

d1-体イソプロテレノール

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名	d1-体イソプロテレノール（イソプレナリン）、商品名 アスプール
b. 剤型	吸入液
c. 市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	乳児（1歳から）～成人
e. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息重積発作に対する持続吸入療法 成人と同一か：同一 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい 重症呼吸器感染症に伴う呼吸障害
f. 年間症例数	病院（424病院）への1年間の販売実績：0.5%液（50ml/本）8058本、1症例が20ml使用するとして、約20,000症例
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	株式会社アズウェル
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認1961年1月31日 小児での承認 有 開発状況：すでに市販
c. 海外での開発・販売企業	Sanofi 社（アメリカ）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 小児での承認 有
3. 日本の添付文書の記載内容（資料1）	
a. 商標名	アスプール液 0.5 %
b. 効能・効果、対象疾患	次の疾患に基づく気管支痙攣の緩解：気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫
c. 用法・用量	ネブライザーなどを用い、塩酸イソプレナリンとして1回3mgを自然呼吸下3-10分でエアゾール吸入（増減）
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	用法関連注意：患者に対し、過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項およびその他必要と考えられる注意を与える①「ネブライザーなどを用い、通常、成人1回1%液0.3ml（0.5%液0.6ml）（塩酸イソプレナリンとして3mg）を自然呼吸下3-10分でエアゾール吸入する」を守る、②発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求める。 禁忌：①エピネフリン等のカテコールアミンを投与中の患者②頻脈性不整脈を合併する患者「心刺激作用により症状が悪化する恐れあり」
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題点があるのか	短時間の使用法のための記載で低用量持続吸入の使用法が記載されていない。そこで、有用性が認められている持続吸入療法に用いることができない。
4. 海外での添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況（資料2）	承認状況：市販 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 吸入：気管支喘息、肺気腫、気管支炎、その他慢性気管支肺疾患の気管支痙攣による症状の緩和 用法・用量 液：1：200液はハンドネブライザー、コンプレッサーネブライザー、IPPBで使用。 急性喘息発作時：ハンドネブライザー：1：200液をハンドパルブネブライザーで吸入する（1回は5-15吸入）。必要があれば、一日5回。 閉塞性肺疾患の気管支痙攣：ハンドパルブネブライザー：1：200液を3?4時間以上空けて吸入する。（1回は5-15吸入）

	圧縮空気や酸素による吸入:重症の閉塞性肺疾患の患者では、気管支末梢に薬剤を到達させるために1:800 から1:1000 に希釈して、圧縮空気か圧縮酸素を用いて10-20分かけて吸入する。一日5回まで。 IPPB:1:200 液を2-2.5ml の水か生理食塩水で希釈して15-20分かけて吸入し、一日5回まで可。 小児:気管支攣縮には1回量で1:200 液0.25ml まで。 持続吸入に関する記載無し 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌:イソプロテレノールまたは本剤成分に過敏性のあるもの、ジギタリス中毒による頻脈またはブロックのあるもの、緊急措置を必要とする心室性不整脈 慎重投与:カテコールアミンに過敏性のあるもの、高血圧、心血管系に異常のあるもの、糖尿病、甲状腺機能亢進症、不整脈の素因のあるもの、MAO 阻害剤を使用中のもの、ハロタンなど強力な吸入麻酔は、カテコラミンの心筋への効果を強める。 吸入で逆に気道抵抗が高まることもある													
5. エビデンスのレベル														
Cochrane Review の評価	なし													
Cochrane Review の採用文献	なし													
5-1 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載														
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー													
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(資料3) 52 ページ 55 ページ	●大発作に対する治療として、間欠的β2 吸入、酸素投与、アミノフィリン持続静注、ステロイド薬静注を行っても反応が不良の患者に対してイソプロテレノールの低用量持続吸入療法を行う。 ●SpO2 95 %以上になるように酸素濃度を調節しながら行う。													
Global strategy for asthma management and prevention (revised 2002) 139 ページ(資料4)	短時間作動型のβ2 刺激薬は、急性発作に対しては持続吸入の方が短時間定時吸入より優れている。まず持続吸入を行い、その後、必要に応じて吸入を追加する方法が勧められる。(なお、ここで取り入れられている試験の対象薬はアルブテロールalbuterol である)													
5-2 エビデンスとして重要な論文名と記載内容														
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー													
対象とする年齢の小児のPK データ	なし													
大澤 正彦、小田嶋 博、津田 恵次郎、梅野 英輔、西間 三肇 日本小児アレルギー学会誌 10 (4) : 454-461, 1996 (資料5)	9名の気管支喘息児に対し、急性発作時に、dl-isoproterenol を、同一用量、同一器具で高濃度短時間で吸入した場合と、低濃度長時間で吸入した場合における、肺機能と心拍数の変化を比較した。 <table><tr><td></td><td>高濃度短時間</td><td>低濃度長時間</td></tr><tr><td>肺機能</td><td>吸入後素早く改善 60 分で前値まで戻る</td><td>時間と共に漸増</td></tr><tr><td>%FEV1.0</td><td></td><td>30 分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60 分で差無し</td></tr><tr><td>心拍数</td><td>終了時に増加</td><td>変化無し</td></tr></table> 低濃度の持続吸入は、間歇吸入に対し、速効性では劣るが、間歇期の肺機能の悪化がなく、その効果が維持できると言う長所が考えられた。しかし、通常の短時間の吸入で、気管支拡張効果がほとんど見られない場合、低濃度持続吸入は、肺機能を早期に大きく改善し難いと考えられた。			高濃度短時間	低濃度長時間	肺機能	吸入後素早く改善 60 分で前値まで戻る	時間と共に漸増	%FEV1.0		30 分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60 分で差無し	心拍数	終了時に増加	変化無し
	高濃度短時間	低濃度長時間												
肺機能	吸入後素早く改善 60 分で前値まで戻る	時間と共に漸増												
%FEV1.0		30 分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60 分で差無し												
心拍数	終了時に増加	変化無し												
高増 哲也、栗原 和幸、五藤 和子、猪又 直子 アレルギー 47 (6) : 573-581, 1998 (資料6)	小児気管支喘息の重症発作に対する dl 体イソプロテレノールの少量持続吸入療法の効果と副作用を検討した。 生理的食塩水 500ml に加える dl 体イソプロテレノール 0.5 %液の量が10ml 以下であった23 例を検討対象とした。Wood のクリニカルスコア : は23 例中22 例で著明													

	に改善した。心拍数（／分）は持続吸入によって心拍数は上昇せず、むしろ時間経過とともに低下した。血清中 GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも低下傾向が見られた。2例で嘔気がみられたが、持続吸入前に既に嘔吐しており、1例で四肢の振戦がみられたが自然消失した。d1 体イソプロテレノールの少量持続吸入療法は小児気管支喘息重積発作に対する治療法として普及することを期待する。	
岡野 里香、小野 厚、高本 聡、古本 浩美、河口 美典、藤井 肇 小児科臨床 49 (8):1811-1814, 1996 (資料7)	乳幼児気管支喘息重積発作に対し、22 例のべ 32 回イソプロテレノール持続吸入療法を施行。32 回中 30 回有効、1 回無効、1 回悪化であった。副作用は特に認められなかった。今後乳幼児気管支喘息重積発作に対し、早期より試みられる治療法と考えられた。	
高増 哲也、柳川 進、栗原 和幸 アレルギー 47 (5):504-510, 1998 (資料8)	小児気管支喘息の重積発作に対する d1 体イソプロテレノール大量持続吸入療法の効果と副作用を検討した。生理的食塩水 500ml に d1 体イソプロテレノール 0.5% 液 50ml を加えて超音波ネブライザーで吸入した 34 例を検討対象とした。Wood のクリニカルスコアは 34 例中 32 例で著明に改善した。心拍数（／分）は開始後 3 時間までは開始時より有意に上昇していた。血清中 GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも上昇傾向が見られた。吸入後の CPK-MB 分画は 13 例中 2 例で異常高値を示した。11 例（32 %）で嘔気、嘔吐、2 例で心室性期外収縮、1 例で心筋梗塞が見られ、1 例で心不全が疑われ、イソプロテレノールの副作用の可能性も考えられた。d1 体イソプロテレノールの大量持続吸入療法は有効であるが、安全性に問題があり、本来の適応である呼吸不全、あるいは呼吸不全が切迫した状態以外への応用には慎重でなければならない。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	2000 年の小児の喘息死の患者数は年間 60 名であり、先進国の中で低いとはいえない。また、重症喘息患者は 13? 14 歳の年齢階級だけで 10 万に対し 2.1 である。重症の気管支喘息発作に対して、イソプロテレノールの低用量持続静注法は極めて有用であり、この方法により人工呼吸管理が必要な状態まで至らないで患者の呼吸状態を改善することができる。気道過敏性の亢進した患者に対する、気管内挿管のリスクを考えると、患者にとっての有益性の高い治療法である。しかし現在ではアスブールは持続吸入の保険適応がなく、現場の医師の責任で使用されている。	
開発が行われなかった理由	該当せず	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ	その根拠	
適応外申請に則った申請	本来ならば randomized control study が必要であろうが、呼吸困難の強い患者を対象にしてのスタディは倫理的に不可能であると考えられる。従って、実際にこの治療法を必要とした患者に於いての安全性と有用性の報告をまとめることが重要と思われる。	
現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況