

13 症例調査票、追跡調査票作成およびデータ収集

13.1 症例調査票、追跡調査票の作成

- (1) 担当医師は、電子データによる症例調査票、追跡調査票（付録 3～5）を作成し、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- (2) 試験協力者は担当医師の指示に基づき、症例調査票、追跡調査票の医学的判断を伴わない部分の作成補助業務を行うことができる。
- (3) 症例調査票、追跡調査票中のデータは原資料と矛盾しないものでなければならない。

13.2 症例調査票、追跡調査票の提出期限

- (1) 症例調査票
⇒試験治療中止または完了日から 1 ヶ月以内に提出する。
- (2) 追跡調査票；退院時
⇒退院日から 1 ヶ月以内に提出する。
- (3) 追跡調査票；1 歳半
⇒1 歳半の受診日から 1 ヶ月以内に提出する。
- (4) 追跡調査票；3 歳
⇒3 歳の受診日から 1 ヶ月以内に提出する。

13.3 記載内容の変更または修正

- (1) 担当医師は、症例調査票、追跡調査票の記載内容の変更または修正に当たっては、「作成上の注意（付録）」に従う。
- (2) 担当医師は、症例調査票、追跡調査票の記載内容の変更、修正または追記の記録を試験研究班に提出し、その写しを保存する。

14 統計解析

本試験の統計解析に関する事項を以下に示す。なお、詳細は中間解析実施前に解析計画書に別途定める。

14.1 目標症例数の設定根拠

これまでドキサプラムについて time to treatment failure (TTF) を指標とし 7 日間投与する試験は行われていないため、予測値を臨床経験より仮定する。7 日間の failure の割合をドキサプラム群 25%、プラセボ 75%、ハザード比 4.82 と仮定し、両側 α 5%、検出力 80% でドキサプラム群の優越性を検証するには各群 19 名が必要となり、failure をドキサプラム群 30%、プラセボ 70%、ハザード比 3.38 と仮定した場合には、各群 27 名が必要となる。臨床的な意義を考慮して、各群 19 名が必要と設定する。

また、先行研究ではドキサプラムまたはプラセボを 2 日間投与し、投与前後の無呼吸発作頻度を比べ「有効」であった患者割合を有効率として求めており、その結果はドキサプラム群 63~78%、プラセボ群 20%であった^{12,39,44}。同様の結果が本試験でも期待できるとし、ドキサプラムの有効率を 65%、プラセボの有効率を 20%と仮定し、片側 2.5%の有意水準で割合の 2 群比較を行うとすると、80%の検出力を保証するために各群 19 例が必要となる。

以上をもとに、割合の検定より一般に検出力の高い log-rank 検定を用いること、評価不能例が 10%程度生じることを考慮し、各群 21 名、合計 42 名を目標症例数とする。

14.2 解析対象集団

中間解析および最終解析の解析対象集団を以下に定義する。統計解析責任者は、中間解析までに症例の取り扱いの詳細を統計解析計画書に規定する。有効性と安全性の評価項目の解析対象集団は FAS とする。ただし、有効性については PPS を対象とした解析も行う。

(1) 最大の解析対象集団 full analysis set (FAS)

登録された患者のうち、試験薬剤が一度でも投与された集団

(2) 実施計画書に適合した対象集団 per protocol set (PPS)

FAS のうち、中間解析やモニタリング時に独立モニタリング委員会によって決定された、実施計画書からの逸脱および違反例を除く集団

14.3 主要評価項目の解析

ドキサプラム群とプラセボ群の time to treatment failure (TTF) (時間) について比較し、log-rank 検定を行いドキサプラム群の優越性を検証する。具体的な解析方法については別途、解析計画書に定める。

14.4 副次評価項目の解析

(1) 試験治療前後の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；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）の 1 時間あたりの無呼吸発作頻度（回/hr）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）の変化を、ドキサプラム群とプラセボ群とで比較する。

試験薬負荷投与終了～8 時間に無呼吸発作の発現により中止した患者は、中止までのデータを用いる。ただし、マスク&バギングによりアミノフィリン不応判定（9.1）または中止判定（9.4 中止基準(1)-(3)）した患者は除く。具体的な解析方法については別途、解析計画書に定める。

(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。具体的な解析方法については別途、解析計画書に定める。

(3) 退院時の転帰と有害事象

退院時の転帰、試験治療完了または中止～退院時までに発現した重篤な有害事象（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。具体的な解析方法については別途、解析計画書に定める。

(4) 成長、発達への影響

1 歳半および 3 歳時に、身体計測（身長、体重、頭囲）、新版 K 式発達検査を行い、ドキサプラムの成長・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予後と比較する。解析方法の詳細は別途定める。

(5) 薬物動態（附随研究）

ドキサプラム群で、ドキサプラムおよびケトドキサプラムの定常状態での血清中濃度、クリアランスを測定し、在胎期間、日齢、血清クレアチニンとの関係を検定する。解析方法の詳細は別途定める。

14.5 中間解析

本試験では中間解析を実施する。中間解析の実施時期は、全登録被験者のうち評価、観察が終了した被験者が 24 名に達した時点とするが、これに際して症例登録の一時中断は行わない。中間解析では被験者の適格性、有効性、安全性について検討する。中間解析の時点で試験治療を終了した適格者を対象とする。なお、具体的な中間解析方法は、実施前に中間解析計画書に定める。

独立安全性モニタリング委員会は、中間解析計画書の規定に従い試験計画の変更の必要性や試験継続の可否について審議する。なお、中間解析の結果より十分な有効性が示された場合は、試験全体を中止し、その時点で本試験への登録を終了する。

15 倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、「臨床研究に関する倫理指針」（改正指針：平成 17 年 4 月施行）を遵守して実施する。

15.1 倫理審査委員会

本試験実施に先立ち、本試験実施計画書を試験実施医療機関の該当する倫理審査委員会等に提出し、本試験の倫理性・科学的妥当性、試験施設責任医師・試験担当医師の適格性の審査を受ける。

15.2 説明と同意

本試験への参加に対しては両親または法的保護者が代諾者となる。担当医師は、各実施医療機関の倫理審査委員会等で承認の得られた説明文書（付録 1）を用いて、患者のアミノフィリン不応判定までに代諾者に本試験の説明をする。不応判定後はすみやかに、最低 1 名の代諾者から本試験参加に対する自由意志による同意を文書で取得する。なお、不応判定までに前もって文書同意を取得しておいてもよい。

同意文書（付録 2）には代諾者と被験者との関係を記録し、説明を行った担当医師、患者の代諾者が記名、捺印または署名し、各自日付を記入する。担当医師は、患者が本試験に参加する前に記名捺印または署名と日付が記入された同意文書の写しおよび説明文書を患者および代諾者に渡し、同意文書をカルテに保管する。代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

15.3 被験者の個人情報保護

症例調査票、追跡調査票の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は症例番号により行う。研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。試験と解析が終了後も、試験施設責任医師は原資料を安全に保管する。

16 健康被害補償および保険

16.1 健康被害の補償

本試験の対象となった患者に健康被害が生じた場合には、担当医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。この場合の治療には患者の加入する健康保険が適用され、自己負担分は患者負担とする。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても本研究組織自体はこれを補償しない。

16.2 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い各実施医療機関の担当医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。なお、試験治療に用いる製剤に関する措置として、製造元の企業は PL 保険に加入する。

17 被験者の費用負担

本試験参加期間中に被験者に対して行われる治療および有害事象や合併症に対する治療には被験者が加入する健康保険が適用され、その自己負担分は被験者の負担とする。ただし、試験薬剤（ドキサプラムまたはプラセボ）および薬物動態検査にかかる費用は被験者の負担とはならない。

18 試験実施計画書の改訂

18.1 試験実施計画書の改訂

主任研究者は、試験薬の品質、有効性および安全性に関する事項、その他試験を適正に行うために重要な情報を知った場合は、必要に応じて協議し試験実施計画書の改訂を行う。試験実施計画書を改訂した場合には試験施設責任医師と合意し、試験実施医療機関での倫理審査委員会等の承認を得る。

18.2 試験期間の延長

主任研究者は、予定した試験期間内に目標症例数が達成できない場合、試験期間を延長して研究を継続することがある。試験実施期間を延長した場合には試験施設責任医師と合意し、試験実施医療機関での倫理審査委員会等の承認を得る。

18.3 試験の中止または中断

主任研究者は、安全性に問題がある、有効性が認められない等、試験全体の中止または中断を検討する必要がある場合は、独立安全性モニタリング委員会に報告し、審議する。また、NRN のプロトコル委員会および研究班会議で協議し、試験を中止または中断することができる。

主任研究者が試験全体を中止または中断する場合には速やかに試験に関与するすべての試験施設責任医師に文書で通知する。試験施設責任医師は試験実施医療機関の倫理審査委員会等に報告し、試験治療中の被験者の代諾者に速やかにその旨を伝え、適切な他の治療への変更等事後処理を行うものとする。

18.4 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、主任研究者は必要に応じて各施設の試験施設責任医師に文書にて報告する。また、試験施設責任医師は、被験者の代諾者に速やかにその旨を通知し、被験者への適切な治療および事後処理を行う。

新たな情報により説明文書の改訂の必要がある場合は速やかに改訂し、各医療機関の倫理審査委員会等の承認を得る。試験施設責任医師は、改訂された説明文書を用いて患者の代諾者に改めて説明し、試験への参加の継続について自由意思による同意を文書により得る。

19 品質管理および品質保証

主任研究者は、試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が試験実施計画書に従って実施されるように品質管理および品質保証を行う。本試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階（試験の依頼、モニタリング、症例調査票、追跡調査票の内容の確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析、およびそれらに伴う記録・報告等）において、主任研究者の指名する担当者によって実施されるものとする。

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

担当医師が症例調査票、追跡調査票（付録 3～5）を作成してから、その報告内容をデータセンターが確認し、データセットを固定するまでの一連の手順と品質管理の手法については、業務手順書に別途定める。

19.2 モニタリングと監査

試験が試験実施計画書を遵守して実施されているか、データが正確に収集されているかを確認するために、本試験では中央モニタリングを実施する。中央モニタリングは、データセンターに収集された electric data capturing (EDC) のデータを対象として行う。データセンターが医療機関および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、業務手順書に別途定める。なお、施設訪問によるモニタリングは予定していない。

本試験ではモニタリングとは別に監査を実施する。監査の内容、閲覧する資料の種類および監査手順は、業務手順書に別途定める。

20 記録の保存

本試験に参加する医療機関は、主任研究者および各医療機関の倫理審査委員会等が保存すべきと規定した文書を定められた期間保存しなければならない。

21 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会、雑誌等外部に発表する場合には、事前に主任研究者の承諾を得るものとする。また、公表の際には被験者の個人情報の保護を厳守する。

本研究の企画・運営は民主的に行い、研究貢献度に応じた発表 authorship を認め、また個々の医療機関の自院データ発表は自由である。個人情報以外は公開を原則とする。

22 試験実施体制

本試験は、以下に示す厚生労働科学研究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班」で実施する。

試験の計画および実施の責任者は、同研究班の主任研究者である。主任研究者の主宰する研究班会議は、試験実施施設の新生児部門を代表して参加する共同研究者と、主任研究者の委嘱する専門委員によって構成する。本試験は研究班会議の承認を得て実施する。研究班会議の決定は多数決により、主任研究者の承認を得て有効となる。主任研究者は本試験の試験実施計画書を作成し、研究班会議で検討し合意を得た上で、研究諮問委員会で試験計画の承認を得る。

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの有効性・安全性に関する研究班

	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	部長
〃	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

22.1 本試験の参加施設

本試験は、以下の8施設で実施する予定である。

藤田保健衛生大学医学部 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 名古屋第一赤十字病院 豊橋市民病院 岡崎市民病院 広島市民病院

22.2 本研究の事務局

(本研究に関する連絡先、問い合わせ先)

藤田保健衛生大学医学部 小児科医局

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

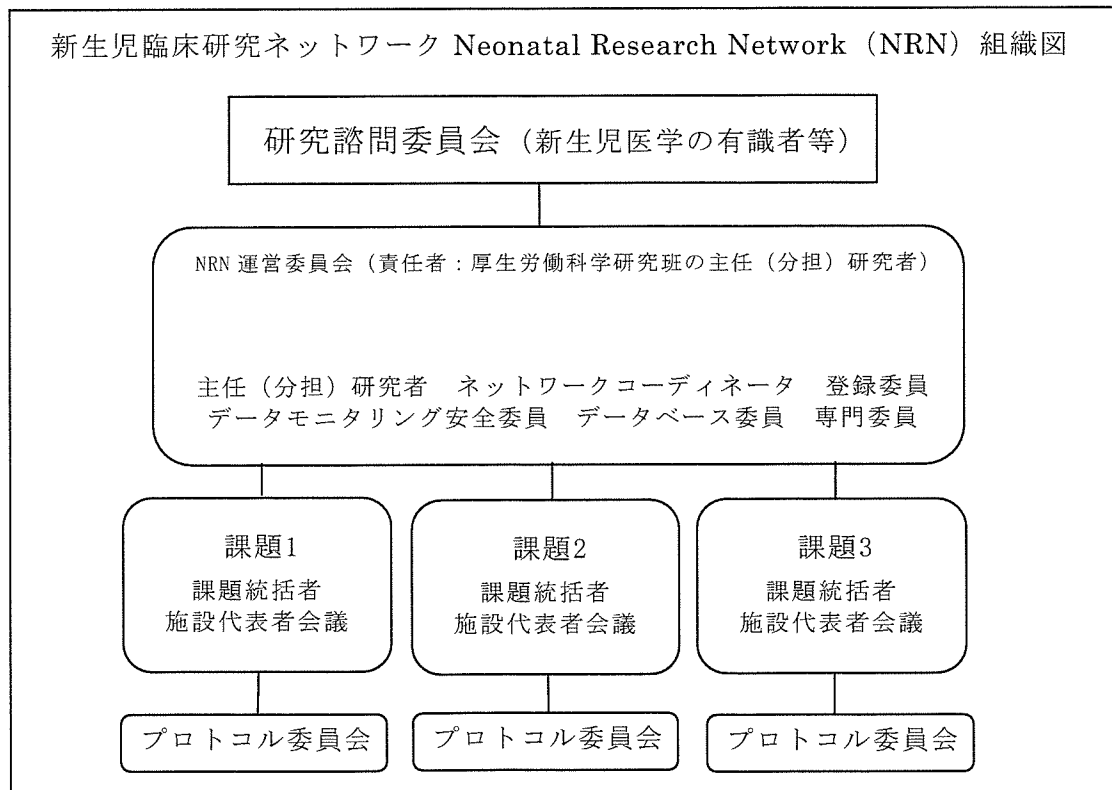
TEL : 0562-93-9251 FAX : 0562-95-2216 E-mail : mizujin@fujita-hu.ac.jp

<主な業務>

主任研究者と分担研究者は、試験施設責任医師と共に、本試験実施者として研究の安全で効果的な遂行の義務と責任を負う。

22.3 新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network; NRN)

本研究は新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network; NRN) の運営委員会および研究諮問委員会による試験計画、試験の開始、試験の延長・中止・早期終了などの調整、助言、諮問を受ける。



22.3.1NRN運営委員会

運営委員長	大阪府立母子保健総合医療センター	総長	藤村正哲
登録委員	滋賀医科大学	小児科 非常勤講師	青谷裕文
ネットワークコーディネータ	大阪府立母子保健総合医療センター		平野慎也
専門委員	東京女子医科大学	教授	楠田 聡

<主な業務>

試験実施医療機関および試験施設責任医師の推薦、調整

試験実施計画書、症例調査票、追跡調査票の作成および重篤な有害事象発生時の対応の助言

試験実施計画書の内容の細目についての解釈上の疑義の調整

インターネットを介する症例登録、振り分け、層別化に関する評価および対応

22.3.2NRN事務局

(ネットワークコーディネーター、モニター、品質管理担当者)

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科・臨床試験支援室

平野慎也

松浪 桂

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

TEL : 0725-56-1220 FAX : 0725-56-5682 E-mail : shirano@mch.pref.osaka.jp

<主な業務>

試験実施医療機関の研究実施状況の確認、情報の収集および提供、ならびに NRN ホームページ上で収集する情報のデータベースの作成および固定

22.3.3研究諮問委員会

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 教授

戸苅 創 名古屋市立大学医学部 小児科 教授

中村 肇 兵庫県立こども病院 院長

仁志田博司 東京女子医科大学母子保健総合医療センター 教授

藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター 総長

<主な業務>

試験計画と実施に関する重要な決定についての諮問を受け、助言する。

22.4 独立安全性モニタリング委員会

松倉 誠 崇城大学薬学部薬学科 医療薬物治療学 教授

鈴木 悟 名古屋市立大学大学院医学研究科 先天異常・新生児・小児医学分野 講師

大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学／疫学・予防保健学 教授

<主な業務>

本試験の実施に関する安全性、有効性、質の客観的な評価を行う。これらに関する報告を受けた場合は報告内容を審議し、症例の取り扱いや試験全体の中止、試験実施計画書の改訂、各実施医療機関への連絡等の必要性について検討を行い、主任研究者に文書で勧告する。また、中間解析時はその結果に基づき試験全体の継続の可否について審議する。

22.5 試験実施医療機関における試験施設責任医師

<主な業務>

- (1) 試験実施計画書に基づいた研究の実施
- (2) 説明文書、同意文書の作成および改訂
- (3) 被験者の選定および同意取得
- (4) 試験担当医師および試験協力者の指導・監督
- (5) 試験実施計画書からの逸脱・変更および有害事象の報告
- (6) 研究関連資料および情報の提供
- (7) 症例調査票、追跡調査票の作成
- (8) モニタリングへの協力
- (9) 必須文書の保存

22.6 データセンター

22.6.1 データマネジメント

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

代表 (データセンター長) : 大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 3F

TEL : 03-5297-6258 FAX : 03-5297-6259 E-mail : datacenter@crsu.org

22.7 監査

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内

監査担当者 : 堀 敦也

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 3F

TEL : 03-5297-6258 FAX : 03-5297-6259

23 参考文献

1. Parmelee AH, Stern E, Harris MA. Maturation of respiration in premature and young infants. *Neuropaediatric*, 1972;294-304.
2. Rigatto H, Brady JP, de la Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in preterm infants. □. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Pediatrics*, 1975; 55:614-620.
3. Muller N, Volgyesi G, Bryan MH, et al. The consequences of diaphragmatic muscle fatigue in the newborn infant. *J Pediatr*, 1979; 95:793-797.
4. Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, et al. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics*, 1972; 50:40-49.
5. Barrington K, Finer N. The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res*, 1991; 29:372-375.
6. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, et al. Cerebral palsy in very low birth-weight infants surviving to 2 years with modern perinatal intensive care. *Am J Perinatol*, 1987; 4:29-35.
7. Purobit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. *Pediatrics*, 1985; 76:339-344.
8. Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. editors, *Nelson textbook of pediatrics*, 17th Ed, 2004, p573-574.
9. Aranda JV, Turmen T. Methylxanthines in apnea of prematurity. *Clin Perinatol*, 1979; 6:87-108.
10. Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, et al. Theophylline versus caffeine: comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. *J Pediatr*, 1987; 110:636-639.
11. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, et al. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: A double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy*, 000; 6:644-652.
12. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD000140. DOI: 10.1002/14651858.CD000140.
13. Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. *J Pediatr*, 1990; 90:467-472.
14. Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, et al. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*, 1977; 90:467-472.
15. Sims ME, Yau G, Rambhatla S, et al. Limitations of theophylline in the treatment of apnea of prematurity. *Am J Dis Child*, 1985; 139:567-570.
16. Murat I, Moriette G, Blin MC, et al. The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants. *J Pediatr*, 1981; 99:984-989.
17. Schmidt B. Methylxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway? *J Pediatr*, 1999; 135:526-528.
18. Eyal F, Aplan G, Sagi E, et al. : Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : A double-blind controlled study. *Pediatrics*, 1985; 75:709-713.
19. Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, et al. Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr*, 1986; 108:124-129.
20. Aplan G, Eyal F, Sagi E. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. *J Pediatr*, 1984; 104:634-637.
21. Thompson MW, Hunt CE. Control of breathing; Development, apnea of prematurity, apparent life-threatening events, sudden infant death syndrome. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK. Editors, *Avery's Neonatology*, 6th Ed. 2005, p535-552. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
22. Gal P, Reed MD. Medications. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. editors, *Nelson textbook of pediatrics*, 17th Ed, 2004, p2432-2501. Saunders, Philadelphia.
23. 早川文雄、中島崇博、宮地幸紀、他. 極小未熟児の無呼吸発作に対する Doxapram-HCL の使用経験. *日本新生児学会誌*. 1985 ; 21 : 765-769.

2007年3月8日

24. Hayakawa F, Kuno K, Hakamada S, et al. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity: Desirable dosage and serum concentrations. *J Pediatr*, 1986; 109:138-140.
25. 汲田英樹、篠原元子、山崎俊夫、他. 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第1編 doxapram の有効性と副作用について. *日本新生児学会誌*. 1987; 23: 458-463.
26. 丸山憲一、小泉武宣、宮崎全隆、他. Doxapram 投与中に発症した新生児壊死性腸炎の1例. *日本新生児学会誌*. 1992; 28:434-437.
27. Bairam A, Vert P. Low-dose doxapram for apnoea of prematurity. *Lancet*, 1986; i:793-794.
28. 汲田英樹、篠原元子、山崎俊夫、他. 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第2編 low dose doxapram 療法について. *日本新生児学会誌*. 1988; 24:133-139.
29. Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T: Low-dose doxapram therapy in premature infants and its csf and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80:786-791.
30. Brion LP, Vega-Rich C, Reinersman G, et al. Low dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birth weight infant. *J Perinatol*, 1991; 11:359-364.
31. 汲田英樹、篠原元子、山崎俊夫、他. 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第3編 doxapram の血中濃度と日齢との関係および髄液移行性について. *日本新生児学会誌*. 1990; 26:642-647.
32. 日本小児科学会新生児委員会: 小児薬物療法の実態調査結果. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 1996; 9:95-100.
33. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与法の検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌*, 12: 86-89,1999
34. Yamazaki T, Kajiwarra M, Itahashi K, Fujimura M : Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics International*, 43:124-127,2001
35. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針. *日本未熟児新生児学会雑誌*, 10;105-109,1998
36. 山崎俊夫. 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. 平成14年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書. 2003; 106-115.
37. 山崎俊夫. 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. 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. 2004; 115-122.
38. 山崎俊夫、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試験. *小児外科*. 2004; 36: 892-898.
39. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2004, Issue 4, Art. No.: CD000074. DOI: 10.1002/14651858.CD000074.pub2.
40. 戸荻創. 新生児疾患. 6. 未熟児無呼吸発作. *小児科学*. 白木和夫他, 編 1997, p 407-408, 医学書院.
41. 大木茂. 未熟児無呼吸発作. *医学大辞典*, 藤正男他, 編, 2003, p 2359, 医学書院.
42. 新生児医療連絡会. 主な疾患とその治療. 1. 未熟児無呼吸発作. *NICU マニュアル* 第3版, 2001, p 127, 金原出版.
43. Scanlon JEM, Chin KC, Morgan MEI, et al. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea? *Arch Dis Child* 1992; 67:425-428.
44. Fukuda T, Yukawa E, Kondo G, et al. Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea. *J Clin Pharm Ther*, 2005; 30: 591-6.
45. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2000, Issue 4, Art. No.: CD000075. DOI: 10.1002/14651858.CD000075.

ていしゅつせいたいじゅうじ むこきゅうほっさ
「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの
 ていようりょうじょうみやくないじぞくとうよほう ひかくしけん
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」
 りんしょうしけん
臨床試験の説明と参加のお願い

この説明書は、無呼吸発作という症状をもつ赤ちゃんに対する「臨床試験」について説明したものです。「臨床試験」とは、一般の方々に参加してもらい、病気の予防や治療の方法を試験としてうけてもらうことで、その効果や安全性を科学的に調べる研究のことで、あなたのお子さんには無呼吸発作という病気がみられており、これからおこなう治療で十分な効果が得られない場合は、新しい治療をする必要があると考えています。その治療法の一つとして、この臨床試験について説明します。担当医師の説明をうけ、この説明文書を読み、お子さんを試験に参加させてもよいと思われる場合は、添付の「同意文書」にご署名をお願いします。また、この説明文書と同意文書の控えは大切に保管してください。

説明文書は、臨床試験について十分に理解し、お子さんを参加させてもよいかどうかを考えていただくためのものです。この文書や担当医師の説明の中でわからないところや疑問があれば、なんでも遠慮なくおたずねください。

1. はじめに—あなたのお子さんの病状と治療について

予定日より早く生まれた赤ちゃんは、からだの機能が十分でないまま生まれているため、必要に応じて適切な治療が必要です。あなたのお子さんも、通常より1ヶ月以上早く生まれましたので、まだ呼吸する機能が十分にはたらいておらず、時々息が止まる症状がみられています。これは「未熟児無呼吸発作」とよばれ、呼吸を20秒以上しなかったり、そのために心臓のはらたきが弱くなったりして、肺での酸素のうけわたしが十分にできない病気です。

「未熟児無呼吸発作」が続くと、からだ全体へ運ばれる酸素が不足するために、臓器や脳の機能を損なったりするような、さまざまな障害をもたらす可能性があります。ときには、脳性麻痺（脳の一部が壊れ、からだの一部または全体に麻痺をのこす）や死亡のような、深刻な状態を招くこともあります。赤ちゃんは、成長するにつれて呼吸する機能も発達しますので、しばらくすると（出生予定日の1ヶ月前くらいまでに）「未熟児無呼吸発作」は自然に治っていきますが、重い障害をのこさないためには、それまでの間に赤ちゃんの呼吸を補助してあげるような治療が必要です。

「未熟児無呼吸発作」の治療にはいくつかの段階があります。

- ① 原因の除去、体温の調節、低濃度酸素投与、物理的刺激など、
- ② 薬（テオフィリン）による治療

①で十分に効果がない場合は、呼吸を促す効果のある薬を投与します。現在、この治療のために国（厚生労働省）が認めている薬には、

- ・ 静注用アミノフィリン（商品名はアプニション[®]、注射で投与する薬）
- ・ 経口用テオフィリン（商品名はアプネカット[®]、のみ薬）

という2つがあります。この2つの薬の有効成分は「テオフィリン」という同じ物質です。しかし、未熟児無呼吸発作をもつ赤ちゃんのうち、30%～40%の赤ちゃんはこの「テオフィリン」だけでは治らないことがわかっています。

- ③ 呼吸管理による治療

薬を投与しても効果がない場合は、特殊な装置を用いて呼吸を補助します。この治療には、持続陽圧呼吸法や人工換気療法などがあります。人工換気療法は、赤ちゃんの気管に管を入れなければならないため、気管や肺を傷つけたり、長期間の治療が必要になるような病気を引き起こしたりする危険性がともないます。

あなたの赤ちゃんは、これから②のうちの「静注用アミノフィリン」による治療をします。もし、この治療で無呼吸発作が十分に治らない場合は③の治療が必要ですが、人工換気療法の危険性をなるべく避けることが必要です。そこで、③の治療へ進む前に、「ドキサプラム（商品名はドプラム[®]）」という薬による治療が有効であると考えています。

ドキサプラムは、30年以上も実際の医療で用いられていますが、現在、赤ちゃんに使うことは国に認められていません。ドキサプラムは昔から赤ちゃんの無呼吸発作に効果があるとされてきましたが、以前「重い副作用」がでたことから、10年ほど前に赤ちゃんに禁忌（投与してはならない）とされました。しかし、その後の調査では、禁忌になった後もドキサプラムを赤ちゃんに投与している病院があることがわかっています。また、赤ちゃんに対する研究が続けられ、ドキサプラムは、以前と比べて量を非常に少なく（10分の1程度に）しても効果があることや、少ない量では重い副作用がほとんどないことがわかりつつあります。しかし、ドキサプラムを未熟児無呼吸発作の赤ちゃん用として国に認めてもらうためには、「少量で投与するドキサプラム」の科学的な評価が必要なのです。

このようなことから、今回、未熟児無呼吸発作をもつ赤ちゃんに対する臨床試験をおこない、「ドキサプラム」の効果や安全性を科学的に評価することになりました。私たちは、この研究をすることで、未熟児無呼吸発作の赤ちゃん用として「ドキサプラム」を国に認めてもらい、この薬を安心して日本の赤ちゃんに投与できるようになることを目指しています。

2. 臨床試験の目的について

この試験は、アミノフィリンだけでは治らない未熟児無呼吸発作をもつ赤ちゃんへの治療として、少量のドキサプラムを投与したときの効果と安全性を評価することを目的とします。

3. 臨床試験の方法について

この臨床試験は、愛知県にある藤田保健衛生大学をはじめとする、国内の8つの大きな病院でおこなう予定で、新生児医療の専門医師の研究班によってすすめられています。試験は、1年間に同じ病状の赤ちゃん42人に参加していただく予定です。参加をお願いするのは、在胎期間（母親のおなかの中にいた期間）が33週未満で生まれた赤ちゃんのうち、テオフィリンだけでは十分に治らない無呼吸発作をもつ赤ちゃんにかぎられています。もし、テオフィリンだけで十分な効果があった場合は、この試験に参加することはありません。その他にも、健康状態や今までうけた治療についてなど、参加の基準がこまかく定められています。

(1) 試験に参加する場合にうける治療

この試験に参加した場合は、試験する薬剤として「ドキサプラム」か「プラセボ」のどちらかを投与する治療をうけます。「プラセボ」とは、薬効成分を含まない生理的食塩水です。プラセボには、ドキサプラムに期待するような効果はありませんが、ドキサプラムに心配するような副作用もありません。試験で治療する期間は最長7日間で、試験する薬剤は、点滴によって静脈内に投与します。

- 前からうけている「アミノフィリン」の投与は、試験が始まってからも続けます。
- 試験する薬剤として、「ドキサプラム」か「プラセボ」のどちらかを追加して投与します。はじめに1.5 mg/kgの量を1時間かけて投与し、それから1時間あたり0.2 mg/kgの量で連続して投与します。
- 効果が十分でないときは、試験する薬剤の量を増やし、1時間あたり0.4 mg/kgにします。
- 試験する薬剤の量を増やしても効果が十分でないときは、試験を中止して次の治療（前ページの「③ 呼吸管理」など）へ切りかえます。

(2) うける治療の決め方

試験へ参加した赤ちゃんが、ドキサプラムとプラセボのどちらをうけるかは、保護者の方や担当医師が選ぶのではなく、ランダムに決まります。「ランダムに決める」とは、ドキサプラムを投与する赤ちゃん和プラセボを投与する赤ちゃんの数が、だいたい均等になるように割りふる方法です（図1）。コンピューターで自動的に2つのグループへ割りふるため、どちらのグループになるかは、事前には誰にもわかりません。

この方法は、効果がよくわかっていない治療法を比べるにはもっともよい方法とされており、世界中の臨床試験でおこなわれています。

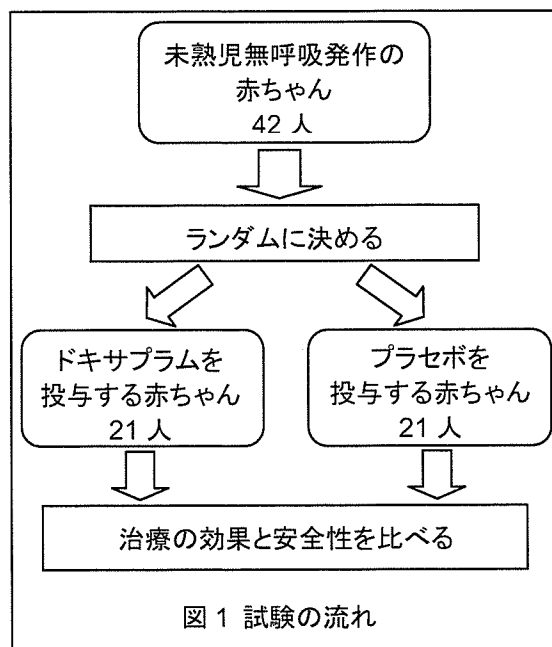


図1 試験の流れ

(3) 試験に参加してうける検査

試験の治療をうけている間には、主に次のような検査をします。

表 試験の治療をうけている間の検査

	試験前	試験に参加する期間(7日間)			中止した場合	
		開始後 2時間	開始後～ 9時間	7日後	中止時	中止後 6時間
体重の測定	○			○	★	
心臓や血圧の検査	○	○	○	○	★	
血液の検査	○			○	★	
薬の血中濃度の検査	○		☆	○	★	★

☆: 試験する薬剤を増量した場合や、重い副作用がでた場合のみ検査する

★: 試験の治療を中止した場合のみ検査する

- 体重の測定
- 心臓や血圧の検査
- 血液の検査

血液の検査は2回あり、採血（血液を0.8 ml とる）が必要です。血液をとって詳しく調べることで、赤ちゃんの体の状態や副作用をチェックします。

- 薬の血中濃度の検査

この試験では、テオフィリンやドキサプラムなどの血中濃度の検査が最低2回（多くて5回まで）あり、このために1回0.2 mlの採血が必要です。薬の血中濃度をはかるのは、適切な量の薬が赤ちゃんの体に取り込まれていることを調べるためです。

試験の治療が終わった後は、赤ちゃんが退院するとき、1歳半と3歳になって受診するときに、決められた検査をします。このときの検査は、お子さんの健康状態や発達を調べるもので、この臨床試験のために採血することはありません。

(4) 効果の判定方法

この試験では、試験する薬剤を投与している時間（日数）の長さをはかることで、薬の効果判定をします。試験する薬剤を投与するのは7日間と決められています。このとき、治療が効いていれば7日間まで続けますが、そうでないときはすぐに他の治療へ切りかえます。したがって、試験する薬剤の効果がないときや、他の理由で試験を続けられないときは、7日より短い時間（日数）で試験する薬剤をやめることになります。

(5) 試験に参加する間に他の病気や副作用がでたら

この世にあるほとんどの治療には、効果だけでなく「副作用」があります。試験で投与する「ドキサプラム」にも副作用がでる可能性があります。どのような症状がどの程度でるのかは、まだよくわかっていません。また、小さな赤ちゃんですので、薬とは関係なく他の病気になる可能性もあります。そのため、試験は赤ちゃんの状態や検査結果をみながら、慎重にすすめられます。他の症状や病気がでたときは、赤ちゃんの治療を最優先し、治療の切りかえや症状への処置など、担当医師が適切に対応します。

ドキサプラムに知られている主な副作用として、嘔気や嘔吐（気分が悪くなったり、吐いたりすること）などの消化器症状や、高血圧や不整脈（脈が乱れること）などの循環器症状がでることがあります。また、以前は消化管穿孔（胃や腸などが傷ついたり、破れたりする）や、壊死性腸炎（腸の血液の流れが悪くなり、感染が加わることで腸の組織の一部が壊れる）などの重い副作用がでたことがありました。しかし、この研究では投与するドキサプラムの量を、以前と比べて非常に少なく（10分の1程度に）していますので、重い副作用がおきる可能性はほとんどないと考えています。

4. 臨床試験に参加した場合の利益と不利益について

この試験では、およそ50%ずつの確率で「ドキサプラム」か「プラセボ」が投与されます。試験で投与するドキサプラムは非常に少ない量にしてあり、未熟児無呼吸発作をもつ赤ちゃんに効果を発揮し、副作用が少ないことが期待されていますが、これらはまだ確実ではありません。一方、プラセボは、効果は期待できませんが副作用がでることもありません。このように、試験に参加すると効果が確実ではない治療をうけていただくことになります。この負担を最小限にするために、試験では、参加する赤ちゃん全員に対して、効果をできるだけ早く確認し、効果が十分でない赤ちゃんは、すぐに他の治療に切りかえることを徹底します。

試験に参加すると、血液検査が通常より1回だけ多くなり、薬の血中濃度をはかる検査が2回～5回ありますが、これらの検査で採血する量や回数はできるだけ少なくしています。また、1歳半と3歳の受診時にあわせて、健康状態や発達を調べる検査をします。これらの検査が患者さんの時間的、身体的なご負担になることが考えられます。なお、試験に参加すると通常の診療に加えて定期的な検査をして、健康状態を詳しくみてゆきますので、結果としては試験に参加しない場合よりこまやかな診療をうけられる可能性があります。

この試験は、無呼吸発作をもつ赤ちゃんへのよりよい治療をめざすものです。試験に参加することは、今後の医療の発展に貢献していただくことになります。

5. 試験に参加しない場合の治療について

この試験に参加しない場合は、従来から当科でおこなっている治療をします。具体的には、人工換気療法による呼吸管理などが考えられます。担当医師は、患者さんの状態やご希望を考慮して最適な治療を判断しますので、よくご相談ください。

6. 試験への参加はあなたの自由意思で決められます

お子さんをこの試験へ参加させるかどうかは、保護者の方の自由な意思で決めていただきます。また、参加に同意したあとや治療が始まってからでも、やめなくなったときは、いつでもやめられます。試験への参加をはじめからお断りになる場合や、途中でやめる場合も、その時点で担当医師が最適と考える治療をおこないます。この試験に関するお返事やご質問によって、お子さんが不利な扱いをうけることや、治療に支障がでることは一切ありません。

なお、参加してからやめる場合は、それまでの記録は貴重な資料となりますので、使用させていただくことをご了承ください。また、治療を途中でやめる場合は、その後の経過を調べる必要がありますので、診察や検査にご協力をお願いします。

7. 個人情報の保護について

カルテや病院の記録などの個人情報の保護には十分配慮いたします。この試験で調査する内容は、個人を特定するような、お名前などの情報を完全にわからないような状態にし、情報を個人ごとに利用することはありません。また、情報が病院や試験の関係者とデータ管理者以外の目にふれることはありません。

この試験の結果は医学に関する学会や論文として公表しますが、このときも参加した個人を特定できる情報が使用されることは一切ありません。

8. 費用について

この試験に参加する場合、試験する薬（ドキサプラムかプラセボ）の費用はかかりません。また、試験のために薬の血中濃度^{けつちゅうのうど}を検査する費用もかかりません。これら以外は通常の診療と同じようにおこなわれますので、治療や検査にかかる費用はすべて通常どおり、患者さんの健康保険と自己負担分によって支払われることとなります。

9. 健康上の被害が生じた場合の治療と補償について

この試験に参加したことによって健康上の何らかの被害が生じた場合は、適切な治療をします。その場合にかかる費用は、通常の診療と同じように健康保険と患者さん（の保護者）によって支払われることになり、研究組織や製薬会社からの補償はありません。

10. 試験に参加する場合のお願い

この試験に参加する場合、お子さんが1歳半と3歳になったときの調査へのご協力をお願いいたします。このときは、定期的に受診する機会にあわせて健康状態や発達を調べる検査をします。なお、3歳の受診を終えるまでに、他の病院へ移るときや、引越しなどで住所や電話などを変更するときは、必ずこの病院までお知らせください。

11. 試験に関する情報提供について

試験に参加する間に、うけている治療や薬に関して新しい情報がわかったときはお知らせします。また、試験全体に関わるような情報が得られた場合も内容を説明し、この試験を続けるかどうかについて患者さん（の保護者）のご希望を優先します。

12. この試験を実施する組織と審査について

この試験は、国の研究費（厚生労働科学研究費補助金）による「小児疾患臨床研究事業」により、全国の大学や病院が共同でおこなっています。研究統括者は、山崎俊夫（藤田保健衛生大学小児科 ☎0562-93-9251、〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98）です。

この試験は、各施設の倫理審査委員会などで承認をうけており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが認められています。また、試験中は、患者さんの安全が確保されているかどうかを研究者と別の組織（独立安全性モニタリング委員会）が監視することになっています。

13. 担当医師の連絡先

この臨床試験について疑問や不安があるときや、なにか相談したいことがあれば、いつでもご連絡ください。あなたのお子さんの担当医師と、試験に関する施設の責任医師の名前と連絡先（電話番号）は下記の通りです。

施設名；

連絡先；☎ — —

担当医師；

責任医師；

説明日； 平成 年 月 日

説明者； _____ 科 医師 _____

同席者； _____