

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	ドブラム注射液 (塩酸ドキサプラム)
	関係企業	キッセイ薬品工業株式会社
	剤形・規格	1 バイアル (20m l) 中 日局塩酸ドキサプラム 400m g を含有する注射剤 添加物としてクロロブタノール 100m g を含有する
	効能・効果	<u>未熟児無呼吸発作：種々の治療（一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP 療法など）に抵抗性の未熟児無呼吸発作</u>
	用法・用量	生理的食塩水、ブドウ糖などで希釈して静脈内に持続的に点滴投与する。0.2mg/kg/hr の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。投与量は 1.0mg/kg/hr を越えないこと。
	対象年齢	<u>生後 3 ヶ月までの早産児</u>
	その他	<u>使用上の注意：有害反応、特に嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合には速やかに減量あるいは中止などの適切な処置を行うこと。生後 1 週間未満および乏尿期には極低用量で用いること。</u>
2. 欧米での承認状況	別添 1 の類型	2) (ア)
	承認取得国及び承認年月日	未熟児無呼吸発作に対してはなし
	販売名	
	関係企業名	
	剤形・規格	

	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	英国、カナダ、米国で販売されている製剤には新生児に毒性のあるベンジルアルコールが含まれていることから未承認である。 わが国で販売されている塩酸ドキサブラム（ドブラム®：キッセイ薬品工業 KK）にはベンジルアルコールは含まれていない。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	
	別添2 (ア) ②の該当性について	1. Neonatology: 4thed, Avery GB et al., Lippincott, Philadelphia, 1994, p411, p1291, p1441. 2. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Behrman RE et al., Saunders, Philadelphia, 2004, p2452

	現時点まで得られているエビデンスについて 新生児学の最も標準的な教科書である Neonatology には、「未熟児無呼吸発作の薬物療法として、キサンチン製剤に対して抵抗性あるいは無効のものはほぼ一般的にドキサプラムで管理される (1-1.5mg/kg/hour の持続点滴)。薬理作用として迷走神経レセプターからの呼吸中枢への刺激を増すことによるとされる。また、副作用として高血圧、振戦、痙攣などがあるが稀である」と記載されている。 また、小児科学の最も標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics には、「適応としてメチルキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作とあり、作用機序は呼吸、中枢神経刺激によるとし、新生児への投与量は初回 2.5-3mg/kg、その後 1mg/kg/hr で持続点滴する、有害事象に高血圧、頻脈、不整脈、過敏性、痙攣、嘔吐、高血糖などがある」と記載されている。	
	根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。	
4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	<u>別添2</u> (イ) ①の該当性 について	未熟児無呼吸発作は、適切に管理できないと低酸素による多臓器障害をもたらす、生命に重大な影響をもたらす
	<u>別添2</u> (イ) ②の該当性 について	未熟児無呼吸発作による全身臓器の低酸素症は、死亡しない場合でも、臓器に不可逆性の障害をもたらす。中でも、低酸素性脳障害の結果として起こる脳性麻痺は小児の精神運動発達の遅滞を引き起こし、日常生活に著しい影響をもたらす。
	<u>別添2</u> (イ) ③の該当性 について	

	評価理由 未熟児無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起こり、これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがある。さらに、適切に管理されなかった場合には死を招くこともある(文献3)。 従って無呼吸発作の適切な管理は低出生体重児の予後の改善のために極めて重要な課題と考えられる。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4.(2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	現在、わが国で未熟児無呼吸発作に対して保険適応がある薬剤にはアブニション(静注用アミノフィリン製剤)があるのみだが、キサンチン製剤に抵抗性の無呼吸発作がおよそ30～40%存在する(文献3)。これらの例に対しては他に認可されている薬物がない。その場合には、より侵襲の強い人工呼吸器による人工換気療法を行わざるを得ないが、人工換気療法は慢性肺疾患の誘発や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念される。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	ドキサブラムとテオフィリンとの二重盲検比較試験の論文(文献4,5)では、両者に有効率、副作用などに差はないとしている。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	1996年の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約60%が禁忌とされた後も使用していた(文献6)。 また、2002年の全国調査では、有効回答103施設のうち、使用しているのが60施設(58.3%)であった(文献7)。
	評価理由 現在わが国で未熟児無呼吸発作に対して承認されている薬剤は静注用アミノフィリンのみであり、上記のようにこれに不応例が30～40%ある。そのためわが国では、そのような症例に、より侵襲の強い人工呼吸器による人工換気療法を行う前に、約60%の新生児専門医が未承認のドキサブラムを医師の裁量のもとで投与しているのが現状である。このようなドキサブラムの用法・用量を適正化することは臨床現場にとって極めて有意義なことであると考えられる。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	5有効成分中の 4 位	

6. 参考 情報	1995 年 8 月に、ドキサプラムは「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、消化管出血等が認められたとの報告があるので投与しないこと」と添付文書が改訂されたが、この改定前から低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態に関する研究で、従来の 1/10 程度の低用量 (0.2～1.0mg/kg/hr) の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの報告が行われている(文献 8,9,10,11)。そこで、日本未熟児新生児学会の薬事委員会を中心に低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量のドキサプラム投与法についての多施設共同臨床試験を行い、その有効性、安全性などについて検討し、1998 年に未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム[®]) の投与指針を作成し発表している(文献 12)。 さらに、その後平成 13～15 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究」における分担研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」で、ドキサプラムの低用量投与法の薬物動態、生理学的作用などについて研究され、至適投与量や作用機序などが明らかにされてきている(文献 7,13,14)。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。
7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本未熟児新生児学会 担当者；山崎俊夫 所属：藤田保健衛生大学医学部小児科 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 TEL 0562-93-9251 FAX 0562-95-2216 e-mail tyamazak@fujita-hu.ac.jp