

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

目 次

課題番号

20000989A 990A	41156	テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究	小川雄之亮 ……	1
986A	41203	門脈血行異常症（門脈圧亢進症）に対する適応外使用医薬品（塩酸プロプラノロール）の臨床研究に関する研究	杉町 圭蔵 ……	4
987A	42003	潰瘍性大腸炎およびクローン病緩解維持に対するアザチオプリンの有効性に関する臨床研究	日比 紀文 ……	11
988A	42020	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する研究	宮坂 信之 ……	18
991A	42140	難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究	津谷喜一郎 ……	23
992A	42204	輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究	大友 弘士 ……	34
	42230	脊髄小脳変性症に対する適応外使用医薬品「ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液製剤（ノイロトロピン）」の開発研究	米田 良三 ……	37

テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究

所属 埼玉医科大学総合医療センター小児科
研究者 小川 雄之亮

分担研究者

- (1) 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科 大野 勉
- (2) 大分県立病院新生児科 梶原 真人
- (3) 大阪市立総合医療センター新生児科 楠田 聡
- (4) 東北大学医学部小児科 堺 武男
- (5) 東京都立八王子小児病院新生児科 西田 朗
- (6) 国立小児病院新生児科 伊藤 祐司
- (7) 国立岡山病院小児科 山内 芳忠
- (8) エーザイ株式会社臨床研究センター 沖 武人
- (9) 日研科学株式会社開発部 田村 滋

要旨

未熟児無呼吸発作に対する新剤型のテオフィリン製剤の臨床試験を行なうにあたって、長期的な薬剤の安定性試験および薬物相互作用の検討、自律神経系への影響、およびこれまでに作成した臨床試験計画をもとにしたシミュレーションを中心に検討し最終的な臨床試験計画が完成した。

1. 研究目的

欧米では未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン製剤の効果と安全性がすでに確立されている。しかし、わが国では多くの施設で使用されているものの、未だ適応外使用のままである。「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」の適応外使用薬のエビデンス調査において、効果と安全性について十分な医学的証拠があるとして A 群のトップランクに位置しており、早急な対応が求められている。また、現在用いられている剤型では希釈操作などを必要とし医療ミスを招来する可能性が高い。そこで、新生児領域に用いるうえで、安全で利便性の高い剤型を開発するとともに、それを用いた臨床試験を行い、正式認可を受けて新生児の臨床の場で使用可能とすることが本研究の目的である。

本年度は、未熟児無呼吸発作に対する新剤型のテオフィリン製剤の臨床試験を行なうにあたって、長期的な薬剤の安定性試験および薬物相互作用の検討、自律神経系への影響、およびこれまでに作成した臨床試験計画の最終確認とそれに準じた症例について後方視的に検討した。

2. 研究方法

(1) 安定性試験

本臨床試験では、静注用製剤および経口製剤の 2 種類を使用する予定になっており、それぞれの製剤について安定性試験を行なった。具体的には、静注用製剤であるネオフィリン（注）希釈製剤の製造過程におけるカーボン処理の有無による安定性試験、およびテオフィリン原料ロット間の安定性試験を行なった。経口用製剤の 0.4%テオフィリン水溶液についても同様に安定性試験が行なわれた。

(2) 薬物相互作用の検討

エリスロマイシン（EM）はモチリン作用を有しており、未熟児の feeding intolerance に対して低容量で用いられることがある。一般に EM はテオフィリン血中半減期を延長させることが知られているが、上記の目的で未熟児に使用される EM がテオフィリン半減期にどのような影響を及ぼすかについて、高速液体クロマトグラフィーを用いたテオフィリンの血中濃度の推移をもとに検討した。

(3) テオフィリンが自律神経系に与える影響

テオフィリンが自律神経系に与える影響について、未熟児無呼吸発作を認める低出生体重児の心拍変動を 24 時間記録し、ローレンツプロット解析を行い評価した。

(4) 臨床試験シミュレーション

臨床試験計画では無呼吸発作をより客観的に記録することを目的に、アジレント・テクノロジー社のイベントレビュー機能を用いることにしている。プロトコールには、無呼吸発作を「20秒以上の呼吸停止、もしくは心拍数が100bpm以下になる15秒以上の呼吸停止」と定義し、SpO₂<90%または心拍数<100bpmが5秒以上持続する場合にモニターのアラームが鳴り、記録されるように設定してあるが、実際に正確に検出するかどうかについて検討を行なった。

また、2000年1月1日～12月31日に主任・分担研究者の各施設に入院し臨床試験計画のエントリー基準に準じた症例を集積し後方視的に解析した。

(5) テオフィリン血中濃度モニタリング

テオフィリンの使用にあたって血中濃度モニタリングが欠かせないが、未熟児を対象に投与する場合には、ベッドサイドで迅速に測定でき、かつ少量の血液サンプルで行なうことが必須条件となる。このような条件に見合う機器としてラテックス凝集阻止法を用いた自動テオフィリン測定装置 LT-110 (堀場製作所) を選び、標準的な測定法である蛍光偏光免疫法との比較検討を試みた。

3. 研究成果

(1) テオフィリン安定性試験

ネオフィリン (注) 希釈製剤の安定性およびテオフィリン原料ロット間の安定性に問題はなく、また製造過程のカーボンドライ処理の有無でも差はみられなかった。テオフィリン0.4%水溶液についても24ヵ月間の長期安定性試験をクリアーすることができた。

(2) 薬物相互作用の検討

極低出生体重児を対象に低容量 EM がテオフィリンの半減期延長に与える効果を検討したが、有意な半減期の延長は認められなかった。

(3) 自律神経系に与える影響

未熟児無呼吸発作を認める児では、心拍数変動は無呼吸発作の間歇期で小さく、無呼吸発作時には大きくなった。また、テオフィリン製剤投与により、無呼吸発作を認めない児に比べてプロットエリアの面積や長さの比率が有意に小さくなった。

(4) 臨床試験シミュレーション

臨床試験計画の無呼吸発作の定義による設定では、イベントレビューの記録は実際の無呼吸発作より少なく記録されていた。そのため、「20秒以上の呼吸停止、もしくは呼吸休止に引き続き心拍数100bpm未満が5秒以上持続する」という設定に変更したところ、正確に評価できるようになった。

1施設8例による検討によれば、従来の剤型のテオフィリン製剤を用いた即時的な効果は6例に認められ、在胎30週以上の児で明らかであった。別の施設10例の検討では、全例テオフィリン製剤が有効であった。本研究班の施設から集積され臨床試験計画エントリー基準に合致した症例は70例あり、在胎28週以上35週未満入院症例の約12.3%であった。このうち、刺激のみで軽快したのは9例、酸素投与のみで軽快したのは22例、テオフィリン製剤のみが4例、酸素投与とテオフィリン製剤投与の組み合わせが35例であった。テオフィリン製剤投与を行なった39例中3例のみが効果が得られず failure となったが、大部分は無呼吸発作が改善し failure とならなかった。

(5) テオフィリン血中濃度モニタリング

蛍光偏光免疫測定法による9名のテオフィリン血中濃度は $5.7 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ で、ラテックス凝集阻止法では $6.1 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。両者の一次関係式は、 $\text{蛍光偏光免疫測定法による血中濃度} = 0.344 + (\text{ラテックス凝集阻止法による血中濃度}) \times 0.890$ であらわされ、相関係数 $r = 0.946$ ($p = 0.000$) と良好な相関が認められた。

4. 考察

今年度の研究により、新剤型のテオフィリン製剤については、静注用・経口用製剤ともに安定性試験上問題はないと考えられた。現在、当局からの臨床試験開始の許可がおりていないが、今後、新剤型による臨床試験に耐えうる安定性が得られているものと判断できる。

テオフィリンの pharmacokinetics には様々な因子が関与しているが、薬物相互作用も重要な因子であ

る。低容量 EM はテオフィリン血中半減期に影響を与える可能性は少ないことが示されたが、未熟児領域におけるテオフィリン製剤と他の薬剤との相互作用については不明な点が多く、今後もこの領域についてはさらなる検討が必要である。

ローレンツプロット解析の結果から、未熟児無呼吸発作を伴う低出生体重児では、間歇期で心拍数変動が小さく交感神経優位であり、発作時には副交感神経優位となり、交感神経と副交感神経のバランスが異なる状態であると考えられる。これに対してテオフィリン製剤の投与は、副交感神経を抑制し交感神経を賦活させる作用により無呼吸発作を軽減させる機序も有することが示された。

新しい剤型による臨床試験計画はすでに概ね完成されているが、このプロトコールに合致する症例がどの程度の割合で存在するのか、また、本質的に薬効・薬理作用が新剤型と同じである従来のテオフィリン製剤を用いた効果はどの程度なのかを明らかにすることが、臨床試験の成否には重要である。また、今回の臨床試験計画が過去に欧米で行なわれた試験と異なる点は、無呼吸発作を客観的に記録するところにある。そのためにイベントレビュー機能を備えたモニターを採用することにしたが、現在計画されている臨床試験のプロトコールによるモニター設定では、実際の無呼吸発作を検出することが困難であることが示され、当初のプロトコールを「20 秒以上の呼吸停止、もしくは呼吸休止に引き続き心拍数 100bpm 未満が 5 秒以上持続する」に変更したところ、感度よく検出できており、計画案の一部変更を考慮する必要があると考えられた。

主任・分担研究者の施設から集積された臨床計画案に基づく症例は 70 名で、該当する在胎 28 週以上 35 週未満の症例の 12.3%にあたる。一般に軽症の無呼吸症例は刺激や酸素投与を行ない、より重症例にテオフィリン製剤が投与されることになる。70 名のうち酸素投与や薬剤を必要とせず刺激のみで軽快したのは 9 例 (12.9%) で、酸素投与のみで軽快したのが 22 例 (31.4%) で、残り 55.7%がテオフィリン投与を必要とした重症例であった。テオフィリン製剤が無効で failure と判定され機械的人工換気やドキサプラム療法を必要とした症例は僅か 3 例のみであり、重症無呼吸症例に対するテオフィリン製剤の効果はこれまでの報告のとおり優れたものであることが示された。

テオフィリン血中濃度モニタリングの手段として今回検討したラテックス凝集阻止法による自動テオフィリン測定装置 LT-110 は、8 分以内に結果を得ることができるという迅速性に加えて、全血 4 μ L という低サンプル量で測定できる利点がある。現在、一般に広く用いられている蛍光偏光免疫法に比べ機械が小型でベッドサイドにおける測定が可能である。今回の検討では両者の相関も極めて良好であり、変動誤差も少なく、臨床試験時の血中濃度モニタリングに極めて有効な手段となりうることが示されている。

5. 結論

今年度の研究成果から、未熟児無呼吸発作に対する新剤型テオフィリン製剤を用いた臨床試験の準備は完了したと考えられた。今後、早急な臨床試験開始が望まれる。

6. 謝辞

本研究の遂行にあたっては、滋賀医科大学小児科 青谷裕文氏および埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター新生児部門 板橋家頭夫氏の多大な協力を得たことを付記する。

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社