

## 賛育会病院倫理審査申請書

2023 年 7 月 24 日提出

賛育会病院倫理委員会委員長 様

所 属 賛育会病院 小児科

職 名 小児科部長

申請者 小松 充孝



以下の医療行為・研究を行いたいと思いますので審査の申請を行います。

\*受付番号 **193**

|          |                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 審査課題名 | 日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を対象とした前向き観察研究                                                                                                                                                                                          |
| 2. 責任者名  | 小松 充孝                                                                                                                                                                                                                           |
| 3. 分担者名  | 賀藤 均<br>醍醐 政樹<br>入鹿山 佳代<br>坂口 陽平<br>中澤 美賀<br>杉山 恵一郎<br>石田 理奈                                                                                                                                                                    |
| 4. 概要    | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者での RSV のウイルス RNA 量、力価、臨床症状を経時的に確認する。また、RSV のウイルス RNA 量及び力価と臨床症状の相関を評価する                                                                                                                                       |
| 5. 目的・意義 | 小児 RS ウイルス (respiratory syncytial virus, RSV) 感染症患者での、経時的なウイルス学的評価指標及び臨床評価指標の特性に関する情報は十分ではない。また、臨床評価指標については、開発が進められているものの、広く利用可能なものは存在しない。その背景で、将来的に新たな臨床評価指標を開発するため、今回の観察研究は小児 RSV 感染患者の臨床症状の推移を確認し、ウイルス学的評価指標との臨床症状の相関性を評価する。 |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. 対象・期間・方法                        | <p>対象：3歳未満の小児</p> <p>期間：2023年7月24日～2026年7月1日<br/>(症例組み入れ期間 2023年7月～2023年12月)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7. 倫理的課題                           | <p>本研究ではRSV感染症の診断のための検査、及びRSVのウイルスRNA量/力価測定のために実施する鼻汁吸引が研究対象者に生じる負担と考えられる。これらの検査及び鼻汁吸引は通常診療で実施される検査及び医療行為の範囲を大きく逸脱するものではなく、また鼻汁吸引に関してはRSV感染時の呼吸器症状を軽減する目的で通常診療で実施される手技でもあることから、これらの実施によって研究対象者に生じる負担は許容範囲内であり、また生じるリスクも低いと考える。上述の本研究における研究対象者の負担及びリスクについては、通常診療においてRSV感染症患者の診療経験が豊富な医療機関にて本研究を行うことにより最小化できるものとする。以上より、本研究の実施は倫理的にも十分配慮されているものとする。</p> |
| 8. その他<br>(当院窓口責任者)<br>*外部からの依頼の場合 | <p>当院は共同研究機関である。当院の役割範囲は被験者のエントリーから、被験者の評価、検体・データの採集までである。尚、他機関の倫理審査結果は添付の通りである。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |

別紙様式 5

倫 理 審 査 結 果 通 知 書

令和 5 年 7 月 3 1 日

研究責任者（研究代表者）  
石和田 稔彦 殿

千葉大学真菌医学研究センター  
倫理審査委員長 石和田 稔彦

受付番号（承認番号） 23-31

課題名 日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を 対象とした前向き観察研究

研究責任者 石和田 稔彦

さきに倫理審査申請のあった上記課題に係る実施計画，出版公表原稿について，令和 5 年 7 月 18 日の千葉大学真菌医学研究センター倫理審査委員会で審査の上，下記のとおり決定したので通知する。

記

|                |                                                                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 審査方法           | <input checked="" type="checkbox"/> 通常審査 <input type="checkbox"/> 迅速審査                           |
| 判定             | 非 該 当 <div>承認</div> 不 承 認<br>変更の勧告                                                               |
| 勧告等，理由，条件，指摘事項 |                                                                                                  |
| 審議委員           | <div><div>・米山 光俊</div><div>・岡林 伸幸</div><div>・堺田恵美子</div><div>・伊庭 英夫</div><div>・鎌田 美香</div></div> |

実 施 許 可 通 知 書

千大亥研第597号  
令和5年7月31日

石和田 稔彦 殿

千葉大学真菌医学研究センター長  
笹 川 千 尋  
( 公 印 省 略 )

受付番号（承認番号） 23-31

課題名 日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を 対象とした前向き観察研究

研究責任者 石和田 稔彦

令和5年7月31日に実施許可申請のあった研究等計画について、下記のとおり審査結果を通知する。

記

| 判 定       | <div>許可</div> 不許可 |
|-----------|-------------------|
| 理由<br>勧告等 |                   |

## 研究委託契約書

.....社会福祉法人 賛育会 賛育会病院.....（以下、甲という）と.....塩野義製薬株式会社（以下、乙という）とは、「日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を対象とした前向き観察研究(研究計画書番号：2302T1491)」の研究（以下、本研究という）の実施に際し、（１）乙は、甲に対し本研究の実施に必要な情報を提供するとともに、研究責任者の合意を得た研究計画書その他本研究に関連する書類を作成・提出し、（２）甲は、研究機関の倫理審査委員会（IRB）で、本研究の倫理的・科学的妥当性及び本研究実施の適否につき審議を受け、同委員会の承認を得た。

よって、甲と乙とは、本研究の実施に関し、以下の各条のとおり契約を締結する。

### 第 1 条（本研究の内容及び委託）

本研究の内容は次のとおりとし、甲は乙の委託により、これを実施する。

研究課題名：日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を対象とした前向き観察研究  
研究計画書No.： 2302T1491

研究の内容（対象期間等）：

3歳未満の小児RSV感染症患者でのRSVのウイルスRNA量，力価，臨床症状を経時的に確認する．研究期間は2023年7月から2023年12月までとする．

研究責任者：氏名\_

研 究 期 間：契約締結日～（西暦） 2023 年 12 月 31 日

契 約 期 間：契約締結日～（西暦） 2023 年 12 月 31 日

### 第 2 条（本研究の実施）

甲及び乙は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」、個人情報保護に関する法律、その他関係通知等を遵守して、本研究を実施するものとする。

②甲及び乙は、本研究の実施に当たり、被験者の人権・福祉を最優先するものとし、被験者の安全、プライバシーに悪影響を及ぼす恐れのあるすべての行為は、これを行わないものとする。

③甲は、前条の研究計画書を遵守して慎重かつ適正に本研究を実施する。

④甲は、被験者が本研究に参加する前に、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の第4章に掲げる事項を記載した説明文書及び同意文書を作成し、被験者に交付するとともに、当該説明文書に基づいて本研究の内容等を十分に被験者に説明し、本研究への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。また、同意取得後に、同意文書の写を被験者に交付するものとする。なお、本研究への参加又は参加の継続について被

験者の意思に影響を与える情報が得られた場合には、当該情報を被験者にすみやかに伝達するものとする。

- ⑤甲の長、研究責任者及び乙は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に規定されている通知及び報告を、適切な時期に適切な方法で行わなければならない。
- ⑥甲は、天災その他やむを得ない事由により本研究の継続が困難な場合には、乙と協議を行い、本研究の中止又は研究期間の延長をすることができる。
- ⑦本研究のデータマネジメント、解析は乙が実施する。
- ⑧「研究責任者」とは、本研究に従事する甲に属する第1条に掲げる者で、当該医療機関において本研究に係る業務を統括する者をいう。

### 第 3 条（研究の中止等）

乙は、本研究を中断し、又は中止する場合、その理由を添えて、速やかに甲の長に文書で通知する。

- ②甲の長は、研究責任者から次の報告を受けた場合は、速やかにこれを乙に文書で通知する。
  - 1. 本研究を中断し、又は中止する旨及びその理由
  - 2. 本研究を終了する旨及び研究結果の概要

### 第 4 条（モニタリング等への協力）

甲は、倫理審査委員会のモニタリング等に協力し、その求めに応じるものとする。

### 第 5 条（症例報告書の提出）

甲は、本研究を実施した結果につき、研究計画書に従って、速やかに正確かつ完全な症例報告書を作成し、乙に提出する。

- ②前項の症例報告書の作成・提出、又は作成・提出された症例報告書の変更・修正にあたっては、甲は、乙作成の手順書に従い、これを行うものとする。

### 第 6 条（機密保持及び研究結果の公表等）

甲は、本研究に関して乙から開示された資料その他の情報及び本研究の結果得られた情報については、乙の事前の文書による承諾なしに第三者に漏洩してはならない。

- ②甲は、本研究により得られた情報を専門の学会等外部に公表する場合には、事前に文書により乙の承諾を得るものとする。
- ③甲は、本研究により得られた情報が本研究における乙の共同研究先である国立大学法人 千葉大学に乙から提供又は開示されることを確認する。
- ④乙は、本研究により得られた情報を自由に使用することができる。
- ⑤乙は、本研究から得られた結果について発表又は公表することができる。
- ⑥甲は、本研究に関する個人情報を個人情報保護法等の法令に従い管理するものとする。

### 第 7 条（記録等の保存）

甲及び乙は、本研究に関する各種の記録及び生データ類（以下、記録等という）については、各々保存の責任者を定め、これを適切な条件の下に保存する。

- ②甲が保存しなければならない記録等の保存期間は、研究中止又は研究終了から5年後あるいは本研究の結果に関する論文の公表のいずれか早い時点までの期間とする。ただし、乙がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について甲乙協議し決定するものとする。

#### 第 8 条（本研究に係る費用及びその支払方法）

本研究に係る費用及びその支払い方法については、別途覚書を締結して取り決めるものとする。

#### 第 9 条（被験者の健康被害の賠償・補償）

本研究に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、甲は速やかに治療その他必要な措置を講ずるものとする。

- ②本研究に起因して被験者に健康被害が発生し、被験者又は被験者以外の者との間に紛争が発生し又は発生するおそれが生じたときは、直ちに甲乙は協議し、協力してその解決に当たるものとする。
- ③本研究に起因して被験者に健康被害が発生し、賠償責任が生じた場合には、甲の責に帰すべき場合を除き、甲が支払った賠償金及び解決に要した費用は、乙がこれを負担する。
- ④本研究に起因して被験者に健康被害が発生し、補償責任が生じた場合には、その補償責任は乙が負担する。
- ⑤甲は裁判上、裁判外を問わず和解する場合には、事前に乙の承諾を得るものとする。

#### 第 10 条（契約の解除）

乙は、甲が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等、研究計画書又は本契約に違反することにより適正な研究に支障を及ぼしたと認める場合には、直ちに本契約を解除することができる。ただし、被験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により研究計画書から逸脱した場合はこの限りではない。

- ②甲は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」第4章第11の規定により意見を聴いた倫理審査委員会が、本研究を継続して行うことが適当でない旨の意見を通知してきた場合は、直ちに本契約を解除することができる。
- ③前二項に基づき本契約が解除された場合は、甲は、第5条に従い、当該解除時点までに実施された本研究に関する症例報告書を速やかに作成し、乙に提出する。
- ④第1項又は第2項に基づき本契約が解除された場合であっても、第4条、第6条、第7条並びに第9条の規定はなお有効に存続する。

#### 第 11 条（契約の変更）

本契約の内容について変更の必要が生じた場合、甲乙協議の上文書により本契約を変更するも

のとする。

## 第 12 条 (そ の 他)

本契約に定めのない事項及び本契約の各条項の解釈につき疑義を生じた事項については、その都度甲乙誠意をもって協議、決定する。

本契約締結の証として本書を 2 通作成し、甲乙が記名押印の上、各 1 通を保有する。

西暦 年 月 日

(所在地) 東京都墨田区太平3-20-2  
甲 (医療機関名) 社会福祉法人 賛育会 賛育会病院  
(代表者) 病院長 高本 眞一 印

(所在地) 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号  
乙 (名 称) 塩野義製薬株式会社  
(代表者) 代表取締役会長兼社長 CEO 手代木 功 印

## 研究に係る費用及びその支払い方法に関する覚書

社会福祉法人 賛育会 賛育会病院 (以下、甲という)と 塩野義製薬株式会社 (以下、乙という)とは、甲及び乙が西暦 年 月 日付で締結した研究委託契約書 (以下「原契約」という。)の第8条の規定に基づき、「日本における3歳未満の小児RSV感染症患者を対象とした前向き観察研究(研究計画書番号:2302T1491)(以下「本研究」という。)に係る費用及びその支払い方法について以下のとおり覚書 (以下「本覚書」という。)を締結する。

### 第1条 (本研究に係る費用及び支払い方法等)

本研究に関する研究費は、次のとおりとする。なお、実施症例とは、来院2を実施した症例とする。来院1後中止症例とは、来院1のみを完遂した症例とし、脱落症例とは、同意取得後、来院1に規定された検査を完遂しなかった症例とする。

- (ア) 実施症例の研究費: 100,000 円×該当症例数
- (イ) 来院1後中止症例の研究費: 50,000 円×該当症例数
- (ウ) 脱落症例の研究費: 10,000 円×該当症例数
- (エ) 抗原検査キット購入費用: 実費
- (オ) 間接経費: 研究費×20 %
- (カ) 研究対象者負担軽減費あるいは謝礼

鼻汁吸引液採取を実施する場合、1来院もしくは1入退院: 5,000 円

鼻汁吸引液採取を実施しない場合、1来院もしくは1入退院: 3,000 円

- ②前項(ア)～(オ)の費用については、本研究終了時に甲が精算のうえ、その明細内訳を付して乙に請求書を発行するものとし、乙は当該請求内容を確認した後、当該請求書の受領日の3か月後の末日までに別途甲が指定する口座へ振り込むことにより甲に支払う。
- ③第1項(カ)の費用の支払いはクオカードの提供で行うものとする。乙は、原契約締結時に予め本研究の実施に必要と想定される一定数量のクオカードを甲に預けるものとし、不足する場合にはその都度乙が補充するものとする。なお、本研究終了時に残余がある場合、甲は乙に返還する。

### 第2条 (支払いに関するその他の事項)

原契約締結後に本研究が中止された場合、甲は中止時まで支払われた費用は返還しないものとする。ただし、本研究の中止が甲の責に帰する場合はこの限りではない。甲において既に発生し、乙に未請求の変動費の取り扱いについては、中止時期と研究期間を勘案して甲乙の間で協議の上、決定されるものとする。

- ②研究実施期間の延長、症例数変更等により支払い金額を変更する必要がある場合は、甲乙が別途協議のうえ、締結する覚書に定めるものとする。

### 第3条 (研究に係る診療費用)

本研究の研究対象者のうち、RSV感染症の研究対象者に対して行われる診療、投薬及び各種検査は通常の保険診療として実施する。

- ②乙は、甲が発行する請求書(明細内訳を含む)の内容について甲に照会することができるものとし、その場合、当該照会とその回答に要した日数分、支払は猶予されるものとする。

#### 第4条（研究対象者負担軽減費あるいは謝礼）

研究対象者負担軽減費あるいは謝礼については、研究計画書に規定された来院回数に基づきウイルス学的検査のため鼻汁吸引液採取を実施する研究対象者については、1 来院もしくは1 入退院あたり 5,000 円、鼻汁吸引液採取を実施しない研究対象者については、1 来院もしくは1 入退院あたり 3,000 円を乙が甲を通じて研究対象者にクオカードにて提供するものとする。

#### 第5条（情報の公開）

乙は、日本製薬工業協会「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」に基づき定めた乙の指針に従い、本研究に係る費用に関する情報を乙のホームページ等において公開することができる。

#### 第6条（協議事項）

その他、本覚書の条項または原契約に記載のない事項について疑義が生じた場合は、甲乙は、誠意を持って協議し、円滑に解決するものとする。

本覚書締結の証として本書2通を作成し、甲乙が記名押印の上、各1通を保有する。

西暦            年            月            日

甲                            （所在地）東京都墨田区太平 3-20-2  
社会福祉法人 賛育会 賛育会病院  
病院長 高本 眞一

印

乙                            大阪市中心区道修町3丁目1番8号  
塩野義製薬株式会社  
代表取締役社長兼会長 CEO    手代木    功

印

# 『日本における3歳未満の小児RSウイルス感染症患者を 対象とした前向き観察研究』の研究について



この説明文書は、あなたのお子さんに研究について理解していただき、参加するかどうかを判断していただくためのものです。内容をよくお読みいただき、研究に参加するかどうかを、あなたの意思で決めてください。

お分かりにならないことがあれば何でもお気軽にお尋ねください。

## 目次

|                                                           |   |
|-----------------------------------------------------------|---|
| 1. はじめに.....                                              | 2 |
| 2. 研究への参加に同意しなくても、不利になることはありません。また、参加はいつでもやめることができます..... | 2 |
| 3. 研究が行われる場所と期間、人数について.....                               | 2 |
| 4. 研究の参加条件について.....                                       | 2 |
| 5. 研究のスケジュールについて.....                                     | 3 |
| 6. あなたやお子さんをお願いしたいこと.....                                 | 4 |
| 7. 研究に参加したことにより生じる負担の軽減、並びに経費について.....                    | 5 |
| 8. 予想される利益および不利益.....                                     | 5 |
| 9. お子さんの個人情報やプライバシー等に関する情報について.....                       | 5 |
| 10. 鼻汁吸引液・情報の保管と廃棄について.....                               | 6 |
| 11. この研究の内容は、倫理的・科学的な面から審議されています.....                     | 6 |
| 12. 研究に関する情報について.....                                     | 6 |
| 13. 利益相反・研究の資金源について.....                                  | 6 |
| 14. 研究に関する問合せ窓口.....                                      | 7 |

## 1. はじめに

本研究は、RS ウイルス感染症を発症した 3 歳未満のお子さんを対象に、RS ウイルス感染症発症後のお子さんの症状やウイルスの状態を調べることを目的し、観察研究を実施します。

## 2. 研究への参加に同意しなくても、不利になることはありません。また、参加はいつでもやめることができます

この研究への参加に同意するかどうかは、あなたやお子さんの自由意思でお決めください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その理由であなたやお子さんが不利な扱いを受けることはありません。

この研究への参加をお決めになった後でも、あなたやお子さんがやめたいと思ったときはいつでもやめることができます。

## 3. 研究が行われる場所と期間、人数について

日本で約 80 名～100 名の患者さんに参加して頂く予定です。

研究の期間は 2023 年 7 月から 2023 年 12 月までを予定しています。

## 4. 研究の参加条件について

この研究では、以下に示す条件を全て満たすお子さんを対象としています。

- 1) 0 歳以上 3 歳未満の方
- 2) RS ウイルス感染症によって入院されている方（別の病気などの理由で入院されている方は除く）、および外来で通院されている方
- 3) RS ウイルス感染症を発症してから 5 日以内の方
- 4) RS ウイルス感染症診断検査の結果が陽性の方
- 5) 保護者の方によるお子さんの症状評価が可能な方
- 6) お子さんが研究対象者となることについて保護者の方が文書による同意をされた方

また、以下のいずれかの条件（基準）に該当する方は研究に参加できません。

- 1) 血球系の異常を伴う免疫不全を有する方
- 2) 14 日以内に RS ウイルス以外のウイルス又は細菌に感染した方
- 3) これまでに RS ウイルス感染症予防のための治験薬を用いる治験に参加した方、又は現在参加している者
- 4) RS ウイルス感染症の治療薬を用いる治験に 90 日以内に参加した方
- 5) 母親の方が妊娠中に RS ウイルスワクチンを用いる治験に参加した方

## 5. 研究のスケジュールについて

研究の期間は外来の方も入院の方も 15 日間です。

＜外来を組み入れる場合は以下を記載＞

外来の方については、研究に同意された日を来院 1 とし、4 日目に当たる日（もしくは前後 2 日間）に 2 回目の来院をいただきます。15 日目に当たる日は来院はしていただく必要はありません。

表 1 外来の方の研究スケジュール

| 日目                                        | 来院 1       |                 | 来院 2   | 事後観察 | 任意来院 |
|-------------------------------------------|------------|-----------------|--------|------|------|
|                                           | 適格性<br>確認前 | 適格性<br>確認後      | 4 (±2) | 15   | 2~15 |
| 同意取得                                      | ●          |                 |        |      |      |
| 問診及び診察                                    | ●          | ●               | ●      |      | ●    |
| 登録                                        |            | ●               |        |      |      |
| 被験者背景/疾患情報取得                              |            | ●               |        |      |      |
| RS ウイルス感染症診断 <sup>a</sup>                 | ●          |                 |        |      |      |
| 鼻汁吸引液採取 <sup>b</sup><br>(同意いただけた方のみ)      |            | ○               | ○      |      | ○    |
| バイタルサイン<br>(体温、呼吸数、脈拍数、SpO <sub>2</sub> ) |            | ●               | ●      |      | ●    |
| 医師による評価                                   | ●          | ●               | ●      |      | ●    |
| 保護者による評価                                  |            | ＜＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＝＞ |        |      |      |

SpO<sub>2</sub> = peripheral capillary oxygen saturation

- a RS ウイルス感染の確認ために気道検体（例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、鼻汁吸引液）を用いて RS ウイルス診断検査を実施します。本研究前に検査を実施済みの場合は、その結果を使用することができます。
- b ウイルス RNA 量測定、力価測定、RS ウイルス亜型、及び他の呼吸器ウイルス/細菌感染の確認を行います。

＜入院を組み入れる場合は以下を記載＞

入院の方については、研究に同意された日を来院 1 とし、4 日目に当たる日（もしくは前後 2 日間）に 2 回目の来院をいただきます。また、15 日目にあたる日あるいは退院の日に、4 日目と同じ検査を実施します。加えて、研究の 15 日間の間も、ご協力いただける場合は、任意来院として 4 日目と同じ検査を実施いたします。

表 2 入院の方の研究スケジュール

|                                           | 来院 1       |            | 来院<br>2*  | 退院時 | 事後<br>観察 | 任意<br>来院 |
|-------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----|----------|----------|
| 日目                                        | 1          |            | 4<br>(±2) | -   | 15       | 2~15     |
|                                           | 適格性<br>確認前 | 適格性<br>確認後 |           |     |          |          |
| 同意取得                                      | ●          |            |           |     |          |          |
| 問診及び診察                                    | ●          | ●          | ●         | ●   |          | ●        |
| 登録                                        |            | ●          |           |     |          |          |
| 被験者背景/疾患情報取得                              |            | ●          |           |     |          |          |
| RS ウイルス感染症診断 <sup>a</sup>                 | ●          |            |           |     |          |          |
| 鼻汁吸引液採取 <sup>b</sup><br>(同意いただけた方のみ)      |            | ○          | ○         | ○   |          | ○        |
| バイタルサイン<br>(体温、呼吸数、脈拍数、SpO <sub>2</sub> ) |            | ●          | ●         | ●   |          | ●        |
| 医師による評価                                   | ●          | ●          | ●         | ●   |          | ●        |
| 保護者による評価                                  |            | <=====>    |           |     |          |          |

SpO<sub>2</sub> = peripheral capillary oxygen saturation

- c RS ウイルス感染の確認ために気道検体（例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、鼻汁吸引液）用いて RS ウイルス診断検査を実施します。本研究前に検査を実施済みの場合は、その結果を使用することができます。
- d ウイルス RNA 量測定、力価測定、RS ウイルス亜型、及び他の呼吸器ウイルス/細菌感染の確認を行います。

## 6. あなたやお子さんをお願いしたいこと

- 1) 約束した日に必ず指定の場所にお越しいただき、お子さんに検査を受けていただくようお願いします。万一、約束の日時にお越しいただけない場合は、「15. 研究に関する問合せ窓口」までお電話等でご連絡ください。
- 2) 保護者日誌を必ず記録してください。
  - ・ 保護者日誌の記録には「Survey Monkey」という Web アンケートシステムを利用します。Web アンケートシステムの URL にアクセスし、お子さんの症状の記録をお願いします。
  - ・ 記録内容は、お子さんの体温や身体の状態（症状）を 1 日 2 回朝と夕に記録してください（目安：朝は午前 6 時～10 時の間に 1 回、夜は午後 6 時～午後 10 時に記録してください）。15 日目には RS ウイルス感染症に関するアンケートを 1 回、回答をお願いします。
  - ・ 万が一 Web アンケートシステムが使用できない、アクセスできない

い場合は、紙のアンケート用紙に症状を記録し、研究責任／分担医師に提出してください。

- 3) この研究への参加を取りやめる場合、同意撤回書を「17. 研究に関する問合せ窓口」に提出してください。
- 4) この研究に参加することにより知り得る情報には、研究責任／分担医師の氏名など、秘密情報および個人情報が含まれています。ご家族や主治医に相談する場合を除き、第三者へ研究の情報を開示すること（SNS への書き込み等も含む）はお控えください。

## 7. 研究に参加したことにより生じる負担の軽減、並びに経費について

研究への参加に伴う負担の軽減を目的とし、来院及び入退院 1 回につき 3000 円（鼻汁吸引液採取にご協力頂く場合は 5000 円）、の謝礼をお渡しいたします。ただし、研究に関する検査を除き、診察代やお薬代は、従来通り健康保険で扱います。

## 8. 予想される利益および不利益

本研究に参加されることによる利益はありませんが、この研究に参加いただくことで、将来、RS ウイルス関連の医薬品の開発や RS ウイルスの研究に貢献できるかもしれません。

本研究は一般的に診療で行われる方法で実施され、感染診断のための検査やウイルス RNA 量/力価測定のための鼻汁吸引液も通常診療でも行う方法を用いて実施しますが、本研究に起因して発生した被害については、塩野義製薬株式会社が加入している賠償責任保険にて補償します。

## 9. お子さんの個人情報やプライバシー等に関する情報について

お子さん一人一人に番号を割り当て、検体や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。お子さんとこの番号とを結びつけるため対応表を作成しますが、この対応表は当院で保管し、そこから持ち出す事はありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究対象者等の秘密が保全されることを前提として、倫理審査委員会が、必要な範囲において、お子さんの問診票などの情報を直接見て内容を記録したり、研究に関する記録を複写したりする場合があります。

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。また、研究データや問診票などに記載された情報を含むお子さんの匿名化された情報を、千葉大学真菌医学研究センター、塩野義製薬や、及び収集した研究データを電

子化するパートナー企業等が使用または共有することを許可することになります。加えて、研究で得た症状などの情報やお子さんの検体から得られたデータは、RS ウイルス関連の開発品や RS ウイルス感染に関する研究のために、使用または共有させていただきます。いずれの場合でもお子さんの個人情報が外部に漏れることはありません。

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。

## 10. 鼻汁吸引液・情報の保管と廃棄について

### (1) 試料の保管と廃棄

採取した鼻汁吸引液は規定の処理を行った後、までの間は番号を割り当て、適切な場所、条件の下で保管・管理されます。

### (2) 情報の保管と廃棄

この研究で得られたすべての情報はセキュリティに十分注意し、適切な管理の下、研究終了後5年間保管します。なお、同意撤回された方の情報は同意撤回後すぐに廃棄します。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。

## 11. この研究の内容は、倫理的・科学的な面から審議されています

研究に参加された方々の人権と安全を守るために、千葉大学真菌医学研究センター倫理審査委員会で、この研究計画の内容について、倫理的および科学的な面が審議されています。

## 12. 研究に関する情報について

この研究の実施計画、進捗状況は、「臨床研究等提出・公開システム (jRCT : Japan Registry of Clinical Trials (<https://jrct.niph.go.jp/>))」で公開されていますので、誰でも、いつでも閲覧することができます。いずれもお子さんを特定する情報は含まれず、あなたやお子さん自身も閲覧することができます。

研究全体の成果につきましても、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も「15. 研究に関する問合せ窓口」にお申し出ください。

## 13. 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、塩野義製薬より研究資金の提供や研究計画書の作成等で協力を受けていますが、塩野義製薬の利益を優先させて、研究の公正さを損なうことはありません。また、この研究を行う研究責任／分担医師は、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研究代表者に報告し、透明性を確保しています。研究責任／分担医師は、利益相反管理基準および利益相反管理計画に基づき、研究期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理を行っています。

#### 14. 研究に関する問合せ窓口

研究参加中だけでなく終了したあとでも、何か気になることがあれば、お気軽にご連絡、ご相談ください。

窓 口：賛育会病院 小児科

連絡先：03-3622-9191

## 同意書

### 【保護者】

私は、『日本における 3 歳未満の小児 RS ウイルス感染症患者を対象とした  
前向き観察研究』について、説明文書の記載事項について説明を受け、了承致  
しました。その上で本研究に参加することに同意致しました。

説明文書と本同意書の写しを受け取りました。

研究対象者本人氏名： \_\_\_\_\_

西暦      年      月      日      署 名： \_\_\_\_\_

### 鼻汁吸引液採取への参加意思確認欄

鼻汁吸引液採取について説明を受けた上で、鼻汁吸引液の採取に

☐ 同意します      ☐ 同意しません

該当する方に丸印をお付けください。

### 【説明医師】

西暦      年      月      日      署 名： \_\_\_\_\_

(説明日)

## 同意撤回書

研究名：日本における 3 歳未満の小児 RS ウイルス感染症患者を対象とした前向き  
観察研究

研究対象者本人氏名： \_\_\_\_\_

### 【保護者】

私は、上記の研究について研究責任／分担医師医師より説明を受け、この研究に  
参加することについて同意をしましたが、これを撤回します。

- ☐ 得られた検査等のデータは使用しないようにお願いします。  
☐ 得られた検査等のデータは使用しても、問題ありません。  
(↑いずれかの ☐ の中にチェックをつけてください。)

西暦      年      月      日      署 名： \_\_\_\_\_

====鼻汁吸引液採取のみの同意撤回の場合は、以下の欄を使用=====

### 【本人】

私は、鼻汁吸引液を採取することについて同意をしましたが、これを撤回します。

- ☐ 得られた検査等のデータは使用しないようにお願いします。  
☐ 得られた検査等のデータは使用しても、問題ありません。  
(↑いずれかの ☐ の中にチェックをつけてください。)

西暦      年      月      日      署 名： \_\_\_\_\_

研究課題名：  
日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を  
対象とした前向き観察研究  
(研究計画書番号：2302T1491)

研究実施計画書  
第 1 版

2023 年 7 月 18 日(倫理委員会提出版)  
千葉大学真菌医学研究センター

## 目次

|            |                                                        |    |
|------------|--------------------------------------------------------|----|
| 1.         | 研究実施計画の概要.....                                         | 6  |
| 2.         | 略語 .....                                               | 9  |
| 3.         | 研究実施体制.....                                            | 10 |
| 3.1        | 研究の実施体制.....                                           | 10 |
| 3.2        | 研究資金及び利益相反.....                                        | 10 |
| 3.3        | 研究業務の委託.....                                           | 10 |
| 3.3.1      | 委託先及び業務内容.....                                         | 10 |
| 3.3.2      | 監督方法.....                                              | 11 |
| 4.         | 研究の目的及び評価項目 .....                                      | 12 |
| 5.         | 研究の背景 .....                                            | 13 |
| 6.         | 研究の方法 .....                                            | 15 |
| 6.1        | 研究デザイン.....                                            | 15 |
| 6.1.1      | 研究デザインの概要.....                                         | 15 |
| 6.1.2      | 研究デザインの設定根拠.....                                       | 16 |
| 6.2        | 対象集団.....                                              | 17 |
| 6.2.1      | 対象集団の説明.....                                           | 17 |
| 6.2.2      | 選択基準.....                                              | 17 |
| 6.2.3      | 除外基準.....                                              | 17 |
| 6.3        | 症例数 .....                                              | 17 |
| 6.3.1      | 目標症例数.....                                             | 17 |
| 6.3.2      | 目標症例数の設定根拠.....                                        | 18 |
| 6.4        | 研究対象者登録及び観察項目の取得方法.....                                | 18 |
| 6.4.1      | 研究対象者登録の方法.....                                        | 18 |
| 6.4.2      | 観察項目及び取得する情報と取得の方法.....                                | 19 |
| 6.4.2.1    | 研究対象者の背景.....                                          | 19 |
| 6.4.2.2    | 観察項目 .....                                             | 19 |
| 6.4.2.2.1  | ReSVinet Scale (ClinRO).....                           | 19 |
| 6.4.2.2.2  | 医師による臨床症状の評価.....                                      | 20 |
| 6.4.2.2.3  | 保護者による臨床症状の評価.....                                     | 20 |
| 6.4.2.2.4  | RSV のウイルス RNA 量及び力価.....                               | 20 |
| 6.4.2.2.5  | バイタルサイン.....                                           | 20 |
| 6.4.2.2.6  | CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement)..... | 20 |
| 6.4.2.2.7  | CGI-S (Clinical Global Impression of Severity).....    | 21 |
| 6.4.2.2.8  | 小児市中肺炎重症度分類.....                                       | 21 |
| 6.4.2.2.9  | 医師による各種アセスメント .....                                    | 21 |
| 6.4.2.2.10 | 保護者への入院/ICU 搬送の有無及び治療に関する調査 .....                      | 22 |

|           |                                                                           |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.5       | 研究期間.....                                                                 | 22 |
| 6.6       | 統計学的事項.....                                                               | 22 |
| 6.6.1     | 解析対象.....                                                                 | 22 |
| 6.6.2     | 解析方法.....                                                                 | 22 |
| 6.6.2.1   | 一般的な考慮事項.....                                                             | 22 |
| 6.6.2.2   | 参加者集団の内訳.....                                                             | 23 |
| 6.6.2.3   | 人口統計学的及びベースラインの特性.....                                                    | 23 |
| 6.6.3     | 併用薬.....                                                                  | 23 |
| 6.6.4     | 各種評価項目とその解析方法.....                                                        | 23 |
| 6.6.4.1   | 主要評価項目と主要解析.....                                                          | 23 |
| 6.6.4.1.1 | RSV のウイルス RNA 量及び力価.....                                                  | 23 |
| 6.6.4.1.2 | ReSVinet Scale (ClinRO) の合計スコア.....                                       | 23 |
| 6.6.4.2   | 副次評価項目と副次解析.....                                                          | 23 |
| 6.6.4.2.1 | RSV のウイルス RNA 量検出限界までの時間.....                                             | 23 |
| 6.6.4.2.2 | RSV 力価検出限界までの時間.....                                                      | 23 |
| 6.6.4.2.3 | 臨床評価の各指標の回復/消失までの時間.....                                                  | 23 |
| 6.6.4.2.4 | 臨床評価指標の要約.....                                                            | 24 |
| 6.6.4.2.5 | RSV のウイルス RNA 量/力価と臨床症状の相関評価.....                                         | 24 |
| 6.6.4.2.6 | バイタルサイン (体温, 呼吸数, 脈拍数, SpO <sub>2</sub> ).....                            | 24 |
| 6.6.4.2.7 | 合併症の有無.....                                                               | 24 |
| 6.6.4.2.8 | Medical Resource Utilization (入院期間, 酸素吸入の使用有無, ICU<br>滞在期間など) の要約統計量..... | 24 |
| 6.6.5     | 中間解析.....                                                                 | 24 |
| 6.7       | 品質管理及び品質保証.....                                                           | 24 |
| 6.7.1     | データマネジメント.....                                                            | 24 |
| 6.7.2     | モニタリング.....                                                               | 25 |
| 6.7.3     | 監査.....                                                                   | 25 |
| 7.        | 研究の限界.....                                                                | 26 |
| 8.        | 倫理的事項.....                                                                | 27 |
| 8.1       | 遵守すべき倫理指針.....                                                            | 27 |
| 8.2       | 倫理審査委員会への付議.....                                                          | 27 |
| 8.3       | インフォームド・コンセントの手順.....                                                     | 27 |
| 8.3.1     | 同意取得方法.....                                                               | 27 |
| 8.3.2     | 同意の撤回.....                                                                | 27 |
| 8.3.3     | 説明文書及び同意書の改訂.....                                                         | 27 |
| 8.4       | 個人情報等の取扱い.....                                                            | 28 |
| 8.5       | 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益, これらの総合的評<br>価並びに対策.....                       | 28 |

|       |                                      |    |
|-------|--------------------------------------|----|
| 8.6   | 試料・情報等の保管及び廃棄の方法.....                | 29 |
| 8.6.1 | 試料の保管方法・保管期間.....                    | 29 |
| 8.6.2 | 情報の保管方法・保管期間.....                    | 29 |
| 8.7   | 試料・情報等の二次利用及び他研究施設への提供の可能性.....      | 29 |
| 8.8   | 研究の変更，中止・中断，終了.....                  | 29 |
| 8.8.1 | 研究の変更.....                           | 29 |
| 8.8.2 | 研究対象者の参加中止.....                      | 29 |
| 8.8.3 | 研究全体の中止又は中断.....                     | 30 |
| 8.8.4 | 研究の終了.....                           | 30 |
| 8.9   | 研究機関の長への報告内容及び方法.....                | 30 |
| 8.10  | 研究対象者からの相談等の対応.....                  | 30 |
| 8.11  | 研究対象者等への経済的負担又は謝礼.....               | 30 |
| 8.12  | 健康被害に対する補償.....                      | 31 |
| 8.13  | 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い..... | 31 |
| 9.    | 情報の公開.....                           | 32 |
| 9.1   | 公開データベースへの登録.....                    | 32 |
| 9.2   | 研究結果の発表・公開.....                      | 32 |
| 10.   | 付録.....                              | 33 |
| 10.1  | ReSVinet Scale (ClinRO) [16].....    | 33 |
| 10.2  | ReSVinet Scale (ClinRO): 日本語翻訳版..... | 34 |
| 10.3  | 小児市中肺炎重症度分類 [27].....                | 36 |
| 11.   | 引用文献.....                            | 37 |

## 表

|     |                    |    |
|-----|--------------------|----|
| 表 1 | 外来患者の研究スケジュール..... | 15 |
| 表 2 | 入院患者の研究スケジュール..... | 16 |

## 研究実施計画更新履歴

| 版番号 | 確定日/<br>更新日 | 変更内容 | 変更理由 |
|-----|-------------|------|------|
| 1   | 表紙参照        | —    | —    |

## 1. 研究実施計画の概要

| 項目              | 概要                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究課題名           | 日本における 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を対象とした前向き観察研究                                                                                                                                                                                |                                                                                                           |
| 研究実施体制          | 研究代表機関                                                                                                                                                                                                                | 千葉大学真菌医学研究センター                                                                                            |
|                 | 研究代表者                                                                                                                                                                                                                 | 石和田 稔彦<br>千葉大学真菌医学研究センター<br>感染症制御分野                                                                       |
|                 | 共同研究機関                                                                                                                                                                                                                | 塩野義製薬株式会社                                                                                                 |
|                 | 共同研究者<br>(研究担当者)                                                                                                                                                                                                      | 岩崎 優香<br>塩野義製薬株式会社 臨床開発部                                                                                  |
|                 | 共同研究者<br>(統計解析担当者)                                                                                                                                                                                                    | 馬場 崇充<br>塩野義製薬株式会社 解析センター                                                                                 |
|                 | 共同研究者<br>(データマネジメント担当者)                                                                                                                                                                                               | 大平 裕子<br>塩野義製薬株式会社 臨床開発部                                                                                  |
| 研究の背景           | 小児 RS ウイルス (respiratory syncytial virus, RSV) 感染症患者での、経時的なウイルス学的評価指標及び臨床評価指標の特性に関する情報は十分ではない。また、臨床評価指標については、開発が進められているものの、広く利用可能なものは存在しない。そこで、将来的に新たな臨床評価指標を開発するため、臨床症状の推移を確認し、ウイルス学的評価指標との臨床症状の相関性を評価するために観察研究を計画した。 |                                                                                                           |
| 研究のデザイン         | 前向き観察研究                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                           |
| 対象集団の説明         | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |
| 研究の目的及び<br>評価項目 | 目的                                                                                                                                                                                                                    | 評価項目                                                                                                      |
|                 | 主要                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |
|                 | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者での RSV のウイルス RNA 量及び力価を経時的に確認する                                                                                                                                                                     | RSV のウイルス RNA 量及び力価                                                                                       |
|                 | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床症状を経時的に評価する                                                                                                                                                                                      | ReSVinet Scale (ClinRO)                                                                                   |
|                 | 副次                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |
|                 | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床症状を経時的に評価する                                                                                                                                                                                      | 各種臨床評価指標 (ObsRO/ClinRO)<br>－ 医師及び保護者による臨床症状の評価, CGI-I, CGI-S, 小児市中肺炎重症度分類                                 |
|                 | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者での RSV のウイルス RNA 量及び力価と臨床症状の相関を評価する                                                                                                                                                                 | RSV のウイルス RNA 量及び力価と各種臨床評価指標 (ObsRO/ClinRO) の相関                                                           |
|                 | 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床経過を評価する                                                                                                                                                                                          | Medical resource utilization の有無及び継続期間<br>－ 入院, 輸液投与, 酸素投与, HFNC, NPPV, 人工呼吸器管理, ECMO, 及び ICU への搬送の有無及び期間 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, ClinRO = clinician-reported outcome, ECMO = extracorporeal membrane oxygenation, HFNC = high-flow nasal cannula, ICU = intensive care unit, NPPV = non-invasive positive pressure ventilation, ObsRO = observer-reported outcome, RNA = ribonucleic acid, RSV = respiratory syncytial virus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 症例数                        | ウイルス学的 RSV 評価対象集団として最低 80 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 研究対象者登録<br>及び観察項目の<br>取得方法 | <p>&lt;研究対象者の登録方法&gt;</p> <p>研究対象者の保護者からの同意取得後、研究対象者識別コード、医療機関名、同意取得日、鼻汁吸引液採取に対する同意取得有無、適格性の確認結果、入院/外来区分、年齢区分、リスク因子の有無の情報を調査票に記録した後、Web アンケートシステム (SurveyMonkey) に登録する。</p> <p>&lt;観察項目の取得方法&gt;</p> <p>研究対象者の背景</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>調査票又は保護者アンケートに記録する。</li> </ul> <p>ReSVinet Scale (ClinRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ReSVinet Scale の項目を用いて、症状を 4 段階で評価し ClinRO に記録する。</li> </ul> <p>医師による臨床症状の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>規定した項目の臨床症状の評価を ClinRO に記録する。</li> </ul> <p>保護者による臨床症状の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>規定した項目の臨床症状の評価を ObsRO に記録する。</li> </ul> <p>RSV のウイルス RNA 量及び力価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>鼻汁吸引液を採取し中央の測定機関で測定する。</li> </ul> <p>バイタルサイン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>体温、呼吸数、脈拍数、SpO<sub>2</sub> を測定し調査票に記録する。</li> </ul> <p>CGI-I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RSV 感染症症状の改善度を 7 段階で評価し ClinRO に記録する。</li> </ul> <p>CGI-S</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RSV 感染症症状の重症度を 7 段階で評価し ClinRO に記録する。</li> </ul> <p>小児市中肺炎重症度分類</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>小児市中肺炎重症度分類の項目を用いて、症状を 3 段階で評価し ClinRO に記録する。</li> </ul> <p>医師による各種アセスメント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>必要な情報を聴取し調査票に記録する。</li> </ul> <p>保護者への入院/ICU 搬送の有無及び治療に関する調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>必要な情報をアンケートフォームに記録する。</li> </ul> |
| 研究期間                       | 2023 年 7 月～2023 年 12 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 統計学的事項                     | <p>&lt;主要評価項目と主要解析&gt;</p> <p>RSV のウイルス RNA 量及び力価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>時点ごとに RSV のウイルス RNA 量及び力価と、Day 1 からの変化量を要約する。</li> </ul> <p>ReSVinet Scale (ClinRO) の合計スコア</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>時点ごとに ReSVinet Scale (ClinRO) の合計スコアと、Day 1 からの変化量を要約する。</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目と副次解析&gt;</p> <p>RSV のウイルス RNA 量検出限界までの時間</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 1 から RSV のウイルス RNA 量検出限界までの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。</li> </ul> <p>RSV 力価検出限界までの時間</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 1 から RSV 力価検出限界までの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。</li> </ul> <p>臨床評価の各指標の回復/消失までの時間</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 1 から ObsRO の各臨床評価指標が回復/消失するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。</li> </ul> <p>臨床評価指標の要約</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各種臨床評価指標 (ClinRO/ObsRO) の各項目及び、Day 1 からの変化を要約する。</li> </ul> <p>RSV のウイルス RNA 量/力価と臨床症状の相関評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>来院 2 (Day 4) までに症状が回復していない研究対象者に対し、Cox 回帰モデルによるウイルス量と臨床症状の相関を評価する。</li> </ul> <p>バイタルサイン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各時点のバイタルサイン (体温, 呼吸数, 脈拍数, SpO<sub>2</sub>) とその Day 1 からの変化量を要約する。</li> </ul> <p>合併症の有無</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本研究期間中の合併症の有無とその内訳を要約する。</li> </ul> <p>Medical resource utilization</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medical resource utilization の各項目の有無とその期間を要約する。</li> </ul> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2. 略語

| 略語               | 英語                                                                                                  | 日本語           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ClinRO           | clinician-reported outcome                                                                          | 医療者が評価したアウトカム |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議   |
| ICU              | intensive care unit                                                                                 | 集中治療室         |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                        | 国際医薬用語集       |
| NEAR             | nicking enzyme amplification reaction                                                               | 等温核酸増幅法       |
| ObsRO            | observer-reported outcome                                                                           | 保護者が評価したアウトカム |
| PCR              | polymerase chain reaction                                                                           | ポリメラーゼ連鎖反応    |
| qRT-PCR          | quantitative reverse transcription polymerase chain reaction                                        | 定量的逆転写 PCR    |
| RSV              | respiratory syncytial virus                                                                         | RS ウイルス       |
| SpO <sub>2</sub> | peripheral capillary oxygen saturation                                                              | 経皮的動脈血酸素飽和度   |
| WHODD            | WHO Drug Dictionary                                                                                 | 世界保健機関医薬品辞書   |

### 3. 研究実施体制

#### 3.1 研究の実施体制

|                                 |                                                                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究代表機関                          | 千葉大学真菌医学研究センター<br>〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1                                                     |
| 研究代表者                           | 石和田 稔彦<br>千葉大学真菌医学研究センター 感染症制御分野<br>〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1<br>ishiwada@faculty.chiba-u.jp    |
| 研究機関                            | 別紙参照                                                                                              |
| 共同研究機関                          | 塩野義製薬株式会社                                                                                         |
| 共同研究者<br>(研究担当者)                | 岩崎 優香<br>塩野義製薬株式会社 臨床開発部<br>〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋 3 丁目 3 番 13 号<br>yuka.iwasaki@shionogi.co.jp    |
| 共同研究者<br>(統計解析担当者)              | 馬場 崇充<br>塩野義製薬株式会社 解析センター<br>〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋 3 丁目 3 番 13 号<br>takamichi.baba@shionogi.co.jp |
| 共同研究者<br>(データマネジメント担当者)         | 大平 裕子<br>塩野義製薬株式会社 臨床開発部<br>〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋 3 丁目 3 番 13 号<br>yuko.ohira@shionogi.co.jp      |
| 検体回収, 検体処理業務<br>受託機関            | 別紙参照                                                                                              |
| RSV ウイルス RNA 量及び<br>RSV 亜型の測定機関 | 別紙参照                                                                                              |
| RSV ウイルス力価測定の測<br>定機関           | 別紙参照                                                                                              |
| RSV 以外の呼吸器ウイルス/<br>細菌感染の有無の検査機関 | 別紙参照                                                                                              |
| データ入力機関                         | 別紙参照                                                                                              |

#### 3.2 研究資金及び利益相反

本研究の実施, 3.3 項に示す委託業務, 結果の公表 (学会発表, 論文化等) は, 塩野義製薬株式会社の研究資金により実施される。

研究代表者 石和田 稔彦 (千葉大学真菌医学研究センター 感染症制御分野) は, 塩野義製薬株式会社から奨学寄附金, 講演料の受領, 及び医薬品の研究・開発等に係るアドバイザーを務めており利益相反が存在する。

#### 3.3 研究業務の委託

##### 3.3.1 委託先及び業務内容

以下の業務については外部委託先が実施する。外部委託先は別紙参照。

- ウイルス RNA 量及び力価の測定用検体の回収, 検体処理
- RSV のウイルス RNA 量及び力価, 並びに RSV 亜型の測定

- RSV 以外の呼吸器ウイルス/細菌感染の有無の検査
- 調査票で取得した情報の Excel への入力，及び紙で入手した Web アンケート項目の Web アンケートへの代理入力

### 3.3.2 監督方法

研究代表者は，業務受託機関に対し，業務進捗及び結果に関する報告を受け，業務内容を随時把握すると共に，問題が認められた場合は，業務内容の改善を指示する。

## 4. 研究の目的及び評価項目

| 目的                                                    | 評価項目                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要                                                    |                                                                                                           |
| 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者での RSV のウイルス RNA 量及び力価を経時的に確認する     | RSV のウイルス RNA 量及び力価                                                                                       |
| 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床症状を経時的に評価する                      | ReSVinet Scale (ClinRO)                                                                                   |
| 副次                                                    |                                                                                                           |
| 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床症状を経時的に評価する                      | 各種臨床評価指標 (ObsRO/ClinRO)<br>－ 医師及び保護者による臨床症状の評価, CGI-I, CGI-S, 小児市中肺炎重症度分類                                 |
| 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者での RSV のウイルス RNA 量及び力価と臨床症状の相関を評価する | RSV のウイルス RNA 量及び力価と各種臨床評価指標 (ObsRO/ClinRO) の相関                                                           |
| 3 歳未満の小児 RSV 感染症患者の臨床経過を評価する                          | Medical resource utilization の有無及び継続期間<br>－ 入院, 輸液投与, 酸素投与, HFNC, NPPV, 人工呼吸器管理, ECMO, 及び ICU への搬送の有無及び期間 |

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, ClinRO = clinician-reported outcome, ECMO = extracorporeal membrane oxygenation, HFNC = high-flow nasal cannula, ICU = intensive care unit, NPPV = non-invasive positive pressure ventilation, ObsRO = observer-reported outcome, RNA = ribonucleic acid, RSV = respiratory syncytial virus

## 5. 研究の背景

RS ウイルス (respiratory syncytial virus, RSV) は、1956 年に発見された [1] 宿主細胞由来の脂質二重膜を有するニューモウイルス科に属する一本鎖マイナスリボ核酸 (RNA) ウイルスである [2]。ウイルス表面の G 及び F タンパク質を介して細胞内に侵入後、らせん状リボ核酸タンパク質複合体 (ribonucleoprotein: RNP) に含まれる L タンパク質が有する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) 活性によって RSV のウイルスゲノムの転写・複製が行われる [3]。

RSV は生涯にわたり何度も感染と発症を繰り返し、生後 1 歳までに 50%以上、2 歳までにほぼ 100%が少なくとも一度は RSV に感染するといわれている [4]。特に生後数週から数ヶ月の期間の初感染で重症化しやすく、成人では感染しても症状が軽く重症化することはほとんどない [5-7]。RSV に感染した場合は、潜伏期間 (3~7 日) を経て、発熱、鼻汁、及び/又は咳嗽などの上気道症状を引き起こす [8, 9]。その後、下気道まで感染が広がった場合、喘鳴や呼吸困難などの症状が現れ、細気管支炎や肺炎を含む下気道炎に進展し重症化する [9]。

世界では、2019 年に 3,300 万人の 5 歳未満の小児が RSV に関連する急性下気道炎を引き起こし、そのうち 360 万人が入院、26,300 人が死亡したと推計されている。特に、6 ヶ月未満の乳幼児では重症化と死亡リスクが高く、660 万人が RSV に関連する急性下気道炎を引き起こし、そのうち 140 万人が入院、13,300 人が死亡したと推計されている [10]。日本では、感染者が年々増加傾向にあり、近年では年間 10 万人を超える感染者が報告されている [11]。

現在までに、予防薬として抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体である palivizumab が日本及び欧米各国で、治療薬として抗ウイルス薬である ribavirin が米国で承認されている。Palivizumab については、早産児や基礎疾患を持った乳幼児に対して重症化抑制を目的とした使用に限定されており、既に発症した RSV 感染症への治療効果は確認されていない。Ribavirin は、Randolph 及び Wang らのメタアナリシスによって臨床的に有意な利益をもたらすことができていないと結論されていることや、変異原性、発がん性、及び催奇形性など安全性に懸念がある [12]。そのため、ribavirin は下気道まで感染が広がり致死的な結果を招く恐れがある患者に対して主に使用されている。これらに加えて、最近、予防薬として抗 RSV ヒトモノクローナル抗体である nirsevimab が乳幼児に対して欧州で、RSV に対するワクチンが高齢者に対して欧米諸国で承認され、今後使用されるようになる見通しであるが、これらは RSV に感染・発症している患者への効果はない。

このように RSV 感染症に対する適応を持つ薬剤はあるものの、発症後の治療は対症療法が中心である。こうした現状を踏まえ、新たな RSV 治療薬の開発が求められている。

RSV に対する治療薬の開発では、開発化合物によるウイルス RNA 量又は力価に基づくウイルス学的有効性、並びに臨床的有效性を評価すべきだとされている。このとき、臨床的有效性指標として症状を多次元のスケールで評価した指標の利用が可能であり、薬効評価の主要評価項目となり得る [13]。しかし、RSV の臨床評価指標としては、アメリカ食品医薬品局 (FDA) の臨床評価指標の開発に関するガイドライン [14] に従って開発が進められているが、広く利用可能なものは存在しない。一方、入院・外来の小児呼吸器感染症患者の症状評価のために設計された、医師・保護者向けの評価指標として ReSVinet Scale がある [15, 16]。ReSVinet Scale は現在、欧州で実施中の RSV 感染症患者を対象とした大規模臨床研究で臨床評価指標として使用

されている [17,18], そのため, ReSVinet Scale (医師評価用), 及び ReSVinet Scale を参考に設定した臨床評価指標 (保護者評価用) を用いて, RSV 感染症の臨床症状推移を評価しその臨床像を明らかにすること, ウイルス学的指標と臨床症状との相関性を確認することを目的として, 本研究を計画した. また, 将来的に新規の臨床評価指標を確立することも検討している. そのため, ReSVinet Scale で評価する項目以外の小児 RSV 感染症患者でみられる症状も評価するため, 臨床症状に関するアンケートを実施し, 今後の臨床評価指標作成の参考とする計画である.

## 6. 研究の方法

### 6.1 研究デザイン

#### 6.1.1 研究デザインの概要

本研究は、RSV に感染した 3 歳未満の小児を対象に、臨床症状評価スコア (医師及び保護者) 及び RSV のウイルス RNA 量及び力価を取得し評価することを主な目的として、多施設共同、前向き観察研究として実施する。

外来患者及び入院患者の本研究のスケジュールを、それぞれ表 1 及び表 2 に示す。選択基準に合致し、除外基準に抵触しない研究対象者の保護者に対して、本研究参加に対する同意を文書で取得する。本研究は、2 回の来院を伴う観察 (来院 1 及び来院 2)、事後観察 (事後観察での来院は規定していない)、及び任意来院で構成される。研究対象者は研究スケジュールに従い診察、検査、評価等を受ける。研究対象者の保護者は、研究対象者が本研究に参加している間、毎日研究対象者の症状を記録する。

表 1 外来患者の研究スケジュール

| Day                                       | 来院 1                                        |                    | 来院 2           | 事後観察* | 任意来院 <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|----------------|-------|-------------------|
|                                           | 適格性<br>確認前                                  | 適格性<br>確認後         | 4 (±2)         | 15    | 2~15              |
| 同意取得                                      | X                                           |                    |                |       |                   |
| 問診及び診察                                    | X                                           | X                  | X              |       | X                 |
| Web アンケートシステムへの登録                         | X                                           |                    |                |       |                   |
| 被験者背景/疾患情報取得 (医師及び保護者)                    |                                             | X                  |                |       |                   |
| RSV 感染診断                                  | X <sup>b</sup>                              |                    |                |       |                   |
| 鼻汁吸引液採取                                   |                                             | X <sup>c,d,e</sup> | X <sup>c</sup> |       | X <sup>c</sup>    |
| バイタルサイン<br>(体温、呼吸数、脈拍数、SpO <sub>2</sub> ) |                                             | X                  | X              |       | X                 |
| 医師による<br>評価                               | ReSVinet Scale                              | X                  | X              |       | X                 |
|                                           | CGI-I                                       |                    | X              |       | X                 |
|                                           | CGI-S                                       | X                  |                |       |                   |
|                                           | 小児市中肺炎重症度分類                                 | X                  | X              |       | X                 |
|                                           | 医師による臨床症状の評価                                | X                  | X              |       | X                 |
|                                           | 医師による各種アセスメント <sup>f</sup>                  | X                  | X              | X     | X                 |
| 保護者による<br>評価                              | 保護者による臨床症状の評価 <sup>g</sup>                  | <===== >           |                |       |                   |
|                                           | 入院/ICU 搬送及び合併症の有無/<br>治療に関する調査 <sup>h</sup> |                    |                | X     |                   |

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, ICU = intensive care unit, NEAR = nicking enzyme amplification reaction, PCR = polymerase chain reaction, qRT-PCR = quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, SpO<sub>2</sub> = peripheral capillary oxygen saturation

\* 事後観察での来院は規定していない。

a Day 2~15 のいずれかの時点で RSV 感染症の治療で来院した際には、可能な限り Day 4 と同様の検査を実施する。

b RSV 感染の確認のために気道検体 (例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、鼻汁吸引液) を用いて RSV 診断検査 (核酸増幅法 [PCR 法, NEAR 法], 抗原検査等のいずれも可とする) を実施する。本研究前に検査を実施済み場合は、その結果を使用することができる (他医療機関での検査結果も含む)。

c 鼻汁吸引液採取に同意が得られた研究対象者に対し、Day 1 の適格性確認後、Day 4、及び任意来院で採取したサンプルを用いて、ウイルス RNA 量測定 (qRT-PCR 法)、力価測定 (プラークアッセイ) を実施する。

d 鼻汁吸引液採取に同意が得られた研究対象者に対し、RSV 亜型の確認 (PCR 法)、及び他の呼吸器ウイルス/細菌感染の確認 (multiplex PCR 法) を行う。

e 適格性確認前の RSV 感染診断を鼻汁吸引液で実施した場合、研究対象者の保護者による同意の上で、その吸

- 引残サンプルを利用することも可とする。
- f 6.4.2.2.9 項の項目について確認する。
- g Day 1～15 まで 1 日 2 回、朝と夕方に毎日記録する。
- h 6.4.2.2.10 項の項目について確認する。事後観察時のデータは、事後観察+7 日までに入力されたデータを統計解析に用いる。

表 2 入院患者の研究スケジュール

|                                           |                            | 来院 1           |                      | 来院 2*          | 退院時*           | 事後観察** | 任意来院 <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------|--------|-------------------|
| Day                                       |                            | 1              |                      | 4 (±2)         | -              | 15     | 2～15              |
|                                           |                            | 適格性<br>確認前     | 適格性<br>確認後           |                |                |        |                   |
| 同意取得                                      |                            | X              |                      |                |                |        |                   |
| 問診及び診察                                    |                            | X              | X                    | X              | X              |        | X                 |
| Web アンケートシステムへの登録                         |                            | X              |                      |                |                |        |                   |
| 被験者背景/疾患情報取得 (医師及び保護者)                    |                            |                | X                    |                |                |        |                   |
| RSV 感染診断                                  |                            | X <sup>b</sup> |                      |                |                |        |                   |
| 鼻汁吸引液採取                                   |                            |                | X <sup>c, d, e</sup> | X <sup>c</sup> | X <sup>c</sup> |        | X <sup>c</sup>    |
| バイタルサイン<br>(体温、呼吸数、脈拍数、SpO <sub>2</sub> ) |                            |                | X                    | X              | X              |        | X                 |
| 医師による<br>評価                               | ReSVinet Scale             |                | X                    | X              | X              |        | X                 |
|                                           | CGI-I                      |                |                      | X              | X              |        | X                 |
|                                           | CGI-S                      |                | X                    |                |                |        |                   |
|                                           | 小児市中肺炎重症度分類                |                | X                    | X              | X              |        | X                 |
|                                           | 医師による臨床症状の評価               |                | X                    | X              | X              |        | X                 |
|                                           | 医師による各種アセスメント <sup>f</sup> | X              | X                    | X              | X              |        | X                 |
| 保護者による<br>評価                              | 保護者による臨床症状の評価 <sup>g</sup> |                | <=====>              |                |                |        |                   |
|                                           | 治療に関する調査 <sup>h</sup>      |                |                      |                |                | X      |                   |

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, NEAR = nicking enzyme amplification reaction, PCR = polymerase chain reaction, qRT-PCR = quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, SpO<sub>2</sub> = peripheral capillary oxygen saturation

\* 退院時点で来院 2 の評価を実施していない場合、退院時の評価を行い、来院 2 での評価は不要とする。

また、事後観察 (Day 15) を過ぎて退院となる場合、退院時検査は不要とする。

\*\* 事後観察での来院は規定していない。

a Day 2～15 のいずれかの時点で、可能な限り Day 4 と同様の検査を実施する。

b RSV 感染の確認ために気道検体 (例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、鼻汁吸引液) を用いて RSV 診断検査 (核酸増幅法 [PCR 法, NEAR 法], 抗原検査等のいずれも可とする) を実施する。本研究前に検査を実施済みの場合は、その結果を使用することができる (他院での検査結果も含む)。

c 鼻汁吸引液採取に同意が得られた研究対象者に対し、Day 1 の適格性確認後、Day 4、事後観察、及び任意来院で採取したサンプルを用いて、ウイルス RNA 量測定 (qRT-PCR 法)、力価測定 (ブランクアッセイ) を実施する。

d 鼻汁吸引液採取に同意が得られた研究対象者に対し、RSV 亜型の確認 (PCR 法)、及び他の呼吸器ウイルス/細菌感染の確認 (multiplex PCR 法) を行う。

e 適格性確認前の RSV 感染診断を鼻汁吸引液で実施した場合、研究対象者の保護者による同意の上で、その吸引残サンプルを利用することも可とする。

f 6.4.2.2.9 項の項目について確認する。

g Day 1～15 まで 1 日 2 回、朝と夕方に毎日記録する。

h 6.4.2.2.10 項の項目について確認する。事後観察時のデータは、事後観察+7 日までに入力されたデータを統計解析に用いる。

### 6.1.2 研究デザインの設定根拠

一般的な RSV 感染症患者でのウイルス排泄期間、及び臨床症状の消失までの期間を考慮し、研究期間は 15 日間と設定した。

## 6.2 対象集団

### 6.2.1 対象集団の説明

3 歳未満の小児 RSV 感染症患者を対象とする。

### 6.2.2 選択基準

以下の基準を全て満たす場合のみ、本研究の登録対象とする。

1. 年齢：同意取得時に 0 歳以上 3 歳未満
2. 性別：不問
3. 入院・外来：不問。ただし RSV 感染症以外の疾患で入院を要する患者は本研究の対象外とする。
4. 同意取得時に RSV 感染症が発症してから 5 日以内の者。発症の定義は以下の通りとし、担当医師は保護者からの聞き取りにより発症日を特定する。
  - 腋窩体温が 37.5 度以上の発熱を初めて保護者が認識したとき
  - 咳、鼻水、呼吸状態の異常 (呼吸困難症状、呼吸頻度、無呼吸) 等の症状を初めて保護者が認識した、又は通常より悪化したと保護者が認識したとき
5. 同意取得時に RSV 感染症が発症してから 5 日以内の RSV 診断検査 (核酸増幅法 [PCR 法, NEAR 法等], 抗原検査のいずれも可とする) 結果が陽性の者
6. 本研究期間を通して保護者による症状評価が可能な者
7. 本研究について説明を受けた上で、研究対象者となることについて保護者が文書により同意した患者
8. 基礎疾患が安定している者

### 6.2.3 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合は、本研究の登録対象から除外する。

1. 血球系の異常を伴う免疫不全を有する者
2. 同意取得前 14 日以内に RSV 以外へのウイルス又は細菌に感染した、又は現在感染していることが判明している者
3. 過去に RSV 感染予防のための治験薬を用いる治験に参加した者又は現在参加している者、RSV 感染の治療薬を用いる治験に同意取得前 90 日以内に参加した者、あるいは母親が妊娠中に RSV ワクチンの治験薬を用いる治験に参加した者
4. その他、医学所見等に基づき医師により本研究への参加が不適当と判断された者

## 6.3 症例数

### 6.3.1 目標症例数

ウイルス学的 RSV 評価対象集団として最低 80 例登録することを目標とする。このうち、RSV

感染の 1 歳未満の外来及び入院患者，並びに 1 歳以上 3 歳未満の外来及び入院患者として，それぞれ 20 例程度登録することを目標とする．なお，ウイルス学的 RSV 評価対象集団として，観察期間中の脱落も考慮して最大 100 例程度を集積する．それ以降も，RSV 評価対象集団として，研究実施期間中に可能な限り症例を集積する．

### 6.3.2 目標症例数の設定根拠

- ウイルス学的 RSV 評価対象集団として最低 80 例登録することの根拠

RSV 治療薬として開発されている候補化合物のうち，小児第 3 相試験が完了している Ziresovir [19] における，第 3 相臨床試験でのウイルス RNA 変化量をもとに，ウイルス RNA 量の推定値の精度の観点から，80 例と設定した．以下にその根拠を示す．

Ziresovir の第 3 相臨床試験の Day 5 における，ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差は  $0.64 \log \text{copies/mL}$  であると推定された．Ziresovir の第 3 相臨床試験におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の標準偏差が 1.15 と推定されたことから，本研究の標準偏差を保守的に 1.4 と想定し，得られる変化量の平均値の両側 95%信頼区間の半分が  $0.64 \log \text{copies/mL} \div 2 = 0.32 \log \text{copies/mL}$  未満となる例数を算出すると，76 例以上が必要であった．よって，ウイルス RNA 量が測定不能となる場合を考慮し，最低 80 例とした．

- 1 歳未満の外来及び入院患者，並びに 1 歳以上 3 歳未満の外来及び入院患者として，それぞれ 20 例程度登録することの根拠

各サブグループにおけるウイルス RNA 量の推定値の精度の観点から，20 例と設定した．本研究の標準偏差を Ziresovir の第 3 相臨床試験と同様に 1.15 と想定し，得られる変化量の平均値の両側 95%信頼区間の半分が  $0.64 \log \text{copies/mL}$  未満となる例数を算出すると，15 例以上が必要であった．よって，80 例を各サブグループで等分し，15 例を超えるそれぞれ 20 例程度を登録することとした．

## 6.4 研究対象者登録及び観察項目の取得方法

### 6.4.1 研究対象者登録の方法

同意取得後に以下の情報を調査票に記録した後，Web アンケートシステム (SurveyMonkey) に登録する．

- 研究対象者識別コード，医療機関名，同意取得日，鼻汁吸引液採取に対する同意取得有無，適格性の確認結果，入院/外来区分，年齢区分，リスク因子の有無

研究対象者識別コードは，各医療機関に割り当てた 2 桁の医療機関コードの後，各医療機関での同意取得日が早い対象者から 2 桁の数字を連番で付与する．

## 6.4.2 観察項目及び取得する情報と取得の方法

### 6.4.2.1 研究対象者の背景

研究責任 (分担) 医師は、研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、調査票を用いて以下の情報を聴取、記録する。

- 背景因子：性別、生年月日
- RSV 感染症：発症日、診断日
- 過去の RSV 感染歴 (感染の有無、有りの場合はおおよその年月)
- リスク因子：該当する場合、以下から該当するものを全て選択する。
  - － 在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児及び乳児
  - － 在胎期間 29～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児及び乳児
  - － 過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
  - － 24 ヶ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児
  - － 24 ヶ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
  - － 24 ヶ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児
- 呼吸器、循環器疾患等の併存疾患

また、保護者への背景情報に関するアンケートで以下の情報を取得する。

- 身体的検査：出生時の体重、現在の体重 (最新の健診時の体重も可とする)、在胎週数 (何週何日)
- 抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体製剤 (palivizumab) の投与歴の有無、有りの場合は直近の投与日 (何年何月)

### 6.4.2.2 観察項目

#### 6.4.2.2.1 ReSVinet Scale (ClinRO)

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師は、ReSVinet Scale (付録 10.1 及び 10.2 参照) の以下の項目を用い、それぞれ 0～3 点の 4 段階で症状の評価を実施する。評価日及び評価結果は ClinRO に記録する。

- Feeding Intolerance (食事・水分の摂取状況)、Medical Intervention (医学的介入の必要性)、Respiratory Difficulty (呼吸困難症状)、Respiratory Frequency (呼吸数)、Apnea (無呼吸)、General Condition (全身状態)、Fever (発熱)

Day 1 では、これらの各臨床評価項目について、発症前 1 週間程度以内に既存の症状か、普段の状態と比較して悪化したかについても、それぞれ記録する。

なお、Fever (発熱) については、腋窩体温を用いて評価する。そのため、保護者用の ReSVinet Scale [16] と同様に評価する。すなわち、腋窩体温が 37.5℃ 未満であれば 0 点、37.5℃ 以上 38.5℃ 未満であれば 1 点、38.5℃ 以上であれば 2 点とする。

#### 6.4.2.2.2 医師による臨床症状の評価

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師は以下の項目について研究対象者の以下の臨床症状を評価し、評価日及び結果を ClinRO に記録する。評価方法等の詳細は別途記載する。

- 喘鳴 (聴診器による連続性雑音 [rhonchi], 呼気性喘鳴, 又は吸気性喘鳴の有無), 咳, 鼻水

Day 1 では、これらの各臨床評価項目について、発症前 1 週間程度以内に既存の症状か、普段の状態と比較して悪化したかについても、それぞれ記録する。

#### 6.4.2.2.3 保護者による臨床症状の評価

研究対象者の以下の症状について Day 1～15 の 1 日 2 回 (朝 [目安: 6～10 時] と夕方 [目安: 18～22 時]) 評価し、評価日及び評価結果を ObsRO に記録する。評価方法等の詳細は別途記載する。

- 呼吸の状態 (呼吸困難症状, 呼吸頻度, 無呼吸), 食事又は哺乳の状態, 子供の様子 (全身状態), 発熱, 咳, 鼻水, 睡眠の状態

Day 1 では、これらの各臨床評価項目について、発症前 1 週間程度以内に既存の症状か、普段の状態と比較して悪化したかについても、それぞれ記録する。

#### 6.4.2.2.4 RSV のウイルス RNA 量及び力価

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、同意が得られた研究対象者の鼻汁吸引液を採取し、RNA ウイルス量及び力価を中央の測定機関で測定する。加えて、Day 1 の適格性確認後は、RSV 亜型及び他の呼吸器ウイルス/細菌感染の確認を、それぞれ PCR 法及び multiplex PCR 法を用いて中央の測定機関で測定する。検体の採取, 送付及び結果報告手順は別途手順書に定める。

#### 6.4.2.2.5 バイタルサイン

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師又はその他適切な資格を有する医療従事者は、体温, 呼吸数, 脈拍数, SpO<sub>2</sub> を測定し、測定日及び測定結果を調査票に記録する。

#### 6.4.2.2.6 CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement)

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師は、研究対象者の RSV 感染症症状について、Day 1 の症状からの改善度を以下の 7 段階で評価し、評価日及び評価結果を ClinRO に記録する。なお、「改善」とは、「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判定されることと定義する。

- 著明改善
- 中等度改善

- 軽度改善
- 不変
- やや悪化
- 悪化
- 重篤に悪化

#### 6.4.2.2.7 CGI-S (Clinical Global Impression of Severity)

研究責任 (分担) 医師は、Day 1 の RSV 感染症症状の重症度を以下の 7 段階で評価し、評価日及び評価結果を ClinRO に記録する。

- 正常 (スコア：1 点)
- ほとんど異常なし (スコア：2 点)
- 軽度の疾患 (スコア：3 点)
- 中等度の疾患 (スコア：4 点)
- やや重度の疾患 (スコア：5 点)
- 重度の疾患 (スコア：6 点)
- 最も重度な疾患 (スコア：7 点)

#### 6.4.2.2.8 小児市中肺炎重症度分類

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師は、小児市中肺炎重症度分類 (付録 10.3 参照) の以下の項目を用いて、それぞれ軽症、中等症、重症の 3 段階で症状の評価を実施する。評価日及び評価結果は ClinRO に記録する。

- General appearance：全身状態
- Intake：経口摂取不良・脱水
- Respiration：SpO<sub>2</sub>、呼吸数、努力性呼吸 (陥没呼吸、呻吟、鼻翼呼吸)、無呼吸
- Circulation：循環不全
- Orientation：意識障害

#### 6.4.2.2.9 医師による各種アセスメント

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い、研究責任 (分担) 医師は以下の項目について確認する。評価日及び結果は調査票に記録する。

- 臨床診断名 (上気道炎、気管支炎、細気管支炎、肺炎、その他)
- 合併症の有無 (中耳炎、急性脳症、その他)
- 入院の有無、入院日、退院の予定が立った日、実際の退院日
- 輸液投与の有無、開始日、終了日
- 酸素投与の有無、開始日、終了日
- High-flow nasal cannula (HFNC) の有無、開始日、終了日
- Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) 使用の有無、開始日、終了日
- 人工呼吸器管理の有無、開始日、終了日

- Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) の有無，開始日，終了日
- 集中治療室 (ICU) への搬送有無，搬送日，ICU 退室日
- RSV 感染症への処置の有無：現在の RSV 感染症の対症薬/対症療法等として同意取得前に使用した，又は研究期間中に使用している対症薬/対症療法，使用開始日及び終了日．ステロイドが投与されている場合は，投与経路も記録する．

#### 6.4.2.2.10 保護者への入院/ICU 搬送の有無及び治療に関する調査

研究スケジュール (表 1 及び表 2) に従い，研究対象者の保護者に治療に関する調査を実施する．加えて，研究対象者が外来患者の場合は，以下の情報も取得する．

- 入院有無，入院日，退院の予定が立った日，実際の退院日
- ICU への搬送有無，搬送日，ICU 退室日
- 研究期間中の RSV 以外のウイルス/細菌感染の有無，種類

これらの情報は保護者がアンケートフォームに記録する．調査項目等の詳細は別途記載する．なお，事後観察+7 日までに入力されたデータを統計解析に使用する．

### 6.5 研究期間

2023 年 7 月～2023 年 12 月

### 6.6 統計学的事項

#### 6.6.1 解析対象

解析目的に従って，以下の解析対象集団を設定する．

| 対象集団              | 説明                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------|
| 登録された集団           | 同意書に署名した全研究参加者                                          |
| RSV 評価対象集団        | 適格性基準に合致し，Day 1 の評価を実施した全研究参加者                          |
| ウイルス学的 RSV 評価対象集団 | RSV 評価対象集団の中で，少なくとも 1 時点の評価可能なウイルス RNA 量，力価が確認された全研究参加者 |

#### 6.6.2 解析方法

##### 6.6.2.1 一般的な考慮事項

特に断らない限り，ウイルス学的評価はウイルス学的 RSV 評価対象集団を対象とし，それ以外の評価項目は RSV 評価対象集団を対象として解析を行う．全ての解析は，全体集団，入院/外来，6 ヶ月齢未満/6 ヶ月齢以上 12 ヶ月齢未満/12 ヶ月齢以上，Day 1 における RSV ウイルス RNA 量の中央値未満/以上，RSV 症状発症から登録までの日数 2 日未満/2 日以上 3 日未満/3 日以上のもので解析を行う．また，連続値で観測される評価項目は要約統計量として例数，算術平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値を算出する．離散値で観測される項目に対しては要約統計量として，各カテゴリーの例数とその割合で要約する．背景因子として収集した全ての項目の要約統計量を算出する．全ての解析は SAS® Version 9.4 又はそれ以上を用いて行う．併用薬は世界保健機関医薬品辞書 (WHO Drug Dictionary, WHO DD)，合併症は医薬品規制

調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (MedDRA) を用いてそれぞれコード化する。

#### 6.6.2.2 参加者集団の内訳

登録された集団を対象とし、RSV 評価対象集団の定義に合致した参加者数とその割合、除外された参加者数とその割合及びその内訳を要約する。また、RSV 評価対象集団を対象とし、ウイルス学的 RSV 評価対象集団の定義に合致した参加者数とその割合、除外された参加者数とその割合及びその内訳を要約する。

#### 6.6.2.3 人口統計学的及びベースラインの特性

研究対象者の人口統計学的及びベースラインの特性を RSV 評価対象集団、ウイルス学的 RSV 評価対象集団それぞれで要約する。

#### 6.6.3 併用薬

併用薬は、世界保健機関医薬品辞書 (WHODD) を用いてコード化する。併用薬が投与された研究対象者を一覧表に示す。

#### 6.6.4 各種評価項目とその解析方法

##### 6.6.4.1 主要評価項目と主要解析

##### 6.6.4.1.1 RSV のウイルス RNA 量及び力価

時点ごとに RSV のウイルス RNA 量及び力価と、Day 1 からの変化量を要約する。

##### 6.6.4.1.2 ReSVinet Scale (ClinRO) の合計スコア

時点ごとに ReSVinet Scale (ClinRO) の合計スコアと、Day 1 からの変化量を要約する。

##### 6.6.4.2 副次評価項目と副次解析

##### 6.6.4.2.1 RSV のウイルス RNA 量検出限界までの時間

Day 1 から RSV のウイルス RNA 量検出限界までの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。

##### 6.6.4.2.2 RSV 力価検出限界までの時間

Day 1 から RSV 力価検出限界までの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。

##### 6.6.4.2.3 臨床評価の各指標の回復/消失までの時間

Day 1 から ObsRO の各臨床評価指標が回復/消失するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを描く。回復/消失及び持続期間の定義は別途記載する。

#### 注意事項

- 2 日連続の評価において、報告が欠測した日は無視する。例えば、Day 3 回復、Day 4 欠測、Day 5 回復であるとき、Day 4 は無視することで Day 3 及び Day 5 を評価対象とする。その

ため回復が 2 日持続したと判断し、Day 3 が回復した時点となる。

- Day 1 の段階で回復の定義を満たす参加者は当該回復までの時間の解析に含めない。

#### 6.6.4.2.4 臨床評価指標の要約

各種臨床評価指標 (ClinRO/ObsRO) の各項目及び、Day 1 からの変化を要約する。

#### 6.6.4.2.5 RSV のウイルス RNA 量/力価と臨床症状の相関評価

来院 2 までに症状が回復していない研究対象者に対し、来院 2 以降の症状の回復までの時間を応答、来院 2 で収集された RSV のウイルス RNA 量/力価を説明変数とした Cox 回帰モデルにより、ウイルス量と臨床症状の相関を評価する。

#### 6.6.4.2.6 バイタルサイン (体温、呼吸数、脈拍数、SpO<sub>2</sub>)

各時点における、バイタルサインの各項目とその Day 1 からの変化量を要約する。

#### 6.6.4.2.7 合併症の有無

本研究期間中の合併症の有無とその内訳を要約する。

#### 6.6.4.2.8 Medical Resource Utilization (入院期間、酸素吸入の使用有無、ICU 滞在期間など) の要約統計量

本研究を通した medical resource utilization の各項目の有無と、その期間を要約する。

### 6.6.5 中間解析

本研究では中間解析を計画していない。

## 6.7 品質管理及び品質保証

### 6.7.1 データマネジメント

研究責任 (分担) 医師が記入及び署名した調査票は、外部委託業者が回収する。外部委託業者は回収した問診表の記載内容を解析用の Excel ファイルにデータ入力する。

CliniRO 又は ObsRO で取得する項目、並びにアンケートフォームで取得する情報については、Web アンケート又は回答用の紙を用いてデータを収集する。紙を用いて入手したアンケートは、外部委託業者が回収後に改めて解析用 Excel ファイルに入力し、解析用データとする。

解析用の Excel ファイルは、アクセス管理されたフォルダにて適切に管理する。

以下のデータは測定機関から外部データとして入手する。

- RNA ウイルス量/力価

すべての解析用データには研究対象者が特定可能となるような情報は含まない。データ入力及びデータ管理方法の詳細については、別途データマネジメント手順書に記載する。

#### 6.7.2 モニタリング

本研究ではモニタリングは実施しない。

#### 6.7.3 監査

本研究では監査は実施しない。

## 7. 研究の限界

- 症例数の限界
  - － 6.3 項に記載したとおり、本研究の目標症例数は 80 例である。これは Ziresovir の臨床試験を参考に、本研究における RNA のウイルス RNA 量の 95%信頼区間が 0.32 log copies/mL になると想定して設定した。しかし、RSV のウイルス RNA 量の推移の知見は乏しいため、この想定と一致する結果が得られるかは不明であり、本研究が患者母集団の推移を十分に反映しない可能性はある。
- 研究対象者の限界
  - － 本研究は、同意取得時に RSV 感染症が発症してから 5 日以内の者を対象とする計画である。発症してから RSV 感染症と診断される時には、潜伏期間を考慮すると既に RSV の体内ウイルス量がピーク付近又はピークアウトしている可能性がある。そうした患者が多く本研究に参加する場合、RSV 感染後のウイルス RNA 量/力価の推移を適切に評価できない可能性はある。
- 実施体制の限界
  - － 本研究は多施設共同での実施となり、各医療機関の選定及び研究実施にかかる契約は塩野義製薬株式会社と各医療機関の 2 者間で実施する。塩野義製薬株式会社は本研究の共同研究機関であるため、各医療機関の選定及び研究実施にかかる契約に直接関与することでバイアスが生じる可能性は否定できず、被験者背景が偏った症例の登録及び情報を得るリスクはあり、RSV の病態の情報を収集するうえで不利益となる可能性がある。

## 8. 倫理的事項

### 8.1 遵守すべき倫理指針

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」[20] 及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」[21] を遵守して実施する。

### 8.2 倫理審査委員会への付議

本研究は、以下の倫理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。

倫理審査委員会名称：千葉大学真菌医学研究センター 倫理審査委員会

また、塩野義製薬株式会社は、上記倫理審査委員会での審議とは別に塩野義製薬株式会社での疫学研究倫理委員会にて審査を実施する。

### 8.3 インフォームド・コンセントの手順

研究代表者は、候補対象者の保護者から研究への参加の同意を得るため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」[20] で定められた事項を盛り込んだ同意説明文書を作成し、倫理審査委員会の承認を得る。

#### 8.3.1 同意取得方法

候補対象者及び保護者は、研究責任（分担）医師から同意説明文書の内容の説明を受け、保護者が同意書に記名捺印又は署名をする。研究責任医師又はその代理人は、記名捺印又は署名された同意書の写しを、研究対象者及び保護者に提供する。原本は研究責任医師が適正に保管する。

研究責任医師又はその代理人は、研究への参加又は継続に関して研究対象者に強制、若しくはその判断に不当な影響を及ぼしてはならない。研究責任医師又はその代理人は、保護者から同意を得る前に、研究対象者が説明文書の内容その他研究に関する事項について質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えなければならない。

#### 8.3.2 同意の撤回

本研究への参加について同意を取得した者のデータのみを解析に使用する。なお、塩野義製薬株式会社は研究対象者個人を特定できる情報を入手しない。

本研究への参加は同意した後いつでも撤回できる。本研究調査に参加しないこと、又は取りやめることにより、研究対象者が不利益な取り扱いを受けないよう配慮する。

#### 8.3.3 説明文書及び同意書の改訂

研究参加の継続について研究対象者の意思に影響を与える可能性のある新たな重要な情報を得た場合には、研究責任医師等は、説明文書及び同意書改訂の可否を判断する。説明文書及び

同意書を改訂する必要があると判断した場合には説明文書及び同意書を改訂し、改めて倫理審査委員会の承認を得る。改訂された説明文書及び同意書を用いて、研究事務局は研究対象者及び保護者に当該情報について情報を与え、研究への参加継続の意思を確認後、再度文書による同意を得ることとする。

#### 8.4 個人情報等の取扱い

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及び「同ガイダンス」、個人情報保護法を遵守して実施する。

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 15 年法律第 57 号）[22] 及び関連通知を遵守する。また、本研究が「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）[23] における「臨床研究」（特定臨床研究を除く）に相当すると考え、同第 3 条第 2 項 臨床研究実施基準に従って実施するよう努める。本研究に従事する者は、偽りや、その他不正な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）。

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、研究対象者に対して特定の個人の識別に繋がる情報（氏名、生年月日、住所、電話番号等）を用いない固有の識別番号が付与され、仮名化された後、塩野義製薬株式会社に送られる。共同研究者は個人を特定できる情報を有することなくデータ解析を行う。調査票又はデータセットには、研究対象者識別番号のみが記載され、研究対象者の氏名又は研究対象者を直接識別できる情報は含まれない。また、研究対象者個人を識別するための識別コード対応表を作成し、各医療機関で保管する。

#### 8.5 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに対策

本研究が研究対象者にもたらすと想定されるベネフィットはないものの、本研究の結果が今後の RSV 関連の開発品及び RSV 研究に貢献する可能性がある。

一方、本研究では RSV 感染症の診断のための検査、及び RSV のウイルス RNA 量/力価測定のために実施する鼻汁吸引が研究対象者に生じる負担と考えられる。これらの検査及び鼻汁吸引は通常診療で実施される検査及び医療行為の範囲を大きく逸脱するものではなく、また鼻汁吸引に関しては RSV 感染時の呼吸器症状を軽減する目的で通常診療で実施される手技でもあることから、これらの実施によって研究対象者に生じる負担は許容範囲内であり、また生じるリスクも低いと考える。

上述の、本研究における研究対象者の負担及びリスクについては、通常診療において RSV 感染症患者の診療経験が豊富な医療機関にて本研究を行うことにより最小化できるものとする。以上より、本研究の実施は倫理的にも十分配慮されているものとする。

## 8.6 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

### 8.6.1 試料の保管方法・保管期間

研究対象者より採取した検体の保管期間は研究終了後 5 年間とする。保管期間経過後、検体は各測定機関の管理の下、廃棄される。

### 8.6.2 情報の保管方法・保管期間

本研究に関する記録及び文書（研究実施計画書、調査票、同意に関する記録等）は、各医療機関が適切に保管する。本研究に関する記録及び文書は、本研究の終了時から 5 年を経過した日まで保存する。保管期間経過後、本研究に関する記録及び文書は、千葉大学真菌医学研究センターの管理の下、廃棄される。

## 8.7 試料・情報等の二次利用及び他研究施設への提供の可能性

研究代表者は、本研究又は将来の科学研究に資するため、個人を特定できる情報を除いた情報を二次利用できるものとする。

本研究で得られた結果は、塩野義製薬株式会社が実施する RSV 関連の開発品及び RSV 研究のために利用できるものとする。

本研究で研究代表者は、本研究又は将来の科学研究に資するため、研究対象者から採取した残余検体を使用又は共同研究機関へ提供することがある。この場合の研究計画及び手順は、実際に実施する際に規定する。将来試料を使用・提供する際には、研究倫理審査委員会の審査の後に原則として、研究対象者から適切に同意を得なければならない。ただし、研究の方法及び内容、研究対象者の事情その他の理由により、この原則に従うことができない場合には、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けたときに限り、必要な範囲で、研究対象者からの同意取得手続きを簡略化若しくは免除、又は他の適切な同意取得方法を選択することができる。検討及び研究の結果は、本研究の結果とは別に報告される。

## 8.8 研究の変更、中止・中断、終了

### 8.8.1 研究の変更

研究実施計画書及び同意説明文書を変更する場合、研究代表者は、改めて倫理審査委員会の承認を得る。改訂された説明文書及び同意書を用いて、研究責任医師又はその代理人は研究対象者及び保護者に当該情報について説明し、研究への参加継続の意思を確認後、再度文書による同意を得ることとする。

### 8.8.2 研究対象者の参加中止

次のいずれかの基準に合致した場合、研究参加の同意を取得した研究対象者の研究参加を中止する。

- 研究対象者又は保護者が中止を申し出た場合
- 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
- その他に研究参加によるリスクがベネフィットを上回ると研究責任医師が判断した場合

研究対象者又は保護者が同意を撤回する場合でも、研究代表者は同意撤回前に収集したデータを保管及び継続して使用できる。また、参加を中止した研究対象者及び保護者は、採取されたが検査されていない検体の破棄を要請することができる。

#### 8.8.3 研究全体の中止又は中断

研究代表者は、以下のいずれかに該当する場合に研究継続の可否を検討する。

- 本研究の継続に関連する重大な情報が得られたとき
- 十分な研究対象者の参加が見込めないなど、本研究の目的達成が不可能と考えられたとき

研究の中止又は中断を決定した場合、研究代表者は、速やかに倫理審査委員会に報告する。さらに、研究対象者及びその保護者にその旨を理由とともに報告する。

#### 8.8.4 研究の終了

必要な文書及び本研究のための資材が全て回収され、データが収集された時点で、実施医療機関での本研究は終了したとみなす。

#### 8.9 研究機関の長への報告内容及び方法

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」[20]に基づき、以下の場合に研究代表者から研究機関の長に対して報告を行う。

- 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合
- 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

#### 8.10 研究対象者からの相談等の対応

研究対象者等からの相談・問い合わせは、各協力医療機関が対応し、連絡先は同意説明文書に記載する。

#### 8.11 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

診察に関しては保険診療で実施され、健康保険に応じた負担が発生する。なお、研究目的で実施された中央測定による検査については、その費用を研究代表機関が負担する。また、本研究では、研究参加に伴う負担軽減費の支払いが発生する。来院あるいは入退院 1 回につき、3,000～5,000 円を支払う。

#### 8.12 健康被害に対する補償

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、治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、速やかに研究責任医師に連絡し、研究責任医師は研究代表者に報告する。本研究に起因して発生した被害については、塩野義製薬株式会社が加入している賠償責任保険にて対応する。

#### 8.13 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究の成果に基づいて、特許権などの知的財産権が生じる可能性もあるが、その権利は塩野義製薬株式会社に帰属する。

## 9. 情報の公開

### 9.1 公開データベースへの登録

本研究の概要、進捗状況、及び主な結果等は、jRCT(<https://jrcr.niph.go.jp/search>) で公開する。

### 9.2 研究結果の発表・公開

本研究の成果の報告時期、報告学会、及び論文投稿先は、塩野義製薬株式会社で協議の上決定する。

- 研究情報（個人の結果）の調査参加者への開示及び公表の方法
  - － 調査に参加した者は本研究によって得られた研究結果の閲覧を請求可能とする。
- 研究対象者及びその関係者からの相談への対応
  - － 研究対象者及びその関係者から相談があった場合、研究代表者又は研究実施担当者が随時対応する。

## 10. 付録

## 10.1 ReSVinet Scale (ClinRO) [16]

**Guidelines:**

- For each item, please select the option best describing the clinical status of the patient.
- Each item should be given a value between 0 and 3. Please, note that Item "Apnea" can only be either 0 or 3, and that Item "Fever" values range from 0 to 2.
- The final Total Score ranges from 0 to 20.

Subject ID:

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

Date:

|  |   |  |   |  |  |
|--|---|--|---|--|--|
|  | / |  | / |  |  |
|--|---|--|---|--|--|

| The ReSVinet Scale (Professional) |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |  |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|
| ITEM                              | 0 points                                                                                                   | 1 point                                                                                                                                                                                                                                   | 2 points                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3 points                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | POINTS |  |
| 1 Feeding Intolerance             | No                                                                                                         | Mild<br>Decreased appetite and/or isolated vomits with cough.                                                                                                                                                                             | Partial<br>Frequent vomits with cough, rejected feed but able to tolerate fluids sufficiently to ensure hydration.                                                                                                                                                                                                                            | Total<br>Oral intolerance or absolute rejection of oral feed, not able to guarantee adequate hydration orally. Required nasogastric and/or intravenous fluids.                                                                                                                                                                     |        |  |
| 2 Medical Intervention            | No                                                                                                         | Basic<br>Nasal secretions aspiration, physical examination, trial of nebulized bronchodilators, antipyretics.                                                                                                                             | Intermediate<br>Oxygen therapy required. Complementary exams were needed (chest X-rays, blood gases, hematology...). Maintained nebulized therapy with bronchodilators.                                                                                                                                                                       | High<br>Required respiratory support with positive pressure (either non-invasive in CPAP, BiPAP or high-flow O <sub>2</sub> ; or invasive through endotracheal tube).                                                                                                                                                              |        |  |
| 3 Respiratory Difficulty          | No                                                                                                         | Mild<br>Not in basal situation but does not appear severe. Wheezing only audible with stethoscope, good air entrance. If modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates mild severity. | Moderate<br>Makes some extra respiratory effort (intercostal and/or tracheosternal retraction). Presented expiratory wheezing audible even without stethoscope, and air entrance may be decreased in localized areas. If modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates moderate severity. | Severe<br>Respiratory effort is obvious. Inspiratory and expiratory wheezing and/or clearly decreased air entry. If modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates high severity.                                                                                               |        |  |
| 4 Respiratory Frequency           | Normal<br>< 2m: 40-50 bpm<br>2-6m: 35-45 bpm<br>6-12m: 30-40 bpm<br>12-24m: 25-35 bpm<br>24-36m: 20-30 bpm | Mild or occasional tachypnea<br>Presented episodes of tachypnea, well tolerated, limited in time by self-resolution or response to secretion aspiration or nebulization.                                                                  | Prolonged or recurrent tachypnea<br>Tachypnea persisted or recurred despite secretion aspiration and/or nebulization with bronchodilators.                                                                                                                                                                                                    | Severe alteration<br>Severe and sustained tachypnea. Very superficial and quick breath rate. Normal/low breath rate with obvious increased respiratory effort and/or mental status affected. Orientative rates of severe tachypnea:<br>< 2m: > 70 bpm<br>2-6m: > 60 bpm<br>6-12m: > 55 bpm<br>12-24m: > 50 bpm<br>24-36m: > 40 bpm |        |  |
| 5 Apnea                           | No                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Yes<br>At least one episode of respiratory pause medically documented or strongly suggested through anamnesis.                                                                                                                                                                                                                     |        |  |
| 6 General Condition               | Normal                                                                                                     | Mild<br>Not in basal situation, child was mildly uncomfortable but does not appear to be in a severe condition not impress of severity. Parents are not alarmed. Could wait in the waiting room or even stay at home.                     | Moderate<br>Patient looks ill, and will need medical exam and eventually further complementary exams and/or therapy. Parents are concerned. Cannot wait in the waiting room.                                                                                                                                                                  | Severe<br>Agitated, apathetic, lethargic. No need of medical training to realise severity. Parents are very concerned. Immediate medical evaluation and/or intervention was required.                                                                                                                                              |        |  |
| 7 Fever                           | No                                                                                                         | Yes, mild<br>Central T $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and < $38.5^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                                             | Yes, moderate<br>Central T $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ or < $35^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |  |
| TOTAL SCORE                       |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |  |



Signature:

|  |
|--|
|  |
|--|

## 10.2 ReSVinet Scale (ClinRO): 日本語翻訳版

| 項目         | 0 点                                                                                                                          | 1 点                                                                                                                | 2 点                                                                                                                                         | 3 点                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 食事・水分の摂取状況 | 問題なし                                                                                                                         | やや問題あり<br>普段に比べ食欲低下が認められる/<br>時々せき込んで嘔吐する。                                                                         | 問題あり<br>せき込んで嘔吐することが多く、食事を受け付けない。水分はなんとか摂取でき、水分補給は可能である。                                                                                    | かなり問題あり<br>食事や水分を受け付けず、口から十分な水分補給ができない。経鼻胃管あるいは点滴が必要である。                                                                                                                                      |
| 医学的介入の必要性  | 必要なし                                                                                                                         | 基本的な介入<br>鼻汁等の分泌物の吸引、身体診察、気管支拡張薬、解熱剤を使用する。                                                                         | 中程度の介入<br>酸素療法が必要である。胸部 X 線、血液ガス、検血などの検査が必要である。気管支拡張薬による治療を継続して行う必要がある。                                                                     | 高度の介入<br>陽圧による呼吸補助が必要である(CPAP, BiPAP または高流量 O <sub>2</sub> による非侵襲的、もしくは人工呼吸器管理)。                                                                                                              |
| 呼吸困難症状     | なし                                                                                                                           | 軽症<br>呼吸は普段の状況と異なるが、重度ではない。<br>聴診器で雑音は聴取されるが、呼吸音の減弱はない。<br>(modified Wood Downes, Wang スコアまたは他の呼吸窮迫スコアを用いた場合軽症となる) | 中等症<br>努力性呼吸が認められる (肋間/胸骨下の陥没)。<br>呼吸性喘鳴が聴取され (聴診器なしでも聞こえる)、一部の肺野で呼吸音の減弱が認められる。<br>(modified Wood Downes, Wang スコアまたは他の呼吸窮迫スコアを用いた場合中等症となる) | 重症<br>明らかな努力性呼吸が認められる。吸気性および呼吸性喘鳴が聴取される。全肺野で明らかな呼吸音減弱が認められる。<br>(modified Wood Downes, Wang スコアまたは他の呼吸窮迫スコアを用いた場合重症となる)                                                                       |
| 呼吸数        | 正常<br>(呼吸数の目安)<br>< 2 m : 40~50 bpm<br>2~6 m : 35~45 bpm<br>6~12 m : 30~40 bpm<br>12~24 m : 25~35 bpm<br>24~36 m : 20~30 bpm | 軽度または一時的な多呼吸<br>多呼吸は一時的で、自然に消失するか、もしくは分泌物の吸引またはネブライザーにより改善する。                                                      | 持続性または反復する多呼吸<br>分泌物の吸引や気管支拡張薬の吸入を行っても、多呼吸が持続または反復する。                                                                                       | 重度および持続性の多呼吸<br>きわめて浅くて速い呼吸。<br>呼吸努力の明らかな増加および/または精神状態への影響を伴う。<br>(重度多呼吸の呼吸数の目安)<br>< 2 m : > 70 bpm,<br>2~6 m : > 60 bpm,<br>6~12 m : > 55 bpm,<br>12~24 m : > 50 bpm,<br>24~36 m : > 40 bpm |

| 項目   | 0 点 | 1 点                                                                      | 2 点                                                                          | 3 点                                                                    |
|------|-----|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 無呼吸  | なし  |                                                                          |                                                                              | あり<br>医学的に記録されたまたは既往歴から強く示唆される少なくとも 1 回の無呼吸のエピソード。                     |
| 全身状態 | 正常  | 軽症<br>普段の状態ではなく、やや不機嫌であるが、重症感はなく、保護者は心配していない。待合室で待つことができ、もしくは家にいることもできる。 | 中等症<br>患者は具合が悪く、診察が必要な状態で、検査および／または治療が必要と考えられる。保護者は心配している。待合室でゆっくり待つことができない。 | 重症<br>常に不機嫌、活気がなく、うとうとしている。誰が見ても具合が悪そうな状態である。保護者は非常に心配している。救急対応が必要である。 |
| 発熱   | なし  | あり、軽度<br>体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ から $< 38.5^{\circ}\text{C}$        | あり、中等度<br>体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$<br>あるいは $< 35^{\circ}\text{C}$      |                                                                        |

Modified Wood Downes スコア：重度の喘息患者の呼吸不全を評価するために設計されたスコア。評価項目として呼吸数、陥没呼吸、喘鳴、呼吸音、心拍数、チアノーゼが含まれる [24]。

Wang スコア：呼吸器関連症状 (呼吸数、陥没呼吸、喘鳴、全身状態) を評価するために設計されたスコア [25, 26]。

## 10.3 小児市中肺炎重症度分類 [27]

|                    |                     | 軽症   | 中等症  | 重症          |
|--------------------|---------------------|------|------|-------------|
| General appearance | 全身状態                | 良好   | 不良   | 不良          |
| Intake             | 経口摂取不良・脱水           | なし   | あり   | あり          |
| Respiration        | SpO <sub>2</sub>    | ≥93% | <93% | 酸素投与下でも<93% |
|                    | 呼吸数                 | 正常   | 異常   | 異常          |
|                    | 努力性呼吸（陥没呼吸、呻吟、鼻翼呼吸） | なし   | あり   | あり          |
|                    | 無呼吸                 | なし   | なし   | あり          |
| Circulation        | 循環不全                | なし   | なし   | あり          |
| Orientation        | 意識障害                | なし   | なし   | あり          |

年齢別呼吸数（回／分）新生児＜60、乳児＜50、幼児＜40、学童＜20  
 中等症、重症においては1項目でも該当すれば、中等症・重症と判断する

## 11. 引用文献

1. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1956; 92(3): 544-9.
2. Susan Payne. *Viruses From Understanding to Investigation Second Edition* 2023. 233-7.
3. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(4): 233-45.
4. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2001; 11(2): 103-16.
5. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 2011; 5: 144-54.
6. Robinson RF. Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(23) Suppl 8: S3-S6.
7. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(3): 371-84.
8. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(5): 291-300.
9. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1): 277-319.
10. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399(10340): 2047-64.
11. 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 感染症発生動向調査からみる 2018 年～2021 年の我が国の RS ウイルス感染症の状況. 2022 年 9 月 16 日.
12. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection: a systematic overview. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1996; 150(9): 942-7.
13. Food and Drug Administration. Respiratory syncytial virus infection: developing antiviral drugs for prophylaxis and treatment (guidance for industry). 2017.
14. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (guidance for industry). 2009.
15. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey López M, et al. Development and Validation of a New Clinical Scale for Infants with Acute Respiratory Infection: The ReSVinet Scale. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0157665.
16. Justicia-Grande AJ, Martínón-Torres F. The ReSVinet Score for Bronchiolitis: A Scale for All Seasons. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(S 02):S48-S53.
17. Wildenbeest JG, Zuurbier RP, Korsten K, et al. Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) Birth Cohort Study: Defining the Burden of Infant Respiratory Syncytial Virus Disease in Europe. *J Infect Dis* 2020; 222 Suppl 7: S606-12.
18. 101034339 – PROMISE Preparing for RSV Immunisation and Surveillance in Europe. Jan 2022.
19. Jim Eu. Phase 3 AIRFLO Study of Ziresovir (AK0529) in RSV-Infected Hospitalized Infants. The 12th

International RSV Symposium. 2022.

20. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 文部科学省/厚生労働省/経済産業省. 令和 3 年 3 月 23 日.
21. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス. 文部科学省/厚生労働省/経済産業省. 令和 3 年 4 月 16 日.
22. 個人情報保護に関する法律. 平成 15 年法律第 57 号.
23. 臨床研究法. 平成 29 年法律第 16 号.
24. Flores-González JC, Moyano BS, Perez-Guerrero J, et al. Effect of Previously Administered Medication on Length of Hospital Stay in Patients with Moderate Acute Bronchiolitis 2016. J Infect Dis Preve Med 4: 135.
25. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. Am Rev Respir Dis. 1992 Jan;145(1):106-9.
26. Chin HJ, Seng QB. Reliability and validity of the respiratory score in the assessment of acute bronchiolitis. Malays J Med Sci. 2004 Jul;11(2):34-40.
27. 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022. 2022 年 10 月 22 日.