

5 試験デザイン

5.1 試験の構成

本試験は、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、アミノフィリン併用下で低用量持続静脈内投与するドキサプラムの有効性と安全性をプラセボと比較する、多施設共同、二重盲検、ランダム化並行群間比較試験である。個々の患者の評価終了までの試験手順を以下に記載する。

(1) 同意取得

担当医師は、アミノフィリン不応判定までに説明文書（付録 1）を用いて本試験の説明をする。不応判定後はすみやかに試験参加に対する同意を患者の代諾者から文書で取得する（不応判定までに文書同意を取得しておいてもよい）。

(2) アミノフィリン投与開始と不応の判定

担当医師は、未熟児無呼吸発作をもつ患者に対し、治療上適切と判断した場合に、静注用アミノフィリン（アプニション®）を規定（9.1）に従い投与開始する。アミノフィリンの負荷投与終了以降に、規定（9.1）に従いアミノフィリン不応を判定し、不応判定時のテオフィリン血中濃度を各施設と中央で測定する。なお、アミノフィリンは試験治療を終えるまで規定の用量で継続する。

(3) 適格性判定と登録

担当医師は、アミノフィリン不応の患者が選択基準に適合し除外基準に抵触しないことを確認（7.1、7.2）した後、インターネットを介し Neonatal Research Network（NRN）ホームページ（<http://nrn.shiga-med.ac.jp>）のドキサプラム班のページで登録する。同ホームページは直ちに被験者をドキサプラム群またはプラセボ群のいずれかにランダムに割付ける。

(4) 試験治療および評価

担当医師は、被験者に対し割付に従い 7 日間の試験治療（試験薬剤の低用量静脈内投与；負荷投与 1 時間、その後は維持投与）を行う。試験治療により十分な効果が得られない場合は、担当医師は規定に従い試験薬剤の増量（9.2）および中止（9.4）する。試験治療中は、担当医師はフィリップス社製新生児モニターで無呼吸発作を記録し、スケジュール（10.1）に従って観察、評価を行う。

(5) 試験治療中止または完了後

担当医師は、試験治療を終えた時点で速やかに NRN ホームページ上で終了報告し、被験者ごとに盲検を解除した上で後治療を決定する。担当医師は、被験者の退院時と 1 歳半、3 歳時に追跡調査する。

5.2 試験期間と目標症例数

本試験は 2007 年 3 月から開始し、2008 年 2 月までの 1 年間を試験期間とし、Neonatal Intensive Care Unit をもつ国内の新生児医療施設 8 施設で実施する。目標症例数は、ドキサプラム群、プラセボ群各 21 名、合計 42 名とする。

本試験では解析時点を中間と最終の 2 段階に設定する。中間解析では、試験全体の継続の可否ならびに試験計画の変更の必要性について、独立安全性モニタリング委員会が審議する。

5.3 試験デザインの設定根拠

本試験では、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、ドキサプラムとプラセボにランダムに割付けて比較することによって、ドキサプラムの無呼吸発作抑制効果を検証する。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 (TTF) に対する生存時間解析を行う。早産低出生体重児では生後の神経学的発達（呼吸中枢、自律神経応答など）の成熟により無呼吸発作頻度の減少がみられる^{1,2)} ため、これらの影響を最小限にするために試験治療期間を 7 日間とした。

本試験の対象である未熟児無呼吸発作 (apnea of prematurity) の定義には種々なものがあるが、文献^{8,13,18,21,40-42)} ならびに班会議での新生児専門施設の臨床医師による検討に基づき定義した。選択基準のうち在胎期間は、早産の定義が在胎 22 週以上 37 週未満であることから、在胎期間を 22 週 0 日以上とした。また、未熟児無呼吸発作は一般的に受胎後週数 35~36 週には消失するものが多いこと^{8,43)}、出生体重が 1000 g 未満のものでは約 80%に起こる⁴⁾ が、出生体重が 2500 g または在胎 34 週のものでは 25%にしか起こらない⁵⁾ こと、班会議の新生児専門家の意見でも、在胎期間が 33 週未満の早産低出生体重児で臨床上問題になることが多いことから、在胎期間を 33 週未満とした。

試験治療であるドキサプラムの低用量持続静脈内投与法は、日本未熟児新生児学会の投与指針および先行研究結果に基づき設定した³⁵⁻³⁷⁾。アミノフィリンの併用は、同指針³⁵⁾ でも推奨されており、テオフィリンの血中濃度とドキサプラムが有効性を発揮する血中濃度との間には負の相関があることや、キサンチン誘導体とドキサプラムでは作用機序が異なることなどに基づく。

対照群にプラセボを投与することは以下より妥当と考える。まず、対象患者へのドキサプラム投与は、現在は禁忌とされている。日常診療ではドキサプラムを投与せざるを得ない実態があるが、これは確立されたエビデンスに基づく治療ではない。さらに、本試験で用いる低用量（従来の 10 分の 1 程度、0.4 mg/kg/h 以下）ドキサプラムの有効性はこれまでに検証されておらず、プラセボとの equipoise が成り立つ。なお、試験デザインでは被験者の利益と安全性を考慮し、最短時間での効果判定や効果不十分時の迅速な対応を規定した。

5.4 試験参加者に予想される利益と不利益

本試験で使用する被験薬（ドキサプラム）は、先行研究³⁹⁾より対象患者の 63%～78% 程度に無呼吸発作抑制効果が見込まれ、本試験で用いる低用量（従来の 10 分の 1 程度、0.4 mg/kg/h 以下）投与は、従来の用量と比べ安全性に優れる可能性が報告されている。また、ドキサプラムは禁忌となった現在も使用されている実態が確認されており、被験薬による治療は試験に参加しない場合に受ける治療と大きく異なるものではない。しかし、被験薬の低用量投与の治療は確立されておらず、また、対照薬としてプラセボを用いることから、試験治療では十分な効果を得られない可能性がある。この場合の治療上の不利益を最小限とするために、本試験では最短時間での効果判定や効果不十分時の迅速な対応を行う。

本試験では、試験薬剤（ドキサプラムまたはプラセボ）を無償で提供するが、それ以外は試験参加に対する謝礼や金銭的な補助は行わないことから、試験参加者に対する経済上の利益はない。また、本試験では血液検査および薬物血中濃度測定（附随研究）のために血液採取が必要であり、試験参加患者にとって身体的負担となることが予想される。この負担を軽減するために、血液採取は最小限度の採血量（血液検査は 0.8 ml/回、薬物血中濃度測定は 0.2 ml/回）と回数（血液検査は 2 回、薬物血中濃度測定は 2～5 回）を設定した。なお、薬物血中濃度の中央測定にかかる費用は研究者が負担する。

6 本試験で用いる基準

6.1 未熟児無呼吸発作の診断と無呼吸発作回数の測定

未熟児無呼吸発作は、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であり、かつ、以下のいずれかに該当するものとする。

- ① 20 秒以上の呼吸休止
- ② 心拍数が 100/分以下の呼吸休止
- ③ SpO₂ 89%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止

本試験で無呼吸発作回数をを用いる場合は、この基準に該当する発作回数を測定する。呼吸心拍監視には、イベントレビュー機能を搭載したフィリップス社製新生児モニターを用いることとし、無呼吸発作回数の測定には同モニターの Neonatal Event Review 機能を使用する（付録 8）。

7 対象（選択基準、除外基準）

7.1 選択基準

以下の(1)～(5)のすべてを満たす患者を本試験の対象とする。

- (1) 在胎期間 22 週 0 日以上 33 週未満で出生し、登録時の受胎後週齢が 35 週未満である
- (2) イベントレビュー機能を搭載した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) 呼吸中枢の未熟性、または呼吸筋の易疲労性による無呼吸発作があり、かつ、以下のいずれかに該当する（6.1）
 - ① 20 秒以上の呼吸休止
 - ② 心拍数が 100/分以下の呼吸休止
 - ③ SpO₂ 89%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止
- (4) 静注用アミノフィリン（アプニション[®]）による治療に不応と判定されている（9.1）
- (5) 本試験に参加することの同意を患者の代諾者から文書で得られている（15.2）

7.2 除外基準

選択基準を満たしていても、以下の(1)～(10)のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

- (1) 以下のいずれかをもち、二次性無呼吸発作の可能性のある患者
 - ① 2 度以上の脳室内出血
 - ② 脳室周囲白室軟化症
 - ③ 低酸素性虚血性脳症などの中枢神経異常
 - ④ 染色体異常
 - ⑤ 重大な先天奇形
 - ⑥ 血行動態に異常をもたらす心臓形態異常
 - ⑦ 胎児水腫
 - ⑧ 壊死性腸炎
 - ⑨ 症候性動脈管開存症
 - ⑩ 敗血症、髄膜炎、肺炎などの重症感染症

- (2) 閉塞性の無呼吸発作である患者
- (3) 機械的人工換気療法（nasal CPAP も含む）を施行中の患者
ただし、試験治療開始前に呼吸管理を終了する場合は除外しない。呼吸管理中からアミノフィリンを投与開始してもよいが、その場合は、呼吸管理終了後 12 時間以降にアミノフィリン不応を判定する（9.1）。
- (4) 患者に呼吸抑制または刺激作用を持つ以下のいずれかの薬剤が投与されている
登録前 1 日（24 時間）以内：パンクロニウム、フェンタニル
登録前 3 日（72 時間）以内：ドキサプラム、ミダゾラム、フェノバルビタール、抱水クロラル、アレビアチン、ジアゼパム、バルプロ酸、カフェイン、テオフィリンなど
- (5) 出生前 3 日（72 時間）以内に母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ以下のいずれかの薬剤が投与されており、かつ、出生後 48 時間未満の患者
フェノバルビタール、バルプロ酸などの抗痙攣薬、
カフェイン、テオフィリン、ドキサプラムなど
- (6) 以下のいずれかが治療によっても改善しない場合：（ ）内は参考値
① 低酸素血症（ $SpO_2 < 90\%$ ）
② 低体温（ $< 36^\circ C$ ）
③ 高体温（ $\geq 38^\circ C$ ）
④ 低血圧（収縮期血圧 < 30 mmHg）
⑤ 貧血（ $Hb < 7$ g/dl）
⑥ 多血（ $Ht \geq 70\%$ ）
⑦ 低血糖（ < 30 mg/dl）
⑧ 低カルシウム血症（ < 7.0 mg/dl）
⑨ その他、無呼吸の原因となりうる合併症
- (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（散瞳剤の投与、眼底検査など）が行われた患者
- (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（散瞳剤の投与、眼底検査など）を予定している患者
- (9) 登録時に他の臨床試験に参加している患者
- (10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

8 インターネット登録、ランダム割付

本試験では、被験者の登録とランダム割付はインターネットを介し NRN ホームページ (<http://nrn.shiga-med.ac.jp>) のドキサプラム班のページで行う。

8.1 登録手順

- (1) 本試験参加への同意は、アミノフィリン不応判定後すみやかに患者の代諾者から文書で取得する（不応判定までに文書同意を取得しておいてもよい）。担当医師は、同意を得られたアミノフィリン不応の患者に対し、選択基準に適合し除外基準に抵触しないことを確認した後、被験者として登録する。
- (2) 担当医師は、NRN ホームページ上で以下の情報を入力する。
生年月日、出生時身長、出生時体重、登録時体重、性別、同意取得日、登録日齢、在胎期間、在胎期間の決定方法、アミノフィリン不応判定理由、選択基準および除外基準の確認（はい/いいえ）
- (3) NRN ホームページ上で直ちに登録情報がチェックされ、被験者が適格である場合には試験治療が割付けられるが、適格でない場合にはその旨が通知される。
- (4) 試験治療が割付けられると、その結果を示す「症例番号」が NRN ホームページから付与される（本試験では症例番号が試験薬番号を兼ねる）。
- (5) 症例番号は、NRN ホームページ上で直ちに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に対して確認メッセージとして送信される。また、NRN 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。

8.2 在胎期間の決定方法

各被験者に対し、上位の方法の信頼性が低い場合は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。

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

8.3 ランダム割付

ランダム割付は、最小化法により以下の調整因子を用いて行われる。割付に必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の割付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。

8.3.1 調整因子

- (1) 施設
- (2) 在胎期間 22w,23w,24w / 25w,26w,27w / 28w 以上
- (3) アミノフィリン不応判定理由 無呼吸発作 3 回以上 / マスク & バギングあり

9 試験治療、併用治療

9.1 併用治療（静注用アミノフィリン；アプニション[®]）

本試験では登録前から静注用アミノフィリンを投与開始し、試験治療中も併用する。

9.1.1 アミノフィリンの投与量の計算方法

アミノフィリンの投与量の計算は以下に従う。なお、維持投与量は、NRN ホームページ (<http://nrn.shiga-med.ac.jp>) のドキサプラム班のページの「アプニション注射剤投与設計」に必要な情報を入れると自動計算される。

(1) 負荷投与

6mg/kg (1.2ml/kg) を負荷投与する。

(2) 維持投与

負荷投与終了後の維持投与量は、以下の計算式により算出する。なお、維持投与中に体重などが変動した場合は、必要に応じ投与量を再計算する。

$$\text{維持投与量 (mg)} = 9.0 \times \text{CL (L/hr)} \times \text{BW (kg)}$$

CL (L/hr) は酸素供給の有無に応じて以下の式で計算する。

① 酸素供給がある場合の CL 値

$$\text{CL (L/hr)} = (6.98 \cdot \text{BW (kg)}^{2.17} + 0.244 \cdot \text{PCA (weeks)}) \times 1.24$$

② 酸素供給がない場合の CL 値

$$\text{CL (L/hr)} = (6.98 \cdot \text{BW (kg)}^{2.17} + 0.244 \cdot \text{PCA (weeks)})$$

BW: 体重(kg)、CL(テオフィリンの母集団クリアランス)⁴⁴⁾、PCA: 受胎後週数 (weeks)

9.1.2 試験治療開始前（登録前）：アミノフィリン投与開始と不応の判定

担当医師は、未熟児無呼吸発作をもつ患者に対し、治療上適切と判断した場合に、静注用アミノフィリンを負荷投与により開始し、その後は維持投与する。アミノフィリンの投与状況は、投与開始日時、維持投与開始・変更日時、投与量（負荷投与、維持投与）を症例調査票（付録 3）に報告する。

アミノフィリンの負荷投与終了以降に、以下の基準に従いアミノフィリン不応を判定する。呼吸管理中からアミノフィリンを投与開始してもよいが、その場合は、呼吸管理終了後 12 時間以降にアミノフィリン不応を判定する。

以下のいずれかに該当するものを「アミノフィリン不応」と判定する。（本基準は先行研究^{11,13,18)} および試験参加予定施設に対するアンケート結果を参考に設定した。）

- ① アミノフィリン投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上みとめる
- ② アミノフィリン投与中に 1 回でもマスク & バギングを要する

2007 年 3 月 8 日

アミノフィリン不応が確定した場合は、すみやかに（文書による同意を得ていない場合は取得し、）適格性を確認し、本試験の登録および試験治療開始へと手順を進める。アミノフィリン不応判定時は、判定日時、無呼吸発作回数、判定理由を記録する（10.1）。また、不応判定時のテオフィリン血中濃度を各施設で測定し、濃度と採血日時を症例調査票（付録 3）に報告するとともに、中央測定の検体を送付する（10.3）。

9.1.3 試験治療中：アミノフィリンの併用

試験治療中は、アミノフィリンを規定（9.1.1）の用量で維持投与する。アミノフィリンの維持投与中に投与量を変更した場合は、変更日時、投与量、変更理由（規定[9.1.1]の計算式による/他）を症例調査票（付録 3）に報告する。

試験治療中のテオフィリン血中濃度は規定（10.3）に従い中央測定する。ただし、重篤な有害事象が発現した場合は、テオフィリン血中濃度を各施設で測定し、濃度と採血日時を症例調査票（付録 3）に報告するとともに、中央測定の検体を送付する。それ以外の時点のテオフィリン血中濃度の施設測定は必須ではないが、測定した場合は濃度と採血日時を症例調査票（付録 3）に報告する。

9.2 試験治療

9.2.1 試験治療の定義

本試験で定める試験治療は、未熟児無呼吸発作に対する試験薬剤の低用量持続静脈内投与である。試験薬剤は、被験薬をドキサプラムとし、対照薬をプラセボとする。試験治療期間は 7 日間と定め、7 日間の試験薬投与を完遂した場合を試験治療完了と定義する。試験治療中は、アミノフィリンを試験治療開始前と同じ用量で併用する。

9.2.2 試験薬剤

試験薬剤（1 バイアル=20 ml）は被験薬としてドキサプラム（ドプラム[®]注射液、キッセイ薬品工業株式会社）、対照薬として生理食塩水を含むプラセボを用いる。ドキサプラムの詳細は添付文書（付録 7）を参照する。薬剤情報は常に最新の情報を把握することとし、添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて確認できる。

試験薬剤の製造はキッセイ薬品工業株式会社が行う。試験薬剤の包装形態は、「臨床試験用ドプラム製剤の包装形態（付録 10）」を参照する。

9.2.3 試験薬剤の投与方法と増量基準

担当医師は、被験者の登録時の割付に従い、投与可能なできるだけ早い時点から試験治療を開始する。試験薬剤の投与量は試験治療開始前の体重から計算し、投与方法は以下に従う。試験薬剤の投与状況は症例調査票（付録 3）に報告する。また、定められた時点で薬物血中濃度測定用に採血する（10.3）。

(1) 負荷投与

1.5mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する。

(2) 維持投与と増量基準

試験治療開始後 1 時間（負荷投与終了）から 0.2 mg/kg/hr の速度で開始し、試験治療期間（7 日間）を通じて同じ用量で投与する。ただし、維持投与中に以下の増量基準を満たす場合は、速やかに 0.4 mg/kg/hr へ増量する。増量は、試験治療中に 1 回のみ行うことができ、以後は試験治療を終えるまで同じ用量で投与する。増量しても効果が十分に得られない場合は、試験治療を中止する（9.4）。

試験薬剤について、0.2 mg/kg/hr の維持投与中に以下の増量基準のいずれかに該当する場合は、速やかに 0.4 mg/kg/hr へ増量する。

- ① 維持投与中の 1 時間以内に無呼吸発作を 2 回以上みとめる
- ② 維持投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上みとめる
- ③ 維持投与中に 1 回でもマスク & バギングを要する

9.2.4 試験薬剤の調整：負荷投与

負荷投与時の試験薬剤の調整は以下の方法を基準とする。

- (1) 患者の維持輸液と同内容の基液（5%ブドウ糖など）18.5 ml に、試験薬 1.5 ml を 20 ml のシリンジに入れて混和する。
- (2) 輸液速度は児の体重（kg）＝W と同じとする。シリンジポンプを用いて W ml/hr の輸液速度で 1 時間だけ注入する。

9.2.5 試験薬剤の調整：維持投与

維持投与時の試験薬剤の調整は以下の方法を基準とする。

(1) 試験薬を 0.2 mg/kg/hr で投与する場合

- ① 1 ml のシリンジを用いて試験薬を 0.4 ml とる。
- ② 指示された輸液用の基液 19.6 ml を入れて用意しておいた 20 ml のシリンジに試験薬を 0.4 ml 注入し混和する。
- ③ この 20 ml 注射液を静脈内に持続投与する。

(2) 試験薬を 0.4 mg/kg/hr で投与する場合

- ① 1 ml のシリンジを用いて試験薬を 0.8 ml とる。
- ② 指示された輸液用の基液 19.2 ml を入れて用意しておいた 20 ml のシリンジに試験薬を 0.8 ml 注入し混和する。
- ③ この 20 ml 注射液を静脈内に持続投与する。

輸液速度（ml/h）は以下の方法を基準とする。

児の体重（kg）＝W とする。シリンジポンプを用いて W/2 ml/hr（小数点 2 桁を四捨五入）の輸液速度で注入する。

（例：体重 1.25 kg の児に投与する場合には 0.6 ml/hr の輸液速度で持続投与する。）

9.3 併用禁止薬

以下の薬剤は試験治療中の併用を禁止する。(1)と(2)を使用した場合は速やかに本試験を中止する。試験治療中の併用禁止薬の使用はすべて症例調査票(付録3)に報告する。

- (1) 市販のドキサプラム(ドプラム®)
- (2) 呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤(パンクロニウム、ミダゾラム、フェンタニル、フェノバルビタール、抱水クロラール、アレビアチン、ジアゼパム、バルプロ酸、カフェイン、テオフィリン、など)
- (3) ドキサプラムとの配合において外観変化を生じた注射液との混合使用
詳細は配合変化試験(付録9)を参照
- (4) 経口用テオフィリン(アプネカット®、など)

9.4 試験治療の中止

以下の中止基準に該当した場合、担当医師は速やかに試験治療を中止する。中止時は、中止直前に薬物血中濃度測定用採血を行い(10.3)、速やかに被験者の安全性を確保するとともに中止後の対応(9.5)を行う。

9.4.1 中止基準

- (1) 試験治療の効果不十分により、以下のいずれかで担当医師が治療変更を必要と判断した場合
(無呼吸発作を誘発する可能性のある処置[散瞳剤の投与、眼底検査など]後12時間の無呼吸発作回数とマスク&バギングは判定に含めない)
ただし、明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症の発現は理由(2)とする
 - ① (増量後)維持投与中に、1時間以内に無呼吸発作を2回以上みとめる
 - ② (増量後)維持投与中の8時間以内に無呼吸発作を3回以上みとめる
 - ③ (増量後)1回でもマスク&バギングを要する
 - ④ その他、試験治療の効果不十分により治療変更を必要と判断
- (2) 担当医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合
- (3) 保護者が試験治療の中止を申し出た場合
- (4) 死亡:ただし、死亡より前に理由(1)~(3)で中止した場合はこの分類としない
- (5) その他:転院などによる追跡不能、併用禁止薬の使用、プロトコル違反など

9.5 試験治療中止、完了後のキーオープンと後治療

本試験では、中止または完了のいずれの場合でも試験治療を終えた後は被験者ごとにキーオープンし、後治療を決定する。担当医師は以下の手順に従う。

- (1) 担当医師は、試験治療を終えた時点で速やかに、NRN ホームページ (<http://nrn.shiga-med.ac.jp>) のドキサプラム班のページで以下の情報を入力し終了報告する。
試験治療中止または完了の日時、重篤な有害事象の有無
(中止の場合は) 中止理由、中止判定日時(開始、終了)、判定結果(無呼吸発作回数、マスク&バギング有無)
- (2) 担当医師は、該当被験者に重篤な有害事象(12.3)が発現していた場合は、その内容をNRN ホームページ上で報告する(12.4)。
- (3) NRN ホームページ上で直ちに終了報告がチェックされ、該当被験者の盲検を解除し試験薬剤の割付結果(ドキサプラムかプラセボ)が通知される。終了報告に不備がある場合にはその旨が通知される。
割付結果は、NRN ホームページ上で直ちに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に対して確認メッセージとして送信される。また、NRN 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。
- (4) 担当医師は、臨床的判断により、割付けられた試験薬剤を参考にして後治療を決定する。後治療の詳細は退院時の追跡調査票(付録4)に報告する。
- (5) 試験治療中止または完了後は、退院時と1歳半および3歳の受診時に定められた項目を調査する(10.1)。

10 観察、評価

10.1 スケジュールの一覧

担当医師は、以下に従って観察、評価を行い、症例調査票（付録 3）に報告する。

	試験治療 開始前	試験治療期間				
				(完了例)	(中止例)	
	アミノフィリン 不応判定時 (直近のもの)	試験薬 負荷投与 終了後 1 時間	試験薬 負荷投与 終了後 8 時間	7 日後 (168 時間後) 試験治療 完了時	試験治療 中止時	試験治療 中止後 6 時間
体重	○			○	○	
血圧、不整脈 酸素投与	○	○	○	○	○	
血液検査* 血算、GOT、GPT、 BUN、Cr、Ca、 CRP、血糖	○			○	○	
無呼吸発作	不応判定 (判定日時、 回数)	副次評価項目† (判定日時、 回数)			中止判定 (判定日時、 回数)	
		主要評価項目 (試験治療の failure を評価)				
採血日時、 薬物血中濃度*	◎	△ 増量時(増量直前) ◎ 重篤な有害事象発現時		△	△ 中止直前	△

◎: テオフィリン血中濃度の施設測定 + 中央測定(検体送付)

△: 中央測定(検体送付)のみ(テオフィリン血中濃度の施設測定は任意)

*: 血液検査には 0.8 ml、薬物血中濃度測定(中央測定用)には 0.2 ml 採血する

†: 試験薬負荷投与終了~8 時間の無呼吸発作回数を測定する

10.1.1 試験治療開始前の調査；アミノフィリン不応判定時

以下の項目を調査し、インターネット登録時（8.1）に入力する。

生年月日、出生時身長、出生時体重、登録時体重、性別、同意取得日、登録日齢、在胎期間、在胎期間の決定方法、アミノフィリン不応判定理由、選択基準および除外基準の確認（はいいいえ）

また、以下の項目は、症例調査票（付録 3）に報告する。

母親のデータ、Apgar score、蘇生スコア、合併症、薬物療法、人工呼吸管理、アミノフィリン投与状況、アミノフィリン不応判定日時（開始、終了）、判定結果（無呼吸発作回数、マスク & バギング有無）、血圧、不整脈、酸素投与、施設測定したテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）、血液検査（血算、GOT、GPT、BUN、Cr、Ca、CRP、血糖）

10.1.2 試験治療期間の調査

試験治療中は、フィリップス社製モニターによる呼吸心拍監視を継続し、アミノフィリン投与状況、試験薬投与状況、併用禁止薬、有害事象を調査する。さらに、以下の各時点に定める項目を調査し、症例調査票（付録 3）に報告する。

< 負荷投与終了後 1 時間 >

血圧、不整脈、酸素投与

< 負荷投与終了後 8 時間 >

血圧、不整脈、酸素投与、

負荷投与終了～8 時間の効果判定日時（開始、終了）

判定結果（無呼吸発作回数、マスク & バギング有無）

<（増量した場合のみ）増量時 >

増量日時、判定理由、

施設測定した場合のテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）

<（重篤な有害事象が発現した場合のみ）重篤な有害事象発現時 >

施設測定したテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）

< 7 日後（168 時間後）試験治療完了時（完了例） >

完了日時、体重、血圧、不整脈、酸素投与、

施設測定した場合のテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）、

血液検査（血算、GOT、GPT、BUN、Cr、Ca、CRP、血糖）

中止例の場合は、以下を調査する。

< 試験治療中止時 >

中止日時、中止理由、

中止判定日時（開始、終了）、判定結果（無呼吸発作回数、マスク & バギング有無）、

体重、血圧、不整脈、酸素投与、

施設測定した場合のテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）、

血液検査（血算、GOT、GPT、BUN、Cr、Ca、CRP、血糖）

< 試験治療中止後 6 時間 >

施設測定した場合のテオフィリン血中濃度と採血日時（中央測定用の検体送付必要）

なお、試験治療中止または完了時の調査項目のうち、以下はインターネット終了報告時に入力する（9.5）。

試験治療中止または完了の日時、重篤な有害事象の有無、

（中止の場合は）中止理由、中止判定日時（開始、終了）、

判定結果（無呼吸発作回数、マスク & バギング有無）

10.1.3 追跡調査

試験治療終了後は以下の各時点に定める項目を追跡調査し、追跡調査票（付録 4、5）に報告する。また、試験治療中に発現した有害事象の転帰は可能な限り追跡調査する（12.4）。

< 退院時 >

退院日、身長、体重、転帰（死亡、生存）、後治療、

試験治療中止または完了後～退院までの重篤な有害事象の発現状況

（脳室内出血 [3 度、4 度]、壊死性腸炎、治療を要した未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症、慢性肺疾患、重篤な感染症 [肺炎、髄膜炎]、その他）

試験治療中に発現した有害事象の継続状況

< 1 歳半、3 歳の定期受診時 >

来院日、身長、体重、

新版 K 式発達検査 DQ(修正および暦年齢)：運動面／認知面／言語面／全領域

運動発達の遅れ（あり/なし）、CP（あり/疑い/正常）、てんかん（あり/なし）、

視力（弱視/片側失明/両側失明/障害なし）、聴力障害（あり/なし）、

補聴器の使用（あり/なし）

10.2 無呼吸発作回数の測定：Neonatal Event Review

10.2.1 測定の方法

試験治療期間全体を通して、フィリップス社製新生児モニターによる呼吸心拍監視の Neonatal Event Review 機能を用いて連続モニタリングし、無呼吸発作の回数、程度を客観的かつ正確に測定する。担当医師は、Neonatal Event Review の記録に基づき無呼吸発作回数を測定する（6.1）。測定方法の詳細は、「無呼吸発作のモニタリング方法（付録 8）」を参照する。

10.2.2 記録の保存

以下の Neonatal Event Review の記録はすべてプリントアウトし、各施設で保存する。

(1) アミノフィリン不応判定時間（最長 8 時間）

(2) 副次評価項目判定時間：ドキサプラム負荷投与終了～8 時間（最長 8 時間）

(3) 主要評価項目判定時間：試験治療を効果不十分のために中止した場合（9.4 中止基準-(1)）は、中止判定した時間帯の記録

10.3 薬物血中濃度の測定と薬物動態の解析

本試験では、安全性の確認とアミノフィリン併用時のドキサプラムの薬物動態を検討するために、血液検体を熊本大学大学院医学薬学研究部へ送付し、薬物血中濃度を中央測定する。中央測定では、高速液体クロマトグラフィー法によりテオフィリン、カフェイン、ドキサプラム、ケトドキサプラムの血中濃度を一括して測定する。中央測定と薬物動態の解析については詳細を別途定める。

10.3.1 測定時点

以下に定めるすべての測定時点について、薬物血中濃度を中央測定する。なお、アミノフィリン不応判定時と重篤な有害事象発現時は、テオフィリン血中濃度を各施設でも測定し、濃度と採血日時を症例調査票（付録 3）に報告する。それ以外の時点のテオフィリン血中濃度の施設測定は必須ではないが、測定した場合は濃度と採血日時を症例調査票（付録 3）に報告する。

<試験治療開始前>

アミノフィリン不応判定時（テオフィリン血中濃度の施設測定＋中央測定）

<試験治療中>

試験薬増量直前（中央測定）

重篤な有害事象発現時（テオフィリン血中濃度の施設測定＋中央測定）

ただし、以下の場合は測定しなくてもよい

- ① 発現後、速やかに試験治療を中止する場合（中止直前に測定する）
- ② 当該有害事象と試験治療との因果関係が明らかに否定される場合
- ③ 患者の状態から採血が不可能と判断した場合

7 日後（168 時間後）の試験治療完了時（中央測定）

<試験治療中止の場合>

試験治療中止直前（中央測定）

試験治療中止後 6 時間（中央測定）

10.3.2 保存血清

血中濃度の中央測定用として 0.2 ml 採血し、血清分離する。血清は最低 0.09 ml 以上で、血中濃度の測定まで -20°C 以下で冷凍保存する。

2007 年 3 月 8 日

10.3.3 検体の送付

検体の取り違えを防ぐため、配布済みの採血管に症例番号と採取日時を必ず明記する。各施設からあらかじめ配布してあるヤマト運輸の着払い宅急便伝票を用いて、クール宅急便（冷凍）で品名を「検体」と銘記し直接下記に送付する。差出し元の名前が藤田保健衛生大学小児科となっているが、そこに必ず自施設名を書き加える。また、到着が土、日にかからないように配慮する。

< 検体送付先 >

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

11 評価項目

11.1 主要評価項目：試験治療に関する time to treatment failure (TTF)

最長 7 日間の試験治療期間中におきた「試験治療の failure」をイベントとし、time to treatment failure (TTF) を評価する。

本試験での試験治療の failure とは、中止基準 (9.4) のうち試験治療の効果不十分により、以下のいずれかで中止した場合と定め、これ以外の理由による試験治療中止は打ち切りとして扱う。

- ① (増量後) 維持投与中に、1 時間以内に無呼吸発作を 2 回以上みとめる
- ② (増量後) 維持投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上みとめる
- ③ (増量後) 1 回でもマスク & バギングを要する
- ④ その他、試験治療の効果不十分により治療変更を必要と判断

11.2 副次評価項目

(1) 無呼吸発作頻度の改善度

試験治療前 (アミノフィリン不応判定時; 不応と判定されるまでの直近最大 8 時間) からのアミノフィリン併用下での試験治療中 (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) の改善度を群間比較する。

(2) 試験治療中の有害事象

試験治療中に発現したすべての有害事象の発生頻度をドキサプラム群とプラセボ群の群間で比較する。

(3) 退院時の転帰と有害事象

退院時の転帰と有害事象 (生存・死亡、脳室内出血 [3 度、4 度]、壊死性腸炎、治療を要した未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症、慢性肺疾患、重篤な感染症 [肺炎、髄膜炎]、その他の重篤な合併症) を群間比較する。

(4) 成長、発達への影響

1 歳半、3 歳時に追跡調査し、ドキサプラムの発達予後への影響をわが国の早産低出生体重児の一般的な予後と比較する。

(5) 薬物動態 (附随研究)

ドキサプラムおよびテオフィリンの血中濃度を測定し、アミノフィリン併用下のドキサプラムの薬物動態を明らかにする。

12 有害事象の評価

12.1 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、試験治療開始以降に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験薬との因果関係の有無を問わない。有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。

12.2 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査等を行い、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え救急処置ができる体制を整えておく。

12.3 有害事象の評価

試験治療中に有害事象が発現した場合、担当医師は以下に従い評価し、規定（12.4）に従って報告する。

12.3.1 重症度

有害事象の重症度を下記の 3 段階で評価する。

- (1) 軽度 : 徴候または症状が認められるが処置を要しないもの
- (2) 中等度 : 臨床症状に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 重度 : 臨床状態に重大な影響が認められるもの

12.3.2 重篤性

有害事象の重篤性を下記の 2 段階で評価する。

- (1) 重篤
- (2) 非重篤

なお、以下に該当するものを重篤な有害事象とする。

- ⑤ 死に至るもの
- ⑥ 生命を脅かすもの
- ⑦ 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの
- ⑧ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑨ その他の医学的に重大な状態

12.3.3 処置

有害事象に対する処置を以下の 2 段階で評価する。

- (1) 処置なし
- (2) 処置あり（内容を記載）

12.3.4 転帰

有害事象の転帰を以下の 6 段階で評価す

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 不変
- (4) 悪化
- (5) 死亡
- (6) 不明

12.3.5 試験薬との関連性

試験薬との関連性を下記の 2 段階で評価する。

- (1) 関連なし
有害事象発現の要因が明確で、試験薬との関連性が否定できるもの
- (2) 関連が疑われる
有害事象発現の要因が明確でなく、試験薬との関連性が否定できないもの

12.4 有害事象の報告と対応

試験治療中に有害事象が発現した場合、担当医師は症例調査票(付録 3)に報告する。有害事象が発現した場合、担当医師は被験者が有害事象発現前の状態に復するか、追跡不要と判断するまで可能な限り追跡する。当該有害事象が、試験治療完了または中止時に回復していない場合は、退院時に有害事象の継続状況を調査し、追跡調査票(付録 4)に報告する。

試験治療中に重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は緊急報告した上で、当該有害事象を症例調査票(付録 3)にも報告する。また、試験治療完了または中止後～退院時まで重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は緊急報告した上で、当該有害事象を追跡調査票(付録 4)にも報告する。重篤な有害事象の転帰は、回復または 3 歳の追跡調査時まで調査し、追跡調査票(付録 4、5)に報告する。

12.4.1 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告

重篤な有害事象が発生した場合、担当医師および関係者は以下に従う。

- (1) 重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は 24 時間以内に NRN ホームページ (<http://nrn.shiga-med.ac.jp>) のドキサプラム班のページで以下の情報を入力する。
有害事象名、発現日時、重症度、処置、併用薬、転帰、試験薬との関連性
- (2) 主任研究者は、各試験参加施設の長および試験施設責任医師に報告するとともに各倫理審査委員会等への報告を指導する。また、主任研究者はキッセイ薬品工業株式会社へ Email (adr@pharm.kissei.co.jp) または FAX (0120-24-1069) で連絡する。
- (3) 担当医師は重篤な有害事象報告書(付録 6)を作成し、当該医療機関の長および主任研究者に 7 日以内に FAX (0562-95-2216) で提出する。
- (4) 担当医師は試験継続等について当該医療機関の倫理審査委員会等の意見に基づき、指示を受ける。
- (5) 担当医師は発現した当該有害事象について可能な限り追跡調査を行う。
- (6) 主任研究者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性および影響の程度等についての主任研究者の見解を添えて、当該有害事象が発生してから 15 日以内に独立安全性モニタリング委員会に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する
- (7) 独立安全性モニタリング委員会は、主任研究者からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、試験実施計画書の改訂および各実施医療機関への連絡の必要性について検討し、主任研究者に文書で勧告する。
- (8) なお、緊急報告を受けた当該医薬品の製薬会社が当該有害事象について別途調査した場合には、その調査内容を主任研究者に報告するものとする。