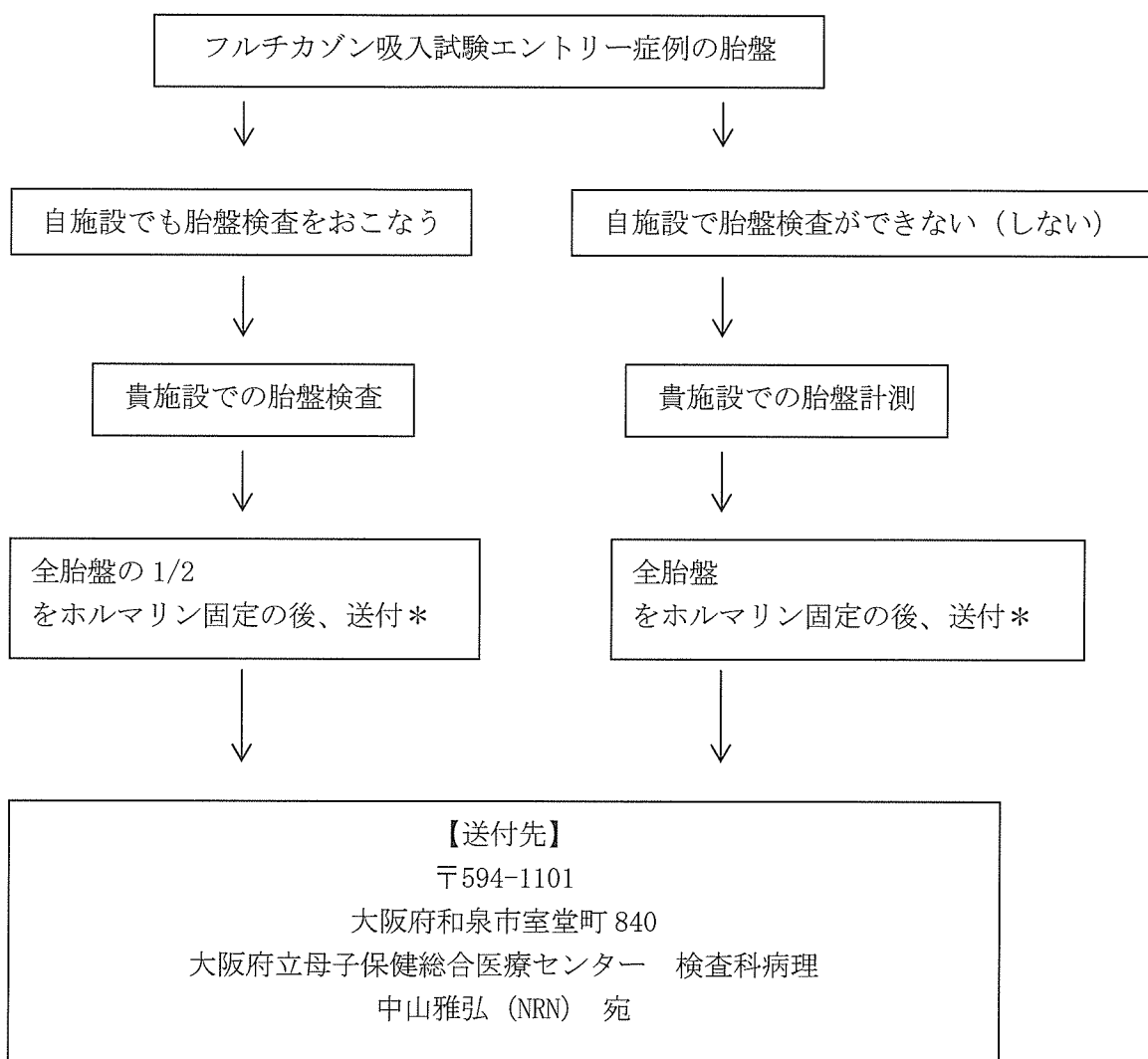


9.2 胎盤検査の流れ(付録・胎盤検査の手引き 参照)



- * なるべく分娩後1日以内にホルマリン固定(2日間以上)したのち、チルドゆうパックにて送付してください。冷凍は禁。
胎盤情報用紙に必要事項を記入の上、同封して下さい。

【結果の通知】以下の結果を試験参加施設に通知します。

胎盤内膜炎症の有無
臍帯動静脈炎症の有無
炎症のタイプ

10 有効性及び安全性の評価

10.1 有効性の評価

Primary endpoint

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数、
在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数

Secondary endpoint

1. 生命予後
2. CLD病型（成因）別に（胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした）フルチカゾン予防投与群において
 - ①4 週の CLD*の発症率の低下
 - ②重症 CLD**の発症率の低下
3. 修正年齢 1 歳半での発達障害が軽減
4. 暦年齢 3 歳での発達障害が軽減

CLD*（日令 28 日で酸素投与が必要な児）
重症 CLD**（修正 36 週で酸素投与が必要な患児）

10.1.1 評価の方法

1 歳 6 ヶ月（修正年齢）、3 歳（暦年齢）において、神経学的予後および新版 K 式による発達評価をおこなう。

<設定の根拠>

CLD ならびに重症 CLD の発症率の低下にともない、超低出生体重児の後障害を軽減するのが、本試験の主目的であるため設定した。

10.2 安全性の評価

10.2.1 副腎機能

試験終了 72 時間以内に副腎機能抑制の有無につきコートロシン試験によって判定する。

rapid ACTH test

（コートロシン 3.5 μ g/kg を静脈内注射し投与前、60 分後の血清コルチゾール濃度を測定）

注）コートロシンは研究班より配布する。

評価：コルチゾール反応性良好症例数（コートロシン投与後コルチゾール値 $>20 \mu$ g/dL またはコートロシン投与後コルチゾール値が、前値の 2 倍以上）を、Fisher's exact probability test を用いて比較検討する。

副腎機能抑制があった場合は適切に対応する。

10.2.2 有害事象

1. 有害事象

有害事象とは、試験薬投与開始以降退院までに発現したあらゆる好ましくない事象で

あり、試験薬との因果関係の有無を問わない。有害事象のうち、試験薬との関連性が否定できないものを副作用として取り扱う。

2. 重篤な有害事象

以下に該当するものを重篤な有害事象という。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

3. 重要な有害事象

以下に該当するものを重要な有害事象とする。

1. 有害事象のために試験薬の投与を中止したもの
2. 有害事象のために処置を要したもの

10.2.3 有害事象の評価

試験薬投与開始以降退院までに発現した有害事象について、以下の評価を行う。

1. 重症度

有害事象の重症度を下記の3段階で評価する。

- (1) 軽度：徴候又は症状が認められるが処置を要しないもの
- (2) 中等度：臨床症状に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 重度：臨床状態に重大な影響が認められるもの

2. 重篤性

有害事象の重篤性を下記の2段階で評価する。

- (1) 重篤
- (2) 非重篤

3. 処置

有害事象に対する処置を以下の2段階で評価する。

- (1) 処置なし
- (2) 処置あり（内容を記載）

4. 転帰

有害事象の転帰を以下の6段階で評価する。

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 不変
- (4) 悪化
- (5) 死亡
- (6) 不明

5. 試験薬との関連性

試験薬との関連性を下記の2段階で評価する。

- (1) 関連なし：有害事象発現の要因が明確で、試験薬との関連性が否定できるもの
- (2) 関連が疑われる：有害事象発現の要因が明確でなく、試験薬との関連性が否定

できないもの

10.2.4 有害事象の追跡調査

有害事象が発現した場合、試験責任者又は試験分担医師は有害事象発言前の状態に復するか試験責任医師または試験分担医師が追跡不要と判断するまで、追跡調査を行う。

10.2.5 重篤な有害事象が発生した場合の措置

試験責任者又は試験分担医師は、重篤な有害事象が発現した場合、試験薬との因果関係の有無に関わらず、発現を知り得てから 24 時間以内にインターネット上で報告する。

10.2.6 安全性の確保

有害事象が見られたら速やかに必要と思われる検査等を施行し、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え救急処置ができる体制を整えておく。

11 統計解析

11.1 解析対象集団

(1) 有効性解析対象集団

試験薬が投与され、有効性に関するデータがある症例を解析対象集団とする。

(2) 安全性解析対象集団

試験薬が投与された全症例を解析対象集団とする。

11.2 有効性の解析

(1) 酸素投与が最終的に終了できるまでの日数について Log-rank 検定、Kaplan-Meier 法を用いて検討する。

(2) 胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした CLD 病型（成因）別に、CLD の発症率、重症 CLD（修正 36 週で酸素投与が必要）の発症率を Fisher's exact probability test を用いて比較検討する。および病型で調整した odds 比（Mantel-Haenszel 法）で比較する。

(3) 1 才半、3 才時の新版 K 式発達検査における、発達指数での正常 (>79)、ボーダーライン (>69, <80)、異常 (<70) の発症率を Fisher's exact probability test を用いて比較検討する。

11.3 安全性の解析

(1) 副腎抑制について、コートロシン試験によって判定する。測定する項目はコートロシン投与前血清コルチゾール値、コートロシン投与後コルチゾール値。評価はコルチゾール反応性良好症例数（コートロシン投与後コルチゾール値 $>20 \mu\text{g/dL}$ またはコートロシン投与後コルチゾール値が、前値の 2 倍以上）を、Fisher's exact probability test を用いて比較検討する。

(2) すべての有害事象について、検討する。

12 試験実施計画書の改訂

12.1 試験実施計画書の改訂

試験実施者は、試験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他試験を適正に行うために重要な情報を知った場合は、必要に応じて協議し試験実施計画書の改訂を行うことができる。試験実施計画書を改訂した場合には試験責任医師と合意し、試験審査委員会の承認を得る、また、試験責任医師又は試験分担医師は試験の継続についてあらためて代諾者の同意を得る。

12.2 試験期間の延長

試験実施者は、予定した試験期間内に目標症例数が達成できない場合、試験期間を延長して研究を継続することがある。試験実施期間を延長した場合には試験責任者と合意し、試験審査委員会の承認を得る。

12.3 試験の中止又は中断

試験実施者は、安全性に問題がある。有効性が認められない等、試験の中止または中断を検討する必要がある場合は、プロトコール委員会および研究班会議で協議し、試験を中止または中断することができる。

試験実施者が試験全体を中止または中断する場合には速やかに試験に関与するすべての試験責任医師に文書で通知する。試験責任医師は試験実施医療機関の試験審査委員会に報告し、投与中の被験者の代諾者に速やかにその旨を伝え、適切な他の治療への変更等事後処理を行うものとする。

13 症例報告書

13.1 症例報告書の作成

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書の規定に従って症例報告書を作成し、署名の上、試験研究班に提出し、その写しを保存する。
- (2) 試験協力者は試験責任医師または試験分担医師の指示に基づき、医学的判断に伴わない症例報告書作成補助業務を行うことができる。
- (3) 症例報告書中のデータは原資料と矛盾しないものでなければならない。

13.2 記載内容の変更又は修正

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、症例報告書の記載内容の変更又は修正に当たっては、以下の「作成上の注意」に従って行うものとする。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、症例報告書の記載内容の変更、修正又は追記の記録を試験研究班に提出し、その写しを保存する。

13.3 作成上の注意

- (1) 黒のインク又はボールペンで記入する。
- (2) 記載内容に修正又は追記がある場合は修正又は追記前の記載がわかるように二重線で消し、記入する。

14 試験の品質管理及び品質保証

試験実施者は、試験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が試験実施計画書に従って実施されるように品質管理及び品質保証を行う。

14.1 試験の品質管理

本試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階（試験の依頼、モニタリング、症例報告書の記載内容の点検確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析及びそれらに伴う記録・報告等）において、試験実施者の指名するモニター・品質管理担当者によって実施されるものとする。

14.2 モニタリング

モニターは、試験が適切に実施されていること及びデータの信頼性を確認するためモニタリングを実施する。試験実施医療機関、試験責任医師及び試験分担医師等はモニタリング業務に協力する。

モニターにおいては、症例報告書の記載データが原資料と整合していることを確認し、試験責任医師が試験実施者に提出した症例報告書の記載内容の正確性・安全性を確認する。

なお、本試験における原資料とは以下の記録をいう。

被験者の代諾者の同意文書、診療録、検査データ、自動計器の記録データ、画像診断等の報告書、及び症例報告書作成の元になった資料

15 倫理

15.1 臨床試験の実施基準等の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床研究に関する倫理指針」（改正指針：平成 17 年 4 月施行）を遵守しつつ実施する。

15.2 試験審査委員会

本試験実施に先立ち、本研究計画書を試験実施医療機関の試験審査委員会に提出し本試験の倫理性・科学的妥当性、試験責任医師・試験分担医師の適格性の審査を受ける。

15.3 代諾者の同意

試験責任医師または試験分担医師は、被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い、代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。

代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

15.4 被験者の個人情報の保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は被験者識別コードにより行う。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三

者に漏洩しない。

試験と解析が終了後も、試験責任医師は原資料を安全に保管する。

16 健康被害補償及び保険

本試験に起因して被験者に何らかの健康被害が発生し、補償責任が生じた場合は被験者又はその代諾者に因果関係の証明等の負担を課することなく、試験実施者が適切に補償する。但し試験実施医療機関の故意もしくは過失により生じた場合を除く。また試験実施者は、健康被害を補償するための履行措置として賠償責任保険に加入する。

17 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会、雑誌等外部に発表する場合には、事前に試験実施者の承諾を得るものとする。また、その際には被験者の個人情報の保護を厳守する。

18 試験実施体制

18.1 試験実施者

本試験は、厚生労働科学研究 平成 16, 17, 18 年度子ども家庭総合研究事業「アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究」班（略称：周産期母子医療センターネットワーク班、主任研究者：大阪府立母子保健総合医療センター院長 藤村正哲）が実施する。

本研究班の分担研究班は「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」班（分担研究者：長野県立こども病院新生児科 中村友彦）である。

「フルチカゾン吸入療法試験プロトコール委員会」（委員長・課題統括者：中村友彦）が、本試験の運営を主管する。

<主な任務>

主任研究者と分担研究者は、試験参加施設研究責任医師と共に、本試験実施者として研究の安全で効果的な遂行の義務と責任を負う。

18.2 課題統括者

＝「フルチカゾン吸入療法試験プロトコール委員会・委員長」

長野県立こども病院新生児科 中村友彦

〒399-8288 長野県安曇野市豊科3100

Tel : 0263-73-6700 Fax : 0263-73-5432

E-mail: ngchnicu@naganoch.gr.jp

<主な業務>

フルチカゾン吸入療法試験プロトコール委員会を主宰する。

「フルチカゾン吸入療法試験プロトコール委員会」

課題統括者（委員長）	長野県立こども病院新生児科	中村友彦
主任研究者（NRN 運営委員長）	大阪府立母子保健総合医療センター院長	藤村正哲
登録委員	滋賀医科大学小児科非常勤講師	青谷裕文
ネットワークコーディネータ	大阪府立母子保健総合医療センター	平野慎也
専門委員	国立成育医療センター治験管理室	中村秀文
専門委員	東京女子医科大学母子総合医療センター教授	楠田 聡

<主な業務>

- (1) 試験実施医療機関及び施設における試験責任医師の決定。
- (2) 試験実施計画書、症例報告書の作成、同意説明書原案の作成
- (3) 試験実施計画書の内容の細目についての解釈上の疑義の調節等、多施設間共同試験機関の調節、試験進行計画の作成。研究機器の安全性に関する情報の評価。試験の円滑かつ安全な実施と試験実施に際して生じる諸問題への対処、及び重篤な有害事象発生時の対応。

18.3 症例登録委員

滋賀医科大学小児科非常勤講師 青谷裕文

<主な業務>

インターネットを用いた症例登録、振り分け、層別化に関する評価及び対応。

18.4 ネットワークコーディネータ、モニター、品質管理担当者

大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室 平野慎也、松浪 桂

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

Tel : 0725-56-1220 Fax : 0725-56-5682

E-mail: shirano@mch.pref.osaka.jp

<主な業務>

試験実施医療機関の研究実施状況確認、症例報告書の回収及び調査、情報の収集及び提供、直接閲覧の実施、必須文書の保存状況の確認等のモニタリング業務、ならびにデータベースの作成及び固定。

18.5 独立安全性モニタリング委員会

大阪大学大学院医学研究科 和田和子

大阪大学大学院薬学研究科 藤尾 慈

大阪大学大学院薬学研究科 大野雅子

<主な業務>

試験が試験実施計画書に従って実施されるように品質管理及び品質保証を行う。

18.6 分担研究班会議

分担研究班会議はフルチカゾン吸入療法試験プロトコール委員および試験参加施設研究責任医師により構成する。

<主な業務>

分担研究班会議は試験計画を承認する。試験実施に関する連絡調整を行う。

18.7 新生児臨床研究ネットワーク (NRN) (参照 組織図)

本試験は Neonatal Research Network (NRN) 規定に従って実施する。

「NRN 運営委員会」

主任研究者 (NRN 運営委員長)	大阪府立母子保健総合医療センター院長	藤村正哲
登録委員	滋賀医科大学小児科非常勤講師	青谷裕文
データモニタリング安全委員	前大阪大学医学部公衆衛生学助教授	中西範幸
ネットワークコーディネータ	大阪府立母子保健総合医療センター	平野慎也
専門委員	東京女子医科大学母子総合医療センター教授	楠田 聡
NRN がコーディネートする臨床試験課題の課題統括者		

<主な業務>

- (1) 試験実施医療機関及び試験実施医師の推薦、調整
- (2) 試験実施計画書、症例報告書の作成及び重篤な有害事象発生時の対応の助言
- (3) 試験実施計画書の内容の細目についての解釈上の疑義の調整
- (4) 試験統括報告書の内容について助言をおこなう

NRN 事務局

運営委員長 大阪府立母子保健総合医療センター院長 藤村正哲

ネットワークコーディネータ 平野慎也、松浪 桂

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

Tel: 0725-56-1220 Fax: 0725-56-5682 E-mail: shirano@mch.pref.osaka.jp

Neonatal Research Network ホームページ (登録・情報・連絡)

<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>

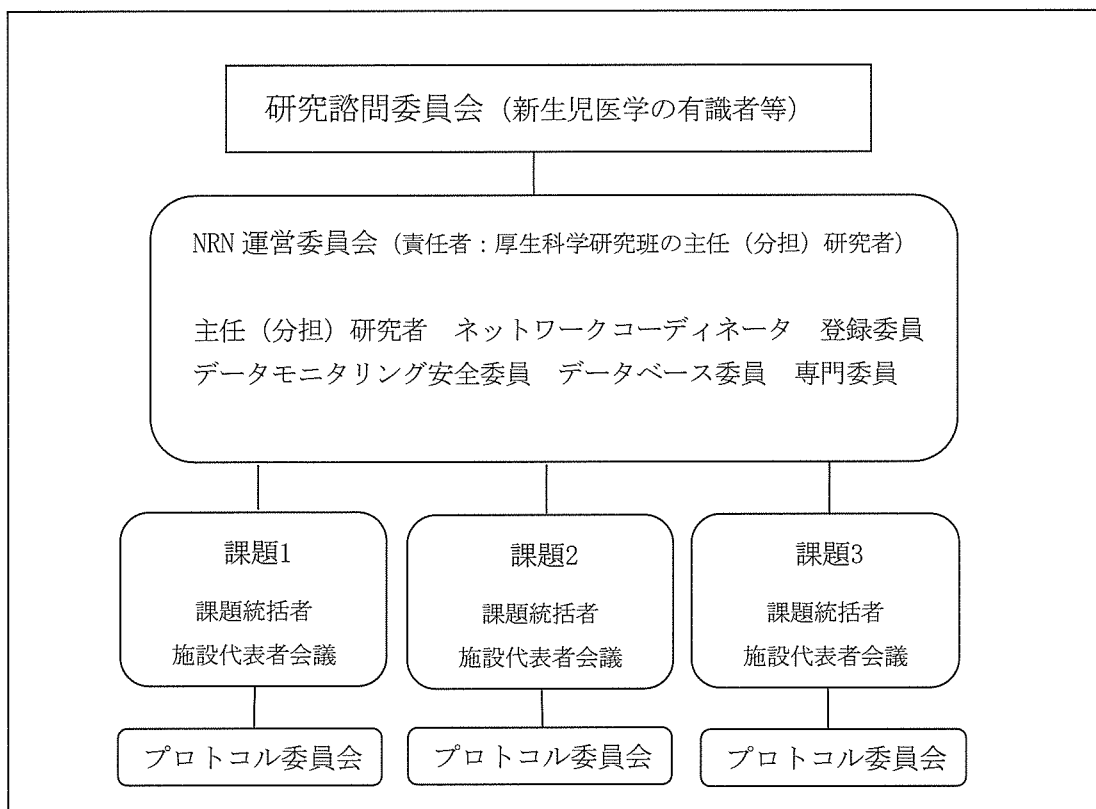
18.8 研究諮問委員会

田村正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科教授
戸蒔 創	名古屋市立大学医学部小児科教授
中村 肇	兵庫県立こども病院院長
仁志田博司	東京女子医科大学母子総合医療センター周産期母子医療センター教授
藤村正哲	大阪府立母子保健総合医療センター院長 (主任研究者)
山崎俊夫	藤田保健衛生大学医学部小児科教授

<主な業務>

試験計画と実施に関する重要な決定についての諮問を受け、助言。

新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network (NRN) 組織図



18.9 試験実施医療機関における試験責任医師の主な業務

- (1) 試験実施計画書に基づいた研究の実施
- (2) 同意・説明文書の作成及び改訂
- (3) 被験者の選定及び同意取得
- (4) 試験分担医師及び試験協力者の指導・監督
- (5) 試験実施計画書からの逸脱・変更及び有害事象の報告
- (6) 研究関連資料及び情報の提供
- (7) 症例報告書の作成
- (8) モニタリングへの協力
- (9) 必須文書の保存

18.10 試験薬ならびに偽薬の提供責任者

グラクソスミスクライン株式会社: 同社は GMP に準拠した試験薬を提供する。

試験薬: すでにフルタイドとして承認、製造発売されている。

1 缶中の重量は 10.6 g

プロピオン酸フルチカゾン (F P) 9.72mg

1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (H F A)

偽薬: F Pを除いてH F Aのみ 10.6 g

1 缶の保証噴霧回数は 120 回で、エアゾール容器に充填し製造する。

19 参考文献

1. 上谷良行、中村肇、溝渕雅己、他. 1995年出生の超低出生体重児の3歳時予後に関する全国調査成績. 日児誌 2001;105:455-462
2. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, et al. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. *Pediatrics* 1997;100:633-639
3. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, et al. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:235-243
4. Borm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F101-F105
5. 川本豊, 藤村正哲, 小川雄之亮. CLDは減ったか—本邦でのCLD全国調査10年間の推移の検討—. 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:352
6. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child.* 2002;86:40-43
7. 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書 1996; 35-39
8. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-368
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729
10. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003;8:9-17
11. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003;8:29-38
12. Abman SH, Groorhius JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am.* 1994;41:277-315
13. Fujimura M, Takeuchi T, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. *Arch Dis Child* 1989;64:1379-1383
14. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-215
15. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-830
16. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-240.
17. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-221

18. Stark AR, Carlo W.A , Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001;344:95-101.
19. Finer NN, Craft A, Vaucher YE, et al. Postnatal steroids: short term gain, long term pain? J Pediatr 2000;137:9-13
20. Committee on fetus and newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002;109:330-338
21. Cole CH, Colton T, Shah BL, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1999;340:1005-1010.
22. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002058
23. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M. Beclomethasone inhalation prevents severe bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants with chorioamnionitis. Hot topics in neonatology. 2001; Dec: Washington, Abstract
24. 飯倉洋治他. 小児気管支喘息に対する fluticasone propionate 連用式吸入用散在 (SN411MD) の臨床評価—連続投与による用量検討試験—. Allergy&Immunology 2000;7:653-670
25. Bisgaard H, et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:126-131

20 付録一覧

1. フルチカゾン添付文書
2. 試験機器の操作方法
3. 胎盤検査の手引き
4. コートロシン試験の手引き
5. 症例調査用紙
6. 説明文書、臨床試験参加同意書および情報提供同意書
7. 試験薬投与記録表
8. 試験スケジュールのまとめ

吸入ステロイド喘息治療剤

フルタイド[®]50 エア フルタイド[®]100 エア

Flutide[®] Air

プロピオン酸フルチカゾンエアゾール

※※規制区分：

指定医薬品

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんに
より使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	50 μ g	100 μ g
承認番号	21400AMY00231000	21400AMY00232000
薬価収載	2002年12月	2003年12月
販売開始	2003年3月	2003年12月
国際誕生	1990年3月	

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある]
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※※【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
結核性疾患の患者[症状を増悪するおそれがある]

【組成・性状】

販 売 名		フルタイド50 エア	フルタイド100 エア
1 缶中の重量		10.6g	7.0g
プロピオン酸 フルチカゾン含量	1 缶中	9.72mg	12.25mg
	1 回噴霧中	50 μ g	100 μ g
1 缶の保証噴霧回数		120回	60回
添 加 物		1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン	
性 状		用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入用エアゾール剤である。	

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

成人には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常1回100 μ gを1日2回吸入投与する。

小児には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常1回50 μ gを1日2回吸入投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は成人では800 μ g、小児では200 μ gを限度とする。

【使用上の注意】

※※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症(急性呼吸器感染症を除く)の患者[症状を増悪するおそれがある]
- (2) 糖尿病の患者[症状を増悪するおそれがある]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 急性の発作に対しては、本剤を使用しないよう患者を指導すること。

また、本剤は喘息症状が発現しないように維持する目的で継続的に使用する薬剤なので、症状のないときでも毎日規則正しく使用するよう患者を指導する。
[本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、発作発現時に使用する短時間作動型吸入 β_2 刺激薬(例えば吸入用硫酸サルブタモール)等の他の適切な薬剤を処方すること。]

- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。

- (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作発現時に短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者を指導すること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきたと感じられたら、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者を指導すること。

- このような状態は喘息の管理が不十分になっていることを示唆し、突然患者の生命が脅かされる可能性があるため、本剤の増量やあるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

- (5) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。

- (6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

- (7) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

- 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

- (8) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

- (10) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。
- (11) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用(クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等)が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。

3. 相互作用

本剤は、主として肝チトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとプロピオン酸フルチカゾン製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとプロピオン酸フルチカゾン製剤を併用した臨床薬理試験において、血中プロピオン酸フルチカゾン濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている ⁹⁾ 。

※※※ 4. 副作用

成人：承認時までの成人を対象とした調査症例457例中、31例(6.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)10例(2.2%)、口腔内カンジダ症3例(0.7%)、嘔声3例(0.7%)、口内乾燥3例(0.7%)であった(承認時)。

使用成績調査3164例中、120例(3.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)36例(1.1%)、嘔声27例(0.9%)、悪心10例(0.3%)であった。また、長期使用を検討した特別調査2239例中、87例(3.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは嘔声25例(1.1%)、咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)18例(0.8%)、口腔カンジダ症7例(0.3%)であった。市販後臨床試験159例中、14例(8.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは嘔声4例(2.5%)であった(再審査申請時)。

小児：承認時までの小児を対象とした調査症例112例中、29例(25.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは胸痛2例(1.8%)、口腔内カンジダ症1例(0.9%)、嘔声1例(0.9%)であった(承認時)。

使用成績調査698例中、7例(1.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は嘔声、めまい、頭痛、口腔内不快感、ALT(GPT)増加、発熱、アトピー性皮膚炎各1例(0.1%)であった(第11回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある(頻度不明^{※1)})ので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
過敏症 ^{※2)}		発疹、蕁麻疹	
口腔並びに呼吸器	咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、違和感)	口腔及び呼吸器カンジダ症、味覚異常、嘔声、咳、口内乾燥、感染症	
消化器		悪心、腹痛	
精神神経系			睡眠障害
その他		鼻炎、胸痛、浮腫、気管支攣縮 ^{※3)} 、高血糖	

注1)自発報告又は海外のみで報告が認められている。なお、海外での頻度は0.01%未満である。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)短時間作用発現型気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること[本薬は皮下投与による動物実験(ラット²⁾、ウサギ³⁾)で副腎皮質ステロイド剤に共通した奇形発生、胎児の発育抑制がみられ、これらの所見はウサギにおいて低い用量で出現することが報告されている]。

※7. 小児等への投与

- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。
- 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので、観察を十分にしながら投与すること(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

過量投与(通常用法・用量を超えた量等)により、副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分にしながら徐々に行うこと。

9. 適用上の注意

- 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。
- 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人にプロピオン酸フルチカゾン400μgを吸入投与した結果、投与後0.67時間で最高血漿中濃度(0.119ng/mL)に達し、その後消失半減期4.1時間で減少した(外国人のデータ)。

(注)本剤の通常用量は成人では1回100μg、小児では1回50μgをそれぞれ1日2回である。

2. 代謝

健康成人におけるプロピオン酸フルチカゾン経口投与時の血中主要代謝物は、17β-カルボン酸体であり、尿中では17β-カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17β-カルボン酸体である(外国人のデータ)。本剤はCYP3A4によって代謝を受ける⁵⁾。

3. 排泄

健康成人に³H-プロピオン酸フルチカゾン 1 mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄される(外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：81~95% (外国人のデータ)⁶⁾

【臨床成績】

海外で成人喘息患者48例を対象に交叉比較法によるメサコリンを用いた気道過敏性試験が実施された。その結果、本剤1回100μgを1日2回4週間投与することにより、プラセボに比して有意に気道過敏性が低下すること、またその低下作用はフルタイドロタディスクと同程度であることが示されている⁷⁾。

フルタイドロタディスクの比較試験を含む成人気管支喘息患者370例及びフルタイドロタディスクの小児気管支喘息患者108例の臨床成績は以下のとおりである。

1. 成人の成績^{8)~17)}

比較試験を含む成人気管支喘息患者370例に対するフルタイドロタディスクの有効率(中等度改善以上)は79.7%(295/370)である。また、成人気管支喘息患者(軽・中等症)を対象とする比較試験において、フルタイドロタディスク1回100μg 1日2回又はプロピオン酸ベクロメタゾンエアゾール1回100μg 1日4回を4週間投与した結果、フルタイドロタディスクは最終全般改善度、概括安全度及び有用度とも有意に優れた成績が得られた。

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査所見、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化 7. 著明悪化

概括安全度：副作用、血圧・脈拍及び臨床検査成績に基づき、担当医師が以下の4段階で判定

1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. やや安全性に問題あり 4. 安全性に問題あり

有用度：最終全般改善度及び概括安全度を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. きわめて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. やや好ましくない 6. 好ましくない 7. きわめて好ましくない

2. 小児の成績

小児気管支喘息患者108例^{18), 19)}に対するフルタイドロタディスクの有効率(中等度改善以上)は82.4%(89/108)である。

また、用量検討試験¹⁸⁾の年齢層毎の有効率は以下の表のとおりである。

	5歳	6~8歳	9~11歳	12~15歳
100μg/日	0% (0/1)	76.9% (10/13)	65.2% (15/23)	42.9% (3/7)
200μg/日	40.0% (2/5)	87.5% (14/16)	70.0% (14/20)	76.9% (10/13)

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査所見、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の6段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化 6. 判定不能

※※【薬効薬理】

1. 喘息抑制作用

卵白アルブミンを抗原として感作したモルモットを抗原暴露することによる、遅発型気道狭窄及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対し、プロピオン酸フルチカゾンの粉末を気管内投与することにより抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はプロピオン酸ベクロメタゾンの約7倍であった。

2. 抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用²⁰⁾

プロピオン酸フルチカゾンはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてプロピオン酸ベクロメタゾンの約1.9倍、吉草酸ベタメタゾンの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した。

(2) 急性炎症モデルに対する作用²¹⁾

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でプロピオン酸フルチカゾン>吉草酸ベタメタゾン=プロピオン酸ベクロメタゾン、皮下投与でプロピオン酸フルチカゾン>吉草酸ベタメタゾン>プロピオン酸ベクロメタゾンの順である。

(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用²¹⁾

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はプロピオン酸フルチカゾン>吉草酸ベタメタゾン>プロピオン酸ベクロメタゾンの順であり、croton oil法による局所投与ではプロピオン酸フルチカゾン>吉草酸ベタメタゾン=プロピオン酸ベクロメタゾンの順である。

また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、プロピオン酸フルチカゾンは吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンより強い抑制作用を示す。

3. 抗アレルギー作用²¹⁾

ラットにおける48時間PCA反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制し、その強さはプロピオン酸フルチカゾン>吉草酸ベタメタゾン>クロモグリク酸ナトリウムの順である。

また、picryl chloride誘発マウス耳浮腫法による遅延型アレルギー反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制し、その強さはプロピオン酸フルチカゾン=プロピオン酸ベクロメタゾン>吉草酸ベタメタゾンの順である。

※※【有効成分に関する理化学的知見】

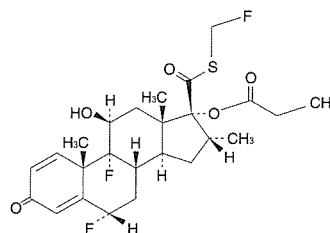
一般名：プロピオン酸フルチカゾン(Fluticasone Propionate)

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

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約273°C(分解)

分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。なお、エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー(吸入補助器)を使用させることが望ましい。

2. 用時振盪

3. 保管上の注意

- (1) アダプターは噴霧を良好に保つため、少なくとも週1回以上流水か温湯でよく洗い、十分に乾燥し清潔に保管すること(洗浄・乾燥が不十分だと噴霧不良の原因となる)。
- (2) ボンベは絶対に濡らさないこと(噴射口が詰まる原因となる)。
- (3) 30°C以上の場所に保管しないこと。
- (4) ボンベは火中に投入しないこと。
- (5) 地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法に従うこと。
- (6) ボンベに穴を開けるときは空にしてから開けること。

【承認条件】

長期投与時の安全性を確認するための市販後調査を実施すること。

【包装】

フルタイド 50エアー：10.6g×1， 10.6g×10(専用アダプター付)

フルタイド100エアー：7.0g×1， 7.0g×10(専用アダプター付)

※※【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 新保幸太郎ほか：薬理と治療, 20, 1597-1632(1992)
- 3) 江崎洋志ほか：薬理と治療, 20, 1643-1656(1992)
- 4) Kunka, R., et al. : *Respir Med*, 94(Suppl. B), S10-S16(2000)
- 5) Meibohm, B., et al. : *Rev Contemp Pharmacother*, 9, 535-549(1998)
- 6) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, 26, 2011-2030(1992)
- 7) Langley, S. J., et al. : *Chest*, 122, 806-811(2002)
- 8) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 13, 1587-1608(1997)
- 9) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 13, 1609-1633(1997)
- 10) 大道光秀ほか：臨床医薬, 13, 1635-1653(1997)
- 11) 山岸雅彦ほか：臨床医薬, 13, 2097-2116(1997)
- 12) 田村 弦ほか：臨床医薬, 13, 2741-2760(1997)
- 13) 工藤宏一郎ほか：臨床医薬, 10, 689-710(1994)
- 14) 鈴木俊介ほか：臨床医薬, 13, 2993-3010(1997)
- 15) 足立 満ほか：臨床医薬, 13, 3011-3025(1997)
- 16) 佐野靖之ほか：臨床医薬, 13, 3527-3543(1997)
- 17) 木原令夫ほか：臨床医薬, 13, 3545-3563(1997)
- 18) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫, 7, 653-670(2000)
- 19) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫, 7, 671-687(2000)
- 20) Phillipps, G. H. : *Respir Med*, 84(Suppl. A), 19-23(1990)
- 21) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, 26, 1271-1295(1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

6FF0016

®登録商標



2. 試験機器の操作方法

1. 自己膨張式バッグまたは流量膨張式バッグに、エアロゾル噴霧器スパーサーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。
2. 酸素濃度は児の状態に応じて調節する。
3. スパーサーを気管内チューブに接続した後に治験薬を 1puff 噴霧し、直ちに 3回 マニュアルバギングして気道内に投与する。
4. 換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずるが、目安としては吸気圧 $20\text{cmH}_2\text{O} \pm 5\text{cmH}_2\text{O}$ 程度とする。

(実際の投与方法をムービーで同封するので参照してください)

胎盤病理検査（胎盤送付）の手引き

超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の
多施設ランダム化二重盲検比較試験
（課題統括者 中村友彦）

新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network
ホームページ（登録・情報・連絡）
<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>

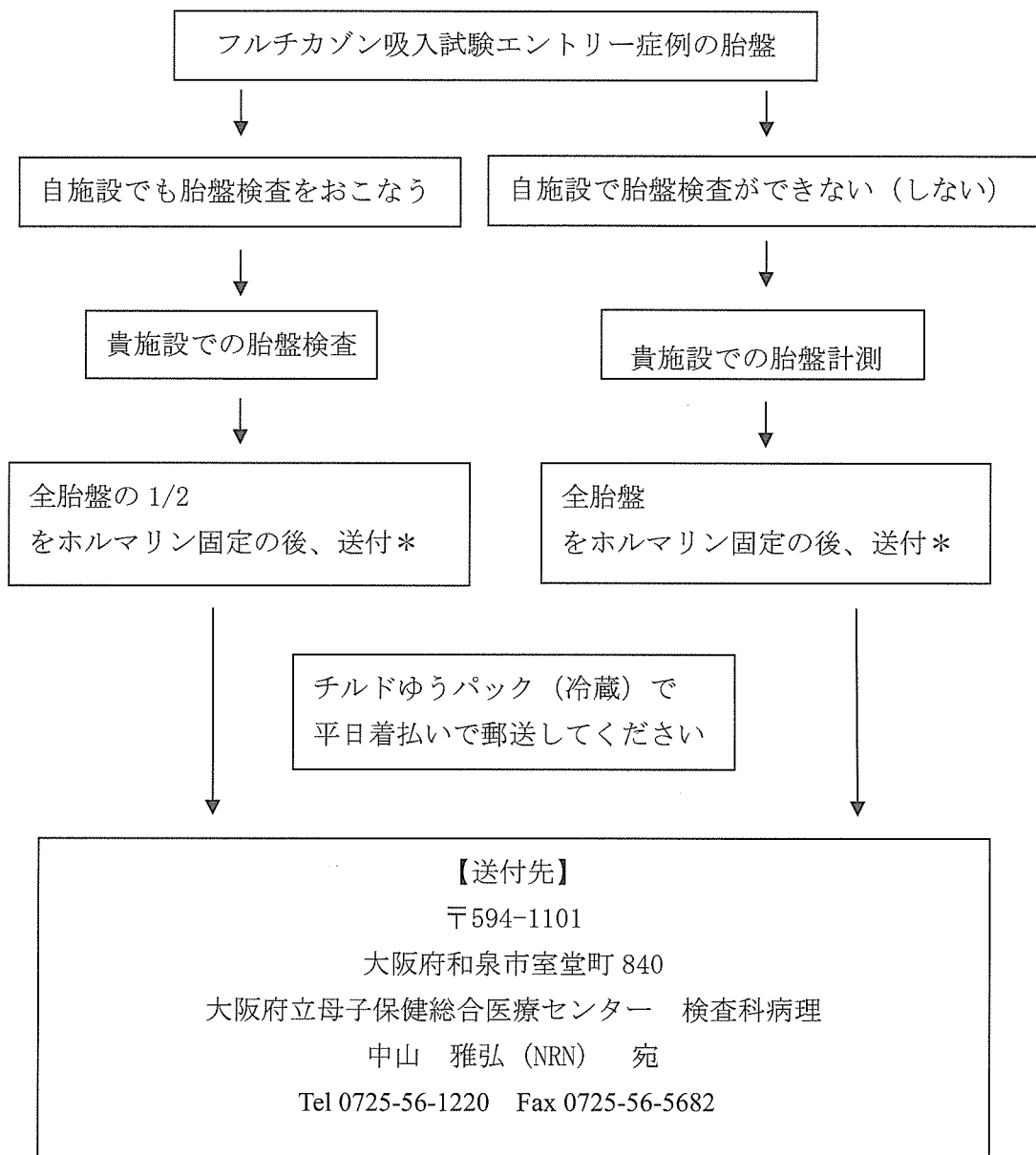
＜胎盤病理検査に関する連絡先＞

大阪府立母子保健総合医療センター
検査科病理 中山 雅弘

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

Tel:0725-56-1220 Fax: 0725-56-5682

胎盤検査の流れ



* なるべく分娩後1日以内にホルマリン固定(2日間以上)したのち送付してください。

* 冷凍は禁です。

* 胎盤情報用紙に必要事項を記入の上、同封して下さい。

【結果の通知】以下の結果を貴施設に通知します。

胎盤内膜炎症の有無
臍帯動静脈の炎症の有無
炎症のタイプ

1. 胎盤検査について

1) 貴施設で胎盤検査をおこなう場合

貴施設の胎盤検査に従って行き、残り半分をお送りください。

ホルマリン固定前に胎盤の計測を行い、胎盤調査用紙に記入してください。

必要な計測値は 胎盤の大きさ（長径×短径×高さ）

重量(臍帯を除く)

臍帯の長さ

太さ です。

胎盤の胎児面の色調について灰黄色かどうかの記載もお願いします。

(絨毛膜羊膜炎が存在する時は胎児面が灰黄色を示し、容易に肉眼で判断可能)

2) 貴施設で胎盤検査ができない(しない)場合

胎盤の計測を行い、胎盤調査用紙に記入してください。(前項参照)

ホルマリン固定した全胎盤（臍帯も含む）をお送りください。

ガラス標本しか送ることができない場合は必ず胎盤および臍帯が含まれている標本をお送りください。できましたらその標本をいただければありがたいです。

2. 送付に当たって

1) ホルマリン固定

送付に当たっては必ずホルマリン固定をおこなってください。

分娩後1日以内に胎盤が十分浸かる大きな容器(約20×15×10cm)にひろげ、

10%ホルマリンに完全に浸け、2日以上かけて固定してください。

ホルマリン固定後、胎盤をきれいに水洗いしてから梱包して下さい。

2) 郵送方法 (図)

郵送には次の三層からなる容器を用い、くれぐれも厳重に梱包をお願いします。

① 一次容器:固定した胎盤を二重にしたビニール袋に入れてください。
破損などに備え、液体など吸収できる吸収材(ペーパータオルなど)
で包んでください。

② 二次容器:上記を保護するための容器で、丈夫で防水性、密封性の
あるものに入れてください。粉ミルク缶などが適しています。
容器に症例番号が分かるよう、記入してください。

③ 外側容器:二次容器をさらにビニール袋に入れ、紙袋、箱などで梱
包してください。

記入した胎盤情報用紙を同封してください。