

〔設定根拠〕

(1)～(4) 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ために設定した。(1) 日本の喘息ガイドライン[20,21]では小児期の喘息を2歳未満(乳児)、2～5歳(幼児)、6～15歳(学童)と3分類している。しかしながら、喘息の診断上、呼気性喘鳴の繰り返しが必須項目であるため、年少であるほど喘息の診断は困難となる。このため、下限を1歳(12ヶ月)とした。さらに、我が国では小児喘息の約90%が5歳までに発症している。このためガイドラインの区分に従い上限を6歳未満(59ヶ月)に設定した。また、入院患者は全身状態が不安定であることから外来に限定した。(2) この年齢においてはたとえ発作性の呼気性喘鳴を繰り返したとしても、慢性疾患である喘息と一過性である喘息様気管支炎との鑑別は困難である。修正APIは後の喘息リスクを示唆するため、乳幼児喘息を対象としたいくつかの先行研究で既に用いられているため信頼性が高いと判断し設定した。(3) 1) 登録前1年間に4回以上の呼気性喘鳴エピソード：①我が国では、3エピソード以上繰り返す呼気性喘鳴に対し乳児喘息と診断される。従って3回以上は必須事項となる。ただし本研究では連日吸入群の使用期間を1年に設定している。1回の呼気性喘鳴発作に対する長期管理は通常3ヶ月程度継続されるため、1年の吸入ステロイド使用を正当化するには4回以上という重症度が適正と考え設定した。2) 呼気性喘鳴&長期管理：前述の通り、臨床的には1回の呼気性喘鳴発作に対する長期管理は通常3ヶ月程度継続される。すなわちこの3ヶ月間で1回程度の呼気性喘鳴を抑制すると考えられる。従って、3回の呼気性喘鳴エピソードでも3ヶ月以上の長期間履歴を有すれば対象として適正と考え設定した。なお呼気性喘鳴エピソードは、独立した非連続性の病態であり、前回のエピソードから一週間以上の無症状期間を要するものとする。(4) 連日群に対し、低用量であれ1年の吸入ステロイド継続使用を強いるには、過去1年間に少なくとも1回の増悪をきたすような重症度が対象として適正と考え設定した。(5)症状の安定レベルが均等化されるように設定した。(6) この年齢層の増悪要因として上気道感染は重要である。また本研究の間欠吸入を開始する時期は「上気道感染症状出現時」である。したがって対象として、上気道炎に引き続く呼気性喘鳴出現の明らかな既往は必要条件と考え設定した。(7) 倫理的な配慮のため設定した。

3.2 除外基準

- (1) 試験治療薬以外の吸入ステロイドに関し、登録時までには試験治療薬（フルチカゾン）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、試験登録時までには中止できない場合。長時間作用性 β_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（経口または注射）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（経口または注射）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（常用薬はなく年に数回の軽度喘息症状にとどまる）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（治験を含む）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相当と判断する。
（家族の対応への信頼性や調査・通院が困難な場合などを含む。）

〔設定根拠〕

- (1) 試験の実施が不可能となるため。(2)~(5) 有効性評価への影響を考慮して設定した。なお、(2)は本研究の併用禁止療法である。
- (6) 副次評価項目である成長率への影響が大であるため設定した。
- (7) SGAは明らかに成長速度が遅いことが知られているため、成長率への影響を考慮して設定した。ただしSGAの基準を「週数ごとの体重」とすれば、登録時の対応が複雑化し混乱を生ずる可能性が高いため、出生体重が2000g未満の児を除外することとした。
- (8) 間欠型の対象に48週間の吸入ステロイド治療を強いることは、過剰治療となるため設定した。
- (9)~(11) 対象疾患である乳幼児喘息との判別が困難であるため設定した。
- (12)(13) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- (14) 計画段階では除外基準として想定できない理由により、研究担当医師が本研究の対象として不相当と判断した患者を除外するために設定した。

4 試験計画

4.1 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

個々の被験者の試験期間は、登録から試験完了（試験治療開始後 48 週）または試験中止までとする。試験期間中は、試験中止基準を満たさない限り試験治療を継続する。

〔研究デザインの設定根拠〕

本研究は、乳幼児喘息患者を対象として、フルチカゾン間欠吸入による呼吸器症状抑制効果の連日吸入に対する非劣性を検証する臨床試験である。プラセボのダブルダミーによる二重盲検ランダム化比較試験を実施することで、フルチカゾンの異なる吸入投与法の有効性及び安全性を客観的に評価できる。主要評価項目は試験治療開始後 48 週までの呼吸器症状の増悪であり、研究担当医師および患者の盲検下で判定するため、評価の客観性は確保される。また、本研究では、患者の吸入トレーニング、親（養育者）に対する調査の予行、患者（親（養育者））向けおよび研究担当医師向けの教育用 DVD の作成と配布、血液検査（血算、IgE、コルチゾール、ペリオスチン）の中央測定を行い、本研究で実施する手順や調査の標準化を行う。

乳幼児喘息患者への吸入ステロイド療法は既に確立された治療法であり、通常診療でも広く実施されている。フルチカゾンの使用上の注意等はフルタイド®エアゾールの添付文書（付録 B）に従う。試験治療の詳細の設定根拠を以下に示す。

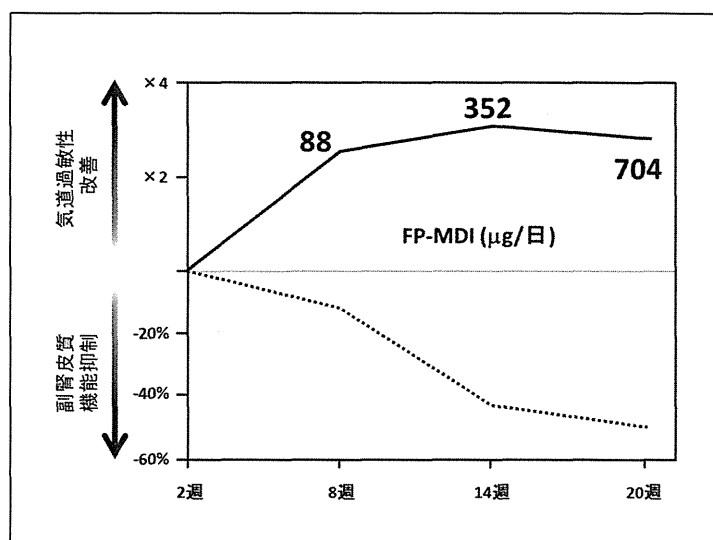
薬剤：吸入ステロイドの間欠投与が連日投与と同等の効果を有し、結果として安全性、アドヒアランス、経済性等の重要な側面で、優れている可能性のあることが示唆されている。しかしながらこの点、システマティックレビュー[28]でも指摘されている通り、エビデンスとして確立されるには至っていない。仮にステロイド間欠吸入に十分な効果がなければ、結果として増悪時のステロイド全身投与機会が増えてしまい、ステロイド剤の副作用リスクや入院による患児と家族の負担が増えることになる。フルチカゾンは、間欠吸入に関する先行研究で用いられた BUD、BDP に比し、優れた臨床効果を有することがシステマティックレビューで示されているため試験薬に選択した。

用量：以下に基づき各群の用量を設定した。

4.1.1 連日吸入用量：日本のガイドライン、および世界の標準ガイドラインにおいて、乳幼児軽症喘息に対する FP 用量は 100（～200） $\mu\text{g}/\text{日}$ と推奨されている[20-22]。また我が国の添付文書においても小児の通常用量は 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ に設定されている。以上より連日吸入群における設定用量は 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ に設定した。

4.1.2 間欠吸入用量：本研究において間欠吸入群の用量は 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ に設定した。MIST 試験で間欠吸入の用量は連日吸入の 4 倍に設定されており、本試験に単純に適用すれば 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 相当となる。しかしながら以下の理由により 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ が妥当と考えた。

①前述の通り、連日吸入ながら 375 $\mu\text{g}/$ 日以上で成長抑制をきたしうること、②間欠吸入において 750 $\mu\text{g}/$ 日で成長抑制が認められたこと、③添付文書においてエアロゾル製剤は日米ともに最高用量を 200 $\mu\text{g}/$ 日に設定していること、④FP の効果に関し、88~704 μg (\leq) / 日のポイントでプラトー化が示唆されるため 200 $\mu\text{g}/$ 日は 400 $\mu\text{g}/$ 日とほぼ同等の効果を有する可能性が高いこと (右図) [39]、⑤研究代表者の喘息外来で実践中の FP 間欠吸入 (200 $\mu\text{g}/$ 日を感冒症状発現時には 1 週間、外泊時には外泊前日より帰宅日の夜まで) 患者を対象とした調査によれば、本試験と重症度が近似する患児の増悪頻度が 0.77/人/年であったこと。



4.1.3 : 使用期間 : 以下により、試験治療の効果を十分に比較するには 1 年 (48 週) が妥当と考えた。

- ①同様の年齢を対象とした先行研究[27]において認められた増悪が 0.9/人/年程度であった。
- ②この年齢における上気道炎罹患回数は教科書的に 6 回程度と考えられる。
- ③上気道炎に誘発される喘息症状の増悪には季節性がある (春、梅雨、秋に多発)。

4.1.4 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 (1 年 5 ヶ月)
 - (3) 研究実施予定期間 : 倫理審査委員会承認日~2016 年 12 月
- [設定根拠]

目標被験者数については、「8.3 目標被験者数の設定根拠」を参照する。目標被験者数 500 名に対して、研究実施施設 100 施設程度 (1 施設平均 5 名の登録) を考慮し、被験者数の確保に必要な期間として登録期間を 1 年 5 ヶ月間とした。また、個々の被験者の試験期間が約 1 年間であることから、登録期間終了後 1 年で研究実施期間を終了する予定とした。

4.2 対象候補者のスクリーニング

研究担当医師は、通常診療の情報に基づき対象候補の患者を選出する。研究担当医師は、患者が本研究の対象者として適格の可能性があると判断した場合には「患者リストアップ用紙」(付録 C) に記録する。その後、登録に至らなかった場合は、患者リストアップ用紙にその理由を記録しておく。研究担当医師は、本研究全体の終了後に患者リストアップ用紙の写しをデータセンターへ送付する。

4.2.1 説明と同意

研究担当医師は、「説明文書」(付録 A) を用いて対象候補の患者の代諾者に対して本研究の説明

を行い、「同意文書」（付録 A）を用いて研究参加に対する自由意思による同意を代諾者から取得する（10.2）。また、同意取得時に親（養育者）に対する調査の方法（携帯電話または冊子による患者日記）も確認する。研究参加に対する同意を取得できなかった場合は、患者リストアップ用紙にその旨を記録する。

なお、日常診療において治療薬の変更に伴い、将来本研究への参加が見込まれた場合には、速やかに同意を取得するよう努める。

4.2.2 適格性確認

研究担当医師は、本研究参加に対する同意を代諾者から取得した患者に対して適格性（3.1, 3.2）を確認する。患者が不適格と判定された場合は、患者リストアップ用紙にその旨を記録する。

4.3 Run-in 期

Run-in 期は試験治療開始前の 2~4 週間とする。研究担当医師は、本研究参加に適格と判断され、同意の得られた患者に本研究の「DIFTO 練習用キット（仮称）」を渡し、患者による吸入の練習および親（養育者）による記録の予行を実施する。なお、研究担当医師は run-in 期間に当該患者を本研究に登録する。

「DIFTO 練習用キット（仮称）」に含まれるものを以下に示す。

- (1) スペーサー
- (2) 吸入練習用 DVD（仮称）
- (3) 予行用患者日記（仮称）の冊子

4.3.1 試験薬の吸入指導

研究担当医師は、患者および親（養育者）に対して試験薬の吸入指導を行う。また、試験薬の吸入方法を説明する「吸入練習用 DVD」を観るように指導する。

run-in 期間、患者は処方されているフルチカゾンを用いて連日吸入（1日2回、朝・夜に各1吸入）を行う。親（養育者）は、その服薬状況を予行用患者日記（携帯電話または冊子）に記録する。研究担当医師は予行の結果を確認し、吸入方法や服薬状況に不備がある場合は適切な指導を行う。

4.3.2 親（養育者）に対する調査（患者日記）の予行

研究担当医師は、患者の親（養育者）に対して run-in 期に携帯電話または冊子による調査（患者日記）の予行を行う。携帯電話を選択した親（養育者）は、実際に Web アプリを用いて予行用フォームに入力し模擬送信を行う。冊子を選択した親（養育者）は、次の来院時に記録した予行用の冊子を提出する。研究担当医師は予行の結果を確認し、親（養育者）による調査への回答の完遂が不十分の場合は適切な指導を行う。

4.4 登録

4.4.1 登録票の送付

研究担当医師は、適格性確認の結果に基づき「登録票」に必要事項を全て記入して登録センターに

FAX 送信する。

本研究では、適格の患者は2~4週間の run-in 期終了後に来院し（Visit 2）、試験治療を開始するスケジュールであるため、医師は当該患者の Visit 1 に登録票を FAX 送信する。

＜患者登録の連絡先と受付時間＞

登録センター：NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット

FAX：03-5297-6259, TEL：03-5297-6258

受付時間：月曜～金曜 10～17時（土曜・日曜、祝祭日、年末年始を除く）

4.4.2 登録センターでの登録

登録センターは、受領した登録票に基づき患者の適格性を確認し、適格の患者をデータベースに登録する。登録は、本研究のために設定する被験者登録番号（患者 ID）を用いて行う。

- (1) 登録票の記載が不十分な場合は、登録は完了されない。
- (2) 「登録日」は、一連の登録手続きが完了した日とし、「登録確認書」に記載される。登録センターに登録票を FAX した時点では登録したことにならない。
- (3) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者は、登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（被験者登録番号（患者 ID））を採用する。
- (4) 誤登録・重複登録が判明した場合は、速やかに登録センターに連絡する。

4.4.3 被験者登録番号（患者 ID）の設定

被験者登録番号（患者 ID）（XXX-YY）を以下の規則に基づいて設定する。

XXX：研究実施施設番号（17.参照）

YY：施設毎に本研究に登録した患者の通し番号

4.4.4 登録後の除外

研究担当医師は、登録後試験治療開始までの間に以下のいずれかの事項に該当した場合は、本試験の対象とならないため登録後の除外とし、登録後除外報告書を登録センターに FAX にて報告する。

- (1) 登録日から4週間を超えても試験治療が開始できなかった場合
- (2) Rin-in 期間中に併用禁止薬が必要となった場合
- (3) Rin-in 期間中に継続投与禁止薬が必要となった場合
- (4) 被験者の代諾者が試験治療の中止を希望した場合、または研究参加の中止または同意撤回を希望した場合
- (5) (1)~(5)以外の理由により、研究担当医師が当該被験者の試験治療開始困難と判断した場合

4.4.5 ランダム割付と割付調整因子

登録センターでの中央登録方式によりランダム割付を行う。以下を割付調整因子とした最小化法による動的割付を行い、患者を間欠吸入群または連日吸入群に1:1の比で割り付ける。

割付プログラムの詳細は統計解析責任者が決定し、研究担当医師には知らせない。

- | | |
|--------------------------------|-----------------|
| (1) 施設 | (各施設) |
| (2) 年齢 (月) | (23ヶ月まで/24ヶ月以上) |
| (3) 性別 | (男/女) |
| (4) 本人または同胞の集団生活 (保育園, 幼稚園の通園) | (有/無) |

[割付調整因子の設定根拠]

- (1) 施設間差を考慮して設定した。
- (2) 年齢は有効性・安全性の評価に影響を及ぼすため設定した。区分は、日本の喘息ガイドラインで長期管理の年齢区分を「乳児 (2歳まで=23ヶ月まで)」「2~5歳 (=24ヶ月から59ヶ月)」としていること[20,21]に基づく。
- (3) 小児期の喘息患者は男児が多いこと、性によりステロイドの感受性が異なることから、評価に影響を及ぼす可能性を考慮して設定した。
- (4) 本人または同胞が集団生活下にあると気道感染および呼気性喘鳴を罹患しやすいことから、患者背景の偏りを防ぐために設定した。

4.5 盲検化

4.5.1 Allocation concealment

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る。登録・割付は、登録センターにてコンピューターを用いた割付プログラムにより行われる。登録センターの担当者には割付けられた治療群に対応する薬剤番号の出力結果のみが知らされる。

割付責任者は、割付プログラムに薬剤番号に対応する割付コードを入力する。割付責任者による入力時以外は誰も割付コードにアクセスしないことにより、allocation concealmentが保たれる。

4.5.2 盲検性の確保

(1) 試験薬の識別不能性の確認

試験薬の盲検化に先立ち、割付責任者は割付に使用する製剤を用いて、被験薬とプラセボの識別不能性を確認する。

(2) 割付コードの作成と保管

割付責任者は、割付表作成仕様書に基づいて「割付コード」を作成し、研究全体の終了後、全てのデータ固定まで封印して保管する。

(3) 緊急割付コードの作成と保管

割付責任者は、医療上の緊急事態の発生時に試験薬が判別できるように、「緊急割付コード」を作成する。割付責任者は「試験薬緊急割付コード開示に関する手順書」に従い、緊急割付コードを封印して保管する。

4.5.3 研究全体の開鍵

研究全体の終了後、全てのデータ固定後に「割付コード」と「緊急割付コード」を開示する。

4.5.4 緊急時の開鍵

研究担当医師は、重篤な有害事象が発現した場合など、試験治療群の情報が必要と判断した場合には、緊急時の開鍵の必要性を研究代表者に連絡した上で、当該被験者の緊急割付コードの開示を依頼することができる。

4.5.5 緊急割付コード開示の手順

- (1) 研究担当医師は緊急割付コード開示の条件を満たすと判断した場合、その理由および薬剤番号を「試験薬緊急割付コード開示依頼書」に記載し、データセンターにFAX送信（03-5297-6259）する。
- (2) データセンターは、緊急割付コード開示の依頼を受けた場合、当該被験者の有効性と安全性評価に関するデータを確認して固定後、実行委員会に速やかに連絡する。
- (3) 実行委員会は、緊急割付コード開示が妥当と判断した場合は、当該被験者の緊急割付コード開示をデータセンターに要請する。
- (4) データセンターは試験薬割付管理者の許可を得て、未開封の緊急割付コードを当該実施医療機関の研究担当医師に速やかに送付する。
- (5) データセンターは開示を行った場合、開示するに至った経緯および緊急割付コード送付先を記録に残す。
- (6) 研究担当医師は、安全性評価を確定した上で緊急割付コードを開封し薬剤群を確認の上、当該被験者に適切な診療を実施する。
- (7) 研究担当医師は、試験薬の緊急割付コードの開示に至った経緯および開示結果を通知した範囲を診療録に記録する。開示結果の通知範囲は必要最小限とし、開示結果の診療録等への記録はしない。
- (8) 研究担当医師は、緊急割付コードを封印して保管する。

4.6 ベースライン調査と試験治療開始

研究担当医師は、患者のrun-in期終了後、最初の来院時にベースライン調査を行い、試験薬と患者日記（冊子）を患者の親（養育者）に渡し試験治療を開始する。

登録後、適格性を満たさないことが判明した場合やなんらかの理由により試験治療を開始できなかった場合は当該患者の試験を中止し、その理由を調査票に記録する。

4.7 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。試験期間中、研究担当医師は定期的に患者の吸入手技を確認し、吸入方法や服薬状況に不備がある場合は適切な指導を行う。なお、本試験治療の「感冒症状出現時」とは、「①発熱（37.5℃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。

(1) 間欠吸入群（As needed FP group）

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 µg（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（Daily FP group）

登録から48週間、フルチカゾン 50 µg（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。

注：なお、両群ともに1週間を超えた間欠吸入の希望がある場合には、該当医療機関（担当医）を受診し追加治療の可否を判断する。

4.7.1 試験薬

本研究の試験薬（フルチカゾンエアゾールおよびプラセボエアゾール）はグラクソ・スミスクライン株式会社にて製造された製剤を使用する。

(1) 被験薬（フルチカゾンエアゾール）

一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル（Fluticasone Propionate）

化学名：S-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate

間欠吸入用：1回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステルを50 µg含有するエアゾール製剤

連日吸入用：1回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステルを50 µg含有するエアゾール製剤

詳細はフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール（フルタイド®50 µg エアゾール 120 吸入用、フルタイド®100 µg エアゾール 60 吸入用）「添付文書」（付録 B）を参照する。研究担当医師は、常に最新版の添付文書を入手して確認する。

(2) 対照薬（プラセボエアゾール）

外観上被験薬と識別不可能なプラセボ製剤

間欠吸入用および連日吸入用のダブルダミーとして使用

4.7.2 試験薬の管理

試験薬の交付、保管、管理、回収などの手順は別途、試験薬の管理に関する手順書に定める。研究

担当医師は、当該手順書に従って試験薬を管理する。

4.8 試験期間中の併用療法

試験期間中は、以下の規定に従い、その他の治療については併用可能とする。合併症、有害事象の治療は研究担当医師の判断で適切に行う。

4.8.1 増悪時の薬物療法

試験期間中に増悪（ステロイドの全身投与を要する症状の発現*）があった場合は、研究担当医師は投与したステロイドの名称、用法・用量、投与期間を必ず調査票に記録する。

本試験における推奨ステロイド治療を以下に示す。必要な回数のみ投与し、中止に当たっては漸減しない。

◆静脈内投与

- ・ソルコーテフ®（ヒドロコルチゾン） 5 mg/kg
- ・ソルメドロール®（メチルプレドニゾロン） 1 mg/kg

◆経口薬

- ・リンデロン・シロップ®（ベタメタゾン） 5～10 mL
- ・デカドロン・エリキシル®（デキサメサゾン） 5～10 mL

* 中発作以上が相当する。具体的には明らかな喘鳴、咳込み、陥没呼吸、多呼吸、呼気延長を認める。乳児では機嫌が悪く、哺乳の低下、時に嘔吐を認める。

適格性確認時から試験完了または試験中止時までの増悪時薬物療法の実施状況を調査する。

4.8.2 発作時の薬物療法

試験期間中の発作時の薬物療法について、研究担当医師は適宜、SABA（Short-acting beta-agonist：短時間作用性 β_2 刺激薬）吸入薬の処方を行う。本試験における推奨治療を以下に示す。

- ・サルブタモール（サルタノール®インヘラー100 μ g）
- ・プロカテロール（メプチンキッドエア®）

なお、SABA 吸入、SABA 内服および経皮吸収型 β_2 刺激薬は、発作時の薬物療法としてのみ使用することとする。

適格性確認時から試験完了または試験中止時までの発作時薬物療法の実施状況を調査する。

4.8.3 併用禁止療法

有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は以下の喘息治療薬の併用あるいは継続投与（30日間に15日以上）を禁止する。

併用禁止薬； 試験治療薬以外の吸入ステロイド、長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン製剤、アイピーディ、成長ホルモン

継続投与禁止薬； ロイコトリエン受容体拮抗薬、点鼻ステロイド、クロモグリク酸
試験期間中に併用禁止薬の使用が明らかとなった場合は、当該被験者の試験を中止する。

継続投与禁止薬に関しては、他医療機関において処方される可能性がある。前述の基準を超えての使用が明らかとなった場合は、研究担当医師は可能な限り速やかに継続投与禁止薬を中止する。

適格性確認時から試験完了または試験中止時までの併用禁止療法の実施状況を調査する。

4.9 試験の完了、中止

研究担当医師は、試験治療をベースラインから48週間実施した場合は、当該被験者の試験を完了し、試験完了時の観察、検査、評価を行う。

研究担当医師は、登録以降に以下のいずれかの事項に該当した場合は、当該被験者の試験を中止する。試験中止時は、可能な限り速やかに試験中止時の観察、検査、評価を行う。

- (1) Treatment failure となった場合 (7.1)
- (2) 併用禁止療法を行う必要がある場合
- (3) 有害事象の発現により、研究担当医師が当該被験者の試験継続を困難と判断した場合
- (4) 被験者の都合（転居、転院など）により研究が継続できない場合
- (5) 被験者の代諾者が試験治療の中止を希望した場合、または研究参加の中止または同意撤回を希望した場合
- (6) (1)~(5)以外の理由により、研究担当医師が当該被験者の試験継続を困難と判断した場合
⇒理由を調査する。

5 観察、検査、評価

5.1 観察、検査、評価のスケジュール

項目	時期	適格性 確認時	run- in 期	試験治 療開始	試験治療中													
					3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 完了時	中止時	
Visit		1	-	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 完了時	中止時	
試験治療開始からの経過				0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	中止時	
許容範囲(週)*		-4~ -2週	-4~ -2週	適格性 確認後 2週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	±2 週	完了 ±2週	中止後 可能な限り 速やかに	
同意取得		○																
適格性の確認		○																
登録・割付			○															
患者背景の調査		○																
吸入練習		○ ¹	→															
フルチカゾンの吸入		→	→															
試験薬の吸入				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
吸入手技確認				○		○			○			○				○		
親に対する調査の予行; 患者日記, JACK, QOL (メールおよび冊子)		○ ²	→															
親に 患者日記 に対する 調査				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
JACK				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
QOL				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
併用療法 ³ の調査				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
診察		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身長測定 ⁴				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体重測定				○												(○)		
有害事象の調査				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
臨床検査(採血)	血算, IgE (Total, HDM, Df)			○														
	血中コルチゾール, 血中ペリオスチン, SCCA			○												(○)		
中央測定用採血量(mL)		-		5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	

- 1 院内で指導および説明用 DVD の配布を行う。Run-in 期間中はフルチカゾンによる連日吸入を行う。
 - 2 院内で送信用メール登録と模擬送信、および患者日記(冊子)の配布と記入の予行を行う。Run-in 期間中は模擬記録と送信を行う。
 - 3 増悪時薬物療法、発作時薬物療法、併用禁止療法(試験治療以外の喘息治療薬)を調査する。
 - 4 対象者毎に一定の時刻に行う。顎を軽く引き、真直ぐ前を向き、胸を張った姿勢で3回測定し中央値を採用する。
- * ただし各 visit の間隔は最低2週間は開けるものとする。

5.2 調査項目の詳細

5.2.1 患者背景

適格性確認時に以下の項目を調査する。

(1) 登録時に記入する項目

同意取得日, 生年月日, 性別, 本人及び同胞の集団生活 (保育園・幼稚園の通園) 有無, 修正 API, 喘息・呼吸器症状の経過 (呼気性喘鳴エピソード, 治療歴) 選択基準および除外基準の確認結果 (はい/いいえ)

(2) ベースライン時に記入する項目

合併症, 既往歴, 登録時に実施中の治療 (薬物療法, 非薬物療法)

5.2.2 親 (養育者) に対する調査 (患者日記, JACK, QOL)

ベースライン (試験薬投与開始前) から試験完了時 (48 週後) または中止時まで, 患者の親 (養育者) に対して, 携帯電話または冊子により以下の調査を行う。携帯電話を選択した親 (養育者) は, Web アプリを用いてフォームに入力し送信を行う。冊子を選択した親 (養育者) は, 定められた来院時に記録した冊子を提出する。なお, JACK および QOL は来院時に調査を行う。

(1) 患者日記; 毎日, 調査する。

(2) JACK; 4 週に 1 回, 調査する。

(3) QOL (VAS); 4 週に 1 回, 調査する。

5.2.3 併用療法の調査

ベースライン (試験薬投与開始前) から試験完了時 (48 週後) または中止時まで, 以下の併用療法の実施状況を調査する。特に, (1) のステロイドの全身投与は本試験の主要評価項目であるため, 実施した場合は必ず調査票に記録する。

(1) 増悪時の薬物療法; ステロイドの全身投与

ステロイドの名称, 経口/注射, 用法・用量, 投与期間

(2) 発作時の薬物療法; サルブタモール, その他

発作時の薬物療法としてサルブタモール (サルタノール®インヘラー100 µg) およびプロカテロール (メプチンキッドエア®) の処方推奨しているが, 他の短時間作用性 β_2 刺激薬 (吸入・内服) および経皮吸収型 β_2 刺激薬を含め, 使用された場合はその詳細を調査する。

(3) 併用禁止薬; 試験治療薬以外の吸入ステロイド、長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン製剤、アイピーディ、成長ホルモン

継続投与禁止薬; ロイコトリエン受容体拮抗薬、点鼻ステロイド、クロモグリク酸

5.2.4 身長・体重の測定

ベースライン (試験薬投与開始前) から試験完了時 (48 週後) または中止時まで, 以下に従い身長および体重を測定する。

(1) 身長測定; 4 週に 1 回, 測定する。

患者ごとに試験期間中を通じて一定の時刻に測定する。顎を軽く引き, 真直ぐ前を向き, 胸を張

った姿勢で3回測定した結果の中央値を採用する。測定器は同一機種を使用する。

- (2) 体重測定；ベースライン（試験薬投与開始前）および試験完了時（48週後）に測定する。
測定時は下着あるいは乾燥したおむつのみ着用とする。

5.2.5 有害事象の調査

試験薬投与開始以降から試験完了時（48週後）または中止時まで、以下の有害事象の発現状況を調査する。詳細は「6 有害事象の評価と報告」を参照する。

- (1) 重篤な有害事象
- (2) フルチカゾンの副作用
 - フルチカゾンの既知の副作用
 - フルチカゾンの未知の副作用

5.2.6 臨床検査（採血）

以下の臨床検査のための採血を行い、測定は中央測定機関にて中央測定される。中央測定のための検体の施設での提出または送付、機関による集荷、測定、報告書の作成等の手順の詳細は、別途手順書に定める。

- (1) 血算, IgE (Total, HDM, Df)
ベースライン（試験薬投与開始前）に測定する。
- (2) 血中コルチゾール, 血中ペリオスチン, SCCA
朝（時間の詳細, 検討中）測定
ベースライン（試験薬投与開始前）および試験完了時（48週後）に測定する。

6 有害事象の評価と報告

有害事象とは、被験者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療との因果関係の有無を問わない。有害事象が発現した場合、研究担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。

6.1 有害事象の評価

本研究では、試験期間中（登録から試験完了または中止まで）に発現した以下の有害事象を評価対象とする。有害事象のうちフルチカゾン投与との因果関係が否定できないものをフルチカゾンの副作用とする。フルチカゾンの副作用のうち、フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾールの添付文書（付録B）に副作用として記載されているものを既知、記載されていないものを未知の副作用とする。

- (1) 重篤な有害事象（試験治療との因果関係の有無を問わない）
- (2) フルチカゾンの副作用

フルチカゾンの既知の副作用（添付文書から抜粋し有害事象調査票にリストアップ）
フルチカゾンの未知の副作用（有害事象調査票に自由記載欄を設ける）

6.2 調査項目

研究担当医師は有害事象の発現を確認した場合、以下の項目を調査する。

事象名（原則として診断名）、発現日、重症度（軽度、中等度、高度）、試験治療の措置（継続、減量、休薬、中止）、処置（なし、あり [ありの場合は内容]）、転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明 [未回復、不明のまま調査終了した場合は理由]）、転帰確認日、重篤性（重篤、非重篤）、[重篤な有害事象のみ] 試験治療との因果関係（否定できる、否定できない [因果関係を否定する場合は判定根拠]）

6.2.1 重症度

重症度は、当該有害事象が認められた間の最も重い状態に対して、以下に従い3段階で判定する。

- (1) 軽度：徴候または症状が認められるが、日常的活動が妨げられず処置を要さないもの
- (2) 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる、または臨床状態に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 高度：日常的活動が不能となる、または臨床上重大な影響が認められるもの

6.2.2 転帰

転帰は、「回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明」の6段階で判定する。

転帰確認日は、回復、軽快または死亡の場合は実際にその転帰が認められた日とする。転帰が未回復または不明で追跡を終了する場合は、研究担当医師が最後に転帰を確認した日を転帰確認日とし、追跡を終了した理由または不明の理由をコメント欄に記入する。

6.2.3 重篤な有害事象

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのあるもの
- (4) 障害につながるおそれのあるもの
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- (6) (1)～(5)に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、(5)の「入院」には、治験前より予定していた療法または検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まない。（ただし、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

6.2.4 試験治療との因果関係

重篤な有害事象については、試験治療との因果関係を以下に従い2段階で判定する。「因果関係が否定できる」と判定した場合は、その理由をコメント欄に記入する。

因果関係が否定できる：有害事象発現と試験治療の時間的関連に無理がある場合、あるいは事象発現の原因が試験治療以外に医学的な妥当性をもって説明できる場合

因果関係が否定できない：上記に該当しない場合

6.3 有害事象の報告

試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象（ICH E2A で定めるところの重篤）が認められた場合は、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度による報告（薬事法第77条の4の2第2項）、および製造販売業者の自発報告（薬事法第77条の4の2第1項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡は、各研究実施施設の規定に沿って適切に行う。

6.3.1 緊急報告

本研究では、重篤な有害事象（6.2.3）を緊急報告の対象とする。当該有害事象が観察された場合、研究担当医師は直ちに研究実施施設の長に報告する。研究担当医師は当該有害事象発現を知ってから、直ちに「緊急有害事象連絡書」（院内書式にて作成も可）に所定事項を記入し研究実施施設の長に提出する。研究担当医師は当該有害事象発現を知ってから、直ちに緊急有害事象連絡書（院内書式にて作成も可）に所定事項を記録し、データセンターにFAX送信（03-5297-6259）する。

6.3.2 通常報告

「6.1 有害事象の評価」に通常報告の対象となる有害事象を示す。研究担当医師は通常報告の対象となる有害事象が発現した場合は、当該発現時期に対応する調査票に所定事項を記録し、各調査票の提出時期にデータセンターへ送付する。また、研究実施期間中は当該有害事象の転帰について、可能な限り追跡し調査票に記録する。何らかの理由により有害事象の転帰を追跡できなかった場合、研究担当医師はその理由を診療録に記録する。

6.3.3 独立データモニタリング委員会への報告

研究代表者は、研究実施施設から緊急報告された有害事象について、有害事象の発現を知り得てから速やかに独立データモニタリング委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

独立データモニタリング委員会は報告内容を審査し、症例の取り扱いや研究継続の可否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

6.3.4 研究事務局の責務

研究担当医師から報告を受けた研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について研究代表者あるいはその代行者（運営委員）、必要に応じて独立データモニタリング委員会の判断を仰ぐ。また、必要に応じて登録の一時停止（全研究実施施設へ連絡）や研究実施施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

6.4 試験薬（フルチカゾンエアゾール）の副作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール（フルタイド®50 µg エアゾール 120 吸入用、フルタイド®100 µg エアゾール 60 吸入用）の「添付文書」（付録 B）を確認する。最新の添付文書は「医薬品医療機器情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html）」で確認する。

7 評価項目

7.1 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

増悪；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。

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）を算出する。

*：中発作以上が相当する。具体的には明らかな喘鳴、咳込み、陥没呼吸、多呼吸、呼気延長を認める。乳児では機嫌が悪く、哺乳の低下、時に嘔吐を認める。

(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（asthma symptoms [35]）

親（養育者）の判定結果を携帯電話（スマートフォンの Web アプリ）または冊子（患者日記）を用いて調査する。

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

MIST 試験[27]に従い、以下を本試験の treatment failure の定義とする。

① ステロイド全身投与治療が4コース[†]に及ぶ時（4 courses of systemic corticosteroids）

[†]13日以内のステロイド全身投与治療は「1コース」とカウントする。

② 長期管理治療のステップアップを要する[‡]呼気性喘鳴の増悪による入院（1 hospitalization for acute exacerbation of wheezing）

[‡]併用禁止薬(4.8.3)の追加が必要な場合

③ 呼気性喘鳴増悪時の低酸素性けいれん発現時（hypoxic seizure during an acute exacerbation of asthma/wheezing）

④ 呼気性喘鳴増悪時の挿管下人工呼吸管理（intubation for acute asthma/wheezing）

⑤ 試験薬に基づく重篤な有害事象発現時（serious adverse event related to a study medication）

⑥ 主治医の判断（physician discretion with specific rationale）

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

病院受診率は「受診回数／患者数×試験参加期間（日数）」とする。病院受診区分（S, U, E, H）[35]ごとに評価する。

喘息症状のコントロールレベル（JACK [36]）

専用用紙を用いて調査する。

QOL（visual analogue scale, VAS）

専用用紙を用いて調査する。

〔設定根拠〕

有効性の主要評価項目の設定根拠

乳幼児喘息患者にとって最も重要にして深刻な合併症は呼吸性喘鳴を伴う呼吸困難である。このような状況に陥ればステロイドの全身投与や入院加療が必要となり、時に致命的となる。また小児期のステロイド全身投与は用量依存的に後年の骨密度に影響を与え得ることが示唆されている[37]。このため増悪の発生率は、治療効果の差違を評価する上で臨床的に最も適正な項目と考えた。

各副次評価項目の設定根拠

症状の増悪は、発生率のみならず多面的に評価されるべきである。最初の増悪までの時間が短いこと、呼吸器症状スコアの増加、全身ステロイドの総使用量が多いこと、Treatment failure の発生率が多いこと、呼吸器症状に関連した病院受診率が多いこと、喘息症状のコントロールレベルが低いことは、いずれも長期治療による増悪抑制効果の劣性を示唆するため、治療効果の差違を評価する上で適正と考えた。乳幼児喘息患者の症状が安定しなければ養育者の QOL にも波及する。このため治療効果の差違を評価する上で適正と考えた。血中ペリオスチンは、症状でしか判断できない今回の対象疾患に関し、気道炎症の指標となり得るため選択した。

7.2 安全性評価項目

(1) 成長：身長発育速度 (height velocity, HV)

試験期間中の身長の変化率 (cm/year) を評価する。

(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

午前の測定値を用いる (2 回の測定時刻は可能な限り同一時刻が望ましい)。

(3) 有害事象の発現

重篤な有害事象およびフルチカゾンの副作用の発現を評価する。

〔設定根拠〕

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」を重要な安全性評価項目とし、一般的な指標であり客観的かつ簡便な測定が可能である身長を指標として選択した。

試験薬である吸入ステロイド投与の全身への影響をはかる客観的な指標として、血中コルチゾール値[31]を中央測定し、試験治療実施前後での変化を評価することとした。

フルチカゾンエアゾールは既承認の薬剤であり、本研究の対象患者に対して通常の保険診療で広く投与されているため、本研究では試験期間中に認められた「因果関係を問わない重篤な有害事象」と「フルチカゾンの副作用」の発現を評価することとした。