

7.3.4 成長，発達への影響

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

1歳半および3歳時の身体計測（身長，体重，頭囲），新版 K 式発達検査の結果算出される発達指数（DQ），連続データには検査時ごと，項目ごとに基礎統計量を算出し，Wilcoxon 順位和検定を用いて群間差の有無を検討する。また，1歳半および3歳時の来院時における各合併症の頻度を算出し，Fisher の直接確率を用いて群間差の有無を検討する。

[表示項目]

身長，体重，頭囲，新版 K 式発達検査の結果算出される発達指数の基礎統計量，Z 値，P 値，各合併症別頻度

[新版 K 式発達検査領域]

運動面，認知面，言語面，（全領域）

[合併症]

運動発達の遅れ [なし/あり]，脳性マヒ [正常/疑い/あり]，てんかん [なし/あり]，視力 [障害なし/弱視/片側失明/両側失明]，視力障害 [なし/あり]

8. 中間解析

本試験では中間解析を実施する。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 名に達した時点とし，対象となる被験者のデータの群情報を開鍵して解析を行う。ただし，中間解析実施の際の被験者登録の一時中断は行わない。

中間解析対象集団は，中間解析実施時点において評価・観察が終了し，データが固定された 24 名とし，解析項目は，前述の 7.1.2，7.2.1，7.3.2.1，7.3.2.2，7.3.2.4，7.3.2.6 とする。主要評価項目の解析において，検定で消費する α は 1% とし，ドキサプラム群の優越性が確認された場合（ $P < 0.01$ であった場合），試験の継続の可否について再検討する。また， $P \geq 0.01$ であった場合，ハザード比の推定を行い，最終解析時の条件付き検出力を算出する。検出力が 80% を下回った場合，検出力が 80% を越す最も少ない被験者数を算出する。再推定された被験者数が，登録可能な範囲であれば，検討のうえ，再推定された被験者数を必要被験者数として再設定する。

Ⅱ. 分担研究年度終了報告

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）
分担研究年度終了報告書

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 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、精度の高い、かつ信頼性の高い研究にすべく日本臨床研究支援ユニットの協力、新生児臨床研究ネットワークの支援を得て実施した。研究運営母体である新生児臨床研究ネットワークのシステムを見直し、臨床試験実施の方法論についての問題点をも習得することができた。試験参加施設支援として、施設間、施設内での調整、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、実施後出現する細かな問題点への対応を継続しつつ臨床研究を行った。

A. 研究目的

本研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性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、これまで既に経験を蓄積してきた「新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network」のサポートをうけ多施設共同臨床試験を行い、「新生児臨床研究ネットワーク」の臨床試験の経験をさらに蓄積するとともに発展させながら、ドキサプラムの安全性・有効性を検証することを目的としている。

本研究によりドキサプラムの有効性・安全性が証明され、未熟児無呼吸発作の治療が確立され、同時に臨床試験の体制が整備されることは、わが国の小児保健医療の向上、ひいてはオフラベル問題の解決に大きく貢献していくものと思われる。

B. 研究方法

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」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て作製した試験計画「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」を実行する。同時にその過程において、臨床試験実施の方法論、コーディネーションならびに新生児臨床研究ネットワークの問題点を把握する。

臨床試験の概要を以下に示す。

〔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21名、合計42名

〔試験実施予定期間〕

2007年2月～2008年2月までの1年間

C. 研究結果

本年度は試験計画に基づき臨床研究を実施

した。

まず、2007年4月に、各施設に12症例分の試験薬配布をおこなった。コンプライアンスが問題となる内服薬では残薬を分析すれば割付がわかることもあるが、今回は試験薬の廃棄の記録をきちんと残す事で、試験薬出納帳を作製し各施設に配布した。

同時に模擬演習登録をNeonatal Research Networkのホームページを通じて開始し、本計画に基づき実薬、プラセボの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、割付けシステムの検証及び各試験参加施設の環境の検証を兼ねておこなった。

その登録項目内容は

項目内容；

〔施設名〕、〔オペレータ〕、〔患者識別〕、〔出生日時〕、〔在胎期間〕、〔修正週齢〕

選択基準-----

〔同意の有無〕、〔モニターの有無〕、〔無呼吸発作の有無〕、〔アミノフィリン不応の有無〕

除外基準-----

〔(1)二次性無呼吸〕、〔(2)閉塞性無呼吸〕、〔(3)呼吸管理〕、〔(4)患者への薬剤〕、〔(5)母体への薬剤〕、〔(6)合併症〕、〔(7)処置既往〕、〔(8)処置〕、〔(9)他の臨床試験〕、〔(10)担当医判断〕

の各項目である。

また、テストランの結果については、割付けのバランスの確認等振り分け仕様書としてまとめた。その際の確認作業のための設定としては、各施設で登録症例数の偏りがある場合、ほぼ均等である場合の各設定においておこなった。（別添）

また2007.4月より随時、各参加施設での試験計画の倫理委員会申請を行い、承認の得られた施設より試験を開始した。

試験開始後、臨床現場の臨床研究支援の1つとして一目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。

新生児臨床研究ネットワークでは登録状況を含め各参加施設への案内等は電子メー

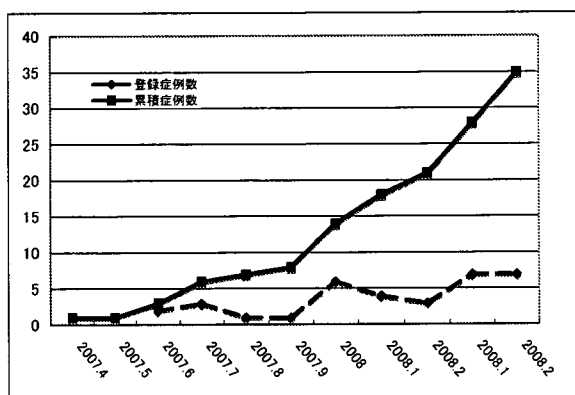
ルを通じて行っているが、メール配信機能のシステム上の不具合が2007年7月に発生したが大きな問題を引き起こすことなく修正できた。

2007年8月には試験開始後の施設、および参加施設より実施状況を確認、その後の方針等について打ち合わせをするミーティングを持った。

2008年2月には主任研究者の主催する班会議に出席し、中間での進捗状況確認を行った。その際、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などで、実施計画にあるアミノフィリン投与計算の信頼性についても確認することができた。

なお試験は続行中である。

2008年2月時点までの症例登録の動きは以下のグラフに示す。



試験開始当初は登録症例数の伸び悩みもあったが、2008年に入り順調に症例数の組み入れがあり必要症例数の達成も間近である。

D. 考察

今年度は、多施設共同研究を実際に開始することができた。開始前の登録システムの検証等実施を円滑におこなうための準備の必要性を再認識した。

また開始以後も多施設における現場での臨床研究実施についての問題点を把握、解決していくための会議も有用であった。そういった施設間での意見交換の場は、臨床研究実施中のどの時期にもつのがより効果的

であるかという点も今後考える必要もあるかもしれない。

今年度も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、臨床試験の実施、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、多くの点についてより視野を広めることができた。

また試験運営母体でもある「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。

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。「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」においては、現時点ではデータ集計、解析に移っていく段階であるが、今後臨床試験支援体制の強化のためには、これらデータをより信頼性のあるものにするために新生児臨床研究ネットワークにおいてデータマネージメント・データモニタリングの体制を強化する必要があると考えられた。

このように、支援体制を強化、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。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

ていけるよう準備できつつある。

E. 結論

静注用アミノフィリンに不応性の児を対象として、無作為化比較試験研究計画を実施した。

本研究独自のホームページからの模擬登録演習、割付けシステムの確認を通じ、試験遂行に当たっての現場の煩雑さ、困難さを解決するよう、細かな支援の必要性を明らかにすることができた。

今後はデータマネジメント、モニタリングの点において、臨床試験支援組織としては、さらに強化する必要があると考えられた。

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) 北島博之：NICUにおける院内感染対策
小児科 2007, 48 ; 197-204
- 2) 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
- 3) 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, 83:285-291.
- 4) 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 : 1159-1164.
- 5) 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.

- 6) 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
重児の一例 日本周産期・新生児医学会
雑誌、2007, 43 : 736-739.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.

2. 学会発表

- 1) Hiroyuki Kitajima , Tadahiro Kanazawa,
Rintaro Mori, Shinya Hirano, Tooru
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
- 2) 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
- 3) 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)
- 4) 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！
- 5) 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」

- 6) 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

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 |

「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」振り分け仕様書

1. 割り付けの方法

NRN (Neonatal Research Network) ホームページより、ウェブ上のフォーム入力機能を用いて、症例の登録及び即時振り分けを行い、試験施設端末のウェブブラウザ上に試験薬の指定を表示するとともに、確認メッセージを試験担当者に電子メールによって送信する。症例の登録などの操作には、あらかじめ配布したユーザー名とパスワードの組み合わせによる個人認証を必要とする。

2. 責任者

NRN ホームページの維持管理、症例登録・振り分けシステムの設計、実装、テスト及び運用は、きづ川病院小児科、青谷裕文 (NRN ホームページ担当) が行う。

3. 割付のロジック

【割り付け法】

以下の層別化因子を用いた最小化法を用いる。

層別化因子

- (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)

【計算手順 (振り分けロジック)】

ひとつの層別化因子について当該症例と同様の属性をもつ既登録症例の、対照群、試験群それぞれの登録症例数を、すべての層別化因子について対照群、試験群それぞれにおいて加算・合計し、この症例数合計が少ない群に当該症例を振り分ける。対照群、試験群の症例数合計が等しい場合はランダムに (等しい確率で) 振り分ける。

ランダム割り付けの方法は、PERL(下記)言語処理系の組み込み関数 rand()を使用して 0 以上、2 未満のランダム数を発生させ、0 以上 1 未満であれば対照群、1 以上 2 未満であれば治療群に

振り分ける(PERLによる記述:\$RESULT = (int(rand(2)) ? '対照群': '治療群');)。

【振り分けロジックの実際のコーディング】

(使用言語: perl, v5.8.0 built for MSWin32-x86-multi-thread

Binary build 805 provided by ActiveState Corp. <http://www.ActiveState.com>

Built 18:08:02 Feb 4 2003)

振り分けルーチン(最小化法)

#####

my \$RandLog = ""; # 振り分け経過を記録するグローバル変数

sub which{

 my (\$HOSPITAL, \$GAGEGROUP, \$HUOU) = @_;

 my \$RESULT = "";

d0, d1 building

 \$d0 = 0; # 対照群の症例数

 \$d1 = 0; # 治療群の症例数

 \$RandLog = "¥n【振り分け経過】¥n(対照:治療¥n"; # 振り分け経過のログ

 (\$d0, \$d1)=SumD('HOSPITAL', \$HOSPITAL, \$d0, \$d1);

 (\$d0, \$d1)=SumD('GAGEGROUP', \$GAGEGROUP, \$d0, \$d1);

 (\$d0, \$d1)=SumD('HUOU', \$HUOU, \$d0, \$d1);

 my \$RAND = ""; # ランダム振り分けのフラッグ

 if(\$d0 > \$d1){ \$RESULT = '治療群';}

 elsif(\$d0 < \$d1){ \$RESULT = '対照群';}

 else{ # 同数の場合はランダム振り分け

 \$RESULT = (int(rand(2)) ? '対照群': '治療群');

 \$RAND = '(random)';

 }

 \$RandLog .= "総計 = (\$d0 : \$d1)¥n";

 \$RandLog .= "振り分け結果 = \$RAND \$RESULT¥n";

 return \$RESULT;

}

指定グループ(\$GROUP)の指定メンバー(\$MEMBER)の対照群(\$d0)・治療群(\$d1)のそれぞれの症例数を加算して返す

#####

sub SumD{

 my (\$GROUP, \$MEMBER, \$d0, \$d1) = @_;

 my (\$dd0, \$dd1) = CalcD(\$GROUP, \$MEMBER);

 \$RandLog .= "\$GROUP:\$MEMBER = (\$dd0 : \$dd1)¥n";

 return (\$d0+\$dd0, \$d1+\$dd1);

}

指定グループ(\$GROUP)の指定メンバー(\$MEMBER)の対照群(\$d0)・治療群(\$d1)のそれぞれの症例数を返す

#####

```

sub CalcD{
    my $O = new Win32::ODBC($PROJECT_DSN);
    my ($GROUP, $MEMBER) = @_ ;

    my $SQL = "SELECT CONTROL, Count(SER) AS KAZU FROM ENTRY 症例
WHERE $GROUP = ¥$MEMBER¥ GROUP BY CONTROL";
#    if($O->Run($SQL)){die "SQL Error! in CalcD():$!";}
    $O->Sql($SQL);

    my $d0 = 0;
    my $d1 = 0;
    while($O->FetchRow()){
        if($O->Data('CONTROL') eq '対照群'){ $d0 = $O->Data('KAZU');}
        if($O->Data('CONTROL') eq '治療群'){ $d1 = $O->Data('KAZU');}
    }
    $O->Close();

    return ($d0, $d1);
}

```

コーディングここまで

【サブルーチンの説明】

サブルーチン名	入力 (引数)	出力 (戻り値)	副作用	補足
Which()	当該症例のすべての層別化因子属性	振り分け結果 (対照群/試験群) を文字列で返す。	振り分け経過を書き込む	振り分けの主関数
sumD()	計算対象となる層別化因子と計算経過	指定層別化因子により加算された計算経過を返す。	振り分け経過を書き込む	Which()の下請け関数。
CalcD()	計算対象の層別化因子名と当該症例の当該層別化因子における属性	既登録症例のうち、指定された層別化因子の当該属性を持つ症例の対照群及び試験群それぞれの症例数を返す。		sumD()の下請け関数。

4. 振り分け試行 (テストラン) の結果

振り分けに関する試行 (TRIAL) は、施設数を 8 施設 ((1) ~ (8))、1 試行の登録症例数を 56 例として行った。

施設間に症例数のばらつきのある設定 A、及び施設間の症例数が均等である設定 B を設けて、各設定において 10 試行、計 20 試行 (A01~B10) を行った (設定の詳細は別添資料参照)。各設定に従いランダムに症例を発生させたうえで、前項に述べた振り分けルーチンを適応して振り分け試行を行った。試行に用いた PERL スクリプト及び試行結果は別ファイルとして添付する。試行は、比較試験本番と同一の実行環境において、2007 年 4 月 12 日 15 時 8 分 10 秒より同日 15 時 30 分 31 秒に行われた。

その結果、各層別因子の各属性グループにおける、試験群対照群の症例数の差は、ほとんどが-2 から 2 例の範囲であり、いずれの試行の結果も問題となる症例数のバランスの偏りは見られなかった。

2007 年 4 月 23 日

京都きづ川病院

青谷裕文

TRIAL	HOSPITAL	治療群	対照群	総計	治療群- 対照群 症例数差
A01	(1)		1	1	-1
	(2)	4	3	7	1
	(3)				0
	(4)	3	2	5	1
	(5)	5	4	9	1
	(6)	2	4	6	-2
	(7)	6	6	12	0
	(8)	8	8	16	0
A01 集計		28	28	56	0
A02	(1)		2	2	-2
	(2)		1	1	-1
	(3)	4	2	6	2
	(4)	3	4	7	-1
	(5)	5	3	8	2
	(6)	3	3	6	0
	(7)	5	4	9	1
	(8)	8	9	17	-1
A02 集計		28	28	56	0
A03	(1)		2	2	-2
	(2)	1		1	1
	(3)	1	1	2	0
	(4)	5	4	9	1
	(5)	4	3	7	1
	(6)	6	5	11	1
	(7)	4	4	8	0
	(8)	8	8	16	0
A03 集計		29	27	56	2
A04	(1)		2	2	-2
	(2)	1	2	3	-1
	(3)	1	1	2	0
	(4)	4	2	6	2
	(5)	5	4	9	1
	(6)	5	2	7	3
	(7)	4	5	9	-1
	(8)	8	10	18	-2
A04 集計		28	28	56	0
A05	(1)	3	1	4	2
	(2)				0
	(3)	2	2	4	0
	(4)	3	3	6	0
	(5)	5	5	10	0
	(6)	3	4	7	-1
	(7)	5	5	10	0
	(8)	8	7	15	1
A05 集計		29	27	56	2
A06	(1)	1	1	2	0
	(2)	1	3	4	-2
	(3)	2		2	2
	(4)	3	5	8	-2

	(5)	4	3	7	1
	(6)	4	3	7	1
	(7)	6	6	12	0
	(8)	7	7	14	0
A06 集計		28	28	56	0
A07	(1)	1	2	3	-1
	(2)	2	2	4	0
	(3)	4	1	5	3
	(4)	5	5	10	0
	(5)	4	5	9	-1
	(6)	1	1	2	0
	(7)	3	3	6	0
	(8)	8	9	17	-1
A07 集計		28	28	56	0
A08	(1)	1	1	2	0
	(2)	3	2	5	1
	(3)	1	1	2	0
	(4)	4	4	8	0
	(5)	4	5	9	-1
	(6)	4	4	8	0
	(7)	5	7	12	-2
	(8)	5	5	10	0
A08 集計		27	29	56	-2
A09	(1)	1	1	2	0
	(2)	2		2	2
	(3)		1	1	-1
	(4)	5	5	10	0
	(5)	3	2	5	1
	(6)	4	4	8	0
	(7)	5	6	11	-1
	(8)	8	9	17	-1
A09 集計		28	28	56	0
A10	(1)		2	2	-2
	(2)	1	3	4	-2
	(3)	2	1	3	1
	(4)	4	5	9	-1
	(5)	5	5	10	0
	(6)	4	2	6	2
	(7)	5	3	8	2
	(8)	7	7	14	0
A10 集計		28	28	56	0
B01	(1)	4	4	8	0
	(2)	4	3	7	1
	(3)	3	2	5	1
	(4)	3	4	7	-1
	(5)	4	4	8	0
	(6)	6	6	12	0
	(7)	1	2	3	-1
	(8)	3	3	6	0
B01 集計		28	28	56	0
B02	(1)	6	6	12	0
	(2)	4	3	7	1
	(3)	3	4	7	-1
	(4)	2	1	3	1
	(5)	4	6	10	-2
	(6)	3	3	6	0

	(7)	4	4	8	0
	(8)	2	1	3	1
B02 集計		28	28	56	0
B03	(1)	6	5	11	1
	(2)	3	3	6	0
	(3)	3	4	7	-1
	(4)	1	2	3	-1
	(5)	5	6	11	-1
	(6)	4	3	7	1
	(7)	3	4	7	-1
	(8)	2	2	4	0
B03 集計		27	29	56	-2
B04	(1)	6	8	14	-2
	(2)	4	3	7	1
	(3)	1	2	3	-1
	(4)	3	3	6	0
	(5)	4	3	7	1
	(6)	2	1	3	1
	(7)	2	3	5	-1
	(8)	6	5	11	1
B04 集計		28	28	56	0
B05	(1)	5	5	10	0
	(2)	3	2	5	1
	(3)	6	5	11	1
	(4)	4	3	7	1
	(5)	2	2	4	0
	(6)		2	2	-2
	(7)	4	6	10	-2
	(8)	4	3	7	1
B05 集計		28	28	56	0
B06	(1)	1	1	2	0
	(2)	2	4	6	-2
	(3)	4	4	8	0
	(4)	4	3	7	1
	(5)	3	4	7	-1
	(6)	3	2	5	1
	(7)	5	6	11	-1
	(8)	5	5	10	0
B06 集計		27	29	56	-2
B07	(1)	6	6	12	0
	(2)	3	3	6	0
	(3)	5	4	9	1
	(4)	2	2	4	0
	(5)	5	4	9	1
	(6)	1	3	4	-2
	(7)	2	2	4	0
	(8)	4	4	8	0
B07 集計		28	28	56	0
B08	(1)	4	5	9	-1
	(2)	4	3	7	1
	(3)	2	2	4	0
	(4)	4	4	8	0
	(5)	2	3	5	-1
	(6)	3	2	5	1
	(7)	4	4	8	0
	(8)	5	5	10	0

B08 集計		28	28	56	0
B09	(1)	3	3	6	0
	(2)	3	4	7	-1
	(3)	4	5	9	-1
	(4)	4	5	9	-1
	(5)	4	3	7	1
	(6)	3	2	5	1
	(7)	4	3	7	1
	(8)	3	3	6	0
B09 集計		28	28	56	0
B10	(1)	4	3	7	1
	(2)	6	7	13	-1
	(3)	5	5	10	0
	(4)		2	2	-2
	(5)	4	3	7	1
	(6)	6	5	11	1
	(7)	2	4	6	-2
	(8)				0
B10 集計		27	29	56	-2
総計		558	562	1120	-4

ドキサプラムの薬物動態に関する研究

分担研究者 入江 徹美 熊本大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨 低出生体重児におけるドキサプラム療法の確立を目指し、本臨床試験でドキサプラムが投与された治療群の薬物動態解析を行った。負荷投与後の血中濃度は予測の範囲内であり、クリアランス（CL）、分布容積（Vd）、半減期（ $t_{1/2}$ ）は、これまでの報告同様の値であり、バラツキが大きかった。ドキサプラムとケトドキサプラムの血清中濃度が高濃度になる症例は無かった。CLと在胎期間および体重との間、 $t_{1/2}$ と血清クレアチニン（Scr）値との間に相関が認められた。

A. 研究目的

低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態はバラツキが大きく、そのクリアランスに影響をおよぼす因子は明らかになっていない。そこで未熟児無呼吸発作治療に対するドキサプラムの適正な用法・用量を設定するために、低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態解析を行った。

B. 研究方法

2007年3月から2008年2月までに本試験にエントリーされドキサプラムが投与された患児を対象とした。研究参加施設は、全国5施設（加古川市民病院、広島市民病院、大阪府立母子保健総合医療センター、藤田保健衛生大学病院、豊橋市民病院）で、対象児の血清サンプルは、各参加施設より収集した。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認を得ており、保護者への説明と同意は事前に各施設の担当者が行った。

患児データは本研究のために作成した「症例調査票」に担当者が記入した情報より収集した。収集されたサンプルは2月1日時点で、23名、採血ポイント82ポイントであった。そのうちドキサプラムが投与され、今回解析の対象となった児は、10名、35ポイントであった。

ドキサプラムの投与は初回負荷として1.5mg/kgを1時間かけて静脈内投与する。試験治療開始後1時間（負荷投与終了）から0.2 mg/kg/hrの速度で維持投与を開始し、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。

試験治療中は、試験薬増量直前、重篤な有害事象発現時、および、7日後（168時間後）の試験治療完了時に採血する。ただし、以下の場合に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

試験治療中止の場合は、試験治療中止直前、試験治療中止後6時間に採血する。

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。血清中のドキサプラムおよびその活性代謝物であるケトドキサプラムの定量はArandaらの方法を一部改良しHPLCを用いて行った。

ドキサプラムの体内動態であるクリアランス（CL）、分布容積（Vd）、半減期（ $t_{1/2}$ ）は、血中濃度、投与量、投与時間、採血時間などから算出し、過去のデータと比較するとともに、体重、在胎期間、生後期間、血清クレアチニン（Scr）値などとの相関を見ることにより、それらの変動要因を探索した。

また、この臨床試験では初めてドキサプラムの負荷投与を行ったので、負荷投与後の血中濃度の確認も行った。

C. 研究結果

表1に今回ドキサプラムの体内動態の解析を行った患児の背景を示している。患児数は10名（男6名、女4名）、採血点数35点、在胎週数は、平均（範囲）29.1（26.3 - 32.9）週、

出生体重 1.076 (0.569- 1.776) kg、治療開始時日齢 9.6 (1- 37) 日、ドキシプラム投与期間 1- 7 日であった。

表 1 患児背景

患児数 (名)	10 (男 : 6, 女 : 4)
採血点数	35
在胎期間 (weeks)	29.1 (26.3 - 32.9)
出生体重 (kg)	1.076 (569 - 1776)
治療開始日齢 (days)	9.6 (1 - 37)
ドキシプラム投与期間 (days)	3.3 (1 - 7)

また、体内動態の解析結果を表 2 に示した。

表 2 ドキシプラムの体内動態

CL (L/kg/hr)	0.46 (0.13-1.10)
Vd (L/kg)	6.5 (2.4-20.0)
$t_{1/2}$ (hr)	10.2 (2.6-30.0)

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。

ドキシプラムとその活性代謝物であるケトドキシ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。

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。(図 1) 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。(図 2)

ドキシプラムを初回負荷投与後の濃度を確認したところ、平均 (範囲) は、 $0.40 (0.10-0.77) \mu\text{g/mL}$ であり、当初我々が目標とした値 ($0.42 \mu\text{g/mL}$) とほぼ一致した。

D. 考察

新生児の薬物療法は、児の発達特性とそれが薬物動態に与える影響を理解したうえで、安全かつ有効な薬物を使用することが重要である。そのためには薬物の新生児に対する用法・用量

が確立している必要があるが、ドキシプラムはその基礎データの少なさから、いまだに適切な投与方法が未確立である。このような状況を打開するためドキシプラムの薬物動態解析を行っ

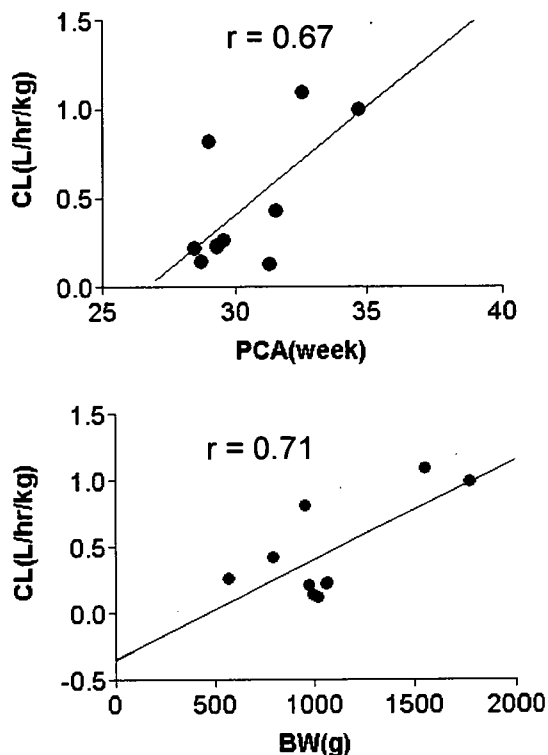


図1. CL と PCA および BW との相関

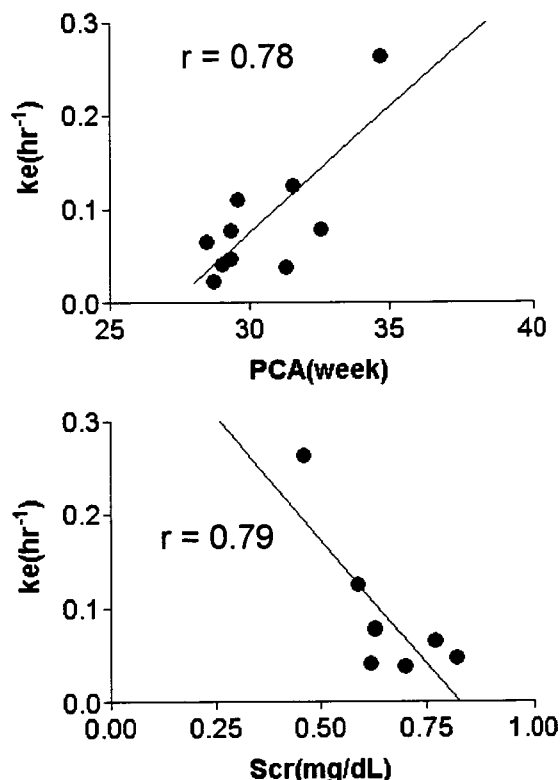


図2. ke と PCA および Scr との相関

た。本研究においてドキシプラムのクリアランスはこれまでの報告同様、バラツキが大きかつ

たが、今回の10症例では、受胎後週数および体重との間で相関が認められた。また、消失速度定数についても、受胎後週数および血清クレアチニン値との間で相関が認められた。これらの関係を確認するために、今後症例数を増やし検討を継続する必要がある。

今回、ドキサプラムの負荷投与を初めて導入したが、クリアランス同様、バラツキは大きいものの、その血中濃度の平均値は我々の予測とほぼ一致しており、治療開始後速やかに有効濃度を達成することを可能にするものである。

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。このような現状を受け、ドキサプラムの適正な用法・用量を設定するため、低出生体重児においてドキサプラムの薬物動態解析を行った。本臨床試験は継続中であることから、今後、症例数を増やし、過去の症例とデータを合わせることで、ドキサプラムの体内動態変動要因を解明することは可能になるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Utsuki T, Uchimura N, Irikura M, Moriuch 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.
- 2) 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) 入倉 充, 近藤裕一, 川瀬明彦, 石塚洋一, 湯川榮二, 入江徹美, 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.

- 2) 石塚洋一, 入倉 充, 入江徹美, 低酸素血症動物モデルにおけるアミノフィリンの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. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨 ドキサプラムが有する投与量依存性の心臓刺激伝導系抑制作用と心筋再分極時間への影響および不整脈誘発性について検討した。本剤はセボフルラン麻酔下に投与量依存性にラットの心筋再分極時間であるQT時間および補正時間QTcを延長した。しかし、最大量投与時（20mg/kg）でも房室伝導時間の延長は観察されず、またQT variability index、およびQT variability ratioの悪化も認めなかった。本剤は高用量（20mg/kg）投与で心筋再分極時間を延長させるが、生理的なQT/RRの相関性を破綻することなく、さらに催不整脈基質の増大や誘発因子である心室性期外収縮を発現させることはなかった。

A. 研究目的

ドキサプラムの生体に及ぼす影響において、薬物動態学および生化学的、生理学的側面から臨床・基礎研究を行う。これまで実験動物を用いた基礎的研究を続け、高用量のドキサプラム投与が生み出す心臓刺激伝導系の抑制、および呼吸運動の促進を観察してきた。今回は投与量に依存した心臓刺激伝導系の抑制効果を評価しようとする。なかでも心電図パラメーターの経時的变化を解析し、心筋再分極過程の不安定性、催不整脈性基質、及び誘発因子の発現について検討する。

B. 研究方法

供試動物には12~14週齢の雄のウイスター系ラット（n=10）を用いる。覚醒時の心電図および呼吸波は植え込み型記録装置によって記録する。麻酔剤は心筋細胞のイオン電流の抑制作用の微弱なセボフルランを用いた。セボフルラン（維持濃度2.5% 吸入濃度0.5mM）で麻酔後、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的に心電図および呼吸波を記録する。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、定常状態後3から5分の生体信号記録を用いて、不整脈のない連続した120心拍からパラメーター（心周期：

RR、房室伝導時間：PQ、心筋再分極時間：QT、補正QT値（Bazett）：QTc）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為に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検討する。統計学的検討にはJMP統計解析ソフト（SAS Institute Inc, Cary, NC, USA）を用い、多重比較検定Turkey-Kramer法にてp value < 0.05を有意水準とした。なお、動物実験に当たっては本学の倫理委員会の承認を受け、動物愛護の精神に乗っとり実験を行った。また、動物の飼育、ならびに死体の処理には十分な倫理的配慮を行った。

C. 結果

1) 心電図パラメーターの変化

表 1

	Doxapram Hydrochloride					
	Control	0.3	1.0	3.0	10	20 (mg/kg)
RR	160.7±10.7	165.1±16.2	164.0±13.7	167.3±13.9	166.9±13.6	164.8±14.0
HR	374.9±24.8	366.6±35.3	368.1±30.3	360.9±29.9	361.7±31.0	366.7±33.5
PR	50.1±2.3	48.9±2.9	50.0±2.2	50.6±2.2	49.7±3.8	51.2±2.6
QT	68.1±5.2	68.7±5.3	68.6±5.4	70.2±4.6	73.1±4.9*	76.1±3.9†
QTc	165.0±13.3	169.4±11.7	169.7±13.0	172.0±11.2	179.1±13.2	187.9±11.0†
QT/RR	1.80±0.18	1.94±0.30	1.92±0.22	1.94±0.21	1.78±0.18	1.67±0.28
VR	3.27±0.61	4.07±1.36	4.07±1.44	4.09±1.23	3.51±0.96	3.30±0.97

* : vs control (p<0.05), † : vs control (p<0.001)

表 1 に、ドキサプラムを 0.3 から 1.0、3.0、10、20mg/kg をそれぞれ静脈投与した際の RR 間隔、心拍数、房室伝導時間 PR 時間、心筋再分極時間 QT、および補正 QTc 時間を示す。本剤は 20mg/kg の高用量投与時には有意差をもって QT 時間に影響を与えた。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。RR:RR 間隔、HR:心拍数、QT:QT 時間、QTc:補正 QT 時間、QTVI:QT variability index、VR:QT variability ratio

2) 投与量と QT 時間の関係

図 1

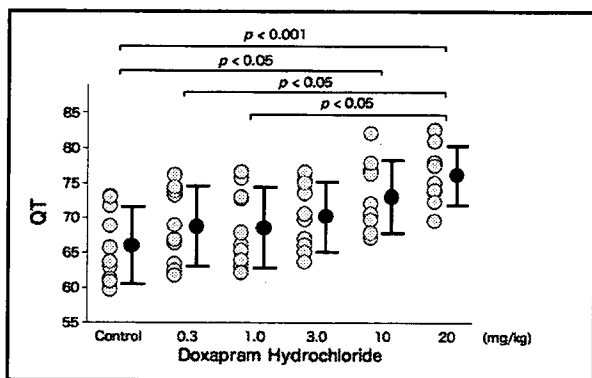


図 1 に示すように、ドキサプラムは投与量に依存して QT 時間を延長した。なかでも 20mg/kg 投与には対照と比較して平均 QT 時間を 66.1±5.2msec から 76.1±3.9msec へと有意に延長した ($p < 0.001$)。

3) 投与量と QTc 時間の関係

図 2

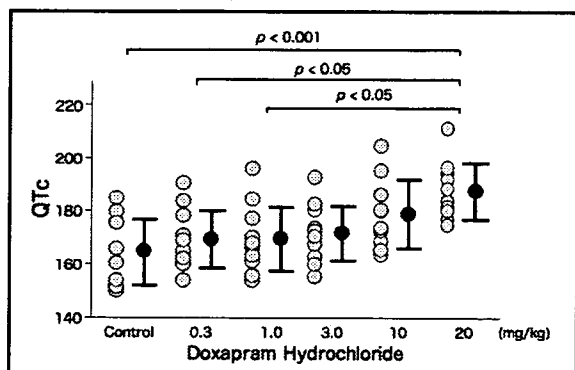
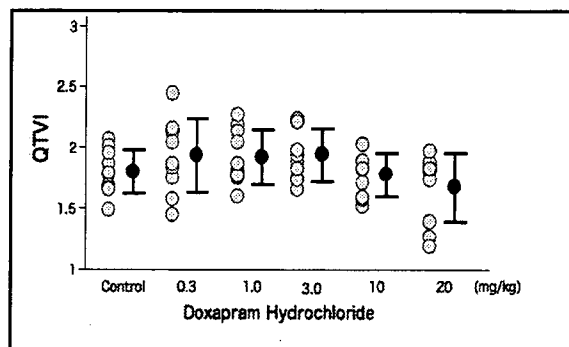


図 2 に示すように、ドキサプラムは投与量

に依存して QTc 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 QTc 時間を 165.0±13.3msec から 187.9±11.0msec へと有意に延長した ($p < 0.001$)。

4) 投与量と QTVI の関係

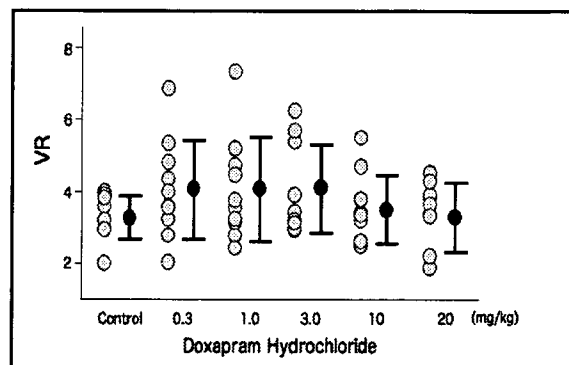
図 3



投与量に関わらず、QTVI 値は対照と比較し各種投与量の間有意差は観察されなかった。QTVI : QT variability index

5) 投与量と VR の関係

図 4



投与量に関わらず VR 値は対照と比較し各種投与量の間有意差は観察されなかった。VR : QT/RR variability ratio

D. 考案

今回の結果から、ドキサプラムはセボフルラン麻酔下にラットの心臓刺激伝導系を投与量依存性に抑制し、心筋再分極過程 QT 時間および QTc 時間を延長した。しかしながら、最大量 (20mg/kg) 投与時においても房室伝導時間の延長は観察されず、