

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
- (3) 埼玉医科大学総合医療センター小児科 田村正徳

要旨

新生児用医薬品の臨床試験を行いその科学性、倫理性を実証する目的で「新生児臨床研究ネットワーク」を組織し、臨床試験ガイドライン作成の基礎資料作りをした。同時に、新生児 off-label 医薬品の中で priority の高いドキサプラムとベクロメサゾンの臨床薬理学的研究を行った。

1. 研究目的

本研究の目的はわが国の新生児医療における自主的な臨床試験組織（新生児臨床研究ネットワーク）を設立・運営し、新生児用医薬品開発の科学性・倫理性を実証することにより疾病新生児の救命と予後を改善することである。

本ネットワークはすでに平成10年度より活動しており、その過程で多施設無作為割付盲検試験の基本的な考え方について共同研究者の理解を深め得たと考えられる。本ネットワークはわが国の新生児医療分野では例のない、欧米の同様な組織に比肩できる大規模な対象数をリクルートできる。今後は、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、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経験と評価を蓄積するとともに、試験の過程で生ずる諸問題自体を研究課題とし、方法論を確立することを企図している。すでに受託課題に関する文献検索を終了し、その結果を実施中の課題に適用し、試験計画と実施状況を批判的に評価する作業を行うとともに、新生児臨床試験組織のあり方と実施上の諸問題をまとめ、「新生児臨床試験ガイドライン」の原案作成準備に入った。

さらに臨床上、必要度の高いoff-label新生児用医薬品ドキサプラムおよびベクロメサゾンの有効性、安全性を実証する目的で臨床薬理学的研究を開始した。

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り、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4つの分担研究班により構成される。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）

以下の課題を検討し、すでに多施設共同研究を開始している課題を通してその妥当性を検討するとともに臨床試験実施ガイドラインにつながる項目整理と草案作成を行った。

A. 試験計画・組織論：1. 新生児臨床試験のあり方に関する研究、2. 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、3. 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、4. 新生児臨床試験におけるコーディネーションの方法に関する研究

B. 運営論・論理：1. 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、2. 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、3. 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、4. 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

C. 各論：5. 新生児臨床試験における症例調査票の設計方法論に関する研究、6. 新生児臨床研究ネットワークの基礎データベース構築と評価方法に関する研究、7. 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、8. 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、9. 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、10. 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

(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)

1. ドキサプラムに関するこれまでの内外の文献を検索し、低出生体重児の無呼吸発作（未熟児無呼吸発作）に対する有用性、安全性、および新生児・未熟児におけるドキサプラムの薬物動態についてのエビデンス研究を施行。
2. 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。
3. 「新生児臨床研究ネットワーク」を利用して「ドキサプラムの薬物動態学的研究」班とでドキサプラムの臨床薬理学的研究の予備試験として薬物動態を検討し、至適投与量の設定を行った。
4. フィリップス社製新生児モニターの event review 機能による低出生体重児の無呼吸発作のモニタリング方法と看護師の記録との一致度と比較し、信頼性を検討した。
5. ドキサプラムの生理作用について、動物を用いた電気生理学的検討を行うとともに、低出生体重児ではポリグラフを用いて迷走神経系に及ぼす作用を検討した。

(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)

1. 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。
2. 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。
3. 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。

(4) 「超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するベクロメサゾン吸入の臨床薬理学的研究」(分担研究者：田村正徳)

1. ステロイド吸入薬の肺内到達量に関する文献的検索を行い、臨床試験で用いる吸入方法の有用性と安全性について検討した。
2. 臨床試験で用いる吸入方法での肺内到達量を動物実験で検討し、その有効性と安全性を確認した。
3. 多施設無作為割付二重盲検試験の研究計画書を作成した。
4. 研究計画書説明会を開催し臨床試験を施行するに当たっての諸問題に関する検討を行った。

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

多施設で実施するランダム化比較臨床試験のネットワーク組織のあり方について「新生児臨床試験ネットワーク」ガイドライン作成に向けた課題を明らかにした。

A. ネットワーク組織

1) 多施設臨床試験組織：臨床試験組織（ネットワーク Neonatal Research Network NRN と略称）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）、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）、運営委員会、課題毎のプロトコル委員会、データセンター、インターネット管理部を置くことが最適である。

1. 班会議：試験参加施設と中央委員の全体会議。ネットワーク運営の重要事項について審議承認。

今後の課題：研修の充実

2. 諮問委員会：国の研究費を受託している主任研究者、分担研究者の会議。ネットワーク運営についての助言、研究計画についての承認。今後の課題：定期開催

3. 運営委員会 NRN 責任医師、試験コーディネータ、試験施設からの代表、プロトコル委員会からの代表によって構成。ネットワークの遂行についての計画、執行、評価を行う。今後の課題：分担と統括の効率化

4. プロトコル委員会 NRN 責任医師、試験コーディネータと研究課題専門委員によって構成
今後の課題：ネットワーク運用技術と専門研究課題知識の相乗の効果発揮。
 5. データ・センター：試験データの収集、点検、入力、精度管理、集計、解析、今後の課題：独立には研究費が不足で、なお時間必要
 6. 試験コーディネータの役割 NRN 組織の各部分が効率よく機能するように調整
今後の課題：ネットワーク業務進行管理
 7. インターネット管理部 インターネットの活用症例登録と振り分け、有害事象などの報告、ホームページを利用したオンライン情報提供・サービス、試験担当者に対する情報提供・サービス、研究責任者、管理者の監査・モニタリングに対する情報提供)、今後の課題：専従化
 8. QA、QC一方法の開発、確立
 9. フォローアップ：試験対象新生児の発達評価、フォローアップ脱落防止、今後の課題：専従化
- 2) 臨床試験の実施に当たっての今後の課題を次の通りまとめた。
1. テーマ設定の強化：サイト責任者の任務へ、2. 計画書作成：テンプレートの充実、3. 付帯研究の開発：付帯研究募集方法検討、4. 症例登録：事前調査充実、5. 介入実施：QA, QC の充実、6. 症例記録：専用入力ソフトと専用パソコン、7. フォロー：フォロー率目標 98%、8. 解析：第三者中間解析、9. 発表：スケジュール管理
- B. 試験施設：試験実施施設におけるもっとも大きな課題は専従 CRC の確保である。
- 1) 専従 Clinical Research Nurse、臨床薬剤師の任務：1. 患者のリクルート、2. プロトコルの説明、3. 文書による同意取得（登録症例の確保）、4. 臨床試験の最中や終了後、参加者の疑問や不安への対応、5. 定期的なデータ収集、管理、6. 症例調査用紙の管理、保存、7. 症例調査用紙記入チェック、送付チェック、8. フォローアップ受診日の連絡、9. 対象症例の追跡、10. 外来診察前の面接（問診、情報の収集、診療スケジュールの説明）、11. 必要なら採血や検査の案内
 - 2) 発達心理・フォローアップ(専従)：フォローアップ業務進行管理：1. 症例把握 2. 心理発達検査実施 3. サイト援助、検査標準化 4. 治療的介入計画・実施
新生児の臨床試験では発達フォローアップがエンドポイントとして重要であるが、それを遂行するためには専従の発達心理判定員が不可欠である。

(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」

- ①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。比較的高用量で投与していた時期の論文では有害事象の報告がみられ、中には重篤なものもあったが、低用量投与では、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。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。
- ②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% であった。
- ③また、多施設共同の新生児に対するドキサプラムの薬物動態学的研究の予備試験結果は次項の「ドキサプラムの薬物動態学的研究」班により解析された。現在引き続き多数例で検討中である。また、多施設ランダム化比較試験計画を作成中である。
- ④フィリップス社製新生児モニターの event review 記録と看護師による無呼吸発作の記録を照らし合わせたところ、看護記録の sensitivity は 38.4%、positive predictive value は 64.2% であった。
- ⑤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、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で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。
また、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ず、indomethacin 1 μ 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。High-K⁺ (120 mM) にて誘発された動脈管の収縮に対しても促進ないし抑制効果を示さず、持続収縮の振動様の变化も観察されなかった。

また、ドキサブラムを投与したラットの心拍数、呼吸数とその揺らぎである振幅はコントロール群に比較し有意に増加し、迷走神経刺激により呼吸停止と心拍数の低下、一過性の陽性変時作用が観察された。コントロール群ではLF成分は有意に増加したが、ドキサブラム投与群では有意な増加は観察されず、HF成分が有意に増加し、その増加は迷走神経刺激による影響を受けなかった。また、自律神経平衡を示すLF/HF比はコントロール群では刺激後に有意に増加したが、ドキサブラム投与後には変化はなかった。

(3) 「ドキサブラムの薬物動態学的研究」

ドキサブラムおよびその代謝物であるケトドキサブラム、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。ドキサブラムとその活性代謝物であるケトドキサブラムの $1 \mu\text{g/mL}$ 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。またドキサブ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。

今回測定を行った患児のドキサブラムの投与速度は $0.14\text{--}0.63 \text{ mg/kg/h}$ であり、低用量でも効果のあるものがあることが明らかとなった。ドキサブラムの投与速度が 0.2 mg/kg/h の時の血清中濃度は、 $0.15\text{--}1.80 \mu\text{g/ml}$ と患児間のバラツキが大きかった。国外での研究では、ドキサブラムは $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以上で効果を示すと言われているが、今回測定した 26 名のうち 12 名の血清中濃度は $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、低濃度でも効果を示す可能性が唆された。また、ドキサブラムと活性代謝物であるケトドキサブラムの濃度を合わせた値が $9.0 \mu\text{g/ml}$ 以上になると有害作用が発現すると報告されているが、今回得られた最も高い値は $2.91 \mu\text{g/ml}$ と、それよりはるかに低い値であり、安全な投与量であることがわかった。ドキサブラムの血清中濃度と投与速度から計算したクリアランスは $0.11\text{--}1.82 \text{ L/kg/h}$ と患児間のバラツキが大きく、生後日齢、在胎期間、受胎後期間、及び体重との相関も認められなかった。半減期、消失速度定数、及び分布容積は、それぞれ、 $2.9\text{--}10.2 \text{ h}$ 、 $0.07\text{--}0.24$ 、及び $1.1\text{--}19.9 \text{ L/kg}$ で、半減期は成人に比べ、数十倍長くなっていた。生後日齢、在胎期間、受胎後期間、及び体重との相関を検討したところ、消失速度定数は受胎後期間と高い相関を示した ($R^2=0.81$)。

(4) 「超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するベクロメサゾン吸入の臨床薬理学的研究」

Cochrane Reviewの5つのrandomized control studyのsystematic reviewでは、出生体重 $1,500\text{g}$ 未満の児で生後2週以内での吸入ステロイドは、生後28日・修正36週でのCLDの発症を減少することはなく、死亡率も減少させないが、全身ステロイド投与の頻度は有意に減少させ、副作用にも差はみられないので、吸入ステロイドの有効性については、さらに大規模なRCTが必要であるとされている。

また、投与ステロイドの肺内到達量に関する報告は、吸入薬の気道到達量に影響を与える因子としては、気管内挿管チューブの内径、人工呼吸管理の換気条件、吸入薬噴霧のタイミング、呼気のフローパターン、肺の病的状態、吸気ガスの加湿の程度、スプレーの種類や挿入部位、投与薬剤の粒子の大きさや疎水性などがある。これまでの報告では吸入で肺内に到達する薬物量スプレーを使用して1~3%で、到達薬物量をできるだけ多くするためにはJackson-reesを使用する、噴霧後直ちにバギングする、吸入時間を長めにとる、スプレーを使用する、 2.5mm 以上の挿管チューブなら吸入薬物量に有意な変化はない、などとされ、これらに基づいて今回の噴霧方法を決定した。

続いて、この吸入方法によるステロイド(フルチカゾン:FP)の肺内到達量を測定するために8羽の成熟日本兔(体重 $2000 \pm 100\text{g}$)を麻酔後気管切開し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸管理開始10分後、アンビュー回路にairを 8L/min で流し、スプレーを気管内チューブに接続した後、FP $50 \mu\text{g}$ または $200 \mu\text{g}$ をスプレー内に噴霧し、直ちに3回マニュアルバギングして気道内に投与し、再び人工呼吸器に接続した。FP吸入直後ならびに8時間後に屠殺し、肺組織を摘出。肺組織内または組織に付着しているFP濃度をLiquid Chromatography Mass Spectrometric assay (LCMS/MS)にて測定した。今回の検討では、投与したFPの1 - 2.4% (1.06、1.70、2.40%)が、吸入直後には肺内に到達していることが判明した。また8時間後にはその量は約1/10になっていた。以上の実験結果をふまえて、臨床試験計画書を作成し、試験参加希望施設と検討した。

4. 考察

本研究の課題として、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を目指している。従って、試験実施の過程で生じてくる諸問題自体が当班の研究課題であり、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。平成14年度には過去4年間の実施経験をまとめ、次年度に作成を計画している「新生児臨床試験ネットワーク運用要項」の基礎作業を終えたと考えている。

また、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異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。

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と考えられた。

一方、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6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。比較的高用量で投与していた時期の論文では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。

さらに、無呼吸発作のモニタリングに関しては、従来行われていた人による観察記録の不正確さがあきらかになり、科学的に無呼吸を捕らえるためにevent review記録によるモニタリングが必要なことが判明した。

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。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。

また、ラットを用いて本剤の迷走神経刺激前後の心拍変動、呼吸運動を見た実験では、コントロール群で迷走神経刺激後にLF/HFが増加した。これは呼吸、循環抑制からの回復過程における交感神経系の緊張に起因すると推測した。ドキサプラム投与後の迷走神経刺激ではLF/HFは有意な変化を示さなかった。抑制からの回復に交感神経緊張を伴わずに応答している可能性が示唆された。今後の課題として、迷走神経刺激前後の呼吸循環抑制状態を経時的に血圧、血液酸素飽和度、pH等の定量的な評価を行う必要性が示された。

また、人の低出生体重児で心拍変動の呼吸性周波数成分は日齢0には観察されなかったが、生後1ヵ月には発現した。このことから低出生体重児においても生後1ヵ月には呼吸運動が心臓迷走神経活動に関与しており、ドキサプラムが迷走神経活動を抑制し無呼吸発作を軽減する可能性が推測された。

ドキサプラムの薬物動態学的研究に関しては、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、ドキサプラムは、未熟児無呼吸発作に対し0.2 mg/kg/hという、従来よりも低用量でも、十分な効果を示す患児がおり、その血清中濃度が0.5 μg/mL以下でも未熟児無呼吸発作に対し、有効である可能性が示唆された。ドキサプラムの消失速度定数と受胎後期間との間に、強い関連性が示唆さ

れた。一方、そのクリアランスは、従来の報告と同様、患児間のばらつきが大きくその変動要因も不明であった。今後、本研究で、データを集積し、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と考えられた。

一方、新生児の慢性肺障害に対する吸入ステロイドの有効性についての文献検索の結果では、まだ十分な検討が行われておらず、多施設共同試験をする必要があると考えられた。特に日本における慢性肺障害の原因別分類による効果を検討する必要があると思われた。試験実施に当たっては、本研究で採用する吸入方法でのステロイド剤肺内到達量と、投与間隔についての実証が必要であったが、動物実験の結果、文献的に報告されているのと同じく吸入直後に吸入量の約5%が肺内に到達し、8時間投与が妥当と思われた。

これらの結果から作成した臨床試験計画については、多施設の責任者に集まって説明を行い、本試験の意義、問題点について検討ができたと考えられた。

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、研究課題提起を行い、多施設で実施するランダム化比較臨床試験のネットワーク組織のあり方について「新生児臨床試験ネットワーク」ガイドライン作成に向けた課題を明らかにした。

(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」

全国調査でドキサプラムが禁忌とされて6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、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。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、副作用との間には用量依存性が存在することが判明した。

ドキサプラムの生体に及ぼす生理学的基礎研究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生体に直接的な影響を示さないものと推測された。また、臨床生理学的検討でドキサプラムは迷走神経活動を抑制することにより無呼吸を軽減させることが明らかになった。

(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。ドキサプラムは、未熟児無呼吸発作に対し0.2 mg/kg/hという、従来よりも低用量でも有効である可能性が示唆された。また、ドキサプラムの消失速度定数と受胎後期間との間に、強い関連性が示唆された。一方、そのクリアランスは、従来の報告と同様、患児間のばらつきが大きくその変動要因も不明であった。今後、さらにデータを集積し、母集団薬物動態解析を行い適切な投与量を設定する必要があると考えられた。

(4) 「超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するベクロメサゾン吸入の臨床薬理学的研究」

新生児の慢性肺障害に対する吸入ステロイドの有効性については、十分なエビデンスを得るために多施設共同試験をする必要があると考えられた。また、ステロイド剤の肺内到達量は、動物実験の結果、吸入直後に吸入量の約5%が肺内に到達し、8時間投与が妥当と思われた。臨床試験計画については、各施設からの問題点を整理解決し、研究計画書、症例報告症、説明書、同意書を作成し、来年度中に開始する予定である。

6. 研究発表

口頭発表

- 1) 藤村正哲、北島博之、住田 裕、末原則幸、中山雅弘、早産妊婦ステロイド、絨毛膜羊膜炎と超低出生体重児の学齢期知能. 第46回日本未熟児新生児学会 2002年11月 横浜
- 2) 藤村正哲、北島博之、住田 裕、中山雅弘、予後を視点においた超低出生体重児のケア. 第47回日本未熟児新生児学会 2002年12月 大阪 会長講演
- 3) 藤村正哲、小児多施設臨床試験への取り組みと問題点—新生児領域—. シンポジウム「Therapeutic

Orphan からの脱却への道」厚生労働科学研究大西班普及啓発事業、2002年12月 東京

- 4) 佐野葉子、山崎俊夫. 新生児仮死を初発とした筋疾患の3例、第219回愛知県小児医会例会、2001年4月、名古屋
- 5) 佐野葉子、宮田昌史、小林朱里、鈴木研史、山崎俊夫. 早産呼吸障害児における接着蛋白、KL-6の動態 第3報、第37回日本新生児学会、2001年7月、横浜
- 6) 佐野葉子、宮田昌史、小林朱里、鈴木研史、山崎俊夫. 早産呼吸障害児における KL-6、SP-Dの動態、第46回日本未熟児新生児学会、2001年11月、横浜
- 7) 佐野葉子、宮田昌史、小林朱里、鈴木研史、山崎俊夫. イベントビューを用いた未熟児無呼吸発作の客観的評価法の信頼性について、第回220回日本小児科学会東海地方会、2002年10月、名古屋
- 8) 山崎俊夫. 胎内発育遅延 (IUGR) をめぐる話題. 第208回愛知県小児科医会例会、2002年3月、名古屋
- 9) 山崎俊夫、梶原真人、板橋家頭夫、近藤裕一、伊藤進、藤村正哲. わが国における未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム投与の現状. 第37回日本新生児学会、2001年7月、横浜
- 10) 宮田昌史、佐野葉子、鈴木研史、小林朱里、山崎俊夫、畑 忠善. 低出生体重児の呼吸循環動態の発達に関する検討(第1報) 心拍、脈波への呼吸運動の影響. 第38回日本新生児学会、2002年7月、神戸
- 11) 宮田昌史、佐野葉子、鈴木研史、小林朱里、山崎俊夫、長岡俊治、畑 忠善. 低出生体重児の呼吸循環動態の発達に関する検討(第2報) 脈波に対する呼吸運動の影響. 第47回日本未熟児新生児学会、2003年、12月、大阪.
- 12) Hata T, Yamazaki T, Miyata M, Sano Y, Kobayashi A, Goto M, Tanaka H, Watanabe T, Hojyo Y, Tomita T. Effects of respiratory stimulant doxapram hydrochloride on oxygen-induced contraction of fetal rabbit ductus Arteriosus. The 3rd World congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2001.
- 13) 宮田昌史、山崎俊夫、佐野葉子、鈴木研二、長岡俊治、畑忠善. 低出生体重児の脈波に対する呼吸循環動態の影響 第16回日本宇宙生物科学学会大会、2002
- 14) Masafumi Miyata, Tadayoshi Hata, Yoko Sano, Kenji Suzuki, Toshio Yamazaki, Syunji Nagaoka. Investigation of the development of respiratory and circulatory dynamics in low birth weight infants. XII World Congress on Cardiac Pacing & Electrophysiology. 2003.
- 15) Tadayoshi Hata, Syunji Nagaoka, Masafumi Miyata, Yoko Sano, Kenji Suzuki, Toshio Yamazaki. Evaluation of the respiratory modulation on the pulse wave in low birth weight neonate. XII World Congress on Cardiac Pacing & Electrophysiology. 2003.
- 16) 杉浦正俊、田村正徳. ジャクソンリース回路と気管切開チューブの用途用法に関するアンケート調査と問題点. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 17) 若林崇、中村友彦、佐藤義朗、真喜屋智子、朴成愛、鈴木昭子、岡部仁美、新津健裕、山口文佳、田村正徳. 少量 LiquiVent投与のPartial liquid ventilation と HFV による呼吸管理と循環動態の検討. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 18) 木原秀樹、宮川哲夫、真喜屋智子、中村友彦、田村正徳. NICUにおける無気肺に対する呼吸理学療法の有効性の検討. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 19) 真喜屋智子、田村正徳、中村友彦、若林崇、山口文佳、新津健裕、岡部仁美、鈴木昭子、朴成愛、木原秀樹. SpO₂90%未満率を用いた新生児呼吸理学療法の短期的効果判定に関する検討. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 20) 田村正徳、堺武男、廣間武彦、杉浦正俊、猪谷泰史、武井章人、丸山憲一、楠田聡、北島博之、佐橋剛. EBMに基づく重症呼吸障害の新生児に対する呼吸理学療法のガイドライン作成. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 21) 岡部仁美、中村友彦、佐藤義朗、真喜屋智子、朴成愛、鈴木昭子、新津健裕、若林崇、山口文佳、田村正徳. 成熟家兔低酸素モデルにおける選択的脳低温療法 低酸素による体循環および脳循環の変化. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 22) 岡部仁美、中村友彦、真喜屋智子、朴成愛、鈴木昭子、新津健裕、若林崇、山口文佳、田村正徳、海野信也. 右肺高度低形成に左横隔膜弛緩症を合併した症例. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 23) 新津健裕、中村友彦、真喜屋智子、朴成愛、鈴木昭子、岡部仁美、若林崇、山口文佳、田村正徳、海野信也. 胃穿孔による先天性胎便性胸腹膜炎を合併した出生前診断の先天性横隔膜ヘルニアの一例. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)

- 24) 朴成愛, 真喜屋智子, 鈴木昭子, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 中村友彦, 田村正徳, 兵藤博恵, 海野信也. 病理学的には単純型でありながら幽門閉鎖症を合併した先天性表皮水泡症の一例. 第38回日本新生児学会. 2002 (神戸)
- 25) 鈴木昭子, 松谷淳子, 西村力, 清水健司, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 佐橋剛, 中村友彦, 田村正徳. 超低出生体重児の上気道における常在菌叢の獲得とMRSA保菌者に関する検討. 大101回日本小児科学会甲信地方会 (松本市)
- 26) 山口文佳, 中村友彦, 田村正徳, 海野信也. 総合周産期母子医療センター新生児科平成13年度の活動報告. 第108回長野県産科婦人科医会総会・学術講演会. 2002 (長野市)
- 27) M. Tamura, T. Nakamura, T. wakabayashi. THE PEEP ENHANCEMENT EFFECT OF PARTIAL LIQUID VENTILATION WITH PERFLUOROCARBON (Part1). 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 (ニュージーランド)
- 28) M. Tamura, T. Nakamura, T. wakabayashi. THE PEEP ENHANCEMENT EFFECT OF PARTIAL LIQUID VENTILATION WITH PERFLUOROCARBON (Part2). 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 (ニュージーランド)
- 29) T. wakabayashi, T. Nakamura, M. Tamura. PARTIAL LIQUID VENTILATION WITH LOW-DOSE OF PERFLUBRON AND HIGH FREQUENCY OSCILLATION IMPROVES OXYGENATION IN A RABBIT MODEL OF SURFACTANT-DEPLETION. 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 (ニュージーランド)
- 30) T. Hiroma, T. Nakamura, M. Tamura. The early use of inhaled beclomethasone prevent severe BPD in infants with intra-uterine chorioamnionitis. Hot topics 2001 in neonatology. (Washington, DC)
- 31) 加藤良美, 岩田欧介, 門脇幸子, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳, 小木曾嘉文, 高島幸男. 新生児の安全で効果的な脳低温療法を求めて、第7報 脳機能と病理像に与える影響. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 32) 加藤良美, 福岡雅楽子, 岩田欧介, 朴成愛, 鈴木昭子, 山口文佳, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳. 出生児体重1500g未満の多胎児の発達に関する検討. 加藤良美, 岩田欧介, 門脇幸子, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳, 小木曾嘉文, 高島幸男. 新生児の安全で効果的な脳低温療法を求めて、第7報 脳機能と病理像に与える影響. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 33) 朴成愛, 加藤良美, 福岡雅楽子, 岩田欧介, 鈴木昭子, 山口文佳, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳. 先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成の評価法としての呼吸機能検査の有用性. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 34) 福岡雅楽子, 朴成愛, 加藤良美, 岩田欧介, 鈴木昭子, 山口文佳, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳. 超低出生体重児の退院時における聴性脳幹反応の検討. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 35) 広間武彦, 中村友彦, 田村正徳. NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン作成のための全国アンケート調査結果. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 36) 中村友彦, 福岡雅楽子, 朴成愛, 加藤良美, 岩田欧介, 鈴木昭子, 山口文佳, 植田育也, 田村正徳. パルス色素希釈法を用いたPartial Liquid ventilation中の循環動態の検討. 第37回日本新生児学会. 2001 (横浜)
- 37) 加藤良美, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭子, 山口文佳, 岡部仁美, 新津健裕, 中村友彦, 田村正徳. 当院における極低出生体重児フォローアップの検討. 第99回日本小児科学会甲信地方会. 2001 (駒ヶ根)
- 38) 広間武彦, 加藤良美, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭子, 山口文佳, 岡部仁美, 新津健裕, 中村友彦, 田村正徳. NICUにおける血液浄化療法施行例の検討. 第99回日本小児科学会甲信地方会. 2001 (駒ヶ根)
- 39) 鬼塚照美, 近藤元三, 前田俊英, 新尾恒美, 近藤裕一, 湯川榮二, 今村武晴, 入倉 充, 入江徹美. 低出生体重児におけるテオフィリンの母集団薬物動態解析, 第9回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2001年5月, 熊本.
- 40) 鬼塚照美, 近藤元三, 前田俊英, 新尾恒美, 近藤裕一, 湯川榮二, 今村武晴, 入倉 充, 入江徹美. 未熟児無呼吸発作の薬物治療における薬剤師の役割, 第18回日本TDM学会学術大会, 2001年6月, 東京.
- 41) 入倉 充, 今村武晴, 鬼塚照美, 入江徹美, 近藤元三, 前田俊英, 新尾恒美, 近藤裕一, 山崎俊夫. 血清中ドキサプラムおよびその代謝物の同時微量定量法の確立, 日本薬学会第122年会, 2002年3月, 千葉.
- 42) 入江徹美, 今村武晴, 入倉 充, 鬼塚照美, 横山亜紀子, 近藤元三, 前田俊英, 新尾恒美, 園田ユカ, 川瀬昭彦, 近藤裕一, 山崎俊夫. 低出生体重児におけるテオフィリンの母集団薬物動態パラメータに基づく投与設計, 日本薬剤学会第17年会, 2002年3月, 静岡.
- 43) 鬼塚照美, 横山亜紀子, 近藤元三, 前田俊英, 新尾恒美, 園田ユカ, 川瀬昭彦, 近藤裕一, 湯川榮二, 今村武晴, 入倉 充, 入江徹美. 母集団薬物動態パラメータに基づく未熟児無呼吸発作に対するテオ

- イリンの投与設計, 第19回日本TDM学会学術大会, 2002年5月, 熊本.
- 44) 入倉 充, 鬼塚照美, 入江徹美, 近藤裕一, 川瀬昭彦, 山崎俊夫, 低出生体重時におけるドキサプラムの体内動態, 第47回日本未熟児新生児学会学術集会, 2002年12月, 大阪.
- 45) 近藤裕一, 川瀬昭彦, 中村紳二, 入倉 充, 鬼塚照美, 入江徹美, 未熟児無呼吸発作に対するネオフィリン内服液の有用性, 第47回日本未熟児新生児学会学術集会, 2002年12月, 大阪.
- 誌上発表
- 1) 藤村正哲. Wilson-Mikity 症候群. 小児科診療 2001;64 (増刊)
 - 2) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics International* 2001;43:124-127.
 - 3) 藤村正哲. 新生児医療と経済. 小児看護 2001;24:503-508
 - 4) 山崎不二子, 藤村正哲. 新生児期における薬物投与と医療事故—システム上の問題点—. 周産期医学 2001;31:1151-9.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 藤村正哲. 未熟児・新生児と医薬費開発の視点. 小児内科 2002;34:412-415
 - 8) 藤村正哲. 慢性肺疾患の分類と診断. 周産期医学 2002;32:721-724.
 - 9) 市橋 寛, 藤村正哲, 野渡正彦他. NRN 多施設共同試験, 超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌 2002;38:513-519.
 - 10) Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiake S, Suehara N, Wada Y, Fujimura M. Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2002;109:650-655.
 - 11) 山崎俊夫. 呼吸賦活剤 Neonatal Care 春季増刊: 208-213, 2001.
 - 12) 山崎俊夫. 新生児の高カリウム血症 周産期医学 31: 563-564, 2001.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 山崎俊夫. 胎内発育遅延(IUGR)児をめぐる話題. 愛知県小児科医会報, 76:22-26, 2002
 - 17) 山崎俊夫. 腎機能異常. 小児科学, 第2版, 445-450, 2002, 医学書院
 - 18) 山崎俊夫. 新生児の分類と胎児発育の評価. 小児科診療マニュアル, 175-177, 2002, 名古屋大学出版会
 - 19) 山崎俊夫. ハイリスク児と出生前の情報. 小児科診療マニュアル, 177-178, 2002, 名古屋大学出版会
 - 20) 山崎俊夫. 新生児一過性多呼吸. 小児科診療マニュアル, 211-212, 2002, 名古屋大学出版会
 - 21) 山崎俊夫. 呼吸窮迫症候群. 小児科診療マニュアル, 212-214, 2002, 名古屋大学出版会
 - 22) 山崎俊夫. 新生児慢性肺疾患 (CLD) と KL-6. 小児科, 44: 79-85, 2003
 - 23) 山崎俊夫. 低出生体重児の無呼吸発作. 今日の治療指針 2003 年版, 882-883, 2003, 医学書院
 - 24) 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.
 - 25) 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ボ蛋白の迅速分析法の開発. 薬学研究所の進歩, 研究成果報告集 18, 印刷中.
 - 26) 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.
 - 27) Miyata M, Yamazaki T, Nagaoka S, Hata T. Evaluation of respiratory modulation on the pulse wave amplitude in low-birth-weight neonate. *J SBSS*. 2002. 16(3): 215-216.
 - 28) 田村正徳. 未熟児の無呼吸発作. 今日の治療指針2002年版. 2002;44:830

- 29) 田村正徳. HFV. 呼吸管理 (編集:窪田達也編他). 2002;157-168
- 30) 田村正徳. AHA国際ガイドライン2000に基づいた新生児の心肺蘇生. 臨床麻酔. 2002;26:3:486-491
- 31) 田村正徳. ファミリーケアと医師の役割. Neonatal Care 春季増刊. 2002;150-154
- 32) T. Nakamura, M. Tamura. Partial Liquid Ventilation™ with Low Dose of Perflubron and a Low Stretch Ventilation Strategy Improves Oxygenation in a Rabbit Model of Surfactant Depletion. Bio Neonate. 2002;82:66-69
- 33) T. Hirota, T. Nakamura, M. Tamura. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Neonatal Onset Hyperammonemia. American Journal of Perinatology. 2002;19:4:221-224
- 34) 岩田欧介, 門脇幸子, 田村正徳, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 平林伸一, 笛木昇, 近藤良明. MRI FLAIR法における脳室周囲低信号域の臨床的意義 -第1報 新生児期のMRI所見とその後の画像変化-. 日本小児科学会誌. 2002;106:19-28
- 35) 門脇幸子, 岩田欧介, 田村正徳, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 平林伸一, 笛木昇, 近藤良明. MRI FLAIR法における脳室周囲低信号域の臨床的意義 -第2報 周産期のデータと新生児期のMRI所見の対応-. 日本小児科学会誌. 2002;106:29-37
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.

7. 知的所有権の取得状況

なし