

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

ドプラム[®]注射液 400mg を未熟児無呼吸発作に対して ご使用するにあたって

呼吸促進剤 (劇薬、処方箋医薬品^注)

ドプラム[®]注射液 400mg

DOPRAM[®]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。

本剤を未熟児無呼吸発作に対してご使用する際は、最新の添付文書の「禁忌」「用法・用量」「使用上の注意（重要な基本的注意，副作用，過量投与等）」をご確認の上，適正使用をお願いいたします。

- 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。本剤投与中は全身状態を十分に観察し，壊死性腸炎等の初期症状が認められた場合には直ちに投与を中止した上で，適切な処置を行ってください。
- 壊死性腸炎又はその疑いのある患児は壊死性腸炎が悪化又は発症するおそれがありますので，投与をしないでください。
- ドキサプラムの血中濃度の増加に伴い副作用の発現率が上昇するとの報告がありますので，添付文書の「用法・用量」に従い，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ますので，慎重な投与をお願いします。

【効能・効果】

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>

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。

キッセイ薬品工業株式会社

1. 重篤な胃腸障害の副作用について

本剤を未熟児無呼吸発作に対して使用し、重篤な胃腸障害（壊死性腸炎等）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。
- 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（表 1-1 参照）。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。

■ 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¹⁾。

< 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¹⁾。壊死性腸炎の病期別診断基準は次のページの通りです。

表 1-1 Bell の壊死性腸炎の分類 (Walsh, Kliegman らによる改変) ¹⁾

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, 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
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¹⁾。
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¹⁾。
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¹⁾。

■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（1,500 g 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²⁾。

■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（1.5 mg/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³⁾。

- 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。

2. 重篤な胃腸障害以外の副作用について

重篤な胃腸障害以外の副作用は以下の通りです。

表 2-1 重大な副作用

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。

表 2-2 その他の副作用

	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

これらの症状・所見を認めた場合には，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。

3. 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、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[®]）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⁴⁾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⁴⁾

<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。

4. 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⁵⁾。

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 4-1）。

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 4-1）。

表 4-1 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

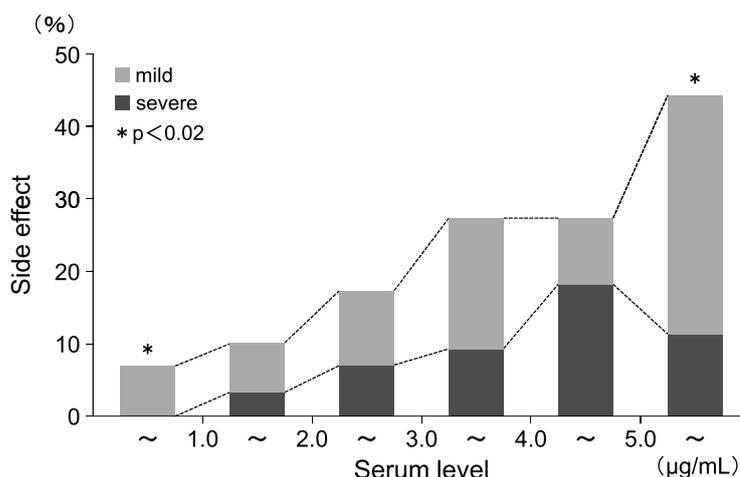


図 4-1 血中濃度と副作用発現率

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⁶⁾。

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⁷⁾。

5. 血中濃度に影響を及ぼす因子について

以下の患児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 週未満の患児ではドキサプラムの血中濃度が上昇したとの報告があります⁸⁾。

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 週以降の血中濃度と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。

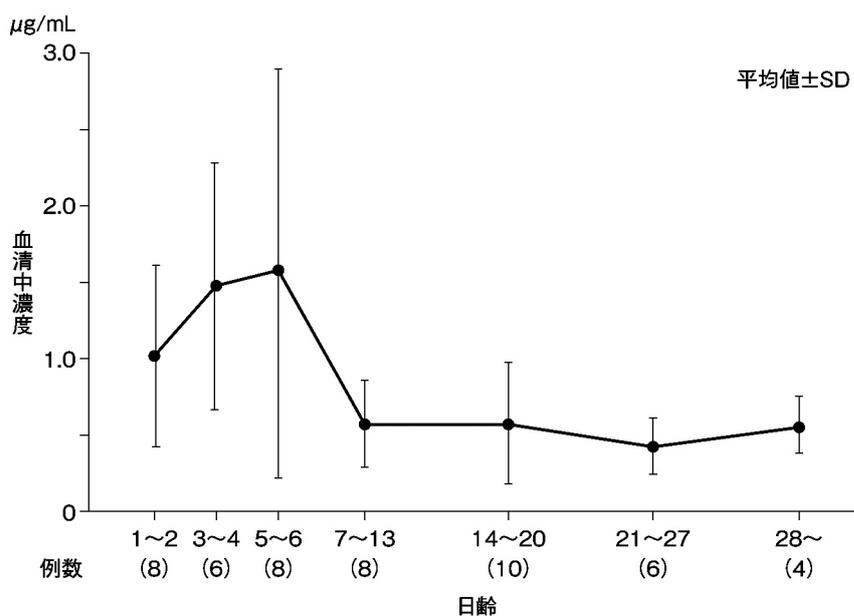


図 5-1 ドキサプラムの血中濃度と日齢との関係

■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、高ビリルビン血症で光線療法施行中の患児では光線療法を施行していない患児より血中濃度が有意に高値を示したとの報告があります⁹⁾。

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。

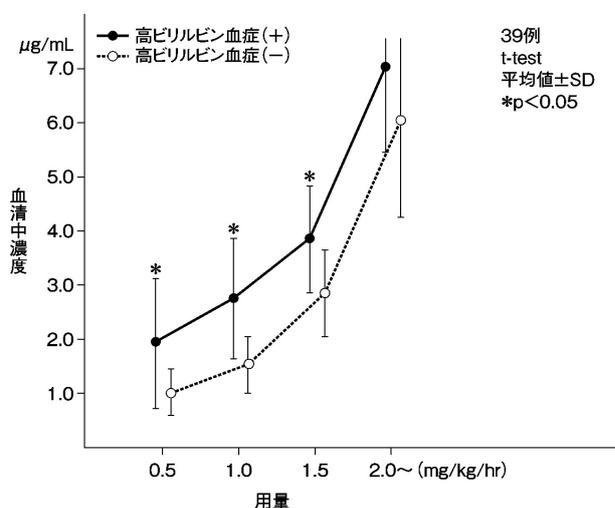


図 5-2 ドキサプラムの血中濃度と高ビリルビン血症に対する光線療法との関係

■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¹⁰⁾、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¹¹⁾、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。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Nichol H, Vine J, Thomas J. Quantitation of doxapram in blood, plasma and urine. *J Chromatogr* 1980; 182: 191-200.
- 11) Coutts RT, Jamali F, Malek F, Peliowski A, Finer NN. Urinary metabolites of doxapram in premature neonates. *Xenobiotica* 1991; 21(10): 1407-18.

ドプラム®注射液 400mg 「効能・効果」「用法・用量」「使用上の注意」全文

【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・胸部・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）〕

【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. 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。

【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、PaCO₂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。

【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。〕
- (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。〕

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。
- (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 PaCO₂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。

＜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）。

＜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 PaCO₂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、PaCO₂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、PaO₂が 50 Torr 以上に維持できないとき、PaCO₂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、PaCO₂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。

(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、急性ハイパーカブ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、バッキンク、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、急性ハイパーカブ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ことを望ましい。

処置：過度の中枢神経興奮に対してはバルビツレートの前静注、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	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)

点滴静注	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)

問い合わせ先：キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
 東京都中央区日本橋室町 1 丁目 8 番 9 号
 TEL 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622