

平成15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

目 次

第3分野

課題番号

20030917A KH31028	非晶質の特異性を活かしたバイテク薬物および超難溶性薬物の製剤化とその評価	吉岡澄江 …… 1
918A KH31029	ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発	能美健彦 …… 10
919A KH31030	バイオテクノロジー応用医薬品等の評価技術の開発	川崎ナナ …… 18
920A KH31031	医薬品等における汚染菌および汚染菌体成分検出のための正当な評価と新試験法の開発に関する研究	棚元憲一 …… 27
921A KH31032	動物を用いたヒト型薬物代謝酵素誘導能検索法と薬物動態における変動巾を規定する因子に関する研究	大野泰雄 …… 33
922A KH31033	医薬品開発と再生医学への応用を目指した細胞成熟制御法の開発	藤本純一郎 …… 43
923A KH31034	創薬における毒性回避のための戦略：cDNAマイクロアレイ解析による関連分子の探索と毒作用予見技術の確立	井上 達 …… 48
924A KH31035	新機能素材の食品化学的評価と分析に関する研究	合田幸広 …… 58
925A KH31036	医薬品の適性使用に向けたヒト薬物代謝特性の解析・予測支援システムの構築とハイスループット試験系についての研究	頭金正博 …… 67
926A KH31037	多剤併用療法に則した新しい迅速結核菌薬剤感受性試験法の開発	山崎利雄 …… 74
927A KH31038	食中毒菌および毒素のレセプター結合能等を応用した検査法の開発とその評価法の確立	山本茂貴 …… 83
928A KH32081	DNA-カチオン性脂質複合体製剤の保存安定性の評価法に関する研究	阿曾幸男 …… 90

第4分野

929A KH41039	ボツリヌスA～F型神経毒素を用いたジストニア等の治療方法の確立	小熊恵二 …… 97
930A KH41040	小児先天異常症の原因遺伝子の解明と治療法の開発に関する研究	奥山虎之 …… 101
931A KH42074	熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究	名和行文 …… 105
932A KH42075	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	山崎俊夫 …… 115

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

研究要旨 新生児用医薬品の科学性・倫理性を実証するための臨床試験ガイドンスを作成した。同時に、新生児適応外医薬品の中で必要度が高い未熟児無呼吸発作治療薬としてのドキサプラムと慢性肺障害予防目的でのフルチカゾン吸入の安全性・有用性を検討した。

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) 熊本大学大学院医学薬学研究部・薬剤情報分析学 入江徹美
- (3) 長野県立こども病院新生児科 中村友彦

A. 研究目的

わが国における新生児用医薬品の適応や緊要性、実用性、倫理性を科学的に検証するために、臨床試験組織を組織・運営し、新生児に対する安全で有効な薬物療法を実施するための臨床試験方法を確立する。また、新生児適応外医薬品の中で臨床必要度が高い未熟児無呼吸発作治療薬としてのドキサプラム、および慢性肺疾患予防薬としてのフルチカゾン吸入の安全性・有効性を検証するために臨床薬理学的研究を行う。

B. 研究方法

本研究は以下の4つの分担研究班により遂行された。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 藤村正哲

本研究班の課題は、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、エンドポイントとして不可欠の発達予後評価方法の確立、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。

新生児臨床研究ネットワークの運営に関する下記の課題別に、文献研究と実際に進行している2課題についての実証を行った。

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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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 山崎俊夫
 ①「新生児臨床研究ネットワーク」を通して、「ドキサプラムの薬物動態学的研究」班と連携して多施設共同のドキサプラムの臨床薬理学的検討を行った。

②10～13 週齢の雄のウイスター系ラット (n=7) で、生体信号を Biopack Systems 社 MP150 ポリグラフ記録装置で連続記録し、高速フーリエ変換法で得られた心拍変動、呼吸波の周波数を解析ソフト Acknowledge ver3.5 を用いて解析した。次いでドキサプラムを投与し、心電図、呼吸波を記録した後、同様に電気刺激を行い心拍、呼吸への影響を検討した。

また得られた記録の呼吸波と心拍変動の 1.0Hz の低周波成分 LF と、高周波成分 HF の周波数密度 (PSD) とその比 LF/HF の迷走神経刺激前後での変化を、ドキサプラム投与前後で比較検討した。

③未熟児無呼吸発作を呈している 16 例の低出生体重児の生体ポリグラフ記録、心電図 (ECG)、脳波 (EEG)、眼球運動電位図 (EOG)、呼吸波 (RW) をデジタル記録システム MP150 を用いて連続記録し、心拍変動解析は EEG、EOG や行動学的基準から判断された静睡眠期の 60 秒間の時間領域で行い、RR 間隔を自己相関高速フーリエ変換法 (FFT 法) で解析し HRV のパワースペクトルを得た。得られた HRV のパワースペクトルから低周波数、高周波数、全周波数と respiratory sinus arrhythmia (RSA: 呼吸周波数のピークと一致した幅 0.12Hz の周波数帯) の 4 つの周波数帯での周波数密度 (PSD) を計測し、本剤の投与前後で比較した。またそれぞれの周波数帯での PSD の比、LF/HF、HF/TF と RSA/TF について本剤投与前後で比較した。

3. 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」 分担 入江徹美

①「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」班に所属する 9 の共同研究施設で、未熟児無呼吸発作のためドキサプラムによる治療を受けた低出生体重児 47 例 (患児の背景を表 1 に示す) の検体を用いてドキサプラムの薬物動態を解析した。

表 1. 患児背景

患児数 (人)	47 (男: 32, 女: 15)
採血点数	117 点
在胎週数 (weeks)	29.5 ± 2.2
出生体重 (kg)	1.221 ± 0.347

治療開始日齢	10.0 ± 11.0 (0-57)
ドキサプラム投与日数	17.6 ± 13.5 (3-50)

②NONMEM 法を用いた母集団薬物動態解析を行ない、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの至適投与計画を立案する。

4. 「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」 分担 中村友彦

①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する。

②多施設無作為割付二重盲検試験計画を作成する。(倫理面への配慮)

①研究計画は主任研究者、分担研究者によって構成される研究諮問委員会による承認を受ける。

②本研究の各施設における実施については、施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ、施設としての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然るべき委員会 (IRB 等) において承認を受けること。必要に応じて委託契約など、所定の手続きを行う。

③文書による患者・代諾者への説明と同意の実施。

④新生児臨床試験に関する倫理的なガイドラインは、GCP, ICH-E11 にのっとりその条項を遵守する。

⑤説明書、同意書は研究班として別に定める。個々の実施施設は研究班の説明書、同意書に変更を加えることができる。

さらに具体的な臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にするとともに、試験実施後も有害事象発症時は、直ちに主任研究者、分担研究者、研究諮問委員会および厚生労働省へ報告の上、家族にも説明して試験を中止する。また、動物実験に当たっては各施設の該当委員会での承認を受け、動物愛護の精神にのっとり実験を行う。動物の飼育、ならびに死体の処理には十分な倫理的配慮を行う。

C. 研究結果

1. 「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」

1) 本研究において特記すべき研究成果

- 新生児を対象とする臨床試験の安全性・倫理性・有効性評価などに関するガイドライン整備をおこなったこと。
- 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、エンドポイントと

して不可欠の発達予後評価方法の確立、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、新生児臨床研究ネットワークのランダム化比較試験を実施して実証的研究を行ったこと。

- ランダム化比較試験の国際的な基準をクリアできるだけの臨床試験計画に関する条件を示したこと。

2) 新生児ランダム化比較試験ガイダンス

新生児分野における新生児ランダム化比較試験ガイダンス (A4 版本文 53 ページ、研究成果の刊行物としてファイルに編綴した) を作成した。その主な項目は下記の通りである。

- I. 新生児医療における医師主導の自主的な臨床試験組織構築のためのガイドライン
- II. CONSORT 声明に基づくランダム化比較試験の構築ガイドライン
- III. 新生児臨床試験のコーディネーション・ガイドライン
- IV. インターネット利用/電子化臨床試験支援システム・ガイドライン
- V. 新生児 RCT におけるプラセボに関するガイドライン
- VI. 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ガイドライン
- VII. 小規模施設における新生児臨床試験実施ガイドライン
- VIII. 新生児臨床試験における症例調査表の設計ガイドライン
- IX. 施設別患者データベース構築ガイドライン

3) NRN によるランダム化比較試験の評価と展望

1. 脳室内出血予防試験は、改訂 CONSORT 声明 が勧告する 22 の項目中、1 項目 (割付けの隠蔽化) の微小な技術的困難を除く 21 項目を満たしていた。
2. RCT 論文 27 編における症例調査項目のなかで普遍的と考えられる項目は、現在進行中の NRN の 4 試験において 症例調査票の調査項目 としてほとんどが含まれていた。一方調査項目が多岐にわたり過大な傾向が認められた。
3. プラセボ対照試験の倫理 を確立するため、臨床試験計画書をデザインする段階での 6 項目 20 問のチェックリストを作成した。
4. 地域周産期母子医療センター が行える新生児臨床試験としては、成熟新生児を対象としたものが可能である。
5. Neonatal Research Network (NRN) における仮想データセンターシステムの開発・運用

経験をふまえて インターネット利用/電子化臨床試験支援システム に要求される条件と実装への提案を行った。

6. 新生児臨床試験エンドポイントに不可欠な 長期発達予後評価 の体制整備が必要である。当面の課題として試験施設におけるフォローアップ体制の充実が不可欠であり、暫定的には RCT 事務局からの支援なしに試験を完遂することが困難な状況にある。
7. 新生児臨床試験に対する機運は高まっているものの、診療従事者が日常の診療に追われている状況下では臨床試験が荷重となっている傾向がよみとれた。各施設において臨床試験の調査表のチェックや臨床試験全体を把握・管理する立場の コーディネータ確立 が最も実現可能な方策である。
8. 新生児臨床試験ガイダンス の一層の整備を図ることによって、迅速・安全・正確な試験を遂行できることが明らかである。

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多施設共同のドキサプラムの薬物動態学的研究は、わが国の 9 つの新生児診療施設で「ドキサプラムの薬物動態学的研究」班により次項のように解析された。

②ラットの生体信号記録実験では、本剤投与後に呼吸振幅は有意に増大し、30 分後には投与前のレベルに復帰した。心拍数は増加傾向を示したものの有意な差はなかった (表 2)。

表 2

Mean±SE	投与前	1min	15min	30min
RW p-p(mm)	245 ± 0.05	3.36 ± 0.06*	3.13 ± 0.08*	2.69 ± 0.09
HR(BPM)	389.5 ± 5.7	384.9 ± 2.0	375.5 ± 3.7	361.5 ± 3.8

*p<0.01

心拍変動で交感神経、副交感神経両方の活動を含むとされる LF 成分の迷走刺激前後の変化をみると、ドキサプラム投与前では迷走神経刺激後に有意に増加したが、投与後では有意な変化は認めなかった。

また、副交感神経活動を表すとされる HF 成分は、ドキサプラム投与前では迷走神経刺激後に有意な増加が認められたが、投与後では投与前に比べて迷走神経刺激前から有意に高い値を示しており、迷走神経刺激後は有意な増加はなかった (表 3)。

表 3

Mean±SE(msec ²)	Pre	30 sec	60 sec	90 sec
投与前F	435.9 ± 58.3	2426.4 ± 297.7*	316.4 ± 23.8	367.8 ± 30.3
投与後F	517.4 ± 90.1	782.2 ± 53.0	318.8 ± 21.2	367.9 ± 27.5
投与前M	1474.4 ± 133.2	2041.6 ± 208.5*	2122.7 ± 203.6	2028.0 ± 201.3
投与後M	2753.6 ± 199.3*	3204.8 ± 193.6	3000.9 ± 218.7	3235.9 ± 219.3

**p<0.01, *p<0.05

さらに、自律神経平衡をあらわす心拍変動の低周波成分と高周波成分の周波数密度の比率、LF/HFの迷走神経刺激後の変化をみると、ドキサプラム投与前では、迷走神経刺激後に有意な増加がみられたが、投与後では迷走神経刺激前後で有意な変化は認めなかった(表4)。

表4

Mean±SE	Pre	30 sec	60 sec	90 sec
投与前LF/HF	0.402 ± 0.057	0.923 ± 0.034*	0.192 ± 0.014	0.245 ± 0.018
投与後LF/HF	0.159 ± 0.013	0.262 ± 0.016	0.154 ± 0.017	0.137 ± 0.011

*p<0.05

③ヒトの低出生体重児での各周波数帯のPSDの比の変化をみると、LF/HFの値はドキサプラム投与後に明らかに低下した。HF/TFの値は増加傾向を示したものの統計学的には有意差はなかった。RSA/TF値は不変に留まった(表5)。

表5

	前	後	p
LF(ms ²)	320.7 ± 54.8	492.2 ± 693.3	0.345
HF(ms ²)	34.2 ± 33.1	56.4 ± 67.3	0.207
TF(ms ²)	423.9 ± 262.3	611.1 ± 817.4	0.390
RSA(ms ²)	4.3 ± 7.5	4.2 ± 5.6	0.985
LF/HF	14.4 ± 10.2	7.9 ± 1.8	0.023
HF/TF	0.083 ± 0.062	0.093 ± 0.023	0.442
RSA/TF	0.012 ± 0.015	0.012 ± 0.010	0.917

3. 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」

①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 は定量限界でもクロマト上で良好に分離した。また、ドキサプラムは 0.04 ~ 8.60 · g/mL, ケトドキサプラムは 0.04 ~ 7.28 · g/mL の濃度範囲で良好な直線性(r=0.99)を示した。AHR 0914 は 0.13 ~ 7.91 · g/mL, AHR 5904 は 0.04 ~ 6.44 · g/mL の濃度範囲で良好な直線性(r=0.99)を示した。

今回の対象から得られたドキサプラムの薬物動態は表6のようであった。

表6. ドキサプラムの薬物動態

分布容積 (Vd, L/kg)	4.3 ± 2.0 (0.25-8.9)
クリアランス (CL, L/kg/h)	0.62 ± 0.44 (0.11-2.00)
消失速度定数 (ke)	4.9 ± 2.0 (1.6-10.2)
半減期 (t _{1/2} , h)	

ドキサプラムのクリアランスにどのような因子が影響を及ぼしているのかを検討したところ、ばらつきが大きく在胎週数、受胎後週数、生後日齢、体重、いずれとも明白な相関は認められなかった。

また、消失相のデータが得られた23名の患児について、その消失速度定数(ke)および、半減期(t_{1/2})

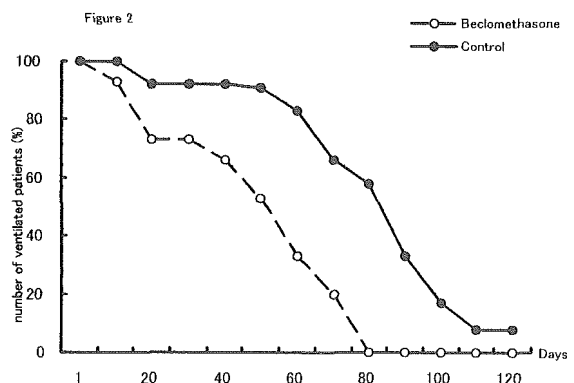
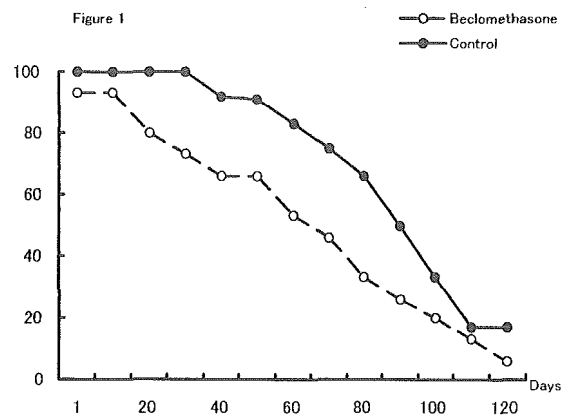
に影響を及ぼす因子について、解析を行ったところ、在胎週数、受胎後週数、生後日齢、および体重いずれの因子とも相関は認められなかった。速度定数、及び分布容積は、それぞれ2.9-10.2h、0.07-0.24、及び1.1-19.9 L/kgであった。また、消失速度定数は受胎後期間と高い相関を示した。

③低用量投与でも十分効果を示す児がいること、血中濃度が従来言われている有効濃度より低値でも効果がある児が存在することなどが明らかになり、低用量投与は有用かつ安全な治療法であることが分かった。

4. 「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」

①長野県立こども病院において子宮内感染症があり厚生省分類でIII型の慢性肺障害に進行すると予測される超低出生体重児15名に生後早期よりステロイド吸入を行った結果、

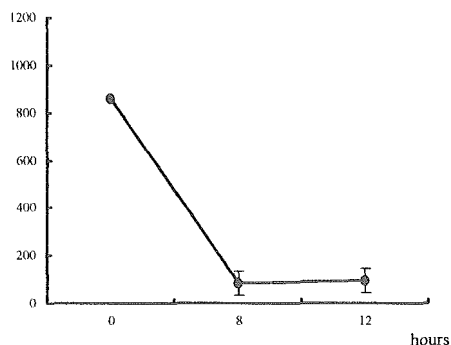
ステロイド吸入を行わなかった児に比較して有意に重症CLD発症率を低下させ早期に酸素投与もが中止でき (figure 1)、人工呼吸器から離脱できた (Figure 2)。



②8羽の成熟日本兎(体重2000±100g)を麻酔後気管切開し、2.5Frの気管内チューブを気管内留置し、エアロゾル噴霧器スプレー(容量125ml)を使用して、吸入ステロイド50µg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、吸入

ステロイド吸入直後ならびに8時間、12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ステロイド濃度をLiquid Chromatography Mass Spectrometric assay (LCMS/MS) にて測定した。その結果、投与したステロイドの1～2.4%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、12時間後にはその量は約1/10になっていた。

Figure3



③これらの結果に基づき、極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するステロイド吸入療法の多施設共同無作為化二重盲検比較試験計画を作成した。試験計画の概要は以下の通りである。超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設共同無作為化二重盲検比較試験の目的

生後早期のフルチカゾン吸入が、超低出生体重児における慢性肺障害発症を予防または軽減し、超低出生体重児の精神運動発達予後改善をすることを評価する。

試験のデザイン

多施設共同無作為化二重盲検比較試験

対象

1. 選択基準

- (1) 出生体重が1,000g未満の超低出生体重児
- (2) 投与開始が生後24時間以内に可能な症例
- (3) 挿管の上、人工換気療法が必要な症例で、挿管チューブ径が2.5mm以上の症例
- (4) 本試験に参加することの同意が保護者（代諾者）から得られている症例

2. 除外基準

- (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない）
- (2) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児
- (3) コントロール不良な高血糖のある児
- (4) コントロール不良な高血圧のある児
- (5) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認

めた児

（注：動脈管開存症は含まない）

(6) その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例
投与量

試験薬（フルチカゾン）1回1 puff (50 μg/dose) または偽薬を1日2回、12時間毎投与する。

投与方法

Jackson-Rees bag または Ambu bag に、エアロゾル噴霧器スパーサーに治験薬液容器を垂直になるように装着する。スパーサーを気管内チューブに接続した後に治験薬を1 puff 噴霧し、直ちに3回 Manual Bagging して気道内に投与する。換気圧は吸気圧20 cmH₂Oを目安とする。

投与期間

開始後6週間、但し抜管した場合は、その時点で投与終了とする。

評価項目

1. Primary endpoint

酸素投与日数の減少

2. Secondary endpoint

(1) 胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした CLD 病型（成因）別にフルチカゾン予防投与群において

①4週のCLDの発症率の低下

②重症CLD（修正36週で酸素投与が必要な児）の発症率の低下

(2) 1歳半での発達障害を軽減

(3) 3歳での発達障害を軽減

目標症例数

評価可能症例として、試験群 188例、対照群 188例 総376例

試験実施期間

平成16年5月より1年間

D. 考察

1. 「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究」

本研究により、新生児を対象とする臨床試験の安全性・倫理性・有効性評価などに関する方法論をほぼ整備することができ、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、エンドポイントとして不可欠の発達予後評価方法の確立、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ガイドランスを作成した。これにより、国際的な基準をクリアできるだけの臨床試験計画に関する条件を示すことができたと考える。

今後は、Quality assurance、Quality control、エンドポイントの設定、研究財政基盤などについてさらに踏み込んだ検討が必要と思われた。

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」

今回の動物実験から、ドキサプラムは通常の投与量では安全であると考えられた。さらに迷走神経刺激による呼吸循環抑制からの回復における自律神経平衡の不均衡を減弱させている可能性が示唆された。

またヒトにおける臨床生理学的検討では、ドキサプラムは呼吸迷走神経活動を促進し無呼吸を軽減させることが明らかになった。そして、この自律神経の不均衡を軽減させる作用が accentuated antagonism に基づく vagal hyperreactivity を抑止し、未熟児無呼吸発作に併発する徐脈発作の減少に関与している可能性が示唆された。

3. 「ドキサプラムの薬物動態学的研究」

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有していることが明らかとなった。

また、ドキサプラムおよびその代謝物濃度は個人間で大きなバラツキがあることが明らかとなり、低用量でも十分効果を示す患児がいることが分った。すなわちドキサプラムの血中濃度が低くても、無呼吸発作に有効である可能性が示唆された。

さらに消失速度定数と受胎後週数との間に強い関連性が示唆された。

我々が設定している低用量投与方法は、副作用の発現もなく、無呼吸発作に有効であると考えられた。今後は本研究のプロトコールに従って、ドキサプラムが投与された患児の薬物速度論データを集積し、低出生体重児におけるドキサプラムの母集団薬物動態解析を行ない、ドキサプラムとその代謝物の血清中濃度の変動要因を明らかにし、患児ごとの適切な投与量を設定していく必要性がさらに明確になった。

4. 「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」

今回の検討から、生後早期の吸入ステロイドが修正 36 週における重症 BPD の発症を予防し、全身性ステロイドの使用と挿管期間を減少できる可能性が示唆された。

新生児肺に対するステロイド作用の機序の可能性として、サーファクタントと抗酸化物質の産生

増とプロスタグランジンおよびロイコトリエン合成の抑制、ならびにサイトカインによる炎症を軽減することである。しかしながら全身性のステロイド投与は、脳の発達に及ぼす長期的な影響が危惧されている。最近、吸入ステロイドは全身性の副作用が少なく、CLD の治療または予防として注目されているが、最近の吸入ステロイドの試験のオーバービューでは呼吸機能を良くして、全身性ステロイドの使用を減らす短期間の利点はあるものの、長期的な利点や CLD の死亡率や危険因子に対する影響はないと結論付けている。我々は、吸入ステロイドはそれぞれの違った病因メカニズムを持った CLD の児に違った影響を及ぼすのではないかと考えている。本研究は randomized and blinded study ではないとの制限がある。本当に生後早期の吸入ステロイドが重症 CLD の発症を減少させるかどうかについて、大規模な double blind control trial が必要であることは明確であり、これまでの臨床的検討ならびに動物実験結果に基づき、極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するステロイド吸入療法が多施設共同無作為化二重盲検比較試験を計画し、本年 5 月より開始予定である。

E. 結論

「新生児臨床研究ネットワーク」の構築と、新生児臨床試験ガイドラインの作成により、新生児に対する安全で有効な薬物療法の検証と提案が可能となったと考えられた。また、新生児適応外医薬品の中で臨床上必要度が高いとされたドキサプラムとフルチカゾンの薬物動態および有効性や生体に対する作用などが明らかにされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山崎俊夫. 新生児慢性肺疾患 (CLD) と KL-6. 小児科, 44:79-85, 2003
- 2) 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
- 3) 宮田昌史, 畑忠善, 佐野葉子, 鈴木研史, 小林朱里, 山崎俊夫. 早産低出生体重児の自律神経機能の発達 心拍変動周波数解析を用いた検討. 日本新生児学会雑誌, 2003. 39 (3) . 511-518.
- 4) Matsuura H, Hata T, Miyata M, Yoshitani Y, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T, Nomura H, Nagaoka S. Correlation of PP and PR intervals in premature low birth weight infants. Biol Sci Space, 2003, 17:3, 261-262.
- 5) Hata T, Nagaoka S, Uchiyama H, Nishimura M,

- Watanabe Y. Characteristics of Heart Rate Variability and Mayer Waves During Paroxysmal Atrial Tachycardia. *Int. J. Bioelectromagnetism*. 2003; 5: 141.
- 6) 中村友彦. 超低出生体重児の後障害なき救命のための慢性肺疾患発症予防. *日本小児科学会雑誌*. 107.11.1469-1477:2003
- 7) 中村友彦, 鈴木昭子. 小児疾患診療のための病態生理 2 - 胎便吸引症候群 -. *小児内科*. 35.103-105: 2003
- 8) 中村友彦. 今日の治療指針 2004 - 新生児仮死 -. 医学書院. 892-893: 2004
- 9) 中村友彦. 周産期の治療薬マニュアル - 慢性肺疾患治療薬 -. 一. 気管支拡張剤 -. *周産期医学*. 33.761-764:2003
- 10) 深尾有紀, 鈴木昭子, 中村友彦. なるほど用語集 - エアリーター -. *Neonatal Care*. 16(6)82-83: 2003
- 11) 相野田幸江, 鈴木昭子, 中村友彦. なるほど用語集 - P T V (patient trigger ventilation) -. *Neonatal Care*. 16(8)76-77: 2003
- 12) 橋本美由紀, 中村友彦. なるほど用語集 - 慢性肺疾患 (CLD) -. *Neonatal Care*. 16(10)78-79: 2003
- 13) 野村雅子, 鈴木昭子, 中村友彦. なるほど用語集 - 超低出生体重児の発達予後 -. *Neonatal Care*. 16(12)89-90: 2003
- 14) Golbidi S, Moriuchi H, Yang C, Irikura M, Irie T, Hamasaki N, Preventive effect of phosphoenolpyruvate on hypoxemia induced by oleic acid in guinea pigs. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 336-340 (2003).
- 15) Yang C, Moriuchi H, Takase J, Ishitsuka Y, Irikura M, Irie T, Oxidative stress in early stage of acute lung injury induced with oleic acid in guinea pigs. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 424-428 (2003).
- 16) 鬼塚照美, 近藤元三, 前田俊英, 進尾恒美, 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母集団薬物動態パラメータに基づくテオフィリンの投与設計 - Therapeutic Orphans の解決に向けた薬学的取り組み II -. *TDM 研究*, 20, 249-256 (2003).
- 17) 山崎俊夫. 周産期の治療薬マニュアル. 呼吸障害、無呼吸発作に対する薬物療法の基本的考え方. *周産期医学*. 33: 752-754, 2003
- 18) 山崎俊夫. 周産期の治療薬マニュアル. 無呼吸治療薬. *周産期医学*. 33: 755-758, 2003
- 19) 山崎俊夫. 周産期の治療薬マニュアル. 呼吸窮迫症候群. *周産期医学*. 33: 759-760, 2003
- 20) 金澤忠博・安田 純・糸魚川直祐・南 徹弘・北島博之・藤村正哲 2003 超低出生体重児の精神発達予後 未熟児新生児学会雑誌 15(2): 183-195.
- 21) 金澤忠博・北島博之・小瀬良幸恵・中農浩子・山本悦代・藤村正哲・糸魚川直祐 2004 カンガルーケアの効果 - 行動パターンの研究から (予報) - *Neonatal Care*, 17(2): 28-35.
- 22) 藤村正哲. 米国における小児医薬品 off-label 問題への取り組みに関する研究. 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究・医薬安全総合研究事業・研究報告書. 平成 15 年 4 月
- 23) 藤村正哲. 米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み. *日本小児科学会雑誌* 2003;107:1306-1316.
- 24) 藤村正哲. 新生児医療における off-label use. *周産期医学* 2003;33:23-29.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Yamazaki T. Pharmacotherapy for apnea of prematurity. The 6th World Congress of

- Perinatal Medicine, Osaka, 2003.
- 6) Miyata M, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T, Hata. T
Doxapram hydrochloride using for treatment
of apnea of prematurity, cause what effect to
autonomic nerves. The 6th World Congress of
Perinatal Medicine, Osaka, 2003.
- 7) 入倉 充、田邊かずよ、平島佳代子、今村
武晴、森内宏志、入江徹美、鬼塚照美、近
藤元三、前田俊英、進尾恒美、川瀬昭彦、
近藤裕一。低出生体重児におけるテオフィ
リンの代謝変動と治療効果。医療薬学フ
ォーラム 2003, 2003 年、7 月、広島。
- 8) 張 炳謙、一野仁実、今村武晴、鬼塚照美、
森内宏志、入倉 充、入江徹美、川瀬昭彦、
近藤裕一、山崎俊夫。低出生体重児におけ
るドキサプラムの体内動態 -無呼吸発作治
療のための有効血中濃度域の再検討-。医療
薬学フォーラム 2003, 2003 年、7 月、広島。
- 9) 田邊かずよ、鬼塚照美、平島佳代子、今村
武晴、近藤元三、前田俊英、進尾恒美、川
瀬昭彦、近藤裕一、森内宏志、入倉 充、
入江徹美。未熟児無呼吸発作に対するテオ
フィリン投与と代謝物であるカフェインの
影響。第 36 回日本薬剤師会学術大会, 2003
年、10 月、福岡。
- 10) 平崎敬也、鬼塚照美、林田真由美、近藤元
三、前田俊英、進尾恒美、横山晃子、川瀬
昭彦、近藤裕一、湯川榮二、森内宏志、入
倉 充、入江徹美。新生児におけるフェノ
バルビタールの薬物動態。第 36 回日本薬剤
師会学術大会, 2003 年、10 月、福岡。
- 11) 入倉 充、張 炳謙、一野仁実、今村武晴、
鬼塚照美、森内宏志、入江徹美、川瀬昭彦、近
藤裕一、山崎俊夫。低出生体重児におけるドキ
サプラムの体内動態変動要因。日本薬学会第 124
年会、2004 年、3 月、大阪。
- 12) Fujimura M. Estudios colaborativos en
investigacion pediatrica: Multicenter
Clinical Trials-Neonatal Research Network
JAPAN-. XIII Curso Internacional "Pediatria
2003" Lima, Peru.
- 14) Fujimura M, Sumida Y, Kitajima H. Survival
and risk of disability in infants born less
than 24 weeks of gestation. Invited Lecture.
Fetus as a Patient Convention. Nov.2003.
Manila, Philippines.
- 15) Fujimura M, Kitajima H, Sumida H, Nakano H,
Kanazawa T. Perinatal factors which affect
the cognitive function of school age children
born in extremely preterm. . Invited Lecture.
Fetus as a Patient Convention. Nov.2003.
Manila, Philippines.
- 16) 藤村正哲。小児治験・臨床試験推進のために:
転機の年に。第 24 回日本臨床薬理学会。シンポ
ジウム 2003。
- 17) 近藤裕一、藤村正哲他。新生児適応外医薬品の
用法・用量の確立に関する研究。1) アンケー
トの作成方法について。第 30 回日本小児臨床薬
理学会 2003。
- 18) 大久保賢介、近藤裕一、藤村正哲他。新生児適
応外医薬品の用法・用量の確立に関する研究。
2) 使用実態についての調査結果。第 30 回日本
小児臨床薬理学会 2003。
- 19) Wakabayashi T, Nakamura T. partial liquid
ventilation with low dose of perflubron and
high frequency oscillation improves
oxygenation in rabbit model of
surfactant-depletion. ATS, Seattle, USA,
2003, 5. 16
- 20) Niistu, T, Nakamura T. Diffuse chorioamniotic
hemosiderosis is a high risk factor of acute
bronchoulmonary dysplasia in very low birth
weight infants. ATS, Seattle, USA, 2003, 5. 16
- 21) Nakamura T. Partial liquid ventilation and a
low stretch ventilation strategy prevent lung
injury in neonate. The 6th world congress of
perinatal medicine 大阪 2003, 9. 13
- 22) 松沢幸江、中村友彦他、高頻度振動換気法による
超低出生体重児の慢性肺障害発症予防 第48回未
熟児新生児学会 前橋 2003 11. 28
- 23) 清水健司、中村友彦他サーファクタント欠乏家兔
モデルにおけるエアロゾル化したPFCの酸素化に
及ぼす影響について 第48回未熟児新生児学会
前橋 2003 11. 28
- H. 知的所有権の出願・登録状況
- | | |
|-----------|----|
| 1) 特許取得 | なし |
| 2) 実用新案特許 | なし |
| 3) その他 | なし |

平成15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16年9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