

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、

14 安全性の評価

14.1 安全性評価項目

【有害事象及び副作用】

有害事象とは、治験薬投与開始後に被験者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない医療上のできごとのことであり、治験薬との因果関係を問わない。本治験では、有害事象を以下の2つに分類し、考えるものとする。

- 1) 症状・所見などの発現又は悪化（一般的な自覚症状、他覚所見にあたるが、本治験はけいれん発作を起こしている児を対象としており、自覚症状は確認できないものと考えられるため、症状・所見の表記とした）
 - ・ 治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
 - ・ 治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

なお、有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とする。
治験薬投与開始後から、後観察期までの有害事象の評価を行う。

【有害事象の評価項目及び判定基準】

発現した有害事象については、症状、所見、疾患名又は検査項目（高値、低値まで記載）、発現日（必要であれば発現日時）又は検査日、転帰確認日（必要であれば転帰確認日時）、コメント（処置であればその具体的内容、転帰についてはその詳細、治験薬との因果関係の判定とその根拠）等を症例報告書に記載する。

有害事象の評価項目

- 1) 重症度：1. 軽度、2. 中等度、3. 高度、4. 生命を脅かす高度
- 2) 重篤度：0. 非重篤、1. 重篤
- 3) 治験薬投与の変更：1. 変更なし、2. 投与中止
- 4) 処置：1. なし、2. 投薬、3. 入院の延長、4. その他
- 5) 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
- 6) 治験薬との因果関係：1. 明らかに関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あり得る、4. おそらく関連なし、5. 関連なし
- 7) 治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、NCI-CTC（共通毒性基準）日本語訳JCOG版（第2版）を参考とし（例えば、全身症状constitutional symptomsの考え方等）、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、発赤、呼吸抑制、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、重度がGrade 3、生命を脅かす重度がGrade 4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以下であるのに重症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：投与前と比して症状・所見（ここではバイタルサインや臨床検査値も含む）の変化が少しみられる状態、あるいは治験薬は投与継続できると判断できる状態。
中等度：投与前と比して症状・所見（ここではバイタルサインや臨床検査値も含む）の変化がみられる状態、あるいはそれでもまだ治験薬は投与継続できると判断できる状態。
高度：投与前と比して症状・所見（ここではバイタルサインや臨床検査値も含む）の変化が激しい状態、あるいは治験薬の投与を中止すべきと判断する状態。
生命を脅かす高度：投与前と比して症状・所見（ここではバイタルサインや臨床検査値も含む）の変化がかなり激しい状態、あるいは生命を脅かす状態。

発赤

Grade 0：なし
Grade 1：軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる
Grade 2：強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる
Grade 3：強度又は広範、治療にかかわらずおさまらない
Grade 4：－

呼吸抑制

Grade 0：なし又は予防的に酸素投与、肩枕等
Grade 1：時々SpO₂の90%以下への低下がみられるが、特別な治療の必要なし
Grade 2：SpO₂の90%以下への低下がみられ治療的な持続的酸素投与、気道確保、エアウェイ、nasal CPAP又は用手換気を要する
Grade 3：挿管・人工呼吸補助を要する
Grade 4：回復したが後遺症あり又は死亡

SpO₂

Grade 0：SpO₂の90%以下への低下なし
Grade 1：短時間（5秒程度以下）のSpO₂の90%以下への低下があるが、処置を要さない
Grade 2：5秒程度以上の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の以下

【有害事象の治験薬との因果関係の判定基準】

また、治験薬との因果関係は被験者の状態、既往、併用薬、治験薬投与と発現の時間的關係等を勘案し、以下の基準を参考に判定する。治験薬との因果関係が1～4のものを因果関係が否定できない有害事象、即ち副作用として、5のものを因果関係が否定できる有害事象として扱う。

1. 明らかに関連あり：治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱する
2. 関連あり：治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱する。被験者の併用薬、合併症、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない
3. 関連があり得る：治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、被験者の併用薬、合併症、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明でき得る
4. おそらく関連なし：治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、当該有害事象と治験薬とはほとんど関連がない
5. 関連なし：当該有害事象は治験薬と明らかに関連がない

臨床検査値については、治験薬投与開始後に、測定値が付録の臨床検査参考値一覧から逸脱した場合、

ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

その理由（1.生理的変動、2.測定に問題あり、3.その他、4.臨床的に有意な異常変動）を症例報告書に記載する。2.及び3.の場合はその詳細、4.の場合は有害事象として、その内容をそれぞれ症例報告書に記入する。

【参考：ミダゾラムの添付文書中の副作用】

参考までに、注射用のミダゾラム注射剤の添付文書に記載されている副作用を列記しておく。

副作用

a.ア) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入維持：総称例数4,240例中臨床検査値の異常を含む副作用は199例（4.7%）に認められた。主な副作用は嘔気・悪心46例（1.1%）、嘔吐34例（0.8%）、発汗31例（0.7%）であった

イ) 集中治療における人工呼吸中の鎮静：主なものは血圧低下28/175例（16%）、心電図異常（不整脈）15/174例（8.6%）、AST（GOT）上昇12/174例（6.9%）、総ビリルビン上昇11/169例（6.5%）、 γ -GTP上昇5/90例（5.6%）であった

b.重大な副作用

ア) 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。投与量の急激な減少ないし中止により、けいれん発作、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現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う

イ) 無呼吸（頻度不明）、呼吸抑制（頻度不明）、舌根沈下（0.1~5%未満）：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下が現れることがある。このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行う

ウ) 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現れることがあるので、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

エ) 心停止（頻度不明）：心停止が報告されている

オ) 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、心室性頻脈が現れることがあるので、投与中は循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

カ) 悪性症候群（頻度不明）：無動緘黙、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する場合には、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共にダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行う。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、急性腎不全に移行することがある。

c.その他の副作用

呼吸器（しゃっくり、せき、喀痰）、循環器（不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動）、精神神経系（せん妄、覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛）、消化器（悪心、嘔吐、嘔気）、肝臓（AST上昇、ALT上昇、 γ GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇）、過敏症（掻痒感、紅斑、じんま疹、発疹等）、その他（体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK（CPK）上昇）

14.2 有害事象発現時の対応

14.2.1 有害事象発現時、発現後の調査

有害事象が発現した被験者については、直ちに適切な措置を講じるとともに、被験者の安全確保の観点から、有害事象の消失もしくは治験開始直前の状態に回復するまで最大治験薬最終投与後28日まで追跡調査を行うこととし、実施日とその結果を症例報告書に記載する。ただし、治験責任医師などが当該有

害事象と治験薬との因果関係を否定できる等の理由により、更なる追跡調査は不要と判断した場合、又は被験者の代諾者が拒否した場合は、追跡調査を打ち切るものとし、その理由を症例報告書に記載する。

14.2.2 重篤な有害事象

【重篤な有害事象】

重篤な有害事象とは、治験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のいずれかに該当するものとする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの（再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長はこれに該当しない）
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1)～5)に準ずるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

【予測可能性による未知、既知の判断】

また、予測可能性について、当該症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が被験薬の治験薬概要書（但し、既に各治験責任医師及び規制当局へ報告した副作用を含む）から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

【規制当局への副作用報告】

規制当局への副作用報告と報告期限は薬事法施行規則第66条の7に規定されており、以下のとおりである。なお、報告期限の起算日は、当該有害事象の発現を自ら治験を実施するものが知った日を0日とする。

- 1) 報告期限7日：死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもので、未知の場合
- 2) 報告期限15日：死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもので、既知の場合
死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもの以外の重篤で、未知の場合

14.2.3 重篤な有害事象の報告手順

1. 治験薬投与中の被験者において何らかの有害事象が発現した場合、治験責任医師等は、まず被験者の治療・安全を確保するとともに、発現事象について以下の項目を判断する。有害事象が複数発現した場合には事象毎に判断する。
 - 1) 被疑薬の特定
 - 2) 発現事象の重篤性
 - 3) 重篤な場合、治験薬との因果関係の有無
 - 4) 予測可能性
2. 1.において、治験責任医師等が重篤と判断した事象について、治験責任医師は重篤な有害事象報告書（以下「有害事象報告書」という）を作成し、因果関係に係わらず、可能な限り速やかに医療機関の長及び治験薬提供者に報告するとともに、当該事象が薬事法施行規則第66条の7に規定される報告対象かどうかを判断した結果及び有害事象報告書を治験調整医師、他の医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者にFaxで報告する。
3. 治験調整医師は、治験責任医師より報告を受けた重篤な有害事象について、薬事法施行規則第66条の7に規定される報告対象に該当するかどうかを確認し、報告対象に該当すると判断した場合、治験薬副作用・感染症報告書（平成16年3月30日付薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」別紙様式第7及び第8、以下「様式第7及び第8」という）を作成する。更に、その情報をすべての医療機関の治験責任医師に伝達し、医学的評価について協議する。連名で副作用報告を行うすべての治験責任医師について、様式第7及び第8を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という）に持参ある

ミダゾラム臨床試験プロトコル案 ver 0.30

いは郵送する。総合機構より返送された整理票を様式第7及び第8の控えとともに保存する。

4. 治験責任医師等は、追加情報を入手した場合、医療機関の長、他の医療機関の治験責任医師、治験薬提供者及び治験調整医師に追加報告を行う。追加情報が副作用報告の追加報告又は取り下げ報告あるいは新たに報告対象であると判断した場合には、前項に準ずる。

15 治験及び個々の被験者の治験中止手順

15.1 治験全体の中止と治験の一部中止の手順

1. 治験責任医師は、本治験薬が被験者に対し、不利益を与えることが危惧される情報を得た場合は、治験調整医師、及び効果安全性評価委員会と協議のうえ、治験の一部又は全体の中止を検討する。
2. 治験調整医師は、治験の一部又は全体の中止を決定した場合は、治験に関与するすべての治験責任医師、治験実施医療機関の長と厚生労働省に中止の旨とその理由の詳細を速やかに文書にて報告する。
3. 実施医療機関の長は、治験責任医師より治験の一部又は全体の中止の報告を受けた場合は、治験審査委員会に対し、速やかに文書で通知し、詳細に説明する。
4. 治験責任医師は、治験が中止された場合は、被験者の代諾者に速やかにその旨を通知し、被験者に対し適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。

治験責任医師等は、以下の理由により治験の継続が困難となった被験者について治験を中止し、被験者の利益性に基いた適切な処置をすることとする。また、中止した時点で投与終了時に予定されている診察、検査を実施し、判定を行う（同意撤回等により実施できない場合を除く）。更に必要に応じて追跡調査を実施し、被験者の安全性を確認する。中止症例に関するデータの取り扱いについては、別途作成する解析計画書に定義する。なお、中止例の補充は行わない。

治験責任医師等は、中止日（必要であれば中止日時）、中止理由、コメントを症例報告書に記載する。中止日は、投与期間中の場合は最終投与日、投与終了後の場合は治験責任医師が中止を決定又は確認した日とする。

- 1) 有害事象の発現（治験責任医師等が継続困難と判断した場合）
- 2) 効果不十分
- 3) 同意撤回
- 4) その他の被験者側の理由（転医・転院、転居、追跡不能等）
- 5) 選択基準違反、除外基準抵触の判明
- 6) 併用禁止薬の使用
- 7) その他の重大な治験実施計画書違反の判明
- 8) その他、治験実施計画書違反の判明

16 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

1. 本治験は、治験責任医師と医療機関の長との合意のもとに治験実施計画書を遵守して実施する。
2. 治験分担医師は、治験責任医師との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしに、治験実施計画書からの逸脱、変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合（緊急逸脱）は、この限りではない。
3. 緊急逸脱の場合、治験責任（分担）医師は、緊急逸脱報告書を治験実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会の承認、治験実施医療機関の長の了承及び治験責任医師の合意を得る。
4. 治験責任（分担）医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を行った場合は、治験調整医師に速やかに連絡するとともにすべてこれを記録し、その内容及び理由を記載した文書を各施設の治験責任医師に

提出し、その写しを保管する。

16.2 治験実施計画書の改訂

1. 治験責任医師は、次の事例に該当するとき、治験調整医師と協議のうえ、治験実施計画書を改訂しなければならない。
 - 1) 治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他治験を適正に行うために重要な情報を知ったとき。
 - 2) 医療上やむを得ない事情のために、治験実施計画書の変更を行うとき。
 - 3) 治験実施医療機関の治験審査委員会の意見に基づく治験実施医療機関の長の修正指示があったとき。
2. 治験責任医師は、確定した改訂内容を速やかに治験調整医師に文書にて通知する。
3. 治験調整医師及び治験責任医師は、改訂された治験実施計画書に基づいて当該治験を実施することの倫理的、科学的妥当性について十分検討する。
4. 治験調整医師は治験実施医療機関の長に治験実施計画書の改訂を通知する。
5. 治験実施医療機関の長と治験責任医師は、改訂された治験実施計画書について協議のうえ、合意の証として、治験実施計画書又はそれにかわる文書2通にそれぞれ記名・捺印又は署名し、治験責任医師が日付を記載する。さらに、治験審査委員会の承認を得る。

17 統計解析

統計解析は、「臨床試験のための統計的原則について」(平成10年11月30日 医薬審1047号)に準じて行う。本項に記載された解析項目の具体的な内容、本項記載項目以外の必要な解析項目については、別途統計解析計画書を作成し、これに規定するものとする。

17.1 計画被験者数

以下の被験者数とする。

発作遷延群：50例

発作頻発群：50例 計100例

17.2 データの管理

コンピュータによるデータの情報処理、信頼性の確保は、データ管理担当者が標準業務手順書に従って実施する。

17.3 解析対象集団

解析対象集団は以下のとおり定義する。

最大の解析対象集団 (Full analysis set)

治療期に治験薬が少なくとも1回以上投与され、投与後に何らかの観察が行われたすべての被験者による解析対象集団を「最大の解析対象集団」とする。ただし、客観的な適格性基準に違反した被験者は、この解析対象集団から除外する。

治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set)

重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目の評価が可能な被験者を「治験実施計画書に適合した対象集団」とする。すなわち、この解析対象集団は、被験者のうち、以下の(1)～(4)に該当する被験者の一部を除外した集団として定義する。

(1) 不適格例：選択基準に違反する場合又は除外基準に抵触する場合

(2) 逸脱例：用法・用量、併用療法規定などの治験方法に違反する場合

- (3) 中止例：投与継続困難な有害事象の発現等の医学的理由により、治験責任医師又は治験分担医師の判断で中止した場合
- (4) 脱落例：同意撤回、転居、転医・転院、多忙により来院せずなど治験と直接関係のない理由により治験が打ち切られた場合

安全性データの解析対象集団

治療期に治験薬が少なくとも1回以上投与されたすべての被験者を「安全性データの解析対象集団」とする。

有効性データと安全性データの区分

以下のデータをそれぞれ有効性及び安全性に関するデータとする。

(1) 有効性データ

- 主要評価項目1：ボーラス静注の急性効果
- 主要評価項目2：ボーラス静注の持続効果
- 主要評価項目3：持続静注効果

(2) 安全性データ

有害事象、臨床検査値、安全度

17.4 データの統計解析計画

統計解析担当者は、標準業務手順書に従い、以下の統計解析計画に基づいて解析を行う。

1) 解析の目的

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。

2) 有効性データの解析対象集団

有効性評価項目に関する解析には「最大の解析対象集団」を用いる。また、感度分析の考え方から主要評価項目について「治験実施計画書に適合した対象集団」による解析を副次的に行い、データの取扱い方法の違いによる結果の整合性を検討する。

3) 安全性データの解析対象集団

安全性評価項目に関する解析には「安全性データの解析対象集団」を用いる。

4) 欠測データの取扱い

評価欠測及び判定不能は、検定や推定に際し、分子・分母に含めない。

5) 主要評価項目の解析

「最大の解析対象集団」を解析対象とし、2標本Wilcoxon検定を適用して群間比較を行う。感度分析の考え方から「治療実施計画書に適合した対象集団」を対象として、同様の解析を行い、データの取扱い方法の違いによる結果の整合性を検討する。

6) 比較可能性の評価

主要な患者背景項目及び観察期検査値について群別に集計し、群間で分布の均衡性を検討する。検定はデータの尺度の性質に応じ、分割表X2検定、2標本Wilcoxon検定、2標本t検定を適用する。

7) 有意水準と信頼係数

検定に際しての有意水準は両側5%とし、背景項目の分布の群間での均衡性を検討する場合及び交互作用について検討する場合は20%とする。信頼区間の信頼係数は95%(両側)とする。

8) 統計解析計画書

統計解析担当者は標準業務手順書に従い、本項の記載内容についてより技術的で詳細な記載を含む統計解析計画書を、治験実施計画書の確定後速やかに作成する。

9) 統計解析計画の妥当性の再検討

統計解析担当者は標準業務手順書に従い、最後の被験者の最終観察終了後、レビューを行い、統計

解析計画書の妥当性を確認のうえ、統計解析計画書を確定する。

10) 統計解析計画の変更

統計解析計画の変更を要する場合、統計解析担当者は、変更の内容、時期、理由、治験の統計的評価への影響及び妥当性についての記録を作成するとともに、統計解析計画書を改訂する。特に、治験の進行中に統計解析計画の主要な特徴を変更する必要が生じた場合、後出のXXに従って、治験計画書を改訂する。

18 症例報告書

治験責任（分担）医師は被験者ごとに症例報告書を作成する。症例報告書の記入方法については、別途定めた「症例報告書記入の手順書」に従う。なお、臨床検査値等の数値の転記、被験者背景及び併用薬の処方状況等、医学的判断を伴わない内容については、治験協力者が記入することも可能とする。

なお、症例報告書の作成が行える治験分担医師又は治験協力者は、医療機関の長へ事前に提出された「治験分担医師及び治験協力者リスト」に登録されている者でなければならない。治験責任医師は作成された症例報告書の内容を点検・確認し、これに記名・捺印又は署名及び日付を記入、保管する。

19 治験の品質管理及び品質保証

治験責任医師は、当該施設におけるデータの品質管理及び品質保証に関する責任を有する。治験責任医師は、治験調整医師を通じモニタリング及び監査を開発業務受託機関（CRO）に業務委託する。また、治験責任医師は、モニタリング・監査に関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリング・監査を実施させる。

19.1 治験の品質管理

1. 治験責任医師（分担）医師は、症例報告書を治験実施計画書に従って作成する。なお、治験実施計画書から逸脱した行為があった場合には、治験責任医師はその内容と理由を説明する記録を作成して実施医療機関の長に提出し、その写しを治験調整医師に提出するとともに、一部保存する。
2. 症例報告書中のデータのうち、原医療記録に基づくものは、原医療記録と矛盾しないものでなければならない。原医療記録と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成して適切に保存するとともに、治験調整医師にその写しを速やかに提出する。
3. 治験責任医師は、症例報告書等のデータが、正確かつ完全であることを保証する。
4. 治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、治験の実施状況を適宜実施医療機関の長へ報告し、その写しを治験調整医師に提出する。

19.2 治験の品質保証

治験調整医師は適切な監査担当者を指名し、別途定める監査に関わる手順書に従い適切な時期に監査を行い、治験の品質を保証する。治験責任医師及び実施医療機関の長は、治験責任医師の指名した監査担当者、治験審査委員会及び規制当局からの要請があったときは、診療録等原医療記録の閲覧を含めて必要な情報を提供する。

19.3 原医療記録等の閲覧

治験責任医師はモニタリング及び監査、規制当局及び治験審査委員会による調査を受け入れ、原医療記録等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供し、その正確性と整合性を保証する。

なお、本治験実施計画書で規定するデータの根拠となる原医療記録、ならびに症例報告書に直接記載されることにより症例報告書以外の記録が存在しないデータ（症例報告書が原医療記録となるデータ）を以下に示す。

- 1) データの根拠となる原医療記録：診療録、ワークシート（本治験用に作成され診療録に添付された書

20.5 金銭の支払

本治験は、治験薬は治験薬提供者（未定）より提供を受ける。 治験薬投与期間中は特定療養費制度の対象となる。 交通費等の負担軽減費の支払いについては、各実施医療機関の規定に従う。

21 記録の保存

21.1 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は治験審査委員会において保存すべき必須文書を以下の1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。 ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験責任医師と協議する。

- 1) 本治験に基づく申請の承認日（開発を中止した場合は、開発中止が決定された日から3年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

21.2 治験実施医療機関

医療機関の長は実施医療機関において保存すべき必須文書を以下の1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。 ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験責任医師と協議する。 記録の保存に関してはそれぞれの記録毎に保管責任者を定めて保存する。

医療機関の長又は記録の保存責任者はこれらの記録がこの保存義務中に紛失又は廃棄されることがないように、また求めに応じて提示できるような措置を講じる。

- 1) 本治験に基づく申請の承認日（開発を中止した場合は、開発中止が決定された日から3年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

21.3 治験責任医師

治験責任医師は保存すべき必須文書を次の1)～2)のいずれか遅い日までの期間保存する。 記録の保存に関してはそれぞれの記録毎に保管責任者を定めて保存する。 また、保存の期限が終了した際、医療機関の長又は治験審査委員会の設置者にその旨を通知する。

- 1) 本治験による申請の承認日から5年が経過した日又は再審査が終了した日（開発が中止された場合に開発中止が決定された日から3年が経過した日）
- 2) 治験の中止または終了後3年が経過した日

22 公表に関する取り決め

本治験で得られた情報は、治験薬提供者、及び治験調整医師と事前に協議し、了解を得ることなくその一部又は全部を、その方法を問わず公表することはできない。

23 参考文献

1. Treiman DM. Status Epilepticus. In:Wyllie E ed. The treatment of epilepsy : principles and practice 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:681-697.
2. Haslam RE. Status Epilepticus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2000: 1827-1829.
3. Menkes JH. Treatment of status epilepticus. In:Menkes JH, Sarnat HB, eds.. Textbook of child neurology. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2000:981-984.
4. Alldredge BK. General Principles : Treatment of status epilepticus In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2002:160-168.
- 5.The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status epilepticus Working Party, Appleton R Choonara I, Martland T,Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2000;83:415-419
- 6.Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, Alemany M, Newstein D, Delorenzo RJ. In whom does status epilepticus occur: Age-related differences in children. Epilepsia 1997;38:970-914.
- 7.Hesdorffer DC, Logroscino G, Casino G, Annegers JF, hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology 1988;50:735-741
- 8.Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy Finland. Ann Neurol 2002;52:303-310
- 9.Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. J Child Neurol 2002;17:106-110
- 10.Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993;21:991-994
- 11.Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. Crit Care Med 1992;20:483-488
- 12.Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. Neurology 1994;44:1837- 1840
- 13.Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 1997;76:445-448.
- 14.皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対するmidazolam持続点滴療法の有用性. 脳と発達 1998;30:290-294.
- 15.Igartua J, Silver P, Maytal J,Sagy M.Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 1999;27:1982-1985
- 16.Lohr Jr A, Werneck LC. Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58:282-287
- 17.Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. Brain Dev 2000; 22:239-242
- 18.浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対するmidazolam治療の臨床的検討. 脳と発達 2003;35:304-309
- 19.皆川公夫, 渡辺年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討. 脳と発達 2003;35:484-490
- 20.Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. J Child Neurol 1999;14:602-609

類)、看護記録、検査伝票、治験薬管理表、処方記録、電子ファイル化された診療記録、被験者の代諾者署名済同意文書、死亡診断書、等

2) 症例報告書が原医療記録となるデータ：けいれんの発作型、けいれん発作の原因等に関するコメント、頭部画像検査に関する記載、臨床検査結果における検査値の異常変動の有無・異常変動と扱わない理由・本薬との因果関係・関連性を否定する理由・コメント、有害事象調査時における重篤度・程度・種類・転帰・治験薬との因果関係・コメント、重篤な有害事象調査時における治験薬に対する予測可能性（既知または未知）及び重篤と判断した理由、等。

19.4 治験分担責任医師等に対する研修

治験責任医師は、観察事項、評価等の標準化のため、必要に応じ、治験分担医師等に対して治験の開始前に説明会を開催し、投与方法、観察、評価方法等の説明を行うとともに、質疑応答を行う。

20 倫理

20.1 GCP等の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言（1964年）及びその改訂版に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日 厚生省令第28号 最終改正平成15年6月12日 厚生省令第106号）等の関連法規、本治験実施計画書を遵守して実施する。

20.2 治験審査委員会による審査

治験実施に先立ち、治験実施医療機関の治験審査委員会は、治験実施計画書、症例報告書、同意説明文書、治験薬概要書、その他治験審査委員会が必要とする資料を入手し、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、治験の実施及び継続等について審査を行い、その意見を治験実施医療機関の長に文書で通知する。

20.3 被験者のプライバシーの保護

治験責任（分担）医師等は、被験者の機密保持について十分配慮する。症例報告書に被験者識別番号のみを記入することとし、他の文書・資料（検査伝票、治験薬の包装等）に被験者の氏名が表示されている場合は、当該文書・資料が治験依頼者（？）に提出される前にその氏名を抹消する。

又、学術目的等のため試験結果を公表する場合にも、被験者のプライバシー保護に配慮する。治験調整医師を通じ業務委託を受けた開発業務受託機関（CRO）のモニター及び監査担当者は、治験に関して職務上知り得た個人の情報を第三者に漏洩してはならない。退職後についても同様とする。

20.4 健康被害補償

患者の緊急救済は、過失の有無・割合、治験との因果関係等に左右されることなく最優先で実施されなければならない。

ただし、治験責任医師とその協力者が本治験実施計画書およびその改定内容を遵守し、また、本治験で患者が投与された治験薬は治験提供者から供給されたものを使用し、科学的な方法と現在受け入れられている手技・手法に従うこととする。

健康被害に対する補償を目的とした保険加入に関しては未定である。

けいれん発作遷延状態または発作頻発状態に対する ミダゾラム静注療法に関する臨床試験 についてのご説明と同意文書（案）

この冊子は、けいれん発作遷延状態または発作頻発状態の患者さんを対象とした治験について説明したものです。担当医師からの説明や、この冊子の内容などについて何かわからないことや疑問に思うことがありましたら遠慮なくご質問ください。

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

東京女子医科大学小児科

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

大澤真木子

山野恒一

ver. 0.20

作成日：2004年 2月27日

改訂日：2004年12月17日

目 次

1. 治験について
2. この治験の背景と目的
3. この治験の方法
4. ミダゾラム治療による効果及び不利益
5. この治験に参加しない場合の他の治療方法
6. この治験の期間
7. この治験への参加
8. この治験参加中に健康被害が発生した場合
9. 途中での中止
10. 守っていただきたいこと
11. この治験に関わる連絡先
12. この治験に関する新しい情報の提供
13. この治験の費用
14. 治験参加同意書

1. 治験について

より安全で効果的な医療の方法（医薬品や医療用具など）を見つけ出すために人を対象として行われる試験を臨床試験といいます。一般に、人に対して試験が行われるのは、治療の物理的・化学的な性質の研究や動物での実験の結果をみて、人に効果があり、安全性も十分であると判断されて後のこととなります。さらに、まず健康な人に使ってみることから始まり、ついで患者さんに使っていただく試験が実施されます。

その中で薬剤などの許認可を得るための国（厚生労働省）への申請資料とすることを目的に実施する臨床試験を「治験」といいます。治験の対象となる医薬品を「治験薬」と呼びます。すでに何らかの病気に対して治療薬として認可され、使用されている薬剤に対して、新たな病気についての治療薬として許認可を得るために実施する臨床試験も「治験」に含まれます。今回のミダゾラム静注療法の臨床試験は、すでに別な目的に使用が認可されている薬剤を、新しい病気の治療薬として追加の認可を得るための治験です。

治験を行う前に、法令に基づきその治験の計画を厚生労働省に届け出ます。また、治験を実際に行うそれぞれの病院や医院においてその治験の計画が倫理的に、あるいは科学的に問題ないかどうかを治験審査委員会で審査します。このようにして作成された綿密な治験計画に基づき専門の医師が細心の注意を払いながら治験薬の効果や安全性について調べます。このようにして得られた貴重な結果が他の試験の成績などととも厚生労働省に提出され、厳密な審査の後に許認可を受けて、広く患者さんに使われるようになります。

私たちが現在使用している医薬品はこのような治験を行った結果、使用できるようになったものです。すなわち、過去に治験に参加していただいた患者さんのおかげで現在のくすりが使用できるのであり、病気の治療方法を進歩させるためには、患者さんの協力が必要不可欠です。

2. この治験の背景と目的

1) この治験の背景

けいれん発作遷延状態は、一般には「けいれん重積症」といわれ、けいれん発作が長時間続いたり、または発作を短時間に繰り返し、その間に意識の回復がないことをいいます。定義では30分以上とすることが多いのですが、5分以上続く場合にはそれに準じて治療することが多いため、ここでは30分以内のけいれんも含めて緊急に治療が必要な事態を「けいれん発作遷延状態」としています。発作頻発状態は、けいれん重積症の定義には相当しないものの、発作を反復し、その間に意識が回復している状態を言います。いずれの状態でも、脳および呼吸・循環など、身体に与える影響がきわめて強く、速やかに対処し、発作の持続、再発を抑制することが必要な救急事態です。

この状態を抑制する治療法として、第一にジアゼパム（商品名セルシン）の静脈注射が行われます。この方法は効果の発現が速やかであり、有効性が高く、小児のけいれん状態のおよそ80%程度はこの処置によって抑制されると言われています。ジアゼパムの治療を適切に行っても発作が抑制されず、持続／再発している場合には次の薬剤と方法を検討し、速やかに行う必要があります。

現在、日本でけいれん治療薬として認可されており、かつ、けいれん発作遷延、頻発状態を適切に治療できることが期待される薬剤選択肢として、フェニトイン（商品名アレピアチン）の静脈注射とペンバルビタール（商品名ネプタール）の静脈注射を行うことが一般的です。

フェニトインの有効性は高く、欧米の成人や小児を対象とした治療ガイドラインではジアゼパムが無効であった場合の第2選択肢とされています。しかし、使用方法として注射の速度をゆっくり行うことが定められており、治療を開始してから効果が現れるまでに、20から30分かかることが予想されます。一方、急速に注射を行うと心臓の拍動リズムを乱す（不整脈）ことがあります。また、注射を行う際にきわめて血管痛が強く、意識がある場合には強い苦痛を与えることがあります。点滴針を挿入した血管の炎症をおこして点滴をやりなおさなければならないこともあります。また、いったん注射すると血液中に長くとどまるため、薬剤の作用を調整することが難しいという短所もあります。

フェニトインでも発作が治まらない場合、次の選択肢としてペンバルビタールの静脈注射を行います。

これは手術時の全身麻酔に用いられる方法であり、けいれん抑制作用はきわめて強いものがあります。一方、呼吸の抑制や血圧の低下作用が強いため、嚴重な心拍、呼吸、血圧のモニターを行いながら、気管内挿管をして人工呼吸管理が必要となることもあります。従って、集中管理病棟でなければ行うことはできません。

以上のご説明のように、これらの薬剤にはいくつかの欠点があり、けいれん発作遷延、頻発状態にある患者さんに対して、けいれん発作に有効性が高く、速やかに効果が現れ、かつ効果が持続すること、安全で体に苦痛が少なく治療できる薬剤が臨床現場では求められています。

2) この治験の目的

ミダゾラムは本来けいれん発作を抑える目的で開発された薬剤ではなく、手術に際して前もって鎮静をはかるために使用されることが一般的です。しかし、ジアゼパムと同じ種類の薬剤であるため、けいれん抑制作用があり、諸外国および日本でもけいれん発作治療のために使用され、有効であったという文献報告がでています。この薬剤をけいれん重積状態の治療選択肢としてガイドラインに挙げている出版物もあります。

また、先にご説明しましたような速効性、持続性、安全性についても、他の薬剤と比較して優れた特性を有することを指摘し、ミダゾラムは他の薬剤に先んじて選択すべき薬剤であるとする報告が、国内でもなされています。

この治験はミダゾラムがけいれん治療薬として新たに認可されることを目的として、実際に患者さんの治療に使用されたときの効果と安全性を評価確認し、厚生労働省に申請する資料を収集するために行われます。

3) 治験薬 (ミダゾラム 商品名ドルミカム)

欧米諸国で広く使用されており、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社から供給され、日本では山之内製薬から輸入発売されています。厚生労働省から承認を受けた効能効果は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静」となっており、麻酔科や重症疾患の集中治療室での治療では、小児も含めてしばしば使用され、薬用量や鎮静効果、副作用についても明確な判断がされています。

しかし、けいれん発作治療に使用した場合の薬用量、効果、副作用については公式に記載されたものではありません。

4) その他

この治験の詳細は既に国（厚生労働省）に届け出られており、治験を開始して問題ないと判断されています。

さらに、この病院の治験審査委員会で治験の内容、方法などを厳重に審査され了承されています。この病院の治験審査委員会には医師、薬剤師等の医療専門家に加え、法律の専門家や医療に関係のない一般市民の方等も委員として参加されています。

3. この治験の方法

この治験への参加に同意していただいた場合、以下にあります「治験に参加できる基準」に適合し、「治験に参加できない基準」に該当していないかを調査したうえで実際にこの治験に参加していただくこととなります。治験に参加された場合、以下の「治験方法、スケジュール」に従い、患者さん全員に治験薬が投与されます。説明に専門用語が含まれていますので、ご不明の点は遠慮なくお訊ねください。

(1) 「治験に参加できる基準」

以下の条件のいずれかに該当する患者さんを同意取得対象としています。

- ・当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けいれ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さん
- ・当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さんであって、当施設にお

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さん

- ・上記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歳以下の患者さん
- ・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いません。

(2) 「治験に参加できない基準」

以下の基準のいずれかに該当する患者さんはこの治験に参加できません。

- ・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を示したことがある患者さん
- ・ミダゾラムを使用することが禁忌とされている病気（急性狭隅角緑内障、重症筋無力症）をお持ちの患者さん
- ・当施設到着時まで、すでにミダゾラムが投与されている患者さん
- ・けいれん遷延状態に対してまだジアゼパム治療が行われていない患者さん
- ・治験責任（分担）医師が本治験への参加が適当でないと判断する患者さん

(3) 「治験の方法、スケジュール」

まず、ミダゾラムを静脈注射し、その後必要と判断された場合には持続的に静脈内点滴投与させていただきます。効果の判定と副作用確認のために、症状の評価、脳波検査、血液（肝機能や白血球数、ミダゾラムの血液中濃度など）、尿検査などをさせていただきます。

ミダゾラム治療に際して、発作の再発を起こさないように慎重に調整するため、使用期間は数日にわたることが予想されます。持続点滴中は心拍と呼吸のモニターを連続して行い、血圧測定を定期的に行い、十分な注意のもとに行います。いったん発作が治まり、意識が回復した場合には、ミダゾラムの静注を続けても意識はおおむね保たれ、水分や食事を摂ることが可能になることもあります。排泄には影響ありませんが、眠気やふらつきが見られることがあります。適宜脳波検査を行い、治療効果を確認致します。

状態が安定したことを確認した後、徐々に点滴量を減量して数日かけて中止するように致します。その間に、必要に応じて長期的に発作が抑えられるように内服薬の調整を行います。

4. ミダゾラム治療による効果及び不利益

1) 予想される効果と利点

ジアゼパムやフェニトインが無効であった発作に対しても有効性が高く、安全に使用できることが知られています。

この薬剤の長所として、血管に対する刺激が少なく痛みを伴いません。持続的に静脈注射する（持続点滴）することができること、体内での代謝が早いために作用の調整がしやすいこと、数日以上にわたり長期間使用できること、があげられます。また、通常使用される量では意識を強く抑制することがなく、呼吸や血圧に対する作用も弱いため、心拍や呼吸の常時モニターをすることを条件に、一般病室のベッドサイドでもこの治療法を行うことができます。

2) 予想される不利益

ミダゾラムが承認された際の副作用、けいれん発作治療に使用された際の副作用報告には、以下のよう項目が挙げられています。重篤な副作用は「頻度不明」とされ、まれなものです。

- (1) 呼吸の数が少なくなる、浅くなる、呼吸が停止することがある
- (2) 血圧が低下する、不整脈をおこす、心停止することがある
- (3) アナフィラキシーショック（重篤なアレルギー反応）を起こすことがある
- (4) 興奮したり、不穏になることがある
- (5) 唾液などの口の中の分泌物が増えることがある
- (6) 吐き気や嘔吐が見られることがある
- (7) じんましんや発疹などの過敏症が現れることがある

- (8) 肝機能などの血液検査に異常値が現れることがある
- (7) 投与量を急激に減量、中止した場合にけいれん、ふるえ、不安、不眠、幻覚、妄想、不随意運動などの離脱症状が現れることがある。

5. この治験に参加しない場合の他の治療方法

現在、けいれん治療に対して適応症の認められている薬剤で、速やかにけいれんを止めることが期待できる薬剤として、フェニトイン（商品名アレピアチン）やペントバルビタール（商品名ネンブタール）があります。これらの薬剤による治療を検討することになります。

6. この治験の期間

（未定）

7. この治験への参加

1) 自由意思による参加・不参加であること

この説明文書をよく読んでいただき、十分に理解されたうえ、あなたのお子さんをこの治験に参加させるかどうかをあなた自身の自由な意思で決めてください。もし不明な点があれば遠慮なくご質問ください。参加に同意していただける場合には、同意文書に署名をお願いします。

2) 治験の参加はいつでも取りやめることができること

この治験への参加に同意し、同意文書に署名した場合でも、その同意は撤回でき、いつでも治験の参加を取りやめることができます。

3) 治験に参加しないこと、又は治験を取りやめることにより不利益な取扱いを受けないこと

この治療を行うかどうかはあなた（保護者の方）の意志に任されています。その治療を希望されず、フェニトインやペントバルビタールなどの治療選択を希望される場合でも治療管理は当科で引き続き担当させていただきます。担当医師と気まづくなるなど、今後の治療に対して不利益を受けることはありません。その時点で担当医師と相談のうえ、あなたのお子さんにとって最善と思われる治療を行います。今後の治療に差し支えることは一切ありません。

4) プライバシー保護に関する事項

この治療結果はカルテに記録されます。あなたのお子さんの診察や検査の結果などに関する情報（カルテなど）は担当医師と治験協力が必ず確認しますが、そのほかに、この治験薬の有効性と安全性を評価するために、この治験を実施している医師、治験薬提供会社、この病院の治験審査委員会、厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合審査機構（医薬品の許認可を審査する機関）の関係者がそれを見ることがあります。

さらに、この治験薬を投与されている期間の診察や検査の結果とこの治験薬を投与されている期間以外のあなたのお子さんのデータの一部（例えば臨床検査値や症状）も、この治験薬の有効性や安全性を評価するために必要となります。そして、それらをこの治験を実施している医師及び治験薬提供会社に取りまとめて、厚生労働省の認可を得るための資料として利用されます。

また、この治験がすべて終わった後で、結果を論文にまとめて医学雑誌などに発表する場合があります。

上記のいずれの場合でも氏名、住所、生年月日、カルテ番号などの個人情報とは分らないようにして資料、情報の提供を行いますので、あなたやあなたのお子さんのプライバシーに関する情報が外部に漏れることは一切ありません。

この治験に参加することを決めて同意書に署名をいただいた場合は、これら関係者があなたのお子さんの臨床情報を見ること、結果を論文等にまとめて外部に発表すること、および治験薬提供会社がデータを利用することについて同意したことになります。

5) その他

治験薬投与以外にけいれんに対する治療は十分に努力して実施しますので、治験薬を投与したからと

いってあなたのお子さんに危険がこれ以上増える可能性が高くなるとは考えておりません。

8. この治験参加中に健康被害が発生した場合

1) 健康被害（副作用）が発生した場合の連絡先

健康被害が発生した場合や何か質問がありましたら担当の医師、看護師、又は治験コーディネーターに連絡してください。

2) 健康被害が発生した場合の治療及び補償

この治験に参加したことが直接の原因となってあなたのお子さんに何らかの健康被害が生じたときは、適切な治療を受けることができます。そのことによってあなたやあなたのお子さんが損失をこうむった場合は法律に従い、補償を受けることができます。ただし、あなたやあなたのお子さん自身の重大な過失又は故意により健康上の被害が生じたときは、補償を受けることはできません。

ただし、この治験による治療は、治験に参加することによりけいれんが完全に治療でき、死亡しない、あるいは後遺症が残らないという保証をするものではありません。病気を起こしている原因や状態によって、結果的にそのようなことになった場合でも補償の対象にならない場合があります。

9. 途中で中止

この治験は、あなたが途中で「取りやめたい」とお申し出になるなど、下記の理由によりとりやめることがあります。途中で治験への参加をやめていただく時でも、あなたのお子さんの健康状態を確認するために、診察や検査を行います。また、下記の理由とは別に、この治験薬があなたのお子さんに不利益をもたらすかもしれないという情報が得られたときにも治験をやめることがあります。

- ・あなたがこの治験への参加を取りやめたいと申し出たとき
- ・あなたのお子さんにとって何らかの不利益があると担当医師が判断したとき
- ・途中であなたのお子さんがこの治験に参加できる人に当てはまらないことがわかったとき
- ・治験中に禁止されている他の治療が行われたとき
- ・あなたのお子さんの体の具合が悪くなり、担当医師が治験をやめると決めたとき
- ・その他の理由で、担当医師が治験をやめたほうがよいと判断したとき

10. 守っていただきたいこと

あなたのお子さんがこの治験に参加されている間、次のことを守ってください。

- (1) 薬の使用法、検査日などについて担当医師の指示に従って下さい。
- (2) この治療中に何か異常こと、普段の生活状態とは異なる様子を感じた場合は、速やかに申し出て下さい。適切な処置を行います。

11. この治験に関わる連絡先

1) 実施医療機関の名称、住所、電話番号

病院名：

住所：

電話番号：

2) 治験責任医師の氏名、所属、役職、連絡先

氏名：

所属、役職：

連絡先：

3) 治験分担医師の氏名、職名、連絡先

氏名：
所属、役職：
連絡先：

4) 治験コーディネーターの氏名、職名、連絡先

氏名：
所属、役職：
連絡先：

5) 治験の相談窓口

氏名：
所属、役職：
連絡先：

12. この治験に関する新しい情報の提供

この治験の途中で新しい情報（副作用や効果）が集まることがあります。重要なことや、あなたのお子さんの参考になることはすぐにお知らせします。新しいことを聞いて、あなたが治験への参加を取りやめても、その後に不利な扱いを受けることは決してありません。

13. この治験の費用

1) 治験にかかわる費用負担

未定

2) あなたが負担する必要のない費用

(1) この治験への参加を同意してから、この治験薬を投与されている期間と最後にこの治験薬を投与されて後に当院で行う臨床検査（血液検査や尿検査など）を始めとする全ての検査の費用

(2) この治験薬の代金

(3) この治験薬を投与されている期間に、当院で処方されるけいれん治療のための他の薬代

3) あなたが加入されている健康保険が負担する費用とあなた自身が一部負担する費用

(1) この治験薬を投与されていない期間の検査の費用（この治験薬を中止した後の観察期間内に当院で行う検査の費用を除く）

(2) けいれん以外の病気のために処方した薬の費用

(3) 初診料

4) 治験協力費

未定（各施設の規定に合わせて記載すること。）

私は、
のけいれん発作治療のためのミダゾラム静注療法に
ついて、本説明書に基づいて担当医より十分な説明を受けました。

平成 年 月 日

患者様 お名前

代諾者 お名前

続柄

ご住所

説明医師 氏名

所属

同意書

試験課題名 けいれん発作遷延状態または発作頻発状態にたいするミダゾラム静注療法

（治験参加施設 治験責任医師） 殿

説明事項

- 1) 治験について
- 2) この試験の目的と方法
- 3) この試験の予定期間
- 4) この試験への参加予定人数
- 5) ミダゾラム治療の予想される効果および副作用
- 6) ミダゾラムを使用しない場合のけいれんに対する他の治療法とその内容
- 7) この試験中に健康被害が生じた場合の対応
- 8) この試験への参加は患者さんとその保護者の方の自由意志によること
- 9) ミダゾラム治療に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 10) ミダゾラム治療に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 11) プライバシー保護に関する事項
- 12) 費用負担について
- 13) 担当医師について
- 14) 相談窓口について

わたしは_____がこの試験に参加するにあたり、担当医よりミダゾラム治療の目的、内容および使用される薬剤について上記項目について十分な説明を受けました。内容について理解した上でミダゾラムの投与を受けることに同意致します。

平成 年 月 日

患者様のお名前：

患者様の生年月日： 昭和、平成 年 月 日

代諾者のお名前： 続柄：

ご住所：

説明医師 氏名