

査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL等の有無を確認する。

9. 試験薬

ミダゾラム注射薬

(商品名：ドルミカム注射液10mg [アステラス製薬株式会社]、ミダゾラム注0.5%「F」 [富士製薬工業株式会社]、ミダゾラム注0.5%「F」 [サンド株式会社])

剤形：無色透明注射薬

含量：1管中 ミダゾラム10mg含有

使用薬剤に関する一次情報は薬剤添付文書(別紙)の記載内容とする。薬剤添付文書の改訂時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ「<http://www.info.pmda.go.jp/>」で参照できるので、常に最新情報を把握するように努めること。

10. 試験薬の用法・用量

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。

10.1. 新生児に対する使用

1) 修正在胎週数 23 週以上 32 週未満

維持投与量：

0.03~0.1 mg/kg/hr の持続静脈内投与。

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。

鎮静効果が得られない場合には、上限0.2 mg/kg/hrまで増量可能であるが、0.2 mg/kg/hrで2時間投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断し、投与を中止する。0.1~0.2 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量(0.03~0.1mg/kg/hの範囲)に減量する。

安全性等への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する。

[注意点]

- ・副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量あるいは中止する。
- ・体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、胎児水腫等の場合には、在胎週数からの予想体重を参考とする。

修正在胎週数32週以上維持投与量：

0.06~0.2 mg/kg/hr の持続静脈内投与。

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。

鎮静効果が得られない場合には、上限0.3 mg/kg/hrまで増量可能であるが、0.3 mg/kg/hrで2時間投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断し、投与を中止する。0.2~0.3 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量(0.06 - 0.2 mg/kg/hの範囲)に減量する。

安全性等への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する。

[注意点]

- ・副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量あるいは中止する。
- ・体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、胎児水腫等の場合には、在胎週数からの予想体重を参考とする。

10. 2. 小児に対する使用（修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満）

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。

1時間以内に、0.2 mg/kg/dose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。

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。

上限0.4mg/kg/hr 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。一旦有効であった場合に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 doseに準じて行なう、維持量の増量を考慮する。

1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/dose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。

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 とする。これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する（投与可能な最大積算投与量は、10 mg/kg/day + 9.6 mg/kg/day = 19.6 mg/kg/day となる）。

制限内のbolus投与は可能であるが、bolus投与の際には、Maintenance doseの増量も同時に検討する。

安全性等への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する。

〔注意点〕

- ・ 必要に応じて、投与量の増減およびボラス投与も可とする。
- ・ 副作用が見られた場合は、血中濃度測定用の採血をし、減量する。
- ・ 体重は、投与開始時の体重を用いる。ただし、肥満児等の場合には、ideal body weightを参考とする。

〔設定根拠〕

新生児・小児とも投与開始量は、欧米での承認用量を用いて設定した。本試験に先行して実施した鎮静薬使用に関するアンケート調査で、全国 100 医療機関から回答のあった新生児・小児におけるミダゾラムの用法・用量の関する調査結果の新生児 32 週未満の最高投与量は 0.6mg/kg/hr であったが、新生児 32 週未満では安全性を鑑みて、0.1mg/kg/hr で実施することとした。また、小児では海外の添付文書の用量に基づいて用量を決定した。

11. 併用禁止薬・併用制限薬

11.1. 併用禁止薬

試験期間中は、クエン酸フェンタニル以外の麻薬と鎮静・抗けいれん薬（フェノバルビタール等）の使用を禁ずる。

〔設定根拠〕

本試験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考える薬剤は併用禁止とした。

11.2. 併用制限薬

麻酔用鎮静薬（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）は痛みや刺激のある処置時のピンポイントでの使用のみを可とし、継続的な使用および鎮静評価時は使用しない。

その他、以下の薬剤の併用は原則として避けるが、試験開始前より使用されている場合は、その種類および投与量の変更は試験期間中できる限り避ける。以下の薬剤が併用された場合、薬剤名、投与量、投与期間などを症例報告書に記載する。詳細な情報は、併用注意薬リストを参照する。

麻酔用鎮静薬（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）、

[設定根拠]

併用により鎮静薬代謝が低下する恐れのある薬剤と鎮静評価に弊害をきたす恐れのある薬剤との併用を極力避けるため設定した。

12. 臨床試験の終了および中止の基準

12.1. 試験終了基準

- 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12.2 参照）には、その時点をもって試験終了とする。

※ 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。

12.2. 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

[設定根拠]

- 1) 同意取得時の説明事項である。
- 2) データ取得対象として不適切症例となるため設定した。
- 3) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 4) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 5) 試験薬の適正な評価のため、設定した。
- 6) 試験責任医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全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。

なお、試験を中止した場合、必要に応じて適切な処置・治療を行い、可能な限り試験終了時に予定されている観察、検査、評価等を実施する。有害事象により中止した場合は、症状（検査値）が試験開始前の状態に回復するか、試験担当医師が被験者の安全性を考慮し、これ以上の観察の必要ないと判断するまで経過観察を行う。また、中止理由、処置、その後の経過等を可能な限り調査し症例報告書に記入する。

12.3. 試験全体の中止

本臨床試験そのものの中止を考慮すべき事象が発生した場合には、試験担当医師は主任研究者にすみやかに報告し、主任研究者は必要に応じ効果安全性評価委員会に審議を依頼する。主任研究者は、効果安全性評価委員会からの提言に基づいて、試験続行の有無を決定し、必要に応じて試験参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

13. 有効性と安全性の評価

13.1. 有効性の評価項目および判定基準

【主要評価項目】

Ramsay sedation scoreを用いた評価による鎮静達成率

【設定根拠】

一般に、鎮静薬の鎮静度を評価する際の指標としては、最終鎮静達成率を用いる事が妥当であると考えられる。また、評価に用いるRamsay sedation scoreは、海外の鎮静度の評価に用いられたObserver's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S)とも近似した評価方法である。これらのことより、Ramsay sedation scoreを用いた評価により、鎮静達成率を求めることで、新生児・小児における鎮静の有効性の評価になると考え、主要評価項目に設定した。

また、新生児および小児では鎮静評価方法が確立しておらず、補足的に目標鎮静達成時に欧米で一般的に用いられているCOMFORT scaleを用いて再評価することで、有効性の確認になると考えた。

【有効性判定基準】

Ramsay sedation score 3点以上の状態に到達した場合に、試験薬の鎮静効果は有効であったと判断する。

鎮静効果判定時点の前30分間状態を判断して、そのおおむね70%以上の時間がRamsay sedation score 3以上の状態であった場合を、有効な鎮静に到達したとする。

修正在胎週数別の有効性判定基準を以下とする。

1) 新生児：修正在胎週数 23 週以上 32 週未満

上限投与量0.2 mg/kg/hrまで増量し、2時間投与しても鎮静が得られない場合には、

「無効」と判断し、投与を中止する。0.1~0.2 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた場合には、速やかに可能な限りの低用量(0.03~0.1mg/kg/hの範囲)に減量する。安全性等への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する。

2) 新生児：修正在胎週数 32 週以上

上限投与量0.3 mg/kg/hrまで増量し、2時間投与しても鎮静が得られない場合には、「無効」と判断し、投与を中止する。0.2~0.3 mg/kg/hrで2時間以内に鎮静が得られた

場合には、速やかに可能な限りの低用量(0.06 - 0.2 mg/kg/hrの範囲)に減量する。安全性等への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する。

3) 小児：修正在胎週数 45 週以上~15 歳未満

Loading doseの場合

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。

1時間以内に、0.2 mg/kg/dose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。

Maintenance dose場合

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。一旦有効であった場合に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 doseに準じて行なう、維持量の増量を考慮する。

1時間の積算投与量として、bolus投与のみでは、0.2 mg/kg/dose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。

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 とする。これ以上の投与が必要な場合には、「無効」と判断する (投与可能な最大積算投与量は、10 mg/kg/day + 9.6 mg/kg/day = 19.6 mg/kg/day となる)。

安全性等への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する。

[設定根拠]

海外で承認されているミダゾラムの用法・用量を使用実態に即した鎮静評価方法で評価することにより本邦における有効性を正確に評価する指標と成り得るものであることを証明する。

13.2. 安全性および薬物動態の評価項目および判定基準

【副次評価項目】

- ・有害事象
- ・薬物動態

[設定根拠]

欧米での報告データと比較し、安全性を確認する。

人工呼吸管理下の新生児・小児におけるミダゾラムの薬物動態を評価し、安全性、有効性と血漿中未変化体濃度の関係を検討するため薬物動態を副次評価項目に設定した。

※ 目標鎮静達成レベルの定義：

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。

【安全性判定基準】

試験期間中の副作用および副作用が疑われる症状の収集

[設定根拠]

新生児医療現場におけるミダゾラムの新生児の使用に於ける副作用と疑われる症状（ミオクローヌス様の発作、痙攣の出現など）が学会等で報告されているが、本邦におけるミダゾラムの新生児と小児における使用経験が少なく、安全性のデータは確立されていない。

有害事象とは、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。また、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副作用とする。

1) 症状・所見などの発現又は悪化

- ・試験薬投与開始前に認められず、新たに出現した症状、所見、疾患等
- ・試験薬投与開始前から認められ、悪化した症状、所見、疾患等

2) 臨床検査値等における異常変動

- ・臨床的に有意と判断される臨床検査値及びその他客観的検査値変動

13.3. 薬物動態の方法

人工呼吸管理を施行している新生児又は小児にミダゾラムを持続静脈内投与したときの薬

物動態を評価することを目的として、血漿中未変化体濃度を測定する。以下の時期に採血を実施する。

- ・ 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）

[設定根拠]

新生児と小児における薬物動態は明らかになっていないが、被験者の採血の負担等を考慮し、ポピュレーション-PK による解析および採血ポイントを副作用発現時と鎮静到達時のみに抑え、検討することとした。

本試験期間中に実施する臨床検査は最低 2 回を予定しているため、試験期間中での総採血量は 0.4ml 以上となる。

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。体重 750g 以下の被験者の実施は必須ではなく、試験担当医師の判断とする。

13.4. 有害事象の評価項目および判定基準の方法

試験担当医師は試験期間中に観察、または被験者が訴えた全ての有害事象（ミオクローヌス様の発作、痙攣を含む）の内容、程度、発現時期、消失時期、処置および転帰を、試験薬との因果関係に関わらず、症例報告書の有害事象欄に記入する。なお、欠測により異常変動が判定できない場合は判定不能とし、投与前値が欠測している場合の投与後異常値については、有害事象とみなす。

有害事象の評価項目

- 5) 重症度：1. 軽度、2. 中等度、3. 高度、4. 生命を脅かす、または活動不能 5. 死亡
- 6) 試験薬投与の変更：1. 変更なし、2. 減量、3. 中止
- 7) 処置：1. なし、2. 投薬、3. その他
- 8) 転帰：1. 回復（軽快を含む）、2. 回復したが後遺症あり、3. 未回復、4. 死亡、5. 不明
- 9) 試験薬との因果関係：1. 関連あり、2. 関連なし
- 10) 試験薬との因果関係の判定根拠（被験者の状態、既往、因果関係のあり得る併用薬、合併症、その他）

なお、有害事象のグレーディングは、CTCAE（有害事象共通用語基準）ver. 3.0日本語訳を

参考とし、担当医師の判断で以下のように重症度を評価する。ただし、酸素飽和度（SpO₂）等はその下に記載したグレーディングに従うものとする。軽度がGrade 1、中等度がGrade 2、高度がGrade 3、生命を脅かす、または活動不能がGrade 4、死亡がGrade 5に対応するものとする。Grade 3以上であるのに中等度以下、Grade 2以下であるのに高度以上の変化と医師が判断した場合、その理由を明記することとする。

軽度：軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常

中等度：最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する

高度：入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する生命を脅かす、または活動不能：急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR/治療的内視鏡/手術など）を要する

人工換気・補助換気中の酸素飽和度（SpO₂）

Grade 0：SpO₂の90%※以下への低下なし

Grade 1：持続しない（30秒程度以内）SpO₂の90%※以下への低下があるが、処置を要さない

Grade 2：持続する（30秒程度以上）SpO₂の90%※以下への低下があり、酸素濃度を上げる等換気条件の変更を要する

Grade 3：換気条件の変更にもかかわらず30秒以上のSpO₂の90%※以下への低下がある

Grade 4：生命を脅かすSpO₂の低下

Grade 5：死亡

※チアノーゼ疾患を除く

不随意運動（ミオクローヌス様症状）

Grade 0：変化なし

Grade 1：軽度

Grade 2：中等度

Grade 3：呼吸・血圧に影響を及ぼす

Grade 4：生命を脅かす

Grade 5：死亡

収縮期血圧と脈拍数（心拍数）の変化：

収縮期血圧の低下：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。鎮静効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：25%以上の低下、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する低下

Grade 4：ショック（酸血症と、組織還流低下による臓器機能障害を伴う）

Grade 5：死亡

脈拍数（心拍数）の低下：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。鎮痛効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：25%以上の低下、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する低下

Grade 4：生命を脅かす脈拍数（心拍数）低下

Grade 5：死亡

収縮期血圧の上昇：収縮期血圧の変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：40%以上の上昇、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する上昇

Grade 4：生命を脅かす血圧上昇

Grade 5：死亡

脈拍数（心拍数）の上昇：変化率で評価する。ミダゾラム投与前の測定値と、当該測定値との比較。

Grade 0：15%未満の変化

Grade 1：治療を要さない変化（15%以上の変化）

Grade 2：40%以上の上昇、生理機能に影響しない。

Grade 3：治療を要する上昇

Grade 4：生命を脅かす脈拍数（心拍数）上昇

Grade 5：死亡

バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数）について、明らかに処置等や医療機器のセンサーはずれによる変動は有害事象とはみなさない。それ以外の理由による変動について、診療録あるいはチャートにその理由を記録するとともに、有害事象として症例報告書に記載する。

また、臨床検査については、P16の検査項目および実施時期を参照の上、実施する。

臨床検査値異常が認められた場合、試験責任医師等の判断により必要に応じて追跡調査を行う。

13.5. 予測される副作用

本試験薬服用時に予想される副作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

1. 重大な副作用

1) 依存性（頻度不明）

連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがある。

2) 無呼吸、呼吸抑制（頻度不明）、舌根沈下（0.1～5%未満）

無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。

3) アナフィラキシーショック（頻度不明）

アナフィラキシーショックがあらわれることがある。

4) 心停止（頻度不明）

心停止が報告されている。

5) 心室頻拍、心室性頻脈（頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがある。

6) 悪性症候群（頻度不明）

無道緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられることがある。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

2. その他の副作用

1) 呼吸器：しゃっくり、咳（0.1～5%未満）、喀痰（0.1%未満）

2) 循環器：不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈（0.1～5%未満）、徐脈、血圧変動、心房細動（0.1%未満）

3) 精神神経系：覚醒遅延、悪夢、めまい（0.1～5%未満）、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常（0.1%未満）、せん妄、不随意運動（頻度不明）

4) 消化器：悪心（0.1～5%未満）、嘔気（0.1%未満）

5) 肝臓：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GPT 上昇、総ビリルビン上昇（0.1～5%未満）、ALT（GPT）低下、LDH 上昇、AL-P 上昇（0.1%未満）

6) 過敏症：紅斑、蕁麻疹、発疹等（0.1%未満）、掻痒感（頻度不明）

7) その他：体動、発汗（0.1～5%未満）、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇（0.1%未満）、CK（CPK）上昇（頻度不明）

13.6. 薬物相互作用

本試験薬服用時に注意が必要となる薬物相互作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

1) 中枢神経抑制剤（フェノチアジン酸化酵素阻害剤、バルビツール酸誘導体、麻酔性鎮痛剤等）、モノアミン酸化酵素阻害剤

- これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。
- 2) カルシウム拮抗剤（塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム）、シメチジン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、アズール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等）
これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したと報告がある。
 - 3) 抗悪性腫瘍剤（酒石酸ピノレルピン、パクリタキセル）
本剤がチトクローム P450 を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられる。
 - 4) プロポフォール
相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CY3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したと報告がある。
 - 5) リファンピシン
リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

13.7. 予測される副作用に対する処置

有害事象が発現した際には、試験担当医師は適切な処置を行い、試験継続が困難と判断した場合には試験薬の投与を中止する。その際には、治療に用いた薬剤名（剤形）、投与量および投与日時について症例報告書に記載する。

中枢神経系抑制作用（特に麻酔）のある他の薬剤と併用する場合は、いずれの用量においてもミダゾラム投与前に、救急蘇生薬やパルスオキシメーターを準備し、低換気・気道閉塞・無呼吸に対応すること。特異的な拮抗薬（フルマゼニル）を手元に準備しておくことが望ましい。

13.8. 予測できない副作用

副作用のうち、試験薬添付文書等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、症状の程度又は、発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が記載内容と一致しないもの。

13.9. 試験薬との因果関係

以下の基準により、因果関係を「2）関連なし」と判定されないものを副作用（臨床検査値の異常を含む）とする。

- 1) 関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- 2) 関連なし：その有害事象の発現と試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもの
※因果関係の可能性とは、試験薬との関連性を医学的に説明できるようなreasonable possibility を指す。

13.10. 有害事象の記録

試験責任医師又は試験担当医師は、試験薬投与開始後に発現した新たな有害事象について、その内容、重症度、発現・増悪の確認日、消失日時、処置、転帰および転帰確認日ならびに試験薬との因果関係を症例報告書に記載する。また、試験責任医師又は試験担当医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例報告書に記載する。

有害事象と試験薬との因果関係については、因果関係が「関連なし」の場合に限り判定の根拠を症例報告書に記載する。

13.11. 重篤な有害事象の報告

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものを重篤な有害事象といい、投与量を問わず発現する以下の事象を指す。

- 1) 死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院又は入院・加療期間の延長が必要となったもの
- 4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

* 死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに主任研究者及び当該医療機関の長に報告する。また、試験責任医師は、必要と認めた場合は試験薬の製造販売元（医薬品情報担当者）に対しても有害事象報告を行う。

主任研究者は、副作用による死亡例、死亡につながるおそれのある副作用、重篤で予想できない副作用が発現した場合は、当該情報を必要に応じ効果安全性評価委員会に審議を依頼する。主任研究者は効果安全性評価委員会からの提言に基づいて、試験続行の有無を決定し、必要に応じて試験参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

13.12. 有害事象のモニタリング

試験担当医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば試験薬か他の疾患によるものかなど）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記載する。さらに、有害事象又はその後遺症が持続している場合は、試験終了若しくは中止後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象または後遺症が消失するか、試験担当医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。なお、試験薬との因果関係は13.9. 項に示す基準に基づいて2段階に分けて評価する。

13.13. 追跡調査

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。離脱症候群の重症度評価はFinnegan withdrawal scoreによるものとする。症例報告書には、発生日時、処置、転帰を記載する。

必要な項目について被験者の協力が得られない場合を除き、試験担当医師が追跡調査必要なしと判断するまで実施し、その結果を症例報告書に記載する。

14. 試験実施計画の遵守及び改訂

14.1. 試験実施計画書の遵守及び逸脱

本試験は、ヘルシンキ宣言（2002年 米国ワシントン）に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針（2003年7月30日厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。

また、試験実施計画書からの逸脱または変更については、以下の通りとする。

- 1) 試験責任医師および試験担当医師は、臨床試験審査委員会または倫理委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく試験実施計画書の逸脱又は変更を行ってはならない。但し、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど、医療上やむを得ないものである場合、又は試験の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- 2) 試験責任医師および試験担当医師は、試験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず逸脱又は変更の内容および理由を全て記録し、報告、通知は各医療機関の取り決めに従う。

14.2. 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会または倫理委員会等の適切な委員会にて本試験実施計画書、症例報告書、同意説明文書・同意書等の内容等について審査を受ける。臨床試験審査委員会または倫理委員会が試験の実施を承認した後に実施する。なお、試験期間を通じ、臨床試験審査委員会または倫理委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改定された場合には、各医療機関の取り決めに従い、必要な場合には審査を受けるものとする。

15. 被験者の保護

15.1. 被験者のプライバシーの保護

症例報告書の作成・被験者のデータの取り扱い等については、被験者のプライバシーの保

護に配慮する。被験者の氏名やイニシャルは使用せず、被験者識別コード（施設コード・症例番号）で特定するものとする。

15.2. 健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

15.3. 試験治療の医療費体系

本試験に伴う試験薬の処方、診察・検査等は通常の保険診療に準じて行う（但し一部の検査は集中測定にて行うため、その費用は研究班の費用より支払われる）。

16. 統計解析

16.1. 計画被験者数

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

【計画被験者数の設定根拠】

最終鎮静達成例数を出現確率が p の2項分布に従う確率変数と考え、 $p=0.8$ と想定したときの、サンプルサイズと片側95%信頼区間の値を算出した結果、50例のときに下限の値は68.4%、100例では72.3%となった。真の出現確率が80%のとき、新生児および小児、あるいは両症例を併合した場合の信頼区間の下限として、約70%が期待できることから、新生児および小児の計画被験者数を上記の通り設定した。

16.2. 解析対象集団

解析対象集団及びその症例データの取扱いは以下のとおりとする。

1) 有効性解析対象例

試験薬を一回でも投与された症例で、有効性に関して何らかの評価が行われた症例による解析対象集団を「最大の解析集団FAS (Full Analysis Set)」とする。また、FASから以下の症例を除いた解析対象集団をPPS (Per Protocol Set) とする。

- 1) 選択基準からの逸脱症例
- 2) 除外基準に抵触する症例

- 3) 処置違反例：使用禁止薬を服用又は併用禁止療法を実施した症例、用法・用量に関して違反した症例、観察・評価の方法や時期に関して評価不能となるような違反した症例等
- 4) その他の試験実施計画不遵守例：文書同意が未取得の症例など

2) 安全性解析対象例

試験薬を一回でも投与された症例で、安全性に関する何らかの情報が得られている症例とする。

3) 薬物動態データの解析対象集団

登録基準違反などの重大な試験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態に関する評価項目が評価可能な症例を「薬物動態データの解析対象集団」とする。すなわち、以下に該当する症例を除外した集団として定義する。

- 1) 選択基準からの逸脱症例
- 2) 除外基準に抵触する症例
- 3) 未投与例：試験薬を全く服用していない症例
- 4) 処置違反例：使用禁止薬を服用又は併用禁止療法を実施した症例、用法・用量に関して違反した症例、観察・評価の方法や時期に関して違反した症例等
- 5) 薬物動態に関する検査・観察が不備な症例
- 6) その他の試験実施計画不遵守例：文書同意が未取得の症例など

4) 欠落、不採用および異常データの取扱い

評価において判定不能とされた症例については、解析対象集団より除く。試験実施計画書で取り扱いを規定できなかった逸脱症例が出現した場合には、研究班代表者の確認の上、取り扱いを決定する。

16.3. 統計解析方法

1) 背景因子

FASを対象とし、主要な背景因子（性別、年齢、身長、体重など）を集計する。計量値は要約統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。集計は新生児、小児、両者を併合した3通りで実施する。

2) 有効性データの解析

主要評価項目：Ramsay Sedation Score

副次評価項目：COMFORT scale

解析方法：FASおよびPPSを対象に、主要評価項目、副次評価項目について以下の集計を行う。

- ・ 最終鎮静達成率の算出
- ・ 最終鎮静達成率の片側 95%信頼区間の算出
- ・ 層別解析、logistic 回帰分析により、試験薬投与開始時点の覚醒状況、投与量などを考慮した解析を行う。

3) 安全性データの解析

評価項目：有害事象及び副作用、一般臨床検査

解析方法：安全性データの解析を解析対象として以下の集計を行う。

- ・ 有害事象および副作用の発現頻度集計を行い、それぞれ発現率を算出し、対応する両側 95%信頼区間を算出する。また、症状別の頻度集計を記述的に行う。症状別の有害事象及び副作用について発現率の算出が適切な場合には、発現率も算出する。
- ・ 臨床検査値については、投与群別に要約統計量（平均、中央値、標準偏差など）を算出するとともに、投与前後差の要約統計量を算出する。
- ・ 集計は、投与量別にも実施する。

4) 薬物動態データの解析

解析方法：「薬物動態データの解析対象集団」を解析対象とし、以下の集計を行う。

測定時点：目標鎮静効果達成時、副作用発現時血中濃度について各評価時点の要約統計量（平均、標準偏差、標準誤差、最大値、最小値、中央値）を算出する。

5) 有意水準、信頼係数

有意水準： $\alpha = 5\%$ 、信頼係数：95%、検定・区間推定はともにとくに断りのない限り両側推測とする。

16.4. 統計解析計画の再検討および変更

統計解析者は試験終了後、本解析の実施前に統計解析計画の妥当性について再検討する。統計解析計画の変更を要する場合、変更の時期、内容、理由、妥当性および薬物動態学的評価あるいは統計学的評価等への影響についての記録を作成する。

17. 症例報告書の作成

17.1. 症例報告書の作成

試験担当医師は、同意を取得した症例すべてについて、個々の症例の試験終了後速やかに症例報告書を作成し、作成日を記入の上、署名を行う。その際、症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

17.2. 症例報告書の記入上の注意

報告書の用紙に記載する際には、以下について留意する。

- 1) 黒又は青のボールペン又は万年筆等消えない方法で記載する。
- 2) 集中測定した臨床検査については、症例、採血日毎に打ち出した測定結果の伝票を症例報告書に添付し、試験担当医師の割印を押すこととする。
- 3) 記載事項に変更・修正がある場合は、変更・修正以前の記載がわかるように二重線で修正し、その箇所に捺印又は署名の上、変更・修正した日付を記入する。なお、大幅ないし重大な事項（有害事象、[自覚症状・他覚所見および臨床検査値の異常変動]の有無およびそれらにおける試験薬との因果関係、薬剤投与量および同意取得に関する事項）の変更・修正については、変更・修正理由を併せて記載する。
- 4) 空欄には「記入漏れ」と区別するために、その理由（不明・判定不能・欠測）又は斜線等を記載する。
- 5) 症例報告書の作成等においては、被験者の氏名およびイニシャルは用いず、被験者識別コードで特定するなど、被験者のプライバシーの保護に努める。

18. 試験実施体制

18.1. 研究班代表者、研究事務局

研究班代表者

国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 医長 伊藤 裕司

研究事務局

責任者 国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 医長 伊藤 裕司

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL : 03-3416-0181 (代表)

FAX : 03-3416-2222

E-mail : itoh-yu@ncchd.go.jp

[業務内容]

試験計画の立案を行い、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に直接関わる責任者である。

18.2. 研究班分担研究者

国立成育医療センター	治験管理室 室長	中村 秀文
	周産期診療部 新生児科 医長	中村 知夫
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	新生児部門 教授	楠田 聡
愛媛県立中央病院		副院長 梶原 真人
国立成育医療センター	救急診療科	医長 羽鳥 文麿
東京大学医学部付属病院	小児科	五石 圭司

[業務内容]

試験計画の立案、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に関して研究班代表者の補助を行う。

18.3. 試験実施医療機関および試験責任医師

試験実施医療機関および試験責任医師は、以下の通りとする。

国立成育医療センター	周産期診療部新生児科	医長	伊藤 裕司
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	新生児部門	教授	楠田 聡
愛媛県立中央病院		副院長	梶原 真人
千葉県立こども病院	集中治療科	医長	杉村 洋子
東京大学医学部付属病院	小児科		五石 圭司

[業務内容]

試験責任医師は、実施医療機関において試験の実施に関して責任を有し、試験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、内容を確認、必要に応じ記載事項の変更・修正を行う。また、試験担当医師の作成した症例報告書を点検する。試験実施中、実施状況の概要を実施医療機関の長に文書で報告し、重篤な有害事象が発生した場合は、試験の研究事務局、実施医療機関の長、臨床試験審査委員会（IRB）または倫理委員会へ報告し情報を提供する。さらに、試験の中止等を報告および、終了報告書を作成し実施医療機関の長への報告も試験責任医師の業務とする。

18.4. 登録センター

社団法人 北里研究所・臨床薬理研究所内

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

FAX: 0120-579-183 (フリーダイヤル) , 03-5791-6407

受付時間：月曜日～金曜日 9：00～17：00

(ただし、土曜日・日曜日・祝日、11/5および12/28～1/3は除く。これらの休業日にはFAX受領は行うが登録は翌業務日となる場合がある。)

登録センター代表者

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL：03-5791-6400

FAX：03-5791-6407または0120-579-183

E-mail：ctcc@kitasato-ctcc.jp

[業務内容]

登録センターは、試験担当医師からの被験者の登録情報について、試験実施計画書の選択基準および除外基準への適合性を確認し、被験者の登録を行う。また、試験担当医師へ登録した被験者の登録番号の通知を行う業務とする。

18.5. 外注検査測定実施機関

株式会社 エスアールエル

〒141-0031 東京都品川区西五反田 8-3-6 TK 五反田ビル 9F

株式会社 エスアールエル 首都圏営業部 東京第三営業所

TEL : 03(5487)1320

FAX : 03(5487)1329

責任者 : 金丸 博文

18.6. 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

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-3444-6322

FAX : 03-3444-2546

[業務内容]

統計解析者は試験の統計学的事項に関して責任を持ち、試験実施計画書に基づき解析計画書を作成し、統計解析を実施するとともにその確認を行う。

18.7. データセンター

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

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6400

FAX : 03-5791-6407

E-mail : ctcc@kitasato-ctcc.jp

[業務内容]

データセンターは、臨床試験データを取り扱うための品質管理を実施する。具体的には、症例報告書によるデータ収集およびデータベースの管理について責任を負う。

18.8. データマネジメント

本試験は、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、セントラルモニタリングを実施し、品質管理 (QC : Quality Contorol) を行う。また、必要に応じてオンサイトモニタリングも実施する。