

適正使用のお願い (未熟児無呼吸発作)

呼吸促進剤 (劇薬、処方箋医薬品^注)

ドキサプラム塩酸塩水和物注射液

ドプラム[®]注射液 400mg

DOPRAM[®] Injection 400mg

薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

【使用上の注意: 未熟児無呼吸発作に関する抜粋】

効能又は効果

早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)
ただし、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

効能又は効果に関連する注意

本剤は原発性無呼吸に対する治療薬であるので、本剤投与前に二次性無呼吸の除外診断を行うこと。二次性無呼吸を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

用法及び用量

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5mg/kgを1時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として0.2mg/kg/hrの速度で点滴静注する。なお、十分な効果が得られない場合は、0.4mg/kg/hrまで適宜増量する。

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

壊死性腸炎又はその疑いのある患児 [壊死性腸炎が悪化又は発症するおそれがある。]



キッセイ薬品工業株式会社

目次

はじめに	3
1. ドプラムの用法・用量について	4
2. 注意が必要な患児について	6
3. 重篤な胃腸障害について	8
4. 未熟児無呼吸発作に関する特定使用成績調査	10
4.1 調査概要	10
4.2 安全性に関する調査結果	11
4.3 有効性に関する調査結果	16

はじめに

ドプラム注射液400mg(以下、本剤)は、呼吸促進作用を有するドキサプラム塩酸塩水和物を有効成分とし、本邦において、1976年に「麻酔時・中枢神経系抑制剤による中毒時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延、遷延性無呼吸の鑑別診断」の効能・効果で承認され、1979年に「急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患」の効能・効果が追加承認されました。

未熟児領域では、未熟児無呼吸発作に対する本剤の適応外使用により、多発性胃穿孔¹⁾、壊死性腸炎²⁾等の重篤な胃腸障害が認められたとの報告があったため、1995年8月に新生児・未熟児に対する投与は禁忌とされました。しかし、これに前後して、低出生体重児における本剤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未熟児無呼吸発作に有効かつ副作用も軽微であることが報告されてきました³⁾⁻⁶⁾。さらに、2005年から実施された『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」』⁷⁾⁸⁾において、アミノフィリン不能の未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの有効性及び安全性が確認されたことから、2015年3月に「早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)ただし、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない場合に限る。」の効能・効果が公知申請により追加承認されました。

承認された用法・用量における本剤の未熟児無呼吸発作患児への投与経験は限られていることから、未熟児無呼吸発作の効能・効果の追加承認に際しては以下の承認条件が付与されました。

【承認条件】

- ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ②本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対する使用により重篤な胃腸障害が発現するおそれがあることから、適切な調査を実施し、調査結果を速やかに報告すること。

これに基づき、医薬品リスク管理計画を策定し、重篤な胃腸障害等の発現状況をはじめとする使用実態下での本剤の安全性及び有効性を把握する目的で特定使用成績調査を実施いたしました。

この度、承認条件が解除されたことから、特定使用成績調査の結果⁹⁾をご紹介します。本剤の適正使用を推進する目的で、本冊子を作成いたしました。本剤を未熟児無呼吸発作に対してご使用いただく際には、最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)と併せて本冊子をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

電子添文を含む最新情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)サイト、弊社の医療関係者向けサイト等に公開しております。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることでアクセスいただけます。

【医療関係者向けサイト】

https://med.kissei.co.jp/product/DOPRAM_injectable_400mg.html

【安全性情報提供システム Kissei Safety Link】※ご使用には会員登録が必要です。

https://med.kissei.co.jp/product/safety_link_index.html?location=top

【GS1バーコード】



(01)14987051443020

1. ドプラムの用法・用量について

本剤を未熟児無呼吸発作にご使用する際は、「用法・用量」を守ってお使いください。

6. 用法及び用量

〈早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）〉

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5mg/kgを1時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として0.2mg/kg/hrの速度で点滴静注する。なお、十分な効果が得られない場合は、0.4mg/kg/hrまで適宜増量する。

- この「用法・用量」は、アミノフィリンに不応の無呼吸発作を認めた早産・低出生体重児を対象とした臨床研究（プラセボ対照二重盲検多施設ランダム化比較試験）の試験成績⁹⁾を踏まえて設定しています。
- 1998年に公表された「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」の用法・用量とは異なりますので、ご注意ください。

■初回投与について

ドキサプラムの動態パラメータを算出し、血清中ドキサプラム濃度推移のシミュレーションを行った結果から、ドキサプラムの血清中濃度を速やかに有効域に到達させ、無呼吸発作を早期に軽快させるために、初回投与（1.5mg/kgを1時間かけて点滴静注）が必要であることが示唆されています¹⁰⁾。その理由として、以下が考えられます。

- ▶初回投与を行わない場合、定常状態の血中濃度に達する（効果が発揮される）まで1日以上かかる患児がいる。未熟児無呼吸発作が頻発している患児にとって、その1日の間に将来的に後遺症を残すような低酸素状態に陥る機会が増え、薬物療法より侵襲的な人工呼吸療法などをせざるを得ない状況になる恐れがある。
- ▶効果が見られる濃度は患児によって大きくばらつくため、血中濃度を有効域の下限まで迅速に上げ、その後患児にあった量に調節するためにも初回投与は有意義である。
- ▶初回投与を行うことで、多くの児が速やかに有効血中濃度に達すると推測される。
- ▶初回投与を実施した場合、全ての児において、定常状態における血清中ドキサプラムの濃度では有害事象が生じる可能性は低いと考えられる。

■ドキサプラムの血中濃度と副作用発現について

未熟児無呼吸発作を認めた低出生体重児を対象とし、ドキサプラムの血中濃度と副作用発現との関連について検討した結果、血中濃度の増加に伴って副作用発現割合が上昇する傾向が認められたとの報告があります¹¹⁾。

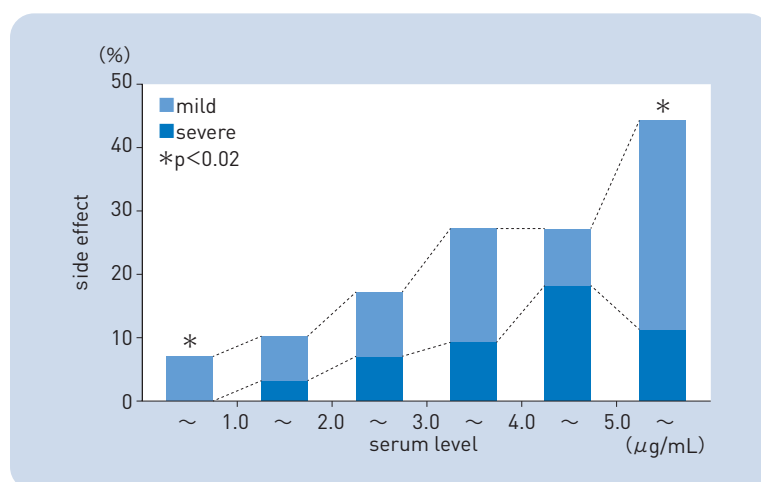
本研究では、未熟児無呼吸発作を認めた低出生体重児39例(在胎25～34週・平均28.8週、出生体重770～1,780g・平均1,240g)を対象に、ドキサプラムを0.5～2.0mg/kg/hrで開始、無呼吸発作の抑制が得られれば可能な限り減量し、無効であれば2.5 mg/kg/hrを上限として増量しました(本剤の承認されている用法及び用量とは異なります)。

副作用は26件認められ、その多くは胃腸障害でした(表 1-1)。ドキサプラムの血中濃度の増加に伴って副作用発現割合が上昇する傾向が認められ、1.0 μ g/mL以下で7%、5.0 μ g/mL以上で48%と統計学的有意差が認められました(図 1-1)。

表 1-1 副作用の内訳

副作用名	件数
腹部膨満	8
胃残渣の増加	7
嘔吐	6
高血糖・尿糖	3
易刺激性	2

図 1-1 血中濃度と副作用発現割合



また、ドキサプラムとドキサプラムの活性代謝物(ケトドキサプラム)の血中濃度の合計が9.0 μ g/mLを超えると重度の有害事象が発現する可能性を示唆している報告もあります¹²⁾。

一方、ドキサプラムを承認された用法・用量で投与したときのドキサプラム及びケトドキサプラムの血中濃度に関しては、以下のように示されています¹³⁾。

- アミノフィリンに不応の無呼吸発作を認めた早産・低出生体重児を対象に、アミノフィリン併用下で、承認された用法・用量でドキサプラムを投与したとき、定常状態における血清中ドキサプラム濃度はすべての患児において2.0 μ g/mL未満であり、その中央値は0.472 μ g/mLであった。また、ドキサプラムとケトドキサプラムの血清中濃度の合計の最大値は2.073 μ g/mLであった。

2. 注意が必要な患児について

以下の患児はドキサプラム及びケトドキサプラムの血中濃度が上昇する可能性がありますので、副作用の発現には十分注意し、慎重な投与をお願いします。

- 生後1週未満の患児
- 高ビリルビン血症のため光線療法を施行中の患児
- 肝機能障害のある患児
- 腎機能障害のある患児

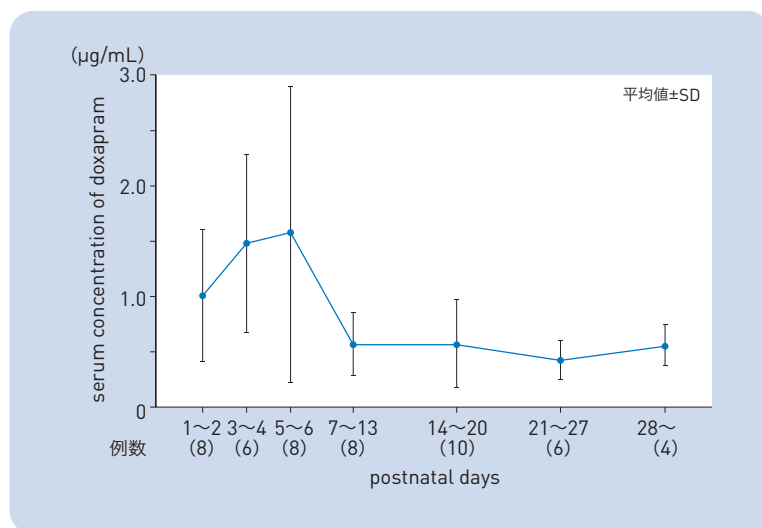
■ 生後1週未満の患児への投与について

ドキサプラムの血中濃度と生後日数との関係を検討した結果、生後1週未満の患児では生後1週以降の患児よりドキサプラムの血中濃度が有意に高値であったとの報告があります¹⁴⁾。

本研究では、キサンチン製剤に不応の無呼吸発作を認めた低出生体重児32例に対し、本剤を追加投与(0.2mg/kg/hr点滴静注、コントロール不十分の場合は1.0mg/kg/hrまで増量)しました(本剤の承認されている用法及び用量とは異なります)。

生後1週以降の患児のドキサプラムの血中濃度は $0.53 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$ であり、ほぼ一定でしたが、日齢1~2、3~4、5~6のそれぞれの平均血中濃度は生後1週以降の血中濃度に比べると統計学的に有意に高値でした。

図 2-1 ドキサプラムの血中濃度と日齢との関係



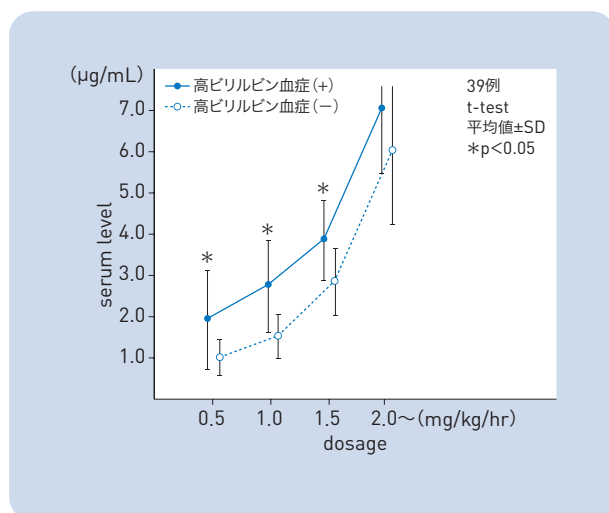
■高ビリルビン血症のため光線療法を施行中の患児への投与について

ドキサプラムの血中濃度に影響する因子を検討した結果、治療を要する高ビリルビン血症の存在下(光線療法施行中)ではそうでない場合より血中濃度が有意に高値であったとの報告があります¹⁵⁾。

本研究では、未熟児無呼吸発作を認めた早期産児39例に対し、本剤を投与(点滴静注、0.5~2.0mg/kg/hrで開始、無呼吸発作が抑制されれば可能な限り減量、無効の場合は2.5mg/kg/hrまで増量)しました(本剤の承認されている用法及び用量とは異なります)。

高ビリルビン血症に対し光線療法を施行中の患児とそうでない患児の同一投与量によるドキサプラムの血中濃度を比較したところ、0.5~1.5mg/kg/hrのいずれの投与量においても光線療法施行中の患児で血中濃度が有意に高値でした。2.0mg/kg/hr以上では統計学的有意差は認められなかったものの同様の傾向が認められました。

図 2-2 ドキサプラムの血中濃度と高ビリルビン血症に対する光線療法との関係



■肝機能障害のある患児への投与について

未熟児無呼吸発作を認める患児にドキサプラムを投与したとき、投与量の5.4%が未変化体として尿中に排泄されるとの報告があります¹⁶⁾。これより、未熟児無呼吸発作を認める患児におけるドキサプラムの排泄経路は主に肝代謝によるものと考えられます。

そのため、肝機能障害のある患児において、ドキサプラムの血中濃度が高まる可能性が考えられます。

■腎機能障害のある患児への投与について

ドキサプラムの代謝物であるケトドキサプラムの消失経路について、尿中にケトドキサプラムが存在する場合があることが報告されています¹⁷⁾、排泄量に関する情報は得られていないことから、ケトドキサプラムの体内からの消失過程における腎排泄の寄与の程度については不明です。

そのため、腎機能障害のある患児においては、ケトドキサプラムの血中濃度上昇による安全性への懸念は否定できません。

3. 重篤な胃腸障害について

本剤を未熟児無呼吸発作に対して使用し、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害が発現した症例の報告があります。

- 壊死性腸炎又はその疑いのある患児への投与は禁忌です。これらの患児には本剤を投与しないでください。
- 胃腸障害は、早期発見し、重篤化を防止することが重要です。本剤投与中は、全身状態を十分に観察してください。
- 重篤な胃腸障害の初期症状としては以下のような症状があります。これらの症状が認められた場合には、経過をより注意深く観察し、本剤を中止するなど適切な処置を行ってください。

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 腹部膨満 | <input type="checkbox"/> 胃残渣増加 | <input type="checkbox"/> 嘔吐 |
| <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 | <input type="checkbox"/> 新生児の栄養摂取不良 | <input type="checkbox"/> 便潜血陽性 |
| <input type="checkbox"/> 血便 | <input type="checkbox"/> 徐脈 | <input type="checkbox"/> 体温変動 |
| | | <input type="checkbox"/> 嗜眠 |

- 壊死性腸炎、胃穿孔、胃腸出血が認められた場合には、直ちに投与を中止した上で、適切な処置を行ってください。

■胃腸障害の発症機序

本剤による胃腸障害の発症機序については明らかではありません。

無呼吸発作を認めた早産児にドキサプラム高用量(1.5mg/kg/hr)を持続点滴静注した際、壊死性腸炎を認めたとの症例報告において、ドキサプラムと胃腸障害との関連について以下の3点が言及されています²⁾。

- 1)ドキサプラムによる胃酸分泌亢進作用によって胃穿孔を来したという報告¹⁾がある。
- 2)ドキサプラムには腸管平滑筋の収縮抑制作用があり、少量投与では認められないが、大量投与で腸管の通過障害を来すという報告¹⁸⁾がある。ドキサプラムが腸管運動を抑制することによって、腸内細菌による壊死性腸炎の発症を促進することが考えられる。
- 3)ドキサプラムには血圧を上昇させると同時に腎血流量を減少させる作用がみられるという報告¹⁹⁾がある。ドキサプラムが全身の血流に変化を生じさせる可能性があることが示唆され、腸管血流の変化により壊死性腸炎が起こりやすくなることが考えられる。

■壊死性腸炎について

壊死性腸炎は低出生体重児に発症する重篤な胃腸障害の代表的疾患であり、本剤の投与に関わらず発症する可能性がある疾患です。

<病因・病態>

早産児の壊死性腸炎では、腸管が未熟であるところに病原性微生物の生着や腸管血流の減少、経腸栄養の過量投与による腸管ストレス、炎症性サイトカインによる組織障害などの因子が加わって発症すると考えられています²⁰⁾。

<診断>

壊死性腸炎に特異的な症状、検査所見はないため、常に本疾患を念頭に置いて症状や検査所見をチェックし、早期発見、早期診断に結びつける必要があります²⁰⁾。壊死性腸炎の病期別診断基準は以下のとおりです。

表 3-1 Bellの壊死性腸炎の分類(Walsh、Kliegmanらにより改変)²¹⁾

病期	分類	全身症状	腹部症状	腹部単純レントゲン写真
I-A	疑診	体温不安定、 無呼吸、 徐脈、嗜眠	胃残渣増加、 軽度腹部膨満、 嘔吐、便潜血陽性	正常または腸管拡張、 軽度イレウス
I-B	疑診	同上	血便	同上
II-A	確診 (軽症)	同上	同上、 腸雑音消失、 +/-腹部圧痛	腸管拡張、 イレウス、 腸管壁内ガス
II-B	確診 (中等症)	同上、 軽度代謝性アシドーシス、 軽度血小板減少	同上、 腸雑音消失、 腹部圧痛著明、 +/-腹壁蜂窩織炎、 右下腹腫瘤	同上、 門脈内ガス、+/-腹水
III-A	進行性 (重症) 腸穿孔なし	II-Bと同じ、 低血圧、徐脈、 重度無呼吸、DIC、 混合性アシドーシス、 好中球減少	II-Bと同じ、 汎発性腹膜炎症状、 腹部圧痛著明、 腹部膨満	II-Bと同じ、 腹水著明
III-B	進行性 (重症) 腸穿孔あり	III-Aと同じ	III-Aと同じ	II-Bと同じ、 気腹

<発現割合>

周産期母子医療センターネットワークデータベースに登録された2003～2015年出生の極低出生体重児(1,500g未満)の集計では、壊死性腸炎あるいは消化管穿孔の発現頻度は2.4%(543例/22,817例:3歳時フォローアップデータあり例)、2.5%(714例/28,115例:3歳時フォローアップデータなし例)と報告されています²²⁾。

なお、本剤の未熟児無呼吸発作に関する特定使用成績調査においては、新生児壊死性腸炎が3例報告され、消化管穿孔は報告されませんでした(4.2参照)。新生児壊死性腸炎を発現した3例はいずれも極低出生体重児であり、本調査における全極低出生体重児223例での新生児壊死性腸炎の発現割合は1.3%(3例/223例)でした。

4. 未熟児無呼吸発作に関する特定使用成績調査⁹⁾

4.1 調査概要

目的	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)に対するドキサプラム塩酸塩水和物(商品名:ドプラム [®] 注射液400mg)の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。また、重点調査項目を重篤な胃腸障害の発現状況とする。
調査の対象となる患者	特定使用成績調査(以下、調査)に協力の得られた医療機関において、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られていない原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)に対して本剤が投与された早産全患児を対象とする。
調査方法	中央登録方式(連続調査方式)
調査実施期間	2015年7月21日～2019年6月30日
実施施設数及び症例構成	36施設 安全性解析対象症例:245例 有効性解析対象症例:237例
患者背景別副作用発現割合、患者背景別有効率の解析背景項目	性別、在胎週数、投与開始時日齢、投与開始時修正週数、出生時身長、出生時体重、出生時頭囲、出生時胸囲、アプガースコア(1分後、5分後、10分後)、新生児蘇生、既往歴(呼吸器疾患、循環器疾患、神経系疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、低血糖症、電解質異常、未熟児貧血、未熟児網膜症、感染症)、合併症(呼吸器疾患、循環器疾患、神経系疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、低血糖症、電解質異常、未熟児貧血、未熟児網膜症、感染症)、キサンチン製剤、アブニション(初回投与、維持投与)、アブネカット(初回投与、維持投与)、レスピア(初回投与、維持投与)、本剤使用理由、本剤初回投与、本剤維持投与(平均投与量、最大投与量)、酸素療法、併用薬、哺乳(本剤投与期間中)、投与開始時無呼吸発作回数、投与開始時体重、投与開始時体温、投与開始時収縮期血圧、投与開始時拡張期血圧、投与開始時脈拍数
結果	副作用発現割合:18.8%(46例/245例) 有効率:85.7%(205例/239例) ※有効率=有効と判定された症例/有効性評価対象の全症例 有効性評価は、本剤投与中の無呼吸発作の頻度や程度、気管挿管下人工換気の必要性の有無などを担当医師が総合的に判断し、「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階で評価した。

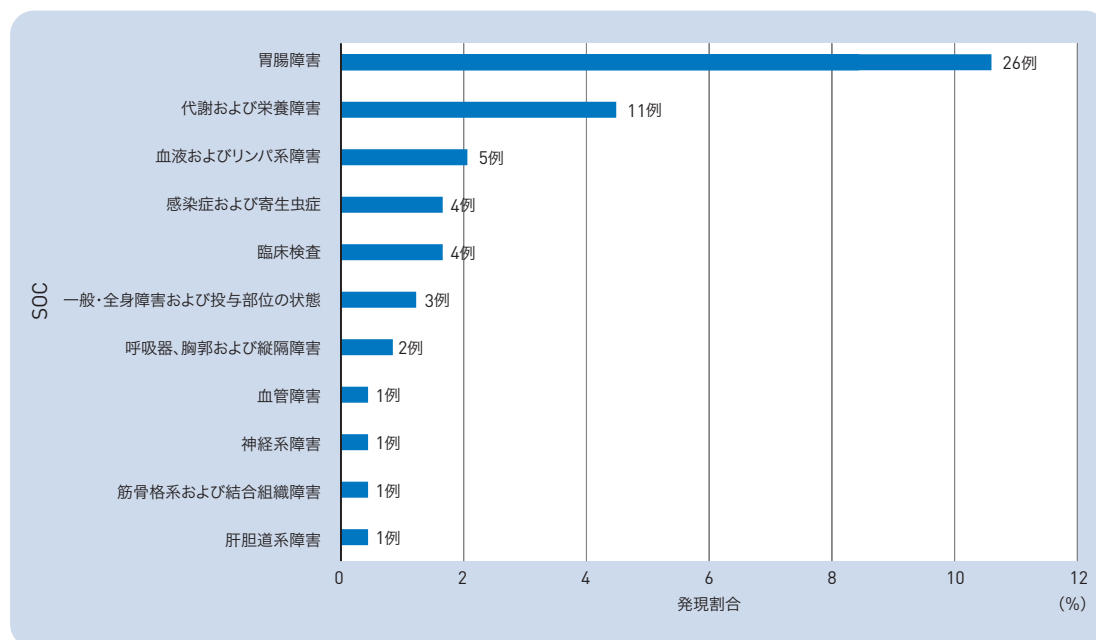
4.2 安全性に関する調査結果

■副作用発現状況

▶器官大分類(MedDRA SOC)別の副作用発現状況を図 4.2-1に示します。SOC別では「胃腸障害」の発現割合が最も高く10.6%(26例/245例)でした。

図 4.2-1 SOC別副作用発現状況

MedDRA/J ver.22.1



▶基本語(MedDRA PT)別の副作用一覧(重篤性別)を表 4.2-1に示します。

- 主な副作用としては腹部膨満が4.9%(12例/245例)、低カリウム血症が2.9%(7例/245例)に認められました。
- 重篤な副作用の中で複数症例に認められたものは新生児壊死性腸炎が3例、気管支肺異形成症が2例でした。
- 重篤な胃腸障害の発現割合は2.4%(6例/245例)でした。

表 4.2-1 副作用一覧

安全性解析対象症例数	245
副作用等の発現症例数	46
副作用等の発現割合	18.8%

副作用等の種類	発現症例数(%)			
	重篤		非重篤	
感染症および寄生虫症				
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)
新生児敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)
医療機器関連感染	1	(0.4)	0	(0.0)
医療機器関連敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害				
新生児貧血	1	(0.4)	2	(0.8)
播種性血管内凝固	1	(0.4)	0	(0.0)
無胆汁色素尿性黄疸	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害				
高血糖	1	(0.4)	2	(0.8)
新生児低血糖症	0	(0.0)	1	(0.4)
低カリウム血症	1	(0.4)	6	(2.4)
神経系障害				
新生児脳出血	1	(0.4)	0	(0.0)
脳室周囲白質軟化症	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害				
ショック	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
気管支肺異形成症	2	(0.8)	0	(0.0)
胃腸障害				
腹部膨満	1	(0.4)	11	(4.5)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.4)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)
胃出血	1	(0.4)	3	(1.2)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.4)
胃排出不全	0	(0.0)	4	(1.6)
嘔吐	0	(0.0)	3	(1.2)
機械的イレウス	1	(0.4)	0	(0.0)
新生児壊死性腸炎	3	(1.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
くる病	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
新生児浮腫	0	(0.0)	3	(1.2)
臨床検査				
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.4)
好中球数減少	1	(0.4)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.4)
上部消化管X線造影異常	0	(0.0)	1	(0.4)

■患者背景別副作用発現割合

▶副作用の発現割合に有意差が認められた背景因子について表 4.2-2 に示します。

表 4.2-2 患者背景別副作用発現割合

項目		安全性 解析対象 症例数	副作用			検定
			有	無	発現 割合(%)	
対象症例数		245	46	199	18.8	
投与開始時 日齢 (日)	<5	31	9	22	29.0	Wilcoxonの順位和検定 P=0.028
	5≤~<10	50	11	39	22.0	
	10≤~<15	41	8	33	19.5	
	15≤~<20	22	5	17	22.7	
	20≤~<25	28	5	23	17.9	
	25≤~<30	15	1	14	6.7	
	30≤~<35	12	3	9	25.0	
	35≤~<40	14	0	14	0.0	
	40≤~	32	4	28	12.5	
投与開始時 修正週数 (週)	<25	0	0	0	-	Wilcoxonの順位和検定 P=0.020
	25≤~<27	13	3	10	23.1	
	27≤~<29	72	19	53	26.4	
	29≤~<31	90	16	74	17.8	
	31≤~<33	45	6	39	13.3	
	33≤~<35	18	2	16	11.1	
	35≤~<37	5	0	5	0.0	
	37≤~	2	0	2	0.0	
既往歴・神経系疾患	無	207	34	173	16.4	Fisher正確確率検定 P=0.040
	有	38	12	26	31.6	
	脳室周囲白質軟化症	0	0	0	-	
	頭蓋内出血	38	12	26	31.6	
既往歴・未熟児貧血	無	205	43	162	21.0	Fisher正確確率検定 P=0.047
	有	40	3	37	7.5	
合併症・消化器疾患	無	230	40	190	17.4	Fisher正確確率検定 P=0.041
	有	15	6	9	40.0	
	壊死性腸炎	0	0	0	-	
	その他の胃腸疾患	15	6	9	40.0	
合併症・肝疾患	無	205	33	172	16.1	Fisher正確確率検定 P=0.024
	有	40	13	27	32.5	
	高ビリルビン血症	33	10	23	30.3	
	低蛋白血症	8	3	5	37.5	
	その他の肝疾患	3	2	1	66.7	
投与開始時 無呼吸発作回数 (回/日)	<5	50	2	48	4.0	Wilcoxonの順位和検定 ^{※1} P=0.002
	5≤~<10	64	12	52	18.8	
	10≤~<15	63	16	47	25.4	
	15≤	57	15	42	26.3	
	不明・未記載	11	1	10	9.1	

※1 背景情報が不明な症例は検定から除外

▶有意差が認められた背景因子についてロジスティック回帰分析を行った結果を表 4.2-3 に示します。以下の項目で副作用の発現割合に有意差が認められました。

- 神経系疾患既往の有無
- 消化器疾患合併の有無
- 肝疾患合併の有無
- 投与開始時無呼吸発作回数

表 4.2-3 目的変数を副作用有無としたロジスティック回帰分析

説明変数	症例数 ^{※1}	P value	odds ratio	95% CI
投与開始時 日齢(日)	234	0.096	0.976	0.949 - 1.004
投与開始時 修正週数(週)	234	0.214	0.890	0.740 - 1.070
既往歴・神経系疾患有無 ^{※2}	234	0.004	3.974	1.519 - 10.395
既往歴・未熟児貧血有無 ^{※2}	234	0.069	0.287	0.074 - 1.105
合併症・消化器疾患有無 ^{※2}	234	0.041	3.531	1.049 - 11.889
合併症・肝疾患有無 ^{※2}	234	0.015	2.843	1.216 - 6.648
投与開始時 無呼吸発作回数(回/日)	234	0.008	1.059	1.015 - 1.105

※1 背景情報が不明な症例は解析から除外

※2 無に対する有の影響を示す。

■重篤な胃腸障害の発現状況

▶重篤な胃腸障害を発現した症例の一覧を表 4.2-4 に示します。

表 4.2-4 重篤な胃腸障害を発現した症例の一覧

性別	副作用名 (PT)	転帰	本剤処置	その他の処置	他の要因
出生時体重					
在胎週数	投与開始から 発現までの日数				
日齢 ^{※1}					
男児 1152 g 29週1日 日齢10	腹部膨満 4日	軽快	減量	腹部減圧 排便コントロール	未熟性
女児 672 g 24週0日 日齢21	新生児壊死性腸炎 24日 (投与終了1日後)	死亡	投与終了後 発現	経腸栄養中止 腹部減圧 抗生剤投与 外科的治療 輸血、 γ グロブリン、アルブミンなど	未熟性 合併症等 (重症新生児仮死、胃 食道逆流疑いに対して 十二指腸チューブ挿 入)
	播種性血管内凝固 25日 (投与終了2日後)	軽快	投与終了後 発現	輸血、交換輸血、乾燥濃縮人アンチト ロンビンIII投与	未熟性 合併症等 (壊死性腸炎)
	ショック 25日 (投与終了2日後)	回復	投与終了後 発現	ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、ア ルブミン投与など	未熟性 合併症等 (壊死性腸炎)
女児 739 g 26週5日 日齢6	機械的イレウス 17日	死亡	投与中止	経腸栄養中止 腹部減圧 抗生剤投与	未熟性 合併症等 (腹部膨満、nasal CPAP)
女児 860 g 27週0日 日齢10	新生児壊死性腸炎 4日	死亡	投与中止	経腸栄養中止 腹部減圧 抗生剤投与 外科的治療 交換輸血、PMX療法、50%ブドウ糖、 小児用総合アミノ酸製剤、酢酸リンゲ ル液35投与	未熟性
	新生児敗血症 4日	死亡	投与中止	抗生剤投与 PMX療法、交換輸血、ドパミン塩酸 塩、ドブタミン塩酸塩、フロセミド、カン レノ酸カリウム注射用、献血グロベニ ン-I 静注用、ヒドロコルチゾンコハク 酸エステルナトリウム投与	未熟性
女児 736 g 25週1日 日齢4	胃出血 2日	回復	投与中止	経腸栄養中止 濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血しょう輸 血、ファモチジン、メナテトレノン投与	未熟性
女児 1004 g 26週4日 日齢12	新生児壊死性腸炎 7日	軽快	投与中止	経腸栄養中止 抗生剤投与 外科的治療	未熟性 併用薬 (インドメタシン、クレン ブテロール塩酸塩) 合併症等 (動脈管開存症)

※1 日齢は、本剤投与開始日の日齢を記載

4.3 有効性に関する調査結果

■有効性全体

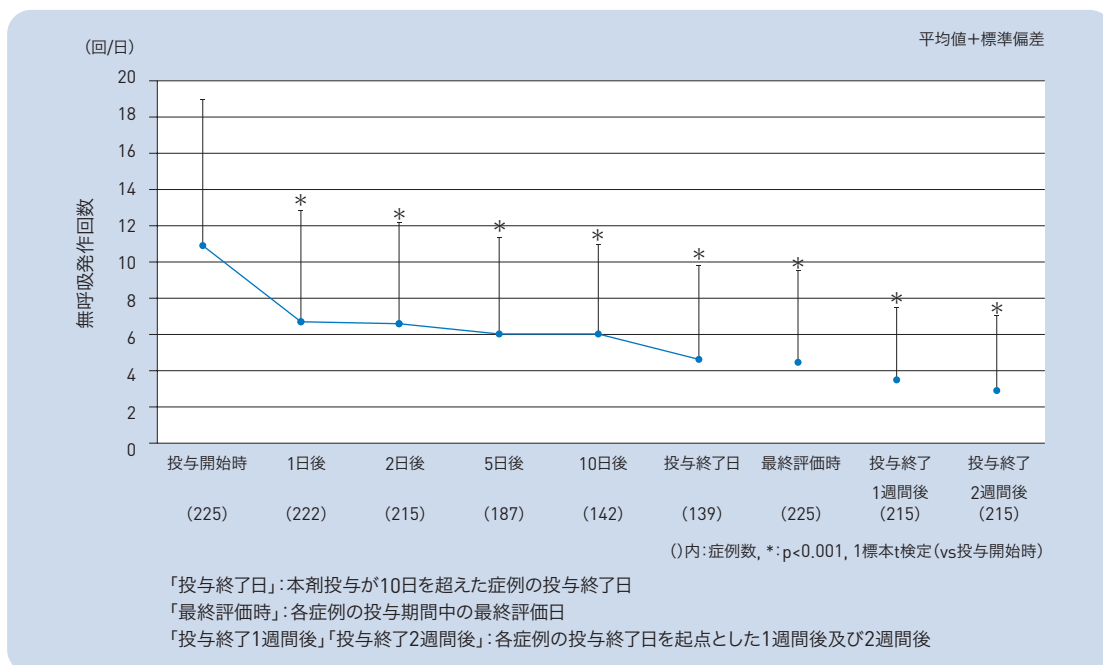
▶本調査における有効率を表4.3-1に示します。有効性解析対象症例における有効率は85.7% (203例/237例) でした。

表 4.3-1 有効率

有効性解析対象症例数	有効例	無効例	有効率 (%)
237	203	22	85.7

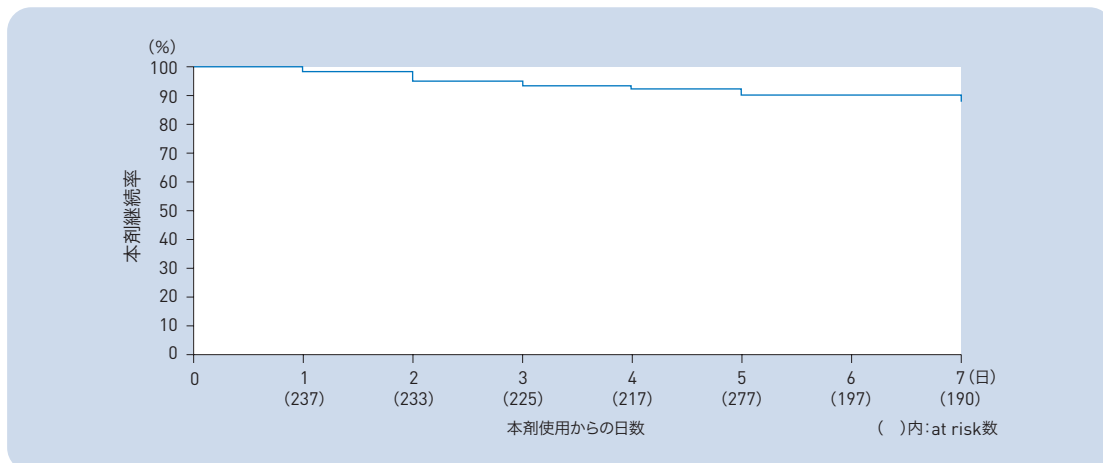
▶無呼吸発作回数の推移を図4.3-1に示します。本調査のいずれの評価ポイントにおいても、無呼吸発作回数は投与開始時と比較し有意に低下しました。

図 4.3-1 無呼吸発作回数の推移



▶投与7日間の本剤の投与継続率を図4.3-2に示します。投与7日間に、効果不十分 (中止理由が症状改善以外) によって本剤の投与継続ができなかった症例の割合は、12.2%でした。

図 4.3-2 投与7日間の効果不十分による中止イベントの発現に関する Kaplan-Meier 図



■患者背景別有効率

▶有効率に有意差が認められた背景因子を表 4.3-2 に示します。

表 4.3-2 患者背景別有効率

項目		有効性解析 対象症例数	有効例	無効例	有効率 (%)	検定
対象症例数		237	203	22	85.7	
在胎週数(週)	<25	55	41	7	74.5	Wilcoxon順位和検定 P=0.030
	25≤~<27	74	63	10	85.1	
	27≤~<29	62	55	3	88.7	
	29≤~<31	28	27	1	96.4	
	31≤~<33	10	9	1	90.0	
	33≤~<35	7	7	0	100.0	
	35≤~<37	1	1	0	100.0	
	37≤~	0	0	0	-	
出生時身長(cm)	<30.0	39	27	8	69.2	Wilcoxon順位和検定 ^{※1} P=0.003
	30.0≤~<32.5	51	40	7	78.4	
	32.5≤~<35.0	58	53	2	91.4	
	35.0≤~<37.5	50	45	4	90.0	
	37.5≤~<40.0	19	19	0	100.0	
	40.0≤~	18	17	1	94.4	
	不明・未記載	2	2	0	100.0	
出生時体重(g)	<500	14	10	2	71.4	Wilcoxon順位和検定 P=0.022
	500≤~<750	72	55	11	76.4	
	750≤~<1000	79	71	5	89.9	
	1000≤~<1500	52	48	3	92.3	
	1500≤~<2000	17	16	1	94.1	
	2000≤~	3	3	0	100.0	
出生時胸囲(cm)	<20	79	61	12	77.2	Wilcoxon順位和検定 ^{※1} P=0.038
	20≤~<22	66	59	4	89.4	
	22≤~<24	45	40	4	88.9	
	24≤~<26	14	14	0	100.0	
	26≤~<28	11	10	1	90.9	
	28≤~<30	5	5	0	100.0	
	30≤~	2	1	0	50.0	
	不明・未記載	15	13	1	86.7	
既往歴・神経系疾患	無	199	177	13	88.9	Fisher正確確率検定 P=0.002
	有	38	26	9	68.4	
既往歴・電解質異常	無	207	180	15	87.0	Fisher正確確率検定 P=0.015
	有	30	23	7	76.7	
合併症・腎疾患	無	231	200	19	86.6	Fisher正確確率検定 P=0.013
	有	6	3	3	50.0	
本剤初回投与	無	146	131	8	89.7	Fisher正確確率検定 P=0.018
	有	91	72	14	79.1	
本剤維持投与・平均投与量 (mg/kg/hr)	≤0.2	110	99	7	90.0	Wilcoxon順位和検定 P=0.033
	0.2<~≤0.3	87	75	7	86.2	
	0.3<~≤0.4	31	23	7	74.2	
	0.4<	9	6	1	66.7	
本剤投与開始時 体重 (g)	<800	56	40	12	71.4	Wilcoxon順位和検定 P=0.001
	800≤~<900	50	45	3	90.0	
	900≤~<1000	42	38	3	90.5	
	1000≤~<1100	26	21	3	80.8	
	1100≤	63	59	1	93.7	

※1 背景情報が不明な症例は検定から除外

▶有意差が認められた背景因子についてロジスティック回帰分析を行った結果を表 4.3-3 に示します。以下の項目で有効率に有意差が認められました。

- 神経系疾患既往の有無
- 本剤維持投与・平均投与量

表 4.3-3 目的変数を有効性評価(有効、有効以外)としたロジスティック回帰分析

説明変数	症例数 ^{※1}	P value	odds ratio	95% CI
在胎週数(週)	222	0.915	1.021	0.702 - 1.484
出生時身長(cm)	222	0.631	1.083	0.782 - 1.499
出生時体重(g)/100	222	0.861	1.048	0.621 - 1.768
出生時胸囲(cm)	222	0.750	0.962	0.756 - 1.223
既往歴・神経系疾患有無 ^{※2}	222	0.007	0.277	0.108 - 0.714
既往歴・電解質異常有無 ^{※2}	222	0.762	1.186	0.392 - 3.588
合併症・腎疾患有無 ^{※2}	222	0.173	0.195	0.019 - 2.055
本剤初回投与有無 ^{※2}	222	0.230	0.581	0.239 - 1.411
本剤維持投与・平均投与量(mg/kg/hr)	222	0.003	0.001	0.000 - 0.114
投与開始時 体重(g)/100	222	0.450	1.111	0.845 - 1.459

※1 背景情報が不明な症例は解析から除外

※2 無に対する有の影響を示す。

神経系疾患既往の有無について

神経性疾患の既往「有」の有効率が「無」の有効率と比較し有意に低いという結果でした。

神経系疾患の既往「有」の38例はすべて頭蓋内出血を有していた症例でした。頭蓋内出血は二次性の無呼吸発作の原因として知られており、これらの症例における無呼吸発作の原因は、呼吸調節機構の未熟性(原発性)だけでなく、頭蓋内出血による二次性の無呼吸発作が引き起こされていたことによる可能性が考えられました。

本剤は原発性無呼吸に対する治療薬です。

本剤投与前に二次性無呼吸の除外診断を行ってください。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)〉

5.3 本剤は原発性無呼吸に対する治療薬であるので、本剤投与前に二次性無呼吸の除外診断を行うこと。二次性無呼吸を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

本剤維持投与・平均投与量について

本剤維持投与・平均投与量別の有効率は、平均投与量の増加に反比例して低下しました。

本剤の用法・用量は「通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5mg/kgを1時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として0.2mg/kg/hrの速度で点滴静注する。なお、十分な効果が得られない場合は、0.4mg/kg/hrまで適宜増量する。」であることから、維持投与0.2mg/kg/hrで効果が不十分な治療抵抗例ほど投与量が多くなるため、結果として有効率が低くなったと考えられました。

参考文献

- 1) 汲田英樹, 篠原元子, 山崎俊夫, 有吉允子. 未熟児特発性無呼吸発作に対するdoxapram療法. 第1編 doxapramの有効性と副作用について. 日本新生児学会雑誌 1987; 23(2): 458-63.
- 2) 丸山憲一, 小泉武宣, 宮崎全隆, 針谷晃, 武井克巳. Doxapram投与中に発症した新生児壊死性腸炎の1例. 日本新生児学会雑誌 1992; 28(3): 434-8.
- 3) Bairam A, Vert P. Low-dose doxapram for apnoea of prematurity. *Lancet* 1986; 327(8484):793-4.
- 4) 汲田英樹, 篠原元子, 市川孝行, 山崎俊夫. 未熟児特発性無呼吸発作に対するdoxapram療法. 第2編 low dose doxapram 療法について. 日本新生児学会雑誌 1988; 24(1): 133-9.
- 5) Brion LP, Vega-Rich C, Reinersman G, Roth P. Low dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birth weight infant. *J Perinatol* 1991; 11(4): 359-64.
- 6) Yamazaki T, Kajiwaru M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatr Int* 2001; 43(2): 124-7.
- 7) 山崎俊夫. 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. 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 平成17~19年度総合研究報告書. 2008.
- 8) 山崎俊夫. 一新生児臨床研究ネットワークによる多施設ランダム化比較試験—低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの効果. *周産期医学*2013; 43(5): 603-10.
- 9) 井出一博, 種山岳彦, 北原真理, 山崎俊夫. ドキサプラム塩酸塩水和物(ドプラム[®]注射液400mg)の未熟児無呼吸発作に対する特定使用成績調査報告. *小児科臨床* 2022; 75(2): 291-303.
- 10) 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. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2013; 26(1): 97-101.
- 11) 早川文雄, 久野邦義, 袴田亨, 中尾吉邦, 三浦清邦, 宮島雄二, 石川秀樹, 木村宏. 原発性無呼吸発作に対するDoxapram 療法(第4報)—副作用の検討—. *日本新生児学会雑誌* 1987; 23(4): 810-4.
- 12) Barbé F, Hansen C, Badonnel Y, Legagneur H, Vert P, Boutroy MJ. Severe side effects and drug plasma concentrations in preterm infants treated with doxapram. *Ther Drug Monit* 1999; 21(5): 547-52.
- 13) Ogawa Y, Irikura M, Kobaru Y, Tomiyasu M, Kochiyama Y, Uriu M, Ishitsuka Y, Kondo Y, Yukawa E, Kamada N, Ohno H, Yamazaki T, Irie T. Population pharmacokinetics of doxapram in low-birth-weight Japanese infants with apnea. *Eur J Pediatr* 2015; 174(4): 509-18.
- 14) 汲田英樹, 篠原元子, 市川孝行, 山崎俊夫. 未熟児特発性無呼吸発作に対するdoxapram療法. 第3編 doxapramの血中濃度と日齢との関係および髄液移行性について. *日本新生児学会雑誌* 1990; 26(3): 642-7.
- 15) 早川文雄, 久野邦義, 袴田亨, 中尾吉邦, 三浦清邦, 宮島雄二, 石川秀樹, 木村宏. 原発性無呼吸発作に対するDoxapram療法(第2報)—血中濃度に影響する諸因子—. *日本新生児学会雑誌* 1987; 23(4): 801-4.
- 16) Nichol H, Vine J, Thomas J, Moore RG. Quantitation of doxapram in blood, plasma and urine. *J Chromatogr* 1980; 182(2): 191-200.
- 17) Coutts RT, Jamali F, Malek F, Peliowski A, Finer NN. Urinary metabolites of doxapram in premature neonates. *Xenobiotica* 1991; 21(10): 1407-18.
- 18) 久我哲郎, 内藤惇. 1-Ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolinone hydrochloride(Doxapram)の薬理作用 その2—末梢作用について—. *日本薬理学会誌* 1974; 70(2): 165-74.
- 19) 小川竜, 佐藤哲雄, 今井孝祐, 藤田達士. Doxapram hydrochlorideの循環動態に及ぼす影響. *日本麻酔科学会準機関誌* 1974 ; 23(4): 317-20.
- 20) 中山淳. 壊死性腸炎・限局性腸穿孔・胎便関連性腸閉塞. *こどもケア* 2009; 4(3): 41-7.
- 21) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatric Clinics of North America*. 1986; 33(1): 179-201.
- 22) 河野由美. Neonatal Research Network of Japan(NRNJ)データベースからみた極低出生体重児の予後. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2020; 56(2): 203-12.

製造販売元

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号

<http://www.kissei.co.jp/>

〈文献請求先〉

くすり相談センター 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル 0120-007-622

〈販売情報提供活動問い合わせ先〉

0120-115-737

本資料を転載又は改変することや、第三者への提供、公開、学会発表、講演、論文等への二次利用はできません。