

201441009A

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等実用化研究事業

乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と  
連日吸入の増悪抑制効果に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

委託業務成果報告書

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)

委託業務成果報告書

「乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (26300201)」

代表研究者 勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科 准教授

### 研究要旨

本試験は、乳幼児喘息にフルチカゾン(Fluticasone propionate; FP)間欠吸入または連日吸入を1年間実施し増悪抑制効果を比較評価する多施設共同ランダム化二重盲検比較試験である。

平成26年度は以下の成果を得た。

- ① 研究体制:ほぼ確立した。今後100施設を目標に組織の増大を図る。
- ② プロトコル確定:2度の全体会議(8月24日、10月13日)後、平成27年2月8日にキックオフミーティングにて最終議論を行い本格的なスタートが可能となった。
- ③ ダブルダミー作製:フルチカゾン吸入薬の製造・販売メーカーGSK社と1年以上に渡り、交渉を重ねて、紆余曲折があったものの平成27年1月、合意に至り現在プラセボ薬を作製中である。
- ④ 倫理委員会審議申請:平成27年1月、倫理委員会の承認を得た。
- ⑤ 参加施設:プロトコル作成、ダブルダミー作製に数ヶ月の遅滞が生じたため、当初50余りを想定していた参加施設を100程度まで増やすことにより時間的遅れを取り戻す方向で努力した。平成27年3月時点において80施設以上の見通しが立っている。
- ⑥ CRF(症例報告書):最終的なプロトコル内容に基づきCRFを作成した。
- ⑦ DVD作製:研究の円滑な推進を図るため研究概要を編集したDVDを作製した。
- ⑧ スマホ対応アプリの作製:本研究では患児の臨床症状や治療内容に関し、Webアプリを通して入力・送信を行いデータ化するが、その作製を行った。

以上より平成27年度より研究をスタートさせる準備が整ったといえる。

### A. 研究目的

乳幼児喘息にフルチカゾン(Fluticasone propionate; FP)間欠吸入または連日吸入を1年間実施し増悪抑制効果を比較評価する。また乳幼児喘息の治療において成長抑制を含む安全性を評価する。

### B. 研究方法

はじめに研究方法の概略を記す。

患者選択基準:本研究は、喘息治療を受けた経験が

あり、症状の安定している乳幼児喘息患者を対象とする。

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を本研究の対象とする。

#### 【選択基準】

- 1). 登録時の年齢が12~59ヶ月の外来乳幼児患者である。
- 2). 修正 asthma predictive index (API)を満たす。
- 3). 以下のいずれかを満たす。
  - i) 登録前1年間に4回以上の呼気性喘鳴エピソードがある。
  - ii) 登録前1年間に以下の両方を満たす。

- ・3 回以上の呼気性喘鳴エピソード\*がある。
- ・3 ヶ月(12 週)以上継続して喘息長期管理(吸入ステロイドまたはロイコトリエン受容体拮抗薬の投与)を受けた経験がある。
- 4). 登録前1年間にステロイドの全身投与(経口または注射)による喘息治療を受けた経験がある。
- 5). 現在の喘息症状が安定している。
- 6). 親(養育者)の申告上,登録前1年間に上気道炎に引き続く呼気性喘鳴の出現が明らかな児。
- 7). 代諾者(親又は法的保護者)から本研究参加に対する自由意思による同意が文書で得られている。

#### 【除外基準】

- 1). 試験治療薬以外の吸入ステロイドに関し,登録時まで試験治療薬への切り替えが困難な場合。
- 2). 適格性確認時に以下のいずれかの薬剤の投与を受けており,試験登録時まで中止できない場合。  
(長時間作用性 $\beta$ 2 刺激薬,テオフィリン製剤,クロモグリク酸ナトリウム吸入液(インタール®など),ロイコトリエン受容体拮抗薬,アイピーディ)
- 3). 登録前1年間に3ヶ月以上に及ぶステロイドの全身投与を受けたことがある。
- 4). 登録前2週間以内にステロイドの全身投与を受けたことがある。
- 5). 試験薬の吸入が困難である。
- 6). 成長ホルモンで治療中,もしくは試験期間内に開始予定のもの。
- 7). 出生体重が2000g未満の児。
- 8). 登録時点における真の重症度が間欠型である。
- 9). 副鼻腔炎治療のために抗菌薬治療を受けている。
- 10). 重度のアレルギー性鼻炎,先天性の呼吸器合併症,心合併症,または神経合併症を有し,呼気性喘鳴の鑑別が困難である。
- 11). 臨床的に胃食道逆流症が明らかである。
- 12). ステロイドが使用禁忌である。
- 13). 登録時に他の臨床試験(治験)に参加している。
- 14). その他,研究担当医師が本研究への参加が不適当と判断する場合。

研究計画:本研究は,多施設共同,二重盲検,ランダム化並行群間比較試験である。

試験治療は以下の2群(間欠吸入群,連日吸入群)の治療とする。本研究はプラセボのダブルダミー法による二重盲検比較試験であり,登録時にランダム割付けされる。

#### (1) 間欠吸入群

登録から48週間,プラセボ(連日吸入用)を1日2回(朝・夜に各1吸入)吸入する。

あらかじめ設定した感冒症状出現時および外泊時にフルチカゾン50 $\mu$ g(間欠吸入用)を1日2回(朝・夜に各2吸入)追加吸入する。感冒症状出現時は1週間継続し,外泊時には原則として外泊前日より帰宅日の夜まで吸入する。

#### (2) 連日吸入群

登録から48週間,フルチカゾン50 $\mu$ g(連日吸入用)を1日2回(朝・夜に各1吸入)吸入する。

あらかじめ設定した感冒症状出現時および外泊時にプラセボ(間欠吸入用)を1日2回(朝・夜に各2吸入)追加吸入する。感冒症状出現時は1週間継続し,外泊時には原則として外泊前日より帰宅日の夜まで吸入する。

なお,本試験治療の「感冒症状出現時」とは,「①発熱(37.5 $^{\circ}$ C以上),②咳,③鼻汁・鼻閉のうち2症状以上を認めると親(養育者)が判断した場合」と定義する。また,「外泊」とは,定例ではない非日常的な外泊(旅行など)を意味するものとする。

### C. 結果

平成26年度の研究成果を以下に記す。

① 研究体制:前年度に本研究を立案しプロトコルを議論する段階から研究体制の原型(構想)は出来ており,ほぼ確立した。今後100を目標として更に研究参加施設を追加する(資料1)。

② プロトコル確定:本研究を採択して頂いた後,コ

ア・メンバーによる小会議を4回(5月27日、7月2日、11月4日、11月11日)、全体会議を2回開催した(8月24日、10月13日)。骨格部分(選択基準、除外基準、併用禁止療法、継続投与禁止薬、run-in期の設定など)に関し、円滑な実施のための細部への疑義が多く出された。その後も十分な議論を積み重ねたため、当初の予想より数ヶ月の遅延が生じたが、11月にコア・メンバーでプロトコル内容の修正と確認を行った。平成27年2月8日にキックオフミーティングを開催し、内容に微修正を加えて最終化し、本格的な各施設での開始が可能となった(資料2)。

③ ダブルダミー作製:フルチカゾン吸入薬の製造・販売メーカーGSK社と1年以上に渡り、交渉を重ねてきた。しかしながらGSK社の対応に少なからぬ変動があったため遅滞が生じたが、平成27年1月、合意に至った。平成27年3月現在においてはプラセボ薬を作製中であり、入手次第ダブルダミー作成作業に入る。

以下にダブルダミー試作品(イメージ)を示す。



上方の中箱(24週分をカバー)に、下方に示す小箱が4個入っている。小箱には連日用の吸入薬(白)と間欠用の吸入薬(橙)が入っている。管理手順書を資料3として添付する。

④ 倫理委員会審議申請:平成27年1月、倫理委員

会の承認を得た。

⑤ 登録(参加施設):先述の通り計画推進に数ヶ月の遅滞が生じたため、当初50余りを想定していた参加施設を100程度まで増やすことにより時間的遅れを取り戻す方向で努力した。平成27年3月時点において80施設以上の見通しが立っている。

⑥ CRF(症例報告書):最終的なプロトコル内容に基づきCRF、患者日誌を作成した(資料4)。

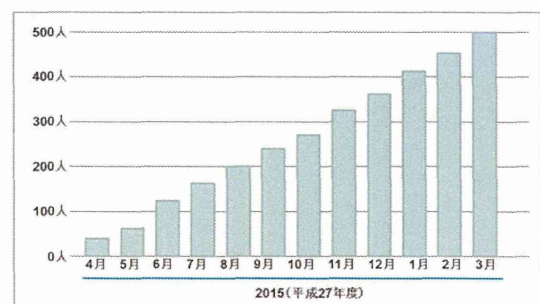
④ DVD作製:研究の円滑な推進策として、キックオフ会議に参加できなかった研究協力医師や新たに参加される医師、あるいは既に参加している医師の研究内容確認のために、研究概要を編集したDVDを作製した。15分程度にまとめられており、研究の具体的な方法と進め方を簡単に理解できる。

⑤ スマホ対応アプリの作製:本研究では、患児の臨床症状や治療内容を、Webアプリを用いてフォームに入力し送信を行いデータ管理する。本アプリ作製を日本臨床研究支援ユニットに委託し完成した(資料5)

#### D. 考察

本試験は500症例を目標症例数に設定している。そのため単施設では実行が不可能であり、相当数の施設参加が不可欠といえる。試験開始までには100施設程度の参加が見込まれている。1年間の間に1施設あたり5例を登録してくれれば予定通りに研究を進めることができる(下図参照)。

#### 登録見通し(約40登録/全施設/月として)



本試験の研究テーマである喘息治療は、施設間で治療薬・方針が異なる可能性がある上に、さらに他科（耳鼻科等）も診療に介入しうる。このような研究テーマに基づく大規模多施設臨床試験では、様々な診療実態や、医療的判断に違いが出る可能性を十分に考慮する必要がある。従ってプロトコルの内容に関しては、十分に幅広い意見を斟酌することが肝要である。このために、全体会議を3回行うことになったが、参加施設の研究者と十分な議論を重ねることが出来、実行可能なプロトコルの内容になったと考える。いよいよ来年度より試験を開始するが、一例一例を大切に、そして最後までフォローしきれるよう注意と工夫を凝らしたい。

#### **E. 結論**

本試験は、乳幼児喘息にFP間欠吸入または連日吸入を1年間実施し増悪抑制効果を比較評価する多施設共同ランダム化二重盲検比較試験である。

平成26年度は以下の成果を得た。

- ① 研究体制の確立
- ② プロトコル確定
- ③ ダブルダミー作製(4月中には完成の見込み)
- ④ 倫理委員会の承認

- ⑤ 施設数:当初の予定である50施設を倍増することとし、ほぼ達成できた
- ⑥ CRF(症例報告書)作成
- ⑦ 研究推進のためのDVD作製
- ⑧ 患児情報入力・データ化のためのスマホ対応アプリの作製

以上より平成27年度より研究をスタートさせる準備が整ったといえる。

#### **F. 健康危険情報**

試験開始前につき、健康危険情報なし

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表  
特になし
2. 学会発表  
特になし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし

厚生労働科学研究委託費（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業）  
分担研究報告書

臨床薬理学的検討・実施体制助言

研究分担者 中村秀文 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター  
研究協力者 佐古まゆみ 同上

研究要旨

本年度は、参加施設医師との全体班会議での議論を踏まえ、特に参加施設の実施可能性を入念に検討した上でプロトコル細部の修正を進め、最終化するまでのアドバイス・作成支援を行った。プラセボ作成については、研究代表者と企業との交渉に時間はかかったものの、無事にダブルダミーでの治験開始が可能となった。全体会議を3回行うことになったが、参加施設の研究者と十分な議論を重ねることが出来、概ね実施可能なプロトコルの内容として合意を得ることが出来、各施設での治験開始の作業が進んでいる。来年度は、円滑な試験実施のためにモニタリング等を活用し継続的に支援を行う。

A. 研究目的

乳幼児喘息にフルチカゾン（Fluticasone propionate; FP）間欠吸入または連日吸入の臨床試験について、班会議での検討をふまえて、プロトコル、実施体制についてのアドバイスをを行うとともに、必要に応じて作成を支援した。また体制についてのアドバイスをを行う。

B. 研究方法

参加施設医師との班会議での検討を繰り返し、特に参加施設の実施可能性を踏まえてプロトコルの詳細を検討し、最終化するまでのアドバイス・作成支援を行った。会議では、議論の調整役を務め、必要に応じてコアグループ会議でのアドバイスも行った。また適宜、体制についてのアドバイスをを行った。

（倫理面への配慮）

関係する指針に則って実施する。また、試験参加カード等を活用し、他施設受診の際の注意喚起や併用禁止薬回避に努める。

C. 研究結果

プラセボ作成については、研究代表者と企業との交渉に時間はかかったものの、無事のダブルダミーでの治験開始が可能となった。

平成26年8月24日にキックオフミーティングを行ったが、その際に、プロトコルの重要な骨格部分（選択基準、除外基準、併用療法・併用禁止療法、run-in期の期間など）について、参加施設から、現場での実施可能性も踏まえて多くの意見が出されたことから、プロトコル内容の見直しをすることとなった。その見直し結果を踏まえて10

月 13 日に第二回目の全体検討会を実施したが、さらに細かい用語の定義や、点鼻ステロイドの使用期間、などを含め、円滑な実施のための細部への疑義が多く出された。その対応案が作成された後に、11 月 11 日には佐古、中村と勝沼研究代表者で最終的なプロトコル内容の修正と確認を行った。そして、平成 27 年 2 月 8 日にキックオフミーティングを開催し、試験実施の留意点、ダブルダミーのサンプル、電子患者日誌等の説明等を行い、さらにプロトコル内容の微修正を加えて最終化し、本格的な各施設での開始が可能となった。

#### D. 考察

現状では、研究費獲得後に企業への試験薬提供を正式にお願いせざるを得ず、その際に今回のように、調整に時間を要することがおきがちである。本研究としてというより、我が国全体において、医師主導研究に対する企業の協力が円滑に進むためのルールをより明確にし、体制を整備していく必要があると考えられる。

本試験のような、施設間で治療方針も異なる可能性がある上に耳鼻科等も診療に介入しうる領域における大規模多施設臨床試験では、参加施設における実施可能性や、医療的判断に違いが出る可能性も勘案して、細かいプロトコルの修正・記載整備を、開始前に行っておくことが非常に重要である。そのために、全体会議を 3 回行うことになったが、参加施設の研究者と十分な議論を重ねることが出来、概ね実施可能なプロトコルの内容として合意を得ることが出来た。来年度に向けて本格的に試験を開始するが、中央モニタリングの様子や各施設からの照

会事項を踏まえて、円滑な試験実施のために、継続的なアドバイスを行いたい。

#### E. 結論

無事にプラセボの製造委託も出来、ダブルダミーを用いた治験の開始にこぎつけた。プロトコルの固定には、3回の全体会議を要したが、現場での実施可能性にも留意した最終プロトコルを確定し、各施設での治験開始の作業が進んでいる。来年度は、円滑な試験実施のためにモニタリング等を活用し継続的に支援を行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関しては、なし

##### 2. 学会発表

本研究に関しては、なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

研究者ID	No	役割	参加者	グループ	機関名	所属
1	1	代表	勝沼 俊雄	慈恵	東京慈恵会医科大学	附属第三病院 小児科
2	2	分担	藤澤 隆夫	三重	(独) 国立病院機構三重病院	小児科
3	3	分担	吉原 重美	獨協	獨協医科大学病院	小児科
4	4	分担	中村 秀文		(独) 国立成育医療研究センター病院	臨床試験推進室
5	5	独立データモニタリング	山口 公一	同愛	同愛記念病院	小児科
6	6	独立データモニタリング	佐古 まゆみ		(独) 国立成育医療研究センター病院	臨床試験推進室
7	7	独立データモニタリング	星岡 明	千葉大	千葉県こども病院	アレルギー・膠原病科
8	8	統計解析	大橋 靖雄		中央大学	
9	9	事務	赤司 賢一	慈恵	東京慈恵会医科大学	附属第三病院 小児科
10	135	事務	堀向 健太	慈恵	東京慈恵会医科大学	附属葛飾医療センター 小児科
11	100	分担協力	長尾 みづほ	三重	(独) 国立病院機構三重病院	小児科
100	101		小田嶋 博	福岡	(独) 国立病院機構福岡病院	
101	102		大矢 幸弘	成育	(独) 国立成育医療研究センター病院	生体防御系内科部アレルギー科
102	103		二村 昌樹	成育	(独) 国立成育医療研究センター病院	生体防御系内科部アレルギー科
103	104		永倉 颯一	相模原	(独) 国立病院機構相模原病院	小児科
104	105		海老澤 元宏	相模原	(独) 国立病院機構相模原病院	
105	106		漢人 直之	愛知	あいち小児保健医療総合センター	アレルギー科
106	107		立元 千帆	鹿児島	あおぞら小児科	
107	108		岡田 邦之	クリニック	おかだこどもの森クリニック	
108	109		富川 盛光	相模原	おださが小児アレルギー科	
109	110		近藤 康人	藤田	学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	小児科
110	111		森澤 豊	クリニック	けら小児科・アレルギー科	
111	112		荒川 浩一	群馬	国立大学法人群馬大学	
112	113		今井 孝成	昭和	昭和大学病院	小児科
113	114		水野 美穂子	大同病院	大同病院	小児科
114	115		安井 竜志	大同病院	大同病院	小児科
115	116		山出 晶子	千葉大	千葉県こども病院	アレルギー・膠原病科
116	117		下条 直樹	千葉大	千葉大学	小児科
117	118		山出 史也	千葉大	千葉大学	小児科
118	119		増田 敬	同愛	同愛記念病院	小児科
119	120		望月 博之	東海	東海大学医学部 専門診療学系	小児科学
120	121		中村 浩章	東邦大橋	東邦大学医療センター大橋病院	小児科
121	122		三浦 克志	宮城こども	(独) 宮城県立こども病院	総合診療科
122	123		大嶋 勇成	福井	福井大学	小児科
123	124		野々村 和男	滋賀	守山市民病院	小児科
124	125		磯崎 淳	みなと赤十字	横浜市立みなと赤十字病院	
125	126		佐藤 一樹	千葉大	国立病院機構 下志津病院	小児科
126	127		今村 直人	鹿児島	今村小児科アレルギー科	
127	128		植田 穰	埼玉医大	埼玉医科大学病院	小児科
128	129		盛田 英司	埼玉医大	埼玉医科大学病院	小児科
129	130		徳山 研一	埼玉医大	埼玉医科大学病院	小児科
130	131		亀田 誠	羽曳野	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	
131	132		佐々木 真利	都立小児	東京都立小児総合医療センター	アレルギー科
132	133		赤澤 晃	都立小児	東京都立小児総合医療センター	アレルギー科
133	134		足立 雄一	富山	富山大学	小児科
134	136		北沢 博	宮城こども	(独) 宮城県立こども病院	総合診療科
135	137		伊藤 浩明	愛知	あいち小児保健医療総合センター	アレルギー科
136	138		白川 清吾	同愛	同愛記念病院	小児科
137	139		本村 知華子	福岡	国立病院機構福岡病院	小児科
138	143		明石 真幸	慶應	さいたま市立病院	小児科



139	144	土田 晃	旭川	土田こどもクリニック	
140	145	岩崎 郁美	旭川	もみの木アレルギー科・小児科クリニック	
141	146	飛世 千恵	旭川	飛世小児科・内科医院	
142	147	森田 啓介	旭川	旭川赤十字病院小児科	
143	148	白尾 謙一郎		しらお小児科・アレルギー科クリニック	
144	149	緒方 昌平		北里大学病院	小児科
145	167	森川 みき		森川小児科アレルギー科クリニック (仙台)	
146	168	花水 啓		花水こどもクリニック (仙台)	
147	169	箕輪 貴則		岩切病院 (仙台)	小児科
148	170	岡藤 郁夫		神戸市立医療センター中央市民病院	小児科
149	171	河口 恵美	都立小児	東京都立小児総合医療センター	アレルギー科
150	172	松下 祥子	都立小児	東京都立小児総合医療センター	アレルギー科
151	173	村井 宏生	福井	福井大学	小児科
152	174	吉田 晃		和歌山日赤	
153	175	杉浦 至郎	愛知	あいち小児保健医療総合センター	アレルギー科
154	176	加藤 政彦	東海	東海大学医学部 専門診療学系	小児科学
155	177	梅野 英輔	福岡	医療法人梅野小児科内科医院 博多北部病児デイケアルーム	
156	178	井出 康二	福岡	福岡大学病院	小児科
157	179	手塚 純一郎	福岡	国立病院機構福岡東医療センター	小児科
158	180	山本 貴和子	成育	(独) 国立成育医療研究センター病院	生体防御系内科部アレルギー科
159	181	福家 辰樹		浜松医科大学	小児科
160	182	中村 亨	鹿児島	総合病院鹿児島生協病院	
161	183	梅原 実		うめはらこどもクリニック	
162		金子 英雄		国立病院機構長良医療センター	
163		鹿野 博明		大垣市民病院小児科	
164		寺本 貴英		寺本こどもクリニック	
165		伊上 良輔		いのうえ小児科・アレルギー科クリニック	
166		夏目 統	成育	(独) 国立成育医療研究センター病院	生体防御系内科部アレルギー科
167		稲垣 真一郎	成育	(独) 国立成育医療研究センター病院	生体防御系内科部アレルギー科
200	200 委託	藤岡 徳安		J-CRSU	
201	201 委託	栗原 雅明		J-CRSU	
202	202 委託	石井 哲次		J-CRSU	
203	203 委託	新井 貴子		J-CRSU	
△01	150	中村利美or山下陽子		金沢医科大学附属病院	小児科
△23	△07	大石 拓		高知大学小児思春期医学教室	
△24	△08	村杉 寛子		天正堂クリニック	

乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の  
増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

Daily versus intermittent Inhaled Fluticasone in TOddlers with recurrent wheezing

**DIFTO study**

Multicenter, double-blind, randomized controlled study

**研究実施計画書**

2015年2月19日 ver. 1.1

主任研究者： 勝沼 俊雄  
東京慈恵会医科大学小児科 准教授  
〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1  
電話：03-3480-1151 FAX：03-3480-6690  
Email：tkatsunuma@jikei.ac.jp

研究実施予定期間：	倫理審査委員会承認日～2017年3月
倫理審査委員会承認（ver. 1.0）：	2015年1月13日
倫理審査委員会承認（ver. 1.1）：	2015年3月5日
Ver. 1.1作成：	2015年2月19日

## 目次

0	概要	4
0.1	研究デザイン	4
0.2	目的	4
0.3	対象	4
0.4	試験治療	5
0.5	有効性評価項目	5
0.6	安全性評価項目	5
0.7	目標被験者数と研究実施期間	5
1	背景	7
2	目的	10
2.1	研究仮説	10
3	対象	11
3.1	選択基準	11
3.2	除外基準	13
4	試験計画	14
4.1	研究デザイン	14
4.2	対象候補者のスクリーニング	15
4.3	Run-in 期	16
4.4	登録	16
4.5	盲検化	18
4.6	ベースライン調査と試験治療開始	19
4.7	試験治療	20
4.8	試験期間中の併用療法	22
4.9	試験の完了, 中止	23
5	観察, 検査, 評価	24
5.1	観察, 検査, 評価のスケジュール	24
5.2	調査項目の詳細	25
6	有害事象の評価と報告	27
6.1	有害事象の評価	27
6.2	調査項目	27
6.3	有害事象の報告	28
6.4	試験薬 (フルチカゾンエアゾール) の副作用	29
7	評価項目	30
7.1	有効性評価項目	30
7.2	安全性評価項目	31
8	統計学的事項	32
8.1	主要評価項目の解析方針と目標被験者数の設定根拠	32
8.2	解析対象集団	32
8.3	統計解析計画	32

---

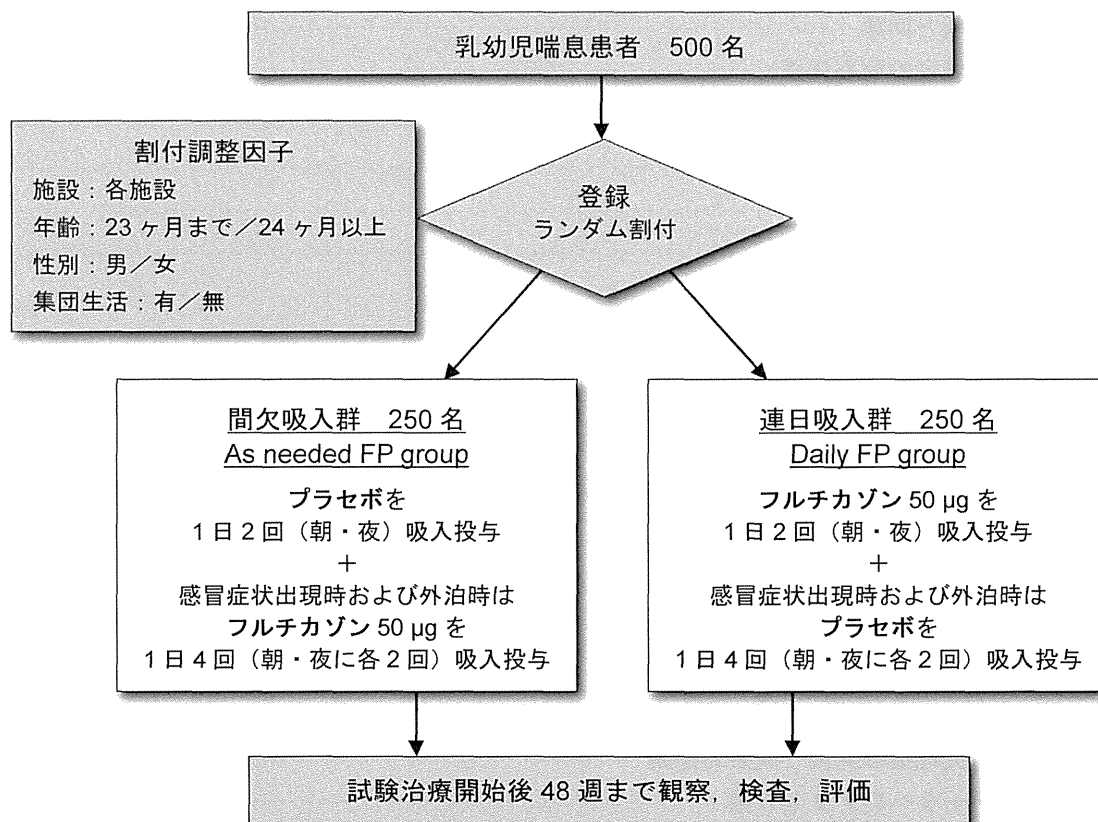
9	データ収集	34
9.1	症例報告書の提出	34
9.2	データマネジメント	34
10	倫理	35
10.1	倫理審査	35
10.2	説明と同意	35
10.3	被験者の秘密保護	36
10.4	研究参加者の利益および不利益	36
11	品質管理, 品質保証	37
11.1	モニタリング	37
11.2	監査	37
11.3	記録の保存	37
11.4	原資料等の直接閲覧	37
12	利益相反と研究資金源	37
12.1	利益相反	37
12.2	研究資金源と資金提供者の役割	37
13	研究参加者の費用と健康被害の対応	38
13.1	研究参加者の費用	38
13.2	健康被害の対応	38
14	研究成果の発表, 権利の帰属	38
14.1	臨床試験登録	38
14.2	研究成果の発表, 成果の帰属	38
14.3	データへのアクセス権	38
15	研究実施計画の遵守, 変更	39
15.1	研究の終了	39
15.2	研究の中止, 中断	39
15.3	研究実施計画書からの逸脱	39
15.4	研究実施計画書の変更	40
16	研究組織	41
16.1	DIFTO study 研究組織	41
16.2	業務委託機関 (案)	42
17	研究実施施設	43
18	参考文献	46

## 0 概要

### 0.1 研究デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化並行群間比較試験

日本国内の約 100 施設での実施を予定する。



### 0.2 目的

本研究は，乳幼児喘息にフルチカゾン間欠吸入または連日吸入を1年間実施する際の増悪抑制効果の比較により，間欠吸入の連日吸入に対する非劣性（間欠吸入と連日吸入の臨床的同等性）を検証することを主目的とする。本研究では，増悪を「ステロイドの全身投与を要する症状の発現（acute exacerbation requiring systemic corticosteroid）」と定義する。また，乳幼児喘息でのステロイド吸入療法の安全性として臨床的意義が大きい「成長」に関し身長発育速度を指標として評価する。

### 0.3 対象

本研究は，喘息治療を受けた経験があり，症状の安定している乳幼児喘息患者を対象とする。

（詳細は 3.1, 3.2 を参照）

## 0.4 試験治療

試験治療は以下の2群の治療と定義する。二重盲検下で、登録時にランダム割付けされ実施される。

### (1) 間欠吸入群 (As needed FP group)

登録から48週間、プラセボを1日2回(朝・夜)吸入する。

あらかじめ設定した感冒症状出現時および外泊時は、フルチカゾン 50 µg を1日4回(朝・夜に各2回)吸入する。感冒症状出現時は1週間継続し、外泊時には外泊前日より帰宅日の夜まで吸入する。

### (2) 連日吸入群 (Daily FP group)

登録から48週間、フルチカゾン 50 µg を1日2回(朝・夜)吸入する。

あらかじめ設定した感冒症状出現時および外泊時は、プラセボを1日4回(朝・夜に各2回)吸入する。感冒症状出現時は1週間継続し、外泊時には外泊前日より帰宅日の夜まで吸入する。

## 0.5 有効性評価項目

### (1) 主要評価項目

試験期間中の増悪の間欠吸入群の連日吸入群に対する発生率(人年)比(recurrence rate ratio)

本研究では、増悪を「ステロイドの全身投与を要する症状の発現」と定義する。

### (2) 副次評価項目

最初の増悪までの時間(time to event)

呼吸器症状スコアの推移

全身ステロイド(経口および注射)の総使用量

Treatment failureの発生割合

血中ペリオスチン値のベースラインから48週時の変化

呼吸器症状に関連した病院受診率

喘息症状のコントロールレベル

QOL (visual analogue scale)

## 0.6 安全性評価項目

### (1) 成長：身長発育速度 (height velocity, HV)

### (2) 血中コルチゾール値のベースラインから48週時の変化

### (3) 有害事象の発現

## 0.7 目標被験者数と研究実施期間

### (1) 目標被験者数：500名(間欠吸入群250名, 連日吸入群250名)

### (2) 登録予定期間：2014年8月～2015年12月

### (3) 研究実施予定期間：倫理審査委員会承認日～2016年12月

## 略語および用語の定義の一覧（仮）

略語	省略していない表現	説明
API	Asthma Predictive Index	喘息予測指数
BDP	beclometasone dipropionate	ベクロメタゾン
BUD	budesonide	ブデゾニド
CI	confidence interval	信頼区間
CRC	clinical research coordinator	臨床研究コーディネーター
Df	dermatophagoides farinae	コナヒョウヒダニ
DIFTO	Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing	本研究の名称
DVD	digital versatile disk	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAX	facsimile	
FP	fluticasone propionate	プロピオン酸フルチカゾン
HDM	house dust mite	室内塵ダニ
HV	height velocity	身長発育速度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IRB	institutional review board	
JACK		
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
MIST	Maintenance Versus Intermittent Inhaled Steroids in Wheezing Toddlers	
PPS	per protocol set	研究実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	quality of life	生活の質
UMIN-CTR	University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry	大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム
VAS	visual analogue scale	

## 1 背景

### 1.1 乳幼児喘息の実態と長期管理:

我が国の5歳以下の喘息有症者は約100万人と推定されている。

ただし、その内75%は軽症であり、有効であることは無論、安全な治療法の提供が望まれる。乳幼児喘息の治療としては抗炎症薬による長期管理が重要であり、中でも吸入ステロイドは、優れた増悪抑制および症状コントロール効果を有することが多くのエビデンスにより確立されており、国内外のガイドラインでも推奨されている[20-23]。

国内で承認されている小児適応のある吸入ステロイドには、フルチカゾン(FP)、ブデソニド(BUD)、ベクロメタゾン(BDP)等がある。吸入ステロイドの使用に当たっては、喘息児の重症度に応じ低～高用量を連日吸入することが基本とされている[20-23](右上図参照)。

ただし、世界の標準喘息ガイドラインGINA(右図参照)を相当に超えた用量となっている。(注:エアロゾル製剤に関し、日米で200 $\mu$ g、176 $\mu$ gと異なるのは前者がmetered dose、後者がdelivered doseによる表記の差であり、実質用量は同一である)

### 1.2 乳幼児喘息に対する吸入ステロイドの効果:

吸入ステロイドによる長期管理により、喘息症状の改善効果、急性発作の減少効果、入院の減少効果、QOLの向上、呼吸機能の改善効果、気道過敏性の改善効果、運動誘発喘息症状の改善効果の得られることに関し、広くコンセンサスが得られている[22]。

### 1.3 乳幼児喘息治療における吸入ステロイドの副作用:

一方で乳幼児の吸入ステロイド長期使用に当たっては副作用への注意が必要である。主要な吸入ステロイド剤であるBUDやBDPでは、長期の連日投与による成長抑制の可能性が示唆されており、臨床的に問題となっている[24,26,40,41](次項表参照)。

5～18歳の軽症喘息児に対して44週間のBDP連日吸入を行った結果、 $-1.1 \pm 0.3$  cmの成長抑制が示唆されたとする最新の報告があり[26]、また小児4試験のメタアナリシスにおいても、有意な連日吸入の成長抑制効果が示された[28]。

#### 主な吸入ステロイドの用量対比表

(単位は $\mu$ g/日)

JPGL(日本)				GINA(世界)			
	低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量
FP	~100	~200	~400	FP	100~200	>200~500	>500
BUD	~250	~500	~1000	BUD	250~500	>500~1000	>1000
BDP	~100	~200	~400	BDP	100~200	>200~400	>400

(FP:フルチカゾン、BUD:ブデソニド、BDP:ベクロメタゾン)

注:低用量→軽症相当、中用量→中等症相当、高用量→重症相当

#### フルチカゾン添付文書対比表(小児)

(単位は $\mu$ g/日)

日本			米国		
	通常用量	最高推奨用量		通常用量	最高推奨用量
エアロゾル製剤	100	200	エアロゾル製剤	176(200)	176(200)
パウダー製剤	100	200	パウダー製剤	100	200



成長の抑制は、他の全身性副作用との相関が示されており[29]、単純な身体サイズだけの問題に留まらず、ステロイドによる副腎皮質機能、骨形成、免疫機能などへの障害の可能性をも包含している。乳幼児の年齢では副腎皮質機能、骨形成、免疫機能の障害の影響を受けやすいため、有効性のみならず安全性を兼ね備えた治療法の確立は非常に重要である。

文献	年齢	対象人数	ICS	使用量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	使用期間	観察期間	結果
24	5~10歳	116	BUD	800-400-200	1ヶ月-5ヶ月-12ヶ月	1ヶ月-5ヶ月-12ヶ月	800-400 $\mu\text{g}$ 使用期間に成長抑制認めた
26	5~13歳	143	BDP	80	44週間	44週間	1.1 cmの成長抑制あり
40	5~12歳	311	BUD	400	4~6年	4~6年	1年目に1.1 cmの成長抑制あり
41	5~12歳	311	BUD	400	4~6年	成人まで	最終身長で1.2 cmの成長抑制あり

#### 1.4 ステロイド間欠吸入への期待：

近年、吸入ステロイドの投与方法に関し、喘息症状の増悪が予見される状況や軽度増悪の場合にのみ投与する間欠吸入という画期的概念が提示されてきた。ステロイド間欠吸入は軽症喘息患者に対して、従来の標準であった連日吸入と同程度の有効性が示唆されている[24-27]。乳幼児喘息を対象とした代表的先行研究である MIST 試験では、増悪の発生率(人年)は BUD の連日吸入(500  $\mu\text{g}/\text{日}$ )0.97(95% CI, 0.76~1.22)に対して間欠吸入(2000  $\mu\text{g}/\text{日}$ )0.95(95% CI, 0.75~1.20)であり、連日吸入の優越性を検証することはできなかった[27]。システマティックレビューでは、MIST 試験を含む 6 試験(対象は未就学児 2 試験、就学児 2 試験、成人 2 試験)の連日吸入に対する間欠吸入の増悪のリスク比は 1.07(95% CI, 0.87~1.32)であり統計的に有意な差はないものの、間欠吸入の有用性または連日吸入との同等性を確立するにはまだ根拠不十分と結論づけられている[28]。しかし副作用に関しては、ステロイド総投与量の少ない間欠吸入では連日吸入に比べリスクは低いと考えられる。

#### 1.5 本研究の必要性と意義：

本研究は 5 歳以下の軽症乳幼児喘息を対象として、FP 間欠吸入(200  $\mu\text{g}/\text{日}$ )と連日吸入(100  $\mu\text{g}/\text{日}$ )の有効性及び安全性を評価する。FP は吸入ステロイドの中でも比較的新しい薬剤であり、BUD や BDP と比べて有効性が高く副作用のリスクが低いとされている。動物実験におけるステロイド局所作用(有効性)と全身作用(副作用)の相対力価は BUD を 1.0 とした場合、BDP は 0.1、FP は 25.0 であり、高い有用性が示唆されている[30]。FP と BUD または BDP を比較したシステマティックレビューでは、呼吸機能や他の臨床指標での評価で FP は他の 2 剤より優れると結論づけている[31]。副作用に関して、FP の成長抑制に関する報告をまとめると次項表のようになり[1-19]、以下のように要約される：①年少で(2 歳以下)、体格の小さな(15 kg 未満)児に 176  $\mu\text{g}$ (注: delivered dose 表示。日本の添付文書に記載される metered dose では 200  $\mu\text{g}$ に相当する)/日以上を長期間(2 年以上)投与すると成長抑制の可能性が生じる、②年齢を問わず高用量(375  $\mu\text{g}$ (metered dose)/日以上)投与では成長抑制の可能性が生じる。

先行研究で用いられた吸入ステロイドは BUD と BDP が中心である[24, 26, 27]。FP が用いられた研究における使用量は 750  $\mu\text{g}/\text{日}$ であり成長抑制が懸念される高用量であった[25]。

## フルチカゾン吸入と成長抑制

	年齢	n数	用量(μg/日)	使用期間	比較対照	評価項目	抑制
1	2~3	285	176 (88-88)	24 months	Plc	身長	15kg未満の2歳児で抑制あり
2	6~12	28	375 (250-125)	2 weeks	Plac, CIC	下腿長	抑制あり:CIC 320 比でも
3	2~4	332	88 (44-44), 176 (88-88)	12 weeks	Plc	身長	抑制なし
4	6~9	233	200 (100-100)	12 months	BUD (400 μg)	身長	BUDで抑制あり
5	2~3	285	176 (88-88)	24 months	Plc	身長	抑制あり(中止後回復)
6	4~11	100	250 (125-125)	12 months	BUD	身長	抑制なし
7	1~3	625	200 (100-100)	12 months	DSCG	身長	抑制なし
8	7~24(m)	30	100 (50-50), 250 (125-125)	6 months	Plc	身長	抑制なし
9	6~14	174	200 (100-100)	24 months	Nedocromil	身長	抑制なし
10	5~14	75	500 (250-250)→200 (100-100)	4 months	DSCG	身長	抑制なし
11	1~3	40	400 (200-200)	4 weeks	Plc	下腿長	抑制あり
12	6~10	55	100~1,000	12 months	dose	身長	抑制なし
13	4~11	277	400 (200-200)	12 months	BDP	身長	BDPで抑制あり
14	5~10	23	200 (100-100)	20 months	BDP	身長	BDPで抑制あり
15	5~14	75	500 (250-250)→200 (100-100)	6 months	DSCG, BUD	身長	抑制なし
16	4~12	333	400 (200-200)	20 weeks	BUD (800 μg)	身長	BUDで抑制あり
17	4~10	122	100 (50-50)	12 months	DSCG	身長	抑制なし
18	6~12	48	200 (100-100)-400 (200-200)	2 weeks	Plc, BUD	下腿長	抑制なし
19	7~14	19	200 (100-100)	2 weeks	BUD	下腿長	抑制なし

1. Guilbert TW, JACI 2011, 2. Agertoft L, PAI 2010, 3. Wasserman RL, Ann AAI 2006, 4. Ferguson AC, Respir Med 2007, 5. Guilbert TW, NEJM 2005, 6. Acun C, AAP 2005, 7. Bisgaard H, Pediatrics 2004, 8. Teper AM, Pediatric Pulmol 2004, 9. Roux C, Pediatrics 2003, 10. Kannisto S, PAI 2002, 11. Anhoj J, JP 2002, 12. Visser MJ, AJRCCM 2001, 13. de Benedictis FM, Arch Pediatr Adolesc Med 2001, 14. Rao R, ERJ 1999, 15. Kannisto S, J Clin End Met 2000, 16. Ferguson AG, JP 1999, 17. Price JF, Pediatric Pulm 1997, 18. Agertoft L, ERJ 1997, 19. Wolthers OD, ADC 1993.

本研究は5歳以下の乳幼児軽症喘息を対象とし、FPによる間欠吸入(200 μg/日)の連日吸入(100 μg/日)に対する非劣性を検証し、安全性を評価する。

ステロイド間欠吸入の臨床的位置付けを明確にする世界で初の試みであり、研究の必要性は高いと考える。

以上の背景に基づき、本プロトコルを作成した。

## 2 目的

本研究は、乳幼児喘息にフルチカゾン間欠吸入または連日吸入を1年間実施する際の増悪抑制効果の比較により、間欠吸入の連日吸入に対する非劣性（間欠吸入と連日吸入の臨床的同等性）を検証することを主目的とする。本研究では、増悪を「ステロイドの全身投与を要する症状の発現（acute exacerbation requiring systemic corticosteroid）」と定義する。また、乳幼児喘息でのステロイド吸入療法の安全性として臨床的意義が大きい「成長」に関し身長発育速度を指標として評価する。

### 2.1 研究仮説

乳幼児喘息患者を対象として、試験治療であるフルチカゾン間欠吸入または連日吸入を行った場合、48週間の呼吸器症状の増悪率は、間欠吸入が連日吸入に比して劣らない。

### 3 対象

本研究は、喘息治療を受けた経験があり、症状の安定している乳幼児喘息患者を対象とする。以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない患者を本研究の対象とする。

#### 3.1 選択基準

- (1) 登録時の年齢が12～59ヶ月の外来乳幼児患者である。
- (2) 修正API[32,33]を満たす。
- (3) 以下のいずれかを満たす。
  - 1) 登録前1年間に4回以上の呼気性喘鳴エピソード\*がある。
  - 2) 登録前1年間に以下の両方を満たす。
    - ① 3回以上の呼気性喘鳴エピソード\*がある。
    - ② 3ヶ月(12週)以上継続して喘息長期管理(吸入ステロイドまたはロイコトリエン受容体拮抗薬の投与)を受けた経験がある。
- \*: 喘鳴エピソードとは「喘鳴を伴う呼吸困難」と定義する。親(養育者)から問診の上で医師が判断する。
- (4) 登録前1年間にステロイドの全身投与(経口または注射)による喘息治療を受けた経験がある。
- (5) 現在の喘息症状が安定している児\*
- (6) 親(養育者)の申告上、登録前1年間に上気道炎に引き続く呼気性喘鳴の出現が明らかな児であることが確認されている。
- (7) 代諾者(親又は法的保護者)から本研究参加に対する自由意思による同意が文書で得られている。

\*: 症状の安定とはGINAの“Controlled”に相当するレベルである。

喘息「コントロール良好」レベル (GINA)

	コントロール良好 (すべての項目が該当)
日中の症状	なし(週に2回以下)
活動の制限	なし
夜間の症状/覚醒	なし
発作治療薬の使用	なし(週に2回以下)
呼吸機能 PEF or FEV <sub>1</sub>	正常範囲