

平成13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3分野

医薬品等開発のための評価方法の開発に関する研究

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究

所属 藤田保健衛生大学医学部 小児科
研究者 山崎俊夫

分担研究者

- (1) 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科 藤村正哲
- (2) 熊本大学大学院薬学研究科 病態・生体情報学講座 入江徹美

要旨

「新生児臨床研究ネットワーク」に専門医療機関の参加を得て、新生児・低出生体重児の医薬品について臨床試験を実施し、その科学性、倫理性を実証する目的で、今年度は受託課題に関する文献検索と分類化、まとめと、研究課題提起を行った。同時に、臨床上必要度の高いと考えられる新生児 off-label 医薬品をあげ、具体的にはその中で、低出生体重児の無呼吸発作の治療薬であるドキサプラムについて臨床薬理学的研究を開始し、あわせて薬物動態の解析を行った。

1. 研究目的

本研究の目的は新生児医療の場における自主的な臨床試験組織の設立と運営である。新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」のために、直接回答を提出できるようなインパクトの大きな研究課題に取り組む。すでに我々が構成したネットワークは、わが国の新生児医療分野では例のない、米国・欧州の同様な新生児ネットワーク研究組織に比肩できる大きな規模の対象数をリクルートできる。今後の方向は、その計画、試験組織の構成、臨床試験機関のリクルート、研究計画立案のための予備研究のあり方、研究計画書の立案、試験の Quality assurance, Quality control の方法、研究財政、小児臨床試験の倫理面のあり方、試験機関の特徴と研究の遂行効率などについて着実に経験と評価を蓄積することである。さらに試験実施の過程で生じてくる諸問題自体が研究課題であり、問題を回避して結論を急ぐのではなく、方法論確立のためには積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことを企図している。

また、臨床上必要度の高いと考えられる新生児 off-label 医薬品を list up し、順次、その有効性、安全性について評価し、新生児に投与するための用量・用法を設定する。平成13年度には、具体的には、必要度の高い新生児用医薬品として上位にあげられたドキサプラムの臨床薬理学的研究を開始した。最終的には、無作為二重盲検試験により EBM に基づいた投与指針を作成する予定である。また、ドキサプラムの新生児における未解明の生理作用について、動物実験を通して明らかにする。

本研究により、新生児用医薬品の適応疾患や緊要性、実用性について科学的かつ倫理的に臨床試験および臨床薬理学的研究が実施されることによって、新生児に対する安全で有効な薬物療法が確立されることが期待される。

2. 研究方法

本研究は以下の3つの分担研究により構成される。ここではそれぞれについて個別に述べる。

(1) 「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」(分担研究者:藤村正哲)では以下の課題をそれぞれ担当する研究協力者によって検討した。

①新生児臨床試験のあり方に関する研究、②新生児臨床試験における症例調査表の設計方法論に関する研究、③新生児への吸入薬の臨床試験において生じる諸問題の研究、④インターネットを活用した新生児臨床試験のあり方に関する研究、⑤新生児臨床試験におけるエンドポイントとしての長期予後評価の方法に関する研究、⑥新生児を対象としたランダム化比較試験の正しい構

築に関する文献的研究、⑦新生児ランダム化試験におけるプラセボのあり方に関する研究、⑧多施設 NICU の主要疾患頻度とその多寡要因に関する研究、⑨地域周産期医療センターにおける新生児臨床試験実施の問題点に関する研究、⑩新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関する研究、⑪新生児臨床試験における説明と同意のあり方、および被験者のコンプライアンスに関する研究、⑫新生児臨床試験における医薬品評価と薬物動態研究の組み込みに関する研究、⑬新生児薬物動態研究における population pharmacokinetics の妥当性に関する研究、⑭新生児集中治療における臨床現場での薬物動態研究の進め方（インドメタシンを例として）

(2) 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」(分担研究者：山崎俊夫)では、まず、これまでの内外の文献を検索することにより、低出生体重児の無呼吸発作(未熟児無呼吸発作)に対するドキサプラム投与の有用性、安全性についてのエビデンスを検討した。また、新生児・未熟児におけるドキサプラムの薬物動態についても同様に検討した。

リサーチクエストンとして、未熟児無呼吸発作 (apnea of prematurity) とドキサプラム (doxapram) として、1984 年から 2002 年 1 月までの、医中誌および PubMed 検索を行った。そして、その中から、低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラム療法の有効性、安全性について述べてある論文および、ドキサプラムの投与量と血中濃度および薬効・副作用、血中濃度と薬効・副作用との関係を検討した論文を中心に検討した。なお、リサーチクエストンのエンドポイントとして、真のエンドポイントは中枢性後障害、代理のエンドポイントとして無呼吸発作の頻度とした。

また、全国の主要新生児医療施設にドキサプラムの使用状況についてのアンケート調査を行った。アンケートの内容は、①ドキサプラムの使用状況、使用例数および投与量、②適応、③副作用の経験、④使い易さ、⑤必要性、⑥投与禁止条項への考え、などである。

さらに、「新生児臨床研究ネットワーク」内のプロトコル委員会と協力し、無作為二重盲検試験の手法を用いた「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」プロトコルを作成中である。

ドキサプラムの家兎胎児動脈管に及ぼす作用についての実験では、胎生 29 日、30 日の妊娠兎(日本白色種)に帝王切開を施行し胎児を娩出した。自発性呼吸の開始以前に胎児動脈管を切離して微小標本を作製し、恒温浴槽底に一方をピン固定、他方を収縮張力変換器に接続して生理的収縮張力を測定した。すべての動脈管標本は定常状態に達するまで、37 度の低酸素状態にて 90 分間の The physiological salt solution (PSS) の還流を行った。この期間中に resting tension を 500mg に設定し、120mMKCl にて発生する張力(最大張力-resting tension)を最大値の 80%になるように調節した。灌流液を低酸素 P02 30 mmHg から正酸素状態 P02 100-120 mmHg へと変化させた際と外液を 120mM K+ の高 KCl 液にして動脈管の収縮を観察した。次に塩酸ドキサプラム (1-30 μ M) の動脈管収縮に対する直接的効果を観察し、更に低、正酸素状態及び高 KCl 溶液還流時での本剤の付加的効果を観察した。

(3) 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」(分担研究者：入江徹美)

1988 年に Aranda らが開発した方法を改良し、高速液体クロマトグラフィーを用いてドキサプラムおよびその代謝物の微量定量法を確立する。この方法で得られたドキサプラムとその代謝物の血清中濃度から新生児の薬物動態解析を行なう。さらに NONMEM 法を用いた母集団薬物動態解析を行ない、未熟児無呼吸発作のためのドキサプラムの至適投与計画を立案する。本年度は、そのための予備的検討として実際にドキサプラムが投与されている数名の患児血清中ドキサプラムおよびその代謝物の同時定量を行なう。

3. 研究成果

(1) 「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」

①多施設臨床試験組織 - Neonatal Research Network - の確立

臨床試験組織(ネットワーク)を中央運営組織と試験参加施設で構成した。中央運営組織としては分担研究者を責任者とし、共同研究者による班会議(決定機関)、研究諮問委員会(委員：厚生科学研究班の主任研究者と分担研究者)、プロトコル委員会、データコーディネータ、症例登録委員、薬理学委員、有害事象モニター委員、超音波画像委員、試験コーディネータをおいた。

②研究課題の選定と予備研究

研究班に参加する共同研究者、研究協力者は、研究課題を提案できる事とした。提案された課題は、プロトコル委員会で検討のうえ提案者と改善を重ね、成案を得た段階で研究班会議において討議した。

③試験施設のリクルート

既に班研究に参加している施設を除き、全国の主要な新生児集中治療施設に研究課題と示して参加を呼びかけた。

④臨床試験施設における試験実施の承認手続き

実施医療機関による臨床試験の安全性審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施した。

⑤研究計画書の作成

研究計画書は提案者が原案を作成した。先ず、プロトコル委員会が示す試験計画書見本を示し、提案者がそれを参考に原案を作成した。原案はプロトコル委員会で審議加筆し、班会議に提出して協議し、その後さらに修正を重ねて、最終的に各施設 IRB に提出する試験計画書とした。

⑥試験進行中のモニタリング

試験実施中に生じる有害事象はインターネットホームページを用いて即時的に登録し、試験モニタリング委員、コーディネータ、分担研究者に常時（毎日）メールで通報するシステムとした。

⑦臨床試験の実施

臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防多施設ランダム化比較盲検試験」を実施中である。また、臨床試験テーマ「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」を開始している。

(2)「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」

ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対するエビデンス研究では、その有効率はおよそ 60～80%と考えられた。比較的高用量（1～2.5mg/kg/h）で投与していた時期の論文では、高血圧、消化器症状（嘔吐、胃残渣の増加など）などの有害事象の報告がみられ、中には重篤なものもあった。低用量投与（0.2～1.0mg/kg/h）がされるようになってからは、有効率は変わらないものの、有害事象は軽微なもののみとなっている。また、ドキサプラムとテオフィリンとを RCT でみた研究によると、両者に有効率に差はなく、また有害事象にも差がない。さらに、それぞれを単剤で投与して無効だった例に併用したところ有意に無呼吸発作の減少がみられた。これまでの研究では、ドキサプラムの短期間の有効性、安全性については確かめられていると考えられた。

わが国の主要新生児医療施設へのドキサプラムの使用状況についてのアンケート調査では、回収率は 103/168 施設（61.3%）であった。有効回答 103 施設のうち、ドキサプラムを現在も使用しているのは 60 施設（58.3%）で、1997 年の調査とほぼ同率であった。また、必要性については、必要不可欠が 33.3%、あると便利が 52.0%、他で代用可能 9.8%、不必要 2.9%で、禁止条項についての考えは、是非撤廃して欲しいが 54%、できれば撤廃して欲しいが 38%、やむをえないが 6%、当然であるが 1%と、やはり前回の調査結果とほぼ同率であった。

また、新生児に対するドキサプラムの有効かつ安全な用量・用法を設定するために、平成 13 年 9 月から 13 施設において予備試験を開始した。現在、多施設ランダム化比較試験計画を作成中である。

ドキサプラムの家兎胎児動脈管に及ぼす作用についての実験では、以下の結果が得られた。

1) 胎児循環状態（低酸素）における動脈管に対する塩酸ドキサプラムの影響

動脈管リング標本を胎児循環状態の低酸素状態（ $PO_2: 30\text{mmHg}$ ）にて 60 分間の生理的食塩水の灌流を行った。そして標本の張力が定常状態に達した事を確認した後に、還液液中に塩酸ドキサプラムを加えた。低濃度の 10^{-7}M から 3×10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、最高濃度 $3 \times 10^{-5} \mu\text{M}$ へと増加し、標本張力に対する濃度依存性の影響を観察した。それぞれの灌流時間は 5 分間とした。胎児循環状態の低酸素状態において、臨床応用される血中濃度の塩酸ドキサプラムは動脈管リング標本の

張力に対して促進ないし抑制効果を示さなかった。

2) 出生後の循環状態(低酸素)における動脈管に対する塩酸ドキサプラムの影響
標本を胎児循環状態の低酸素状態(P02:30mmHg)にて60分間の生理的食塩水の灌流を行った。そして標本の張力が定常状態に達した事を確認した後に、新生児期の酸素濃度(P02:100~120mmHg)に設定した生理的食塩水の灌流を行った。酸素分圧の増加にて標本は持続的な強直性収縮を開始した。標本の張力が定常状態に達した事を確認した後に、灌流液中に塩酸ドキサプラムを加えた。低濃度の 10^{-7} Mから 3×10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、最高濃度 3×10^{-5} μ Mに増加し、標本張力に対する濃度依存性の影響を観察した。それぞれの灌流時間は5分間とした。臨床応用されている濃度の塩酸ドキサプラムは高酸素にて誘発された動脈管の収縮に対して影響を示さなかった。

3) インドメサシンによる動脈管の収縮張力に対する塩酸ドキサプラムの影響
標本を胎児循環状態の低酸素状態(P02 30mmHg)にて60分間の生理的食塩水の灌流を行った。そして動脈管のリング標本の張力が定常状態に達した事を確認した後に、新生児期の酸素濃度(P02:100~120mmHg)に設定した生理的食塩水の灌流を行った。酸素分圧の増加にて標本は持続的な強直性収縮を開始した。標本の張力が定常状態に達した事を確認した後に、動脈管の薬剂的閉鎖治療に応用されている内因性Prostaglandin産生阻害剤のindomethcin 1μ Mを灌流液に加えられた。標本はゆっくりと持続的な収縮を示し、約20分で強直性収縮は定常状態となった。内因性Prostaglandin抑制による標本の収縮に対する塩酸ドキサプラムの影響を調べた。低濃度の 10^{-7} Mから 3×10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、最高濃度 3×10^{-5} μ Mへと増加し、標本張力に対する濃度依存性の影響を観察した。それぞれの灌流時間は5分間とした。臨床応用されている濃度の塩酸ドキサプラムはindomethcin 1μ Mにて誘発された動脈管の持続的収縮に対して促進ないし抑制効果を示さず、振動様の張力変化も観察されなかった。

4) High-K+還流液による動脈管の収縮張力に対する塩酸ドキサプラムの影響
標本を胎児循環状態の低酸素状態(P02:30mmHg)にて60分間の生理的食塩水の灌流を行い、標本の張力が定常状態に達し安定している事を確認した後に、新生児期の酸素濃度(P02:100~120mmHg)に設定した生理的食塩水の灌流を行った。灌流液中の酸素分圧の増加により標本は収縮し、約30分で定常状態に達した。次に細胞膜の脱分極から電位依存性Ca²⁺チャンネルを活性化し、動脈管の収縮を発現させるために還流液をNormal-K+濃度からHigh-K+ (120 mM) 灌流液に変えた。標本はゆっくりと持続的な収縮を示し、この強直性収縮は約20分で定常状態となった。High-K+による標本の持続的収縮に対して塩酸ドキサプラムを低濃度の 10^{-7} Mから 3×10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、最高濃度 3×10^{-5} μ Mまで順次灌流し、標本張力に対する濃度依存性の影響を観察した。上述の実験系と同様に灌流時間は各5分間とした。臨床応用されている塩酸ドキサプラムの濃度はHigh-K+ (120 mM)にて誘発された動脈管の収縮に対して促進ないし抑制効果を示さず、持続収縮の振動様の変化も観察されなかった。

(3) 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」

ドキサプラムおよびその代謝物であるケトドキサプラム、AHR 0914 と AHR 5904 はクロマト上で良好に分離し、いずれも $0.1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で良好な直線性 ($r=0.99$) を示した。ドキサプラムとその活性代謝物であるケトドキサプラムの $1 \mu\text{g/mL}$ 添加血清を定量したときの日内変動はいずれも 7% 以下であり、定量限界はいずれも $0.04 \mu\text{g/mL}$ であった。またドキサプラムとすべて代謝物の定量限界付近での日内変動はいずれも 8 - 40% と良好な定量性を示した。そこで、ドキサプラムが投与された 10 名の患児血清中濃度を測定したところ、ドキサプラムおよびその代謝物濃度は $0.08 \sim 2.19 \mu\text{g/mL}$ であった。とくにドキサプラムの投与量が 0.2 mg/kg/hr であった 4 名の患者についてドキサプラムとケトドキサプラムの血清中濃度は、それぞれ $0.38 \sim 1.80 \mu\text{g/mL}$ と $0.49 \sim 1.17 \mu\text{g/mL}$ であり個人間で大きなバラツキがあることが明らかとなった。

4. 考察

欧米での新生児の臨床試験において、現状では、長期的なフォローアップがなされていない試験も多く、特に神経学的予後を評価した文献は多くなかった。新生児臨床試験におけるエンドポイントは、短期的にはそのテーマに大きく依存し、普遍的なものはないのは議論のないところであるが、長期的なフォローアップについても神経学的予後の評価の時期、方法はさまざまであった。

新生児医療、特に、早産や低出生体重児の医療においては、生存率が向上してきた現在では心理を含む神経学的予後の問題がより重要である。本邦においては、ハイリスク児フォローアップ研究会が存在し、超低出生体重児のフォローアップの項目などについても詳細に検討されている。また、超低出生体重児の学齢期検診の際の身体発育、精神運動発達、脳性麻痺、視力障害、聴力障害、呼吸器関連疾患、さらには学習障害や行動問題についての報告もみられる。新生児臨床試験ネットワークでの長期予後発達の心理評価については、フォローアップ研究会において新版K式が採用されている現状をふまえ、新生児臨床試験のエンドポイントとしての長期予後もこれを用いて評価することを前提とし、さらに普及を促す必要がある。

今後、新生児臨床研究ネットワーク参加施設における発達外来および発達検査の現状調査を行い、普及度、施行状況、それを施行する上での問題点（実際の施行者への質問を含む）の分析とその解決策を課題として取り組む必要がある。

新生児用 off-label 医薬品の中で、臨床家が必要とするものの上位にあげたドキサプラムの使用状況についての全国調査では、ドキサプラムが禁忌とされて5年以上経た現在も、わが国では未熟児無呼吸発作に約60%の施設で年間600例以上の症例に使用され続けている実態が明らかになった。投与量は大部分が0.2~1.0mg/kg/hrで、重篤な副作用はなく、我々の投与指針に沿った使用で安全に治療されていると考えられる。また、新生児・未熟児への禁忌条項の撤廃を望む声も高いことや、さらに現在は使用していないと答えた施設でも禁忌のため使用したくても使用していないという所が多かったことから、今後、EBMに基づいたドキサプラムの臨床薬理学的研究をさらにすすめ、安全かつ有効な治療法の確立を目指したい。

また、新生児の無呼吸発作に対するドキサプラムの投与に関するこれまでの内外の文献から、ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対する有効率はおよそ60~80%と考えられる。比較的高用量(1~2.5mg/kg/h)で投与していた時期の論文では、高血圧、消化器症状(嘔吐、胃残渣の増加など)などの有害事象の報告がみられ、中には重篤なものもあった。低用量投与(0.2~1.0mg/kg/h)がされるようになってからは、有効率は変わらないものの、有害事象は軽微なもののみとなっている。ドキサプラムとテオフィリンとをRCTでみた研究によると、両者に有効率に差はなく、また有害事象にも差がない。さらに、それぞれを単剤で投与して無効だった例に併用したところ有意に無呼吸発作の減少がみられた。これまでの研究では、ドキサプラムの短期間の有効性、安全性については確かめられていると考えられるが、長期間の有効性や神経学的発達予後を含めた研究報告がない点について、今後の検討課題と思われる。さらに、ドキサプラムの活性代謝産物を含めた有効血中濃度の決定のために、効果や副作用発現時のその血中濃度測定を測定すること、薬物動態パラメータの決定では生後7日前後での変動の有無の検討、投与方法として負荷量の設定の検討が必要と考えられる。

一方、ドキサプラムの家兎胎児動脈管に及ぼす作用についての実験では、ドキサプラムは低酸素状態における動脈管の張力や、酸素分圧の上昇もしくは indomethacin による内因性 prostaglandin の産生抑制、更に High-K⁺ (120 mM) による細胞膜の脱分極による収縮張力に対して影響を与えなかった。新生児の動脈管収縮機序に関しては、出生後の循環血液中の胎盤由来による prostaglandin の減少と、呼吸開始による動脈血中酸素分圧の上昇による考えられている。前者は内因性血管拡張因子である prostaglandin (E₂) や prostacyclin (PGI₂) 等であり、細胞内 cyclic AMP を増加させてミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化を抑制すると考えられている。更に内因性 cyclooxygenase が arachidonic acid を prostaglandinH₂ (PGH₂) に変換する。その後 PGH₂ は様々な血管拡張物質に代謝され生理活性を示すと考えられている。後者は酸素感受性の K⁺チャネルの不活性化から細胞膜電位が脱分極し、電位依存性 Ca²⁺チャネルが活性化されて Ca²⁺の流入が起り平滑筋が収縮すると推測されている。

今回の実験で、塩酸ドキサプラムは低酸素における動脈管の静止張力に対して促進も抑制効果も示さなかった。更に酸素により誘発される収縮や High-K⁺ (120 mM) により発現する収縮では細胞膜の脱分極を伴い、L-type Ca²⁺ channel や T-type Ca²⁺ channel、Na-Ca exchange が関与していると推測されているが、これらが誘発した収縮張力に対して塩酸ドキサプラムは臨床応用される濃度で影響を与えなかった。更に内因性 cyclooxygenase の阻害剤である indomethacin による強直性の収縮に対しても影響を示さなかった。チャネルレベルの検討ではないが、L-type Ca²⁺ channel や T-type Ca²⁺ channel、Na-Ca exchange を含めた収縮機構に、更に収縮に関与する細胞内の Ca²⁺

の動態に影響を与えないものと推測した。動物種の違いはあるものの、塩酸ドキサプラムは臨床で応用される血中濃度において、胎児動脈管収縮に直接的な影響を示さないものと推測された。本剤の平滑筋細胞膜に対する詳細な作用は、K⁺チャンネルが細胞内のペプチドや second messengers にて制御されている事より、内皮由来の細胞膜過分極因子 endothelium-derived hyperpolarization factor (EDHF) や弛緩因子 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) の影響を加味した分子生物学的研究に委ねられる。

ドキサプラムの薬物動態学的研究に関しては、今後さらに、日間変動、薬物の添加回収率を測定し定量性の再確認をする必要はあるが、今回確立した定量法は、これまでの報告と比較しても、ドキサプラムが低用量で投与されている患児血清からのドキサプラムとその代謝物を定量するためには十分な感度を示している。さらに、実際にドキサプラムが投与されている患児血清のドキサプラムとその活性代謝物であるケトドキサプラムの血清中濃度には個人間で大きなバラツキがあった。つまりその投与にあたっては、体重だけでなく在胎週数などの他の要因を考慮した母集団薬物動態解析を行い、患児ごとの適切な投与量を設定する必要があることが明らかとなった。

5. まとめ

(1) 「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」

新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によってネットワークを構築し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインフラストラクチャーを整備するために、具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織し、同時に研究を進める過程で生起する諸問題に関する文献検索と分類化、まとめと、研究課題提起を行った。

(2) 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」

今回の全国調査でドキサプラムが禁忌とされて5年以上経た現在も、わが国では未熟児無呼吸発作に約60%の施設で年間600例以上の症例に使用され続けている実態が明らかになった。投与量は大部分が0.2~1.0mg/kg/hrで、重篤な副作用はなく、我々の投与指針に沿った使用で安全に治療されていると考えられる。

また、低出生体重児の無呼吸発作（未熟児無呼吸発作）に対するドキサプラム投与の有用性、安全性および新生児・未熟児における薬物動態についての過去の内外の文献を検索した結果、ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対する有効率はおよそ60~80%と考えられ、低用量投与（0.2~1.0mg/kg/h）では有害事象は軽微なもののみであった。ドキサプラムとテオフィリンとのRCTでは、両者間に有効率および有害事象の頻度に差がなく、それぞれを単剤で投与して無効だった例に併用すると有意に無呼吸発作の減少がみられた。

さらに、ドキサプラムの薬物動態については、その投与量と血中濃度、薬効、副作用との間には dose response が存在することが判明している。

ドキサプラムの家兔胎児動脈管に及ぼす作用についての実験では動物種の違いはあるものの、ドキサプラムは臨床で応用される血中濃度においては胎児動脈管収縮に直接的な影響を示さないものと推測された。

(3) 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」

これまでの研究でドキサプラムとその代謝物を微量定量するための方法はほぼ確立できた。

6. 研究発表

1) 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文、中西範幸、楠田 聡、及び比較試験参加施設 NICU 代表（厚生科学研究；超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班）. インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.

2) 藤村正哲：未熟児・新生児と医薬品開発の視点 小児内科 34：412-415, 2002.

3) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatr Int* 2001 Apr;43(2):124-7

4) 山崎俊夫. 呼吸賦活剤 Neonatal Care 春季増刊：208-213, 2001.

5) 山崎俊夫. 新生児の高カリウム血症 周産期医学 31：563-564, 2001.

- 6) 山崎俊夫. 新生児の低カルシウム血症・低マグネシウム血症 周産期医学 31 : 565-566, 2001.
- 7) 山崎俊夫. 抗体の胎盤移行による新生児疾患 小児科診療Q&A 34 : 1346-1349, 2002.
- 8) 佐野葉子, 山崎俊夫, 宮田昌史, 鈴木研史, 小林朱里. 早産呼吸障害児における細胞接着因子、KL-6の動態 日本未熟児新生児学会雑誌 14 : 53-60, 2002.
- 9) 永野桂子, 福永栄子, 西 玲子, 入倉 充, 入江徹美. 塩酸バンコマイシンの初期投与法設定用ノモグラムの作成と有用性評価. 医療薬学, 印刷中.
- 10) 入江徹美. 環状オリゴ糖の分子識別能を利用した動脈硬化性リポ蛋白の迅速分析法の開発. 薬学研究の進歩, 研究成果報告集 18, 印刷中.
- 11) Golbidi S, Moriuchi H, Irie T, Ghafghazi T, Hajhashemi V. Involvement of calmodulin in analgesia induced with low doses of intraspinal trifluoperazine. Japanese Journal of Pharmacology, in press.
- 12) 鬼塚照美, 近藤元三, 前田俊英, 進尾恒美, 近藤裕一, 今村武晴, 入倉 充, 入江徹美. 新生児医療センターにおける薬剤の使用実態調査 -Therapeutic Orphans の解決に向けた薬学的取り組み I-. 日本小児臨床薬理学会雑誌, 印刷中.
- 13) Nagase Y, Hirata M, Wada K, Arima H, Hirayama F, Irie T, Kikuchi M, Uekama K. Improvement of some pharmaceutical properties of DY-9760e by sulfobutyl ether of beta-cyclodextrin. International Journal of Pharmaceutics 2001; 229: 163-172.
- 14) 吉田健二, 丸山 徹, 入江徹美. Helicobacter pylori 除菌療法における薬剤師の役割. 調剤と情報 2001; 7: 575-580.
- 15) Arima H, Yunomae K, Miyake K, Irie T, Hirayama F, Uekama K. Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. J. Pharm. Sci. 2001; 90: 690-701.
- 16) Itoh S, Kondo M, Kusaka T, Isobe K, Onishi S. Differences in transcutaneous bilirubin readings in Japanese term infants according to feeding method. Pediatr Int 2001; 43: 12-15.
- 17) Itoh S, Kondo M, Imai T, Kusaka T, Isobe K, Onishi S. Relationships between serum (ZZ)-bilirubin, its subfractions and biliverdin concentrations in infants at 1-month check-ups. Ann Clin Biochem 2001; 38: 323-328.
- 18) Yasuda S, Itoh S, Imai T, Isobe K, Onishi S. Cyclobilirubin formation by in vitro photoirradiation with neonatal phototherapy light. Pediatr Int 2001; 43: 270-275.
- 19) Kondo M, Itoh S, Kunikata T, Kusaka T, Ozaki T, Isobe K, Onishi S. Time of closure of ductus venosus in term neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: F57-F59.
- 20) Kusaka T, Isobe K, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Onishi S. Estimation of regional cerebral blood flow distribution in infants by near-infrared topography using indocyanine green. NeuroImage 2001; 13: 944-952.
- 21) Kusaka T, Isobe K, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kawada K, Itoh S, Onishi S, Oda I, Wada Y, Konishi I, Tsunazawa Y. Estimation of regional cerebral blood flow distribution in infants by multichannel near-infrared spectroscopy with indocyanine green. In Optic Tomography and Spectroscopy of Tissue IV, Britton Chance, Robert R. Alfano, Bruce J. Tromberg, Mamoru Tamura, Eva M. Sevick-Muraca, Editors, Proceeding of SPIE 2001; 4250: 301-305
- 22) 伊藤 進 : 母乳育児での母親への投薬. 周産期医学 2001; 31: 409-412.
- 23) 河田 興、伊藤 進 : 母乳と薬物. 周産期医学 2001; 31 (増刊号) : 655-657.

7. 知的所有権の取得状況

なし

平成13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3分野

医薬品等開発のための評価方法の開発に関する研究

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成14年9月10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