

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。

急速な鎮静が必要な場合には、持続投与の希釈液を作成し、0.06mg/kg/hr の5倍の速度で投与する (0.30mg/kg/hr) で、投与する。

(〇〇医療センターでは、維持投与 : 0.06mg/kg/hr (=0.6ml/H)、急速投与 : 0.30mg/kg/hr (=3.0ml/H) までとする。

挿管などの際に急速投与が必要な場合には、急速投与 : 0.30mg/kg/hr (=持続投与液の使用で3.0ml/H) までとする。

A) (維持液とは別に、MDZの希釈液を作成して使用する場合には、

MDZ(10mg/2ml)に生食18mlを加えて、10mg/20ml (=0.5mg/1ml) の希釈液を作成し、0.1mg/kg(=0.2ml/kg)を20分間でDIV(0.6ml/kg/Hの速度で)を行い、鎮静を測る(max. 2時間まで)

例えば、3kgの児では、

維持速度 : 0.06 mg/kg/hr (0.6ml/H)

急速投与 : 維持投与液で、0.3 mg/kg/hr (3.0 ml/H)

MDZ 10倍希釈液(MDZ 2ml + 生食 18ml)で、1.8 ml/H で、投与。

B) (維持液とは別に、MDZの希釈液を作成して使用する場合には、

MDZ(10mg/2ml)に生食8mlを加えて、10mg/10ml (=1mg/1ml) の希釈液を作成し、0.1mg/kg(=0.1ml/kg)を20分間でDIV(0.3ml/kg/Hの速度で)を行い、鎮静を測る(max. 2時間まで)

例えば、3kgの児では、

維持速度 : 0.06 mg/kg/hr (0.6ml/H)

急速投与 : 維持投与液で、0.3 mg/kg/hr (3.0 ml/H)

MDZ 5倍希釈液(MDZ 2ml + 生食 8ml)で、0.9ml/H で、投与。

#### [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。

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

～ ○ ○ 病院版補遺 ～

研究課題番号：H-17 小児 004  
作成年月日：2006年 9月 4日  
版番号：1.1

#### 4. 4. 評価項目、および、13. 1. 有効性の評価項目および判定基準

主要評価項目として使用されている“Ramsay sedation score”は本来、成人に対する評価方法であるため、試験実施計画書の参考資料1)に記載した『具体的な人工呼吸時の状況』を参考にしてスコアをつける。また、『・・・時点の前30分間の経過のおおむね70%がRamsay sedation score・・・』は、『・・・時点の前30分間の経過の20分以上がRamsay sedation score・・・』と解釈する。

#### 8. 2. 観察項目およびスケジュール

当該項の試験スケジュール内に記載がないが、〇〇病院では新生児のみを臨床試験の対象とするため、「8. 5. 症例登録後の観察、検査順」の項の「試験薬投与終了後、中止脱落后」にある『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、神経学的検査による画像診断を行い、IVH、PVE、PVL等の有無を確認する』という項目が全例対象となる。

#### 10. 試験薬の用法・用量 10. 1. 新生児に対する使用

「主治医の判断で」とは、鎮静の目標をRamsay sedation scoreの3-4とし、児の鎮静の度合いを評価しつつ、投与量の調節を行うことを原則とする。

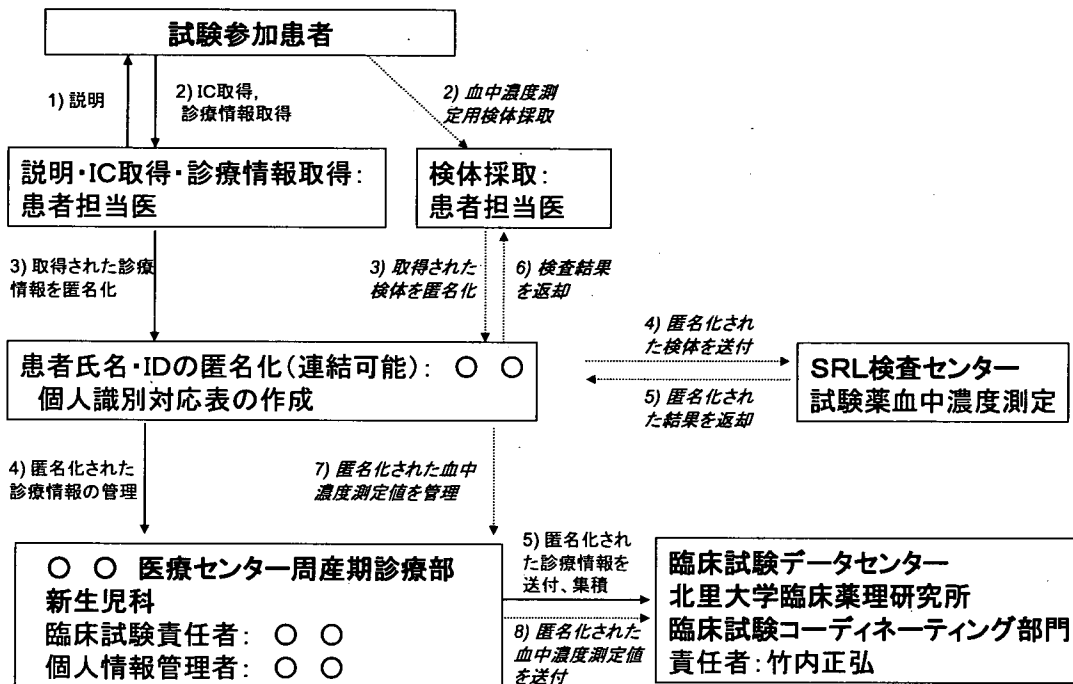
用量の設定に関しては、米国の添付文書でも初期投与量に関しては、「最初の数時間は比較的高速で持続注入し、治療に必要な血漿中濃度を確立」とあるだけで具体的な用量の記載はない。また、本邦における全国調査でも使用量には非常に広い範囲があり、しかもそれぞれの投与方法で有効性が認められている。本来、鎮静薬は個体の感受性の違い、および薬物動態自体の個人差によりその有効範囲自体が非常に幅広い薬剤である。そのため、〇〇病院での臨床試験に際しては、自施設でのミダゾラムの投与経験をもとに、初期投与量に関しては、0.1mg/kg/hで開始することとするが、循環動態が不安定な症例については維持投与量で開始することも可とする。また、初期投与量で鎮静が得られた後は、いったんは可能な限りの低用量の維持投与量（在胎32週未満では0.03mg/kg/h、在胎32週以降では0.06mg/kg/hを目標とする）に減量し、児の鎮静の程度を評価しつつ、必要に応じて再度ミダゾラムの増量を考慮する。逆に初期投与量で十分な鎮静が得られない場合、あるいは速やかに鎮静が得られることが望ましい病態では投与上限（在胎32週未満では0.2mg/kg/h、在胎32週以降では0.3mg/kg/h）まで増量可能とする。

#### 13. 10. 有害事象の記録

〇〇病院では新生児のみを臨床試験の対象とするため、新生児に対するミダゾラムの有害事象として全国調査でも経験施設の多かった中枢神経症状（ミオクローヌス・不随意運動、痙攣）を特に注意して記録することとする。

(資料 o) 患者情報の登録の流れ

### 検体および個人情報の流れ



## 第1回モニタリングレポート(2007年7月)

### 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

作成：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  
モニタリング委員会への提出日：2007年8月8日

研究代表者：伊藤 裕司 (国立成育医療センター)

試験進捗：登録中
登録症例数：40例 (Np:27例、Nm:13例、P:0例)
登録開始日：2006年11月27日
登録終了日予定：2008年3月

#### プロトコル概要

##### [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 3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

##### [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

##### [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

#### [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 23 週以上 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 45 週未満

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。

#### [略語の定義]

Np: 修正在胎週数 23 週以上修正在胎週数 32 週未満

Nm: 修正在胎週数 32 週以上修正在胎週数 45 週未満

P : 修正在胎週数 45 週以上 15 歳未満

## 【 モニタリング報告内容 】

(2007年8月8日作成)

1. 症例集積状況
2. 患者背景
3. CRF 回収状況
4. 有害事象発現状況
5. 中止症例一覧
6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例
7. 薬物血中濃度に関する事項

1. 症例集積状況 (2007/8/8 現在)

実施医療機関名	登録数		
	Np	Nm	P
国立成育医療センター	16	4	-
愛媛県立中央病院	7	2	-
東京女子医科大学母子総合医療センター	4	5	-
東京大学医学部付属病院	0	2	-
長野県立こども病院	-	-	0
千葉県立こども病院	-	-	0
宮城県立こども病院	-	-	0
埼玉県立小児医療センター	-	-	0
埼玉医科大学総合医療センター	-	-	0
合計	27	13	0

2. 患者背景 (対象症例: CRF 回収済み 23 例)

1) 患者背景: 集計

[Np 群]

性別		
男	女	計
6	10	16

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
25	31	27.5	26	40.4	34.7	415	1552	948

[Nm 群]

性別		
男	女	計
3	4	7

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
32	40	36	40.8	49	46	1482	2880	2556

2) 患者背景: 症例別一覧

資料①参照



### 3. CRF回収状況

実施医療機関名	登録数	CRF 返却数	CRF 未返却数
国立成育医療センター	15	10	5
愛媛県立中央病院	9	7	2
東京女子医科大学母子総合医療センター	7	6	1
東京大学医学部付属病院	1	0	1

### 4. 有害事象発現状況 (対象症例: CRF 回収済み 23 症例)

#### 1) 試験終了までの有害事象

臨床検査値の有害事象については新生児の特殊性を加味し、以下の判断基準を用いて判定した。

白血球数(/mm <sup>3</sup> )	4000-20000 の範囲内の変動であれば異常変動としない
赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Δ>100 であれば異常とする
ヘモグロビン(g/dL)	Δ>5 であれば異常とする
ヘマトクリット値(%)	Δ>10 であれば異常とする
血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	<10万:Δ>5万、10-20万:Δ>10万、20万<:Δ>20万であれば異常とする
AST(GOT)(IU/L)	0-100 の範囲内の変動であれば異常変動としない
ALT(GPT)(IU/L)	0-50 の範囲内の変動であれば異常変動としない
クレアチニン(g/dL)	>1.2 かつΔ>0.5 であれば異常とする

有害事象名	重症度	Np (n=16)	Nm (n=7)
赤血球増多症の悪化	軽度	0	1
白血球増多	軽度	1	0
白血球減少	軽度	1	0
	高度	1	0
白血球減少症悪化	中等度	1	0
血小板減少症	中等度	1	0
多血症	軽度	1	0
凝固機能低下	中等度	1	0
クレアチニン値上昇	軽度	4	0
高ビリルビン血症	中等度	1	0
血糖高値		1	0
低血糖	中等度	2	0
CRP 上昇	軽度	1	0
貧血	軽度	2	0
貧血の悪化	中等度	0	1
黄疸	軽度	1	1
	中等度	1	0
心拍数の低下	軽度	0	1

動脈血酸素飽和度ふらつき	中等度	1	0
動脈血酸素飽和度低下	軽度	3	0
新生児遷延性肺高血圧症	中等度	1	0
代謝性アシドーシス	中等度	5	0
びくつき	中等度	1	0
ミオクローヌス様動作	軽度	1	0
腹部膨満	軽度	0	1
尿量減少	軽度	0	1
	中等度	2	0
便秘	軽度	2	0
	中等度	2	0

## 2) 試験薬投与終了後 72 時間までの重篤な有害事象

なし

## 3) 試験薬投与終了後 72 時間までの離脱症状

登録番号	有害事象名	重症度	処置	転帰
Nm-03	ミオクローヌス	3	処置なし	回復(軽快を含む)

## 5. 中止症例一覧 (対象症例:CRF 回収済み 23 症例)

登録番号	週数	原疾患	中止理由	備考
	体重	合併症		
Np-06	26 週	超低出生体重児 早産児	併用禁止薬(チアミールナトリウム)使用のため。 有害事象(びくつき)が発現し、チアミールナトリウムを使用する必要があったため。	有害事象発現時間: 投与開始から 41 時間後 重症度:中等度 転 帰:回復(軽快を含む) 因果関係:あり
	415g	呼吸窮迫症候群 動脈管開存症 肺高血圧症		
Np-16	25 週	超低出生体重児 新生児一過性多呼吸 ショック 低体温	併用禁止薬(フェノバルビタール)使用のため。 治療上の都合(合併症:脳室内出血)によりでフェノバルビタールに切りかえることとしたため。	中止時間: 投与開始から 5 時間 20 分後
	996g	脳室内出血		

6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例 (対象症例:CRF 回収済み 23 症例)

〈カテゴリ別逸脱率〉

	逸脱内容	件数	回収済み 症例数	逸脱率	
1	出生前に同意取得している	5	31※	16.1	%
2	後日登録	7	23	30.4	%
3	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	9	23	39.1	%
4	目標鎮静達成から <u>1~2 時間後</u> の Ramsay の評価をしていない。	3	23	13.0	%
5	鎮静達成後から試験終了までの <u>8 時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	10	23	43.5	%
6	目標鎮静達成から <u>8 時間後</u> の COMFORT scale の評価について、7~11 時間の許容から外れている。	4	23	17.4	%
7	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	3	23	13.0	%
8	鎮静度評価を行っていない。	3	23	13.0	%
9	ミダゾラム血中濃度採血を一度しか行っていない。	1	23	4.3	%

※登録症例数 36 症例(登録票より)

〈カテゴリ別逸脱一覧〉

登録番号	内容		備考	モニタリング 委員会判断
Np-03	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-07	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-11	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-12	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Nm-02	出生前に同意取得している	1		逸脱 PPS 対象と (する・しない)
Np-07	後日登録	2	6 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Np-09	後日登録	2	3 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-02	後日登録	2	2 日後	FAS 対象と (する・しない)
Nm-04	後日登録	2	4 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-05	後日登録	2	3 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)
Nm-08	後日登録	2	1 日後	FAS 対象と (する・しない)
Nm-10	後日登録	2	2 日後(試験終了後の登録)	FAS 対象と (する・しない)

Np-02	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1時間03分後、 5時間45分後、 7時間41分後(達成)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-05	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1時間03分後、 2時間32分後(達成)	逸脱としない
Np-06	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 2時間00分後、 6時間40分後、 9時間00分後(達成)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-07	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 7時間01分後(達成)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-08	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1時間45分後(達成)	逸脱としない
Np-14	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 7時間23分後(バイタルなし)、 10時間13分後、 10時間53分後(達成)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Nm-01	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 1時間16分後(達成)	逸脱としない
Nm-03	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 3時間30分後(達成)	逸脱としない
Nm-04	試験薬投与開始から鎮静達成までの <u>1時間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	3	鎮静達成までの評価: 投与開始時刻から 3時間00分後(達成)	逸脱としない
Np-02	目標鎮静達成から <u>1~2時間後</u> の Ramsayの評価をしていない。	4	Ramsay:なし(斜線) バイタル:あり	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-05	目標鎮静達成から <u>1~2時間後</u> の Ramsayの評価をしていない。	4	Ramsay:なし(斜線) バイタル:あり	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Nm-01	目標鎮静達成から <u>1~2時間後</u> の Ramsayの評価をしていない。	4	Ramsay/バイタル:なし(斜線)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-02	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時 間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 10時間36分後、 17時間46分後、 24時間32分後、 35時間05分後、 41時間01分後(試験終了)	逸脱としない
Np-05	鎮静達成後から試験終了までの <u>8時 間毎</u> の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 7時間02分後、 18時間45分後、 25時間29分後、 34時間01分後、 45時間41分後(試験終了)	逸脱としない

Np-06	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後(1時間後の評価) 32時間00分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-07	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 9時間18分後、 19時間55分後、 27時間39分後	逸脱としない
Np-08	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 2時間00分後(2時間後の評価)、 8時間00分後(8時間後の評価)、 40時間00分後、 46時間45分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-10	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後、 44時間00分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Nm-01	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 8時間56分後、 20時間48分後、 27時間27分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-02	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 10時間52分後、 17時間17分後、 35時間29分後、 41時間17分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-04	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 23時間10分後、 29時間40分後、 48時間10分後(試験終了)	逸脱としない
Nm-08	鎮静達成後から試験終了までの8時間毎の鎮静度評価を行っていない。	5	試験終了までの評価: 鎮静達成時刻から 1時間00分後(1時間後の評価)、 34時間25分後(試験終了)	逸脱 PPS対象と [する・しない]
Np-02	目標鎮静達成から8時間後のCOMFORT scaleの評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から17時間46分後の評価の記載あり	逸脱としない
Np-07	目標鎮静達成から8時間後のCOMFORT scaleの評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から9時間18分後の評価の記載あり	逸脱としない
Nm-02	目標鎮静達成から8時間後のCOMFORT scaleの評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成から10時間52分後の評価の記載あり	逸脱としない
Nm-04	目標鎮静達成から8時間後のCOMFORT scaleの評価について、7~9時間の許容から外れている。	6	目標鎮静達成後から11時間05分後の評価の記載あり	逸脱としない
Np-14	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:3回斜線(11回の評価のうち)	逸脱としない
Np-16	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:1回斜線(6回の評価のうち)	逸脱としない
Nm-05	鎮静評価時に一般状態(バイタル)の観察を行っていない。	7	バイタルなし:4回斜線(12回の評価のうち)	逸脱としない

Np-03	鎮静度評価を行っていない。	8	斜線	逸脱 FAS対象と [する・しない]
Np-12	鎮静度評価を行っていない。	8		逸脱 FAS対象と [する・しない]
Np-13	鎮静度評価を行っていない。	8		逸脱 FAS対象と [する・しない]
Nm-07	ミダゾラム血中濃度採血を一度しか 行っていない。	9		逸脱 FAS対象と [する・しない]

7. 薬物血中濃度に関する事項 (対象症例: CRF 回収済み 23 症例)

採血ポイント	Np (n=16)	Nm (n=7)
目標鎮静達成時	14	7
有害事象発現時	0	0
減量時	4	1
終了・中止・脱落時	13	5
その他・不明	4	1

## 第2回モニタリングレポート(2008年1月)

### 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

作成：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  
モニタリング委員会への提出日：2008年1月18日

研究代表者：伊藤 裕司（国立成育医療センター）

試験進捗：登録中
登録症例数：51例 (Np:35例、Nm:16例)
登録開始日：2006年11月27日
登録終了日予定：2008年3月

#### プロトコル概要

##### [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 3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

##### [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

#### [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・制限薬一覽参照)
  - 2) 併用禁止薬剤(併用禁止・制限薬一覽参照)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適當であると判断した症例
  - 13) その他、試験担当医師が不適當と判断した症例、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) ミダゾラムのボース iv 投与のみで鎮静をする症例

#### [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 23 週以上 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 45 週未満

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。

#### [略語の定義]

Np:修正在胎週数 23 週以上修正在胎週数 32 週未満

Nm:修正在胎週数 32 週以上修正在胎週数 45 週未満



## 【 モニタリング報告内容 】

(2008年1月11日作成)

1. 症例集積状況
2. 患者背景
3. CRF 回収状況
4. 有害事象発現状況
5. 中止症例一覧
6. プロトコル逸脱/逸脱を疑われる症例
7. 薬物血中濃度に関する事項
8. 神経学的検査に関する事項

1. 症例集積状況 (2008/1/11 現在)

実施医療機関名	登録数	
	Np	Nm
国立成育医療センター	21	6
愛媛県立中央病院	8	2
東京女子医科大学母子総合医療センター	6	6
東京大学医学部付属病院	0	2
合計	35	16

2. 患者背景 (対象症例: CRF 回収済み 50 例)

1) 患者背景: 集計

[Np 群]

性別		
男	女	計
15	19	34

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
24	31	29	26	41.5	36.2	415	2086	1012

[Nm 群]

性別		
男	女	計
9	7	16

修正在胎週数(週)			身長(cm)			体重(g)		
最低	最高	中央値	最低	最高	中央値	最低	最高	中央値
32	40	35	37.5	49.5	43.5	1240	2880	2250

2) 患者背景: 症例別一覧

資料①参照

### 3. CRF回収状況

実施医療機関名	登録数	CRF 回収数	p11 <sup>*</sup> 回収数	追跡検査 回収数
国立成育医療センター	27	27	27	25
愛媛県立中央病院	10	10	10	9
東京女子医科大学母子総合医療センター	12	11	7	7
東京大学医学部付属病院	2	2	0	2
合計	51	50	44	43

\* p11<sup>\*</sup>: COMFORT 各項目の点数記載用で CRF の p11 の追加ページ

### 4. 有害事象発現状況 (対象症例: CRF 回収済み 50 症例)

#### 1) 試験終了までの有害事象

臨床検査値の有害事象については新生児の特殊性を加味し、本研究班の合意により以下の判断基準を用いて判定した。

白血球数(/mm <sup>3</sup> )	4000-20000 の範囲内の変動であれば異常変動としない
赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	△>100 であれば異常とする
ヘモグロビン(g/dL)	△>5 であれば異常とする
ヘマトクリット値(%)	△>10 であれば異常とする
血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	<10 万: △>5 万、10-20 万: △>10 万、20 万<: △>20 万であれば異常とする
AST(GOT)(IU/L)	0-100 の範囲内の変動であれば異常変動としない
ALT(GPT)(IU/L)	0-50 の範囲内の変動であれば異常変動としない
クレアチニン(g/dL)	>1.2 かつ △>0.5 であれば異常とする

有害事象名	重症度	Np	Nm
		(n=34)	(n=16)
赤血球増多症の悪化	軽度	0	1
白血球増多	軽度	1	0
白血球減少	軽度	1	0
	中等度	1	0
	高度	1	0
血小板減少症	中等度	1	0
多血症	軽度	1	0
貧血	軽度	3	0
	中等度	1	1
凝固機能低下	中等度	1	0
腎機能障害	軽度	3	0
高ビリルビン血症	軽度	4	0
	中等度	1	1
高血糖	軽度	3	0
低血糖	軽度	1	0
	中等度	3	0
CRP 上昇	軽度	2	1

黄疸	軽度	0	1
	中等度	1	0
心拍数の上昇	軽度	0	2
心拍数の低下	軽度	0	5
	中等度	0	1
SpO2 90%以下への低下	軽度	2	0
収縮期血圧の上昇	軽度	3	3
収縮期血圧の低下	軽度	2	0
	中等度	0	1
	高度	1	0
動脈血酸素飽和度ふらつき	中等度	1	0
動脈血酸素飽和度低下	軽度	2	0
新生児遷延性肺高血圧症	中等度	1	0
代謝性アシドーシス	軽度	5	0
	中等度	6	0
びくつき	中等度	1	0
ミオクローヌス様動作	軽度	1	0
四肢のびくつき(ミオクローニー様)	軽度	1	0
尿量減少	軽度	0	1
	中等度	3	0
腹部膨満	軽度	1	1
便秘	軽度	2	0
	中等度	2	0

## 2) 試験薬投与終了後 72 時間までの重篤な有害事象

登録番号	有害事象名	重症度	処置	処置の詳細	転帰	備考
	(発現日)					
Np-21	肺出血	生命を脅かすもの	投薬	インドメタシン (2007/7/7) 塩酸ドパミン (2007/7/7~ 2007/7/18)	回復 (軽快を含む)	・試験薬投与期間 2007/7/6 0:00~ 2007/7/7 9:56 ・試験薬投与終了後の発現 ・症候化した動脈管開存症 が原因による肺出血と考 える。
	(2007/7/7)		その他	気管内挿管 (2007/7/7)		

## 3) 試験薬投与終了後 72 時間までの離脱症状 (第1回モニタリングレポートで報告済み)

登録番号	有害事象名	重症度 Finnegan withdrawal score	処置	転帰
Nm-03	ミオクローヌス	3	処置なし	回復(軽快を含む)