

【試験治療開始後 12 時間】(±30 分許容)		観察時刻	時	分
完了時				
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

完了時は試験薬の投与終了時刻をご記入ください。

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
試験薬投与終了時刻	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

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	
	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				

■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
薬物血中濃度		採血日時	20	年	月	日	時 分

■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
-------	--	--	--	--	--

【中止時】(治験開始 12 時間後まで)

中止決定日時	20 年 月 日 時 分
中止理由	<input type="checkbox"/> ¹ 気管内挿管および人工呼吸管理を行う場合 <input type="checkbox"/> ² 併用禁止療法を行う場合 <input type="checkbox"/> ³ 試験薬の投与方法の変更を必要とする場合 <input type="checkbox"/> ⁴ 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(※注) <input type="checkbox"/> ⁵ 被験者または法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合 <input type="checkbox"/> ⁶ 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 <input type="checkbox"/> ⁷ 死亡 <input type="checkbox"/> ⁸ 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
	※注【中止理由 4 に該当する場合】 重篤な有害事象の有無 (<input type="checkbox"/> ¹ 有 <input type="checkbox"/> ² 無) ・中止理由の詳細をご記入ください。 ・検体検査を実施してください。 ・必要な場合に限りキーオープンが可能となります。
中止理由の詳細	

■持続吸入実施状況

前回観察から中止までの持続吸入実施状況・試験薬投与状況をご記入ください。

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
吸入中止時刻	時	分		

■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。

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(実施をした場合は記入) □ なし

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	

■心電図(前胸部 12 誘導)所見(実施をした場合は記入) □ なし

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(中止基準 4 に該当する場合は必須)

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
薬物血中濃度		採血日時	20	年	月 日	時 分

【来院前の薬剤使用状況】

□¹ 不明 □² 使用なし

ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、β 刺激薬、ステロイドについて、来院前 1 週間の投与状況を可能な限りご記入ください。使用した薬剤にチェックをし、1 日投与量をご記入下さい。(連日の場合は矢印等でごまかして頂いてかまいません。)

薬剤の種類 (内服・貼付)	投与方法 剤形	商品名 (使用薬剤にチェック)	来院前 1 週間の投与状況・投与量						
			/	/	/	/	/	/	/
ロイコトリエン 受容体拮抗薬	経口	<input type="checkbox"/> オノン <input type="checkbox"/> シングレア <input type="checkbox"/> キプレス							
テオフィリン 徐放製剤	経口	<input type="checkbox"/> テオドール <input type="checkbox"/> テオロング <input type="checkbox"/> ユニフィル							
β 刺激薬	経口	<input type="checkbox"/> ベネトリン <input type="checkbox"/> メブチンシロップ <input type="checkbox"/> メブチンドライシロップ <input type="checkbox"/> メブチンミニ <input type="checkbox"/> メブチン <input type="checkbox"/> ホクナリンドライシロップ <input type="checkbox"/> プ <input type="checkbox"/> プリカニール <input type="checkbox"/> ベラチン <input type="checkbox"/> ペロテック <input type="checkbox"/> アトック <input type="checkbox"/> スピロベント							
	貼付	<input type="checkbox"/> ホクナリンテープ							
ステロイド	経口	<input type="checkbox"/> プレドニン <input type="checkbox"/> メドロール <input type="checkbox"/> デカドロン <input type="checkbox"/> リンデロン							
去痰薬	経口	<input type="checkbox"/> ムコダイン <input type="checkbox"/> ムコソルバン <input type="checkbox"/> ビソルボン							
薬剤の種類 (吸入)	投与方法 剤形	商品名 (使用薬剤にチェック)	来院前 1 週間の投与状況・投与量						
			/	/	/	/	/	/	/
β 刺激薬	エアロ ゾル	<input type="checkbox"/> サルタノール <input type="checkbox"/> メブチン <input type="checkbox"/> ペロテック <input type="checkbox"/> アイロミール <input type="checkbox"/> セレベント							
	ドライ パウダー	<input type="checkbox"/> セレベント							
	吸入液	<input type="checkbox"/> ベネトリン <input type="checkbox"/> メブチン							
ステロイド	エアロ ゾル	<input type="checkbox"/> アルデシン <input type="checkbox"/> キュバール <input type="checkbox"/> パルミコート							
	ドライ パウダ ー	<input type="checkbox"/> フルタイド(μg/日)							
	吸入液	<input type="checkbox"/> パルミコート							
β 刺激薬 +ステロイド	ドライ パウダー	<input type="checkbox"/> アドエア							

薬剤の種類 (静注)	投与方法 ・剤形	商品名 (使用した薬剤にチェック)	来院前1週間の投与状況						
			/	/	/	/	/	/	/
テオフィリン 徐放製剤	静注	<input type="checkbox"/> ネオフィリン							
ステロイド	静注	<input type="checkbox"/> プレドニン <input type="checkbox"/> メチルプレドニゾン <input type="checkbox"/> ソルメドロール <input type="checkbox"/> デカドロン <input type="checkbox"/> リンデロン							

使用した薬剤にチェックをし、1日投与量をご記入下さい。(連日の場合は矢印等でつなげて頂いてかまいません。)

【来院後から試験治療終了時までの併用薬・併用療法】

患者来院後から試験治療終了時までの全身性ステロイド投与、短時間作用型 β_2 刺激薬(SABA)、酸素、輸液の投与内容についてご記入ください。

■全身性ステロイド投与

薬剤名	投与法	投与量	投与時刻
メチルプレドニゾン	<input type="checkbox"/> ¹ 静注 <input type="checkbox"/> ² 点滴静注	mg	時 分 ~ 時 分
メチルプレドニゾン	<input type="checkbox"/> ¹ 静注 <input type="checkbox"/> ² 点滴静注	mg	時 分 ~ 時 分

■短時間作用型 β_2 刺激薬(SABA)吸入

薬剤名	投与法	投与量	投与時刻
	<input type="checkbox"/> ¹ 吸入 <input type="checkbox"/> ² 他()	mg	時 分
	<input type="checkbox"/> ¹ 吸入 <input type="checkbox"/> ² 他()	mg	時 分
	<input type="checkbox"/> ¹ 吸入 <input type="checkbox"/> ² 他()	mg	時 分
	<input type="checkbox"/> ¹ 吸入 <input type="checkbox"/> ² 他()	mg	時 分

■酸素吸入 なし

投与経路	吸入条件・吸入量	投与期間
<input type="checkbox"/> ¹ カマラ <input type="checkbox"/> ² 酸素テント <input type="checkbox"/> ³ ヘッドボックス <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
<input type="checkbox"/> ¹ カマラ <input type="checkbox"/> ² 酸素テント <input type="checkbox"/> ³ ヘッドボックス <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
<input type="checkbox"/> ¹ カマラ <input type="checkbox"/> ² 酸素テント <input type="checkbox"/> ³ ヘッドボックス <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続

■輸液 □なし

薬剤名	投与方法	輸液量・輸液速度	使用時間
	<input type="checkbox"/> ¹ 点滴静注 <input type="checkbox"/> ² 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 点滴静注 <input type="checkbox"/> ² 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 点滴静注 <input type="checkbox"/> ² 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続

■その他の併用薬及び併用療法 □なし

頻用の場合は、開始時刻のみご記入ください(終了時刻は斜線としてください)。

薬剤名	投与方法	投与量	投与期間
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 □試験治療終了時以降も継続

■その他の併用薬及び併用療法(続き)

頻用の場合は、開始時刻のみご記入ください(終了時刻は斜線としてください)。

薬剤名	投与法	投与量	投与期間
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続
	<input type="checkbox"/> ¹ 注射 <input type="checkbox"/> ² 吸入 <input type="checkbox"/> ³ 経口 <input type="checkbox"/> ⁴ 他()		時 分 ~ 時 分 <input type="checkbox"/> 試験治療終了時以降も継続

【有害事象】

 なし

試験治療開始後から試験治療終了後までに発生した有害事象をご記入ください。

有害事象名	
発現日時	20 年 月 日 時 分 (<input type="checkbox"/> 時刻不明)
重症度	<input type="checkbox"/> ¹ Grade1 軽度 <input type="checkbox"/> ² Grade2 中等度 <input type="checkbox"/> ³ Grade3 高度 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade4 生命を脅かすまたは活動不能とするもの* <input type="checkbox"/> ⁵ Grade5 致命的なもの、死亡*
重篤度	<input type="checkbox"/> ¹ 非重篤 <input type="checkbox"/> ² 重篤
処置	<input type="checkbox"/> ¹ 処置なし <input type="checkbox"/> ² 処置あり(詳細をコメント欄に記載)
転帰	<input type="checkbox"/> ¹ 回復 <input type="checkbox"/> ² 軽快 <input type="checkbox"/> ³ 不変 <input type="checkbox"/> ⁴ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁵ 死亡 <input type="checkbox"/> ⁶ その他(詳細をコメント欄に記載)
試験治療薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ¹ 関係あり <input type="checkbox"/> ² 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ³ 関係なし
転帰確認日	20 年 月 日 時 分 (<input type="checkbox"/> 時刻不明)
コメント	

■転帰調査

報告時点で転帰が未回復の場合、以下にご記入ください。

重症度	<input type="checkbox"/> ¹ Grade1 軽度 <input type="checkbox"/> ² Grade2 中等度 <input type="checkbox"/> ³ Grade3 高度 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade4 生命を脅かすまたは活動不能とするもの* <input type="checkbox"/> ⁵ Grade5 致命的なもの、死亡*
重篤度	<input type="checkbox"/> ¹ 非重篤 <input type="checkbox"/> ² 重篤
処置	<input type="checkbox"/> ¹ 処置なし <input type="checkbox"/> ² 処置あり(詳細をコメント欄に記載)
転帰	<input type="checkbox"/> ¹ 回復 <input type="checkbox"/> ² 軽快 <input type="checkbox"/> ³ 不変 <input type="checkbox"/> ⁴ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁵ 死亡 <input type="checkbox"/> ⁶ その他(詳細をコメント欄に記載)
試験治療薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ¹ 関係あり <input type="checkbox"/> ² 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ³ 関係なし
転帰確認日	20 年 月 日 時 分 (<input type="checkbox"/> 時刻不明)
コメント	

1) Grade4 または 5 は緊急報告対象とする。

2) 【参考】重篤度：以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

1. 死亡に至るもの

2. 生命を脅かすもの

3. 有害事象に対する治療のために入院期間の延長が必要なもの

4. 永続的もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの

5. 先天異常を来すもの

6. その他、医学的に重大なもの

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
第0.5.0版作成:	2007年12月10日
第0.5.1版作成:	2008年02月14日
第0.5.2版作成:	2008年05月30日
第0.5.3版作成:	2008年08月14日
第0.6.0版作成:	2008年09月10日
第0.6.1版作成:	2008年09月25日
第0.6.2版作成:	2008年10月10日
第0.6.3版作成:	2008年12月15日
第0.6.4版作成:	2009年01月19日
第0.7.0版作成:	2009年01月21日

第 0.7.1 版作成 : 2009 年 02 月 16 日
第 0.7.2 版作成 : 2009 年 03 月 03 日
第 0.8.0 版作成 : 2009 年 03 月 09 日:第 9 回班会議後

目次

0	概要	4
1	目的	8
2	背景と試験計画の根拠	9
3	薬剤情報	17
4	患者適格基準	20
5	説明と同意取得	22
6	インターネット登録, ランダム割付	23
7	治療計画	24
8	観察・検査・調査	32
9	有害事象の評価と報告	41
10	データ収集	49
11	エンドポイント	50
12	統計解析	52
13	倫理	54
14	被験者の費用負担	55
15	健康被害の補償および保険への加入	55
16	記録の保存	55
17	モニタリング	56
18	実施計画書の変更と試験の早期中止	57
19	研究結果の公表	57
20	研究組織	58
21	開発業務委託機関	59
22	参加施設 (参加予定施設も含む)	60
23	文献	61
24	付録	64

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, ペネトリン®吸入液

症例報告書

説明文書, 同意書

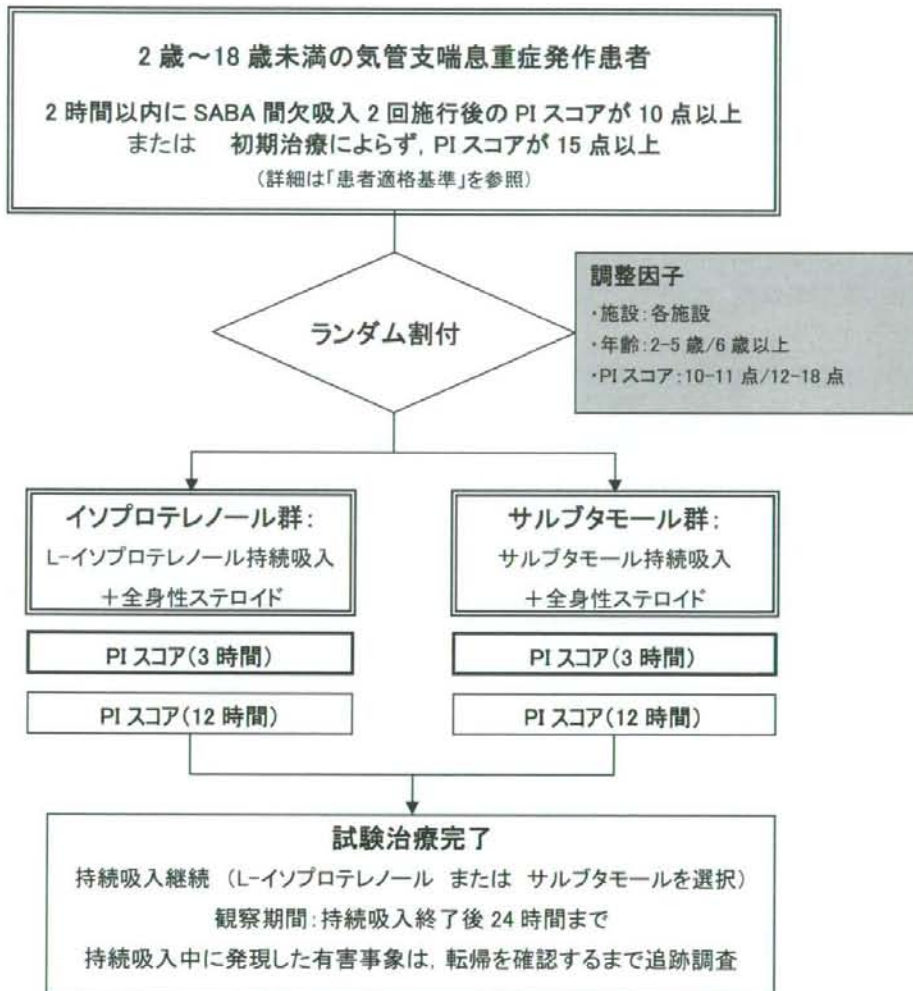
0 概要

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ン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、イソプロテレン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
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<
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	聴取せず	呼気終末	吸気と呼気 エア入り良好	吸気と呼気 エア入り減弱
SpO ₂ (%) (酸素なし)	95<	93-95	90-92	<90

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ン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ン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
- 6) 試験治療開始 12 時間後の血漿 BNP 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 β_2 -Agonist, SABA) 間欠吸入施行後の modified Pulmonary Index スコア (以下、PI スコア) が 10 点以上である患者、または治療によらず PI スコアが 15 点以上である患者を対象とする。

発熱 (38.5°C 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。

イソプロテレンール群：

「1 体イソプロテレンール (A 剤) 実薬 + サルブタモール (B 剤) 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 (B 剤) 実薬 + 1 体イソプロテレンール (A 剤) プラセボ」持続吸入 + 全身性ステロイド

薬剤投与量は 1 体イソプロテレンール 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

102 例 (イソプロテレンール群：サルブタモール群 = 1 : 1)

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：2009 年 3 月～2011 年 3 月までの 2 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
- 6) 試験治療開始 12 時間後の血漿 BNP 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 NAEPP 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 NAEPP 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 NAEPP, 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レノール

を用いた持続吸入療法が汎用されている。イソプロテレン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 選択的の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ン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 体イソプロテレン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 体イソプロテレン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ン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 2008 (以下 JPGL 2008) [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、イソプロテレン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 体イソプロテレン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 2008 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ン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]、イソプロテレン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ン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]にもイソプロテレン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ン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ン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、イソプロテレン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ン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、イソプロテレン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 2008 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、気道狭窄が進行し易く 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 10 点以上であることを選択基準に設定しているが、これは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 10 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ン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 2008 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、高用量イソプロテレン