

床試験報告は存在せず、後方視的検討の報告と小児アレルギー専門医の経験に基づいた意見に限られる。イソプロテレノール持続吸入が有用であるとする根拠は、対照治療のない症例集積研究に限られるものの、その大多数で喘息スコアの改善、頻拍、多呼吸の改善により有効性が示されており、無効とする報告がない。また、臨床現場および小児アレルギー専門医の意見の総和もそれらの報告と矛盾はなく、それらの報告は有効例を過大評価したものではないと考えている。

さらに、本試験の仮説を支持する理論的根拠として、イソプロテレノールの薬理学的特性が挙げられる。すなわち、イソプロテレノールは β 固有活性が強力であり、短時間作用型 β_2 刺激薬 (Short-acting beta 2 agonist ; 以下 SABA) と比較して気管支拡張作用が強いと考えられる。また、安全性上の利点として、イソプロテレノールの半減期が 2.5 ~ 5 分[15, 16]で、サルブタモールの半減期 4.6~5 時間[37]と比較してより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可能性が考えられる。

以上より、特に 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の治療効果がサルブタモール持続吸入を上回る可能性があると考えた。

2.2.6 仮説検証と比較デザイン

本試験の目的は国内外で標準治療となっている 2 治療のうち、優れている治療の選択を検証的に行うことであり、帰無仮説と対立仮説は以下のように書くことができる。

帰無仮説：2つの治療法間に差がない

対立仮説 1：一方の治療の効果が他方の治療の効果に優越する

これらの仮説には、片群の優越性のみを議論する通常の優越性試験タイプのデザインでは不十分であり、両側に棄却域を有するデザインが必要と考えられる。

さらに、本研究で対象とする小児の気管支喘息重症発作は近年減少傾向にあり、症例集積には時間がかかることが予想される。また、喘息治療で期待される効果は症状の早期改善であり、治療介入後早期に重要なアウトカムの観察が可能である。よって本試験では、対立仮説に対応する 2 つの棄却域を検出力 80% で設定し、どちらかの治療の優越性が検証されるまで、逐次的に結果を評価しながら試験を継続する Wald タイプの逐次デザイン Sequential Probability Ratio Test (SPRT) を採用する。ただし半永久的に試験を継続することは現実的ではないため最大症例数を 3 年間の研究期間で集積可能と考えられる 100 例に設定する。

具体的には主要エンドポイントの評価が 2 例以上で報告されるごとに群間比較を行い、結果がどちらかの治療法の優越性を示せばその治療を有効と結論して試験を終了、どちらの優越性も示されなければさらに試験を継続するというものである。詳細は「12. 統計解析」に記載する。

2.2.7 最大症例数 N の設定根拠

SPRT デザインは中間解析の回数、情報量時間、サンプルサイズを予め設定する必要がないが、Feasibility から最大症例数を設定する。本試験の試験期間は 3 年間、通常 1 年に各施設 10~15 名の患者があり、そのうち 3~5 割から同意が取得できると予想すると集積可能な最大症例数 N は 100 例程度と考えられる。100 人の評価までにどちらかの治療の優越性が示されなければ試験を終了する。100 例は通常の優越性試験で得点の分散 2 点、得点の群間差が 1 点、有意水準両側 5%、検出力 80%としたときの必要症例数と一致する。

2.3 被験者に予想される利益と不利益

本試験に参加する場合に受ける治療は、国内外で標準化され、治療経験蓄積のある治療であることから、試験に参加しない場合に受ける従来の治療と実質上は大きく異なるものではなく、被験者に対する診療上の不利益はないと考える。

被験者の試験期間中の診療費はすべて被験者の保険および被験者の自己負担により支払われる。ただし、本試験の試験薬のうち、イソプロテレノールおよびサルブタモールのダブルダミーに要する費用は研究費から支払われる。試験治療完了後にイソプロテレノールまたはサルブタモール持続吸入療法を継続する場合、費用は被験者の保険および被験者の自己負担により支払われる。また、血清心筋トロポニン T 測定および試験薬の薬物血中濃度測定に関して発生する費用は研究費から支払われる。

本試験では β_2 刺激薬による有害事象が生じる可能性があり、適切に安全性を評価するために、心電図および経皮的酸素飽和度 (SpO₂) モニタ管理、診察と血液検査などが必要である。血液採取は通常行う血液検査以外に、本試験では血清心筋トロポニン T 値測定および薬物血中濃度測定のために 2 回の追加採血が必要となる。被験者にとって身体的、時間的負担を軽減するため、血液採取については、最小限度の回数と採血量を設定した。

3 薬剤情報

以下に薬剤情報の概略を示す。使用する薬剤の詳細は、薬剤添付文書（別添資料）を参照し常に最新の情報を把握する。薬剤添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて確認できる。

3.1 1体イソプロテレノール

商品名：プロタノール[®]-L注

剤形・用量：1アンプル1mL中1-塩酸イソプロテレノール0.2mg

販売元：興和創薬株式会社

【作用機序】

気管支平滑筋に作用し、気管支拡張作用を発揮する。

心収縮力増強、心拍数増加、組織循環促進作用を有する。

【適応】

気管支喘息の重症発作

アダムス・ストークス症候群（徐脈型）の発作時、あるいは発作反復時、心筋梗塞や細菌内毒素等による急性心不全、手術後の低心拍出量症候群

【主な薬物動態】

吸入した場合、主に気管支粘膜から吸収され、主に消化管、肝、肺などで代謝される。排泄部位は主に腎、胆汁である。

【重篤な薬物有害反応】

心筋虚血、重篤な血清カリウム値の低下

心室性期外収縮、心室性頻拍、致死的不整脈

【主な薬物有害反応】

心悸亢進、頻脈、顔面紅潮・蒼白、血圧変動、頭痛、振戦、発汗、神経過敏、悪心・嘔吐、胃痛、下痢、鼓腸、発疹などの過敏症

【禁忌】

特発性肥大性大動脈弁下狭窄症の患者、ジギタリス中毒の患者

カテコールアミン製剤等との併用は避けること。

【主な相互作用】

併用禁忌：カテコールアミン，エフェドリン，メチルエフェドリン，メチルエフェドリンサッカリネート，オルシプレナリン，クロルプレナリン，ピルブテロール，フェノテロール，ヘキサプレナリン，ドロキシドパ

併用注意： β_2 刺激薬，キサンチン誘導体，ステロイド剤，強心配糖体（ジゴキシン，ジギトキシン，ラナトシドC，プロスシラリジン等），アセチルコリン

3.2 サルブタモール

商品名：ベネトリン[®]吸入液

剤形・用量：1 mL 中日局硫酸サルブタモール 6 mg（サルブタモールとして 5 mg）

販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社

【作用機序】

選択的に β_2 -受容体を刺激することにより気管支拡張作用を発揮する。

【適応】

気管支喘息，小児喘息，肺気腫，急性・慢性気管支炎，肺結核の気道閉塞性障害にもとづく諸症状の緩解

【主な薬物動態】

吸入した場合，主に気管支粘膜から吸収され，肝臓でグルクロン酸抱合を受け，活性の低い硫酸抱合体となり，主に尿中に排泄される。

【重篤な薬物有害反応】

重篤な血清カリウム値の低下

過度の使用による不整脈，心停止等

【主な薬物有害反応】

心悸亢進，脈拍増加，不整脈，頭痛，手指振戦，悪心・嘔吐，眠気，めまい，口渇，口内炎，発疹などの過敏症

【禁忌】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【主な相互作用】

併用注意：カテコールアミン，キサンチン誘導体，ステロイド剤，利尿剤

4 患者適格基準

外来を受診した気管支喘息患者のうち、以下の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1 選択基準

- 1) 登録時年齢が2歳以上18歳未満の患者
- 2) 気管支喘息重症発作の基準として、以下のいずれかに該当する患者
 - ① 短時間作用型 β_2 刺激薬吸入を2時間以内に2回以上施行した後のPIスコアが12点以上
 - ② 初期治療によらず、PIスコアが16点以上
- 3) 説明同意文書による同意が患者の法的保護者から得られた患者

4.2 除外基準

- 1) 体温38.5℃以上の発熱を認める患者
- 2) 6時間以内に解熱剤を投与された患者
- 3) チアノーゼ性心疾患を有する患者
- 4) 慢性肺疾患を有する患者
- 5) 喘鳴を呈することのある全身性の疾患を有する患者
- 6) クループ症候群と診断される患者
- 7) 異物誤嚥が疑われる患者
- 8) 細気管支炎と診断される患者
- 9) 抗生剤治療を必要とする肺炎を合併する患者
- 10) 葉性無気肺を合併する患者
- 11) 気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者
- 12) β 刺激薬使用により誘発された不整脈の既往のある患者
- 13) β 受容体阻害薬、強心配糖体、利尿薬を投与中の患者
- 14) 試験治療薬の併用禁忌に指定されている薬剤（下記）を投与中の患者
- 15) その他、担当医師が本試験対象として不相当と判断した患者

併用禁忌に指定されている薬剤

サルブタモール：なし

1体イソプロテレノール：カテコールアミン、エフェドリン、メチルエフェドリン、メチルエフェドリンサッカリネート、オルシプレナリン、クロルプレナリン、ピルブテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、ドロキシドパ

【除外基準設定の根拠】

発熱は心拍数や呼吸数等に影響を与えるため、これらをスコア要素としている Pulmonary Index スコアにも影響を与えるため、1) 38.5℃以上の発熱を認める患者を除外する。同様の理由で、解熱剤の影響で一過性に体温が低下している患者を除外するため、2) 6時間以内に解熱剤を投与された患者を除外する。3) チアノーゼ性心疾患の既往を有する患者は喘息臨床スコアの項目に含まれる心拍数や SpO₂ のベースライン値が異なり、比較が困難であるため除外する。4) 慢性肺疾患を有する患者では肺胞腔の拡大や繊維化などを基礎とし、時として喘鳴を伴い気管支喘息と臨床的に類似した病像を示すが、気管支喘息発作治療薬に対する反応性が気管支喘息患者と異なるため除外する。5) 先天的あるいは後天的な器質的気道狭窄や、嚥下障害等による上気道分泌貯留、過度の体幹緊張や吸気努力増強により発生する喘鳴は、しばしば喘息発作との区別が困難であるため除外する。6) クループ症候群、7) 異物誤嚥は上気道狭窄症状を伴い喘息発作治療効果判定ができないため除外する。8) 細気管支炎は気管支喘息発作と類似した臨床症状を呈するが、気管支喘息発作治療薬に対する反応性や臨床経過が大きく異なるため除外する。9) 抗生剤治療が必要な肺炎を合併する患者は、呼吸症状の悪化が気管支喘息発作によるものか肺炎によるかを区別できないこと、気管支喘息治療と抗生剤治療併用により呼吸症状が改善した場合、気管支喘息発作症状の改善であるか肺炎の改善であるか区別ができないため除外する。10) 葉性無気肺は気管支喘息発作としての病態が改善傾向を示した場合も、聴診所見異常遷延や酸素化不良遷延原因となり臨床経過が異なる可能性があるため除外する。11) 気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者は聴診所見、臨床所見が自発呼吸時と異なり比較ができないため除外する。12) β刺激薬治療で不整脈が誘発された既往のある患者に対しては、特定の薬剤治療効果と不整脈の危険のリスクベネフィットを判断する必要があるため、二重盲検治療を行うべきでないと考え除外する。13) β受容体拮抗剤を投与中の患者はβ刺激薬の作用を阻害することで持続吸入療法の効果に影響を与える可能性があるため、本剤投与中の患者は除外する。強心配糖体は試験治療に伴う血清カリウム値低下により作用が増強し不整脈を誘発する可能性があるため、利尿剤は血清カリウム値低下を増強する可能性があるため、これらの薬剤による治療を必要とする患者は本試験治療対象から除外する。

5 説明と同意取得

5.1 法的保護者への説明と同意取得

本試験の対象患者は2歳以上18歳未満の小児患者であり、法的効力を有する同意を得ることは困難であるため、試験参加について法的保護者の同意を要する。当医師は、患者が本試験に参加する前に、各試験実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書（別添文書）を用いて法的保護者に十分に説明し、自由意思による本試験参加の同意を文書により得る。

本試験は気管支喘息重症発作患者を対象としているため、試験治療を開始する前に説明と同意に充てられる時間が限られることが予想される。その場合は、法的保護者が効率的に試験の内容を理解し試験参加の是非が判断できるよう配慮し、概略を示した資料を用いて説明を行い、法的保護者の署名を得る。また、その旨日時を含めて診療録に記載することとする。概略を示した資料を使用した際には、その後可及的速やかに試験の内容を示した説明同意文書を用いて、文書による同意を得る。担当医師は、患者および法的保護者の身元が明らかでない者は試験の対象としてはならない。また、同意取得の経過と結果を診療録に詳細に記載することとする。

気管支喘息患者を対象とした気管支喘息重症発作時の試験参加に関する事前説明と事前同意取得は行わない。理由は、気管支喘息が有病率の高い患者数の多い疾患であること、気管支喘息重症発作患者が必ずしも定期通院中の患者に限らないからである。

同意書には、法的保護者と患者との関係を明記し、説明を行った担当医師、患者の法的保護者が記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。担当医師は、説明文書と、記名・捺印または署名・日付が記入された同意書の写しを法的保護者に渡す。同意書の原本は診療録に保管する。

5.2 小児患者への説明とアセント

小児患者に対しては、できる限りアセント文書を用いて説明する。アセント文書は年齢に応じたものを使用することとする。

6 インターネット登録, ランダム割付

本試験では, 被験者の登録とランダム割付はインターネットを介し UMIN ホームページで行う予定である。Web 登録手順等については現在検討中であり, 臨床応用基盤研究事業として採択後に決定する予定である。

6.1 登録手順

- (1) 本試験参加への同意は, PI スコア判定後すみやかに患者の代諾者から文書で取得する(喘息発作発現までに文書同意を取得しておいてもよい)。担当医師は, 同意を得られた患者に対し, 症例登録チェックシート(別添資料)を用いて患者選択基準(4.1)を全て満たし, かつ除外基準(4.2)のいずれにも該当しないことを確認した後, 被験者として登録する。

以下, 現時点で想定する登録案を記す。

- (2) 担当医師は, UMIN ホームページ上で以下の情報を入力する。
- (3) 生年月日, 性別, 身長, 体重, 同意取得日, 選択基準および除外基準の確認(はい/いいえ), PI スコア, テオドール服用の有無
- (4) UMIN ホームページ上で直ちに登録情報がチェックされ, 被験者が適格である場合には試験治療が割付けられるが, 適格でない場合にはその旨が通知される。
- (5) 試験治療が割付けられると, その結果を示す「試験薬番号」及び「登録番号」が UMIN ホームページから付与される。
- (6) 「試験薬番号」及び「登録番号」は, UMIN ホームページ上で直ちに表示されるとともに, 予め登録された電子メールアドレスに対して確認メッセージとして送信される。

6.2 ランダム割付

被験者の本登録順に, 以下を割付調節因子とする動的割付により, イソプロテレノール群またはサルブタモール群におよそ 1:1 の比でランダム割付する。割付のアルゴリズムは生物統計解析責任者が割付開始前に決定する。

<割付調整因子>

- 1) 実施医療機関: 各施設
- 2) 年齢: 2~5 歳/6 歳以上
- 3) 登録時 PI スコア: 12~15 点/16~18 点
- 4) 登録 24 時間以内のテオドール服用: 有/無

6.3 登録後の除外

登録後, 試験治療開始前に「4. 患者適格基準」を満たさないことが判明した患者は, 試験治療を開始せず「登録後の除外」とし, 症例報告書(1)に報告する。

7 治療計画

7.1 期間の定義

本試験に関する期間の定義を以下に示す。

前治療期間：患者登録～試験治療開始。患者登録後1時間以内に試験治療を開始する。

試験期間：試験治療期間+観察期間

試験治療期間：試験治療開始後12時間で完了（それ以前は中止）

観察期間：試験治療完了または中止後から、以下のいずれかに該当するまでの期間

- ① 引き続き持続吸入療法を行わない場合：試験治療完了または中止後24時間まで
- ② 引き続き持続吸入療法を継続する場合：持続吸入療法終了後24時間まで

追跡調査：試験治療期間および β 刺激薬持続吸入療法（以下、持続吸入療法）施行中に有害事象が発現した場合は、有害事象が軽快するまで可能な限り追跡調査を行う。

図1. 試験治療完了または中止後、持続吸入を行わない場合

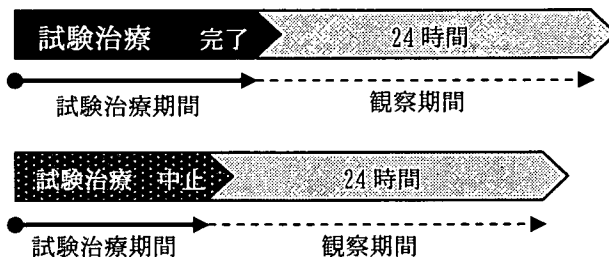


図2. 試験治療完了または中止後、引き続き持続吸入療法を継続する場合

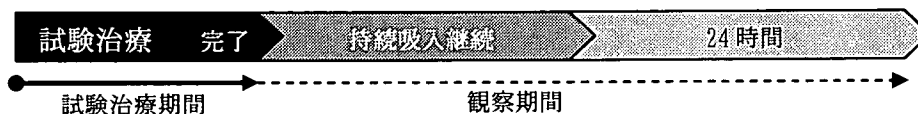
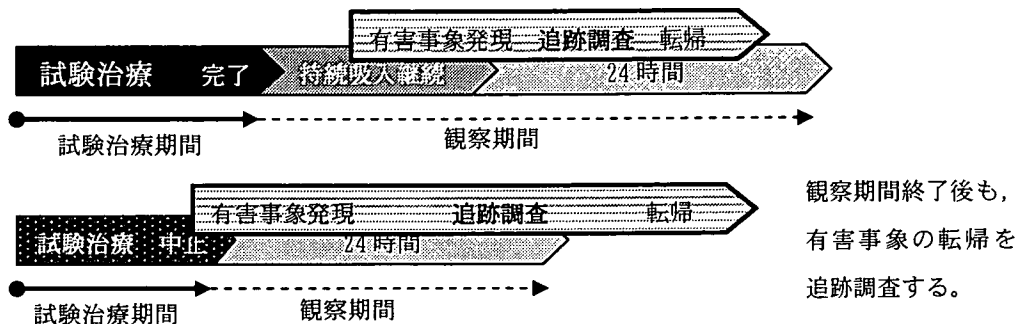
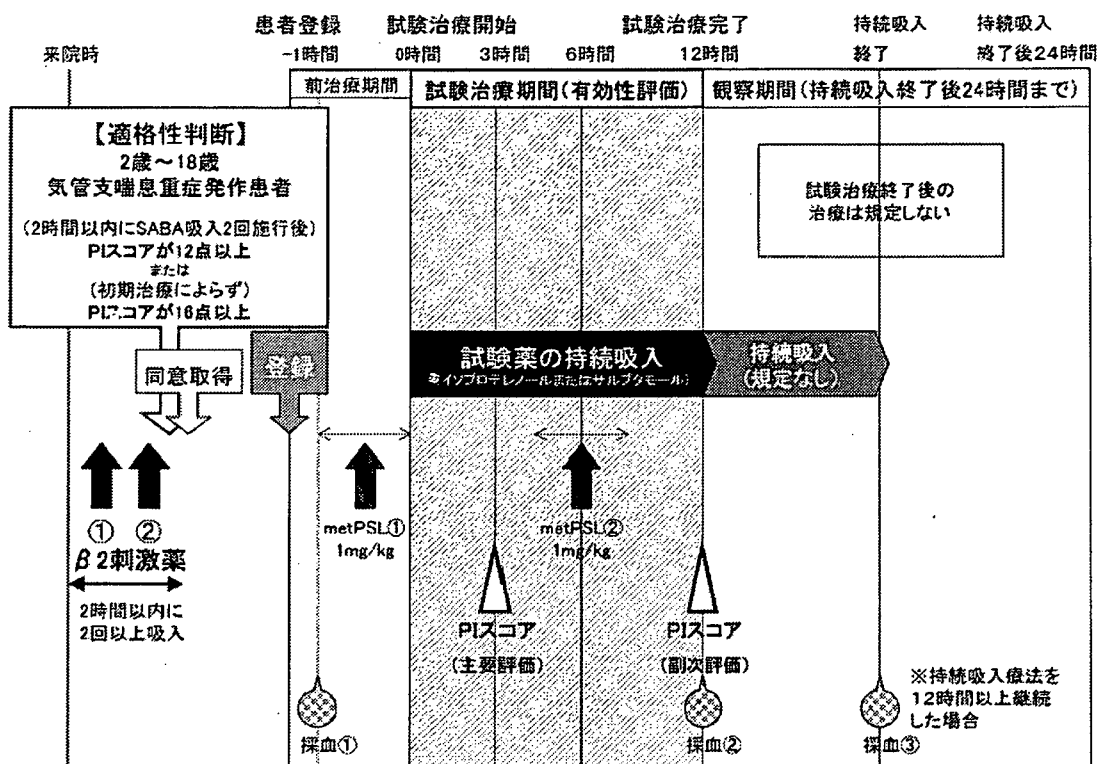


図3. 有害事象発現時





7.2 前治療

本試験では、患者登録後から持続吸入療法開始までの間に施行する治療を前治療とする。必要に応じて以下の治療を行う。前治療の内容は、症例報告書(1)に記載する。

7.2.1 全身性ステロイド(来院前に経口ステロイド投与を受けた者を除く)

投与量・投与方法：

メチルプレドニゾロン 1 mg/kg 1回

緩徐に静注または点滴静注

投与時間：

患者登録後～持続吸入療法開始までの期間中

ただし、来院6時間以内に経口ステロイド薬投与を受けている場合を除く。

7.2.2 短時間作用型β₂刺激薬(SABA)吸入

患者登録後から持続吸入療法までの間、担当医師の判断でSABA間欠吸入を施行してもよい。

7.3 試験治療

本試験では試験治療として、12時間の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

7.3.1 試験治療：持続吸入療法

ランダム割付結果に従い、以下の試験薬を高流量式吸入器（インスピロン®）を用いて経気道的に投与する。

イソプロテレノール群：

1体イソプロテレノール（0.01 mg/kg/h）+サルブタモールプラセボ

サルブタモール群：

サルブタモール（0.5 mg/kg/h）+1体イソプロテレノールプラセボ

本試験では試験薬の盲検性を保持するためダブルダミー（double-dummy）法によりプラセボを投与する。実薬とプラセボの作成は各製剤の製造元に依頼する。

ダブルダミー法とは、複数の薬剤を比較する際に、各薬剤について外見上判別できない実薬とプラセボの製剤をそれぞれ作成し、組み合わせて投与する方法で、被験薬と対照薬が用法・用量の異なる場合であっても二重盲検性を保つことが可能である。

(1) 試験薬の調整

試験薬の投与量を以下に定める。

投与量：

1体イソプロテレノール：「プロタノール・L注」の実薬またはプラセボ

1 ml/kg（上限 40 ml）とする

サルブタモール：「ベネトリン®吸入液」の実薬またはプラセボ

1.5 ml/kg（上限 30 ml）とする

⇒両剤を分注し、生理的食塩水で合計 500 ml に希釈する。

担当医師は、1体イソプロテレノールとサルブタモールの両方の投与量について、各被験者の体重をもとに上記に従い計算する。1体イソプロテレノールとサルブタモールは、必ず被験者ごとに配布された本試験用の製剤パッケージから使用することとし、市販の製剤は使用しない。製剤パッケージから1体イソプロテレノールとサルブタモールの両方を分注し、生理的食塩水で合計 500 ml に希釈して調整する。

本試験用の製剤パッケージは、1 体イソプロテレノールおよびサルブタモールについて、各被験者の割付け結果に従い実薬とプラセボを組み合わせたものであり、どちらが実薬であるかの判別は不能である。

製剤パッケージの取扱いについては、試験薬の納付や管理、残薬の記録・回収の規定を説明する図表・取り扱い説明文書を別途作成する予定。

(2) 投与方法

投与方法：

調整した試験薬 (500 ml) をインスピロン®容器に充填，6 時間後に 1 回交換。

持続吸入設定：酸素濃度 70% 酸素流量 8 L/分

投与時間：12 時間で完了

インスピロン®の初期設定を酸素濃度 70%，酸素流量 8 L/分とし，持続吸入療法を開始する。試験期間中はインスピロンの設定を変えてはならない。フェイスマスクは被験者の顔面にフィットさせる。被験者がフェイスマスクを許容できない場合，酸素テント・ヘッドボックスを用いて持続吸入を行う。被験者の酸素化が不良である場合，経鼻カヌラまたは酸素テント・ヘッドボックスによる酸素吸入の併用が可能である (7.4 試験治療中の併用療法)。

吸入液残量が少なくなると吸入薬液濃度が上昇するとの報告があり [38]，薬液は試験治療開始 6 時間後に 1 回交換する。容器破損時，薬液漏出時はその時点で交換する。

上記設定で投与した場合，1 時間あたり約 33 ml の液体が供給され，計算上の薬剤投与量は 1 体イソプロテレノールでは 1 時間あたり ($0.2/500 \times 33 =$) 0.013 mg/kg，サルブタモールでは 1 時間あたり ($1.5 \times 5/500 \times 33 =$) 0.50 mg/kg となる。

7.3.2 試験治療：全身性ステロイド

持続吸入療法に加えて，全被験者に以下の全身性ステロイド投与を行う。薬剤名と投与方法 (用法・用量)，投与時間を症例報告書 (1) に記載する。

投与量・投与方法：

メチルプレドニゾロン (メドロール®，ソル・メドロール®，ソル・メルコート®)

1 回 1 mg/kg を緩徐に静注または点滴静注

投与時間：

試験治療開始 6 時間後 (±30 分)

7.4 試験治療中の併用療法

7.4.1 酸素吸入

試験治療中は、インスピロンからの持続吸入療法に加えて経鼻カヌラまたは酸素テント・ヘッドボックスによる酸素吸入の併用が可能である。酸素吸入を追加使用する場合、併用薬剤として投与経路（カヌラ、酸素テント・ヘッドボックス等）および吸入条件、投与時間を症例報告書（1）に記載する。

7.4.2 輸液

輸液は K20 mEq/L を含む維持輸液とし、輸液量・速度は維持量を基本とする。脱水の程度と経口摂取水分量により適宜調節を行う。高カリウム血症（ $K \geq 5.0$ mEq/L）を認める場合は、臨床的判断により輸液を調節する。

輸液は、併用薬剤として輸液量・輸液速度、使用時間を症例報告書（1）に記載する。

7.4.3 その他の併用薬および併用療法

気管支喘息と直接関連のない基礎疾患に対する、気管支喘息治療薬に該当しない薬剤のうち、継続が必要である薬剤のみ併用を認める（たとえば、てんかん患者に対する抗てんかん薬、糖尿病患者に対するインスリンなど）。これらの薬剤を使用した場合、併用薬剤として薬剤名と投与方法（用法・用量）、投与期間を症例報告書（1）に記載する。

【併用療法設定の根拠】

試験治療設定ですでに酸素吸入が施行されるが、酸素需要に応じた追加投与を行うことは被験者の安全性を担保するうえで必要である。酸素吸入（7.4.1）は呼吸回数および1回換気量に影響を与えうるが、追加投与による試験治療効果への影響は少ないと考え、酸素吸入追加までは試験中止と扱わない。輸液（7.4.2）を規定する理由は、 β_2 刺激薬の持続吸入および間欠吸入療法と関連した有害事象として低カリウム血症の報告があるためである。また、本試験では安全性評価として血清カリウム値の低下および低カリウム血症の発現割合を評価するため、維持輸液を規定する必要がある。その他の併用薬および併用療法（7.4.3）について、気管支喘息治療薬および試験治療薬との相互作用が予想される薬剤は除外されているので、気管支喘息と直接関連がない基礎疾患に対して継続が必要な薬剤に限り併用は可能と設定する。

7.5 試験治療中の併用禁止療法

本試験では試験治療期間中のみ、「7.4 試験治療中の併用療法」の規定以外の全ての併用薬および併用療法を禁止する。これには以下の気管支喘息発作治療薬も含まれる。

併用禁止薬を使用した場合は本試験を中止し（7.7）、使用を症例報告書（1）に記載する。

- 1) アミノフィリン (内服, 静脈内投与)
- 2) マグネシウム製剤 (吸入, 静脈内投与)
- 3) 試験治療薬以外の β_2 受容体刺激薬 (静脈内投与, 吸入, 内服, 貼付)
- 4) カテコラミン製剤 (エピネフリンなど), エフェドリン
- 5) 抗コリン剤吸入
- 6) 吸入ステロイド薬
- 7) 抗アレルギー薬

【併用禁止薬設定の根拠】

本試験では, 試験治療の治療反応に影響を与える可能性のある要因を最小限とするため, 全身性ステロイド, 酸素吸入, 輸液, 気管支喘息と直接関連のない基礎疾患に対して継続が必要な薬剤以外の薬剤・療法の併用を禁止する。

気管支喘息発作に対する他の治療を禁止する根拠として, 1) アミノフィリンは静脈内投与の有効性の報告はあるが, 有意差がなく有害事象が増えるという報告があること [39], 3) β 刺激薬持続静脈内投与および 4) エピネフリン等の β 受容体刺激薬以外の交感神経賦活剤使用は有効性に関する根拠は確立していないことから [40, 41], 本試験での使用を禁止することによる被験者の不利益はないと考える。5) 抗コリン剤吸入は海外での比較研究結果に基づき β_2 刺激薬吸入との併用が有用であると報告されているが [42], 本邦での取り扱い剤型が定圧噴霧式に限られ, 吸入液が導入されていないこと, 多数の施設で初期治療としての β 刺激薬との併用が標準治療となっていない現状を考え, 併用を禁止することによる被験者の不利益は少ないと考える。6) 吸入ステロイド, 7) 抗アレルギー薬は現段階では気管支喘息発作急性期の発作改善効果に関する根拠が十分でなく, 試験治療期間中 12 時間に限り併用を禁止することによる不利益はないと考える。

7.6 試験治療完了・中止基準

7.6.1 試験治療の完了

試験治療開始 12 時間をもって, 試験治療を完了とする。

7.6.2 試験治療の中止基準

試験治療開始後, 以下の中止基準に該当する場合, 担当医師は速やかに被験者の安全性を確認し, 試験治療を中止する。

- 1) 治療開始後に 38.5°C 以上の発熱を認める場合
- 2) 被験者がフェイスマスクのフィットあるいはヘッドボックス収容を許容できない場合
- 3) 気管内挿管および人工呼吸管理を行う場合

- 4) 併用禁止療法を行う場合
- 5) 試験薬の投与方法の変更を必要とする場合
- 6) 担当医師が有害事象により試験治療の継続が困難と判断した場合
- 7) 被験者または法的保護者試験が治療の中止を申し出た場合
- 8) 研究代表者または各実施医療機関の倫理委員会から試験中止の連絡を受けた場合
- 9) 死亡
- 10) その他、担当医師が試験治療の継続が困難と判断した場合

7.7 試験治療完了・中止後の治療（後治療）

試験治療完了または中止時は、その時点で試験治療を終了し、残存する試験治療薬は取り扱い説明文書（別途作成予定）の記載に従い回収する。後治療は担当医師の判断で決定し、治療規定および併用禁止療法を設けない。試験治療終了後すみやかに後治療を開始できるように準備を行う。試験治療に引き続いて持続吸入療法を継続する場合、治療薬の選択は医師の判断に従う。

ただし、試験治療中止理由が「中止基準-6；担当医師が有害事象により試験治療の継続が困難と判断した場合」に該当する場合に限り、次の手順に従い被験者毎にキーオープンを行い、試験治療薬を同定した上で後治療を決定する。

試験治療完了または中止後～観察期間中（7.1）の治療は、 β 刺激薬吸入、酸素吸入、輸液も含め、すべて症例報告書（2）に報告する。

7.7.1 有害事象による中止時のキーオープンと後治療の決定

担当医師が有害事象により試験治療の継続が困難と判断して試験治療を中止した場合（中止基準-6）に限り、担当医師は速やかに当該被験者のキーオープンを行い、試験治療薬を同定した上で後治療を決定する。

キーオープンの手順：（案）24 時間対応で開鍵ができるよう、以下の方法を検討中。

- (1) 担当医師は試験治療中止後、速やかに UMIN ホームページ (<http://>) の△△のページで以下の項目を入力し、治療中止を報告する。
 - 1) 試験中止の日時
 - 2) 試験中止の理由
 - 3) 重篤な有害事象の有無
- (2) 重篤な有害事象が発現していた場合は、その内容を報告する。
- (3) UMIN ホームページ上で直ちに終了報告がチェックされ、該当被験者の盲検を解除し試験薬の割付結果（イソプロテレノールかサルブタモール）が通知される。
- (4) 担当医師は、割付結果を参考にして中止後の治療を決定する。

8 観察・検査・調査

8.1 観察・検査・調査のスケジュール一覧表

	前治療期間	試験期間										退院時
	登録時	試験治療開始時	試験治療期間**							観察期間		
			試験治療開始後							持続吸入療法		
			1時間	2時間	3時間	6時間	9時間	12時間 完了例	中止時 中止例	終了時	終了後 24時間	
身長 体重	○											
既往歴 背景情報	○											
心拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
呼吸数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧	○	○			○			○	○			○
SpO ₂	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂ (room air)*	○	○			○			○	△	○	○	○
PI スコア	◎	◎			◎			◎	◎	◎	◎	
全般 改善度					○			○				
状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
吸入実施 状況		○	○	○	○	○	○	○	○			
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○†	
血液検査	○							○	○	○		
薬物血中 濃度								◎	▲	●		
胸部 X 線	○											

◎ : 試験治療薬の薬物血中濃度(中央測定; 検体送付)

血液検査には 0.8 ml, 薬物血中濃度測定(中央測定用)には 0.2 ml 採血する

△ : 測定実施可能な場合のみ

▲ : 有害事象により試験治療を中止した場合

● : 試験治療完了後, 12 時間以上持続吸入療法を実施した場合のみ

* 持続吸入および酸素吸入を 2 分間中断して測定する。

** 各観察時の時間幅(許容範囲)については下記の通りとする。

† 持続吸入療法中に発現した有害事象は, 転帰を追跡調査する。

試験治療開始~3 時間までは表記時間±10 分

6~12 時間以降は表記時間±30 分

8.2 各観察時の調査項目

各観察時に定められた項目を調査し、調査日（検査等の場合は実施日）とともに報告する。

8.2.1 登録時

【症例登録チェックリストに記入】

Web 登録時、同チェックリスト記入内容をオンライン記入・送信する（6. インターネット登録、ランダム割り付け）。

- 1) 医療機関名
- 2) 各医療機関の患者識別番号、生年月日、性別、同意取得日
- 3) 選択基準（4.1）、除外基準（4.2）：（はい/いいえ）
- 4) 登録時のPIスコア（8.3.1）
- 5) 登録前24時間以内のテオフィリン内服：（有/無）

【症例報告書（1）に記入】

- 1) 身長（cm）、体重（kg）
- 2) 既往歴、患者背景情報
- 3) 来院前の薬剤使用状況
- 4) バイタルサイン：心拍数、呼吸数、血圧、SpO₂
- 5) 状態：睡眠、覚醒、体位、啼泣の有無
- 6) 登録時のPIスコア（8.3.1）：聴診所見、診察所見
- 7) 血液検査：血清カリウム、血清クレアチンキナーゼ（CK）、静脈血ガス分析、血清心筋トロポニンT、血漿脳性Na利尿ペプチド（BNP）、テオフィリン血中濃度
- 8) レントゲン検査：所見

8.2.2 試験治療期間

観察時点：

試験治療開始時

試験治療開始後 30分、60分、120分、180分（3時間）（以上各±10分）

試験治療開始後 6時間、9時間、12時間（以上各±30分）

【症例報告書（1）に記入】

<全観察時点>

- 1) バイタルサイン：心拍数、呼吸数、血圧、SpO₂
- 2) 状態：睡眠、覚醒、体位、啼泣の有無

- 3) 持続吸入実施状況:(ほとんどできた(80%以上)/ 半分以上できた(50-80%)/ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満))
- 4) 主要な有害事象(モニタ上の不整脈, 除脈, 頻脈, 心悸亢進, 頭痛, 振戦, 悪心・嘔吐)の有無:(有/無)

<試験治療開始後 3 時間, 12 時間(完了時)>

- 5) PI スコア (8.3.1)
- 6) 全般改善度 (8.3.2)

<試験治療開始後 12 時間(完了時)>

- 7) 血液検査:血清カリウム, 血清クレアチンキナーゼ(CK), 静脈血液ガス分析, 血清心筋トロポニン T, 血漿脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)
- 8) 試験薬の薬物血中濃度(8.3.8)(1 体イソプロテレノールまたはサルブタモール)(中央測定)

8.2.3 試験治療の中止時

【症例報告書(1)に記入】

- 1) 中止時期および中止理由(該当する中止基準)
- 2) バイタルサイン:心拍数, 呼吸数, 血圧, SpO₂
- 3) 状態:睡眠, 覚醒, 体位, 啼泣の有無
- 4) PI スコア(8.3.1):聴診所見, 診察所見 :可能な場合
- 5) 主要な有害事象(モニタ上の不整脈, 除脈, 頻脈, 心悸亢進, 頭痛, 振戦, 悪心・嘔吐)の有無:(有/無)

<「中止基準 6; 担当医師が有害事象により試験治療の継続が困難と判断した場合」に該当する場合(必須), または実施した場合>

- 6) 血液検査:血清カリウム, 血清クレアチンキナーゼ(CK), 静脈血液ガス分析, 血清心筋トロポニン T, 血漿脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)
- 7) 試験薬の薬物血中濃度(8.3.8)(1 体イソプロテレノールまたはサルブタモール)(中央測定)

<以下の項目を実施した場合>

- 8) 胸部レントゲン:所見
- 9) 心電図検査(前胸部 12 誘導):所見

8.2.4 観察期間と追跡調査

(1) 観察期間の調査

試験治療完了・中止後から以下のいずれかに該当するまでの期間は、定められた項目を調査し報告する。

- ① 引き続き持続吸入療法を行わない場合：試験治療完了または中止後 24 時間まで
- ② 引き続き持続吸入療法を継続する場合：持続吸入療法終了後 24 時間まで

【症例報告書 (2) に記入】

<持続吸入療法終了時，持続吸入療法終了後 24 時間>

- 1) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧，SpO₂
- 2) 状態：睡眠，覚醒，体位，啼泣の有無
- 3) PI スコア (8.3.1)：聴診所見，診察所見
- 4) 主要な有害事象（モニタ上の不整脈，除脈，頻脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心・嘔吐）の有無：(有/無)

<持続吸入療法終了時（試験治療に引き続き，12 時間以上の持続吸入療法を施行した場合のみ）>

- 5) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ (CK)，静脈血液ガス分析，血清心筋トロポニン T，血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)
- 6) 試験薬の薬物血中濃度 (8.3.8) (1 体イソプロテレノールまたはサルブタモール) (中央測定)

(2) 追跡調査

試験治療期間およびβ刺激薬持続吸入療法施行中に有害事象が発現した場合は，有害事象が軽快するまで可能な限り追跡調査を行う。

8.2.5 退院時の調査項目

【症例報告書 (2) に記入】

- 1) 退院日，退院時の状態
- 2) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧，SpO₂

8.3 観察・検査項目

8.3.1 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 スコアを用いる。

	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<

(Carroll C.L., Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:355-359)

(1) PI スコアの評価

担当医師の聴診所見、診察所見により、上記 6 項目につき「0 点」・「1 点」・「2 点」・「3 点」の 4 段階で判定を行う。PI スコアは各 6 項目の合計点数で、最大 18 点となる。

(2) 各項目の判定

「SpO₂ (酸素なし)」は、持続吸入療法および酸素吸入を 2 分間中止し、経皮酸素飽和度測定器診察で測定する。酸素中止後 2 分以内に SpO₂ が 89%以下となった場合、「SpO₂ (酸素なし)」は 3 点と評価し、持続吸入療法および酸素吸入を再開する。「呼吸補助筋の使用」は、視診で胸鎖乳突筋の使用を観察し、その後聴診時に上半身の衣服を腋窩レベルまで挙上し、肋間および季肋下の陥没を観察して判定する。「呼吸数」「吸気・呼気比」は 1 分間の聴診および視診により判定する。「喘鳴」は前後左右の肺野を 15 秒ずつ聴診して判定する。「心拍数」は 1 分間の聴診により判定するが、持続心電図モニター の値を代用してもよい。