

CIT (小児喘息重症発作臨床研究)  
臨床試験実施計画書 第 2.0 版  
(2010 年 8 月 17 日作成)

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	Grade5 致命的
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	死亡
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,持続的な生理機能障害なく回復	ショック (例:酸血症;臓器機能障害)	死亡
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);トルサデポア型	死亡
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)	死亡
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)	死亡

CIT (小児喘息重症発作臨床研究)  
臨床試験実施計画書 第 2.0 版  
(2010 年 8 月 17 日作成)

事象名	Grade1 軽度	Grade2 中等度	Grade3 高度	Grade4 生命を脅かす	Grade5 致命的
<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)	死亡
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)	死亡
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)	死亡
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	—

CIT (小児喘息重症発作臨床研究)  
臨床試験実施計画書 第2.0版  
(2010年8月17日作成)

事象名	Grade1 軽度	Grade2 中等度	Grade3 高度	Grade4 生命を脅かす	Grade5 致命的
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; $\geq 24$ 時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす	死亡
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; $\geq 24$ 時間以上の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす	死亡
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°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが $\leq 24$ 時間持続	>40.0°Cが>24時間持続	死亡
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	死亡
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	死亡
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)	死亡
CPK	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN	死亡

【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）

#### 緊急報告の手順

- 1) 緊急報告義務のある有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに研究責任医師に伝える。
- 2) 研究責任医師は、直ちに当該医療機関の長に報告するとともに、研究代表者およびデータセンターにメール等で通知する。  
さらに、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 UMIN ホームページにアップロードする。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 担当医師は発現した当該有害事象について転帰が回復するか、追跡不要と判断できるまで可能な限り追跡調査を行い、症例報告書に記録する。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）。さらに、別途、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、研究責任医師が確認の上、当該医療機関の長に報告すると共に、UMIN ホームページにアップロードする。
- 6) 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。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

### 10.1 症例登録チェックシート

担当医師は、症例登録時（試験治療開始前）に症例登録チェックシート（別添資料）に記入する。症例登録チェックシートに記入した内容は、UMIN ホームページ上の症例登録フォームにオンライン記入・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

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（別添資料）を作成する。症例報告書には、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）を記入する。

作成された症例報告書は，研究責任医師が内容を確認した後すみやかに UMIN ホームページにアップロードする。



## 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<sub>0</sub>：試験治療開始時のPIスコア

PI<sub>3</sub>：試験治療開始3時間後のPIスコア

PIスコア変化量：PI<sub>3</sub>－PI<sub>0</sub>

#### 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<sub>0</sub>：試験治療開始時のPIスコア

PI<sub>12</sub>：試験治療開始12時間後のPIスコア

PIスコア変化量：PI<sub>12</sub>－PI<sub>0</sub>

- (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<sub>0</sub>：試験治療開始時呼吸数

RR<sub>3</sub>：試験治療開始3時間後呼吸数

呼吸数変化率：(RR<sub>3</sub>－RR<sub>0</sub>) /RR<sub>0</sub>

- (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<sub>0</sub>：試験治療開始時心拍数

HR<sub>3</sub>：試験治療開始3時間後心拍数

心拍数変化率：(HR<sub>3</sub>－HR<sub>0</sub>) /HR<sub>0</sub>

- (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  $0.1 \text{ (ng/mL)}$  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 ( $\text{BNP} \geq 18.5 \text{ pg/mL}$ ) の発現割合

血漿 BNP 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 時間後の血漿 BNP 値が  $18.5 \text{ (pg/mL)}$  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代表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

る。PI スコアの変化量で有意な群間差があった場合、心拍数を除いたスコアの変化量の群間比較も行う。例数設計で用いた予想群間差（0.5 点）、臨床的に重要な群間差（3 点）以上になる確率も算出する。

### 12.3 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 スコア変化量は t 検定、呼吸変化率、心拍数変化率、全般改善度は Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行う。

### 12.4 安全性の評価項目の解析

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割合、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 異常の発現割合をそれぞれ算出する。分母は SAS とする。必要に応じて Fisher の直接確率検定、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行う。

### 12.5 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2009 年 9 月～2012 年 4 月

## 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（2008 年厚生労働省告示第 459 号，2009 年 4 月 1 日施行）」等の関連法規を遵守して実施する。

### 13.2 被験者の個人情報の保護

症例登録および症例報告書の作成，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個人を直接識別できる情報は，データセンターには一切提出されない。

### 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，科学的小および医学的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，説明文書・同意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。試験治療完了後にイソプロテレノールまたはサルブタモール持続吸入療法を継続する場合、費用は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。また、テオフィリン血中濃度測定、血漿BNP値測定、血清心筋トロポニンT値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。この場合の被験者の健康被害に対して主任研究者の加入する保険の適用の範囲内で健康被害が補償される。

### 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、説明文書・同意書、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ノ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第三病院 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 国立成育医療研究センター

### 20.2 研究代表者

勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学附属第三病院（小児科）

〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1

TEL:03-3480-1151 FAX:03-3480-6690

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 日本大学医学部附属練馬光が丘病院（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 国立成育医療研究センター（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 国立成育医療研究センター（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 国立成育医療研究センター（臨床研究センター）

- 米子 真記 国立成育医療研究センター（臨床研究センター）

薬物動態評価方法の提案

- 中村 秀文 国立成育医療研究センター（治験管理室）

- 前川 貴伸 国立成育医療研究センター（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 国立成育医療研究センター（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 国立成育医療研究センター（臨床研究センター）

- 栗山 猛 国立成育医療研究センター（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）・試験薬管理業務

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・バリフィケーション。試験薬の盲検化・割付、保管・管理、交付等。

## 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 潤 一三（小児科）
国立成育医療研究センター	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	勝沼 俊雄（小児科）
東京慈恵会医科大学附属病院（本院）	田知本 寛（小児科）
富山大学附属病院	足立 雄一（小児科総合内科）
日本大学医学部附属練馬光が丘病院	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）
同愛記念病院	増田 敬（小児科）
埼玉医科大学病院	岡田 邦之（小児科）
東京女子医科大学八千代医療センター	武藤 順子（小児科）
大田原赤十字病院	福田 啓伸（小児科）
土屋小児病院	阿部 利夫（小児科）
西方病院	菅野 訓子（小児科）
東京臨海病院	白川 清吾（小児科）