

患者さんの保護者の方へ・患者さんへ

「未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験」

説明文書および同意書

これから「臨床試験」についてご説明します。この臨床試験は新生児の患者さんが対象です。新生児の患者さんが臨床試験に参加する場合、代諾者（保護者）の同意が必要です。そのため、代諾者の方に臨床試験の内容を説明します。

「臨床試験」への参加に同意していただけるかどうかは、代諾者の方の自由な意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。「臨床試験」への参加に同意できない場合には、遠慮なく申し出てください。参加に同意していただけない場合でも、今後の診療や治療に不利益が生じることはありませんので、ご安心ください。

なお、この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら、担当医師もしくは相談窓口へ遠慮なくお尋ねください。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

1. 協力をお願いする臨床試験

今回ご協力をお願いする「未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験」は、臨床研究法の対象となる特定臨床研究に該当します。臨床研究法は、お薬などの有効性・安全性を明らかにする臨床試験を対象とし、臨床試験の対象者をはじめとする国民の皆様からの信頼性の確保や、保健衛生の向上に寄与することを目的として、2018年4月に施行されました。

この臨床試験は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを、厚生労働大臣より認定された臨床研究審査委員会で審議され、その意見をもとに病院長が許可しております。また、この臨床試験は、臨床研究法に則り、厚生労働大臣に実施計画を提出しております（番号： ）。

2. この臨床試験に関する研究組織

この臨床試験は、埼玉医科大学総合医療センター 小児科が主体となり、ほかの実施医療機関との共同研究で行います。

【研究代表医師（この臨床試験全体の責任者）】

埼玉医科大学総合医療センター 小児科 准教授 難波 文彦

【他の実施医療機関の研究責任医師】

埼玉医科大学病院 新生児科 講師 本多 正和

島根大学医学部附属病院 小児科 助教 山本 慧

福島県立医科大学附属病院 小児科 講師 郷 勇人

茨城県立こども病院 新生児科 副部長 梶川 大悟

旭川厚生病院 小児科 主任部長 佐藤 敬

聖マリアンナ医科大学病院 小児科 教授 北東 功

山形済生病院 小児科 副医長 青木 倉揚

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

福井大学医学部附属病院 小児科 講師 奥野 貴士

大阪大学医学部附属病院 小児科 准教授 北島 康司

名古屋大学医学部附属病院 小児科 講師 佐藤 義朗

新潟大学医歯学総合病院 小児科 講師 小林 玲

順天堂大学医学部附属練馬病院 小児科 診療科長 寒竹 正人

杏林大学医学部附属病院 小児科 准教授 細井 健一郎

倉敷中央病院 小児科 部長 林 知宏

鹿児島大学病院 小児科 特任助教 中江 広治

山形県立中央病院 小児科・新生児内科 周産期母子部副部長 渡辺 哲

3. この臨床試験の目的と意義

この臨床試験は、未熟児動脈管開存症の患者さんを対象に、アセトアミノフェンが安全に投与できるかどうかを調べることを目的としています。アセトアミノフェンの投与後、2週間観察し、その安全性と有効性を調べます。

未熟児動脈管開存症とは、通常であれば出生後早期に閉鎖する胎児期の動脈管が、出生後一定時間経過後も閉鎖しないまま残った状態です。遷延すれば心臓に負担がかかり、心不全を来してしまいます。この臨床試験期間中、患者さんの未熟性によりお亡くなりになる可能性は5%前後ありますが、未熟児動脈管開存症やその治療によってそのリスクが増加することはないと考えています。現在の標準的な治療薬としては、インドメタシンが知られています。これは広く普及した治療薬ですが、腎機能障害といった副作用が強く出ることが問題となっています。一方で、アセトアミノフェンは鎮痛薬で一般に使用されています。新生児に対するアセトアミノフェンの副作用の報告はほとんどありません。未熟児動脈管開存症に対してアセトアミノフェン投与は、インドメタシンシと同等の治療効果が得られ、腎機能障害といった副作用が少ないと報告されています。しかし、日本国内においては使用経験や報告が少なく、未熟児動脈管開存症の治療薬として認められていません。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

この臨床試験により、未熟児動脈管開存症の患者さんに対するアセトアミノフェンを使用した治療の安全性が証明され、有効性が確認されれば、将来的にはアセトアミノフェンが未熟児動脈管開存症の治療薬として認められることが期待されます。

4. この臨床試験に参加できる方と参加できない方

この臨床試験に参加していただくためにはいくつかの参加条件があります。診察や検査の結果から担当医師が判断しますので、詳しくは担当医師にお尋ねください。また、結果によってはこの臨床試験に参加できないこともあります。

【参加できる方（以下の条件にすべて当てはまる方）】

- 在胎期間 24 週～35 週かつ出生体重 500 g～2,000 g の方
- 生後 24 時間をこえて生後 7 日までに試験薬の投与を開始できる方
- 全身の血液の流れに影響を与える未熟児動脈管開存症を罹患した方
- この臨床試験の参加にあたり、説明を受けた後、十分な理解の上、文書同意が得られた方

【参加できない方（以下の条件のどれか一つでも当てはまる方）】

- 未熟児動脈管開存症に対してすでに治療を行った方
- 登録時点 24 時間以内にステロイド薬の全身投与歴のある方
- 重篤な疾病を合併している方（先天性心疾患、先天奇形、胎児水腫、重篤な感染症、肺高血圧症、脳室内出血、高ビリルビン血症、壊死性腸炎、胃・消化管穿孔）
- 出血しやすい方
- 腎機能障害のある方
- 血小板数低下のある方
- 肝機能障害のある方
- その他、研究責任医師または研究分担医師が不相当と判断した方

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

5. この臨床試験に参加されない場合

この臨床試験に参加されない場合は、通常通りの入院治療を行います。未熟児動脈管開存症に対しては標準治療薬であるインドメタシンまたはイブプロフェンを使用します。

6. この臨床試験の方法

【この臨床試験の実施期間および参加予定人数】

この臨床試験の実施期間は、臨床試験を公表した日から～2026年12月31日までで、110名の患者さんに参加していただく予定です。

【この臨床試験への参加予定期間】

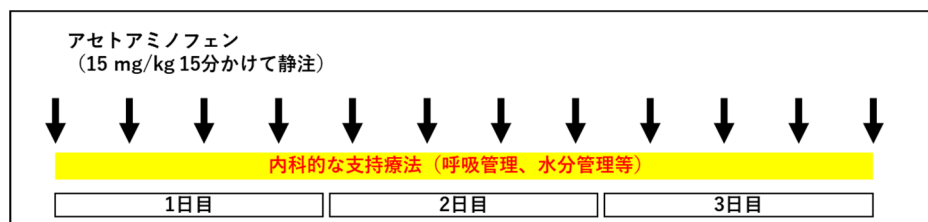
患者さんの予定参加期間は、約2～3週間で、以下のような期間に分かれています。

- スクリーニング期間（1～7日間）
- 治療期間（3日間）
- 観察期間（11日間）

【試験薬の投与方法】

臨床試験への参加に同意いただきましたら、2グループに分かれていただきます。

- 試験薬名 アセトアミノフェン 静注薬 を投与するグループ



アセトアミノフェンは1日4回、3日間、静脈内投与を行います。

投与量（15 mg/kg）は、解熱鎮痛剤として使用される量（7.5 mg/kg）の倍量を使用しますが、未熟児動脈管開存症に対して最も使用されている量です。

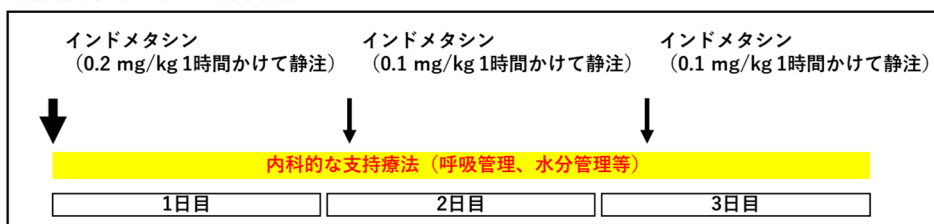
- 試験薬名 インドメタシン 静注薬 を投与するグループ

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

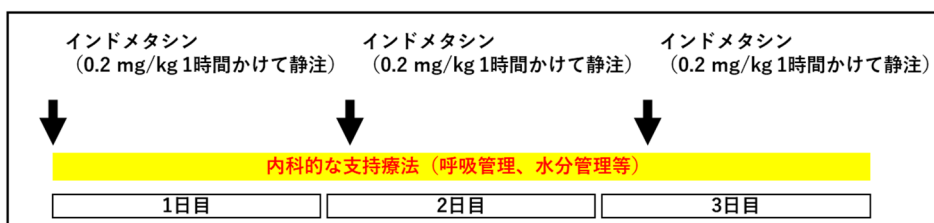
版番号：第 1.0 版

作成年月日：2022年7月26日

初回投与時 生後48時間未満



初回投与時 2日以上



インドメタシンは1日1回、3日間、静脈内投与を行います。

どちらのグループも、試験薬は、体重測定、尿量測定、胸部レントゲン検査、超音波検査と血液検査が終了した後に、静脈内投与を開始します。

どのグループに割り当てられる確率は2分の1ずつで、登録順にコンピューターでランダムに(意図をもたずに)決定します。どのグループに割り当てられているかは、代諾者の方や担当医師にもわかるようにしています。このように、参加者と評価者の両方にわかるようにグループ分けして、グループ毎の効果や安全性を比較して評価する方法を「非盲検比較法」といいます。

【臨床試験のスケジュール】

スケジュール表に沿って、あらかじめ決められた検査や診察を受けていただきます。治療期間が開始して2週間後に検査をして研究終了となります。研究期間終了後も、医師の判断で検査や診察を受けていただくことがあります。この臨床試験で使用した試験薬の副作用の発生により試験薬の投与を中止した場合には、可能な限り現状に回復するまでフォローアップします。

【スケジュール表】

観察項目	スクリーニング期間	治療期間	観察期間	試験中止時
------	-----------	------	------	-------

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第 1.0 版

作成年月日：2022年7月26日

	(生後 24 時間 ～ 7 日)	Day 1	Day 2	Day 3	最終投与後 24 時間	最終投与後 48 時間	Day 7	Day 14	試験中 止時
許容範囲 (時間)					± 6	± 6	± 24	± 48	+24
選択/除外基準									
文書同意									
被験者背景									
妊娠・分娩歴									
バイタル									
体重									
登録									
試験薬投与									
心臓超音波検査									
頭部超音波検査									
腹部超音波検査									
胸部レントゲン検査									
血液学的検査									
血液生化学検査									
尿量測定									
薬物血中濃度 (アセ トアミノフェン)									
NTproBNP 測定									
併用薬・併用療法	←—————→								
後治療						←—————→			
有害事象		←—————→							

< 検査や調査項目の説明 >

- 1) バイタル：健康状態を確認するため、体温や血圧、脈拍数などを測定します。
- 2) 体重：スクリーニング期間に、健康状態を確認するため、おくすりの投与量を決めるために測定します。スクリーニング期間中に体重を測定できなかった場合は、それまでに測定した体重を使用させていただきます。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

- 3) 尿量：腎機能を評価するために測定します。
- 4) 血液検査：健康状態を確認するため、貧血の有無や肝機能、腎機能、血糖値などについて調べます。1回、0.5～1.0ミリリットル（総量、3.0～6.0ミリリットル）、採血します。
- 5) 心臓超音波検査：試験薬の効果を判定します。
- 6) 頭部超音波検査：脳室内出血の有無等を調べます。頭部への血液の流れを調べます。
- 7) 腹部超音波検査：腹部への血液の流れを調べます。
- 8) 薬物血中濃度（アセトアミノフェン静注薬 を投与するグループのみ）：投与した薬物の血液中の濃度がどのように変化しているかについて調べます。薬物投与終了後1回、約1.0ミリリットル、採血します。

7. 期待される利益および起こりうる不利益

<期待される利益>

<アセトアミノフェン静注薬 を投与するグループ>

今回提案するアセトアミノフェンは、過去にインドメタシンと比較して、腎機能障害が発生する割合が低く、有効性は劣らないとする研究成績が得られています。この臨床試験に参加して、アセトアミノフェンを投与する場合、患者さんはインドメタシン治療よりも腎機能障害が発生する割合が低い可能性があります。ただし、試験薬を投与する前の状態がそれぞれ違いますし、腎機能障害が発生しないとは限りませんし、効果も得られるとは限りません。

<インドメタシン静注薬 を投与するグループ>

この臨床試験に参加して、インドメタシンを投与する場合、患者さんは現在日本国内で最も標準的と考えられている治療を受けることになります。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

<起こりうる不利益>

2つの試験薬を投与することにより次のような副作用を生じることが考えられます。

<アセトアミノフェン静注薬 を投与するグループ>

主な副作用：肝機能検査値異常(3.5%)、肝機能障害(1.6%)、悪心・嘔吐(1.2%)、
血小板減少(0.7%)、劇症肝炎(0.2%)

<インドメタシン静注薬 を投与するグループ>

主な副作用：尿量減少(27.0%)、血清クレアチニン上昇(9.6%)、低血糖(8.2%)、BUN上昇(6.1%)、腎機能異常(5.3%)、胃腸出血(3.2%)、
頭蓋内出血(1.9%)、消化管穿孔(1.0%)、肺出血(1.0%)、壊死性腸炎(0.8%)、血尿(0.7%)、下血(0.6%)、イレウス(0.6%)、
凝固障害(0.6%)、急性腎不全(0.4%)、無尿(0.4%)、ショック(0.1%)、肺高血圧(0.03%)

安全に臨床試験に参加していただくため、担当医師が常に患者さんの身体の状況や検査値などに注意を払い確認します。もし臨床試験中にこのような好ましくない症状が認められた場合には、担当医師が適切な治療をおこないます。また、担当医師の判断により、臨床試験への参加を中止する場合があります。

8. この臨床試験への参加に対する拒否および撤回

この臨床試験の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかを代諾者の方の自由な意思で決めてください。参加を辞退されたとしても、不利益を受けることはありません。また、臨床試験実施中に、代諾者の方の臨床試験継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせし、臨床試験に継続して参加していただくかどうか確認させていただきます。

患者さんがこの臨床試験に参加された後でも、いつでも参加を取りやめることができます

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

す。参加を途中で辞めたい場合は、担当医師まで連絡をお願いします。参加を途中で辞めた場合でも、通常行われる標準的な治療に切り替わるため、治療において不利益を受けることはありません。参加を取りやめる前までに得られた安全確認のためのデータは、代諾者の方からの申し出の有無にかかわらず使用させていただくことになります。

9. この臨床試験への参加を中止する場合

この臨床試験への参加に同意を頂いた後でも、次のような場合、担当医師の判断で臨床試験への参加を中止させていただくことがあります。

- 1) 代諾者から同意撤回の申し出があった場合
- 2) 原疾患の増悪・再発によって継続が困難である場合
- 3) 研究責任医師が中止する必要があると判断した場合
- 4) 併存疾患・合併症の増悪によって継続が困難である場合
- 5) 登録後、診断・重症度分類の誤り等被験者の不適格性が判明した場合
- 6) 転院により試験参加が困難である場合
- 7) 効果・安全性評価委員会から中止の指示があった場合

10. この臨床試験に関する情報の公開

この臨床試験の概要（臨床試験の名称、目的、方法、実施体制など）は、厚生労働省の臨床研究等提出・公開システム「jRCT; Japan Registry of Clinical Trials（<https://jrct.niph.go.jp/>）」に登録しています。個人が特定される情報は登録されません。

また、この臨床試験に関して、研究計画や関係する資料をご覧になりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外で、資料のご提供や閲覧をしていただくことができます。担当医師へお申し出ください。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

11. プライバシーの保護

この臨床試験で集められた情報(カルテ、各種検査結果など)は、研究データとして使用させていただきます。情報は記録としてまとめられ、データセンターへ報告されます。その際、患者さんのお名前やカルテIDなどの個人情報(記号など)を用いて識別化され、個人を特定できないようにします。

この臨床試験の結果は、学会や医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に個人情報が明らかになるようなことはありません。また、医療関係者は患者さんの秘密を守ることを法律で義務づけられており、当院の決まりに基づき患者さんの情報の取り扱いには十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理を行います。

この臨床試験が適切に実施されているかを確認するために、この臨床試験の関係者(当院の職員など)、研究代表医師が指名したモニタリング担当者、認定臨床研究審査委員会の委員が、患者さんのカルテなどの記録をみることがあります。これらの人達は仕事上で知ったことについて秘密を守る義務があり、個人情報保護法に基づいて仕事をしますので、患者さんのプライバシーは、適切に管理され守られます。この同意書に署名されますと、上記の者がカルテなどの内容を見ることについてもご了承いただいたものとして取り扱わせていただきます。

この臨床試験への参加を途中で止めた場合でも、それまでに得られた情報および参加を途中で止めた後で得られた安全確認のための情報は使用させていただくことになります。

12. 試料・情報等の保存および使用方法ならびに保存期間

この臨床試験では、カルテや各種検査結果などの情報を用います。これらの情報の管理は、この臨床試験の関係者以外がアクセスできない状態で行います。ご提供いただいた情報は、研究終了後5年間保存させていただきます。採取した血液は、院内の臨床検査部で測定され、残った血液は廃棄されます。薬物の血中濃度測定のために採取した血液は、検査会社へ移送された後に測定され、残った血液は廃棄されます。

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

この臨床試験でいただいた情報を用いて、新しく研究を行うことがあります。その場合には、当院の倫理審査委員会で審査を受け、病院長の許可を受けてから研究を行います。研究の内容に関しては、埼玉医科大学総合医療センターのホームページ（<http://www.kawagoe.saitama-med.ac.jp/>）等に載せる予定にしております。この新しく行う研究に使用して欲しくない場合にはご連絡ください。

13. 研究資金源および利益相反

この臨床試験では、日本医療研究開発機構（AMED）研究費を使用します。この臨床試験の実施にあたり、臨床研究法の定める手続きに従い、研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師、統計解析責任者は、利益相反の状態を開示し、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、承認を得ております。したがって、この臨床試験における利益相反の状態は、患者さんの不利益につながるものではありません。

14. この臨床試験に関するお問い合わせ先（相談窓口）

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられたときは、いつでもご遠慮なく本研究の相談窓口にご相談ください。また、病気やけがなどで他の治療を受けるときも、同様にご連絡ください。

< 相談窓口 >

実施施設名：

電話：

< 研究代表医師 >

難波 文彦

施設名：埼玉医科大学総合医療センター 小児科

所在地：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

電話：049-228-3622（平日9時～17時・水曜日除く）

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

15. この臨床試験参加に伴う費用負担について

この臨床試験に参加することで、患者さんや代諾者の方に特別な費用負担はありません。この臨床試験に参加することで行うアセトアミノフェンの血中濃度測定検査や試験薬（アセトアミノフェン、インドメタシン）の費用については、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）から提供された研究費より負担します。この臨床試験に参加していただくことによる謝礼は発生しません。

16. この臨床試験によって健康被害が生じた場合

この臨床試験はこれまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床試験が原因で患者さんに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切な治療を行います。この治療は、通常の診療と同じように、患者さんや代諾者の方の健康保険と自己負担によって支払われます。この臨床試験に参加して、万一重大な健康被害が発生した場合は、研究責任医師が加入する臨床研究保険の適用の範囲内で、健康被害が補償されます。ただし、その健康被害がこの臨床試験と全く関係がない場合や、担当医師に従わなかった場合や、患者さんや代諾者の方の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられなかったりすることがありますのでご注意ください（別紙（この臨床研究における健康被害補償の概要について）参照）。

17. 認定臨床研究審査委員会

代諾者の方の希望により、研究の計画や研究方法に関する資料、および認定臨床研究審査委員会に関する手順書や委員名簿、議事概要を見ることができます。ご覧になりたい場合は、この臨床試験の相談窓口または委員会までお申し出ください。

名称：学校法人 埼玉医科大学 臨床研究審査委員会

所在地：埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

臨床試験名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年7月26日

電話：049-276-1662

同意書

殿

臨床試験課題名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

(研究責任医師：)

【説明事項】

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 協力をお願いする臨床試験 | <input type="checkbox"/> この臨床試験に関する情報の公開 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験に関する研究組織 | <input type="checkbox"/> プライバシーの保護 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的と意義 | <input type="checkbox"/> 試料・情報の保存および使用方法ならびに保存期間 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験に参加できる方と参加できない方 | <input type="checkbox"/> 研究資金源および利益相反 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験に参加されない場合 | <input type="checkbox"/> この臨床試験に関するお問い合わせ先(相談窓口) |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> この臨床試験参加に伴う費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 期待される利益および起こりうる不利益 | <input type="checkbox"/> この臨床試験によって健康被害が生じた場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験への参加に対する拒否および撤回 | <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験への参加を中止する場合 | |

【代諾者の署名欄】

私はこの臨床試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、この臨床試験に参加することに同意します。

なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意日： 年 月 日 患者氏名： _____

代諾者氏名： _____ (自署) 患者との続柄： _____

代諾者氏名： _____ (自署) 患者との続柄： _____

(ご署名はお一人でもかまいません。)

【医師・研究協力者の署名欄】

私(たち)は臨床試験について、上記説明事項に関して説明文書を用いて、十分に説明いたしました。

説明日： 年 月 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

説明日： 年 月 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

同意撤回書

殿

臨床試験課題名：未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に
関する多施設共同ランダム化比較試験

(研究責任医師：)

私は、この臨床試験に関して、その同意を撤回します。

この撤回につきまして、

有効確認のための情報は、

同意撤回書を提出するまでの情報は使用してもかまいません。

全ての情報の使用を拒否します。

(安全確認のための情報は、同意撤回書を提出するまでの情報は使用させていただきます。)

同意撤回日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 患者氏名： _____

代諾者氏名： _____ (自署) 患者との続柄： _____

代諾者氏名： _____ (自署) 患者との続柄： _____

(ご署名はお一人でもかまいません。)

【確認医師の署名欄】

確認日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)