

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
(若手医師・協力者活用等に要する研究)

平成17年度総括研究報告書

主任研究者 北島 博之

平成18(2006)年3月

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 （若手医師・協力者活用等に要する研究）

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 部長 北島博之

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、研究協力者等の多大な貢献をもって、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・投与法の検討内容も研究計画に反映させた。

A. 採択された研究事業での研究概要

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、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、「新生児臨床研究ネットワーク」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、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する。

研究計画を確定させるにあたって、参加予定

施設の代表者を交え、各代表者の意見を参考にしつつ、超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をふまえ対象症例の選択基準に検討を加える。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を目的とする。

B. 採択された研究事業での研究実績

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、「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。当該年度は、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を開始する。研究計画を確定させるにあたって、以前に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、超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を目的とした。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・投与法の検討も行ない計画書に反映させた。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24～33週であり、ドキサプラム投与例の出生体重は489g～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（維持量0.2mg/kg/h）で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。研究計画の熟考、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 Prematurity; A Double Blind, Placebo-Controlled Study Pharmacotherapy 20（6）：644-652）を参照しつつおこなった。これらの予備調査ならびに以下に示す今年度の成果としてのプロトコル作成についてはチームを構成する若手医師、研究協力者の多大な協力により達成できた。

プロトコル概要

[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

[投与量および投与方法]

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（アブニション）群

- ① 負荷：5 mg/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16～24時間、40～48時間、64～72時間、88～96時間、160～168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

(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、研究諮問委員会、厚生労働省に報告の上、家族に説明し試験を中止する。

- (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. 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、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30~40%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及び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。

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。今後、いま一度、試験計画の科学性、施設の臨床研究体制を含めた実施可能性につき吟味し、さらにこの計画を精度の高いものにしていかなくてはならない。

D. 健康危険情報

特になし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

新生児臨床研究ネットワークが関与しているもう1つの臨床研究として「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ランダム化二重盲検比較試験（略称：フルチカゾン吸入療法試験）」があり、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かどうかを評価する個とが目的の多施設ランダム化二重盲検比較試験である。このプロトコル作成に当たっても研究協力者の多大な貢献により達成できた。

そのプロトコル概要を以下に示す。

[対象]

1. 選択基準 下記の(1)~(4)の条件をすべて

満たすもの

- (1) 出生体重が1,000 g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 下記の1 - 8いずれかに該当するもの
- (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) 重篤な肝機能障害のある児
GOT (AST) > 100, GPT (ALT) > 100, D-Bil > 2 のいずれかを満たす)
 - (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児
 - (4) コントロール不良な血糖異常のある児
（高血糖：180mg/dl以上、低血糖：40mg/dl未満を1回でも満たした児）
 - (5) コントロール不良な高血圧のある児
（収縮期血圧 > 100mmHg）
 - (6) 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）
 - (7) 腎機能異常のある児
（血清Cr > 1.5mg/dl かつ尿量が8時間連続して0.5ml/kg/h以下）
 - (8) 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（フルチカゾンまたは偽薬）を、1回1 puff（50 μ g/dose）1日2回、12時間毎に投与する。

[投与方法]

Jackson-Rees bagまたはAmbu bagに、エアロゾル噴霧器スプレーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。スプレーを気管内チューブに接続した後に試験薬を1 puff噴霧し、直ちに3回 Manual Baggingして気道内に投与する。換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずる。（吸気圧20cmH₂O \pm 5 cmH₂O程度）

[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

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数
（在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数）

2. Secondary endpoint

- (1) 生命予後
- (2) 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
 - ① 4週のCLD*の発症率の低下
 - ② 重症CLD**の発症率の低下
- (3) 修正年齢1歳半での発達障害を軽減
- (4) 暦年齢3歳での発達障害を軽減

CLD*（日令28日で酸素投与が必要な児）、

重症CLD**（修正36週で酸素投与が必要な患児）

[目標症例数]

目標症例数 試験群 208例、対照群 208例
計416例

[試験実施期間]

試験登録期間：2005年12月～2007年12月

試験実施期間：2005年12月～2010年12月

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。



NEONATAL RESEARCH NETWORK

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 研究計画書

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」

(主任研究者 藤田保健衛生大学小児科 山崎俊夫)

「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」

(分担研究者 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科 北島博之)

「ドキサプラムの薬物動態に関する研究」

(分担研究者 熊本大学大学院医学薬学研究部・薬剤情報分析学分野 入江徹美)

「ドキサプラムの作用機構解明に関する研究」

(藤田保健衛生大学衛生学部臨床病理学 畑 忠善)

Neonatal Research Network (NRN)

2006.2.2

目 次

概要	1
1 背景	3
2 目的	4
3 対象の選択、中止基準	4
4 試験薬	5
5 投与量及び投与方法	5
6 試験のデザイン	6
7 試験期間	6
8 説明と同意	6
9 インターネット登録	6
10 試験薬投与の中止、中止基準	7
11 症例登録の流れ	9
12 血中濃度測定	10
13 有効性及び安全性の評価	10
14 統計解析	12
15 試験実施計画書の改訂	13
16 症例報告書	13
17 試験の品質管理および品質保証	14
18 倫理	14
19 健康被害補償および保険	15
20 公表に関する取り決め	15
21 試験実施体制	15
22 参考文献	18

概要

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

投与量および投与方法

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16～24時間、40～48時間、64～72時間、88～96時間、160～168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

1 背景

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%にみられると言われているが、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。無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起こり、これらは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る。従って無呼吸発作の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。そのため無呼吸発作の治療としてこれまで様々な方法が行われてきた。すなわち、まず一般療法として、原因の除去、体温の調節、低濃度酸素投与や物理的刺激療法などが行われるが、こ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、呼吸管理として CPAP 療法、機械的人工換気療法などが行われている。しかし、これらの治療法には一長一短があり、中でも人工呼吸器による人工換気療法は慢性肺疾患の誘発や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念される。そこで、人工換気療法の頻度を減らすためにキサンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェインなど）に代表される薬物療法がまず行われている。キサンチン製剤は未熟児無呼吸発作の治療に長年にわたって内外で広く用いられており、その有効性や薬物動態についてもよく研究されている。しかし、問題点として、これらに不応の無呼吸発作例が 30~40%存在することや、メチルキサンチンは脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンの A1 および A2 レセプターに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れがあることなどがあげられている。そこで、キサンチン製剤以外の未熟児無呼吸発作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。ドキサプラムは呼吸刺激剤であり、成人領域では主に麻酔覚醒時に用いられているが、小児科領域では種々の原因による低換気症候群に用いられている。未熟児無呼吸発作に対しては Burnard らが報告して以来、有効であるとの報告が多くみられ、これまでの欧米での報告では、安全域が広く、副作用も少なく、あっても軽微なものだけで、しかも可逆的であるとされていた。しかし、わが国での追試では嘔気・嘔吐などの消化器症状がしばしばみられることや、多発性胃穿孔や壊死性腸炎など重篤な有害事象の報告があったため、1995 年 8 月にドラッグインフォメーションが新生児・未熟児に対しては禁忌と改訂された。しかしこれと前後して、低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態に関する研究が進み、従来の 1/10 程度の低用量の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの発表が行われており、1996 年末の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約 60%が禁忌とされた後にも使用し続けていることが明らかになり、ドキサプラムが実際の臨床の間では必要不可欠な薬剤であることが分かった。そこで、日本未熟児新生児学会薬事委員会は 1997 年にドキサプラム専門委員会を組織し、ドキサプラムの有効かつ安全な使用法を検討し、その結果に基づいて 1998 年に未熟児無呼吸発作に対する投与指針を作成し報告した。しかし、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム療法には現在なおいくつかの解明すべき問題が残されている。すなわち、この投与指針を作成したときの基礎データは、多施設無作為割付試験の方法論を厳密に踏襲したものではなかったこと、国際的に評価の高い Cochrane Systematic Review での 1999 年の未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの投与に関する結論として (1) ドキサプラム投与開始 48 時間以内では無呼吸は減少するが、それ以降の有効性を証明するデータがないこと (2) ドキサプラムの成長や発達に及ぼす影響について長期間の経過をみた報告がないこと (3) 在胎期間などで層別化したより多くの対象での検討で、この薬物がどのような症例に有用かを明らかにする必要がある、などがあげられていることである。さらに、投与指針の基礎とな

ったデータは、すべてキサンチン製剤をまず投与し、不応のものに対してドキサプラムを併用投与したものであったため、仮に有害事象が発生した場合にはどの薬剤によるものかを特定しにくいことや、薬剤の相互作用の存在がありうるなどの不明瞭な問題があった。そこで、これらの解決すべき問題を踏まえて今回新たに Evidence-based Medicine の趣旨を一層尊重し、科学的かつ倫理的であることを遵守した低出生体重児の無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの安全性・有効性に関する研究を計画した。

2 目的

本研究は、低出生体重児の無呼吸発作に対し、ドキサプラムあるいはキサンチン製剤（アミノフィリン）を投与し、その有効性・安全性を検証する多施設共同比較試験である。

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、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ投与するものとし、なお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（アミノフィリン）との安全性・有効性につき検討するものである。

3 対象の選択、除外基準

「選択基準に合致し」、かつ「除外基準に該当せず」、かつ「保護者の同意が得られた」症例はすべて研究の対象となる。

3.1 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

3.2 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樞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

4 試験薬 (付録 添付文書参照)

4.1 ドキサプラム群；

ドプラム注射液®：(キッセイ薬品工業(株))

4.2 アミノフィリン群；

アプニション注 15mg：(エーザイ(株))

5 投与量及び投与方法

選定基準（選択基準および除外基準）に適合し、試験参加の同意が得られエントリーされた児にはドキサプラム（ドプラム注射液®）あるいはアミノフィリン（アプニション注 15mg）が投与される。

5.1 ドキサプラム群

ドプラム注射液®：キッセイ薬品工業(株)（1 バイアル中 日局塩酸ドキサプラム 400mg 含有）を用いる。

① 負荷

1.5mg/kg を 1 時間かけて静脈内に投与する

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してもよい。ただし投与量は 0.5mg/kg/hr を越えないこと。

(持続投与の方法)

ドキサプラムの調整は下記の方法を基準とし、状況によって 2 倍濃縮などを用いる。

① ドキサプラムを Xmg/kg/hr で投与する場合

1 ml のシリンジを用いてドキサプラムを Xml とり、指示された輸液用の基液 (20-X) ml を入れて用意しておいた 20ml のシリンジに注入・混和する。この 20ml 注射液を静脈内に持続投与する。

(例:0.2mg/kg/hr の場合にはドキサプラム 0.2ml を、輸液用基液 19.8ml と合わせて 20ml 注射液を作る)

② 輸液速度(ml/h)

児の体重(kg)と同じとする。(例：体重 1kg の児に投与する場合には 1 ml/hr の輸液速

度で持続投与する。

5.2 アミノフィリン群

アプニション注 15mg : (エーザイ株) を用いる

① 負荷

5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する

② 維持

2.5mg/kg/日 12 時間毎 1 日 2 回投与

6 試験のデザイン

6.1 試験のデザイン

本試験は、ドキサプラムあるいはアミノフィリンの多施設ランダム化比較試験である。

6.2 目標症例数

目標症例数 ドキサプラム群 50 例、アミノフィリン群 50 例 計 100 例

7 試験期間

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 ヶ月間

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

8 説明と同意

研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

9 インターネット登録

9.1 患者登録

(1) 登録はインターネットを用いて Neonatal Research Network のホームページ上で行う。

(2) 選定基準に該当するものは「説明と同意」の後登録を行う。

(3) 選定基準に該当しないもの（臨床試験への参加に関する同意が得られなかった場合も含む）は別に情報提供に関する説明と同意を得た上で登録を行う。

(4) 直ちにホームページ上で割り付け結果が表示されるとともに、予め登録された電子メールアドレスおよび FAX 番号に対して確認メッセージが送信される。

9.2 在胎期間の決定方法

(1) 登録に用いる在胎期間は以下の方法で決定する。

- (2) 各症例において、上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法による在胎期間を採用する。信頼性の判断は産科医あるいは新生児担当医が行う。

第一位 妊娠第8～11週前後の超音波による胎児頭臀長 CRL にもとづく在胎期間
第二位 最終月経第1日から起算した在胎期間
第三位 New Ballard の評価法による在胎期間

9.3 症例の割り付け、症例番号

- (1) インターネット上で症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに試験薬番号の割付が行われ、インターネット上で登録者に通知される。
- (2) 選定基準に該当する症例の割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。割り付けに必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の割り付け操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行う。

層別化因子

- a. 施設
- b. 在胎期間 (22w, 23w, 24w) (25w, 26w, 27w) (28w 以上)
- (3) 選定基準に該当しない症例はインターネット上でその旨通知され、その後は本試験からの治療上の指示・制限は受けない。
- (4) 以上の症例登録の記録は各施設の FAX ならびに電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付されるとともに Neonatal Research Network のホームページ上で自施設のデータのみ随時閲覧することができる。

10 試験薬投与の中止、中止基準

下記の中止基準に該当した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに試験を中止し被験者の安全性を確保するとともに 10.2 中止後の対応を行う。

10.1 投与中止基準

ドキサプラムあるいはアミノフィリン投与との因果関係の有無に関わらず、下記項目該当時に中止する

- ① 明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症が出現した場合
- ② 高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ の場合)、低酸素血症、重症な無呼吸発作が頻発するなどして呼吸管理をせざるを得なくなった場合 ($\text{SpO}_2 < 90\%$ または $\text{HR} < 100 \text{ bpm}$ が 5 秒持続する無呼吸発作*が 1 時間に 3 回以上、もしくは 1 回でも Mask & Bag を必要とする場合)
- * 選択基準に合致した無呼吸発作
- ③ 重大な有害事象 (壊死性腸炎、消化管穿孔、高血圧、痙攣など) が出現した場合
- ④ 保護者からの申し出に基づく試験の中止 (中断)
- ⑤ その他全身状態の変化に伴い、試験の継続が困難と主治医が判断した時

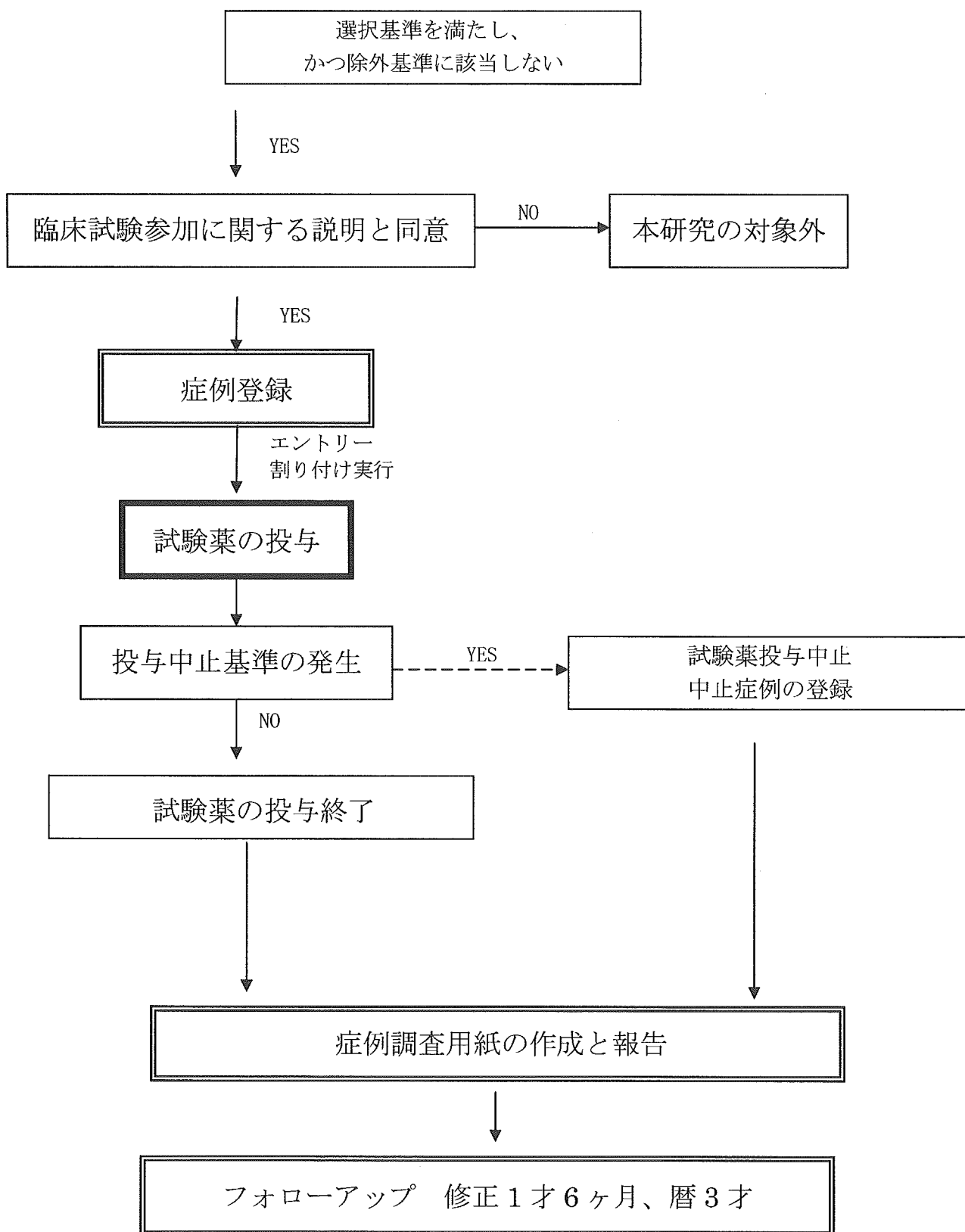
10.2 中止後の対応

① 出現症状がドキサプラムあるいはアミノフィリンの作用である可能性を念頭におき、適切な治療法を選択する。

② 家族にドキサプラムあるいはアミノフィリンの投与を中止したことを説明する。

中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成など、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とはドキサプラムあるいはアミノフィリンを投与することを中止」するのみであり、本試験の調査対象としては継続される。

11 症例登録の流れ



12 血中濃度測定

12.1 検体の採取

ドキサプラムあるいはアミノフィリンを投与終了後 24 時間の時点

(ドキサプラムあるいはアミノフィリンを投与後 24 時間以上経過後であれば投与量に変更がなければいつでもよい)

12.2 採血量

0.1ml で、血清 0.05ml を分離。血中濃度の測定まで -20°C 以下で冷凍保存する。

12.3 血中濃度の測定と薬物動態の解析

①ドキサプラムならびにアミノフィリンの血中濃度は各施設での測定を妨げないが一括して熊本大学大学院薬学研究科でもおこなう。

②熊本大学大学院薬学研究科ではドキサプラムの血中濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定する。

12.4 検体の送付

各施設からクール宅急便で直接送付する。到着が土、日にかからないように配慮する。

(差出し元の名前に”厚生労働科学研究山崎班”と必ず記入)

各施設で送料を立て替え。その伝票を必ず保管する。

(年度末に立替払いの支払請求書が必要)

宛先；熊本大学大学院医学薬学研究部 薬剤情報分析学分野 入倉 充

〒862-0973 熊本市大江本町 5-1

TEL 096-371-4559 (直通)

FAX 096-371-4639

13 有効性及び安全性の評価

13.1 有効性の評価

13.1.1 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 16～24 時間、40～48 時間、64～72 時間、88～96 時間、160～168 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

13.1.2 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