

8.3.2 全般改善度

担当医師が主観的に評価する。試験治療開始時と比較した状態を、「悪化」・「不変」・「やや改善」・「改善」・「著明改善」の 5 段階で判定する。

8.3.3 被験者の状態

各調査時に、被験者の覚醒または睡眠、座位または臥位、啼泣または非啼泣、を記載する。意識障害を認める場合は有害事象として別途報告する。

8.3.4 持続吸入療法の実施状況

試験治療期間は、持続吸入療法の実施状況を確認し、3 段階（ほとんどできた(80%以上)/ 半分以上できた(50~80%)/ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満))で評価し、併せて記載する。

8.3.5 バイタルサイン

試験治療期間および追跡調査期間全体を通して、持続心電図モニタおよび NELLCOR ネルコア社製経皮酸素飽和度測定器を用いてモニタリングを行う。心拍数および呼吸数はそれぞれ 1 分間の聴診によるが、心拍数は心電図モニタ数値を代用してもよい。血圧は年齢に応じたカフサイズを選択する。

8.3.6 主要な有害事象の有無

モニタ上の不整脈（すべて）、除脈、頻脈、心悸亢進、頭痛、振戦、悪心・嘔吐についてチェックリストで（有/無）を記入し、症例報告書に記入する。有害事象が発現した場合、有害事象の評価と報告（9）に従い報告する。

8.3.7 臨床検査項目

(1) 血清カリウム

測定法：電極法

基準値：3.5-5.0 (mEq/L)

(上野,日本臨床 2004;62:250-256)

(2) 血清クレアチンキナーゼ

測定法：JSCC 標準化対応法

基準値：国立成育医療センター小児臨床検査基準値 (23.2) に準じる。

(3) 血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)

測定法：発光酵素免疫測定法 (CLEIA) 法

基準値：18.4 (pg/ml) 以下

臨床的意義：急性の心疾患，特に急性心筋梗塞における血漿 BNP 濃度については，その経時的変化に一峰性を示す例と二峰性を示す例とがあり，心機能の低下は後者でより著明であったとの報告がある。

(下迫,医学と薬学 2005,53:355-360)

(4) 血清心筋トロポニン T

測定法：電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法)

基準値：0.1 (ng/ml) 以下

臨床的意義：トロポニン T は，横紋筋の薄いフィラメント上でトロポニン I,C とともにトロポニン複合体を形成し，筋収縮の調節に関与している分子量 39,000 の蛋白である。平滑筋には存在せず，心筋障害の特異的なマーカーと考えられている。トロポニン T は心筋の構造蛋白であるが，一部が細胞質にも存在するため心筋梗塞発症早期 (3~6 時間後) から 2~3 週後まで有意の上昇が持続する。

(太田,臨床検査機器・試薬 1999,22:531-535)

(5) テオフィリン血中濃度

測定法：EIA (CEDIA)

基準値：15 (μ g/ml) 以下

(太田, Theophyllin の使用情報 2003, エーザイ医薬情報研究部)

8.3.8 薬物血中濃度の測定

本試験では、安全性の確認と試験薬の薬物動態を検討するために、試験薬の薬物血中濃度を中央測定する。中央測定は〇〇で行い、△△法により1体イソプロテレノール、サルブタモールの血中濃度を測定する。

中央測定と薬物動態の解析については詳細を別途定める。

(1) 測定実施時期

- 1) 試験治療開始後12時間(完了時)
- 2) 持続吸入終了時(試験治療終了後、持続吸入療法を12時間以上継続した場合のみ)

(2) 検体の送付

検体の取り違えを防ぐため、配布済みの採血管に症例番号と採取日時を必ず明記する。各施設からあらかじめ配布してあるヤマト運輸の着払い宅急便伝票を用いて、クール宅急便(冷凍)で品名を「検体」と銘記し直接下記に送付する。差出し元の名前が〇〇となっているが、そこに必ず自施設名を書き加える。また、到着が土、日にかからないように配慮する。

(3) 検体送付先

9 有害事象の評価と報告

有害事象とは、治療期間中のあらゆる好ましくない状態、症状、兆候、検査値の異常と定義する。治療や処置との因果関係は問わない。ただし、治療前からある症状、兆候は有害事象とせず、それが悪化（Grade が増加）した場合に有害事象として報告する。また、有害事象が一連の事象として考えられる場合（例えば、治療開始後の頻脈）、一連の事象を 1 回の有害事象として報告する。

有害事象が出現した場合、担当医師は早急に有害事象に対する適切な処置を行い、被験者の安全性の確保に努める。次に、以下に従い有害事象の評価と報告を行う。被験者の転帰は試験期間終了後も軽快が確認できるまで可能な限り追跡する。また、有害事象発現を想定して救急処置実施体制を常時整備しておく。

9.1 有害事象の評価

本試験では、試験治療期間+観察期間中に発現したすべての有害事象を評価する。従って、担当医師は試験治療開始～試験治療完了・中止後 24 時間（ただし、 β 刺激薬持続吸入療法を継続する場合は持続吸入療法終了後 24 時間）の間に発現した有害事象をすべて報告する。有害事象が発現した場合、担当医は以下に従い有害事象の評価を行う。

9.1.1 重症度（Grade）

本試験で予測される主な有害事象の重症度（Grade）は、「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」（<http://www.jcog.jp/>）を一部を改変して作成した下記の表「主な有害事象」を用いて、Grade 1～Grade 5 で評価する。該当診断名がない場合、担当医師の判断による診断名について、以下を参考に重症度を評価する。

【Grade 1：軽度の有害事象】

日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

【Grade 2：中等度の有害事象】

日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験治療の減量，中断を検討する

【Grade 3：高度の有害事象】

日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で、臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験治療の中止を検討する

【Grade 4：生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象】

死亡の危険がある有害事象

【Grade 5：致死的な有害事象（有害事象による死亡）】

主な有害事象（「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を一部改変）

事象名	Grade1 軽度	Grade2 中等度	Grade3 高度	Grade4 生命を脅かす
全身性				
高血圧： 年齢身長性別血圧(補①) ULN>95%を高血圧と定義	症状はなく、一過性(<24時間)の血圧上昇；治療を要さない	再発性又は持続性(≥24時間)の血圧上昇；単剤の薬物治療を要することもある	2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	高血圧クリーゼ；重症高血圧より収縮期血圧で30mmHg以上又は拡張期血圧で20mmHg以上高い
低血圧(補②)	治療を要さない血圧低下	短時間(<24時間)の輸液等の治療を要する；生理機能に影響なし	持続的(≥24時間)治療を要するが、持続的な生理的機能障害なく回復	ショック(例：酸血症、臓器機能障害)
心悸亢進	あり	随伴症状を伴う(例：ふらつき)	—	—
QTc 延長	QTc >0.45-0.47 秒	QTc > 0.47-0.50 秒 ベースラインより≥0.06 秒延長	QTc>0.50 秒	QTc>0.50 秒；生命を脅かす兆候または症状(例：不整脈、うっ血性心不全、ショック、失神)；トルサデポアン型
伝導異常/房室ブロック <input type="checkbox"/> 不全収縮 <input type="checkbox"/> I度房室ブロック <input type="checkbox"/> II度房室ブロック <input type="checkbox"/> III度房室ブロック <input type="checkbox"/> -細分類不能伝導異常 <input type="checkbox"/> 洞不全症候群 <input type="checkbox"/> アダムスストークス症候群 <input type="checkbox"/> WPW症候群 (選択)	症状がなく治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または器具(例：ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす(例：うっ血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
上室性および結節性不整脈 <input type="checkbox"/> 心房細動 <input type="checkbox"/> 心房粗動 <input type="checkbox"/> 心房性頻拍/発作性心房性頻拍 <input type="checkbox"/> 結節性/接合部性 <input type="checkbox"/> 洞性不整脈 <input type="checkbox"/> 洞性頻脈 <input type="checkbox"/> 洞性徐脈 <input type="checkbox"/> 細分類不能上室性不整脈 <input type="checkbox"/> 上室性期外収縮 <input type="checkbox"/> 上室性頻拍 (選択)	症状がなく治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または器具(例：ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす(例：うっ血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
心室性不整脈 <input type="checkbox"/> 2 段脈 <input type="checkbox"/> 心室固有調律 <input type="checkbox"/> 心室性期外収縮 <input type="checkbox"/> トルサデポアン型 <input type="checkbox"/> 3 段脈 <input type="checkbox"/> 心室性不整脈-細分類不能 <input type="checkbox"/> 心室細動 <input type="checkbox"/> 心室粗動 <input type="checkbox"/> 心室頻拍 (選択)	症状がなく治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または器具(例：ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす(例：うっ血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)

事象名	Grade1 軽度	Grade2 中等度	Grade3 高度	Grade4 生命を脅かす
洞性頻脈(補③) (98 パーセントイル) 1-2 歳: >155 回/分 3-5 歳: >123 回/分 6-8 歳: >113 回/分 9-11 歳: >101 回/分 12 歳-: >99 回	症状がなく治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または器具(例: ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす (例: うっ血性心不全、 血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
洞性徐脈(補④) (2 パーセントイル) 1-2 歳: <97 回/分(70 回) 3-5 歳: <73 回/分(65 回) 6-8 歳: <62 回/分 9-11 歳-: <55 回/分 12 歳-: <48 回/分	症状がなく治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または器具(例: ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす (例: うっ血性心不全、 血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
頭痛	機能障害のない軽度の疼痛	中等度の疼痛、疼痛または鎮痛剤使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	高度の疼痛、疼痛または鎮痛剤使用により日常生活に重大な支障あり	活動不能/動作不能
振戦	短時間または間欠的、かつ軽度;機能障害なし	中等度の振戦;機能障害はあるが日常生活には支障なし	高度の振戦;日常生活に支障あり	活動不能/動作不能
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少;<24 時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;>24 時間の静脈内輸液/経管栄養/TPN を要する	生命を脅かす
嘔吐	24 時間に1エピソードの嘔吐	24 時間に2-5エピソードの嘔吐;<24 時間の静脈内輸液を要する	24 時間に6エピソード以上の嘔吐;>24 時間以上の静脈内輸液またはTPN を要する	生命を脅かす
ほてり(顔面潮紅)	軽度	中等度	症状があり、日常生活に支障あり	—
発熱	38.0-39.0℃	>39.0-40.0℃	>40.0℃が≤24 時間持続	>40.0℃が>24 時間持続
無気肺	症状がない	症状があり内科的治療を要する	外科的治療を要する(例: ステント、レーザー)	生命を脅かす
気胸	症状がなく、画像所見のみ	症状あり;処置を要する(例: 経過観察入院、胸腔ドレーン留置)	胸膜癒着術、および/または外科的処置を要する	生命を脅かし、循環動態が不安定(例: 緊張性気胸);人工呼吸を要する
代謝/臨床検査値				
血清カリウム値低下	3.0-3.5 (mEq/L)	—	2.5-2.9 (mEq/L)	<2.5 (mEq/L)
CPK	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN

【補①：高血圧】

年齢、性別、身長別の血圧分布表の95パーセントイル以上を高血圧と定義する。国内の平均血圧に関する十分なデータの引用が困難であるため、血圧分布表は米国高血圧教育プログラムのワーキンググループの公表している血圧分布表(23.1)を引用する。

(National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 suppl 4th report):555-76)

【補②：低血圧】

収縮期血圧が $70 + 2 \times \text{年齢}$ (mmHg) 未満であるものを低血圧と定義する。

(AAP/AHA PALS provider manual, Chapter 1, Table 3, 4)

【補③：頻脈】 【補④：徐脈】

国内の心拍数分布に関するデータ引用文献が存在しないので、オランダで1912人の健康小児を対象とした心電図データを下記に引用した[43]。

◎頻脈 (98パーセントイル)	◎徐脈 (2パーセントイル)
1-3歳：>155回/分	1-3歳：<97回/分
3-5歳：>123回/分	3-5歳：<73回/分
5-8歳：>113回/分	5-8歳：<62回/分
8-12歳：>101回/分	8-12歳：<55回/分
12歳-：>99回/分	12歳-：<48回/分

(Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, *et al.* New normal limits for the paediatric electrocardiogram. Eur Heart J 2001;22:702-11)

9.1.2 重篤度

有害事象の重篤度を以下の2段階で評価する。

- 1) 非重篤
- 2) 重篤

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 有害事象に対する治療のために入院期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常をきたすもの
- ⑥ その他、医学的に重大なもの

9.1.3 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)

9.1.4 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) その他

9.1.5 有害事象と試験治療薬との因果関係

有害事象と試験治療薬 (持続吸入療法) との因果関係の判定は以下に従う。試験治療薬との因果関係が否定できないものを試験治療薬の薬物有害反応とする。

- 1) 関係あり
持続吸入療法との時間的関連性が明確であり、被験者の既往、疾患の合併症状、他の治療の有害事象として発現することが否定され、かつ投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる場合。
- 2) 関係が否定できない
持続吸入療法との時間的関連性がみられるが、被験者の既往、疾患の合併症状、他の治療の有害事象として発現することが考えられる場合。
- 3) 関係なし
持続吸入療法との時間的関連性がみられず、被験者の既往、疾患の合併症状、他の治療の有害事象として容易に発現することが考えられる場合。

9.2 有害事象の報告

試験期間中に有害事象が生じた場合、以下に従い報告する。なお、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合には、以下の報告以外に、医薬品等安全性情報報告制度による報告 (薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項)、および製造販売業者の副作用自発報告 (薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項) への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡を、それぞれの医療機関の規定に従い担当医師の責任において行う。

9.2.1 緊急報告

緊急報告義務のある有害事象

- 1) 重篤な有害事象 (9.1.2)
- 2) 重症度が Grade 4 または Grade 5 の有害事象 (9.1.1)
- 3) その他、担当医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

緊急報告の手順

- 4) 緊急報告義務のある有害事象が発生した場合、担当医師は有害事象緊急報告書（別添資料）の所定事項を記入し、72 時間以内にデータセンターに FAX 送信する。
- 5) データセンターは研究代表者に FAX など緊急報告する。
- 6) 担当医師は当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長およびデータセンターに7日以内に提出する。
- 7) 担当医師は試験継続等について当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。
- 8) 担当医師は発現した当該有害事象について可能な限り追跡調査を行う。
- 9) 研究代表者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性および影響の程度等についての研究代表者の見解を添えて、当該有害事象が発生してから15日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。
- 10) 効果安全性評価委員会は、研究代表者からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、実施計画書の改訂および各実施医療機関への連絡の必要性について検討を行い、研究代表者に文書で勧告する。
- 11) なお、緊急報告を受けた当該医薬品の製薬会社が当該有害事象について別途調査を行った場合には、その調査内容をデータセンターに報告するものとする。

9.2.2 通常報告

試験治療期間および観察期間中に発現したすべての有害事象（緊急報告した有害事象を含む）について、症例報告書（別添資料）に、有害事象の診断名、発現日時、重症度（Grade）、重篤度、処置、転帰および転帰確認日時、試験薬との因果関係、を記入する。なお、本研究において重要な意味があると考えられる有害事象の場合、担当医師は通常報告に加えて研究代表者に迅速に報告しなければならない（9.2.1 緊急報告）。症例報告書は所定事項を記入し、定められた時期に提出する（10. データ収集）。

10 データ収集

担当医師は、試験治療中止した症例も含め、登録した全ての症例について症例報告書を作成する。作成した症例報告書（別添資料）は、記名・捺印、または署名の上、データセンターに FAX 送信により提出する。提出は以下の提出期限に従い、症例報告書作成後すみやかに行う。

10.1 症例登録チェックリスト

症例登録時（試験治療開始前）に症例登録チェックリストに記入する。Web 登録時にオンラインで UMIN ホームページにアクセスし、同チェックリスト記入内容をオンライン記入・送信する（6. インターネット登録、ランダム割付）。

10.2 症例報告書

試験治療期間および観察期間の実施治療内容、観察・検査の結果、有害事象の報告（9.2.2 通常報告）を症例報告書に記入し、報告する。担当医師は記入後、すみやかにデータセンターに FAX 送信する。録後の除外時、試験治療中止時は、すみやかにデータセンターに FAX 送信する。

症例報告書の提出先（FAX 送信先）

データセンター：未定

11 エンドポイント

11.1 有効性評価項目

11.1.1 主要評価項目

- (1) 試験治療開始3時間後のベースライン値からのPIスコア変化量

PI_0 : 試験治療開始前のPIスコア

PI_3 : 試験治療開始3時間後のPIスコア

PIスコア変化量 : $PI_3 - PI_0$

11.1.2 副次的評価項目

- (1) 試験治療開始12時間後のベースライン値からのPIスコア変化量

PI_0 : 試験治療開始前のPIスコア

PI_{12} : 試験治療開始12時間後のPIスコア

PIスコア変化量 : $PI_{12} - PI_0$

- (2) 試験治療開始3時間後のベースライン値からの呼吸数変化率

RR_0 : 試験治療開始前呼吸数

RR_3 : 試験治療開始3時間後呼吸数

呼吸数変化率 : $(RR_3 - RR_0) / RR_0$

- (3) 試験治療開始3時間後のベースライン値からの心拍数変化率

HR_0 : 試験治療開始前心拍数

HR_3 : 試験治療開始3時間後心拍数

心拍数変化率 : $(HR_3 - HR_0) / HR_0$

- (4) 試験治療開始3時間後および12時間後の全般改善度

以下の通りにスコア化し、各観察時点での絶対値として評価する。

悪化 : 0, 不変 : 1, やや改善 : 2, 改善 : 3, 著明改善 : 4

11.2 安全性評価項目

(1) 試験治療期間 (7.1) の有害事象発現割合

(2) 試験治療期間および観察期間 (7.1) の有害事象発現割合

(3) 試験治療開始 12 時間後のベースライン値からの血清カリウム値変化量

K_0 : 試験治療開始前の血清カリウム値 (mEq/L)

K_{12} : 試験治療開始 12 時間後の血清カリウム値 (mEq/L)

血清カリウム値変化量 : $K_{12} - K_0$

(4) 試験治療開始 12 時間後の低カリウム血症 ($K_{12} < 3.0 \text{mEq/L}$) の発現割合

低カリウム血症の発現割合は、適格、不適格を問わず試験治療が開始された被験者数 (全治療例) を分母とし、低カリウム血症 ($K_{12} < 3.0 \text{mEq/L}$) を認めた被験者数を分子とする。治療群ごとに発現頻度 (例数, 件数, 発現割合) を算出する。

(5) 試験治療開始 12 時間後の血清トロポニン T 異常 ($\text{TnT} \geq 0.1 \text{ ng/ml}$) の発現割合

血清トロポニン T 値異常の発現割合は、適格、不適格を問わず試験治療が開始された被験者数 (全治療例) を分母とし、治療開始 12 時間後の血清トロポニン値が 0.1 (ng/ml) 以上であった被験者数を分子とする。治療群ごとに発現頻度 (例数, 件数, 割合) を算出する。

12 統計解析

12.1 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。有効性の解析における解析対象集団は FAS とし、PPS の解析は感度解析として行う。安全性の解析対象集団は SAS とする。

- 1) Full Analysis Set (FAS)
「6. インターネット登録, ランダム割付」に従って登録された患者のうち、登録後の除外例, 重複登録や誤登録を除いた全登録例。
- 2) Per Protocol Set (PPS)
FAS からプロトコル委員会の検討によって決定された不適格例を除く全適格例。中間解析及び定期モニタリングでは不適格例を研究事務局で判断して報告するが、最終解析においては研究責任者の承認を必要とする。
- 3) Safety Analysis Set (SAS)
FAS のうち、試験治療の一部または全部が施行された全治療例。

12.2 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的はイソプロテレノール群とサルブタモール群のうちどちらか優れている方を有意水準 5%、検出力 80% で検出するものである。

本試験のデザインには Wald の Sequential Probability Ratio Test (SPRT) [44] を採用する。逐次解析 (12.2.1) でどちらかの有効中止が示唆された時点で FAS を対象に最終解析を行い、その結果を主たる解析の結果とする。解析方法はイソプロテレノール群とサルブタモール群それぞれの 3 時間 PI スコア変化量の分布を t 検定により有意水準両側 10% で比較する。

12.2.1 逐次解析 (中間解析)

経時的に各群の平均値を t 検定により比較する。各エラーは $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ を保つ Wald タイプ の 2 つの閾値曲線を設定する。閾値曲線は逐次試験解析ソフト PEST [45] および EAST を用いる。離散による overconsequence は Cristman Tree Adjustment により調整する。検定した時点で検定統計量がどちらかの閾値を上回ったあるいは下回ったとき、片方の治療法が優れていると結論する。検定統計量が 2 つの閾値の間で推移した場合、最大症例数 N まで試験を継続し、どちらの治療法にも有意な差はなかったと判断する。ただし、検定統計量だけでなく無情報事前分布を用いたベイズ流の予測確率も同時に用いて判断の根拠とする。中間解析は最新の登録から 2 週間症例登録がない場合に行う。原則として中間解析中も登録は中止しない。

12.3 最大症例数 N の設定根拠

SPRT デザインは中間解析の回数、情報量時間、サンプルサイズを予め設定する必要がないが、Feasibility から最大症例数を設定する。本試験の試験期間は2 (or 3) 年間、通常1年に各施設10~15名の患者があり、そのうち3~5割から同意が取得できると予想すると集積可能な最大症例数Nは100例程度と考えられる。100人の評価までにどちらかの治療の優越性が示されなければ試験を終了する。100例は通常の優越性試験で得点の分散2点、得点の群間差が1点、有意水準両側5%、検出力80%としたときの必要症例数と一致する。

12.4 副次的な有効性の解析

以下特に記載のない場合有意水準は両側5%とする。

12時間PIスコア変化量、全般改善度、は両群の分布をt検定により比較する。呼吸変化率、心拍数変化率、はWilcoxonの順位和検定により群間比較を行う。

12.5 安全性の評価項目の解析

安全性評価項目のうち、試験治療期間の有害事象発現割合、試験治療期間および観察期間の有害事象発現頻度、試験治療開始12時間後の低カリウム血症 ($K_{12} < 3.0 \text{ mEq/L}$) の発現割合、試験治療開始12時間後の血清トロポニンT異常の発現割合はFisherの直接確率検定を用いて群間比較を行う。12時間後血清カリウム値変化量はWilcoxonの順位和検定により群間比較を行う。

12.6 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2008年4月～2011年3月 3年間

13 倫理

13.1 被験者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言（1964年）およびその改訂版（付録5）に基づく倫理的原則、改正GCP（2003年改正）および「臨床試験に関する倫理指針（2004年厚生労働省告示第459号、2005年4月施行）」等の関連法規を遵守して実施する。

13.2 プライバシーの保護

症例報告書の作成、取り扱いについては、被験者の個人情報保護に配慮する。被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、生年月日等を用いて行い、被験者名など第三者が直接識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しない。

13.3 臨床試験実施計画書の遵守

本試験に参加する担当医師は、被験者の安全と人権を損なわない限り本臨床試験実施計画書を遵守する。

13.4 倫理審査委員会による承認

本試験実施前および試験実施期間中を通じて、各実施医療機関にて開催される倫理審査委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学および医学性妥当性の観点から承認を得るものとする。研究責任医師は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

13.5 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて各実施医療機関の担当医師に文書にて報告する。担当医師は被験者にすみやかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

14 被験者の費用負担

被験者の試験期間中の診療費はすべて被験者の保険および被験者の自己負担により支払われる。ただし、本試験の試験薬のうち、イソプロテレノールおよびサルブタモールのダブルダミーに要する費用は研究費から支払われる。また、血清心筋トロポニンT測定および試験薬の薬物血中濃度測定に関して発生する費用は研究費から支払われる。

15 健康被害の補償および保険への加入

15.1 健康被害の補償

本試験の対象となった被験者に健康被害が生じた場合には、担当医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。この場合の治療には被験者の加入する健康保険が適用され、自己負担分は被験者負担とする。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。

15.2 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各実施医療機関における担当医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

16 記録の保存

収集したデータについては、研究代表者が本試験終了、もしくは中止後最低5年が経過した日まで保管するものとする。原資料（診療記録、看護記録、診療記録に添付されたバイタルサインデータ、臨床検査データ、処方・輸液・輸血内容）ならびに各実施医療機関で保管される書類（実施計画書、実施計画書の変更通知、説明同意文書、アセント文書、効果安全性評価委員会からの通知文書、研究代表者からの有害事象報告書）については、各実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

17 モニタリング

17.1 モニタリングの実施

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される症例報告書の記入データに基づいて中央モニタリングを行い、施設訪問モニタリングおよび監査は行わない。データセンターは別に定める作業手順書に従い、症例登録状況、症例報告書回収状況、有害事象発現状況、実施計画書逸脱例等についてモニタリング報告書を作成する。

17.2 実施計画書からの逸脱

実施計画書からの逸脱は、データセンターが作成するモニタリング報告書に列記され、研究代表者およびプロトコル委員会による検討を経て、違反、逸脱、許容範囲のいずれかに分類される。研究責任医師または実施医療機関が実施計画書を遵守していない場合には、研究代表者は遵守を確保するべく迅速な措置を講じる。研究責任医師または実施医療機関による重大または継続した実施計画書の不遵守が発見された場合には、研究代表者は当該研究責任医師または実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

18 実施計画書の変更と試験の早期中止

18.1 実施計画書の変更

18.1.1 実施計画書の変更の区分

実施計画書内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。

(1) 改正 (Amendment)

試験に参加する被験者の危険 (Risk) を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連する実施計画書の部分的変更

(2) 改訂 (Revision)

試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない実施計画書の変更

18.1.2 実施計画書改正/改訂時の承認と通知

実施計画書を改正または改訂する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。改正または改訂部分はすみやかに各実施医療機関の研究責任医師に文書で通知する。改正がなされた場合、改正された実施計画書および説明同意文書は各実施医療機関の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。担当医師は被験者にすみやかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

18.1.3 試験の早期中止

試験を早期に中止する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究代表者はすみやかに各実施医療機関の研究責任医師にその旨を文書で通知する。研究責任医師は各実施医療機関の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、被験者にすみやかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

19 研究結果の公表

本試験で得られた情報は、研究代表者、効果安全性評価委員会およびプロトコル委員会に事前に協議することなくその一部または全部を公表することはできない。公表の方法については、研究代表者、効果安全性評価委員会およびプロトコル委員会の審査および承認を得る。

20 研究組織

20.1 研究代表者

勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学附属病院 小児科

〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

TEL:03-3433-1111 FAX:03-3435-8665

E-mail tkatsunuma@jikei.ac.jp

20.2 効果安全評価委員会

ただし、効果安全性評価委員は患者の診療に直接関与しない。

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

土田 尚 国立成育医療センター

20.3 プロトコル委員会

藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院

橋本 光司 日本大学医学部附属練馬光が丘病院

足立 雄一 富山大学附属病院

大矢 幸弘 国立成育医療センター

中村 秀文 国立成育医療センター

前川 貴伸 国立成育医療センター

佐古 まゆみ 国立成育医療センター

20.4 データセンター

20.4.1 データマネジメント

NPO日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル2F

TEL : 03-5298-8531 FAX : 03-5298-8535 E-mail : info@crsu.org

20.4.2 統計解析

統計解析責任者：齊藤 真梨 国立成育医療センター 成育医療臨床研究センター

20.5 研究事務局

国立成育医療センター 成育医療臨床研究センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-5494-7168 FAX : 03-3416-2222

21 参加施設 (参加予定施設も含む)

施設名	研究責任医師 (診療科)
東京慈恵会医科大学附属病院 (本院)	勝沼 俊雄 (小児科)
東京慈恵会医科大学附属青戸病院	柴田 淳 (小児科)
日本大学医学部付属練馬光が丘病院	橋本 光司 (小児科総合診療科)
富山大学附属病院	足立 雄一 (小児科総合内科)
国立病院機構三重病院	藤澤 隆夫 (小児科)
国立成育医療センター	大矢 幸弘 (第一専門診療部アレルギー科)