

## 17 モニタリングと監査

### 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。

### 17.3 監査

本試験ではモニタリングとは別に監査を実施する。監査の内容、閲覧する資料の種類および監査手順は、業務手順書に別途定める。

## 18 実施計画書の変更と試験の中止・中断

### 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文書・同意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 試験の中止・中断

以下のいずれかに該当する事象が生じた場合、研究代表者がプロトコル委員会とその内容を検討し、検討結果を効果安全性評価委員会に報告する。

効果安全性評価委員会は、必要に応じて更なる調査を行い、試験実施計画書の変更の必要性や試験継続の可否（継続・中断・中止）を研究代表者に勧告する。

研究代表者はその勧告に基づいてプロトコル委員会と協議し、試験継続の可否（継続・中断・中止）等を決定する。

試験が中止または中断された場合、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、必要な場合に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。

- (1) 重篤な副作用の発現など、安全性に関する問題が発生した場合
- (2) 当該試験薬を開発する科学的妥当性が失われた場合
- (3) その他、試験の一部又は全体の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合

## 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 研究班

研究を実施する研究班

・厚労科研究：医療技術実用化総合研究事業

「小児気管支喘息発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法の検討：サルブタノール持続吸入を対象として他施設共同盲検ランダム化比較試験（H20-臨床試験-一般-010）」

主任研究者：勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学附属病院 小児科

本試験を支援する組織・研究班

・厚労科研究：医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)

「中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備（H21-臨研(機関)-一般-004）」

主任研究者：松井 陽 国立成育医療センター

### 20.2 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](mailto:tkatsunuma@jikei.ac.jp)

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理および資金等の作成文書の最終責任を担う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

### 20.3 研究事務局

赤司 賢一

東京慈恵会医科大学附属青戸病院（小児科）

〒125-8506 東京都葛飾区青戸 6-41-2

TEL:03-3603-2111 FAX:03-3601-9600

E-mail: [akashi@jikei.ac.jp](mailto:akashi@jikei.ac.jp)

大谷 ゆう子

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

研究代表者の補助（参加施設間の連絡調整、参加施設への説明・準備会議時期の設定、研究計画書解釈上の疑義調整など）

## 20.4 プロトコル委員会

藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院（小児科）

橋本 光司 日本大学医学部付属練馬光が丘病院（小児総合診療科）

足立 雄一 富山大学附属病院（小児科総合内科）

大矢 幸弘 国立成育医療センター（第一専門診療部アレルギー科）

小児気管支喘息重症発作における臨床的背景、治療方法、評価方法の提案

斉藤 真梨 国立成育医療センター（臨床研究センター）

試験デザイン立案、中間解析計画書・最終解析計画書の作成、解析時の補助、結果公表時解析結果の校正

小嶋 純 国立成育医療センター（臨床研究センター）

米子 真記 国立成育医療センター（臨床研究センター）

薬物動態評価方法の提案

中村 秀文 国立成育医療センター（治験管理室）

前川 貴伸 国立成育医療センター（臨床研究センター）

試験実施体制に対する助言、プロトコル作成

## 20.5 効果安全性評価委員会

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。

土田 尚 国立成育医療センター（総合診療部）

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学教授

山口 公一 同愛記念病院（小児科）

## 20.6 監査委員会

佐古 まゆみ 国立成育医療センター（臨床研究センター）

栗山 猛 国立成育医療センター（治験管理室）

## 21 研究業務委託機関

### 21.1 データマネジメント業務（データセンター）

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 3F

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

【業務内容】症例報告書の作成補助、データベース設計、データ入力チェック・固定・ベリフィケーション。

## 21.2 統計解析業務

スタットコム株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-5 湯島 D&A ビル 5F

TEL：03-5840-7729（代） FAX：03-5840-7769

【業務内容】統計解析計画書に基づく統計解析の実施、統計解析報告書の作成。

## 22 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）
厚木市立病院	五味 渕 一三（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）
国立病院機構三重病院	藤澤 隆夫（小児科）
昭和大学病院	北林 耐（小児科）
東京慈恵会医科大学附属青戸病院	赤司 賢一（小児科）
東京慈恵会医科大学附属第三病院	田知本 寛（小児科）
東京慈恵会医科大学附属病院（本院）	勝沼 俊雄（小児科）
富山大学附属病院	足立 雄一（小児科総合内科）
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）
富士市立中央病院	瀬川 孝昭（小児科）
獨協医科大学病院	吉原 重美（小児科）
岐阜大学医学部附属病院	寺本 貴英（小児科）
国立病院機構 下志津病院	佐藤 一樹（小児科）
埼玉医科大学病院	岡田 邦之（小児科）
JA 埼玉県厚生連 熊谷総合病院	植田 穰（小児科）

## 23 文献

- [1] Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Mar;94(3):355-9.
- [2] 西間三馨, 小田嶋博. ISAAC(International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 第 I 相試験における小児アレルギー疾患の有症率. *日本小児アレルギー学会誌.* 2002;16(3):207-20.
- [3] 西日本小児アレルギー研究会・有症率調査研究班. 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査 1992 年と 2002 年の比較. *日本小児アレルギー学会誌.* 2003;17(3):255-68.
- [4] Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *Jama.* 1997 Mar 19;277(11):887-91.
- [5] Blais L, Ernst P, Boivin JF, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the prevention of readmission to hospital for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):126-32.
- [6] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):332-6.
- [7] Katz RW, Kelly HW, Crowley MR, Grad R, McWilliams BC, Murphy SJ. Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. *Pediatrics.* 1993 Nov;92(5):666-9.
- [8] Craig VL, Bigos D, Brill R. Efficacy and safety of continuous albuterol nebulization in children with severe status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care.* 1996 Feb;12(1):1-5.
- [9] Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD002886.
- [10] Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):CD002178.
- [11] Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD001115.
- [12] Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med.* 1993 Oct;21(10):1479-86.
- [13] Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med.* 1996 Nov;3(11):1019-24.
- [14] National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), Expert Panel

Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) 2007.

[15] Kadar D, Tang HY, Conn AW. Isoproterenol metabolism in children after intravenous administration. Clin Pharmacol Ther. 1974 Nov;16(5 Part 1):789-95.

[16] Reyes G, Schwartz PH, Newth CJ, Eldadah MK. The pharmacokinetics of isoproterenol in critically ill pediatric patients. J Clin Pharmacol. 1993 Jan;33(1):29-34.

[17] 朱博光. 気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法について. 小児科. 1981;22(5):537-43.

[18] 乾宏行, 小幡俊彦, 植草忠. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール療法. 日本小児アレルギー学会誌. 1988;2(1):28-35.

[19] 笹本明義, 斎藤誠一, 松本広伸. 気管支喘息重症発作に対する低濃度イソプロテレノール(isopro)持続吸入療法の効果. 日本小児アレルギー学会誌. 1992;6(1):20-6.

[20] 足立雄一, 吉住昭, 五十嵐隆夫. 小児気管支喘息症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法(第 2 報) 年少児と年長児における差の検討. アレルギー. 1992;41(11):1584-90.

[21] 小幡俊彦, 八木剛一, 内山宏幸. 小児気管支喘息患者 271 例に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討. 小児科. 1994;35(1):85-9.

[22] 橋本光司, 飯倉洋治, 小屋二六. 小児気管支喘息重症発作に対する多施設共同による *l*-イソプロテレノール持続吸入療法に関する検討. 小児科診療. 1997;60(6):1050-62.

[23] 松野正知, 伊東道夫, 吉住昭, 足立雄一, 五十嵐隆夫. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法 *dl* 体と *l* 体の比較検討. 日本小児アレルギー学会誌. 2003;17(1):115-21.

[24] 高増哲也, 柳川進, 栗原和幸. 小児気管支喘息発作に対する *dl* 体イソプロテレノール持続吸入療法 アスプールの大量持続吸入療法. アレルギー. 1998;47(5):504-10.

[25] 三好麻里, 足立佳代, 櫻井隆, 児玉荘一. *l* 体イソプロテレノール持続吸入療法中に心筋障害, うっ血性心不全を呈した 3 歳幼児例. 日本小児アレルギー学会誌. 1999;13(2):51-8.

[26] 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン. 日本小児アレルギー学会 2005.

[27] 高増哲也, 栗原和幸, 五藤和子. 小児気管支喘息発作に対する *dl* 体イソプロテレノール持続吸入療法(II) アスプールの少量持続吸入療法-大量療法との比較. アレルギー. 1998;47(6):573-81.

[28] Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. British medical journal. 1968 Feb 10;1(5588):335-9.

[29] Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. Lancet. 1989 Apr 29;1(8644):917-22.

[30] Pearce N, Crane J, Burgess C, Beasley R. Beta-agonist use and death from asthma. Jama. 1994 Mar 16;271(11):822-3.

[31] Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for

Asthma (GINA) 2006.

[32] Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child*. 1972 Mar;123(3):227-8.

[33] Angelilli ML, Thomas R. Inter-rater evaluation of a clinical scoring system in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Feb;88(2):209-14.

[34] Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005 Nov;116(5):1127-33.

[35] Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Annals of emergency medicine*. 2000 Dec;36(6):572-8.

[36] Hanania NA, Moore RH, Zimmerman JL, Miller CT, Bag R, Sharafkhaneh A, et al. The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta2-agonist in acute severe asthma. *Respir Med*. 2007 May;101(5):1007-14.

[37] Product Information: VENTOLIN(R) HFA inhalation aerosol, albuterol inhalation aerosol. NC: GlaxoSmithKline; 2005.

[38] 野々村和男, 松分久美子, 藤戸敬士, 小西廣己. イソプロテレンール持続吸入療法中の吸入残液濃度に関する検討. *日本小児科学会雑誌*. 2006;110(9):1304.

[39] Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD002742.

[40] Maguire JF, O'Rourke PP, Colan SD, Geha RS, Crone R. Cardiotoxicity during treatment of severe childhood asthma. *Pediatrics*. 1991 Dec;88(6):1180-6.

[41] Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA, Jr. The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: a meta-analysis. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1200-7.

[42] Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):740-6.

[43] Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *European heart journal*. 2001 Apr;22(8):702-11.

[44] Wald A. Sequential tests of statistical Hypotheses. *The annals of Mathematical Statistics* 1945;16(2):117-86.

[45] Whitehead J. *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*. 2nd ed. West Sussex. 1997.

## 24 付録

### 24.1 年齢別の血圧 99 パーセントイル (mmHg)

(身長 50 パーセントイル相当)

男児			女児		
年齢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	年齢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
1	110	64	1	111	65
2	113	69	2	112	70
3	116	73	3	114	74
4	118	77	4	115	77
5	120	80	5	117	79
6	121	82	6	119	81
7	122	84	7	120	82
8	123	86	8	122	83
9	125	87	9	124	84
10	127	88	10	126	86
11	129	89	11	128	87
12	131	89	12	130	88
13	133	89	13	132	89
14	136	90	14	133	90
15	138	91	15	134	91
16	141	92	16	135	91
17	143	94	17	136	91

米国高血圧教育プログラムワーキンググループ報告

Pediatrics 2004;114(2 suppl 4th report):555-76

## 24.2 小児血清クレアチニンキナーゼ (CK) 基準値

男性			女性		
年齢	CK(U/l) LLN	CK(U/l) ULN	年齢	CK(U/l) LLN	CK(U/l) ULN
1ヶ月	55	304	1ヶ月	13	252
2ヶ月	66	345	2ヶ月	26	283
3ヶ月	76	384	3ヶ月	34	302
4ヶ月	86	419	4ヶ月	51	345
5ヶ月	94	448	5ヶ月	67	386
6ヶ月	98	465	6ヶ月	78	415
7ヶ月	95	453	7ヶ月	83	427
8ヶ月	89	431	8ヶ月	80	420
9ヶ月	85	415	9ヶ月	71	397
10ヶ月	82	404	10ヶ月	61	372
11ヶ月	79	392	11ヶ月	51	347
1歳	66	389	1歳	61	316
2歳	62	359	2歳	59	302
3歳	59	332	3歳	57	289
4歳	56	307	4歳	56	277
5歳	54	287	5歳	55	268
6歳	53	277	6歳	53	256
7歳	52	274	7歳	52	249
8歳	52	273	8歳	51	241
9歳	53	283	9歳	50	234
10歳	54	284	10歳	49	226
11歳	55	292	11歳	48	218
12歳	56	305	12歳	47	212
13歳	57	197	13歳	32	180
14歳	57	197	14歳	32	180
15歳～	57	197	15歳～	32	180
20歳～	57	197	20歳～	32	180

(国立成育医療センター小児臨床検査基準値より引用)

