

(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段階で評価する。

- (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) 無呼吸発作の頻度と改善度を投与前後の記録データを用いて比較する。

(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 被験者の個人情報の保護

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

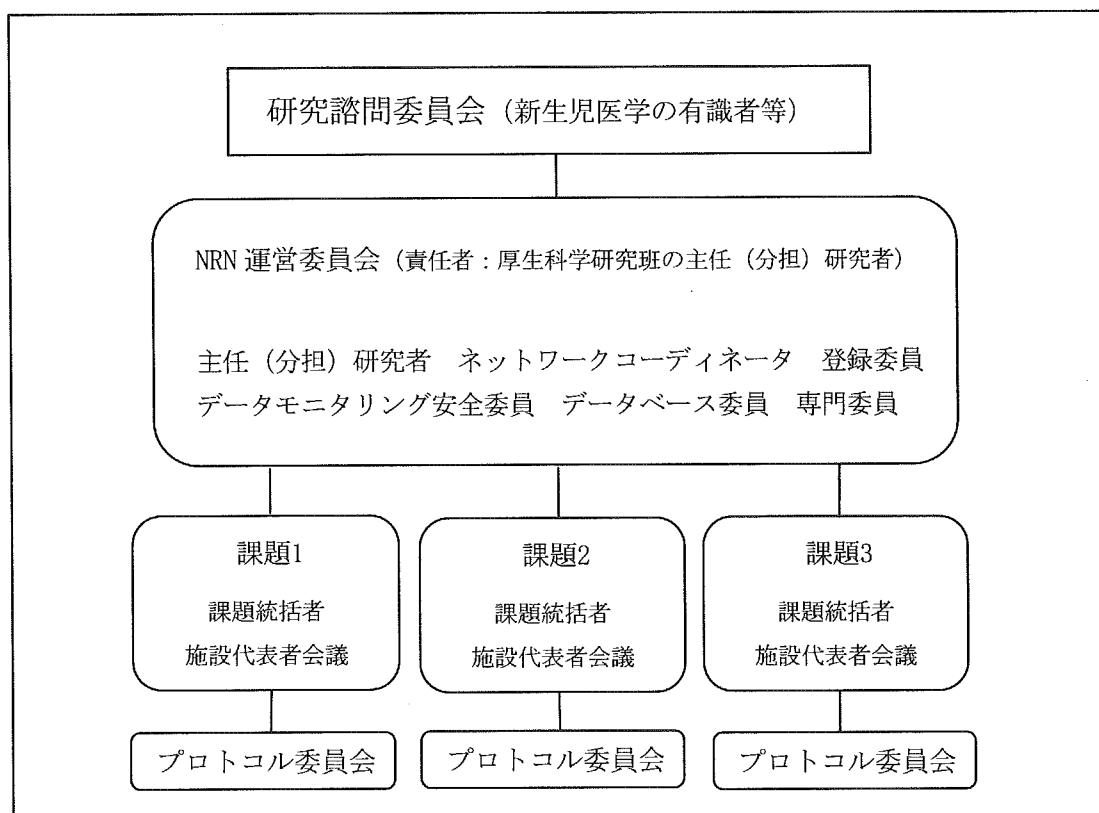
Tel : 0725-56-1220 Fax : 0725-56-5682

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
戸苅 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

## 22 参考文献

1. Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews, [updated 02 December 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1999. Updated quarterly.
2. Eyal F, Aplan G, Sagi E, et al. : Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : A double-blind controlled study. *Pediatrics*, 1985; 75:709-713.
3. Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T : Low-dose doxapram therapy in premature infants and its csf and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80:786-791.
4. 日本小児科学会新生児委員会 : 小児薬物療法の実態調査結果. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 1996; 9:95-100.
5. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲 : 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針. *日本未熟児新生児学会雑誌*、10;105-109、1998
6. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲 : 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与法の検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌*、12 : 86-89、1999
7. Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M : Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics International*, 43:124-127, 2001