

2015年3月作成

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 —

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

呼吸促進剤 (劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>)  
**ドプラム<sup>®</sup>注射液 400mg**  
**DOPRAM<sup>®</sup>injectable 400mg** 薬価基準収載  
ドキサプラム塩酸塩水和物注射液  
注)注意—医師等の処方箋により使用すること。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

#### ＜すべての効能・効果に関する注意＞

1. 癲癇および他の痙攣状態の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
2. 呼吸筋・胸郭・胸膜などの異常により換気能力の低下している患者 [本剤の効果が期待できず、レスピレータによる補助が必要である。]
3. 重症の高血圧症および脳血管障害患者 [過度の昇圧、脳血管収縮・脳血流の減少を起こすおそれがある。]
4. 冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全 [頻脈・不整脈を起こすおそれがある。]
5. 新生児、低出生体重児（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）の患児を除く）（「小児等への投与」の項参照）
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### ＜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）に関する注意＞

1. 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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）]

製造販売元 **キッセイ薬品工業株式会社**



## はじめに

ドキサプラムは、米国 A.H.Robins 社が開発した呼吸促進剤であり、米国では、1965 年麻酔時の適応で承認許可取得後 Dopram<sup>®</sup> Injectable の商品名で販売を開始し、1969 年には中枢神経系抑制剤による中毒時、1975 年には急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患の追加効能を取得しました。現在はフランス、英国など十数ヵ国で発売されています。

国内では、キッセイ薬品工業株式会社が 1976 年に「麻酔時及び中枢神経系抑制剤による中毒時の呼吸抑制並びに覚醒遅延」及び「遷延性無呼吸の鑑別診断」、1979 年には「急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患」の効能でドプラム<sup>®</sup>注射液として承認を取得し、販売しています。

この度、「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）」の効能・効果及び用法・用量について公知申請\*により追加承認を得ましたので、「使用上の注意」の解説を作成いたしました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごと、追加効能に関連する内容を中心に解説しています。

本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

\* 公知申請：医薬品（効能追加等）の承認申請において、当該医薬品の有効性・安全性が医学的、薬学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。





## 目次

【効能・効果】 .....	1
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ .....	1
【用法・用量】 .....	3
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ .....	3
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 .....	7
【使用上の注意】 .....	9
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） .....	9
2. 重要な基本的注意 .....	11
3. 相互作用 .....	15
4. 副作用 .....	17
5. 高齢者への投与 .....	23
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	24
7. 小児等への投与 .....	25
8. 過量投与 .....	26

## 【効能・効果】

1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延
  - (1) 麻酔時
  - (2) 中枢神経系抑制剤による中毒時
2. 遷延性無呼吸の鑑別診断
3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患
4. 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・効果に関連する使用上の注意>

1. 中枢神経系抑制剤による中毒時に関する注意

中枢神経系抑制剤による重篤な中毒患者に対し、本剤のみでは、呼吸促進ならびに意識レベルの改善が十分得られないことがあるので、本剤は従来慣用された維持療法や蘇生術の補助として用いるべきである。
2. 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）に関する注意

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。

## <解説>

### ■「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）」の効能について

従来、新生児や未熟児に対する本剤の使用については、消化管穿孔や消化管出血などの重篤な副作用が報告されたことから、禁忌としていましたが、その後の研究により、低用量の投与で効果が認められ、かつ副作用の程度も軽微であることが示されました。

国内外において、キササンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェイン）に不応の未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの有用性が報告されており、また、国内外の教科書や治療マニュアルなどにキササンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作治療薬としてドキサプラムが挙げられています。

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で実施された「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」においては、アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作を認めた患児に対するドキサプラムの投与により、ドキサプラムの有効性及び安全性が確認されています<sup>1)</sup>。

## ■無呼吸発作について

新生児に認められる無呼吸発作は、発生原因によって以下の通り分類されます。

- (1) 未熟児無呼吸発作（原発性無呼吸発作）
  - 早産・低出生体重児（特に極低出生体重児）に発症する。
  - 明らかな基礎疾患がなく，呼吸調節機構の未熟性により発症する。
- (2) 二次性無呼吸発作
  - 種々の原因疾患（中枢神経系異常、呼吸器系異常、感染症など）により発症する。

今回，効能を取得した疾患は上記のうち，(1)の未熟児無呼吸発作（原発性無呼吸発作）です。本剤を使用する前には二次性無呼吸発作の除外診断を行い，二次性無呼吸発作の患児には，その原因疾患に対して適切な処置を行ってください。

## 【用法・用量】

### 1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延：

#### (1) 麻酔時：

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～1.0 mg/kg を徐々に静注する。

なお、必要に応じて 5 分間隔で通常量を投与し、総投与量は 2.0 mg/kg までとする。

点滴静注の場合は、はじめ約 5 mg/min の速度で投与し、患者の状態に応じて注入速度を適宜調節する。

なお、総投与量は 5.0 mg/kg までとする。

#### (2) 中枢神経系抑制剤による中毒時：

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～2.0 mg/kg を徐々に静注する。初回投与に反応があった患者には維持量として、必要に応じて通常量を 5～10 分間隔で投与し、ついで 1～2 時間間隔で投与を繰り返す。

点滴静注の場合は症状に応じて 1.0～3.0 mg/kg/hr の速度で投与する。

### 2. 遷延性無呼吸の鑑別診断：

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0 mg/kg を静注する。

本剤の投与により呼吸興奮が十分生じない場合は呼吸抑制の原因が筋弛緩剤の残存効果によることを考慮する。

### 3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患：

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0 mg/kg/hr の速度で点滴静注する。

本剤投与開始後 1～2 時間は、動脈血液ガスを 30 分毎に測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。本剤投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。動脈血液ガス分圧の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら投与を中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。本剤注入中断後、PaCO<sub>2</sub> が上昇した場合には本剤の再投与を考慮する。

なお、本剤の 1 日の最大投与量は 2400 mg である。

### 4. 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 1.5 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として 0.2 mg/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、0.4 mg/kg/hr まで適宜増量する。

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

### 麻酔時に関する注意

本剤投与により、アドレナリン放出が増加する。したがって、カテコラミンに対する心筋の感受性を高める麻酔剤、例えばハロタンなどを使用したときには、本剤投与は麻酔剤投与中止後少なくとも 10 分間隔をあけるべきである。

## <解説>

### ■「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）」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、以下の「用法・用量」を守ってお使いください。

#### 用法・用量

初回投与：ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.5 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注

維持投与：0.2 mg/kg/hr の速度で点滴静注

（十分な効果が得られない場合は、0.4 mg/kg/hr まで適宜増量）

承認された「用法・用量」は 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<sup>®</sup>）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。

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<sup>1)</sup>を踏まえて設定しています。

### ■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<sup>1)</sup>

#### <対象/用法・用量>

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、アミノフィリン併用下で、ドキサプラム塩酸塩水和物 1.5 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として 0.2 mg/kg/hr の速度で点滴静注されました。効果不十分な場合は 0.4 mg/kg/hr まで増量されました。

#### <有効性>

主要評価項目である、治療効果不十分による中止をイベントとした投与 7 日間のイベント発生率 [99%信頼区間] は、ドキサプラム群 67.5% [51.1, 82.9%], プラセボ群 90.5% [76.8, 97.7%] であり、プラセボ群に対するドキサプラム群の優越性が示されました（ドキサプラム群に対するプラセボ群のハザード比 2.634, p=0.0007, log-rank 検定）。

#### <安全性>

試験治療中の有害事象の発現は、両群合わせて 3 例にみられましたが、いずれも試験治療との因果関係はないと判定されました。

また、試験治療完了または中止から退院時までに発現した有害事象はドキサプラム群で 3 例、プラセボ群で 3 例みられましたが、いずれも試験薬との関連性はないと判定されました。

■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率が上昇する傾向が認められたとの報告があります<sup>2)</sup>。この試験の概要及び結果について以下に示します。

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 770～1,780 g，平均 1,240 g）を対象に，ドキサプラムを 0.5～2.0 mg/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。

副作用は 26 件認められ，その多くは胃腸障害でした（表 a）。

ドキサプラムの血中濃度と副作用発現率との関連については，血中濃度の増加に伴って副作用発現率が上昇する傾向が認められ，1.0 µg/mL 以下で 7%，5.0 µg/mL 以上で 48%と統計学的有意差が認められました（図 a）。

表 a 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

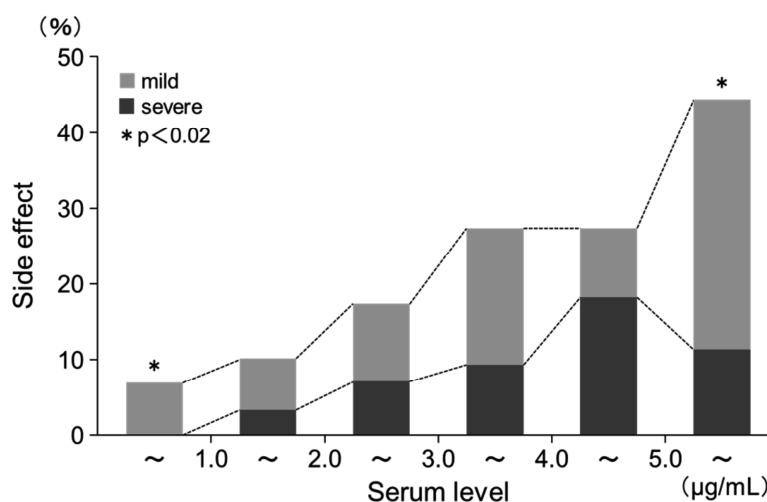


図 a 血中濃度と副作用発現率

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 µg/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<sup>3)</sup>。

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，承認用法・用量と同じ用法・用量で投与したときの血中濃度は，定常状態における血清中ドキサプラム濃度の中央値は 0.472 µg/mL であり，すべての患児で血清中ドキサプラム濃度は 2.0 µg/mL 未満であり，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 µg/mL でした<sup>4)</sup>。

なお、「生後 1 週未満の患児」「高ビリルビン血症で光線療法施行中の患児」「肝機能障害のある患児」「腎機能障害のある患児」では、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、慎重に投与する必要があります。

詳細については 13 ページの「重要な基本的注意＜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）に関する注意＞」をご参照ください。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

### <すべての効能・効果に関する注意>

1. 癲癇および他の痙攣状態の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

癲癇や痙攣を悪化させる可能性がありますので、これらの疾患を有する患者には本剤を使用しないでください。

2. 呼吸筋・胸郭・胸膜などの異常により換気能力の低下している患者 [本剤の効果が期待できず、レスピレータによる補助が必要である。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、1979年の効能追加時に海外添付文書を基に設定しています。

呼吸筋、胸郭、胸膜などの器質的な異常によって換気能力が低下している場合、本剤の薬理作用に起因した呼吸促進効果は期待できず、レスピレータによる補助が必要となりますので、これらの疾患を有する患者には本剤を使用しないでください。

3. 重症の高血圧症および脳血管障害患者 [過度の昇圧、脳血管収縮・脳血流の減少を起こすおそれがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

過度の血圧上昇や脳血管収縮・脳血流の減少を起こす可能性がありますので、重度の高血圧症や脳血管障害を有する患者には本剤を使用しないでください。

4. 冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全 [頻脈・不整脈を起こすおそれがある。]

#### <解説>

1979年の効能追加時に設定しています。

頻脈や不整脈を起こす可能性がありますので、冠動脈疾患や代償不全性心不全を有する患者には本剤を使用しないでください。



5. 新生児，低出生体重児（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）の患児を除く）（「小児等への投与」の項参照）

**<解説>**

従来，新生児，低出生体重児への使用は禁忌としていました。「未熟児無呼吸発作」の効能・効果を取得しましたが，未熟児無呼吸発作以外の疾患に対する有効性と安全性は確認していません。未熟児無呼吸発作の患児以外の新生児，低出生体重児には本剤を使用しないでください。

6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**<解説>**

1976年の承認取得時，海外添付文書を基に設定しています。

薬剤の一般的な留意事項です。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では，本剤投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため，過敏症の既往歴が判明した患者には本剤を使用しないでください。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

**<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）に関する注意>**

1. 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。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「過量投与」の項参照）〕

**<解説>**

未熟児無呼吸発作に本剤を使用した症例において，壊死性腸炎を発現した症例が報告されています。壊死性腸炎又はその疑いのある患児への投与は，重篤な副作用発現のリスクが高まる可能性がありますので，本剤を使用しないでください。

壊死性腸炎については，19ページの「4.副作用（1）重大な副作用」をご参照ください。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 脳浮腫患者 [脳血管収縮・脳血流の減少を起こすことがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

脳血管収縮・脳血流の減少を起こす可能性がありますので、脳浮腫を有する患者に使用する場合には、慎重に投与してください。

(2) 気管支痙攣患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

気管支痙攣の症状が悪化する可能性がありますので、気管支痙攣を有する患者に使用する場合には、慎重に投与してください。

(3) 重症の頻脈、不整脈および心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

頻脈や不整脈を起こす可能性があります。重症の頻脈、不整脈および心不全を有する患者に使用した場合、症状を悪化させる可能性がありますので、慎重に投与してください。

(4) 甲状腺機能亢進症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

甲状腺機能亢進症の症状が悪化する可能性がありますので、甲状腺機能亢進症を有する患者に使用する場合には、慎重に投与してください。

(5) 高血圧症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

1982年の「使用上の注意」改訂時に設定しています。

血圧が上昇する可能性があります。高血圧症を有する患者に使用する場合には、慎重に投与してください。

(6) 褐色細胞腫の患者 [急激な昇圧発作を起こすおそれがある。]

**<解説>**

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

血圧が上昇する可能性があります。褐色細胞腫を有する患者に使用した場合、急激な昇圧発作が起こる可能性がありますので、慎重に投与してください。

(7) 胃潰瘍疾患患者および胃の手術を受ける患者 [基礎胃液分泌を刺激するおそれがある。]

**<解説>**

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

本剤は基礎胃液分泌を刺激する可能性があります。胃潰瘍患者や胃の手術予定がある患者には慎重に投与してください。

## 2. 重要な基本的注意

### <すべての効能・効果に関する注意>

(1) 上気道閉塞のないことを確認すること。

#### <解説>

1979年の効能追加時に設定しています。

(2) 呼吸仕事量が増加し、その結果、酸素消費量が増加するので、特に点滴静注の際には、酸素を同時に投与することが必要である。

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

(3) 静脈内注射により血栓性静脈炎を起こすことがあるので同一注射部位への長期使用は避けること。

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

血栓性静脈炎の報告がありますので、同一注射部位への長期使用は避けてください。

(4) 他の薬剤とともに静脈内注射する場合は、十分注意して、適切な静脈に注射し、浸潤や不注意な動脈注射は避けること。

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

(5) 酸性溶液であるので、アルカリ溶液と混合しないこと。

#### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

薬剤を調製する際にはご注意ください。

(6) 定期的な血液ガスの監視により避けられることであるが、過換気による PaCO<sub>2</sub> の低下は脳血管収縮と脳血流を減少させる可能性があるので注意すること。

#### <解説>

1979年の効能追加時、設定しています。

## 重要な基本的注意

### <麻酔時に関する注意>

- (1) 患者の昏睡状態が一時的に改善し、その後、再びもとの状態に戻る場合があるので、30分から1時間、十分な観察を行うこと（1回静注における効果の持続時間5～12分）。

### <解説>

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

麻酔時の呼吸抑制ならびに覚醒遅延に対して本剤を使用する場合の注意事項です。

## 重要な基本的注意

### <急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患に関する注意>

- (1) 慢性肺疾患による症状が感染などの誘因により、急性に増悪し、さらに高度の低酸素血症と、高炭酸ガス血症（急性ハイパーカプニア）をきたす。この急性増悪時には低酸素血症の改善のために酸素投与を行うが、酸素吸入による低酸素刺激の消失により低換気を生じ  $\text{PaCO}_2$  が更に上昇する。

本剤は、この酸素治療下における低換気を防ぎ、 $\text{PaCO}_2$  の上昇を予防するために用いる。

- (2) 本剤投与開始後1～2時間は動脈血液ガス分圧を30分毎に測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。たとえば、 $\text{PaO}_2$  が50 Torr以上に維持できないとき、 $\text{PaCO}_2$  の低下が認められず pH が7.25以下にとどまるとき又は意識レベルが悪化するときなどである。

本剤投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。動脈血液ガス分圧の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら投与を中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。

本剤注入中断後、 $\text{PaCO}_2$  が上昇した場合には、本剤の再投与を考慮する。

- (3) 本剤とレスピレータを同時に使用しないこと。

### <解説>

1979年の効能追加時、設定しています。

急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患に対して本剤を使用する場合の注意事項です。

## 重要な基本的注意

### <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）に関する注意>

- (1) 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，肝機能障害又は腎機能障害のある患児等では，ドキサプラム及びその代謝物の血中濃度が上昇する可能性があり，壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害を含む副作用が発現するおそれがあるので，慎重に投与すること。（「重大な副作用」，「過量投与」の項参照）

### <解説>

未熟児無呼吸発作治療のため本剤を使用する際，「生後 1 週未満の患児」「高ビリルビン血症で光線療法施行中の患児」「肝機能障害のある患児」「腎機能障害のある患児」ではドキサプラム及びその代謝物（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。

血中濃度の上昇により，壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害等，副作用が発現する可能性がありますので，これらの状態に該当する患児に使用する場合には，慎重に投与してください。

#### ■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試験の結果より<sup>5)</sup>，生後 1 週未満の患児ではドキサプラムの血中濃度が上昇する可能性があります。

この試験の概要及び結果について以下に示します。

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（0.2 mg/kg/hr 点滴静注，コントロール不十分の場合は 1.0 mg/kg/hr まで増量）し，ドキサプラムの血中濃度を測定しました。

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。また，生後 1 週未満の患児の血中濃度は  $1.37 \pm 1.05$   $\mu\text{g/mL}$  であり，生後 1 週以降の血中濃度より高値でした。

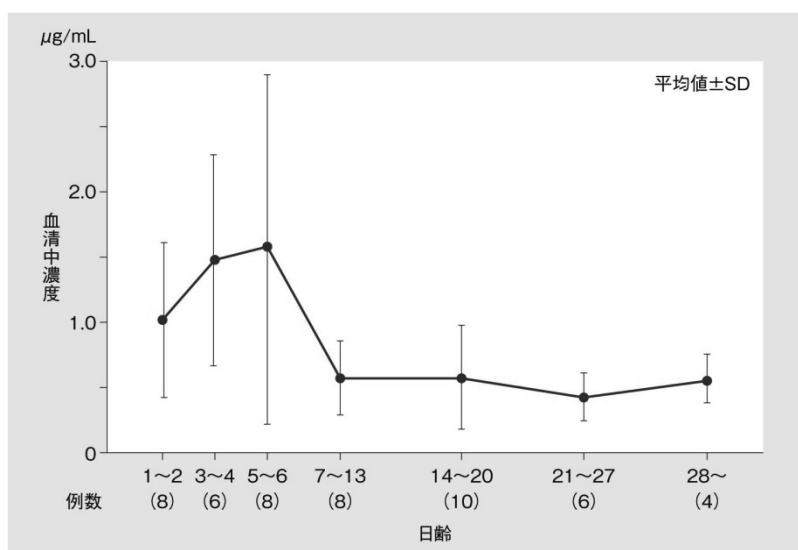


図 2-1 ドキサプラムの血中濃度と日齢との関係

## ■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臨床試験の結果より<sup>6)</sup>、高ビリルビン血症で光線療法施行中の患児ではドキサプラムの血中濃度が上昇する可能性があります。

この試験の概要及び結果について以下に示します。

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，0.5～2.0 mg/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 2.5 mg/kg/hr まで増量）し，本剤の血中濃度を測定しました。

高ビリルビン血症に対し，光線療法施行の患児と未施行の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，0.5～1.5 mg/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。2.0 mg/kg/hr 以上でも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。

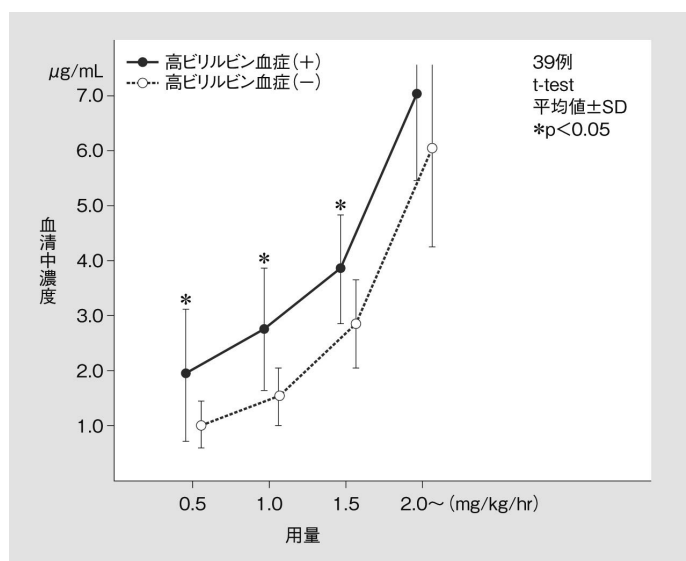


図 2-2 ドキサプラムの血中濃度と高ビリルビン血症に対する光線療法との関係

## ■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でのドキサプラムの消失経路について，投与量の 5.4%が尿中に排泄されるとの報告があり<sup>7)</sup>，未熟児無呼吸発作を認める患児においては，ドキサプラムの消失経路に腎排泄の寄与は少なく，主に肝代謝により消失すると考えられます。

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ことが報告されていますが<sup>8)</sup>，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. 相互作用

本剤の代謝にはチトクローム P450 (CYP) 3A4/5 が関与する。(「薬物動態」の項参照)  
CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害されドキサプラムの血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進されドキサプラムの血中濃度が低下する可能性がある。

#### <解説>

ドキサプラムからケトドキサプラムの生成に関与するチトクローム P450 (CYP) の分子種を推定することを目的とした試験の結果、ドキサプラムからケトドキサプラムへの代謝には CYP3A4/5 が関与することが示唆されました<sup>4)</sup>。

この試験の概要及び結果について以下に示します。

ドキサプラムからケトドキサプラムの生成に関与する CYP 分子種を推定することを目的とし、各 CYP 分子種に選択的な阻害薬を用い、ヒト肝ミクロソームにおけるケトドキサプラム生成を評価しました。CYP 阻害薬として  $\alpha$ -Naphthoflavone (CYP1A2), Tranylcypromine (CYP2A6), Thio-TEPA (CYP2B6), Montelukast (CYP2C8), Sulfaphenazole (CYP2C9), Benzylnirvanol (CYP2C19), Quinidine (CYP2D6), 4-Methylpyrazole (CYP2E1), Ketoconazole (CYP3A4/5) 又は 1-Aminobenzotriazole (CYP 非選択的)を用いました。

CYP3A4/5 の選択的阻害薬である Ketoconazole によりケトドキサプラム生成が顕著に減少 (36.2%) したことから、ケトドキサプラムへの代謝には CYP3A4/5 が関与することが示唆されました。

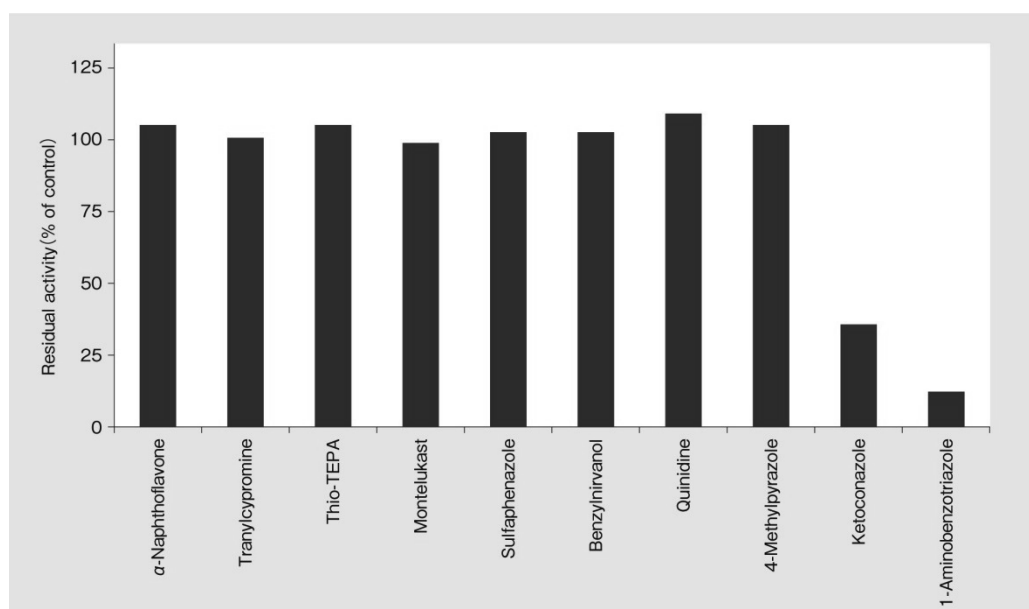


図 3-1 ヒト肝ミクロソームにおけるドキサプラムからケトドキサプラム生成に及ぼす CYP 選択的阻害薬の影響

CYP3A4/5 を阻害する薬剤あるいは CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度に影響を与える可能性があります。



**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経興奮薬 モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧上昇をきたすので用量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤と相乗的に作用を増強させる。

**<解説>**

1976年の承認取得時、海外添付文書を基に設定しています。

ドキサプラムと交感神経興奮薬やモノアミン酸化酵素阻害剤を併用すると相乗的に血圧上昇をきたすため、併用には注意し、用量を調節するなど慎重に投与してください。

## 4. 副作用

### ＜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，急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患＞

内科領域においては，本剤が投与された 605 例のうち 175 例（28.93%）に副作用がみられた。主なものは熱感・ほてり 119 件（19.67%），発汗 80 件（13.22%），振戦 22 件（3.64%），血圧上昇 22 件（3.64%）であった。

麻酔科領域においては，本剤が投与された 2681 例のうち 227 例（8.47%）に副作用がみられた。主なものは血圧上昇 84 件（3.13%），興奮状態 45 件（1.68%），嘔気・嘔吐 30 件（1.12%），頻脈 29 件（1.08%）であった。

### ＜解説＞

内科領域（急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患）と麻酔科領域（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）別の副作用発現状況は以下のとおりです。

表 4-1 内科領域及び麻酔科領域別の副作用発現状況一覧

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)	
	内科領域	麻酔科領域
調査症例数*	605	2681
副作用発現症例数*	175	227
副作用発現率*	28.93 %	8.47 %
中枢神経系		
興奮状態	11 (1.82)	45 (1.68)
振戦	22 (3.64)	3 (0.11)
めまい	1 (0.17)	—
循環器系		
頻脈	8 (1.32)	29 (1.08)
徐脈	1 (0.17)	—
不整脈	5 (0.83)	9 (0.34)
血圧上昇	22 (3.64)	84 (3.13)
消化器系		
悪心・嘔吐	11 (1.82)	30 (1.12)
下痢	1 (0.17)	—
食欲不振	1 (0.17)	—
過敏症		
紅斑・発赤	—	15 (0.56)
熱感・ほてり	119 (19.67)	13 (0.48)
発汗	80 (13.22)	12 (0.45)
その他		
体動	—	8 (0.30)
バッキング	—	10 (0.37)
分泌亢進	1 (0.17)	18 (0.67)
嚥下困難	—	7 (0.26)
まばたき	—	4 (0.15)
顔をしかめる	—	3 (0.11)
息苦しさ	3 (0.50)	5 (0.19)
頭痛	1 (0.17)	1 (0.04)
過剰運動	4 (0.66)	—
胸部苦悶感	2 (0.33)	—
口渇感	3 (0.50)	—
不安感	4 (0.66)	—
不穏	3 (0.50)	—
尿意	—	2 (0.07)
顔面紅潮	2 (0.33)	—
喧噪状態	1 (0.17)	—

\*：承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の合算

## (1) 重大な副作用

### <すべての効能・効果>

興奮状態 (1.70%)、振戦 (0.76%)、間代性痙攣 (頻度不明)、筋攣縮 (頻度不明)、テタニー (頻度不明)、声門痙攣 (頻度不明) があらわれることがある。

このような症状が認められた場合には減量、投与速度の低減、休薬など適切な処置を行うこと。

### <解説>

国内及び海外で実施された、既効能（麻酔時あるいは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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患）に対する本剤の臨床試験結果に基づいて設定しました。既効能に関する適応症別の発現状況は、17 ページの表 4-1 をご参照ください。

また、未熟児無呼吸発作に本剤を使用した症例においては、中枢神経系障害として振戦と痙攣の報告があります。既効能への使用で認めた興奮状態、間代性痙攣、筋痙攣、テタニー、声門痙攣は、未熟児無呼吸発作に対する使用例での報告はないものの、本剤の作用より、これらの症状も発現する可能性は否定できませんので、このような症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置をお願いします。

## (1) 重大な副作用

### <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）>

壊死性腸炎（頻度不明）、胃穿孔（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）があらわれることがある。

本剤投与中は全身状態を十分に観察し、このような症状が認められた場合には直ちに投与を中止した上で、適切な処置を行うこと。

## <解説>

未熟児無呼吸発作に本剤を投与した症例において、壊死性腸炎や胃穿孔、胃腸出血を発現した症例が報告されていることから、「重大な副作用」として記載いたしました。

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使用しないでください。

本剤投与中は全身状態を十分に観察してください。初期の腹部症状として、「胃残渣増加」「軽度腹部膨満」「嘔吐」「便潜血陽性」が認められます。これらの症状を含め、全身症状、検査所見をチェックし、早期発見、早期診断をお願いします。

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### ■胃腸障害の発生頻度

本剤による胃腸障害の発生頻度は不明です。

重篤な胃腸障害のうち、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。

本邦における極低出生体重児（1,500g未満）の情報を登録するデータベース（周産期母子医療センターネットワークデータベース）の集計では、壊死性腸炎あるいは消化管穿孔を発症した症例の頻度は2003～2008年の年次集計で2.2～3.7%と報告されています<sup>9)</sup>。

### ■胃腸障害の発生機序

本剤による胃腸障害の発生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として以下の3つの可能性を言及している報告があります<sup>10)</sup>。

- 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、少量投与ではみられないが、大量投与で腸管の通過障害を来すという報告がある。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させることが考えられる。
- 3) ドキサプラムには腎血流量を減少させる作用がみられ、全身の血流に変化を生じさせる可能性があるという報告がある。腸管血流の変化により壊死性腸炎が起りやすくなることが考えられる。

## ■壊死性腸炎について

### <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のストレス、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<sup>11)</sup>。

### <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<sup>11)</sup>。壊死性腸炎の病期別診断基準は表 4-2 の通りです。

表 4-2 Bell の壊死性腸炎の分類 (Walsh, Kliegman らによる改変)<sup>11)</sup>

病期	分類	全身症状	腹部症状	腹部単純レントゲン写真
1-A	疑診	体温不安定, 無呼吸, 徐脈, 惰眠	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
1-B	疑診	同上	潜血便	同上
2-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
2-B	確診 (中等症)	同上, 代謝性アシドーシス, 血小板減少	同上, 腹部圧痛, 腹壁蜂窩織炎, 右下腹腫瘤	同上, 門脈内ガス, 腹水
3-A	進行性 (重症), 腸穿孔なし	2-B と同じ, 低血圧, 徐脈, 無呼吸, DIC, 混合性アシドーシス, 好中球減少	2-B と同じ, 腹膜炎症状, 腹部圧痛著明, 腹部膨満	2-B と同じ, 腹水著明
3-B	進行性 (重症), 腸穿孔あり	3-A と同じ	3-A と同じ	2-B と同じ, 気腹

### <治療>

- 壊死性腸炎を疑わせる症状が出現した場合、直ちに経腸栄養を中止し、胃管チューブを通じて腹部の減圧を図ります<sup>11)</sup>。  
また、ショック症状がないか注意深く観察し、必要に応じて呼吸、循環サポート、代謝性アシドーシスへの対処、抗生剤・抗真菌剤の投与、貧血・血小板減少など血液異常への対応を行います<sup>11)</sup>。  
必要に応じて小児外科医に相談してください。
- 消化管穿孔による気腹が進行する場合や、腹水貯留、腹部腫瘤触知、腹壁の発赤などの腹膜炎や腸管壊死を疑わせる症状を認める場合には、原則として外科的治療を行います<sup>11)</sup>。

## (2) その他の副作用

### <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，急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患>

次のような症状が認められた場合には減量，投与速度の低減，休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		頻脈，不整脈，血圧上昇	
血液	赤血球数減少，ヘマトクリット値減少		
消化器		嘔気・嘔吐	下痢
肝臓	AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇		
泌尿器	尿蛋白，BUN 上昇		尿意
過敏症		発汗，熱感・ほてり，紅斑・発赤	
その他	咳嗽，流涎，流涙	体動，バッキング，唾液又は気管の分泌亢進，嚥下運動，まばたき，息苦しさ，不安感	頭痛，胸部苦悶感，口渇感，不穩，顔をしかめる

## <解説>

国内外で実施された本剤の臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づいて設定しました。適応症別の発現状況は，17 ページの表 4-1 をご参照ください。

## (2) その他の副作用

### <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）>

国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に本剤を投与した症例において、以下が報告されている。

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	高血圧, 頻脈, QT 延長, 心室性期外収縮
血液	貧血, 溶血性貧血, メトヘモグロビン血症
消化器	早期歯牙萌出, 嘔気, 嘔吐, 吐き戻し, 栄養不耐症, 胃酸増加, (血性) 胃内残渣, 腹部膨満, イレウス, 腸管拡張症, 血便
その他	痙攣, 振戦, 易刺激性, びくびく感, 頻発啼泣, 無気肺, 頻呼吸, 呼吸不全, 代謝性アシドーシス, 高血糖, 尿中ブドウ糖陽性, 未熟児網膜症, 腎機能障害, 発熱, 敗血症, CRP 上昇

### <解説>

国内外で未熟児無呼吸発作に本剤を投与した症例において認められた症状・所見について記載しました。国内外の臨床報告及び本剤発売以降 2014 年 11 月 30 日までに当社で入手した未熟児無呼吸発作使用例に発現した副作用報告の情報に基づいています。

これらの症状を認めた場合には、症状に応じて減量や中止するなど適切な処置を行ってください。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

### <解説>

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられることから設定しました。



## 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### <解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与に関する十分な情報はありません。マウスおよびラットの生殖発生毒性試験に基づき設定しました。

#### <生殖発生毒性試験>

マウスを1群20匹，5群（ドキサプラム塩酸塩水和物 20，80，144 mg/kg 投与群及び対照群[生理食塩水投与]）に分け，妊娠7～12日に至る6日間，ならびにラットを1群20匹，5群（ドキサプラム塩酸塩水和物 20，70，120 mg/kg 投与群及び対照群[生理食塩水]）に分け，妊娠9～14日に至る6日間，いずれも1回/日腹腔内投与した結果，母体の一般症状，胎子の奇形，新生子の発育状態に対する影響は認められませんでした。

また，ラットを1群6匹，雌雄各2群（交配前70日から第一産子離乳時までドキサプラム塩酸塩水和物 100 mg/kg 食餌混入経口投与群，第一産子離乳時から第二産子離乳時までドキサプラム塩酸塩水和物 25 mg/kg 筋肉内投与群）に分け，新生子について観察した結果，いずれの群においても異常は認められませんでした。

#### <胎児への移行>

妊娠末期（精子確認後19～21日）ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物（ $8.3\ \mu\text{Ci}/10\text{mg/mL}$ ）10 mg/kg を大腿静脈より投与した結果，胎児肝において30分と4時間の二度にわたり $13\ \mu\text{g/g wet weight}$  と最高値を示しましたが，母体肝の $1/3\sim 1/10$  のレベルでした。

## 7. 小児等への投与

(1) 乳児，幼児，小児に投与する場合には慎重に投与すること。

### <解説>

一般に乳児，幼児，小児では成人に比べ生理機能が未熟であり，副作用が発現しやすくなる可能性が考えられることから設定しました。

(2) 新生児，低出生体重児においては，未熟児無呼吸発作以外の疾患に対する有効性と安全性は確立していない。

### <解説>

新生児，低出生体重児への投与については，取得した効能は「未熟児無呼吸発作」であり，これ以外の疾患に対する有効性と安全性は確立していないことから設定しました。

## 8. 過量投与

### <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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患>

過量投与による初期症状として極度の昇圧、頻脈、骨格筋機能亢進、深部腱反射の亢進がみられるので、血圧、脈拍、深部腱反射を定期的に調べるのが望ましい。

処置：過度の中枢神経興奮に対してはバルビツレートの静注、又は酸素および人工呼吸装置の速やかな使用などを行う。

### <解説>

本剤が過量投与された場合は、初期症状として極度の昇圧、頻脈、骨格筋機能亢進、深部腱反射の亢進がみられるので、血圧、脈拍、深部腱反射の定期的な観察を行ってください。また、過度の中枢神経興奮に対してはバルビツレートの静注、又は酸素および人工呼吸装置をご使用ください。

(参考)

体重当たり用量換算表

<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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患>

1回静注 (20 mg/mL)

投与量 体重	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg	5.0 mg/kg
20 kg	0.5 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL	5.0 mL
40 kg	1.0	2.0	3.0	4.0	10.0
60 kg	1.5	3.0	4.5	6.0	15.0
80 kg	2.0	4.0	6.0	8.0	20.0

点滴静注 (1時間当たりの投与量)

点滴量 体重	1 mg/kg/hr	2 mg/kg/hr	3 mg/kg/hr	4 mg/kg/hr	5 mg/kg/hr
20 kg	1.0 mL	2.0 mL	3.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
40 kg	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
60 kg	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0
80 kg	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0

(ブドウ糖液などの輸液で適宜希釈)

<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）>

本剤による壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現は、1 mg/kg/hr 以上の高用量投与において多く認められており、死亡例も発現している。また、ドキサプラムの血中濃度が 5 µg/mL を超える場合に、胃腸障害等を含む副作用の発現率が上昇するとの報告がある。

<解説>

未熟児無呼吸発作に対して本剤を 1mg/kg/hr を超える高用量で使用した症例において、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害が発現した報告があります。本剤発売以降 2014 年 11 月 30 日までに当社で入手した副作用報告の中から、1mg/kg/hr 超の高用量使用例での重篤な胃腸障害のラインリストを以下に示します。

表 8-1 未熟児無呼吸発作使用例（投与量：1mg/kg/hr 超）における重篤な胃腸障害

	性別 年齢	在胎期間 出生体重	原疾患 合併症	併用薬*1	ドプラム® 投与量 (mg/kg/hr)	副作用名		投与～発現 までの日数 (日目)	転帰
						報告用語	PT*2		
1	男 9日	29週 946g	・新生児無呼吸 ・超低出生体重児 ・早産児 ・動脈管開存症	・アミノフィリン水 和物 ・アミカシン硫酸塩 ・アンピシリンナト リウム	1.32*3→0.88*3	気腹（胃穿孔 による）	胃穿孔	中止2日後 (投与期間 6日)	死亡
2	女 15日	28週6日 1280g	・新生児無呼吸 ・極低出生体重児 ・早産児	・レチノール・カル シフェロール配合 剤 ・アミノフィリン水 和物	0.50→1.50	腹満	腹部膨満	10	死亡
						血便	血便排泄	10	死亡
						イレウス	イレウス	10	死亡
3	女 22日	27週1日 990g	・新生児無呼吸 ・超低出生体重児 ・早産児	・アミノフィリン水 和物	～1.50→1.00	壊死性腸炎	壊死性大腸炎	20	回復

\*1：ドプラム®と併用していないが、出生後に使用した薬剤は下線で示した。

\*2：MedDRA/J (ver.17.0) に基づき記載した。

\*3：1日量として情報を入手したため、出生時体重を用いて[mg/kg/hr]に換算した。

また、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率が上昇する傾向が認められたとの報告があります<sup>2)</sup>。詳細は 5 ページの「ドキサプラムの血中濃度と副作用発現について」をご参照ください。

## 参考文献

- 1) 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効果. 周産期医学. 2013; 43(5): 603-10.
- 2) 早川文雄, 久野邦義, 袴田亨, 中尾吉邦, 三浦清邦, 宮島雄二, 他. 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.
- 3) 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.
- 4) Ogawa Y, Irikura M, Kobaru Y, Tomiyasu M, Kochiyama Y, Uriu M, et al. Population pharmacokinetics of doxapram in low birth weight Japanese infants with apnea. Eur. J. Pediatr. 2014; DOI 10.1007/s00431-014-2416-1.
- 5) 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.
- 6) 早川文雄, 久野邦義, 袴田亨, 中尾吉邦, 三浦清邦, 宮島雄二, 他. 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.
- 7) Nichol H, Vine J, Thomas J. Quantitation of doxapram in blood, plasma and urine. J Chromatogr 1980; 182: 191-200.
- 8) Coutts RT, Jamali F, Malek F, Peliowski A, Finer NN. Urinary metabolites of doxapram in premature neonates. Xenobiotica 1991; 21(10): 1407-18.
- 9) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. Pediatr Res 2012; 72: 531-8.
- 10) 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.
- 11) 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.

# ド Pram<sup>®</sup> 注射液 400mg の概要

872219

[詳細は添付文書をご参照ください]

\*下線：添付文書の改訂箇所

販売名	和名	ド Pram <sup>®</sup> 注射液 400mg												
	洋名	DOPRAM <sup>®</sup> injectable 400mg												
承認番号	21800AMX10307000													
薬価基準収載年月	2006年6月													
販売開始年月	2006年6月													
効能追加年月	2015年3月													
一般名	和名	ドキサ Pram 塩酸塩水和物												
	洋名	Doxapram Hydrochloride Hydrate												
<p><b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b>  <b>&lt;すべての効能・効果に関する注意&gt;</b>                  1. 癲癇および他の痙攣状態の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕                  2. 呼吸筋・胸郭・胸膜などの異常により換気能力の低下している患者〔本剤の効果が期待できず、レスピレータによる補助が必要である。〕                  3. 重症の高血圧症および脳血管障害患者〔過度の昇圧、脳血管収縮・脳血流の減少を起こすおそれがある。〕                  4. 冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全〔頻脈・不整脈を起こすおそれがある。〕                  5. 新生児、低出生体重児（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）の患児を除く）                  （「小児等への投与」の項参照）                  6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>&lt;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）に関する注意&gt;</b>                  1. 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。（「重要な基本的注意」、                  「重大な副作用」、                  「過量投与」の項参照）〕</p>														
組成・性状	<table border="1"> <tr> <td>成分・含量 (1バイアル中)</td> <td>日局ドキサ Pram 塩酸塩水和物 400 mg</td> </tr> <tr> <td>添加物 (1バイアル中)</td> <td>クロロブタノール 100 mg</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td>無色澄明・注射剤</td> </tr> <tr> <td>容量</td> <td>20 mL</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>2.9~4.4 (45°C 以上の高温下に長時間放置すると pH が低下すること がある)</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td>0.3~0.4 (0.9%生理食塩液に対する比)</td> </tr> </table>		成分・含量 (1バイアル中)	日局ドキサ Pram 塩酸塩水和物 400 mg	添加物 (1バイアル中)	クロロブタノール 100 mg	色・剤形	無色澄明・注射剤	容量	20 mL	pH	2.9~4.4 (45°C 以上の高温下に長時間放置すると pH が低下すること がある)	浸透圧比	0.3~0.4 (0.9%生理食塩液に対する比)
成分・含量 (1バイアル中)	日局ドキサ Pram 塩酸塩水和物 400 mg													
添加物 (1バイアル中)	クロロブタノール 100 mg													
色・剤形	無色澄明・注射剤													
容量	20 mL													
pH	2.9~4.4 (45°C 以上の高温下に長時間放置すると pH が低下すること がある)													
浸透圧比	0.3~0.4 (0.9%生理食塩液に対する比)													
効能・効果	1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延 (1) 麻酔時 (2) 中枢神経系抑制剤による中毒時 2. 遷延性無呼吸の鑑別診断 3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患 4. 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・効果に関連する 使用上の注意	1. <b>中枢神経系抑制剤による中毒時に関する注意</b> 中枢神経系抑制剤による重篤な中毒患者に対し、本剤のみでは、呼吸促進ならびに意識レベルの改善が十分得られないことがあるので、本剤は従来慣用された維持療法や蘇生術の補助として用いるべきである。 2. <b>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）に関する注意</b> 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。													

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

<p>用法・用量</p>	<p>1. <u>下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延：</u></p> <p>(1) <u>麻酔時：</u>  通常、<u>ドキシプラム塩酸塩水和物として0.5～1.0 mg/kg</u>を徐々に静注する。  なお、必要に応じて5分間隔で通常量を投与し、総投与量は2.0 mg/kgまでとする。  点滴静注の場合は、はじめ約5 mg/minの速度で投与し、患者の状態に応じて注入速度を適宜調節する。  なお、総投与量は5.0 mg/kgまでとする。</p> <p>(2) <u>中枢神経系抑制剤による中毒時：</u>  通常、<u>ドキシプラム塩酸塩水和物として0.5～2.0 mg/kg</u>を徐々に静注する。初回投与に反応があった患者には維持量として、必要に応じて通常量を5～10分間隔で投与し、ついで1～2時間間隔で投与を繰り返す。  点滴静注の場合は症状に応じて1.0～3.0 mg/kg/hrの速度で投与する。</p> <p>2. <u>遷延性無呼吸の鑑別診断：</u>  通常、<u>ドキシプラム塩酸塩水和物として1.0～2.0 mg/kg</u>を静注する。  本剤の投与により呼吸興奮が十分生じない場合は呼吸抑制の原因が筋弛緩剤の残存効果によることを考慮する。</p> <p>3. <u>急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患：</u>  通常、<u>ドキシプラム塩酸塩水和物として1.0～2.0 mg/kg/hr</u>の速度で点滴静注する。  本剤投与開始後1～2時間は、<u>動脈血液ガス</u>を30分毎に測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。本剤投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。<u>動脈血液ガス分圧</u>の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら投与を中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。本剤注入中断後、PaCO<sub>2</sub>が上昇した場合には本剤の再投与を考慮する。  なお、本剤の1日の最大投与量は<u>2400 mg</u>である。</p> <p>4. <u>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）：</u>  通常、<u>ドキシプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5 mg/kg</u>を1時間かけて点滴静注し、その後、<u>維持投与として0.2 mg/kg/hr</u>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、<u>0.4 mg/kg/hr</u>まで適宜増量する。</p>
<p>用法・用量に関連する 使用上の注意</p>	<p><u>麻酔時に関する注意</u>  本剤投与により、アドレナリン放出が増加する。したがって、カテコラミンに対する心筋の感受性を高める麻酔剤、例えばハロタンなどを使用したときには、本剤投与は麻酔剤投与中止後少なくとも10分間隔をあけるべきである。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. <u>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</u></p> <p>(1) 脳浮腫患者 [脳血管収縮・脳血流の減少を起こすことがある。]  (2) 気管支痙攣患者 [症状を悪化させるおそれがある。]  (3) 重症の頻脈、不整脈および心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]  (4) 甲状腺機能亢進症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]  (5) 高血圧症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]  (6) 褐色細胞腫の患者 [急激な昇圧発作を起こすおそれがある。]  (7) 胃潰瘍疾患患者および胃の手術を受ける患者 [基礎胃液分泌を刺激するおそれがある。]</p> <p>2. <u>重要な基本的注意</u>  <u>&lt;すべての効能・効果に関する注意&gt;</u></p> <p>(1) 上気道閉塞のないことを確認すること。  (2) 呼吸仕事量が増加し、その結果、酸素消費量が増加するので、特に点滴静注の際には、酸素を同時に投与することが必要である。  (3) 静脈内注射により血栓性静脈炎を起こすことがあるので同一注射部位への長期使用は避けること。  (4) 他の薬剤とともに静脈内注射する場合は、十分注意して、適切な静脈に注射し、浸潤や不注意な動脈注射は避けること。  (5) 酸性溶液であるので、アルカリ溶液と混合しないこと。  (6) 定期的な血液ガスの監視により避けられることであるが、過換気によるPaCO<sub>2</sub>の低下は脳血管収縮と脳血流を減少させる可能性があるため注意すること。</p> <p><u>&lt;麻酔時に関する注意&gt;</u></p> <p>(1) 患者の昏睡状態が一時的に改善し、その後、再びもとの状態に戻る場合があるので、30分から1時間、十分な観察を行うこと（1回静注における効果の持続時間5～12分）。</p>

## 2. 重要な基本的注意（つづき）

### <急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患に関する注意>

- (1) 慢性肺疾患による症状が感染などの誘因により、急性に増悪し、さらに高度の低酸素血症と、高炭酸ガス血症（急性ハイパーカブニア）をきたす。この急性増悪時には低酸素血症の改善のために酸素投与を行うが、酸素吸入による低酸素刺激の消失により低換気を生じ PaCO<sub>2</sub> が更に上昇する。  
本剤は、この酸素治療下における低換気を防ぎ、PaCO<sub>2</sub> の上昇を予防するために用いる。
- (2) 本剤投与開始後 1～2 時間は動脈血液ガス分圧を 30 分毎に測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。たとえば、PaO<sub>2</sub> が 50 Torr 以上に維持できないとき、PaCO<sub>2</sub> の低下が認められず pH が 7.25 以下にとどまるとき又は意識レベルが悪化するときなどである。  
本剤投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。動脈血液ガス分圧の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら投与を中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。  
本剤注入中断後、PaCO<sub>2</sub> が上昇した場合には、本剤の再投与を考慮する。
- (3) 本剤とレスピレータを同時に使用しないこと。

### <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）に関する注意>

- (1) 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、肝機能障害又は腎機能障害のある患児等では、ドキサプラム及びその代謝物の血中濃度が上昇する可能性があり、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害を含む副作用が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。（「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）

## 3. 相互作用

本剤の代謝にはチトクローム P450 (CYP) 3A4/5 が関与する。（「薬物動態」の項参照）

CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害されドキサプラムの血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進されドキサプラムの血中濃度が低下する可能性がある。

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経興奮薬 モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧上昇をきたすので用量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤と相乗的に作用を増強させる。

## 4. 副作用

### <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、急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患>

内科領域においては、本剤が投与された 605 例のうち 175 例（28.93%）に副作用がみられた。主なものは熱感・ほてり 119 件（19.67%）、発汗 80 件（13.22%）、振戦 22 件（3.64%）、血圧上昇 22 件（3.64%）であった。

麻酔科領域においては、本剤が投与された 2681 例のうち 227 例（8.47%）に副作用がみられた。主なものは血圧上昇 84 件（3.13%）、興奮状態 45 件（1.68%）、嘔気・嘔吐 30 件（1.12%）、頻脈 29 件（1.08%）であった。

### (1) 重大な副作用

#### <すべての効能・効果>

興奮状態（1.70%）、振戦（0.76%）、間代性痙攣（頻度不明）、筋攣縮（頻度不明）、テタニー（頻度不明）、声門痙攣（頻度不明）があらわれることがある。

このような症状が認められた場合には減量、投与速度の低減、休薬など適切な処置を行うこと。

#### <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）>

壊死性腸炎（頻度不明）、胃穿孔（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）があらわれることがある。

本剤投与中は全身状態を十分に観察し、このような症状が認められた場合には直ちに投与を中止した上で、適切な処置を行うこと。



#### 4. 副作用（つづき）

##### (2) その他の副作用

＜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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患＞

次のような症状が認められた場合には減量、投与速度の低減、休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		頻脈、不整脈、血圧上昇	
血液	赤血球数減少、ヘマトクリット値減少		
消化器		嘔気・嘔吐	下痢
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇		
泌尿器	尿蛋白, BUN 上昇		尿意
過敏症		発汗, 熱感・ほてり, 紅斑・発赤	
その他	咳嗽, 流涎, 流涙	体動, バックリング, 唾液又は気管の分泌亢進, 嚥下運動, まばたき, 息苦しさ, 不安感	頭痛, 胸部苦悶感, 口渇感, 不穏, 顔をしかめる

＜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）＞

国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に本剤を投与した症例において、以下が報告されている。

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	高血圧, 頻脈, QT 延長, 心室性期外収縮
血液	貧血, 溶血性貧血, メトヘモグロビン血症
消化器	早期歯牙萌出, 嘔気, 嘔吐, 吐き戻し, 栄養不耐症, 胃酸増加, (血性) 胃内残渣, 腹部膨満, イレウス, 腸管拡張症, 血便
その他	痙攣, 振戦, 易刺激性, びくびく感, 頻発啼泣, 無気肺, 頻呼吸, 呼吸不全, 代謝性アシドーシス, 高血糖, 尿中ブドウ糖陽性, 未熟児網膜症, 腎機能障害, 発熱, 敗血症, CRP 上昇

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### 7. 小児等への投与

(1) 乳児、幼児、小児に投与する場合には慎重に投与すること。

(2) 新生児、低出生体重児においては、未熟児無呼吸発作以外の疾患に対する有効性と安全性は確立していない。

#### 8. 過量投与

＜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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患＞

過量投与による初期症状として極度の昇圧、頻脈、骨格筋機能亢進、深部腱反射の亢進がみられるので、血圧、脈拍、深部腱反射を定期的に調べるのが望ましい。

処置：過度の中枢神経興奮に対してはバルビツレート静注、又は酸素および人工呼吸装置の速やかな使用などを行う。

＜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）＞

本剤による壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現は、1 mg/kg/hr 以上の高用量投与において多く認められており、死亡例も発現している。また、ドキサプラムの血中濃度が 5 µg/mL を超える場合に、胃腸障害等を含む副作用の発現率が上昇するとの報告がある。

(参考) 体重当たり用量換算表

＜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，急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患＞

1 回静注

(20 mg/mL)

投与量 体重	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg	5.0 mg/kg
20 kg	0.5 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL	5.0 mL
40 kg	1.0	2.0	3.0	4.0	10.0
60 kg	1.5	3.0	4.5	6.0	15.0
80 kg	2.0	4.0	6.0	8.0	20.0

点滴静注 (1 時間当たりの投与量)

点滴量 体重	1 mg/kg/hr	2 mg/kg/hr	3 mg/kg/hr	4 mg/kg/hr	5 mg/kg/hr
20 kg	1.0 mL	2.0 mL	3.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
40 kg	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
60 kg	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0
80 kg	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0

(ブドウ糖液などの輸液で適宜希釈)

包装

ドプラム注射液 400mg 1 バイアル(20mL)  
5 バイアル(20mL×5)

本書の内容を無断で複写・転載する  
ことを禁ずる





