

賛育会病院倫理審査申請書

2019 年 01 月 30 日提出

賛育会病院倫理委員会委員長 様

所 属 小児科

職 名 医長

申請者 内山 健太郎



以下の医療行為・研究を行いたいと思いますので審査の申請を行います。

*受付番号 **160**

1. 審査課題名	鎮静剤の副作用及び薬効に関連する遺伝子の探索
2. 責任者名	理化学研究所生命医科科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム 薮田 泰誠
3. 分担者名	竹谷 健 島根大学医学部小児科 曳野 圭子 理化学研究所生命科学研究センター
4. 概要	添付資料参照
5. 目的・意義	鎮静剤の副作用を把握して、薬効に関連する遺伝子多型との関連を明らかにする。
6. 対象・期間・方法	日本人としてのアイデンティティーを持つ患者で、鎮静剤の投与を行われた者 倫理審査委員会承認後ー2021 年 3 月まで
7. 倫理的課題	添付資料参照
8. その他 (当院窓口責任者) *外部からの依頼の場合	当院窓口責任者 内山 健太郎

鎮静剤の副作用及び薬効に 関連する遺伝子の探索

研究代表者 理化学研究所生命医科学研究センター
ファーマコゲノミクス研究チーム 薊田 泰誠

作成日 2019年1月15日
第1版 作成

1. 背景.....	4
2. 目的.....	5
3. 対象（選択基準・除外基準）	5
3.1. 選択基準.....	5
3.2. 除外基準.....	5
4. 研究のデザインと方法.....	6
4.1. 研究デザイン	6
症例対照研究.....	6
4.2. 方法.....	6
5. 調査項目	6
6. 評価項目	7
7. 統計解析	7
8. 中止基準	7
8.1. 研究中止時の対応.....	7
8.2. 中止基準.....	7
9. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	8
9.1. 研究の進捗状況について	8
9.2. 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合.....	8
9.3. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合.....	8
9.4. 研究終了の報告	8
10. 研究の中止・中断、終了.....	8
10.1. 研究の中止・中断	8
10.2. 研究の終了.....	8
11. 研究実施期間.....	8
12. 予定症例数.....	8
13. 倫理的事項.....	9
13.1. 個人情報の保護.....	9
13.2. 安全性・不利益への配慮	9
14. インフォームド・コンセント.....	9
15. 患者の費用負担	9
16. 健康被害の補償	10
17. 試料・情報の保存	10
18. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表.....	10

19. 研究資金及び利益相反	10
19.1. 研究資金	10
19.2. 利益相反	10
20. 研究実施計画書等の承認・変更、改定	10
21. 研究組織.....	10
21.1. 研究代表者.....	10
21.2. 共同研究者.....	10
21.3. 問合せ窓口.....	11
22. 参考文献.....	11

1. 背景

現在、小児科医が薬剤を選択する際に考慮するのは主に、基礎疾患などの既往歴、年齢、体重、臓器機能、併用薬剤などである。アメリカやヨーロッパではこれらに加え、薬剤の効果や副作用に關与する遺伝情報をどのように適正な薬物治療に活用するかを示したガイドラインが作成され (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium や Dutch Pharmacogenetics Working Group ガイドライン)^{1,2}、実際に臨床現場で薬理遺伝学情報を用いた臨床研究は成功している³。しかし、ガイドラインが対象とする薬剤や副作用・効能は限定的で、さらなる研究の実施が求められている。

鎮静剤は小児科領域では主に画像検査前などに使用され、トリクロホスナトリウム、抱水クロラール、チオペンタール、ミダゾラム、ケタミンなどを中心として、一般小児科では使用されている。デクスメトミジンも米国などでは、外来小児患者へ酸素マスク下で行える鎮静剤として頻用されている。鎮静剤の主な副作用として、小児では呼吸循環の抑制が挙げられ、抱水クロラールとミダゾラムが鎮静剤として使用された Malviya らの研究によれば、その原因として低年齢であることと抱水クロラールの使用が挙げられた⁴。また昨年発表された、日本小児科学会医療安全委員会報告では、MRIのための鎮静で、25%の施設が過去2年間で有害事象を経験しており、共同提言の実践型コース (蘇生人形を用いた実践型訓練と振り返りなど) を定期的に開催し、副作用に対応するための臨床スキルの向上に努めるとしている⁵。また、鎮静剤の必要投与量に個人差があることは小児科医が常に経験しており、日本小児科学会医療安全委員会報告によれば、たとえばトリクロホスナトリウムでは、追加量も含めて推奨量を厳守している施設はわずか9%であった⁵。鎮静剤による副作用が生じること、あるいは追加投与が複数回必要であれば、それに伴う検査の延期、治療開始の遅延などが避けられず、副作用が生じること前提とした副作用に対する対処法のみならず、副作用そのものを減らしていく研究、個々人に最適な投与量を最初から投与するための研究も必須である。

トリクロホスナトリウムや抱水クロラールはGABA-A受容体に作用し、主に肝臓で活性代謝物のトリクロロエタノールとなり、その後、グルクロン酸抱合体またはトリクロロ酢酸へと不活化され、主に尿中へ排泄されるが、これまでこれらの代謝に關わる薬理遺伝学研究は全くされていない。チオペンタールもGABA-A受容体に作用し、肝臓で不活化されて尿中排泄され、副作用はインタビューフォームでは18.4%と報告されているが、チオペンタールにおいても薬理遺伝学研究は全くなされていない⁶。ミダゾラムはGABA-A受容体への作用に繋がり、CYP3A4、CYP3A5及びUGT1A4などで不活化され主に尿中へ排泄される。薬理遺伝学研究は主にCYP3A4遺伝子とCYP3A5遺伝子を対象としたものがなされており、フェノタイプを主に薬物血中濃度として、関連性が示されてきた^{7,8}。ただそれらの関連性を否定する論文も出ており⁹、エビデンスはまだまだ不足しており、さらに臨床医療の改善に直接繋がる臨床上のアウトカムをフェノタイプとする薬理遺伝学研究は皆無であり、さらなる研究を必要としている。ケタミンはNMDA受容体拮抗剤であり、主にCYP3A4により活性化され、その後、CYP2B6により不活化され、主に尿中へ排泄される。副作用は添付文書によれば61.44%に上るが⁶、近年ようやく、薬理遺伝学研究がなされ始めた。Liらは慢性疼痛患者におけるケタミンのクリアランスをフェノタイプとして候補遺伝子アプローチでCYP2B6の遺伝子型を調べ、CYP2B6*6アリルとの関連性を示した¹⁰。またArokeらによるパイロット研究では、外来手術患者におけるケタミン誘発性のemergence phenomenaをフェノタイプとして少人数を

対象にCYP2B6*6とGRIN2Bに関する候補遺伝子アプローチを行ったが関連性は見られず、実際に必要なサンプルサイズなどを提示し、今後の更なる薬理遺伝学研究に繋がるよう結論付けている¹¹。デクスメトミジンは中枢性 $\alpha 2$ アドレナリン受容体に作用し、主に肝臓にてグルクロン酸抱合やCYP2A6による水酸化により不活化され、主に尿中へ排泄される。副作用は添付文書では26.7%と報告されており、徐脈や血圧低下が主である⁶。過去の薬理遺伝学研究では本薬剤でも、フェノタイプが臨床上的アウトカムではないものが主であるが、例えばPostiらは健常人におけるデクスメトミジンによる手背静脈の収縮とprotein kinase C遺伝子の関連性を示し、また数少ない臨床上の指標をフェノタイプとした研究では、YağarらがBispectral IndexとRamsay Sedation Scoresと、ADRA2A遺伝子多型との関連性を示しているが、やはり臨床応用するまでにはエビデンスが足りていないのが現状である^{12,13}。

本研究により、小児患者における鎮静剤投与後の、臨床上的アウトカムである副作用や薬効に関連する遺伝子多型を幅広く探索し、遺伝的要因が解明されれば、将来的に事前に必要量をより正確に予測したり、副作用を予防できたりする可能性に繋がる意義があると考える。

2. 目的

鎮静剤の副作用を把握して、薬効に関連する遺伝子多型との関連を明らかにする。

3. 対象（選択基準・除外基準）

3.1. 選択基準

①実施医療機関に受診したことのある、日本人としてのアイデンティティーを持つ患者

②鎮静剤の投与を行われた者

③本研究の参加にあたり同意説明文書を用いて十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による同意が得られた者、及び 20 歳未満の未成年者や精神神経疾患等で本人の同意能力がない場合、代諾者による文書での同意が得られた者（可能であれば研究対象者本人からも取得）。

3.2. 除外基準

①研究対象者として拒否の申し出があった者

②研究対象として不適当と研究責任医師が判断した者

本研究参加の同意を取得後、研究責任医師（実施医療機関において当該臨床研究に係る業務を統括する医師）により症例登録用紙（添付のファイルを参照）が研究代表機関である理化学研究所生命医科学研究センター、ファーマコゲノミクス研究チームの曳野圭子へメールで送られ（keiko.hikino@riken.jp）、当研究の対象となることを確認後、患者の匿名化番号が割り振られる。

4. 研究のデザインと方法

4.1. 研究デザイン

症例対照研究

4.2. 方法

4.2. 研究のアウトライン

鎮静剤の投与を行う対象患者あるいは代諾者（法的保護者）より、受診時に研究参加の同意を、同意説明文書を用いて取得する。7歳～14歳の対象患者からは、アセント文書を用いてインフォームドアセントを実施する。同意が得られた場合、入院中あるいは外来フォロー中に関わらず、次の通常の採血時に、遺伝子解析用の血液検体を追加で2 ml採取する。遺伝子解析に使用する血液2 mlは、血算用の採血管（抗凝固剤のEDTA-2Kが入ったもの）に保管し、冷蔵（4℃）保存する。なお、遺伝子解析用のみの採血は行わないものとする。

遺伝子解析用の血液検体は温度管理下、理化学研究所に送られ、DNA抽出後、遺伝子多型解析を行う。遺伝子多型解析としては、上記背景に記した各薬物の代謝経路に関係する酵素や受容体などを指定する遺伝子を対象とした候補遺伝子アプローチ、SNPアレイを用いた全ゲノム関連解析（GWAS）、HLAタイピング、主要な薬物代謝酵素・薬物トランスポーター遺伝子を対象としたターゲット・リシークエンシングを行う。

患者の臨床情報、鎮静剤投与量、生化学的検査所見等に関する情報は電子カルテより取得する。これらの臨床情報は理化学研究所で遺伝子多型情報と合わせて、関連解析を行う。

4.3. 研究対象者の研究参加予定期間

倫理審査委員会承認後～2021年3月

4.4. 研究薬の用法・用量

鎮静剤は、以下の6剤を対象とする（複数の鎮静剤を使用した場合も含む）。

1) トリクロホスナトリウム 初期投与量20～80 mg/kg（総量2 gを超えない）、不足時は半量を追加投与

2) 抱水クロラル 初期投与量30～50 mg/kg（総量1.5 gを超えない）、不足時は半量を追加投与

3) チオペンタール 静脈注射は初期投与量3～5 mg/kg

4) ミダゾラム 経口は0.5 mg/kg（0.2～1.0 mg/kg、最大投与量20 mg）、静脈注射は0.05～0.20 mg/kg

5) ケタミン 初回投与量1～2 mg/kg、不足時は同量又は半量を追加投与

6) デクスメデトミジン 維持投与速度は、0.2～0.7 µg/kg/hr

ただし上記内容は、実施医療機関の主治医または担当医師（研究分担医師：実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に当該臨床研究に係る業務を分担する医師）により、患者の状態に応じて変更可能とする。

5. 調査項目

1) 患者背景

性別、生年月、身長、体重、基礎疾患、原疾患名、アレルギー歴、家族歴、併用薬の種類と量
2) 血液検査、血液生化学検査（これらの検査が鎮静剤使用時、あるいは使用前の3ヵ月以内に行われた場合に限る。ただし、これらの検査は、患者の病態生理が鎮静剤使用時と同じ状態の時に行われたものとし、鎮静剤使用時に直近の検査結果を使用する）

血清クレアチニン値、血清トランスアミナーゼ値、アルブミン値、および測定日

3) 鎮静剤投与状況

鎮静剤の名称と投与量、投与回数、投与間隔、投与期間

4) 有害事象と副作用の確認

鎮静剤投与直後から、患者が覚醒し、バイタルサインのモニタリングが終了するまで、呼吸状態、循環動態、神経学的所見、皮膚所見などを臨床的にモニタリングする。

6. 評価項目

主要評価項目：症例群と対照群との間で遺伝子情報を用いた関連解析を行う。

症例群：鎮静剤投与後に、有害事象を発症した患者

対照群：鎮静剤投与後に、有害事象を発症しなかった患者

有害事象に関しては、Pediatric Sedation Research Consortium の定義する 23 項目の有無を比較する¹⁴。ただし、項目の内容に関して Consortium で細かな定義がされていないものは、今回新たに追記した（添付のデータファイルを参照）。

副次評価項目：症例群と対照群との間で、年齢、体重、基礎疾患、原疾患名、アレルギー歴、家族歴、併用薬、鎮静剤投与量、血清トランスアミナーゼ値、アルブミン値、血清クレアチニン値、推定されるクレアチンクリアランスを比較する。クレアチンクリアランス算出式は、原則として Schwartz の推算式を使用する¹⁵⁻¹⁷。

7. 統計解析

GWAS は、相加、優性、劣性モデルを考慮し Fisher の正確確率検定を用いて評価する。P 値が 5×10^{-8} 未満で有意と判定する。候補遺伝子アプローチ、HLA タイピング、ターゲット・リシークエンシングでも Fisher の正確確率検定を用いて評価し、Bonferroni 法による有意水準の調整を行う。

8. 中止基準

8.1. 研究中止時の対応

研究責任医師は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

8.2. 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合

- ③ 有害事象または臨床検査値の異常が認められ、かつ鎮静剤の投与や血液検査が困難である場合
- ④ 研究対象者の状態悪化により、鎮静剤の投与や血液検査が困難である場合
- ⑤ その他の理由により、研究責任医師が研究の中止が適当と判断した場合

9. 研究機関の長への報告内容及び方法

9.1. 研究の進捗状況について

研究責任医師は、少なくとも年 1 回、研究の進捗状況を実施医療機関の長に文書で報告する。

9.2. 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任医師は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、実施医療機関の長に対して報告する。

9.3. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究代表者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに各実施医療機関の研究責任医師又は機関の長に報告する。

9.4. 研究終了の報告

各実施医療機関の研究責任医師は、研究を終了したときは、10.2.に準じてその旨及び研究の結果の概要を文書により遅滞なく実施医療機関の長に報告する。

10. 研究の中止・中断、終了

10.1. 研究の中止・中断

各実施医療機関の研究責任医師は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

10.2. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任医師は速やかに試験終了報告書を実施医療機関の長に提出する。

11. 研究実施期間

研究実施期間 倫理審査委員会承認後～2021 年 3 月まで

登録期間 倫理審査委員会承認後～2022 年 3 月まで

12. 予定症例数

GWAS を行うため、PS: Power and Sample Size Calculation version 3.1.6 を用いて統計的検出力の推定を行った¹⁸。ファルマスニップコンソーシアム (PSC)¹⁹の提供する一般集団 867 人を対照とし、リスク型頻度 0.1、オッズ比 5 の場合、有意水準 5×10^{-8} (ゲノムワイド有意水準) で 80%以上の統計的検出力と計算される目標副作用症例数は各薬物 83 名となる。

13.倫理的事項

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則（2013 年フォルタレザ修正）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日 一部改正 厚生労働省）及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。

本試験の実施に先立ち、実施医療機関及び理化学研究所における倫理審査委員会の審査・承認を得なければならない。試験期間を通じ、倫理審査委員会の審査の対象となる文書が変更または改訂された場合（軽微な変更または改訂は除く）には、再度審査し、承認を受けた上で本試験を実施する。その際の再同意は不要とする。

13.1.個人情報の保護：

研究実施に係る試料等を取扱う際は、対応表を用いて匿名化を行なった上で適切に管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合は匿名化番号を使用し、研究対象者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。本研究で得られた情報等は、電子カルテ内のフォルダに保存し、個人情報を削除した匿名化された情報をファイルにパスワードをかけた状態で保管する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。

13.2. 安全性・不利益への配慮

（1）予想される利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の、より適切な鎮静剤による治療法の確立など、医療の進歩に貢献できる可能性がある。

（2）予想される不利益（副作用）

通常診療で採血する際に少量の遺伝子解析用の採血（2 ml）を加える軽微な侵襲であり、被験者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。

14.インフォームド・コンセント

遺伝子解析を行う研究であるため、本試験の実施に先立ち、予め倫理審査委員会の承認が得られた同意説明文書を用いて、担当医師は代諾者に対して、可能であれば研究対象者本人にも本試験の内容等を十分に説明する。代諾者及び研究対象者には質問する機会及び本試験に参加する可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、可能であれば研究対象者本人からも文書で得る。代諾者が試験参加に同意した場合、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、代諾者（可能であれば研究対象者本人も）各々が署名する。同意書は 1 部コピーし、1 部は代諾者に手渡し、電子カルテに取り込み、原本はカルテ内に保管する。

15.患者の費用負担

本研究で行う遺伝子解析は本研究の参加機関の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

16.健康被害の補償

本試験の対象となった被験者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師または分担医師は、すみやかに適切な診断、治療を行う。この場合の治療には被験者の加入する健康保険が適用され、自己負担分は被験者負担とする。

17.試料・情報の保存

研究責任医師は、研究等の実施に係わる検体並びに必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を研究終了後5年間保管し、その後、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては適切な方法で廃棄する。

18.研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究代表者は、公開データベースに当該研究の概要をその実施に先だって登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜変更する。研究を終了したときは、遅滞なく当該研究の結果を登録する。研究の成果は主たる学会や雑誌で報告する。結果を公表する際には、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

19.研究資金及び利益相反

19.1. 研究資金

本研究は研究責任医師が所属する実施医療機関及び理化学研究所の研究費で実施する。

19.2. 利益相反

本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反（conflict of interest）はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。

20.研究実施計画書等の承認・変更、改定

研究責任医師は、予め臨床研究計画書等を実施医療機関の長へ提出し、研究の実施に関して倫理審査委員会の承認及び実施医療機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改定を行う場合は、速やかに定められた作業手順に従って実施医療機関の長に改訂版を提出し、倫理審査委員会の承認及び実施医療機関の長の許可を得る。改訂をした場合には、新規に同意を取り直すことはしない。

21.研究組織

21.1. 研究代表者

蒔田 泰誠 理化学研究所生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム

以下、共同研究機関に関しては、今後順次追加していく。

21.2. 共同研究者

竹谷 健 島根大学医学部小児科

曳野 圭子 理化学研究所生命医科学研究センター

21.3. 問合せ窓口

研究代表者：筵田 泰誠

理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム

〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22

TEL: 045-503-9598

22. 参考文献

1. Aitken M. Medicines Use and Spending in the U.S. A Review of 2016 and Outlook to 2021. QuintilesIMS Institute, May 2017.
2. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(5): 662-73.
3. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 89-106.
4. Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, Tait AR. Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics* 2000; 105(3): E42.
5. 山中岳ら. 日本小児科学会医療安全委員会報告・小児科専門医研修施設における MRI 検査時鎮静の現状. *日本小児科学会雑誌* 2017; 121 卷(11 号): 1920~9.
6. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. <https://www.pmda.go.jp/> (accessed Dec 4 2018).
7. Elens L, Nieuweboer AJ, Clarke SJ, et al. Impact of POR*28 on the clinical pharmacokinetics of CYP3A phenotyping probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(3): 148-55.
8. Elens L, Nieuweboer A, Clarke SJ, et al. CYP3A4 intron 6 C>T SNP (CYP3A4*22) encodes lower CYP3A4 activity in cancer patients, as measured with probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenomics* 2013; 14(2): 137-49.
9. Zhou X, Gao YY, Hu JY, Dong Y, Zhang HZ, Lai Y. Effect of breviscapine on CYP3A metabolic activity in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(1): 37-44.
10. Li Y, Jackson KA, Slon B, et al. CYP2B6*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2): 276-84.
11. Aroke EN, Crawford SL, Dungan JR. Pharmacogenetics of Ketamine-Induced Emergence Phenomena: A Pilot Study. *Nurs Res* 2017; 66(2): 105-14.
12. Posti JP, Salo P, Ruohonen S, et al. A polymorphism in the protein kinase C gene PRKCB is associated with alpha2-adrenoceptor-mediated vasoconstriction. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(3): 127-34.
13. Yagar S, Yavas S, Karahalil B. The role of the ADRA2A C1291G genetic polymorphism in response to dexmedetomidine on patients undergoing coronary artery surgery. *Mol Biol Rep* 2011; 38(5): 3383-9.

14. Grunwell JR, Travers C, Stormorken AG, et al. Pediatric Procedural Sedation Using the Combination of Ketamine and Propofol Outside of the Emergency Department: A Report From the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(8): e356-e63.
15. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259-63.
16. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571-90.
17. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-37.
18. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials* 1990; 11(2): 116-28.
19. Pharma SNP Consotrium (PSC).
<http://www.jpma.or.jp/information/research/psc/index.html> (accessed Jan 7th 2019).

CRF

病院名			匿名化番号	理化学研究所 曳野圭子により割り振り	
生年月日	西暦	年	月	日	年齢
性別	☐ 男	☐ 女	遺伝子解析用 採尿日	検	西暦 年 月 日
身長	cm			体重	kg
基礎疾患名	☐	☐	☐	☐	☐
現疾患名					
アレルギー歴					
家族歴	☐ 不整脈	☐ 喘息	☒ てんかん	☐ その他()	
併用薬とその量(単位も記載)					
血清Crea値と検査日	西暦	年	月	日	Crea mg/dL
AST値と検査日	西暦	年	月	日	AST U/L
ALT値と検査日	西暦	年	月	日	ALT U/L
血清Albumin値と検査日	西暦	年	月	日	Albumin g/dL
鎮静剤使用の理由	☐ MRI	☐ CT	☐ 骨髄穿刺	☐ 脳波	☐ 心エコー
	☐ 腰椎穿刺	☐ 挿管	☐ その他()		
鎮静剤の名前と投与日、投与量	西暦	年	月	日	名称 投与量と単位
有害事象の有無	☐ *興奮/せん妄(2歳以上が対象) ☐ 気道閉塞(呼吸努力あるも肺へのエア入りなし ≥ 15秒) ☐ アレルギー反応(尋麻疹・掻痒感・顔面紅潮・顔面や舌の腫脹などの皮膚所見) ☐ 無呼吸(> 15秒) ☐ 誤嚥 ☐ 心停止 ☐ 咳嗽 ☐ 死亡 ☐ 酸素飽和度低下(**O2 Sat < 90% が > 30 sec) ☐ 緊急の麻酔科コンサルト ☐ 緊急の気道確保 ☐ 低体温(35° C未満) ☐ 不十分な鎮静(施行する処置・検査に必要な鎮静深度が得られない、あるいはデクスメトミジンの追加投与や他の鎮静剤の使用が必要だったもの) ☐ 注射のラインに関連する合併症(漏れによる浸潤・漏出、感染、血腫、静脈炎など) ☐ 喉頭けいれん ☐ 治療(吸引などの処置を含む)を要するほどの過度の分泌物量増加 ☐ 吸気性喘鳴 ☐ 予想外の心拍や血圧の変化(**エピソードの前と比べて> 30%の増減) ☐ 予想外の入院あるいはケアのレベルを上げる必要性(ナースステーションに近い病室への移動やICUへの転棟など) ☐ 予想外の拮抗薬の使用(ナロキソン・フルマゼニルの使用など) ☐ 嘔吐(消化管系の手技によらない) ☐ 呼気性喘鳴 ☐ その他				
	*興奮/せん妄(The Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scaleを使用する: 日臨麻会誌Vol.34 No.5,739~744,2014, Anesthesiology 100:1138-1145,2004) 1 患児は視線を合わせることができる 2 患児は意味のある行動をとる 3 患児は周囲の環境を理解できている 4 患児は落ち着いていられない 5 患児は慰められない 1~3のスコアリング 0=極度に可、1=かなり可、2=可、3=軽度可、4=不可 4~5のスコアリング 0=可、1=軽度不可、2=不可、3=かなり不可、4=極度に不可 各項目の合計をPAEDスコアとする。点数が高いほど度合いが高い **心拍・血圧・酸素飽和度はエピソード前の値がなければ、エピソードをそのまま自由記載				
メモ (自由記載)					