

サルブタモール持続吸入療法の経験とまとめ

分担研究者：橋本光司(日本大学医学部附属練馬光が丘病院小児総合診療科助教)

研究要旨

本試験のプロトコール作成について反映させる目的で、小児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施行した。投与量は 0.5mg/kg/h(最大 10mg/h)を目標とし、投与方法はわが国のイソプロテレノール持続吸入療法に準じて 8 例に施行し、本試験遂行のための問題点を検討した。

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効であるが、頻脈になりやすく、長時間の使用に関する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、試験観察期間を計 12 時間で完了とする計画とした。また、投与量も頻脈等の有害事象を考慮すると 0.5mg/kg/h(最大 10mg/h)が上限と思われた。血中サルブタモール濃度が高値を示した例もみられたため、本試験では、サルブタモールとイソプロテレノールの血中濃度を測定する計画とした。さらに観察項目のものをなくすため、共通のフローシート(チェック表)を作成した。

A. 研究目的

小児気管支喘息重症発作患者に対して、米国喘息治療ガイドライン(National Asthma Education Program Plan, Expert Panel Report 3; 以下 NAEP, EPR3)¹⁾では、サルブタモール持続吸入療法(以下 SAL)が重症発作の初期治療として位置づけられている。一方、わが国ではイソプロテレノール持続吸入療法(以下 ICT)が推奨されており²⁾、共同研究施設内での SAL の経験は少ない。今回、本試験で SAL を使用するにあたり、EPR3 の推奨投与量を ICT の方法に準じて施行した上で、共同研究施設内で施行する際の問題点を検討し、イソプロテレノール持続吸入療法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

サルブタモール投与量は、EPR3 で推奨されて

いる 0.5mg/kg/h(最大 10mg/h)を目標とし、高流量酸素吸入器(インスピロン®)を用いて投与した。実際には、ICT の方法に準じてインスピロン®の初期設定を酸素濃度 50~70%、酸素流量 8~10L/分とし、サルブタモール；ベネトリン®吸入液 0.5~1.5ml/kg(最大 30ml)を生理的食塩水で合計 500ml に希釈して調整したものを用いた。バイタルサイン(心拍数、呼吸数、血圧)、酸素飽和度、患者の状態、喘息発作重症度指数：PI スコア³⁾などを経時的に観察し、必要に応じて血清カリウムや血清クレアチンキナーゼなどを測定した。一例で血中サルブタモール濃度を測定した。また安全性の検証のために、特に β 刺激薬で起こりやすい有害事象である不整脈、頻脈、徐脈、心悸亢進、振戦、頭痛、悪心、嘔吐などについて観察した。(倫理面への配慮)

SAL は海外のみならず、わが国でも複数の小児医療機関で重症発作への治療として施行されてお

り¹⁶⁾、倫理的に問題ないと考える。

C. 研究結果

1. 症例 1：6 歳、男児

合併症：なし

前治療：メブチン[®]吸入、ソルコーテフ[®]静注

併用療法：プレドニン[®]静注、ネオフィリン[®]持続静注

投与量：0.25mg/kg/h (18 時間)→0.5mg/kg/h (3 時間)

実施持続時間：計 21 時間

心拍数：160 (来院時)、150 台 (開始時)、その後 130~150 台、150 台 (21 時間後)

PI スコア：13 点 (来院時)、11 点 (開始時)、6 点 (終了時)

有害事象：頻脈 (grade1)、低カリウム血症 (3.5mEq/L) (grade1)

血中サルブタモール濃度：24.80ng/ml

備考：推奨量よりも低量の 0.25mg/kg/h で開始したが改善乏しく、0.5mg/kg/h に増量したところ症状の改善はみられたが頻脈が持続したため、ICT に変更した。0.5mg/kg/h に増量 3 時間後のサルブタモール血中濃度は 24.80ng/ml と高値であった。

2. 症例 2：5 歳、女児

合併症：なし

前治療：メブチン[®]吸入、ソルコーテフ[®]静注

併用療法：プレドニン[®]静注

投与量：0.30mg/kg/h

実施持続時間：10 時間

心拍数：138 (来院時)、120 (開始時)、その後 130~140 台、130~140 台 (10 時間後)

PI スコア：9 点 (開始時)、記載なし (終了時)

有害事象：頻脈 (grade1)、高血圧 120/80 (grade1)

血中サルブタモール濃度：なし

備考：推奨量よりも低量の 0.30mg/kg/h で開始し症状は改善したが、頻脈と高血圧とが持続した。

3. 症例 3：3 歳、女児

合併症：無気肺、CRP 陽性

前治療：メブチン[®]吸入、プレドニン[®]静注

併用療法：プレドニン[®]静注、抗菌薬

投与量：0.38mg/kg/h

実施持続時間：12 時間

心拍数：130 台 (来院時)、130 台 (開始時)、140 台 (3 時間後)、その後 150~160

PI スコア：12 点 (開始時)、記載なし (終了時)

有害事象：なし

サルブタモール血中濃度：なし

備考：推奨量よりも低量の 0.38mg/kg/h で開始したところ酸素化は改善したが症状の改善が乏しく頻脈が持続したため、ICT に変更したところ改善した。

4. 症例 4：10 歳、男児

合併症：なし

前治療：メブチン[®]吸入、プレドニン[®]静注

併用療法：プレドニン[®]静注、ネオフィリン[®]持続静注

投与量：0.23mg/kg/h (6 時間)→0.11mg/kg/h (24 時間)

実施持続時間：6 時間 (計 30 時間)

心拍数：125 (開始時)、115 (3 時間後)、128 (6 時間後)

PI スコア：10 点 (開始時)、9 点 (3 時間後)

有害事象：頻脈 (grade1)

血中サルブタモール濃度：なし

備考：推奨量よりも低量の 0.23mg/kg/h で開始して経過良好であったが喘鳴のみ残るため、半量の 0.11mg/kg/h にして継続した。

5. 症例 5：3 歳、女児

合併症：なし

前治療：メブチン[®]吸入、ソルメドロール[®]静注

併用療法：ソルメドロール[®]静注

投与量：0.5mg/kg/h

実施持続時間：3 時間

心拍数：150 (開始時)、133 (1 時間後)、139 (3 時間後)

PIスコア：12点(開始時)、9点(3時間後)

有害事象：なし

血中サルブタモール濃度：7.82ng/ml

備考：経過良好で、3時間後のサルブタモール血中濃度も7.82ng/mlであった。

6. 症例6：6歳、男児

合併症：なし

前治療：メブチン®吸入、ソルメドロール®静注

併用療法：ソルメドロール®静注

投与量：0.5mg/kg/h

実施持続時間：3時間

心拍数：150(開始時)、140(1時間後)、152(3時間後)

PIスコア：9点(開始時)、6点(3時間後)

有害事象：頻脈(grade1)

血中サルブタモール濃度：13.93ng/ml

備考：経過良好であったが、3時間後の心拍数は改善せず頻脈を認めた。3時間後のサルブタモール血中濃度は13.93ng/mlで高値ではなかった。

7. 症例7：6歳、女児

合併症：なし

前治療：メブチン®吸入、ソルメドロール®静注

併用療法：ソルメドロール®静注

投与量：0.5mg/kg/h

実施持続時間：3時間

心拍数：148(開始時)、156(1時間後)、146(3時間後)

PIスコア：11点(開始時)、9点(3時間後)

有害事象：頻脈(grade1)

血中サルブタモール濃度：なし

備考：経過良好であったが、3時間後の心拍数は改善せず頻脈を認めた。

8. 症例8：4歳、男児

合併症：なし

前治療：メブチン®吸入、ソルメドロール®静注

併用療法：ソルメドロール®静注

投与量：0.5mg/kg/h

実施持続時間：3時間

心拍数：120(開始時)、116(1時間後)、116(3時間後)

PIスコア：9点(開始時)、4点(3時間後)

有害事象：なし

血中サルブタモール濃度：なし

備考：経過良好であった。

9. 8症例のまとめ

年齢：3～10歳

合併症：1例に無気肺、CRP陽性

投与量：0.23～0.5mg/kg/h

実施持続時間：3～21(30)時間

PIスコア：9～12点(開始時)

有害事象：5例に頻脈、1例に高血圧、1例に低カリウム血症を認めたがいずれも grade1 であった。その他不整脈、心悸亢進、振戦、頭痛、悪心はなし

血中サルブタモール濃度：3例で測定し、1例で24.80ng/mlと高値であった。

D. 考察

今回、SALにおけるサルブタモール投与量は、EPR3で推奨されている0.5mg/kg/h(最大10mg/h)を目標としたが、より少量で使用した症例も含めて有害事象は5例に頻脈^{補①}、1例に高血圧^{補②}、1例に低カリウム血症^{補③}を認めた。有害事象は、いずれも grade1 と軽度なもので治療は必要としなかったが、これ以上の投与量の増量は有害事象を増加させる可能性が推察された。Shresthaら⁷⁾も、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、高用量で頻脈の頻度が多いことを報告している。今回のSALにおける心拍数の推移を検討すると、秋葉らの報告[5]と同様に症状が軽快しても心拍数が減少しない例が多く、中には上昇する例もあった。ICTにおいては、その大多数で吸入の効果が現れると心拍数が減少することが報告されており⁸⁻¹⁰⁾、SALの心拍数への影響はICTと異なるのかもしれない。

サルブタモール血中濃度を3例で測定し、副作

用のなかった2例は低値であったが、頻脈を認めた一例で SAL0.5mg/kg/h 開始3時間後(SAL0.25mg/kg/h 開始21時間後)のサルブタモール血中濃度は24.80ng/mlと高値を示した。Linら¹¹⁾の研究結果でも、SALを8回施行したところ、1例がPSVTで離脱となり、6例で頻脈を認めており、SAL開始4時間後のサルブタモール血中濃度は、5例で25.5~48.5ng/mlと高値を示した。より安全な実施のために、本試験ではサルブタモールとイソプロテレノールとの血中濃度の測定を加えた。

実施持続時間は、今回効果のみられた6例では、3~10時間の施行であり、3時間目のPIスコアも記載のある年齢では改善していた。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り、Craigら¹³⁾は4~29時間と長時間も含まれていたが平均は12時間であった。長時間使用の安全性が不十分なことと多くの場合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ため、本試験の二重盲検法で行う期間は12時間までの使用とした。ICTの報告⁸⁻¹⁰⁾でも多くは3時間で効果判定の傾向は判断できることから、3時間目の評価を主要とし、終了時の12時間後を副次と決定した。さらに、12時間後も持続吸入療法の継続が必要な場合には、各担当医師の判断で治療法を選択し、盲検化は行わないことにした。

バイタルサインは看護師により経時的に記録されていたが、PIスコアは記載漏れが多かった。また血液検査も含めて有害事象の評価も一部不十分であった。このため各観察時に定められた項目を漏らさず調査し記載する必要性があり、病棟で使用される共通のフローシート(チェック表)を作成した。一部の施設で使用したところ好評であり、本試験ではさらに改良して使用する予定とした。今回はScarfoneらのPIスコアを用いたが、本試験ではさらに呼吸数や心拍数を評価項目に加えたCarrollらのmPI(修正PI)スコア¹⁴⁾を使用することにした。

E. 結論

SALは重症発作に対する追加治療として有効な例が多く、従来のICTの方法に準じて施行することができた。ただし、有害事象としてgradeは低いものの頻脈は起こりやすく、長時間の使用に関しての安全性の検討は不十分なため、本試験では12時間までの施行とし、持続吸入開始3時間後の評価を主要、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にした。さらに観察項目の漏れをなくすため、共通のフローシート(チェック表)を作成した。

[補①: 頻脈]

カナダ救急医学会によるトリアージガイドラインの心拍数分布データを用いて、+2SD以上を頻脈と定義した。

1~3歳 \geq 165/分、4~6歳 \geq 140/分、7~10歳 \geq 120/分、11歳 \geq 120/分

[補②: 高血圧]

年齢、性別、身長別の血圧分布表の99パーセンタイル以上を高血圧と定義する。実際には、米国高血圧教育プログラムのワーキンググループによる血圧分布表(身長50パーセンタイル相当)を引用した[15]。

[補③: 血清カリウム値低下]

grade1: 血清カリウム 3.0-3.5mEq/L
grade3: 血清カリウム 2.5-2.9mEq/L
grade4: 血清カリウム 2.5mEq/L 未満

○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/>
- 2) 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 2008(監修:森川昭廣, 西間三馨), 協和企画通信, 東京, 2008
- 3) Scarfone RJ, Loisel JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al.: A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Annals of emergency medicine*. 2000 Dec; 36(6): 572-8.
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 乾 宏行, 小幡俊彦, 植草 忠: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール療法. *日本小児アレルギー学会誌*. 2(1): 28-35, 1988
 - 9) 小幡俊彦, 八木剛一, 内山宏幸: 小児気管支喘息患者 271 例に対するイソプロテレンール持続吸入療法の検討. *小児科*. 35(1): 85-9, 1994
 - 10) 橋本光司, 飯倉洋治, 小屋二六: 小児気管支喘息重症発作に対する多施設共同による1-イソプロテレンール持続吸入療法に関する検討. *小児科診療*. 60(6): 1050-62, 1997
 - 11) 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
 - 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) 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
 - 14) Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM: A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 94(3): 355-9, 2005.3
 - 15) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 114(2 suppl 4th report): 555-76, 2004

試験実施体制の評価と検討

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)

大谷ゆう子(国立成育医療センターアレルギー科リサーチフェロー)

研究要旨

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテ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二重盲検ランダム化比較試験を実施するにあたり、必要となる試験実施体制の整備について助言及びプロジェクトマネジメントを行った。

多施設共同試験を実施するためには、1)参加施設が試験の目的を明確に理解し、賛同していること、2)参加施設間で試験計画の内容が共有されオープンであること、3)病院機能や医療従事者の業務内容に大きな施設間差があってもなお、実施可能性が高い試験計画を立て、体制整備を行い、試験の品質を保つ努力をすること、等が不可欠である。本試験ではインターネットを用いた24時間患者登録・割付システム、施設スタッフ全員の盲検性を保つことができる試験薬提供、データマネジメントおよびモニタリング体制を準備するとともに、独自の動画教材を作成し、各参加施設毎に教材を用いた医療従事者のトレーニングを実施し、さらに複数の施設において主要評価項目が妥当で信頼性の高いものであることを確認した。

本試験実施においては、これらの中央体制を機能させるとともに、参加施設レベルで試験に関する勉強会やトレーニングを継続してゆくことが本試験の信頼性を保つために重要である。さらに試験の進捗の過程で評価を行いたい。

キーワード：多施設共同試験、プロジェクトマネジメント

A. 研究目的

本分担研究の目的は、本試験の実施体制を整備しつつ、現在の問題点と今後の課題をも明らかにすることである。

された成育医療臨床研究センターの中村、土田、清水と若手臨床研究フェロー、2)アレルギー科リサーチフェローが参画して行われた。

平成19年度の試験実施計画の立案に引き続き、平成20年度は試験実施計画実施にあたり、全面的な助言と、必要となる試験実施体制整備のためのプロジェクトマネジメントを行った。全体的な

B. 研究方法

本分担研究は、1)国立成育医療センターに設立

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、プロジェクトマネジメントの実務は前川と佐古が担当、最終的な試験デザイン設計および統計検討は齊藤が、臨床薬理学的検討は米子がそれぞれ担当した。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。

本研究では、現在の試験実施体制を中央機能、支援機能、第三者監視機能、およびローカルの参加医療機関にわけて要約した。考察では、それらを振り返り、現在の問題点と今度の課題を明らかにする。

(研究の倫理面への配慮)

臨床試験実施体制の検討に際し「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 459 号)に従った。アセント、救急設定での説明と同意取得、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

試験実施体制と業務内容

試験実施支援体制を図に示した。

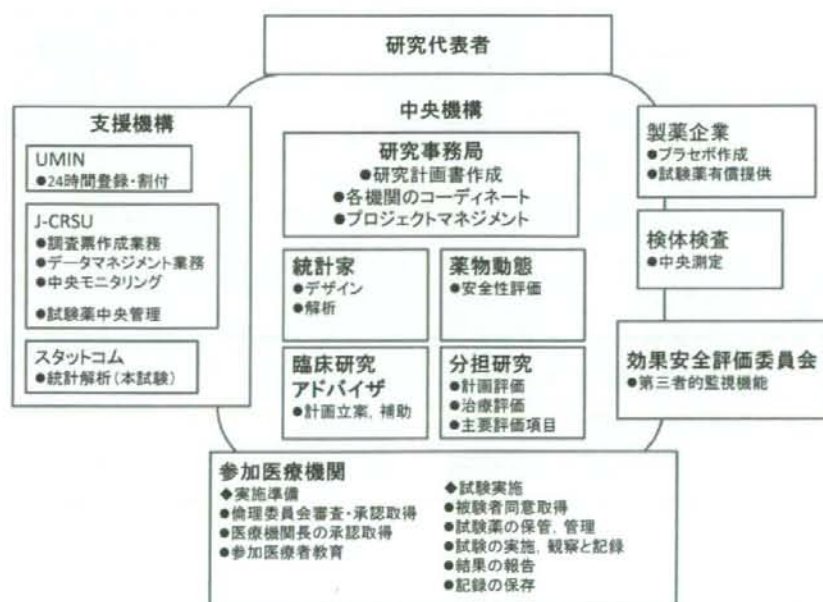


図 イソプロテレノール持続吸入療法研究班の試験実施支援体制

1. 中央機能

研究事務局

本試験では、成育医療臨床研究センターが研究事務局として機能する。その主な業務は、研究代表者と連携をとり、種々の試験関連業務を取りまとめるプロジェクトマネジメントである。

今年度はおもに、1)試験実施支援体制のコーディネート、2)参加予定医療機関の支援、3)本試験の主要評価項目として採用した mPI スコアの信頼性評価試験の実施支援を行った。

1) 試験実施支援体制のコーディネート

試験実施支援体制のコーディネートにあたり、まず外部委託機関である日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)と連携をはかることで、この作業を円滑に行うことができた。本試験は気管支喘息発作患者を対象とした急性期治療に関するランダム化比較試験であり 24 時間の患者登録および割付が必要要件であったが、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)のインターネットを介した 24 時間登録割付サービスを利用することにより、これが可能となった。データマネジメント業務、統計

解析業務はそれぞれ J-CRSU およびスタッコム株式会社に外部委託するが、事務局と双方向的に業務をすすめることにより、円滑な作業が可能である。症例報告書(CRF)の作成がその一例で、現場のニーズに沿った成果物を円滑に作成することができた。

本試験では、参加医療機関の一部で薬剤部レベルでの盲検化が不可能であることから、製薬企業にプラセボ作成を依頼し、最終的にプロタノールL注*およびベネトリン吸入液*の双方の薬剤について製薬企業から安定性試験実施のうえ、有償でプラセボ提供を受けることが可能となった。プロタノールL注*が適応外使用であること・治験ではない臨床試験での薬剤提供であることなどについての厚生労働省関係部署の見解を確認した上で、実薬とプラセボ提供に関する製薬企業との交渉を行わねばならず、かなりの時間を要したが、J-CRSUの支援もあり、ようやく実現可能となった。

<成果>

- ・ 24時間オンライン患者登録・割付システム整備
- ・ データセンター整備、CRF作成
- ・ プラセボ入手

2) 参加予定医療機関の支援

参加予定医療機関に対しては、おもに班会議で試験実施計画書を配布し、質疑応答の場を設け、試験実施計画への理解を促した。加えて、試験概要を直観的に理解できるよう、患者来院から説明・同意取得、試験実施、退院までの流れのロールプレイを研究代表者とともにビデオで作成し、参加医療者の理解の助けとした。

次に、本試験の主要評価項目として採用した mPI スコアの評価の精度向上を図るための教材を作成し、施設毎に教材を用いた mPI スコア評価トレーニングを実施した。なお、当初 mPI スコア教育に使用可能な既成の教材がなかったため、教材作成のための動画撮影から作業を開始せざるを得なかった。事務局では教材作成のための研究計画書および同意説明文書を作成し、分担研究者の施

設内で同意を得られた患者の気管支喘息発作動画画像を収集、機密保持契約を締結した外部業者に画像編集と最終的な教材作成を依頼し、教材が完成した。

その他、各施設での倫理委員会審査の補助資料としてコア施設の説明同意文書およびアセント文書の配布、円滑な試験遂行に有用な試験スケジュール管理表の作成を行った。また、インターネット患者登録・割付を行うため、24時間インターネット接続が可能となるモバイル端末付属ノート PC を各施設に配備することとした。

<成果>

- ・ mPI スコア評価用教材、修了証
- ・ 試験実施の流れ説明ビデオ
- ・ 試験スケジュール管理表
- ・ 各施設へのモバイル端末付属ノート PC の貸与

3) mPI スコア信頼性評価研究実施支援

今年度の大きな作業として、本試験の主要評価項目として採用した mPI スコアの信頼性評価試験の実施支援業務を行った。信頼性評価試験は国立成育医療センター、慈恵医科大学附属病院および関連 2 病院の計 4 施設で実施された。実施に先立ち、信頼性評価試験の実実施計画書および説明同意文書を作成し、各施設での倫理委員会申請を支援した。CRF 作成およびデータマネジメントは J-CRSU と連携して行った。この信頼性試験は現在進行中で、中間解析が終了し、高い評価者間信頼性が確認された(詳細は大矢の分担研究報告書を参照)

<成果>

- ・ mPI スコア信頼性試験実施計画書、同意説明文書、CRF

生物統計家

本試験および mPI スコア信頼性試験について計画の段階から斉藤が作業に加わり、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いた。斉藤は、実

施可能性と妥当性の高い試験デザインの選択、症例数設定、データ収集法に関する助言、解析計画作成、mPI スコア信頼性試験の中間解析を行った。

薬物動態専門家

米子は本試験の安全性評価と関連して、既存の薬物動態データ・測定法などの評価と、血中濃度測定方法や測定計画の検討を行っている。

臨床研究アドバイザー

専門的な見地から試験実施計画立案や、計画実施などについて全面的なアドバイスを行っており、全体の支援作業の総括的な立場にある。

2. 支援機能

データセンター

本試験および mPI スコア信頼性試験では、外部委託により J-CRSU がデータセンターマネジメント業務の主体を担う。その業務は調査書類の作成、データベース設計、データ収集業務、データマネジメント業務である。その中に中央モニタリング業務が含まれる。

UMIN の 24 時間登録割付

インターネットを用いた 24 時間体制の患者登録と動的割付を実施する。データセンターと情報を共有し、試験を支援する。また、患者の安全性確保のために試験薬のキーオープンが必要になった場合も 24 時間インターネット上でキーオープンに対応する。

統計解析業務

外部委託により、スタッコム株式会社が本試験の統計解析業務を担う。その業務は統計解析計画書の作成、それに基づく統計解析の実施、統計解析報告書の作成等である。

臨床検査(中央測定)

本試験では、試験治療の安全性評価に関する検

査項目について株式会社エスアールエル(SRL)に測定を依頼する。また外部検査会社で測定ができない試験薬の血中濃度測定について、測定系の確立、バリデーションをふくめて株式会社新日本科学に外部委託する。血中濃度測定法のバリデーションなどの詳細については、米子が確認作業を行っている。

3. 第三者的監視機能

効果安全評価委員会

本試験の安全性に疑問が生じた際に、適時委員会を開催し、その続行の可否を判断する。

4. 参加医療機関

各施設の研究責任医師が試験準備を行い、事務局がこれをサポートする。各機関で倫理委員会の承認および施設長に試験実施の承認を得る。研究責任医師は実施計画書内容を確認し、疑問点や不明な点があった場合は事務局に問い合わせをして不明な点を明らかにする。さらに内容に応じて質疑応答の内容を施設間に周知し、共有する。

本試験の主要評価項目である mPI スコアの評価について、作成された教材を用いて試験に参加する医師・看護師のトレーニングを行う。研究責任医師はトレーニング修了を確認し、修了証を発行する。

上記の準備を前提に、試験を実施する。

D. 考察

各機能の評価、問題点と今後の課題

1. 中央機能

当然ながら、多施設共同臨床試験を実施するためには、研究責任者・分担研究者および支援機関と連携を図りながらプロジェクトマネジメントを行う事務局機能の強化が必須条件である。事務局業務は多岐にわたり、多忙な臨床業務と兼任で行うことは実質不可能である。本試験では、臨床経験のある臨床研究フェローおよびアレルギー科リサーチフェローがこれらの事務局業務に専念し、

多角的なプロジェクトマネジメントを担っている。この体制は二つの大きな利点がある。一点は、研究責任者との円滑な連携を図ることができることである。それは実地臨床に即した臨床試験実施計画の立案、着実な計画実施に直結する。もう一点は今後の臨床研究を担う人材育成としての機能である。これらの業務に実際に関わることにより、臨床試験実施に要求される知識を得ることができ、試験を支える様々な業務役割分担を理解することができる。

また、本試験では中央機能のなかに生物統計家が配備されていることも重要である。生物統計家は試験のデザイン選択や解析計画立案のみならず、的確な評価項目の選択やデータ収集の計画などにおいても統計家の論理的な視点が欠かすことができない。

<課題>

プロジェクトマネジメント力の向上が必要。複数のプロジェクトや業務を同時進行させるにあたり、今進行中のプロジェクトの内容をより明確にし、それぞれのプロジェクト毎にタイムライン作成し、研究責任者や関係部門と共有する必要がある。

多施設共同研究においては、中央機能と参加医療機関の連携強化が必要。本試験においても、試験実施計画を参加施設にオンライン等で公開し、双方向性の情報交換を行うことができれば、計画の問題点を早期に検出することができ、また参加医療機関の理解も深まることが期待できる。

2. 支援機能

本試験ではデータセンターと、統計解析業務を外部委託とした。データマネジメント業務、それと連動した統計解析業務の実施には多くのノウハウと人材が必要で、データの品質管理、データ管理の透明性を確保する上でも臨床支援経験が豊富な外部支援機関の利用は適当であると考えられる。また、支援機関のノウハウを利用することは、試験に参加する医師にとって、質の高い臨床試験を実

施するためにどのような工夫が必要であるかを考える機会となる。これらの支援機関利用のニーズはますます高まるものと考えられる。

ただし、外部委託においては作業を丸投げするのではなく、事務局を中心とする中央機能が支援機関に適切にニーズを伝え、双方向的に作業を進めることが不可欠である。

3. 第三者監視機能

効果安全評価委員会を設置し、試験の安全性に問題が生じたときの審査を行う。CRF 記載データは J-CRSU が中央モニタリングを行う。施設訪問モニタリングは行わないこととしているが、本試験が小児アレルギー領域において、はじめて計画された、医師主導の多施設共同二重盲検ランダム化比較試験であり、臨床試験の実施に不慣れな施設があることを考慮すると、試験の信頼性を保つためには第三者によるプロトコル遵守の確認、データとカルテ・看護記録との照合 (source document verification : SDV) も検討する必要がある。

4. 参加医療機関

各参加医療機関は、小児アレルギー学会専門医の所属する、小児科医が複数配備された地域のアレルギー診療を担う基幹病院である。ただし、患者登録が夜間当直帯に多いことが予想され、試験実施に十分な人的労働力が常に確保できる体制とはなっていない。またほとんどの施設では CRC が試験実施を支援できる体制とはなっていない。多忙な業務の合間をぬって説明・同意から始まり、治療、観察、報告等すべてを医師主導で完遂させなければならないのが現状である。また、各施設の責任医師は、アレルギー領域の企業治験に治験担当医師として参加し、症例登録票や CRF 作成を経験しているが、本試験開始にさきだち、コア施設で実施した本試験の評価項目である mPI スコアの信頼性試験においては、患者登録票や CRF の記載について、データセンターから多数のエラーが指摘された。

そのような状況をふまえると、試験全体の品質保証のためには、システムとしての中央機能や支援機能体制整備が重要であることは当然として、試験実施の主体である参加医療機関レベルでの試験実施精度を向上させる工夫が特に重要である。

<課題>

多施設共同試験において全施設に完璧なプロトコル遵守を期すことは非現実的である。このためプロトコル遵守を訴えるのみではなく、試験の品質に直結するパートを意識化させることにより、最低限の品質保証を行うことが現実的である。本試験では主要評価項目である mPI スコア評価の統一は試験の信頼性に直結するパートであり、各施設で教材を用いたトレーニングを反復し重点的に精度向上を図る。

併せて、実地臨床の中で必要なデータ収集を援助するための看護記録とリンクする試験スケジュール管理表など試験実施支援ツールの作成を行う。

E. 結 論

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレン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実施において、体制の助言、プロジェクトマネジメントを行った。多施設共同研究を実施するには、その実施体制として中央機能を強化し、支援機能、第三者監視機能、およびローカルの参加医療機関と有機的に役割分担をすることが重要である。試験開始後も引き続き全面的支援を行いたい。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) Nakamura H, Ono S : Japanese Prospective. In : Pediatric Drug Development : Concepts and Applications (Eds : A.E. Mulberg, S.A.

Silber and J. N. van den Anker). John Wiley & Sons, Inc. 153-164, 2009

2. 学会発表等

- 1) 中村秀文:小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状ー日本発のエビデンス創出のためにー. 香川県小児科医会 春季学術集会. 高松, 2008.4.12
- 2) 中村秀文:小児治験について. ワークショップ (2)小児医薬品開発における課題. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会. 東京, 2008.6.25
- 3) Nakamura H : Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki Univ, 2008.7.1
- 4) Nakamura H : Japanese Initiatives in Pediatric Pharmacology. IUPHAR CPT 2008. The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology "International Networking", Toronto, 2008.7.25-26
- 5) Nakamura H : The Needs of a Billion Asian Children. Pediatric Clinical Pharmacology at the Dawn of New Era. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Quebec City, 2008.7.28
- 6) 中村秀文:妊娠・授乳・こどもとクスリー安心してクスリーを使うためにー. 香川病院市民公開講座「子育てと医療」. 高松, 2008.10.19
- 7) 中村秀文:薬物動態と薬力学. シンポジウム (5) 「小児麻酔の新たな視点ー成長と発達を視野に」. 日本臨床麻酔学会第28回大会. 京都, 2008.11.21
- 8) 中村秀文:適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験. 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」. 横浜, 2008.12.13
- 9) 中村秀文:小児治験の問題点. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業 伊藤進班研究成果等普及啓発事業. 東京, 2009.年1.23

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

症例報告書（1）

－ 試験治療期間 －

施設名及び診療科名	
登録番号	
試験責任医師確認日	20 年 月 日
試験責任医師名	印
症例報告書作成者	印
	印
	印
	印
	印

..... 症例報告書 記入上の留意点

- 1) 記入：黒または青のペンまたはボールペンで記入する。（赤色は使用しないこと）
- 2) 署名欄にゴム印などを使用する場合、予め事務局登録した印鑑による捺印が必要である。
- 3) 訂正する場合は、訂正前の記述内容が判読できるように二重線または×印で消して日付と署名(又は捺印、印鑑登録したもの)を付記する。
- 4) 記入する必要のない欄には斜線を引く。

.....

【登録時】	観察日時	20	年	月	日	時	分
-------	------	----	---	---	---	---	---

■既往歴・合併症 なし

No	既往歴・合併症（評価するうえで重要と考えられる既往歴を記入）
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

■バイタルサイン・状態

身長	cm	睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒
体重	kg	体位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
血圧 (mmHg)	/	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣

■PIスコアの評価

呼吸数,心拍数,SpO₂を数値で記入し、補助筋使用および喘鳴、吸気/呼気比の評価に○をつけてください。

スコア	心拍数		呼吸数	
	回/分		回/分	
スコア	0	1	2	3
補助筋使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気呼気比	2:1	1:1	1:2	1:3
喘鳴	聴取せず	呼気終末	吸気+呼気 エア入り良好	吸気+呼気 エア入り減弱
SpO ₂	% (O ₂ を2分間中断して実施)			
メモ				

■胸部 X 線所見

異常の有無	<input type="checkbox"/> ¹ 異常なし <input type="checkbox"/> ² 異常あり(詳細をコメントに記入)
コメント	

■血液検査

検査値をご記入下さい。

検査項目		単位	検査結果	採血日			
血液検査	血清カリウム	mEq/L		20	年	月	日
	血清クレアチンキナーゼ(CK)	U/L					
	テオフィリン血中濃度	μg/mL					
心筋トロポニン T, 血漿脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)				20	年	月	日
RS ウィルス (可能な限り, 試験治療期間中または観察期間に実施)			<input type="checkbox"/> ¹ 陰性 <input type="checkbox"/> ² 陽性	20	年	月	日

【試験治療開始前・吸入開始時】	観察時刻	時 分
-----------------	------	-----

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/	体 位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位	
睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
その他の特記所見 <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐				

■PIスコアの評価(試験治療開始前)

呼吸数,心拍数,SpO₂を数値で記入し,補助筋使用および喘鳴,吸気/呼気比の評価に○をつけてください。

心拍数		呼吸数		
回/分		回/分		
スコア	0	1	2	3
補助筋使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気呼気比	2:1	1:1	1:2	1:3
喘鳴	聴取せず	呼気終末	吸気+呼気 エア入り良好	吸気+呼気 エア入り減弱
SpO ₂	% (O ₂ を2分間中断して実施)			
メモ				

■試験薬開始状況

吸入開始の日時とインスピロン設定、UMIN に表示された薬剤番号をご記入ください。

吸入開始日時		インスピロン設定	
20 年 月 日 時 分		酸素濃度	%
		酸素流量	L/min
薬剤番号			

【試験治療開始後 1 時間】(±10 分許容)		観察時刻	時	分
持続吸入 実施状況	<input type="checkbox"/> ¹ ほとんどできた(80%以上) <input type="checkbox"/> ² 半分以上できた(50-80%) <input type="checkbox"/> ³ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満) <input type="checkbox"/> ⁴ その他()			

■試験薬投与状況 変更なし

吸入追加または交換時刻		交換	設定変更	インスピロン設定	
時	分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
				酸素流量	L/min
時	分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
				酸素流量	L/min

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/	睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒
心拍数	回/分	体 位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
呼吸数	回/分	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
SpO ₂	%			
その他の特記所見 <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐			

【試験治療開始後 2 時間】(±10 分許容)		観察時刻	時	分
持続吸入 実施状況	<input type="checkbox"/> ¹ ほとんどできた(80%以上)			
	<input type="checkbox"/> ² 半分以上できた(50-80%)			
	<input type="checkbox"/> ³ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満)			
	<input type="checkbox"/> ⁴ その他()			

■試験薬投与状況 変更なし

吸入追加または交換時刻	交換	設定変更	インスピロン設定	
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/	睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒
心拍数	回/分	体 位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
呼吸数	回/分	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
SpO ₂	%			
その他の特記所見	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐			
<input type="checkbox"/> なし				

【試験治療開始後 3 時間】(±10 分許容)		観察時刻	時	分
持続吸入 実施状況	<input type="checkbox"/> ¹ ほとんどできた(80%以上) <input type="checkbox"/> ² 半分以上できた(50-80%) <input type="checkbox"/> ³ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満) <input type="checkbox"/> ⁴ その他()			

■試験薬投与状況 変更なし

吸入追加または交換時刻		交換	設定変更	インスピロン設定	
時	分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
				酸素流量	L/min
時	分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
				酸素流量	L/min

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/		体位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
その他の特記所見	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐				
<input type="checkbox"/> なし					

■PI スコアの評価

呼吸数,心拍数,SpO₂を数値で記入し,補助筋使用および喘鳴,吸気/呼気比の評価に○をつけてください。

スコア	心拍数		呼吸数	
	回/分		回/分	
スコア	0	1	2	3
補助筋使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気呼気比	2:1	1:1	1:2	1:3
喘鳴	聴取せず	呼気終末	吸気+呼気 エア入り良好	吸気+呼気 エア入り減弱
SpO ₂	% (O ₂ を 2 分間中断して実施)			
メモ				

■全身改善度

試験開始時と比較した全身改善度をご記入ください。

全身改善度	<input type="checkbox"/> ¹ 悪化	<input type="checkbox"/> ² 不変	<input type="checkbox"/> ³ やや改善	<input type="checkbox"/> ⁴ 改善	<input type="checkbox"/> ⁵ 著明改善
-------	--	--	--	--	--

【試験治療開始後 6 時間】(±30 分許容)		観察時刻	時	分
持続吸入 実施状況	<input type="checkbox"/> ¹ ほとんどできた(80%以上) <input type="checkbox"/> ² 半分以上できた(50-80%) <input type="checkbox"/> ³ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満) <input type="checkbox"/> ⁴ その他()			

■試験薬投与状況 変更なし

吸入追加または交換時刻	交換	設定変更	インスピロン設定	
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/	睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒
心拍数	回/分	体 位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
呼吸数	回/分	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
SpO ₂	%			
その他の特記所見	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐			
<input type="checkbox"/> なし				

【試験治療開始後 9 時間】(±30 分許容)		観察時刻	時	分
持続吸入 実施状況	<input type="checkbox"/> ¹ ほとんどできた(80%以上) <input type="checkbox"/> ² 半分以上できた(50-80%) <input type="checkbox"/> ³ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満) <input type="checkbox"/> ⁴ その他()			

■試験薬投与状況 変更なし

吸入追加または交換時刻	交換	設定変更	インスピロン設定	
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min
時 分	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	<input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ² なし	酸素濃度	%
			酸素流量	L/min

■バイタルサイン・状態

血圧 (mmHg)	/	睡眠・覚醒	<input type="checkbox"/> ¹ 睡眠	<input type="checkbox"/> ² 覚醒
心拍数	回/分	体 位	<input type="checkbox"/> ¹ 座位	<input type="checkbox"/> ² 臥位
呼吸数	回/分	啼泣状態	<input type="checkbox"/> ¹ 啼泣	<input type="checkbox"/> ² 非啼泣
SpO ₂	%			
その他の特記所見	<input type="checkbox"/> ¹ モニタ上の不整脈 <input type="checkbox"/> ² 心悸亢進 <input type="checkbox"/> ³ 頭痛 <input type="checkbox"/> ⁴ 振戦 <input type="checkbox"/> ⁵ 悪心 <input type="checkbox"/> ⁶ 嘔吐			
<input type="checkbox"/> なし				