

【資料 5】ドキシプラム

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(商品名)	医薬品名:doxapram hydrochloride、商品名:Dopram(添加物としてベンジルアルコールは含有せずクロロブタノールを含有している)
b. 剤形	静脈注射
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か?	可能
d. 対象年齢	一般に 37 週未満の未熟児で修正在胎週数 40 週までで、出生体重 1000g 未満児で 90%、2500g 未満で 25%に無呼吸発作発症
e. 効能・効果、対象疾患	未熟児無呼吸発作(Apnea of Prematurity)
f. 年間症例数の予測(5 万例を超えるか?)	5 万例を超える事はない。各施設の治療方法により異なる。 日本の 2000 年の全国データでは、出生数は約 119 万人で出生 100 に対する 2500g 未満の出生率は 8.6 であるので約 10 万人によって無呼吸発作を呈する未熟児は 2.5 万人程度である。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	あり・キッセイ
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での以下の適応がある。小児において未熟児無呼吸発作に対しては適応外使用医薬品(禁忌)であるが、一般臨床での使用経験はある。
c. 海外での開発・販売企業	Elkins-Sinn, Inc
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	Due to its benzyl alcohol content, Dopram Injection should not be used in neonates.
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	ドプラム
b. 効能・効果、対象疾患	①次の状態における呼吸抑制並びに覚醒の遅延:麻酔時、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
c. 用法・用量	①麻酔時:0.5~1mg/kg 徐々に静注。必要に応じて 5 分間で通常量を投与し、総投与量 2mg/kg まで。点滴静注の場合は、初め 5mg/分 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。総投与量 5mg/kg まで ②中枢神経系抑制剤による中毒時:0.5~2mg/kg 徐々に静注。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、次いで 1~2 時間の間隔で投与を繰り返す。点滴静注の場合は症状に応じて 1~3mg/kg/時の速度で投与 ③遷延性無呼吸の鑑別診断:1~2mg/kg 静注。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 ④急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患:1~2mg/kg/時の速度で点滴静注。投与開始後 1~2 時間は、動脈血ガスを 30 分ごとに測定し、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。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中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。注入中断後、PaCO ₂ が上昇した場合には再投与を考慮する。一日最大 2.4g。 用法関連注意 麻酔時における注意:投与により、エピネフィ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、シクロプロパン、エンフルラ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 分は間隔をあけるべきである。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	禁忌:新生児・未熟児(小児等への投与の項参照) 小児等への投与:①幼児、小児に投与する場合には慎重に投与する ②新生児・未熟児の無呼吸発作に対する使用により、消化管穿孔、消化管出血が認められたとの報告があるので投与しない
e. その他の問題点	未熟児無呼吸発作がドプラムの適応項目に入っていないにも拘わらず禁忌の内容にはそれが加味されている。
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるか	現在、一般臨床で未熟児無呼吸発作に使用されているにも拘わらず禁忌となっている
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	

米国の状況	Dopram Ingectable Not for use in neonates Benzyl alcohol を含有しているので新生児に使用しない
Physician's Desk Reference 57 ed. 2003, pp1280-1282	【適応】Postanesthesia, Drug-induced central nervous system depression, Chronic pulmonary disease associated with acute hypercapnia 【禁忌】Due to its benzyl alcohol content, Dopram Injection should not be used in neonates.
5. エビデンス	
a. Cochrane Library での検索	2003 Issue 3 検索式: apnea prematurity AND doxapram 検索結果: CDSR (6 hits, 3058 total) Complete reviews (6 hits, 3058 total) 2) Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants 3) Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants 4) Doxapram treatment for apnea in preterm infants 5) Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants 6) Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants 7) Prophylactic doxapram for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants undergoing endotracheal extubation 以上で検索の命題と合致するのは 2)と3)である CENTRAL (3 hits, 375143 total) Reference (3 hits, 375143 total) 8) Finan NN et al. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate physiologic correlates. J Pediatr 1992; 121: 943-50 9) Peliowski A, Finan NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-53 10) Eyal F et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity: a double blind controlled study. Pediatrics 1985; 75: 709-13
b. Cochrane Library での文献	Meta-Analysis に使用した論文 2) Doxapram treatment for apnea in preterm infants ・Peliowski A, Finan NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-53 3) Doxapram treatment for apnea in preterm infants ・Eyal F et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity; a double-blind controlled study. Pediatrics 1985; 75: 709-13 ・Peliowski A, Finan NN. A blinded, randomized, placebocontrolled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-53 ・Rome MG et al. Comparison of the effectiveness of aminophylline and doxapram in the prevention of idiopathic apnea in preterm infants (transl.) Ped Med Chir 1991; 13: 77-82
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	記載内容のサマリー
a. Neonatology; pathophysiology and management of the newborn, fifth ed, GB Avery, MA Fletcher, BG MacDonald, 1999, pp1555	初回負荷量 3mg を 1 時間で点滴静注、1-2.5mg/kg/hr で維持 (1mg/kg/hr で開始して効果のある最小投与量まで増加)、最高血中濃度 2mg/L, 【コメント】doxapram の投与中はカフェインあるいはテオフィリンの治療濃度を維持。無呼吸発作の再発をさけるためのテーパード薬。酸素消費の増加と高血圧、頻脈、痙攣に注意。

b. Pediatric Pharmacology, 2 nd , SJ Yaffe & JV Aranda, WB Saunders Company, 1992, pp197-9	【適応】メチルキサンチン製剤に不応で、人工換気を必要とするような未熟児無呼吸発作【投与量】1978年と1984年に成人データから2.5mg/kg/hrが使用された。他の研究において2.5mg/kg/hrでの未熟児無呼吸発作のdoxapramの効果を確証した。最近(Bairam A, Vert I. Lancet 1986)、0.25mg/kg/hrでも効果のある症例がいることが報告されている。そのため、投与量の増加と効果の増加が考えられている。現在までのデータで、0.5mg/kg/hrで47%、2.5mg/kg/hrで89%、1.0-1.5mg/kg/hrで75%の効果が報告されている。投与量の設定は決まっていないが、負荷量2.5-3mg/kgを15から30分かけて投与し、維持量を1mg/kg/hrとして血圧の変化を注意深く監視する。この維持量は、必要なら0.5mg/kg/hrずつ増加させ最高2.5mg/kg/hrまでとする。 【注意】添加物として米国ではベンジルアルコール、カナダでは0.5%のクロロブタノールを含有している。(投与方法)使用法として持続静脈投与でなされている。(他の投与経路)経口投与での未熟児の吸収率は10%である。(有効血中濃度)効果の認められた児は、少なくとも1.5mg/Lの血中濃度があり、平均は2.9mg/Lであった。他の研究では、治療閾値を2mg/L以上の報告もある。5mg/L以上で有害反応の頻度が増加する。(血中濃度のモニタリング)HPLCで測定、同時に代謝産物も測定可能。(代謝産物)少なくとも3つの代謝産物に代謝される。Ketodoxapramは活性代謝産物である。 (副反応)definitely: 血圧上昇 probably: 胃食道逆流現象、唾液分泌過多、運動増加、啼泣増加、睡眠障害、易刺激性、胃残渣の増加、嘔吐、易興奮性 possibly: 血便、腹部膨満、高血糖、尿糖、premature tooth buds 副反応は投与中止後2-3時間で消失し、血中濃度が5.0mg/L以上で発症する。治療量での投与では、以下のことが示されている。 1. No increase in liver enzyme activity or hepatotoxicity (assessed by alkaline phosphatase and light microscopy). 2. No change in hemogram, electrolyte, bilirubin, protein, or urinalysis. 3. No clear evidence at this point for an increased incidence of intraventricular hemorrhage, but this requires confirmation. 4. No clear evidence of increased EEG perturbation or an increased incidence of seizure. 5. No direct relationship between doxapram and an increased incidence of necrotizing enterocolitis, but patients need to be observed carefully because a few cases of necrotizing enterocolitis in babies treated with doxapram have been reported. 6. Many studies reported no side effects at all while doxapram was being used.
c. Textbook of Pediatrics, RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson, 16 th , WB Saunders Company, 2000, pp 2256	メチルキサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作の治療 2.5-3mg/kgを初回負荷し、1mg/kg/hrで点滴静注(最大投与量2.5mg/kg/hr)【注意】ベンジルアルコール含有する(推奨投与量で5.4-27mg/kg/dayになる)【有害反応】高血圧、頻脈、不整脈、興奮、易刺激性、痙攣、高体温、嘔吐、胃の残渣の増加、高血糖
d. Pediatric Dosage Handbook, 8 th , CK Taketomo, JH Hoddig and DM Kraus, 2001-2002, 357-358	初回負荷量 2.5-3mg/kg、維持量 1mg/kg/hr: 無呼吸発作がコントロールされる最小投与量で維持する(最大投与量: 2.5mg/kg/hr)
国内での検討	
a. 堺 武男、柳沢 俊郎 五十嵐希世志、松原 尚 五十嵐 裕. 未熟児無呼吸発作に対するDoxapram投与の臨床的検討; 至適投与量の検討. 新生児誌 1987; 23: 894-8	12例の未熟児無呼吸発作にDoxapramを負荷量として2mg/kg/hrを24時間投与し、効果により0.5mg/kg/hrずつ減量し、最終量として0.5mg/kg/hrを最大24時間維持して投与を中止する。副作用もなく有効な投与方法であった。
b. Yamazaki T, Kajiura M, Itabashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatr Int 2001; 43: 124-127.	TheophyllineあるいはAminophyllineの通常の投与で反応のない106例の未熟児無呼吸発作に、それらのキサンチン製剤を投与しながらDoxapramを0.2mg/kg/hrから効果を見ながら最大1.0mg/kg/hrまで増加させたら完全に無呼吸発作が消失した症例が24.5%、50%以上減少した症例が53.8%であった。

山崎班のプロトコール	Doxapram の単独投与で、0.2mg/kg/hr から開始し、効果がない場合には徐々に増量する。最大 1mg/kg/hr まで
対象とする年齢の PK データ a. 5-1(b) 半減期:6.6-8.2 時間 クリアランス:0.44-0.7L/kg/hr 分布容積 4.0-7.3L/kg first order kinetics b. 5-1(d) 見かけの分布容積:新生児 4-7.3L/kg 半減期:未熟児・新生児 6.6-8.2 時間(範囲 40-230 時間)、成人 3.4 時間(範囲 2.4-4.1 時間) クリアランス:未熟児・新生児 0.44-0.7L/kg/hr	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A. 雑誌情報	
タイトル(日本語)	未熟児無呼吸発作の治療におけるテオフィリンとドブラムの盲検化、ランダム化—プラセボ対照比較試験
タイトル(英語)	A blinded, randomized placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity
著者名	Peliowski A, Finer NN
雑誌名、年号; 巻: 頁	J Pediatr 1990; 116: 648-53
B. 構造化抄録	
目的	未熟児無呼吸発作の治療におけるテオフィリンとドブラムの有効性の検討
研究デザイン	ランダム化2重盲検プラセボ対照比較試験
研究施設	Royal Alexandra Hospital
対象患者	在胎 34 週以下の特発性無呼吸発作を持つ児で、細菌感染、頭蓋内出血、脳室周囲白室軟化症や脳内奇形、仮死や痙攣の臨床症状、呼吸抑制を来す薬物投与を除外した 31 症例
介入	テオフィリンは 8mg/kg の初回負荷後、0.5mg/kg/hr の持続投与、ドキサプラムは 3mg/kg の初回負荷後、1.5mg/kg/hr で持続投与
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	①効果は治療前の発作率と治療後の発作率を nonpaired t -test で検定して短期効果を 48 時間以内として、長期効果を治療期間あるいは 7 日として、反応群と無反応群に分けた。 ②プラセボ、ドブラムおよびテオフィリンの間での治療効果の有意差検定は Fisher Exact Test で $p < 0.05$ を有意とした。 ③ドブラムおよびテオフィリンの血中濃度を測定し、PK の検討
結果(図1)	① 短期の治療効果は、プラセボとテオフィリンあるいはドブラムと有意であった。テオフィリンとドブラムの間には有意差はなかった。 ② 有意な副作用の増加はない。 ③ テオフィリンの血中濃度の平均と標準偏差は、$16.52 \pm 6.8\text{mg/L}$(範囲 10.2-28.47)、半減期は 29.9 ± 18.4 時間、ドキサプラムの血中濃度の平均と標準偏差は $3.13 \pm 1.84\text{mg/L}$(範囲 1.12-4.99)、半減期は 12.81 ± 8.6 時間であった。
結論	テオフィリンとドブラムの短期治療効果はあるが、長期効果については全く不完全で 1 週間以上維持しない。
図1.	
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
現場での必要性	本邦では、未熟児無呼吸発作の治療として適応外使用であるが、テオフィリン製剤が主体で使用されていた。その治療に応の症例を対象としてドキサプラムが一般臨床で用いられている。
開発が行われなかった理由	未熟児・新生児が禁忌項目に入っている。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
山崎班による PK を含めた多施設共同試験	症例数は少ないがエビデンスレベル Ia(AHCPR)、I(診療ガイドライン作成手順)であるが、104 号通知では困難と思われる。その理由として:①本邦の添付文書に禁忌条項に記載されているため、他の治療法以上の治療効果を求められるが文献検索上その根拠に乏しい。

	②対象症例をキサンチン製剤不応の未熟児無呼吸発作に限定するかどうかを決める必要がある。 ③ 投与方法、投与量や併用薬剤の決定が必要である ④ 副作用に対する対応(以前に文献検索した以後にだされた文献:Maillard C et al. QT interval lengthening in premature infants treated with doxapram. Clin Pharmacol Ther 2001; 70:540-5. Sreenan C et al. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants association with prolonged doxapram therapy for apnea. J Pediatr 2001; 139: 832-7.)
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
働きかけ先	反応
キッセイ	藤村先生との息の長い話し合いがもたれている。