

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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 19 年度 研究年度終了報告書

主任研究者 山崎 俊夫

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究年度終了報告	
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法に関するランダム化比較試験 統計解析計画書	7
II. 分担研究年度終了報告	
1. 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	19
北島 博之	
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に関するランダム化比較試験 振り分け仕様書	24
2. ドキサプラムの薬物動態に関する研究	32
入江 徹美	
3. ドキサプラムの作用機構解明に関する研究	35
畑 忠善	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別冊	41

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
「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	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	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
コーディネーター	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・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	熊本大学院医学薬学研究部	薬剤情報分析学分野	准教授
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	助教

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

I . 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究年度終了報告書

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

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 未熟児無呼吸発作に対する新たな薬物療法として、現在わが国で適応外医薬品となっているドキサプラムの低用量投与方法の安全性および有効性を検証する目的でプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を行った。臨床試験の中間解析では、研究計画から逸脱した違反もなく施行され、試験期間中並びに児の退院までに、重篤な有害事象は発生しなかった。同時に行ったドキサプラムの薬物動態研究では、すべて安全な血中濃度域にあった。また、ラットを用いた実験では、ドキサプラムを通常量から約 100 倍量まで増加して投与しても心臓刺激伝導系への影響はなかった。さらに、ドキサプラムを投与した新生児での脳血流、脳内酸素化指標の検討では、投与前後で脳血流に変化なく、脳内酸素化は投与後にむしろ改善することが分かった。

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・熊本大学大学院医学薬学研究部・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・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方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理学的側面から臨床・基礎研究を行い、その安全性を検証する。

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

現在、未熟児無呼吸発作に適応のある静注用アミノフィリンに不応の低出生体重児を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を行い、低用量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ために多施設共同臨床試験を行った。

平成18年度に完成した臨床試験実施計画書に基づき、わが国の8つの新生児医療施設(愛媛県立中央病院、広島市民病院、加古川市民病院、大阪府立母子保健総合医療センター、名古屋第一赤十字病院、藤田保健衛生大学病院、岡崎市民病院、豊橋市民病院)を臨床試験実施施設として目標被験者数42で行った。

試験薬剤として、ドキサプラムないしはプラセボを1.5mg/kgの負荷後に0.2mg/kg/hrで7日間持続点滴し、治療効果がないと判定されるまでの時間(time to treatment failure: TTF)を主要評価項目として2群間で比較した。また、副次的評価項目として、試験治療期間中および退院までの有害事象を調査し、その安全性を評価した。

2. 低用量ドキサプラムの薬物動態解析

上記の多施設共同臨床試験で、実薬群に振り分けられ、キーオープンされた7例の低出生体重児で以下の検討をした。

- ① ドキサプラム負荷投与後の薬物血中濃度
- ② ドキサプラムの低用量維持投与後のドキサプラムのクリアランス：CL、分布容積：Vd、消失半減期：T1/2、ケトドキサプラム濃度
- ③ 海外データおよび日本人における過去のデータとの比較
- ④ 薬物動態パラメータの変動要因

3. ドキサプラムの生体に及ぼす生理学的影響に関する研究

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

セボフルラン麻酔した12～14週齢の雄のウイスター系ラット(n=10)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ドキサプラム(0.3、1.0、3.0、10、20mg/kg)を15分間隔で経静脈的に投与し、心周期：RR、房室伝導時間：PQ、心筋再分極時間：QTおよび同時相の呼吸回数：RW、呼吸振幅を計測した。先行RR間隔と従属するQT時間の相関性を評価するためにQT時間のvarianceとRR時間のvarianceの変動比であるQT/RR variability ratioと再分極過程の安定性を評価するためにBergerらの提唱したQT variability index値を算出し、投与量依存性の変化を比較した。

② 低用量ドキサプラム投与の脳血流、脳内酸素化指標におよぼす影響についての検討

低用量ドキサプラムを投与した早産低出生体重児10例(平均在胎32.2週;平均出生体重1357g)で投与前、負荷投与終了時、維持投与8時間後に超音波ドプラー法(HP SONOS 5500、12MHz)で前大脳動脈の血流速度を測定した。

測定項目はVmax：収縮期血流速度、Vmin：拡張期血流速度、RI(resistance index)：(収縮期血流速度－拡張期血流速度)/収縮期血流速度、PI(pulsatility index)：(収縮期血流速度－拡張期血流速度)/平均血流速度である。

また、5例で投与前から維持投与8時間後まで近赤外光酸素モニタ装置(浜松ホトニクス

NIRO-120)を用いて脳内酸素の変化を測定した。

測定項目は、脳内酸素化ヘモグロビン変化量($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$)、脱酸素化ヘモグロビン変化量(ΔHHb)、組織酸素化指標(TOI)、組織ヘモグロビン指標(nTHI)、脳内酸素化指標の変化量(ΔHbD)= $\Delta\text{O}_2\text{Hb}-\Delta\text{HHb}$ である。

(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

プラセボ対照二重盲検比較試験のこれまでの登録症例数は34例である。現在までのところ、研究計画から逸脱した違反もなく進行しており、試験期間中並びに児の退院までに、重篤な有害事象は発生していない。中間解析が独立安全性モニタリング委員会によって行われ、臨床試験は問題なく進んでおり、実薬群と、プラセボ群の背景因子にも差はなく、安全性などの面から中止する必要もないとの回答を得ている。

今後は、目標症例数に達し次第、主要評価項目、副次評価項目について、別紙統計解析計画書に基づき検討する予定である。

2. 低用量ドキサプラムの薬物動態解析

- ① ドキサプラム負荷投与後の薬物血中濃度
初回負荷投与後の濃度を確認したところ、平均(範囲)は、0.40(0.10-0.77) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、当初我々が目標とした値(0.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$)とほぼ一致した。
- ② ドキサプラムの低用量維持投与後のドキ

サブラムのクリアランス:CL、分布容積:Vd、消失半減期:T1/2、ケトドキサプラム濃度
③ 海外データおよび日本人における過去のデータとの比較

2005年までの我々のデータの平均値は、CL 0.44 L/kg/hr, Vd 3.7 L/kg, $t_{1/2}$ 5.9 hr であり、海外の報告とほぼ同程度の値を示していた。しかし、今回の値と比較するとクリアランスはほぼ同様の値であったが、分布容積は大きくなり、半減期は長くなる傾向にあった。

ドキサプラムとその活性代謝物であるケトドキサプラムの濃度を合わせた値が 9 $\mu\text{g/mL}$ 以上になると副作用が発現するといわれているが、今回、平均（範囲）で 0.84 (0.22-2.08) $\mu\text{g/mL}$ であり、安全な濃度で試験が行われていたことがわかった。

④ 薬物動態パラメータの変動要因

クリアランス、分布容積、半減期などの体内動態パラメータと在胎期間、体重、血清クレアチニン値との相関を見たところ、分布容積および半減期と相関を示す要因は見つからなかった。一方、クリアランスと体重および受胎後週数との間に相関が認められた。また、消失速度定数 (ke) と受胎後週数、および血清クレアチニン値との間に相関が認められた。

3. ドキサプラムの生体に及ぼす生理学的影響に関する研究

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

ドキサプラムは投与量に依存して QT 時間を延長した。なかでも 20mg/kg 投与には対照と比較して平均 QT 時間を 66.1 \pm 5.2msec から 76.1 \pm 3.9msec へと有意に延長した ($p<0.001$)。

しかし、各種投与量において房室伝導時間に対しては影響を与えることはなく、実験中に房室ブロックの発現は観察されなかった。

また、投与量に関わらず、QTVI 値、VR 値ともに対照と比較し各種投与量の間に有意差は観察されなかった。

② 低用量ドキサプラム投与の脳血流、脳内酸素化指標におよぼす影響についての検討

ドキサプラム投与前後の V_{max} 、 V_{min} 、RI、PI に変化はなかった。

また、 O_2Hb 、HHb、HbD は投与前と比べ、負荷投与終了時には変化なかったが、維持投与 8 時間後にはいずれも有意に増加した。

D. 考察

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投与の短期的な安全性・有効性が科学的に評価されると考えられる。今後は、ドキサプラムが低出生体重児の長期予後へ及ぼす影響を検討し、その有効性・安全性をさらに評価していく必要があると考えられる。

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きはざである。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きけるよう準備できつつある

さらに、低出生体重児へのドキサプラムの低用量投与は脳血流に影響を与えず、脳内酸素化をむしろ改善させた。また、ラットの生体信号の解析結果では、ドキサプラムは心臓刺激伝導系を抑制しないことが分かり、生理学的側面からも安全性が確認された。

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。

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) Miyata M, Hata T, Kato N, Takeuchi M, Mizutani

- H, Kubota M, Yamazaki T : Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride, *J Perinat Med*, 35:330-333, 2007
- 2) 山崎俊夫: 消化器疾患、小児科学・新生児学テキスト 第5版、飯沼一宇他 編、2007、780-787、診断と治療社、東京
 - 3) 山崎俊夫: 新生児の予後、小児科学・新生児学テキスト 第5版、飯沼一宇他 編、2007、721-724、診断と治療社、東京
 - 4) 山崎俊夫: NICU でよく使われる薬剤、*Neonatal Care* 2007年 秋季増刊 358-366
 - 5) Yamazaki T, Mizutani H, Kato N, Takeuchi M, Miyata M. Effects of low-dose doxapram infusion on cerebral hemodynamics in infants with apnea of prematurity. *Proceeding of 8th World Congress of Perinatal Medicine*, 2007, 815-818, Medimond, Italy
 - 6) 山崎俊夫: 無呼吸、周産期の症候・診断・治療ナビ、*周産期医学* 第37巻増刊号、2007、380-384
 - 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 Electrophysiol*, 30: 212-214, 2007
 - 8) 畑忠善、宮田昌史 房室解離 循環器症候群 (第二版) I、III.不整脈 日本臨床 新領域症候群シリーズ No.4. 2007, 556-559
 - 9) 畑忠善、楠木啓史 補充収縮 循環器症候群 (第二版) I、III.不整脈 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.4. 2007, 583-585
 - 10) 北島博之: NICUにおける院内感染対策 小児科 2007, 48 ; 197-204
 - 11) 北島博之: 新生児集中治療 (NICU) 部門サーベイランス 特集. 病院感染対策にかかわるサーベイランス *Medical Technology* 2007, 35;485-492
 - 12) Nagaya K, Tanaka S, Kitajima H, Fujimura M. The corrected blood urea nitrogen predicts the developmental quotient of extremely low-birth-weight infants at the corrected age of 36 months. *Early Hum Dev*, 2007, 83:285-91.
 - 13) Tanaka Y, Hayashi T, Kitajima H, Sumi K, Fujimura M. Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, 2007, 119 : 1159-64.
 - 14) 剣持学 北島博之、藤村正哲: Allgrove 症候群の臨床像を呈した超低出生体重児の1例 *日本未熟児新生児学会雑誌* 2007,19 ; 49-53.
 - 15) 木下大介、和田芳郎、田中真也、白石淳、北島博之、藤村正哲、川原央好: 先天性気管狭窄・憩室症を合併した超低出生体重児の1例 *日本周産期・新生児医学会雑誌*、2007、43 : 736-739.
 - 16) Namba F and Kitajima H. Utility of a new transcutaneous jaundice device with two optical paths in premature infants. *Pediatrics International*, 2007, 49 : 497-501.
 - 17) 北島博之: 第11章 安心して子育てを始めるために 松岡悦子編 産む・産まない・産めない 女性のからだと生きかた読本 講談社現代新書 1876 2007, p 220-235.
 - 18) 北島博之: 新生児感染症 岡部信彦 編集 小児感染症学 診断と治療社 2007, p181-190.
 - 19) Utsuki T, Uchimura N, Irikura M, Moriuchi H, Holloway H W, Yu Q-S, Spangler E L, Mamczarz J, Ingram D K, Irie T, Greig N H, Preclinical investigation of the topical administration of phenserine: Transdermal flux, cholinesterase inhibition, and cognitive efficacy, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007; 321: 353-361.
 - 20) Karashima K, Taniguchi M, Nakamura T, Takasaki M, Matsuo K, Irikura M, Irie T, Prolongation of intrathecal and sciatic nerve blocks using a complex of levobupivacaine with maltosyl- β -cyclodextrin in rats, *Anesthesia and Analgesia*, 2007; 104, 1121-1128.

2. 学会発表

- 1) T. Yamazaki, H. Mizutani, N. Kato, M. Miyata Effects of low-dose doxapram infusion on cerebral hemodynamics in infants with apnea of prematurity. *8th World Congress of Perinatal Medicine*, 2007. 9, Florence
- 2) 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3報) 第43回日本周産期・新生児医学会 2007、7月、東京
- 3) 水谷仁子、加藤規子、竹内正知、菅田 健、

- 久保田真通、宮田昌史、吉川哲史、山崎俊夫、浅野喜造：Real time-PCR が診断と治療効果の判定に有用であった後天性 CMV 感染症の 1 例 第 110 回日本小児科学会 2007、4 月、京都
- 4) 宮田昌史、加藤規子、竹内正知、水谷仁子、久保田真通、畑 忠善、山崎俊夫：Pulmonary Score, 血漿 BNP 値は CLD の重症度の予測パラメーターとなるか？ 第 43 回日本周産期・新生児医学会 2007、7 月、東京
- 5) 水谷仁子、加藤規子、竹内正知、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 2 報）第 52 回日本未熟児新生児学会 2007、10 月、高松
- 6) 宮田昌史、加藤規子、竹内正知、水谷仁子、畑 忠善、山崎俊夫：心疾患のない早産児の血漿 BNP の経時的変化 第 52 回日本未熟児新生児学会 2007、10 月、高松
- 7) 楠木啓史、細井美沙、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫、畑忠善 Heart rate and QT variability analysis with postnatal growth. 第 84 回日本生理学会 2007、大阪
- 8) 細井美沙、楠木啓史、真野聖子、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫、畑忠善 Increased pulmonary blood flow modulated the QT/RR relation in patients with atrial septal defect 第 84 回日本生理学会 2007、大阪
- 9) 野村裕子、畑忠善、富安麻友、入倉充、入江徹実、長岡俊治 Effects of doxapram HCl concentration in the blood on cardiac conduction system 第 84 回日本生理学会 2007、大阪
- 10) 畑忠善、楠木啓史、細井光沙、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫 短絡量に変調される心房中隔欠損症の心筋再分極過程の検討 第 43 回日本小児循環器学会学術総会 2007、東京
- 11) 楠木啓史、畑忠善、細井光沙、真野聖子、松浦秀哲、長岡俊治、荒川章子、矢田智美、伊藤裕子、久野由紀子、長川朋美、和田恵美、村田尚子、岩村由香利、高須賀広久 心房中隔欠損症における心筋再分極過程の検討 第 8 回愛知県医学検査学会 2007、半田
- 12) 細井光沙、楠木啓史、真野聖子、松浦秀哲、高須賀広久、長岡俊治、畑忠善 心房中隔欠損症における心筋再分極過程の検討 第 2 回日本臨床検査学教育学会 2007、香川
- 13) 細井光沙、楠木啓史、真野聖子、松浦秀哲、高須賀広久、長岡俊治、畑忠善 心房中隔欠損症における心筋再分極過程の検討 第 2 回日本臨床検査学教育学会 2007、香川
- 14) 楠木啓史、細井光沙、真野聖子、松浦秀哲、高須賀広久、長岡俊治、畑忠善 QT variability の生後変化 第 2 回日本臨床検査学教育学会 2007、香川
- 15) 畑忠善、細井光沙、楠木啓史 川崎病における QT variability index の変動 第 24 回日本心電学会 2007、名古屋
- 16) Hiroyuki Kitajima, Tadahiro Kanazawa, Rintaro Mori, Shinya Hirano, Tohru Ogihara, Masanori Fujimura. Long-term supplementation of vitamin E improves performance IQ in extremely low birth weight infants at school age Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, May 5-8, Totonto, CA. 2006
- 17) Hiroyuki Kitajima. Long-term supplementation of vitamin E improves performance IQ in extremely low birth weight infants at school age. 第 35 回 胎児新生児神経研究会 (The 35th Fetal and Neonatal Neurological Conference) 大阪 2007.5.20
- 18) 北島博之、横尾京子ほか：NICU 感染予防対策ガイドラインについて 第 17 回日本新生児看護学会ワークショップ（感染管理Ⅱ）
- 19) 北島博之：カンガルーケアから始まる親子の時間 第 52 回日本未熟児新生児学会 公開講座「メディアと育児環境-子どもの身体と心が危ない！
- 20) 北島博之、平野慎也、白石淳、南條浩輝、西澤和子、藤村正哲、金澤忠博：超早産の学齢期検診児における不妊治療の長期的影響について 第 52 回日本未熟児新生児学会ワークショップ 3「不妊治療出生児の予後」
- 21) 北島博之、金澤忠博、北村真知子、末原則幸：分娩の母子関係に及ぼす影響に関する研究（平成 15 年～17 年成育医療研究 EBM に基づく分娩の安全性と快適性の確立に関する研究より）第 52 回日本未熟児新生児学会
- 22) 入倉 充、近藤裕一、川瀬明彦、石塚洋一、湯川榮二、入江徹実、NICU における血清クレアチニン値に基づく塩酸バンコマイシンの投与設計、第 34 回日本小児臨床薬理学会 2007 年 11 月、熊本市
- 23) 石塚洋一、入倉 充、入江徹実、低酸素血症動物モデルにおけるアミノフィリンの中

中枢神経に及ぼす影響, 第 34 回日本小児臨床
薬理学会 2007 年 11 月, 熊本市

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 |



厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

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 統計解析計画書

「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)

Version 1.0

作成日： 年 月 日

作成者： 所属： _____

署名： _____

承認日： 年 月 日

統計責任者： 所属： _____

署名： _____

目次

1. 作成及び改訂の履歴	9
2. 目的	9
3. 試験の要約	9
4. 被験者及びデータの取り扱い	9
5. 解析方法に関する全般的事項	10
6. 解析に使用するソフトウェア	10
7. 統計解析計画(最終解析)	11
7.1 被験者の概要	11
7.2 有効性の解析	12
7.3 安全性の解析	13
8. 中間解析	17

1. 作成及び改訂の履歴

Version	承認日	承認者	改訂理由
1.0	2007年12月3日		初案のため、該当せず
1.0	2007年12月3日		初案のため、該当せず

2. 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静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験 統計解析計画書」（以下、本解析計画書）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」（以下、実施計画書）に基づき、「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」（以下、本試験）の統計解析、および統計解析のためのデータの取り扱いに関する詳細を規定することである。

3. 試験の要約

実施計画書 「1 概要」の章を参照のこと。

4. 被験者及びデータの取り扱い

(1) 検討に用いる群

ドキサプラム群：21名

プラセボ群：21名

中間解析の実施時期は、全登録被験者のうち評価、観察を終了した被験者が24名に達した時点とする。

(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。

(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

有効性と安全性の評価項目の解析対象集団は、原則としてFASとする。ただし、有効

性については参考として、PPSを対象とした解析も行う。

(3) 欠測データ及び不採用データの取り扱い

個々の解析項目の詳細に規定のない限り、欠測データに対する補完は行わない。また、データを不採用とする場合には、該当データおよび不採用の理由を明らかにする。異常値を解析から除外する場合も同様とする。

5. 解析方法に関する全般的事項

カテゴリーデータについては頻度を集計する。また、連続データについては、要約統計量（測定例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を算出する。検定の有意水準は、両側 5%とする。ただし、背景因子の検討に関する検定を行う場合の有意水準は、両側 10%とする。また、主要評価項目の解析については、試験全体の α 消費を保つため、中間解析での検定の有意水準は両側 1%、最終解析での検定の有意水準は両側 4%とする。

検定統計量および検定において算出される P 値の有効桁は、小数点以下 4 桁目を四捨五入し、小数点以下 3 桁として結果の考察に用いる。なお、P 値が 0.0005 未満の場合は「 $P < 0.001$ 」と表示する。割合の有効桁は、小数点以下 2 桁目を四捨五入し、小数点以下 1 桁として結果の考察に用いる。

6. 解析に使用するソフトウェア

原則として The SAS System (Ver.8 以上)を用いて解析を実施する。解析結果の保存形態、解析に使用するデータセット形式等については、スタットコム株式会社の「統計解析業務の標準作業手順書」に従う。

7. 統計解析計画（最終解析）

7.1 被験者の概要

7.1.1 被験者の内訳

(1) 解析対象集団

登録被験者

(2) 解析方法

登録被験者，FAS，FAS から除外された被験者，PPS，PPS から除外された被験者，中止・脱落被験者数を群別に示す。また，各集団から除外された被験者の除外理由，中止・脱落理由の内訳を一覧もしくは集計にて示す。

[表示項目]

登録被験者数，FAS 被験者数，PPS 被験者数，各集団から除外された被験者数，中止・脱落被験者数，各集団から除外された被験者の内訳

7.1.2 背景因子の検討

(1) 解析対象集団

登録例，FAS，PPS

(2) 解析方法

背景因子項目のうち，カテゴリーデータについては，群別に頻度を算出し，群間差の有無について Fisher の直接確率を用いて検討する。連続データについては，群別に基礎統計量を算出し，群間差の有無について Wilcoxon 順位和検定を用いて検討する。

[表示項目]

カテゴリーデータ：背景因子別頻度， χ^2 値，P 値

連続データ：基礎統計量，Z 値，P 値

背景因子：

母親のデータ：母体合併症（妊娠中毒症の有無，前早期破水の有無，絨毛膜羊膜炎の有無），その他の合併症の有無および内訳，喫煙の有無，母体への投薬（ステロイド剤，インドメタシン，塩酸リトドリン，硫酸マグネシウム，呼吸抑制または刺激を持つ薬剤の投与の有無），プロトコル（要追記，連続データ，カテゴリー区分，不明・欠損の扱いを明記）

新生児のデータ：性別，年齢，体重，身長，過敏性素因の有無，原疾患・合併症，既往歴，過去の外科的処置・放射線療法・輸血等，アプガースコア（1分，5分），蘇生スコア，新生児合併症（動脈管開存症，インダシン投与，外科的治療，その他重要な循環器

系の病態, 呼吸窮迫症候群 RDS, Bomsel 分類, その他重要な呼吸器系の病態), 新生児に対する薬物療法 (サーファクタント補充療法, 吸入ステロイド投与, 全身ステロイド投与), 新生児に対する人工呼吸管理 (CPAP 含む)

7.2 有効性の解析

7.2.1 主要評価項目の解析 (試験治療に関する Time to treatment failure)

(1) 解析対象集団

FAS, PPS

(2) 解析方法

治療開始時を起算日, 最長 7 日間の試験治療期間中, もっとも早い時間に起こった「試験治療の failure」をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を作図する。併せて, イベント発現率の点推定値, Greenwood の公式を用いた両側信頼区間, ハザード比の点推定値を算出し, 群間差の有無について, log-rank 検定を用いて検討する。検定の有意水準は, 中間解析時が 1%, 最終解析時が 4%とする。

[表示項目]

イベント発現例数, イベント発現率の点推定値および両側信頼区間, ハザード比, Kaplan-Meier 曲線

[試験治療の failure]

実施計画書「9.4. 中止基準」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 回以上認める
- (2) (増量後) 維持投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上認める
- (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

7.2.2 副次評価項目の解析

7.2.2.1 試験治療前後の無呼吸発作頻度の改善度

(1) 解析対象集団

FAS, PPS (マスク&バギングによりアミノフィリン不応判定 (実施計画書「9.1」) または中止判定 (実施計画書「9.4. 中止基準(1)-③」) した患者を除く)

(2) 解析方法

試験治療前 (アミノフィリン不応判定字; 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) の変化量 (回/hr) および変化量の基礎統計量を算出し, 群間差の有無について Wilcoxon 順位和検定を用いて検討する。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被験者は、中止までのデータを用いて解析する。

[表示項目]

試験治療前後の各無呼吸発作頻度と変化量，変化量の基礎統計量，Z 値，P 値

7.2.2.2 試験治療に関する Time to treatment failure

(1) 解析対象集団

FAS, PPS

(2) 解析方法

治療開始時を起算日，最長 7 日間の試験治療期間中におきたすべての「試験治療の failure」をイベントとし，ポアソン回帰モデル，あるいは AG モデル (Anderson and Gill, 1982) を用いた複数イベントの生存時間解析を行う。

[表示項目]

イベント発現件数，イベント発現率の点推定値および両側信頼区間，ハザード比

7.3 安全性の解析

7.3.1 試験薬投与状況

7.3.1.1 試験薬の投与量一覧

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験薬の負荷投与，維持投与の一覧表を作成する。

[表示項目]

被験者番号，群，負荷投与開始日，開始・終了時刻，負荷投与時間，負荷投与量，維持投与開始時刻，維持投与量，試験治療完了日（または中止日），終了時刻，維持投与開始以降の試験薬投与量の変更内容

7.3.2 有害事象の解析

7.3.2.1 試験治療中の有害事象発現率

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験治療中にいずれかの有害事象が発現した頻度（例数）、発現率の点推定値および95%両側信頼区間を算出し、群間差の有無について Fisher の直接確率を用いて検討する。

[表示項目]

有害事象発現頻度（例数）、発現率の点推定値および95%両側信頼区間、P 値

7.3.2.2 試験治療中の事象別有害事象発現頻度

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験治療中に発現した有害事象の頻度（例数、件数）について、事象別に集計し、群間差の有無について検討する。例数の集計では、同一事象、同一被験者に複数回発現した場合、1例と数え、件数の集計では、複数回発現した場合、発現ごとに1件と数えて集計する。

[表示項目]

事象別有害事象発現頻度（例数、件数）

7.3.2.3 試験治療中の副作用発現頻度

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験治療中に発現した有害事象のうち、試験薬との関連性が疑われた事象を副作用と定め、副作用について、事象別の頻度（例数、件数）を集計し、群間差の有無について検討する。

[表示項目]

事象別副作用発現頻度（例数、件数）

7.3.2.4 試験治療中の有害事象一覧

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験治療中に発現したすべての有害事象について一覧表を作成する。

[表示項目]

被験者番号，群，性別，体重，身長，年齢，過敏性素因の有無，原疾患・合併症，既往歴，有害事象名，発現日（時間），試験薬との関連性，重症度，重篤性，処置，転帰

7.3.2.5 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発現頻度

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

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の頻度（件数）について，事象別に集計し，群間差の有無について検討する。

[表示項目]

事象別の重篤な有害事象発現頻度（件数）

[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，脳室周囲白室軟化症，慢性肺疾患，重篤な感染症[肺炎，髄膜炎]，その他

7.3.2.6 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一覧

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

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（7.3.1.5.参照）について一覧表を作成する。

[表示項目]

被験者番号，群，性別，体重，身長，年齢，過敏性素因の有無，原疾患・合併症，既往歴，有害事象名，発現日（時間），発現時に使用していた薬剤（薬剤名，用量，使用理由，発現後の措置），試験薬との関連性，重症度，重篤と判断した理由，処置，転帰

7.3.2.7 死亡一覧

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

試験治療中または追跡調査時までに死亡した被験者の一覧表を作成する。

[表示項目]

被験者番号, 群, 死亡日, 死因, 試験薬との関連性

7.3.3 その他の安全性評価・観察項目

7.3.3.1 血圧

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

調査時点ごとに拡張期血圧, 収縮期血圧の基礎統計量を算出して群間差の有無を検討する。

[調査時点]

アミノフィリン不応判定時, 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, 試験治療完了時 (168 時間後, または中止時)

7.3.3.2 不整脈・酸素投与の有無

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

調査時点 (7.3.2.1.参照) ごとに不整脈, 酸素投与の有無別頻度を算出して群間差の有無を検討する。

7.3.3.3 臨床検査項目

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

調査時点ごとに各臨床検査値の基礎統計量, および治療前後の変化量の基礎統計量を算出して群間差の有無を検討する。

[調査時点]

アミノフィリン不応判定時, 試験治療完了時 (168 時間後, または中止時)

[臨床検査項目]

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, GOT (AST), GPT (ALT), BUN, クレアチニン, カルシウム, CRP, 血糖