



CIT症例経過図

症例登録番号：E000035

(3歳・女、体重13.2kg、身長92.0cm) 試験薬番号：181-4

<固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入終了時	終了後24h	退院				
年月日	2011/8/29								8/30		8/31	9/2				
観察時刻	10:30	11:00	12:30	13:00	14:30	15:30	16:30	17:30	20:30	23:30	2:00	10:00	14:30	20:00	10:00	
来院前の薬剤使用 プリドール(12-15mg、iv) プレドニン(8mg、iv) ベネトリン吸入液(0.2mL) (口来院前1ヶ月以上使用) アスプールの0.5%吸入液 試験薬持続吸入(70%、8L/min) 吸入実施状況 残液量 酸素吸入(吹流し、5L/min) 輸液(①ソリュージェン、②ソンドム3A)	なし 12:00 ← 15mg 20:00 ← 12mg 9:30 14:30 21:00 9:30 ■詳細 ■10:30 ■11:30 不明 ■14:00 ■20:00 ■7:00 ...10mL/生食500ml(交換無)、マスク、酸素50%、7L ...マスク 開始 14:30- 2:00 終了 ↑△(吸入実施状況:<50%) ○50-80% ○ ○ ○ ○ ○ 374mL 367mL 30日10:00 - 9/1日6:00 ①100mL/h → 11:00-12:30 (採血)13:00 (②30mL/h) 開始 14:00- (採血)2:00 - 30日14:30															
PISコア評価	心拍数	183	130	154	148	147	138	149	155	120	110	102				
	呼吸数	52	28	25	28	26	30	36	30	36	30	24				
	呼吸補助筋の使用	中等度	中等度			軽度			軽度	軽度	なし					
	吸気・呼気	1:2	1:2			1:1			1:1	1:1	2:1					
	喘鳴	エア入り 減弱	エア入り 減弱			エア入り 良好			エア入り良 好	エア入り良 好	呼気終末					
	SpO2(酸素なし)	86	94			98			96	96	96	98				
PISコア(合計)	判定区分2→	15	10			7			7	6	2					
全般改善度													改善		改善	
バイタルサイン	体温	36.9	35.8			38			37.4	36.9	36.8	36.4				
	血圧	102/56	111/55			116/44			124/76	112/71	107/90	106/64				
状態	睡眠・覚醒	覚醒	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒				
	体位	座位	臥位	臥位	座位	臥位	座位	座位	臥位	座位	座位	座位				
	啼泣状態	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	啼泣	啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣				
	特記所見		嘔吐	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし				
有害事象	なし	血液検査	開始時(8/29)	終了時(8/30)	↓退院時の状態											
既往歴・合併症(登録時)	なし	血清K	4.2 mEq/L	4.7 mEq/L	全身状態良好 ごくわずかに喘鳴が残る程度											
胸部X線(登録時)	異常なし	血清CK	91 U/L	75 U/L												
		RSウイルス	陰性													

CIT症例経過図

症例登録番号：E000036

(3歳・男、体重12.8kg、身長93.0cm)

試験薬番号：98-2

<固定>

経過	来院前		来院日	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入終了時	終了後24h	退院					
	年月日	9/8	9/9			9/10	2011/9/11										9/12	9/13	9/20
観察時刻				5:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:03	17:00	20:05	23:05	10:10	17:00	10:00				
オノン、ムコダイン、ポララミン、アスベリン、クラリス(何れも経口、投与量不明) ホクナリンテープ(貼付、1mg/日)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...オノンは来院前1ヶ月以上使用															
ソルメルコート (12mg、ivd)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5:00-5:30	11:00-11:30				17:00-17:30			10:00-10:30							
サクシゾン(100mg、ivd)				21:50-23:50															
メブチン(0.3mg、吸入)				■4回	■2:00	■6:00							■11:00						
インタール				■4回															
アスプールの吸入(4mL+生食500mL)	...インスピロンネブライザー、マスク、70%、8L/min																		
試験薬持続吸入(70%、8L/min)	...マスク使用																		
吸入実施状況	開始 11:00- 23:05 終了																		
残液量	○ ○ ○ ○ ○ ◎																		
酸素吸入	フェイスマスク(3L)→ 5:00-11:00      インスピロンネブライザー(70%、8L)→ 23:10-10:20      12日 10:20-[フェイスマスク(2L)]																		
輸液(①ソンデム1: 200mL、100mL/hr; ②ソンデム3A: 500mL)	①→ 21:50-23:50      ② 10日 23:50 ~																		
	(採血)10:00      (採血)23:05      (採血)10:30																		
PISコア評価	心拍数			126		120	120	126	132		142	138	108		120		88		126
	呼吸数			32		36	42	48	48		50	44	36		36		21		42
	呼吸補助筋の使用			中等度		軽度			なし				なし		なし		軽度		
	吸気・呼気			1:1		1:1			2:1				2:1		2:1		1:1		
	喘鳴			呼気終末		呼気終末			エア入り良好				聴取せず		聴取せず		呼気終末		
	SpO2(酸素なし)			89		89			91				94		90		92		99
PISコア(合計)		判定区分1→		10		8			8			3		4		5			
全般改善度	やや改善      著明改善																		
バイタルサイン	体温			36.9		36.9			37.7			37.6		37.2		37.1		36.6	
	血圧			112/62		100/62			108/48			108/52		98/60		92/48		96/50	
状態	睡眠・覚醒			覚醒		覚醒	覚醒	覚醒	覚醒		覚醒	覚醒	睡眠		覚醒		覚醒	覚醒	
	体位			座位		座位	座位	座位	臥位		臥位	臥位	臥位		座位		臥位	座位	
	啼泣状態			非啼泣		非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣		非啼泣	非啼泣	非啼泣		非啼泣		非啼泣	非啼泣	
	特記所見					なし	なし	なし	なし		なし	なし	なし		なし		なし		
有害事象	なし																		
既往歴・合併症(登録時)	なし																		
胸部X線(登録時)	過膨張あり																		
血液検査	血清K	4.1	mEq/L	4.0	mEq/L	4.0	mEq/L												
	血清CK	119	U/L	99	U/L	79	U/L												
	RSウイルス	陰性																	
↓退院時の状態												入院6日目には呼吸音正常であり、夜間の睡眠も良好であったため退院を予定していたが、39℃台の発熱があり、数日経過観察を行った。ウイルス感染と考えられ、喘息の悪化もみられず、状態安定して入院10日目に退院した。入院前の病歴などから気道過敏性が強く疑われた。治療については、大発作でもあったことや治療不足が考えられるため重症持続型として外来で吸入ステロイド中心に加療を行っていくこととした。							

CIT症例経過図

症例登録番号：E000037 (2歳・女、体重13.8kg、身長88.5cm) 試験薬番号：182-2

<固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入終了時	終了後24h	退院					
年月日	2011/9/21						9/22						9/23		9/26		
観察時刻	16:50	17:00	18:00	20:00	21:00	22:00	23:00	2:00	5:00	8:00	9:00	11:20	14:30	20:00	10:00	12:40	
ホクナリンテープ(貼付)、ザジテン、アスベリン、ボララミン、ピフラミン、メイアクト(何れも[量不明])	□来院前1ヶ月以上使用のもの																
①オノン(po, 100mg), ②ムコダイン(po, 420mg), ③ムコソルバン(po, 12mg)	□①と②は来院前1ヶ月以上使用のもの(来院前は「量不明」)																
テグレートール(po, 150mg)	…合併症治療のため使用 □20:00																
リンデロン(po, 量不明)	□9月15日から使用																
ブリドール(20mg, iv)	18:00																
プレドニン(9mg, iv)	1:30																
ベネトリン吸入液(0.2mL)	□9月12日から使用 ■16:50 ■17:20																
アスプールの0.5%吸入液	…10mL/生食500m(交換無)I、マスク、酸素50%、7L																
試験薬持続吸入(70%, 8L/min)	…マスク																
吸入実施状況	開始 20:00- 8:00 終了																
残液量	375mL 430mL																
酸素吸入(酸素 TENT、5L/min)	8:00 - 11:20																
輸液(ソルデム3A)	11:20 - 23日 11:00																
	(50mL/h) 開始 20:00- - 23日 10:00 (20mL/h) 23日 10:00-																
	(採血)18:00 (採血)8:00																
PISCOA 評価	心拍数	168	162	150	156	120	117	118	135	131	122	106					
	呼吸数	64	34	35	31	29	30	36	37	28	32	30					
	呼吸補助筋の使用	中等度	中等度			中等度			中等度	中等度	なし						
	吸気・呼気	1:2	1:2			1:2			1:2	1:2	1:1						
	喘鳴	エア入り減弱	エア入り良好			エア入り良好			エア入り良好	エア入り良好	呼気終末						
	SpO2(酸素なし)	88	92	94	96	96	96	96	96	96	96	98					
PISCOA(合計)	判定区分2→	16	12	8	8	7	4										
全般改善度																	
バイタルサイン	体温	37.8	36.3			36.1			36.4	36.5	36.6	36.4					
	血圧	108/64	129/63			76/58			122/90	131/88	97/67	未測定					
状態	睡眠・覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	睡眠	睡眠	睡眠	覚醒	覚醒	睡眠	覚醒					
	体位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位					
	啼泣状態	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣					
	特記所見		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし					
有害事象	なし	血液検査				開始時(9/21)	終了時(9/22)				↓退院時の状態						
既往歴・合併症(登録時)	なし		合併症:海綿状血管腫あり、他院にてフォロー		血清K	4.6	mEq/L	4.4	mEq/L	呼気終末に軽度の喘鳴あり							
胸部X線(登録時)	異常なし		RSウイルス		血清CK	33	U/L	40	U/L								

CIT症例経過図

症例登録番号：E0000038

(2歳・男、体重12kg、身長85.1cm)

試験薬番号：61-2

<未固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入 終了時	終了後 24h	退院
年月日	2011/9/24							9/25			9/26	9/29
観察時刻		15:00	17:45	18:45	19:45	20:45	23:45	2:45	5:45	12:30	14:00	9:00

来院前の使用薬なし

ソルメルコート(20mg, ivd) 15:20-15:50 21:00-21:30 4:00-4:30

ベネトリン(吸入、1.0mg) ■12:00 ■13:00 ■14:00 ■19:00 ■9:00

アスプール0.5%持続吸入 ...1.2mL/生食500ml、インスピロン、酸素:70%、6L/min 5:50~14:00

試験薬持続吸入(70%, 8L/min, マスク) 開始 17:45- 5:45 終了

吸入実施状況 ◎ ◎ ◎ ◎ ◎ ◎

残液量 220mL 100mL

酸素吸入 開始 24日 17:45~ (70%, 8L/min) 25日 14:00 14:00~ (70%, 6L/min)

輸液 ノリタT1、50mL/h → 24日 15:20-19:20 19:20~25日 12:30 (ソンデム3A、50mL/h) 25日 12:30~ (ソンデム3A、20mL/h)

(採血) 15:00? (採血) 5:45? (採血)

PISコア 評価	心拍数		144	165	142	124	122	116	98	104		124		110
	呼吸数		38	40	32	32	28	27	23	26		32		25
	呼吸補助筋の使用		中等度	中等度			軽度			軽度		なし		
	吸気・呼気		1:2	1:2			1:2			1:1		1:1		
	喘鳴		エア入り良好	エア入り良好			呼気終末			聴取せず		呼気終末		
	SpO2(酸素なし)		94	99			100			97		98		98
PISコア(合計)	判定区分1→	10	10			5				2		4		

全般改善度 改善 改善

バイタル サイン	体温		37.3	36.7		36.7		36.5		36.7		36.2
	血圧		測定なし	122/78		100/58		106/56		測定無		110/58
状態	睡眠・覚醒		覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒
	体位		座位	臥位	座位	座位	臥位	臥位	臥位	臥位	座位	座位
	啼泣状態		非啼泣	啼泣	啼泣	非啼泣	啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣
	特記所見			なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

有害事象	なし	血液検査	開始時 (9/24)	終了時 (9/25)	↓退院時の状態		
既往歴・合併症(登録時)	なし	血清K	3.8 mEq/L	4.8 mEq/L	呼吸状態安定したため退院とした		
胸部X線(登録時)	異常なし	血清CK	171 U/L	125 U/L			
		RSウイルス	陰性				

CIT症例経過図

症例登録番号：E000040 (6歳・女、体重16.5kg、身長109.2cm) 試験薬番号：182-1

<固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入終了時	終了後24h	退院					
年月日	2011/10/6						10/7			10/8			10/9	10/10			
観察時刻	6:00	10:00	14:00	14:50	16:00	17:00	18:00	21:00	0:00	3:00	8:00	10:30	14:30	21:00	10:30	20:00	10:00
ムコダイン(po, 450mg), ムコソルバン(po, 15mg), キプレスチュアブル(po, 5mg) ビクシリン(500mg, iv) プリドール(20mg, iv) プレドニン(10mg, iv) ベネトリン吸入液(0.2mL+生食2mL) アスプールの吸入液(0.5% 10mL+生食500mL) 試験薬持続吸入(70%, 8L/min) 吸入実施状況 残液量 酸素吸入(マスク, 5L/min) 輸液(ソンデム3A)	来院前の薬剤使用: なし 6:00 14:00 21:00 8:00 ...試験治療終了以降も継続 9:30 ...試験治療終了以降も継続 9:30 14:30 21:00 9:30 ...以降も継続あり 6:00 9:00 14:00 7:00 20:00 ...マスク(酸素50%, 7L) 3:00 - 10:30 ...マスク 開始 14:50 - 3:00 終了 ↑○(吸入実施状況) ◎ ◎ ◎ ◎ ○ ○ 377mL 390mL 7日 10:30 - - 9日 10:00 (50mL/h) 開始 11:00 - - 7日 10:00 (採血) 14:30 (採血) 3:00																
PISCOA 評価	心拍数	108	126	136	138	139	128	124	127	108	86	79					
	呼吸数	36	36	32	29	29	24	25	22	25	28	20					
	呼吸補助筋の使用	高度	高度			高度			中等度	軽度	軽度						
	吸気・呼気	1:2	1:2			1:2			1:1	1:1	1:1						
	喘鳴	エア入り良好	エア入り良好			エア入り良好			エア入り良好	エア入り良好	エア入り良好						
	SpO2(酸素なし)	94	87			95			95	96	97	100					
PISCOA (合計)	判定区分1→	11	14			11		9	6	5							
全般改善度						不変			やや改善								
バイタルサイン	体温	36.7	36.4			37.3			37	37.2	35.7	35.9					
	血圧	108/73	95/67			90/60			95/41	100/49	98/52	測定なし					
状態	睡眠・覚醒	覚醒	覚醒	睡眠	睡眠	睡眠	覚醒	睡眠	睡眠	覚醒	覚醒	覚醒					
	体位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	座位	臥位	臥位	座位	座位	座位					
	啼泣状態	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	啼泣	非啼泣					
	特記所見		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし						
有害事象	なし	血液検査		開始時(10/6)		終了時(10/7)		↓退院時の状態									
既往歴・合併症(登録時)	なし	血清K		4.4 mEq/L		3.7 mEq/L		喘鳴が呼気にわずかにあるも呼吸苦なし									
胸部X線(登録時)	異常なし	血清CK		76 U/L		47 U/L											
		RSウイルス		陰性													

CIT症例経過図

症例登録番号：E000042 (2歳・女、体重13.5kg、身長88.5cm) 試験薬番号：182-4

<固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	+持続吸入終了時	終了後24h	退院					
年月日	2011/10/6						10/7			10/8			10/10				
観察時刻	19:20	20:30	21:30	22:00	23:00	0:00	1:00	4:00	7:00	10:00	12:00	19:00	21:30	9:30	14:30	19:00	
オノン、ムコダイン、アスベリン、ペリアクテン(何れも経口、量不明) ネオフィリン(iv, 4mg)、ソルメドロール(iv, 20mg)	□他に、ベネトリンまたはメプチンの吸入(内容不明だが何れか) □																
①メイアクト(po, 30mg), ②ムコダイン(po, 420mg), ③ムコソルバン(po, 12mg), ④ビクシリン(iv, 500mg), ⑤オノン(po, 95mg)	①②③ 12:00, ⑤18:00 ④14:30 } ...これらは試験治療終了以降も継続																
ブリドール(15mg, iv)	21:30 3:30																
プレドニン(10mg, iv)	14:30 21:30 9:30 14:30 ...試験治療終了以降も継続																
ベネトリン吸入液(0.2mL)	■19:20 ■20:00																
アスプールの吸入液0.5% (10mL+生食500mL)	...酸素50%、7L、吹流し																
試験薬持続吸入(70%, 8L/min)	...マスク																
吸入実施状況	開始 22:00- 10:00 終了																
残液量	▽...50%未満																
酸素吸入(吹流し、5L/min)	10:00 - 19:00																
輸液(ソルデム3A)	(50mL/h) 開始 21:30- 19:00 - 8日 10:00																
	(採血)21:40 (採血)10:00																
PISコア評価	心拍数	144	150	120	112	114	124	88	117	117	107	112					
	呼吸数	60	50	32	31	30	35	36	26	26	24	24					
	呼吸補助筋の使用	中等度	中等度			軽度			軽度	軽度	なし						
	吸気・呼気	1:2	1:2			1:1			1:1	1:1	2:1						
	喘鳴	エア入り良好	エア入り良好			呼気終末			呼気終末	呼気終末	聴取せず						
	SpO2(酸素なし)	95	94			95			99	99	98	98					
PISコア(合計)	判定区分1→	11	11			4			3	3	0	98					
全般改善度						改善			改善								
バイタルサイン	体温	37	37.3			36.8			36.7	36.8	36	37.1					
	血圧	115/75	125/65			120/52			108/54	111/52	88/52	90/52					
状態	睡眠・覚醒	覚醒	覚醒	睡眠	睡眠	覚醒	覚醒	睡眠	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒					
	体位	座位	座位	臥位	臥位	臥位	臥位	臥位	座位	座位	座位	座位					
	啼泣状態	非啼泣	啼泣	非啼泣	非啼泣	啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣					
	特記所見		嘔吐	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし					
有害事象	なし		血液検査		開始時(10/6)		終了時(10/7)		↓退院時の状態								
既往歴・合併症(登録時)	膀胱尿管逆流(メイアクト少量を内服中)		血清K		4.1 mEq/L		4.7 mEq/L		喘鳴なく退院								
胸部X線(登録時)	異常なし		血清CK		283 U/L		220 U/L										
			RSウイルス		陰性												

CIT症例経過図

症例登録番号：E000044 (3歳・男、体重14.7kg、身長97.3cm)

試験薬番号：25-4 <固定>

経過	来院前		登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	終了後24h			退院		
年月日	10/30	11/1	2011/11/2							11/3				11/4	11/9	
観察時刻			16:15	16:50	17:00	17:55	18:57	20:05		23:25	2:00	5:10	7:30	15:00	20:00	5:00
キプレス細粒 (po, 4mg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ...来院前1ヶ月以上使用のもの <span style="float:right">□...試験治療終了以降も継続</span> ホクナリンDS、ムコダイン、セルテクトDS、コンボン(何れも経口、用量等不明) } ソルメルコート(15mg, iv) <span style="margin-left: 100px;">16:50</span> <span style="margin-left: 100px;">23:00</span> <span style="margin-left: 100px;">7:00</span> <span style="margin-left: 100px;">15:00</span> <span style="margin-left: 100px;">23:00</span> ベネトリン(吸入、1.5mg) <span style="margin-left: 100px;">■ 7:00</span> <span style="margin-left: 100px;">■ 10:00</span> <span style="margin-left: 100px;">■ 20:00</span> メブチン(吸入、用量等不明) <span style="margin-left: 100px;">■</span> <span style="margin-left: 100px;">■</span> <span style="margin-left: 100px;">■ 15:00</span> パルミコート(吸入、0.5mg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ...来院前1ヶ月以上使用のもの 試験薬持続吸入(70%, 8L/min) ...マスク使用 <span style="margin-left: 100px;">開始 17:00-</span> <span style="margin-left: 100px;">23:30交換</span> <span style="margin-left: 100px;">5:10 終了</span> 吸入実施状況 <span style="margin-left: 100px;">◎</span> <span style="margin-left: 100px;">◎</span> <span style="margin-left: 100px;">◎</span> <span style="margin-left: 100px;">◎</span> <span style="margin-left: 100px;">◎</span> 残液量 <span style="margin-left: 100px;">390mL</span> <span style="margin-left: 100px;">390mL</span> 酸素吸入 <span style="margin-left: 100px;">酸素マスク(5L/min)→</span> <span style="margin-left: 100px;">5:25-7:30</span> <span style="margin-left: 100px;">カヌラ(3L/min) 7:30 - 6:30</span> 輸液(KN3号, 40ml/hr) <span style="margin-left: 100px;">開始 16:50-</span> <span style="margin-left: 100px;">4日 5:00 終了</span> <span style="margin-left: 100px;">(採血)16:50</span> <span style="margin-left: 100px;">(採血)5:20</span>																
PIスコア評価	心拍数		165		150	157	133	140		125	143	142		73	99	
	呼吸数		60		48	50	42	36		42	46	52		30	28	
	呼吸補助筋の使用		中等度		中等度			中等度				軽度		軽度		
	吸気・呼気		1:3		1:2			1:1				1:1		1:1		
	喘鳴		エア入り 減弱		エア入り 減弱			エア入り 良好				呼気終末		呼気終末		
	SpO2(酸素なし)		84		88			87				95		94	99	
	PIスコア(合計)		判定区分2→	16		15			11			9		4		
全般改善度								やや改善			改善					
バイタルサイン	体温		37.2		35.8			36				37.4		35.8	37.3	
	血圧		129/88		119/91			95/59				86/69		92/70	96/68	
状態	睡眠・覚醒		覚醒		覚醒	覚醒	覚醒	睡眠		覚醒	睡眠	睡眠		睡眠	覚醒	
	体位		臥位		臥位	座位	臥位	臥位		臥位	臥位	臥位		臥位	座位	
	啼泣状態		啼泣		啼泣	非啼泣	非啼泣	非啼泣		非啼泣	非啼泣	非啼泣		非啼泣	非啼泣	
	特記所見				なし	なし	なし	なし		なし	なし	振戦		なし		
有害事象		振戦(非重篤、関係が否定できない)			血液検査			開始時(11/2)	終了時(11/3)	↓退院時の状態						
既往歴・合併症(登録時)		なし			開始時の血清K値は偽性高K血症(溶血3+)→			血清K	6 mEq/L	4.7 mEq/L	咳嗽はわずかに残存するも、夜間の中途覚醒なく胸部聴診での喘鳴も消失した状態。					
胸部X線(登録時)		異常なし						血清CK	116 U/L	79 U/L						
								RSウイルス	陰性							



CIT症例経過図

症例登録番号：E0000045

(2歳・男、体重13.4kg、身長90.0cm)

試験薬番号：241-2 <未固定>

経過	来院前	登録	開始	1h	2h	3h	6h	9h	12h (終了)	終了後24h	退院											
年月日	3/4	3/5	2012/3/5						3/6		3/7	3/8										
観察時刻			10:35	11:23	14:03	15:03	16:02	16:55	19:55	23:05	2:10	6:00	14:00	18:00	22:00	2:10						
ソルメルコート(15.2mg, iv)					14:00				19:55													
プレドニゾン(10mg, iv)												6:00	14:00		22:00							
メプテン(吸入、0.03mg)	×2	×3	■10:35	■11:00								■6:00	■12:00	■18:00	■22:00							
試験薬持続吸入(70%, 8L/min, マスク)					開始 14:00- 2:10 終了																	
吸入実施状況					◎	◎	◎	◎	◎	◎												
残液量									375mL	405mL												
酸素吸入(3L/min, マスク)					開始 11:00~																	
輸液(ソルデム3A, 30mL/h)					開始 11:30~																	
					(採血) 11:30						(採血) 2:10											
PIスコア評価	心拍数		148	145	118	119	149	142	96	87							110					
	呼吸数		42	48	36	37	34	42	28	32							38					
	呼吸補助筋の使用		中等度	中等度			中等度			軽度												
	吸気・呼気		1:2	1:2			1:2			1:2												
	喘鳴		エア入り良好	エア入り良好			エア入り良好			エア入り良好												
	SpO2(酸素なし)		94	95			93			93							98					
PIスコア(合計)		判定区分1→	10	11			10			7												
全般改善度					やや改善						やや改善											
バイタルサイン	体温		37.2	37.5			37			36.6							36.8					
	血圧		測定無	測定無			110/56			96/50							測定無					
	睡眠・覚醒		覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	覚醒	睡眠	睡眠							覚醒					
	体位		座位	座位	臥位	臥位	座位	座位	臥位	臥位							座位					
	啼泣状態		非啼泣	非啼泣	非啼泣	啼泣	啼泣	啼泣	非啼泣	非啼泣							非啼泣					
	特記所見				なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし											
有害事象		なし		血液検査			開始時(3/5)	終了時(3/6)		↓退院時の状態												
既往歴・合併症(登録時)		なし		血清K			4.7	mEq/L		退院時には軽度喘鳴が残るものの、PIスコア:3点と著明な改善を認めており、あとは自宅療養での改善が見込めたため、退院とした。												
胸部X線(登録時)		右下肺野に軽度浸潤影あり	血清CK			73	U/L		5.0							mEq/L		66		U/L		
			RSウイルス			陰性																

## 試験報告書

LC/MS/MS を用いた *R,S*-salbutamol 及び *l*-isoprenaline 濃度測定

2012 年 4 月 24 日

積水メディカル株式会社

薬物動態研究所

試験番号： AL-4588-G

試験表題： LC/MS/MS を用いた *R,S*-salbutamol 及び *l*-isoprenaline 濃度測定

試験委託者： 東京慈恵医科大学附属第三病院小児科  
勝沼 俊雄

〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1  
電話番号： 03-3480-1151  
FAX 番号： 03-3480-6690

試験実施施設： 積水メディカル株式会社 薬物動態研究所  
〒319-1182 茨城県那珂郡東海村村松 2117

運営管理者： 安達 弥永

試験責任者： 岡村 裕一  
電話番号： 029-282-0232  
FAX 番号： 029-282-1681

## 目次

	頁
1 試験目的.....	4
2 バリデーション試験の要旨.....	4
2.1 ヒト血漿中 <i>I</i> -Isoprenaline濃度測定法バリデーション試験.....	4
2.1.1 特異性.....	4
2.1.2 再現性（分析バッチ内及び分析バッチ間再現性）.....	5
2.1.3 検量線及び定量範囲.....	6
2.1.4 抽出溶液中の安定性.....	6
2.2 ヒト血漿中 <i>R,S</i> -salbutamol濃度測定法バリデーション試験.....	6
2.2.1 特異性.....	6
2.2.2 回収率.....	8
2.2.3 再現性（分析バッチ内及び分析バッチ間再現性）.....	9
2.2.4 検量線及び定量範囲.....	9
2.2.5 抽出溶液中の安定性.....	10
3 まとめ.....	11

## 1 試験目的

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で得られたヒト血漿中 *R,S*-Salbutamol 及び *l*-Isoprenaline 濃度について LC/MS/MS 法 (Liquid chromatography/tandem mass spectrometry) を用いて測定した。本測定を実施するにあたり、株式会社 iBiopharm 研究所で実施されたバリデーションを基に積水メディカル株式会社 薬物動態研究所で施設間バリデーション試験を実施した。

本報告書では積水メディカル株式会社 薬物動態研究所で実施したバリデーション試験の要旨を記載しており、測定値については、上記臨床試験のキーオープン後に報告予定である。

施設間バリデーション試験では以下の項目を実施した。

ヒト血漿中 *l*-Isoprenaline 濃度測定法バリデーション試験

特異性

再現性 (分析バッチ内及び分析バッチ間再現性)

検量線

定量範囲

抽出溶液中の安定性

ヒト血漿中 *R,S*-Salbutamol 濃度測定法バリデーション試験

特異性

回収率

再現性 (分析バッチ内及び分析バッチ間再現性)

検量線

定量範囲

抽出溶液中の安定性

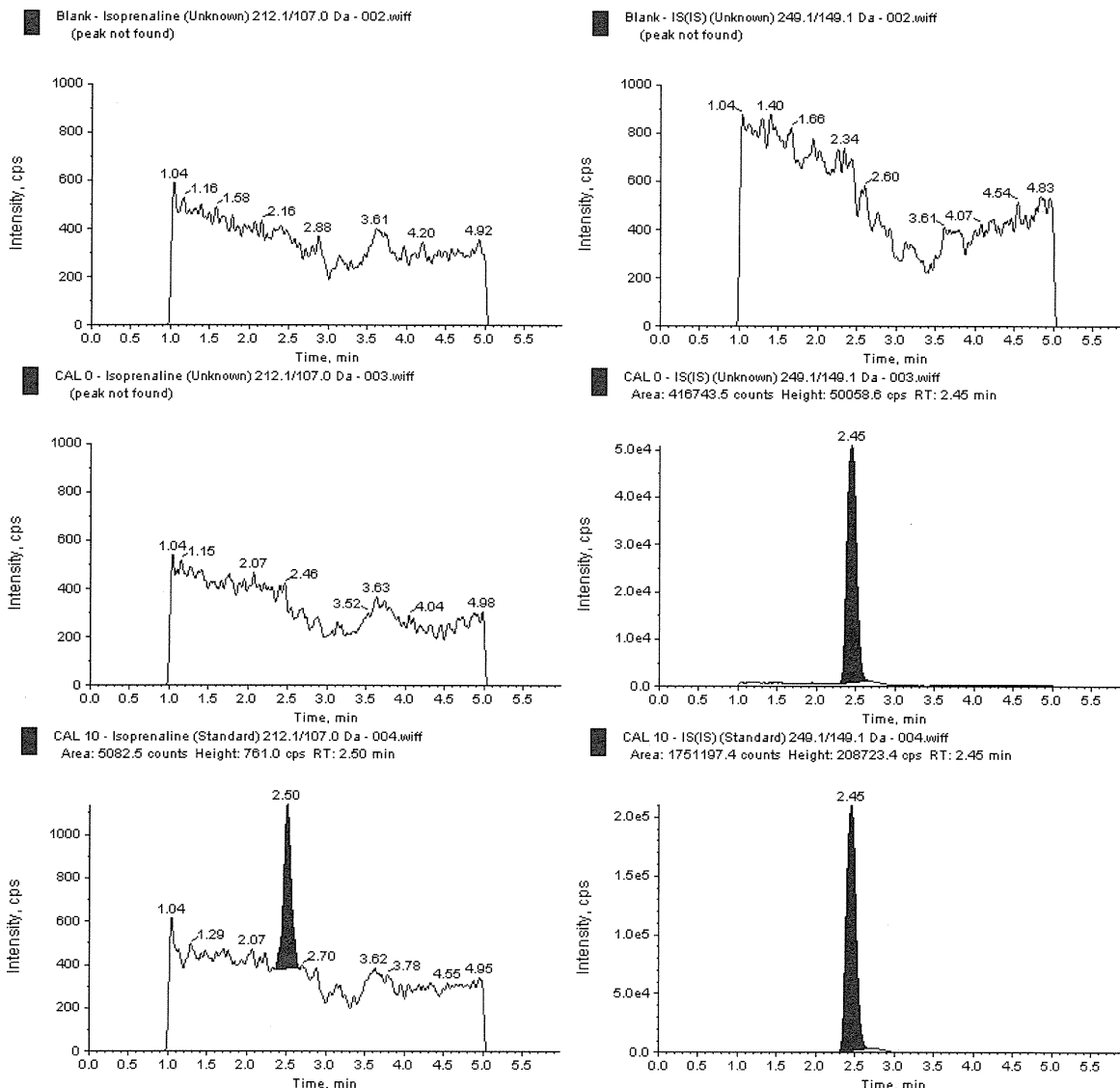
## 2 バリデーション試験の要旨

### 2.1 ヒト血漿中 *l*-Isoprenaline 濃度測定法バリデーション試験

#### 2.1.1 特異性

*l*-Isoprenaline 及び内標準物質 (Rac-albuterol-d<sub>9</sub>) の溶出位置に夾雑ピークは認められず、特異性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results
Specificity	<i>l</i> -Isoprenaline Rac-albuterol-d <sub>9</sub> (I.S.)	No interfering peak



上段 ; DB: Double blank sample  
 中段 ; CAL 0: (Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)  
 下段 ; CAL 10: (*l*-Isoprenaline and Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)

2.1.2 再現性 (分析バッチ内及び分析バッチ間再現性)

分析バッチ内再現性の結果, 定量下限 (LLQC) の真度は±16.0%以下, 精度は 16.0%以下, その他の濃度では真度が±12.6%以下, 精度が 10.5%以下であり, いずれも許容基準を満たし, 分析バッチ内再現性は良好であった。

分析バッチ間再現性の結果, 定量下限 (LLQC) の真度は 4.0%, 精度は 15.4%, その他の濃度では真度が±6.6%以下, 精度が 10.6%以下であり, いずれも許容基準を満たし, 分析バッチ間再現性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Intra-assay reproducibility <Nominal concentration> 0.025(LLQC), 0.05, 5 and 10 ng/mL in human plasma	<i>l</i> -Isoprenaline	Accuracy	LLQC	RE: 0.0 ~ 16.0%
			Others	RE: -12.0 ~ 12.6%
		Precision	LLQC	CV: 8.0 ~ 16.0%
			Others	CV: 1.7 ~ 10.5%

Inter-assay reproducibility (3 days assay) <Nominal concentration> 0.025(LLQC), 0.05, 5 and 10 ng/mL in human plasma	<i>l</i> -Isoprenaline	Accuracy	LLQC	RE: 4.0%
			Others	RE: -6.0 ~ 6.6%
		Precision	LLQC	CV: 15.4%
			Others	CV: 7.7 ~ 10.6%

### 2.1.3 検量線及び定量範囲

検量線の相関係数は 0.9960 以上, 検量線の各ポイントの逆回帰値の真度は, 定量下限 (LLOQ) で-4.0~8.0%, その他の濃度では-11.9~12.3%であり, いずれも許容基準を満たし, 検量線範囲 0.025~20 ng/mL で検量線の直線性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Linearity <Calibration sample> 0.025(LLOQ), 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 ng/mL in human plasma Weighting : $1/x^2$	<i>l</i> -Isoprenaline	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	0.9960 ~ 0.9983	
		Accuracy	LLOQ	-4.0 ~ 8.0%
			Others	-11.9 ~ 12.3%

### 2.1.4 抽出溶液中の安定性

10°C 設定のオートサンプラー中に抽出溶液を保存し, 24 時間, 48 時間後の安定性を確認した結果, 残存率は 86.0~111.2%であり, 許容基準を満たし, 抽出溶液を 10°C 設定のオートサンプラー中に保存することで 48 時間まで安定であることが確認された。

Validation Items	Analyte	Results		
Post-preparative stability <Nominal concentration> 0.05 and 10 ng/mL in human plasma <Condition> In an auto-sampler set at 10°C for 24 and 48 h	<i>l</i> -Isoprenaline	Remaining ratio	0.05 ng/mL	24 h: 86.0% 48 h: 90.0%
			10 ng/mL	24 h: 88.5% 48 h: 111.2%

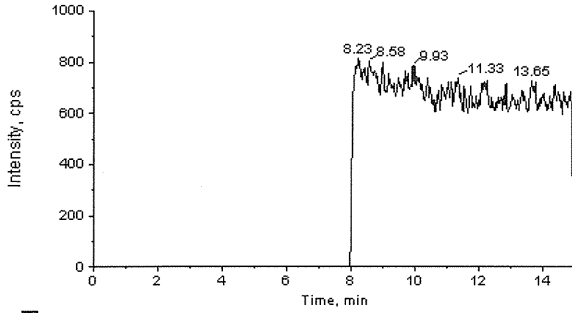
## 2.2 ヒト血漿中*R,S*-salbutamol濃度測定法バリデーション試験

### 2.2.1 特異性

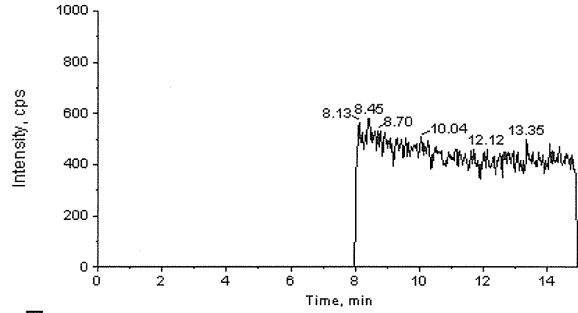
*R,S*-salbutamol 及び内標準物質 (Rac-albuterol-d<sub>9</sub>) の溶出位置に夾雑ピークは認められず, 特異性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results
Specificity	<i>R,S</i> -salbutamol Rac-albuterol-d <sub>9</sub> (I.S.)	No interfering peak

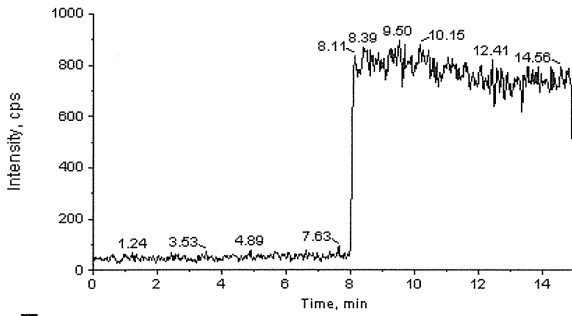
DB - R-Salbutamol (Unknown) 240.1/148.1 Da - 043.wiff  
(peak not found)



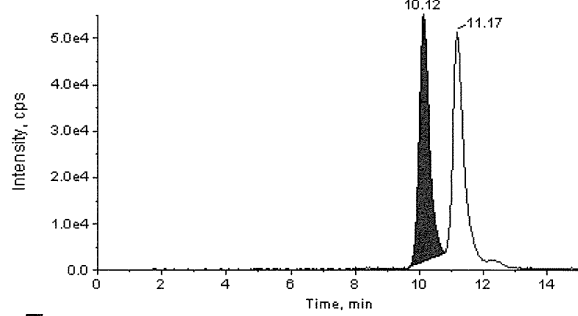
DB - R-IS(S) (Unknown) 249.1/149.1 Da - 043.wiff  
(peak not found)



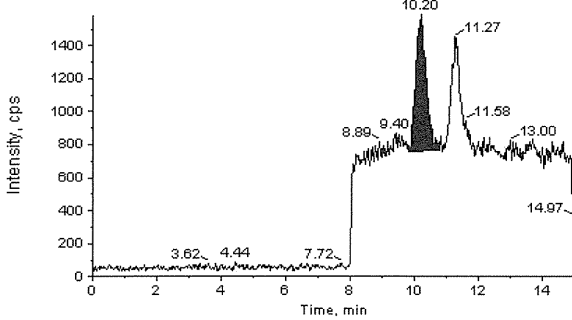
CAL 0 - R-Salbutamol (Unknown) 240.1/148.1 Da - 003.wiff  
(peak not found)



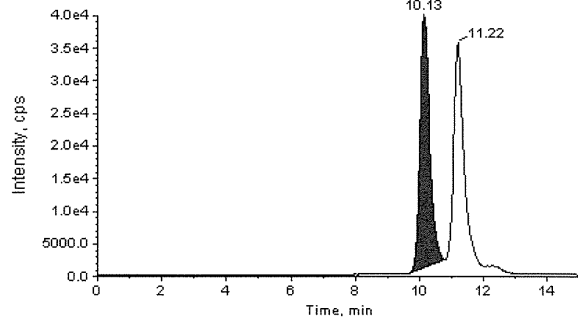
CAL 0 - R-IS(S) (Unknown) 249.1/149.1 Da - 003.wiff  
Area: 1152769.7 counts Height: 53285.3 cps RT: 10.1 min



CAL 9 - R-Salbutamol (Standard) 240.1/148.1 Da - 004.wiff  
Area: 17525.8 counts Height: 828.0 cps RT: 10.2 min



CAL 9 - R-IS(S) (Standard) 249.1/149.1 Da - 004.wiff  
Area: 811505.1 counts Height: 38788.3 cps RT: 10.1 min

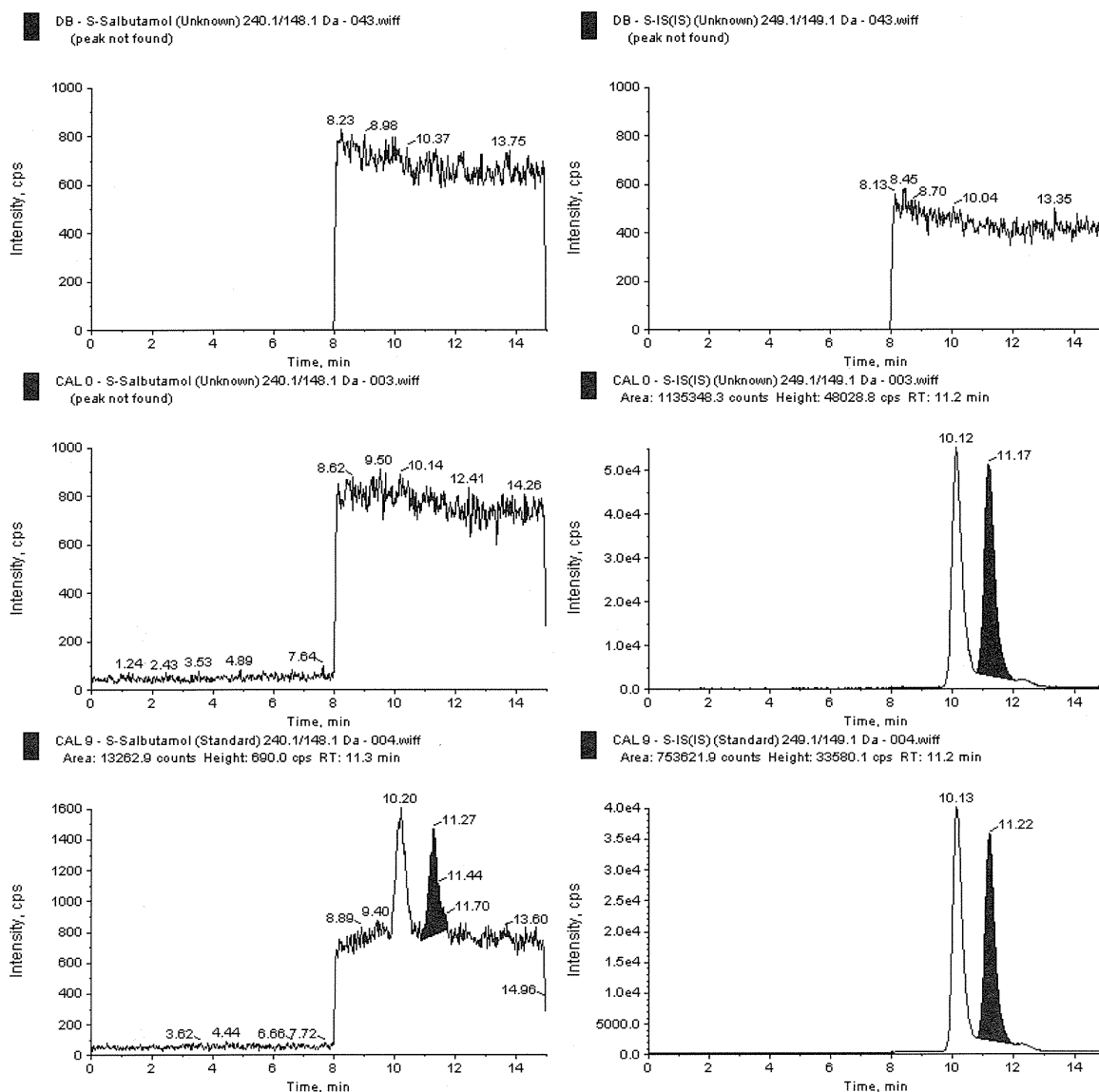


上段 ; DB: Double blank sample

中段 ; CAL 0: (Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)

下段 ; CAL 10: (R-salbutamol and Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)





上段 ; DB: Double blank sample

中段 ; CAL 0: (Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)

下段 ; CAL 10: (S-salbutamol and Rac-albuterol-d<sub>9</sub>)

### 2.2.2 回収率

前処理による血漿からの *R,S*-salbutamol の回収率は *R*-salbutamol が 95.5~98.1%, *S*-salbutamol が 84.1~97.8%, 内標準物質が 102.2, 102.7%であり, 血漿からの回収率は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results
Recovery (%) <Nominal concentration> 0.025, 1.25 and 10 ng/mL in human plasma	<i>R</i> -salbutamol	95.5 ~ 98.1%
	<i>S</i> -salbutamol	84.1 ~ 97.8%
Recovery (%) <Nominal concentration> 2 ng/mL in human plasma	Rac-albuterol-d <sub>9</sub> (I.S.)	102.2%, 102.7%

### 2.2.3 再現性（分析バッチ内及び分析バッチ間再現性）

#### 2.2.3.1 R-salbutamol

分析バッチ内再現性の結果、定量下限（LLQC）の真度は $\pm 10.0\%$ 以下、精度は $10.0\%$ 以下、その他の濃度では真度が $\pm 8.0\%$ 以下、精度が $8.0\%$ 以下であり、いずれも許容基準を満たし、分析バッチ内再現性は良好であった。

分析バッチ間再現性の結果、定量下限（LLQC）の真度は $0.0\%$ 、精度は $10.0\%$ 、その他の濃度では真度が $\pm 4.0\%$ 以下、精度が $7.7\%$ 以下であり、いずれも許容基準を満たし、分析バッチ間再現性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Intra-assay reproducibility <Nominal concentration> 0.01(LLQC), 0.025, 1.25 and 10 ng/mL in human plasma	R-salbutamol	Accuracy	LLQC	RE: 0.0 ~ 10.0%
			Others	RE: -1.9 ~ 8.0%
		Precision	LLQC	CV: 9.1 ~ 10.0%
			Others	CV: 0.8 ~ 8.0%
Inter-assay reproducibility (3 days assay) <Nominal concentration> 0.01(LLQC), 0.025, 1.25 and 10 ng/mL in human plasma	R-salbutamol	Accuracy	LLQC	RE: 0.0%
			Others	RE: -1.6 ~ 4.0%
		Precision	LLQC	CV: 10.0%
			Others	CV: 1.2 ~ 7.7%

#### 2.2.3.2 S-salbutamol

分析バッチ内再現性の結果、定量下限（LLQC）の真度は $\pm 10.0\%$ 以下、精度は $11.1\%$ 以下、その他の濃度では真度が $\pm 8.0\%$ 以下、精度が $13.0\%$ 以下であり、いずれも許容基準を満たし、分析バッチ内再現性は良好であった。

分析バッチ間再現性の結果、定量下限（LLQC）の真度は $0.0\%$ 、精度は $10.0\%$ 、その他の濃度では真度が $\pm 2.2\%$ 以下、精度が $8.0\%$ 以下であり、いずれも許容基準を満たし、分析バッチ間再現性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Intra-assay reproducibility <Nominal concentration> 0.01(LLQC), 0.025, 1.25 and 10 ng/mL in human plasma	S-salbutamol	Accuracy	LLQC	RE: -10.0 ~ 10.0%
			Others	RE: -8.0 ~ 4.0%
		Precision	LLQC	CV: 9.1 ~ 11.1%
			Others	CV: 1.1 ~ 13.0%
Inter-assay reproducibility (3 days assay) <Nominal concentration> 0.01(LLQC), 0.025, 1.25 and 10 ng/mL in human plasma	S-salbutamol	Accuracy	LLQC	RE: 0.0%
			Others	RE: -2.2 ~ 0.0%
		Precision	LLQC	CV: 10.0%
			Others	CV: 2.4 ~ 8.0%

### 2.2.4 検量線及び定量範囲

#### 2.2.4.1 R-salbutamol

検量線の相関係数は $0.9994$ 以上、検量線の各ポイントの逆回帰値の真度は、定量下限（LLOQ）で $0.0\%$ 、その他の濃度では $-8.0 \sim 8.0\%$ であり、いずれも許容基準を満たし、検量線範囲 $0.01 \sim 20$  ng/mL で検量線の直線性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Linearity <Calibration sample> 0.01(LLOQ), 0.025, 0.1, 0.5, 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 ng/mL in human plasma Weighting : $1/x^2$	R-salbutamol	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	0.9994 ~ 0.9997	
		Accuracy	LLOQ	0.0%
			Others	-8.0 ~ 8.0%

#### 2.2.4.2 S-salbutamol

検量線の相関係数は 0.9975 以上、検量線の各ポイントの逆回帰値の真度は、定量下限 (LLOQ) で 0.0%、その他の濃度では-11.9~13.4%であり、いずれも許容基準を満たし、検量線範囲 0.01~20 ng/mL で検量線の直線性は良好であった。

Validation Items	Analyte	Results		
Linearity <Calibration sample> 0.01(LLOQ), 0.025, 0.1, 0.5, 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 ng/mL in human plasma Weighting : $1/x^2$	S-salbutamol	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	0.9975 ~ 0.9997	
		Accuracy	LLOQ	0.0%
			Others	-11.9 ~ 13.4%

#### 2.2.5 抽出溶液中の安定性

##### 2.2.5.1 R-salbutamol

10°C 設定のオートサンプラー中に抽出溶液を保存し、24 時間、48 時間後の安定性を確認した結果、残存率は 99.4~104.0%であり、許容基準を満たし、抽出溶液を 10°C 設定のオートサンプラー中に保存することで 48 時間まで安定であることが確認された。

Validation Items	Analyte	Results		
Post-preparative stability <Nominal concentration> 0.025 and 10 ng/mL in human plasma <Condition> In an auto-sampler set at 10°C for 24 and 48 h	R-salbutamol	Remaining ratio	0.025 ng/mL	24 h: 104.0% 48 h: 104.0%
			10 ng/mL	24 h: 102.2% 48 h: 99.4%

##### 2.2.5.2 S-salbutamol

10°C 設定のオートサンプラー中に抽出溶液を保存し、24 時間、48 時間後の安定性を確認した結果、残存率は 98.5~112.0%であり、許容基準を満たし、抽出溶液を 10°C 設定のオートサンプラー中に保存することで 48 時間まで安定であることが確認された。

Validation Items	Analyte	Results		
Post-preparative stability <Nominal concentration> 0.025 and 10 ng/mL in human plasma <Condition> In an auto-sampler set at 10°C for 24 and 48 h	S-salbutamol	Remaining ratio	0.025 ng/mL	24 h: 102.8% 48 h: 112.0%
			10 ng/mL	24 h: 103.0% 48 h: 98.5%

### 3 まとめ

以上の結果よりヒト血漿中 *l*-isoprenaline 及び *R,S*-salbutamol 濃度測定法は信頼性が確認され、ヒト血漿中 *l*-isoprenaline 及び *R,S*-salbutamol 濃度測定に十分適応可能と判断した。

以 上