

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

試験治療中の併用禁止療法

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

全身性ステロイド投与

持続吸入開始 2 時間前～持続吸入開始までの期間および持続吸入開始 6 時間後にメチルプレドニゾロン 1 mg/kg を緩徐に静注または点滴静注を施行する。

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。

C. 結果

選択基準としては、患者の年齢は 2 歳から 8 歳で、いずれも該当した。初期治療によらず、PI スコアが 15 点以上となったのは、15 点と 16 点の 2 例で、他の 9 例は初期治療後（持続吸入前）の PI スコアは 10 点以上であり、PI スコア上は全例合致した。入院翌日に改善がみられなかったり悪化したため持続吸入を開始したのは 2 例であった。今回は、口頭でのイソプロテレノール持続吸入療法施行の説明のみなので、実際に説明文書・同意

書による同意が何%位得られるかは不明である。

除外基準では、6 時間以内に解熱剤を投与された患者はなかったが、38.5℃以上の発熱は 2 例に認めた。チアノーゼ性心疾患、慢性肺疾患、喘鳴を呈することのある全身性疾患、クループ症候群、異物誤嚥、細気管支炎に該当する患者はなかった。気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者や 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はなく、 β 受容体阻害薬、強心配糖体および利尿薬を投与中の患者もいなかった。肺炎は 6 例で、4 例で無気肺を合併していた。抗生剤治療は、2 例未使用、1 例経口マクロライド使用で、8 例は点滴静注を使用した。抗生剤使用 9 例の内 4 例は明らかな肺炎がなかったり、ウイルス疾患と考えられた症例であった。real-time PCR 法で肺炎球菌が 5 例に認めた。RS ウイルスの鼻汁中抗原または real-time PCR は 7 例施行し全例陰性だった。マイコプラズマ感染の確定例もみられなかった。発熱、抗生剤治療を必要とする肺炎、および無気肺を除くと 5 例（44%）が登録候補となった。

併用療法では、1 例を除きアミノフィリンを初期から使用していた。また、全身ステロイド薬は全例使用したが、メチルプレドニゾロン 1mg/kg の使用は 1 例で、10 例はヒドロコルチゾンの使用だった。 β_2 受容体刺激貼付薬は、10 例に使用していた。2 例は他院での初期治療で改善しないため紹介入院となったが、1 例はアミノフィリン点滴注射、1 例はアミノフィリン点滴注射とヒドロコルチゾンが使用されていた。持続吸入療法は全例 12 時間以上必要とした。

D. 考察

日本大学練馬光が丘病院には、以前は年間 400～450 例の喘息発作入院があり、通常の治療に反応しない 20～30 例にイソプロテレンール持続吸入療法を施行していた。しかし、小児気管支喘息管理治療ガイドラインの普及に伴い、吸入ステロイド薬やロイコトリエン受容体拮抗薬などの長期管理薬の使用頻度も増加し、発作入院は激減し、ここ数年は年間 200～250 例の喘息発作入院となり、10～20 例にイソプロテレンール持続吸入療法を施行している。2009 年度は新型インフルエンザ pdm(H1N1)2009 の流行のためか他のウイルスの流行が少なく、pdm(H1N1)2009 を除くと 11 か月間で 11 例に施行した。この中で、多施設共同二重盲検試験に登録できる症例があるか検討した。

除外基準である、発熱、抗生剤治療を必要とする肺炎、および無気肺は、喘息重症発作のリスクファクターでありしばしば認められるため、これらを除くと登録候補は半数程度になった。さらに、実際は説明文書・同意書による同意の上での登録となるため、登録はさらに厳しくなるものと思われた。

近年、アミノフィリン静脈注射のガイドラインでの位置付けは後退し使用頻度も減少してきているが、最新の小児気管支喘息管理治療ガイドライン 2008 でも、2～15 歳の喘息発作に対する薬物プランの大発作の初期治療に位置付けられている。当施設では、大発作にはしばしば使用しているため、併用禁止薬剤に当たってしまった。また、 β_2 受容体刺激貼付薬の使用も入院時から併用することがほとんどで、同様に併用禁止薬剤に該当した。さらに、全身ステロイド薬もヒドロコルチゾンを使用することが多いため、プロトコールでのメチルプレドニゾロンの限定使用の指示

と一致しなかった。結局、これらの薬剤の併用が脱落の主な原因であった。他院からの紹介を除けば、初期治療は β_2 刺激薬の反復吸入とメチルプレドニンとを使用するように注意を払う必要があると思われた。

E. 結論

今回の結果からは、発熱、抗生剤治療を必要とする肺炎、および無気肺の理由により約半数が除外された。残りの登録候補の症例が患者登録適格基準を満たすためには、初期治療においてアミノフィリン静脈注射の併用、 β_2 受容体刺激貼付薬やヒドロコルチゾンの使用を見合わせて、 β_2 刺激薬の反復吸入とメチルプレドニゾロンとを使用するように注意を払う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hasegawa M, Inamo Y, Fuchigami T, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Watanabe H, Takahashi T. Bronchial casts and pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Emerg Infect Dis.* 16:344-346, 2010.
- 2) Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, Inamo Y. Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect.* 16:195-199, 2009.

3) 橋本光司. 小児・乳幼児への吸入療法の注意と指導. 呼吸器ケア 7:1029-1034, 2009.

2. 学会発表

1) 橋本光司、齊藤勝也、長谷川真紀、石川央朗、吉野弥生、淵上達夫、稲毛康司、麦島秀雄. 縦隔気腫を合併した新型インフルエンザの2例. 第41回日本小児感染症学会、2009、11.14-15、福井.

2) 長谷川真紀、齊藤勝也、石川央朗、吉野弥生、橋本光司、淵上達夫、稲毛康司、麦島秀雄、生方公子. 気管支喘息発作と呼吸器系ウイルス感染の関連性についての検討. 第41回日本小児感染症学会、2009、11.14-15、福井.

I. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では、特になし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
(臨床応用基盤研究事業)
分担研究報告書

「試験実施体制の評価と検討」

研究分担者	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治験管理室
	米子 真記	国立成育医療センター病院治験管理室
	小嶋 純	国立成育医療センター病院臨床研究フェロー
	斉藤 真梨	国立成育医療センター病院臨床研究フェロー
	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

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い、また薬物血中濃度測定系の評価も委託先と連携して進めた。試験実施体制の整備はおおむね終了し、試験事務局は勝沼研究代表者のもとに移された。今後は、事務局が主に調整業務を行い、我々は主に事務局からの問い合わせに応じて、体制整備に関するアドバイスを進めていく。血中濃度測定系の確立については、専門家の密接な関与により、委託先を変更した上で、より精度が高く、感度の高い測定系の確立が進んでおり、バリデーションが終わり次第、試験検体の測定を開始する。1) 救急設定における二重盲検試験であり、周到的な準備が必要であること、2) 2つの製薬企業との試験薬（実薬とプラセボ）提供の交渉と準備に時間がかかったこと、3) 新型インフルエンザの流行、等により試験開始・実施が遅れているが、事務局からの進捗管理も本格的に開始され、今後順調に試験が進むことが期待される。本研究班は主に小児アレルギー専門医から構成されているが、今後このノウハウを他の試験に活用できるようにするために、その方法論やインフラについても引き続き、アドバイス・啓発に努めたい。

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

質の高い臨床試験の実施のために、その実施体制を検討・整備し、さらにその評価を行う。

B. 研究方法

平成20年度に引き続き、試験実施にあたり、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。助言と若手の指導は主に中村と土田が、プロジェクトマネジメントの実務は前川と佐古が、試験デザイン設計および統計検討は斉藤が、薬物濃度測定は米子と小嶋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、国立成育医療センターのCRCも参画した。

(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

昨年度に引き続き、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) mPIスコアの信頼性評価等を進め、また委託していた血中濃

度測定について委託先の測定機器の感度、その他に問題があることが分かったために、4) 血中濃度測定系の検討を全面的に米子と小嶋が行った。

1) 試験実施支援体制のコーディネート

日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) と連携し、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なり、登録割付けマニュアル、症例報告書 (CRF) 作成マニュアル、キーオープンマニュアル等が作成された。

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は、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となり、ダブルダミーを用いた試験を開始することが出来た。提供された試験薬は、J-CRSU により白箱へ箱詰めされ、試験用のラベルが貼られ、各施設へ配布されたが、その作業の詳細の決定にも参加し、試験薬管理の手順書も作成された。

2009年6月6日には参加予定施設全体でのスタートアップミーティングが開催され、実施に向けての細かい留意点などについてのアドバイスをを行い、また想定される問題点を抽出し、可能な対応の検討も行った。

2010年3月から主に事務局作業を行ってきた前川が転任するために事務局業務の継続が困難であること、試験開始後は勝沼研究代表者のもとに試験事務局を設置するほうが効率が良いこと、事務局業務を経験しておくことが今後の臨床試験実施にノウハウとして重要と考えられることから、2010年2月1日に、慈恵医大の赤司医師、勝沼研究代表者等との話し合いがもたれ、事務局機能の内容について引き継ぎが行われた。引き継いだ、あるいは内容を説明した主な事務局業務は以下の通り。

1. JCRSU (データセンター) との連携・連絡

2. 進捗管理

各施設の倫理委員会 通過状況把握

患者登録数把握

催促

患者のエントリー

CRF 作成・クエリー対応

有害事象報告

3. 安全性情報

有害事象発生状況把握

4. プロトコル内容の問い合わせへの対応

5. 試験実施にともなう質問

参加施設→事務局

データセンター→事務局

回答作成→施設へ返答

6. 新規施設等の情報のアップデート

7. 年次のプロトコル改訂項目の把握

チェックリスト・記録作成

来年度は、事務局が主に作業を行い、我々は事務局からの問い合わせに応じて、体制整備に関するアドバイスを進めていく。

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。各施設での倫理委員会審査申請のアドバイスをを行い、また症例ホルダーが作成されて各施設に送付された。クリニカルパス作成なども行った。

3) mPI スコア信頼性評価研究実施支援

信頼性試験は終了し、高い評価者間信頼性が確認された。前川が論文化の準備を行っている。

4) 血中濃度測定系の検討

臨床試験「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法の検討」のプロトコル作成時期に、投与薬物の血中濃度測定を実施することとなり、2009年4月から測定方法の開発に着手した。

方法としては、以前臨床研究でサルブタモール吸入時の血漿中薬物測定を実施した経験をもつ、株式会社新日本科学 (SHIN NIPPON BIOMEDICAL LABORATORIES, LTD. 以下 SNBL とする) に試験として委託する形をとった。

まず2009年4月に試験の実施場所である SNBL を訪問し、測定方法を開発する際の検討事項および臨床試験プロトコルに沿う形での実施について話し合いを行い、さらに SNBL 試験施設の見学を行った。5月から試験が開始され、試験責任者とのやり取りを経て9月に報告書を受け取り試験終了とした。

検討試験に続き、SNBLにてバリデーション試験に移行と計画していたが、試験実施施設のGLP対応スケジュールが本試験と合致しなかったことから、将来的な承認申請を考えると委託施設の変更が必要と考え、製薬企業を対象に医薬品開発を総合的に支援し、またこのGLP対応の実績が高い積水メディカル株式会社にその後の試験の委託を行った。バリデーション試験を開始する前に、以前SNBLで検討した測定方法のトレースを行ったが、定量下限等で整合性が取れず、再度測定方法も検討を行うこととなった。ただし、この検討には予算が付いていないため、積水メディカルの提携先である韓国のiBiopharmにて無償で実施することになった。両施設ともにGLP試験を数多く行い、医薬品の製造承認申請時の適合性調査も受けていたことを確認した。

検討を重ね、懸念事項であった定量下限、使用サンプル量および再現性について確認が取れたところで、2010年2月よりバリデーション試験を開始した。

D. 考察

1) 救急設定における二重盲検試験であり、周知な準備が必要であること、2) 2つの製薬企業との試験薬（実薬とプラセボ）提供の交渉と準備に時間がかかったこと、3) 新型インフルエンザの流行、等により試験開始も遅れ、また試験開始後の症例の登録も当初遅れたが、中央の事務局から定期的に進捗状況についての連絡も開始され、今後症例の集積が進むことが期待される。

試験の開始までの事務局業務は前川が中心となって行ってきたが、平成22年度に入って、勝沼研究代表者のもとで赤司医師らが事務局業務を進めている。苦勞して準備した、この領域ではなかなか実施することのできない、救急設定の二重盲検比較試験であり、その成果次第では、国内外のガイドラインが書きかえられる可能性があることから、是非とも症例数を確保して、来年度試験を完遂していただきたいと願っている。

今後は、1) 事務局に対するアドバイス、2) 進捗管理や実施状況把握についての側面支援、3) 必要に応じた実施施設へのアドバイス、等を中心に作業を行

っていくものと考えている。

試験委託は受託会社に依頼すれば報告書が出るものと思われがちであるが、問題が起きた場合や、現在の高性能機器でも何処かで妥協しなければならない場合等、臨床試験の中でどの様なことが求められているかを理解し、その場その場で適切な判断を行う経験や能力を有する人材が関与しなければ、質の良い結果を得られない。過去に経験した試験では、委託先のデータを信頼しきって、細かい検討をしておこなったが、信頼性の高いデータを得て、その結果を場合によっては承認申請に使いたいと考える場合には、今回のように専門家による関与が必要であり、それによって、更なる質の向上へのアプローチがなされるものとする。

小児アレルギー領域の先生方には、是非この試験を成功させていただきたいと願うとともに、今後の臨床評価のために、今回のノウハウを次の試験に活用すべく、方法論やインフラについても十分に理解していただきたいと願っている。

E. 結論

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテロ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。また委託先と連携し、血中濃度測定系の検討も進めた。試験が開始され、試験事務局は勝沼研究代表者のもとに移され、今後本格的な症例登録が進むことが期待される。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

・ H. Nakamura: 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. 2009 pp 153-164

2. 学会発表等

・ 中村秀文：小児臨床薬理試験の現況・必要性. 第

11 回臨床薬理試験研究会パネルディスカッションII「小児臨床薬理試験の現状と課題」, 東京.
2009年6月6日.

- ・ H. Nakamura: Current situation and critical points for paediatric research in Japan. II Foresight Training Course “Advanced Therapies and Orphan Drugs” Pavia, Italy. September 4, 2009.
- ・ 中村秀文: 小児医薬品開発の現状・問題点と将来展望 -臨床の立場から-. 第5回医薬品評価フォーラム. 東京. 2009年9月18日.
- ・ H. Nakamura: Current status in Japan and the possibility in Asian networking. International and Asian Networking in Pediatric Pharmacology and Drug Development. 36th Congress of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Kagawa. September 21, 2009.
- ・ 中村秀文: 小児医薬品開発の現状 - 最新情報・連携と今後の展望 -. 関信地区国立病院等治験連絡会. 東京. 2010年1月22日

厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野
医療技術実用化総合研究事業

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

[課題略名：CIT（小児喘息重症発作臨床研究）]

（研究課題番号 H-20-臨床研究-一般-010）

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 1.0 版： 2009 年 08 月 19 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.....	18
5	説明と同意取得.....	20
6	インターネット登録、ランダム割付.....	22
7	治療計画.....	23
8	観察・検査・調査.....	30
9	有害事象の評価と報告.....	39
10	データ収集.....	47
11	エンドポイント.....	48
12	統計解析.....	50
13	倫理.....	52
14	被験者の費用負担.....	53
15	健康被害の補償および保険への加入.....	53
16	記録の保存.....	53
17	モニタリングと監査.....	54
18	実施計画書の変更と試験の中止・中断.....	55
19	研究結果の公表.....	56
20	研究組織.....	57
21	研究業務委託機関.....	58
22	参加施設（参加予定施設も含む）.....	59
23	文献.....	60
24	付録.....	63

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，症例登録チェックシート、有害事象緊急報告書

説明文書・同意書，アセント文書

試験薬の管理に関する手順書

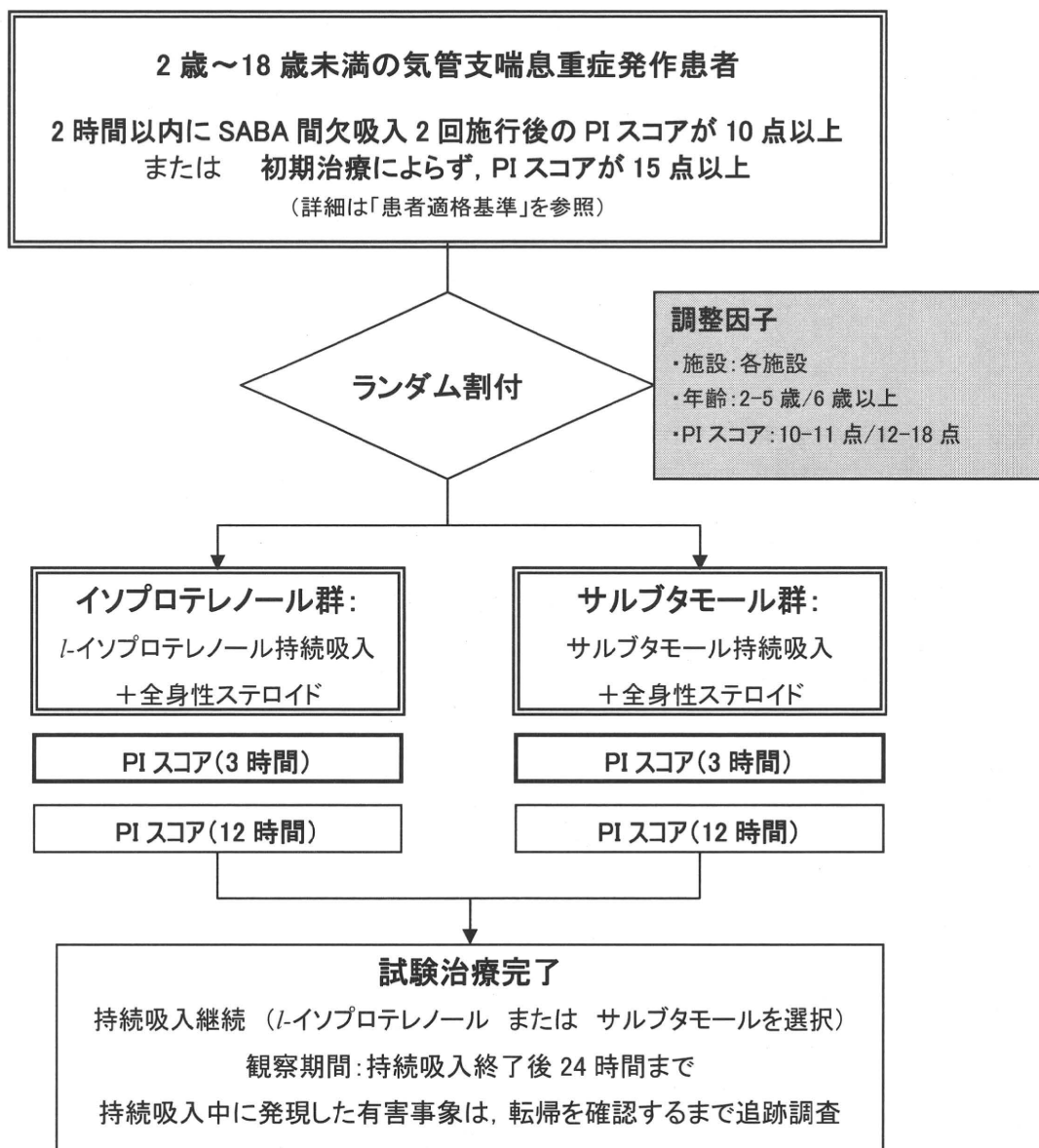
0 概要

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につき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 Beta₂-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℃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 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、クループ症候群合併患者、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などは除外する。

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：

「*l*-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＋*l*-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 *l*-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 回経静脈投与する。

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 9 月～2011 年 3 月

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につき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 NAEPF 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 NAEPF 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。サルブタモールは代表的な β_2 刺激薬である。

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_2 刺激薬の持続吸入療法は有力な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 NAEPF, 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 選択的刺激性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 *dl*-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 *dl*-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 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 *dl*-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 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 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 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。薬剤の選択について、イソプロテノール持続吸入療法は *l*-イソプロテノール[一般名：*l*-イソプレナリン（塩酸塩）]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。イソプロテノールには *l* 体と *d* 体の光学異性体が存在し、*l* 体制剤と *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* 体イソプロテノール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* 体制剤と不活性型 *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* 体制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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （0.013 $\text{mg}/\text{kg}/\text{時間}$ （7.3.1(2)参照））と設定した。1998 年に乾らは 0.5-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を目標に *l*-イソプロテレンール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は成人での用量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、本試験の使用条件である酸素濃度 70%、酸素流量 8 L/分で平均 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・呼気時の圧負荷を回避するように、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 12L、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、試験治療開始 12 時間後の PI スコア、試験治療開始 3 時間後の心拍数変化率、呼吸数変化率、試験治療開始 3 時間後および 12 時間後の全般改善度とした。

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変化量および低カリウム血症（ $<3.0 \text{ mEq/L}$ ）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。

【有効性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 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。

主要評価の時期を治療開始 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。

PI スコアの副次評価の時期を治療開始 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。

【安全性評価項目設定の根拠】

β_2 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 β_1 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（あるいは試験中止時）と、開始 12 時間以降も持続吸入療法を 12 時間以上継続する場合の持続吸入療法終了時に L-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 β_2 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