および試験開始後 48 時間前後の近い時期の検査データがあれば、記載する。  
検査項目は、血算（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、生化学（AST、ALT、クレアチニン）とする。
  - 7) 一般状態の観察（心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、血圧）：一般状態（呼吸数は人工呼吸器設定条件とする）は、可能な限り鎮静度評価とともに実施する。鎮静度評価時にタイムリーに測定できなくとも、1～2 時間のずれは許容範囲とする。
  - 8) 有害事象の観察：13.4. 有害事象の評価項目および測定基準の方法を参照の上、観察を行う。
  - 9) 重篤な有害事象の観察：中止例など試験薬投与が 48 時間以内に終了した症例は試験終了後 72 時間、または試験薬投与が 48 時間以上になる長期投与例は試験薬投与終了後の 72 時間以内に、それぞれ重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無の観察を継続し、発生の場合は、72 時間時点の転帰を確認する。

【観察・検査時期について】

- 1) 投与開始前：症例登録に必要な文書での同意取得と適格性の確認後、鎮静度評価と一般状態測定、また可能であれば一般臨床検査を実施する。
- 2) 試験薬投与開始：8.1. 試験薬投与開始基準および 10. 試験薬の用法・用量に則り、投与を開始する。
- 3) 鎮静効果出現前：投与開始後目標鎮静達成まで、特に注意深く（1 時間に 1 回程度を推奨する）鎮静度評価を行う。
- 4) 鎮静効果出現時：鎮静度評価と一般状態の観察（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO<sub>2</sub>、血圧）を実施する。鎮静到達までの期間（1 時間毎）は同様に、鎮静度評価は必須実施とし、一般状態（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO<sub>2</sub>、血圧）は可能な限り実施する。
- 5) 試験薬増量直前：試験薬増量前には、鎮静度評価を必須実施とし、PK 採血と一般状態（心拍数、人工呼吸器設定条件の呼吸数、SpO<sub>2</sub>、血圧）は、可能な限り実施とする。
- 6) 目標鎮静効果達成時：目標鎮静達成の定義：鎮静効果判定前 30 分の経過のおおむね 70 が Ramsay sedation score3 以上継続した時点。  
目標鎮静達成時には、Ramsay sedation scoreにより鎮静度評価をした後、COMFORT scaleを用いて、再度鎮静度評価を行う。なお、COMFORT scaleは、目標鎮静度達成後よりおしなべて、およそ 8 時間の鎮静度を評価したものとする。
- 7) 試験薬減量直前：過鎮静または有害事象発現時後の試験薬投与量減量前に実施する。過鎮静または有害事象発現時に実施する。

- 8) 目標鎮静効果達成後：目標鎮静度達成後は、1～2 時間後に 1 回、その後は施設毎の評価基準に基づき注意深く観察を行う。本試験では 8 時間毎に 1 回の鎮静度評価を推奨する。ただし、無効と判断された場合には、その時点での鎮静度を評価する。
- 9) 有害事象・副作用出現時：有害事象、副作用および副作用が疑われる症状（試験薬と因果関係が否定できない症状）が発現した時に実施する。
- 10) 試験薬投与中止に向けての減量開始時：ミダゾラム投与中止のための試験薬投与量減量前に実施する。
- 11) 中止・脱落時：薬物血中濃度採血は、有害事象・鎮静効果不十分のため中止となった時に実施する。同意撤回により脱落となった症例は実施しない。
- 12) 試験終了時：試験終了は以下の 2 パターンとする。
  - ①試験薬投与開始より 48 時間以内に、試験薬投与を中止した場合には、試験薬を中止した時点
  - ②試験薬投与開始より 48 時間以内に抜管減量に至らない長期投与などの場合、試験薬投与開始後 48 時間までの時点（試験終了までの期間）
- 13) 試験薬投与終了後 72 時間以内：中止例など試験薬投与が 48 時間以内に終了した症例は試験終了後 72 時間、または試験薬投与が 48 時間以上になる長期投与例は試験薬投与終了後の 72 時間以内に、それぞれ重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無の観察を継続し、発生の場合は、可能な限り転帰を確認する。

新生児症例に関しては、可能な限り、退院時までに頭部超音波検査、頭部 MRI 検査、頭部 CT 検査、脳波検査、聴性脳幹反応聴力検査（ABR）等により、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL 等の有無などを確認する。

#### 8.4. 追跡期間

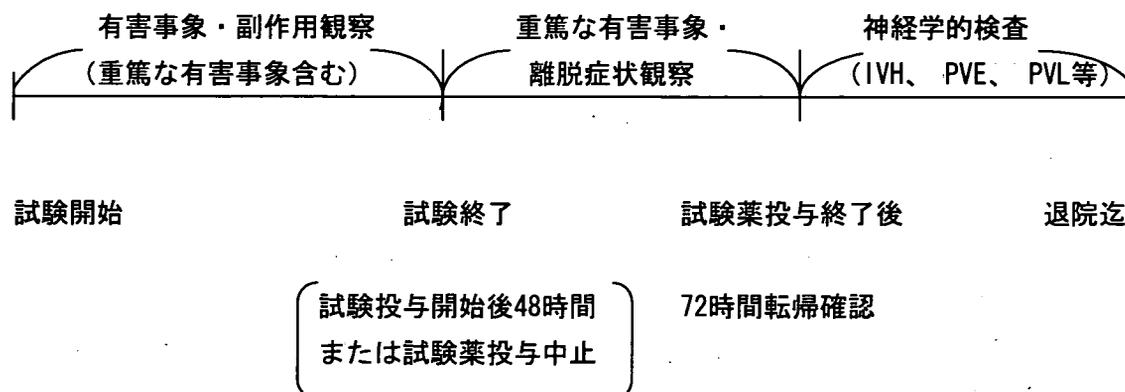
安全性確認のため、以下を追跡フォローする。観察期間は下記の図1の観察期間フローを参照のこと。

- 1) 試験終了後（試験薬投与開始後 48 時間経過時点または試験薬投与中止時点）から 72 時間までは、重篤な有害事象と離脱症状の発生の有無を観察およびフォローをする。また、72 時間時点で、転帰を症例報告書に記載する。
- 2) 新生児症例に関しては、可能な限り、試験終了後から退院時までに頭部超音波検査、頭部 MRI 検査、頭部 CT 検査、脳波検査、聴性脳幹反応聴力検査（ABR）等により、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL 等の有無を確認し、症例報告書【追跡検査用】に記載する。

[設定根拠]

- 1) 薬物動態により評価対象となる症状の発現可能期間から設定した。
- 2) 早産低出生体重児の中枢神経障害発症の有無の確認のため、設定した。

図1：観察期間フロー



## 8.5. 症例登録後の観察、検査順

### 試験薬投与前

- 1) 選択基準、除外基準の確認、同意取得
- 2) 被験者背景：性別、生年月日、身長、体重
- 3) 原疾患：疾患名
- 4) 既往歴：同意取得時までには治癒した疾患
- 5) 合併症：同意取得時に罹患中の疾患の有無、疾患名
- 6) 試験参加の同意：代諾者若しくは保護者からの文書同意が得られていること、同意取得年月日、7歳以上の被験者の場合、アセント取得が望ましい。
- 7) 前治療・併用薬：試験開始前から使用している合併症に対する治療薬の継続使用は可とするが、併用した薬剤は、薬剤名、用法・用量などを症例報告書に記載する。可能な限り、試験期間中を通じてその用法・用量は変更しないこととする。
  - ① 試験開始前に鎮静及び鎮痛に対して使用した前治療薬：薬剤名・1日投与量・投与期間（投与終了時間まで）・使用理由を記載する。
  - ② 原疾患、合併症の治療に使用した薬剤（試験開始前から継続使用している薬剤も含む）：維持輸液以外のDOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名・投与期間を記載する。

※原疾患の治療等で使用する薬剤は、併用制限薬リストを参照の上、留意して使用する。
- 8) 試験薬投与開始量：10. 試験薬の用法・用量を参照の上、決定する。
- 9) 鎮静度評価、心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO<sub>2</sub>、血圧：試験薬投与前の指標データとして測定する。
- 10) 一般臨床検査：可能な限り以下の検査項目を、試験薬投与開始1週間前以内に実施する。
  - ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
  - ・生化学検査：AST、ALT、クレアチニン、

## 試験薬投与中

- 1) 試験薬投与量：10. 試験薬の用法・用量を参照の上、鎮静効果を評価しながら、必要時増量および減量する。
- 2) 鎮静度評価：試験薬投与開始後、以下の時期に鎮静度評価をする。ただし、気管内洗浄などの処置により、不穏になった時は評価しない。

※鎮静達成の定義：鎮静効果判定時点の前30分間の経過のおおむね70%がRamsay sedation score 3以上の状態であった場合を、鎮静達成と定義する。

### 【目標鎮静達成レベル到達前】

投与開始後鎮静効果が見られるまで、特に注意深く（1時間に1回程度を推奨する）鎮静度評価を行う。

### 【試験薬増量直前】

増量直前に鎮静効果を評価し、増量時を基点として、鎮静効果が見られるまで、1時間毎に鎮静度評価をする。

### 【目標鎮静達成レベル到達時】

目標鎮静達成時には、Ramsay sedation scoreにより鎮静度評価をした後、COMFORT scaleを用いて、再度鎮静度評価を行う。なお、COMFORT scaleは、目標鎮静達成後よりおしなべて、だいたい8時間の鎮静度を評価したものとする。

### 【目標鎮静達成レベル到達以後】

鎮静効果が認められた後は、1~2時間後に1回、その後は施設毎の評価基準に基づき注意深く観察を行う。本試験では8時間毎に1回の鎮静度評価を推奨する。前評価以降から当該評価までの経過等通して評価する。

### 【試験薬減量直前】

過鎮静または有害事象・副作用発現時に鎮静度評価を実施する。有害事象・副作用出現の場合、症状消失（転帰）を確認する。

### 【ミダゾラム中止に向けての減量開始時】

減量を開始前に、鎮静効果を評価する。

- 3) 薬物血中濃度採血：可能な限り、試験期間中2回実施する。目標鎮静達成時、試験薬増量および減量直前、有害事象・副作用出現時、試験終了時点（無効と判断した時点、有害事象・副作用出現で投与を中止した時点、試験薬投与開始後48時間の時点）に実施する。なお、試験薬投与開始後48時間時点の採血は、目標鎮静達成時以降一度も持続投与量を変更しなかった場合等で、2回目のPK採血を実施していない時に必須実施となる。
- 4) 心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO<sub>2</sub>、血圧：鎮静効果評価時に併せて実施する。
- 5) 併用薬：原疾患の治療等のための併用薬は、併用禁止・制限薬リストを参照の上、使用する。原則として試験期間中を通じてその用法・用量は変更しないこととする。
  - ① 原疾患、合併症の治療に使用した薬剤（試験開始前から継続使用している薬剤も含む）：維持輸液以外のDOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名・投与期間を記載

する。

- ② 有害事象、副作用の治療に使用した薬剤：維持輸液以外の DOA、抗生剤、利尿剤等について、薬剤名を記載する。
- ③ 有害事象・副作用の被疑薬（有害事象・副作用が発生した際に使用していた薬剤のうち、試験薬以外に関連があると思われる薬剤）：薬剤名・1日投与量・投与期間・使用理由を記載する。
- 6) 一般臨床検査：試験開始後 48 時間前後の近い時期の検査データがあれば、記載する。
  - ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
  - ・生化学検査：AST、ALT、クレアチニン
- 7) 有害事象および副作用：試験薬投与開始後に発現した症状の有無・程度・発現日・消失日を観察する。使用した薬剤、治療法は症例報告書に記載する。

#### 試験薬投与終了後、中止脱落后

- 1) 鎮静度評価：以下の時期に鎮静度評価をする。

##### 【試験終了】

試験薬投与開始後 48 時間以内に、

- ①ミダゾラムを何らかの理由により途中で投与中止した、あるいは予定通り終了した時点
- ②試験薬投与開始後 48 時間の時点で試験薬の投与中止あるいは終了に至らないときは、試験薬投与開始後 48 時間経過した時点をもって、試験終了とし、その時点で鎮静度を評価する。

※ 試験担当医師の判断により、本試験終了後も通常治療としてミダゾラム投与を継続しても良い。

##### 【試験中止】

- ①最高用量を投与後、最低 15 分～30 分以上経ても Ramsay sedation score 2 点以下で、鎮静効果が得られず主治医により無効と判断された時点、
  - ②新生児症例においては安全性等への主治医の配慮により最高用量未満の投与量の時点でも試験薬が無効と判断された時点
  - ③有害事象出現のため試験の継続が困難となり試験中止と判断した時点
  - ④本試験実施計画書から重大な逸脱（併用禁止薬を使用した等）があり評価不能のため中止した時点で鎮静度評価を実施する。
- 2) 心拍数、呼吸数（人工呼吸器設定条件）、SpO<sub>2</sub>、血圧：鎮静効果評価時に併せて実施する。
  - 3) 有害事象および副作用：試験終了後および試験薬投与中止後 72 時間以内は、重篤な有害事象および副作用の発生の有無を追跡調査する。
  - 4) 一般臨床検査：可能な限り、中止脱落后時、試験薬投与終了後に実施する。
  - 5) 新生児症例に関しては、可能な限り、試験終了後から退院時までには頭部超音波検査、頭部 MRI 検査、頭部 CT 検査、脳波検査、脳波聴力検査（ABR）等により、神経学的検