

審査報告書

平成 27 年 2 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ドプラム注射液 400 mg
[一 般 名]	ドキサプラム塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 20 日
[剤形・含量]	1 バイアル（20 mL）中にドキサプラム塩酸塩水和物 400 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第四部

審查結果

平成 27 年 2 月 16 日

[販 売 名]	ドプラム注射液 400 mg
[一 般 名]	ドキサプラム塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 20 日
[審 査 結 果]	

提出された資料（公表文献等）から、本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。なお、本剤については安全性上の理由により新生児及び未熟児に対する使用が禁忌とされてきたこと、また、本邦において国内投与指針（山崎 ら、*日未熟児新生児会誌* 10: 105-109, 1998）に記載された用法・用量等での一定の投与経験は認められるものの、申請用法・用量における未熟児無呼吸発作患児への投与経験は限られること等を踏まえると、製造販売後調査を実施し、重篤な胃腸障害の発現状況等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について、更に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。
（下線部追加、波線部変更）

[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. 急性ハイパーカブ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_2 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。

（下線部追加、波線部変更）

[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。

審査報告 (1)

平成 27 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ドプラム注射液 400 mg
[一 般 名]	ドキサプラム塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 20 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20 mL) 中にドキサプラム塩酸塩水和物 400 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. <u>下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延</u>

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。

(下線部追加、波線部変更)

[申請時用法・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 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 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 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 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_2 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2.4 g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）：

初回投与量 1.5 mg/kg/hr で1時間かけて点滴静注し、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 の速度まで適宜増量する。

（下線部追加、波線部変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ドプラム注射液 400 mg（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（以下、「本薬」）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「急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患」の効能・効果が追加承認されている。

早産・低出生体重児における原発性無呼吸（以下、「未熟児無呼吸発作」）は、一般的に、20秒以上の呼吸停止、又は20秒未満の呼吸停止でも徐脈や酸素飽和度の低下を伴い、何らかの基礎疾患を有する二次性の無呼吸発作を除いた原発性の無呼吸発作とされており（新生児医療連絡会編. NICUマニュアル第5版, 2014、京都府立医科大学周産期診療部NICU編. 最新NICUマニュアル 改訂第5版, 2012）、早産・低出生体重児では中枢神経系（呼吸中枢）が未熟であること、二酸化炭素に対する末梢化学受容器の閾値が高いこと、横隔膜の易疲労性により低換気が生じること等がその原因と考えられている（Parmelee AH et al. *Neuropädiatrie*. 3: 294-304, 1972、Rigatto H et al. *Pediatrics*. 55: 614-620, 1975、Muller N et al. *J Pediatr*. 95: 793-797, 1979）。重度の未熟児無呼吸発作は、低換気に起因する低酸素状態や徐脈を惹起し、適切な治療が行われない場合には、脳をはじめとする諸臓器が障害され、長期的な発達予後に重大な影響を及ぼすおそれがある（Nelson textbook of pediatrics 19th Edition, 2011、Kitchen WH et al. *Am J Perinatol*. 4: 29-35, 1987）。

未熟児無呼吸発作の治療は、まず、体温の調節、低濃度酸素投与や物理学的刺激療法が実施され、これらで十分にコントロールできない場合には、キサンチン製剤による薬物療法、経鼻的持続陽圧呼吸（nasal CPAP）療法、呼気吸気変換方式経鼻的持続陽圧呼吸（nasal DPAP）療法等の機械的人工換気療法が実施される。これらの治療に抵抗性の無呼吸には、気管内挿管し、人工呼吸器による人工換気療法が施行される（新生児医療連絡会編. NICU マニュアル 第5版, 2014、京都府立医科大学周産期診療部NICU編. 最新NICU マニュアル 改訂第5版, 2012、「小児内科」「小児外科」編集委員会共編. *小児内科*. 42増刊号: 808-810, 2010）。薬物療法について、キサンチン製剤の不应例が30～40%存在すると報告されているが（Erenberg A et al. *Pharmacotherapy*. 20: 644-652, 2000、Henderson-Smart DJ et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD000140. DOI:10.1002/14651858.CD000140, 2001、

Peliowski A et al. *J Pediatr*. 116: 648-653, 1990、Sims ME et al. *Am J Dis Child*. 139: 567-570, 1985)、これらの不応例に対し使用可能な治療薬はないことから、呼吸促進作用を有する本薬の使用が国内外において試みられるようになった。

海外においては、本薬 2.0～2.5 mg/kg/hr を静脈内投与した臨床研究報告 (Sagi E et al. *Arch Dis Child*. 59: 281-283, 1984、Alpan G et al. *J Pediatr*. 104: 634-637, 1984、Eyal F et al. *Pediatrics*. 75: 709-713, 1985、Barrington KJ et al. *J Pediatr*. 108: 124-129, 1986 等) に基づき、Avery's Neonatology や Nelson Textbook of Pediatrics 等の教科書において、キサンチン製剤不応の未熟児無呼吸発作に対して本薬が効果を示し得る旨が記載されており、ドイツでは、未熟児無呼吸発作に係る効能・効果に対して、「15～30 分の時間をかけて 2～2.5 mg/kg の静脈内投与を行うのが基本で、最低用量から投与を開始し、徐々に漸増させ、最終的に 1 mg/kg/hr での持続点滴が可能」との用法・用量で本薬が承認されている。本邦では、海外と同様の用量において本薬の使用が試みられていたが、1987 年に 1.25 mg/kg/hr を投与した 1 例で重篤な多発性胃穿孔 (汲田 ら. *日新生児会誌*. 23: 458-463, 1987)、1992 年に 1.5 mg/kg/hr を投与した 1 例で壊死性腸炎による死亡例 (丸山 ら. *日新生児会誌*. 28: 434-438, 1992) が報告されたこと等を受けて、1995 年 8 月に添付文書が改訂され、「新生児、未熟児」に対する本薬の使用が禁忌とされた。しかしながら、1.0 mg/kg/hr 以下の低用量の投与であれば、有効かつ副作用も軽微である可能性が報告されたこと (汲田 ら. *日新生児会誌*. 24: 133-139, 1988、汲田 ら. *日新生児会誌*. 26: 642-647, 1990、山崎 ら. *日児臨薬誌*. 12: 86-89, 1999、Yamazaki T et al. *Pediatr Int*. 43: 124-127, 2001、山崎 ら. *小児外科*. 36: 892-898, 2004) 等を踏まえ、2005 年より厚生労働科学研究において、低用量投与法を確立するための臨床研究が実施され、当該結果に基づき、低用量投与法の有効性及び安全性が確認されたとする報告が公表された (山崎. *周産期医学*. 43: 603-610, 2013)。

以上のような背景の下、申請者は、国内で実施された臨床研究、並びに国内外の教科書、公表文献等を踏まえ、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない患者に対して本薬を使用することの有効性は医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知) に基づき、効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、未熟児無呼吸発作患児に対して本薬の適正な用法・用量を設定すべきとの要望が、1997 年 9 月に公益社団法人 日本小児科学会、日本未熟児新生児学会及び日本小児臨床薬理学会より厚生大臣宛に、また、本薬の未熟児無呼吸発作への適応拡大の要望が、2004 年 12 月に公益社団法人 日本小児科学会より厚生労働大臣宛に提出されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、以下の公表文献が提出された。

なお、提出された公表文献は、MEDLINE、EMBASE、BIOSIS 及び CAbplus より、「DOXAPRAM」、(「NEONATE」or「NEWBORN」or「NEONATAL」or「INFANT」or「NEONATES」or「NEWBORNS」or「INFANTS」)、(「ANIMAL」or「RAT」or「RATS」or「MOUSE」or「MICE」or「DOG」or「DOGS」or「MONKEY」or「MONKEYS」) をキーワードとして 2013 年 11 月時点で検索された 125 報のうち、新生児動物を用いて呼吸機能が検討された 5 報が選択されたものである。このうち、ドキサプラム (以下、「本薬」) の薬理作用が検討された公表文献について、主な内容を以下に示す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 呼吸促進作用

①新生児ヒツジを用いた呼吸機能の検討 (4.3.1)

生後 2～6 日齢の新生児ヒツジ (10 例) に、本薬 2.5 mg/kg 又はその代謝物であるケトドキサプラム 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの呼吸機能が検討された。本薬及びケトドキサプラムのいずれにおいても、投与 1 分後に分時換気量及び平均吸気流速の増加が認められ、投与 20 分後まで持続した。ケトドキサプラムの分時換気量及び平均吸気流速に対する作用は本薬より小さく、持続時間も短かった。

(Bairam A et al. *Pediatr Res*. 28: 142-146, 1990)

②新生児ウシを用いた呼吸機能の検討 (4.3.4)

生後 2 時間の新生児ウシ (10 例) に、本薬 2 mg/kg 又はテオフィリン 7 mg/kg を単回静脈内投与したときの呼吸数、酸塩基平衡及び動脈血液ガスが検討された。本薬では、投与 30 秒後に呼吸数の増加が認められ、投与 120 分後まで持続した。一方、テオフィリンでは、投与 90～120 分に呼吸数の増加傾向が認められた。また、本薬では投与 30 秒後に一過性の動脈血の pH の上昇を伴う二酸化炭素分圧 (pCO₂) の減少が認められたが、テオフィリンの動脈血の pH 及び pCO₂ に対する作用は本薬よりも小さかった。

(Bleul U et al. *Theriology*. 73: 612-619, 2010)

2) 作用機序 (4.3.2)

③新生児ネコを用いた検討

麻酔下にて人工呼吸器を装着した生後 13 日齢未満の新生児ネコ (17 例) に、本薬 0.4 mg/kg を単回静脈内投与したときの頸動脈洞神経の化学受容性求心性神経活動が検討された。様々な酸素濃度の吸気混合ガス (21%O₂+79%N₂、8%O₂+92%N₂、100%O₂、5%CO₂+95%O₂、10%CO₂+90%O₂) のいずれの条件下においても、本薬投与により、頸動脈洞の化学受容性求心性神経の発射頻度の増加が認められ、当該作用に対しドーパミン D2 受容体遮断薬であるハロペリドール 1 mg/kg の前処置は影響を及ぼさなかった。(Bairam A et al. *Biol Neonate*. 64: 26-35, 1993)。

<審査の概略>

機構は、本薬の未熟児無呼吸発作に対する申請用法・用量は、既存の用法・用量より低用量であることから、薬理的観点から、申請用法・用量における呼吸促進効果について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、臨床用量において、末梢化学受容器である頸動脈小体及び大動脈小体の求心性神経刺激により、選択的及び間接的に延髄の呼吸中枢神経を刺激し、呼吸促進作用を発現すると考えられる。末梢化学受容器の作用には、頸動脈小体等の末梢性化学受容器に存在する Type I 細胞 (グロムス細胞) が重要な役割を担うことが示唆されており (Shirahata M et al. *Jpn J Physiol*. 49: 213-228, 1999)、本薬は末梢化学受容器の Type I 細胞の刺激を介して呼吸促進作用を発現するものと考えられている (Yost CS. *CNS Drug Rev*. 12: 236-249, 2006)。

申請用法・用量を未熟児無呼吸発作患児に投与した際の血清中本薬濃度は、中央値で 0.472 µg/mL、最大値で 1.56 µg/mL であったこと (Ogawa Y et al. *Eur J Pediatr*. DOI 10.1007/s00431-014-2416-1, 2014)、新生児ヒツジにおいて、本薬 2.5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 20 分後まで呼吸促進作用が持続し、

投与 20 分後における血中本薬濃度は 0.88 µg/mL であったこと (Bairam A et al. *Pediatr Res.* 28: 142-146, 1990)、また、新生児ラットの頸動脈小体から単離した Type I 細胞において、本薬 1 µmol/L (約 0.43 µg/mL) 以上で、濃度依存的に K チャンネルの抑制を示し、3 µmol/L (約 1.30 µg/mL) の濃度で明らかな抑制が認められていること (Peers C. *Brain Res.* 568: 116-122, 1991) 等の報告を踏まえれば、未熟児無呼吸発作に対する申請用法・用量においても本薬の呼吸促進作用は期待できるものとする。

機構は、提出された公表文献より得られている知見を踏まえると、未熟児無呼吸発作に対する本薬の呼吸促進作用は期待できると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

胎児の生体試料を用いた *in vitro* 試験及び未熟児無呼吸発作患児を対象にドキサプラム (以下、「本薬」) の薬物動態を検討した公表文献が提出された。主な報告内容を以下に示す。

なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 早産児における薬物動態

1) 薬物動態パラメータの検討 (5.4.44、47、64、65)

未熟児無呼吸発作患児に本薬を投与したときの薬物動態は、表 1 のとおりであった。

表 1 未熟児無呼吸発作患児に本薬を静脈持続投与したときの薬物動態パラメータ

出典	在胎週数 ^a (週)	出生時体重 ^a (g)	用量 ^b (mg/kg/hr)	例数	単独併用 ^c	本薬の薬物動態パラメータ				
						C _{ss} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	Ke (h ⁻¹)
山崎 ら, <i>小児外科</i> . 36: 892-898, 2004	29.5 (24.1~34.0)	1,221 (666~2190)	0.1~0.7	47	単独	0.15~2.37	4.9 ± 2.0	0.62 ± 0.44	4.3 ± 2.0	0.17 ± 0.08
小川 ら, <i>日児臨薬誌</i> . 26: 97-101, 2013	29.5 (27.1~34.0)	1,133 (650~2190)	0.2~1.0	16 ^d	単独	0.62 ± 0.49	5.14 ± 1.91	0.45 ± 0.31	3.22 ± 2.30	0.15 ± 0.06
Jamali F et al. <i>Dev Pharmacol Ther.</i> 11: 253-257, 1988	27.3 (24~32)	987 ^e (500~1500)	0.5~2.5	18	併用	3.0 ± 1.9	8.17 ± 4.29	0.61 ± 0.48	7.33 ± 4.74	-
Beaudry MA et al. <i>Dev Pharmacol Ther.</i> 11: 65-72, 1988	29.5 (26~33)	1,262 (920~1640)	2.0~2.5	13	併用	5.9 ± 1.89	6.61 ± 5.69	0.44 ± 0.13	4.01 ± 2.28	0.15 ± 0.08

平均値±標準偏差、-：データなし。C_{ss}：定常状態血中濃度、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vd：分布容積、Ke：消失速度定数、a：平均値（範囲）、b：本薬の有効性に応じて増減、c：併用はデオフィリン併用処置、d：C_{ss}は 20 例分のデータに基づく、e：試験開始時の体重。

2) 国内臨床研究における本薬血清中濃度及び母集団薬物動態解析 (5.4.52)

アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作患児 34 例 (在胎週数 29.07 週 < 24~33 週 > (平均値 < 範囲 >、以下同様)、出生体重 1167 g < 598~1868 g >) を対象に、アミノフィリン併用下で、負荷用量として本薬 1.5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した後、維持投与として 0.2 mg/kg/hr で静脈内持続投与 (効果不十分な場合には 0.4 mg/kg/hr に増量) したとき、すべての患児の血清中本薬濃度は 2.0 µg/mL 未満であり、中央値は 0.472 µg/mL であった。また、本薬の代謝物であるケトドキサプラムの血清中濃度の中央値は 0.200 µg/mL であり、本薬とケトドキサプラムを合わせた血清中濃度の最大値は 2.073 µg/mL であった。

また、同試験における未熟児無呼吸発作患児の血中薬物濃度のデータ（92測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM Version 7.2.0）が実施された。1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択¹を行った結果、CLに対して体重、妊娠後週数（PMA）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値、Vdに対して在胎週数（GA）が選択され、最終モデルは以下のとおりであった。最終モデルを用いてベイズ推定されたCL及びVdは、それぞれ 0.698 ± 0.501 L/h/kg及び 3.682 ± 1.985 L/kgであった（Ogawa Y et al. *Eur J Pediatr*. DOI 10.1007/s00431-014-2416-1, 2014）。

$$CL(L/h/kg) = \text{体重}(g)/PMA(\text{週}) \times 0.0453 \times \text{血清AST}^{-0.373}$$

$$Vd(L/kg) = 2.54 \text{ (GA が 28 週超の場合)}、2.54 \times 2.11 \text{ (GA が 28 週以下の場合)}$$

（2）本薬の血中濃度と有効域及び安全域に関する検討

1) 有効域に関する検討（5.4.22、49）

キサンチン製剤に不応の未熟児特発性無呼吸発作患児 16 例（在胎週数 29.1 ± 1.9 週＜24.7～31.4 週＞（平均値±標準偏差＜範囲＞、以下同様）、出生体重 1198 ± 292 g＜494～1655 g＞）を対象に、アミノフィリン又はテオフィリン併用下において、本薬 0.2 mg/kg/hr（14 例）、0.16 mg/kg/hr（1 例）又は 0.5 mg/kg/hr（1 例）を静脈内持続投与した際の、血中本薬濃度と有効性との関係が検討された。血中本薬濃度は投与開始約 24 時間後に測定され、また有効性は、投与開始 8 時間前と投与開始 16～24 時間後の無呼吸発作の回数を比較し、Eyal et al.の判定基準²に基づき評価された。その結果、「無効」と判定された 1 例の患児における血中本薬濃度は 0.27 µg/mL であり、血中本薬濃度が 0.4 µg/mL 以上であった患児ではすべて「有効」と判定された（汲田 ら. *日新生児会誌* 24: 133-139, 1988）。

キサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作患児 20 例（在胎週数 29.0 ± 1.8 週＜25.1～31.3 週＞、出生体重 1182 ± 256 g＜708～1622 g＞）を対象に、本薬 0.2 mg/kg/hr を静脈内持続投与（効果不十分な場合には 1.0 mg/kg/hr まで増量）した際の、血中本薬濃度と有効性との関係が検討された。有効性は、投与開始 8 時間前と投与開始 16～24 時間後の無呼吸発作の回数を比較し、Eyal et al.の判定基準²に基づき評価された。その結果、本薬 0.2 mg/kg 投与により「無効」と判定された 2 例の患児における血中濃度は、0.25 及び 0.27 µg/mL であり、本薬 0.2 mg/kg 投与により「有効」と判定された 18 例の患児における血中本薬濃度の最小値は 0.47 µg/mL であった（Kumita H et al. *Acta Paediatr Scand*. 80: 786-791, 1991）。

2) 安全域に関する検討（5.4.50、62、63、70）

在胎週数 27 週、出生体重 918 g の女児において、輸注ポンプの不具合により本薬 7.6 mg/kg/hr が投与された際の血中本薬濃度は 7.6 µg/mL であり、著しい腹部膨満及び嘔吐が認められた（早川 ら. *日新生児会誌* 21: 765-769, 1985）。

アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作患児 12 例（在胎週数 28.9 ± 1.9 週＜25～33 週＞、出生体重 1211 ± 231 g＜770～1780 g＞）を対象に、本薬 1.0～1.5 mg/kg/hr を静脈内持続投与（24 時間以上無呼吸発作がコントロールされた場合には 0.5～0.8 mg/kg/hr に減量し、効果不十分な場合には 2.0～2.5 mg/kg/hr に増量）したとき、3 例に有害事象が認められ（腹部膨満/胃内残渣増加/嘔吐/易刺激性/びくつき 2 例、高血糖/尿糖 1 例）、有害事象発現時の投与量はいずれも 2.5 mg/kg/hr であり、血中本薬濃度は 5.0 µg/mL

¹ 検討された共変量は、在胎週数、生後日齢、妊娠後週数（在胎週数＋生後週齢）、性別、採血時の体重、血清クレアチニン値、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、酸素吸入の有無。

² full response（無呼吸発作が完全に消失）、partial response（無呼吸発作の減少が 50%以上）及び failure（無呼吸発作の減少が 50%以下）のうち、full response 及び partial response を有効とする（Eyal F et al. *Pediatrics*. 75: 709-713, 1985）。

を超えていた (Hayakawa F et al. *J Pediatr*. 109: 138-140, 1986)。

アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作患児 39 例 (在胎週数 28.8 週<25~34 週>、出生体重 1240 g<770~1780 g>) を対象に、本薬 0.5~2.0 mg/kg/hr を静脈内持続投与 (無呼吸発作がコントロールされた場合には可能な限り減量し、効果不十分な場合には 2.5 mg/kg/hr を上限として増量) したとき、副作用発現率は、血中本薬濃度 1.0 µg/mL 以下の患児集団では 7%、3.0 µg/mL 以下の患児集団では 10%、5.0 µg/mL 以上の患児群では 48% であり、5.0 µg/mL 以上の血中本薬濃度において副作用発現率が増加することが示唆された (早川 ら, *日新生児会誌*. 23: 810-814, 1987)。

アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作患児 297 例 (第 1 期: 124 例<在胎週数 27.5 ± 1.3 週、出生体重 0.9 ± 0.2 kg>、第 2 期: 173 例<在胎週数 26.8 ± 1.7 週、出生体重 0.8 ± 0.3 kg>) を対象に、本薬 0.5~2.5 mg/kg/hr を静脈内持続投与、又は本薬 7.5 mg/kg を 4 回/24 時間で経腸投与したとき、第 1 期の患児群における血漿中本薬濃度範囲は 0.1~14.0 µg/mL、血漿中ケトドキサプラム濃度は 0.1~4.1 µg/mL の範囲であり、重度の有害事象が観察された 4 例における本薬とケトドキサプラムを併せた血漿中濃度は 9.0 µg/mL を超えていた (血漿中本薬濃度は 7.0 µg/mL 以上)。第 2 期の患児群における血漿中本薬濃度範囲は、0.1~9.4 µg/mL、血漿中ケトドキサプラム濃度は 0.1~4.1 µg/mL の範囲であり、4 例の患児において本薬とケトドキサプラムを併せた血漿中濃度が 9.0 µg/mL を超えていた (血漿中本薬濃度は 6.1 µg/mL 以上)。4 例中 3 例では投与量を減量し、当該 3 例では重度の有害事象は発現しなかった。残る 1 例で過度なびくつきが認められたが、フェノバルビタールの処置及び本薬の減量により回復した (Barbé F et al. *Ther drug Monit*. 21: 547-552, 1999)。

申請者は、これらの報告より、本薬の有効血中濃度の下限域は 0.47 µg/mL であり、安全性の観点からは、本薬の血中濃度として 5.0 µg/mL、本薬と本薬代謝物ケトドキサプラムの血中濃度の合計として、9.0 µg/mL を超す場合には重篤な有害事象の発現リスクが上昇すると考える旨を説明している。

(3) 本薬の血中濃度に影響を及ぼす因子の検討

1) 生後日齢及び高ビリルビン血症患児における検討 (5.4.46)

キサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作患児 39 例 (在胎週数 28.8 週<25~34 週>、出生体重 1240 g<770~1780 g>) を対象に、本薬 0.3~2.5 mg/kg/hr を静脈内持続投与したとき、投与量 2.0 mg/kg/hr 以上については例数の不足により検討できなかったが、0.5~1.5 mg/kg/hr の投与量において、生後 4 日以降の患児集団と比較して、生後 3 日以内の患児集団において血中本薬濃度が高い傾向が認められた。また、光線療法を要する高ビリルビン血症の患児集団において、高ビリルビン血症を有しない患児集団と比較して、血中本薬濃度が高い傾向が認められた (早川 ら, *日新生児会誌*. 23: 801-804, 1987)。

2) 生後日齢の検討 (5.4.23)

キサンチン製剤に不応の未熟児特発性無呼吸発作患児 20 例 (在胎週数 29.0 ± 1.8 週、出生体重 1182 ± 256 g) 及び 2 次性無呼吸発作患児 12 例 (在胎週数 28.4 ± 1.8 週、出生体重 1245 ± 308 g) を対象に、テオフィリン併用下において、本薬 0.2 mg/kg/hr を静脈内持続投与 (効果不十分例には 1.0 mg/kg/hr まで増量) したとき、生後 1~2、3~4、5~6、7~13、14~20、21~27 及び 28 日以上患児における血中本薬濃度は、それぞれ 1.00 ± 0.60、1.50 ± 0.83、1.64 ± 1.48、0.57 ± 0.27、0.57 ± 0.40、0.43 ± 0.18 及び 0.55 ± 0.17 µg/mL であり、生後 1 週未満の患児において血中本薬濃度が高い傾向が認められた (汲田 ら, *日新生児会誌*. 26: 642-647, 1990)。

(4) 薬物相互作用に関する検討

1) テオフィリンとの薬物相互作用 (5.4.57)

未熟児無呼吸発作患児を対象に、本薬単独投与群 10 例（在胎週数 30.1 ± 0.7 週、出生体重 1520 ± 102 g）及びテオフィリン併用群 6 例（在胎週数 26.2 ± 0.5 週、出生体重 1010 ± 35 g）に、負荷用量として本薬 2.5 mg/kg を静脈内投与した後、維持投与として本薬 1.0 mg/kg/hr を静脈内持続投与（効果不十分な場合には 12 時間毎に 0.5 mg/kg/hr ずつ最大 3.0 mg/kg/hr まで増量し、無呼吸発作がコントロールされた場合には最小限の用量まで 20% ずつ減量）したとき、本薬の維持投与時の投与速度及びその時の血清中本薬濃度は、本薬単独投与群では、それぞれ 1.5 ± 0.7 mg/kg/hr 及び 1.3 ± 0.5 µg/mL、テオフィリン併用群では、それぞれ 1.4 ± 0.5 mg/kg/hr 及び 1.4 ± 0.6 µg/mL であり、テオフィリンの併用は本薬の暴露量に影響を及ぼさないことが示唆された（Tay-Uyboco J et al. *Biol Neonate*. 59: 190-200, 1991）。

(5) その他の薬物動態の検討

1) 脳脊髄液への移行 (5.4.23)

キサンチン製剤に不応の未熟児特発性無呼吸発作又は二次性無呼吸発作患児 11 例（在胎週数 28.5 ± 2.6 週、出生体重 1167 ± 466 g）に、テオフィリン併用下において、本薬 0.2 mg/kg/hr を静脈内持続投与（効果不十分な場合には 1.0 mg/kg/hr まで増量）したとき、血清中及び髄液中本薬濃度は、それぞれ 1.00 ± 0.64 µg/mL 及び 0.45 ± 0.27 µg/mL であり、髄液/血清濃度比は 0.48 ± 0.13 であった（汲田 ら、*日新生児会誌*. 26: 642-647, 1990）。

2) 未熟児無呼吸発作患児における本薬の代謝物 (5.4.52～54)

治療的妊娠中絶された胎児（在胎週数 10～20 週）より摘出した肝臓の切片を用いて、本薬（ 2.5 、 5.0 及び 10 µg/mL）を添加したときの代謝物が測定された。本薬の添加 3 時間後における代謝物の生成量は添加濃度に依存して上昇し、代謝物として、ケトドキサプラム、本薬の脱エチル化体（AHR-0914）及び 2-アミノエチル体（AHR-5904）が認められた。また、本薬添加後の病理学的検査及びアルカリフォスファターゼ活性測定の結果から、肝組織への毒性は認められなかった（Bairam A et al. *Clin Pharmacol Ther*. 50: 32-38, 1991）。

未熟児無呼吸発作患児 20 例（在胎週数 26～31 週、出生体重 980～1880 g）を対象に、本薬 1.5 mg/kg/hr を静脈内投与、又は本薬 0.5 mg/kg/hr を 24 時間静脈内投与後、6 時間毎の効果判定時に「無効」と判断された場合に 0.5 mg/kg/hr ずつ最大 2.5 mg/kg/hr まで増量したとき、尿中の代謝物として、ケトドキサプラム、AHR-0914、AHR-5904、NM1、NM2 及び NM3 の 6 種類が単離された（Coutts RT et al. *Xenobiotica*. 21: 1407-1418, 1991）。

ヒト成人肝ミクロソームを用いて、各種 CYP（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）阻害剤存在下におけるケトドキサプラムの生成量を検討した結果、CYP3A4/5 選択的阻害剤の存在下のみでケトドキサプラムの生成量の減少が認められたことから、本薬の代謝には CYP3A4/5 が関与することが示唆された（Ogawa Y et al. *Eur J Pediatr*. DOI 10.1007/s00431-014-2416-1, 2014）。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子について

申請者は、早産児における本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子について、以下のように説明している。

光線療法を受けている高ビリルビン血症患児、生後 1 週未満の患児において、本薬の血中濃度が上昇すること及び本薬の代謝には CYP3A4/5 が関与することが報告されていることから、添付文書において、光線療法を受けている高ビリルビン血症患児、生後 1 週未満の患児及び肝機能障害を有する患児を慎重投与とし、注意喚起する予定である。また、本薬の薬物動態に対する腎機能の影響に関しては、早産児において投与量の 5.4%が未変化体として尿中に排泄されると報告されていること（Nichol H et al. *J Chromatogr*, 182: 191-200, 1980）を踏まえると、本薬の消失において腎排泄の寄与は小さいと考えられるものの、代謝物であるケトドキサプラムが尿中に検出されており、腎機能障害を有する患児においてケトドキサプラムの血中濃度の上昇に伴う安全性の懸念を否定することはできないことから、腎機能障害を有する患児についても慎重投与とし、注意喚起する予定である。

機構は、本薬及び代謝物の血中濃度と重篤な有害事象の発現リスクは関連することが示唆されていることから、本薬の血中濃度の上昇に関与する因子について情報提供するとともに、製造販売後調査等において、当該背景因子を有する患児における本薬投与時の安全性について更に検討する必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今般の申請に際し、新たな臨床試験成績は提出されておらず、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）に対する本薬の有効性及び安全性に係る資料として、国内外の成書、公表文献、診療ガイドライン等が提出された。主な内容を以下に示す。

（1）教科書等における記載

	出典	資料番号
海外の教科書等		
①	Avery's Neonatology 6th ed. 2005	5.4.66
②	Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011	5.4.67
③	Neonatal Formulary 6th ed. 2011	5.4.73
国内の診療ガイドライン、診療マニュアル等		
①	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	5.4.26
②	新生児学入門第 4 版 2012	5.4.27
③	小児科学第 3 版 2008	5.4.29
④	NICU マニュアル第 5 版 2014	5.4.28
⑤	最新 NICU マニュアル改訂第 5 版 2012	5.4.30
⑥	小児内科増刊号 2010	5.4.31

1) 海外の教科書等

①Avery's Neonatology 6th ed. 2005 (5.4.66)

負荷投与量として 2.5～3.0 mg/kg を 15 分以上かけて静注した後、維持投与量として 1.0 mg/kg/hr を静脈内持続投与する。最大投与量を 2.5 mg/kg/hr として、反応がみられる最小投与量まで漸増するとの記載がある。これらの低用量投与において、重要な副作用は稀であるが、血圧上昇、痙攣閾値の低下を含めたカテコラミン刺激に関する副作用が発現し得るとの記載がある。

② Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011 (5.4.67)

メチルキサンチン製剤不応の未熟児無呼吸発作に有効であるとの記載がある。

③Neonatal Formulary 6th ed. 2011 (5.4.73)

未熟児無呼吸発作には通常カフェインが使用されるが、本薬の併用により付加的な効果があり得るとの記載がある。新生児の教科書で推奨されていることがある 2～5 mg/kg/hr の投与量では、脳実質内出血や痙攣性疾患がある場合等では潜在的にリスクがある場合があるとの記載がある。監視すべき副作用として、過興奮、心房ブロック、さらに 1 mg/kg/hr を 36～48 時間以上投与する場合には血圧上昇の記載がある。

2) 国内のガイドライン、診療マニュアル等

①「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」（日未熟児新生児会誌. 10: 105-109, 1998）（5.4.26、以下、「投与指針」）

種々の治療（一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP 療法等）に抵抗性の未熟児無呼吸発作に対し本薬を適用する旨の記載がある。本薬の投与方法については、公表文献において、本薬の血中濃度と有効性及び安全性の関連性が示唆されていること、1 mg/kg/hr 以下の低用量において効果が認められ、副作用も軽微である可能性が報告されていること、0.2 mg/kg/hr において有効性が確認できた血中濃度である 0.47 µg/mL に達することが可能と考えられたこと等に基づき、本薬を静脈内に持続的に点滴投与する（0.2 mg/kg/hr から開始し、効果が十分でない場合は徐々に増量するが、1.0 mg/kg/hr を超えないこと）との記載がある。使用上の注意として、有害反応（嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血等の消化器症状、振戦、痙攣等の易刺激症状）が現れた場合には、減量、中止等の適切な処置を行う旨、生後早期や高用量投与例において重篤な副作用の報告が多いことから、特に生後 1 週間未満や利尿が十分でない状態及び時期には極低用量の投与が望ましい旨の記載がある。また、未熟児無呼吸発作に対する第一選択薬としては臨床使用経験が豊富であるキサンチン製剤を使うべきであり、キサンチン製剤の効果が不十分と考えられる場合に本薬を併用する方法があるとの記載がある。

②新生児学入門第 4 版（仁志田 ら 編. p267, 2012）（5.4.27）

アミノフィリン無効例に効果が期待できること及び著者らの使用経験として、0.2～0.4 mg/kg/hr で副作用はほとんどなく効果が認められるとの記載がある。

③小児科学第 3 版（大関・近藤総編集. p581-583, 2008）（5.4.29）

0.2 mg/kg/hr で持続静注し、1 mg/kg/hr を超えない範囲で必要に応じ増量するとされ、投与指針と同様の投与量の記載がある。副作用として、高血圧、易刺激性、けいれんの記載がある。

④NICU マニュアル第 5 版（新生児医療連絡会編. p263, 2014）（5.4.28）

負荷投与の必要はないこと及び維持投与量は 0.1～0.5 mg/kg/hr との記載がある。

⑤最新 NICU マニュアル改訂第 5 版（京都府立医科大学周産期診療部 NICU 編. p74, 2012）（5.4.30）

著者らの使用経験として、0.1～0.5 mg/kg/hr で副作用はほとんど経験しなかったとの記載がある。

⑥小児内科 第42巻増刊号（「小児内科」「小児外科」編集委員会共編. p808-810, 2010）（5.4.31）

メチルキサンチン製剤に不応の無呼吸発作例に対する二次選択薬として使われることが多いとの記載がある。投与方法は、負荷投与として 1.5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与し、維持投与量は 0.2 mg/kg/hr であるが、効果不十分と判断される場合には 0.4 mg/kg/hr へ増量するとの記載がある。

（3）公表文献における記載

提出された公表文献は、CAplus (Chemical Abstracts)、MEDLINE、EMBASE、BIOSIS、Web of Knowledge、JMEDPlus 及び JAPICDOC より、「DOXAPRAM」、「INFANT」等をキーワード³として 2014 年 1 月時点で検索された臨床試験に関する文献に、Cochrane Systematic Review で Neonatal Group が行った本薬に関するレビュー³ 報において採用された文献 6 報を加えたもののうち、未熟児無呼吸発作に対する有効性評価に関する記載があり、維持投与量として 1 mg/kg/hr 以下で持続静脈内投与されたもの 10 報（海外 4 報、国内 6 報）が有効性に関する資料として選択されている。また、本薬の有害事象に関する記載のあった 27 報（海外 14 報、国内 13 報）が安全性に関する資料として選択されている。

1) 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 20 年 3 月、以下、国内臨床研究）（5.4.32、山崎、*産期医学* 43: 603-610, 2013）

静注用アミノフィリンに不応⁴の在胎 22 週以上 33 週未満（登録時の受胎後週齢 35 週未満）の未熟児無呼吸発作⁵患児（目標症例数 42 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、国内の投与指針及び公表文献を踏まえ、負荷投与として本薬 1.5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した後、維持投与として 0.2 mg/kg/hr を持続静脈内投与し、増量基準⁶のいずれかに該当する場合は 0.4 mg/kg/hr に増量することと設定された。投与期間は 7 日間と設定された。本薬群、プラセボ群ともに静注用アミノフィリンは試験期間中維持投与量にて継続された。

本試験に組み入れられた 72 例（本薬群 36 例、プラセボ群 36 例）のうち、試験薬が未投与の 1 例を除く 71 例（本薬群 36 例、プラセボ群 35 例）が FAS (full analysis set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目と設定された、投与 7 日間の試験薬投与期間中における効果不十分による中止をイベント⁷とした Kaplan-Meier 曲線は、図 1 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との対比較において、

³ CAplus, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS の検索式:「DOXAPRAM and (PHARMACOKINETICS or DOSES or DOSE or SIDE EFFECT or SIDE EFFECTS or SAFETY or PLASMA or TOXIC or ADVERSE EVENT or TOXICITY or EFFICACY or OVERDOSE or METABOLITE or METABOLITES) and (HUMAN or CLINICAL or DOUBLE-BLIND or TRIAL or CONTROLLED STUDY or RANDOMISED TRIALS or PATIENTS or PATIENT) and (INFANTS or INFANT or NEONATES or NEONATE or PRETERM or NEWBORNS or BABIES or FETAL or FETALS)」, Web of Knowledge の検索式:「(ドプラム or DOXAPRAM or ドキサプラム) and 未熟児」、JMEDPlus, JAPICDOC の検索式:「DOXAPRAM and (INFANT or METABOLITES)」。

⁴ 本臨床研究では静注用アミノフィリンが投与され（負荷投与量は 6 mg/kg とされ、維持投与量は、酸素供給の有無別にテオフィリンの母集団クリアランス及び体重を考慮した計算式で決定された）、アミノフィリン負荷投与終了以降に、アミノフィリン投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上認めたもの、又は、アミノフィリン投与中に 1 回でもマスク&バギングを要したものを、アミノフィリン不応と判定した。

⁵ 本臨床研究では、未熟児無呼吸発作は、①20 秒以上の呼吸休止、②心拍数が 100/分以下の呼吸休止、③SpO₂ 89%以下が 5 秒以上持続する呼吸休止、のいずれかに該当するものと定義された。

⁶ 増量基準: ①維持投与中の 1 時間以内に無呼吸発作を 2 回以上認める、②維持投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上認める、③維持投与中に 1 回でもマスク&バギングを要する。

⁷ 試験治療の効果不十分により、以下のいずれかで担当医師が治療変更を必要と判断した場合。①維持投与中に、1 時間以内に無呼吸発作を 2 回以上みとめる、②維持投与中の 8 時間以内に無呼吸発作を 3 回以上みとめる、③1 回でもマスク&バギングを要する、④その他、試験治療の効果不十分により治療変更を必要と判断。

本薬群に対するプラセボ群のハザード比は 2.634 であり、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0007$ 、log-rank 検定)。また、投与 7 日間のイベント発生率[99%信頼区間]は、本薬群 67.5 [51.1, 82.9] %、プラセボ群 90.5 [76.8, 97.7] % (Kaplan-Meier 推定量) であった。

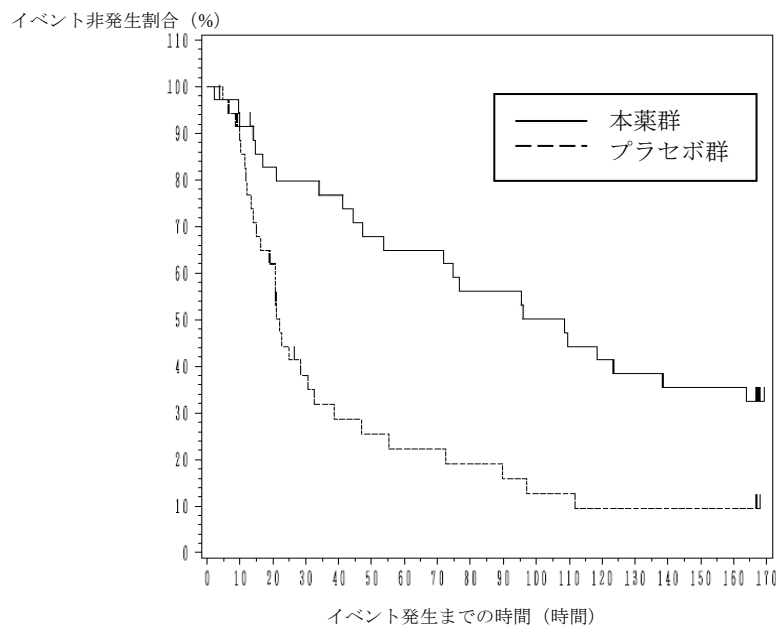


図 1 効果不十分による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

試験薬投与期間中の有害事象は、本薬群 8.3% (3/36 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。認められた事象は、新生児脳出血、ビタミン K 欠乏、新生児循環不全各 1 例であり、新生児循環不全の 1 例 (重度・重篤) を除き、軽度・非重篤であった。いずれも試験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。死亡例は認められなかった。

試験薬投与終了/中止から退院時までに認められた重篤な有害事象は、本薬群 3 例 (壊死性腸炎 2 例、脳室周囲白質軟化症 1 例)、プラセボ群 4 例 (脳室周囲白質軟化症 2 例、壊死性腸炎、肺炎/代謝性アシドーシス/カルニチン低値各 1 例) であり、いずれも試験薬との因果関係は否定された。壊死性腸炎に関しては、本薬群の 2 例は重度及び中等度で、転帰は回復及び軽快であったが、プラセボ群の 1 例は、壊死性腸炎による栄養失調及び呼吸不全で死亡した。

2) 海外における公表文献

海外で実施された主な臨床研究に関する公表文献の内容は、表 2 のとおりであった。

安全性について、本薬が投与された未熟児無呼吸発作患児において、壊死性腸炎が 9 例認められ、転帰が明記され死亡となっているものは 1 例であった。

表2 本薬に関する海外公表文献

出典	対象	用法・用量	結果
Bairam A et al. <i>Lancet</i> . 5: 793-794, 1986	カフェインに不応の未熟児無呼吸発作 8 例	0.25 mg/kg/hr。 (カフェインを併用)	<有効性> 投与前後で 100 分あたりの未熟児無呼吸発作回数が減少 (投与前 1.14 回、投与後 0.19 回) <安全性> 記載なし。
Bairam A et al. <i>Biol Neonate</i> . 61: 209-213, 1992	未熟児無呼吸発作 8 例	0.25 mg/kg/hr で開始、24 時間後に 1.0 mg/kg/hr に増量して 24 時間投与。 (キサンチン製剤の併用なし)	<有効性> 投与前後で、未熟児無呼吸発作の頻度が減少、気道閉塞圧が上昇。1 回換気量、分時換気量、平均吸気速度が 2 日目に上昇。 <安全性> 記載なし。
Barrington KJ et al. <i>Acta Paediatr</i> . 87: 191-194, 1998	アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作 56 例 (挿管して人工換気実施中) を 2 群に無作為割付 (本薬群 27 例、プラセボ群 29 例)	3.5 mg/kg を静脈内投与後、1.0 mg/kg/hr で抜管 48 時間後まで投与。	<有効性> 試験期間中に抜管に成功した患児は本薬群及びプラセボ群とも各 15 例であった。平均挿管期間は本薬群 2.6 日、プラセボ群 2.9 日であった。 <安全性> 本薬群: 血圧上昇、大葉性無気肺 2 例、易刺激性、代謝性アシドーシス各 1 例。 プラセボ群: 血圧上昇 1 例。 死亡例 5 例 (本薬群 3 例: 敗血症 2 例、壊死性腸炎 1 例、プラセボ群 2 例: 壊死性腸炎、進行性呼吸不全各 1 例)。
Huon C et al. <i>Acta Paediatr</i> . 87: 1180-1184, 1998	カフェインに不応の未熟児無呼吸発作 29 例を 2 群に無作為割付 (本薬群 14 例、プラセボ群 15 例)	盲検下にて 0.5 mg/kg/hr を投与。 (カフェインに上乗せ)	<有効性> 本薬群 12/14 例、プラセボ群 14/15 例で抜管に成功。 <安全性> 記載なし。
Alpan G et al. <i>J Pediatr</i> . 104: 634-637, 1984	11 例 (アミノフィリンに不応)	2.5 mg/kg/hr。 (アミノフィリンからの切り替え)	<有効性> 投与後に 11 例中 8 例で未熟児無呼吸発作回数の減少。 <安全性> 過量投与 (予定の 4 倍の速度) で投与された 1 例にびくつきが認められたが投与中止により消失。
Sagi E et al. <i>Arch Dis Child</i> . 59: 281-283, 1984	アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作 5 例	2.5 mg/kg/hr。 (アミノフィリンに上乗せ)	<有効性> 全例で本薬投与 4~32 時間後までに未熟児無呼吸発作は完全に抑制された。 <安全性> 記載なし。
Barrington KJ et al. <i>J Pediatr</i> . 108: 124-129, 1986	アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作 12 例	2.0 又は 2.5 mg/kg/hr。 (アミノフィリンに上乗せ)	<有効性> 投与後の分時換気量、一回換気量、平均吸気量及び閉塞後の 100 msec あたりの気道圧が増加。 <安全性> びくつき、易刺激性及び頻発啼泣 (2 例)、痙攣発作 (2 例、投与中止)。
Beaudry MA et al. <i>Dev Pharmacol Ther</i> . 11: 65-72, 1988	アミノフィリン又はカフェインに不応の未熟児無呼吸発作 13 例	2.0~2.5 mg/kg/hr。 (アミノフィリン又はカフェインに上乗せ)	<有効性> 13 例中 12 例で未熟児無呼吸発作が改善。PaCO ₂ が減少。 <安全性> 吐き戻し及び嘔吐 1 例 (中止後回復)、水晶体後繊維増殖 2 例、血圧上昇 1 例、壊死性腸炎 3 例。
Peliowski A et al. <i>J Pediatr</i> . 116: 648-653, 1990	未熟児無呼吸発作 31 例 (プラセボ群、テオフィリン群各 10 例、本薬群 11 例)	初回投与として 3 mg/kg、維持投与として 1.5 mg/kg/hr。	<有効性> 投与 48 時間において、本薬群 7/11 例、テオフィリン群 8/10 例、プラセボ群 2/10 例で効果が認められ、発作回数はそれぞれ、投与前 0.94、0.72、0.70 回/時、投与後 0.42、0.34、0.71 回/時であり、本薬群及びテオフィリン群で減少。 <安全性> 記載なし。

(次のページに続く)

表2 本薬に関する海外公表文献

Brion LP et al. <i>J Perinatol.</i> 11: 359-364, 1991	超低出生体重児でアミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作 12 例	テオフィリンの血中濃度により、開始用量として 0.1 又は 0.5 mg/kg/hr、効果がみられるまで 0.1 又は 0.1~0.5 mg/kg/hr 刻みで 0.5 又は 1.5 mg/kg/hr まで増量。 (アミノフィリンに上乗せ)	<有効性> 24 時間あたりの未熟児無呼吸発作回数は、投与前の 4.2 回に対し、最大用量投与時で 1.1 回に減少。 <安全性> 軽度の易刺激性 1 例 (投与中止により消失)。
Tay-Uyboco et al. <i>Biol Neonate.</i> 59: 190-200, 1991	未熟児無呼吸発作 16 例 (本薬単独群 10 例、本薬+テオフィリン併用群 6 例)	2.5 mg/kg を静脈内投与後、1.0 mg/kg/hr、改善がみられない場合 12 時間毎に 0.5 mg/kg/hr ずつ増量 (最大 3.0 mg/kg/hr)。効果が認められた場合 20% ずつ減量 (静注で効果があった場合は経鼻胃管からの投与に変更)。	<有効性> 24 時間あたりの無呼吸発作回数は、本薬単独群では投与前 16.7 回から投与後 2.1 回、本薬+テオフィリン併用群では投与前 38.2 回から投与後 7.9 回に、両群で減少。 <安全性> 有害事象は、単独群 8/10 例 (びくつき 5 例、栄養不耐症、早期歯牙萌出、血便各 3 例、壊死性腸炎、高血圧各 1 例)、併用群 4/6 例 (びくつき 2 例、栄養不耐症 2 例、早期歯牙萌出、血便、高血圧各 1 例) (因果関係の記載なし)。
Poets CF et al. <i>Biol Neonate.</i> 76: 207-213, 1999	カフェインに不応の未熟児無呼吸発作 15 例 (静脈内投与群 6 例、経腸投与群 9 例)	静脈内投与群: 0.5 mg/kg/hr で開始、次の 6 時間で効果不十分な場合 0.5 mg/kg/hr から 2 mg/kg/hr に増量。 経腸投与群: 1 回 2 mg/kg を 2 時間毎に投与、次の 6 時間で効果不十分な場合 1 回 8 mg/kg を 2 時間毎に増量。	<有効性> 投与経路により呼吸機能に与える影響に差違は認められなかった。 <安全性> 経腸投与群: 胃内残渣及び嘔吐 3 例 (中止により消失)。経腸投与から静脈内投与へ切り替え例で C-反応性蛋白増加 1 例。
Barbé F et al. <i>Ther Drug Monit.</i> 21: 547-552, 1999	カフェインに不応の未熟児無呼吸発作 297 例 (第 1 期 (1991~1994 年) 124 例、第 2 期 (1995~1997 年) 173 例)	0.5~2.5 mg/kg/hr で静脈内投与又は 7.5 mg/kg/回 1 日 4 回を経腸投与。 (カフェインに上乗せ)	<有効性> 記載なし。 <安全性> 第 1 期: 重症有害事象 4/124 例 (びくつき 2 例、高血圧、頻脈、栄養不耐症、痙攣発作、腹部膨満、嘔吐、持続的振戦各 1 例) 第 2 期: 重症有害事象 1/173 例 (びくつき 1 例)。
Maillard C et al. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 70: 540-545, 2001	カフェインに不応の未熟児無呼吸発作 40 例	0.5~1.0 mg/kg/hr (14 例は途中で 30 mg/kg/日の経腸投与に切り替え)。 (カフェインに上乗せ)	<有効性> 記載なし。 <安全性> QTc 延長 (440 ms 超) 6 例、胃内残渣及び腹部膨満 11 例、胃吸引物及び便中の血液混入 5 例、壊死性腸炎 4 例 (転帰記載なし)、高血圧 2 例。 消化器系の事象 9/20 例は副作用の可能性が考えられた (その他については因果関係の記載なし)。

また、Cochran Database of Systematic Reviews (Henderson-Smart DJ et al. *Cochran Database of Systematic Reviews. Issue 4, Art. No.: CD000074. DOI: 10.1002/14651858. CD000074*, 2004.) において、未熟児無呼吸発作に対する本薬による治療に関する文献が網羅的に検索され、文献 1 報 (Peliowski A et al. *J Pediatr.* 116: 648-653, 1990、表 2 参照) がレビューの対象とされた。本薬は投与 48 時間までの無呼吸発作を減少させる可能性はあるが、それを裏付ける情報及び安全性を評価する情報が限られていること、長期予後は検討されていないこと、本薬による治療の臨床的な位置付けを確認するため、更なる研究を要すると結論付けられている。

3) 国内における公表文献

後向き調査等として国内で実施された主な臨床研究に関する公表文献の内容は、表 3 のとおりであった。

安全性について、本薬が投与された未熟児無呼吸発作患児において、壊死性腸炎が 2 例、多発性胃穿孔が 2 例認められ、壊死性腸炎 1 例及び多発性胃穿孔 1 例の転帰は死亡であった。いずれの症例も投与量は 1 mg/kg/hr 以上であった。

表3 本薬に関する国内公表文献

出典	対象	用法・用量	結果
波田 ら, <i>日 新生児会誌</i> . 24: 133-139, 1988	キサンチン製剤に 不応の未熟児無呼 吸発作 16 例	0.2 mg/kg/hr (0.16、0.5 mg/kg/hr が各 1 例)。 (キサンチン製剤の併用/切り 替えの有無は記載なし)	<有効性> 10 例で未熟児無呼吸発作が完全に消失。1.0～2.5 mg/kg/hr で投与した過去データと比較して効果は同程度であった。 <安全性> 消化管出血、胃酸分泌亢進各 1 例 (投与量 0.2 mg/kg/hr、い ずれも減量により消失)。
Yamazaki T et al. <i>Pediatr</i> . 43: 124-127, 2001	テオフィリンに不 応の未熟児無呼吸 発作 304 例 (後向 き調査)	106 例: 1 mg/kg/hr 以下 (初期 投与量 0.36±0.22 mg/kg/hr、最高 投与量 0.51±0.28 mg/kg/hr)。 198 例: 非投与。 (アミノフィリン又はテオフ ィリンに上乗せ)	<有効性> 本薬投与例の死亡率は 0%、非投与例の死亡率は 7.1%であ った。本薬投与例のうち、24.5%で未熟児無呼吸発作がほ ぼ消失、53.8%で 50%程度に減少。 <安全性> 2/106 例: 一時的な胃吸引の増加 (投与量 0.3 mg/kg/hr、投 与継続するも症状消失)。
宮本 ら, <i>日 小児会誌</i> . 105: 17-21, 2001	未熟児無呼吸発作 97 例 (後向き調査)	開始用量 0.2 mg/kg/hr、コント ロール不良の場合は最大量 0.7 mg/kg/hr まで増量。 (一部キサンチン製剤の併用 あり)	<有効性> 51.5%で著効 (投与開始前後各 24 時間の比較で、未熟児無 呼吸発作回数が 50%以下)。 <安全性> 1/97 例: 腹部膨満 (投与量 0.7mg/kg/hr。投与中止により軽 快)。
野村 ら, <i>日 未熟児新生 児会誌</i> . 19: 109-114, 2007	超低出生体重児 61 例のうち本薬投与 例 35 例 (後向き調 査)	開始用量 0.25～0.5 mg/kg/hr、重 症例は 1.0 mg/kg/hr まで漸増 (最高投与量 0.7±0.2 mg/kg/hr)。 (キサンチン製剤の併用/切り 替えの有無は記載なし)	<有効性> 未熟児無呼吸発作の増加に伴い追加した治療の有効性は、 本薬 0.25～1.0 mg/kg/hr までの投与量において、Nasal-DPAP と同程度であった。 <安全性> 1/35 例: 腹部膨満等の副作用。
藤岡 ら, <i>日 未熟児新生 児会誌</i> . 22: 89-96, 2010	極低出生体重児の 未熟児無呼吸発作 126 例 (後向き調 査)	開始用量 0.2 mg/kg/hr、必要に 応じて 0.5～1.0 mg/kg/hr まで増 量 (本薬を第一選択とし、効果 不十分の場合キサンチン製剤 を併用、効果十分の場合 0.15 ～0.2 mg/kg/hr まで減量可)。	<有効性> 在胎週数 30 週未満では、30 週以上と比較して、本薬の平 均使用日数が長かった。人工換気を要した症例はなかった。 <安全性> 本薬が原因と考えられる重篤な有害事象は認められなかつ た。
Kumita T et al. <i>Acta Paediatr Scand</i> . 80: 786-791, 1991	メチルキサンチン 製剤に不応の未熟 児無呼吸発作 31 例	Group1 は 1.0 mg/kg/hr (11 例)、 Group2 は開始用量 0.2 mg/kg/hr、効果不十分の場合 1.0 mg/kg/hr まで増量可 (20 例)。 (メチルキサンチン製剤を併 用)	<有効性> Group1: 9/11 例で有効 (投与前後で 50%以上の減少)。 Group2: 18/20 例で有効。2/20 例に副作用。 Group1 と Group2 の有効性は同程度であったが、副作用は Group1 で多かった。 <安全性> 有害事象は、Group 1: 8/11 例 (嘔吐、嘔気等の胃腸障害 7 例、多発性胃穿孔 1 例)、Group 2: 2/20 例 (胃出血、胃酸 分泌増加各 1 例)。
早川 ら, <i>日 新生児会 誌</i> . 21: 765-769, 1985	未熟児無呼吸発作 6 例 (うちアミノフ ィリン不応例 4 例)	0.7～2.0 mg/kg/hr。 (キサンチン製剤の併用はな し)	<有効性> 6 例中 5 例で未熟児無呼吸発作の減少が認められた。 <安全性> 過量投与 (7.6 mg/kg/hr) の 1 例に腹部膨満及び嘔吐がみら れたが投薬中止により回復。
Hayakawa F et al. <i>J Pediatr</i> . 109: 138-140, 1986	アミノフィリンに 不応の未熟児無呼 吸発作 12 例	1.0～1.5 mg/kg/hr で開始し、改 善みられない場合 2.0～2.5 mg/kg/hr に増量、改善みられた 場合 0.5～0.8 mg/kg/hr に減量。 (キサンチン製剤の併用はな し)	<有効性> 開始用量 (1.0～1.5 mg/kg/hr) において、12 例中 9 例で効 果が認められ、そのうちの 6 例で 0.5～0.8 mg/kg/hr への減 量に成功した。6 例が効果不十分又は一過性の効果であつ たため、2.0～2.5 mg/kg/hr に増量し、2 例で効果が認められ た。 <安全性> 増量例 6 例のうち、3 例に有害事象 (腹部膨満/胃内残渣増 加/嘔吐/易刺激性/びくつきが 2 例、高血糖/尿糖が 1 例)。

(次のページに続く)

表3 本薬に関する国内公表文献

汲田 ら, 日 新生児会誌. 23: 458-463, 1987	キサンチン製剤に 不応の未熟児無呼 吸発作 11 例	1.0~2.5 mg/kg/hr。 (キサンチン製剤の併用はな し)	<有効性> 11 例中 9 例で 50%以上の無呼吸発作の軽減がみられた。 <安全性> 嘔気・嘔吐 10 例、多発性胃穿孔 1 例 (胃切除後に呼吸不全 で死亡)。
早川 ら, 日 新生児会誌. 23: 810-814, 1987	未治療未熟児無呼 吸発作 39 例	0.5~2.0 mg/kg/hr で開始し、改 善みられない場合 2.5 mg/kg/hr まで増量可、改善みられた場合 は可能な限り減量。 (キサンチン製剤の併用はな し)	<有効性> 記載なし。 <安全性> 124 回の効果判定において、副作用は 21 回 (腹部膨満、胃 残渣の増加、嘔吐、高血糖・尿糖、易刺激性) 認められた。 いずれも投与中止又は減量により消退。
丸山 ら, 日 新生児会誌. 28: 434-438, 1992	アミノフィリンに 不応の未熟児無呼 吸発作 1 例	0.5mg/kg/hr、効果不十分な場合 1.5 mg/kg/hr まで増量。 (キサンチン製剤の併用はな し)	<有効性> 記載なし。 <安全性> 腹部膨満、胃残渣、便潜血陽性 (1.5 mg/kg/hr で投与中) が 発現、壊死性腸炎と診断された。投与中止するもその後死 亡。
長屋 ら, 日 新生児会誌. 33: 298-301, 1997	アミノフィリン又 はテオフィリンに 不応の未熟児無呼 吸発作 21 例	前期 (平成 3~4 年 9 例) : 最 大 1.0~2.0 mg/kg/hr。 後期 (平成 5~7 年 12 例) : 最 大 0.1~0.6 mg/kg/hr。 (アミノフィリン又はテオフ ィリンに上乗せ)	<有効性> 前期と比較して、後期では投与 1 日後の回数の減少は少な いが、2 日目以降は、同程度の無呼吸発作の減少が認めら れた。 <安全性> 前期 (実際の最大使用量 1.34 mg/kg/hr) で、嘔吐 2 例、壊 死性腸炎、便潜血陽性各 1 例 (いずれも減量又は中止によ り改善)。 後期 (実際の最大使用量 0.23 mg/kg/hr) は副作用なし。

4) 申請者に報告された副作用情報

1976 年 10 月から 2014 年 11 月 30 日までに申請者に報告された、未熟児無呼吸発作に対するドプラム注射液 400 mg (以下、「本剤」) 使用例における副作用情報 (公表文献又は自発報告) は、57 例であった。消化管に関連した副作用は 48 例 (壊死性腸炎、胃内残渣増加等) であり、うち死亡例は 3 例であった (表 4)。消化管以外の副作用は 12 例 (高血糖等) であり、転帰は不明の 1 例を除き軽快又は回復であった。

表4 企業に報告された死亡例 (1976 年 10 月~2014 年 11 月 30 日)

症 例	性別/在胎 週数/体重	原疾患(未熟児無 呼吸発作を除く) /合併症	事象名	本薬投与量及び経過	キサンチン製 剤併用の有無
1	男/29 週 6 日/946g	超低出生体重児/ 動脈管開存症	胃穿孔	日齢 1 : 1.25 mg/kg/hr で開始、日齢 7 : 胃吸引物血性 のため投与中止、日齢 8 : 穿孔発症 日齢 11 : 術後呼吸不全により死亡	有
2	女/28 週 6 日/1280g	極低出生体重児	壊死性腸炎	日齢 5 : 0.5 mg/kg/hr で開始し、1.5 mg/kg/hr まで増量 日齢 14 : 壊死性腸炎発症のため投与中止、 日齢 27 : 改善なく死亡	無 (キサンチン 製剤から切替)
3	男/28 週 3 日/555g	超低出生体重児/ 新生児呼吸窮迫 症候群 尿道下裂	壊死性腸炎	日齢 25 : 0.1 mg/kg/hr で開始、日齢 28 : 0.15 mg/kg/hr に増量 日齢 31 : 0.2 mg/kg/hr に増量、日齢 33 頃壊死性腸炎発 症、日齢 34 : 壊死性腸炎による敗血症性ショックによ り死亡	有

(4) 国内における使用実績 (日未熟児新生児会誌. 25: 103-109, 2013) (5.4.33)

日本未熟児新生児学会薬事委員会により、2012 年に、新生児医療連絡会⁸会員 223 医療機関に対して、国内における本薬の未熟児無呼吸発作に対する使用実態に関するアンケート調査が実施され、156 施設から回答が得られた (回収率 70%)。本薬を使用していると回答した医療機関は 59 施設 (37.8%) で、

⁸ 新生児医療及びそれに携わる医療従事者の学問的・社会的立場の確立・向上と、新生児医療をとりまく諸問題の解決に寄与することを目的として日本未熟児新生児学会内に設立された組織。

このうち本薬の維持投与量について 0.2～0.5 mg/kg/hr と回答した医療機関は 36 施設 (61.0%) で最も多く、次いで、0.2～1.0 mg/kg/hr と回答した医療機関は 10 施設 (17.0%) であった。また、負荷投与を実施していたのは 1 施設 (1.7%) のみであった。安全性については、安全又は投与量によっては安全と回答した医療機関は 146 施設 (93.6%) であった。重篤な副作用は 9 施設 (5.8%⁹) で経験され、その内容は、壊死性腸炎 (6 施設)、消化管出血 (2 施設)、腹部膨満 (1 施設) であった。未熟児無呼吸発作治療薬としての本薬の必要性について、119 施設 (76.3%) が必要不可欠又はあると便利と回答している。

(5) 海外における承認状況

海外では、2014 年 3 月現在、ドイツにおいて未熟児無呼吸発作の治療薬として本薬が承認されている。ドイツでは 2005 年に、「新生児や早産児の呼吸中枢が未熟なことによる中枢性無呼吸」の効能・効果、「15～30 分の時間をかけて 2～2.5 mg/kg の静脈内投与を行うのが基本で、最低用量から投与を開始し、徐々に漸増させ、最終的に 1 mg/kg/hr での持続点滴が可能」の用法・用量で承認されている。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、未熟児無呼吸発作に対する本薬の申請用法・用量における有効性について、以下のように説明している。

新生児学における教科書である Avery's Neonatology 等において、キサンチン製剤不応の未熟児無呼吸発作に対して本薬が効果を示し得る旨が記載されており、ドイツでは、未熟児無呼吸発作に対し本薬が承認されていること等を踏まえると、未熟児無呼吸発作に対する本薬の有効性についてはコンセンサスが得られているものとする。

一方、海外の教科書等で記載されている用量に比べ、今般の申請用量は低用量である。

本邦では、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害が本薬を投与した未熟児無呼吸発作患児で認められたこと等を踏まえ、「新生児、未熟児」に対する本薬の使用は禁忌とされている。しかしながら、本薬投与による有害事象の発現は血中本薬濃度と関連していると考えられることを踏まえ、国内において低用量投与法の検討が進められ、厚生労働科学研究として実施された国内臨床研究において、低用量投与法の有効性及び安全性が確認された。厚生労働科学研究として実施された臨床研究における用法・用量は、国内の投与指針 (山崎 ら、*日未熟児新生児会誌* 10: 105-109, 1998) における用法・用量 (本薬を静脈内に持続的に点滴投与し、投与速度は 0.2 mg/kg/hr から開始し、効果が十分でない場合は徐々に増量するが、1.0 mg/kg/hr を超えないこと) を基盤として設定された。ただし、小川らの報告 (小川 ら、*日児臨薬誌* 26: 97-101, 2013) において、0.2 mg/kg/hr の速度で静脈内に持続投与した場合には血中本薬濃度が定常状態に達するまでに約 1 日を要することが示唆されたため、投与開始 1 時間までに定常状態に到達できるよう初期負荷投与を付すこととされた。また、負荷投与の設定に伴い、維持用量についても安全性を考慮した血中本薬濃度の上限域とされている 5.0 µg/mL (Hayakawa F et al. *J Pediatr*. 109: 138-140, 1986) を超えないよう、増量時の用量が 0.4 mg/kg/hr までに変更され、臨床研究における用法・用量は「負荷投与量として本薬 1.5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与後、維持投与量として 0.2 mg/kg/hr の速度で静脈内に持続投与し、増量基準を満たす場合は 0.4 mg/kg/hr に増量すること」と設定された。本臨床研究において、主要評価項目である投与 7 日間の効果不十分による中止イベントの発現について、本薬群ではプラ

⁹ 回答のあった全施設に対する頻度が記載されている (9/156 施設)。本薬を使用している施設における頻度は 15.3% (9/59 施設)。

セボ群に対して統計学的に有意な改善が認められ、副次評価項目である無呼吸発作回数の抑制（本薬群の投与前：1.194 ± 0.9097、投与後：0.319 ± 0.5114 回、プラセボ群の投与前：1.094 ± 0.7696、投与後：0.571 ± 0.5960 回；平均値 ± 標準偏差）等も示唆されていることから、未熟児無呼吸発作に対する本薬の低用量投与法の有効性は示されていると考える。また、本臨床研究における血中本薬濃度の中央値は 0.472 µg/mL、全患児の血中本薬濃度は 2.0 µg/mL 未満（ドキサプラムとケトドキサプラムとの血清中総濃度の最大値は 2.073 µg/mL）であり（「（i）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、文献報告より未熟児無呼吸発作患児の血中本薬濃度範囲の目安と考えられる有効下限域 0.4 µg/mL 及び安全上限域 5.0 µg/mL の範囲内であったことから、低用量投与法の適切性が支持されたと考える。

以上より、今般の申請用法・用量は上記の臨床研究と同様に設定しており、海外の教科書等で記載されている用量に比べ低いものの、本薬の有効性を担保し得る用法・用量であると考ええる。

機構は、教科書、公表文献、ドイツにおける承認状況等を踏まえると、未熟児無呼吸発作に対する本薬の有用性について、一定のコンセンサスは得られていると考える。また、今般の申請用法・用量は海外の教科書等で記載されている用量に比べ低く、当該用法・用量の設定に当たり参考とされた有効血中濃度域も確立されたものとは言えないと考えるものの、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された国内臨床研究結果等を踏まえると、申請用法・用量における本薬の有効性は期待できると考える。

（2）安全性について

申請者は、未熟児無呼吸発作患児に対する本薬の申請用法・用量における安全性について、以下のよう

①壊死性腸炎等の胃腸障害について

本薬投与と胃腸障害の発現との関連について、本薬の非臨床試験において、胃酸分泌亢進、腸管収縮抑制及び腎血流量減少が認められていることから、これらの作用が胃腸障害の発現と関連している可能性は否定できないと考える。

本薬投与時の副作用発現率は、血中本薬濃度が 1.0 µg/mL 以下では 7%、5.0 µg/mL 以上では 48%と、血中本薬濃度の増加に伴って発現率が増加し、また認められた副作用のうち、21/26 件が胃腸障害に関連した事象であったと報告されていること（早川 ら、*日新生児会誌* 23: 810-814, 1987）を踏まえると、血中本薬濃度が 5.0 µg/mL 以上の場合には胃腸障害の発現リスクが上昇すると考えられる。申請用法・用量は、血中本薬濃度が 5.0 µg/mL 未満となるよう設定されており（「（1）有効性について」の項参照）、当該用法・用量で実施された国内臨床研究において、壊死性腸炎は本薬群で 5.6%（2/36 例）、プラセボ群で 2.9%（1/35 例）に認められているものの、いずれも試験薬の投与終了後の発現であり、因果関係は否定されている。また、本薬群の壊死性腸炎 2 例の発症時期は本薬投与終了/中止後 14 日及び 7 日であり、本薬投与終了/中止時の血中本薬濃度はそれぞれ 0.747 及び 1.34 µg/mL であったことを踏まえると、本薬による副作用である可能性は低いと考える。

国内外の公表文献において、本薬が投与された未熟児無呼吸発作患児における壊死性腸炎は、国内では 2 例、海外では 9 例報告され、その他の重篤な胃腸障害として、多発性胃穿孔が国内で 2 例報告されているものの、いずれも 1 mg/kg/hr 以上の維持投与量で発現している（「＜提出された資料の概略＞（3）公表文献における記載」の項参照）。また、製造販売後の自発報告において、本薬 0.5 mg/kg/hr 未満の低用量においても胃内残渣増加や胃腸出血等の胃腸障害が報告されているが、そのほとんどは非重篤な

事象である（「＜提出された資料の概略＞（3）公表文献における記載 4）企業に報告された副作用情報」の項参照）。なお、本邦における極低出生体重児（1500 g 未満）での壊死性腸炎又は消化管穿孔の発症頻度は 2003 年～2008 年の年次集計で 2.2～3.7%（Kusuda S et al. *Pediatr Res.* 72: 531-538, 2012）、壊死性腸炎の発症頻度は 2006 年～2008 年で 1.6%（153/9812 例）と報告されており（Isayama T et al. *Pediatrics.* 130: e957-965, 2012）、腸管の未熟性や感染等、早産児であること自体が壊死性腸炎の発現リスクでもあることが知られている。

以上より、申請用法・用量において、本薬の投与により壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現リスクが上昇する懸念は低いと考える。

また、胃腸障害以外に、国内外の公表文献において、本薬 0.5 mg/kg/hr 未満の投与時に溶血性貧血/メトヘモグロビン血症 1 例（神農 ら、*日産婦新生児血会誌* 19: 137-138, 2009）、高血糖 7 例（第 51 回日本未熟児新生児学会報告）が認められている。溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症については、同一症例の報告であり、本薬との因果関係を疑わせる情報はなく、本薬投与に関係する可能性は低いと考えられ、投与中止、治療により回復したと報告されている。高血糖については、発現が認められた患児の 6 例は 1000 g 未満、1 例は 1500 g 未満の低出生体重児であったことから、血糖コントロールの能力が限られていることによる影響が考えられ、また、いずれもキサンチン製剤が併用されており、併用薬による影響の可能性も考えられた。以上より、現時点で特段の注意喚起は必要ないものと判断した。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量で実施された国内臨床研究及び低用量が用いられた国内公表文献においても壊死性腸炎等の発現が報告されていることを踏まえると、低用量においても本薬投与による壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現リスクを否定することは困難であると考え。しかしながら、本薬を低用量で用いることにより、胃腸障害を含む有害事象の発現が減少する傾向が認められていること、申請用法・用量で実施された国内臨床研究における壊死性腸炎は本薬群 2/36 例、プラセボ群 1/35 例と群間で顕著な相違は認められていないこと、更に本薬の投与対象となる患児は、キサンチン製剤による治療においても未熟児無呼吸発作が残存している呼吸循環動態が不安定な患児であり、本薬投与の有無にかかわらず壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現リスクがより高い集団であると推察されること等を踏まえると、申請用法・用量における壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現リスクについて明らかな懸念は示唆されていないと考える。さらに、公表文献（表 2 及び表 3）及び製造販売後データにおいては、胃腸障害発現時に本薬の減量・中止等を行うことで、症状の消失・消退が確認されている患児も散見されることから、本薬投与後の患児の全身状態を注意深く観察し、胃腸症状発現時に早期把握及び早期介入することにより、その後の重症化を回避することは可能であると考え。

また、低用量で認められた胃腸障害以外の有害事象については、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症は国内及び海外の教科書その他に記載はなく、新生児に特有の事象とも考えられること、高血糖については現時点では本薬との因果関係を判断し得る情報が不足していることから、現時点での注意喚起等の対応は不要と考えるが、引き続き情報を収集する必要があると考える。

以上より、申請用法・用量において本薬の安全性は許容可能と考えるが、本薬投与中は全身状態の十分な観察が必要であること、及び胃腸障害等が発現した場合には投与中止等を考慮し、適切な処置を行う旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査等において、重篤な胃腸障害の発現状況について、患者背景等との関連も含め引き続き慎重に検討する必要があると考える。

②長期予後について

機構は、本薬を投与された未熟児無呼吸発作患児の長期予後について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MEDLINE、EMBASE、TOXFILE、BIOSIS 及び PhaDoMs より「DOXAPRAM」等をキーワードとして検索し、本薬を投与された未熟児無呼吸発作患児における予後が検討された公表文献 3 報を抽出した。国内の公表文献では、3 歳及び 6 歳における身体発育及び神経学的障害について非投与群と差が認められなかったことが報告されている（藤岡 ら、*日未熟児新生児会誌* 22: 51-60, 2010.）。一方、海外の公表文献では、本薬が修正月齢 9～15 ヶ月及び 18 ヶ月における精神発達に影響を及ぼす可能性を示唆された旨が報告されている（Lando A et al. *Acta Paediatr.* 94: 1680-1683, 2005、Sreenan C et al. *J Pediatr.* 139: 832-837, 2001.）。海外公表文献で報告された精神発達への影響について、本薬による中枢神経系への刺激作用による可能性を指摘する報告もあるが（Poets CF et al. *Biol Neonate.* 76: 207-213, 1999）、海外における本薬の製剤に添加剤として含まれるベンジルアルコールの影響によるものと考察する報告もある（Sreenan C et al. *J Pediatr.* 139: 832-837, 2001.）。また、本薬投与後の一過性の脳血流の減少が影響を及ぼす可能性も指摘されているが（Roll C et al. *Neuropediatrics.* 35: 126-129, 2004）、本邦で実施された臨床研究において、本薬の低用量投与の前後では脳血流に変化が生じないことが示唆されている（帽田 ら、*日未熟児新生児会誌* 23: 65-71, 2011）。

以上より、現時点において、本薬が未熟児無呼吸発作患児の長期予後に影響を及ぼすことを明確に示唆する情報はないと考える。

機構は、本薬が未熟児無呼吸発作患児の長期予後に及ぼす影響について、臨床上の大きな問題は示唆されていないと考えるが、現時点で得られている情報は限られていること、また海外では精神発達への影響を示唆する報告が認められることも踏まえ、関連学会等の協力の下、長期予後に係る情報を集積し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、国内外の教科書等において、本薬はキサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作に対する治療薬と位置付けられていること、また、キサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作患児を対象とした国内臨床研究において、本薬の有効性及び安全性が報告されていることを踏まえると、申請のとおり、効能・効果を「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。」と設定することは可能と考える。

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、未熟児無呼吸発作に対する用法・用量として、申請のとおり設定することは可能と考える。

ただし、既承認の効能・効果である「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」及び「急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患」については、新生児及び未熟児に対する安全性について新たな情報は得られていないこと、また既承認の効能・効果に対する用法・用量は未熟児無呼吸発作に対する用法・用量と比較して高いことも踏まえ、引き続き新生児及び未熟児に対する本薬の使用を禁忌とすることが適切と考える。

また機構は、国内臨床研究、投与指針、公表文献等を踏まえると、本薬投与時には、主にキサンチン製剤に上乗せして使用され则认为るものの、表2及び表3のとおり、単独投与又はキサンチン製剤からの切り替えによる使用例も認められることから、単独投与による使用も可能と考える。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、本薬については安全性上の理由により「新生児、未熟児」に対する使用が禁忌とされてきたこと、また、本邦において国内投与指針（山崎 ら、*日未熟児新生児会誌* 10: 105-109, 1998）に記載された用法・用量等での本薬の一定の投与経験は認められるものの、申請用法・用量における未熟児無呼吸発作患児への投与経験は限られること等を踏まえると、製造販売後調査を実施し、重篤な胃腸障害の発現状況等をはじめとする使用実態下での本薬の安全性及び有効性について、更に検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本剤の未熟児無呼吸発作への使用は、医学薬学上公知であると判断する。なお、製造販売後調査において、重篤な胃腸障害の発現状況等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について、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ドプラム注射液 400 mg
[一 般 名] ドキサプラム塩酸塩水和物
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した製造販売後の安全対策を含むドプラム注射液 400 mg（以下、「本剤」）の安全性に関する機構の判断は支持された。また、専門委員からも、壊死性腸炎等を含む重篤な胃腸障害の発現については、今般の低用量投与法により低減されることが期待できるが、リスクを完全に回避することは困難であるため、用法・用量を遵守し、患者の状態を慎重に観察しながら投与するよう、添付文書等で十分に注意喚起するとともに、低用量投与法における使用実態下での発現状況について、製造販売後調査等で更に検討する必要がある旨の意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「II.3. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 製造販売後調査等について」の項における検討及び専門委員からの意見も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 5 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 6 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 5 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な胃腸障害 ・中枢神経系障害及び筋障害	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 6 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査	・医療従事者向けの資材の作成と提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 7 のとおり、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない未熟児無呼吸発作患者を対象に、観察期間を本剤投与開始から投与終了 2 週間後まで、目標症例数を 200 例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な胃腸障害を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 7 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式（連続調査方式）
対象患者	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） 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
観察期間	本剤投与開始から投与終了 2 週間後まで
予定症例数	200 例
重点調査項目	重篤な胃腸障害
主な調査項目	・ 患者背景 ・ 合併症 ・ 前治療歴 ・ 本剤の使用状況 ・ 併用薬剤/併用療法の使用/実施状況 ・ 臨床検査 ・ 有効性評価（呼吸状態） ・ 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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。
(下線部追加、波線部変更)

[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。

（下線部追加、波線部変更）

[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。