

- 1 2. 観察及び検査項目
 - 12.1 初回投与開始前の観察及び検査項目
 - 12.2 初回投与開始後の観察及び検査項目
 - 12.3 維持投与期の観察及び検査項目
 - 12.4 投与中止時の観察及び検査項目
 - 12.5 後観察期の観察及び検査項目
- 1 3. 有効性等の評価
 - 13.1 有効性（主要評価項目）の評価
 - 13.2 第Ⅱ期での調査
 - 13.3 効果安全性評価委員会による評価
 - 13.4 薬物血中濃度
- 1 4. 安全性の評価
 - 14.1 安全性評価項目
 - 14.2 有害事象発現時の対応
- 1 5. 治験及び個々の被験者の治験中止手順
- 1 6. 治験実施計画の遵守及び改訂
 - 16.1 治験実施計画書の遵守及び逸脱
 - 16.2 治験実施計画書の改訂
- 1 7. 統計解析
 - 17.1 計画被験者数
 - 17.2 データの管理
 - 17.3 解析対象集団
 - 17.4 データの統計解析計画
- 1 8. 症例報告書
- 1 9. 治験の品質管理及び品質保証
 - 19.1 治験の品質管理
 - 19.2 治験の品質保証
 - 19.3 原医療記録等の閲覧
 - 19.4 治験分担責任医師等に対する研修
- 2 0. 倫理
 - 20.1 GCP等の遵守
 - 20.2 治験審査委員会による審査
 - 20.3 被験者のプライバシーの保護
 - 20.4 健康被害補償
 - 20.5 金銭の支払
- 2 1. 記録の保存
 - 21.1 治験審査委員会
 - 21.2 治験実施医療機関
 - 21.3 治験責任医師
- 2 2. 公表に関する取り決め
- 2 3. 参考文献

1. 治験実施計画の概略

- 治験の標題 けいれん遷延状態および発作頻発状態におけるミダゾラム静注療法の安全性と有用性に関する研究
- 治験の目的 けいれん遷延状態および発作頻発状態におけるミダゾラム静注療法の安全性と有用性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。
- 治験の種類 非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
- 対象 けいれん遷延状態および発作頻発状態の患者であって、治験担当施設を受診した時点で発作症状が抑制されていない患者。
1. けいれん遷延状態
「発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復し、その間意識の回復がないもの。」(ILAE 1981)とするけいれん重積症の定義を採用するが、本治験では持続時間については、一般的な「30分以上」ではなく、5分以上発作が現に持続している場合も「遷延状態」として治療対象に含める。発作が持続している状態を「連続」、短い発作を反復する状態を「群発」と定義する。
 2. 発作頻発状態
上記の定義に当てはまらず、発作を反復するが発作間欠期には意識が回復している状態である。てんかん症例においては、日常の発作頻度を超えて発作を反復しており、日常生活に支障をきたしている状態とする。この状態を「頻発」と定義する。
- 選択基準 以下の条件のいずれかに該当する患者を同意取得対象とする。
1. 当該施設に到着する以前に、ジアゼパム、フェノバルビタールなどのミダゾラム以外の抗てんかん薬を使用されているにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者。
 2. 当該施設に到着する以前にはけいれんに対する治療が行われていない患者であって、当該施設において通常量のジアゼパム静注療法を行ったにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者。
 3. 上記1, 2, のいずれかに該当する生後1ヵ月から15歳までの小児を対象とする。
- 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する患者は除外する。
1. ミダゾラムまたはベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症の患者
 2. ミダゾラムの禁忌に該当する患者(急性狭隅角緑内障、重症筋無力症)
 3. 当該施設到着時まで、すでにミダゾラムが投与されている患者
 4. 治験責任医師又は治験分担医師(以下、総称して「治験責任(分担)医師」という)が本治験への参加が不相当と判断する患者
- 目標症例数 発作遷延状態(「連続」と「群発」)および「頻発」各50例
- 治験薬名 成分名 ミダゾラム
剤形 1管(2mL)中にミダゾラム10mgを含有する

・用法・用量 - 初回投与 ミダゾラム0.15mg/kgを1mg/分で静注
持続投与 ミダゾラム0.1-0.15mg/kg/時で持続静注開始し、けいれんが抑制されるまで0.05-0.1mg/kg/時ずつ0.3mg/kg/時まで増量する。その時点で「有効」と判断された場合には、さらに0.5mg/kg/時まで増量を可能とする。

併用禁止薬 他のベンゾジアゼピン系化合物およびミダゾラム以外の抗けいれん薬は、治験期間の間併用しない。

治験期間 治験期間は同意取得から後観察期終了までとする。 治験期間は、以下に分けられる。

第Ⅰ期：ミダゾラムのボラス静注による治療

- 1：初回投与開始時から15分後の有効性（主要評価項目1）判定まで
- 2：有効性（主要評価項目1）判定から24時間後の有効性（主要評価項目2）判定まで
- 3：ミダゾラムの最終投与終了後48時間まで

有効性（主要評価項目1）判定以後、ミダゾラム持続静注を開始した場合は第Ⅰ期-1のみの評価とする。 また、ミダゾラム無効と判断して他の抗てんかん薬を選択した場合は第Ⅰ期-3までの評価を行う。

第Ⅱ期：ミダゾラムの持続静注による治療

- 1：持続静注開始時から持続静注終了まで
- 2：持続静注終了後24時間後の有効性（主要評価項目3）判定まで
- 3：ミダゾラムの最終投与終了後48時間まで

後観察期：ミダゾラム治療終了後、けいれん発作遷延状態ないし発作頻発状態から脱して全ての急性期治療が終了するまで。

有効性

主要評価項目1

ミダゾラムのボラス静注の急性効果を判定する。

初回投与終了後15分の時点で下記に従い有効率を評価する。「消失」および「減少」と評価された例数より有効率を算出する。

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して25%以上増加

主要評価項目2

ミダゾラムのボラス静注の持続効果を判定する。

初回投与終了後24時間の時点で下記に従い有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が75%以下にならない

ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して25%以上増加

発作がいったん消失ないし減少したが、経過中に再発または再増悪した場合には、終了後24時間の時点での状態で評価する。また、ミダゾラム無効または有効でも次選択薬による治療が必要と判断して、ミダゾラム治療中止した場合にはその中止時点での評価を行う。

主要評価項目3

ミダゾラムの持続静注の効果を判定する。

持続投与終了後24時間の時点で下記により有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して25%以上増加

薬物血中濃度下記においてミダゾラムの血中濃度を測定する。

- 1) 初回投与終了後15分、1時間後、4時間後、8時間後
- 2) 持続投与を開始した後15分、1時間、4時間、24時間後。
持続投与を中止した直後、4時間、

安全性 有害事象及び副作用

治験実施医療機関、及び治験責任医師

東京女子医科大学小児科 林 北見

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

その他(未定)

治験調整医師 東京女子医科大学小児科教授 大澤真木子

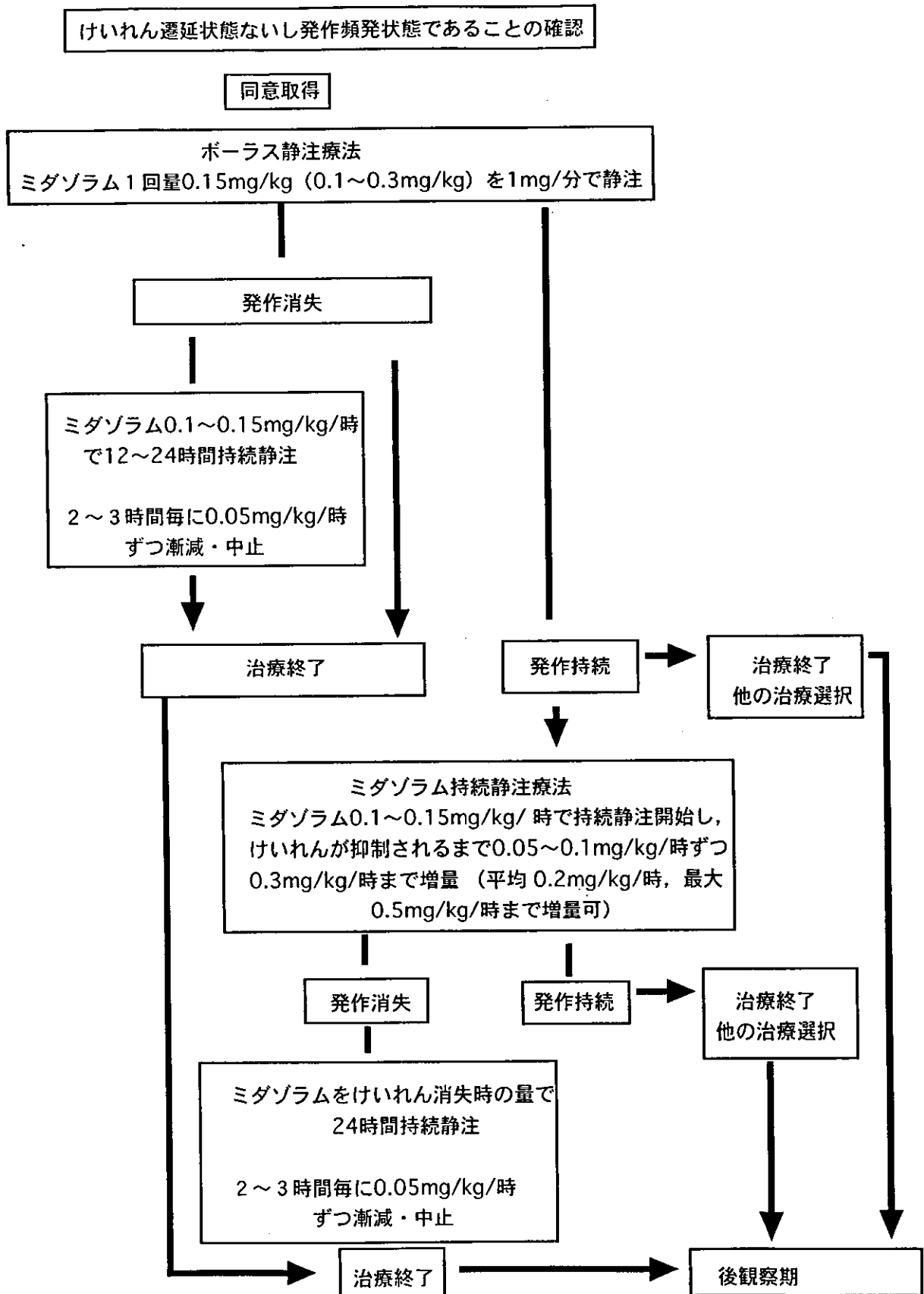
〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

治験実施期間 平成17年 月 日から平成17年 月 日

2. 治験スケジュール

2.1 治験のフローチャート



ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

2.2 治験の観察項目

1. 発作に関する項目
 - 1) 発作型
 - 2) 発作持続時間
 - 3) 発作消失時間
2. 全身状態に関する項目
 - 1) バイタルサイン（心拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度、体温）
 - 2) 意識水準（Japan Coma Scale による）
3. 支持療法に関する項目
 - 1) 呼吸支持（酸素吸入濃度、気管内挿管の有無、人工呼吸管理の有無と条件）
 - 2) 循環支持（昇圧剤、輸液）
4. 発作評価、全身状態評価、原因評価に関する項目
 - 1) 脳波
 - 2) 頭部画像検査
 - 3) 髄液検査（圧、細胞数、糖、蛋白、細菌培養、ウイルス抗体）
 - 4) 血液検査（血算、血液生化学、細菌培養、ウイルス抗体）
 - 5) 尿検査（潜血、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン、沈渣、細菌培養）
 - 6) 心電図（胸部12誘導、連続モニター）
 - 7) 血液ガス分析
 - 8) 薬物血中濃度（ミダゾラム、併用薬剤）
5. 有害事象に関する項目
6. 併用薬剤に関する項目

3. 治験実施体制

3.1 治験実施医療機関及び自ら治験を実施する者（治験責任医師）

東京女子医科大学小児科講師 林 北見

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

上記のほか、治験実施医療機関、治験責任医師は下記の基準を満たすものから選定する。

- 1) 年間入院数が多い等、症例がより高率にエントリーされる可能性がある。
- 2) 施設として、過去にGCPに準拠した治験を実施したことがあること。
- 3) 今回の治験に参加する意欲があること。
- 4) 治験責任医師、治験分担医師として、適切な小児科学会専門医または小児神経学会専門医が2名以上在籍すること。

役割

治験責任医師は治験に係わる業務を統括するとともに、治験分担医師、治験協力者等によるチームの責任者として管理・指導する。

3.2 治験調整医師

東京女子医科大学小児科教授 大澤真木子

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

役割

治験責任医師との協議に基づき下記の職務を行う。

- 1) 治験実施計画書の内容の細目について多施設間の調整
- 2) 開発業務受託機関との契約業務
- 3) 治験計画届書等の届出
- 4) 厚生労働大臣への副作用報告等報告の業務
- 5) 効果安全性評価委員会委員の指名
- 6) 治験中に生じた治験実施計画書上の疑義の調整
- 7) 治験中に起こった事態への対応についての多施設間の調整
- 8) 治験実施全般に係わる治験責任医師への助言
- 9) 問題例の検討に関する治験責任医師への助言等

3.3効果安全性評価委員会

(未定)

役割

治験の進行、有効性、安全性データを適当な間隔で評価し、自ら治験を実施する者に治験の継続、変更、又は中止を提言する。また、各医療機関でのけいれん重積症および発作頻発状態の診断、有効性（主要評価項目）の評価について治験責任医師その妥当性を助言する。

3.4臨床薬理学者

(未定)

役割

治験実験計画書の作成から治験総括報告書作成までの治験の取り進めと管理に関する助言を行う。

3.5治験事務局

東京女子医科大学小児科講師 林 北見

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

役割

治験調整医師、治験責任医師との協議に基づいて下記の職務を行う。

- 1) 本治験全体の進捗管理、調整を行う。
- 2) 自ら治験を実施する者における必須文書管理を行う。
- 3) 安全性情報の管理を行う。
- 4) 効果安全性評価委員会に関わる事務を行う。

3.6監査責任者

(未定)

役割

治験実施医療機関の標準業務手順書に従い、監査業務を監査業務受託機関に委託し、その業務を管理する。委託業務は、治験実施医療機関の本治験に関わる治験システムの適切性及びデータの信頼性等の監査業務とする。

3.7開発受託機関（CRO）

3.7.1登録センター

STATZ Institute Inc（予定）

〒162-003 東京都新宿区原町1-18 松永ビル4階

電話 03-5291-9305 FAX 0120-841-596

ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

役割

同意取得時、治験実施医療機関からのFAX（登録票）に記載されている事項を、治験実施計画書の選択基準及び除外基準等と照合する。その結果を治験責任医師及び治験調製医師に連絡する。

3.7.2統計解析

STATZ Institute Inc（予定）

〒162-003 東京都新宿区原町1-18 松永ビル4階

電話 03-5291-9305 FAX 0120-841-596

役割

治験実施計画書に記載された解析方法に従い、統計解析計画書を作成し、その計画書に従って解析・集計を行う。なお、業務にあたっては、データマネジメント、統計解析担当者と協議、検討し、その指示に従う。

3.7.3 データマネジメント

STATZ Institute Inc（予定）

〒162-003 東京都新宿区原町1-18 松永ビル4階

電話 03-5291-9305 FAX 0120-841-596

役割

下記の職務を行う。

- 1) データ入力の準備（データマネジメント計画書の作成、データベース仕様書の作成、データベース設計、入力規則の作成等）
- 2) データの入力
- 3) データの矛盾点についてフィードバックの実施（論理チェック）
- 4) データのデータベース化
- 5) データの管理

3.7.4 モニタリング

（未定）

3.7.5 監査

（未定）

役割

監査責任者と協議し、治験実施医療機関の本治験に治験システムの適切性及びデータの信頼性等を確認する。

4 研究の経緯

けいれん遷延状態および発作頻発状態は、小児神経学領域において最もよく遭遇する救急状態である。その呼吸、循環動態や外傷などの身体に与える影響、あらたな脳障害をきたし後遺症をのこす可能性等から、可及的速やかに発作抑制を図る必要があり、諸外国ではいくつかの治療ガイドラインが提案されている。現在、本邦ではジアゼパム静注療法を第1選択として治療を開始することが一般的である。治療抵抗例にはフェニトイン、フェノバルビタール、ペントバルビタールなどが第2選択肢として適応を認められている。一方で、けいれん遷延状態自体による生体の不安定状態に加えて、治療薬剤による呼吸、循環動態への影響も強く、特に第2選択薬では呼吸抑制や血圧低下、不整脈を来しやすく、嚴重な集中管理下に行うことが必須とされている。そのため、治療現場では身体に与える影響が少なく、安全に使用でき、かつ、有効性の維持できる薬剤が求められている。ミダゾラムはこのような要求に応える薬剤として臨床現場では選択されることがあり、その有用性はよく認められているものである。しかし本邦ではミダゾラムのけいれん発作に対する適応承認がなく、個々の臨床医、個々の施設での経験と文献的知識に基づいて、適応外使用として手探りで使用されているのが実状である。そのため、多数症例における薬用量、有効性、安全性に関する情報が蓄積されず、小児に対する標準的使用法、管理法、安全性について

での十分なコンセンサスも得られていない。結果的に、本邦の小児にはけいれん遷延状態という中枢神経系に後遺症を残す危険性のある状態に対する治療が保証されていない現状といえる。統一された治療管理基準によって多施設、多数症例についてこれらの情報に関する知見を得ることが、安全かつ有効な治療が行われる上で必要である。

基礎的研究は別として、ミダゾラムがけいれん重積症に対する治療薬剤として臨床使用されたのは1955年頃からである。当時から他の薬剤との比較研究はまれであり、もっぱら他の薬剤の無効であった症例に対する選択、管理の困難さを回避する目的での選択など、個々の治療者、施設で独自の判断のもとに使用されていたのが実状である。治療ガイドラインに取り上げられている場合でも、その根拠はおおむね経験的な判断に依っていることが多い。

総説を除くと、ミダゾラムのけいれん遷延状態に対する報告は国外、国内あわせて10数文献であり、有効率についてはミダゾラムで70%から100%とされている。しかし、その使用対象、使用基準、薬用量、有効性の判断基準等については文献によって一定しておらず、また、他の薬剤との比較検討も少ない。従って、病態、基礎疾患ごとの有効率、薬用量についての評価も困難であるため、これらの薬剤の治療ガイドラインを従来のデータから策定することには課題が残されている。

このような状況下で、日本小児神経学会は厚生省科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」（大西班）の一員として、平成10年度以降小児神経学領域における適応外使用医薬品の研究を行っている。その中でミダゾラムをけいれん遷延状態および発作頻発状態における治療薬としてプライオリティリストに挙げて、早期の新規適応承認を得る努力を続けている。平成14年度から厚生労働科学研究「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」（主任研究者：大澤真木子）として、けいれん重積症に対するミダゾラム治療に関する後方視的多施設共同研究を行った。その結果、ミダゾラム静注療法の有効性と安全性が確認されたため、新たな適応承認申請を目的として、前方視的多施設共同研究を行うこととなった。

けいれん遷延状態および発作頻発状態を対象とし、発作型、基礎疾患の有無、急性症候性か否かは問わずに対象とする。新生児期はけいれん発作の原因および病態が乳児期以降とは異なるため除外し、対象年齢は1ヶ月以上、16歳未満とする。けいれん重積症という救急状態が対象であることを鑑み、プラセボ対照試験は採用せず、また、他の同効薬との使用法の違いから、比較対照薬は置かない。適応のあるジアゼパムに高い有効性が認められていることを考慮し、初回治療としてはジアゼパムの静注、注腸等を成書に記載されている方法で行い、それが無効であった症例を対象として研究を行う。

本研究では、多施設共同研究を統一された治療管理基準に従って行うことにより、病態ごとの経験症例数が蓄積され、薬効、薬用量、副作用の評価を行うことが可能となる。試験終了、データ解析、評価の後、けいれん遷延状態および発作頻発状態における治療薬として適切と考えられる場合は、本試験データを新たな適応承認申請の資料として利用する。

5 試験の目的

けいれん遷延状態および発作頻発状態におけるミダゾラム静注療法の安全性と有用性を検討する。併せて、本試験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

6 対象

6.1 選択基準

以下の条件のいずれかに該当する患者を同意取得対象者とする。

- 1) 当該施設に到着する以前に、ジアゼパム、フェノバルビタールなどのミダゾラム以外の抗てんかん薬を使用されているにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者
- 2) 当該施設に到着する以前にはけいれんに対する治療が行われていない患者であって、当該施設にお

いて通常量のジアゼパム静注療法を行ったにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者

- 3) 上記1)、2)のいずれかに該当し、かつ、入院時年齢が生後1ヵ月以上15歳以下の小児
- 4) けいれん発症の原因、既往症、基礎疾患の有無については問わない。

けいれん発症の原因はてんかん症候群などの慢性症候性群、髄膜炎・脳炎脳症や電解質・代謝異常症などの急性症候性、熱性けいれん重積症、原因不明の特発性重積症などが挙げられる。急性の要因、誘発因子の存在する場合には、その対処、治療が必須であるが、けいれん遷延状態自体が全身状態、中枢神経機能への強い影響を及ぼすことが知られており、原疾患の治療と平行してけいれん抑制治療が必要である。そのため、けいれんの原因疾患については問わずに対象とする。

生後1ヵ月未満の新生児期は、それ以上の年齢層と比較して原因、病態、が大きく異なるため、対象から除外する。

また、現在けいれん治療に対する適応症のある薬剤は、我が国ではジアゼパム、フェニトイン、ベントバルピタール、チオペンタール、チアミラール（以上は静注薬）、フェノバルピタール（筋注薬）である。我が国および諸外国のけいれん重積治療ガイドラインでは初回治療の選択として、速効性のあるベンゾジアゼピン系薬剤を挙げており、その有効性は小児のけいれん重積症の約80%とされている。けいれん重積症は致命的ないし重度の後遺症を残す可能性のある救急疾患であるため、第1選択肢としては我が国で適応症のあるジアゼパムを選択することを必須とする。従って、発症後にジアゼパムが使用されていない症例においては、ジアゼパム静注を当該施設入院後の第1選択とし、それによっても発作が抑制されていない症例を対象とする。すでにジアゼパムが使用されている場合には、再使用の有効性と呼吸抑制などの副作用出現の可能性を考慮し、ジアゼパムを選択肢から除外し、本研究の対象とする。また、フェニトインについてはその薬理作用から静注による効果出現が20-30分後であり、けいれん遷延状態に対する第1選択肢としては不適切であるため、フェニトイン未使用症例は本研究の同意取得対象とする。ベントバルピタール等のバルピツール酸系薬剤は速効性の薬剤であるが、呼吸循環抑制が強いため、気管内挿管・人工呼吸管理を必要とすることが多く、生体に対する侵襲度がミダゾラムと比較して高い薬剤である。そのため、バルピツール酸系薬剤の未使用例は本研究の同意取得対象とする。

6.2 除外基準

以下の基準のひとつでも該当する患者は除外する。

- 1) ミダゾラムまたはベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症の患者
- 2) ミダゾラムの禁忌に該当する患者（急性狭隅角緑内障、重症筋無力症）
- 3) 当該施設到着時まで、すでにミダゾラムが投与されている患者
- 4) けいれん遷延状態に対してジアゼパム治療が行われていない患者
- 5) 治験責任（分担）医師が本治験への参加が不適当と判断する患者

6.3 中止基準

投与開始後に以下の1)から5)のいずれかに相当して投与を中止する場合は、この時点で12.4に定める投与中止時の観察及び検査を実施し、有効性及び安全性の評価を行う。その後、12.5で定める後観察期の観察及び検査を実施する。

- 1) 被験者の代諾者からの中止の申し出又は同意の撤回があった場合
- 2) 原疾患、合併症の悪化、有害事象又は副作用発現のため、治験の継続が困難と判断された場合
- 3) 被験者の選択基準(6.1)に該当しないこと、あるいは除外基準(6.2)に抵触することが判明した場合
- 4) 10.2に定めるミダゾラム以外の抗けいれん薬の投与を行った場合
- 5) その他、治験責任（分担）医師が治験継続を不適当と判断した場合

なお、有害事象又は副作用の発現で治験を中止した場合、治験責任（分担）医師は適切な処置を実施する

と共に、症状が治験薬投与前に回復するまで追跡調査する。なお、治験薬との因果関係が否定できない場合は、可能なかぎり追跡調査を実施する。

7 被験者への説明及び同意

7.1 同意説明文書の作成

本治験の実施に先立ち、治験責任医師は、以下1) から19) の内容が記述された同意説明文書を作成し、治験実施医療機関の長に提出して治験審査委員会の承認を得る。

- 1) 治験が研究を伴うこと。
- 2) 治験の目的。
- 3) 治験の方法(治験の試験的側面、被験者の選択基準を含む)。
- 4) 被験者の治験への参加予定期間。
- 5) 治験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上の利益(あるいは利益がないこと)及び危険性又は不便。
- 7) 患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- 8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療。
- 9) 治験への参加は被験者の代諾者の自由意思によるものであり、被験者の代諾者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。又、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 治験への参加の継続について被験者の代諾者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は、速やかに被験者の代諾者に伝えられること。
- 11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- 12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。又、同意説明文書に被験者の代諾者が署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者の代諾者が費用負担をする必要がある場合はその内容。
- 15) 被験者の代諾者に金銭等が支払われる場合はその内容(支払い額算定の取決め等)。
- 16) 治験責任(分担)医師の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者の代諾者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、又は連絡をとるべき治験実施医療機関の相談窓口。
- 18) 被験者の代諾者が守るべき事項。
- 19) その他、被験者の人権保護に関し必要な事項。

なお、同意説明文書は、被験者の氏名、被験者の代諾者の氏名並びに同意日の記入欄の他に、被験者の代諾者に説明した治験責任(分担)医師等(治験協力者が補足説明を行う場合はこれを含む、以下、総称して「治験責任(分担)医師等」という)の氏名並びに説明日の記入欄を設ける。

7.2 治験内容等の説明及び同意取得

7.2.1 治験内容等の説明、同意取得

治験責任(分担)医師等は、治験実施医療機関と治験責任医師との治験契約が締結された後、被験者の候補となる者が治験に参加する前に、被験者の候補となる者の代諾者、(以下、総称して「被験者候補の代諾者」という)に対して同意説明文書を用いて治験内容等を説明し、文書による同意を取得する。

7.2.2 同意説明文書の交付

治験責任(分担)医師等は、説明終了後同意説明文書に署名し、説明日を記入した上で、同意説明文書を被験者候補の代諾者に手渡す。治験責任(分担)医師等は、同意を得る前に被験者候補の代諾者が質

問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、すべての質問に対して被験者候補の代諾者が満足するように回答する。

7.2.3 同意書の入手

治験責任（分担）医師等は、治験に必要な検査・観察の実施前に、被験者候補の代諾者の署名及び同意日の記入された同意書を入手し、その写しを被験者の代諾者に手渡す。

7.3 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂

治験責任医師は、治験参加の継続について被験者の代諾者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合は、当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、治験実施医療機関の治験審査委員会の承認を得る。

又、治験責任（分担）医師等は、当該情報を速やかに被験者の代諾者に伝え、治験に参加するか否かについて被験者の代諾者の意思を再度確認するとともに、改訂した同意説明文書の内容を改めて説明し、同意説明文書を用いて治験内容等を説明し、文書による同意を取得する。

7.4 その他の事項

治験責任（分担）医師等は、被験者候補の代諾者の同意を取得するにあたり、以下の事項を遵守する。

- 1) 治験への参加又は参加継続に関し、被験者候補の代諾者に強制をしたり、不当な影響を及ぼしてはならない。
- 2) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補の代諾者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任（分担）医師、治験協力者、治験実施医療機関、自ら治験を実施する者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれてはならない。
- 3) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補の代諾者が理解可能で、可能なかぎり非専門的な言葉を用いる。
- 4) 理由を問わず口頭による同意取得のみでは治験を開始しない。

本研究は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成15年6月12日付 医薬発第0612001号）第55条：緊急状況下における救命的治験」に該当する可能性はあり、同意取得なし、または口頭による同意取得のみで治験開始することも考慮したが、規定中の第2号「現在における治療方法では十分な効果が期待できないこと。」には該当しない可能性があるため、原則として文書による同意を必要とすることとした。

8 治験薬等

8.1 名称及び組成

一般名（1）和名（命名法） ミダゾラム（JAN）

（2）洋名（命名法） midazolam(JAN、INN)

構造式又は示性式

分子式及び分子量 分子式:C18H13ClFN3

分子量:325.77

化学名(命名法) 8-chloro-6-(o-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5- α][1,4] benzodiazepine(IUPAC)

慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号:Ro 21-3981

ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

8.2 製造番号

(未定)

8.3 治験薬の包装及び表示

8.3.1 包装

(未定)

8.3.2 表示

(未定)

8.4 治験薬提供者

(未定)

8.5 治験薬の管理

治験薬の保管・管理、処分及び治験薬に関わる記録の作成・保管は、別途定める治験薬の管理に関する手順書及び治験実施医療機関の標準業務手順書に従い、実施する。

9 治験方法

9.1 治験のフローチャート

(2.1 治験のフローチャート参照)

9.2 治験のスケジュール

(未定)

9.3 治験の種類、デザイン

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験

けいれん発作遷延状態という救急状態が対象であることを鑑み、プラセボ対照試験は採用しない。

また、他のフェニトイン、ペントバルビタールなどの同効薬とは静注速度など使用法が異なり、また、呼吸・循環動態への影響度が相当程度異なるため、比較対照薬は置かない。

けいれん治療に適応のあるジアゼパムには80%程度とされる高い有効性が認められていることを考慮し、初回治療としてはジアゼパムの静注を成書に記載されている方法で行い、それが無効であった症例を対象として研究を行う。

9.4 投与方法及び投与量

9.4.1 治験薬の調整方法

1管2ml (10mgのミダゾラムを含む) に注射用蒸留水または生理食塩液適当量を加え、希釈する。

9.4.2 用法・用量

(9.1 治験のフローチャート参照)

第Ⅰ期

・ポーラス静注投与：ミダゾラム0.15mg/kgを1mg/分で静注

第Ⅱ期

・持続静注投与：ミダゾラム0.1-0.15mg/kg/時で持続静注開始し、けいれんが抑制されるまで
ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

0.05-0.1mg/kg/時ずつ0.3mg/kg/時まで増量する。その時点で必要と判断された場合には、さらに0.5mg/kg/時まで増量を可能とする。

9.5 目標症例数

多様な基礎病態、原因におけるミダゾラム静注治療の有効性、安全性を検討するために、けいれん発作遷延状態（「連続」と「群発」）および「頻発」各50例とする。

9.6 治験期間

治験期間は同意取得から後観察期終了までとする。治験期間は、以下に分けられる。

第Ⅰ期：ミダゾラムのボース静注による治療

- －1：初回投与開始時から15分後の有効性（主要評価項目1）判定まで
- －2：有効性（主要評価項目1）判定から24時間後の有効性（主要評価項目2）判定まで
- －3：ミダゾラムの最終投与終了後48時間まで

第Ⅱ期：ミダゾラムの持続静注による治療

- －1：持続静注開始時から持続静注終了まで
- －2：持続静注終了後24時間後の有効性（主要評価項目3）判定まで
- －3：ミダゾラムの最終投与終了後48時間まで

後観察期：ミダゾラム治療終了後、けいれん発作遷延状態ないし発作頻発状態から脱して全ての急性期治療が終了するまで。

9.7 治験実施期間

平成17年 月 日から平成17年 月 日

10 前治療・併用禁止薬・併用薬

10.1 前治療

（未定）

10.2 併用禁止薬

1. 下記のベンゾジアゼピン系化合物は、治験期間の間、併用しない。
2. 下記のミダゾラム以外の抗けいれん薬（全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、その他の抗けいれん剤）は、第Ⅰ期の間、併用しない。第Ⅱ期で使用した場合は中止症例となる。

静注剤：

- 1) 催眠鎮静剤、抗不安剤：ジアゼパム（商品名セルシン）、フルニトラゼパム（サイレース）、臭化カルシウム（プロカル）
- 2) 抗てんかん剤：フェニトインナトリウム（アレビアチン）、フェノバルビタール（フェノバル、10%フェノバル注）、チアミラールナトリウム（イソゾール）、チオペンタールナトリウム（ラボナール）
- 3) 全身麻酔薬 [チアミラールナトリウム（イソゾール）、チオペンタールナトリウム（ラボナール）、ドロペリドール（ドロレプタン）、塩酸ケタミン（ケタラール）、プロポフォール（ディプリバン、プロポフォール）]
- 4) その他の抗けいれん作用をもつ薬剤：塩酸リドカイン（キシロカイン）

内服薬、坐剤および外用薬：治療開始前に、日常的に服用していた薬剤は、経口または経鼻胃管などから注入が可能であれば、従来通りに併用可能とする。

- 1) 催眠鎮静剤、抗不安剤：抱水クロラール（エスクレ）、ベンゾジアゼピン系薬剤〔ジアゼパム（ダイアップ）、クロナゼパム（リボトリール）、ニトラゼパム（ベンザリン）、クロバザム（マイスタン）、プロマゼパム（セニラン）、ロラゼパム（ワイパックス）〕
 - 2) 抗てんかん剤：バルプロ酸ナトリウム（デバケン）、フェニトイン（アレビアチン）、フェノバルビタールナトリウム（ワコピタール）、プリミドン（マイソリン）、エトスクシド（ザロンチン）、カルバマゼピン（テグレトール）、ゾニサミド（エクセグラン）、臭化カリウム、スルチアム（オスポロット）、エトイン（アクセノン）、アセチルフェネトライド（克蘭ポール）、トリメタジオン（ミノ・アレビアチン）
 - 3) その他の抗けいれん作用をもつ薬剤：リドカイン（キシロカインゼリー、ペンレス）、アセタゾラミド（ダイアモックス）
3. ミダゾラムとの併用が禁忌とされている薬剤
- 1) HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、サキナビル、アンブレナビル等）、HIV逆転写酵素阻害剤（エファピレンツ等）

10.3 併用薬

併用禁止薬以外で、合併症治療のための薬剤の使用は認める。ただし、併用禁止薬でなくとも下記薬剤については、本剤との間で相互作用が考えられるので、併用にあたっては血中濃度ならびに副作用に十分注意する。

- 1) 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体等、バルビツール酸誘導体、麻薬型鎮痛剤等）
- 2) モノアミン酸化酵素阻害剤
- 3) アルコール
- 4) カルシウム拮抗剤（塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム）
- 5) シメチジン三環系抗うつ薬（イミプラミン等）、四環系抗うつ薬（マプロチリン等）
- 6) エリスロマイシン
- 7) クラリスルマイシン
- 8) アゾール系抗菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等）
- 9) 抗悪性腫瘍剤（酒石酸ピノレルビン、パクリタキセル等）
- 10) プロポフォール
- 11) リファンピシン

治験期間中に投与された併用薬について、薬剤名、用法・用量、投与期間（投与開始日、投与終了日）、使用理由を症例報告書に記入する。

11 治験への登録

治験責任（分担）医師等は、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないと考えられる被験者候補の代諾者に対して、同意説明文書を用いて治験内容の説明、治験参加の依頼を行い、文書にて同意を取得する。同意取得した後に、適格性（選択基準・除外基準）に関わる調査を実施し、症例登録票に必要事項を記入した後、登録センターに登録票をファックスし、登録センターよりの登録許可票を確認し、登録終了とする。

12 観察及び検査項目

ミダゾラム血中濃度検査を除く、臨床検査等全ての検査は各医療機関で実施する。ミダゾラム血中濃度検査は各医療機関においてサンプリングし、（株）SBSにおいて測定する。

12.1 初回投与開始前の観察及び検査項目

12.1.1 入院後の観察及び検査項目

- 1) 入院日
- 2) 被験者代諾者からの文書同意取得日
- 3) 被験者背景、選択基準のうち同意取得対象の条件、除外基準による適格性
 - (1) 被験者識別番号、性別、生年月日、身長、体重、既往歴、合併症
 - (2) 該当する同意取得条件
- 4) 前治療薬の使用状況（これについては治験期間を通して調査）
- 5) バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度）
- 6) けいれんの診断
 - (1) 発作型：発現したけいれんの発作型を下記の中から選択する。その他を選択した場合には具体的な発作の型を記載する。
 - ・全身性强直間代性発作、強直発作、間代発作（二次性全般化を含む）
 - ・複雑部分発作
 - ・単純部分発作
 - ・ミオクロニー発作
 - ・欠神発作
 - ・脱力発作
 - ・短い強直発作
 - (2) 原因疾患：最終的に推定あるいは確定したけいれんの原因について下記の中から選択する。（これについては、この後、治験期間を通して調査）
 - ・慢性症候性
 - ・先天性 染色体異常症 先天奇形症候群 中枢神経形成異常 神経皮膚症候群 胎内感染症 その他（具体的に記入）
 - ・後天性 周産期障害後遺症 脳血管障害後遺症 中枢神経感染症後遺症 その他（具体的に記入）
 - ・既知のてんかん症候群
 - ・急性症候性
 - ・低酸素性虚血性脳症 頭蓋内出血 脳梗塞 中枢神経感染症 代謝異常症（原因を記載） 薬物離脱症候群 治療薬物の濃度低下 その他（具体的に記入）
 - ・特発性
 - ・熱性けいれん
 - ・その他（具体的に記入）
 - ・不明
 - (3) 発作発症時間
 - (4) 発作発症からの経過時間
 - (5) 発作遷延状態「連続」、「群発」、または「頻発」のいずれに相当するか
- 7) 選択基準、除外基準による適格性
- 8) 症状・所見：けいれん発症日時、持続時間、コメント
- 9) 頭部画像検査（CT又はMRI）

初回投与開始前に測定できない場合は、初回投与開始24時間以内をめどに実施する。ただし、けいれん発症前24時間以内のデータがあり、かつ原医療記録（カルテへの記載、検査伝票）が存在する場合は、これらのデータを用いて良い。
- 10) 脳波

初回投与開始前に測定できない場合は、初回投与開始1時間以内をめどに実施する。ただし、初回投与1時間以内のデータがあり、かつ原医療記録（カルテへの記載、検査伝票）が存在する場合は、これらのデータを用いて良い。
- 11) 血液ガス、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

けいれん発症前24時間以内のデータがあり、かつ原医療記録（カルテへの記載、検査伝票）が存在する場合は、これらのデータを用いてよい。なお、検査方法、検査年月日は問わないが、複数回実施した場合には、けいれんを発症したときに最も近いデータを採用する。

- ・血液ガス：pH、pO₂、pCO₂、BE、HCO₃を行う。静脈血により血液ガス分析を行う場合には、得られたpO₂のデータは採用しないものとする。
- ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数
- ・血液生化学的検査（けいれん診断検査）：電解質（Na、K、Cl、Ca、P、Mg）、ALT、AST、LD、CK、BUN、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、血糖、アンモニア、乳酸・ピルビン酸、CRP
- ・尿検査：糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣

1 2) 髄液検査（細胞数、糖、蛋白、細菌培養）

発熱に伴うけいれん発作遷延状態においては、明らかに髄膜炎、脳炎脳症を否定できる場合を除いて髄液検査を実施する。慢性症候性の原因その他によって出現し、髄膜炎、脳炎脳症を否定されると推定される場合には必要としない。

初回投与開始前に測定できない場合は、初回投与開始24時間以内をめどに実施する。ただし、けいれん発症前24時間以内のデータがあり、かつ原医療記録（カルテへの記載、検査伝票）が存在する場合は、これらのデータを用いて良い。

1 3) 入院前治療薬の使用状況（抗てんかん薬、昇圧剤）

1 4) 入院前支持療法の有無（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）

12.2 初回投与開始後の観察及び検査項目

12.2.1 初回投与開始後約15分の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見（けいれん発作の有無、コメント）
- 2) バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度）
- 3) ミダゾラム血中濃度（血中濃度測定プロトコルによる）
- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況（昇圧剤）
- 7) 併用支持療法の状況（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）

初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波
- 2) 血液ガス（pH、pO₂、pCO₂、BE、HCO₃）
- 3) 血液生化学的検査（けいれん診断検査）、尿検査

12.2.2 初回投与開始後1時間の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見（けいれん発作の有無、コメント）
- 2) バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度）
- 3) ミダゾラム血中濃度（血中濃度測定プロトコルによる）
- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況（昇圧剤）
- 7) 併用支持療法の状況（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）

初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載

- 8) 脳波検査
- 9) 血液ガス (pH、pO₂、pCO₂)

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 頭部画像検査 (CT又はMRI)

これ以前に実施できなかった場合は、初回投与開始後24時間以内をめどに実施する。

12.2.3 初回投与開始後2時間の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見 (けいれん発作の有無、コメント)
- 2) バイタルサイン (血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度)
- 3) ミダゾラム血中濃度 (血中濃度測定プロトコルによる)
- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況 (昇圧剤)
- 7) 併用支持療法の状況 (酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理)

初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波

12.2.4 初回投与開始後24時間の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

いものとする。

- 1) 症状・所見 (けいれん発作の有無、コメント)
- 2) バイタルサイン (血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度)
- 3) ミダゾラム血中濃度 (血中濃度測定プロトコルによる)
- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況 (昇圧剤)
- 7) 併用支持療法の状況 (酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理)

初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載

- 8) 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

- ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数
- ・血液生化学的検査 (けいれん診断検査)：電解質 (Na、K、Cl、Ca、P、Mg)、ALT、AST、LD、CK、BUN、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、血糖、アンモニア、乳酸・ビルビン酸、CRP
- ・尿検査：糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波

12.3 持続投与期の観察及び検査項目

12.3.1 持続投与開始時の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見 (けいれん発作の有無、コメント)
- 2) バイタルサイン (血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度)
- 3) ミダゾラム血中濃度 (血中濃度測定プロトコルによる)

- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況（昇圧剤）
- 7) 併用支持療法の状況（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）
初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波
- 2) 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血液ガス検査

12.3.2 維持投与終了時の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見（けいれん発作の有無、コメント）
- 2) バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度）
- 3) ミダゾラム血中濃度（血中濃度測定プロトコルによる）
- 4) 有害事象
- 5) 治験薬の投与状況
- 6) 併用薬の使用状況（昇圧剤）
- 7) 併用支持療法の状況（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）
初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載
- 8) 血液学的検査、血液生化学的検査（けいれん診断検査①及び②、その他検査）、尿検査
 - ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数
 - ・血液生化学的検査
 - ・尿検査（その他検査）：糖、蛋白、鮮血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波

12.4 投与中止時の観察及び検査項目

12.3.2項に記載した維持投与終了時の観察及び検査項目を調査する。

12.5 後観察期の観察及び検査項目

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 症状・所見（けいれん発作の有無、コメント）
- 2) バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温、酸素飽和度）
- 3) 有害事象
- 4) 併用薬の使用状況（昇圧剤）
- 5) 併用支持療法の状況（酸素療法、補助呼吸、人工呼吸管理）
初回投与開始前から支持療法を行っている場合に、投与開始後に条件設定を変更した場合はその記載
- 6) けいれん原因疾患の転帰

【治験責任(分担)医師等は以下の項目を実施した場合は、その内容を症例報告書に記入する。】

- 1) 脳波

13 有効性等の評価

13.1 有効性（主要評価項目）の評価

有効性

主要評価項目 1：ミダゾラムのボース静注の急性効果を判定する。

初回投与終了後 15 分の時点で下記に従い有効率を評価する。「消失」および「減少」と評価された例数より有効率を算出する。

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約 75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が 75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して 25%以上増加

主要評価項目 2：ミダゾラムのボース静注の持続効果を判定する。

初回投与終了後 24 時間の時点で下記に従い有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約 75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が 75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して 25%以上増加

発作がいったん消失ないし減少したが、経過中に再発または再増悪した場合には、終了後 24 時間の時点での状態で評価する。また、ミダゾラム無効または有効でも次選択薬による治療が必要と判断して、ミダゾラム治療中止した場合にはその中止時点での評価を行う。

主要評価項目 3：ミダゾラムの持続静注の効果を判定する。

持続投与終了後 24 時間の時点で下記により有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約 75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が 75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して 25%以上増加

13.2 効果安全性評価委員会による評価

効果安全性評価委員会はその報告を受け、各医療機関のけいれん重積症の診断、有効性（主要評価項目）の評価について治験責任医師にその妥当性を助言する。治験責任医師が必要と判断するとき、その助言を参考に診断、有効性評価の訂正を行う。

13.3 薬物血中濃度

薬物血中濃度測定は当該医療機関においてサンプリングし、（株）SBSにおいて行う。