CIT症例経過図　症例登録番号：E0000034　(3歳・男、体重19kg、身長104.8cm)　試験薬番号： 98-1　<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	8/1	2011/8/2												8/3		8/4	8/5		8/6		8/8
	観察時刻			2:00		4:00	5:00	6:00	7:00		10:00	13:00	16:00	22:00	10:00	22:00	14:00	6:00	14:00	6:00	14:00	
	シングレア(4mg/日、経口)、ムコダイン(500mg/日、経口)、ベネトリン(吸入、量不明)	□	□																			
	ホクナリンテープ(貼付、1mg/日)	□	□・・・・2日10:30まで使用(貼ってあるのに気づかず) ⇒ ⇒																			
	ソルメルコート(20mg、ivd)			2:30–3:00							10:00–10:30			22:00–22:30	10:00–10:30	22:00–22:30						
	メプチン(0.03mg、吸入)																■19:00	■6:00 ■10:00	■14:00 ■19:00	■6:00 ■10:00	■14:00	
	アスプール吸入	・・・マスク、70%、8L/min												2日 16:00ー4日 14:00								
	試験薬持続吸入(70%, 8L/min)	・・・マスク使用				開始 4:00-							16:00 終了				↑◎(吸入実施状況)					
	吸入実施状況						◎	◎	◎		◎	◎	◎									
	残液量										341mL		340mL									
	酸素吸入	・・・なし																				
	輸液(ソンデム3A、40ml/hr)			開始 2日 2:00-																	7日 10:00 終了	
				(採血)1:49									(採血)15:30				(採血)13:37					
PIスコア評価	心拍数			142		136	126	132	138		138	112	104				94		74			68
	呼吸数			62		36	48	48	54		58	62	64				42		36			36
	呼吸補助筋の使用			高度		中等度			中等度				中等度				なし		なし			
	吸気・呼気			1 : 2		1 : 2			1 : 2				1 : 2				1 : 1		1 : 1			
	喘鳴			エア入り減弱		エア入り減弱			エア入り減弱				エア入り良好				呼気終末		聴取せず			
	SpO2(酸素なし)			90		92			88				85				95		97			99
	PIスコア（合計）		判定区分2→	**16**		**12**			**14**				**13**				**4**		**2**			
	全般改善度								**やや改善**				**やや改善**									
バイタルサイン	体温			37.4		37.6			37.3				36.8				36.1		36.1			36.8
	血圧			102/73		106/68			111/63				106/72				98/52		84/36			87/52
状態	睡眠・覚醒			覚醒		睡眠	睡眠	睡眠	覚醒		覚醒	覚醒	覚醒				覚醒		覚醒			覚醒
	体位			臥位		臥位	臥位	臥位	臥位		座位	座位	座位				座位		座位			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			

有害事象	なし	**血液検査**	開始時(8/2)		終了時(8/2)		追加終了時(8/4)			**↓退院時の状態**
既往歴・合併症(登録時)	なし	血清K	4.4	mEq/L	4.0	mEq/L	4.4	mEq/L		喘鳴なし、軽快退院
胸部X線(登録時)	過膨張	血清CK	53	U/L	43	U/L	31	U/L		
		RSウイルス	陰性							

CIT症例経過図

症例登録番号：E0000035　(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	なし																			
	プリドール(12-15mg、iv)				12:00	←15mg						20:00	←12mg								
	プレドニン(8mg、iv)															9:30	14:30	21:00	9:30		
	ベネトリン吸入液(0.2mL)（□来院前1ヶ月以上使用）	■詳細不明	■10:30	■11:30													■14:00	■20:00	■7:00		
	アスプール0.5%**吸入液**	・・・10mL/生食500ml(交換無)、マスク、酸素50%、7L													2:00 − 10:00						
	試験薬持続吸入(70%, 8L/min)	・・・マスク					開始 14:30-							2:00 終了		↑△(吸入実施状況：<50%)					
	吸入実施状況							○50-80%	○	○		○	○	○							
	残液量											374mL		367mL							
	酸素吸入(吹流し、5L/min)																30日10:00 - 9/1日 6:00				
	輸液(①ソリューゲン、②ソンデム3A)	①100mL/h→		11:00-12:30		(採血)13:00	((②30mL/h) 開始 14:00-							(採血)2:00		- 30日 14:30					
PIスコア評価	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
	PIスコア（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		

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：E0000036　（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）	□	□	□	・・・オノンは来院前1ヶ月以上使用																
	ホクナリンテープ(貼付、1mg/日)	□	□	□																	
	ソルメルコート（12mg、ivd）				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																	
	メプチン(0.3mg、吸入)		■4回		■2:00 ■6:00												■11:00				
	インタール		■4回																		
	アスプール吸入(4mL+生食500mL)	・・・インスピロンネブライザー、マスク、70%、8L/min														23:10−10:20					
	試験薬持続吸入(70%, 8L/min)	・・・マスク使用						開始 11:00−							23:05 終了		↑◎（吸入実施状況）				
	吸入実施状況								○	○	○		○	○	◎						
	残液量												355mL		350mL						
	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				
PIスコア評価	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
	PIスコア（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	血液検査	開始時(9/11)		終了時(9/11)		追加終了時(9/12)	
既往歴・合併症（登録時）	なし	血清K	4.1	mEq/L	4.0	mEq/L	4.0	mEq/L
胸部X線（登録時）	過膨張あり	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、状態安定してり入院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：E0000037　（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、ポララミン、ビフラミン、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」）　□9:00 ･･･試験治療終了以降も継続

テグレトール(po, 150mg)：･･･合併症治療のため使用　□20:00　･･･試験治療終了以降も継続

リンデロン(po, 量不明)：□9月15日から使用

プリドール（20mg、iv）：18:00　1:30

プレドニン（9mg、iv）：9:30　14:30　21:00　9:30

ベネトリン吸入液（0.2mL）：□9月12日から使用　■16:50　■17:20　■20:00　■7:00

アスプール0.5%**吸入液**：･･･10mL/生食500m（交換無）l、マスク、酸素50%、7L　8:00 － 11:20

試験薬持続吸入（70%, 8L/min）：･･･マスク　開始 20:00－　8:00 終了　↑◎（吸入実施状況）

吸入実施状況：◎（1h）　◎（2h）　◎（3h）　◎（6h）　◎（9h）　◎（12h）

残液量：375mL（6h）　430mL（12h）

酸素吸入（酸素テント、5L/min）：11:20 － 23日 11:00

輸液（ソンデム3A）：（50mL/h）開始 20:00－　－23日 10:00　（20mL/h）23日 10:00－

（採血）18:00　（採血）8:00

		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
PIスコア評価	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	98
	PIスコア（合計）	**判定区分2→**	**16**	**12**			**8**			**8**	**7**	**4**	
全般改善度							**やや改善**			**改善**			
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	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(9/21)		終了時(9/22)		↓**退院時の状態**
既往歴・合併症（登録時）	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
		血清CK	33	U/L	40	U/L	
胸部X線（登録時）	異常なし	RSウイルス	陰性				

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：◎(1h)　◎(2h)　◎(3h)　◎(6h)　◎(9h)　◎(12h)
- 残液量：220mL(6h)　100mL(12h)
- **酸素吸入**：開始 24日 17:45～（70%, 8L/min）　25日14:00　14:00～（70%, 6L/min）
- **輸液**：ソリタ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）

		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
PIスコア評価	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
	PIスコア（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		

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：E0000040　(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	

来院前の薬剤使用：なし

- 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)：□8:00 ・・・試験治療終了以降も継続
- ビクシリン(500mg, iv)：□9:30 ・・・試験治療終了以降も継続
- **プリドール**(20mg、iv)：6:00、14:00、21:00
- **プレドニン**(10mg、iv)：9:30、14:30、21:00、9:30 ・・・以降も継続あり
- **ベネトリン吸入液**(0.2mL+生食2mL)：■6:00　■9:00　■14:00　■7:00　■20:00
- **アスプール吸入液**(0.5% 10mL+生食500mL)：・・・マスク(酸素50%、7L)　3:00 − 10:30
- **試験薬持続吸入**(70%, 8L/min)：・・・マスク　開始 14:50− 3:00 終了　↑○(吸入実施状況)
- 吸入実施状況：◎(1h)　◎(2h)　◎(3h)　◎(6h)　○(9h)　○(12h)
- 残液量：377mL(6h)　390mL(12h)
- **酸素吸入**(マスク、5L/min)：7日 10:30 −　− 9日 10:00
- **輸液**(ソンデム3A)：(50mL/h) 開始 11:00 −　− 7日 10:00

（採血）14:30　　（採血）3:00

	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
PIスコア評価 心拍数			108		126	136	138	139		128	124	127		108			86			79
PIスコア評価 呼吸数			36		36	32	29	29		24	25	22		25			28			20
PIスコア評価 呼吸補助筋の使用			高度		高度			高度				中等度		軽度			軽度			
PIスコア評価 吸気・呼気			1：2		1：2			1：2				1：1		1：1			1：1			
PIスコア評価 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			
PIスコア評価 SpO2(酸素なし)			94		87			95				95		96			97			100
PIスコア（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
バイタルサイン 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
状態 体位			臥位		臥位	臥位	臥位	臥位		座位	臥位	臥位		座位			座位			座位
状態 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
状態 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：E0000042　(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、ペリアクチン（何れも経口、量不明）｝ □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）
- ネオフィリン(iv, 4mg)、ソルメドロール(iv, 20mg)　□
- 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
- **プリドール**(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　■7:00　■14:00　■19:00
- **アスプール吸入液0.5%**(10mL+生食500mL)・・・酸素50%、7L、吹流し：10:00 − 19:00
- **試験薬持続吸入**(70%, 8L/min)・・・マスク：開始 22:00−　10:00 終了　↑▽(吸入実施状況)
- 吸入実施状況：▽（23:00）▽（0:00）▽（1:00）▽　▽（4:00）▽（7:00）▽（10:00）・・・50%未満
- 残液量：410mL（4:00）　226mL（10:00）
- **酸素吸入**(吹流し、5L/min)：19:00 − 8日 10:00
- **輸液**(ソンデム3A)：(50mL/h) 開始 21:30− 　−7日 19:30　|　19:30−21:00　←20mL/h
- (採血)21:40　(採血)10:00

		来院前		登録		開始	1h	2h	3h		6h	9h	12h		＋持続吸入終了時				終了後24h		退院
PIスコア評価	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
	PIスコア（合計）	**判定区分1→**		**11**		**11**			**4**				**3**		**3**				**0**		
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		

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
		血清CK	283	U/L	220	U/L	
胸部X線(登録時)	異常なし	RSウイルス	陰性				

CIT症例経過図　　症例登録番号：E0000044　(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)	□	□	□…来院前1ヶ月以上使用のもの														□…試験治療終了以降も継続	
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)					16:50						23:00			7:00	15:00	23:00		
ベネトリン(吸入、1.5mg)														■7:00	■10:00 ■15:00	■20:00		
メプチン(吸入、用量等不明)		■	■															
パルミコート(吸入、0.5mg)	□	□	□…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					開始 17:00-					23:30交換		5:10 終了					
吸入実施状況							◎	◎	◎		◎	◎	◎					
残液量											390mL		390mL					
酸素吸入													酸素マスク(5L/min)→	5:25-7:30	カヌラ(3L/min) 7:30 - 6:30			
輸液(KN3号, 40ml/hr)					開始 16:50-												4日 5:00 終了	
					(採血)16:50								(採血)5:20					
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										
プレドニゾロン(10mg, iv)															6:00	14:00		22:00			
メプチン(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						記録無		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						記録無		36.8
血圧				測定無		測定無			110/56				96/50								測定無
状態 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	5.0 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	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*l*-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*R,S*-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

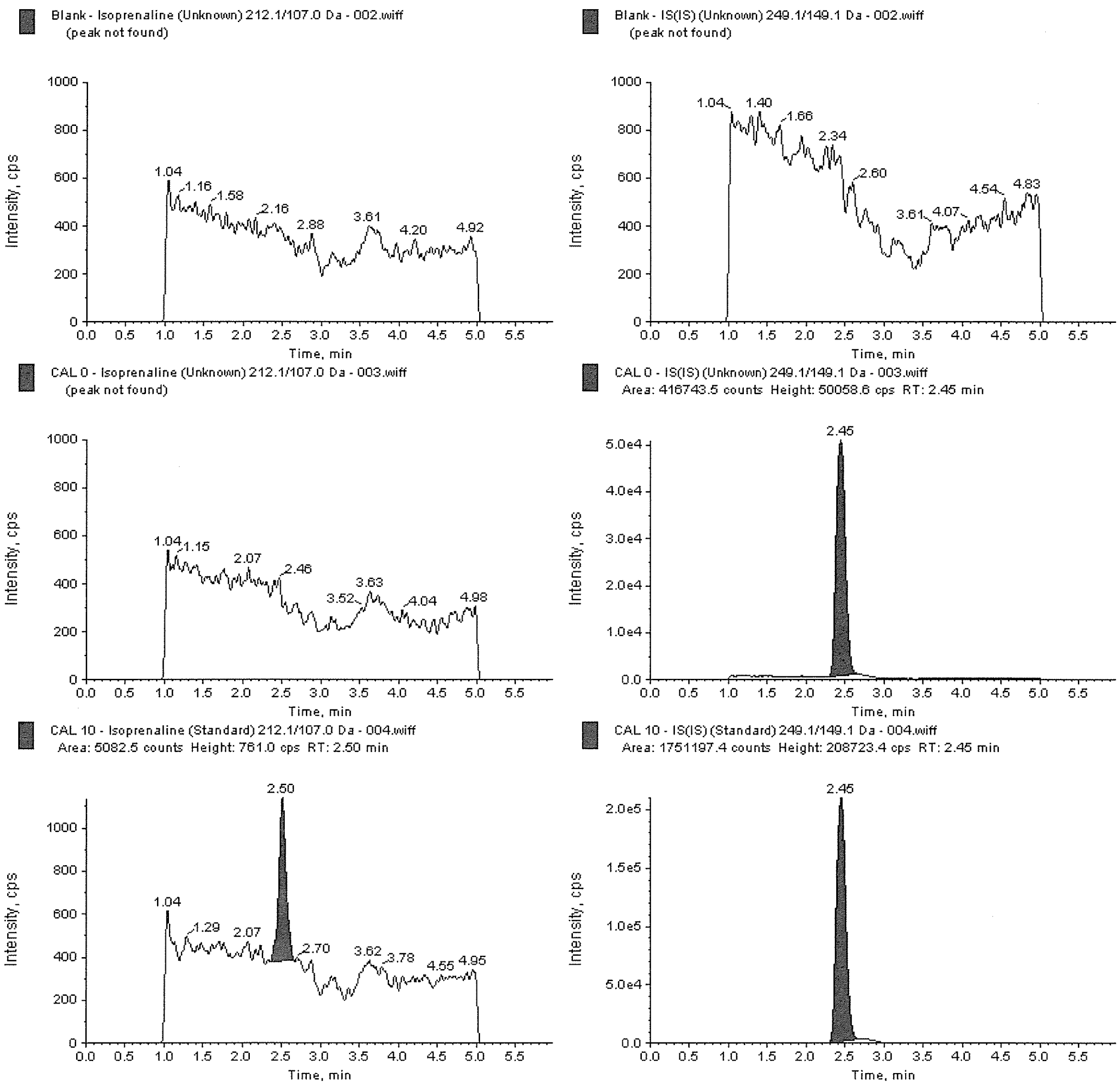
2　バリデーション試験の要旨

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_9）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	*l*-Isoprenaline Rac-albuterol-d9 (I.S.)	No interfering peak



上段；DB: Double blank sample

中段；CAL 0: (Rac-albuterol-d$_9$)

下段；CAL 10: (*l*-Isoprenaline and Rac-albuterol-d$_9$)

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	*l*-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	*l*-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 : $1/x^2$	*l*-Isoprenaline	Correlation coefficient (*r*)		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。

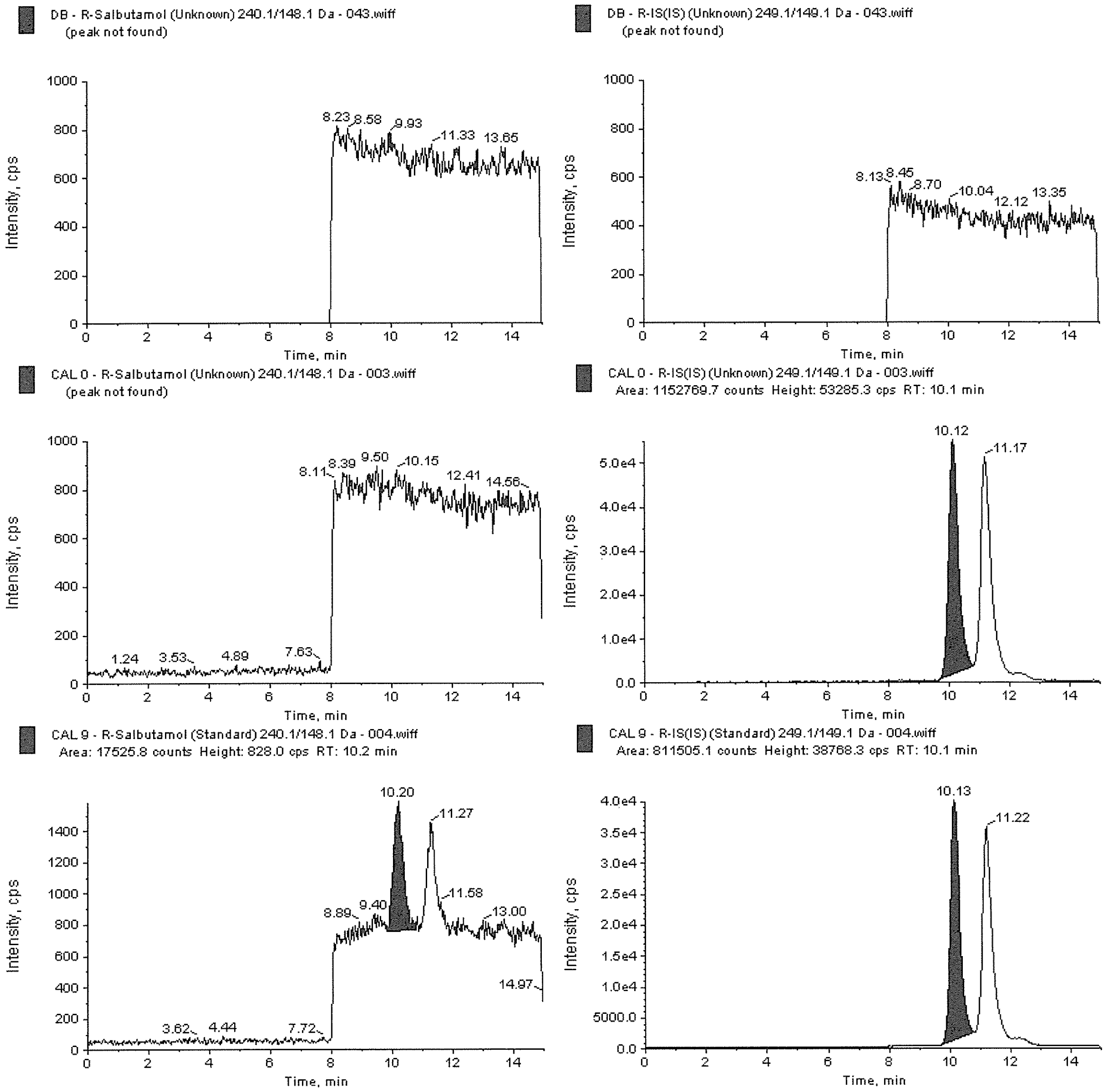
Validation Items	Analyte	Results		
Post-preparative stability <Nominal concentration> 0.05 and 10 ng/mL in human plasma <Condition> In an auto-sampler set at 10°C for 24 and 48 h	*l*-Isoprenaline	Remaining ratio	0.05 ng/mL	24 h: 86.0% 48 h: 90.0%
			10 ng/mL	24 h: 88.5% 48 h: 111.2%

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_9）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。

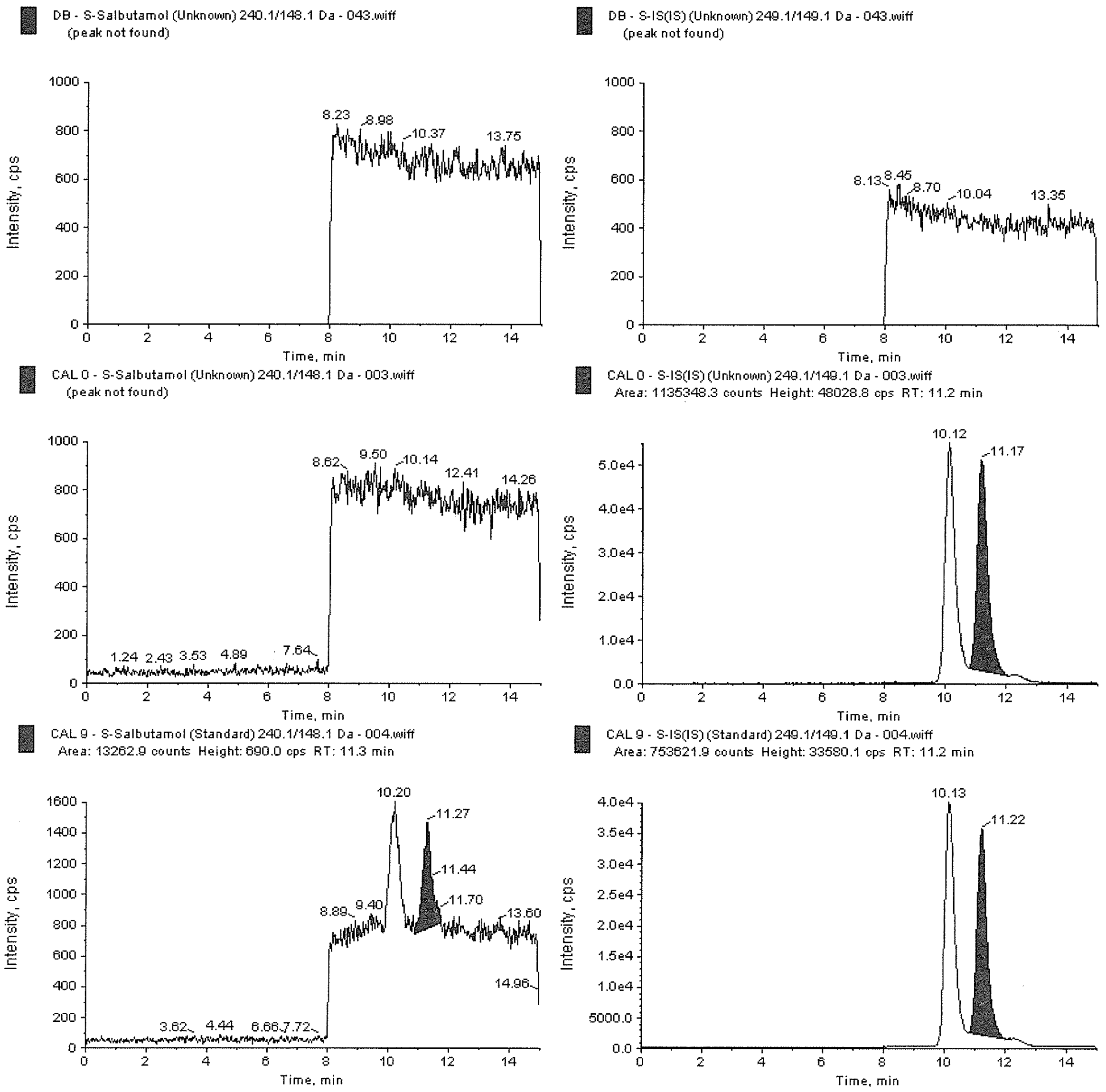
Validation Items	Analyte	Results
Specificity	*R,S*-salbutamol Rac-albuterol-d9 (I.S.)	No interfering peak



上段；DB: Double blank sample

中段；CAL 0: (Rac-albuterol-d_9)

下段；CAL 10: (*R*-salbutamol and Rac-albuterol-d_9)



上段；DB: Double blank sample

中段；CAL 0: (Rac-albuterol-d_9)

下段；CAL 10: (*S*-salbutamol and Rac-albuterol-d_9)

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	*R*-salbutamol	95.5 ~ 98.1%
	S-salbutamol	84.1 ~ 97.8%
Recovery (%) <Nominal concentration> 2 ng/mL in human plasma	Rac-albuterol-d9 (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±10.0%以下，精度は 10.0%以下，その他の濃度では真度が±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±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±10.0%以下，精度は 11.1%以下，その他の濃度では真度が±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±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-8.0～8.0%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 : $1/x^2$	*R*-salbutamol	Correlation coefficient (*r*)		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 (*r*)		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