

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第三病院 小児科  
〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1  
TEL 03-3480-1151  
FAX 03-3480-6690  
E-mail tkatsunuma@jikei.ac.jp

第 1.0 版： 2009 年 08 月 31 日  
第 1.1 版： 2009 年 12 月 24 日  
第 2.0 版： 2010 年 08 月 17 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.....              | 16 |
| 4  | 患者適格基準.....            | 19 |
| 5  | 説明と同意取得.....           | 21 |
| 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.....          | 31 |
| 9  | 有害事象の評価と報告.....        | 40 |
| 10 | データ収集.....             | 48 |
| 11 | エンドポイント.....           | 49 |
| 12 | 統計解析.....              | 51 |
| 13 | 倫理.....                | 53 |
| 14 | 被験者の費用負担.....          | 54 |
| 15 | 健康被害の補償および保険への加入.....  | 54 |
| 16 | 記録の保存.....             | 54 |
| 17 | モニタリングと監査.....         | 55 |
| 18 | 実施計画書の変更と試験の中止・中断..... | 56 |
| 19 | 研究結果の公表.....           | 57 |
| 20 | 研究組織.....              | 58 |
| 21 | 研究業務委託機関.....          | 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, 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

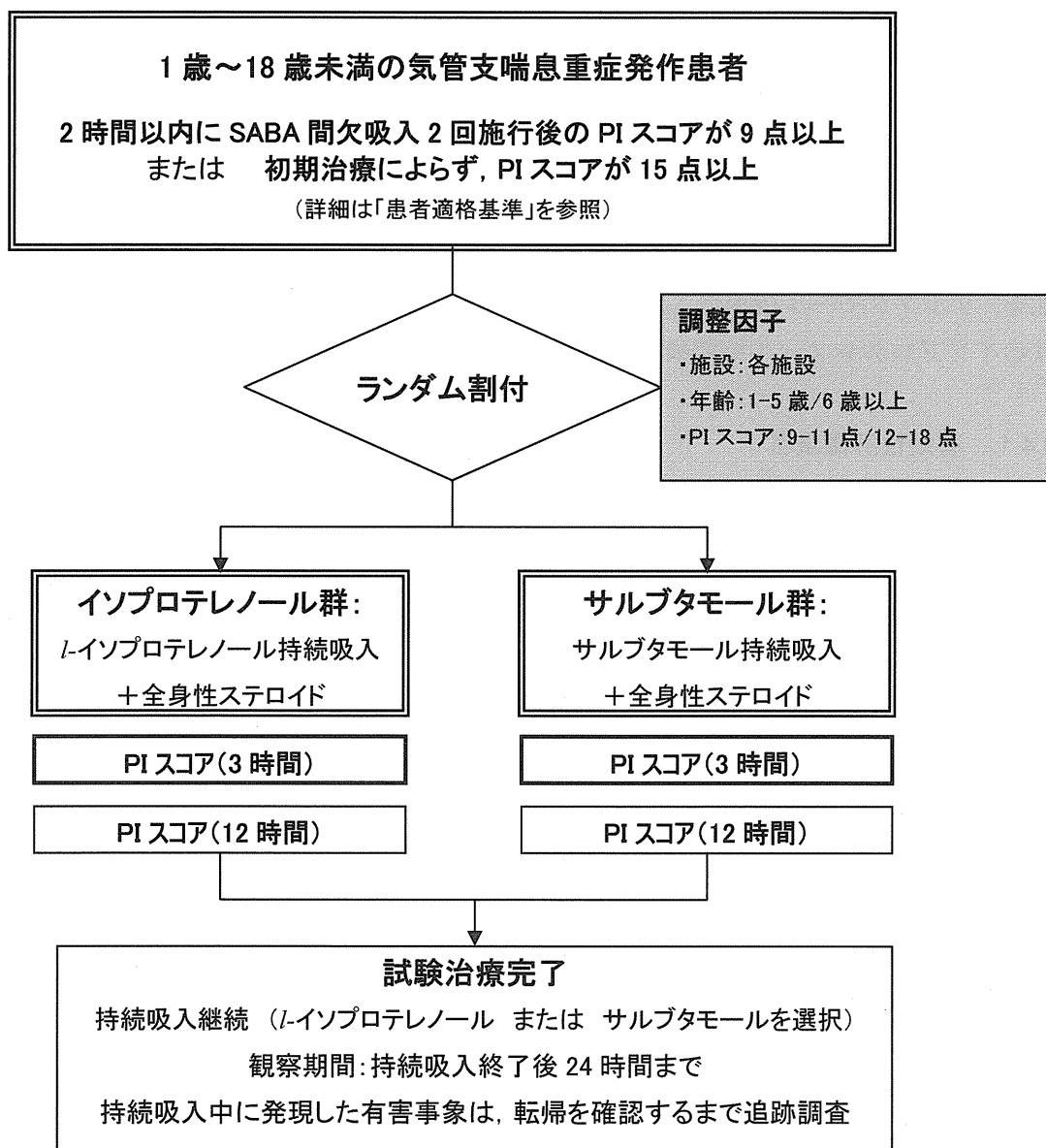
## 0 概要

### 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

### 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<br>エア入り良好 | 吸気と呼気<br>エア入り減弱 |
| SpO <sub>2</sub> （%）（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。

#### 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 1 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  $\beta_2$  刺激薬（Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist, SABA）間欠吸入施行後の modified Pulmonary Index スコア（以下、PI スコア）が 9 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、 $\beta$  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、大葉性肺炎合併患者、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。

イソプロテレノール群：

「*l*-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＋*l*-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

薬剤投与量は *l*-イソプロテレノール 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（イソプロテレノール群：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～2012 年 4 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 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 $\beta_2$ 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。 $\beta_2$ 刺激薬は気管支平滑筋等に分布する $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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。 $\beta_2$ 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 NAEPP, EPR3) [14]では $\beta_2$ 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 $\beta$ 刺激薬で、 $\beta_2$ 作用と同等の $\beta_1$ 作用を有するため、 $\beta_2$ 選択的刺激薬に比べて循環器系作用が出やすいが、 $\beta$ 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 $\beta_2$ 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 $\beta$ 刺激薬は $\beta_2$ 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、1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JPGL2008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える。

本試験で対象患者の年齢設定を当初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 $\beta_2$ 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。しかし、2010年8月以降、この年齢下限を1歳以上に変更した。理由は、①ガイドライン（JPGL2008）では、2歳未満の乳児喘息例にも重症発作例の追加治療に「イソプロテレノール持続吸入」が適応となっていること。②2009年の患者登録開始後登録が進まない中で、参加施設においては2歳未満の重症発作例でイソプロテレノール持続吸入の適応例が複数あったこと（施設からの報告）。③ガイドライン（JPGL2008）には、2歳未満の乳児喘息の鑑別診断基準が示されていて、小児アレルギーの専門医である本試験の担当医師においては、この診断が無理なくできると判断されたことである。また、本試験では重症発作として、当初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たが、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。しかし、2010年8月以降、このスコア下限を9点以上に変更した。理由は、①SABA間欠反復吸入への治療反応の「良好」「不良」の基準

として、このスコア（10点）が絶対的な基準で決められたものではないこと（ガイドラインでも規定されていないこと）。②2009年の患者登録開始後登録が進まない中で、参加施設においてはこのスコアが9点の重症発作例でイソプロテレノール持続吸入の適応例が複数あったこと（施設からの報告）。③一方、このスコアが8点以下での本治療適応例の報告はなかったことである。

## 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。JPGI 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ノール持続吸入、イソプロテレ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、イソプロテレ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。

イソプロテレ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、イソプロテレ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。イソプロテレ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、イソプロテレ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、イソプロテレノール持続吸入療法は *l*-イソプロテレノール[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。イソプロテレノールには *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、 $\beta$ アゴニスト活性を有するのは *l* 体であるため *l* 体イソプロテレ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ノール持続吸入療法の用量を 0.2  $\mu\text{g/kg/分}$  (0.013  $\text{mg/kg/時間}$  (7.3.1(2)参照)) と設定した。1998年に乾らは 0.5-0.7  $\mu\text{g/kg/分}$  を目標に *l*-イソプロテレノール製剤を投与する方法でイソプロテレノ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  $\mu\text{m}$  であり (5  $\mu\text{m}$  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 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ノ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 SpO<sub>2</sub> 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。

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あ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】

$\beta_2$  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。イソプロテレノールは  $\beta_1$  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*-イソプロテレノ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  $\beta_2$  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、イソプロテレノ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、イソプロテレノ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ノ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、イソプロテレノ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、イソプロテレノ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ノ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、イソプロテレノ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。イソプロテレノ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、イソプロテレノールの薬理学的

特性が挙げられる。すなわち、イソプロテレノールは $\beta$ 固有活性が強力であり、短時間作用型 $\beta_2$ 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、イソプロテレノールの半減期が 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、イソプロテレノ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。

イソプロテレノール群の 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ノ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、イソプロテレノ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。有意差が見られなかった場合、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 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でともに 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 $\alpha$ =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、研究期間内の喘息発作の頻発時期が 4 回、各時期の患者数の見込み 5～10 人/施設×15 施設、同意取得率を考慮して 75～150 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。

### 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 *l*-イソプロテレノール[一般名：*l*-イソプレナリン（塩酸塩）]

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 5mL

成分・含量（5mL中）：*l*-イソプレナリン塩酸塩 1.0mg

添加物（1mL中）：亜硫酸水素ナトリウム 0.5mg, *L*-システイン塩酸塩（一水塩）0.1mg,

塩化ナトリウム 7mg, 乳酸 0.55mg, 乳酸ナトリウム 1.235mg

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】

特発性肥大性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，オルシプレナリン，クロルプレナリン，ピルブテロール，フェノテロール，ヘキソプレナリン，ドロキシドパ

併用注意： $\beta_2$ 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：ベネトリン<sup>®</sup>吸入液 0.5%

剤形：ベネトリン<sup>®</sup>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 6mg（サルブタモールとして 5mg）

添加物：濃ベンザルコニウム塩化物液 50（pH調節剤）

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 $\beta_2$ 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，キサンチン誘導体，ステロイド剤，利尿剤

## 4 患者適格基準

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 1 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  $\beta_2$  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 9 点以上
  - ② 初期治療によらず、PI スコアが 15 点以上
- 3) 説明文書・同意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℃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) 大葉性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)  $\beta$  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)  $\beta$  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】

1)2) 発熱は心拍数や呼吸数等に影響を与えるが、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、38.5℃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、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  $\text{SpO}_2$  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) 大葉性肺炎を合併する患者は、呼吸症状が悪化したり改善した場合、気管支喘息発作症状の改善・悪化であるか、肺炎の改善・悪化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)  $\beta$  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)  $\beta$  受容体拮抗剤を投与中の患者は $\beta$  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。