

今後、いま一度、試験計画の科学性、参加施設の臨床試験体制を含めた実施可能性につき吟味し、この計画をさらに精度の高いものにしていかななくてはならない。

E. 結論

本研究は、低出生体重児の無呼吸発作治療薬としてのドキサプラムについて、多施設共同臨床試験を行い、その安全性・有効性を検証することを目的とし、研究計画を作成した。未熟児無呼吸発作治療薬として適応承認されている静注用アミノフィリンを対照薬として、大規模なランダム化比較試験を開始することを計画した。研究計画作成にあたっては、参加施設の代表者の意見を参考にし、超低出生体重児の薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査を、またそれぞれの臨床施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用法についても確認・調査を行い、ドキサプラム投与症例における有効血中濃度の検討による至適投与量・投与法の検討も参考に研究計画に反映させた。今後、いま一度、試験計画の科学性、施設の臨床研究体制を含めた実施可能性につき吟味し、さらにこの計画を精度の高いものにしていかななくてはならない。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



NEONATAL RESEARCH NETWORK

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよび アミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験 研究計画書

厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業

「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」

(主任研究者 藤田保健衛生大学小児科 山崎俊夫)

「ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立」

(分担研究者 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科 北島博之)

「ドキサプラムの薬物動態に関する研究」

(分担研究者 熊本大学大学院医学薬学研究部・薬剤情報分析学分野 入江徹美)

「ドキサプラムの作用機構解明に関する研究」

(藤田保健衛生大学衛生学部臨床病理学 畑 忠善)

Neonatal Research Network (NRN)

2006.1. 25

目 次

概要	2
1 背景	4
2 目的	5
3 対象の選択、中止基準	5
4 試験薬	6
5 投与量及び投与方法	7
6 試験のデザイン	7
7 説明と同意	7
8 インターネット登録	7
9 試験薬投与の中止、中止基準	8
10 症例登録の流れ	9
11 血中濃度測定	11
12 有効性及び安全性の評価	11
13 統計解析	13
14 試験実施計画書の改訂	13
15 症例報告書	14
16 試験の品質管理および品質保証	14
17 倫理	15
18 健康被害補償および保険	16
19 公表に関する取り決め	16
20 試験実施体制	16
21 参考文献	19
22 付録一覧	19

概要

課題名

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験

目的

低出生体重児の無呼吸発作に対し、ドキサプラムの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈内投与法を採用し、キサンチン製剤との安全性・有効性につき比較検討する。

試験のデザイン

多施設ランダム化比較試験

対象

1. 選択基準 下記の(1)-(3)の条件をすべて満たすもの

(1) 原発性未熟児無呼吸発作*のみられるもの

*呼吸中枢の未熟性もしくは呼吸筋の易疲労性による無呼吸発作) 20 秒以上の呼吸休止、もしくは心拍が 100/分以下、あるいは SpO₂ が 90%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止が 8 時間の勤務時間帯で 4 回以上認められるもの

(注 フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視をし、Neonatal Event Review を用いて評価する。)

(2) 在胎期間 22 週 0 日以上 32 週未満で出生した児

(3) 本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例

2. 除外基準 下記の(1)-(7)いずれかに該当するもの

(1) 無呼吸発作が呼吸中枢の未熟性や呼吸筋の易疲労性以外の原因による場合（下記の二次性無呼吸発作）

- ① 2 度以上の脳室内出血がある症例
- ② 脳室周囲白室軟化症がある症例
- ③ 低酸素性虚血性脳症などの中枢神経異常がある症例
- ④ 染色体異常がある症例
- ⑤ 重大な先天奇形がある症例
- ⑥ 心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例
- ⑦ 胎児水腫の症例
- ⑧ 壊死性腸炎の症例
- ⑨ 症候性動脈管開存症のある症例

(2) 閉塞性の無呼吸発作である症例

(3) 機械的人工換気療法 (nasal CPAP も含む) を施行中、または中止後 6 時間未満の症例

- (4) 母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されていた症例
- (5) テオフィリン、カフェインなど他の無呼吸発作治療薬がすでに投与されている症例
- (6) 低酸素血症、低体温、高体温、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症、感など無呼吸の原因となりうる合併症が治療によっても改善しない症例
- (7) その他担当医が対象として不適切と判断した症例

投与量および投与方法

1. ドキサプラム（ドプラム）群

- ① 負荷：1.5mg/kg を1時間かけて静脈内投与
- ② 持続投与：負荷量終了後0.2mg/kg/hr の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。ただし投与量は0.5mg/kg/hr を越えないこと。

2. アミノフィリン（アプニション）群

- ① 負荷：5mg/kg を1時間かけて静脈内投与
- ② 維持：2.5mg/kg/日 12時間毎1日2回投与

評価項目

1. 主要評価項目

無呼吸発作の頻度の改善度

試験薬投与前8時間と投与後16～24時間、40～48時間、64～72時間、88～96時間、160～168時間の無呼吸発作の頻度（回数）を比較する。

（判定）FR (full response)：apnea の完全な消失

PR (partial response)：apnea の50%以上の減少

F (failure)：apnea の50%以下の減少

2. 副次的評価項目

修正1歳6ヶ月、暦年齢3歳での発達予後

目標症例数

100例

試験実施期間

- 1. 試験の開始：平成18年2月
- 2. 試験の期間：平成19年8月までの1年6ヵ月間

1 背景

未熟児無呼吸発作は出生体重 2500g 未満の低出生体重児の約 25%にみられると言われているが、児の成熟度によりその頻度は異なり、出生体重が 1000g 未満の超低出生体重児では 84%にも及ぶという報告がある。無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起こり、これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがある。従って無呼吸発作の適切な管理は低出生体重児の予後の改善のために極めて重要な課題と考えられる。そのため無呼吸発作の治療としてこれまで様々な方法が行われてきた。すなわち、まず一般療法として、原因の除去、体温の調節、低濃度酸素投与や物理的的刺激療法などが行われるが、これで十分にコントロールできない場合には薬物療法としてキサンチン製剤などの投与、呼吸管理として CPAP 療法、機械的人工換気療法などが行われている。しかし、これらの治療法には一長一短があり、中でも人工呼吸器による人工換気療法は慢性肺疾患の誘発や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念される。そこで、人工換気療法の頻度を減らすためにキサンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェインなど）に代表される薬物療法がまず行われている。キサンチン製剤は未熟児無呼吸発作の治療に長年にわたって内外で広く用いられており、その有効性や薬物動態についてもよく研究されている。しかし、問題点として、これらに不応の無呼吸発作例が 30～40%存在することや、メチルキサンチンは脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンの A1 および A2 レセプターに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れがあることなどがあげられている。そこで、キサンチン製剤以外の未熟児無呼吸発作の治療薬が模索され、その一つとして塩酸ドキサプラムの投与が試みられ有効性や安全性についての検討がなされてきた。ドキサプラムは呼吸刺激剤であり、成人領域では主に麻酔覚醒時に用いられているが、小児科領域では種々の原因による低換気症候群に用いられている。未熟児無呼吸発作に対しては Burnard らが報告して以来、有効であるとの報告が多くみられ、これまでの欧米での報告では、安全域が広く、副作用も少なく、あっても軽微なものだけで、しかも可逆的であるとされていた。しかし、わが国での追試では嘔気・嘔吐などの消化器症状がしばしばみられることや、多発性胃穿孔や壊死性腸炎など重篤な有害事象の報告があったため、1995 年 8 月にドラッグインフォメーションが新生児・未熟児に対しては禁忌と改訂された。しかしこれと前後して、低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態に関する研究が進み、従来の 1/10 程度の低用量の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの発表が行われており、1996 年末の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約 60%が禁忌とされた後にも使用し続けていることが明らかになり、ドキサプラムが実際の臨床の場では必要不可欠な薬剤であることが分かった。そこで、日本未熟児新生児学会薬事委員会は 1997 年にドキサプラム専門委員会を組織し、ドキサプラムの有効でかつ安全な使用法を検討し、その結果に基づいて 1998 年に未熟児無呼吸発作に対する投与指針を作成し報告した。しかし、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム療法には現在なおいくつかの解明すべき問題が残されている。すなわち、この投与指針を作成したときの基礎データは、多施設無作為割付試験の方法論を厳密に踏襲したものではなかったこと、国際的に評価の高い Cochrane Systematic Review での 1999 年の未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの投与に関する結論として（1）ドキサプラム投与開始 48 時間以内では無呼吸は減少するが、それ以降の有効性を証明するデータがないこと（2）ドキサプラムの成長や発達に及ぼす影響について長期間の経過をみた報告がないこと（3）在胎期間などで層別化したより多くの対象での検討で、この薬物がどのような症例に有用かを明らかにする必要がある、などがあげられていることである。さらに、投与指針の基礎とな

ったデータは、すべてキサンチン製剤をまず投与し、不応のものに対してドキサプラムを併用投与したものであったため、仮に有害事象が発生した場合にはどの薬剤によるものかを特定しにくいことや、薬剤の相互作用の存在がありうるなどの不明瞭な問題があった。そこで、これらの解決すべき問題を踏まえて今回新たに Evidence-based Medicine の趣旨を一層尊重し、科学的かつ倫理的であることを遵守した低出生体重児の無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの安全性・有効性に関する研究を計画した。

2 目的

本研究は、低出生体重児の無呼吸発作に対し、ドキサプラムあるいはキサンチン製剤（アミノフィリン）を投与し、その有効性・安全性を検証する多施設共同比較試験である。本研究ではドキサプラムの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈内投与法を採用し、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ投与するものとし、なおかつ無呼吸発作に対する薬物療法としてのキサンチン製剤（アミノフィリン）との安全性・有効性につき検討するものである。

3 対象の選択、除外基準

「選択基準に合致し」、かつ「除外基準に該当せず」、かつ「保護者の同意が得られた」症例はすべて研究の対象となる。

3.1 選択基準 下記の(1)-(3)の条件をすべて満たすもの

(1) 原発性未熟児無呼吸発作*のみられるもの

*呼吸中枢の未熟性もしくは呼吸筋の易疲労性による無呼吸発作) 20 秒以上の呼吸休止、もしくは心拍が 100/分以下、あるいは SpO₂ が 90%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止が 8 時間の勤務時間帯で 4 回以上認められるもの

(注 フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視をし、Neonatal Event Review を用いて評価する。)

(2) 在胎期間 22 週 0 日以上 32 週未満で出生した児

(3) 本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例

3.2 除外基準 下記の(1)-(7)いずれかに該当するもの

(1) 無呼吸発作が呼吸中枢の未熟性や呼吸筋の易疲労性以外の原因による場合（下記の二次性無呼吸発作）

① 2 度以上の脳室内出血がある症例

② 脳室周囲白室軟化症がある症例

③ 低酸素性虚血性脳症などの中樞神経異常がある症例

④ 染色体異常がある症例

⑤ 重大な先天奇形がある症例

⑥ 心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例

⑦ 胎児水腫の症例

⑧ 壊死性腸炎の症例

⑨ 症候性動脈管開存症のある症例

- (2) 閉塞性の無呼吸発作である症例
- (3) 機械的人工換気療法(nasal CPAP も含む)を施行中、または中止後 6 時間未満の症例
- (4) 母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されていた症例
- (5) テオフィリン、カフェインなど他の無呼吸発作治療薬がすでに投与されている症例
- (6) 低酸素血症、低体温、高体温、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症、感など無呼吸の原因となりうる合併症が治療によっても改善しない症例
- (7) その他担当医が対象として不適切と判断した症例

4 試験薬 (付録 添付文書参照)

4.1 ドキサプラム群；

ドプラム注射液®：(キッセイ薬品工業㈱)

4.2 アミノフィリン群；

アプニション注 15mg：(エーザイ㈱)

5 投与量及び投与方法

選定基準（選択基準および除外基準）に適合し、試験参加の同意が得られエントリーされた児にはドキサプラム（ドプラム注射液®）あるいはアミノフィリン（アプニション注 15mg）が投与される。

5.1 ドキサプラム群

ドプラム注射液®：キッセイ薬品工業㈱（1バイアル中 日局塩酸ドキサプラム 400mg 含有）を用いる。

① 負荷

1.5mg/kg を 1 時間かけて静脈内に投与する

② 持続投与

負荷量終了後 0.2mg/kg/hr の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量してもよい。ただし投与量は 0.5mg/kg/hr を越えないこと。

(持続投与の方法)

ドキサプラムの調整は下記の方法を基準とし、状況によって 2 倍濃縮などを用いる。

① ドキサプラムを Xmg/kg/hr で投与する場合

1 ml のシリンジを用いてドキサプラムを Xml とり、指示された輸液用の基液（20-X）ml を入れて用意しておいた 20ml のシリンジに注入・混和する。この 20ml 注射液を静脈内に持続投与する。

（例：0.2mg/kg/hr の場合にはドキサプラム 0.2ml を、輸液用基液 19.8ml と合わせて 20ml 注射液を作る）

② 輸液速度 (ml/h)

児の体重(kg)と同じとする。（例：体重 1kg の児に投与する場合には 1 ml/hr の輸液速

度で持続投与する。

5.2 アミノフィリン群

アプニション注 15mg : (エーザイ株) を用いる

① 負荷

5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する

② 維持

2.5mg/kg/日 12 時間毎 1 日 2 回投与

6 試験のデザイン

6.1 試験のデザイン

本試験は、ドキサプラムあるいはアミノフィリンの多施設ランダム化比較試験である。

6.2 目標症例数

目標症例数 ドキサプラム群 50 例、アミノフィリン群 50 例 計 100 例

< 目標症例数の設定根拠 >

7 試験期間

① 試験の開始 平成 18 年 2 月

② 試験の期間 平成 19 年 8 月までの 1 年 6 ヶ月間

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

8 説明と同意

研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

9 インターネット登録

9.1 患者登録

(1) 登録はインターネットを用いて Neonatal Research Network のホームページ上で行う。

(2) 選定基準に該当するものは「説明と同意」の後登録を行う。

(3) 選定基準に該当しないもの（臨床試験への参加に関する同意が得られなかった場合も含む）は別に情報提供に関する説明と同意を得た上で登録を行う。

(4) 直ちにホームページ上で割り付け結果が表示されるとともに、予め登録された電子メールアドレスおよび FAX 番号に対して確認メッセージが送信される。

9.2 在胎期間の決定方法

(1) 登録に用いる在胎期間は以下の方法で決定する。

- (2) 各症例において、上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法による在胎期間を採用する。信頼性の判断は産科医あるいは新生児担当医が行う。

第一位 妊娠第8～11週前後の超音波による胎児頭臀長 CRL にもとづく在胎期間
第二位 最終月経第1日から起算した在胎期間
第三位 New Ballard の評価法による在胎期間

9.3 症例の割り付け、症例番号

- (1) インターネット上で症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに試験薬番号の割付が行われ、インターネット上で登録者に通知される。
- (2) 選定基準に該当する症例の割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。割り付けに必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の割り付け操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行う。

層別化因子

- a. 施設
- b. 在胎期間 (22w, 23w, 24w) (25w, 26w, 27w) (28w 以上)
- (3) 選定基準に該当しない症例はインターネット上でその旨通知され、その後は本試験からの治療上の指示・制限は受けない。
- (4) 以上の症例登録の記録は各施設の FAX ならびに電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付されるとともに Neonatal Research Network のホームページ上で自施設のデータのみ随時閲覧することができる。

10 試験薬投与の中止、中止基準

下記の中止基準に該当した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに試験を中止し被験者の安全性を確保するとともに 10.2 中止後の対応を行う。

10.1 投与中止基準

ドキサプラムあるいはアミノフィリン投与との因果関係の有無に関わらず、下記項目該当時に中止する

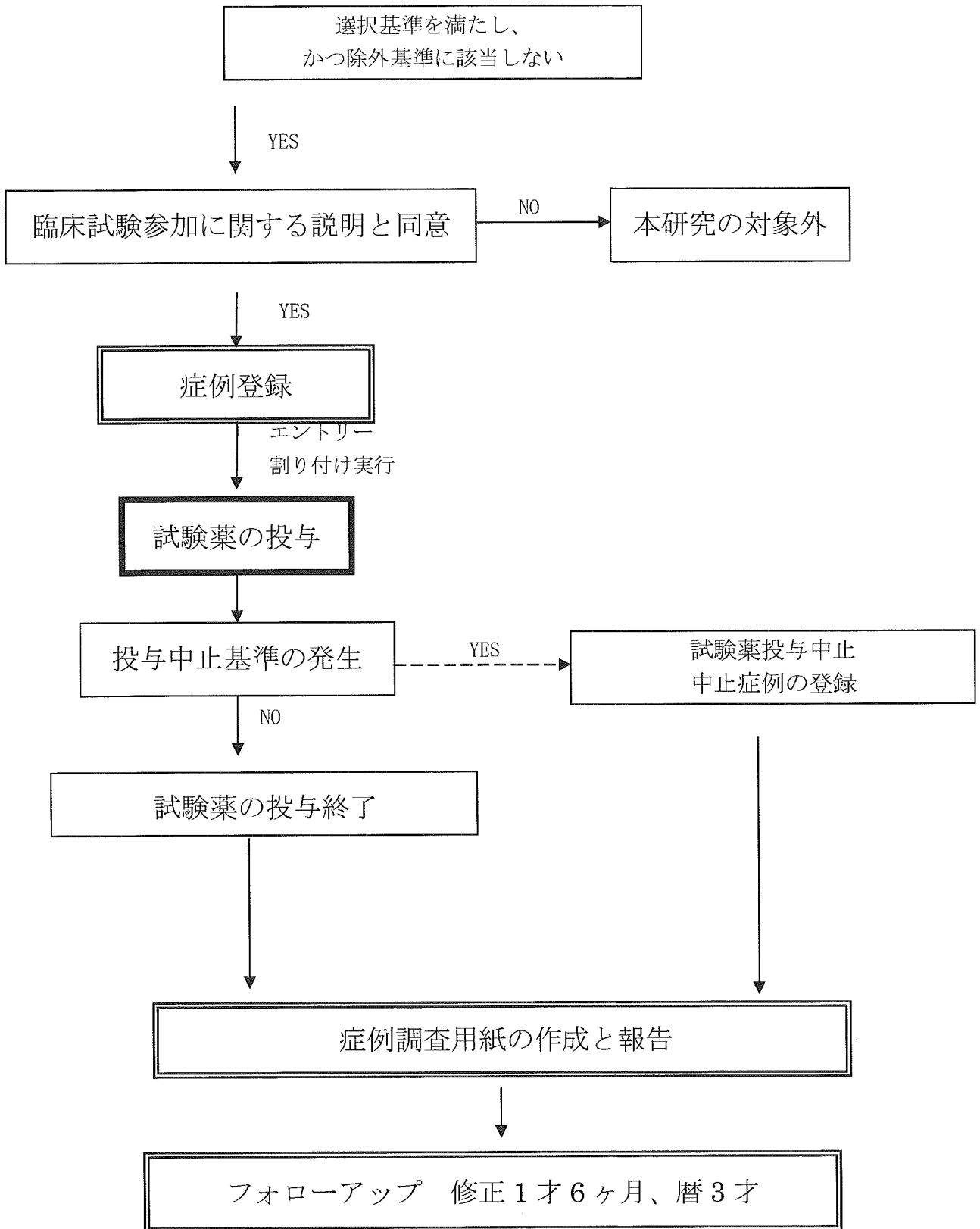
- ① 明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症が出現した場合
- ② 高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ の場合)、低酸素血症、重症な無呼吸発作が頻発するなどして呼吸管理をせざるを得なくなった場合 ($\text{SpO}_2 < 90\%$ または $\text{HR} < 100 \text{ bpm}$ が 5 秒持続する無呼吸発作*が 1 時間に 3 回以上、もしくは 1 回でも Mask & Bag を必要とする場合)
- * 選択基準に合致した無呼吸発作
- ③ 重大な有害事象 (壊死性腸炎、消化管穿孔、高血圧、痙攣など) が出現した場合
- ④ 保護者からの申し出に基づく試験の中止 (中断)
- ⑤ その他全身状態の変化に伴い、試験の継続が困難と主治医が判断した時

10.2 中止後の対応

- ① 出現症状がドキサプラムあるいはアミノフィリンの作用である可能性を念頭におき、適切な治療法を選択する。
- ② 家族にドキサプラムあるいはアミノフィリンの投与を中止したことを説明する。

中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成など、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とはドキサプラムあるいはアミノフィリンを投与することを中止」するのみであり、本試験の調査対象としては継続される。

11 症例登録の流れ



12 血中濃度測定

12.1 検体の採取

ドキサプラムあるいはアミノフィリンを投与終了後 24 時間の時点
(ドキサプラムあるいはアミノフィリンを負荷後 24 時間以上経過後であれば投与量に変更がなければいつでもよい)

12.2 採血量

0.1ml で、血清 0.05ml を分離。血中濃度の測定まで -20°C 以下で冷凍保存する。

12.3 血中濃度の測定と薬物動態の解析

①ドキサプラムならびにアミノフィリンの血中濃度は各施設での測定を妨げないが一括して熊本大学大学院薬学研究科でもおこなう。

②熊本大学大学院薬学研究科ではドキサプラムの血中濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定する。

12.4 検体の送付

各施設からクール宅急便で直接送付する。到着が土、日にかからないように配慮する。

(差出し元の名前に”厚生労働科学研究山崎班”と必ず記入)

各施設で送料を立て替え。その伝票を必ず保管する。

(年度末に立替払いの支払請求書が必要)

宛先；熊本大学大学院医学薬学研究部 薬剤情報分析学分野 入倉 充

〒862-0973 熊本市大江本町 5-1

TEL 096-371-4559 (直通)

FAX 096-371-4639

13 有効性及び安全性の評価

13.1 有効性の評価

13.1.1 主要評価項目

無呼吸発作の頻度の改善度

試験薬投与前 8 時間と投与後 16～24 時間、40～48 時間、64～72 時間、88～96 時間、160～168 時間の無呼吸発作の頻度 (回数) を比較する。

(判定)

FR (full response) : apnea の完全な消失

PR (partial response) : apnea の 50%以上の減少

F (failure) : apnea の 50%以下の減少

13.1.2 副次的評価項目

修正 1 歳 6 ヶ月、暦年齢 3 歳での発達予後

(評価の方法)

1歳6ヵ月(修正年齢)、3歳(歴年齢)において、神経学的予後および新版K式による発達評価をおこなう。

<設定の根拠>

13.2 安全性の評価

13.2.1 有害事象

(1) 有害事象

有害事象とは、試験薬投与開始以降退院までに発現したあらゆる好ましくない事象であり、試験薬との因果関係の有無を問わない。有害事象のうち、試験薬との関連性が否定できないものを副作用として取り扱う。

それぞれの試験薬の副作用等は添付文書を参照のこと

(2) 重篤な有害事象

以下に該当するものを重篤な有害事象という。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

(3) 重要な有害事象

以下に該当するものを重要な有害事象とする。

1. 有害事象のために試験薬の投与を中止したもの
2. 有害事象のために処置を要したもの

13.2.2 有害事象の評価

試験薬投与開始以降退院までに発現した有害事象について、以下の評価を行う。

1. 重症度

有害事象の重症度を下記の3段階で評価する。

- (1) 軽度：徴候又は症状が認められるが処置を要しないもの
- (2) 中等度：臨床症状に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 重度：臨床状態に重大な影響が認められるもの

2. 重篤性

有害事象の重篤性を下記の2段階で評価する。

- (1) 重篤
- (2) 非重篤

3. 処置

有害事象に対する処置を以下の2段階で評価する。

- (1) 処置なし
- (2) 処置あり(内容を記載)

4. 転帰

有害事象の転帰を以下の6段階で評価す

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 不変
- (4) 悪化
- (5) 死亡
- (6) 不明

5. 試験薬との関連性

試験薬との関連性を下記の2段階で評価する。

- (1) 関連なし：有害事象発現の要因が明確で、試験薬との関連性が否定できるもの
- (2) 関連が疑われる：有害事象発現の要因が明確でなく、試験薬との関連性が否定できないもの

13. 2. 3 有害事象の追跡調査

有害事象が発現した場合、試験責任者又は試験分担医師は有害事象発言前の状態に復するか試験責任医師または試験分担医師が追跡不要と判断するまで、追跡調査を行う。

13. 2. 4 重篤な有害事象が発生した場合の措置

試験責任者又は試験分担医師は、重篤な有害事象が発現した場合、試験薬との因果関係の有無に関わらず、発現を知り得てから24時間以内にインターネット上で実施責任者等に報告する。

13. 2. 5 安全性の確保

有害事象が見られたら速やかに必要と思われる検査等を施行し、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え救急処置ができる体制を整えておく。

14 統計解析

14. 1 解析対象集団

(1) 有効性解析対象集団

試験薬が投与され、有効性に関するデータがある症例を解析対象集団とする。

(2) 安全性解析対象集団

試験薬が投与された全症例を解析対象集団とする。

14. 2 有効性の解析

(1)

- (2) 1才半、3才時の新版K式発達検査における、発達指数での正常(>79)、ボーダーライン(>69, <80)、異常(<70)の発症率をFisher's exact probability testを用いて比較検討する。

14. 3 安全性の解析

- (1) すべての有害事象について、検討する。

15 試験実施計画書の改訂

15.1 試験実施計画書の改訂

試験実施者は、試験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他試験を適正に行うために重要な情報を知った場合は、必要に応じて協議し実施計画書の改訂を行うことができる。実施計画書を改訂した場合には試験責任医師と合意し、試験審査委員会の承認を得る、また、試験責任医師又は試験分担医師は試験の継続についてあらためて代諾者の同意を得る。

15.2 試験期間の延長

試験実施者は、予定した試験期間内に目標症例数が達成できない場合、試験期間を延長して研究を継続することがある。試験実施期間を延長した場合には試験責任者と合意し、試験審査委員会の承認を得る。

15.3 試験の中止又は中断

試験実施者は、安全性に問題がある。有効性が認められない等、試験の中止または中断を検討する必要がある場合は、プロトコール委員会および研究班会議で協議し、試験を中止または中断することができる。

試験実施者が試験全体を中止または中断する場合には速やかに試験に関与するすべての試験責任医師に文書で通知する。試験責任医師は試験実施医療機関の試験審査委員会に報告し、投与中の被験者の代諾者に速やかにその旨を伝え、適切な他の治療への変更等事後処理を行うものとする。

16 症例報告書

16.1 症例報告書の作成

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書の規定に従って症例報告書を作成し、署名の上、試験研究班に提出し、その写しを保存する。
- (2) 試験協力者は試験責任医師または試験分担医師の指示に基づき、医学的判断に伴わない症例報告書作成補助業務を行うことができる。
- (3) 症例報告書中のデータは原資料と矛盾しないものでなければならない。

16.2 記載内容の変更又は修正

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、症例報告書の記載内容の変更又は修正に当たっては、以下の「作成上の注意」に従って行うものとする。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、症例報告書の記載内容の変更、修正又は追記の記録を試験研究班に提出し、その写しを保存する。

16.3 作成上の注意

- (1) 黒のインク又はボールペンで記入する。
- (2) 記載内容に修正又は追記がある場合は修正又は追記前の記載がわかるように二重線で消し、

記入する。

17 試験の品質管理及び品質保証

試験実施者は、試験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が試験実施計画書に従って実施されるように品質管理及び品質保証を行う。

17.1 試験の品質管理

本試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階（試験の依頼、モニタリング、症例報告書の記載内容の点検確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析及びそれらに伴う記録・報告等）において、試験実施者の指名するモニター・品質管理担当者によって実施されるものとする。

17.2 モニタリング

モニターは、試験が適切に実施されていること及びデータの信頼性を確認するためモニタリングを実施する。試験実施医療機関、試験責任医師及び試験分担医師等はモニタリング業務に協力する。

モニターにおいては、症例報告書の記載データが原資料と整合していることを確認し、試験責任医師が試験実施者に提出した症例報告書の記載内容の正確性・安全性を確認する。

なお、本試験における原資料とは以下の記録をいう。

被験者の代諾者の同意文書、診療録、検査データ、自動計器の記録データ、画像診断等の報告書、及び症例報告書作成の元になった資料

18 倫理

18.1 臨床試験の実施基準等の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床研究に関する倫理指針」（改正指針：平成17年4月施行）を遵守しつつ実施する。

18.2 試験審査委員会

本試験実施に先立ち、本研究計画書を試験実施医療機関の試験審査委員会に提出し本試験の倫理性・科学的妥当性、試験責任医師・試験分担医師の適格性の審査を受ける。

18.3 代諾者の同意

試験責任医師または試験分担医師は、被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い、代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。

代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

18.4 被験者の個人情報保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。

被験者の特定は被験者識別コードにより行う。研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。試験と解析が終了後も、試験責任医師は原資料を安全に保管する。

19 健康被害補償及び保険

本試験に起因して被験者に何らかの健康被害が発生し、補償責任が生じた場合は被験者又はその代諾者に因果関係の証明等の負担を課することなく、試験実施者が適切に補償する。但し試験実施医療機関の故意もしくは過失により生じた場合を除く。また本試験に参加する医療機関の担当医師は、健康被害を補償するための履行措置として賠償責任保険に加入する。

20 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会、雑誌等外部に発表する場合には、事前に試験実施者の承諾を得るものとする。また、その際には被験者の個人情報の保護を厳守する。

21 試験実施体制

本研究の責任者は厚生労働科学研究 小児疾患臨床研究事業 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」の主任研究者である。分担研究者は研究計画を作成する。作成にあたって、分担研究者は本研究に参加の意志をもち参加条件を満たす新生児集中治療医療機関の共同研究者で構成する研究班会議で検討し合意を得る。分担研究者は研究諮問委員会で研究計画の承認を得る。研究は合意した医療機関で実施する。本研究の企画・運営は民主的に行い、研究貢献度に応じた発表 authorship を認め、また個々の医療機関の自院データ発表は自由である。個人情報以外は公開を原則とする。臨床医学の進歩に貢献する姿勢を堅持しつつ、対象患者の利益擁護を最大原則として行う。

「ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立」

(分担研究者 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科 北島博之)

「ドキサプラムの薬物動態に関する研究」

(分担研究者 熊本大学大学院医学薬学研究部・薬剤情報分析学分野 入江徹美)

「ドキサプラムの作用機構解明に関する研究」

(藤田保健衛生大学衛生学部臨床病理学 畑 忠善)

<主な任務>

主任研究者と分担研究者は、試験参加施設研究責任医師と共に、本試験実施者として研究の安全で効果的な遂行の義務と責任を負う。

21.1 本研究は新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network; NRN) の運営委員会および研究諮問委員会による試験計画、試験の開始、試験の延長・中止・早期終了などの調整、助言、諮問を受ける。

「NRN 運営委員会」

運営委員長	大阪府立母子保健総合医療センター院長	藤村正哲
登録委員	滋賀医科大学小児科非常勤講師	青谷裕文
ネットワークコーディネータ	大阪府立母子保健総合医療センター	平野慎也
専門委員	東京女子医科大学教授	楠田聡

(主な業務)

- ① 試験実施医療機関および試験実施医師の推薦、調整
- ② 試験実施計画書、症例報告書の作成および重篤な有害事象発生時の対応の助言
- ③ 試験実施計画書の内容の細目についての解釈上の疑義の調整
- ④ インターネットを用いた症例登録、振り分け、層別化に関する評価及び対応。

NRN 事務局 (ネットワークコーディネータ、モニター、品質管理担当者)

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科・臨床試験支援室 平野慎也、松浪桂

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

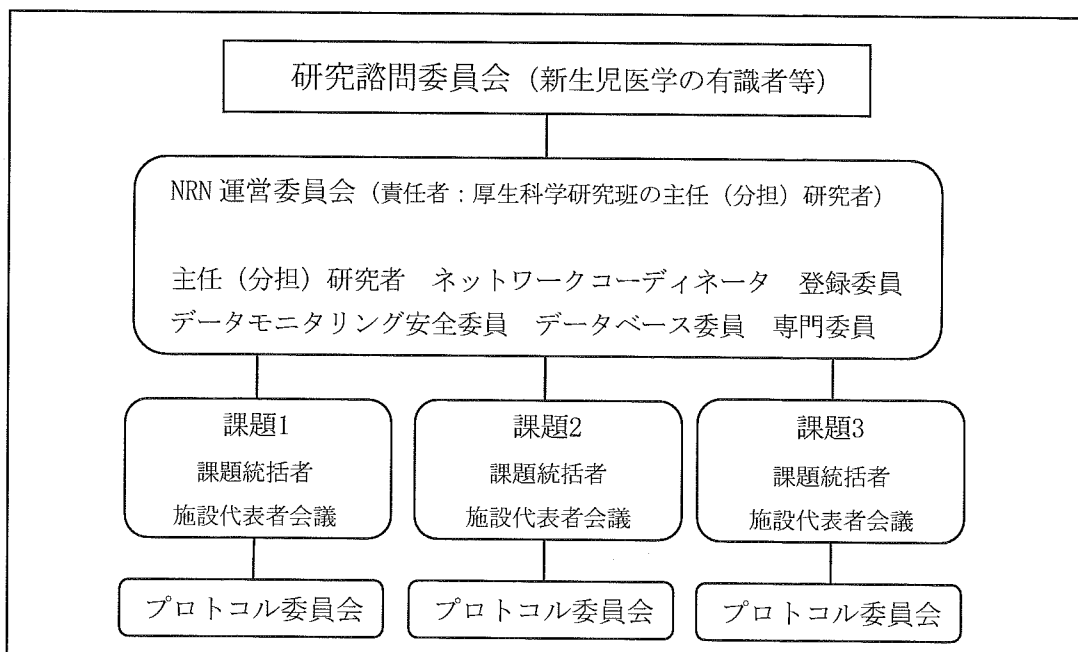
Tel : 0725-56-1220 Fax : 0725-56-5682

E-mail:shirano@mch.pref.osaka.jp

<主な業務>

試験実施医療機関の研究実施状況確認、症例報告書の回収及び調査、情報の収集及び提供、直接閲覧の実施、必須文書の保存状況の確認等のモニタリング業務、ならびにデータベースの作成及び固定。

新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network (NRN) 組織図



「研究諮問委員会」

田村正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科教授
戸蒔 創	名古屋市立大学医学部小児科教授
中村 肇	兵庫県立こども病院院長
仁志田博司	東京女子医科大学母子保健総合医療センター教授
藤村正哲	大阪府立母子保健総合医療センター院長

(主な業務)

試験計画と実施に関する重要な決定についての諮問を受け、助言

- 21.2 研究班会議は試験実施施設の新生児部門を代表して参加する共同研究者と、分担研究者の委嘱する専門委員によって構成する。分担研究者は研究班会議を主宰する。研究班を「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの有効性・安全性に関する研究班」と称する。
- 21.3 本試験は研究班会議の承認を得て実施する。研究班会議の決定は多数決により、分担研究者の承認を得て有効となる。
- 21.4 試験参加施設の共同研究者は、自主的に研究計画の実施または不実施を決定する。
- 21.5 本研究を実施するにあたり、試験担当医師は医師賠償保険に加入する。

独立安全性モニタリング委員会

<主な業務>

試験が試験実施計画書に従って実施されるように品質管理及び品質保証を行う。

試験実施医療機関における試験責任医師の主な業務

- (1) 試験実施計画書に基づいた研究の実施
- (2) 同意・説明文書の作成及び改訂
- (3) 被験者の選定及び同意取得
- (4) 試験分担医師及び試験協力者の指導・監督
- (5) 試験実施計画書からの逸脱・変更及び有害事象の報告
- (6) 研究関連資料及び情報の提供
- (7) 症例報告書の作成
- (8) モニタリングへの協力
- (9) 必須文書の保存