

厚生労働科学研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業

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・協力者活用に要する研究)

平成18年度総括研究報告書

主任研究者 北島 博之

平成19(2007)年3月

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
北島博之

(資料1)

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
研究計画書

(資料2)

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
説明文書

(資料3)

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
同意文書

(資料4)

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
追跡調査票（退院時）

(資料5)

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
追跡調査票（1歳半、3歳時）

(資料6)

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
重篤な有害事象報告書

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)

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)

主任研究者 北島 博之

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 主任部長

研究要旨

「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」を実施するにあたり、今年度は日本臨床研究支援ユニットの協力をえて、若手医師、研究協力者のチームがその作成過程に参加し、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ことができた。同時にその過程において、臨床試験実施の方法論を習得することができた。また試験参加施設支援として、施設間でのコーディネート、また施設の審査委員会での情報を解析して、審査委員会における審査情報を他施設へ提供、申請に際しての必要書類の整理、送付をおこなうなど臨床試験実施の重要な支援すべき側面を見いだすことができた。

A. 採択された研究事業での研究概要

「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」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受け、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ド」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、若手医師、研究協力者のチームがその作成過程に参

加し、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ことができた。同時にその過程において、臨床試験実施の方法論を習得することができた。具体的には、研究計画の作成にあたって、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・投与法を参考に研究計画に反映させて完成させた。

施設支援としては、施設間でのコーディネートとして、各施設での審査委員会における情報を解析し、他施設で既に行われていた審査委員会の情報を提供し、申請に際しての必要書類の整理と送付をおこなった。

B. 採択された研究事業での研究実績 研究の実施経過

「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」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(NRN)」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、さらに見直し完成させた。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に不応性の無呼吸発作の患児に対し、プラセボを対照薬としてランダム化比較試験を実施することを計画した。研究計画を確定させるに

あたっては、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調査をおこなった。(17年度) その結果をふまえて、対象症例の選択基準に検討を加えた。参加各施設の臨床現場における無呼吸発作に対す重症度基準設定、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を行った。その結果をふまえて対象症例の中止基準、また試験薬の増量基準等に検討を加えた。またそれぞれの臨床試験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と調査を行い、臨床現場での使用法により即した形での研究を計画した。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・投与法の検討も行ない、血中濃度測定のと適ポイントなど計画書に反映させた。これら計画確定の過程においては日本臨床研究支援ユニットの協力を得ることができ、臨床試験計画論、方法論の両面にわたり習得することができた。またNRNが独自に開発し、すでに3つの無作為化比較対照試験において実績があり、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/)(18年度) 実施計画確定のための日本臨床研究支援ユニットとの討議を含み、今年度の成果としての試験実施計画書についてはチームを構成する若手医師、研究協力者の協力により達成できた。

今年度の成果としての試験実施計画の概要を以下に示す。

[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18名、合計36名

[試験実施予定期間]

2007年2月～2008年2月までの1年間

(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に則る。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、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

今年度の研究成果は、多施設共同研究を円滑に行うための実施調査を含み、各施設の協力を得て行い、今後の効果的な試験の実施に於いて不可欠なものである。また一般的に新生児、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側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

問し発達を評価するsite visitという形で拡大させることも意図している。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、若手医師、研究協力者が参加することにより、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。

この研究により整備された臨床研究実施体制の今後の活用については、多施設臨床研究のコーディネーションに協力をえた「新生児臨床研究ネットワーク」の強化とその活用である事と同義であると考え。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けるはずである。チームのメンバーである研究協力者は本研究を計画、実施することを通じて、将来的に臨床試験の計画、実施においてもその核となり、その経験を活用していけるよう準備できつつある。

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するもう1つの臨床研究としては、「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」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ことが目的の多施設ランダム化二重盲検比較試験である。2006年5月より試験が開始され、そのマネージメントも本臨床研究実施チームが深く関与し実施されている。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1,000g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1puff (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。スプレーを気管内に

ューブに接続した後に治験薬を1puff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±5cmH₂O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

①4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児)

[目標症例数]

目標症例数 試験群 208例、対照群 208例
計416例



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)

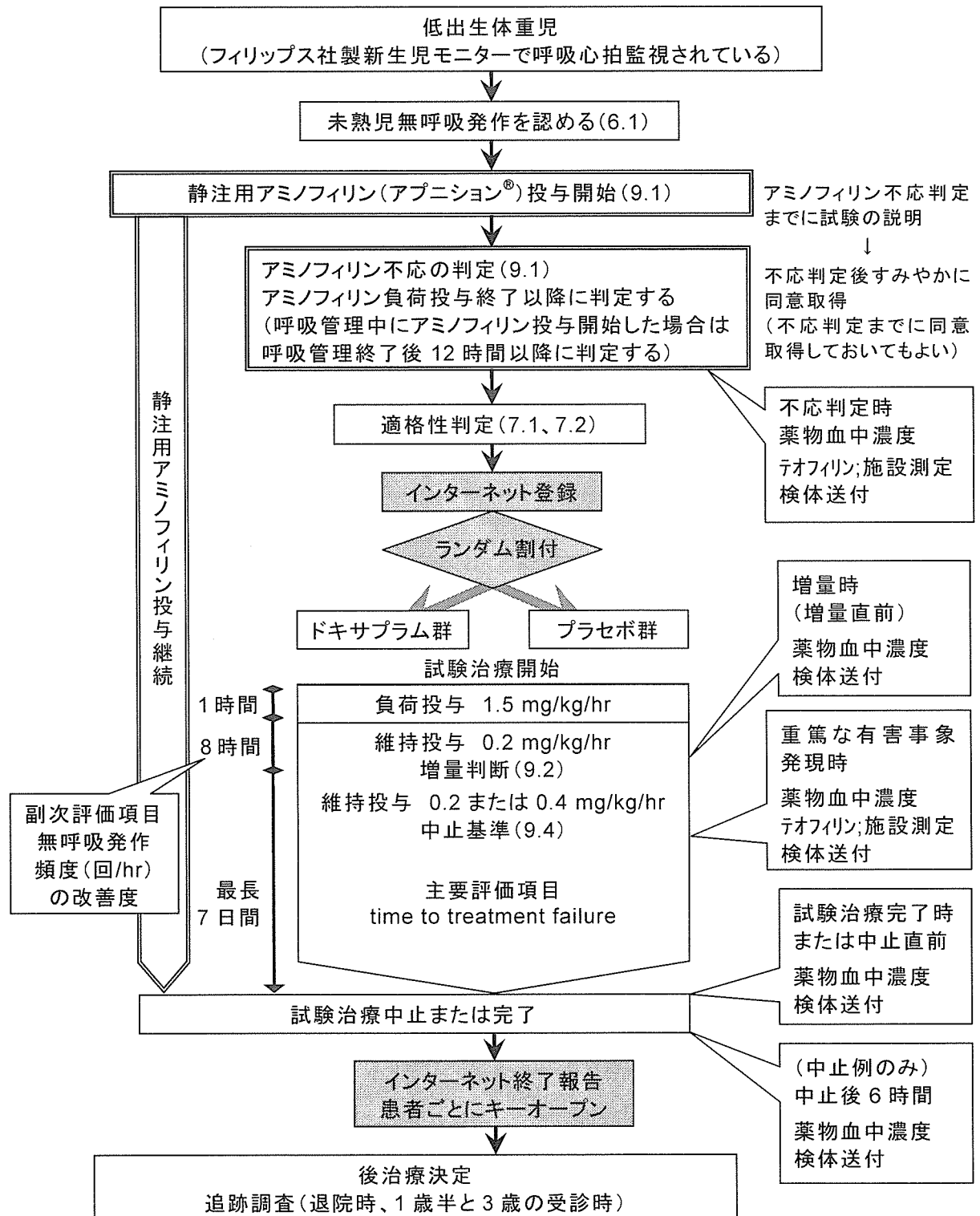
第 1.0 版 : 2007 年 3 月 1 日作成

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 (シェーマ)



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；アプニション®）	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1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 1 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る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 1 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方法を採用し、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方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。

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、ドキシプラム群、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、ドキシ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、ドキシ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シ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シ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シ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、対象患者へのドキシプラム投与は、現在は禁忌とされている。日常診療ではドキシ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¹⁰分の 1 程度、0.4 mg/kg/h 以下）ドキシ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樞神経異常
 - 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