

- イザーにおけるプロカテロール吸入液の噴霧特性の違い. 第40回日本小児呼吸器疾患学会、2007, 11.17-18, 大阪.
- 3) 足立雄一: シンポジウム “喘息死ゼロは可能か? -治療の進歩と現状-” 「乳幼児の喘息」. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、2007, 11.1-3, 横浜.
- 4) Y Adachi : Guest Lecture “Role of beta2-agonists in the management of childhood asthma” The 4th Meeting of Taiwanese Society of Pediatric Pulmonology、2007, 4.15, Taipei, Taiwan.
- 5) Y Ito, Y Adachi, T Itazawa, K Saito, K Uese, F Ichida, T Miyawaki : Comorbidity of life-threatening arrhythmia in children with asthma. 63rd Annual Meeting of American Academy of Allergy & Immunology, 2.23-27, 2007, San Diego, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
現実点では、特になし

サルブタモール持続吸入療法の評価と本計画への反映

分担研究者：橋本光司(日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児総合診療科助教)

研究要旨

気管支喘息重症発作に対する追加治療として国際ガイドラインで推奨されているサルブタモール持続吸入療法について、有効性、安全性および問題点を主に文献的に考察した。サルブタモール持続吸入療法は重症発作に対する追加治療として有用であるが、長時間の使用に関しての安全性の検討は不十分なため、本計画では、持続吸入開始3時間後の評価を主要とし、12時間後の評価を副次的にして試験観察期間を完了とする計画が推奨される。また投与量は、サルブタモール0.5mg/kg/h(最大10mg/h)が適当である。

A. 研究目的

小児気管支喘息重症発作患者に対して、国際ガイドラインで採用され世界的に頻用されているサルブタモール持続吸入療法(SAL)の有効性について主に文献的に検討し、イソプロテノール持続吸入療法(ICT)と比較する多施設共同ランダム化二重盲検比較試験のプロトコール作成に反映させる。

B. 研究方法

- ①国内外のSALの報告について、有効性、安全性だけでなく、評価項目、選択基準、併用薬剤、投与方法などについて検討を行った。
- ②共同研究施設の内、4施設においてSALを行い、問題点について検討した。

(倫理面への配慮)

SALは海外のみならず、わが国でも複数の主要小児医療機関では重症発作への第一選択治療として施行されており、倫理的に問題ないと考える。

C. 研究結果・考察

気管支喘息重症発作に対する主な治療は β_2 刺激薬の吸入療法および全身性ステロイド治療で、各国の喘息治療ガイドラインでも推奨されていて、

国内外を問わず初期治療としての位置づけは確固としている^{1~4)}。

初期治療に反応しない場合には、海外ではSALが治療の選択肢の一つとなる。複数のランダム化比較試験でSALの有効性と安全性がサルブタモール間欠反復吸入と比較検討されている。

成人では、SALと間欠吸入は同等の効果であるとする報告^{5~7)}があるが、一方、SALの方が効果的であるとする報告もある^{8~11)}。これらの系統的検討^{12~14)}では、持続吸入の呼吸機能改善効果は少なくとも間欠反復吸入と同等で、気道狭窄の強い気管支喘息重症発作例に対しては間欠反復吸入より呼吸機能改善効果が高い可能性が結論づけられている。特にCamargoらのメタ分析の報告¹²⁾は、8つの前方視的なRTC^{5~11, 15)}を検討していてエビデンスのグレードも高い。また、小児気管支喘息患者を対象としたランダム化比較試験でも持続吸入の臨床症状改善効果が高いか¹⁶⁾少なくとも同等¹⁵⁾であると結論づけられている。以上の治療根拠に基づき、米国喘息治療ガイドライン(National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3; 以下NAEPP, EPR3)¹⁾では、 β_2 刺激薬の持続吸入療法は重症発作の初期治療として位置づけられている。

また NHLBI/WHO の喘息管理の国際指針 (Global Initiative for Asthma ; 以下GINA2006)²⁾でも、重症発作の初期治療として位置づけられているが、初期には持続投与を行った後、入院患者では必要に応じて間欠的に頓用するというのが合理的な投与方法であると記載している。

実施持続時間は、Camargoら¹²⁾の8つの報告は、110分から6時間と比較的短時間であった。

Papoら¹⁶⁾は24時間、Craigら¹⁷⁾は4~29時間(平均12時間)使用していたが、他の報告も2~6時間が多く長期使用の安全性が不十分なため、12時間までの使用が安全であると思われた。

サルブタモールの使用量は高用量で副作用が多く¹¹⁾、小児での報告例が少ないこともあり、NAEPP, EPR3¹⁾での推奨量であるサルブタモール0.5mg/kg/h(最大10mg/h)が、効果と副作用から適当であると考えられた。

副作用については、振せん、動悸、頻脈、嘔気などは多いが、重篤な不整脈や低K血症などは少ない。

比較的投与期間の長かったCraigら¹⁷⁾の報告では、17例中3例でCPKの高値を認めた。

Shresthaら¹¹⁾は、高用量と標準量、持続吸入と間歇吸入の計四つのグループに分け検討したところ、高用量で頻脈の頻度が多いことと持続吸入で一秒量の有意な改善あることから標準量の持続療法を推奨した。

Linら¹⁸⁾の研究結果では、8回施行し1例がPSVTで離脱。6例で頻脈を認め、SAL開始4時間後のサルブタモール血中濃度は、1例(11.0ng/ml)を除き5例で25.5~48.5ng/mlと25ng/ml以上の高値のを示した。より安全な実施のためにはサルブタモール血中濃度の測定が必要である。

わが国での小児重症発作の追加治療は経験的にイソプロテレノール持続吸入療法が一般的だが、SALの報告も後方視的な検討ではあるがいくつか報告されている。

上野山ら¹⁹⁾は、6例にサルブタモール0.12~0.43mg/kg/hを10~37時間使用し、副作用なく有

効であると報告した。秋葉ら²⁰⁾は、31回にサルブタモール0.5mg/kg/hを5~77時間使用した。副反応はなく有用であると結論づけたが、心拍数の推移は、症状が軽快しても上昇例はないものの減少することはなく、SALの影響と考えられた。そこで尾関ら²¹⁾は、より低用量のサルブタモール0.1~0.2mg/kg/hを平均14.4時間使用し、副反応はなく有用で、心拍数も症状が軽快するとともに減少することを報告している。われわれの共同研究グループで経験したSALを検討すると、秋葉らの報告と同様に心拍数が減少しない例が多く、SAL開始後12時間程度までが安全であると思われた。

D. 結論

SALは重症発作に対する追加治療として有用であるが、長時間の使用に関しての安全性の検討は不十分なため、本計画では、持続吸入開始3時間後の評価を主要とし、12時間後の評価を副次的にして試験観察期間を完了とする計画が推奨される。また投与量は、サルブタモール0.5mg/kg/h(最大10mg/h)が適当である。

○文献

- 1) National Institute of Health/National Heart,Lung and Blood Institute (NIH/NHLBI) : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3, 2007 ; available at [http : //www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/)
- 2) Global Initiative for Asthma : Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO, 2006 ; available at [http : //www.ginasthma.com/](http://www.ginasthma.com/)
- 3) British Guideline in the Management of Asthma. ; available at [http : //www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/update2005.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/update2005.html)
- 4) 日本小児アレルギー学会 : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005(監修 : 森川昭廣, 西間三馨), 協和企画通信, 東京, 2005

- 5) Besbes-Ouanes, L, Nouira, S, Elatrous, S, et al : Continuous versus intermittent nebulization of salbutamol in acute severe asthma : a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* : 36, 198-203, 2000
- 6) Colacone, A, Wolkove, N, Stern, E, et al : Continuous nebulization of albuterol (salbutamol) in acute asthma. *Chest* : 97, 693-697, 1990
- 7) Resiner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulisations of albuterol in acute asthma : a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* : 75, 41-47, 1995
- 8) Innes NJ, Stocking JA, Daynes TJ, Harrison BD. Randomised pragmatic comparison of UK and US treatment of acute asthma presenting to hospital. *Thorax*. 57 : 1040-4, 2002
- 9) Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* : 22, 1842-1846, 1993
- 10) Lin, RY, Sauter, D, Newman, T, et al Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* : 22, 1847-1853, 1993
- 11) Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest* : 110, 42-47, 1996
- 12) Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH : Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* : CD001115, 2003
- 13) Peters SG : Continuous bronchodilator therapy. *Chest* 131 : 286-9, 2007
- 14) Rodrigo GJ, Rodrigo C : Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma : a systematic review with meta-analysis. *Chest* 122 : 160-5, 2002
- 15) Khine, H, Fuchs, SM, Saville, AL : Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med* : 1019-1024, 1996
- 16) Papo, M, Frank, J, Thompson, AE : A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* : 21, 1479-1486, 1993
- 17) Craig, VL, Bigos, D, Brill, RJ : Efficacy and safety of continuous albuterol nebulization in children with severe status asthmaticus. *Pediatric Emergency Care* : 12, 1-5, 1996
- 18) Lin, RY, Smith, AJ, Hergenroeder, P : High serum albuterol levels and tachycardia in adult asthmatics treated with high-dose continuously aerosolized. *Chest* : 103, 221-5, 1993
- 19) 上野山裕巳, 別處力丸, 木村祐次郎 : 小児の気管支喘息急性発作に対するサルブタモール持続吸入法の経験. *静岡県立総合病院医学雑誌*, 14, 53-7, 1999
- 20) 秋場伴晴, 秋葉 香, 須藤なおみ, 熊谷研一, 坂本美千代, 矢崎 棗 : 小児の気管支喘息重症発作に対するサルブタモール持続吸入法. *小児科臨床*, 55, 1449-52, 2002
- 21) 尾関哲也, 小林茂俊 : サルブタモール持続吸入法による喘息重症発作の治療法. *アレルギーの臨床*, 22, 1048-52, 2002

体制助言及びに臨床薬理学的検討

分担研究者：中村 秀文(国立成育医療センター病院治験管理室長)

研究協力者：前川 貴伸(国立成育医療センター病院総合診療部臨床研究フェロー)

佐古まゆみ(国立成育医療センター病院腎臓科臨床研究フェロー)

米子 真記(国立成育医療センター成育医療臨床研究センター臨床研究フェロー)

斉藤 真梨(国立成育医療センター成育医療臨床研究センター臨床研究フェロー)

清水 裕子(国立成育医療センター治験管理室リサーチナース・看護部副師長)

土田 尚(国立成育医療センター病院総合診療部医師)

研究要旨

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性及び安全性を海外標準であるサルブタモール持続吸入と比較する多施設共同の二重盲検無作為化比較試験の計画立案において、体制の助言、プロジェクトマネジメント、臨床薬理学的検討を行った。臨床薬理学的検討については、イソプロテレノールのほうがサルブタモールより半減期が短いことから、投与量調節がしやすく、また蓄積性低いと考えられた。投与量については、現行のガイドラインの投与量をそのまま用いることとした。研究協力者とともにプロトコル作成・委託先との連携・細かいプロトコルの妥当性の検討など多岐にわたりプロジェクトマネジメント・支援を行った。主任・分担研究者が非常に熱心であり、1) 評価者間及び評価者内での信頼性を評価する臨床研究 2) 参加全施設でスタッフ教育をしたのちに実施する本試験の、2つの計画書が完成し、現在、スタッフの喘息症状に関する教育用教材の作成作業が進行中である。本研究の実施が採択され、順調に実施されれば、その結果は小児喘息治療に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

キーワード：臨床試験、データマネジメント、プロジェクトマネジメント、薬物動態

A. 研究目的

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性及び安全性を海外標準であるサルブタモール持続吸入と比較するために、多施設共同の二重盲検無作為化比較試験の計画を立案する。分担研究作業として特に、体制の助言、プロジェクトマネジメント、と臨床薬理学的検討を行った。

B. 研究方法

本研究の立案・支援には、中村が主任研究者を

務める、厚生労働科学研究・臨床研究基盤整備推進研究事業の「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究(H18-臨研(機関)-若手-003)」により国立成育医療センターに設立された成育医療臨床研究センターのメンバーが平成18年夏の検討開始時より、全面的に参加して行った。体制の助言と若手臨床研究フェローの指導は中村と土田が担当、プロトコル骨子作成や臨床的な背景情報収集を含むプロジェクトマネジメントは前川を中心に小児腎臓領域での経験がある佐古も担当、委託先と連携した生物統計検討は斉藤が、

臨床薬理学的検討は米子がそれぞれ主に担当し、またアセント文書、同意説明文書等の内容修正には、清水を中心とした CRC も参画した。これらスタッフの作業内容の総和として、主任・分担研究者に様々なアドバイス・情報提供・技術支援を行った。臨床薬理学的検討の詳細な方法・内容は米子の作成した別添資料を参考されたい。

委託先との連携についても、研究費申請前よりアドバイスを行うことにより、データセンター、メディカルライター、生物統計家との円滑な連携体制を構築し、連携して研究立案を行った。

(研究の倫理面への配慮)

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」に従った。アセント、救急設定での同意説明、有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

C. 研究結果

本研究班の主任・分担研究者は非常に熱心であり、各分担課題に積極的に取り組んでいることから作業は全体的に非常にスムーズであった。専門的な臨床試験の方法論や統計的手法については、東京大学の橋本靖雄教授にも指導いただき、スタッタムの指導のもと、斎藤も一部作業に関与した。詳細は、プロトコルを参照されたい。

臨床薬理学的検討については、別添に詳細を記すが、イソプロテレノールのほうがサルブタモールより半減期が短い(成人で、R-サルブタモールが 1.52 時間、S-サルブタモールが 5.29 時間であるのに対して、イソプロテレノールは 2.5-5 分)ことから、投与量調節がしやすく、また蓄積性低いと考えられた。このことから、特に安全性において勝る可能性があることが示唆された。用量については臨床的見地から前川が、薬物動態学的見地から米子が情報収集した。喘息発作の程度によって、気道に到達する薬剤量が大きく変化すると考えられることから用量設定はかなり困難であり、既存の論文を見ても、特に小児について両薬剤についての十分な用量検討は必ずしも行われていないと

判断された。しかしながらすでに双方の投与量はガイドラインに採用されている量であり、有効かつ安全な投与量として専門家に広く受け入れられていることから、新たに用量設定を実施することはせずに、現行のガイドラインの量での比較試験を実施することが、主任・分担研究者との全体会議で決定された。

臨床試験の骨子作成については、前川が背景情報収集の一部支援や、評価スコアの過去の論文の詳細のダブルチェック等も行い、主任・分担研究者や佐古の指導のもと、プロトコル骨子及び案の作成を行った。スタッタムの植谷可恵氏が最終的なメディカルライティングを行い、成果物としての臨床試験計画書が完成した。

本試験の主要評価項目として採用予定の mPI スコアについては、海外で既にバリデーションは行われ、評価者内及び評価者間でのバリエビリティの評価も行われてはいるものの、呼吸療法士のいない国内の臨床実態においても信頼できる評価法であるかを確認するために、1) まずはスタッフの教育用教材を作成すること、2) 2 施設程度でその教材を用いてスタッフを教育したのちに、評価者間及び評価者内での信頼性を評価する臨床研究を行うこと、その後、3) その教材を参加全施設で用いてスタッフ教育をしたのちに本試験を実施することが決定された。このうち 2) の臨床研究のプロトコルは主任・分担研究者及び委託先の指導のもと前川が中心となって作成したものである。

さらに、平成 19 年の春から秋にかけて、臨床現場で実際に、計画中の臨床試験が実施可能であるかを頭の中でシュミレーションし検討する作業を実施することを提言し、1) 来院、登録、割り付け、同意取得、薬剤投与の流れ、2) 同意説明に十分な時間を割くことができるか、3) プロトコル案の内容に沿って実際に評価を行うことが可能か、等の細かい検討が行われた。この作業を通じて、各施設の違いについて明らかになり、その違いを受け入れられる形でのプロトコル修正を行うことができた。また、この過程で、薬剤部での盲検化

が一部施設で不可能であることが明らかとなり、企業へプラセボの製造を依頼することも決定された。

これらの作業を踏まえて、喘息評価用の教材の作成が急ピッチで進行しており、完成し次第、評価者間及び評価者内での信頼性評価を実施し、その結果を踏まえて本試験の開始を可能な限り早く計画したいと考えている。さらに開始後にも、さまざまなプロジェクトマネジメントの作業があるが、それを通して、若手臨床研究フェローの教育も継続すると同時に、参加者全員に臨床試験のあり方について経験を深めていただく予定である。

D. 考 察

本試験は小児アレルギー領域において、はじめて計画された、セントラルマネジメント等の厳密な品質管理を行い、多施設で実施を予定している、ダブルダミーを用いた多施設共同二重盲検無作為比較試験である。主任・分担研究者が非常に熱心に細かい検討をされたおかげで、しっかりしたプロトコルが出来たと自負している。本試験が順調に実施されれば、その結果は小児喘息治療に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

主任・分担研究者を支援するために、我々は多くのスタッフを投入し、プロジェクトマネジメント・計画書作成・統計・臨床薬理的検討・委託先との連携など、多岐にわたって、主任・分担研究者の作業の支援を行った。成育医療臨床研究センターの目指す支援の大きな柱として、「ガイドラインの改定につながるような本格的な質の高い臨床試験のプロジェクトマネジメント」があるが、そのプロトタイプ的な支援として、我々としても試行錯誤しながら体制整備・支援にかかわってきた。主任・分担研究者からは高く評価していただいております、試験開始後も引き続き全面的支援を行いたい。

臨床薬理的検討については、血中濃度測定を行うことにより、サルブタモールの R-体及び S-体、イソプロテレノールの血中濃度が、持続吸入後にどの程度上がるかも評価する予定である。この結果と、実際の有効性と安全性の結果を合わせ

て検討すれば、我々の仮説が正しいかどうかも評価できよう。

データマネジメント、メディカルライティング、統計は外部委託をするが、単に外部委託をただけでは試験は必ずしもスムーズに行うことができない。我々の実施しているプロジェクトマネジメントの作業が、委託先との円滑な連携に必要不可欠であり、医師主導の臨床試験を円滑に進める上での鍵となると感じている。我々としてもこの経験を、今後さらにほかの臨床試験にも応用したいと考えている。また、この試験の実施にこれから参加する医師の皆さんにも、モニタリング委員会や有効性安全性評価委員会などからの提案・意見などを踏まえて、どのようにすれば臨床試験の質を上げられるかを体験していただけるものと考えている。

E. 結 論

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性及び安全性を海外標準であるサルブタモール持続吸入と比較する多施設共同の二重盲検無作為比較試験の計画立案において、体制の助言、プロジェクトマネジメント、臨床薬理的検討を行った。主任・分担研究者が非常に熱心であり、1) 評価者間及び評価者内での信頼性を評価する臨床研究 2) 参加全施設でスタッフ教育をしたのちに実施する本試験の、2つの計画書が完成し、現在、スタッフの喘息症状に関する教育用教材の作成作業が進行中である。本研究の実施が採択され、順調に実施されれば、その結果は小児喘息治療に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

1) 中村秀文：国際共同治験の現状と問題点. 追

加発言(1) : 小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35 : 237-246, 2007.

2. 学会発表等

- 1) 中村秀文 : 日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidence となる臨床研究を行うために」. 第 42 回日本小児腎臓病学会学術集会. 横浜. 平成 19 年 6 月 29 日.
- 2) 中村秀文 : 小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題－薬剤師との共同作業として－. 第 26 回城南地区薬剤師セミナー. 東京. 平成 19 年 7 月 7 日.
- 3) Hidefumi Nakamura : Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- 4) 中村秀文 : 小児臨床試験の今後の展望と取り組み. ワークショップ「できることから始めよう! 治験の活性化のために」. 第 7 回 CRC と臨床試験の在り方を考える会議. 横浜. 平

成 19 年 9 月 16 日

- 5) Hidefumi Nakamura : Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation : First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
- 6) 中村秀文 : 小児医薬品開発の現状と臨床研究審査. 第 4 回臨床研究審査を考える会議. 静岡. 平成 19 年 11 月 9 日
- 7) 中村秀文 : 小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点. 第 31 回小児腎疾患懇話会. 名古屋. 平成 19 年 12 月 1 日
- 8) 中村秀文 : 小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて. 平成 19 年度治験推進地域連絡会議. 東京. 平成 20 年 2 月 16 日

厚生労働科学研究費補助金 臨床応用基盤研究事業

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続
吸入療法の検討:サルブタモール持続吸入療法を対照とした
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

(研究課題番号 20140301)

臨床試験実施計画書

研究代表者: 勝沼 俊雄
東京慈恵会医科大学附属病院 小児科
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
TEL 03-3433-1111
FAX 03-3435-8665
E-mail tkatsunuma@jikei.ac.jp

第0.3.8版作成: 2007年11月28日
第0.4.0版作成: 2007年12月6日

目次

0	概要.....	3
1	目的.....	6
2	背景と試験計画の根拠.....	7
3	薬剤情報.....	15
4	患者適格基準.....	17
5	説明と同意取得.....	19
6	インターネット登録, ランダム割付.....	20
7	治療計画.....	21
8	観察・検査・調査.....	28
9	有害事象の評価と報告.....	36
10	データ収集.....	42
11	エンドポイント.....	43
12	統計解析.....	45
13	倫理.....	47
14	被験者の費用負担.....	48
15	健康被害の補償および保険への加入.....	48
16	記録の保存.....	48
17	モニタリング.....	49
18	実施計画書の変更と試験の早期中止.....	50
19	研究結果の公表.....	50
20	研究組織.....	51
21	参加施設 (参加予定施設も含む).....	52
22	文献.....	53
23	付録.....	56

別添資料

ヘルシンキ宣言

薬剤添付文書; プロタノール®-L 注, ベネトリン®吸入液

症例報告書

説明文書, 同意書

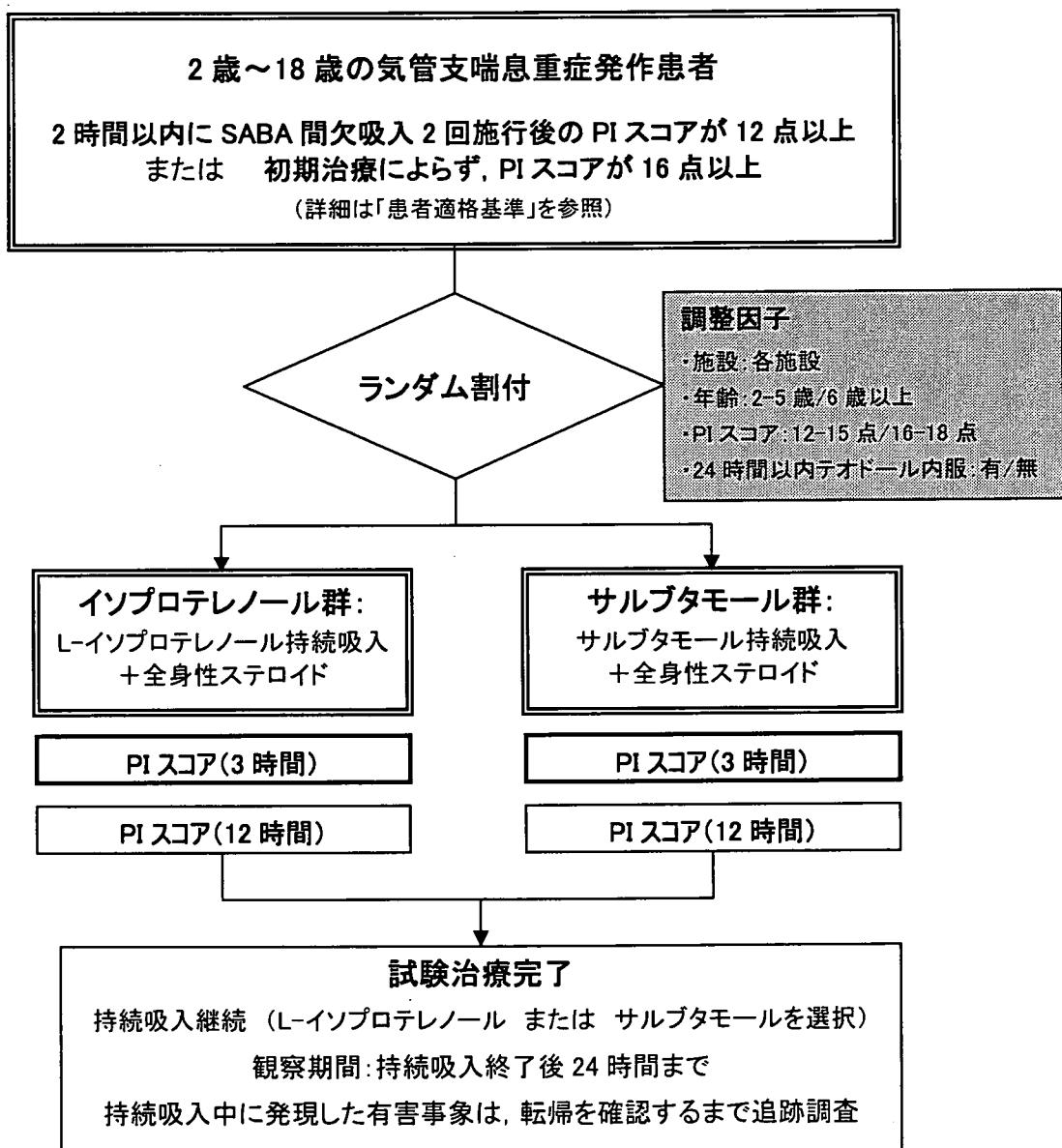
0 概要

0.1 課題名

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討:サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

0.2 試験デザイン

小児気管支喘息重症発作患者を対象として、イソプロテレノール持続吸入療法の有効性と安全性をサルブタモール持続吸入療法を対照として比較する、多施設共同、二重盲検、ランダム化比較試験を実施する。



0.3 PI スコア (modified Pulmonary Index Score)

本試験では、喘息発作の重症度の指標として、2005 年に Carroll らが提唱した PI スコア[1]を用いる。PI スコアは各 6 項目の合計点数で、最大 18 点となる。

	0	1	2	3
SpO ₂ (%) (酸素なし)	96<	93-95	90-92	<90
呼吸補助筋の使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気：呼気	2：1	1：1	1：2	1：3
喘鳴	なし	呼気終末	吸気と呼気 エア入り良好	吸気と呼気 エア入り低下
心拍数 (回/分) (3 歳未満)	<120	120-140	141-160	160<
(3 歳以上)	<100	100-120	121-140	140<
呼吸数 (回/分) (6 歳未満)	≤30	31-45	46-60	60<
(6 歳以上)	≤20	21-35	36-50	50<

0.4 目的

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性と安全性を、サルブタモール持続吸入療法を対照として評価し、小児気管支喘息発作治療におけるイソプロテレノール持続吸入療法の位置づけを明確にする。

0.4.1 有効性評価項目

主要評価項目

- 1) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の PI スコア変化量

副次的評価項目

- 1) ベースライン値から試験治療開始 12 時間後の PI スコア変化量
- 2) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の呼吸数変化率
- 3) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の心拍数変化率
- 4) 試験治療開始 3 時間後および 12 時間後の全般改善度

0.4.2 安全性評価項目

- 1) 試験治療開始から試験治療開始後 12 時間までの有害事象発現割合
- 2) 試験治療開始から持続吸入療法終了後 24 時間までの有害事象発現割合
- 3) ベースライン値から試験治療開始 12 時間後の血清カリウム値変化量
- 4) 試験治療開始 12 時間後の低カリウム血症 (K<3.0 mEq/L) の発現割合
- 5) 試験治療開始 12 時間後の血清トロポニン T 値異常の発現割合

0.5 対象

登録時年齢が2歳以上18歳未満の気管支喘息発作患者のうち、2時間以内に2回以上の短時間作用型 β_2 刺激薬（Short-Acting Beta₂-Agonist, SABA）間欠吸入施行後のmodified Pulmonary Indexスコア（以下、PIスコア）が12点以上である患者、または治療によらずPIスコアが16点以上である患者を対象とする。

発熱（38.5℃以上）を認める患者、6時間以内に解熱剤を使用した患者、基礎疾患として慢性肺疾患、チアノーゼ性心疾患、その他喘鳴を呈する事のある全身性の疾患を有する患者、 β_2 刺激薬使用により引き起こされた不整脈の既往のある患者、クランプ症候群合併患者、異物誤嚥が疑われる患者、細気管支炎患者、抗生剤治療を要する肺炎合併患者、葉性無気肺合併患者、気管内挿管を要する患者は除外する。

0.6 試験治療

本試験では試験治療として、12時間の試験薬持続吸入療法および1回の全身性ステロイド投与を施行する。以下の2群のいずれかが試験治療として登録時にランダム割付される。

イソプロテレノール群：

「1体イソプロテレノール+サルブタモールプラセボ」持続吸入+全身性ステロイド

サルブタモール群：

「サルブタモール+1体イソプロテレノールプラセボ」持続吸入+全身性ステロイド

薬剤投与量は1体イソプロテレノール0.01 mg/kg/h（最大0.5 mg/h）、サルブタモール0.5 mg/kg/h（最大10 mg/h）とし、高流量酸素吸入器（インスピロン®）を用いて投与する。試験治療は担当医師および患者の二重盲検下で行うこととし、試験薬にダブルダミーを使用することで盲検性を保つ。両群とも、全身性ステロイドとして、メチルプレドニゾロン1 mg/kgを1回投与する。

0.7 併用禁止療法

試験治療期間中は、原則的にすべての薬剤の併用を禁止する。

0.8 予定症例数

最大100例（イソプロテレノール群50例、サルブタモール群50例）

0.9 試験実施予定期間

症例登録および試験実施予定期間：2008年4月～2011年3月までの3年間

1 目的

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性と安全性をサルブタモール持続吸入療法を対照として評価し、小児気管支喘息発作治療におけるイソプロテレノール持続吸入療法の位置づけを明確にする。

1.1 有効性評価項目

1.1.1 主要評価項目

- 1) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の PI スコア変化量

1.1.2 副次的評価項目

- 1) ベースライン値から試験治療開始 12 時間後の PI スコア変化量
- 2) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の呼吸数変化率
- 3) ベースライン値から試験治療開始 3 時間後の心拍数変化率
- 4) 試験治療開始 3 時間後および 12 時間後の全般改善度

1.2 安全性評価項目

- 1) 試験治療開始から試験治療開始後 12 時間までの有害事象発現割合
- 2) 試験治療開始から持続吸入療法終了後 24 時間までの有害事象発現割合
- 3) ベースライン値から試験治療開始 12 時間後の血清カリウム値変化量
- 4) 試験治療開始 12 時間後の低カリウム血症 ($K < 3.0 \text{ mEq/L}$) の発現割合
- 5) 試験治療開始 12 時間後の血清トロポニン T 値異常の発現割合

2 背景と試験計画の根拠

2.1 背景

2.1.1 小児気管支喘息

気管支喘息は慢性的な気道炎症を特徴とし、発作時に喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す慢性疾患である。小児慢性疾患の中で最も患者数が多く、国内の疫学調査によると、いまだに有病率は増加傾向にある[2, 3]。一方、小児気管支喘息重症発作*患者数は減少傾向にあり、患者教育と吸入ステロイド薬を中心とする長期管理薬の普及によるとされている[4-6]が、それでもなお小児気管支喘息重症発作入院件数は年間約9万件にのぼると推定される。

*GINA 2006 および NAEP では気管支喘息発作の重症度は軽症 (Mild)、中等症 (Moderate)、重症 (Severe)、呼吸窮迫 (Respiratory Arrest Imminent) の4段階に分類される。JPGL2005 では同様に小発作、中発作、大発作および呼吸不全の4段階に区分され、多少の定義の差異はあるものの大発作が GINA2006 および NAEP の重症発作に相当する。

2.1.2 小児気管支喘息重症発作に対する国内外の治療とその問題点、本試験の意義

気管支喘息重症発作に対する主な治療は β_2 刺激薬の吸入療法および全身性ステロイド治療で、それらの治療は有効性と安全性が十分に支持されており[7-10]、国内外を問わず初期治療としての位置づけは確固としている。 β_2 刺激薬は気管支平滑筋等に分布する β_2 受容体を選択的に刺激することにより気管支拡張作用を発揮する。通常、加圧式定量噴霧式吸入器 (pMDI) やネブライザーを用いて、間欠反復吸入を行う。サルブタモールは β_2 刺激薬の代表的な薬剤である。

これらの治療に対して喘息発作症状の改善が得られない場合、いくつかの追加治療の選択肢があるが、有効性と安全性に関する根拠が十分に確立していない治療が多く、しばしば経験的に治療が選択されている。 β 刺激薬の持続吸入療法は選択肢の一つである。

海外では、サルブタモール持続吸入療法が治療の選択肢の一つとなる。複数のランダム化比較試験でサルブタモール持続吸入の有効性と安全性がサルブタモール間欠反復吸入と比較検討され、それらの系統的検討[11]でも、持続吸入の呼吸機能改善効果は少なくとも間欠反復吸入と同等で、気道狭窄の強い気管支喘息重症発作例に対しては間欠反復吸入より呼吸機能改善効果が高い可能性が結論づけられている。また、小児気管支喘息患者を対象としたランダム化比較試験でも持続吸入の臨床症状改善効果が高いか[12]少なくとも同等[13]であると結論づけられている。これらの治療根拠に基づき、米国喘息治療ガイドライン (National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3 ; 以下 NAEP, EPR3) [14]では β_2 刺激薬の持続吸入療法は重症発作の初期治療として位置づけられている。

一方、国内でも持続吸入療法が治療選択となるが、多くの施設でイソプロテノール

を用いた持続吸入療法が汎用されている。イソプロテレノールは最初に開発された β 刺激薬で、 β_2 作用と同等の β_1 作用を有するため、 β_2 選択的刺激薬に比べて循環器系作用が出やすいが、 β 固有活性が強力であること、半減期が 2.5~5 分[15, 16]と短時間であるため副作用発現時に投与を中止することで速やかに副作用を軽減できると考えられることから、1981 年の朱らの報告[17]以降、持続吸入療法として国内で汎用されるようになった。それ以降、国内ではイソプロテレノール持続吸入療法に関する治療経験が集積しており、多くのケースシリーズ研究で検討され、臨床スコアの改善、心拍数の低下、気管内挿管患者数の低下などによりその有用性が報告されているが、後方視的な検討に限られる[18-23]。重篤な副反応として、高用量 dI 体イソプロテレノール持続吸入療法に伴う心筋梗塞[24]、心筋炎様病態の症例報告[25]があるが、低用量 dI 体イソプロテレノール持続吸入療法に関する重篤な有害事象報告はなく、同治療に関する後方視的な報告の多くは特記すべき有害事象はなかったと報告している。しかし、現時点でイソプロテレノール持続吸入療法の効果と安全性に関する前方視的比較検討はなされておらず、根拠は不十分であるといわざるを得ない。

国内の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (以下 JPGL 2005) [26]では、ガイドライン作成委員各自の治療経験の総和として、イソプロテレノール持続吸入療法が気管支喘息重症発作に対する追加治療として位置づけられ、記載されている。治療用量設定については dI 体イソプロテレノール持続吸入の高用量と低用量の後方視的比較検討[27]で高用量持続吸入に伴う有害事象報告が多かったことから、JPGL 2005 には低用量設定を基準に幅をもった用量設定が記載されている。

海外では、1970 年代に喘息死の増加が社会問題となり、疫学調査からイソプロテレノール定量噴霧式吸入器の普及と喘息死の関連が指摘されたこと[28-30]、イソプロテレノール持続点滴静注療法に関連する有害事象として心筋障害の報告が続いたこと、同時期に β_2 受容体選択性の高い薬剤の開発が進んだことから、もはやイソプロテレノールは気管支喘息に対する治療薬として使用されなくなった。国際的なガイドラインである Global Initiative for Asthma 2006 (以下 GINA 2006) [31]および米国喘息治療ガイドライン (NAEPP, EPR3) [14]にもイソプロテレノール持続吸入療法に関する記載はなく、逆に、気管支喘息に対する β 刺激薬は β_2 選択性の高い薬剤に限るべきであると明記されている。

以上より、小児気管支喘息重症発作に対する治療に関する現在の問題点として、次の 3 点が挙げられる；①国内外でこれまで評価されておらずイソプロテレノール持続吸入療法の有効性・安全性が不明である、②日本では持続吸入療法の薬剤としてイソプロテレノールが広く使用されてきたが薬剤選択を裏付ける根拠が乏しい、③持続吸入療法に使用する薬剤について国内と海外のガイドラインの推奨内容に相違があり、標準治療が国内外で統一されていない。これらの問題を解決する手段として、イソプロテレノール持続吸入療法の有効性・安全性を評価し、臨床上の位置づけ (優先順位) を明確とするために、海外のガイドライン推奨治療であるサルブタモール持続吸入療法とのランダム

化比較試験を実施することとした。本試験ではイソプロテレノール持続吸入療法がサルブタモール持続吸入療法の治療効果を上回るとの仮説を検証することで、長年行われてきた日本の標準治療の有用性を明確にできると考える。この臨床試験の実施により、国内の問題を解決するのみならず、イソプロテレノール持続吸入療法のエビデンスを日本から海外へ向けて発信することが可能となり、その意義は大きい。

2.2 試験デザインと設定根拠

2.2.1 対象

本試験では、2歳以上18歳未満、SABA間欠反復吸入への治療反応が不十分である小児気管支喘息重症発作患者を対象とした。

【対象設定の根拠】

本試験では実地臨床で持続吸入療法の適応となっている患者群を対象として設定する必要があることから、国内ガイドライン JPGL 2005 で持続吸入療法が推奨されている患者群である、重症発作で初期治療に対する反応が不十分である患者群と、初期治療によらず呼吸不全にある最重症発作群を対象に設定した。米国ガイドライン (NAEPP, EPR3) では、持続吸入療法が救急外来での初期治療として位置づけられるようになっているが、多くの場合自宅で SABA 吸入を複数回施行して改善が乏しい場合に救急外来を受診する背景を考慮すると、本試験の対象は海外のガイドラインで持続吸入療法が推奨されている患者群ともほぼ同質であると考えられる。

本試験で対象患者の年齢設定を2歳以上とした理由は、2歳未満の乳児喘息は解剖学的、呼吸生理学的差異により、臨床像が年長児と大きく異なり、気道狭窄が進行しやすく β_2 刺激薬に対する反応が鈍い場合が多いこと、細気管支炎や先天的気道狭窄などの除外が必ずしも容易でないことから、治療効果判定が同質に議論できないと考えたからである。

また、本試験では重症発作として、PIスコアが12点以上であることを選択基準に設定しているが、この点数は、PIスコアの妥当性評価[1]において、PIスコアが12点以上であることがICU入院率と有意に相関したとの報告があること、本試験参加予定施設で持続吸入療法の適応となった患者のPIスコアが概ね12点以上であったことに基づく。

2.2.2 対象に対する標準治療

国内ではイソプロテレノール持続吸入療法および全身性ステロイド投与が標準治療となる。JPGL 2005 に準拠して治療を行っている多くの施設では同治療が実施される。一方、海外ではサルブタモール持続吸入療法および全身性ステロイド投与が標準治療となる。

上記持続吸入療法に対する追加治療も国内外で異なる。国内ではアミノフィリン持続

点滴が追加治療として考慮され、さらに追加治療が必要な場合、高用量イソプロテノール持続吸入、イソプロテノール持続点滴などが治療選択となる。海外ではマグネシウム静脈内投与、抗コリン剤吸入、SABA 持続点滴が選択される。最重症例は気管内挿管下で鎮静人工呼吸管理となる。

2.2.3 試験治療計画

本試験では試験治療として、イソプロテノール群またはサルブタモール群にランダム割付けし、12 時間の試験薬持続吸入療法および 1 回の全身性ステロイド投与を施行する。

【試験治療設定の根拠】

双方の持続吸入療法の治療根拠は背景 (2.1) に述べた。

イソプロテノールは国内で集積している治療経験に基づき有効かつ安全な治療であるとされているが、前方視的な比較試験による客観的な有効性評価は行われていない。そこで、イソプロテノール持続吸入の効果と安全性を評価するために対照治療をおいた比較試験を計画した。イソプロテノールは経験的治療ではあるが、30 年にわたる治療経験と症例集積、国内の実地臨床状況、および専門医の意見に基づき、イソプロテノール持続吸入療法を試験治療と設定することは、被験者の利益を損ねるものではないと考えた。

過去のエビデンスに基づき、SABA 吸入の有効性は確固としているため、対照治療の候補は、サルブタモール間欠反復吸入とサルブタモール持続吸入療法となる。間欠吸入と持続吸入の有効性に関しては議論の余地があるが、小児気管支喘息患者を対象とした試験を含む複数のランダム化比較試験で、気道狭窄の強い気管支喘息重症発作例に対する持続吸入療法の有用性が示唆されていること、持続吸入療法を対照治療に設定すれば治療の盲検性が保たれることから、対照治療はサルブタモール持続吸入療法とした。

試験治療を 12 時間とした理由として、両治療はともに長期的な治療に関する安全性の根拠が乏しいこと、多くの場合 12 時間の持続吸入療法により喘息重症発作状態を脱することができるからである。実際には、12 時間を越えて持続吸入療法継続が必要な場合は多いが、その際の継続治療は各担当医師の判断で決定し、盲検化は行わない。

持続吸入療法の用量設定は厳格な薬物動態試験に基づいたものではなく、また吸入療法による薬物の吸収率は患者の呼吸状態等の条件により大きく異なるため、厳密な規定が困難である。本試験では、イソプロテノール持続吸入療法の用量設定は、高用量 dl 体イソプロテノールと低用量 dl 体イソプロテノールの比較で有害事象報告がより少なかった低用量に準じて設定した。これは JPGL 2005 の推奨用量でもある。サルブタモール持続吸入療法の小児における用量設定は成人での用量設定から換算された用量が経験的に用いられており、報告により用量設定が異なるため、本試験では米国ガイドライン (NAEPP, EPR3) で推奨されている用量設定を採用した。吸入薬の上限の設

定も各ガイドラインに従った。

本試験では高流量酸素吸入器であるインスピロンを用いた持続吸入療法を行う。粒子特性測定の標準的方法であるレーザー光分析での解析したインスピロンから噴霧されるエアロゾル粒子中位径は、試験設定で平均 $4.15\mu\text{m}$ であり ($5\mu\text{m}$ 以下の粒子割合は 57%) ネブライザーとして適当であると考えた。

インスピロンに付属するマスクは、高流量による吸気・呼気時の圧負荷を免除するため、通常の酸素マスクより側孔が大きく作成されているため、低流量設定では本体から噴霧される加湿酸素より、外気をより多く吸入することとなる。本試験のインスピロン設定では毎分約 12 分、毎秒 200 ml の加湿酸素が噴霧されるため、小児の 1 回換気量が 7~10 ml/kg であることを考慮すると、マスクフィットがなされていれば大部分の吸気は本体から噴霧気であると考えられる。

全身性ステロイド投与は気管支喘息発作に対する治療としての有効性と安全性が支持されているため[10]、試験治療として全被験者に投与する。全身性ステロイド投与は経口投与での有効性も支持されているが、本試験では気管支喘息重症発作の急性期を対象とするため、投与経路は経静脈投与とした。

2.2.4 評価項目

有効性の主要評価項目は、発作の改善の指標として、試験治療開始 3 時間後の Pulmonary Index (PI) スコア変化量とした。副次評価項目はそれぞれ、試験治療開始 12 時間後の PI スコア、心拍数変化率、呼吸数変化率、全般改善度とした。

【評価項目設定の根拠】

喘息スコアとして PI スコアを選定した理由は、従来しばしば用いられてきた Wood の喘息スコア[32, 33]が、喘息重積の急性期の臨床症状の変化を十分鋭敏に検出できないと考えたためである。PI スコアは気管支喘息重症発作を対象とした複数の治療研究で評価項目として用いられているが[34, 35]、今回使用する PI スコアは、2007 年に Carroll らが提唱したもので、すでにスコアの妥当性および評価者間信頼性が評価されている [1]。

PI スコアは喘息の重症度と関連のある 6 つの項目を各々 4 段階にスコア化し、それらを合計した数値で評価される。項目には努力呼吸や喘鳴の程度といった、評価者が主観的に判定する項目も含まれているため、これらの項目の評価者間信頼度を上げる工夫が必要である。本試験では試験実施に先立ち、担当医師に対してビデオを用いた勉強会を行い、評価の統一を図る。また、評価者内での再現性および異なる評価者間の一致度を評価し、スコアとしての信頼度を評価する。

主要評価を治療開始 3 時間後としたのは、過去のサルブタモール持続吸入療法の比較臨床試験報告および国内のイソプロテレンール持続吸入療法に関する治療報告、専門家の治療経験により、概ね治療開始 2 時間後から喘息発作症状の改善を認める患者が多い

こと、PI スコア評価のためには持続吸入および酸素を 2 分間中断して SpO₂ を評価する必要があることから、ある程度の発作改善が見込まれる状態での評価が適当と考えた。

副次評価を治療開始 12 時間後としたのは、多くの場合 12 時間の持続吸入療法で重症発作状態を脱することができること、夜間入院例が多いため 12 時間後の評価は日常勤務帯にあたり評価および治療の変更が安全かつ円滑に行うことができることから妥当と考えたからである。また、治療開始後の急性期にスコア上の変化がないものの、呼吸困難感が改善したと感じられる場合があり、それらの繊細な変化を反映する指標として全般改善度を副次評価項目として採用した。

安全性評価項目は、有害事象の種類と発現割合、試験治療開始 12 時間後の血清カリウム値低下および低カリウム血症 (<3.0 mEq/L) の発現割合、治療開始後 12 時間後の血清トロポニン T 値異常割合、とした。β₂ 刺激薬のおもな有害事象としては、頻拍、不整脈、血清カリウム値の低下、吐き気などの消化器症状、が重要である。有害事象は試験治療期間および観察期間に発現したものについて評価する。イソプロテレノールは β₁ 受容体を介して心筋負荷を増強させる可能性があり、心筋障害の代替指標として治療 12 時間後の血清トロポニン T 異常値の発現割合を安全性評価項目とした。

持続吸入療法を継続するにあたり、体内での蓄積効果が懸念されるため、試験治療開始 12 時間後と、試験治療終了後も持続吸入療法を 12 時間以上継続する場合の持続吸入療法終了時に薬物血中濃度を測定することを検討している。これについては現在製薬企業での検査が可能であるか確認中である。

2.2.5 臨床的仮説

短時間作用型 β₂ 刺激薬 (SABA) 間欠反復吸入への治療反応が不十分である小児気管支喘息重症発作患者に対する治療として、イソプロテレノール持続吸入療法の治療効果がサルブタモール持続吸入を上回る。

【仮説の設定根拠】

現段階では、イソプロテレノール持続吸入療法について質の高い臨床試験による検証結果は報告されておらず、客観的根拠は不十分であるが、次の情報に基づき本試験の仮説を設定した。

まず、臨床試験の結果として、国外では 2007 年に Hanania らによりイソプロテレノール持続吸入療法とサルブタモール持続吸入療法の比較試験が報告されており、イソプロテレノール持続吸入群において 1 秒量の改善と、Borg スコアの改善が有意であったと結論付けている[36]。しかし、この試験では対象が成人であったこと、サンプルサイズが 19 例と小さいこと、イソプロテレノール持続吸入設定が JPGL 2005 で推奨されている設定より大幅に高用量であることから、小児気管支喘息発作治療におけるイソプロテレノール持続吸入療法の根拠として一般化することは困難である。

一方、イソプロテレノール持続吸入が広く行われている国内では、両者を比較した臨