

8 統計学的事項

8.1 主要評価項目の解析方針と目標被験者数の設定根拠

研究仮説である「間欠吸入群が連日吸入群に比して劣らないこと」を検証するために、recurrence rate ratio の95%信頼区間に対する非劣性の閾値を1.33と設定する。本閾値はがんなどの分野でプラセボ（無治療）と比較して試験治療が有効であることを間接的に証明するためにしばしば用いられる値である。先行研究のMIST試験[27]では、経口ステロイド投与を要する「増悪」の発生率（/人年）は、吸入ステロイド、ブデゾニドの間欠吸入群で0.95（95%信頼区間、0.75~1.20）、連日吸入群で0.97（95%信頼区間、0.76~1.22）であり、recurrence rate ratioは0.99（95%信頼区間、0.71~1.35、 $P=0.60$ ）であった。Recurrence rate ratioを1、増悪発生がポアソン分布に従うとした場合の必要増悪数は、非劣性判定に95%（両側）信頼区間を使い、非劣性閾値1.33、検出力80%の条件の下に各群190となる。中止・試験途中での脱落を考慮し各群の必要症例数を250と設定する。なお、主たる解析においては無情報事前分布を用いるベイズ流の解析により、recurrence rate ratioが同等と考えられる確率を、上記の閾値1.33、および臨床的な同等性を検討するためにしばしば用いられる閾値1.15-1.20も用いて計算し試験結果の解釈を補う。

8.2 解析対象集団

解析対象集団について以下のように定義する。症例の取り扱いの詳細は、データ固定前に作成する統計解析計画書に規定する。

有効性評価項目の解析対象は最大の解析対象集団とし、実施計画書に適合した対象集団を対象とした解析結果も参考として行う。安全性評価項目の解析対象は、安全性解析対象集団とする。

(1) 最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）

本研究に登録され、試験薬（フルチカゾンまたはプラセボ）の投与を少なくとも1回以上受けた被験者集団とする。ただし、重大な研究実施計画書違反（同意未取得等）の患者は除外する。

(2) 研究実施計画書に適合した対象集団（per protocol set : PPS）

FASのうち重大な研究実施計画書違反（適格基準違反、併用禁止療法違反など）がなく、プロトコル遵守例として判定された被験者集団とする。

(3) 安全性解析対象集団

本研究に登録され、試験薬（フルチカゾンまたはプラセボ）の投与を少なくとも1回以上受けた患者とする。

8.2.1 症例およびデータの取扱い

運営委員会は、統計解析実施前に症例およびデータの取扱いを決定する。症例およびデータの取扱いはデータ固定前に作成する取扱い基準に定める。

8.3 統計解析計画

すべての有効性評価において、最大の解析対象集団（FAS）における解析を主解析とし、参考として研究実施計画書に合致した解析対象集団（PPS）における解析を行う。安全性の解析は、安全性解

析対象集団における解析を実施する。

統計解析計画の詳細は、データ固定前に作成する統計解析計画書に記載する。

8.4 中間解析

有効性に関する対象患者の不利益を防ぐため、独立データモニタリング委員会は、試験治療が対照治療に比べ著しく劣っている (futility) か否かについて非ブラインド下で検討する (実施回数 1 回)。すなわち、発生増悪数が予定の約半数の 200~300 の時点で無情報事前分布を用いて非劣性が検証されるベイズ流の事後確率 (予測確率) を求め、これが 10% を下回る場合には試験治療が対照治療に比べ著しく劣っていると判断し、試験中止の勧告を行う。中間解析の詳細は別に定める中間解析計画書に従って行う。

なお、試験治療、対照治療とも日常臨床で用いられている治療法であるため、非劣性検証がなされた場合の「有効中止」は行わない。ただし、試験治療群の区別を伏したイベント数のモニタリングを運営委員会は定期的に行い、recurrence rate ratio が 0.5 以下、1.5 以上となる場合には研究計画の再検討を行う。

9 データ収集

9.1 症例報告書の提出

本研究では、被験者の登録は FAX 送信で行い、その後の緊急時以外のデータ収集は electric data capturing (EDC) によって行う。担当医師または CRC 等は、本研究に登録された全被験者を対象として、診療録等の情報に基づき必要な事項を所定の症例報告書に記録する。CRC 等が記録する場合は、研究担当医師がその内容を点検し、問題がない事を確認する。

症例報告書の種類、配布・提出の手段および時期を以下に示す。

No.	種類	配布手段, 時期	提出手段, 時期
1	調査票	Web 配信 (VIEDOC)	各調査終了から 1ヶ月以内に入力
2	緊急有害事象連絡書	院内書式の使用も可 研究実施施設へ予め送付	発現を知ってから 速やかに FAX 送信

なお、上記以外のデータ収集として、患者の親（養育者）に対する調査（患者日記）を携帯電話または冊子を用いて実施する。携帯電話の場合は Web アプリを介する送信、冊子の場合は来院時の手渡しによりデータ収集を行う。

9.2 データマネジメント

データセンターは別に定めるデータマネジメント計画書に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データをもとにモニタリング用の資料を作成し、統計解析用データセットを作成する。

10 倫理

本研究はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

10.1 倫理審査

研究実施施設の倫理審査委員会（施設 IRB）により本研究の実施について承認を受ける。

10.1.1 施設 IRB の承認

研究実施施設の研究担当医師は、各施設の規則に従って必要な書類を提出し、施設 IRB または倫理審査委員会で本研究の実施を承認されなければならない。ただし、本研究の倫理審査を中央倫理審査委員会に依頼する場合は、各研究実施施設の長から研究事務局に審査申請を行う。なお、施設 IRB の承認が得られた場合は承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は研究実施施設で保管し、コピーは研究事務局が保管する。

本研究の倫理審査委員会承認の年次更新は各研究実施施設の規定に従う。

10.2 説明と同意

研究担当医師は、適格性の確認に先立ち、患者の代諾者（親または法的保護者）に対し倫理審査委員会で承認の得られた説明文書（付録 A）を渡し、口頭で十分に説明する。研究の説明を行った後、代諾者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加を依頼し、同意文書（付録 A）を用いて代諾者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究参加に同意した場合、代諾者は同意文書に同意日を記入の上、署名する。また、説明を行った研究担当医師および（CRC 等が補足的な説明を行った場合は）CRC 等が各々の説明日を記入の上、記名捺印または署名する。同意文書は複写を 1 部作成し、説明文書および同意文書の写しは代諾者に手渡し、同意文書の原本は研究実施施設にて保管する。

10.2.1 研究への参加に影響する可能性のある情報が得られた場合

- (1) 研究担当医師は、被験者が研究に参加している間に、本研究への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を記載した説明資料を提供し、当該情報および研究への継続参加は自由であることについて代諾者に説明する。
- (2) 説明文書、同意文書には説明を行った研究担当医師および（CRC 等が補足的な説明を行った場合は）CRC 等が各々の説明日を記入の上、署名する。代諾者は情報受領日を記入の上、署名する。当該資料の写しは代諾者に提供する。研究担当医師は、本研究に継続参加するか否かについての意思を代諾者に確認し、別途用意する説明文書、同意文書の原本に意思確認日およびその確認結果を記入の上、署名する。同意文書の写しは代諾者に手渡し、同意文書の原本は研究実施施設にて保管する。
- (3) 研究担当医師は、説明文書、同意文書を改訂し、必要に応じ倫理審査委員会の承認を得た後、代諾者に改訂された説明文書、同意文書を用いて改めて説明し、本研究への継続参加について代諾者から自由意思による同意を文書により得る。その際、研究担当医師および（CRC 等が補足的な

11 品質管理, 品質保証

11.1 モニタリング

研究が安全に、かつ研究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ことを目的とする。データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央データモニタリングを行う。データセンターは、中央データモニタリングの結果に基づきデータモニタリングレポートを作成し、研究事務局および独立データモニタリング委員会（IDMC）に提出する。

11.2 監査

モニタリング（11.1）とは別に研究代表者より指名されたものが監査を実施する場合がある。監査の内容、閲覧する資料の種類及び監査手順は、別途業務手順書に定めることとする。

11.3 記録の保存

被験者の同意に関する記録、患者リストアップ用紙等の関連文書、報告書作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の承認書、研究実施施設で作成された記録文書については、研究担当医師が保管する。保管期間は、研究全体の中止または終了後5年を経過した日までとする。

11.4 原資料等の直接閲覧

研究担当医師および研究実施施設は、モニタリング、監査および倫理審査委員会による調査時には、求めに応じて本研究に関する記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

12 利益相反と研究資金源

12.1 利益相反

本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は研究代表者および運営委員会が行う。

各研究者は、各所属学会および各所属施設の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

12.2 研究資金源と資金提供者の役割

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金を資金源として実施する計画である。

本研究の試験薬（フルチカゾンエアゾールおよびプラセボエアゾール）は、グラクソ・スミスクライン株式会社にて製造された製剤を本研究の研究資金で購入して使用する。試験薬製造元が本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与することはない。

13 研究参加者の費用と健康被害の対応

13.1 研究参加者の費用

試験薬（フルチカゾンおよびプラセボ）は本研究で購入して被験者に提供する。試験期間中の試験治療以外の診療は通常の保険診療に基づいて行われ、被験者が加入する健康保険および自己負担により支払われる。被験者には本研究参加による新たな費用負担が発生することはない。

本研究で実施する血液検査（血算、IgE、コルチゾール、ペリオスチン）の中央測定に関する費用は本研究が負担する。なお、本研究は患者および親（養育者）の本研究への協力に対して参加協力費として、登録後～試験完了または中止時までの各来院時（各 Visit）に参加協力費（Quo カード 1000 円分/Visit）を患者の親（養育者）に手渡す予定である。

13.2 健康被害の対応

本研究に起因して健康被害が生じた場合の治療は、通常の診療と同様に被験者の健康保険を用いて行う。本研究については、被験者に生じた健康被害の補償に備えて、研究担当医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害（身体障害）が生じた場合に、被保険者が補償責任または法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。

14 研究成果の発表，権利の帰属

14.1 臨床試験登録

本研究は UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録し、情報公開する。臨床試験登録は最初の被験者の登録までに行うこととし、登録作業は研究事務局が行う。

14.2 研究成果の発表，成果の帰属

本研究から得られた成果の論文・学会発表は、研究代表者が運営委員会等と適切に協議の上、決定する。研究成果を発表する者は、発表前に研究代表者および運営委員会の審査・承認を得る。

論文・学会発表の著者は、International Committee of Medical Journal Editors の著者要件 (authorship) [37] に従い、研究代表者が適切に決定する。

14.3 データへのアクセス権

本研究により収集されたデータは研究代表者に帰属する。本研究を行う目的で、研究代表者、運営委員会、データセンター、統計解析責任者は収集されたデータにアクセスすることができる。

15 研究実施計画の遵守, 変更

本研究を実施する研究者および関係者は、患者の安全と人権を損なわない限り本研究実施計画書を遵守する。

15.1 研究の終了

各研究実施施設での研究の終了時には、研究担当医師の代表者は速やかに研究終了報告書を作成し、研究実施施設の長ならびに研究代表者に提出する。

15.2 研究の中止, 中断

- (1) 独立データモニタリング委員会は、必要に応じ研究継続の妥当性を検討する。同委員会は、研究の継続が適切でないと判断した場合には、研究代表者に研究の中止あるいは中断を勧告する。研究代表者が勧告に従い研究の中止を決定した場合には、可及的速やかに中止とその理由、研究参加者に対する対応方法を研究担当医師の代表者に伝達する。研究担当医師は経緯を研究実施施設の長に文書で報告すると同時に、当該施設の倫理審査委員会に報告し、研究代表者と当該施設の倫理審査委員会の指示に従い、研究参加者に対して適切な対応をとる。
- (2) 研究実施施設の倫理審査委員会から研究担当医師の代表者に対して研究中止の勧告または指示があった場合、研究担当医師は速やかに研究代表者に報告する。報告をうけた研究代表者は運営委員会に報告し、研究継続の妥当性を検討する(1)。研究担当医師は、当該施設の倫理審査委員会からの勧告または指示に基づき研究の中止または中断を決定した時は速やかに研究実施施設の長にその理由とともに文書で報告する。
- (3) 研究代表者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

研究で使用する薬剤の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
患者のリクルートが困難で目標対象者数の登録達成が到底困難であると判断したとき
予定する被験者数または研究実施期間に達する前に研究の目的が達成されたとき
独立データモニタリング委員会または当該施設の倫理審査委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断したとき

15.3 研究実施計画書からの逸脱

研究担当医師は、研究代表者の事前の合意および当該施設の倫理審査委員会の事前の審査に基づく研究実施施設の長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由があると判断した場合は、研究代表者との事前の合意および当該施設の倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および当該施設の倫理審査委員会に提出し、研究代表者、当該施設の倫理審査委員会および研究実施施設の長の承認を得る。研究担当医師は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は逸脱事項をその理由とともにすべて記録する。

15.4 研究実施計画書の変更

15.4.1 研究実施計画書の変更の区分

研究実施計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。定義と取扱いは以下の通り。

- (1) 改正 (Amendment) : 研究の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは研究の主要評価項目に関連する研究実施計画書の部分的変更
運営委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。カバーページに運営委員会の承認日を記載する。
- (2) 改訂 (Revision) : 研究の参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目にも関連しない研究実施計画書の変更
運営委員会の審査は不要だが、研究代表者の承認と運営委員会への報告を要する。研究実施施設の倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

15.4.2 研究実施計画書の改正／改訂時の研究実施施設の倫理審査委員会承認

研究中に運営委員会の承認を得て本研究実施計画書もしくは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が研究実施施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、研究実施施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する研究実施施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の研究担当医師の代表者は研究実施施設の倫理審査委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。研究実施施設の倫理審査委員会の承認文書原本は研究担当医師が保管し、コピーは研究事務局が保管する。

16 研究組織

本研究は、研究代表者および運営委員会、独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会、および統計解析責任者からなる研究組織が実施する研究者主導臨床研究である。

16.1 DIFTO study 研究組織

16.1.1 研究代表者

本研究の企画、計画、実施、解析、発表を含む、運営全体に関する責任をもち、総括する。

勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

16.1.2 運営委員会

本研究の企画、計画、実施、解析、発表を行う。研究実施上の問題点の把握と解決策の協議、研究運営に必要な調整等を実施する。

勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院臨床研究部

吉原 重美 獨協医科大学小児科

中村 秀文 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター臨床試験推進室

16.1.3 独立データモニタリング委員会

研究の進行、安全性データを適当な間隔で評価し、研究代表者に研究の継続、調整または中止を勧告する。

委員長 山口公一 (同愛記念病院 小児科)

委員 佐古まゆみ (国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター臨床試験推進室)

星岡 明 (千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科)

16.1.4 統計解析責任者

統計専門家として本研究の統計的側面に責任を有する。

大橋靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計学

16.1.5 DIFTO study 研究事務局

本研究の推進に関する事務的業務を行う。

赤司賢一・東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

住所：〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1

電話：03-3480-1151, FAX：03-3480-6690

16.2 業務委託機関

16.2.1 中央測定機関

中央測定の検体の集荷，測定の実施，および結果報告書の作成を行う。

株式会社エス・アール・エル 東京第三営業所

住所：〒141-0031 東京都品川区西五反田 8-3-6

電話：03-5487-1320, FAX：03-5487-1329

16.2.2 症例登録・データセンター・試験薬管理業務

症例登録センターは，患者の適格性の確認，患者のデータベースへの登録，割付システムによるランダム割付を行う。またデータマネジメントを行い，統計解析用データセットを作成する。

試験薬管理業務として，試験薬の盲検化・割付、中央での保管・管理、施設への交付等を行う。

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット

住所：〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-5 湯島 D&A ビル 2F

電話：03-5297-6258, FAX：03-5297-6259

16.2.3 統計解析

統計解析責任者の指示に基づき，統計解析計画書の作成および統計解析を行う。

スタットコム株式会社

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

電話：03-5840-7729, FAX：03-5840-7769

17 研究実施予定施設（倫理委員会申請時点の施設を記入予定）

- 01 （独）宮城県立こども病院
- 02 （独）国立成育医療研究センター病院
- 03 （独）国立病院機構三重病院
- 04 （独）国立病院機構相模原病院
- 05 （独）国立病院機構福岡病院
- 06 あいち小児保健医療総合センター
- 07 あおぞら小児科
- 08 うめはらこどもクリニック
- 09 おかだこどもの森クリニック
- 10 おださが小児アレルギー科
- 11 けら小児科・アレルギー科
- 12 さいたま市立病院
- 13 しらお小児科・アレルギー科クリニック
- 14 もみの木アレルギー科・小児科クリニック
- 15 旭川赤十字病院小児科
- 16 医療法人梅野小児科内科医院 博多北部病児デイケアルーム
- 17 横浜市立みなと赤十字病院
- 18 花水こどもクリニック（仙台）
- 19 学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院
- 20 岩切病院（仙台）
- 21 国立大学法人群馬大学
- 22 国立病院機構 下志津病院
- 23 国立病院機構福岡東医療センター
- 24 国立病院機構福岡病院
- 25 今村小児科アレルギー科
- 26 埼玉医科大学病院
- 27 守山市民病院
- 28 昭和大学病院
- 29 森川小児科アレルギー科クリニック（仙台）
- 30 神戸市立医療センター中央市民病院
- 31 千葉県こども病院
- 32 千葉大学
- 33 総合病院鹿児島生協病院
- 34 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
- 35 大同病院
- 36 中央大学

- 37 土田こどもクリニック
- 38 東海大学医学部 専門診療学系
- 39 東京慈恵会医科大学
- 40 東京都立小児総合医療センター
- 41 東邦大学医療センター大橋病院
- 42 同愛記念病院
- 43 飛世小児科・内科医院
- 44 浜松医科大学
- 45 富山大学
- 46 福井大学
- 47 福岡大学病院
- 48 北里大学病院
- 49 和歌山日赤
- 50 獨協医科大学病院
- 51 JA 広島総合病院
- 52 KKR 札幌医療センター
- 53 あだち小児科（場所が不明）
- 54 こんどう小児科
- 55 ささもとこどもクリニック（飛田給）
- 56 しばた小児科（クリニック）医院（鈴鹿）
- 57 たなか小児科医院
- 58 つばきこどもアレルギークリニック
- 59 ときわ台はしもと小児科アレルギー科
- 60 どんぐりこども診療所
- 61 臼井（小児科）医院（成城）
- 62 岩見沢こども・産婦人科クリニック（北海道）
- 63 岐阜大学
- 64 金沢医科大学附属病院
- 65 厚木病院
- 66 高知大学小児思春期医学教室
- 67 佐賀大学附属病院
- 68 汐見台病院
- 69 七条小児科（国立）
- 70 松本小児科（アレルギー）クリニック？（八王子）
- 71 城北病院
- 72 西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック
- 73 増田小児科（墨田区駒形）
- 74 大阪赤十字病院

- 75 大阪府済生会中津病院
- 76 筑波メディカルセンター病院
- 77 長浜赤十字病院小児科
- 78 天正堂クリニック
- 79 天理
- 80 土屋小児病院（久喜）
- 81 東海大学八王子（医療センター）病院
- 82 東邦大
- 83 徳田ファミリークリニック（伊勢）
- 84 熱田小児科クリニック（津）
- 85 武蔵野赤十字病院 小児科
- 86 利根中央病院
- 87 獨協越谷病院

18 参考文献

1. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, Evans MD, Jackson DJ, Burton R, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):532-8.
2. Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Feb;21(1 Pt 2):e199-205.
3. Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Jun;96(6):808-18.
4. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasysya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med*. 2007 Jan;101(1):118-29.
5. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11;354(19):1985-97.
6. Acun C, Tomac N, Ermis B, Onk G. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *Allergy Asthma Proc*. 2005 May-Jun;26(3):204-6.
7. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics*. 2004 Feb;113(2):e87-94.
8. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergadá I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Feb;37(2):111-5.
9. Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):e706-13.
10. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Feb;13(1):24-30.
11. Anhøj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. Systemic activity of inhaled steroids in 1- to 3-year-old children with asthma. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):E40.
12. Visser MJ, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Duiverman EJ, Brand PL. One-year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. Effects on hyperresponsiveness, lung function, and height. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1;164(11):2073-7.
13. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H; International Study Group. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Nov;155(11):1248-54.
14. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J*. 1999 Jan;13(1):87-94.
15. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):652-7.
16. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):422-7.
17. Price JF, Russell G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of

- treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1997 Sep;24(3):178-86.
18. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J.* 1997 Jul;10(7):1507-12.
 19. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child.* 1993 May;68(5):673-6.
 20. 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2012. 東京: 株式会社協和企画; 2011.
 21. Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, et al; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int.* 2010 Apr;52(2):319-26.
 22. JPGL, GINA (Global Initiative for Asthma),
 23. 米国喘息ガイドライン (National Asthma Education and Prevention Program)
 24. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvänen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child.* 2008 Aug;93(8):654-9.
 25. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):339-53.
 26. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Feb 19;377(9766):650-7.
 27. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011 Nov 24;365(21):1990-2001.
 28. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD009611.
 29. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med.* 2006 Aug;100(8):1307-17.
 30. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jun;153(6 Pt 1):1739-48.
 31. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD002310.
 32. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1403-6.
 33. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffler SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Dec;114(6):1282-7.
 34. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al; Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Mar;109(3):410-8.
 35. Yoshihara S, Kanno N, Fukuda H, Yamada Y, Fukuda N, Tsuchiya T, Arisaka O. Development and validation of a nighttime sleep diary in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Nov;22(7):667-70.
 36. JACK (関連論文投稿中)
 37. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics.*

2008;122(1):e53-61.

38. International Committee of Medical Journal Editors [Internet]. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications [updated 2010 April]. Available from: <http://www.icmje.org>
39. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr, Mauger E, Peters SP, Sorkness CA for the Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-8.
40. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
41. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, Raissy HH, Van Natta ML, Tonascia J, Strunk RC for the CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904-12.

試験薬の管理に関する手順書 (案)

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業

乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

[研究課題略名 : DIFTO Study]

研究代表者

東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科

勝沼 俊雄

研究事務局

東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科

赤司 賢一

第 0.9 版 : 2015 年 3 月 21 日

1. 目的及び適用範囲

本手順書は、研究参加医療機関（以下、「当該施設」とする）の研究担当医師（研究責任医師、研究分担医師）、試験薬管理者及び試験薬管理機関（10 項）が、試験薬の授受、保管・管理、廃棄等を適切に行うための方法を記載する。

2. 用語の定義

2.1. 試験薬

本研究の試験薬は、被験薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾールの「連日吸入用」（実薬またはプラセボ）及び「間欠吸入用」（実薬またはプラセボ）のダブルダミーにより構成される。本手順書中、「連日吸入用」及び「間欠吸入用」を併せて「試験薬」と記載する。

3. 試験薬の概要

3.1. 被験薬の名称等

販売名：フルタイド 50 μ gエアゾール 120 吸入用

製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社

記 号：FP

一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル（Fluticasone Propionate）

化学名：*S*-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

3.2. 組成及び性状

(1) 被験薬（「連日吸入用」及び「間欠吸入用」の実薬）

剤 形：吸入エアゾール剤

性 状：用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。

成分・含量：1 缶中 フルチカゾンプロピオン酸エステル 9.72mg 含有

1 回噴霧中 フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g 含有

1 缶の保証噴霧回数 120 回

添加物：1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン

(2) プラセボ（「連日吸入用」及び「間欠吸入用」のプラセボ）

外見上被験薬（実薬）と識別不可能な吸入エアゾール剤であるが、噴霧液中に有効成分を含有しない。

4. 試験薬の包装及びラベル

試験薬は、「連日吸入用」（白色アダプター）及び「間欠吸入用」（橙色アダプター）の

各1缶(ボンベ)がいずれも専用アダプターを装着した状態で「セット箱」(白箱)に包装され、使用説明書(患者[親/養育者]の皆様へ)1枚が同梱され、封緘して提供される。

被験者毎に当該施設へ交付される「24週分箱」(白箱)には、セット箱4箱に、「登録番号ラベル」(袋入り)が同梱され、封緘されている。

缶及び箱等の記載事項、写真、また添付されているラベルの見本を以下に示す。

<容器及び箱の記載事項>

	アダプター		缶(ボンベ)		セット箱	24週分箱
	連日吸入用	間欠吸入用	連日吸入用	間欠吸入用		
「臨床研究用」標記	—	—	○	○	○	○
研究課題略名(DIFTO)	—	—	○	○	○	○
研究課題名	—	—	—	—	—	○
連日吸入用・間欠吸入用の別	○	○	○	○	/	/
1箱中の収納内容	/	/	/	/	○	○
組成(1缶中の成分・含量)	—	—	○	○	○	○
薬の使い方(使用日、使用方法)	—	—	○	○	○	—
保存方法	—	—	—	—	○	○
使用期限	—	—	○	○	○	○
注意	—	—	○	○	○	○
登録番号(XXX-YY)	—	—	—	—	□	○
研究代表者(氏名、所属)	—	—	—	—	○	○
箱の識別番号(No.????)	/	/	/	/	/	☆

○ : 記載されている内容。

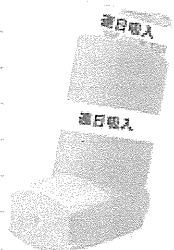
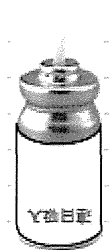
□ : 24週分箱に添付されている「登録番号ラベル」の貼付欄(数値は空欄)。

☆ : 24週分箱の側面に表示(試験薬管理機関が使用する番号)。

「注意」の記載事項は、ボンベ、セット箱および24週分箱のそれぞれで異なる。

<容器及び箱の写真>

(1) 「連日吸入用」の缶(アダプター非装着時と装着時)の写真



←これらは仮見本です!