

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17.18.19年度 総合研究報告書

主任研究者 北島 博之

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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

(資料7)

症例調査票

(資料8)

振り分け仕様書

(資料9)

試行計画と試行結果

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）

総合研究報告書

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治療薬としてのドキサプラムについて、ドキサプラムの安全性・有効性を検証することを目的とする多施設共同臨床研究「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」を計画、実施する。研究計画の作成、および実施にあたっては、NPO法人日本臨床研究支援ユニットの協力を得て、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、同時にその過程において、多施設臨床研究実施の1. 臨床研究計画論、2. 実施の方法論、3. 施設コーディネーションに関する知識、方法および技術の分析、習得、研究をすることができた。また、臨床研究の計画段階、実施段階のそれぞれに必要な事項、職種（人員）、それぞれの業務内容、その関わり方、組織の体制整備、実施中の進捗状況把握に必要な事項など、実際の臨床研究を行っていく上で不可欠と思われるもの、特にデータモニタリング、データマネジメントセンターの確立とその活動の必要性を再認識することができた。同時にこれらの成果は、臨床研究運営母体である新生児臨床研究ネットワークをさらに強化するためにも有意義なものであったと考える。なお試験は継続中である。

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」のコーディネーターを受け、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。「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」(2005年度)を踏襲しながら、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研究計画の作成過程に参加し、試験計

画をより精度の高い、信頼性、科学性の高いものにし、また、その計画実施過程において、臨床試験実施の方法論を習得、研究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

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。「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ンス」(2005年度)に基づき研究計画を、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)

それらの結果をふまえ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、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。それらの調査に基づき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。またそれぞれの参加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方法についても確認・調査を行い、臨床現場での使用方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、血中濃度測定のと至適ポイントなど計画書に反映させた。

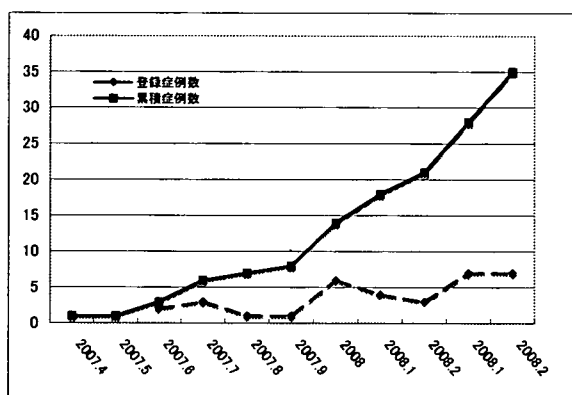
これら計画確定の過程においては18年度では日本臨床研究支援ユニットの協力を得ること

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)

以後、継続して日本臨床研究支援ユニットとの実施計画確定のための討議を重ね、19年度は研究計画書にそって、試験を実施した。試験薬配布および試験薬出納帳の作製、同時に模擬演習登録をNeonatal Research Networkの本臨床研究専用のホームページを通じて開始し、割付けの際の層別化因子である施設、在胎期間、アミノフィリン不応判定理由を用いて登録・割付けシステムおよび各研究参加施設の環境の検証をおこない、テストランの結果を確認した。その後、各参加施設での計画の倫理委員会申請を行い、承認の得られた施設より研究を随時開始した。臨床研究開始後は、臨床現場の研究支援の1つとしてひとめでわかる試験の流れのフローチャート、また看護師等コメディカルへのスムーズな協力を可能にするために看護師、医師がそれぞれ行うことを整理した文書を作製し、臨床研究支援として有効に使用できた。試験開始後、平成19年8月には、参加施設での実施状況の確認と今後の方針等について打ち合わせをする会議を、平成20年2月には親研究主任研究者の主催する班会議に出席し、中間での試験進捗状況の確認を行った。その後、症例調査用紙の項目の表現を一部訂正、また

アミノフィリン不応と判断された時点での血中濃度の確認、アミノフィリン投与量計算式の信頼性についても確認することができた。また、随時倫理申請の支援として、審査委員会での情報を収集・解析し、他施設への提供、申請に際しての必要書類の整理、送付を継続しておこなった。なお試験は続行中である。

現時点までの登録症例数の動きは以下に示す。



(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にのっとり。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

「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」の研究を計画、臨床研究を実施した。研究のそれぞれの側面からいくつか分析してみると、

・臨床研究支援システムについて;

新生児臨床研究ネットワークは、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を立ち上げているが、試験開始前にはNeonatal Research Networkの本臨床研究専用のホームページを通じての模擬演習登録を開始し、登録・割付けシステムおよび各研究参加施設の環境の検証をおこない、テストランの結果を確認した。試験実施中にメール配信システムの不具合が生じたが、大きな問題に発展することなく解決できた。

症例登録、割付け等、試験薬投与開始までにそれほどの臨床的な時間的猶予がなく、コンピ

ューターによる割付けを行っているこのような臨床研究ではシステム上のトラブルは致命的であり、絶えずメンテナンスをくり返しその安定性が求められる。現在はそのメンテナンスは個人に頼る部分も多く、今後、改善していくべき点であろうと感じている。

・参加施設支援について；

各参加施設での計画書の倫理委員会申請にあたり、随時、申請審議済みの審査委員会での情報を収集・解析し、他施設への情報の提供、申請に際しての必要書類の整理、送付を継続しておこなった。

倫理審査委員会自体は施設により開催頻度に差があり、スムーズな症例リクルート、エントリーという面からも迅速でタイミングのいい倫理委員会申請(そして承認)が求められるため、このような中央での情報収集、計画書改訂などを経て各施設にその情報を提供する気配りも重要である。

・試験開始後のサポート体制について；

臨床研究開始後にはじめて気付く小さな不便さ等が明らかとなってくることもある。本研究では、コメディカルへのスムーズな協力を促すため、臨床現場の研究支援の1つとしてひとめでわかる試験の流れのフローチャート、また看護師等を可能にするために看護師、医師がそれぞれ行うことを整理した文書を作製したが、これらは有効に使用できた。絶えず現場の声を拾い上げるシステムも作り上げる必要がある。

症例エントリーが開始された後は、その登録状況、データの確認等の進捗状況の把握が重

要である。NRNの臨床研究支援システムは、オンタイムでの登録進捗状況を確認、また有害事象の登録もできるようになっている。それらの確認も含め、試験開始後、平成19年8月には、参加施設での実施状況の確認と今後の方針等について打ち合わせをする会議を、平成20年2月には親研究主任研究者の主催する班会議に出席し、データモニタリング、データマネージメント部門の担当者も交え、中間での試験進捗状況の確認を行った。

症例調査用紙の項目の表現を一部訂正、またアミノフィリン不応と判断された時点での血中濃度の確認、アミノフィリン投与量計算式の信頼性についても確認することができた。

また、各施設での登録症例について、ミッシングデータをなくすなど、症例調査用紙に必要なデータを適切に記入し適切な時期に郵送するなどの配慮については、いわゆるCRC (clinical Research Coordinator)を配置、あるいは各施設でそのような人を確保し、臨床試験支援を行うことがその成功のためには最も大きな部分を占めているのではないかと考えられた。前述したが、絶えず現場の声を拾い上げるという意味でも今後このような人員の確保が課題である。

現時点では最終的な集積データのクリーニング作業を含めた固定、統計処理・解析まで至っていないが今後も継続して臨床研究完結まで関わる予定である。

臨床研究、特に多施設が共同して行う臨床研究を実施するにあたり、1. 臨床研究計画論、2. 実施の方法論、3. コーディネーションに関する知識、方法および技術の分析、習得をおこなうことができた。臨床研究の計画段階、実

施設段階のそれぞれに必要な事項、職種（人員）、それぞれの業務内容、その関わり方、組織の体制整備、実施中の進捗状況把握に必要な事項など、実際の臨床研究を行っていく上で不可欠と思われるものを分析、整理することができた。特に試験実施の際のデータモニタリング、データマネージメントセンターの確立とその活動の必要性を再認識することができ、またこの臨床研究運営母体である新生児臨床研究ネットワークをさらに強化するためにも有意義なものであったと考える。

この研究を通じた経験に基づき、新生児臨床研究ネットワークとしてさらなる人的なかつ内容的充実を継続できれば、新生児に関わらず、小児の薬物療法をより安全に行うために、オフラベル問題の解説へ向けても有効に利用していけるはずである。また同時に、新生児（小児）医学領域での多施設共同臨床研究 Randomized controlled trial（RCT）の結果を通し、高いエビデンスを日本から世界へ向けて発信することにつなげていくことが可能である。

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臨床研究として以下の2つをあげる。

1. 「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」

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以上を満たした児)

(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。スプレーを気管内チューブに接続した後に試験薬を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 \pm 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

現在100例集積、継続中。

2. 「超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム化比較試験」

臍帯のミルキングにより出生時の臍帯血輸血が、児の循環血液量の増加をきたし輸血の回避または回数を軽減し、出生早期の呼吸循環状態の安定化が超早産児の精神運動発達予後を改善することを評価する。

[試験のデザイン]

多施設無作為割り付け比較試験

[対象]

1. 選択基準

下記の条件をすべて満たすもの

- (1)在胎 24 週以上在胎 28 週未満で出生が予想される超早産児
- (2)本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

2. 除外項目

下記の(1)から(5)いずれかに該当するもの

- (1)胎児診断で大奇形（致死的奇形、染色体異常、骨系統疾患）、あるいは頭蓋内、心臓、腎臓など内臓形態異常、胎児水腫と診断された症例
- (2)超音波検査で推定体重が-3SD 以下の児
- (3)一絨毛膜性双胎
- (4)品胎以上の多胎
- (5)その他、試験責任医師または担当医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

[介入]

ミルクキング群は出生後、産科医により臍帯を児側から約30cmの位置で結紮し切離する。蘇生台に児を移動し、蘇生チームは臍帯の結紮端を挙上し結紮部位から児側に向けて3秒程度でしっかりと1回ミルクキングを行い、逆流が起こらないよう通常的位置で結紮して切離する。対照群は臍帯を通常的位置で結紮し切離する。臍帯の結紮時期は30秒以内の早期結紮とする。

[評価方法]

1. Primary outcome

- (1)生後 4 週以内の初回の赤血球輸血および死亡
- (2)生後 4 週以内の総輸血量

2. Secondary outcome

- (1)死亡（生後 2 週以内、全観察期間）
- (2)重篤な合併症（頭蓋内出血、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腸穿孔）の発生
- (3)重篤な有害事象の発生
- (4)生後 24 時間以内のヘモグロビン濃度
- (5)血圧の安定化と volume expander および昇圧剤の使用
- (6)多血症、黄疸の発生
- (7)修正年齢 1 歳 6 か月と暦年齢 3 歳での発達障害（精神運動発達遅滞、脳性麻痺、てんかん、視力障害、聴力障害）の発生

[目標症例数]

ミルクキング群 283例、対象群 283例
計566例

[試験実施期間]

試験登録期間：2007年12月～2009年5月
試験実施期間：2007年12月～2012年5月
ただし、目標症例数に達し次第、終了する。



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)

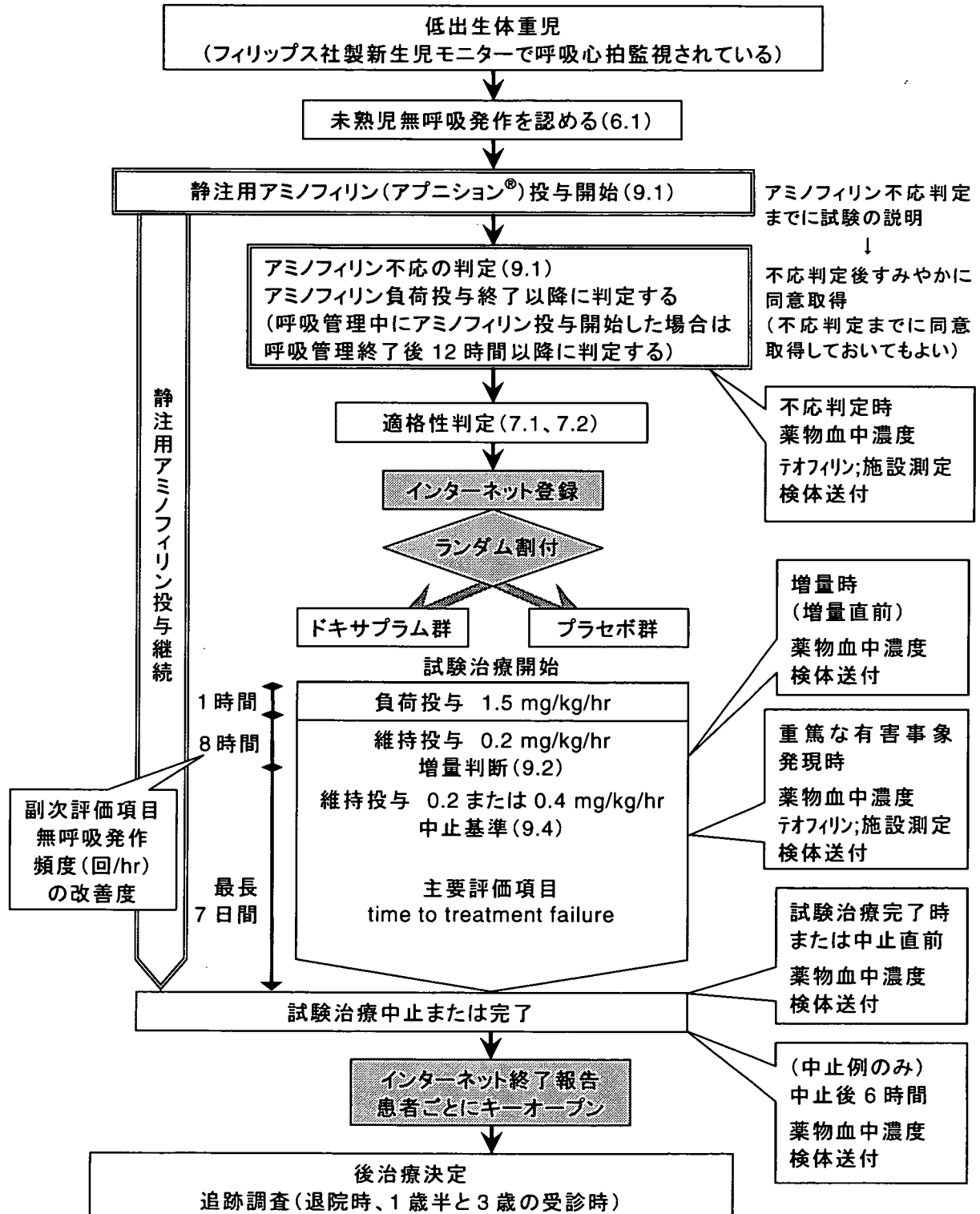
第 1.0 版 : 2007 年 3 月 1 日作成

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（シエーマ）	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

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

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

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。

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1000g未満のものでは約80%に起こる⁴⁾ が、出生体重が2500g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、それ以外に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）。