

201015026A

別添1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(H21-臨床研究-一般-007)に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 吉崎 智一

平成23(2011)年 5月

目 次

I. (総括) 研究報告書

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験
(H21-臨床研究-一般-007)に関する研究
吉崎 智一

- (資料)
1. 金沢大学IRB用試験計画書 患者説明文書
 2. 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版 抜粋
(日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会)
 3. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised Trials
 4. 統計解析計画書
小児反復性中耳炎に対する漢方薬（十全大補湯）に関するランダム化比較試験 Ver 0.3
 5. Effect of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children
- a preliminary study Acta Oto-Laryngologica, 2009.
 6. 中間成果発表会 スライド (試験の概要と進捗状況)
 7. 本研究に関連する分野の発表論文 別冊
 8. 本研究に関連する分野の発表論文 別冊
 9. 本研究に関連する分野の学会シンポジウム発表 スライド

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（H21-臨床研究一般-007）に関する研究

研究代表者 吉崎 智一

国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系 感覚運動病態学 教授

研究要旨：

肺炎球菌やインフルエンザ菌などの急性中耳炎起炎菌の耐性株蔓延に伴い、乳幼児急性中耳炎の難治例が増加している。長期にわたる中耳炎により、耳漏・発熱を繰り返すばかりではなく、頻回の医療機関通院のために保護者の社会活動に及ぼす影響も大きく、社会問題化している。これら中耳炎起炎菌の耐性株は、経口抗菌薬の効果が乏しく、入院加療や手術加療が必要な症例も多く、医療経済学的な問題も提起している。強力な静注抗菌薬により一旦は除菌され治癒しても、宿主の内因（免疫能などの生体防御能）の改善が得られない限り、すぐに再発を繰り返す場合も多く抗菌化学療法の限界を呈している。

我国では西洋医学を中心とした医療の中に漢方薬を取り入れた、独自の統合医療が進展しつつある。漢方薬である「十全大補湯」は、免疫賦活・栄養状態改善等のこれまでの基礎研究成果をふまえた、我々の探索的臨床研究においても難治性急性中耳炎に対する有用性が示され、耳鼻咽喉科「小児急性中耳炎ガイドライン2009」に付記として掲載された。本研究では乳幼児反復性中耳炎に対する、十全大補湯を用いた統合医療のエビデンス創出を目指し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信していく。

インターネット登録方式を用いた、全国多施設共同のランダム化群間比較対照試験にて十全大補湯の有効性を評価する。本研究には「急性中耳炎ガイドライン」作成委員長をはじめ複数の委員と、生物統計学専門家が参加する。平成21年度には、IRB申請・承認、患者エントリー、試験開始（11月）を行った。22年度中の試験進捗状況は目標症例数に対して約70%まで進行している。またCONSORT2010声明に準拠した統計解析計画書を作成した。

倫理面ではヘルシンキ宣言（2000年英国エジンバラ改訂版）に基づく倫理原則を遵守し、実施時には同意説明文書を用いて十分な説明と同意を書面で得ている。

本研究の結果は、①統合医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、②中耳炎難治化に伴う医療資源・コストの節減、③頻回の通院などの保護者の育児負担が軽減され、保護者の労働資源の確保になる。また、④抗菌薬の濫用を抑制し、その適正使用により耐性菌の減少に寄与するものであり、医療経済的効果は大きい。

【研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名】

研究者名	所属研究機関名	所属研究機関における職名
吉崎 智一	金沢大学医薬保険研究域医学系 脳医科学専攻感覚運動病態学	教授
喜多村 健	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学系専攻システム神経医学講座耳鼻咽喉科学分野	教授
小林 俊光	東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科	教授
高橋 晴雄	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 耳鼻咽喉頭頸部外科学領域	教授
山中 昇	和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
渡辺 行雄	富山大学大学院医学薬学研究部（医学）耳鼻咽喉科頭頸部外科学	教授
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	教授
折笠 秀樹	富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学	教授
伊藤 真人	金沢大学医薬保険研究域医学系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授

A. 研究目的

急性中耳炎は乳幼児の上気道感染症において最も頻度の高い疾患の一つであり、2歳までに約75%の小児が1度は罹患する。昨今急性中耳炎起炎菌の耐性菌蔓延に伴い、乳幼児急性中耳炎症例の難治例が増加し社会問題となっている。我国では2歳未満の乳幼児が急性中耳炎に罹患すると、その約60%が反復・難治性の経過をとると考えられている。反復性中耳炎では難治化の要因である宿主の内因の改善を視野に入れる必要があり、ワクチン療法や免疫能の改善を目的とした、細菌との共存を視野に入れた新しい治療戦略、『治療から反復化の予防へ』のパラダイムシフトが必要である。しかし、乳幼児反復性中耳炎に対する抗菌化学療法以外の治療法に関する研究は国内外を問わず、ほとんど行われていない。

我国では西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の医療が進展しつつある。栄養状態や免疫能の改善効果は漢方薬に最も期待される作用であり、小児急性中耳炎治療に漢方薬を応用できれば、抗菌薬治療を強力に補完する日本発信の統合医療が確立される。十全大補湯は基礎的研究において、食細胞の食食活性の亢進、サイトカイン産生の調整、NK細胞活性の増強作用が知られており、各種免疫賦活作用や、栄養状態改善等の効果がある。我々の反復性中耳炎に対する探索的臨床試験で確認された有効性の報告

(Acta Otolaryngol 2009 (資料5)、耳鼻臨床 2007) 以外にも、細菌感染症に対する臨床治験は多く、その有効性が強く示唆されている。「小児急性中耳炎ガイドライン 2009年版」においても、反復性中耳炎の治療

の一つとして記載されている（資料2）。また乳幼児や小児の虚弱体質や食欲不振に対して、広く実地臨床において使用されてきた漢方製剤であり、小児に使用する上での安全性もほぼ確立している。

反復性中耳炎罹患児における内因の改善を目的に、漢方薬を用いた我国発の統合医療のエビデンス確立を目指して、漢方製剤では従来あまり行われることのなかった多施設共同ランダム化比較試験を行うことが、本研究の特色と独創的な点である。この結果は日本発信の独創的な研究成果として海外に広く受け入れられる研究となりうるものである。本研究には耳鼻咽喉科学会「小児急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員長はじめ、複数のガイドライン作成委員、および耳科学分野のオピニオン・リーダーが参加している。

B. 研究方法

インターネット登録方式を用いた、全国多施設共同非盲検ランダム化群間比較対照試験にて、十全大補湯の可能性を評価し、小児反復性中耳炎治療の新しい治療法を開発する。

研究代表施設は金沢大学耳鼻咽喉科で、事務局も担当する。インターネット登録にはメビックス社のシステムを導入した。実際の症例集積は、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員長の喜多村健（東京医科歯科大学）をはじめとした、我国の急性中耳炎診療のオピニオン・リーダーが中心となり、その他の研究協力施設とともに実施する。研究班および独立データ評価委員のメンバーには7名の「小児急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員が参加している。本研究は、日本を代表する施設、医師により遂行され、その独創的な成果は、今日の我国でしか作りえない漢方薬のエビデンスの創出となり、日本発信の治療として海外に広く受け入れられる研究となりうる。

当初は偽薬を用いた二重盲検試験を予定していたが、十全大補湯の偽薬開発に着手したところ、技術的な問題が発生し、偽薬の開発・作成には相応の時間を要することが判明した。プロトコール委員会において、生物統計学専門家も交えて代替策について協議を行ない、偽薬代替品などの使用も検討したが、非盲検ランダム化試験として十分な症例数を確保することが最も現実的な代替策であるとの結論に達し、非盲検として試験を開始した。現在偽薬の試験的作成には成功したが、製品化された偽薬が完成するまでには、今後さらに数ヶ月を要する見込みであることから、この研究期間内での二重盲検試験の完遂は困難であり、現在続行中の非盲検ランダム化試験を続行し症例を蓄積する事で、統合医療の評価が可能と考えられる。

現在プラセボ作成の目処が立ったため、現在の研究期間終了後に続けて二重盲検試験を行なう計画があり、その結果では本漢方製剤の細菌感染症への適応拡大へとつながるものである。

実際の研究方法は次の通りである。（資料1）

【試験対象者】3ヶ月以内に2回以上急性中耳炎を繰り返す小児の中耳炎反復症例で、食欲不振、虚弱体質などの十全大補湯の適応症状が認められ、文書による同意を取得できた、下記の選考基準に合致した症例を対象とする。

【選考基準】：

- 1) 経口投与が可能な症例
- 2) 主要臓器機能が保たれている症例

- 3) 治療の必要な重篤な疾患（心機能、呼吸機能、精神神経機能障害など）のコントロール困難な合併疾患がないこと
- 4) 年齢3歳以下の症例

【試験デザイン】 インターネット登録方式を用いた、多施設共同・非盲検無作為化群間比較対照試験

【試験方法】

1. 治療法

A群：標準的治療に十全大補湯を併用投与

B群：標準的治療のみ

2. 試験薬の用法用量：0.1～0.25g/kg/日、3食前または食間投与

3. 投与期間：3ヶ月間

4. 客観的測定項目：下記の項目について、投与前、投与中、投与後に検討する。

I. 中耳炎罹患回数

II. 抗菌薬投与日数

III. 上気道炎罹患回数

IV. 細菌学的検査：①耳漏②上咽頭

V. 栄養状態、免疫状態、血液検査

①赤血球数②血色素数③ヘマトクリット値④白血球数（リンパ球比、好中球比）⑤T-Bil

⑥AST⑦ALT⑧クレアチニン⑨血清カリウム値⑩血清アルブミン値

⑪免疫グロブリンサブクラス

VI. 副作用の有無

5. 有効性対象症例予定数：A群、B群とも各50症例 計100症例

(2011年3月の段階で、登録症例数全体で83症例であり、進捗率は約70%である)

〈研究組織〉

代表施設および事務局：金沢大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

研究分担施設：

①東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

②東北大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

③長崎大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

④和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⑤富山大学耳鼻咽喉科

⑥旭川医科大学耳鼻咽喉科

⑦富山大学バイオ統計学・臨床疫学（症例登録センター、統計解析担当）

⑧株式会社ツムラ研究所長 加瀬義夫（研究協力施設 プラセボ薬製造管理）

（倫理面への配慮）

1) ヘルシンキ宣言の遵守

〈各年度の研究実施内容〉

本試験はヘルシンキ宣言（2000年英国エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

2) 対象者への不利益・危険性の排除

本試験は急性中耳炎の従来型の一般的治療に併用して、無作為的に十全大補湯を使用するものであり、本研究に参加する事により一般的治療が受けられなくなる等の不利益は生じない。また十全大補湯は従来から一般臨床の場において、広く小児に使用されている安全性の確立した薬剤である。

3) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受ける。試験は臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後に実施する。実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。

遵守すべき研究に関係する指針等：臨床研究に関する倫理指針

疫学・生物統計学の専門家の関与の有無：有

臨床研究登録予定の有無：有

C. 研究結果

本研究は平成21年度から平成23年度までの3年計画である。研究の交付申請時には平成21年度にプロトコル委員会を開催し研究計画を決定した上で、IRBへの申請と承認を得て試験を開始し、平成22年度には試験の実施と登録症例数の集積、統計解析計画書の作成を、そして最終年度の平成23年度には試験実施および終了ののち判定委員会の開催し統計解析をおこなった上で、研究結果についての国内外の学会等での公表と英文誌への投稿を予定している。

平成21年5月に第1回、および9月第2回のプロトコル委員会を開催し、研究計画の決定をおこなった。同じく9月にWeb登録システムが整備され、同年10月に国立大学法人金沢大学においてIRB申請をおこない、承認がなされた。同年11月に第1回班会議（スタートアップミーティング）をおこない、同月より全国多施設共同ランダム化比較試験が開始された。参加施設には患者説明用のパンフレットとポスターを配布した。参加施設は全国7大学および市中病院6施設と診療所12施設の合計25施設である。平成22年5月には第2回班会議を開催した。また同年12月にCONSORT2010声明（資料3）に準拠した統計解析計画書（資料4）を作成した。平成23年3月の時点で全国より目標症例数の約70%の症例登録がなされている。現在試験継続中である。

本試験の概要と進捗状況についての、サマリースライドを（資料6）に示す。

D. 考察

試験継続中であり該当なし

E. 結論

試験継続中であり該当なし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Ito M**, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, Yamanaka N: Clonal spread of β -lactamase producing, amoxicillin-clavulanate resistant (BLPACR) strains of *Haemophilus influenzae* among young children attending day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 901-906, 2010. (資料 7)
2. Sugimoto H, **Ito M**, Hatano M, Nakanishi Y, Maruyama Y, Yoshizaki T: A case of chronic otitis media caused by *Mycobacterium abscessus*. *Auris Nasus Larynx* 37: 636-639, 2010. (資料 8)

2. 学会発表

1. Clonal spread of beta-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant Strains of Non-typeable *Haemophilus influenzae* (BLPACR) among Young Children Attending a Day Care Center in Japan. Kazuya Kurita, Eriko Shima, Tomokazu Yoshizaki and Makoto Ito 33rd ARO midwinter meeting アナハイム USA Feb 2010.
2. Effects of Japanese herbal medicine *Juzen-taiho-to* in otitis-prone children. Ito M, Kato R, Yoshizaki T, Maruyama Y. 10th European Society of Pediatric Otolaryngology meeting (ESPO) Pamplona Spain June 2010.
3. Clonal spread of beta-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant Strains of Non-typeable *Haemophilus influenzae* (BLPACR) among Young Children Attending a Day Care Center in Japan. **Ito M**, Kato R, Maruyama Y, Yoshizaki T 7th ISTMB (International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways) Asahikawa Japan July 2010. (資料 9)
4. 上気道感染症と咽頭細菌叢 保育園児の上咽頭細菌叢の変遷 伊藤真人 第22回日本口腔咽頭科学会シンポジウム 和歌山市 9月 2009.
5. 耳鼻咽喉科領域感染症 中耳炎についての最近の話題 伊藤真人 第57回西日本化学療法学会第52回中日本感染症学会合同学会 ワークショップ 11月 2009.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

現在、3年計画の2年目が過ぎたところであり、症例登録継続、試験継続中であるため、研究成果は未だ明確とはなっておらず、したがって研究成果の刊行物もない。

説明文書

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の治療効果に関する研究

今から、あなたにこの臨床試験の内容について説明させていただきます。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよく読まれて、試験に参加いただけるかどうかご検討ください。

なお、この試験に参加されるかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし断ったとしても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。

この試験に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

1. 臨床試験とは？

病院で患者様が今受けている治療は、現時点で最も良いと科学的に評価されている治療法が中心になっています。

それでは、どうしたら、最も優れた治療法がわかるのでしょうか？ 新しい治療法（手術法、新薬など）が、これまでの治療より優れているかどうかはどうしたらわかるのでしょうか？

そのことを確かめるために行なうのが、「臨床試験」です。

「臨床試験」とは、試験計画にしたがって患者さんが治療を受け、医師はその治療法が患者さんにどのような効果をもたらすかを検討します。また、臨床試験では患者さんの身に及ぶ危険性も考えられるため、どのような試験についても患者さんを危険性から守るための様々な工夫がされています。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、国が定めた基準に従って行われます。また、当院の臨床研究審査委員会で審査を受け、既に承認されています。なお、臨床研究審査委員会の手順書、委員名簿および会議の記録（臨床試験名、審議結果など）の概要については下記のホームページでご覧になれます。臨床試験に参加いただいている皆様の情報（お名前、ご住所、生年月日、電話番号など）については、公表いたしません。ホームページをご覧になれない方で内容をお知りになりたい方、またホームページをご覧になり、さらに詳しい内容をお知りになりたい方は、ご遠慮なく「臨床試験管理センター」（電話：076-265-2049：平日9時から17時まで）までお申し出ください。

金沢大学附属病院「臨床試験管理センター」ホームページ

アドレス：<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/bu/yaku/crc/>

2. あなたのお子さんの病気(症状)について

あなたのお子さんの急性中耳炎について、原因となっている細菌に対してお薬を使用したり、溜まっている膿を排出したりする処置で治療しています。しかし、一般に乳幼児のお子さんは菌に対する抵抗力（免疫力）が弱く、鼻をかむことも十分にできないため、鼻から耳への感染（急性中耳炎）を起こしやすい状態が続いているものと考えられます。

3. 今回の臨床試験について

以前、急性中耳炎は抗菌薬（菌を殺す薬）の投与で比較的早く治る病気でしたが、最近抗菌薬の効きにくい耐性菌が増加し急性中耳炎が治りにくくなってきています。特に乳幼児（0歳～3歳）のお子さんは、細菌に対する抵抗力（免疫力）の発育が未熟であり、抵抗力（免疫力）のつく4歳頃までは急性中耳炎を反復しやすい状態にあります。急性中耳炎をたびたび繰り返し、完治しにくいお子さんに対する治療や対策として、鼓膜チューブの挿入手術、集団保育の中止などが考えられていますが、実際には十分な治療法が確立していないのが現状です。

一方、漢方製剤である十全大補湯（じゅうぜんたいほとう）には、免疫や栄養状態を改善し、ウイルスや細菌に対する抵抗力を強め、感染症を予防する作用のあることが報告されています。また事前の少数例の調査ではありますが、急性中耳炎を繰り返す乳幼児に十全大補湯を用いることで中耳炎の回数や発熱日数が減少したという報告もあります。しかし一方で、その効果を疑問視する意見もあります。

そこで今回、急性中耳炎を反復して起こすお子さんに対して、十全大補湯の服用が本当に有効でかつ安全であるかどうか、「科学的に」検討したいと考えています。

ただし、全員に十全大補湯を服用していただくと、その効果の判定が困難で不確実になります。このため、すべてのお子さんに通常通りの急性中耳炎や感冒などに対する治療を行いながら、約半分の方にはその治療を継続し、残りの半分の方には十全大補湯をのんでいただく予定です。十全大補湯をのんでいただくかどうかについては、中央登録専門部署で、偏りなく公正に振り分けられることになります。

4) 試験で使用させていただいた検体について

本臨床試験のために採取された検体については、他の目的のために使われることはありません。

5. 予想される効果(効き目)と副作用について

1) 効果について

十全大補湯は本来煎じ薬である漢方薬を、飲みやすい顆粒剤としたもので、厚生労働省で認可され、すでに医療用漢方製剤として健康保険の適用を受けて、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、貧血などに使用され、その効果が確かめられています。胃腸の状態が改善し食欲が増えて、体力や免疫力が整うことにより、感染症に対しても効果が期待されます。今回、お子さんの反復する中耳炎に効果があるかどうか、試験に登録された中の約半数の方に飲んで頂き、中耳炎や感冒の回数などを調べて検討します。

2) 副作用について

十全大補湯は、使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用の発現頻度は不明ですが、これまで報告されている副作用には、以下のものがあります。

	症状・検査値異常	発生頻度	転機
偽アルドステロン症	症状： 血圧上昇、むくみ、体重増加	不明	服薬中止後軽快
	検査値の異常： 血液中のカリウム濃度の低下		
ミオパチー	症状： 脱力感や手足の痙攣、麻痺等	不明	服薬中止後軽快
	検査値の異常： 血液中のカリウム濃度の低下		
肝機能障害・黄疸	症状： 倦怠感、黄疸、微熱等	不明	服薬中止後軽快
	検査値の異常： ALT(GOT),ALT(AST),Al-P, γ -GTP 等の著しい上昇		

過敏症	発疹、蕁麻疹等	不明	服薬中止後軽快
消化器	悪心、腹部膨満感、下痢等	不明	服薬中止後軽快

この他に現在予測できない副作用や危険性がある可能性もあります。十全大補湯を服用していて何か変わった症状がみられたときには、症状がごく軽い場合であっても担当医師に申し出て下さい。適切な治療を行います。

ここに記載した以外にも、副作用は報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも主治医にお尋ね下さい。

この試験に参加されている期間中、新たにあなたの試験継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。さらに試験を始めた後に、この試験に関して重要な情報が得られた場合は、試験を続けることに関してもう一度同意をいただくことにしています。

6. 健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの研究・試験結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。

今回の治療法は急性中耳炎に対する標準的な治療法ではありません。しかし、今まで行ってきた治療法では感染症の反復を予防できないなどの理由から、今の治療法では望めない効果も期待できると考えています。先ほどご案内したとおり、急性中耳炎を反復するお子さんにこの十全大補湯を投与して中耳炎の起こる頻度が下がり、発熱の回数も減少したという報告が認められています。

保険診療範囲内のもの

今回の試験は、保険で認められている薬剤で行われます。試験的治療において副作用が発生した場合には、それに対する適切な治療を行います。治療に伴う費用はご本人の負担となります。

ただし、適正な使用において発生した副作用（入院を必要とする程度、障害、死亡）については、「医薬品医療機器総合機構」に補償の申請ができます。

補償の申請はご自分で行う事になります。詳しくは「医薬品副作用被害救済制度」のホームページをご参照下さるか、「医薬品医療機器総合機構」にお問い合わせください。

ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>

TEL：0120-149-931（9時～17時30分）祝日、年末年始を除く

この他に現在予測できない副作用や危険性がある可能性もあります。十全大補湯を服用していて何か変わった症状がみられたときには、症状がごく軽い場合であっても担当医師に申し出て下さい。適切な治療を行います。

ここに記載した以外にも、副作用は報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも主治医にお尋ね下さい。

この試験に参加されている期間中、新たにあなたの試験継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。さらに試験を始めた後に、この試験に関して重要な情報が得られた場合は、試験を続けることに関してもう一度同意をいただくことにしています。

7. 本試験終了後の治療について

この試験終了後も、小児急性中耳炎診療ガイドラインに沿った標準的加療がおこなわれます。

8. 試験参加に伴う費用負担について

この試験で用いられる治療薬や行われる検査は全て通常の診療の範囲内で行うことができる治療法です。治療にかかる費用は、あなたが加入する健康保険が適応されることとなりますので、通常の診療と同様にその一部は自己負担となります。したがって、この試験に参加することにより通常の診療費用と比べて、負担が増えることはありません。

9. 記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さまの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この試験の計画や方法についての資料を見ることができます。

10. あなたのプライバシー保護について

この試験で得られた結果は学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このよ

うな場合、あなたの個人情報などのプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

また、この試験が適正に行われているかどうかを確認するために、臨床研究審査委員会、厚生労働省関連機関などの関係者が、あなたの診療に関する記録（他科分や試験参加以前の期間も含みます）を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの名前などのプライバシーにかかわる情報は守られます。

なお、最後のページにあります同意文書に署名（または記名・捺印）されますと、この閲覧についてご了解いただいたことになります。

11. 試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、よく考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、試験に参加することに同意された後、もしくは試験が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

ただし、試験が開始された後に同意を取り下げた場合には、あなたの健康管理のため、追加検査していただく場合があります。また、それまでに得られた結果については、改めて承諾を得た上で使用させていただきます。

12. 他の治療法について

急性中耳炎に対する治療薬としては、十全大補湯以外にも各種抗菌薬や鎮痛解熱薬など複数のものが厚生労働省より認められています。十全大補湯は主に急性中耳炎の反復を抑制する効果が期待される薬剤であり、実際に急性中耳炎を発症した場合には本来の治療薬であるこれらの薬剤を適宜併用します。これらの薬剤においては、副作用として過敏症、消化器症状（下痢、軟便、口渇など）、肝機能障害、その他などが報告されています。

13. 試験中止となる場合の条件又は理由

- ① あなたが試験の中止を希望した場合あるいは同意の撤回をした場合
- ② 担当医師が試験の継続が不適当であると判断した場合

14. あなたに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

- ① 試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし、来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- ② 他の薬との組み合わせで薬の作用が強まったり弱まったりすることがありますので、普段服用している薬や、他の病院から出された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。
また、試験中に他の病院で治療を受ける場合や新たに薬を使用される場合は、事前に私たちに相談してください。
- ③ 試験に参加されている間は、患者日記に記録してください。
- ④ 来院していただく際には、患者日記をお持ちください。試験終了時には患者日記を回収させていただきます。

15. この試験に係る資金ならびにスポンサーとの関わりについて

この試験は、厚生労働省科学研究費補助金をもとに実施します。そのほかの製薬会社などのスポンサーは一切ありません。

＜臨床試験に関する窓口＞

この臨床試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、更に詳細な情報を知りたいなどがありましたら、遠慮せずいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

以上、この臨床試験の内容について十分ご理解いただいたうえで、参加していただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。署名していただきました同意文書は、あなたと病院がそれぞれ保管することになります。

この説明文書と同意文書（患者さん控え）を大切に保管しておいてください。

同意文書

私および代諾者は「小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の治療効果に対する研究」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。説明文書と同意書を受け取りました。

- ☐ 臨床試験とは
- ☐ あなたの病気（症状）について
- ☐ 今回の臨床試験について
- ☐ 試験の方法について
- ☐ 予測される効果（効き目）と副作用について
- ☐ 健康被害が生じた場合の補償について
- ☐ 本試験終了後の治療について
- ☐ 試験参加に伴う費用負担について
- ☐ 記録の閲覧について
- ☐ あなたのプライバシー保護について
- ☐ 試験への参加の自由と同意撤回の自由について
- ☐ 他の治療法について
- ☐ 試験中止となる場合の条件又は理由
- ☐ あなたに守っていただきたいことについて
- ☐ この試験に係る資金ならびにスポンサーとの関わりについて
- ☐ 臨床試験に関する窓口

同意日：平成 年 月 日

ご本人 氏名 _____

〒 _____
現住所 _____

代諾者 氏名 _____

続柄（ ）
〒 _____
現住所（同上の場合省略可） _____

説明日：平成 年 月 日

所属 _____

試験責任（分担）医師名 _____

（被験者保管用）