

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590189

研究課題名(和文) 低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態の変動要因を解明する

研究課題名(英文) Clarifying about the variation factors of the pharmacokinetics of doxapram in low-birthweight infants.

研究代表者

入倉 充 (Irikura, Mitsuru)

第一薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70151694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：国内の新生児施設でテオフィリンに不応な患児に対しドキサプラムが使用されているが、ドキサプラムは未熟児・新生児に対し禁忌である。ドキサプラムの有効性・安全性を明らかにするとともに、その体内動態を明らかにするための臨床試験を行った。対象となった72名の新生児のうちドキサプラムが投与された34名の血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行った。その結果、ドキサプラムのクリアランス、および分布容積には、それぞれ、体重、受胎後週数および在胎期間が影響することを明らかにすることができた。さらにその血中濃度推移から、初期負荷投与の必要性を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to determine the population pharmacokinetics of doxapram in low birth weight infants. A total of 92 serum concentration measurements obtained from 34 Japanese neonates were analyzed using nonlinear mixed-effect modeling (NONMEM). Estimates generated by NONMEM indicated that clearance of doxapram (CL; L/kg/h) was influenced by postmenstrual age (PMA; weeks), body weight (BW; g), and aspartate aminotransferase (AST; IU/L). In addition, the volume of distribution (Vd; L/kg) was influenced by gestational age (GA; weeks). The final pharmacokinetic model was:  $CL = BW/PMA \times 0.0453 \times \text{serum AST}^{-0.373}$ ;  $Vd = 2.54$  (if GA >28 weeks) and  $Vd = 2.54 \times 2.11$  (if GA <= 28 weeks). The interindividual variabilities in CL and Vd were 39.9% and 83.0%, respectively, and the residual variability was 20.9%.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医療系薬学

キーワード：ドキサプラム 未熟児無呼吸発作 母集団薬物動態解析

### 1. 研究開始当初の背景

メチルキサンチン製剤は古くから未熟児無呼吸発作の治療に用いられている薬剤であり、その有用性や使用方法などを記載した教科書・総説・臨床報告例が多数存在する。(Kuzemko ら、1973、Henderson-Smart ら、2005)しかし、未熟児無呼吸発作治療においてメチルキサンチン製剤に不応な児が30-40%存在し、(Sagi ら、1984)これらの児に対してドキサプラムが著効を示す場合が多いことから、ドキサプラムは臨床現場において重要視されている。ドキサプラムは呼吸促進剤として成人領域では麻酔覚醒時、小児科領域では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は、Burnard らが初めて使用して以来、有効性・安全性を示した論文が報告されている。(Burnard ら、1978、Barrington、1987、Poets、Bairam、1992、1999)しかし、その後の報告で壊死性腸炎や多発性胃穿孔といった重篤な副作用が見られ、(Beaudry ら、1988、Kumita ら、1991、Tay-Uyboco ら、1991)本邦では1995年8月にドキサプラムは新生児・未熟児に対しては禁忌となった。一方、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療法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ことが報告された。(汲田ら、1988、Bairam ら；1986、Jamali ら、1988、Brion ら、1991、Yamazaki ら、2001)1996年末の日本小児科学会新生児委員会の調査では、ドキサプラムが禁忌とされた後も、主な新生児医療施設の約60%が使用し続けている実態が明らかになり、ドキサプラムは臨床現場において必要不可欠な薬剤であることが再確認された。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、1998年に未熟児無呼吸発作に対する投与指針を作成した。(山崎ら、1998)しかし、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム療法はいまだ確立されておらず、その有効性・安全性および体内動態は依然として明らかになっていない状態であった。

### 2. 研究の目的

呼吸促進剤であるドキサプラムは未熟児無呼吸発作の治療薬としてメチルキサンチン類に不応な患児に投与されてきたが、当初、比較的高用量で使用されたために、壊死性腸炎や多発性胃穿孔といった重篤な有害作用を引き起こし、新生児・未熟児への投与が禁忌となった。その後、ドキサプラムは、当初の投与量の約1/10でも有効であり、副作用も軽微であることが報告され、禁忌となった後も全国の新生児医療施設で使用され続けており、新生児医療に欠くことのできない薬剤である。そこで本研究では、ドキサプラムの安全性や有効性を再評価し、適正な用法・用量を設定するために、全国の新生児医療施設でドキサプラムが投与された患児を

対象にドキサプラムの体内動態を明らかにすると共に、その母集団薬物動態解析を行う。

### 3. 研究の方法

新生児臨床薬理ネットワークに参加している全国11の施設において在胎期間22週以上33週未満で出生し、未熟児無呼吸発作治療においてアミノフィリンに不応と判定され、保護者の承諾が得られた低出生体重児にドキサプラムまたはプラセボ(生理食塩水)を投与する。ドキサプラムが投与された児の血液を採取し、ドキサプラムの血清中濃度を測定する。治療効果(無呼吸発作回数)、体重、在胎期間、アプガースコア、および臨床検査値などの患児データは「症例調査用紙(1)」、「症例調査用紙(2)」に担当者が記入した情報、およびカルテより収集する。得られたデータから、ドキサプラムの有効血中濃度を明らかにする。クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、半減期( $t_{1/2}$ )などの体内動態パラメータを明らかにし、さらに、それらの変動要因を明らかにするために母集団薬物動態解析を行う。

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回避しつつ、安全性・有効性・薬物動態について検討する。ドキサプラムの投与および採血は、主として分担研究者である山崎俊夫が統括する厚生労働科学研究として行う「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」で対象となった患児から得られる。この研究は平成13年から平成15年度までに創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として行われた「新生児臨床試験組織の育成と新生児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、分担研究者 入江徹美)で組織されたNEONATAL RESEARCH NETWORKが中心となっており、今回の研究組織の中で主任研究者である入倉充は、主にドキサプラムの血中濃度測定と薬物動態解析を担当する。また、分担研究者である山崎俊夫、入江徹美と共にドキサプラム投与方法、採血時間を設定するための研究プロトコル作成に携わる。山崎俊夫は、全国11ヶ所の新生児医療施設の責任医師に対し研究プロトコルを指示し、ドキサプラムの投与と採血時間の厳密な管理を行う。研究協力者である全国の新生児医療施設の責任医師は、プロトコルに従って対象となる患児に対しドキサプラムを投与すると共に、採血を行う。得られた血清サンプルを主任研究者である入倉充に送付する。分担研究者である入江徹美は研究を統括する。

全国11ヶ所の新生児医療施設の対象患児にドキサプラムを投与し、血清を収集する。

ドキサプラムが投与された患児の体重、出生体重、在胎期間、アプガースコア、BUN、血清クレアチニン値、酸素供給の有無、経管

栄養の有無、無呼吸発作回数、およびドキサプラムの投与量、投与時間、採血時間などを診療記録から調査する。

ドキサプラムおよびその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定する。個々の患児の薬物動態パラメータを見積もる。すなわち、投与開始 48 時間以降の定常状態での血中濃度  $C_{ss}$  (mg/l) と、ドキサプラムの投与速度  $ki$  (mg/kg/hr) からクリアランス  $CL$  (L/kg/hr) を  $CL=ki/C_{ss}$  で求め、さらに投与中止後の 2 点の血中濃度からドキサプラムの排泄速度定数  $ke$  (1/hr) を計算し、見かけの分布容積  $Vd=CL/ke$ 、および半減期  $t_{1/2}$  を計算する。

得られた個々の患児のドキサプラムの薬物動態パラメータの変動要因をロジスティック回帰分析を用いて解析する。

ドキサプラムの血中濃度と無呼吸発作の回数から、ドキサプラムの有効血中濃度を求める。

患児の選定基準 (対象の選択)

選択基準は下記の - の条件をすべて満たすもの

在胎期間 22 週 0 日以上 33 週未満で出生した児

原発性未熟児無呼吸発作で 20 秒以上の呼吸休止、もしくは心拍が 100/分以下、あるいは  $SpO_2$  90% 以下が 5 秒以上持続する呼吸休止がエントリー前の 12 時間で 6 回以上認められるもので静注用アミノフィリン (アプニション<sup>®</sup>) による治療に反応しない児 (アミノフィリンの血中濃度が有効血中濃度 (5~13  $\mu$ g/ml) に保たれていて、アミノフィリン負荷投与後 12 時間の無呼吸発作の回数がアミノフィリン負荷投与前 12 時間の無呼吸発作の回数の 50% 以下にならない症例)

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

#### 試験薬

試験薬は実薬としてドキサプラム (ドプラム注射液<sup>®</sup>: キッセイ薬品工業株))、プラセボとして生理食塩水を用いる。

#### 投与量及び投与方法

負荷投与: 1.5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与

維持投与: 負荷投与終了後 0.2 mg/kg/hr の速度から開始し、12 時間後に Neonatal Event Review を用いて効果を判定し\*、効果がある (下記の R) 場合には負荷投与終了後 180 時間までは同量で投与し、以後、症状をみながら漸減する。

効果が十分でない (下記の F) 場合には 0.4 mg/kg/hr に増量し、同様に効果を判定する。

\* (判定) R (Response): 負荷投与開始前 12 時間と比べ 50% 以上 apnea の頻度が減少する、F (Failure): 負荷投与開始前 12 時間と比べ 50% 以上 apnea の頻度が減少しない

#### 投与中止基準

試験薬投与との因果関係の有無に関わらず、下記項目に該当時に中止する

明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症が出現した場合

高炭酸ガス血症 ( $PaCO_2 > 60$  mmHg の場合)、低酸素血症、重症な無呼吸発作が頻発するなどして呼吸管理をせざるを得なくなった場合 ( $SpO_2 < 90\%$  または  $HR < 100$  bpm が 5 秒以上持続する無呼吸発作が 1 時間に 3 回以上、もしくは 1 回でも Mask & Bag を必要とする場合)

重大な有害事象 (壊死性腸炎、消化管穿孔、高血圧、痙攣など) が出現した場合

保護者からの申し出に基づく試験の中止 (中断)

その他全身状態の変化に伴い、試験の継続が困難と主治医が判断した時

#### ドキサプラム治療効果の判定

試験薬の負荷投与 (静注用アミノフィリンによる治療は継続する。引き続き、試験薬の維持投与 (0.2 mg/kg/h) を行い、2 時間後に判定する。

無呼吸発作の回数が試験薬負荷投与前 12 時間にくらべ 50% の減少がある場合は、0.2 mg/kg/h で維持、静注用アミノフィリンと試験薬による治療を投与開始後 7 日間継続する。

無呼吸発作の回数が試験薬負荷投与前 12 時間にくらべ 50% の減少がない場合は、試験薬維持投与量を 0.4 mg/kg/h に増量し、増量後 12 時間から 24 時間まで観察し治療効果を判定する。

#### 4. 研究成果

全国 11 ヶ所の新生児医療施設の 72 名の対象患児にドキサプラムまたはプラセボを投与した、ドキサプラム群に割り当てられたのは 36 名であった。ドキサプラムが投与された患児の体重、出生体重、在胎期間、アプガースコア、BUN、血清クレアチニン値、酸素供給の有無、経管栄養の有無、無呼吸発作回数、およびドキサプラムの投与量、投与時間、採血時間などを診療記録から調査した。そのうち 34 名 92 ポイントの血清中濃度を測定し、母集団薬物動態解析 (NONMEM) を行い次式を得ることができた。

$CL$  (L/kg/h) = 0.022 + 採血時体重 / 採血時受胎後週数 × 0.0133

$Vd$  (L/kg) = 2.53 (在胎期間が 28 週より大きい場合) または 2.53 × 2.33 (在胎期間が 28 週以下の場合)

ドキサプラムの平均血清中濃度 (範囲) は、投与量 0.2 mg/kg/hr で 0.371  $\mu$ g/mL (0.047 - 0.931  $\mu$ g/mL)、投与量 0.4 mg/kg/hr で 0.729  $\mu$ g/mL (0.429 - 1.549  $\mu$ g/mL) となり、同一投与量でも血清中濃度に大きなバラツキがみられた。アミノフィリンに不応な無呼吸発作に対して ドキサプラムが抑制効果を示した患児におけるドキサ

プラムの血清中濃度を解析した結果、ドキサプラムの有効血清中濃度は、従来の報告(1.5 µg/mL 以上)よりも低濃度であることが示唆された。また、0.4 mg/kg/hr 以下の投与量であれば、有害事象が生じる可能性が低い濃度範囲に収まることが推定された。また、血清中濃度が速やかに有効域に達するために、ドキサプラムを 1.5 mg/kg/h で 1 時間初期負荷投与することの必要性が示唆された。

低出生体重児の無呼吸発作治療における低用量ドキサプラムの至適投与設計に関する基礎情報を得ることができた。

国内の新生児施設でテオフィリンに不応な患児に対しドキサプラムが使用されているが、ドキサプラムは未熟児・新生児に対し禁忌である。ドキサプラムの有効性・安全性を明らかにするとともに、その体内動態を明らかにするための臨床試験を行った。対象となった 72 名の新生児のうちドキサプラムが投与された 34 名の血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行った。その結果、ドキサプラムのクリアランス、および分布容積には、それぞれ、体重、受胎後週数および在胎期間が影響することを明らかにすることができた。さらにその血中濃度推移から、初期負荷投与の必要性を明らかにすることができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. 小川由貴, 入倉 充, 富安麻友, 瓜生真実子, 石塚洋一, 近藤悠希, 山崎俊夫, 湯川榮二, 入江徹美, 低出生体重児の無呼吸発作治療を目的とした低用量ドキサプラムの投与設計低出生体重児の無呼吸発作治療を目的とした低用量ドキサプラムの投与設計, 日本小児臨床薬理学会雑誌, 26 (1), 97-101 (2013).

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 第 38 回日本小児臨床薬理学会 (2011 年 11 月 3 日 - 4 日) 大津市, 低出生体重児における低用量ドキサプラムの体内動態解析, 入倉 充, 湯川榮二, 山崎俊夫, 石塚洋一, 入江徹美

2. 第 28 回日本薬学会九州支部大会 (2011 年 12 月 10 日 - 11 日) 福岡市, 低出生体重児におけるドキサプラムの母集団薬物動態解析, 小原優佳, 河内山佳英, 湯川榮二, 山崎俊夫, 石塚洋一, 入倉 充, 入江徹美

3. 医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2012 年 7 月 14 日 - 15 日) 福岡市, 低出生体重児におけるドキサプラムの母集団動態解析および有効血清中濃度の検討, 小川由貴, 入倉 充, 小原優佳, 河内山佳英, 湯川榮二, 山崎俊夫, 石塚洋一, 入江徹美

4. 第 57 回日本未熟児新生児学会・学術集会 (2012 年 11 月 25 日 - 27 日) 熊本市, 低出生体重児におけるドキサプラムの母集団薬物動態解析およびその有効血清中濃度, 小川由貴, 入倉充, 山崎俊夫, 川瀬昭彦, 近藤裕一, 入江徹美

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

入倉 充 (第一薬科大学・薬学部・教授)

研究者番号: 70151694

(2) 研究分担者

入江徹美 (熊本大学・生命科学研究部・教授)

研究者番号: 60150546

山崎俊夫 (藤田保健衛生大学・医学部・教授)

研究者番号: 40135364

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: