厚生労働科学研究研究費補助金
小児疾患臨床研究事業

# 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究

平成17年度　研究報告書

主任研究者　　山﨑　俊夫

平成18（2006）年4月

## 厚生労働科学研究費補助金　小児疾患臨床研究事業
## 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」
## 研究構成員

| | 氏　名 | 所　属 | 部　署 | 役　職 |
|---|---|---|---|---|
| 主任研究者 | 山﨑　俊夫 | 藤田保健衛生大学医学部 | 小児科学 | 教授 |
| 分担研究者 | 北島　博之 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 新生児科 | 部長 |
| | 入江　徹美 | 熊本大学大学院薬学研究科 | 薬剤情報分析学分野 | 教授 |
| | 畑　　忠善 | 藤田保健衛生大学衛生学部 | 臨床病理学 | 助教授 |
| 研究協力者 | 梶原　真人 | 愛媛県立中央病院 | 新生児科 | 部長 |
| | 石田　明人 | 加古川市民病院 | 小児科 | 部長 |
| | 入倉　充 | 熊本大学大学院薬学研究科 | 薬剤情報分析学分野 | 助教授 |
| | 鈴木　千鶴子 | 名古屋第一赤十字病院 | 小児科 | 部長 |
| | 小山　典久 | 豊橋市民病院 | 小児科 | 部長 |
| | 早川　文雄 | 岡崎市民病院 | 小児科 | 部長 |
| | 林谷　道子 | 広島市民病院 | 小児科 | 部長 |
| ＮＲＮ運営委員長 | 藤村　正哲 | 大阪府立母子保健総合医療センター | | 病院長 |
| 登録委員 | 青谷　裕文 | 滋賀医科大学 | 小児科 | 非常勤講師 |
| コーディネーター | 平野　慎也 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 臨床試験支援室 | 室長 |
| 専門委員 | 橋本　修二 | 藤田保健衛生大学医学部 | 衛生学 | 教授 |
| | 中村　秀文 | 国立成育医療センター | 治験管理室 | 室長 |
| | 伊藤　　進 | 香川大学医学部 | 小児科 | 教授 |
| 事務局 | 水谷　仁子 | 藤田保健衛生大学医学部 | 小児科学 | 助手 |

事務局　住所　〒470-1192　愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98
藤田保健衛生大学医学部　小児科医局
電話　0562-93-9251
Fax　0562-95-2216

# 目　　次

Ⅰ．総括研究報告
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究 ------------------------------ 1
山﨑　俊夫

Ⅱ．分担研究報告
1．低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの多施設共同臨床試験 -------------------------------- 7
山﨑　俊夫
2．ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立 ----- 12
（資料1）研究計画書、ドプラム添付文書、アプニション添付文書、ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対するモニタリング方法、症例調査用紙、説明文書、臨床試験参加同意書
北島　博之
3．ドキサプラムの薬物動態に関する研究 ----------------------- 64
入江　徹美
4．ドキサプラムの作用機構解明に関する研究 ------------------- 67
畑　忠善

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ------------------------------------ 73

Ⅳ．研究成果の刊行物・別冊 ------------------------------------------ 75

# Ｉ．総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)
総括研究報告書

# 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究

主任研究者　山﨑俊夫　藤田保健衛生大学医学部小児科学・教授

研究要旨　早産低出生体重児の原発性無呼吸発作（未熟児無呼吸発作）に対する治療薬として、現在わが国では適応外医薬品となっているドキサプラムの安全性および有効性を検証するために、ドキサプラムの薬物動態を解析し、用法用量として 1.5mg/kg を 1 時間で負荷投与後に、0.2mg/kg/hr の持続点滴が適切であると判断した。同時に、ドキサプラムの中枢神経系、心臓刺激伝道系に及ぼす影響について生化学的、生理学的に新生児およびモルモットで検討した結果、低用量投与では問題となるものはないことが分かった。また、低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量ドキサプラムの安全性･有効性を検証するための多施設共同ランダム化比較試験計画を作成した。

分担研究者
（１）　北島博之・大阪府立母子保健総合医療センター・新生児科部長
（２）　入江徹美・熊本大学大学院薬学研究科・薬剤情報分析学分野・教授
（３）　畑　忠善・藤田保健衛生大学衛生学部・臨床病理学・助教授

## A．研究目的

本研究の目的は、わが国で繁用されている新生児用医薬品の中で、日本未熟児新生児学会が早期にその適応を確立すべき医薬品の上位にあげている低出生体重児の無呼吸発作治療薬であるドキサプラムの安全性･有効性をEBMに基づいて実証することにある。

本研究により低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全で有効な薬物療法が確立されることは、低出生体重児の予後の改善をもたらし、ひいてはわが国の小児保健医療の向上に大いに寄与するものと考えられる。

## B．研究方法

本研究は４つの分担研究班で遂行された。すなわち､｢低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの多施設共同臨床試験｣(分担　山﨑俊夫)、｢ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立｣(分担　北島博之)､｢ドキサプラムの薬物動態に関する研究｣(分担　入江徹美)、「ドキサプラムの作用機構解明に関する研究」(分担　畑忠善）である。これらの分担研究班では、協力して以下の３つの課題について研究した。

１．低用量ドキサプラムの薬物動態の解析

わが国の 11 の研究協力施設で、2001 年か 2005 年までに無呼吸発作を起こし低用量のドキサプラムを投与された早産低出生体重児 75 例の、無呼吸発作がコントロールされた時のドキサプラムの血中濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、クリアランス、分布容積および半減期などの薬物動態を検討した。

２．ドキサプラムの中枢神経系・心臓刺激伝道系への影響

①ドキサプラムの中枢神経系への影響

低用量ドキサプラムを投与した早産低出生体重児 13 例の投与前後の前大脳動脈血流を超音波ドプラー法を用いて経時的に測定し、収縮期流速(Vmax)、拡張期流速(Vmin)、RI(Resistance Index)、PI(Pulsatility Index)の変化を検討した。

また、麻酔下のモルモットを気管内挿管後、換気量を調節し低酸素血症モデルを作成し、鎖骨下静脈よりアミノフィリン、ドキサプラムまたは生理食塩水を投与した。採血後，血清生化学パラメータを測定した．また，両薬剤投与による脳組織の病理組織学的変化を調べた。

②ドキサプラムの心臓刺激伝道系に及ぼす影響

ウレタン麻酔した 12～14 週齢の雄のウイス

ター系ラットを用い、心電図および呼吸波をBiopack Systems 社 MP150 ポリグラフ記録装置を用いて連続記録した。さらにドキサプラム負荷投与後の影響を心電図と呼吸曲線記録から、心拍数、呼吸数の変化、そして各種の心臓刺激伝導時間（房室伝導時間、心室筋再分極）を比較した。

また、低用量のドキサプラムを投与した 16 例の早産低出生体重児心電図記録から、心房脱分極時間（Pd）、房室伝導時間（PR）、心室筋脱分極時間（QRS）、心室筋再分極時間（QT）を計測した。

３．ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の立案

2005 年度に「新生児臨床研究ネットワーク」が作成に関与した「新生児ランダム化比較試験ガイダンス」に基づき研究計画を作成した。また、臨床試験参加施設の代表者を交え、各代表者の意見を参考にしつつ、早産低出生体重児における無呼吸発作、特に薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査をおこなった。その結果をふまえ対象症例の選択基準を検討した。さらに各施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用法についても確認・調査を行い、臨床現場での使用法により即した形での研究を計画することに留意した。また、ドキサプラムの薬物動態の解析結果に基づいた用法･用量を研究計画に反映させた。

ドキサプラムの投与対象基準（在胎期間、出生体重、目標症例数）を設定するために、大阪府立母子保健総合医療センター、愛媛県立中央病院、加古川市民病院、藤田保健衛生大学病院に入院し、未熟児無呼吸発作のあった早産低出生体重児について予備調査した。

さらに臨床試験デザインを、現在、未熟児無呼吸発作にわが国で保健適応となっている静注用アミノフィリンとの無作為割付比較対照試験にするか、静注用アミノフィリンをまず投与し、不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与するランダム化比較試験にするのかを、研究協力者を招集し班会議で検討した。また、目標症例数から研究期間内に達成可能でかつ安全性･有効性を科学的に検証するための適切な試験デザインを統計学的に算出した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたっては、疫学研究に関する倫理指針（平成１４年）、臨床研究に関する倫理指針（平成１５年）を遵守し、各施設の該当委員会（IRB 等）の承認を受けた。また、文書による患者・代諾者への説明と同意を実施し、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 にのっとってその条項を遵守した。

また、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こととした。

Ｃ．研究結果

１．低用量ドキサプラムの薬物動態の解析

ドキサプラムは、低用量（0.2～1.0 mg/kg/hr）かつ低血中濃度（0.217～2.006 mg/L）で未熟児無呼吸発作に対し有効であった。また従来報告されている有効血中濃度域（0.5～5.0 mg/L）よりも低濃度での有効性が確認された。血清中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合計濃度を検討したが､従来の報告で中毒域とされている 4～9 mg/L を越えるものはなかった。ドキサプラムとケトドキサプラムの血中濃度比（K/D 比）は患児間でばらつきが大きかった。また、生後１ヶ月以内では K/D 比が高値を示す傾向がみられた。ドキサプラム群、テオフィリン併用群間で薬物動態パラメータの値に差はなかった。ドキサプラムのクリアランス・血中濃度は、従来の報告と同様に患児間のばらつきが大きかった。また、クリアランスと受胎後週数および採血時体重との間に相関関係が認められた。さらに、尿素窒素、血清クレアチニン値がクリアランス変動に影響している可能性が示唆された。

また、有効血中濃度に早期に到達させるためには、1.5mg/kg を 1 時間で負荷投与後に、0.2mg/kg/hr の持続点滴が適切であると判断した。

２．ドキサプラムの中枢神経系・心臓刺激伝道系への影響

①ドキサプラムの中枢神経系への影響

ドキサプラム投与の前大脳動脈血流への影響をみると、投与前と比較し、投与後 30 分、2 時間、8 時間の Vmax、Vmin、RI、PI にはいずれも有意な差はなかった。

また、モルモットの低酸素血症下、生理食塩水投与群（対照群）、アミノフィリン投与群、ドキサプラム投与群において総クレアチンキナー

ゼ値や他の血清生化学パラメータに差は認められなかったが、脳由来クレアチンキナーゼ値のみがアミノフィリン投与群で有意に上昇した。

さらに、脳組織の病理組織学的検討から、アミノフィリン投与群で海馬神経細胞数の有意な減少ならびにニッスル顆粒の減少傾向が認められた。

②ドキサプラムの心臓刺激伝道系に及ぼす影響

迷走神経活動の遮断・抑制はラットの心拍数を有意（$p<0.05$）に増加させ、呼吸回数も有意（$p<0.05$）に増加させた。心電図記録から計測される心臓刺激伝導時間は、迷走神経遮断・抑制により刺激伝導系の伝導促進が生じ、各伝導時間は短縮する結果が得られた。

迷走神経遮断・遮断後にドキサプラムを追加投与すると心拍数はさらに増加し、RR 時間は短縮するものの、反対に房室伝導時間 PR や心室筋再分極時間 QT は延長という興味深い結果を得た。

また、ドキサプラムの低用量投与は未熟児無呼吸発作の回数を有意に（$p<0.001$）減少させ、臨床的に有効性を示した。一方、投与前後の平均心拍数には変化なく、ドキサプラムは心拍数を増加させる陽性変時作用を示さず、各刺激伝導時間は新生児における生理的範疇を越える変化を示さなかった。

さらに、RR と PR、RR と QT との線形回帰直線の傾き（slope value）と、心房筋の脱分極時間 PR に対する Pd の関係を算出したところ、ドキサプラムは心周期と房室伝導及び心室筋の再分極時間の線形回帰直線の関係を変化させないことが示された。

3．ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の立案

この期間中に前期の 3 施設に未熟児無呼吸発作で入院した総症例数は 58 例だった。そのうちドキサプラムが投与されたのは 19 例（単独投与 4 例、静注用アミノフィリン併用例 15 例）で、それらの在胎期間は 24～33 週で、出生体重は 489～2235 g だった。

また、他の分担研究者の所属する機関で検討した、症例（27 名）の血中濃度の検討では、従来ドキサプラムの未熟児無呼吸発作の治療の有効域と考えられていた血中濃度（0.5-5.0mg/l）より低濃度で、また投与法の調査からも低投与量で（維持量 0.2mg/kg/h）無呼吸発作に有効であることがわかった。このことを踏まえ、対象を 22 週以上 32 週未満と設定し、投与量として維持量 0.2mg/kg/hr で中毒域に達することなく投与できることが証明された。負荷量に関しては測定した血中濃度を用いたシミュレーションより 1.5mg/kg で中毒域を越えることなく安全に投与できることが分かった。

以上から、別項（分担研究報告 2.）の資料に添付した多施設共同比較試験の試験計画書案を作成した。

その後、統計専門委員とで、未熟児無呼吸発作のある低出生体重児をドキサプラム投与群と静注用アミノフィリン投与群とに無作為割付した場合のドキサプラムのアミノフィリンに対する同等性を検証したところ、両群の有効割合に差がない場合には 1 群のサンプルサイズは 196～279 人となることが分かった。

一方、静注用アミノフィリンに不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与する無作為比較対照試験を想定した場合には、全体の症例数はドキサプラムとアミノフィリンの有効割合が同じ（65～80%）と仮定し、過去の論文から有効率がプラセボ 20%、ドキサプラム 65-80%と仮定すると、1 群のサンプルサイズは 7.5～13.8 人、全体の症例数は 73～79 人と算出された。

D．考察

1．低用量ドキサプラムの薬物動態の解析

今回の検討では、ドキサプラムの投与により無呼吸発作がほぼ消失した時の投与量は 1.0 mg/kg/hr 以下であったことから、従来の報告と比較し 1/10 程度の低用量・低濃度での未熟児無呼吸発作に対する有効性が示唆された。さらに、90% の児が 0.5 mg/kg/hr 以下の投与量で有効であったことより、ドキサプラム投与のみで無呼吸発作を治療する場合は、0.5 mg/kg/hr を投与量のカットオフ値とすることが望ましいと考えられる。臨床現場では、ドキサプラムが無効の児に対しては，持続陽圧呼吸や機械的人工換気などの呼吸管理やメチルキサンチン類の併用が行われている。今後は、これらの治療への移行を判断する基準となる投与量を設定する上で、本研究は有益な指針を与えるものと考えられる。

また、本研究で得られたドキサプラムの薬物動態パラメータは、Beaudry らの新生児の報告とほぼ一致した。クリアランスは健常成人値とほぼ同等であったが、半減期は健常成人の約 2 倍であった。成人と新生児における薬物動態の違いは、肝での薬物代謝が未発達であるだけでなく、糸球体ろ過速度が遅いことも影響してい

るものと思われる。このことは、ドキサプラムのクリアランスが、児の受胎後週数と採血時体重、さらに腎機能の指標である尿素窒素および血清クレアチニンに大きく影響されることから支持される。

我々の研究においては、成長に伴いクリアランスが変動する児が認められた。受胎後週数が小さい児では、腎機能指標の変化に相関したクリアランスの変動が認められた。しかし、受胎後週数の大きい児では腎機能指標の増減の幅が小さく、日齢に伴い腎機能指標値が減少するにつれ、クリアランスも減少する傾向が認められた。このことから受胎後週数の大きな児では腎機能以外の因子が影響している可能性が示唆された。しかし、今回の検討からはクリアランス増減の変換時期およびその諸因子を明確にすることは出来なかった。腎機能のドキサプラム消失に及ぼす影響に関しては。今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

2．ドキサプラムの中枢神経系・心臓刺激伝道系への影響

今回の検討では、低用量ドキサプラムの投与は前大脳動脈血流に全く影響を及ぼさないことが判明した。従って、この用法・用量では早産低出生体重児に安全であると考えられた。

一方、モルモットの実験データから、アミノフィリン投与群で脳由来クレアチンキナーゼ値が有意に上昇していたこと、脳組織の病理組織学的検討で海馬神経細胞数の有意な減少ならびにニッスル顆粒の減少傾向が認められたことは、アミノフィリン投与により中枢性の細胞障害が引き起こされる可能性が示唆された。これは、メチルキサンチン製剤がアデノシン拮抗作用を有し、組織の低酸素性障害を助長する可能性があるとの報告の傍証となるものであると考えられた。同一条件下では、ドキサプラム投与群には生化学的、組織学的に有意な変化はみられなかったことから、児の長期予後に影響を与える可能性のある中枢神経系に対する安全性を考慮すると、両薬剤の優先的選択について再考の必要があると考えられた。

3．ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の立案

低出生体重児の無呼吸発作治療薬としてのドキサプラムについて、多施設共同臨床試験を行い、その安全性・有効性を検証することを目的とし、研究計画を作成した。未熟児無呼吸発作治療薬として適応承認されている静注用アミノフィリンを対照薬として、大規模なランダム化比較試験を開始することを計画した。研究計画作成にあたっては、参加施設の代表者の意見を参考にし、超低出生体重児の薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査を、またそれぞれの臨床施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用法についても確認・調査を行い、ドキサプラム投与症例における有効血中濃度の検討による至適投与量・投与法の検討も参考に研究計画に反映させた。

今回の予備調査から、実際にドキサプラムを使用している対象の在胎週数は大部分が 32 週未満の早産低出生体重児であった。また、臨床試験期間を約 1～1.5 年と想定すると、現在、多施設共同臨床試験に参加を表明している施設のこの間の未熟児無呼吸発作症例は 100～150 例となると考えられた。従って、臨床試験の目標症例数も 100～150 例とするのが適切であると考えられた。

臨床試験のデザインとして、別項の分担研究２の資料にある研究計画書案は、現在わが国で未熟児無呼吸発作に適応となっている静注用アミノフィリンを対照薬としての無作為ランダム化比較試験であるが、この場合は、ドキサプラムの有効性がアミノフィリンと同等であると統計学的に有意水準 5%でもって言うためには、両群合わせて約 400～500 例の症例数が必要となり、臨床試験参加施設の予想症例数より大幅に上回ることが分かった。

これに対して、静注用アミノフィリンに不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与する無作為比較対照試験での予想必要症例数は約 80 例と計算され、試験途中での脱落例なども勘案すると、ほぼ臨床試験参加施設の予想症例数と一致することが分かった。

また、現実にドキサプラムが使用されているのも、アミノフィリンに不応のものが対象となっていることがほとんどであるので、臨床試験デザインとしてはこちらを採用するのが適切であると考えた。そこで次年度は試験デザインを再考することとした。

## E．結論

低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量のドキサプラムの安全性および有効性を検証するために多施設共同臨床試験を計画、立案した。

また、薬物動態の研究では、低用量のドキサプラムは未熟児無呼吸発作の治療に安全に使

用でき、有効血清中濃度域は従来の報告と比べ低濃度であることが示唆された。

さらにドキサプラムの中枢神経系および心臓刺激伝道系への影響を生化学的、生理学的、組織学的に検討した結果、いずれも全く影響がないことが分かり、早産低出生体重児に安全に投与できると考えられた。

今後はさらに臨床的、基礎的研究を進めるとともに、EBMに基づいた臨床試験を遂行し、ドキサプラムの安全性・有効性を実証し、未熟児無呼吸発作に対する最適な治療指針を提案したい。

F．健康危険情報

特記すべきことなし

G.研究発表

1.論文発表

1)山﨑俊夫：新生児の薬物療法－最近の話題について－、日本未熟児新生児学会雑誌、2005,17；21-26.

2)Yamazaki T, Miyata M, Kubota M, Takeuchi M, Mizutani H and Kato N: The roles of the apoptosis in chronic lung disease and periventricular leukomalacia, Proceedings of 7th World Congress of Perinatal Medicine, Krujak A Chervenak FA, eds, 2005,437-440, Medimond, Italy

3)山﨑俊夫：未熟児無呼吸発作③アミノフィリン・テオフィリン④カフェイン⑤ドキサプラム、Neonatal Care、2006,19：15-18

4)T. Fukuda, E. Yukawa, G. Kondo, T. Maeda, T. Shin-o, Y. Kondo, T. Imamura, M. Irikura, and T. Irie, Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **30**, 591-596 (2005).

5)Hata T, Matsuura H, Miyata M, Yoshitani Y, Nagaoka S, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T. Autonomic Modulation of Sinus and Atrioventricular Nodes in Premature Low-Birth-Weight Infants. Pacing and Clinical Electrophysiology 28: 288-291. 2005

6)Hata T, Miyata M, Mizutani J, Takeuchi M, Kubota M, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T. Modulation of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during treatment of apnea of prematurity. Proceedings of 7th World Congress of Perinatal Medicine, Krujak A Chervenak FA, eds, 2005,311-314, Medimond, Italy

2.学会発表

1)竹内正知、加藤規子、水谷仁子、久保田真通、宮田昌史、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：新生児における酸化ストレスに関する研究、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

2)入倉充、福田照美、近藤裕一、川瀬昭彦、山﨑俊夫、入江徹美：低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態およびその治療濃度の再評価、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

3)宮田昌史、畑忠善、加藤規子、水谷仁子、竹内正知、久保田真通、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：早産低出生体重児の呼吸・循環動態の発達に関する研究、塩酸ドキサプラムの心臓刺激伝導系に対する影響、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

4)宮田昌史、畑忠善、加藤規子、水谷仁子、竹内正知、久保田真通、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：早産低出生体重児の呼吸・循環動態の発達に関する研究、ＡＯＰとＨＲＶ、第41回日本周産期・新生児医学会、2005、7月、福岡

5)Yamazaki T, Miyata M, Kubota M, Takeuchi M, Mizutani H and Kato N: The roles of the apoptosis in chronic lung disease and periventricular leukomalacia, 7th World Congress of Perinatal Medicine, 2005, September, Croatia

6)Hata T, Miyata M, Mizutani H, Takeuchi M, Kubota M, Sano Y and Yamazaki T: Modulations of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during the treatment of apnea of prematurity, 7th World Congress of Perinatal Medicine, 2005, September, Croatia

7)近藤裕一、川瀬明彦、福田照美、近藤元三，湯川榮二，入倉　充，入江徹美，新生児医療センターにおけるバンコマイシンの投与設計について、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月，東京.

8)入倉　充，福田照美、近藤裕一、川瀬明彦、入江徹美，新生児医療センターにおける適応外使用医薬品の使用動向調査、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月，東京.

9)中島禎子、山﨑俊夫、入倉　充，入江徹美，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、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月，東京.

10)入倉　充，福田照美、近藤裕一、川瀬明彦、山崎俊夫、入江徹美，低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態およびその治療有効濃度の再評価、第 50 回日本未熟児新生児学会 2005 年 12 月，名古屋.

11)Hata T. Comparison autonomic control between atrial septal defect and ventricular septal defect based on heartrate variability and respiration. 55th Annual Scientific Session. American College of Cardiology. 2006.

12)Nagaoka S, Hata T, Eno Y, Hirata Y. Is Gravity involved in the Postnatal Developments of Heart Rate Variability? 56th International Astronautical Congress. 2005.

13)野村裕子、畑忠善、西山順平、平田豊、長岡俊治 Effects of doxapram HCl on the cardiopulmonary system、第 82 回日本生理学会総会　2005

14)Matsura H, Hata T, Shindo Y, Nomura H, Nagaoka S. Autonomic control based on heart rate variability in congenital heart disease with increased pulmonary blood flow. 第 83 回日本生理学会総会 2006

15)Shindo Y, Nomura H, Hata T, Nagaoka S. Heart rate variability of rat under sinusoidal rotation. 第83回日本生理学会総会　2006

16)Eno Y, Hata T, Nagaoka S. Gravity and cardiovascular regulation of fish. 第 83 回日本生理学会総会　2006

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

# Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

# 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの多施設共同臨床試験

分担研究者　山﨑俊夫　藤田保健衛生大学医学部小児科学・教授

研究要旨　早産低出生体重児の原発性無呼吸発作（未熟児無呼吸発作）に対する治療薬としてのドキサプラムの安全性および有効性を検証するために、他の分担研究班と共同でドキサプラムの多施設共同臨床試験を計画、立案した。同時に、ドキサプラムを投与した早産低出生体重児の前大脳動脈血流を投与前後で経時的に測定し、中枢神経系に及ぼす影響について検討した。その結果、低用量のドキサプラムの投与では脳血流には全く影響がないことが分かった。

## A．研究目的

本研究の目的は、わが国で繁用されている新生児用医薬品の中で、日本未熟児新生児学会が早期にその適応を確立すべき医薬品の上位にあげている低出生体重児の無呼吸発作治療薬であるドキサプラムの低用量投与の安全性･有効性をEBMに基づいて実証するための臨床試験デザインを設計することにある。

また、超低出生体重児でドキサプラムを2.5mg/kg/hrで投与開始30分後に一過性に前大脳動脈の血流速度が低下し、これは将来的に発達障害を引き起こす懸念があるとの報告（Roll et al, Neuropediatrics, 2004）がある。そこで多施設共同臨床試験に当たりドキサプラムの低用量投与(0.2mg/kg/hr)の脳血流に及ぼす影響を明らかにし、安全な計画を立案しようとするものである。

## B．研究方法

本研究は、｢ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立｣（分担　北島博之）、｢ドキサプラムの薬物動態に関する研究｣(分担　入江徹美)、｢ドキサプラムの作用機構解明に関する研究｣（分担　畑忠善）の他の３つの分担研究班と共同で以下の２つの課題について検討した。

### 1. ドキサプラムの多施設共同臨床試験方法の検討

①ドキサプラムの投与対象基準（在胎期間、出生体重、目標症例数）の設定

平成17年1月1日～3月31日までの3ヵ月間に、大阪府立母子保健総合医療センター、愛媛県立中央病院、加古川市民病院、藤田保健衛生大学病院に入院し、未熟児無呼吸発作のあった早産低出生体重児について予備調査した。

②臨床試験デザインの検討

現在、未熟児無呼吸発作にわが国で保健適応となっている静注用アミノフィリンとの無作為割付比較対照試験にするか、静注用アミノフィリンをまず投与し、不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与するランダム化比較試験にするのかを、研究協力者を招集し班会議で検討した。また、目標症例数から研究期間内に達成可能でかつ安全性･有効性を科学的に検証するための適切な試験デザインを統計学的に算出した。

### 2．低用量ドキサプラムの中枢神経系への影響の検討

低用量ドキサプラムを投与した早産低出生体重児13例で、その内訳は男児7例、女児6例、平均在胎期間31±2.6週（25～35週）、平均出生体重1585±447g（830～2504g）である。

ドキサプラムは0.2mg/kg/hrの持続投与とし、投与開始前、30分後、2時間後、8時間後に頭部超音波ドプラー法で前大脳動脈の収縮期血流速度（Vmax）、拡張期血流速度(Vmin)、RI (resistance index)、PI (pulsatility index)を測定した。新生児の脳血流は変動しやすいため、安静、腹臥位で最低3回以上計測し、平均値を算出した。超音波検査時の血圧、脈拍、呼吸数も同時に記録した。統計学的検討にはpaired $t$-testを用い、$p<0.05$を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたっては、疫学研究に関する倫理指針（平成14年）、臨床研究に関する倫理

指針（平成15年）を遵守し、各施設の該当委員会（IRB等）の承認を受けた。また、文書による患者・代諾者への説明と同意を実施し、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 にのっとってその条項を遵守した。

また、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こととした。

C．研究結果

1. ドキサプラムの多施設共同臨床試験方法の検討

①ドキサプラムの投与対象基準（在胎期間、出生体重、目標症例数）の設定

この期間中に前期の3施設に未熟児無呼吸発作で入院した総症例数は 58 例だった。そのうちドキサプラムが投与されたのは19例（単独投与4例、静注用アミノフィリン併用例 15 例）で、それらの在胎期間は 24〜33 週で、出生体重は 489〜2235ｇだった（図1)。

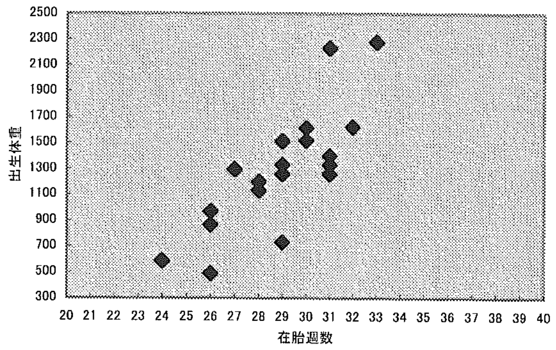


図1．ドキサプラム投与例の在胎期間、出生体重

この結果から、臨床試験対象は出生体重に関わりなく、在胎期間を 32 週以下とするのが適切と考えた。また、研究期間を考慮に入れ、現在臨床試験に参加予定の8施設の試験対象となる症例数は 100〜150 となると思われた。

②臨床試験デザインの検討

1） 静注用アミノフィリンとの無作為割付比較対照試験

未熟児無呼吸発作のある低出生体重児をインターネットによりドキサプラム投与群と静注用アミノフィリン投与群とに無作為割付した場合のドキサプラムのアミノフィリンに対する同等性を検証した。

対象治療：ドキサプラム

コントロール治療：アミノフィリン

解析方法：有効割合の2群比較、上乗せ 10%、片側検定、有意水準5％。

設計条件：２群の症例数は同じ。

有効割合に差がない場合：１群のサンプルサイズは 196〜279 人、

有効割合が５％上回る場合：１群のサンプルサイズは 78〜120 人

A：対象治療の有効割合（%）

B：コントロール治療の有効割合（%）

C：有効割合の差（%）

D：検出力（%）

E：１群のサンプルサイズ（人）［計算結果］

| A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|
| 65 | 65 | 0 | 80 | 279 |
| 70 | 70 | 0 | 80 | 258 |
| 75 | 75 | 0 | 80 | 230 |
| 80 | 80 | 0 | 80 | 196 |
| 70 | 65 | 5 | 80 | 120 |
| 75 | 70 | 5 | 80 | 109 |
| 80 | 75 | 5 | 80 | 95 |
| 85 | 80 | 5 | 80 | 78 |

検出力の試算

１群のサンプルサイズが 50 人の時

有効割合に差がない場合：検出力は 28〜35%、

有効割合が５％上回る場合：検出力は 49〜63%

１群のサンプルサイズが 75 人の時

有効割合に差がない場合：検出力は 36〜46%

有効割合が５％上回る場合：検出力は 63〜78%

A：対象治療の有効割合（%）

B：コントロール治療の有効割合（%）

C：有効割合の差（%）

D：１群のサンプルサイズ（人）

E：検出力（%）［計算結果］

| A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|
| 65 | 65 | 0 | 50 | 28 |
| 70 | 70 | 0 | 50 | 29 |
| 75 | 75 | 0 | 50 | 32 |
| 80 | 80 | 0 | 50 | 35 |
| 70 | 65 | 5 | 50 | 49 |
| 75 | 70 | 5 | 50 | 52 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 80 | 75 | 5 | 50 | 56 |
| 85 | 80 | 5 | 50 | 63 |
| 65 | 65 | 0 | 75 | 36 |
| 70 | 70 | 0 | 75 | 38 |
| 75 | 75 | 0 | 75 | 41 |
| 80 | 80 | 0 | 75 | 46 |
| 70 | 65 | 5 | 75 | 63 |
| 75 | 70 | 5 | 75 | 66 |
| 80 | 75 | 5 | 75 | 71 |
| 85 | 80 | 5 | 75 | 78 |

2）静注用アミノフィリンに不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与する無作為比較対照試験

対象治療：ドキサプラム
コントロール治療：プラセボ
解析方法：有効割合の２群比較、片側検定、有意水準５％
設計条件：２群の症例数は同じ。全体の症例数の算定ではドキサプラムとアミノフィリンの有効割合が同じ（65～80%）と仮定する。

過去の論文から有効率がプラセボ 20%、ドキサプラム 65-80%と仮定する。

サンプルサイズの計算結果
１群のサンプルサイズは 7.5～13.8 人、
全体の症例数は 73～79 人となる
なお、（全体の症例数）は下式で求めた。
（１群のサンプルサイズ）×２／（アミノフィリンの不応例の割合）

プラセボの有効率が 25%であれば、
１群のサンプルサイズは 9.1～18.1 人、
全体の症例数は 90～103 人となる。

アミノフィリン不応例においてドキサプラムの有効率は 20%低下して、45～60%と仮定すると、
１群のサンプルサイズは 17.5～42.3 人、
全体の症例数は 175～242 人となる。

サンプルサイズの設計：
A：対象治療の有効割合（%）
B：コントロール治療の有効割合（%）
C：有効割合の差（%）
D：検出力（%）
E：１群のサンプルサイズ（人）［計算結果］
F：アミノフィリンの有効割合
G：全体の症例数（人）［計算結果］

| A | B | C | D | E | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 65 | 20 | 45 | 80 | 13.8 | 65 | 79 |
| 70 | 20 | 50 | 80 | 11.1 | 70 | 74 |
| 75 | 20 | 55 | 80 | 9.1 | 75 | 73 |
| 80 | 20 | 60 | 80 | 7.5 | 80 | 75 |
| 65 | 25 | 40 | 80 | 18.1 | 65 | 103 |
| 70 | 25 | 45 | 80 | 14.1 | 70 | 94 |
| 75 | 25 | 50 | 80 | 11.3 | 75 | 90 |
| 80 | 25 | 55 | 80 | 9.1 | 80 | 91 |
| 45 | 20 | 25 | 80 | 42.3 | 65 | 242 |
| 50 | 20 | 30 | 80 | 30.2 | 70 | 201 |
| 55 | 20 | 35 | 80 | 22.6 | 75 | 181 |
| 60 | 20 | 40 | 80 | 17.5 | 80 | 175 |

２．低用量ドキサプラムの中枢神経系への影響の検討
ドキサプラム投与前と比較し、投与後 30 分、2 時間、8 時間の Vmax、Vmin、RI、PI にはいずれも有意な差はなかった（図２、３、４、５）。

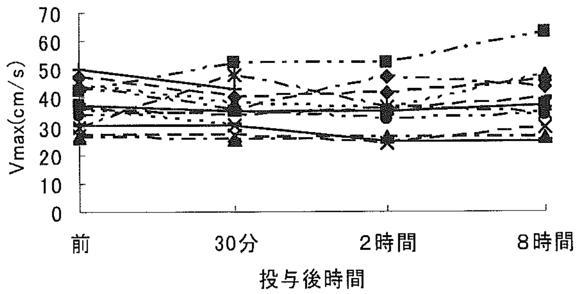


図２．ドキサプラム投与後の Vmax の変化

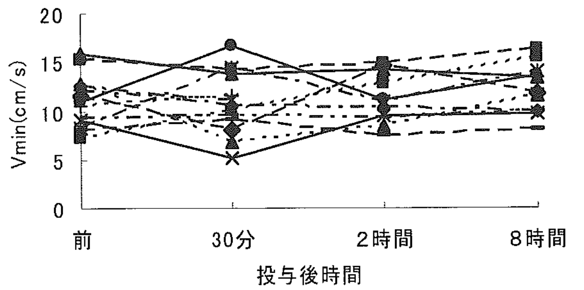


図３．ドキサプラム投与後の Vmin の変化

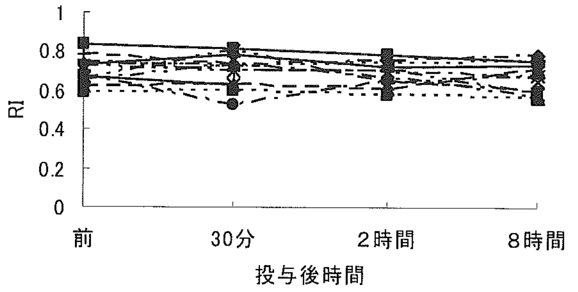


図 4. ドキサプラム投与後のＲＩの変化

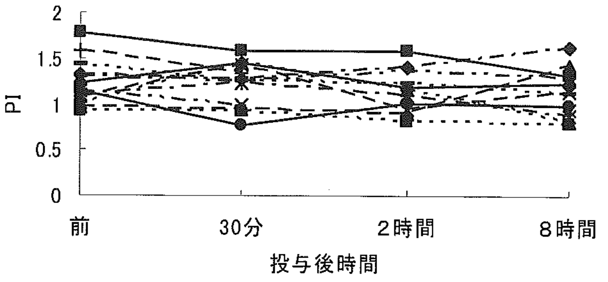


図５. ドキサプラム投与後のＰＩの変化

D．考察

1. ドキサプラムの多施設共同臨床試験方法の検討

今回の予備調査から、実際にドキサプラムを使用している対象の在胎週数は大部分が 32 週未満の早産低出生体重児であった。また、臨床試験期間を約 1～1.5 年と想定すると、現在、多施設共同臨床試験に参加を表明している施設のこの間の未熟児無呼吸発作症例は 100～150 例となると考えられた。従って、臨床試験の目標症例数も 100～150 例とするのが適切であると考えられた。

臨床試験のデザインとしては、現在わが国で未熟児無呼吸発作に適応となっている静注用アミノフィリンを対照薬としての無作為ランダム化比較試験の場合は、ドキサプラムの有効性がアミノフィリンと同等であると統計学的に有意水準 5%でもって言うためには、両群合わせて約 400～500 例の症例数が必要となり、臨床試験参加施設の予想症例数より大幅に上回ることが分かった。

これに対して、静注用アミノフィリンに不応のものにドキサプラムあるいはプラセボを投与する無作為比較対照試験での予想必要症例数は約 80 例と計算され、試験途中での脱落例なども勘案すると、ほぼ臨床試験参加施設の予想症例数と一致することが分かった。また、現実にドキサプラムが使用されているのも、アミノフィリンに不応のものが対象となっていることがほとんどであるので、臨床試験デザインとしてはこちらを採用するのが適切であると考えた。これまでは、アミノフィリンとの無作為比較対照試験による試験計画案を検討していたので、次年度は早々に試験デザインを変更することとした。

２．低用量ドキサプラムの中枢神経系への影響の検討

今回の検討では、低用量ドキサプラムの投与は前大脳動脈血流に全く影響を及ぼさないことが判明した。従って、この用法・用量では早産低出生体重児に安全であると考えられた。しかし、別項の「ドキサプラムの薬物動態に関する研究」(分担　入江徹美) 班の分担研究報告書にあるように、低用量のドキサプラムを持続点滴で投与すると、有効血中濃度に達するには 10 数時間を要するため、1.5mg/kg を 1 時間で負荷投与して、まず有効血中濃度を得た後に、0.2mg/kg/hr の持続点滴をするのが薬物動態学的には最も適切であるとの結果があるため、今後はこの用法･用量での脳血流に及ぼす影響についても検討する予定である。

E．結論

未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性および有効性を検証するために多施設共同臨床試験を計画、立案した。また、ドキサプラムを投与した早産低出生体重児の前大脳動脈血流を投与前後で経時的に測定し、中枢神経系に及ぼす影響について検討したところ、低用量のドキサプラムの投与では脳血流には全く影響がないことが分かった。

F．研究発表

1. 論文発表


1) 山﨑俊夫：新生児の薬物療法－最近の話題について－、日本未熟児新生児学会雑誌、2005, 17 ; 21-26.

2) Yamazaki T, Miyata M, Kubota M, Takeuchi M, Mizutani H and Kato N: The roles of the apoptosis in chronic lung disease and periventricular leukomalacia, Proceedings of 7th World Congress of Perinatal Medicine, Krujak A Chervenak FA, eds, 2005, 437-440, Medimond, Italy

3) 山﨑俊夫：未熟児無呼吸発作③アミノフィリン･テオフィリン④カフェイン⑤ドキサプラム、Neonatal Care、2006, 19 : 15-18

2.学会発表

1)竹内正知、加藤規子、水谷仁子、久保田真通、宮田昌史、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：新生児における酸化ストレスに関する研究、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

2)入倉充、福田照美、近藤裕一、川瀬昭彦、山﨑俊夫、入江徹美：低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態およびその治療濃度の再評価、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

3)宮田昌史、畑忠善、加藤規子、水谷仁子、竹内正知、久保田真通、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：早産低出生体重児の呼吸・循環動態の発達に関する研究、塩酸ドキサプラムの心臓刺激伝導系に対する影響、第50回日本未熟児新生児学会、2005、12月、名古屋

4)宮田昌史、畑忠善、加藤規子、水谷仁子、竹内正知、久保田真通、佐野葉子、鈴木研史、山﨑俊夫：早産低出生体重児の呼吸・循環動態の発達に関する研究、ＡＯＰとＨＲＶ、第41回日本周産期・新生児医学会、2005、7月、福岡

5)Yamazaki T, Miyata M, Kubota M, Takeuchi M, Mizutani H and Kato N: The roles of the apoptosis in chronic lung disease and periventricular leukomalacia, 7th World Congress of Perinatal Medicine, 2005, September, Croatia

6)Hata T, Miyata M, Mizutani H, Takeuchi M, Kubota M, Sano Y and Yamazaki T: Modulations of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during the treatment of apnea of prematurity, 7th World Congress of Perinatal Medicine, 2005, September, Croatia

G. 知的財産権の出願・登録状況

１）特許取得　なし
２）実用新案登録　なし
３）その他　なし

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書

# ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立

分担研究者　北島博之
大阪府立母子保健総合医療センター　新生児科　部長

研究要旨
低出生体重児の無呼吸発作治療薬としてのドキサプラムについて、多施設共同臨床試験を行い、その安全性・有効性を検証することを目的とし、研究計画を作成した。未熟児無呼吸発作治療薬として適応承認されている静注用アミノフィリンを対照薬として、大規模なランダム化比較試験を開始することを計画した。研究計画作成にあたっては、参加施設の代表者の意見を参考にし、超低出生体重児の薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査を、またそれぞれの臨床施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用法についても確認・調査を行い、ドキサプラム投与症例における有効血中濃度の検討による至適投与量・投与法の検討も参考に研究計画に反映させた。

## A. 研究目的

低出生体重児の発達途上にある脳に障害をもたらすこともある無呼吸発作に対し、ドキサプラムあるいはキサンチン製剤を投与し、その有効性・安全性を検証する。「新生児臨床研究ネットワーク」のコーディネーションをうけ、多施設共同比較試験をおこなう。本研究ではドキサプラムの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈内投与法を採用し、不利益を最大限度回避しつつ投与するものとし、かつ無呼吸発作に対する薬物療法としてのキサンチン製剤との安全性・有効性につき検討する。

## B. 研究方法

本研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験」は、日本未熟児新生児学会が、新生児への適応を確立すべき適応外医薬品のPriority Listの上位にあげている低出生体重児の無呼吸発作治療薬としてのドキサプラムについて、これまで既に経験を蓄積してきた「新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network」のコーディネートをうけ多施設共同臨床試験を行い、その安全性・有効性を検証することを目的としている。2005 年度に「新生児臨床研究ネットワーク」が作成に関与した「新生児ランダム化比較試験ガイダンス」に基づき研究計画を作成した。未熟児無呼吸発作治療薬として適応承認されている静注用アミノフィリンを対照薬として、大規模なランダム化比較試験である。研

究計画を確定させるにあたって、以前、厚生労働科学研究補助金によりおこなった「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」の参加施設の代表者を交え、各代表者の意見を参考にしつつ、低出生体重児における無呼吸発作、特に薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査をおこなった。その結果をふまえ対象症例の選択基準に検討を加えた。またそれぞれの臨床施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用法についても確認・調査を行い、臨床現場での使用法により即した形での研究を計画することに留意した。他の分担研究者の研究結果（ドキサプラム投与症例における有効血中濃度の検討）による至適投与量・投与法の検討も参考にし、研究計画に反映させた。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては疫学研究に関する倫理指針(平成 14 年)、臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年）を遵守し、各施設の該当委員会（倫理審査委員会等）の承認を受け、文書による患者ないしは代諾者への説明を行い、同意を得た上で行う。新生児臨床試験に関する倫理的ガイドラインは GCP、ICH-E11 にのっとる。また、実際の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、実施後も有害事象発生時には直ちに主任研究者、分担研究者等しかるべき機関に報告の上、家族に説明し試験を中止することができるよう計画した。

1. 人間の尊厳に対する十分な配慮
2. 事前の十分な説明と自由意思による同意（インフォームド・コンセント）
3. 個人に関する情報の保護の徹底
4. 人類の知的基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施
5. 個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先
6. 指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理委員会の審査、承認による研究の適正性の確保
7. 研究の実施状況の倫理委員会による監査と、研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保

C. 研究結果

試験参加予定施設である大阪府立母子保健総合医療センター、愛媛県立中央病院、加古川市民病院、藤田保健衛生大学病院に平成 17 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までの 3 ヶ月間に入院した未熟児無呼吸発作と診断され治療を受けた症例を検討した。未熟児無呼吸発作と診断された症例は 58 例で、そのうちドキサプラムの投与例は 19 例、ドキサプラム単独の投与例は 4 例であった。またドキサプラム投与例の在胎期間は 24ー33 週であり、ドキサプラム投与例の出生体重は 489gー2235g であった。また他の分担研究者の所属する機関で検討した、症例（27 名）の血中濃度の検討では、従来ドキサプラムの未熟児無呼吸発作の治療の有効域と考えられていた血中濃度（0.5-5.0mg/l）より低濃度で、また投与法の調査からも低投与量で（維持量 0.2mg/kg/h）無呼吸発作に有効である事がわかった。このことを踏まえ、対象を 22 週以上 32 週未満と設定し、投与量として維持量 0.2mg/kg/h で中毒域に達することなく投与できることが証明された。負荷量に関してはは測定した血中濃度を用いたシミュレーションより 1.5mg/kg で中毒域を越えることなく安全に投与できることがわかった。研究計画の吟味、作成にあたっては、臨床薬理学者、薬学専門家、統計家を助言者として会合をもった。研究デザインの参考として、米国で承認されている未熟児無呼吸発作の治療薬であるカフェインの臨床試験（Caffeine for the treatment of apnea of Prematuarity; A Double Blind,

Placebo-Controlled Study Pharmacotherapy 20(6):644-652) を参照しつつおこなった。

今年度の成果としてのプロトコル概要を以下に示す。

［課題名］

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験

［目的］

低出生体重児の無呼吸発作に対し、ドキサプラムの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈内投与法を採用し、キサンチン製剤との安全性・有効性につき比較検討する。

［試験のデザイン］

多施設ランダム化比較試験

［対象］

1．選択基準　下記の(1)-(3)の条件をすべて満たすもの

(1) 原発性未熟児無呼吸発作＊のみられるもの

＊呼吸中枢の未熟性もしくは呼吸筋の易疲労性による無呼吸発作）20 秒以上の呼吸休止、もしくは心拍が 100/分以下、あるいは SpO2 が 90%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止が 8 時間の勤務時間帯で 4 回以上認められるもの（注 フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視をし、Neonatal Event Review を用いて評価する。）

(2) 在胎期間 22 週 0 日以上 32 週未満で出生した児

(3) 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　下記の(1)-(7)いずれかに該当するもの

(1) 無呼吸発作が呼吸中枢の未熟性や呼吸筋の易疲労性以外の原因による場合

（下記の二次性無呼吸発作）

① ２度以上の脳室内出血がある症例

② 脳室周囲白室軟化症がある症例

③ 低酸素性虚血性脳症などの中枢神経異常がある症例

④ 染色体異常がある症例

⑤ 重大な先天奇形がある症例

⑥ 心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例

⑦ 胎児水腫の症例

⑧ 壊死性腸炎の症例

⑨ 症候性動脈管開存症のある症例

(2) 閉塞性の無呼吸発作である症例

(3) 機械的人工換気療法(nasal CPAP も含む)を施行中、または中止後 6 時間未満の症例

(4) 母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されていた症例

(5) テオフィリン、カフェインなど他の無呼吸発作治療薬がすでに投与されている症例

(6) 低酸素血症、低体温、高体温、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症、感など無呼吸の原因となりうる合併症が治療によっても改善しない症例

(7) その他担当医が対象として不適切と判断した症例

［投与量および投与法］

1. ドキサプラム（ドプラム）群

①負荷：1.5mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与

②持続投与：負荷量終了後 0.2mg/kg/hr

の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量するただし投与量は0.5mg/kg/hrを越えないこと。

2. アミノフィリン（アプニション）群

① 負荷：5mg/kgを1時間かけて静脈内投与

② 維持：2.5mg/kg/日　12時間毎1日2回投与

［評価項目］

1. 主要評価項目

無呼吸発作の頻度の改善度

試験薬投与前8時間と投与後16一24時間、40一48時間、64一72時間、88一96時間、160一168時間の無呼吸発作の頻度（回数）を比較する。

（判定）FR（full response）：apnea の完全な消失

PR（partial response）：apnea の50%以上の減少

F（failure）：apnea の50%以下の減少

2. 副次的評価項目

修正1歳6ヶ月、暦年齢3歳での発達予後

［目標症例数］

100例

［試験実施期間］

1. 試験の開始：平成18年2月

2. 試験の期間：平成19年8月までの1年6ヵ月間を予定

D. 考察

未熟児無呼吸発作は出生体重2500g未満の低出生体重児の約25%にみられるといわれているが、児の成熟度によりその頻度は異なり、出生体重が1000g未満の超低出生体重児では84%にも及ぶという報告がある。無呼吸発作が契機となり発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがあり、適切な管理は低出生体重児の予後の改善のために極めて重要な課題と考えられる。まず原因の除去、体温の調節などの一般療法、それで十分にコントロールできない場合には薬物療法としてキサンチン製剤などの投与、その次に呼吸管理としてのCPAP療法、機械的人工換気療法などが行われる。しかし、人工呼吸器による人工換気療法は慢性肺疾患の誘発など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念されるため、キサンチン製剤に代表される薬物療法がまず行われている。しかし、これらに不応の無呼吸発作例が30一40%存在することや、組織の低酸素性障害を助長する恐れがあるなどの報告もあるので、キサンチン製剤以外の治療薬が模索され、その一つとして塩酸ドキサプラムの投与が試みられ有効性や安全性についての検討がなされてきた。

本研究が「新生児臨床研究ネットワーク」のコーディネートを受けながら大規模な臨床研究として無呼吸発作の治療に関するエビデンスを確立するという意味で、ドキサプラムの有効性・安全性が証明されれば、1995年より新生児・未熟児に禁忌とされているにもかかわらず未熟児無呼吸発作の治療薬として現在も使用され続けている（日本小児科学会および日本未熟児新生児学会による全国調査ではおもな新生児医療施設の約60％）ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対する治療が確立されることになる。これは、わが国の小児保健医療の向上に大きく貢献し、また「新生児臨床研究ネットワーク」の新生児領域での多施設共同臨床試験の経験をさらに発展させ、ひいては小児のオフラベル問題の解決への向けて有効に活用していけるのではないかと考えている。