

18.9. 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 新生児部門 教授 楠田 聡
愛媛県立中央病院 副院長 梶原 真人

[業務内容]

モニタリング委員会は、試験の進行状況を監視し、試験が実施計画書に従って実施されていることを保証するために行うモニタリング（セントラルモニタリングおよびオンサイトモニタリング）を実施、運営、管理する。

18.10. 監査委員会

本試験の品質が確保されているか否かを検証することを目的に、品質保証活動の一環として、監査担当者が監査を実施する。

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 手術集中治療室 中川 聡

[業務内容]

監査委員会は、本試験が正確に実施されたことを確認し保証することを目的として、本試験にかかわる業務および文書を体系的かつ独立に検証する。

18.11. 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

[業務内容]

効果安全性評価委員会は、試験の進行、安全性データ、予期せぬ重篤な副作用および副作用の頻度、有効性エンドポイントの評価等を行い、その結果に基づき、必要に応じて試験の継続、中止、試験実施計画書の変更を研究事務局に提言する。また、死亡例を認めた場合には因果関係の有無、適切な措置を協議し研究事務局に対し必要事項を提言する。

19. 公表に関する取り決め

19.1. 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorshipは以下の通りとする。厚生科学研究の報告書は主任研究者が作成する。その他の論文発表などのauthorshipは、研究班代表者と相談の上、決定する。

引用文献

- 1) J. G. Reves et al. Anesthesiology. 62, 1985, 310-324.
- 2) R. Amrein et al. Act. Anaesthesiol. Scand. 34, 1990, S6-15.

- 3) 花岡一雄 他. 臨床薬理. 14, 1983, 573-591.
- 4) 百瀬隆 他. 臨床医薬. 1, 1985, 281-291.
- 5) 百瀬隆 他. 臨床医薬. 1, 1985, 407-425.
- 6) 花岡一雄 他. 日本臨床麻酔学会誌. 5, 1985, 333-342.
- 7) 百瀬隆 他. 臨床医薬. 1, 1985, 1399-1411.
- 8) 花岡一雄 他. ICUとCCU. 23, 1999, 689-697.
- 9) K. Hanaoka et al. Crit. Care Med. 30, 2002, 1256-1260.
- 10) 花岡一雄 他. 麻酔と蘇生. 38, 2002, 157-162.
- 11) 花岡一雄 他. 麻酔と蘇生. 38, 2002, 163-171.
- 12) K. Tsutsumi et al. J. Int. Med. Res. 29, 2001, 335-341.
- 13) K. Kinoshita et al. J. Int. Med. Res. 29, 2001, 342-348.
- 14) 梶原真人. 新生児人工換気療法における鎮静薬使用に関するアンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 19-37.
- 15) 羽鳥文麿. 小児呼吸管理における鎮静薬使用状況に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 38-53.
- 16) 伊藤裕司. 新生児・小児集中治療におけるミダゾラムに関する臨床試験プロトコールの作成－用量の設定について－. 厚生労働科学研究費補助金 小児臨床疾患研究事業 「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」（主任研究者：伊藤裕司）平成17年度 研究報告書, 2006, 64-89.

<参考資料>

1) Ramsay sedation score

Ramsay sedation score

スコア	鎮静状態	具体的な人工呼吸時の状況
SS1:	不安、不穏状態	まったく呼吸器に同調していない、むせかえり分泌物が多い。殆どの時間、泣いている。
SS2:	協力的、協調性があり落ち着いている。	自発呼吸は盛んにでているが、fightingはない。

SS3:	命令にのみ反応、 全身の刺激や大きな声に反応。	6-7割は比較的よく呼吸器に同調しており、自発呼吸は時々でているがfightingはしない。さわられたりすると自発呼吸がでる。
SS4:	眠ってはいるが、刺激に対してははっきり反応する。	眠っており、殆ど人工呼吸器に同調しており、自発呼吸はあまりでない。気管内吸引時には、咳き込みや自発呼吸の反応がある。
SS5:	眠っており刺激に対しての反応はかすか。	まず殆どの時間は眠っており呼吸器に同調している。自発呼吸は殆どでない。気管内吸引時には、少し咳をする程度、少し自発呼吸がでる程度で、呼吸器につながると自発呼吸はすぐに消失する。
SS6:	無反応。	自発呼吸は全くでない、気管内吸引の際にも、自発呼吸は全くでず、咳き込みもない。採血しても体動なく泣かない。

適度の鎮静の目標を、Ramsay scale 3-4 とする。

① Ramsey Score 日本語訳

IBY社成人持続鎮静適応申請のための治験で使用した表現

<<Ramsayの鎮静スコア(SS)>>

- SS-1 : 不安, 不穏, 興奮
- SS-2 : 静穏, 協力的, 見当識あり
- SS-3 : 軽い呼びかけ, 指示に反応
- SS-4 : 大声や叩打にすばやく反応
- SS-5 : 大声や叩打に緩慢に反応
- SS-6 : 反応なし

に対して、ロシュ社が米国で実施した吸入麻酔により待機手術を行う小児患者 (ASA Status I あるいは II) 対象試験 (Protocol 2672A&No.27 63A) で使用された英語表現は Sedation scaleとして以下のごとくでした。

- 6 : Hyperactive
- 5 : awake/alert
- 4 : awake/drowsy
- 3 : asleep/easily responds to stimuli

2 : asleep/difficult response to stimuli

1 : asleep/no response to stimuli

2) COMFORT scale

COMFORT scale

項目	分類	得点
A 覚醒度	深睡眠	1
	浅睡眠	2
	うとうと	3
	覚醒	4
	興奮気味	5
B 鎮静・興奮度	静穏	1
	やや不安	2
	不安	3
	とても不安	4
	パニック状態	5
C 人工呼吸と	咳嗽・自発呼吸なし（同調）	1
	弱い自発呼吸（同調）	2
	時に咳嗽、ファイティング	3
	非同調、咳き込む	4
	著明なファイティング	5
D 体動	無し	1
	時に少し体動	2
	しばしば軽い体動	3
	四肢のみ激しい動き	4
	躯幹・頭部激しい動き	5

E	血圧（平常時の基準値より）	低い	1
		基準値と同じ	2
		基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
		基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
		基準値の15%以上の上昇が持続	5

F	心拍数（平常時の基準値より）	低い	1
		基準値と同じ	2
		基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
		基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
		基準値の15%以上の上昇が持続	5

G	筋緊張	弛緩	1
		緊張低下	2
		正常	3
		亢進、手指、足指を曲げる	4
		過緊張、手指、足指を曲げる	5

H	顔面筋の緊張状態	弛緩	1
		正常	2
		一部が緊張	3
		全てが緊張	4
		ゆがみ、しかめている	5

合計 40

3) Finnegan withdrawal score

Finnegan score

Signs and symptoms	Score
High-pitched cry	2
Continuous high-pitched cry	3
Sleeps less than 1 h after feeding	3

Sleeps less than 2 h after feeding	2
Sleeps less than 3 h after feeding	1
Hyperactive Moro reflex	2
Markedly hyperactive Moro reflex	3
Mild tremors when disturbed	1
Marked tremors when disturbed	2
Mild tremors when undisturbed	3
Marked tremors when undisturbed	4
Generalized convulsions	5
Excoriations	1
Sweating	1
Fever less than 38.2° C	1
Fever higher than 38.2° C	2
Frequent yawning	1
Mottling	1
Nasal stuffiness	1
Sneezing	1
Respiratory rate over 60/minutes	1
Respiratory rate over 60/minutes + retractions	2
Frantic sucking of fists	1
Regurgitation	2
Poor feeding	2
Projectile vomiting	3
Loose stools	2
Watery stools	3
Dehydration	2
Total score	

Finnegan score for neonatal abstinence, adapted from Finnegan and Suresh.

Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System (AAP)

Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System

Signs	Score			
	0	1	2	3
Tremors (muscle activity of limbs)	Normal	Minimally increased when hungry or disturbed	Moderate or marked increase when undisturbed ; subside when fed or held snugly	Marked increase or continuous even when undisturbed, going on to seizure-like movements
Irritability (excessive crying)	None	Slightly increased	Moderate to severe when disturbed or hungry	Marked even when undisturbed
Reflexes	Normal	Increased	Markedly increased	
Stools	Normal	Explosive, but normal frequency	Explosive, more than 8 d	
Muscle tone	Normal	Increased	Rigidity	
Skin abrasions	No	Redness of knees and elbows	Breaking of the skin	
Respiratory rate /minute	<55	55-75	76-95	
Repetitive sneezing	No	Yes		
Repetitive yawning	No	Yes		
Vomiting	No	Yes		
Fever	No	Yes		

Reprinted with permission from Lipsitz PJ. Clin Pediatr. 1975;14:592-594.

(資料 b) 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：2007年11月1日
版番号：2.0

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)

1.	試験の概要.....	207
2.	試験計画の経緯および背景	210
3.	試験の目的.....	211
4.	試験の計画.....	211
4.1.	試験のデザイン	211
4.2.	目標症例数.....	211
4.3.	対象	211
4.4.	評価項目	212
5.	選択・除外基準	212
5.1.	選択基準	212
5.2.	除外基準	212
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	213
6.1.	被験者の選定および同意取得	213
6.2.	同意説明文書等の作成.....	213
6.3.	試験内容等の説明、同意取得	214
6.4.	被験者への新たな情報の提供	214
7.	症例登録	214
8.	実施手順	214
8.1.	試験薬投与開始基準	214
8.2.	観察項目およびスケジュール	215
8.3.	用語の定義と説明	216
8.4.	追跡期間	217
8.5.	症例登録後の観察、検査順	218
9.	試験薬.....	220
10.	試験薬の用法・用量	220
10.1.	新生児に対する使用	220
10.2.	小児に対する使用（修正在胎週数 45 週以上～15 歳未満）	221
11.	併用禁止薬・併用制限薬	222
11.1.	併用禁止薬.....	222
11.2.	併用制限薬.....	222
12.	臨床試験の終了および中止の基準.....	222
12.1.	試験終了基準.....	222
12.2.	中止基準	222
12.3.	試験全体の中止	223
13.	有効性と安全性の評価.....	223
13.1.	有効性の評価項目および判定基準.....	223
13.2.	安全性および薬物動態の評価項目および判定基準.....	224
13.3.	薬物動態の方法	225
13.4.	有害事象の評価項目および判定基準の方法	225
13.5.	予測される副作用	227
13.6.	薬物相互作用	228
13.7.	予測される副作用に対する処置	228
13.8.	予測できない副作用	228
13.9.	試験薬との因果関係	229
13.10.	有害事象の記録	229
13.11.	重篤な有害事象の報告.....	229
13.12.	有害事象のモニタリング	229
13.13.	追跡調査	230
14.	試験実施計画の遵守及び改訂	230
14.1.	試験実施計画書の遵守及び逸脱	230

14.2.	臨床試験審査委員会による審査・承認.....	230
15.	被験者の保護.....	230
15.1.	被験者のプライバシーの保護.....	230
15.2.	健康被害発生時の対応.....	230
15.3.	試験治療の医療費体系.....	230
16.	統計解析.....	231
16.1.	計画被験者数.....	231
16.2.	解析対象集団.....	231
1)	有効性解析対象例.....	231
2)	安全性解析対象例.....	231
3)	薬物動態データの解析対象集団.....	231
4)	欠落、不採用および異常データの取扱い.....	232
16.3.	統計解析方法.....	232
1)	背景因子.....	232
2)	有効性データの解析.....	232
3)	安全性データの解析.....	232
4)	薬物動態データの解析.....	232
5)	有意水準、信頼係数.....	232
16.4.	統計解析計画の再検討および変更.....	232
17.	症例報告書の作成.....	233
17.1.	症例報告書の作成.....	233
17.2.	症例報告書の記入上の注意.....	233
18.	試験実施体制.....	233
18.1.	研究班代表者、研究事務局.....	233
18.2.	研究班分担研究者.....	233
18.3.	試験実施医療機関および試験責任医師.....	234
18.4.	登録センター.....	234
18.5.	外注検査測定実施機関.....	234
18.6.	統計解析者.....	235
18.7.	データセンター.....	235
18.8.	データマネジメント.....	235
18.9.	モニタリング委員会.....	235
18.10.	監査委員会.....	235
18.11.	効果安全性評価委員会.....	236
19.	公表に関する取り決め.....	236
19.1.	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め.....	236

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 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。

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]

目標症例数 75症例

修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満：50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

合計75症例に達するまで登録を継続する。

[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とする。

(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）、SpO₂、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	社団法人北里研究所	臨床薬理研究所	所長	竹内	正弘
	社団法人北里研究所	臨床薬理研究所		濱野	鉄太郎
薬物動態データ解析者	北里大学薬学部	臨床薬学研究センターTDM部門	部門長	篠崎	公一
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^{1,2)}。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^{1,2)}、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³⁻⁷⁾、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⁸⁻¹³⁾。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さ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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁴⁻¹⁶⁾。

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

目標症例数 75症例

修正在胎週数23週以上修正在胎週数32週未満：50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

合計75症例に達するまで登録を継続する。

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) ミダゾラムのボラス 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、又は、試験開始前にExcelツールにて適格性の確認を行い、その記録（日時）を残す。ツール使用の場合には、ツール機能により自動作成される症例登録票（日時のログ入り）を速やかに登録センターへFAXする。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。

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

