

2019年11月5日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏名 山田 太郎 印
て実施する場合は、研究代表医師） 住所 東京都新宿区〇〇1-1-1

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
Scientific Title (Acronym)	Safety and efficacy of clozapine in treatment resistance child schizophrenia patients
平易な研究名称	セクトレス試験
Public Title (Acronym)	SECTRES-Study

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	精神科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	精神科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
FAX番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp	
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所	伊藤 史郎	

属する実施医療機関の管理者の氏名		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

(3) 研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関	株式会社△△	
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関	株式会社△△	
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関	株式会社△△	
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関	株式会社△△	
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	統計解析部
	役職	部長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関		
調整・管理実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	

	所属	
	役職	

研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	役職		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当	

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	精神科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	精神科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp	
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名	吉田 三郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	HLAハプロタイプ分析でHLA-B 59:01タイプ以外の小児（10～17歳）の治療抵抗性統合失調症患者を対象にクロザピンを24週間経口投与した際の、無顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症の発現並びに有効性を確認する探索的研究	
試験のフェーズ	4	
Phase	4	
症例登録開始予定日	2020年4月1日	
第1症例登録日		
実施期間	2020年4月1日～2022年3月31日	
実施予定被験者数	15例	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同介入研究	
Study Design	Open (masking not used), single arm, Multicenter institutional study	
プラセボの有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の 適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	<p>(1) DSM-Vの基準により統合失調症と診断されたもの</p> <p>(2) 同意取得時の年齢が10歳以上18歳未満のもの</p> <p>(3) 下記基準のいずれかに該当し、既存治療に対する治療抵抗性を有すると判断されたもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2種類以上の十分量の抗精神病薬を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった患者 ・ 2種類以上による抗精神病薬単剤治療を試みたが以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者 <ul style="list-style-type: none"> - 中等度以上の遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、又は悪化 - コントロール不良のパーキンソン症状、アカシジア、あるいは急性ジストニアの出現 <p>(4) スクリーニング時のHLAハプロタイプ分析でHLA-B 59:01タイプ以外のもの</p> <p>(5) スクリーニング時の空腹時血糖値又は随時血糖値、HbA1c値に異常が認められないもの</p> <p>(6) 投与開始日以前から入院可能なもの</p> <p>(7) 代諾者及び患者本人が本研究の内容を理解したうえで文書同意が得られたもの</p>
	Inclusion Criteria	<p>(1) Patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-V criteria.</p> <p>(2) Patients whose age at the time of obtaining consent is 10 years old or older and under 18 years old.</p>

	<p>(3) Patients who meet one of the following criteria and are judged to be resistant to existing treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who did not respond even after two or more sufficient amounts of antipsychotics were administered for a sufficient period (4 weeks or longer). • Patients who tried two or more types of antipsychotic monotherapy, but could not increase the dose sufficiently for any of the following reasons, and did not achieve a sufficient therapeutic effect. <ul style="list-style-type: none"> - Appearance or worsening of more than moderate tardive dyskinesia, dystonia tarda, or other delayed extrapyramidal symptoms. - Uncontrolled Parkinson's symptoms, akathisia or acute Dystonia. <p>(4) Patients with HLA haplotype analysis results other than HLA-B 59:01 type at screening test</p> <p>(5) Patients with no abnormalities in fasting blood glucose level or occasional blood glucose level and HbA1c level at screening test.</p> <p>(6) Patients who can be hospitalized before starting drug administration.</p> <p>(7) Patients who have parental consent for participation in this study, and who have obtained patient consent.</p>
<p>主たる除外基準</p>	<p>(1) クロザピンによる過敏症の既往のあるもの</p> <p>(2) スクリーニング時の血液学的検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数2,000/mm³未満のもの</p> <p>(3) 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のあるもの</p> <p>(4) 骨髄機能障害のあるもの</p> <p>(5) 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中のもの又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っているもの</p> <p>(6) 3カ月以内に持続性抗精神病薬を使用したもの</p> <p>(7) 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないんかん患者</p> <p>(8) アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態のもの</p> <p>(9) 循環虚脱状態のもの又は中枢神経抑制状態のもの</p> <p>(10) 重度の心疾患(心筋炎等)、重度の腎機能障害(CKD又はeGFRが50 mL/min/1.73m²未満)、重度の肝機能障害(AST、ALTが施設基準上限の2倍以上)などのあるもの</p> <p>(11) 麻痺性イレウスを合併するもの</p> <p>(12) アドレナリン作動薬を投与中のもの</p> <p>(13) 糖尿病又は糖尿病の既往歴のあるもの</p> <p>(14) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果により妊娠の可能性が判明した女性、研究期間中に妊娠を希望する女性</p> <p>(15) 本研究の規定を遵守できないもの</p> <p>(16) その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適格と判断するもの</p>

	Exclusion Criteria	<p>(1) Patients with a history of hypersensitivity due to clozapine.</p> <p>(2) Patients with white blood cell counts less than 4,000/mm³ or neutrophil counts less than 2,000/mm³ by hematology at screening test.</p> <p>(3) Patients with a history of agranulocytosis or severe neutropenia.</p> <p>(4) Patients with bone marrow dysfunction.</p> <p>(5) Patients who are taking drugs that may cause bone marrow suppression or are undergoing treatment that may cause bone marrow suppression such as radiation therapy or chemotherapy.</p> <p>(6) Patients who used long-acting antipsychotic drugs within 3 months.</p> <p>(7) Patients with severe convulsive disease or patients with epilepsy not adequately managed with treatment.</p> <p>(8) Patients with acute poisoning or coma caused by alcohol or drugs.</p> <p>(9) Patients with circulatory collapse or depressed central nervous system.</p> <p>(10) Patients with severe heart disease (such as myocarditis), severe renal dysfunction (CKD or eGFR is less than 50 mL/min/1.73m²), severe liver dysfunction (AST and ALT are more than twice the facility standard upper limit).</p> <p>(11) Patients with Ileus paralytic.</p> <p>(12) Patients taking adrenergic drugs.</p> <p>(13) Patients with diabetes or a history of diabetes.</p> <p>(14) Women who are pregnant, breastfeeding, or who have been found to be pregnant as a result of pregnancy tests, or who wish to become pregnant during the study period.</p> <p>(15) Patients who cannot comply with the rules of this study.</p> <p>(16) Other patients who are judged unqualified by the principal investigator or sub investigator.</p>
	年齢下限	10歳以上
	Age Minimum	10≦
	年齢上限	18歳未満
	Age Maximum	<18
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		<p>(1) 研究対象者の代諾者又は本人より治療の変更・中止の申し出があった場合</p> <p>(2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合</p> <p>(3) 死亡又は死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合</p> <p>(4) 原疾患の増悪の場合</p> <p>(5) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合</p> <p>(6) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>(7) 研究対象者が来院しなくなった場合</p> <p>(8) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合</p>

	(9) 白血球数が3,000/mm ³ 未満または好中球数が1,500/mm ³ 未満となった場合
対象疾患名	小児治療抵抗性統合失調症
Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Treatment resistance child schizophrenia patients
対象疾患コード / Code	
対象疾患キーワード	
Keyword	
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
介入の内容	投与初日は、研究薬（クロザピン）を1日目6.25 mg (1/4錠)、2日目12.5 mg (1/2錠)を1日1回経口投与する。3日目以降は症状に応じて1日12.5 mg～25 mgずつ増量する。1日量が50 mgを超える場合は、2～3回に分けて経口投与する。投与量は原則1日200 mgを超えない範囲とする。1回の増量は4日以上の間隔をあげ、増量幅としては1日100 mgを超えないこととし、1日600 mg以上の投与はしないものとする。24週間治療を継続する。
Intervention(s)	On the first day of administration, study drug (Clozapine) is orally administered once a day at 6.25 mg (1/4 tablet) on the first day and 12.5 mg (1/2 tablet) on the second day. From day 3 onwards, increase the dose by 12.5 mg or 25 mg per day depending on the symptoms. In principle, the dose should be 200 mg or less per day. Each dose increase should be at least 4 days apart, and the range of increase should not exceed 100 mg per day, and do not administer more than 600 mg per day. Continue treatment for 24 weeks.
介入コード / Code	
介入キーワード	
Keyword	
主たる評価項目	白血球数が3,000/mm ³ 未満又は好中球数が1,500/mm ³ 未満となった患者の発現頻度
Primary Outcome(s)	Frequency of occurrence of patients with white blood cell counts less than 3,000/mm ³ or neutrophils counts less than 1,500/mm ³
副次的な評価項目	(1) PANSS合計スコア (2) BPRS 合計スコア
Secondary Outcome(s)	(1) PANSS total score (2) BPRS total score

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別	<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	クロザピン
		販売名（海外製の場合は国名も記載すること）	クロザピン錠25 mg クロザピン錠100 mg
		承認番号	XXXXXXXXXXZZZZZZZZ

	医療機器	類別	
		一般的名称	
		承認・認証・届出番号	
	再生医療等製品	類別	
		一般的名称	
		承認番号	
被験薬等提供者	名称		
	所在地		

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償の内容	保険への加入の有無	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	—
	保険以外の補償の内容	医薬品副作用被害救済制度

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	○×製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Marubatsu Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

【特定臨床研究】

研究計画書

＜小児治療抵抗性統合失調症を対象とした クロザピンの安全性及び有効性検討研究＞

Safety and Efficacy of Clozapine in Treatment Resistance Child Schizophrenia Patients.
:SECTRES-Study セクトレス試験

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：精神科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 大学病院

研究責任医師：精神科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1.3 版

作成年月日：2019 年 11 月 5 日

目次

1. 臨床研究の概要.....	7
1.1 【概要】	7
1.2 【研究スケジュール】	11
2. 略号、用語一覧.....	12
3. 研究の実施体制.....	14
3.1 研究代表医師.....	14
3.2 共同機関の研究責任医師.....	14
3.3 業務委託.....	14
3.3.1 モニタリング責任者.....	15
3.3.2 監査責任者.....	15
3.3.3 データマネジメント責任者.....	15
3.3.4 統計解析責任者.....	15
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	17
4.1 背景.....	17
4.2 研究の目的及び意義.....	18
5. 使用する医薬品.....	19
5.1.1 医薬品の概要.....	19
5.1.2 予測される副作用.....	19
5.1.3 重大な副作用.....	20
5.1.4 その他の副作用.....	20
5.2 併用必須薬剤.....	21
5.3 併用禁止.....	21
5.3.1 併用禁止薬剤.....	21
5.3.2 併用禁止療法.....	22
6. 研究対象者の選定方針.....	23
6.1 適格性基準.....	23
6.1.1 選択基準.....	23
6.1.2 除外基準.....	24
6.2 目標症例数.....	25
7. 研究の方法及び期間.....	26
7.1 研究のデザイン.....	26
7.2 研究の方法.....	26
7.2.1 XXXXX 患者モニタリングサービス (XPMS)	26
7.2.2 研究実施期間.....	26
7.2.3 研究対象者の研究参加予定期間.....	26

7.2.4	研究対象候補者の選出.....	27
7.2.5	説明と同意.....	27
7.2.6	適格性確認.....	27
7.2.7	症例登録.....	27
7.2.8	盲検化・割付方法.....	27
7.2.9	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	27
7.2.10	研究期間中の退院.....	28
7.3	科学的合理性の根拠.....	28
8.	研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	30
8.1	入手・保管・廃棄方法.....	30
9.	研究対象者の代諾者及び本人への説明と同意の取得.....	31
9.1	説明文書・同意文書の作成.....	31
9.2	説明事項.....	31
9.3	研究対象者の代諾者に同意を得る方法.....	32
9.4	研究対象者に同意を得る方法.....	32
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	32
9.6	研究対象者の代諾者及び本人の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	32
9.7	同意撤回時の対応.....	33
9.8	説明文書・同意文書（代諾者用・本人用）の改訂.....	33
10.	評価項目.....	34
10.1	主要評価項目.....	34
10.2	副次評価項目.....	34
10.3	安全性評価項目.....	34
11.	有害事象・疾病等.....	36
11.1	定義.....	36
11.1.1	有害事象.....	36
11.1.2	疾病等.....	36
11.1.3	重篤な有害事象・疾病等.....	36
11.1.4	予測できない重篤な有害事象・疾病等.....	36
11.2	研究との因果関係の判断方法.....	36
	予測性の判断方法.....	37
11.3	37	
	有害事象の記録.....	37
11.4	37	
11.5	疾病等の報告.....	37
11.6	有害事象発現時の研究対象者の観察.....	38
11.7	避妊法を含む説明・指導.....	39

12. 観察及び検査項目	40
12.1 研究対象者背景	40
12.2 研究薬投与状況	40
12.3 血液学的検査	40
12.4 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン	41
12.5 臨床検査	41
12.6 PANSS	42
12.7 BPRS	42
12.8 DIEPSS	43
12.9 併用薬・併用療法	43
12.10 試料の採取及び測定	43
13. 統計学的事項	45
13.1 研究対象者の取扱い	45
13.1.1 研究対象者の定義	45
13.1.2 解析対象集団の定義	45
13.2 データベース及び症例の固定	45
13.3 解析方法	45
13.4 安全性評価	46
13.4.1 DIEPSS	46
13.4.2 臨床検査値	47
13.4.3 バイタルサイン	47
13.4.4 有害事象	47
13.5 中間集計	47
13.6 統計解析計画の変更	47
14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項	48
14.1 データの収集	48
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理	48
14.3 記録の保管	48
14.4 記録の保管期間・場所	49
14.5 試料・記録の廃棄方法	49
14.6 他機関への試料・記録の提供	49
14.7 記録、試料の授受に関する記録	49
15. 品質管理及び品質保証に関する事項	50
15.1 原資料	50
15.2 原資料等の直接閲覧	50
15.3 データマネジメント	50
15.4 モニタリング	50

15.5 監査.....	50
16. 倫理.....	51
16.1 法令・指針の遵守.....	51
16.2 研究対象者の人権保護.....	51
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	51
16.2.2 匿名化の方法.....	51
16.3 安全性・不利益への配慮.....	52
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	52
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	52
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	52
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	52
17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	53
17.1 研究対象者の費用負担.....	53
17.2 健康被害補償.....	53
17.3 賠償.....	53
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	54
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	54
18.1.1 研究計画書の遵守.....	54
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	54
18.2 定期報告事項及び時期.....	54
18.3 不適合報告.....	54
18.4 厚生労働大臣への報告.....	54
18.5 公表に関する取決め.....	55
18.5.1 研究計画の登録.....	55
18.5.2 研究結果の公表.....	55
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	55
19. 中止と終了.....	56
19.1 研究対象者の参加中止.....	56
19.2 白血球数及び好中球数の基準で中止した場合の処置.....	56
19.3 研究全体の中止・中断.....	57
19.4 研究の終了.....	57
19.5 研究終了後の対応.....	58
20. 利益相反に関する事項.....	59
20.1 資金提供者.....	59
20.2 利益相反の管理.....	59
20.3 知的財産権.....	59
21. 参考資料及び文献.....	60

別紙 1 PANSS

別紙 2 BPRS

別紙 3 DIEPSS

別紙 4 XXXXX 患者モニタリングサービス (XPMS) 運用手順 (第 4.2 版)

別紙 5 向精神薬の等価換算 2017 年版

1. 臨床研究の概要

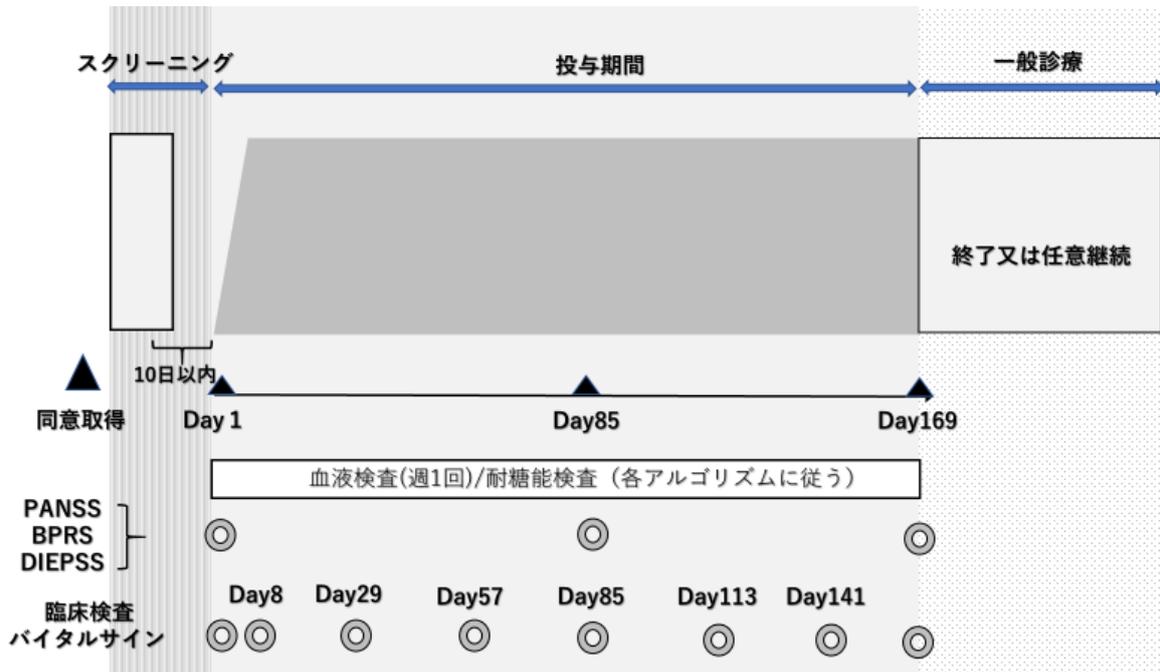
1.1 【概要】

研究課題名	小児治療抵抗性統合失調症患者を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
研究の目的	HLA ハプロタイプ分析で HLA-B 59:01 タイプ以外の小児（10～17 歳）の治療抵抗性統合失調症患者を対象にクロザピンを 24 週間経口投与した際の、無顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症の発現並びに有効性を確認する探索的研究
研究のデザイン	非盲検、単群、多施設共同介入研究
研究薬	クロザピン
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：白血球数が 3,000/mm³ 未満又は好中球数が 1,500/mm³ 未満となった患者の発現頻度</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>(1) PANSS 合計スコア</p> <p>(2) BPRS 合計スコア</p> <p><u>安全性評価項目</u></p> <p>(1) DIEPSS の変化量</p> <p>(2) 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、妊娠検査</p> <p>(3) バイタルサイン</p> <p>(4) 心電図</p> <p>(5) 有害事象</p>
対象	<p><u>対象患者</u>：小児（10～17 歳）の治療抵抗性統合失調症患者</p> <p><u>選択基準</u>：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <p>(1) DSM-V の基準により統合失調症と診断されたもの</p> <p>(2) 同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満のもの</p> <p>(3) 下記基準のいずれかに該当し、既存治療に対する治療抵抗性を有すると判断されたもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 種類以上の十分量の抗精神病薬を十分な期間（4 週間以上）投与しても反応がみられなかった患者 ・ 2 種類以上による抗精神病薬単剤治療を試みたが以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者 <ul style="list-style-type: none"> - 中等度以上の遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化 - コントロール不良のパーキンソン症状、アカシジア、あるいは急性ジストニアの出現 <p>(4) スクリーニング時の HLA ハプロタイプ分析で HLA-B 59:01 タイプ以外のもの</p> <p>(5) スクリーニング時の空腹時血糖値又は随時血糖値、HbA1c 値に異常が認められないもの</p> <p>(6) 投与開始日以前から入院可能なもの</p> <p>(7) 代諾者及び患者本人が本研究の内容を理解したうえで文書同意が得られたもの</p> <p><u>除外基準</u>：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> (1) クロザピンによる過敏症の既往のあるもの (2) スクリーニング時の血液学的検査で白血球数が 4,000/mm³ 未満又は好中球数 2,000/mm³ 未満のもの (3) 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のあるもの (4) 骨髄機能障害のあるもの (5) 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中のもの又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っているもの (6) 3 ヶ月以内に持続性抗精神病薬を使用したもの (7) 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないてんかん患者 (8) アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態のもの (9) 循環虚脱状態のもの又は中枢神経抑制状態のもの (10) 重度の心疾患（心筋炎等）、重度の腎機能障害（CKD 又は eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 未満）、重度の肝機能障害（AST、ALT が施設基準上限の 2 倍以上）などのあるもの (11) 麻痺性イレウスを合併するもの (12) アドレナリン作動薬を投与中のもの (13) 糖尿病又は糖尿病の既往歴のあるもの (14) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果により妊娠の可能性が判明した女性、研究期間中に妊娠を希望する女性 (15) 本研究の規定を遵守できないもの (16) その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適格と判断するもの
研究方法	<p>投与初日は、1 日目 6.25 mg (1/4 錠)、2 日目 12.5 mg (1/2 錠) を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 12.5 mg～25 mg ずつ増量する。1 日量が 50 mg を超える場合は、2～3 回に分けて経口投与する。投与量は原則 1 日 200 mg を超えない範囲とする。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、1 日 600 mg 以上の投与はしないものとする。24 週間治療を継続する。</p>
目標症例数	15 例
研究実施期間	jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2021 年 10 月 5 日
参加期間	スクリーニング期間：最大 10 日間 投与期間：24 週間
併用禁止	<p>併用禁止薬剤：研究薬投与開始後は、以下の薬剤の併用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 (2) 抗精神病薬 (3) アドレナリン作動薬 (4) アルコール、MAO 阻害薬、中枢神経抑制薬 (5) ベンゾジアゼピン系薬剤 (6) 抗コリン作用を有する薬剤 (7) 降圧剤 (8) 呼吸抑制作用を有する薬剤 (9) リチウム製剤 (10) バルプロ酸 (11) CYP3A4 を誘導する薬剤

	<p>(12) CYP1A2 を誘導する薬剤 (13) CYP1A2 を阻害する薬剤 (14) カフェイン (15) CYP3A4 を阻害する薬剤 (16) セルトラリン (17) パロキセチン</p> <p><u>併用禁止療法</u>：研究薬投与開始後は、以下の療法を禁止する。 (1) 骨髄抑制を起こす可能性のある放射線療法、化学療法</p> <p><u>併用必須薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を必須とする。 (1) G-CSF 製剤（必要時）</p> <p><u>併用必須療法</u>：研究期間中は、以下の療法を必須とする。 (1) 併用必須療法はない</p> <p><u>併用制限薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を制限する。 (1) 併用制限薬剤はない。</p> <p><u>併用制限療法</u>：研究期間中は、以下の療法の併用を制限する。 (1) 併用制限療法はない。</p>
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関 AB 大学病院 精神科 教授 山田 太郎 代表機関の研究に関する問い合わせ先 AB 大学病院 精神科 佐藤 二郎</p> <p>データマネジメント担当機関 株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関 株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関 株式会社△△ 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関 株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師 CD 病院 精神科 鈴木 一郎 共同研究機関の研究に関する問い合わせ先 CD 病院 精神科 吉田 三郎</p>

【概略図】



2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
ALP	ALkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	ALanine amino Transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	ASpartate amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
BPRS	Brief Psychiatry Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
Ca	Calcium	カルシウム
CK (CPK)	Creatine Kinase (Creatine PhosphoKinase)	クレアチンキナーゼ (クレアチニンホスホキナーゼ)
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
Cl	Chloride	クロール
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition	米国精神医学会で作成された「精神疾患の分類と診断の手引」第5版
DIEPSS	Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
EDC	Electronic Date Capture	電子的データ収集システム
e-GFR	Estimated-Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球型抗原
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate DeHydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na	Sodium	ナトリウム

略号	英名	和名
P	Phosphorus	リン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PPS	Per Protocol Set	研究計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SP	Safety Population	安全性評価対象集団
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TEAE	Treatment-emergent adverse event	研究薬の初回投与後に新たに発現した有害事象、又は、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
γ-GTP	γ-Glutamyl Trans Peptitase	γグルタミルトランスペプチターゼ
XPMS	XXXXXX Patient Monitoring Service	XXXXXX 患者モニタリングサービス

3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 精神科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 精神科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 精神科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握するとともに、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

4. 研究の背景と実施の目的及び意義

4.1 背景

統合失調症は、人口の約 0.7% (0.2~2.0% ; 生涯罹患率) に発症し、慢性進行性に経過するが、特に古典的分類である破瓜型は、思春期の前後で発症する^{1),2)}。早期に発症する統合失調症については、広汎性発達障害 (DSM-IV) や自閉症スペクトラム障害 (DSM-V) との鑑別が難しく学業等もあるため治療の遅れがその後の人生全般に大きく影響する可能性が高い^{3),4),5),6)}。

近年、比較的副作用の少ない非定型抗精神病薬が開発されたことから、思春期前後の小児統合失調症患者 (18 歳未満) に対しても積極的治療が試みられるようになってきた³⁾。

しかし、統合失調症患者のうちの約 30%が 2 種類以上の抗精神病薬の治療にも関わらず症状が改善しない場合や、抗精神病薬の副作用により、十分な臨床用量を投与することが出来ない治療抵抗性統合失調症であると言われている⁷⁾。

成人の治療抵抗性統合失調症についてはクロザピンの有用性が周知されており、治療抵抗性統合失調症の約 30~60%の患者に有効であったとの数々の報告がされている⁸⁾。

一方、クロザピンには他の抗精神病薬には見られない顆粒球減少症や無顆粒球症、耐糖能異常などの重大な副作用が報告されている。特に無顆粒球症は投与患者の 5%未満に認められるが、早期に発見し適切な治療 (G-CSF 治療) を行うことで、対応可能であり頻回の採血を外部機関が確認する XXXXX 患者モニタリングサービス (XPMS) に登録し、血液モニタリングを実施する必要がある⁹⁾。また発見が遅れた場合には死に至ることもあることから、本邦では統合失調症患者の 1~2%程度にしか使用されていない⁹⁾。

薬剤の骨髄抑制による造血機能障害は、がん化学療法などでは頻繁に見られる副作用で、腫瘍内科や血液内科などでは、対応方法も確立しておりコントロール可能な反応であるが、頻回に血液検査を実施しない傾向にある診療科では、発見の遅れが重篤な結果につながる可能性がある。また病棟でのガウンテクニック徹底や無菌室利用などにも制限が多い。

クロザピンの造血機能障害は、投与開始から比較的早期に発現することが知られており、多くは投与開始から 18 週以内に発現し、24 週以降に新たに発現することは稀である¹⁰⁾。

クロザピンを安全に使用するために大阪大学、藤田保健衛生大学、理化学研究所などによりゲノム解析研究が実施され、移植などの際に測定される白血球の HLA ハプロタイプ分類において HLA-B 59:01 を発現している患者が 10 倍以上の頻度で顆粒球減少を引き起こすことが確認された¹¹⁾。なお、HLA-B 59:01 の日本人における発現率は 1.72~1.93%との推計がある¹²⁾。

クロザピンはその副作用の重篤さと開発の経緯から小児に対する使用が制限されているが、HLA サブタイプを事前に確認することにより、使用対象を小児領域に拡大して、重症化しやすく、治療の成否が患者のその後の人生を左右する可能性が高い若年発症の治療抵抗性統合失調症に対して有用性を発揮できる可能性が示唆された。

4.2 研究の目的及び意義

安全性面の懸念から小児を対象としたクロザピンの臨床効果を検証した報告は限定的であるが、顆粒球減少症を引き起こす可能性が高い因子が判明したことにより、認容可能な範囲での安全性で使用可能となることが期待される。

そこで今回の臨床研究では、HLA-B 59:01 を発現していない 10~17 歳の小児治療抵抗性統合失調症を対象を絞り、クロザピンを 24 週間にわたって投与し、無顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症の発現及び有効性を確認し、クロザピンの小児に対する使用について探索的に検討する。

5. 使用する医薬品

5.1.1 医薬品の概要

研究薬名（一般名）	① クロザピン錠 25 mg ② クロザピン錠 100 mg
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	① クロザピンとして 25 mg 含有 ② クロザピンとして 100 mg 含有
貯法	室温保存
効能・効果	治療抵抗性統合失調症治療薬
用法・用量	通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg（25 mg 錠の半分）、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2～3 回に分けて経口投与する。維持量は 1 日 200～400 mg を 2～3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。
副作用	詳細は「5.1.2 予測される副作用」参照。
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

5.1.2 予測される副作用

研究薬であるクロザピン錠の最新の添付文書に記載されている重大な副作用及びその他の副作用を示す。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

5.1.2.1 主な副作用

国内における本剤の主な臨床試験において、77 例中 76 例（98.7%）に副作用が認められた。主な自他覚症状は、傾眠 49 例（63.6%）、悪心・嘔吐 37 例（48.1%）、流涎過多 36 例（46.8%）、便秘 26 例（33.8%）、頻脈（洞性頻脈を含む）20 例（26.0%）、振戦 15 例（19.5%）及び体重増加 14 例（18.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、ALT（GPT）増加 26 例（33.8%）、白血球数減少 12 例（15.6%）、AST（GOT）増加 12 例（15.6%）、 γ -GTP 増加 12 例（15.6%）、トリグリセリド増加 11 例（14.3%）及び ALP 増加 11 例（14.3%）等であった。なお、特に注意すべき重大な副作用

である血球障害は、好中球減少症 6 例 (7.8%)、無顆粒球症 2 例 (2.6%)、白血球減少症 2 例 (2.6%) であった。

5.1.3 重大な副作用

無顆粒球症・白血球減少症 (いずれも 5%未満)、好中球減少症 (5%以上)、心筋炎・心筋症 (いずれも頻度不明)、心膜炎 (5%未満)、心嚢液貯留 (5%以上)、胸膜炎 (頻度不明)、高血糖 (5%以上)、糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 (いずれも頻度不明)、悪性症候群 (5%未満)、てんかん発作・痙攣・ミオクローヌス発作 (いずれも 5%未満)、起立性低血圧 (5%以上)、失神・循環虚脱 (いずれも頻度不明)、肺塞栓症・深部静脈血栓症 (いずれも頻度不明)、劇症肝炎・肝炎・胆汁うっ滞性黄疸 (いずれも頻度不明)、腸閉塞 (5%以上)、麻痺性イレウス、腸潰瘍・腸管穿孔 (いずれも頻度不明)

5.1.4 その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用を以下に示す。

	頻度不明	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
代謝及び栄養障害	—	口渇、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	錯乱、せん妄、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音、コリン作動性薬物離脱症候群 (発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等)、下肢静止不能症候群	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
錐体外路症状	ジストニア (側反弓)	振戦、アカシジア、構語障害、遅発性ジスキネジア	筋固縮
眼障害	霧視	—	—
心障害	不整脈、動悸、心房細動	頻脈、心電図変化	QT 延長
血管障害	—	血圧低下	高血圧
呼吸器系障害	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染	—	肺炎

	頻度不明	5%以上	5%未満
消化器系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢
肝臓・胆管系障害	膵炎	肝機能検査値上昇（ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加等）	—
皮膚・皮下組織障害	血管性浮腫	—	発疹
腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉
生殖器障害	持続勃起症、逆行性射精	—	—
全身障害	筋力低下、筋肉痛	疲労・けん怠感、発熱、発汗・体温調節障害	—
臨床検査	—	CK (CPK) 増加、ALP 増加、LDH 増加、プロラクチン増加、TSH 低下	脳波異常

5.2 併用必須薬剤

以下の薬剤は、研究薬投与開始後、併用を必須とする。

(1) G-CSF 製剤

無顆粒球症・顆粒球減少症・白血球減少症が発現した場合、「11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察」に記載されているとおり血液内科医へ連絡を取り、G-CSF 製剤の使用が必要と判断された場合は、血液内科医の指示通り処置を行う。

【設定根拠】

(1) クロザピンによる無顆粒球症・顆粒球減少症・白血球減少症についてはクロザピンの投与中止と G-CSF 製剤の投与で回復することが知られているため。

5.3 併用禁止

以下の薬剤及び療法は研究薬投与開始後、併用を禁止する。

5.3.1 併用禁止薬剤

- (1) 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤（抗がん剤、抗甲状腺薬、抗血小板薬等）
- (2) 抗精神病薬
- (3) アドレナリン作動薬
- (4) アルコール、MAO 阻害薬、中枢神経抑制薬
- (5) ベンゾジアゼピン系薬剤
- (6) 抗コリン作用を有する薬剤

-
- (7) 降圧剤
 - (8) 呼吸抑制作用を有する薬剤
 - (9) リチウム製剤
 - (10) バルプロ酸
 - (11) CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）
 - (12) CYP1A2 を誘導する薬剤（オメプラゾール、ニコチン等）
 - (13) CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン、シプロフロキサシン）
 - (14) カフェイン
 - (15) CYP3A4 を阻害する薬剤（エリスロマイシン、シメチジン、アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、HIV プロレアーゼ阻害剤）
 - (16) セルトラリン
 - (17) パロキセチン

【設定根拠】

- (1) 無顆粒球症の発現が増加する恐れがあることから設定した。
- (2) クロザピンは原則として単剤で使用することから設定した。
- (3) アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがあるため設定した。
- (4) 鎮静、傾眠等の中枢神経抑制作用が強くあらわれる恐れがあるため設定した。
- (5) 循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがあるため設定した。
- (6) 抗コリン作用を増強するおそれがあるため設定した。
- (7) 血圧低下、起立性低血圧があらわれるおそれがあるため設定した。
- (8) 呼吸抑制作用を増強するおそれがあるため設定した。
- (9) 悪性症候群発現の危険性が増加するとの報告があるため設定した。
- (10) てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告があるため設定した。
- (11)～(12) 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱されるおそれがあるため設定した。
- (13)～(17) 本剤の血中濃度が上昇する恐れがあるため設定した。

5.3.2 併用禁止療法

- (1) 骨髄抑制を起こす可能性のある放射線療法、化学療法

【設定根拠】

- (1) 無顆粒球症の発現が増加する恐れがあることから設定した。

6. 研究対象者の選定方針

6.1 適格性基準

6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) DSM-V の基準により統合失調症と診断されたもの
- (2) 同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満のもの
- (3) 下記の基準のいずれかに該当し、既存治療に対する治療抵抗性を有すると判断されたもの
 - ・ 2 種類以上の十分量の抗精神病薬^{a) b)} [クロルプロマジン換算 600 mg/日以上で、1 種類以上の非定型抗精神病薬 (リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等) を含む] を十分な期間 (4 週間以上) 投与しても反応がみられなかった^{c)}患者。なお、服薬コンプライアンスは十分に確認すること
 - a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。
 - b) 定型抗精神病薬については、1 年以上の治療歴があること。
 - c) 治療に反応がみられない : GAF (Global Assessment of Functioning) 評点が 41 点以上に相当する状態になったことがないこと。
 - ・ リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2 種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者
 - ・ 中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、又は悪化
 - ・ コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現
 - a) DIEPSS の「ジスキネジア」の評点が 3 点以上の状態。
 - b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が 3 点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。
 - c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の 4 項目のうち、3 点以上が 1 項目、あるいは 2 点以上が 2 項目以上存在する状態。
 - d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「アカシジア」が 3 点以上である状態。
 - e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「ジストニア」の評点が 3 点に相当する急性ジストニアが頻発し患者自身の苦痛が大きいこと。

- (4) スクリーニング時の HLA ハプロタイプ分析で HLA-B 59:01 タイプ以外のもの
- (5) スクリーニング時の空腹時血糖値又は随時血糖値、HbA1c 値に異常が認められないもの
- (6) 投与開始日以前から入院可能なもの
- (7) 代諾者及び患者本人が本研究の内容を理解したうえで文書同意が得られたもの

【設定根拠】

- (1) 一般的に用いられている診断基準であることから設定した。
- (2) 統合失調症の診断が可能な小児を対象とするため設定した。
- (3) 治療抵抗性の患者を対象とするため設定した。
- (4) HLA-B 59:01 を保有すると無顆粒球症・顆粒球減少症の発現率が高くなることが示唆されているため設定した。
- (5) クロザピンの原則禁忌に該当することから設定した。
- (6) 血液障害は投与初期に発現する例が多いため設定した。
- (7) 小児を対象とすることから設定した。

6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) クロザピンによる過敏症の既往のあるもの
- (2) スクリーニング時の血液学的検査で白血球数が 4,000/mm³ 未満又は好中球数 2,000/mm³ 未満のもの
- (3) 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のあるもの
- (4) 骨髄機能障害のあるもの
- (5) 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中のもの又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っているもの
- (6) 3 ヶ月以内に持続性抗精神病薬を使用したもの
- (7) 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないてんかん患者
- (8) アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態のもの
- (9) 循環虚脱状態のもの又は中枢神経抑制状態のもの
- (10) 重度の心疾患（心筋炎等）、重度の腎機能障害（CKD 又は eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 未満）、重度の肝機能障害（AST,ALT が施設基準上限の 2 倍以上）などのあるもの
なお、eGFR の換算式には以下の式を用いる。

$$eGFR = k \text{ (係数)} \times \text{身長 (cm)} / (\text{血清クレアチニン (mg/dL)} + 0.2)$$

$$k : 10 \sim 12 \text{ 歳の男女および } 13 \text{ 歳以上の女性} = 0.55 \quad 13 \text{ 歳以上の男性} = 0.7$$

- (11) 麻痺性イレウスを合併するもの
- (12) アドレナリン作動薬を投与中のもの
- (13) 糖尿病又は糖尿病の既往歴のあるもの
- (14) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果により妊娠の可能性が判明した女性、研究期間中に妊娠を希望する女性

(15) 本研究の規定を遵守できないもの

(16) その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適格と判断するもの

【設定根拠】

(1)~(12) クロザピンの禁忌に該当することから設定した。

(13) クロザピンの原則禁忌に該当することから設定した。

(14) 妊娠中の投与に関する安全性が確立していないことから設定した。

(15) 一般的な研究対象者の安全性確保のために設定した。

(16) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

6.2 目標症例数

15例

【設定根拠】

対象である18歳未満の統合失調症の患者は1万人程度と推定される。更に統合失調症患者の約30%が治療抵抗性統合失調症患者であると言われている。研究実施可能な医療機関も限られることから本研究を探索的な研究として、統計学的な根拠はなく実施可能性を考慮して設定した。

7. 研究の方法及び期間

7.1 研究のデザイン

非盲検、単群、多施設共同介入研究

【設定根拠】

主要評価項目は白血球数が 3,000/mm³ 未満又は好中球数が 1,500/mm³ 未満となった患者の発現頻度であり、客観性が保たれるため、非盲検試験とした。また統合失調症は進行性の非可逆的な疾患であり、小児期の未治療期間の長期化が予後不良に繋がる可能性を考え、プラセボ群を設定しなかった。更に対象となる治療抵抗統合失調症に対する治療薬は国内でクロザピンのみのため対照薬を設定しなかった。

7.2 研究の方法

研究責任（分担）医師は、研究対象者の代諾者及び本人より文書同意を取得後、スクリーニング検査を実施する。研究対象者の適格性を確認し、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない研究対象者に対してスクリーニング検査後 10 日以内に投与を開始する。投与初日は、1 日目 6.25 mg(1/4 錠)、2 日目 12.5 mg(1/2 錠)を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 12.5 mg～25 mg ずつ増量する。1 日量が 50 mg を超える場合は、2～3 回に分けて経口投与する。投与量は原則 1 日 200 mg を超えない範囲とする。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、1 日 600 mg 以上の投与はしないものとする。24 週間治療を継続する。

7.2.1 XXXXX 患者モニタリングサービス (XPMS)

本研究を実施する医療機関及び医療従事者は通常の保険診療と同様に XPMS へ登録されていることを必須とする。XPMS は本剤投与中の患者の無顆粒球症および耐糖能異常の発現又はその予兆の早期発見や発現時の早期対処等を目的とし、医療機関、保険薬局、医療従事者および患者を登録し、血液および血糖検査の確実な実施と処方判断を支援する仕組みである。XPMS への登録等詳細な手順については「別紙 4 XXXXX 患者モニタリングサービス運用手順（第 4.2 版）」を遵守して本研究を実施する。

7.2.2 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2021 年 10 月 5 日

7.2.3 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。最終観察日は初回投与後 24 週目とする。研究を中止した場合は、「[19 項 中止と終了](#)」に従う。

7.2.4 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

7.2.5 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書（代諾者用）」を用いて本研究の対象候補の患者の代諾者（親権者）に対して本研究の説明を行い、「同意文書（代諾者用）」を用いて調査に対する自由意思による同意を代諾者から取得する。同時に研究対象者が小児であることから、インフォームド・アセントのための「説明文書（本人用）」を用いて本研究の対象候補の患者からも「同意文書（本人用）」を用いて調査に対する自由意思による同意を取得する。「説明文書（本人用）」および「同意文書（本人用）」については15歳以下を対象とした文書および16歳以上を対象とした文書の2種類を作成し、原則研究対象者の年齢に応じて使用するが、本人の理解力に応じて使用する文書を変更することも可能とする。

7.2.6 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

7.2.7 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を割り当てる。EDCシステムに登録をもって登録完了とする。

7.2.8 盲検化・割付方法

本研究は非盲検試験である。単群であり無作為化は行わない。

7.2.9 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。本研究により治療が奏効した場合は、一般治療としてクロザピンの使用を継続することも可能とする。

7.2.10 研究期間中の退院

投与開始以前より Visit 22 までは入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性及び安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。

- ・投与後 3 週間を経過し、かつ至適用量設定後 1 週間以上経過した場合。
- ・研究対象者と同居して研究対象者の症状を確認し、規定量の服薬及び本計画の規定通りの通院を支援できるものがある場合。

7.3 科学的合理性の根拠

統合失調症の発症ピークは 20 代と推定されており、10 歳未満の発症は極めて稀である。10 歳以降、すなわち中学以降の年齢になると徐々に発症が増加する。

小児（18 歳未満）発症の統合失調症では、①妄想や幻覚の頻度が高い、②重症の症状、③強い家族歴、④遺伝学的異常・発達異常・運動異常の有病率が高い、⑤発症前の社会的困難率が高い、⑥亜急性ないしは潜行性の発症、⑦認知機能の悪化、⑧神経解剖学的変化（脳皮質灰白質体積の進行的減少など）などの特徴を有している。

小児統合失調症は、発症前に前駆症状が認められる場合も多く、前駆症状は、不登校、強迫症状、うつ状態、摂食障害、行為障害、チックなどの多岐に及んでいる。これらの症状は統合失調症としての特徴的な前駆症状ではないため、しばしば他の精神疾患や問題行動と鑑別困難であり、発症後に前駆症状であったと認識される場合も多い。また成人発症の統合失調症に比べ、①幻視がみられるものがある、②幻聴内容が不鮮明なものや一過性のものが多い、③妄想構築は稀である、④感情易変性を示すものが多い、⑤強迫行為を示すものが多いなどの差が見られることもある。治療は薬物療法と心理社会的治療に大別される。

小児統合失調症の薬物療法は、リスペリドン、フマル酸クエチアピン、オランザピン、塩酸ペロスピロンなどの非定型抗精神病薬を第一選択薬として実施するが、全ての患者に有効性を示すわけではない。また主として錐体外路系症状により十分な薬効量を投与出来ない場合も多い。

クロザピンは、統合失調症における既存の抗精神病薬の耐容性不良例又は反応性不良例に奏効することが認められている非定型抗精神病薬である。クロザピンの有効率（BPRS スコア 20%以上改善）は国内試験の成績では、耐容性不良例でほぼ 100%、反応性不良例 40.9%～67.4%に有効性が確認されており、海外試験では 75.8%に有効であったとの報告がある¹⁰⁾。

これだけの有効性が証明されているにも関わらず、本邦での使用頻度が 1～2%程度に限定されている理由は、稀に生じる骨髄抑制に基づく無顆粒球症等が判明しているために入院管理下での頻回な採血の実施や、血液内科医との連携が求められているため精神科単科病院では使用が困難であることが考えられる。

クロザピンを安全に使用するために大阪大学、藤田保健衛生大学、理化学研究所によりゲノム解析研究が実施され、移植などの際に測定される HLA ハプロタイプ分類において HLA-

B 59:01 を発現している患者が 10 倍以上の頻度で顆粒球減少を引き起こすことが確認された。なお、HLA-B 59:01 の日本人における発現率は 1.72~1.93%との推計がある¹²⁾。

本研究ではこれまで得られた知見を基に、小児の治療抵抗性統合失調症の患者のうち予め HLA-B 59:01 を発現している患者を除外することにより、認容可能な範囲での安全性で使用可能であることを探索的に検討する。

クロザピンの用法及び用量は『通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg、2 日目には 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2~3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。』と規定されている。本研究では対象が小児であるため安全性を考慮し、開始用量を成人の半量である 6.25 mg より増量すること、3 日目以降の増量時も 12.5 mg から可能とし症状に応じて細かく設定できるデザインとした。

主要評価項目は白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった患者の発現頻度であり、客観性が保たれるため、非盲検試験とした。また統合失調症は進行性の非可逆的な疾患であり、小児期の未治療期間の長期化が予後不良に繋がる可能性を考え、プラセボ群を設定しなかった。更に対象となる治療抵抗統合失調症に対する治療薬は国内でクロザピンのみのため対照薬を設定しなかった。

以上のことから、事前検査により顆粒球減少症発現リスクの高い研究対象者を除外することが可能になり、小児統合失調症に対して許容可能な安全範囲でクロザピンを使用可能と考えられるため試験の実施が科学的に妥当と判断した。

8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

8.1 入手・保管・廃棄方法

通常の保険診療時に準じる。

9. 研究対象者の代諾者及び本人への説明と同意の取得

9.1 説明文書・同意文書の作成

研究責任医師は代諾者用及び本人用の説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

9.3 研究対象者の代諾者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書（代諾者用）を用いて研究対象者の代諾者にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、代諾者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した代諾者は、同意文書（代諾者用）に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを代諾者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、研究対象者が小児であることから認定臨床研究審査委員会の許可を得たインフォームド・アセントのための説明文書（本人用）を用いて研究対象者にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る方法については「9.3 研究対象者の代諾者に同意を得る方法」に準じて行う。本人用については理解力に応じて説明できるように、用語、説明項目及び内容について工夫する。

9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

9.6 研究対象者の代諾者及び本人の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の代諾者及び本人の研究参加へ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、当該情報を速やかに研究対象者の代諾者及び本人に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者及び本人の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者及び本人の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を

診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書・同意文書（代諾者用・本人用）を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書・同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書・同意文書の写しを研究対象者の代諾者及び本人に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者の代諾者もしくは本人からの研究参加の同意撤回があった場合、研究対象者の代諾者及び本人と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の代諾者及び本人から同意撤回を可能な限り文書により取得する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者の代諾者及び本人から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

9.8 説明文書・同意文書（代諾者用・本人用）の改訂

- (1) 研究対象者の代諾者及び本人の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者の代諾者及び本人に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の代諾者及び本人の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者の代諾者及び本人に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者の代諾者及び本人からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法及び実施時期は「13 統計学的事項」を参照。

10.1 主要評価項目

【観察・検査項目】

- 白血球数が 3,000/mm³ 未満又は好中球数が 1,500/mm³ 未満となった患者の発現頻度

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

クロザピンの重篤な副作用として報告されている無顆粒球症・顆粒球減少症・白血球減少症の発現頻度を HLA-B 59:01 を発現していない小児患者に対して探索的に検討するために設定した。

10.2 副次評価項目

【観察・検査項目】

- PANSS 合計スコア
- BPRS 合計スコア

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

- PANSS は世界的に使用されている精神症状の尺度であることから設定した。
- クロザピンの承認取得時に使用した BPRS と比較検討するため設定した。

10.3 安全性評価項目

【観察・検査項目】

- DIEPSS の変化量
- 血糖値、HbA1c
- 血液学的検査、血液生化学的検査（血糖値、HbA1c 以外）、尿検査
- バイタルサイン
- 心電図
- 有害事象

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

- (1) 抗精神病薬に特有の有害事象として錐体外路症状を評価するために設定した。
- (2) クロザピンの重篤な副作用として高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が報告されているため設定した。
- (3)～(6) 一般的な安全性評価項目として設定した。

11.有害事象・疾病等

11.1 定義

11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
 - 研究又は介入治療に起因することが合理的である、又は合理的な可能性がある
 - 研究との間に時間的關係がある
 - 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (2) 因果関係なし：次の基準に従って判断する。

-
- 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
 - 時間的關係が示せない
 - その他の原因が示せる

11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。重症度は、以下の3段階で評価する。

- (1) 軽度：日常生活に支障を来さないもの又は無処置で容易に耐えられる程度
- (2) 中等度：日常生活に支障を来すもの又は処置により観察・検査が可能な程度
- (3) 高度：日常生活が送れなくなったもの

11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11.5-1 に該当する重篤な疾病が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11.5-1 の報告対象の疾病等・感染症を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

表 11.5-1 疾病等の報告内容及び期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15日
	できる	15日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は1～3に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15日
	できる	30日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び1～5に該当するもの）	できない	15日
	できる	15日
感染症（重篤でないもの）	できない	15日
	できる	—

11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失又はベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。また無顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症について白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満となり中止した場合、直ちに血液内科医に連絡し、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うとともに感染症の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。

11.7 避妊法を含む説明・指導

研究責任（分担）医師は以下の項目について研究対象者の代諾者及び本人に説明、指導する。

- (1) 研究薬投与中に避妊することの重要性及び妊娠した場合のリスクを同意説明時に研究対象者の代諾者及び本人に説明し、内容を理解したうえで、同意文書の署名を得る。
- (2) 妊娠する可能性のある女性が参加を希望する場合は研究期間中避妊するよう指導する。
- (3) 避妊に失敗し、研究期間中に生理が遅れるなどの徴候が認められる場合には、直ちに研究責任（分担）医師に連絡するよう指導する。

12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

Visit 2 から Visit 26 までを研究薬投与期間と定義する。また、Visit 2 から Visit 26 の各来院時の許容範囲は、基準来院日の前後 2 日間とする。研究を中止する際には、研究対象者の代諾者及び本人の同意を得た上で、可能な限り Visit 26 に規定されている調査、観察及び検査を実施する。調査・観察・検査及び投与スケジュールは「表 1.2-1 研究スケジュール」を参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

12.1 研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

症例番号、登録日、生年月日、身長、体重、性別、人種

(3) 統合失調症の背景

初発時期、家族歴、前駆症状の有無、通学・就業状況

(4) 統合失調症の治療歴

薬剤名・使用開始日・使用終了日・反応性／耐容性（治療抵抗性の有無）、療法名・療法開始日・療法終了日

(5) HLA 検査

【観察・検査時期】

- スクリーニング時

12.2 研究薬投与状況

【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1 日投与量、用量変更理由

【観察・検査時期】

- Visit 2～26 の各評価時

12.3 血液学的検査

【観察・検査項目】

- 白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

【観察・検査時期】

スクリーニング期（投与開始前 10 日以内）に血液検査を行い、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認する。好中球数は白血球数と好中球

(%) から算出する。Visit 2～26 の各評価時に血液検査を行い、「表 12.3-1 投与開始準備及び本剤投与中の検査頻度と中止基準」に従い対処する。

表 12.3-1 投与開始準備及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000 以上かつ	2,000 以上	投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から血液検査を週 1 回行うこと。
②	3,000 以上 又は 4,000 未満	1,500 以上 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満又は 1,500 未満		直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。回復後も再投与は行わない。なお、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うこと。

12.4 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) バイタルサイン

【観察・検査項目】

- ・ 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング時、Visit 2、3、6、10、14、18、22、26 の各評価時（身長はスクリーニング時と Visit 26 のみ測定）

12.5 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血糖値、HbA1c

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング時、Visit 2、3、6、10、14、18、22、26 の各評価時

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング時および Visit 2 において各値が基準範囲内であることを確認した上で、研究薬投与を開始する。Visit 3 以降の各評価時に空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、あるいは随時血糖値 180 mg/dL 以上、あるいは HbA1c 6.5%以上となった場合は規定の各評価時に加え 2 週ごとに血糖値を測定する。

(2) 血液生化学的検査

【観察・検査項目】

- 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、LDH、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール、トリグリセリド、Na、K、Cl、Ca、血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時

(3) 尿検査

【観察・検査項目】

- 蛋白、比重、pH

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時

(4) 妊娠検査（初潮を迎えた女性のみ実施する。）

【観察・検査項目】

- 尿中 HCG

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、Visit 14、26 の各評価時

(5) 心電図検査（安静時 12 誘導）

【観察・検査項目】

- 心拍数、異常所見の有無、所見内容

【観察・検査時期】

- Visit 2、6、10、14、26 の各評価時

12.6 PANSS

【観察・検査項目】

- PANSS 日本語版を用いて陽性症状尺度 7 項目、陰性症状尺度 7 項目、全般的精神症状尺度 16 項目の各精神症状の重症度について、下記の 7 段階で評価する。

1：なし 2：ごく軽度 3：軽度 4：中等度 5：やや重度 6：重度 7：最重度

【観察・検査時期】

- Visit 2、14、26 の各評価時

12.7 BPRS

【観察・検査項目】

- BPRS 日本語版を用いて 18 項目の各精神症状の重症度について、下記の 7 段階で評価する。

1：なし 2：ごく軽度 3：軽度 4：中等度 5：やや重度 6：重度 7：最重度

【観察・検査時期】

- Visit 2、14、26 の各評価時

12.8 DIEPSS

【観察・検査項目】

- DIEPSS 日本語版を用いて、錐体外路症状に関する9項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア、概括重症度）について、下記の5段階で評価する。

0：なし、正常 1：ごく軽度、不确实 2：軽度 3：中等度 4：重度

【観察・検査時期】

- Visit 2、14、26 の各評価時

12.9 併用薬・併用療法

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- 薬剤名・療法名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由

【観察・検査時期】

- スクリーニング時から研究終了又は中止時まで、研究薬以外の併用薬・併用療法を確認する。

12.10 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液及び尿量は「表 12.10-2 採血および採尿量」のとおりである。ただし、HLA 検査については中央測定で実施する。その他の検査については医療機関で実施し、即日測定し検査結果を確認する。院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12.10-2 採血および採尿量

検査項目	1 回採取量	対象 Visit	回数	総量
HLA 検査	2 mL	1	1	2 ml
血液学的検査	2 mL	1~26	26	52 mL
血糖値・HbA1c	2 mL	1、2、3、6、10、14、 18、22、26	9	90 mL
血液生化学的検査 (血糖値・HbA1c 以外)	6 mL	1、2、6、10、14、26	6	36 mL
尿検査	5 mL	1、2、6、10、14、26	6	30 mL

13. 統計学的事項

統計解析の詳細については、最初の患者が登録される前に別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

13.1 研究対象者の取扱い

13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

(1) 登録例

選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者

(2) 未投与例

登録後に研究薬が1回も投与されなかった研究対象者

(3) 不適格例

登録後に主要な登録基準（選択基準、除外基準）の違反が判明した研究対象者

(4) 重大な研究計画書逸脱例

誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究計画書からの重大な逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

(5) 中止例

研究計画書で計画されている最終の観察を満了する前に研究を中止した研究対象者

13.1.2 解析対象集団の定義

(1) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS）

登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない症例を除いた研究対象者集団

(2) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）

FAS から重大な研究計画書逸脱例、中止例を除いた研究対象者集団

(3) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）

登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、データベース固定前に定めた症例の取り扱い規定に従い行う。

13.3 解析方法

有効性の解析は FAS 及び PPS に対して実施し、FAS における解析を主とする。安全性の解析は SP に対して実施する。

(1) 研究対象者背景

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団（有効性及び安全性）に対する割合を算出する。

(2) 主要評価

SPを解析対象集団として、研究薬投与後に白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった患者の例数及び安全性解析対象集団に対する割合とその両側95%信頼区間を算出する。また、白血球数と好中球数の測定値の推移図を作成し、各Visitの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の95%信頼区間、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。

(3) 有効性評価：副次評価

- 1) 各評価時（Visit 2、14、26）のPANSS合計スコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の95%信頼区間、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。
- 2) 各評価時（Visit 2、14、26）のBPRS合計スコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の95%信頼区間、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。また、BPRS合計スコア20%以上の改善例の割合を算出し、その95%信頼区間を算出する。

(4) 服薬率

以下の区分ごとに例数及び安全性解析対象集団に対する割合を算出する。

- 良好 : 70~100%
- やや良好 : 50~69%
- 不良 : 50%未満
- 服薬なし : 0%

(5) 併用薬

併用薬の薬剤コード別に例数及び安全性解析対象集団に対する割合を算出する。

(6) 併用療法

併用療法ごとに例数及び安全性解析対象集団に対する割合を算出する。

13.4 安全性評価

13.4.1 DIEPSS

各評価時（Visit 2、14、26）のDIEPSS及びそのベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の95%信頼区間、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。

13.4.2 臨床検査値

臨床検査値について症例ごとの推移を示す。また、規定 Visit ごとに要約する。

13.4.3 バイタルサイン

バイタルサインについて、症例ごとの推移を示す。規定 Visit ごとに要約する。

13.4.4 有害事象

研究薬の初回投与後に新たに発現した有害事象、又は、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象を TEAE (Treatment-emergent adverse event) とする。有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の system organ class (SOC: 器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT: 基本語) を用いる。TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。

13.5 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

13.6 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable : 帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible : 判読・理解できる
- (3) Contemporaneous : 同時である
- (4) Original : 原本である
- (5) Accurate : 正確である

14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い、EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師又は研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。

14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者の代諾者及び本人に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順及び品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

16.倫理

16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

16.2 研究対象者の人権保護

16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者の代諾者及び本人から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止、その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

16.3 安全性・不利益への配慮

16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には研究薬が小児治療抵抗性統合失調症の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、より治療の選択肢を増やすことができ、患者全体が利益を享受できる可能性がある。

16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より採血量が多くなることが予測される。

研究薬の投与により、「5.1.2 予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うとともに、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

クロザピンはHLAハプロタイプ分類においてHLA-B 59:01を発現している患者に10倍以上の頻度で顆粒球減少を引き起こすことが確認されている。本研究では、白血球の免疫型であるHLAハプロタイプを調査し、HLA-B 59:01を発現している患者を研究対象者から除外することで研究のリスクの最小化を行う。遺伝子検査に関しては上記以外の目的では使用せず、検体は随時破棄される。

16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。

研究対象者の負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（3,000円相当）を提供することができる。

17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療及びその他必要な措置を講ずる。また、研究対象者の代諾者及び本人から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究は医薬品副作用被害救済制度の対象であるため、健康被害が生じた場合は当該制度が適応される。

17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合、医師賠償責任保険により賠償を行う。

18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

18.1 研究計画書の遵守及び変更

18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

-
- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
 - (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
 - (3) 本研究に参加した研究対象者数

18.5 公表に関する取決め

18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

本研究で実施する HLA 遺伝子の解析結果は、原則として研究対象者の代諾者に開示する。そのため、本研究への参加に関する同意が得られた時点で、結果の開示についても了解しているものとして取り扱う。研究対象者には、文書及び口頭での説明により開示する。HLA 遺伝子以外については本研究では扱わない。

18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者の代諾者及び本人より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

19.中止と終了

19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「11 有害事象」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者の代諾者又は本人より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (3) 死亡又は死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (4) 原疾患の増悪の場合
- (5) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (6) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (7) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (8) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合
- (9) 白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった場合

【設定根拠】

- (1)~(2)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)~(6)：安全性の観点から設定した。
- (7)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (8)：研究継続が困難になると判断したために設定した。
- (9)：クロザピンの重篤な副作用であるため設定した。

19.2 白血球数及び好中球数の基準で中止した場合の処置

白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満となり中止した場合、直ちに血液内科医に連絡し、G-CSF 製剤の使用が必要と判断された場合は、血液内科医の指示通り処置を行う。白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うとともに感染症の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。

19.3 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合。
- (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
- (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。
- (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究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された場合

19.4 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

19.5 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながら最も適切と考える医療を提供する。本研究により治療が奏効した場合は、一般治療としてクロザピンの使用を継続することも可能とする。

20.利益相反に関する事項

20.1 資金提供者

本研究は、○×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金の提供を受けて実施する特定臨床研究である。○×製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には関与しない。

20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、○×製薬株式会社に帰属する。

21. 参考資料及び文献

- 1) Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with childhood onset: A phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31(5): 968-76.
- 2) 広沢 郁子. 学童期発症の精神分裂病患者にみられる不安の特性. *臨床精神病理* 1997; 18: 23-42.
- 3) 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 訳. 統合失調症. *DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル*. 新訂版 1 刷. 東京: 医学書院; 2004. 292-309.
- 4) Eggers C. Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8: 21-36.
- 5) Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 457-65.
- 6) Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull* 1997; 23: 105-17.
- 7) Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification. *Schizophrenia Bulletin*, 2013; 39 (6): 1169-72.
- 8) 日本神経精神薬理学会 (編集) 「統合失調症薬物治療ガイドライン」 医学書院. 東京. 2016: 67-88.
- 9) クロザピン錠 添付文書. ○×製薬株式会社. 2019年3月改訂.
- 10) クロザピン錠 医薬品インタビューフォーム. ○×製薬株式会社. 2019年3月改訂.
- 11) Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, et al. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biological Psychiatry* October 15, 2016; 80:636-42.
- 12) 第 29 回日本血液事業学会総会 (2005.10.12~10.14) : 池田 他, 骨髄バンクドナーの HLA 型検査集約後の現状



病院の先生の名前：

1

「臨床研究」とは？



病気を治すために、いろいろな薬が使われています。

病院では、患者さんに薬を使ってもらったり、検査をして「どれくらい効くのか」「体に良くないことが起こらないか」などを調べています。

このように、患者さんに協力してもらって、より良い治療方法をさがすことを「臨床研究」と言います。

臨床研究を行うには、参加した患者さんを守るためのルールがあります。ルールを守っているかどうかを確認し、この病院で臨床研究を行ってよいかを十分に話し合って決めています。



これからの説明をよく聞いて、「クロザピン」の臨床研究に参加するかどうか、考えてください。わからない事があれば、何でも聞いてください。

2

けんきゅうやく 研究薬のはなし



わかったら
なぞろう

これから、「クロザピン」という薬について説明をします。

「クロザピン」は、「統合失調症」を治すためにつくられました。

「統合失調症」の患者さんは、ほかの人にはきこえない声がきこえる、だれかにあやつられているとおもう、考えがまとまらない、やる気がでない、つかれやすい、友だちとうまくいかないなど、いろいろなことで困っています。

「クロザピン」は大人にはきき目がありますが、こどもにもきき目があるかどうかはわかっていません。

いま、「クロザピン」をこどもの「統合失調症」の患者さんに使ってもらい、どのくらいきき目（良いこと）があるのか、体に良くないことがおこらないかを調べています。

「クロザピン」など臨床研究に使う薬のことを「研究薬」といいます。

3

りんしょうけんきゅう ないよう 臨床研究の内容



わかったら
なぞろう

さんか 参加する人数

10才～17才の統合失調症の患者さん 15人が参加する予定です。

さんかきかん 参加期間

参加することを決めてから6か月くらいです。薬をのむのは24週間です。

病院ですること

けんきゅうやく
 研究薬を使う前や使った後の体の様子を調べるために、しんさつ けんさ
 診察や検査を行います。

すること	—	研究薬開始	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週
体重 (身長) 	○ (○)	○	○			○				○			
はつけっきゅう 白血球 けんさ 検査 	○												
けつえきけんさ 血液検査 (おしっここの検査) 	○ (○)	○ (○)	○	○	○	○ (○)	○	○	○	○ (○)	○	○	○
けつあつ 血圧 みやくはく 脈拍 	○	○	○			○				○			
しんでんず 心電図 けんさ 検査 		○				○				○			
しつもんひょう 質問票 		○											
しんさつ 診察 	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

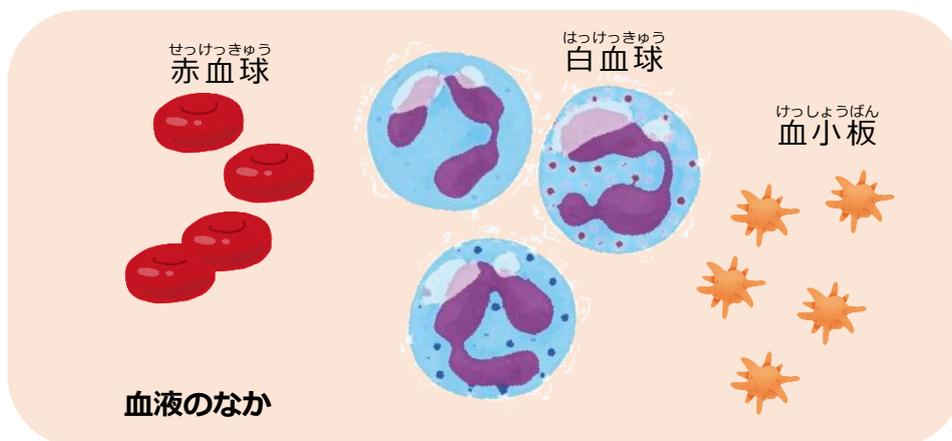
すること	12週	13週	14週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週
体重 (身長) 	○				○				○				○ (○)
はっけつきゅう 白血球 けんさ 検査 													
けつえきけんさ 血液検査 (おしっこの検査) 	○ (○)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
けつあつ 血圧 みやくはく 脈拍 	○				○				○				○
しんでんず 心電図 けんさ 検査 	○												○
しつもんひょう 質問票 	○												○
しんさつ 診察 	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

・ 白血球の検査

血液のなかには、酸素をはこぶ赤血球、バイキンをやっつける白血球、
血をとめてくれる血小板があります。血液に血液型があるように、白血球
にもHLAとよばれるたくさんのタイプがあります。

この検査では、研究薬をのむ前に血液をとって、あなたの白血球のタイ
プが「HLA-B59:01」ではないことを確認します。あなたの白血球のタイ
プが「HLA-B59:01」だったときは、この研究に参加することができませ
ん。

研究薬をのんだあとは、あなたの血液のなかにある白血球の数をしらべ
ます。血を何回かとるので、いたくなったり、気持ち悪くなったりするか
もしれません。



・ 心電図検査

心臓が元気に働いているかどうかを調べる検査です。胸に手をあてると、
「ドキ！ドキ！」という音がします。心電図はこの「ドキ！ドキ！」の
信号をグラフにしたものです。

ベッドに寝て、胸と手足にクリームをぬってシールをつけます。力をぬい

て動かないようにしてください。検査はすぐに終わります。

シールをはっている所が冷たかったり、くすぐったかったりするかもしれませんが、いたくはありません。

・ 質問票

あなたにいくつかの質問に答えてもらいます。

病院の先生が、あなたがどのように過ごしているのか、あなたが今どんな気持ちなのか、などを質問しますので、教えてください。

また、からだに良くないことがおきていないか、あなたのからだの動かしかたをかかさつします。

検査は、60分くらいかかります。

けんきゅうやく しゅるい 研究薬の種類と使い方

「クロザピン」は1日1～3回飲みます。

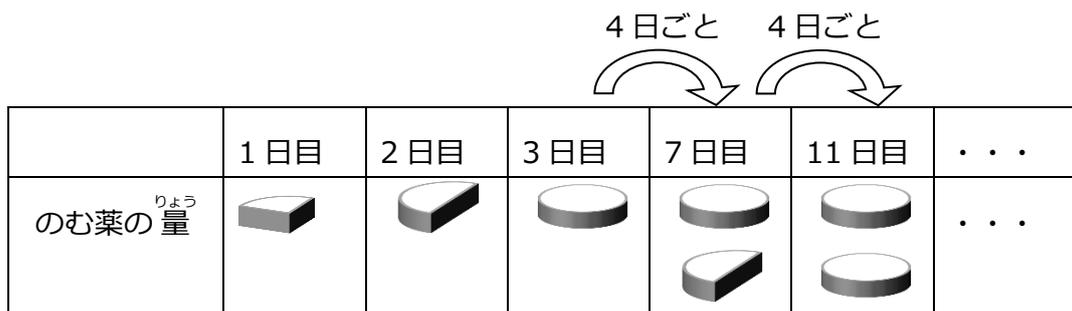


1 日目は小さいほうの薬を 1/4、1 回のみます。

2 日目は小さいほうの薬を半分、1 回のみます。

3 日目からは、薬のきき目や体に良くないことがおきていないかを調べなが

ら、あなたの体に合う^{りょう}量まで4日ごとに少しずつふやしていきます。のむ回数
 数は1日1回のときもあれば1日2～3回のときもあります。大きいほうの
 薬をのむこともあります。この方法^{ほうほう}は、あなたに一番合っている薬の^{りょう}量を見
 つけるのに役立ちます。



病院の先生はあなたの体の様子をていねいに見守ります。もしも、体の具合が
 悪くなったり、こまったことがあったりしたら、すぐに家族や病院の先生に知
 らせてください。診察^{しんさつ}や治療^{ちりょう}をして、臨床研究^{りんしょうけんきゅう}を続けるかどうかを相談しま
 す。また、あなたが臨床研究^{りんしょうけんきゅう}をやめたいと思ったら、家族や病院の先生と相
 談していつでもやめることができます。

4

けんきゅうやく よ よ 研究薬の良いこと・良くないこと



どんな薬にも、良いこと・良くないことがあります。

これまでの研究で「クロザピン」について、次のようなことがわかっています。

〈 よいこと 〉

これまでの研究では統合失調症どうごうしつちようしやうがよくなった人がいました。

でも、よくならなかった人もいました。人によって薬のきき方はちがいます。

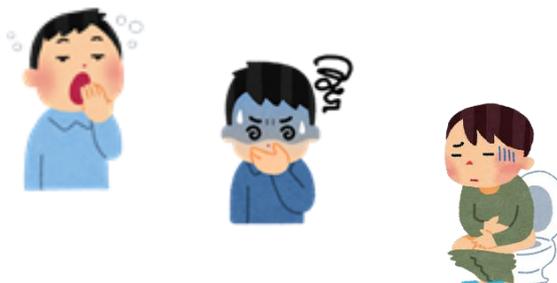
〈 よくないこと 〉

これまでの研究から、この薬を使うと次のような良くないことがおきる

かのうせい可能性があることがわかっています。

★たくさんの人におきたこと（2～3人のうち1人くらい）

- ・ねむたくなる、ぼんやりする
- ・気持ち悪くなる
- ・よだれがたくさん出る
- ・うんちが出にくくなる



★わりあいたくさんの人におきたこと（5人のうち1人くらい）

- ・胸がドキドキする
- ・手や足がふるえる



- ・体重がふえる

★他にも、こういうことがおきた人がいました。次のことがおきたらすぐに診察をうけてください。

- ・息が苦しくなる
- ・すごくのどがかわいて水が飲みたくなる
- ・血液のなかの白血球が少なくなる



それ以外の良^よくないこともあるかもしれません。

病院の先生はあなたの体の様子をていねいに見守ります。ここに書いていないことであっても、体の具合が悪くなったり、こまったことがあったりしたら、すぐに家族や病院の先生に知らせてください。診^{しんさつ}察や治^{ちりょう}療をします。

5

りんしょうけんきゅう やくそく 臨床研究の間の大事な約束



① 研究のためには入院が必要です

けんきゅう
研究を始めるために入院をしてもらいます。病院の先生たちと約束したことを守ってください。けんきゅう
研究中にあなたの体の具合がよくなり、先生のきよか
許可が得たら退院することができます。その場合は②から⑥までのことを守ってください。

② 病院の先生と約束した日に病院に来てください

けんきゅうやく
研究薬のきき目や体によ
良くないことがおきていないかなど、しんさつ
診察をしてきちんとたしかめます。

③ ほかの薬を使う時は家族に相談してください

りんしょうけんきゅう
臨床研究に参加している間は使ってはいけない薬があります。そのため、
けんきゅう
具合が悪くなって家にある薬を使う時でも、使う前に必ず家族に相談してください。

また、薬を使ったときは、薬の名前、使った日付を家族にきろく
記録してもらってください。

④ 他の病院や薬局へ行く時は「臨床研究」に参加していることを伝えてください

やくざいし
他の病院の先生や薬局の薬剤師に、りんしょうけんきゅう
臨床研究に参加していること、使っては
いけない薬があることを、家族といっしょに伝えてください。

⑤ 研究薬は全て病院に持ってきてください

のこ けんきゅうやく けんきゅうやく から ようき す
残った研究薬や研究薬が入っていた空の容器やふくろなどは捨てないでください。家族といっしょにたしかめて、病院に来る時に全て持ってきてください。

⑥ これから大人になっていくみなさんへ、守ってほしいこと

●あなたが女の子の場合

あなたは今、体も心も少しずつ子どもから大人に変わっていくとちゅうです。初経（はじめての生理）をむかえた人もいるかもしれません。個人差はありますが、だれにでもおこることで、大人の体に近づいている「しるし」です。

あなたの体の中の、将来赤ちゃんのもと（卵子）が作られて育つところにこの研究薬がどのように働くのかは、まだよくわかっていません。

初経をむかえている人はこの臨床研究に参加している間、守ってほしいことがあります。

この臨床研究に参加している間は、赤ちゃんができないようにしてください。

もしも、あなたのおなかに赤ちゃんが育っていることがわかった場合には、すぐに家族や病院の先生に教えてください。あなたや赤ちゃんの体に良くないことがおこっていないかどうかを調べます。

●あなたが男の子の場合

あなたは今、体も心も少しずつ子どもから大人に変わっていくとちゅうです。精通（はじめての射精）をむかえた人もいるかもしれません。個人差はありますが、だれにでもおこることで、大人の体に近づいている「しる

し」です。

あなたの体の中の将来赤ちゃんのもと（精子）が作られるところに、この研究薬がどのように働くのかは、まだよくわかっていません。

精通をむかえている人はこの臨床研究に参加している間、守ってほしいことがあります。

この臨床研究に参加している間は、相手の女の子のおなかに赤ちゃんができないようにしてください。

もしも、相手の女の子のおなかに赤ちゃんが育っていることがわかった場合には、すぐに家族や病院の先生に教えてください。

6

臨床研究の中止について



わかったら
なぞろう

あなたが臨床研究に参加すると決めた後であっても、次のような場合には、臨床研究への参加が中止（取りやめ）になります。

- ① あなたやあなたの家族が、臨床研究をやめたいと決めた場合
 - ② 体に良くないことがおこったり、研究薬のきき目がなかったりして臨床研究を続けることがむずかしいと病院の先生が決めた場合
 - ③ あなたが妊娠したとわかった場合
 - ④ あなたがこの臨床研究のあいだの約束をまもれない場合
 - ⑤ 病院が臨床研究を中止すると決めた場合
- （「1. 『臨床研究』とは？」でお話したように、この病院で臨床研究を行ってもよいかどうかや、続けてもよいかどうかは、病院で話し合って決めています。）

7

個人情報について



わかったら
なぞろう

この臨床研究の結果は、いつでもだれでも見ることはできますが、あなたのお名前や住所など、「個人情報」が病院の外に出ることは決してありませんので、安心してください。

個人情報とは？

名前や住所、電話番号といった、ひとりひとりの人間に関することです。



8

りんしょうけんきゅう さんか 臨床研究への参加について



わかったら
なぞろう

この臨床研究に参加するかどうか、よく考えて決めてください。あなた自身の気持ちが一番大切です。もちろん、家族や病院の先生と相談してもかまいません。

この臨床研究に参加しなくても、病院の先生は、あなたの病気の様子に合わせた治療をします。くわしくは病院の先生に聞いてください。

また、臨床研究に参加している間に気持ちが変わったら、家族や病院の先生と相談してやめることができます。

この臨床研究に参加している間に、クロザピンについて、これまではわからなかった新しいこと（きき目や体に良くないことはなかったかなど）がわかったときには、すぐあなたにお知らせします。そのときには、この臨床研究への参加を続けるかどうかをもう一度考えてください。

何か心配なことがあれば、病院の先生に何でも相談してください。

9

りんしょうけんきゅうそうだんまどぐち れんらくさき 臨床研究相談窓口の連絡先



わかったら
なぞろう

病 院 名	AB 大学病院
相談窓口の電話番号	03-XXXX-XXXX (月～金 9:00～17:00)
	03-XXXX-XXXX (夜・休日)

病院保管用

い し かくにんしよ
意思確認書

せつめい
説明を聞いて、「クロザピンの臨床研究」についてわかりました。

りんしょうけんきゅう さんか
私はこの「臨床研究」に参加します。

い し
意思決定日 年 月 日

名前： _____

・・・ 病院の先生 ・・・

説明日 年 月 日

名前： _____

患者さん保管用

い し か く に ん し ょ
意思確認書

せつめい
説明を聞いて、「クロザピンの臨床研究」についてわかりました。

りんしょうけんきゅう さんか
私はこの「臨床研究」に参加します。

い し
意思決定日 年 月 日

名前： _____

・・・ 病院の先生 ・・・

説明日 年 月 日

名前： _____

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

臨床研究の説明文書

患者さんへ

「小児治療抵抗性統合失調症を対象とした
クロザピンの安全性及び有効性検討研究」
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：第 1.2 版
作成日：2019 年 11 月 5 日

目次

1.	臨床研究について	4
2.	臨床研究への参加同意と撤回について	5
3.	あなたの病気（ <small>ちりょうていこうせいとうごうしつちょうしょう</small> <u>治療抵抗性統合失調症</u> ）について	5
4.	使用する薬剤（研究薬）について	7
5.	予想される利益および不利益について	9
5.1.	予想される利益について	9
5.2.	予想される不利益について	9
5.3.	予想される副作用	9
6.	研究に参加しない場合の他の治療法について	15
7.	研究の目的について	16
8.	研究の方法について	16
8.1.	研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数	16
8.2.	対象候補患者さんの選出	16
8.3.	説明と同意	16
8.4.	適格性確認	17
(1)	参加できる基準	17
(2)	参加できない基準	17
8.5.	登録	18
8.6.	治療方法	19
8.7.	スケジュール	20
8.8.	調査・観察・検査項目	22
8.9.	併用薬・併用療法の制限	24
9.	あなたと代諾者に守っていただきたいこと	25
10.	健康被害が発生した場合について	27
11.	研究に関する新たな情報が得られた場合について	27
12.	研究を中止する場合について	27
13.	費用負担について	28
13.1.	ご負担いただく費用について	28
13.2.	負担軽減費のお支払いについて	28
14.	試料・記録・情報について	28
14.1.	研究に関する情報の公開について	28
14.2.	研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	28
14.3.	個人情報の保護について	29
14.4.	試料・記録・情報の取扱いについて	29

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

15. 利益相反・研究の資金源について.....	30
16. 知的財産権の帰属について.....	30
17. 研究に関する窓口.....	31
17.1. この研究の実施体制について.....	31
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先.....	32
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口.....	32

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「^{りんしょうけんきゅう}臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた^{にんていりんしょうけんきゅうしんさ}認定臨床研究審査^{いいんかい}委員会で厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための^{ちけん}臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この説明文書は、研究の内容や研究参加に関して説明するものです。内容をよくお読みいただき、研究に協力していただける場合は、同意書に署名をして研究担当医師にお渡してください。この研究は、未成年の患者さんに参加をお願いしています。ご両親などの代わりに同意する方（代諾者といいます）にも代諾者用の説明文書を用いてご説明します。この研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについて同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



3. あなたの病気（ちりょうていこうせいとうごうしつちようしょう治療抵抗性統合失調症）について

あなたの病気は、とうごうしつちようしょう「統合失調症」といわれる精神疾患の一種です。統合失調症は、人種や民族、性別を問わず、約 140 人に 1 人が、主に思春期から青年

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

期に、特有の精神症状を呈して発病します。発病の原因はまだ解明されていませんが、その人が持っている体質的なものと、ストレスなど複数の要因が関わっているものと考えられています。

精神症状には、陽性症状ようせいしょうじょうと陰性症状いんせいしょうじょうがあります。陽性症状には、実際にはありえないにもかかわらず、間違っただ信念や正しくない判断を持ち続ける『妄想もうそう』や、現実にはないものが聞こえる、見える、感じるといった『幻覚げんかく』や、まとまりのない会話や行動をする『解体症状かいたいしょうじょう』などがあります。陰性症状には、感情の表現の幅や強さが低下する『感情鈍麻かんじょうどんま』や、会話の内容が貧困になり会話量も減少する『思考の貧困』などがあります。

思春期前後に発症した統合失調症は、他の精神疾患と明確に区別することが難しいことや学業などにより治療が遅れがちであり、治療の遅れが今後の人生に大きな影響を与えるため、適切な治療をして 1 日でも早く社会や教育環境に戻ることが大切です。近年、早期に適切な治療が受けられれば、ほぼ完全に、あるいは軽い症状を残して改善する患者さんもみられるようになりました。また、比較的副作用の少ない治療薬が開発されてきたことから、思春期前後の統合失調症患者さんも積極的に治療するようになってきました。しかし、統合失調症患者さんのうちの約 30%が2種類以上の抗精神病薬で治療したにもかかわらず症状が改善しない場合や、抗精神病薬の副作用により十分な量の治療薬を投与することができない場合があります。このように既存の治療で十分な治療効果を得ることができない統合失調症を「治療抵抗性統合失調症ちりょうていこうせい」と言い、あなたはこの「治療抵抗性統合失調症」と診断されています。

4. 使用する薬剤（研究薬）について

この研究では「クロザピン」という薬剤を服用していただきます。クロザピンは、成人の治療抵抗性統合失調症の薬として日本を含む多くの国で販売されています。クロザピンは、統合失調症の症状と関係する神経伝達物質である「ドパミン」や「セロトニン」などの脳内での働きを調節し、精神症状を改善すると考えられています。

クロザピンが成人の治療抵抗性統合失調症に効果があることは広く知られており、治療抵抗性統合失調症の約 30～60%の患者さんに有効であったと報告されています。一方で、クロザピンには血液中の白血球を減らして免疫力を下げてしまう副作用があることが知られています（他の抗精神病薬にはみられない、かりゅうきゅうげんしょうしょう 顆粒球減少症や むかりゅうきゅうしょう 無顆粒球症などの ぞうけつきのうしょうがい 造血機能障害の重大な副作用が報告されています）。この副作用は抗がん剤などでは頻繁に見られる副作用なのですが、精神科で使用する薬剤ではほとんど見られることがありません。このため、決められた基準を満たした病院・医師でないと処方できないようになっており、日本では統合失調症患者さんの 1～2%程度にしか使用されていません。なお、これらの副作用はこまめな血液検査で定期的に確認すること（血液モニタリング^{※1} といいます）で早期に発見し、適切に管理することが可能です。

精神症状の程度や身体への影響は患者さんによって様々です。成人の治療抵抗性統合失調症患者さんでクロザピンが有効であっても必ず小児で同じような結果が得られるとは限りません。また、現在のところ国内で小児に対するクロザピンの使用経験は報告されていません。

最近、大阪大学などで実施された遺伝子解析研究の結果から、クロザピンで白血球が減った方には遺伝的な共通点があることが分かり、それは HLA-B 59:01^{※2} という特定の免疫タイプ（ハプロタイプと呼びます）を持つ患者さんでは、持たない方に比べクロザピンを服用した場合に 10 倍以上の頻度で白血球が減少していること（顆粒球減少症の発現）が解明されました。これまで小児の統合失調症の薬物治療は、成人の用法・用量に準じて、経験的に行われているのが現状であり、クロザピンの使用方法は確立されていませんでしたが、

HLA-B 59:01 タイプの方を除外することにより、小児に対しても比較的安全に使用できる可能性が期待できます。そこで、この研究を計画し、“HLA-B 59:01” タイプでない日本人の小児の患者さんを対象に、クロザピンを使用したときの安全性、有効性を検討することとしました。あなたの病状などはこの研究の参加基準に合っていると考えられますので、是非参加していただきたいのです。

※1 血液モニタリングシステムとは： 定期的な血液学的検査（白血球数および好中球数）を行い、検査結果に基づき投与中止や検査の頻度が妥当かを判断します。日本でクロザピンを使用する場合は、医師、患者さんがこの血液モニタリングシステムに登録され、検査結果が管理されています。

※2 HLA とは： 赤血球に A 型、B 型、AB 型、O 型などの血液型があるのと同じように、白血球をはじめとする全身の細胞に「ヒト白血球抗原（HLA：Human Leucocyte Antigen）」と呼ばれる免疫タイプ（血液型のようなもの）があります。これは人の免疫に関わる重要な働きをしています。HLA 検査を行うと、遺伝子型ごとに 2 つの型が判明します。それは、父親と母親の型を 1 つずつ受け継いでいるからです。両親から受け継いだ遺伝子の染色体は一对になっており、そのために HLA も同様に両親から受け継いだ 2 つの型が一对となって 1 つのセットを形成しています。それを「HLA ハプロタイプ」と呼びます。HLA ハプロタイプの組み合わせは数万通りともいわれますが、多くの研究者により、病気と HLA に関係があることがわかってきました。HLA を知ることで、どのような病気に、どの程度かかりやすいかが分かることがあります。マーカーとなる HLA をもつ人が必ず発症するわけではありませんが、この研究で参加基準となる「HLA-B 59:01」があるとクロザピンの使用による顆粒球減少症が 10 倍以上の頻度で発現することが明らかとなっています。

5. 予想される利益および不利益について

5.1. 予想される利益について

クロザピンを服用することにより、あなたの病気の症状が良くなることが期待されます。ただし、有効な薬でも、患者さんごとに症状の種類や程度が違うため、すべての方に効くわけではありません。

本研究に参加することにより、次のようなメリットがあります。ただし、参加するかどうかは、あなたと代諾者の自由な意思によります。

- 通常の診療よりも詳しい検査とフォローを行いますので、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。
- 将来、同じ年頃の患者さんの治療に役立つ可能性があります。

5.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常に確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- (1) この研究での総採血量が約 130 mL となり、通常の診療時に比べ、多くなることが予測されます。
- (2) 後述の『5.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増える可能性があります。

5.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、これまでの研究から以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

(1) 主な副作用

国内臨床試験（国内 1201、1202、1203、1301 試験）において安全性解析の対象となった 77 例中、臨床検査値異常を含む副作用が 76 例(98.7%)に認められました。主な副作用は、傾眠（ねむけ）^{けいみん} 49 例（63.6%）、悪心・嘔吐^{おしん} 37 例（48.1%）、流涎過多^{りゅうぜん}（よだれが多くなる）36 例（46.8%）、便秘 26 例（33.8%）、頻脈^{ひんみやく}（心拍数が増加している状態）（洞性頻脈を含む）20 例（26.0%）、振戦^{しんせん}（身体や手指のふるえ）15 例（19.5%）および体重増加 14 例（18.2%）などでした。また、主な臨床検査値の異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 26 例（33.8%）、白血球数減少 12 例（15.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12 例（15.6%）、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加 12 例（15.6%）、トリグリセリド増加 11 例（14.3%）およびアルカリホスファターゼ増加 11 例（14.3%）等でした。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症 6 例（7.8%）、無顆粒球症 2 例（2.6%）、白血球減少症 2 例（2.6%）でした。

(2) 重大な副作用

クロザピンを服用することにより、特に注意が必要な副作用が起こる可能性があります。

- 1) 無顆粒球症、白血球減少症（いずれも 5%未満）、好中球減少症（5%以上）
- 2) 心筋炎、心筋症（いずれも頻度不明）、心膜炎（5%未満）、心嚢液貯留^{しんのうえき}（5%以上）
- 3) 胸膜炎（頻度不明）
- 4) 高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡（口渇、多飲、多尿などの高血糖の症状が続き、意識が昏睡することがある）（いずれも頻度不明）
- 5) 悪性症候群（高熱、意識障害、血圧変動を伴い、筋肉が硬直し、動けなくなったり、話すことや食べ物を飲み込むことができなくなったりする）（5%未満）
- 6) てんかん発作、痙攣^{けいれん}、ミオクローヌス発作（筋肉の一部または筋肉群が瞬間

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

的に自分の意思とは関係ない動きを起こすこと) (いずれも 5%未満)

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

(3) その他の副作用

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
血液およびリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
代謝および栄養障害	—	口渇、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	錯乱（いろいろと入り乱れて混乱する状態）、せん妄（話す言葉やふるまいに一時的に混乱が見られる状態）、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音（言葉がスムーズにでないなど）、コリン作動性薬物離脱症候群（発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等）、下肢静止不能症候群（下肢に不快な症状を感じる）	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
すいたいがいろしょうじょう 錐体外路症 状	ジストニア(側反弓) (筋肉が収縮したり固くなる)	しんせん 振戦(身体や手指のふるえ)、アカシジア(じっと座ってられない、足がムズムズするなど)、構語障害(発音が正しくできない)	きんこしゆく 筋固 縮 (筋肉の硬直)

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
		症状)、遅発性ジスキネジア(長期投与により、口周部等に自分の意思とは関係ない動きがあらわれる)	
眼障害	霧視(視界が全体的にかすんで見える)	—	—
心障害	不整脈、動悸、心房細動	頻脈、心電図変化	QT 延長
血管障害	—	血圧低下	高血圧
呼吸器系障害	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染	—	肺炎
消化器系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢
肝臓・胆管系障害	膵炎	肝機能検査値上昇(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加等)	—
皮膚・皮下組織障害	血管性浮腫	—	発疹
腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
全身障害	筋力低下、筋肉痛	疲労・けん怠感、発熱、 発汗・体温調節障害	
生殖器障害	持続勃起症、逆行性 射精（精液が膀胱に 逆流する）	—	—
臨床検査	—	クレアチニンキナー ゼ増加、アルカリホス ファターゼ増加、乳酸 脱水素酵素増加、プロ ラクチン（乳腺や黄体 を刺激するホルモン） 増加、甲状腺刺激ホル モン低下	脳波異常

上記以外にもまだ知られていない副作用が起こる可能性もあります。研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

6. 研究に参加しない場合の他の治療法について

統合失調症の治療法には、下に示した薬物療法のほか心理社会的療法であるカウンセリング、デイケア、作業療法などがあり、あなたにとって最適な治療を行います。この研究に参加されない場合や途中で止められた場合には、他の治療法を選択することができます。この研究への参加を決める前に、どの治療法を選択するか、研究担当医師とご相談ください。

分類	主な薬名	効果	代表的な副作用
非定型 抗精神病薬	リスペリドン、 クエチアピン、 アリピプラゾール、 ペロスピロン、 オランザピン、 ブロナンセリンなど	陽性症状、陰性症 状の改善が期待 できる。	手が震える、身体が固く なるなどの錐体外路症状 があるが、定型抗精神病 薬よりも少ない。
定型 抗精神病薬	ハロペリドール、 クロルプロマジン、 スルピリド、 レボメプロマジン、 ペルフェナジンなど	陽性症状の改善 が期待できる。	錐体外路症状が非定型抗 精神病薬よりも多い。

7. 研究の目的について

この研究の主な目的は”HLA-B 59:01”を発現していない 10 歳以上、18 歳未満の小児治療抵抗性統合失調症患者さんを対象にクロザピンを 24 週間服用いただき、クロザピンの安全性と有効性を調べることです。

8. 研究の方法について

8.1. 研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から約 6 ヶ月間です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2022 年 3 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2021 年 10 月 5 日まで）

この研究では、日本国内の 2 つの医療機関で計 15 名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2. 対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

8.3. 説明と同意

研究担当医師等が、代諾者用の説明文書を用いて対象候補の患者さんの代諾者の方に対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を代諾者の方から取得します。また、患者さんには理解力に応じた説明文書を用いてこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人からも取得します。

8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対する適格性を、後述の『8.7 スケジュール』および『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる患者さんです。

(1) 参加できる基準

- ① 統合失調症と診断された方
- ② 同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満の方
- ③ 既存治療では効果がないと判断された方
- ④ スクリーニング時のHLAハプロタイプ分析でHLA-B 59:01 タイプを有しない方
- ⑤ スクリーニング時の空腹時血糖値または随時血糖値、HbA1c 値に異常が認められない方
- ⑥ 本研究に入院下で参加できる方
- ⑦ 本研究の参加に対し、親権者の文書による同意が得られる方、患者さんご本人向け（アセント）の説明文書で文書同意が得られた方

(2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① クロザピンによる過敏症の既往のある方
- ② スクリーニング時の血液学的検査で、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 未満の方
- ③ 無顆粒球症または重度の好中球減少症の既往のある方
- ④ 骨髄機能障害のある方
- ⑤ 骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている方
- ⑥ 3 ヶ月以内に持続性抗精神病薬を使用した方

- ⑦ 重度のけいれん性疾患または十分にコントロールできないてんかんを有する方
- ⑧ アルコールまたは薬物による急性中毒、昏睡状態の方
- ⑨ 循環虚脱状態（循環血液量が急激に低下して、重要な臓器や全身の細胞に必要な血液が供給されない状態）の方または中枢神経抑制状態の方
- ⑩ 重度の心疾患、重度の腎機能障害、重度の肝機能障害などを有する方
- ⑪ 麻痺性イレウス（食欲不振、著しい便秘から腸管麻痺に至る）を合併する方
- ⑫ アドレナリン作動薬を投与中の方
- ⑬ 糖尿病または糖尿病の既往のある方
- ⑭ 妊娠中、授乳中または妊娠検査の結果により妊娠の可能性が判明した女性、研究期間中に妊娠を希望する女性
- ⑮ その他、研究担当医師が不適格と判断した方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

8.5.登録

研究担当医師は、あなたのこの研究への適格性を確認後に、この研究にあなたを登録します。

個人情報を守るため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。今回の研究薬を使うために外部に設置された血液モニタリングシステムに患者さんのイニシャル、性別、血液型、生年月日および今回の研究薬を使うための基準に該当していることを示すための情報を登録します。また研究中の投薬状況や採血結果の一部をシステムに登録し、安全に使用できていることを確認します。個人情報の保護につい

ては、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

【研究デザイン】

この研究は、スクリーニング検査と研究薬投与期間（Visit2～Visit26）で構成されています（『図 1 研究デザイン』）。同意取得した患者さんにスクリーニング検査を実施し、適格性基準に合致した患者さんに 24 週間にわたって研究薬（クロザピン）を投与します。24 週以降も「効果が出ている」と担当医師が判断し、あなたや代諾者が希望した場合は、クロザピンを一般診療で継続して使用することができます。

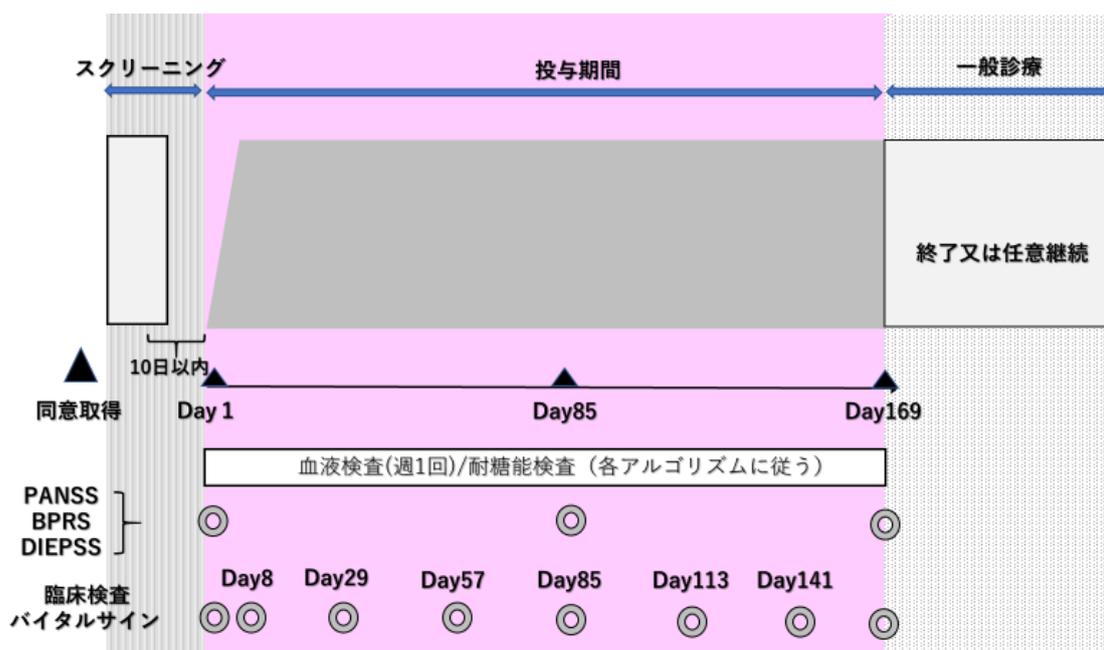


図 1 研究デザイン

【薬の飲み方】

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者さんに対して投与 1 日目に 6.25 mg（1/4 錠）、投与 2 日目に 12.5 mg（1/2 錠）を 1 日 1 回投与します。投与 3 日目以降は症状に応じて 1 日 12.5 mg～25 mg ずつ増量します。1 日量が 50 mg を超える場合は、2～3 回に分けて投与します。投与量は原則 1 日 200 mg を超えない範囲とします。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、1 日 600 mg 以上の投与はしないものとします。24 週間にわたりあなたの治療を継続します。

8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期を『表 1 研究スケジュール』に示します。また、以下の検査に加えて、健康状態を確認するために研究担当医師が追加の検査をお願いすることがあります。検査・調査項目の詳細は、『8.8 調査・観察・検査項目』で説明します。

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報

スクリーニング時に以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- ① 同意取得：文書による同意取得日
- ② 患者さんの背景情報：生年月日、身長、体重、性別、人種
- ③ 統合失調症の背景：初めて発症した時期、家族歴、通学・就業状況、前駆症状の有無
- ④ 統合失調症の治療歴：薬剤名・使用開始日・使用終了日・治療の結果、薬剤以外の療法名・療法開始日・療法終了日
- ⑤ HLA 検査（HLA ハプロタイプ分析）：HLA-B 59:01 タイプの有無
HLA 検査の結果で判明したあなたのハプロタイプは、原則代諾者にお伝えする予定ですが、結果の開示を希望されない場合は研究担当医師にお申し出ください。

(2) 研究薬の投与状況

Visit 2～26 の各評価時に以下の項目を調査します。

研究薬の投与開始日、投与終了日、1 日投与量、用量変更があればその理由

(3) 血液学的検査

スクリーニング期に以下の血液検査を行い、この研究への参加基準を満たしているかを確認します。また、Visit 2～26 の各評価時にも血液検査を行い、投与継続、中止等を判断します。

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

(4) 血糖値、HbA1c

スクリーニング期と Visit2 に血液検査を行い、この研究への参加基準を満たしているかを確認します。また、Visit 3、6、10、14、18、22、26 の各評価時にも血液検査を行い、基準を超えた場合は各評価時に加え 2 週間ごとに測定

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

します。

(5) 血液生化学検査

スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に血液検査を行い、以下の項目を調査します。

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、Na、K、Cl、Ca、血清クレアチニン、血中尿素窒素

(6) 尿検査

スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に尿検査を行い、以下の項目を調査します。

尿蛋白、尿比重、尿 pH

(7) 妊娠検査（初潮を迎えた女性のみ実施します）

スクリーニング時、Visit 14、26 の評価時に尿検査を行い、尿中の HCG を調査します。

(8) バイタルサイン

スクリーニング時、Visit 2、3、6、10、14、18、22、26 の各評価時に以下の項目を調査します。

身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

（身長はスクリーニング時と Visit 26 のみ実施）

(9) 心電図検査（安静時 12 誘導心電図）

Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に以下の項目を調査します。

心拍数、異常所見の有無、所見内容

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

(10) 統合失調症症状の調査 (PANSS、BPRS)

Visit 2、14、26 の各評価時に色々な精神症状の重症度を評価します。

(11) 錐体外路症状の調査 (DIEPSS)

Visit2、14、26 の各評価時に錐体外路症状 (歩き、身体の動き、こわばり、ふるえなど) の重症度を評価します。

(12) 併用薬・併用療法

スクリーニング時から研究終了または中止時まで、研究薬以外の併用薬・併用療法を確認します。

薬剤名・療法名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由

(13) 有害事象

研究期間を通して、身体所見や臨床検査などで異常が認められた場合、副作用であるか判断します。必要に応じて随時、追加検査をします。

8.9.併用薬・併用療法の制限

(1) 併用治療薬剤、併用療法

スクリーニング時から研究終了または中止時まで、研究薬以外の治療を実施した場合は、薬剤名・療法名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由を確認します。

(2) 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

(3) 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、安全性を守るため、一部の治療を行うことができません。新たに薬剤の使用や療法を開始する場合は、事前に研究担当医師または相談窓口にご相談してください。

9. あなたと代諾者に守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 検査スケジュールについて

この研究では、あなたに入院していただき薬の服用を開始します。あなたの状態が安定し、Visit22 の検査の結果、問題ない場合は、研究担当医師の判断で退院いただくことも可能です。その場合は、決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。退院後は代諾者が適切に研究薬を保管してください。誤って服用しないように、毎日確認して、残った薬（袋や箱を含む）は来院時に持って来てください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

研究薬以外の薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更された場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話番号などの連絡先が変更になる場合は、必ず研究担当医師にお知らせください。

(6) 妊娠について

研究薬が妊娠・出産や胎児にどのような影響を及ぼすか分かっていませんので、研究の参加基準（17 ページ参照）に説明しましたように、女性は妊娠検査をして妊娠していないことを確認しない限り研究薬を使用できません。また、あなたには、必要ないと思われませんが、男女を問わず、性交渉の相手のある場合は、

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

あなたご自身およびあなたのパートナーが研究期間中に適切な避妊法を使用することを同意いただきます。万が一、この研究参加後にあなたまたはパートナーの妊娠が疑われる時は、担当医師にすみやかに伝えてください。妊娠検査を追加して妊娠が判明した場合は、直ちに研究を中止します。母体や生まれてくる子どもへの薬の影響の有無を確認する必要がありますので、担当医師を通じて調査させていただきます。

10. 健康被害が発生した場合について

この研究に起因して健康被害が生じた場合は、保険診療内で適切な治療を行います。また、本研究で発生した副作用による病気のうち、入院が必要なもの、障害が残るもの（日常生活が著しく制限される程度以上のものに限り）、死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合、あなたは医薬品副作用被害救済制度による給付を申請することができますので、研究担当医師（『17 研究に関する窓口』をご参照ください）に申し出てください。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたと代諾者の自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたと代諾者の意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたや代諾者がこの研究への参加の中止を希望された場合
- (2) あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- (3) あなたが妊娠したことが分かった場合
- (4) あなたがこの研究の参加条件に合わないことが分かった場合
- (5) あなたが規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (6) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- (7) この研究全体が中止となった場合

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 3,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたおよび代諾者や、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<https://jrct.niph.go.jp/>

14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』をご参照ください）

にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するのは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません、ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14.3. 個人情報保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見ることがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたおよび代諾者のプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたまたは代諾者であると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたおよび代諾者の個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

(1) 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

(2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回後にあなたおよび代諾者の情報等を使う

ことについて同意が得られない場合、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など、研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けただうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 精神科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 精神科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 精神科

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎
職名：准教授
部署：AB 大学病院 精神科
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

【研究協力者】

氏名：加藤 花子
職名：研究コーディネーター
部署：臨床研究センター
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX
受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）
夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

医療機関保存用

同意文書

AB 大学病院

精神科長 山田 太郎 殿

私は、小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【ご本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 医師署名： _____

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.2 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

患者さん保存用

同意文書

AB 大学病院

精神科長 山田 太郎 殿

私は、小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【ご本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 医師署名： _____

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

臨床研究の説明文書

代諾者の方へ

「小児治療抵抗性統合失調症を対象とした
クロザピンの安全性及び有効性検討研究」
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：第 1.3 版

作成日：2019 年 11 月 5 日

目次

1.	臨床研究について	4
2.	臨床研究への参加同意と撤回について	5
3.	お子さんの病気（ <small>ちりょうていこうせいとうごうしつちょうしょう</small> <u>治療抵抗性統合失調症</u> ）について	6
4.	使用する薬剤（研究薬）について	7
5.	予想される利益および不利益について	9
5.1.	予想される利益について	9
5.2.	予想される不利益について	9
5.3.	予想される副作用	9
6.	研究に参加しない場合の他の治療法について	15
7.	研究の目的について	16
8.	研究の方法について	16
8.1.	研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数	16
8.2.	対象候補患者さんの選出	16
8.3.	説明と同意	16
8.4.	適格性確認	17
(1)	参加できる基準	17
(2)	参加できない基準	17
8.5.	登録	18
8.6.	治療方法	19
8.7.	スケジュール	20
8.8.	調査・観察・検査項目	22
8.9.	併用薬・併用療法の制限	24
9.	あなたとお子さんに守っていただきたいこと	25
10.	健康被害が発生した場合について	27
11.	研究に関する新たな情報が得られた場合について	27
12.	研究を中止する場合について	27
13.	費用負担について	28
13.1.	ご負担いただく費用について	28
13.2.	負担軽減費のお支払いについて	28
14.	試料・記録・情報について	28
14.1.	研究に関する情報の公開について	28
14.2.	研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	28
14.3.	個人情報の保護について	29
14.4.	試料・記録・情報の取扱いについて	29

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

15. 利益相反・研究の資金源について.....	30
16. 知的財産権の帰属について.....	30
17. 研究に関する窓口.....	31
17.1. この研究の実施体制について.....	31
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先.....	32
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口.....	32

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「^{りんしょうけんきゅう}臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた^{にんていりんしょうけんきゅうしんさ}認定臨床研究審査^{いいんかい}委員会で厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための^{ちけん}臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この説明文書は、研究の内容や研究参加に関して説明するものです。内容をよくお読みいただき、研究に協力していただける場合は、同意書に署名をして研究担当医師にお渡してください。この研究は、未成年の患者さんに参加をお願いしています。ご両親などの代わりに同意する方（代諾者といいます）が内容をよくお読みになり、同意書に署名をしてください。ただし、ご本人にも承諾いただけるよう、ご本人の理解力に応じた説明文書を用いてご説明します。この研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究担当医師があなたのお子さんの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたおよびお子さんの情報等を使うことについて同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



3. お子さんの病気（治療抵抗性統合失調症）について

お子さんの病気は、「^{とうごうしつちようしやう}統合失調症」といわれる精神疾患の一種です。統合失調症は、人種や民族、性別を問わず、約 140 人に 1 人が、主に思春期から青年期に、特有の精神症状を呈して発病します。発病の原因はまだ解明されていませんが、その人が持っている体質的なものと、ストレスなど複数の要因が関わっているものと考えられています。

精神症状には、^{ようせいしやうじやう}陽性症状と^{いんせいしやうじやう}陰性症状があります。陽性症状には、実際にはありえないにもかかわらず、間違った信念や正しくない判断を持ち続ける『妄想』や、現実にはないものが聴こえる、見える、感じるといった『幻覚』や、まとまりのない会話や行動をする『^{かいたいしやうじやう}解体症状』などがあります。陰性症状には、感情の表現の幅や強さが低下する『^{かんじやうどんま}感情鈍麻』や、会話の内容が貧困になり会話量も減少する『思考の貧困』などがあります。

思春期前後に発症した統合失調症は、他の精神疾患と明確に区別することが難しいことや学業などにより治療が遅れがちであり、治療の遅れが今後の人生に大きな影響を与えるため、適切な治療をして 1 日でも早く社会や教育環境に戻ることが大切です。近年、早期に適切な治療が受けられれば、ほぼ完全に、あるいは軽い症状を残して改善する患者さんもみられるようになりました。また、比較的副作用の少ない治療薬が開発されてきたことから、思春期前後の統合失調症患者さんも積極的に治療するようになってきました。しかし、統合失調症患者さんのうちの約 30%が2種類以上の抗精神病薬で治療したにもかかわらず症状が改善しない場合や、抗精神病薬の副作用により十分な量の治療薬を投与することができない場合があります。このように既存の治療で十分な治療効果を得ることができない統合失調症を「^{ちりやうていこうせい}治療抵抗性統合失調症」と言い、お子さんはこの「治療抵抗性統合失調症」と診断されています。

4. 使用する薬剤（研究薬）について

この研究では「クロザピン」という薬剤を服用していただきます。クロザピンは、成人の治療抵抗性統合失調症の薬として日本を含む多くの国で販売されています。クロザピンは、統合失調症の症状と関係する神経伝達物質である「ドパミン」や「セロトニン」などの脳内での働きを調節し、精神症状を改善すると考えられています。

クロザピンが成人の治療抵抗性統合失調症に効果があることは広く知られており、治療抵抗性統合失調症の約 30～60%の患者さんに有効であったと報告されています。一方で、クロザピンには血液中の白血球を減らして免疫力を下げてしまう副作用があることが知られています（他の抗精神病薬にはみられない、かりゅうきゅうげんしょうしょう 顆粒球減少症や むかりゅうきゅうしょう 無顆粒球症などの ぞうけつきのうしょうがい 造血機能障害の重大な副作用が報告されています）。この副作用は抗がん剤などでは頻繁に見られる副作用なのですが、精神科で使用する薬剤ではほとんど見られることがありません。このため、決められた基準を満たした病院・医師でないと処方できないようになっており、日本では統合失調症患者さんの 1～2%程度にしか使用されていません。なお、これらの副作用はこまめな血液検査で定期的に確認すること（血液モニタリング^{※1}）と言います）で早期に発見し、適切に管理することが可能です。

精神症状の程度や身体への影響は患者さんによって様々です。成人の治療抵抗性統合失調症患者さんでクロザピンが有効であっても必ず小児で同じような結果が得られるとは限りません。また、現在のところ国内で小児に対するクロザピンの使用経験は報告されていません。

最近、大阪大学などで実施された遺伝子解析研究の結果から、クロザピンで白血球が減った方には遺伝的な共通点があることが分かり、それは HLA-B 59:01^{※2} という特定の免疫タイプ（ハプロタイプと呼びます）を持つ患者さんでは、持たない方に比べクロザピンを服用した場合に 10 倍以上の頻度で白血球が減少していること（顆粒球減少症の発現）が解明されました。これまで小児の統合失調症の薬物治療は、成人の用法・用量に準じて、経験的に行われているのが現状であり、クロザピンの使用方法は確立されていませんでしたが、

HLA-B 59:01 タイプの方を除外することにより、小児に対しても比較的安全に使用できる可能性が期待できます。そこで、この研究を計画し、“HLA-B 59:01” タイプでない日本人の小児の患者さんを対象に、クロザピンを使用したときの安全性、有効性を検討することとしました。お子さんの病状などはこの研究の参加基準に合っていると考えられますので、是非参加していただきたいのです。

※1 血液モニタリングシステムとは： 定期的な血液学的検査（白血球数および好中球数）を行い、検査結果に基づき投与中止や検査の頻度が妥当かを判断します。日本でクロザピンを使用する場合は、医師、患者さんがこの血液モニタリングシステムに登録され、検査結果が管理されています。

※2 HLA とは： 赤血球に A 型、B 型、AB 型、O 型などの血液型があるのと同じように、白血球をはじめとする全身の細胞に「ヒト白血球抗原（HLA：Human Leucocyte Antigen）」と呼ばれる免疫タイプ（血液型のようなもの）があります。これは人の免疫に関わる重要な働きをしています。HLA 検査を行うと、遺伝子型ごとに 2 つの型が判明します。それは、父親と母親の型を 1 つずつ受け継いでいるからです。両親から受け継いだ遺伝子の染色体は一对になっており、そのために HLA も同様に両親から受け継いだ 2 つの型が一对となって 1 つのセットを形成しています。それを「HLA ハプロタイプ」と呼びます。HLA ハプロタイプの組み合わせは数万通りともいわれますが、多くの研究者により、病気と HLA に関係があることがわかってきました。HLA を知ることで、どのような病気に、どの程度かかりやすいかが分かることがあります。マーカーとなる HLA をもつ人が必ず発症するわけではありませんが、この研究で参加基準となる「HLA-B 59:01」があるとクロザピンの使用による顆粒球減少症が 10 倍以上の頻度で発現することが明らかとなっています。

5. 予想される利益および不利益について

5.1. 予想される利益について

クロザピンを服用することにより、お子さんの病気の症状が良くなることが期待されます。ただし、有効な薬でも、患者さんごとに症状の種類や程度が異なるため、すべての方に効くわけではありません。

本研究に参加することにより、次のようなメリットがあります。ただし、参加するかどうかは、あなたとお子さんの自由な意思によります。

- 通常の診療よりも詳しい検査とフォローを行いますので、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。
- 将来、同じ年頃の患者さんの治療に役立つ可能性があります。

5.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、お子さんの健康状態を常に確認し、お子さんへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- (1) この研究での総採血量が約 130 mL となり、通常の診療時に比べ、多くなることが予測されます。
- (2) 後述の『5.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増える可能性があります。

5.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、これまでの研究から以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

(1) 主な副作用

国内臨床試験（国内 1201、1202、1203、1301 試験）において安全性解析の対象となった 77 例中、臨床検査値異常を含む副作用が 76 例(98.7%)に認められました。主な副作用は、傾眠（ねむけ）^{けいみん} 49 例（63.6%）、悪心・嘔吐^{おしん} 37 例（48.1%）、流涎過多^{りゅうぜん}（よだれが多くなる）36 例（46.8%）、便秘 26 例（33.8%）、頻脈^{ひんみやく}（心拍数が増加している状態）（洞性頻脈を含む）20 例（26.0%）、振戦^{しんせん}（身体や手指のふるえ）15 例（19.5%）および体重増加 14 例（18.2%）などでした。また、主な臨床検査値の異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 26 例（33.8%）、白血球数減少 12 例（15.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12 例（15.6%）、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加 12 例（15.6%）、トリグリセリド増加 11 例（14.3%）およびアルカリホスファターゼ増加 11 例（14.3%）等でした。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症 6 例（7.8%）、無顆粒球症 2 例（2.6%）、白血球減少症 2 例（2.6%）でした。

(2) 重大な副作用

クロザピンを服用することにより、特に注意が必要な副作用が起こる可能性があります。

- 1) 無顆粒球症、白血球減少症（いずれも 5%未満）、好中球減少症（5%以上）
- 2) 心筋炎、心筋症（いずれも頻度不明）、心膜炎（5%未満）、心嚢液貯留^{しんのうえき}（5%以上）
- 3) 胸膜炎（頻度不明）
- 4) 高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡（口渇、多飲、多尿などの高血糖の症状が続き、意識が昏睡することがある）（いずれも頻度不明）
- 5) 悪性症候群（高熱、意識障害、血圧変動を伴い、筋肉が硬直し、動けなくなったり、話すことや食べ物を飲み込むことができなくなったりする）（5%未満）
- 6) てんかん発作、痙攣^{けいれん}、ミオクローヌス発作（筋肉の一部または筋肉群が瞬間

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

的に自分の意思とは関係ない動きを起こすこと) (いずれも 5%未満)

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

(3) その他の副作用

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
血液およびリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
代謝および栄養障害	—	口渇、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	錯乱（いろいろと入り乱れて混乱する状態）、せん妄（話す言葉やふるまいに一時的に混乱が見られる状態）、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音（言葉がスムーズにでないなど）、コリン作動性薬物離脱症候群（発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等）、下肢静止不能症候群（下肢に不快な症状を感じる）	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
すいたいがいろしょうじょう 錐体外路症 状	ジストニア(側反弓) (筋肉が収縮したり固くなる)	しんせん 振戦(身体や手指のふるえ)、アカシジア(じっと座ってられない、足がムズムズするなど)、構語障害(発音が正しくできない)	きんこしゆく 筋固 縮 (筋肉の硬直)

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
		症状)、遅発性ジスキネジア(長期投与により、口周部等に自分の意思とは関係ない動きがあらわれる)	
眼障害	霧視(視界が全体的にかすんで見える)	—	—
心障害	不整脈、動悸、心房細動	頻脈、心電図変化	QT 延長
血管障害	—	血圧低下	高血圧
呼吸器系障害	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染	—	肺炎
消化器系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢
肝臓・胆管系障害	膵炎	肝機能検査値上昇(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加等)	—
皮膚・皮下組織障害	血管性浮腫	—	発疹
腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉

副作用	頻度不明	5%以上	5%未満
全身障害	筋力低下、筋肉痛	疲労・けん怠感、発熱、 発汗・体温調節障害	
生殖器障害	持続勃起症、逆行性 射精（精液が膀胱に 逆流する）	—	—
臨床検査	—	クレアチニンキナー ゼ増加、アルカリホス ファターゼ増加、乳酸 脱水素酵素増加、プロ ラクチン（乳腺や黄体 を刺激するホルモン） 増加、甲状腺刺激ホル モン低下	脳波異常

上記以外にもまだ知られていない副作用が起こる可能性もあります。研究期間中、副作用などお子さんに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。お子さんに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

6. 研究に参加しない場合の他の治療法について

統合失調症の治療法には、下に示した薬物療法のほか心理社会的療法であるカウンセリング、デイケア、作業療法などがあり、お子さんにとって最適な治療を行います。この研究に参加されない場合や途中で止められた場合には、他の治療法を選択することができます。この研究への参加を決める前に、どの治療法を選択するか、研究担当医師とご相談ください。

分類	主な薬名	効果	代表的な副作用
非定型 抗精神病薬	リスペリドン、 クエチアピン、 アリピプラゾール、 ペロスピロン、 オランザピン、 ブロナンセリンなど	陽性症状、陰性症 状の改善が期待 できる。	手が震える、身体が固く なるなどの錐体外路症状 があるが、定型抗精神病 薬よりも少ない。
定型 抗精神病薬	ハロペリドール、 クロルプロマジン、 スルピリド、 レボメプロマジン、 ペルフェナジンなど	陽性症状の改善 が期待できる。	錐体外路症状が非定型抗 精神病薬よりも多い。

7. 研究の目的について

この研究の主な目的は”HLA-B 59:01”を発現していない 10 歳以上、18 歳未満の小児治療抵抗性統合失調症患者さんを対象にクロザピンを 24 週間服用いただき、クロザピンの安全性と有効性を調べることです。

8. 研究の方法について

8.1. 研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から約 6 ヶ月間です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2022 年 3 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2021 年 10 月 5 日まで）

この研究では、日本国内の 2 つの医療機関で計 15 名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2. 対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

8.3. 説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんの代諾者の方に対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を代諾者の方から取得します。また、患者さんには理解力に応じた説明文書を用いてこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人からも取得します。

8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対する適格性を、後述の『8.7 スケジュール』および『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる患者さんです。

(1) 参加できる基準

- ① 統合失調症と診断された方
- ② 同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満の方
- ③ 既存治療では効果がないと判断された方
- ④ スクリーニング時の HLA ハプロタイプ分析で HLA-B 59:01 タイプを有しない方
- ⑤ スクリーニング時の空腹時血糖値または随時血糖値、HbA1c 値に異常が認められない方
- ⑥ 本研究に入院下で参加できる方
- ⑦ 本研究の参加に対し、親権者の文書による同意が得られる方、患者さんご本人向け（アセント）の説明文書で文書同意が得られた方

(2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① クロザピンによる過敏症の既往のある方
- ② スクリーニング時の血液学的検査で、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 未満の方
- ③ 無顆粒球症または重度の好中球減少症の既往のある方
- ④ 骨髄機能障害のある方
- ⑤ 骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている方
- ⑥ 3 ヶ月以内に持続性抗精神病薬を使用した方

- ⑦ 重度のけいれん性疾患または十分にコントロールできないてんかんを有する方
- ⑧ アルコールまたは薬物による急性中毒、昏睡状態の方
- ⑨ 循環虚脱状態（循環血液量が急激に低下して、重要な臓器や全身の細胞に必要な血液が供給されない状態）の方または中枢神経抑制状態の方
- ⑩ 重度の心疾患、重度の腎機能障害、重度の肝機能障害などを有する方
- ⑪ 麻痺性イレウス（食欲不振、著しい便秘から腸管麻痺に至る）を合併する方
- ⑫ アドレナリン作動薬を投与中の方
- ⑬ 糖尿病または糖尿病の既往のある方
- ⑭ 妊娠中、授乳中または妊娠検査の結果により妊娠の可能性が判明した女性、研究期間中に妊娠を希望する女性
- ⑮ その他、研究担当医師が不適格と判断した方

この他、お子さんの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

8.5.登録

研究担当医師は、お子さんのこの研究への適格性を確認後に、この研究にお子さんを登録します。

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。お子さんとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。今回の研究薬を使うために外部に設置された血液モニタリングシステムに患者さんのイニシャル、性別、血液型、生年月日および今回の研究薬を使うための基準に該当していることを示すための情報を登録します。また研究中の投薬状況や採血結果の一部をシステムに登録し、安全に使用できていることを確認します。個人情報の保護につ

いては、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

【研究デザイン】

この研究は、スクリーニング検査と研究薬投与期間（Visit2～Visit26）で構成されています

（『

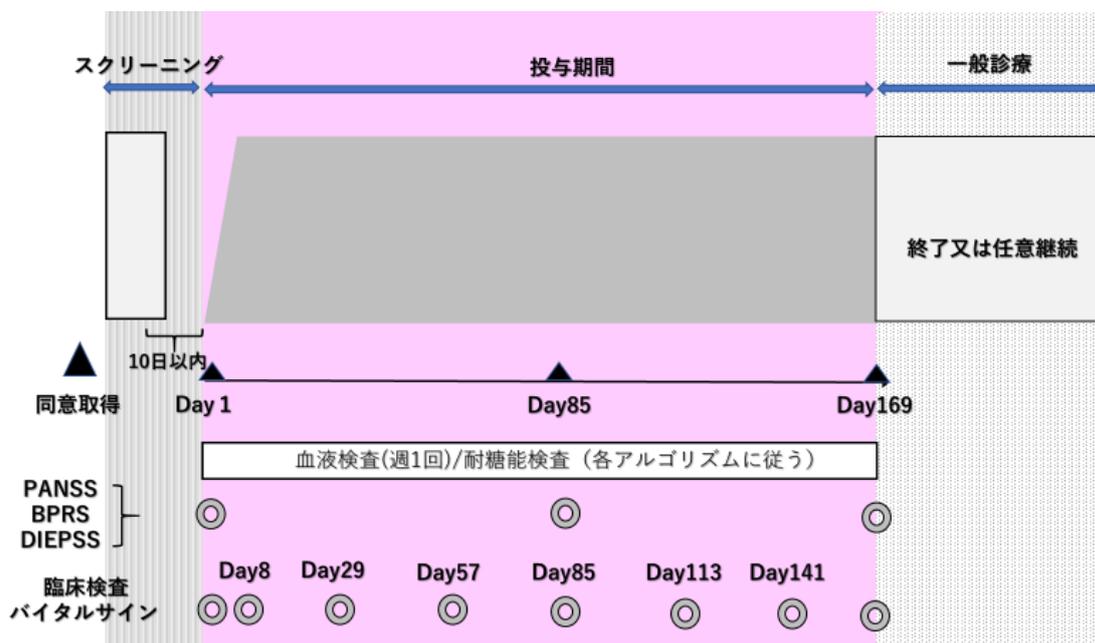


図 1 研究デザイン』)。同意取得した患者さんにスクリーニング検査を実施し、適格性基準に合致した患者さんに 24 週間にわたって研究薬（クロザピン）を投与します。24 週以降も「効果が出ている」と担当医師が判断し、あなたやお子さんが希望した場合は、クロザピンを一般診療で継続して使用することができます。

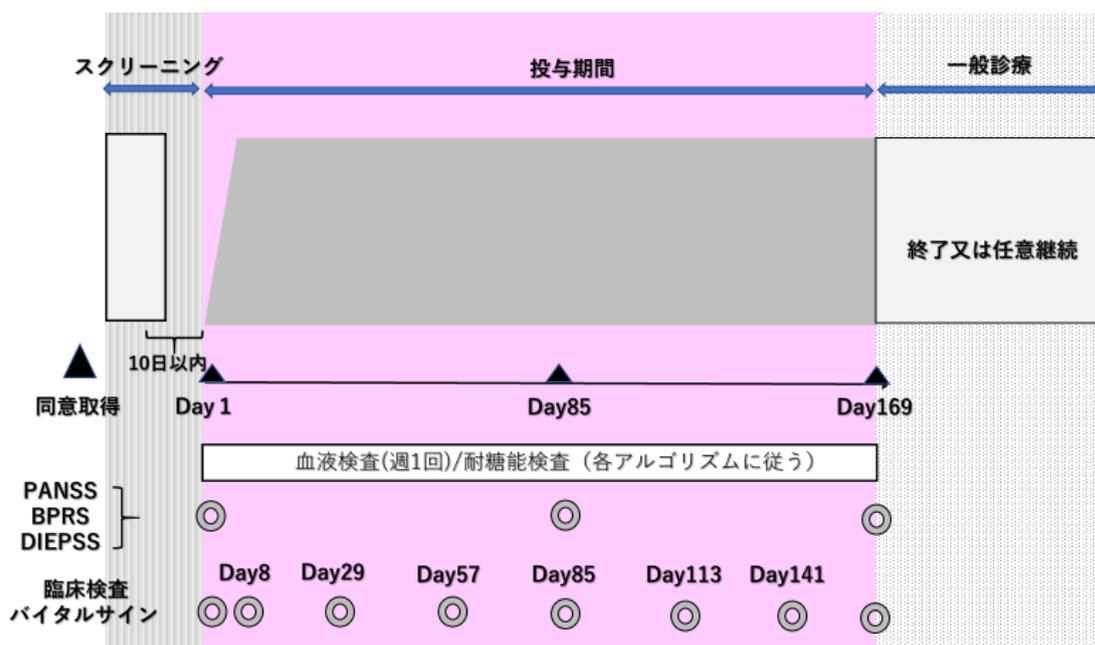


図 1 研究デザイン

【薬の飲み方】

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者さんに対して投与 1 日目に 6.25 mg (1/4 錠)、投与 2 日目に 12.5 mg (1/2 錠) を 1 日 1 回投与します。投与 3 日目以降は症状に応じて 1 日 12.5 mg~25 mg ずつ増量します。1 日量が 50 mg を超える場合は、2~3 回に分けて投与します。投与量は原則 1 日 200 mg を超えない範囲とします。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、1 日 600 mg 以上の投与はしないものとします。24 週間にわたりお子さんの治療を継続します。

8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期を『表 1 研究スケジュール』に示します。また、以下の検査に加えて、健康状態を確認するために研究担当医師が追加の検査をお願いすることがあります。検査・調査項目の詳細は、『8.8 調査・観察・検査項目』で説明します。

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報

スクリーニング時に以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- ① 同意取得：文書による同意取得日
- ② 患者さんの背景情報：生年月日、身長、体重、性別、人種
- ③ 統合失調症の背景：初めて発症した時期、家族歴、通学・就業状況、前駆症状の有無
- ④ 統合失調症の治療歴：薬剤名・使用開始日・使用終了日・治療の結果、薬剤以外の療法名・療法開始日・療法終了日
- ⑤ HLA 検査（HLA ハプロタイプ分析）：HLA-B 59:01 タイプの有無
HLA 検査の結果で判明したお子さんのハプロタイプは、原則あなたにお伝えする予定ですが、結果の開示を希望されない場合は研究担当医師にお申し出ください。

(2) 研究薬の投与状況

Visit 2～26 の各評価時に以下の項目を調査します。

研究薬の投与開始日、投与終了日、1 日投与量、用量変更があればその理由

(3) 血液学的検査

スクリーニング期に以下の血液検査を行い、この研究への参加基準を満たしているかを確認します。また、Visit 2～26 の各評価時にも血液検査を行い、投与継続、中止等を判断します。

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

(4) 血糖値、HbA1c

スクリーニング期と Visit2 に血液検査を行い、この研究への参加基準を満たしているかを確認します。また、Visit 3、6、10、14、18、22、26 の各評価時にも血液検査を行い、基準を超えた場合は各評価時に加え 2 週間ごとに測定

します。

(5) 血液生化学検査

スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に血液検査を行い、以下の項目を調査します。

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、Na、K、Cl、Ca、血清クレアチニン、血中尿素窒素

(6) 尿検査

スクリーニング時、Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に尿検査を行い、以下の項目を調査します。

尿蛋白、尿比重、尿 pH

(7) 妊娠検査（初潮を迎えた女性のみ実施します）

スクリーニング時、Visit 14、26 の評価時に尿検査を行い、尿中の HCG を調査します。

(8) バイタルサイン

スクリーニング時、Visit 2、3、6、10、14、18、22、26 の各評価時に以下の項目を調査します。

身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

（身長はスクリーニング時と Visit 26 のみ実施）

(9) 心電図検査（安静時 12 誘導心電図）

Visit 2、6、10、14、26 の各評価時に以下の項目を調査します。

心拍数、異常所見の有無、所見内容

(10) 統合失調症症状の調査 (PANSS、BPRS)

Visit 2、14、26 の各評価時に色々な精神症状の重症度を評価します。

(11) 錐体外路症状の調査 (DIEPSS)

Visit2、14、26 の各評価時に錐体外路症状 (歩き、身体の動き、こわばり、ふるえなど) の重症度を評価します。

(12) 併用薬・併用療法

スクリーニング時から研究終了または中止時まで、研究薬以外の併用薬・併用療法を確認します。

薬剤名・療法名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由

(13) 有害事象

研究期間を通して、身体所見や臨床検査などで異常が認められた場合、副作用であるか判断します。必要に応じて随時、追加検査をします。

8.9.併用薬・併用療法の制限

(1) 併用治療薬剤、併用療法

スクリーニング時から研究終了または中止時まで、研究薬以外の治療を実施した場合は、薬剤名・療法名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由を確認します。

(2) 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

(3) 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、安全性を守るため、一部の治療を行うことができません。新たに薬剤の使用や療法を開始する場合は、事前に研究担当医師または相談窓口にご相談してください。

9. あなたとお子さんに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 検査スケジュールについて

この研究では、お子さんに入院していただき薬の服用を開始します。お子さんの状態が安定し、Visit22 の検査の結果、問題ない場合は、研究担当医師の判断で退院いただくことも可能です。その場合は、決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。退院後はあなたが適切に研究薬を保管してください。誤って服用しないように、毎日確認して、残った薬（袋や箱を含む）は来院時に持って来ててください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

研究薬以外の薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更された場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話番号などの連絡先が変更になる場合は、必ず研究担当医師にお知らせください。

(6) 妊娠について

研究薬が妊娠・出産や胎児にどのような影響を及ぼすか分かっていませんので、研究の参加基準（17 ページ参照）に説明しましたように、女性は妊娠検査をして妊娠していないことを確認しない限り研究薬を使用できません。また、お子さんには、必要ないと思われませんが、男女を問わず、性交渉の相手のある場合

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

は、お子さん本人およびお子さんのパートナーが研究期間中に適切な避妊法を使用することを同意いただきます。万が一、この研究参加後にお子さんまたはパートナーの妊娠が疑われる時は、担当医師にすみやかに伝えてください。妊娠検査を追加して妊娠が判明した場合は、直ちに研究を中止します。母体や生まれてくる子どもへの薬の影響の有無を確認する必要がありますので、担当医師を通じて調査させていただきます。

10. 健康被害が発生した場合について

この研究に起因して健康被害が生じた場合は、保険診療内で適切な治療を行います。また、本研究で発生した副作用による病気のうち、入院が必要なもの、障害が残るもの（日常生活が著しく制限される程度以上のものに限り）、死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合、あなたは医薬品副作用被害救済制度による給付を申請することができますので、研究担当医師（『17 研究に関する窓口』をご参照ください）に申し出てください。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、お子さんの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたとお子さんの自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

お子さんがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、お子さんの研究への参加を中止します。

あなたとお子さんの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたやお子さんがこの研究への参加の中止を希望された場合
- (2) お子さんの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- (3) お子さんが妊娠したことが分かった場合
- (4) お子さんがこの研究の参加条件に合わないことが分かった場合
- (5) お子さんが規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (6) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- (7) この研究全体が中止となった場合

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 3,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたおよびお子さんや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<https://jrct.niph.go.jp/>

14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』をご参照ください）

にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、お子さんの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14.3. 個人情報保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）がお子さんの医療記録を直接見ることがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたおよびお子さんのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたまたはお子さんであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたおよびお子さんの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

(1) 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

(2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回後に患者さんの情報等を使うことについ

て同意が得られない場合、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、お子さんのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、お子さんが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関がお子さん個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など、研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、お子さんの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 精神科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 精神科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 精神科

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎
職名：准教授
部署：AB 大学病院 精神科
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

【研究協力者】

氏名：加藤 花子
職名：研究コーディネーター
部署：臨床研究センター
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX
受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）
夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

医療機関保存用

同意文書

AB 大学病院

精神科長 山田 太郎 殿

私は、小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

HLA ハプロタイプの解析結果の開示を（希望します、希望しません）

【代諾者署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名（署名）： _____

（お子さんとの続柄： _____）

【研究担当医師の署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 医師署名： _____

●●病院

小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

版番号 第 1.3 版

作成年月日 2019 年 11 月 5 日

代諾者保存用

同意文書

AB 大学病院

精神科長 山田 太郎 殿

私は、小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

HLA ハプロタイプの解析結果の開示を（希望します、希望しません）

【代諾者署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名（署名）： _____

（お子さんとの続柄： _____）

【研究担当医師の署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 医師署名： _____

＜小児治療抵抗性統合失調症を対象とした クロザピンの安全性及び有効性検討研究＞

Safety and Efficacy of Clozapine in Treatment Resistance Child Schizophrenia Patients.
:SECTRES-Study セクトレス試験

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 精神科 教授
山田 太郎

版数：第 1.0 版
作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	6
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	6
5.4 研究終了後の対応.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

1.2 感染症

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

2. 目的

本手順書は、「小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成29年法律第16号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(7)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡)の「統一書式8」(以下、統一書式)を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常
- (6) 感染症による(1)～(5)
- (7) 感染症による疾患等で、(6)に該当しないもの(感染症による非重篤な疾患)

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	委員会 報告期限
感染症以外の疾病等				
①	死亡	あり	できない	15日
			できる	
		なし		
②	1 治療のための入院又は入院期間の延長 2 死亡・障害又は障害につながるおそれ 3 死亡または1～2に準じて重篤 4 後世代における先天性の疾病等または異常	あり	できない	15日
			できる	30日
		なし		
感染症による疾病等				
③	1 死亡または死亡につながるおそれ 2 治療のための入院又は入院期間の延長 3 障害・障害につながるおそれ 4 上記1～3に準じて重篤	あり	できない	15日
			できる	
	5 後世代における先天性の疾病等または異常	なし		

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2ヵ月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する）。

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1.0 版	2019 年 10 月 1 日	新規作成

以上

＜小児治療抵抗性統合失調症を対象とした クロザピンの安全性及び有効性検討研究＞

Safety and Efficacy of Clozapine in Treatment Resistance Child Schizophrenia Patients.
:SECTRES-Study セクトレス試験

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 精神科 教授
山田 太郎

版数：第 1.1 版
作成年月日：2019 年 10 月 30 日

目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	7
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	9
8.1 モニタリング報告書.....	9
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	9
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂.....	10
---------------------	----

様式1：モニタリング担当者 指名書

様式2：モニタリング報告書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
- 研究デザイン：非盲検、単群、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
精神科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PLに提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PLに報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) Electronic Data Capture（以下、EDC）システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。

- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくはE-mail、電話、FAX等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PLに提出する。
- (3) △△ PLは、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PLは、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 各施設の第 1 症例目の研究薬投与後 1 ヶ月以内に実施する。
- (2) (1)の直接閲覧の結果、特に問題がなければ研究終了後に実施する。
- (3) (1)の直接閲覧の結果、問題が見つかった場合は第 2 症例目以降も問題がなくなるまで研究薬投与後 1 ヶ月以内に実施する。問題がなければ最終の研究対象者の観察終了後に実施する。

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合 (SDV)

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。

- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果、EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。
- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例に必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項など必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14日以内に△△ PLに提出する。
- (2) △△ PLは、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PLは、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) △△ PLは、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

△△ PLは、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1.0 版	2019 年 10 月 1 日	新規作成
第 1.1 版	2019 年 10 月 30 日	軽微な誤記修正

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△
事業推進部

殿

株式会社△△
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討
研究

以上

モニタリング報告書

研究の名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究		
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 ()
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/ / 氏名: 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	--------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :

モニタリングの概要※

--

特記事項

<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年10月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： 小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第1項第1号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第1項第2号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に用途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあつては5%以上、未公開株式にあつては1株以上、新株予約権にあつては1個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあつては、研究代表医師をいう。以下基準3において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準1①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準1②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準4～基準8に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあつては5%以上、未公開株式にあつては1株以上、新株予約権にあつては1個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準4の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準4の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準4の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

＜小児治療抵抗性統合失調症を対象とした クロザピンの安全性及び有効性検討研究＞

Safety and Efficacy of Clozapine in Treatment Resistance Child Schizophrenia Patients.
:SECTRES-Study セクトレス試験

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 精神科 教授
山田 太郎

版数：第 1.0 版
作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 目的	3
2. 適応範囲	3
3. 監査実施体制	3
3.1 研究代表医師	3
3.2 監査業務受託機関.....	3
4. 責務	3
4.1 研究代表医師	3
4.2 監査担当者	3
5. 監査担当者の指名.....	4
6. 監査実施時期	4
7. 監査手順	4
7.1 監査計画書の作成.....	4
7.2 監査の準備	4
7.3 監査の実施	4
7.4 監査結果の検討	5
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	5
7.6 回答書の受領	5
8. 守秘義務	5
9. 記録の保管	5
10. 手順書の制定及び改訂.....	6

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
- 研究デザイン：非盲検、単群、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
精神科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師等へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。
監査計画書には次の事項を記載する。
 - 1) 監査対象研究に係る事項（研究課題名、研究計画書番号等）
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録

- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式4）」の14日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第10条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間「資料の保管に関するSOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関するSOP」を遵守して行われていることを点検する。

10.手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1.0 版	2019 年 10 月 1 日	新規作成

以上

年 月 日

監査担当者指名書

株式会社△△
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社△△
監査担当者_____
殿

研究責任医師

印

研究の名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△ △
監査担当者

_____ 印

研究の名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

<研究薬の概要>

研究薬名（一般名）	クロザピン錠
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	クロザピン錠 25 mg：クロザピンとして 25 mg 含有 クロザピン錠 100 mg：クロザピンとして 100 mg 含有
貯法	室温保存
効能・効果	治療抵抗性統合失調症
作用機序	クロザピンの詳細な作用機序は不明であるが、D ₂ 受容体遮断作用に依存しない中脳辺縁系ドパミン神経系に対する選択的抑制が考えられる。
用法・用量	通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg（25 mg 錠の半分）、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2～3 回に分けて経口投与する。維持量は 1 日 200～400 mg を 2～3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。
禁忌	<p>【禁忌】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2．XPMS（XXXXXX 患者モニタリングサービス）への患者登録前（4 週間以内）の血液検査で、白血球数が 4,000/mm³ 未満又は好中球数が 2,000/mm³ 未満の患者 3．XPMS の規定を遵守できない患者 4．XPMS で定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者 5．無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者 6．骨髄機能障害のある患者 7．骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている患者 8．持効性抗精神病剤（ハロペリドールデカン酸エステル

	<p>注射液、フルフェナジンデカン酸エステル注射液、リスペリドン持効性懸濁注射液、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液、アリピプラゾール水和物持続性注射剤) を投与中の患者</p> <p>9. 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないてんかん患者</p> <p>10. アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態の患者</p> <p>11. 循環虚脱状態の患者又は中枢神経抑制状態の患者</p> <p>12. 重度の心疾患（心筋炎等）のある患者</p> <p>13. 重度の腎機能障害のある患者</p> <p>14. 重度の肝機能障害のある患者</p> <p>15. 麻痺性イレウスの患者</p> <p>16. アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）</p> <p>【原則禁忌】</p> <p>糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者</p>
副作用	<p>副作用</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった 77 例中、臨床検査値異常を含む副作用が 76 例（98.7%）に認められた。主な自覚症状は、傾眠 49 例（63.6%）、悪心・嘔吐 37 例（48.1%）、流涎過多 36 例（46.8%）、便秘 26 例（33.8%）、頻脈（洞性頻脈を含む）20 例（26.0%）、振戦 15 例（19.5%）及び体重増加 14 例（18.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、ALT（GPT）増加 26 例（33.8%）、白血球数減少 12 例（15.6%）、AST（GOT）増加 12 例（15.6%）、γ-GTP 増加 12 例（15.6%）、トリグリセリド増加 11 例（14.3%）及び ALP 増加 11 例（14.3%）等であった。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症 6 例（7.8%）、無顆粒球症 2 例（2.6%）、白血球減少症 2 例（2.6%）であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)無顆粒球症、白血球減少症（いずれも 5%未満）、好中球減少症（5%以上）</p> <p>2)心筋炎、心筋症（いずれも頻度不明）、心膜炎（5%未満）、心嚢液貯留（5%以上）</p>

- 3)胸膜炎（頻度不明）
- 4)高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）
- 5)悪性症候群（5%未満）
- 6)てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作（いずれも5%未満）
- 7)起立性低血圧（5%以上）、失神、循環虚脱（いずれも頻度不明）
- 8)肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）
- 9)劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞黄疸（いずれも頻度不明）
- 10)腸閉塞（5%以上）、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔（いずれも頻度不明）

(2)その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
代謝及び栄養障害	—	口渇、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	錯乱、せん妄、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音、コリン作動性薬物離脱症候群（発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等）、下肢静止不能症候群	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
錐体外路症状	ジストニア（側反弓）	振戦、アカシジア、構語障害、	筋固縮

		遅発性ジスキネ ジア	
眼障害	霧視	—	—
心障害	不整脈、動悸、 心房細動	頻脈、心電図変 化	QT 延長
血管障 害	—	血圧低下	高血圧
呼吸器 系障害	誤嚥、嚥下性肺 炎、呼吸抑制、 呼吸停止、下気 道感染	—	肺炎
消化器 系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、 悪心、嘔吐、消 化不良	嚥下障害、耳 下腺腫大、下 痢
肝臓・胆 管系障 害	膵炎	肝機能検査値上 昇 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ-GTP 増 加等)	—
皮膚・皮 下組織 障害	血管性浮腫	—	発疹
腎臓・泌 尿器系 障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉
生殖器 障害	持続勃起症、逆 行性射精	—	—
全身障 害	筋力低下、筋肉 痛	疲労・けん怠感、 発熱、発汗・体 温調節障害	—
臨床検 査	—	CK (CPK) 増加、 ALP 増加、LDH 増加、プロラク チン増加、TSH 低下	脳波異常

<p>使用上の注意</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者 (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 (3) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者 (4) QT 延長の家族歴のある患者、QT を延長させる又は電解質異常を引き起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 (5) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者 (6) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者 (7) 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者 (8) 糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 (9) アルコール又は薬物の依存・乱用又はその既往歴のある患者 (10) 高齢者
---------------	---

西暦 2019 年 12 月 19 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名： <u>小児科</u> ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u> ） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u> ） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u>
評価の内容	<p>【臨床研究の特徴】 HLAサブタイプを事前に確認することでリスクを回避し、小児治療抵抗性統合失調症患者にクロザピンを安全に投与できるかを評価する探索研究である。</p> <p>【注意すべき点】 統合失調症では、幻覚、妄想、パノイア（多くの場合、他者が自分を傷つけようとしている、他者が自分の考えを操作しているなどと恐れる）のような症状を呈します。本研究では小児の治療抵抗性の統合失調症患者です。インフォームド・アセントを文書により取得できない場合も想定しておくべきと考えます。 アセント文書第1.2版は、説明文書（代諾者用）とほぼ同じ内容です。 アセント文書第1.1版でも、「統合失調症」が記載されています。10歳以上の患者には病名を告知しているという理解でよいのか？ 選択基準に、研究対象者と同居して研究対象者の症状を確認し、規定量の服薬及び本計画の規定通りの通院を支援できる者がいるを追加すべきと考えます。 降圧剤が併用禁止薬に設定されていますので、除外基準に降圧剤治療を要する高血圧を合併するものを設定する必要がないか検討が必要と考えます。 除外基準（11）CKDはステージ分類されています。eGFR 50 mL/min/1.73m²に相当するステージを追記する必要があると考えます。 eGFRの換算式は、日本小児腎臓病学会が作成している日本人小児用の換算式を使用すべきと考えます。 クロザピン錠25mgは、片面割線が入っているのみです。多施設共同研究であり、6.25mg（1/4錠）、12.5mg（1/2錠）を投与するための調剤手順を定めるべきと考えます。 クロザピン錠は小児には適応外使用となります。説明文書にその旨、記載し説明す</p>

る必要があると考えます。計画書17ページにも、小児に対する使用が制限されていると記載されており、クロザピン錠投与および、HLA検査は通常診療には該当しないと考えます。臨床研究保険への加入を検討されるべきと考えます。

本研究に参加しても心理社会的療法であるカウンセリング、デイケア、作業療法を受けられることを説明文書に追記することを検討ください。

【考えられるメリット・デメリット】

<メリット>

本研究により、有効な治療薬がない小児治療抵抗性統合失調症において、顆粒球減少症を引き起こす可能性が低い小児患者に対し、クロザピンが安全に使用できるかを評価できる。

<デメリット>

本研究に参加することで、特に顆粒球減少症を発症した場合、通常の診療時に比べて、採血回数、採血量が多くなる。

【総評】

クロザピン投与は、成人統合失調症に対しても、クロザリル患者モニタリングサービスに登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して、血液検査等のCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ行うこととなっていることから、疾病等の発現や、研究薬の服用状況を確認し、研究薬を管理できる代諾者がいる患者を対象に実施されるべきと考える。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019 年 12月 18日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input checked="" type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input checked="" type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>クロザピンの小児適応拡大を目指し計画された研究である。 クロザピンの毒性面については十分考慮され組まれており、また薬物動態学的観点からも問題点はないと考えられ、妥当な研究と判断される。</p>

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 30日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効検討研究
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 精神疾患 _____) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>【研究内容に関するコメント】</p> <p>クロザピンは治療抵抗性統合失調症に有効性が確認されている唯一の抗精神病薬であり、小児における治療抵抗性統合失調症の治療薬としての可能性を検証できる本研究の臨床的意義は大きい。</p> <p>クロザピンを小児に用いるにあたっての最大の懸念事項は小児に対する安全性が確立していないことである。クロザピンの使用は重篤な結果につながり得る無顆粒球症を生じる可能性があるため、本研究においても、安全性の担保がもっとも注意すべき事項である。本研究では以下の理由により、クロザピンの使用による危険性を最小限に抑えることができていると考えられる。</p> <p>①事前にHLAハプロタイプを確認することで、ハイリスク群をあらかじめ対象から除外している。</p> <p>②有害事象発生の可能性を念頭に置いた安全性評価のスケジュールが組まれている。</p> <p>③顆粒球減少症を認めた場合の処置について明確な指針が示されている。</p> <p>また、有益性に関しても確立したエビデンスは存在しないが、海外の研究では、治療抵抗性統合失調症の小児に対する有効性を示唆するデータが得られている。本研究の対象者は治療抵抗性統合失調症に限定されており、有益性の観点から適切な対象者の選択基準であると考えられる。</p> <p>以上より、安全性に配慮され、実施する利点が多い研究であると考えられる。</p> <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書の「DSM-V」は「DSM-5」に訂正が必要 代諾者および本人への説明書の「9. (6) 妊娠について」において、3-4行目の「あなた(お子さん)には、必要ないと思われませんが」の文言の必要性について検討すべきである。性交渉の相手がいる場合、この文言があるためにそのことが申し出づらくなる場合があり得ると考えられる。

--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 9日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>基本的には主施設のプロトコールに従う。 統計解析計画書が研究計画書と別に後で作成されるのはよいのか？</p> <p>主評価項目は白血球減少であるため、</p> <p>① 登録例から未投与例および不適格例を除いたものがITT解析のベースとなる。この場合、データのない症例は主評価項目の達成例として扱う。</p> <p>② 上記より、データがない例、白血球および好中球減少以外の理由で中止した症例を除いた群をPPS解析とする。</p> <p>有効性の確認の場合は、</p> <p>③ 登録例から未投与例および不適格例を除いたものがITT解析のベースとなる。この場合、データのない症例は未達成例として扱う。</p> <p>④ 上記より、データがない症例および薬剤減量・中止例を除いた群をPPS解析とする。</p> <p>主評価項目は、好中球減少出現頻度について、適性かどうか評価する必要がある。今回は、1アームのオープンラベル試験であるので、これまでに報告されている頻度との比較が必要。また、各種測定項目との関連性の解析を行う必要がある。</p> <p>PANN scoreおよびBPRS scoreについては治療開始前と後の値があるので、対応のある場合の検定を行い、有効性を確認する必要がある。</p>

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	CRB0037-18
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2020 年 2月 10日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討 研究
技術専門員の 専門分野	審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴 統合失調症は 18 歳未満の小児においても、その治療は極めて重要である。これまで使われてきた非定型精神病薬への治療抵抗性が 30%にみられることから、この集団への治療開発は意義がある。作用機序が異なることにより、固有の重篤な副作用の可能性があることから具体的な投与法に関する臨床治験が欠かせない。
	注意すべき点 小児における成人との薬物動態等が異なることにより、慎重なプロトコールと重篤な副作用が発生するサインを成人の場合よりもさらに可能な限り早期に検出する必要がある。
	考えられるメリット・デメリット メリットは従来薬に治療抵抗性を示す小児統合失調症へ治療の選択肢を提供することである。重篤な副作用を来たす可能性が高くこれに対する安全性を担保する手段が現時点では明確でないことはデメリットである。
	総評 重篤な合併症を来たす可能性が高いとされるHLAハプロタイプを持つ小児を除外することは安全性の面から妥当と思われる。主要評価項目を白血球3,000/mm ³ 又は好中球1,500/mm ³ としているが、安全性を担保するうえで例えば各々4,000, 2,000で評価しても良いのではないか。糖尿病のスクリーニングで安全性の面から境界型も除くべきではないか。投与量の最大量は成人と同じ600mgであり、再検討を要す。

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注)本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	CRB0037-18
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2020年2月10日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討 研究
技術専門員の 専門分野	審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴 治療抵抗性統合失調症のゴールドスタンダードとして知られるクロザピンは、有害事象として、好中球減少症（7.8%）、無顆粒球症（2.6%）、白血球減少症（2.6%）の頻度が起こることが知られているため、小児に用いる際の安全性と有効性を検討するものである。
	注意すべき点 主要評価項目は、白血球減少の患者の頻度だけでなく、有効性の評価指標のBPRSの24週時点のベースラインからの変化量、あるいは、BPRS改善率が20%以上の患者の頻度などを設定したほうが良いと思う（研究課題名が安全性及び有効性検討となっているため）。 有効性の評価はBPRSの変化量とPANSSの変化量のどちらを優先的に用いるかを明示したほうが良いと思う。（続きは、後ろのページに）
	考えられるメリット・デメリット スクリーニング時のHLA ハプロタイプ分析で HLA-B*59:01 タイプ以外のものを選択することで、無顆粒球症の有害事象を減らすというデザインはメリットである。 スクリーニング時のHLA ハプロタイプ分析で HLA-B*59:01 タイプには、クロザピンでなく、修正型電気けいれん療法を進めることになるのだろうか。（続きは、後ろのページに）
	総評 治療抵抗性統合失調症の切り札ともいえるクロザピンを小児に適応するための臨床試験として、HLA ハプロタイプ分析で HLA-B*59:01 タイプ以外のものを選択することで、無顆粒球症の有害事象を減らすというデザインは意義深いものと言える。一方、それ以外に、治療抵抗性を決定するための薬物療法の切り替え（スイッチング）に関する試験デザイン、顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症を発症した後の試験デザイン、医療経済評価の観点なども含まれると、より望ましい。

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

専門的評価の続き

クロザピンの開始後は、抗精神病薬が併用禁止になっているため、前薬である抗精神病薬を漸減中止とする過程も臨床的には重要である。また、治療抵抗性の定義を満たすために、前薬である抗精神病薬の使用歴は重要である。今回の選択基準では、非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む]を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった患者（GAF（Global Assessment of Functioning）評点が41点以上に相当する状態になったことがないこと）としているが、GAF評点は、1年間の定型抗精神病薬を内服している患者への評価としてはやむをえない方法であろうが、できれば、BPRSかPANSSで、治療抵抗性を評価するのが理想である。よって、本臨床試験の手順に、例えば、1剤以上で治療抵抗性の小児統合失調症患者に同意を得た上で、2剤目に、リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールのどれかを十分な期間（4週間以上）投与してBPRSでの改善が見られなかった症例を治療抵抗性とし、その後、4週程度かけて漸減中止して、薬物を切り替え（スイッチングし）て、クロザピンを開始するという、連続した臨床試験のデザインも考えられるであろう。

考えられるメリット・デメリットの続き

デメリットとして、成人のクロザピン使用の経験から、小児にもクロザピンを使用した場合、好中球減少症（7.8%）、無顆粒球症（2.6%）、白血球減少症（2.6%）の頻度で出現すると考えられ、それを有害事象として、クロザピン投与中止は当たり前にしても、臨床試験自体が中止されてしまうデザインがあげられる。単純に計算すると、好中球減少症（7.8%）、無顆粒球症（2.6%）、白血球減少症（2.6%）の頻度は、合計13%となり、今回の15症例にあてはめると、1.95人の頻度で発現が見込まれるため、1人が2人に発現した場合の臨床試験の流れを有害事象として観察を止めるのではなく、回復までの継続的な観察を臨床試験としてデザインすることもできるように思える。

「11. 6有害事象発現時の研究対象者の観察

顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症について白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満となり中止した場合、直ちに血液内科医に連絡し、血液内科医の指示通りG-CSF製剤の使用や無菌環境への隔離など必要な処置を行う。白血球数が4,000/mm³以上かつ好中球数が2,000/mm³以上の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うとともに感染症の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。」としてあるので、

たとえば、白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満となり中止した場合、白血球の回復に要した日数を、評価項目としてはどうであろうか。後述するが、白血球の回復に要した医療費も評価に値する。

また、クロザピン投与中止期間中の精神症状への対応はどうするかについての記載もされていることが望ましい。また、臨床試験として、顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症のために、クロザピンを投与中止したが、精神症状の評価は、BPRSやPANSSで、可能な限り、少なくとも白血球回復後4週間までは、続けるべきであろう。もちろん、BPRSやPANSSの悪化が想定されるが、ドロップアウト扱いとせずに、Intention to treatの考え方のもと、クロザピン投与のもたらした結果（アウトカム）として評価されるべきであろう。つまり、有害事象によるクロザピン投与中止例もその精神症状については研究対象者として解析すべきである。

また、医療経済的な観点も重要であろう。EQ-5D-5LなどのQOL尺度を用いて、クロザピンによって得られたQALY（質調整生存年）の増分効果と採血検査、あるいは、顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症などへの対応にかかる医療費の増分費用なども検討されると良いと思う。

以上

西暦2019年12月25日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属) 科

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 精神科) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬理学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>臨床研究の特徴 治療抵抗性統合失調症に有効であるクロザピンについて、対象を小児に絞り、その副作用として重大である無顆粒球症、顆粒球減少症、白血球減少症の発現、また有効性を確認するものである。</p> <p>注意すべき点 1. Visit22までは入院にて行うが、その後は外来となる。このため、無顆粒球症、悪性症候群などの重大な副作用の発生について十分に注意を払う必要がある。 2. 対象者の精神症状の急激な悪化時に、電気けいれん療法などの治療に速やかに切り替えることを検討する必要がある。</p> <p>考えられるメリット・デメリット 他剤にて治療困難であった統合失調症の小児を対象にしており、重大な副作用に十分留意すれば、デメリットは少ないものと思われる。有効性が高い場合は治療継続が望ましい。</p> <p>総評 HLA-B:59:01以外の方を対象にした臨床研究であり、小児に対するクロザピンの有効性・安全性を評価する試験である。</p>

*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019年 12月 26日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	2019-6-405
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	おおむね適切に記載がなされているが、症例数の科学的設定根拠とそれに関連した試験結果の定量的な判断規準が記載されていないため、探索的な研究とはいえそれらの記載が必須であると考えます。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	模擬審査
区分	■特定臨床研究 □非特定臨床研究
	■医薬品 □医療機器 □再生医療等製品

西暦 2020年1月18日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：小児科） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； _____
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	成人のみ適応があり、小児では適応のない薬剤の小児への投与によって、安全性と有効性を探索する研究
	注意すべき点
	本試験薬の小児への使用報告が限定的であるため、未知の副作用が発生する懸念はある 試験薬の投与量が10-18歳で同じであるが、対象患者によりかなりの体重差が発生することになり、投与量に妥当性があるか懸念がある

	考えられるメリット・デメリット
	<p>メリット：既存薬で治療抵抗性であった患者で効果があれば、患者にとって恩恵がある</p> <p>デメリット：未知の副作用、重篤な副作用が発生する可能性がある</p>
	総評
	<p>既存薬で治療抵抗性であった患者で効果があれば、患者にとって大変恩恵があるが、未知の副作用、重篤な副作用が発生する可能性があることについて注意が必要である。小児での投与経験がすくない試験薬であるため、体重や薬物代謝が大きくことなると思われる小児での投与量について、妥当性の説明があるとよい</p>

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注)本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	模擬審査
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2020年1月14日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	小児治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピンの安全性及び有効性検討研究
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名： <u>精神科</u> ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； _____
研究の妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	成人で実施された治療抵抗性統合失調症の臨床試験を小児に対して実施しようとするものである。
	注意すべき点 選択基準が明確ではないので臨床試験としての妥当性がない。成人における治療抵抗性統合失調症の選択基準は、複数の抗精神病薬についての使用期間や使用用量、無効であった場合の改善率などが明確に規定されているが、本研究では、用量が規定されておらず、小児治療抵抗性統合失調症の診断基準（対象選択基準）が明確でない。成人と同じ選択基準を用いると10歳に近い若年群では必要用量が過量投与になる可能性があり明確な基準が必要である。

	<p>考えられるメリット・デメリット</p> <p>妥当性のない研究を行うメリットはなく，参加する被験者や要するコストは社会全体から考えてデメリットである。</p>
	<p>総評</p> <p>誤字（DSM-Vなど）や空欄が多く，全体的に未完成の申請書という印象を受ける。説明文書アセントが大人を対象として記載されているようで，対象患者のうち，特に10-11歳の若年層には理解できるのかどうか疑問である。小児において，高用量の抗精神病薬治療の結果のみで治療抵抗性を判断しようとする試み自体にも問題がある。</p>

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。