

ール持続吸入、イソプロテレン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、イソプロテレン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。

イソプロテレン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、イソプロテレン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。イソプロテレン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、イソプロテレン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。薬剤の選択について、イソプロテレンール持続吸入療法は *l* 体イソプレナリン製剤であるプロタノール *L* 注[®]を、サルブタモール持続吸入療法は *RS* 体合剤であるベネトリン吸入液[®]を選択した。イソプレナリンには *l* 体と *d* 体の光学異性体が存在し、*l* 体製剤と *d* 体: *l* 体を 1:1 で配合した *dl* 体合剤が存在するが、 β アゴニスト活性を有するのは *l* 体であるため *l* 体イソプレナリン製剤であるプロタノール *L*[®]を選択した。サルブタモールには *R* 体製剤と不活性型 *S* 体をふくむ *RS* 体合剤が存在するが、*RS* 合剤が国内外で広く使用されていること、*R* 体製剤が国内で入手できないことから *RS* 合剤であるベネトリン吸入液[®]を選択した。

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レンール持続吸入療法の用量を 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (0.0.13 mg/kg/時間 (7.3.1(2)参照)) と設定した。1998 年に乾らには 0.5-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を目標に 1 体イソプレナリン製剤を投与する方法でイソプロテレンール持続吸入療法の有効性と安全性を報告したが、以後の実地臨床経験においてより低用量での有効性を追認できているため、本試験では上記設定とした。これは JPGL 2008 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 μm であり (5 μm 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、2005 年に Carroll 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と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切と考えた。

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当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 12 時間後の血清トロポニン T 値異常割合、治療開始 12 時間後の血漿 BNP 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。イソプロテレンールは 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、心負荷の代替指標として治療 12 時間後の血漿 BNP 値異常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、試験治療開始前、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 1 体イソプロテレンールおよびサルブタモールの薬物血中濃度を測定することとした。

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、イソプロテレン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、イソプロテレン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ン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、イソプロテレン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、イソプロテレンール持続吸入設定が JPGL 2008 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ン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、イソプロテレン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。イソプロテレン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、イソプロテレンールの薬理学的特性が挙げられる。すなわち、イソプロテレンールは 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、イソプロテレンールの半減期が 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、イソプロテレン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、優れている治療を検証的に選択することである。PI スコアを指標とし、試験治療開始 3 時間後の低下量を群間比較する。

イソプロテレンール群の PI スコアの変化量が、サルブタモール群よりマイナス方向に有意に大きいときイソプロテレンール持続吸入療法がより有用な治療法と判断する。サルブタモール群の変化量が、イソプロテレンール群よりマイナス方向に有意に大きいときサルブタモール持続吸入療法がより有用な治療法と判断する。有意差が見られな

った場合、統計的な判断は行わない。

2.2.7 症例数の設定根拠

一般臨床で観察された持続吸入開始後 3 時間の修正 PI スコアの変化量は、イソプロテレノール持続吸入療法およびサルブタモール持続吸入療法とともに 2~5 点であったことから SD=1 点程度と見積もった。また、分布幅が狭く、さらに両群とも標準治療として実施されている治療であることから 3 時間以内に数点以上の差は生じにくいと予想し、予想群間差は 0.5 点として例数設計を行った。群間差/SD=0.5 のとき両側 α =5%、パワー70%で両群合わせて102人、パワー80%で128人が必要である。集積可能例数は、研究期間 3 年間（喘息発作の頻発時期は 2 回/年）、各時期の患者数の見込み 5~10 人/施設×7 施設、同意取得率を 3 割程度として 63~126 例と予想した。以上を踏まえ本試験の予定症例数は 102 例とした。

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、それぞれ国内および国外で標準化され、治療経験蓄積のある治療であり、現時点では有効性および安全性において臨床的に同等であると考えられる。また、これらの治療は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。

本試験では、治療の安全性を確認するために、通常の血液検査と併せて、血清心筋トロポニン T 値測定、血漿 BNP 値測定および薬物血中濃度測定を行うため 2 回の追加採血が必要となる。これらの検査は治療の安全性に貴重な情報を与えるが、被験者の不利益となり得る。被験者の負担を軽減するため、血液採取については、最小限度の採血量を設定した。

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、テオフィリン血中濃度測定、血清心筋トロポニン T 値測定、血漿 BNP 値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。

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 /体イソプロテレノール

商品名：プロタノール[®]L注 1mg

剤形：プロタノール[®]L注 1mg 1アンプル 1mL

成分・含量（1mL中）：*l*-イソプレナリン塩酸塩 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】

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、気管支喘息の重症発作時

【主な薬物動態】

代謝は主に消化管、肝、肺などであり、消化管では抱合を受け、肝ではカテコール-O-メチルトランスフェラーゼにより分解される。静注されたときの主な代謝産物は3-O-メチルイソプレナリンとその抱合体であり、排泄部位は腎、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】

特発性肥大型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，オルシブレナリン，クロルブレナリン，ピルブテロール，フェノテロール，ヘキソブレナリン，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，麻黄

3.2 サルブタモール

商品名：ペネトリン[®]吸入液 0.5%

剤形：ペネトリン[®]吸入液 0.5% 1 瓶 30mL

成分・含量（1mL 中）：日局サルブタモール硫酸塩 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，肺葉内へ分布し，肺から吸収される。一部は気管および気管支に保持される。吸収された後は肝臓でグルクロン酸抱合を受け，活性の低い硫酸エステル抱合体となり，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，キサントシン誘導体，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 10 点以上
 - ② 初期治療によらず、PI スコアが 15 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°C 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) その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者

【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°C 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。担当医師は、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。

可能な場合、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を行うが、気管支喘息重症発作患者が必ずしも定期通院中の患者でありとは限らないため、事前同意取得を必須とはしない。なお、事前同意を取得している場合でも、再度事前説明と同意取得を行うものとする。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。

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法的保護者から文書で取得する (PI スコア判定前に説明および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。
- (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。
被験者識別番号, イニシャル, 生年月日, 性別, 同意取得状況, 選択基準および除外基準の確認 (はい/いいえ), PI スコア
- (3) 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。
- (4) 試験治療が割付けられると, その結果を示す「登録番号」及び「試験薬番号」が UMIN ホームページから付与される。
- (5) 「登録番号」及び「試験薬番号」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, 以下を割付調整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。割付操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行う。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: 10~11 点/12~18 点

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時間以内を目標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

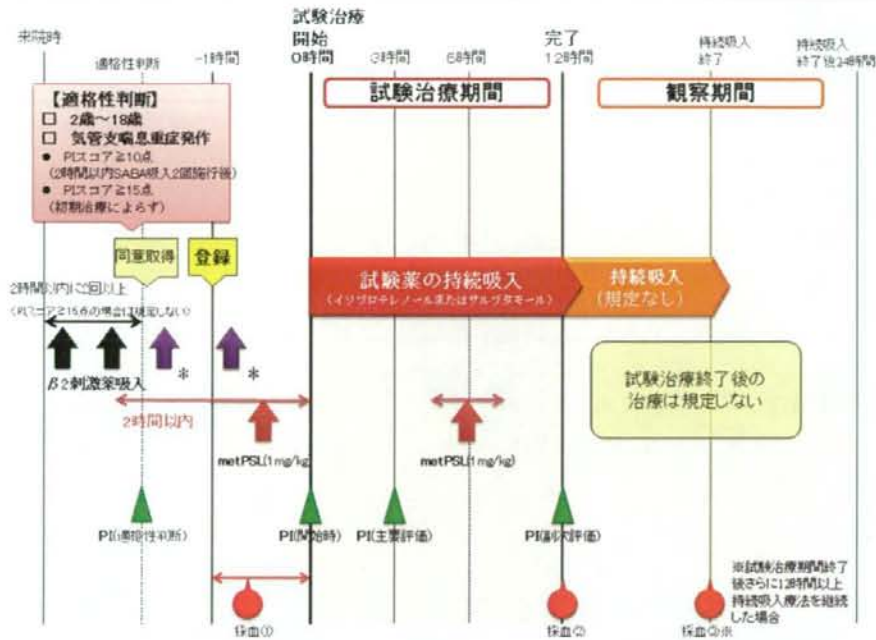


図2. 試験治療完了または中止後、引き続き持続吸入療法を継続する場合



図3. 有害事象発現時





*特に規定しない

7.2 前治療

本試験では、患者来院後から試験治療開始までの間に施行する治療を前治療とする。酸素投与および輸液については特に制限を設けない。前治療の内容は、症例報告書(1)に記載する。

7.2.1 全身性ステロイド投与(全例)

投与量・投与方法:

メチルプレドニゾン 1 mg/kg 1回

緩徐に静注または点滴静注

投与時間:

試験治療開始 2 時間前～試験治療開始までの期間中

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、担当医師の判断で適宜 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 (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体イソプロテレノール (A 剤) 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 (A 剤実薬+B 剤プラセボ)：

1体イソプロテレノール (0.01 mg/kg/h)

サルブタモール群 (B 剤実薬+A 剤プラセボ)：

サルブタモール (0.5 mg/kg/h)

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。実薬とプラセボは各製剤の製造元が作成する。

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。

試験薬：

1体イソプロテレノール (A 剤) 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 (B 剤) の実薬またはプラセボ

1.5 ml/kg (上限 30 ml) とする

生理食塩水 (細口開栓)

500-(1.0+1.5)×体重 ml

⇒A 剤および B 剤をともに生理食塩水 (細口開栓) に分注し、合計 500ml とする。

担当医師は、1体イソプロテレノール (A 剤) とサルブタモール (B 剤) 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 体イソプロテレンール (A 剤) とサルブタモール (B 剤) 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 体イソプロテレンール (A 剤) とサルブタモール (B 剤) 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 体イソプロテレンール (A 剤) およびサルブタモール (B 剤) 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、別途説明文書を参照。

(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 体イソプロテレンールでは 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 (±2 時間)

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) 気管内挿管および人工呼吸管理を行う場合
- 2) 併用禁止療法を行う場合
- 3) 試験薬の投与方法の変更を必要とする場合
- 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

- 5) 被験者または法的保護者試験が試験治療の中止を申し出た場合
- 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
- 7) 死亡
- 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

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が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-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に該当する場合、後治療の決定に試験治療薬の同定が必要な場合に限り、次の手順に従い被験者毎にキーオープンを行う。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-4」）後治療の決定に試験治療薬の同定が必要な場合に限り、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：

- (1) 担当医師は試験治療中止後、速やかに UMIN ホーム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) 中止に至った有害事象の内容（事象名・グレード・重篤度・因果関係）
- (2) 重篤な有害事象が発現していた場合は、「9.2.1 緊急報告」に従いその内容を報告する。
- (3) UMIN ホームページ上で直ちに報告内容がチェックされ、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群かサルブタモール群）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	登録後	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		
体重	○												
既往歴 背景情報	○												
心拍数	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
呼吸数	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血圧	○		○		○			○	○	○	○	○	
体温	○		○		○			○	○	○	○	○	
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		○						○	▲	●			
テオフィリン 血中濃度		○											
試験薬 血中濃度		◎						◎	▲	●			
RS 抗原									△(可能な限り実施)				
胸部 X 線	○								■				
心電図									■				

◎ : 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 3.0ml, 試験薬血中濃度測定(中央測定用)には 2.0 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

■ : 有害事象により試験治療を中止とした場合, 必要に応じて実施

● : 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