

8.2 各観察時の調査項目

各観察時に定められた項目を調査し、調査日（検査等の場合は実施日）とともに報告する。

8.2.1 登録時

【症例登録チェックリストに記入】

Web 登録時、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、ランダム割り付け）。

- 1) 医療機関名
- 2) 各医療機関の患者識別番号、生年月日、性別、同意取得日
- 3) 選択基準（4.1）、除外基準（4.2）：（はい/いいえ）
- 4) 登録時のPIスコア（8.3.1）

【症例報告書（1）に記入】

- 1) 体重（kg）
- 2) 既往歴、患者背景情報
- 3) 来院前の薬剤使用状況*
- 4) バイタルサイン：血圧(mmHg)、体温(°C)
- 5) 状態：睡眠、覚醒、体位、啼泣の有無
- 6) 登録時のPIスコア（8.3.1）：心拍数、呼吸数、診察所見、SpO₂(room air)
- 7) 血液検査：血清カリウム、血清クレアチンキナーゼ（CK）、血清心筋トロポニンT、血漿脳性Na利尿ペプチド（BNP）、テオフィリン血中濃度
- 8) 試験薬血中濃度（8.3.8）（I体イソプロテレノールまたはサルブタモール）
- 9) RSウイルス抗原迅速検査
- 10) レントゲン検査：所見

*ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン製剤、β刺激薬（内服、吸入、貼付）、ステロイド（吸入、内服、静注）のみについて、来院前3日間の使用状況と長期（1か月以上）使用の有無を確認する。

8.2.2 試験治療期間

観察時点：

試験治療開始時

試験治療開始後 60分、120分、180分（3時間）（以上各±10分）

試験治療開始後 6時間、9時間、12時間（以上各±30分）

【症例報告書 (1) に記入】

<全観察時点>

- 1) バイタルサイン：心拍数，呼吸数
- 2) 状態：睡眠，覚醒，体位，啼泣の有無
- 3) 持続吸入実施状況：(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))
- 4) 主要な有害事象 (モニタ上の不整脈，除脈，頻脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心・嘔吐) の有無：(有/無)

<試験治療開始時，開始後 3 時間，12 時間 (完了時) >

- 5) PI スコア (8.3.1)：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO₂(room air)
- 6) バイタルサイン：血圧(mmHg)，体温(°C)

<試験治療開始後 3 時間，12 時間 (完了時) >

- 7) 全般改善度 (8.3.2)

<試験治療開始後 12 時間 (完了時) >

- 8) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ (CK)，血清心筋トロポニン T，血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)
- 9) 試験薬血中濃度 (8.3.8) (I 体イソプロテレノールまたはサルブタモール)

8.2.3 試験治療の中止時

【症例報告書 (1) に記入】

- 1) 中止時期および中止理由 (該当する中止基準)
- 2) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温 (°C)
- 3) 状態：睡眠，覚醒，体位，啼泣の有無
- 4) PI スコア (8.3.1)：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO₂(room air)(可能な場合)
- 5) 主要な有害事象 (モニタ上の不整脈，除脈，頻脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心・嘔吐) の有無：(有/無)

<「中止基準 7.6.2 の 4；担当医師が有害事象により試験治療の継続が困難と判断した場合」に該当する場合 (必須)，または実施した場合>

- 6) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ (CK)，血清心筋トロポニン T，血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)
- 7) 試験薬血中濃度 (8.3.8) (I 体イソプロテレノールまたはサルブタモール)

<以下の項目を実施した場合>

- 8) 胸部レントゲン：所見
- 9) 心電図検査（前胸部 12 誘導）：所見

8.2.4 観察期間と追跡調査

(1) 観察期間の調査

試験治療完了・中止後から以下のいずれかに該当するまでの期間は、定められた項目を調査し報告する。

- ① 引き続き持続吸入療法を行わない場合：試験治療完了または中止後 24 時間まで
- ② 引き続き持続吸入療法を継続する場合：持続吸入療法終了後 24 時間まで

【症例報告書 (2) に記入】

<持続吸入療法終了時、持続吸入療法終了後 24 時間 (±2 時間) >

- 1) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温 (°C)
- 2) 状態：睡眠，覚醒，体位，啼泣の有無
- 3) PI スコア (8.3.1)：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO₂(room air)
- 4) 主要な有害事象 (モニタ上の不整脈，除脈，頻脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心・嘔吐) の有無：(有/無)

<持続吸入療法終了または漸減開始直前 (試験治療に引き続き，12 時間以上の I 体イソプロテレノールまたはサルブタモールの持続吸入療法を施行した場合のみ) >

12 時間以上の持続吸入療法施行後に持続吸入療法の漸減中止を開始する場合，漸減開始直前に採血を施行する。

- 5) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ (CK)，血清心筋トロポニン T，血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)
- 6) 試験薬血中濃度 (8.3.8) (I 体イソプロテレノールまたはサルブタモール)

(2) 追跡調査

試験治療期間およびβ刺激薬持続吸入療法施行中に有害事象が発現した場合は，有害事象が軽快するまで可能な限り追跡調査を行う。

8.2.5 退院時の調査項目

【症例報告書 (2) に記入】

- 1) 退院日，退院時の状態
- 2) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温(°C)，SpO₂(room air)

8.3 観察・検査項目

8.3.1 PI スコア (modified Pulmonary Index Score)

本試験では、喘息発作の重症度の指標として、2005 年に Carroll らが提唱した PI スコアを用いる。

	0	1	2	3
心拍数 (回/分) (3 歳未満)	<120	120-140	141-160	160<
(3 歳以上)	<100	100-120	121-140	140<
呼吸数 (回/分) (6 歳未満)	≤30	31-45	46-60	60<
(6 歳以上)	≤20	21-35	36-50	50<
呼吸補助筋の使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気：呼気	2：1	1：1	1：2	1：3
喘鳴	聴取せず	呼気終末	吸気と呼気 エア入り良好	吸気と呼気 エア入り減弱
SpO ₂ (%) (酸素なし)	95<	93-95	90-92	<90

(Carroll C.L., Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:355-359)

(1) PI スコアの評価

担当医師の聴診所見、診察所見により、上記 6 項目につき「0 点」・「1 点」・「2 点」・「3 点」の 4 段階で判定を行う。PI スコアは各 6 項目の合計点数で、最大 18 点となる。

(2) 各項目の判定

「心拍数」は 1 分間の聴診により判定するが、持続心電図モニターの値を代用してもよい。「呼吸数」は 1 分間の聴診または視診により判定する。「呼吸補助筋の使用」は、視診で胸鎖乳突筋の使用を観察し、その後聴診時に上半身の衣服を腋窩レベルまで挙上し、肋間および季肋下の陥没を観察して総合的に判定する。「吸気・呼気比」は 1 分間の聴診または視診により判定する。「喘鳴」は前後左右の肺野を 15 秒ずつ聴診して判定する。「SpO₂ (酸素なし)」は、持続吸入療法および酸素吸入を 2 分間中止し、経皮酸素飽和度測定器診察で測定する。酸素中止後 2 分以内に SpO₂ が 89%以下となった場合、「SpO₂ (酸素なし)」は 3 点と評価し、持続吸入療法および酸素吸入を再開する。

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

以下の臨床検査項目の測定を実施する。

(1), (2)は各施設の検査室で測定。

(3), (4), (5)は株式会社 SRL に測定を委託する。

(1) 血清カリウム

検体：血清

(2) 血清クレアチンキナーゼ

検体：血清

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)

検体：EDTA-2Na 加血漿

(4) 血清心筋トロポニン T

検体：血清

(5) テオフィリン血中濃度

検体：血清

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。

薬物血中濃度の測定：

測定項目：

L 体イソプロテレノール

R 体および L 体サルブタモール

測定法：液体クロマトグラフィーと質量分析で測定。

測定施設：

新日本科学 薬物代謝分析センター

和歌山県海南市南赤坂 16 番地 1

TEL/073-483-8881 FAX/073-483-7377

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) 試験治療開始前
- 2) 治療開始後 12 時間 (完了時)
- 3) 持続吸入終了時 (試験治療終了後、さらに持続吸入療法を 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

新日本科学 薬物代謝分析センター

和歌山県海南市南赤坂 16 番地 1

TEL/073-483-8881 FAX/073-483-7377

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：致命的な有害事象（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>99%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	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
<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)				
<input type="checkbox"/> 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)
洞性頻脈(補③) (+2SD 以上) 1-3 歳:≥165 回/分 4-6 歳:≥140 回/分 7-10 歳:≥120 回/分 11 歳-:≥120 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)
洞性徐脈(補④) 1-3 歳:≤58 回/分 4-6 歳:≤55 回/分 7-10 歳:≤45 回/分 11 歳-: ≤45 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

事象名	Grade1 軽度	Grade2 中等度	Grade3 高度	Grade4 生命を脅かす
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 99 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】

カナダ救急医学会によるトリアージガイドラインの心拍数分布データを用いて、+2SD 以上を頻脈、-1SD 以下を徐脈と定義する。

Canadian Triage and Acuity Scale Paediatric Guidelines (PAEDCTAS), CJEM 2008;10(3):224-32

Table 6. Heart rate for age

Patient age level	Heart rate by CTAS levels, beats/min						
	I	II	III	IV, V	III	II	I
0-3 mo	< 40	40-65	65-90	90-180	180-205	205-230	> 230
3-6 mo	< 40	40-63	63-80	80-160	160-180	180-210	> 210
6-12 mo	< 40	40-60	60-80	80-140	140-160	169-180	> 180
1-3 yr	< 40	40-58	58-75	75-130	130-145	145-165	> 165
6 yr	< 40	40-55	55-70	70-110	110-125	125-140	> 140
10 yr	< 30	30-45	45-60	60-90	90-105	105-120	> 120

CTAS = Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale.

I : <-2SD II : <-1SD III : -1SD< IV : Normal range

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 などで緊急報告する。
- 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。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提出する。

症例報告書の提出先

データセンター：

日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 3F

TEL 03-5297-6258 FAX 03-5297-6259

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

PI₀: 試験治療開始時の PI スコア

PI₃: 試験治療開始 3 時間後の PI スコア

PI スコア変化量: PI₃-PI₀

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

PI₀: 試験治療開始時の PI スコア

PI₁₂: 試験治療開始 12 時間後の PI スコア

PI スコア変化量: PI₁₂-PI₀

- (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

RR₀: 試験治療開始時呼吸数

RR₃: 試験治療開始 3 時間後呼吸数

呼吸数変化率: (RR₃-RR₀)/RR₀

- (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

HR₀: 試験治療開始時心拍数

HR₃: 試験治療開始 3 時間後心拍数

心拍数変化率: (HR₃-HR₀)/HR₀

- (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 値異常 ($\text{TnT} \geq 0.1 \text{ ng/ml}$) 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。

(6) 試験治療開始 12 時間後の血漿 BNP 値異常の発現割合

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

12.2.1 全体の試験デザインと根拠

本試験の主要評価項目である PI スコア変化量は連続変数であり、かつベースラインとの差を評価することで個人のばらつきを吸収しているため、試験途中で、臨床的に重要でない小さな群間差を有意に検出してしまう可能性がある。中間解析は倫理的な観点からは実施することが望ましいが、本試験では予定より少ない人数で臨床的に意味のない(小さな)差を有意に検出して有効中止とならないよう、厳しい有意水準を設定する。また、試験の結論となる最終解析でも臨床的に重要な群間差以上になる確率などを検討する。

12.2.2 中間解析計画

キーオープンを伴う中間評価は 2 回とし、1 回目は 30 人(予定症例数の 30%)が集まった時点、2 回目は 60%が集まった時点を予定する。

1 回目は安全性情報(報告された有害事象)の確認と、主要評価項目の標準偏差の算出を行う。検定は行わない。

2 回目は主要評価項目の群間差の検定を行う。群間差の閾値は臨床的に重要な差(Clinically Significant Difference; CSD)として ± 3 点とし、群間差が -3 点以下または 3 点以上のとき試験を有効中止する。

12.2.3 最終解析計画

最終解析では全データに基づく t 検定を行う。有意水準は中間解析での消費を考慮す