

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 18 年度 研究報告書

主任研究者 山崎 俊夫

平成 19 (2007) 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	山崎 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	熊本大学大学院医学薬学研究部	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
試験施設責任医師	梶原 真人	愛媛県立中央病院	総合周産期母子医療センター	副院長
〃	石田 明人	加古川市民病院	小児科	副院長
〃	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		総長
登録委員	青谷 裕文	滋賀医科大学	小児科	非常勤講師
NRN事務局	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（統計）	橋本 修二	藤田保健衛生大学医学部	衛生学	教授
〃（臨床薬理）	中村 秀文	国立成育医療センター	治験管理室	室長
〃（日本未熟児新生児学会・薬事委員長）	伊藤 進	香川大学医学部	小児科	教授
〃（薬物動態）	入倉 充	熊本大学大学院医学薬学研究部	薬剤情報分析学分野	助教授
研究協力者	神澤 陸雄	キッセイ薬品工業株式会社		社長
研究事務局	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
山崎俊夫	
資料	
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続 投与方法に関するランダム化比較試験 臨床試験実施計画書	
付録	
説明文書、同意文書、症例調査票、追跡調査票（退院時）、追跡調査票 （1歳半、3歳時）、重篤な有害事象報告書（参考書式）、添付文書 ド キサプラム（ドプラム®注射液 400mg）、アミノフィリン（アプニション® 注 15mg）、無呼吸発作のモニタリング方法、配合変化試験（ドプラム注 射液）、臨床試験用ドプラム製剤の包装形態	
II. 分担研究報告	
1. ドキサプラムの薬物動態に関する研究 -----	95
入江 徹美	
2. ドキサプラムの作用機構解明に関する研究 -----	99
畑 忠善	
3. 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 -----	103
北島 博之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	109
IV. 研究成果の刊行物・別冊 -----	113

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

主任研究者 山崎俊夫 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、低用量ドキサプラムの母集団薬物動態解析を行った。その結果、ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給およびメチルキサンチン類との併用の影響を受けて低下することが示された。分布容積に関しては変動要因を見出すことはできず、固定値となった。

また、ドキサプラムの心臓刺激伝導系および心筋再分極過程に及ぼす影響について、生体信号記録を用い薬物血中濃度の観点から検討したところ、動物実験では $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度でラットの房室伝導と心室筋再分極過程を抑制することが示された。ヒトで低用量ドキサプラム投与前後のQT時間とその補正值を求めたところ病的なQT延長は発現しなかった。

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臨床試験計画を班会議などを重ね作成した。その結果、臨床の場で実際に用いられているのに最も近い方法として、現在わが国で未熟児無呼吸発作に適応がある静注用アミノフィリンに不応の症例に、低用量ドキサプラムないしはプラセボを投与し、time to treatment failureを主要評価項目とした二重盲検無作為比較対照試験を策定した。現在は、全国の8つの新生児医療機関を臨床試験サイトとして、目標被験者数42名で多施設共同試験を開始した。

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・主任部長
- (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、早産低出生体重児の予後に悪影響をもたらす原発性無呼吸発作(未熟児無呼吸発作)に対する薬物療法として、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低用量投与法の安全性および有効性を検討する。同時にドキサプラムの生体に及ぼす影響について、薬物動態力学の面および生化学的、生理学的側面から臨床・基礎研究を行う。

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 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の新生児医療施設で、平成13年9月から平成17年12月までに無呼吸発作を起こし低用量(0.2mg/kg/hr)のドキサプラムを投与された早産低出生体重児74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、母集団薬物動態解析を行った。

母集団薬物動態解析はNONMEM

(nonlinear mixed effect model) プログラム (NONMEM, version V, level 1.1) を用いて行った。薬物動態モデルは one-compartment model (ADVAN1, TRANS2) を用いた。推測される薬物動態パラメータは総クリアランス (CL), 分布容積 (Vd) である。

2. ドキサプラムの心臓刺激伝道系および心筋再分極過程に対する影響

①実験動物を用いた濃度依存性の心臓刺激伝導抑制作用の評価

ウレタン麻酔した 12~14 週齢の雄のウイスター系ラット(n=7)を用い、皮下に挿入した電極で心電図を、腹部に固定した変位トランスデューサーで呼吸波を、ポリグラフ記録装置 (Acknowledge version 3.5, Biopac System, Goleta, CA, USA) を用いて 400Hz のサンプリングレートで連続記録を行い房室伝導時間、心室興奮周期、心室筋再分極時間を測定した。またドキサプラム投与後 5、15、30 分に採血し血中濃度を測定し、濃度依存性効果について検討した。

②低出生体重児の心臓刺激伝導系に対する低用量投与の影響の評価

低用量ドキサプラムを投与した早産低出生体重児 15 例 (平均在胎 31.0±2.2 週、平均出生体重 1432±387 g) で投与開始前と投与後 24 時間の生体信号 (心電図、呼吸波、脈派) を記録し、解析ソフト (Acknowledge version 3.9, Biopac System, Goleta, CA, USA) を用いて、刺激伝導時間 (心房筋興奮時間: Pd、房室伝導時間: PQ、心室興奮周期: RR、心室脱分極時間: QRS 時間) 及び心室筋再分極時間 (QT 時間) の変動を評価し、伝導時間の相関性 (Pd/RR、PQ/RR、QRS/RR、QT/RR) を線形回帰直線の傾き (slope value) から検討した。

3. ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の作成と臨床試験の遂行

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ドライン」を踏襲しながら、当該年度は日本臨床研究支援ユニットの協力を得、試験計画をより精度の高い、かつ信頼性、科学性の高いものにするために、研究班会議、ワーキンググループ会議、統計専門家、疫学専門家を交えた討論を重ね臨床試験計画を作成した。

作成した試験計画を、最終的に班会議で検討したうえで承認し、各臨床試験施設の倫理審査委員会等の該当委員会での承認を受け、臨床試験を遂

行する。

(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 にのっとり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

影響因子を何も含まない式を Basic model (Model 0) とし、はじめに生後週数、受胎後週数、在胎週数を考慮したモデル式 (Model 1-3) を Basic model と比較した。在胎週数に有意差はなかったが、生後週数、受胎後週数において LLD はそれぞれ 22.352, 11.002 であり目的関数の有意な低下が認められた。

次に影響因子として血清クレアチニン値と採血時体重の検討を行った (Model 4, 5)。影響因子の組み込みは、それぞれの変数のべき乗を Basic model 式へ加えモデル式を作成し、クリアランスへの影響を検討した。血清クレアチニン値、採血時体重の LLD はそれぞれ 7.26, 17.21 であり目的関数の有意な低下が認められた。

さらに、影響因子として酸素供給の有無を検討した (Model 6)。ここで、OXY を酸素供給がある場合に 1、ない場合に 0 をとる離散変数とし、固定効果パラメータのべき乗を乗じた。その結果 LLD は 30.03 となり酸素供給の有無がドキサプラムのクリアランスに影響していることが示唆された。

最良のモデルを構築するため、目的関数の有意な低下 (LLD > 3.841) を認めた生後週数、受胎後週数、血清クレアチニン値、採血時体重、酸素供給の有無の因子を組み込んだ式の検討を行った。影響因子として生後週数と酸素供給を組み込んだ式 (Model 7, 8) は酸素供給のみを組み込んだ式 (Model 6) との比較において、

LLD 4.321, 2.301 となり Model 7 において目的関数の有意な低下が認められた。従って、ドキサプラム単独投与群の解析では Model 7 を Final model とした。

Final model

CL (L/hr/kg) = 0.476 · 0.589 酸素供給 + 0.0245 · 生後週数 (weeks)

Vd (L/kg) = 2.42

個体間変動: ω CL = 34.6%; ω Vd = 49.0%,

残差変動: σ E = 55.2%

解析によって得られた Final model の予測性の評価を行った。予測性の指標として Mean prediction error (ME) および Mean absolute prediction error (MAE) を求めた。ME は予測の偏りである bias, MAE は予測の正確さである accuracy の評価に用いられている。Table 2 に示すとおり、Final model において Basic model に比較して ME, MAE とともに低下していたことから、得られた Final model が適切なモデルであったことが示唆された。

2. ドキサプラムの心臓刺激伝道系および心筋再分極過程に対する影響

1) 実験動物を用いた濃度依存性の心臓刺激伝導抑制作用の評価

ドキサプラムは血中濃度に依存して心拍数を増加させた。そして房室伝導時間 PQ と心筋再分極時間 QT を延長させた。

2) 低出生体重児の心臓刺激伝道系に対する低用量投与の影響の評価

①投与前後の計測値の変化

低用量投与では刺激伝導時間や再分極時間の延長は観察されず、計測した刺激伝導時間の最大値、最小値は RR(sec) : 0.552/0.357、Pd(sec) : 0.047/0.030、PQ(sec) : 0.132 /0.082、QRS(sec) : 0.102 /0.057、QT(sec) : 0.345/0.185 と生理的な範疇を逸脱する結果は認めなかった。

②投与前後の線形回帰直線 (slope value) の比較

Slope value から観察する RR 間隔と各刺激伝導時間および心筋再分極時間の関係に有意な変化は認めなかった。

③投与前後の補正 QT 時間の比較

低用量投与により補正 QT 時間は延長する傾向が示された。しかし催不整脈基質を示唆する 0.440 秒を超える QTc の延長は観察されなかつ

た。

3. ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の作成と臨床試験の遂行

未熟児無呼吸発作にたいする治療薬である静注用アミノフィリンに不応性の児に対する児に対し、プラセボを対照としてドキサプラムの有効性と安全性を検証する研究計画を作成した。

参加各施設の臨床現場における無呼吸発作に対する重症度基準設定、その対応の詳細を確認するためのアンケート調査、また、新生児臨床試験のエントリー患者の長期予後確認のためのフォローアップ計画の作成、そして、新生児臨床研究ネットワークが独自に開発し、すでにその信頼性が確認されているインターネットによる症例登録・割付け、および試験管理システムの見直しと確認を行い、本臨床試験専用のホームページ作成をおこなった。

(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/dopram/>)

また、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・投与法を参考に再度血中濃度測定のと適ポイントなどを検討し研究計画に反映させ完成させた。

研究計画と並行して、施設支援を行った。施設間でのコーディネート、施設での審査委員会での情報を解析し、他施設への審査委員会の情報を提供、申請に際しての必要書類の整理、送付などをおこなった。

今年度の成果としての研究計画概要を以下に示す。(研究計画書は別添)

[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の低用量静脈内持続投与法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するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価する

[試験デザイン]アミノフィリン不応の患者を対象とし、アミノフィリン併用下で投与するドキサプラムの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験

[対象]

選択基準

(1) 在胎期間22週以上33週未満で出生し登録時の受胎後週齢が35週未満

(2) フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視されている

- (3) 未熟児無呼吸発作がある
- (4) 静注用アミノフィリンによる治療に不応と判定されている
- (5) 試験参加の同意を被験者の代諾者から文書で得られている

除外基準

- (1) 二次性無呼吸発作の可能性がある
- (2) 閉塞性の無呼吸発作である
- (3) 機械的人工換気療法 (nasal CPAPも含む) を施行中
- (4) ドキサプラムを投与されたことがある
- (5) 登録前3日以内に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されている
- (6) 出生前3日以内に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おり、かつ、出生後48時間未満
- (7) 低酸素血症、低体温、高体温、低血圧、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症などが治療によっても改善しない
- (8) 薬物動態に影響するような腎機能障害をもつ
- (9) 登録時に他の臨床試験に参加している
- (10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

[試験治療]

試験薬剤 (ドキサプラム、プラセボ) の低用量持続静脈内投与 (7日間)

[評価項目]

主要評価項目: 7日間の試験治療の time to treatment failure (TTF)

副次評価項目: 無呼吸発作頻度 (回/hr) の改善度、退院時の転帰、有害事象、1歳半、3歳時の成長・発達、薬物動態

[目標症例数]

ドキサプラム群、プラセボ群各21名、合計42名

[試験実施予定期間]

2007年3月～2008年2月までの1年間

以上の臨床試験を、全国の8つの新生児専門医療施設で開始した。

D. 考察

1. 低用量ドキサプラムの薬物動態の解析

ドキサプラム単独群の解析において、ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給の影響を受けて低下することが示された。薬物の代謝、排泄に重要となる肝臓や腎臓は生後週数に伴い成熟する。また、生後週数の

経過に伴い児が急性期から離脱し、比較的状态の落ちついた慢性期へと移行することもドキサプラムのクリアランス上昇の一因ではないかと考えられる。このように生後週数は患児の生理機能の発達や成熟を反映するパラメータとして Final model に組み込まれた因子である。

また、ドキサプラムのクリアランスが酸素供給の影響を受け、低下することが示唆された。しかし、ドキサプラムの代謝、排泄に酸素供給が影響を与えるという報告はこれまでになく、その影響の有無は明らかではない。供給された酸素が直接ドキサプラムのクリアランスに影響を与えること以外に、患児の病態や生理機能など患児背景が「酸素供給」という因子に姿を変え、間接的に表現されている可能性を推測した。そこで対象となった患児を酸素供給の有無により2群に分け、患児背景を比較した。成熟の指標となる在胎週数、生後週数、受胎後週数、採血時体重は酸素供給を受けた患児において有意に低く、腎機能の指標である血清クレアチニン値は有意に高値を示したことより、酸素供給を受けた患児はより未熟な状態にあることが示唆された。従って Final model に影響因子として組み込まれた酸素供給は、直接的な酸素の有無以外に患児の未熟性や重篤な状態を間接的に示す因子であることが考えられる。

ドキサプラムの代謝能の指標として、ドキサプラムとケトドキサプラムの比 (ケトドキサプラム/ドキサプラム: K/D 比) を検討した。ケトドキサプラムはドキサプラムの主代謝物であり、活性を有することが知られている。酸素供給の有無で患児を2群に分け、K/D 比を比較すると、酸素供給を受けた患児においてその値は有意に低下していた。このことから酸素供給を受けた患児はより代謝能が低いことが確認された。

2. ドキサプラムの心臓刺激伝道系および心筋再分極過程に対する影響

今回の動物実験結果からドキサプラムは約 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度で麻酔下ラットの房室伝導や心室筋再分極過程を抑制することが示された。この抑制作用機序はドキサプラムが頸動脈小体等の神経細胞の K-channel family に対して薬理的に抑制作用を有する事から、房室結節・心筋細胞に多く存在する同じ K-channel family の K-channel (IK1) を濃度依存性に抑制するためと推測される。

一方、新生児に対する低用量持続投与時のド

キサプラムの血中濃度は、分担研究者の入江らの報告によると約0.2から1.3 μ g/ml 濃度域で推移すると示されている。ヒトとラットでは動物種の違いにより心筋細胞における K⁺ channel の種類や密度に差はあるが、ドキサプラムの血中濃度が 2.0 μ g/ml 以下であれば伝導障害を生じない安全域であることが推測される。

ヒト新生児に対するドキサプラムの低用量投与は房室伝導時間と QT 時間に有意な変化を生じず、Maillard の報告のような伝導系抑制の有害事象を生じなかった。また相関性を示す線形回帰直線の slope value を変化させないことより、生理的な心臓電気活動に影響を与えないことが推測された。

現在、新生児の QT 時間の補正式についてのガイドラインはないが、小児期の高い心拍数では Bazett よりも Fridericia の補正式が適しているといわれている。そこで我々は4つの補正式を用いてドキサプラム低用量投与による QT 時間の変化を評価した。投与前後の平均 QTc はすべて 440ms 以下と有害事象は観察されなかった。しかし、Bazett と Hodge の補正式から得られた値は投与前後で有意差を持って延長した。一方、Fridericia および Framingham の補正值では有意な延長は観察されなかった。これより有害事象であるドキサプラムの QT 延長作用は、まず高用量に起因する可能性が存在し、さらに成人で用いられる Bazett の補正式による過剰評価が生み出したと推測された。

今後、新生児期の QT 時間の評価には補正式の選択が必要になる事が予想され、新生児の補正 QT 時間の最適な評価方法に関しては今後のデータ収集と検討が待たれる。

3. ドキサプラムの多施設共同臨床試験計画の作成と臨床試験の遂行

今年度の研究は、多施設共同研究を円滑に行うための実施調査を含み、参加施設の協力を得、今後の効果的な試験の実施において不可欠なものである。また一般に新生児、小児の臨床研究を行う場合、長期的な予後としての発達、発育の問題を追跡することは非常に重要であるが、今回はそのフォローアップ計画の見直しも加え、今後、臨床研究の枠組みだけでなく、一般診療の中で、小児の発達フォローアップが人的な面から困難である施設でのフォローアップの必要性に答え、施設を訪問し発達を評価していただける site visit という形で拡大させることもできた。

また、今年度は日本臨床研究支援ユニットとい

う外部からの協力を得、参加施設の代表者の意見を参考にしつつ、臨床試験の計画手順、実施方法、また症例調査用紙の設計、あるいは有害事象報告のシステム化等、多くの点についてより視野を広めることができた。これらの成果を最終的に研究計画に反映させた研究が「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、結果として、未熟児無呼吸発作に対しドキサプラムの安全性・有効性が証明され、1995年より新生児・未熟児に禁忌とされているにも関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%) ドキサプラムについて、未熟児無呼吸発作の治療として確立されることができれば、わが国の小児保健医療の向上に大きく貢献するものと思われる。

本研究を通じ、新生児臨床研究ネットワークという臨床研究実施支援体制のインフラストラクチャーを更に強化する機会が与えられた。この支援体制を継承し内容的にも、人的にもさらに充実したものにすることにより、蓄積された経験を発展させ、新生児に関わらず、小児に対する薬物療法をより安全に行うため、オフラベル問題の解決へ向けてさらに基盤整備し有効に利用していただけるはずである。本研究を計画、実施することを通じて、将来的に臨床試験の計画、実施においてあらゆる臨床試験計画の際にその核となり、その経験を活用していただけるよう準備できつつある

E. 結論

ドキサプラムは未熟児無呼吸発作治療に用いられる薬剤の一つである。現在、重篤な副作用を避けるため低用量のドキサプラム治療が試みられているが、新生児、低出生体重児における薬物動態はいまだ不明な点が多く、投与方法の確立には至っていない。このような現状を受け、ドキサプラムの適正な用法・用量を設定するため、低出生体重児においてドキサプラムの母集団薬物動態解析を行った。ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給の影響を受け低下することが示唆された。しかし、酸素供給がどのようにドキサプラムの薬物動態に影響しているかは明らかではなく、今後更に検討が必要である。

臨床現場においてドキサプラムは、メチルキサンチン類に不応な患児に対し投与されるが、この場合メチルキサンチン類と併用されるのが国内外で一般的である。従って、ドキサプラム

が単独で投与される場合の薬物動態に加え、今後はメチルキサンチン類の影響を考慮したモデル式の精度を向上させることが必要である。

ドキサプラムの生理学的作用については、本研究結果から、過去に示された心刺激伝導系に関する有害事象はドキサプラムの高用量投与に起因することが強く推測された。

また、今後 QTc では評価できない心筋の再分極過程の変動を QT variability index を用いて検討し、ドキサプラムの低用量投与方法の安全性を検証する予定である。

今年度は、静注用アミノフィリンに不応性の児を対象として、無作為化比較試験研究計画を作成した。無呼吸発作の頻度調査、投与方法調査、血中濃度の分析、重症度基準調査とその対応、フォローアップの計画などを含めてより臨床現場での使用法により即した形での研究計画が立案できた。症例登録、割付けシステム、有害事象への対応などを含めた本研究独自のホームページも作成し、臨床試験支援組織としての新生児臨床研究ネットワークをさらに強化することができ、臨床試験を開始することができた。

本研究により、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および有効性が適切に検証できると考えられた。

その結果、ドキサプラムの安全性・有効性が実証されれば、未熟児無呼吸発作の新たな薬物療法を提案でき、ひいては早産低出生体重児の予後の改善をもたらし、わが国の小児保健医療の向上に大いに寄与するものと思われる。

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) Yamazaki T, Mizutani H, Takeuchi M, Kubota M and Miyata M : Low-Dose Doxapram Infusion Dose Not Decrease Cerebral Blood Flow in Preterm Infants, Proceedings of XX European Congress of PERINATAL MEDICINE, Hajek Z, Zoban P eds, 2006, 289-291, Medimond, Italy
- 2) 山崎俊夫 : VIII. 新生児医療に必要なデータ B 薬剤、NICU マニュアル、新生児医療連絡会編、2006、614-637、金原出版、東京
- 3) 山崎俊夫 : 4. 新生児疾患 ハイリスク児の搬送、今日の小児治療指針、大関武彦、古川 漸、横田俊一郎 編、2006、108-109、医学書院、

東京

- 4) 山崎俊夫 : 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
 - 5) 山崎俊夫 : V. 新生児 176. 無呼吸発作 周産期医学、2006、39 : 490-492
 - 6) 山崎俊夫 : 合併症母体から出生した児の管理 小児科医療、2006、69 増刊号 : 884-887
 - 7) Hata T, Mano S, Kusuki H, Matsuura H, Miyata M, Yamazaki T, Nagaoka S : Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. Pacing and Clinical Electrophysiology 30: 2007. 212-214.
 - 8) 辛島 謙、笠羽敏治、谷口正彦、入倉 充、入江徹美、高崎真弓. シクロデキストリン包接レボピバカイン硬膜外投与後の血漿レボピバカイン濃度の推移、麻酔、2006; 55:1382-6.
 - 9) Motoyama K, Arima H, Toyodome H, Irie T, Hirayama F, Uekama K., Effect of 2,6-di-O-methyl-alpha-cyclodextrin on hemolysis and morphological change in rabbit's red blood cells, Eur J Pharm Sci. 2006; 29(2): 111-9.
 - 10) Miyata M, Hata T, Mizutani H, Takeuchi M, Kubota M and Yamazaki T : Positioning Stabilize the State and the Autonomic Nervous Activity in Preterm Infants, Proceedings of XX European Congress of PERINATAL MEDICINE, Hajek Z, Zoban P eds, 2006, 313-316, Medimond, Italy
 - 11) 北島博之、隅 清彰、田中真也、白石 淳、佐野博之、藤村正哲 : 新生児集中治療室 (NICU) におけるMRSA感染撲滅対策 日本未熟児新生児学会雑誌 18 ; 232-238,2006
 - 12) 北島博之 低出生体重児の慢性肺疾患. 今日の治療指針.医学書院 p 948、2006
 - 13) 北島博之 NICUにおける児の皮膚ケア. 感染管理の専門家に学ぶNICU感染対策のポイント Q&A Neonatal Care 19 (10) : 957-962,2006
- ### 2. 学会発表
- 1) 水谷仁子、加藤規子、竹内正知、久保田真通、宮田昌史、山崎俊夫 : テストステロン産生腫瘍のある母体から出生した女性仮性半陰陽の1例、第109回日本小児科学会、2006、4月、金沢

- 2) 染川智子、中島貞子、上野信恵、中田美穂子、永田四郎、杉内博幸、安東由喜雄、山崎俊夫、副田二三夫、白崎哲哉、高濱和夫、森内宏志、入倉充、入江徹美：低出生体重児の無呼吸発作のための薬剤選択 低酸素血症動物モデルにおけるドキサプラムとテオフィリンの中樞神経障害性、日本薬学会、2006、3月
- 3) 菅田健、吉川哲史、三宅史、須賀定雄、宮田昌史、山崎俊夫、浅野喜造、井平勝、榎本喜彦、杉山博子、鈴木恭子：最近経験した新生児ヘルペスの2症例 分子生物学的診断法の有用性、第30回日本小児皮膚科学会、2006、11月、名古屋
- 4) 加藤規子、竹内正知、水谷仁子、久保田真通、宮田昌史、畑忠善、山崎俊夫：房室伝導障のない心不全で発症した新生児ループス1例、第51回日本未熟児新生児学会、2006、11月、さいたま
- 5) 宮田昌史、畑忠義、加藤規子、竹内正和、水谷仁子、久保田真通、山崎俊夫：早産低出生体重児の呼吸循環動態の発達に関する検討(第9報) RR-QT 関係からみた心臓自律神経制御の発達、第51回日本未熟児新生児学会、2006、11月、さいたま
- 6) 入倉 充、福田照美、川瀬昭彦、近藤裕一、山崎俊夫、入江徹美：低酸素血症モデル動物の中樞神経に対するテオフィリンおよびドキサプラムの影響、第51回日本未熟児新生児学会、2006、11月、さいたま
- 7) 竹内正知、加藤規子、水谷仁子、久保田真通、宮田昌史、山崎俊夫：新生児における酸化ストレスに関する研究(第2報)、第41回日本周産期・新生児医学会、2006、7月、福岡
- 8) 水谷仁子、加藤規子、竹内正知、久保田真通、宮田昌史、山崎俊夫：低用量ドキサプラム投与の脳血流におよぼす影響、第51回日本未熟児新生児学会、2006、12月、さいたま
- 9) 松浦秀哲、畑忠善、進藤嘉明、野村裕子、長岡俊治 Effects of doxapram HCl on cardiac conduction system 第83回 日本生理学会総会 2006、前橋
- 10) 野村裕子、畑忠善、平田豊、長岡俊治 Effects of doxapram HCl on cardiac conduction system 第79回 日本薬理学会総会 2006、横浜
- 11) Hata T. Comparison of autonomic control between atrial septal defect and ventricular septal defect based on heart rate variability and respiration. ACC.06. American College of Cardiology. 55th Annual Scientific Session. 2006, Atlanta
- 12) Hata T, Miyata M, Eryu Y, Suzuki K, Kobayashi A, Andou H, Ogura R. A difference of autonomic nervous control between ventricular defect and atrial septal defect based on heart rate variability. 15th World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac
- 13) 川瀬明彦, 近藤裕一, 福田照美, 入江徹美, 入倉 充, 新生児瘻管におけるフェノバルビタールの TDM, 第 51 回日本未熟児新生児学会 2006 年 11 月, さいたま市.
- 14) 入倉 充, 福田照美, 近藤裕一, 川瀬 昭彦, 入江徹美, 小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査, 第 33 回日本小児臨床薬理学会 2006 年 12 月, 東京.
- 15) 近藤裕一, 川瀬昭彦, 福田照美, 入倉 充, 入江徹美, 湯川榮二, 入江徹美, NCIU における塩酸バンコマイシンの投与設計, 第 33 回日本小児臨床薬理学会 2006 年 12 月, 東京.
- 16) Kitajima H, Sumida Y, Fujimura M : Fifteen Year ' s Experience of Early Administration of Bifidobacterium Breve To Preterm Infants. PAS Topic Symposium Probiotics in Necrotizing Enterocolitis-It's Clinical Effect and the Possible Mechanisms 2006 4.30 San Francisco
- 17) Kitajima H, Nakayama M, Miyano A, Namba F, Fujimura M, Maruyama N i: SIDS and SUBCLINICAL PULMONARY HYPERTENSION, The 9th SIDS International Conference, 2006 6/1-4, Yokohama
- 18) 北島博之、平野慎也、白石淳、和田芳郎、佐野博之、隅清彰、藤村正哲、山本悦代、北村真知子、金澤忠博、荻原亨：ビタミンEの長期投与が慢性肺疾患児・超低出生体重児の発達に及ぼす影響 第51回日本未熟児新生児学会、2006年11月、さいたま
- 19) 難波文彦、北島博之、西原正泰、中山雅弘、末原則幸、藤村正哲、柳原格：抗annexin A2 IgM抗体の早産・絨毛膜羊膜炎における役割 第51回日本未熟児新生児学会、2006年11月、さいたま
- 20) 北島博之、石井教之、川本 豊、藤村正哲、前田和寿、末原則幸：超早産において臍帯結紮時期が児に及ぼす影響に関する研究 第51回日本未熟児新生児学会 ワークショップ「臍帯

血のミルキングによる輸血」2006年11月、さいたま

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 |



NEONATAL RESEARCH NETWORK

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
ドキサプラムの低用量静脈内持続投与方法に関する
ランダム化比較試験
臨床試験実施計画書

「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 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」

(分担研究者 藤田保健衛生大学衛生学部臨床病理学 畑 忠善)

Neonatal Research Network (NRN)

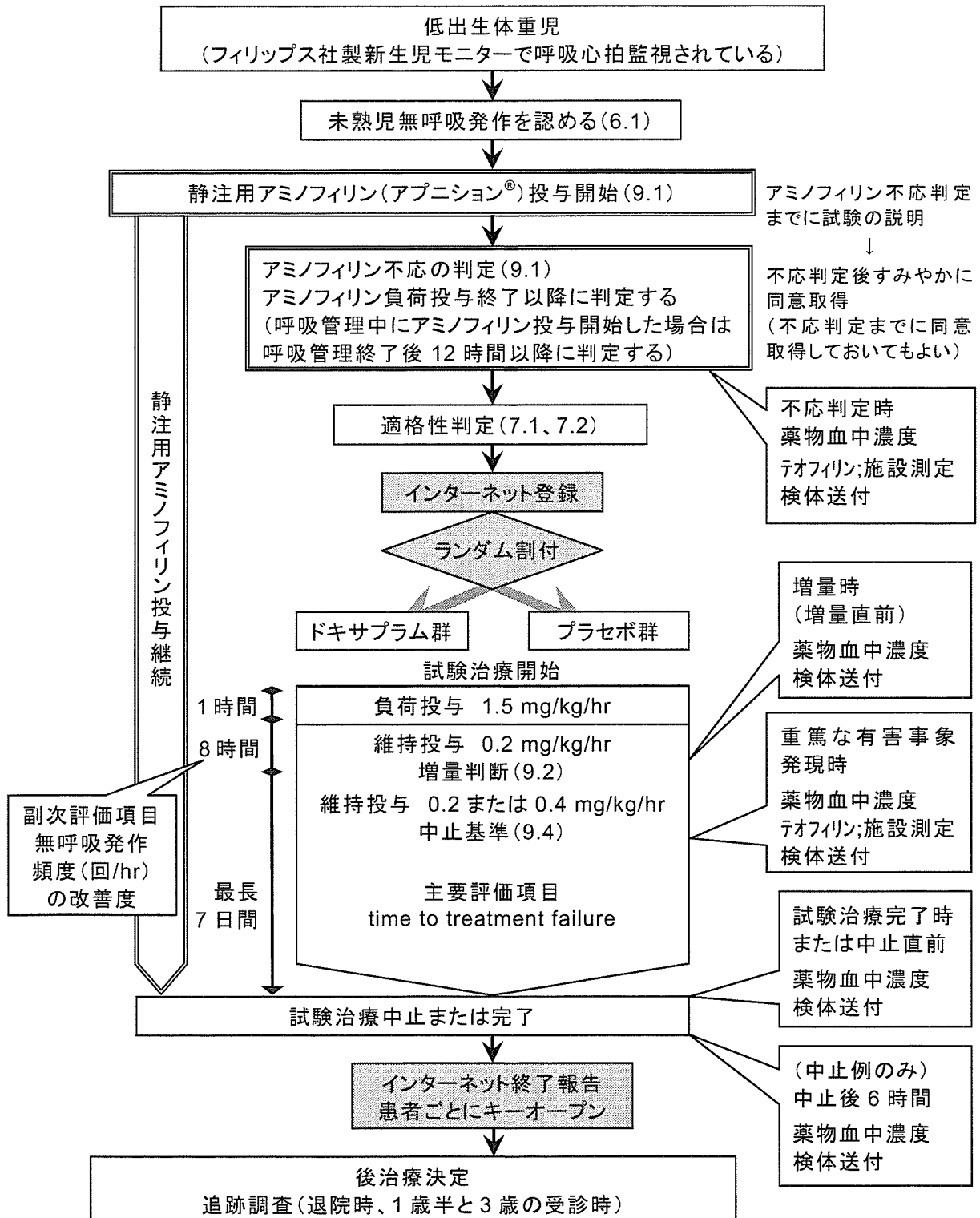
第 1.0 版 : 2007 年 3 月 8 日作成

1 概要

1.1 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の低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験

1.2 試験の構成 (シエーマ)



1.3 目的

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価する

1.4 試験のデザイン

アミノフィリン不応の患者を対象とし、アミノフィリン併用下で投与するドキサプラムの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験

1.5 対象（詳細は 7.1、7.2 を参照）

選択基準 (1) 在胎期間 22 週以上 33 週未満で出生し登録時の受胎後週齢が 35 週未満
(2) フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視されている
(3) 未熟児無呼吸発作がある
(4) 静注用アミノフィリンによる治療に不応と判定されている
(5) 試験参加の同意を患者の代諾者から文書で得られている

除外基準 (1) 二次性無呼吸発作の可能性がある
(2) 閉塞性の無呼吸発作である
(3) 機械的人工換気療法（nasal CPAP も含む）を施行中
(4) 患者に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されている
(5) 出生前 3 日以内に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おり、かつ、出生後 48 時間未満
(6) 低酸素血症、低体温、高体温、低血圧、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症などが治療によっても改善しない
(7) 登録前 24 時間以内に無呼吸発作を誘発するような処置が行われている
(8) 登録後 48 時間以内に無呼吸発作を誘発するような処置を予定している
(9) 登録時に他の臨床試験に参加している
(10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

1.6 試験治療

試験薬剤（ドキサプラム、プラセボ）の低用量持続静脈内投与（7 日間）

1.7 評価項目

主要評価項目：7 日間の試験治療の time to treatment failure (TTF)

副次評価項目：無呼吸発作頻度（回/hr）の改善度、試験治療中の有害事象、退院時の転帰と有害事象、1 歳半と 3 歳時の成長・発達、薬物動態

1.8 目標症例数と試験実施予定期間

目標症例数：ドキサプラム群、プラセボ群各 21 名、合計 42 名

試験実施予定期間：2007 年 3 月～2008 年 2 月までの 1 年間

2 目次

1	概要	1
1.1	課題名	1
1.2	試験の構成 (シェーマ)	1
1.3	目的	2
1.4	試験のデザイン	2
1.5	対象 (詳細は 7.1、7.2 を参照)	2
1.6	試験治療	2
1.7	評価項目	2
1.8	目標症例数と試験実施予定期間	2
2	目次	3
3	背景	5
4	試験の目的	7
5	試験デザイン	8
5.1	試験の構成	8
5.2	試験期間と目標症例数	9
5.3	試験デザインの設定根拠	9
5.4	試験参加者に予想される利益と不利益	10
6	本試験で用いる基準	10
6.1	未熟児無呼吸発作の診断と無呼吸発作回数の測定	10
7	対象 (選択基準、除外基準)	11
7.1	選択基準	11
7.2	除外基準	11
8	インターネット登録、ランダム割付	13
8.1	登録手順	13
8.2	在胎期間の決定方法	13
8.3	ランダム割付	13
9	試験治療、併用治療	14
9.1	併用治療 (静注用アミノフィリン; アブニション®)	14
9.2	試験治療	15
9.3	併用禁止薬	17
9.4	試験治療の中止	17
9.5	試験治療中止、完了後のキーオープンと後治療	18
10	観察、評価	19
10.1	スケジュールの一覧	19
10.2	無呼吸発作回数の測定: Neonatal Event Review	21
10.3	薬物血中濃度の測定と薬物動態の解析	22
11	評価項目	24
11.1	主要評価項目: 試験治療に関する time to treatment failure (TTF)	24
11.2	副次評価項目	24
12	有害事象の評価	25
12.1	有害事象の定義	25
12.2	安全性の確保	25
12.3	有害事象の評価	25
12.4	有害事象の報告と対応	27
13	症例調査票、追跡調査票作成およびデータ収集	28
13.1	症例調査票、追跡調査票の作成	28
13.2	症例調査票、追跡調査票の提出期限	28
13.3	記載内容の変更または修正	28
14	統計解析	29

2007 年 3 月 8 日

14.1	目標症例数の設定根拠.....	29
14.2	解析対象集団.....	29
14.3	主要評価項目の解析.....	29
14.4	副次評価項目の解析.....	30
14.5	中間解析.....	30
15	倫理.....	31
15.1	倫理審査委員会.....	31
15.2	説明と同意.....	31
15.3	被験者の個人情報の保護.....	31
16	健康被害補償および保険.....	32
16.1	健康被害の補償.....	32
16.2	賠償保険への加入.....	32
17	被験者の費用負担.....	32
18	試験実施計画書の改訂.....	33
18.1	試験実施計画書の改訂.....	33
18.2	試験期間の延長.....	33
18.3	試験の中止または中断.....	33
18.4	新たな情報の報告.....	33
19	品質管理および品質保証.....	34
19.1	症例調査票、追跡調査票の作成からデータ固定までの手順.....	34
19.2	モニタリングと監査.....	34
20	記録の保存.....	34
21	公表に関する取り決め.....	34
22	試験実施体制.....	35
22.1	本試験の参加施設.....	36
22.2	本研究の事務局.....	36
22.3	新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network; NRN).....	36
22.4	独立安全性モニタリング委員会.....	38
22.5	試験実施医療機関における試験施設責任医師.....	38
22.6	データセンター.....	38
22.7	監査.....	38
23	参考文献.....	39

付録

1. 説明文書
2. 同意文書
3. 症例調査票
4. 追跡調査票 (退院時)
5. 追跡調査票 (1 歳半、3 歳時)
6. 重篤な有害事象報告書 (参考書式)
7. 添付文書
ドキサプラム (ドプラム®注射液 400mg)、アミノフィリン (アプニション®注 15mg)
8. 無呼吸発作のモニタリング方法
9. 配合変化試験 (ドプラム®注射液)
10. 臨床試験用ドプラム製剤の包装形態

3 背景

低出生体重児の無呼吸発作（未熟児無呼吸発作）は、中枢神経系（呼吸中枢）の未熟性¹⁾、二酸化炭素に対する末梢化学受容器の閾値が高いこと²⁾、横隔膜の易疲労性による低換気などの要因により起こるとされる³⁾。その頻度は児の未熟性により異なり、出生体重が 1000g 未満の超低出生体重児では 80%にも及ぶ⁴⁾が、出生体重 2500g 未満あるいは在胎 34 週未満の低出生体重児では約 25%に低下する⁵⁾とされている。

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い、生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼす恐れがある⁶⁻⁸⁾。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り国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おり、中でもカフェインはアミノフィリンと比べ有効域が広いことや副作用が少ない⁹⁻¹¹⁾ことなどから米国では未熟児無呼吸発作治療薬として認可されている。わが国ではキサンチン製剤の中で静注用アミノフィリン（アプニション[®]、エーザイ株式会社）が 2004 年から、2006 年 8 月からは経口テオフィリン製剤（アプネカット[®]、興和創薬株式会社）が未熟児無呼吸発作治療薬として保険適応となり、これらが日常診療で第 1 選択薬として用いられている。しかし、問題点として、キサンチン製剤に不応の無呼吸発作例が 30～40%存在する¹¹⁻¹⁶⁾ため、不応例に対しては他に認可されている薬剤がないことから、より侵襲の強い人工呼吸器による人工換気療法を行わざるを得ないことや、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¹⁷⁾ことなどがあげられている。

そこで、第 2 選択薬として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（ドプラム[®]、キッセイ薬品工業株式会社）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^{13,18,19)}。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欧

2007 年 3 月 8 日

米では 20 年以上前から有効であるとの報告が多くみられ、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^{13,18-20)}、米国の新生児学の最も標準的な教科書である Avery's Neonatology²¹⁾ や小児科学の教科書である Nelson Textbook of Pediatrics²²⁾ などにキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作治療薬として、その作用機序、用法・用量、副作用などについて詳述されている。しかし、米国、英国、カナダで販売されている製剤には新生児に毒性のある可能性が指摘されているベンジルアルコールが含まれていることから未熟児無呼吸発作の適応承認は得られていない。

それに対して、わが国で販売されている塩酸ドキサプラム（ドプラム[®]）にはベンジルアルコールは含まれていないことから、欧米での報告に基づいた用法・用量での追試が行われてきた²³⁻²⁶⁾。しかしその経過中に一部の症例で多発性胃穿孔²⁵⁾ や壊死性腸炎²⁶⁾ 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。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²⁷⁻³¹⁾、1996 年末の日本小児科学会新生児委員会の調査³²⁾ 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場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、ドキサプラムの使用実態調査をするとともに、ドキサプラムの有効でかつ安全な使用方法を検討した。その結果、後方視的研究からは低用量投与では副作用の出現もなく、キサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作例の約 80%に有効であったことや、ドキサプラム投与例は対照に比べより未熟だったにも関わらず、死亡率は有意に低かったことなどが判明した^{33,34)}。そこでこれらに基づいて 1998 年に「未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム（ドプラム[®]）の投与指針」を作成し発表した³⁵⁾。

その後、2001 年～2003 年度の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業（第 4 分野）による厚生労働科学研究「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」（主任研究者：山崎俊夫）による 2002 年の全国調査でもわが国の主な新生児医療施設の 58.3%がドキサプラムを使用している実態が明らかにされ、ドキサプラムの臨床薬理学的研究では、動物実験からその作用機序が迷走神経活動を刺激することにより無呼吸を軽減させることや³⁶⁾、低用量投与での薬物動態（消失速度定数、半減期、クリアランス、投与速度と血中濃度との関係）を明らかにしてきた^{37,38)}。

しかし、未熟児無呼吸発作に対する低用量の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³⁵⁾ を作成したときの基礎データは、ランダム化比較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³⁹⁾ として、(1)ドキサプラム投与開始 48 時間以内では無

2007 年 3 月 8 日

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。

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ドキサプラムの安全性・有効性を評価するための多施設二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験計画を作成した。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、安全性・有効性について検討する。

4 試験の目的

本試験の目的は、低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価することである。試験では、未熟児無呼吸発作をもつ低出生体重児のうちアミノフィリンに不応の患者を対象としたランダム化比較試験によって、アミノフィリン併用下で低用量持続静脈内投与されるドキサプラムがプラセボよりも無呼吸発作抑制に優れることを検証する。

主要評価項目は、7日間の試験治療の効果不十分による中止をイベントとする、time to treatment failure を評価する。副次評価項目は、試験治療前（アミノフィリン不応と判定されるまでの直近最大 8 時間）から、試験薬負荷投与終了～8 時間の 1 時間あたりの無呼吸発作頻度（回/hr）の改善度を評価する。また、試験治療中の有害事象、被験者の退院時の転帰と有害事象、ならびに 1 歳半と 3 歳時の成長、発達を追跡調査する。さらに、薬物血中濃度を測定し、ドキサプラムの薬物動態を明らかにする。