

## 5 説明と同意取得

### 5.1 事前説明と同意取得

本試験では、気管支喘息重症発作患者を対象としており、発作時に十分な説明が困難であることが予想される。このため可能な限り試験の内容について事前に説明を行う。ただし、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るとは限らないため、事前同意取得を必須とはしない。

事前説明では、被験者候補の法的保護者に文書を用いて試験内容を説明し、文書同意が得られた場合には、その旨日時を含めて診療録に記録する。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。

事前説明後、被験者候補が試験対象となった場合には、速やかに法的保護者に試験への参加の意思を再確認し、文書による同意を取得する。

### 5.2 法的保護者への説明と同意取得

本試験の対象患者は1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文書・同意書（別添資料）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文書・同意書を用いて、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。

### 5.3 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。説明時期は患者の状態に応じて判断し、事後になることもあり得る。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。概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。本試験への参加を理解できる患者では、両親や法的保護者とは別にアセント文書（別添資料）に署名を得る。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、代諾者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記入する。概ね16歳以上の患者には説明文書・同意書（別添資料）へ

の記名捺印または署名と日付の記入を得るものとする。

## 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ホームページ上の症例登録フォームに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，体重，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「症例登録番号」及び「試験薬番号」がUMINホームページから付与される。
- (5) 「症例登録番号」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，以下を割付調節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：1～5歳/6歳以上
- 3) 登録時PIスコア：9～11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，症例報告書に記載し報告する。

## 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：患者来院～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 $\beta$ 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、有害事象の転帰が回復するか、追跡不要と判断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

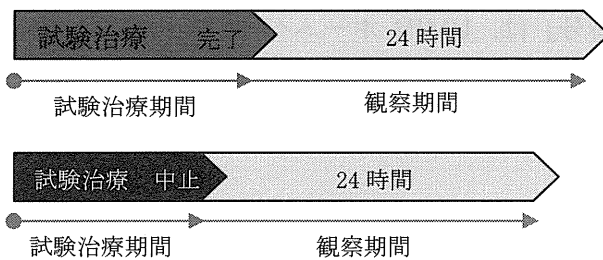
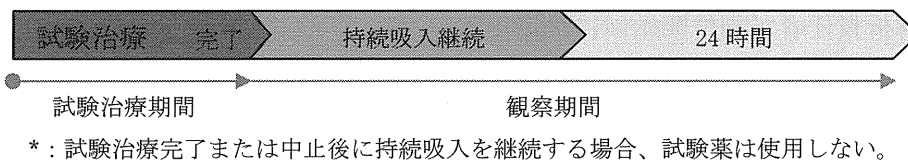
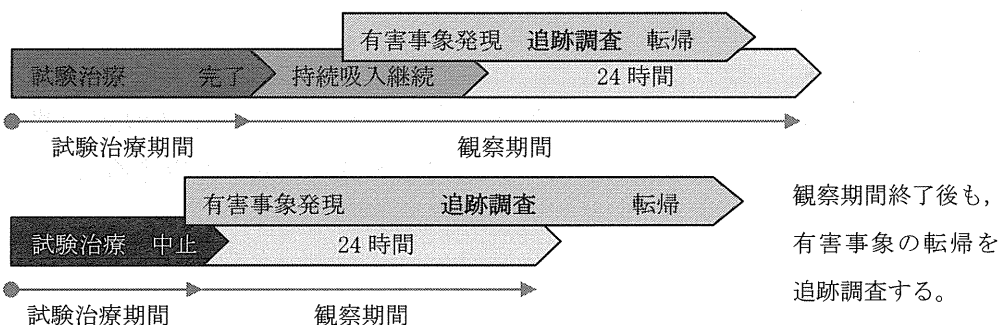


図2. 試験治療完了または中止後、引き続き持続吸入療法を継続する場合

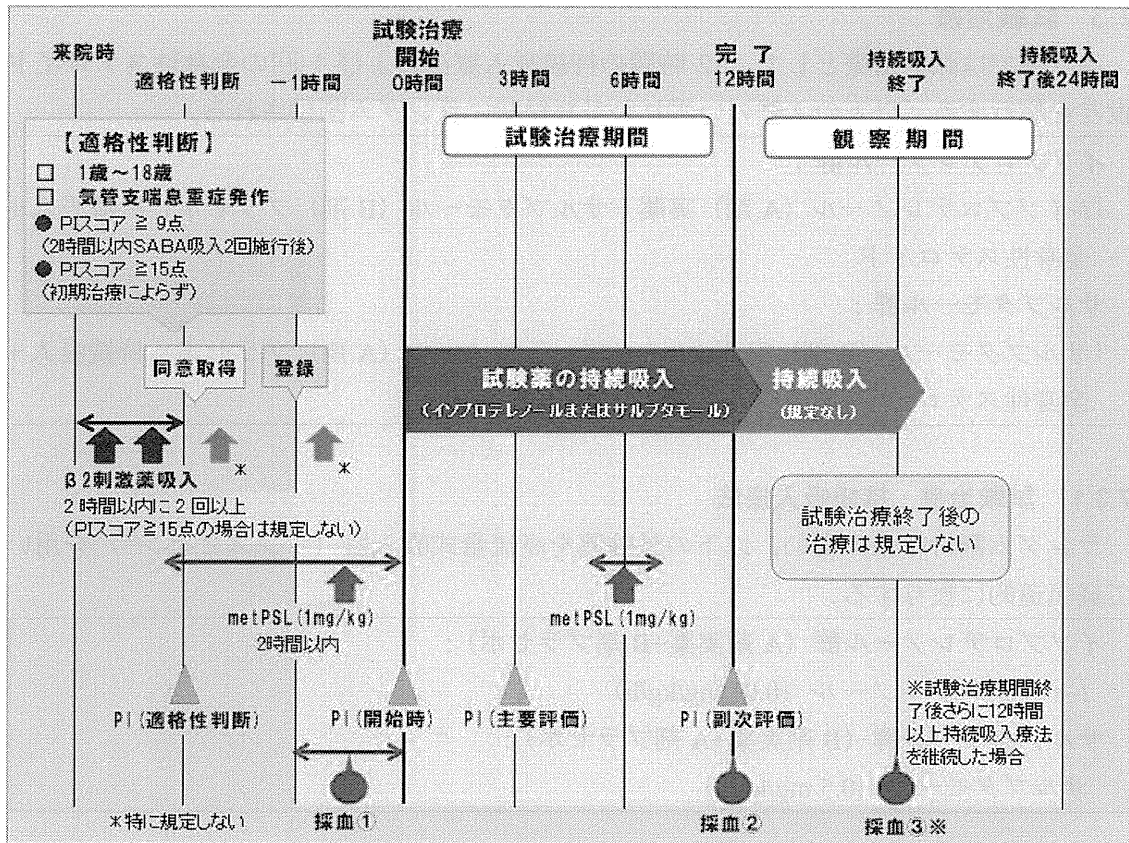


\*：試験治療完了または中止後に持続吸入を継続する場合、試験薬は使用しない。

図3. 有害事象発現時



観察期間終了後も、有害事象の転帰を追跡調査する。



## 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・投与法：

メチルプレドニゾロン 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 $\beta_2$ 刺激薬 (SABA) 吸入

来院後患者登録までの間には、2 時間以内に 2 回以上施行した上で、適格性の判断を行う。

患者登録後から持続吸入療法までの間は、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：**

「*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

#### 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<sup>®</sup>) 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)：**

*l*-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の協力のもと用意する。

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製造し、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) 試験薬液の調整

試験薬の投与量を以下に定める。

**試験薬：**

*l*-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

生理食塩液 (細口開栓)

$500 - (1.0 + 1.5) \times \text{体重}$  mL

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

担当医師は、*l*-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。*l*-イソプロテレノール (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 $\iota$ -イソプロテレノール（A剤）とサルブタモール（B剤）の両方を分注し、生理的食塩液で合計500 mLに希釈して調整する。

本試験用の製剤パッケージは、 $\iota$ -イソプロテレノール（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、試験薬の管理に関する手順書（別添資料）を参照。

## (2) 投与方法

### 投与方法：

調整した試験薬液（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，薬液漏出時等，インスピロン®に不具合が発生した場合にはその時点で交換する。交換時・完了時に薬液残量を秤量記録する。

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 $\iota$ -イソプロテレノールでは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に記載する。

#### 投与量・投与方法：

メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール®，ソル・メルコート®，デカコート®，プリドール®） 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、 $\beta_2$  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。

併用禁止薬を使用することになった場合は本試験を中止し（7.7）、使用した薬剤名、使用量、期間などを症例報告書に記載する。



- 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 $\beta_2$ 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)  $\beta$ 刺激薬持続静脈内投与および4) エピネフリン等の $\beta$ 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 $\beta_2$ 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 $\beta$ 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、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を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委ねる。

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薬が何れの群であるかを知ることが必要な場合に限り、次項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、 $\beta$ 刺激薬吸入、酸素吸入、輸液も含め、すべて症例報告書に記載し報告する。

### 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薬が何れの群であるかを知ることが必要な場合に限り、担当医師は次の手順により当該被験者のキーオープンを行い、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 <sub>2</sub> (room air)*	○		○			○			○	△	○	○	○
PI スコア	○		○			○			○	△	○	○	
全般 改善度						○			○				
状態	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
吸入実施 状況				○	○	○	○	○	○	○			
試験薬残量							○		○	○			
有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ <sup>†</sup>	
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

## 8.2 各観察時の調査項目

各観察時に定められた項目を調査し、調査日（検査等の場合は実施日）とともに報告する。

### 8.2.1 登録時

【症例登録チェックシートに記入】

Web登録時、同チェックシート記入内容をオンライン記入・送信する（6. インターネット登録，ランダム割付）。

- 1) 医療機関名
- 2) 各医療機関の患者識別番号，生年月日，性別，体重（kg），同意取得日
- 3) 選択基準（4.1），除外基準（4.2）：（はい/いいえ）
- 4) 登録時のPIスコア（8.3.1）

【症例報告書に記入】

- 1) 既往歴，患者背景情報
- 2) 来院前の薬剤使用状況\*
- 3) バイタルサイン：血圧(mmHg)，体温(°C)
- 4) 状態：睡眠・覚醒，体位，啼泣の有無
- 5) 登録時のPIスコア（8.3.1）：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO<sub>2</sub>(room air)
- 6) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ（CK），血清心筋トロポニンT#，血漿脳性Na利尿ペプチド（BNP）#，テオフィリン血中濃度#
- 7) 試験薬血中濃度（8.3.8）（*l*-イソプロテレノールまたはサルブタモール）#
- 8) RSウイルス抗原迅速検査
- 9) レントゲン検査：所見

\*ロイコトリエン受容体拮抗薬，テオフィリン製剤，β刺激薬（内服，吸入，貼付），ステロイド（吸入，内服，静注）のみについて，来院前3日間の使用状況と長期（1か月以上）使用の有無を確認する。

#採血日または採血日時を記載

### 8.2.2 試験治療期間

観察時点：

試験治療開始時

試験治療開始後 60分，120分，180分（3時間）（以上各±10分）

試験治療開始後 6時間，9時間，12時間（以上各±30分）

【症例報告書に記入】

<全観察時点>

- 1) バイタルサイン：心拍数，呼吸数
- 2) 状態：睡眠・覚醒，体位，啼泣の有無
- 3) 持続吸入実施状況：（ほとんどできた(80%以上) / 半分以上できた(50-80%) / 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満)）
- 4) その他の特記所見（モニタ上の不整脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心，嘔吐）の有無：（有/無）

<試験治療開始時，開始後3時間，12時間（完了時）>

- 5) PIスコア（8.3.1）：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO<sub>2</sub>(room air)
- 6) バイタルサイン：血圧(mmHg)，体温(°C)

<試験治療開始後3時間，12時間（完了時）>

- 7) 全般改善度（8.3.2）

<試験治療開始後12時間（完了時）>

- 8) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ（CK），血清心筋トロポニンT#，血漿脳性Na利尿ペプチド（BNP）#
- 9) 試験薬血中濃度（8.3.8）（*l*-イソプロテレノールまたはサルブタモール）#  
#採血日または採血日時を記載

<試験治療開始後6時間，12時間（完了時）>

- 10) 調整した試験薬液（7.3.1(1)）の残量

### 8.2.3 試験治療の中止時

【症例報告書に記入】

- 1) 中止時期および中止理由（該当する中止基準）
- 2) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温（°C）
- 3) 状態：睡眠・覚醒，体位，啼泣の有無
- 4) PIスコア（8.3.1）：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO<sub>2</sub>(room air)(可能な場合)
- 5) その他の特記所見（モニタ上の不整脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心，嘔吐）の有無：（有/無）

<「中止基準 7.6.2 の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（必須），または実施した場合>

- 6) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ（CK），血清心筋トロ

ポニンT#, 血漿脳性Na利尿ペプチド (BNP) #

- 7) 試験薬血中濃度 (8.3.8) (*l*-イソプロテレノールまたはサルブタモール) #  
#採血日または採血日時を記載

<以下の項目を実施した場合>

- 8) 胸部レントゲン：所見  
9) 心電図検査（前胸部12誘導）：所見

## 8.2.4 観察期間と追跡調査

### (1) 観察期間の調査

試験治療完了・中止後から以下のいずれかに該当するまでの期間は、定められた項目を調査し報告する。

- 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

#### 【症例報告書に記入】

<持続吸入療法終了時、持続吸入療法終了後24時間(±2時間)>

- 1) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温(°C)
- 2) 状態：睡眠・覚醒，体位，啼泣の有無
- 3) PIスコア(8.3.1)：心拍数，呼吸数，診察所見，SpO<sub>2</sub>(room air)
- 4) その他の特記所見(モニタ上の不整脈，心悸亢進，頭痛，振戦，悪心，嘔吐)の有無：(有/無)

<持続吸入療法終了または漸減開始直前(試験治療に引き続き，12時間以上の*l*-イソプロテレノールまたはサルブタモールの持続吸入療法を施行した場合のみ)>

12時間以上の持続吸入療法施行後に持続吸入療法の漸減中止を開始する場合，漸減開始直前に採血を施行する。

- 5) 血液検査：血清カリウム，血清クレアチンキナーゼ(CK)，血清心筋トロポニンT，血漿脳性Na利尿ペプチド(BNP)
- 6) 試験薬血中濃度(8.3.8)(*l*-イソプロテレノールまたはサルブタモール)

### (2) 追跡調査

試験治療期間およびβ刺激薬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。

## 8.2.5 退院時の調査項目

#### 【症例報告書に記入】

- 1) 退院日，退院時の状態
- 2) バイタルサイン：心拍数，呼吸数，血圧(mmHg)，体温(°C)，SpO<sub>2</sub>(room air)

### 8.3 観察・検査項目

#### 8.3.1 PIS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 スコアを用いる。

	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 <sub>2</sub> (%) (酸素なし)	95<	93-95	90-92	<90

(Carroll C.L., Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:355-359)

#### (1) PISコアの評価

担当医師の聴診所見，診察所見により，上記 6 項目につき「0 点」・「1 点」・「2 点」・「3 点」の 4 段階で判定を行う。PIS コアは各 6 項目の合計点数で，最大 18 点となる。

#### (2) 各項目の判定

「心拍数」は 1 分間の聴診により判定するが，持続心電図モニターの数値を代用してもよい。「呼吸数」は 1 分間の聴診または視診により判定する。「呼吸補助筋の使用」は，視診で胸鎖乳突筋の使用を観察し，その後聴診時に上半身の衣服を腋窩レベルまで挙上し，肋間および季肋下の陥没を観察して総合的に判定する。「吸気・呼気比」は 1 分間の聴診または視診により判定する。「喘鳴」は前後左右の肺野を 15 秒ずつ聴診して判定する。「SpO<sub>2</sub> (酸素なし)」は，持続吸入療法および酸素吸入を 2 分間中止し，経皮酸素飽和度測定器診察で測定する。酸素中止後 2 分以内に SpO<sub>2</sub> が 89%以下となった場合，「SpO<sub>2</sub> (酸素なし)」は 3 点と評価し，持続吸入療法および酸素吸入を再開する。



### 8.3.2 全般改善度

担当医師が主観的に評価する。試験治療開始時と比較した状態を、「悪化」・「不変」・「やや改善」・「改善」・「著明改善」の5段階で判定する。

### 8.3.3 被験者の状態

各調査時に、被験者の覚醒または睡眠、座位または臥位、啼泣または非啼泣、を記載する。意識障害を認める場合は有害事象として別途報告する。

### 8.3.4 持続吸入療法の実施状況

試験治療期間は、持続吸入療法の実施状況を確認し、3段階（ほとんどできた(80%以上)/ 半分以上できた(50～80%)/ 吸入できない時間のほうが多かった(50%未満)）で評価し、併せて記載する。

### 8.3.5 バイタルサイン

試験治療期間および追跡調査期間全体を通して、持続心電図モニタおよび経皮酸素飽和度測定器を用いてモニタリングを行う。心拍数および呼吸数はそれぞれ1分間の聴診によるが、心拍数は心電図モニタ数値を代用してもよい。血圧は年齢に応じたカフサイズを選択する。

### 8.3.6 その他の特記所見

モニタ上の不整脈（すべて）、心悸亢進、頭痛、振戦、悪心、嘔吐についてチェックリストで（有/無）を記入し、症例報告書に記入する。有害事象が発現した場合、有害事象の評価と報告（9）に従い報告する。

### 8.3.7 臨床検査項目

以下の臨床検査項目の測定を実施する。

(1), (2)は各施設の検査室で測定。

(3), (4), (5)は株式会社 SRL に測定を委託する。

(1) 血清カリウム

検体：血清

(2) 血清クレアチンキナーゼ

検体：血清

基準値：国立成育医療研究センター小児臨床検査基準値（23.2）に準じる。

(3) 血漿脳性Na利尿ペプチド（BNP）

検体：EDTA-2Na 加血漿

(4) 血清心筋トロポニンT

検体：血清

(5) テオフィリン血中濃度

検体：血清

### 8.3.8 薬物血中濃度の測定

本試験では、安全性の確認と試験薬の薬物動態を検討するために、試験薬の薬物血中濃度を中央測定する。

#### (1) 測定項目

ムイソプロテレノール

R体およびS体サルブタモール

#### (2) 測定時期

- 1) 試験治療開始前
- 2) 治療開始後12時間（完了時）
- 3) 持続吸入終了時（試験治療終了後、さらに持続吸入療法を12時間以上継続した場合のみ）

#### (3) 測定方法

液体クロマトグラフィーと質量分析で測定。

なお、検体の取り扱い、検体輸送の方法、中央測定および薬物動態の解析については詳細を別途定める。

## 9 有害事象の評価と報告

有害事象とは、治療期間中のあらゆる好ましくない状態、症状、兆候、検査値の異常と定義する。治療や処置との因果関係は問わない。ただし、治療前からある症状、兆候は有害事象とせず、それが悪化（Gradeが増加）した場合に有害事象として報告する。また、有害事象が一連の事象として考えられる場合（例えば、治療開始後の頻脈）、一連の事象を1回の有害事象として報告する。

有害事象が出現した場合、担当医師は早急に有害事象に対する適切な処置を行い、被験者の安全性の確保に努める。次に、以下に従い有害事象の評価と報告を行う。試験期間終了後も有害事象の転帰が回復するか、追跡不要と判断できるまで可能な限り追跡する。また、有害事象発現を想定して救急処置実施体制を常時整備しておく。

### 9.1 有害事象の評価

本試験では、試験治療期間+観察期間中に発現したすべての有害事象を評価する。従って、担当医師は試験治療開始～試験治療完了・中止後24時間（ただし、 $\beta_2$ 刺激薬持続吸入療法を継続する場合は持続吸入療法終了後24時間）の間に発現した有害事象をすべて報告する。有害事象が発現した場合、担当医師は以下に従い有害事象の評価を行う。

#### 9.1.1 重症度（Grade）

本試験で予測される主な有害事象の重症度（Grade）は、「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」（<http://www.jcog.jp/>）の一部を改変して作成した下記の表「主な有害事象」を用いて、Grade 1～Grade 5で評価する。該当診断名がない場合、担当医師の判断による診断名について、以下を参考に重症度を評価する。

##### 【Grade 1：軽度の有害事象】

日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

##### 【Grade 2：中等度の有害事象】

日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験治療の減量，中断を検討する

##### 【Grade 3：高度の有害事象】

日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で、臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験治療の中止を検討する

##### 【Grade 4：生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象】

死亡の危険がある有害事象

##### 【Grade 5：致死的な有害事象（有害事象による死亡）】