

研究構成員名簿

主任研究者

名前	郵便番号	住所・所属・役職	電話	FAX
大西鐘壽	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学 小児科教授	087-891-2169	087-891-2172

分担研究者

松田一郎	862-0947	熊本市画図町重富575 江津湖療育園 施設長	096-370-0501	096-370-0503
石崎高志	862-0973	熊本市大江本町5-1 熊本大学大学院薬学研究科 臨床薬理研究室教授	096-371-4512 内4545	096-371-4639
辻本豪三	154-0004	東京都世田谷区太子堂3-35-31 国立小児病院小児医療研究センター 小児薬理研究部部長	03-3419-2476	03-3419-1252
藤村正哲	594-1101	和泉市室堂町840 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長兼新生児科部長	0725-56-1220	0725-56-5682

研究協力者

大西純一	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学付属病院 薬剤部 主任	087-891-2316	087-891-2318
森田修之	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学付属病院 薬剤部 部長	087-891-2309	087-891-2318

薬事委員会

名前	郵便番号	住所・所属・役職	電話	FAX
----	------	----------	----	-----

委員長

松田一郎	862-0947	熊本市画図町重富575 江津湖療育園 施設長	096-370-0501	096-370-0503
------	----------	------------------------------	--------------	--------------

委員

飯倉洋治	142-8555	東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学 小児科教授	03-3784-8000	03-3784-7410
伊藤 進	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学 小児科講師	087-898-5111 内2691	087-891-2172
大澤真木子	162-8666	東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学 小児科教授	03-3353-8111	03-5379-1440
藤村正哲	594-1101	和泉市室堂町840 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長兼新生児科部長	0725-56-1220	0725-56-5682
門間和夫	162-8666	東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器小児科教授	03-3353-8111 内23101	03-3356-0441
吉田一郎	830-0011	久留米市旭町67 久留米大学医学部 小児科助教授	0942-31-7565	0942-38-1792

専門委員

石崎高志	594-1101	熊本市大江本町5-1 熊本大学大学院薬学研究科 臨床薬理研究室教授	096-371-4512 内4545	096-371-4639
辻本豪三	154-0004	東京都世田谷区太子堂3-35-31 国立小児病院小児医療研究センター 小児薬理研究部部長	03-3419-2476	03-3419-1252

担当理事

大西鐘壽	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学 小児科教授	087-891-2169	087-891-2172
藤本孟男	480-1195	愛知県愛知郡長久手町岩作字雁又 21 愛知医科大学 小児科教授	0561-62-3311	0561-62-2886

小児医薬品調査研究班

藤村正哲	日本未熟児新生児学会	594-1101	和泉市室堂町840 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長兼新生児科部長	0725-56-1220	0725-56-5682
佐地 勉	日本小児循環器学会	143-8541	東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学医学部附属大森病院 第一小児科教授	03-3762-4151	03-3298-8217
大澤真木子	日本小児神経学会	162-8666	東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学 小児科教授	03-3353-8111	03-5379-1440
大平睦郎	日本小児血液学会	104-0045	東京都中央区築地5-1-1 国立がんセンター中央病院 小児科医長	03-3542-2511	03-3542-3815
岩田 力	日本小児アレルギー学会	112-8688	東京都文京区目白台3-28-6 東京大学医学部附属病院分院 小児科助教授	03-3943-3819	03-3943-3819
青木継稔	日本先天代謝異常学会	153-8515	東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学医学部附属大橋病院 第2小児科医学部長	03-3765-2648	03-3761-0546
村上睦美	日本小児腎臓病学会	270-1694	千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715 日本医科大学附属千葉北総病院 小児科部長	0476-99-1111	0476-99-1925
田中敏章	日本小児内分泌学会	154-0004	東京都世田谷区太子堂3-35-31 国立小児病院 小児医療研究センター 小児科医長 併 内分泌代謝研究部部长	03-3411-5735	03-3411-5735
阿部敏明	日本小児感染症学会	173-8605	東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部 小児科教授	03-3964-4091	03-5375-0124
豊島協一郎	日本小児呼吸器疾患学会	583-0872	大阪府羽曳野市はびきの3-7-1 大阪府立羽曳野病院 アレルギー小児科主幹兼科部長	0729-57-2121	0729-57-8002
原田徳蔵	日本小児栄養消化器病学会	565-0871	大阪府吹田市山田丘1-7 大阪大学医学部 保健学科教授	06-6879-2531	06-6879-2531
星加明德	日本小児心身医学会	160-0023	東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学附属病院 小児科教授	03-3342-6111	03-3344-0643
大西鐘壽	日本小児臨床薬理学会	761-0793	香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学 小児科教授	087-891-2169	087-891-2172
大和田 操	日本小児遺伝医学会	101-8309	東京都千代田区神田駿河台1-8-13 日本大学医学部附属駿河台病院 小児科助教授	03-3293-1711	03-3293-1798
宮本信也	日本小児精神神経学会	305-8575	つくば市天王台1-1-1 筑波大学 心身障害学系教授	0298-53-6716	0298-53-6504
田原卓浩	日本外来小児科学研究会	305-0006	東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立大蔵病院 小児科医長	03-3416-0181	03-3416-2222
春木英一	日本小児東洋医学研究会	180-0022	東京都武蔵野市境1-5-4 春木医院 院長	0422-51-4567	0422-54-1044

議 事 録

第1回厚生科学研究班会議の議事要録

日時：平成10年9月11日（金）18：00～19：00

場所：メトロポリタンホテル

記

出席者：主任研究者；大西鐘壽、分担研究者；松田一郎、石崎高志、
藤村正哲、伊藤 進（オブザーバー）

欠席者：辻本豪三（敬称略）

大西主任研究者より、採択までの経過説明が行われた。次いで本研究の遂行と密接な関係のある「小児医薬品調査研究班」の委員を日本小児科学会の17分科会の会長へ依頼した。その推薦規準として「小児医薬品に造詣が深く、しかも実務に詳しい人材で、調査を進めるに当たって分科会での取り纏めをお願いできる先生（人数1名、期限9月15日、連絡先大西宛）とした。大部分の分科会から回答を受けたと報告された。

分担研究者および研究計画は、以下のように決定された。

- 1) 小児用医薬品のoff-label useの実態調査を行う病院を決める。
小児病院や大学病院を主体に選択（担当；藤村分担研究者）し、倫理面の調査も予定している（担当；松田分担研究者）。
- 2) 健康保険で査定された薬剤の調査を行う。
期間は2ヵ月程度で、調査内容と依頼病院を決定する（担当；藤村分担研究者）。
- 3) 小児用の新しい医薬品のoff-label useのデータベースを作成し、選び出した論文の評価は、石崎分担研究者が行うことに決定された。
- 4) 大西主任研究者が日本臨床薬理学会から依頼された小児用の新しい医薬品の第1のカテゴリーと第2のカテゴリーの調査を17分科会の会長宛で依頼した。
現在までに回答が寄せられた医薬品について詳細に解析中であるが、この研究成果を研究報告書に報告することが決定された。
- 5) 配布資料内容の中で重要な点
関連学会との調整として、小児外科学会、麻酔科学会やその他の学会へ小児用医薬品のoff-label useの問題を中心に小児科学会が検討している旨の通知を行なうことについて小児科学会理事会で大西理事が了解をとることが決定された。

第2回拡大厚生科学研究班会議の議事要録
(第1回小児医薬品調査研究班会議)

「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」

日時：平成10年11月24日（火）13:00～17:00

場所：厚生省別館共用第11会議室

記

I. 厚生省医薬安全総合研究事業の組織 [欠席者、敬称略]

主任研究者 大西鐘壽

分担研究者 石崎高志、辻本豪三、藤村正哲、[欠席者、松田一郎]

研究協力者 日本小児科学会薬事委員会委員 [欠席者、飯倉洋治、藤本孟男]

小児医薬品調査研究班 日本小児科学会17分科会の代表委員

香川医科大学医学部附属病院 薬剤部 大西純一

オブザーバー 赤川治郎（医薬安全局審査管理課課長補佐）

II. 厚生科学研究大西班会議において合意された今年度の研究到達目標

1. 小児薬物療法における添付文書に記載のない医薬品の使用（小児用医薬品適応外使用；小児用医薬品 off-label use）

各分科会の代表委員が小児の適応外使用医薬品の各分科会別の優先順位表を作成し1月末日迄に主任研究者宛に送付する。その際、代表的な一つの医薬品について、エビデンスに基づいて医薬品の承認申請に利用できるように論文形式に纏めることを、念頭に置いて作業を行うこととした。この成果は究極的には小児の適応外使用医薬品を解決するための「小児臨床試験ガイドライン原案作成のための調査」の作業を行う上で極めて重要な資料となる。同時にそれに準じて当該医薬品の小児の適応外使用医薬品の問題解決等に利用することが出来る。

2. 小児科領域における重要な新医薬品

a. 分科会の代表委員が小児科領域における新医薬品に関する分科会別の優先順位表を作成し1月末日迄に主任研究者宛に送付する。

b. 作成された新医薬品に関する優先順位表は、ICHに準拠する小児用医薬品に関するガイドライン作成作業ならびにそれに基づいて治験等を行う上で重要な資料となる。

III. 中間報告

分科会の代表委員が小児医薬品の現状について発表（5～10分）したが、日本未熟児新生児学会は時間の関係で資料の配布のみとなった。

IV. 関連する事項の報告

1. 小児臨床試験ガイドライン原案作成のための調査（医薬安全局審査管理課管轄）

この事業は二年間にわたって実施され、日本小児科学会が委託され、薬事委員

会が実務を行う（9月20日開催の小児科学会理事会で報告済み）。そのワーキンググループとして松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、辻本豪三の各薬事委員により先ず素案が作成され、次いで薬事委員会にて検討して初年度の報告書を作成する予定である。10月1日に第一回ワーキンググループによる会合が医薬安全局審査管理課で開催された。

2. International Conference on Harmonization（医薬安全局審査管理課の管轄）

辻本豪三薬事委員により説明された。

3. 平成10年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業（健康政策局研究開発振興課の管轄、厚生科学研究関係）の紹介

a. 第4分野「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究」官民共同プロジェクト型

b. 津谷喜一郎主任研究者「難治疾患稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」の分担研究

4. オーフアンドラッグ（稀少疾病用医薬品）の文献を配布した。

第3回厚生科学研究班会議議事要録
(第2回小児医薬品調査研究班会議)

「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」

日時：平成11年2月5日（金）11:00～16:00

場所：厚生省別館共用第10会議室

記

I. 出席者 [欠席者、敬称略]

主任研究者 大西鐘壽

分担研究者 辻本豪三、藤村正哲、中川和子（石崎高志の代理）、松田一朗

研究協力者 日本小児科学会薬事委員 [欠席者、飯倉洋治、藤本孟男]

日本小児科学会17分科会の代表委員 [欠席者、青木継稔（代理；
吉田一朗）、宮本信也（代理；星加明德）]

香川医科大学医学部附属病院薬剤部 大西純一、森田修之

オブザーバー 赤川治郎（医薬安全局審査管理課課長補佐）、中山道子（東京大学、
ハーバード大学）、松田和子（札幌医科大学、ハーバード大学）

II. 研究発表

1. 「小児医薬品調査研究班」による研究発表

a. 小児薬物療法における添付文書に記載のない医薬品の使用
(小児用医薬品適応外使用；小児用医薬品 off-label use)

分科会の委員が小児の適応外使用医薬品の分科会別の優先順位表を作成した。その際、代表的な医薬品についてエビデンスに基づいて医薬品の承認申請に利用できるように、重要論文の列記、重要論文と要旨、論文形式等の研究報告を行った。この成果は究極的には小児の適応外使用医薬品を解決するための「小児臨床試験ガイドライン原案作成のための調査」を行う上で極めて重要な資料となる。同時にそれに準じて当該医薬品の小児の適応外使用の問題解決に役立てることが出来る。

b. 小児科領域における重要な新医薬品

分科会の代表委員が小児科領域における新医薬品に関する分科会別の優先順位表を作成し報告した。作成された新医薬品に関する優先順位表は、ICHに準拠する小児用医薬品に関するガイドライン作成作業ならびにそれに基づいて治験等を行う上で重要な資料となる。

2. 研究協力者による研究発表

大学附属病院及び総合病院において18歳未満の総ての年齢層を対象にして実際に内服、外用、注射で使用されている医薬品について、その年齢区分別の処方頻度等を1年間にわたって集計し調査した結果と、小児に処方されている主要な医薬品の添付文書からみた小児領域に関する規制事項とその問題点について香川医

科大学附属病院薬剤部長による報告が行われた。

3. 分担研究者の発表

International Conference on Harmonization (医薬安全局審査管理課の管轄) について厚生省の専門委員として辻本豪三分担研究者による現状の報告が行われた。

III. 重要事項の説明

研第4号 医薬審第104号平成11年2月1日付で厚生省健康政策局研究開発振興課課長と厚生省医薬安全局審査管理課課長の連名で各都道府県衛生主管部(局)長宛に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(別紙1)及び医薬審第107号平成11年2月1日付で厚生省医薬安全局審査管理課課長から各都道府県衛生主管部(局)長宛に「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」(別紙2)が通達された。赤川治郎課長補佐によりそれら通達内容の説明が行われた。

IV. 主任研究者の研究の進捗状況

1. 海外では既に市販されているが、本邦では使用出来ない小児薬物療法に必須の新医薬品や国内で治験中の主要な医薬品について小児科学会分科会及び製薬会社等が調査しlistを作成した。更に当該製薬会社から開発意向や承認国数等の資料の提供をうけ集計中である。
2. 小児薬物療法に関する本研究課題に対する製薬会社の自由記述式の意見を求めそれを集計した。
3. 小児用医薬品に関する資料を小児外科学会を始めとする小児関連学会へ送付し意見を求めると同時に関連資料の提供を要請した。

V. 関連する事業

1. 小児臨床試験ガイドライン原案作成のための調査

(医薬安全局審査管理課の管轄)

この事業は二年間にわたって実施され、日本小児科学会が委託され、薬事委員会が実務を行う(9月20日開催の小児科学会理事会で報告済み)。まず、松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、辻本豪三の各薬事委員によりそのワーキンググループが組織され10月1日に第一回会合が医薬安全局審査管理課で開催された。初年度は海外の重要な関連する資料を収集する。松田一郎委員長は米国のNIHのNICHD Dr. YaffeおよびFDAを訪れ実情を調査した。

2. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

(健康政策局研究開発振興課の管轄、厚生科学研究関係) 津谷喜一郎主任研究者

「難治疾患稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」は医薬品の適応外使用の根拠となっているエビデンスについて広く情報収集、評価、統合し、総合的データベースを作成し、今後の医薬品の適正使用に供する。

3. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

(健康政策局研究開発振興課の管轄、厚生科学研究関係)

第4分野「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究」官民共同プロジェクト型が採択された。



研 第 4号
医薬審第 104号
平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省健康政策局研究開発振興課長

厚生省医薬安全局審査管理課長

適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外の効能若しくは効果を目的とした又は承認を受けている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用（以下「適応外使用」という。）が行われているものについては、最近の厚生科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。

これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量（以下「効能又は効果等」という。）について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

- 1 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。
- 2 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否

の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。

- (1) 外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- (2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- (3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合



医薬審第 107号
平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

再審査期間中の医薬品の取扱いについて

医薬品の承認申請時に添付される臨床試験に関する資料においては、一般に、小児、高齢者、妊産婦等の特定の患者集団を対象とした試験成績は限られたものとなっている。このため従来より、当該医薬品の再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集することを指導しているところである。また、承認申請の対象にはならなかったものの、当該医薬品の薬理作用等からみて承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある場合には、医療に貢献するため、その速やかな承認取得が望まれる。

したがって、再審査期間中の医薬品の取扱いについて、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

- 1 再審査期間中の医薬品については、必要に応じ小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者等における有効性、安全性並びに適切な用法及び用量等に関する情報を収集するための市販後調査計画を立案し、十分な調査を実施すること。
- 2 1により得られた調査結果等を基に、遅滞なく当該患者群に対する使用上の注意等の記載の充実を図るとともに、必要に応じ用法及び用量等の承認事項一部変更承認申請を行うこと。
- 3 当初承認申請の対象にはならなかったものの、当該医薬品の薬理作用、諸外国における使用状況等からみて、また、当該医薬品の適正使用の観点から承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある医薬品については、再審査期間中に当該効能又は効果等を追加するための臨床試験の実施（治験）等を考慮すること。

付 録

新生児医薬品のPriority List

日本未熟児新生児学会

新生児疾患に有用でありながら、適応症として認められていない医薬品						
優先順位	薬品名	商品名	適応現状		適応疾患	新生児必要度調査(%)
			新生児	小児		
1	アミノフィリン	ネオフィリン	4	2	無呼吸発作は適応外	77
2	テオフィリン	テオトール	2	1	無呼吸発作は適応外	100
3	トキソプロラム	トプロラム	6	2	麻酔時の呼吸抑制、新生児に禁忌	97
4	メフェナム酸	ポンタール	5	1	PDA適応外	100
5	デキサメタゾン	デカトロン	4	2	BPD適応外	#
6	塩酸トゾリン	イタリン	4	3	新生児肺高血圧は適応外	97
7	フェンタニール	フェンタネスト	6	6	鎮静剤：2才以下禁忌	69
8	ニトログリセリン	ミスロール	4	3	PPHN適応外	91
9	リトカイン塩酸	キシロカイン	4	4	痙攣適応外	91
10	プロスタグランジンE1	プロスタジン	4	3	チアノーゼ型CHD適応外	72
11	プロスタグランジンE2	プロスタルモンE	4	4	チアノーゼ型CHD適応外	42
12	カフェイン	カフェイン	4	4	無呼吸発作は適応外	#
13	G-CSF	ノイトロジン、グラン	5	1	好中球減少症	75
外国で発売され日本未発売であって、新生児医療に不可欠な医薬品						
優先順位	薬品名	商品名	適応現状		適応疾患	
			新生児	小児		
1	NO	工業用一酸化窒素ガス	-	-	新生児肺高血圧症	
2	フェノバルビタール静注	Barbita	-	-	新生児痙攣	
3	Ribavirin吸入	Virazole	-	-	RSウイルス治療剤	#
5	RS virus immunoglobulin	Palivizumab(モノクローナル抗体)	-	-	RSウイルス予防剤	88

19980676

報告書 P. 92-94は下記に掲載

**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.
(薬事委員会報告)**

山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲
日本未熟児新生児学会雑誌. 10巻2号, pp.247-251, 1998

19980676

報告書 P. 94は下記に掲載

Doxapram treatment for apnea in preterm infants

Henderson-Smart DJ, Steer P

The cochrane Library. Issue 2, pp.1, 1998

DOXAPRAM

Use

Doxapram is of use in preterm babies who continue to have troublesome central or "mixed" apnoea despite treatment with caffeine (q.v.). It is usually given as a continuous intravenous infusion but has (experimentally) been given by mouth.

Pharmacology

Doxapram (first developed commercially in 1964) stimulates all levels of the cerebrospinal axis, and respiration seems to be stimulated at doses that cause little general excitation. A plasma doxapram concentration of 2 mg/l has been shown to double minute volume in healthy adults without producing any significant adverse effects, but there is no evidence of any additive benefit from raising the concentration above 1 mg/l in babies. High doses cause convulsions, and subconvulsive doses can still cause tachycardia, hypertension, hyperpyrexia, jitteriness, laryngospasm, and vomiting.

Oral caffeine is usually the drug of choice in the management of idiopathic neonatal apnoea but intravenous doxapram can sometimes bring additional benefit when caffeine on its own fails to control apnoea. The drug is usually given as a continuous infusion, but a single bolus of as little as 1 mg/kg is sometimes effective in the postoperative preterm baby. Oral treatment is more effective than is generally appreciated, though a higher dose is required because of poor absorption. Continuous positive airway pressure (CPAP) delivered to the nose may make tracheal intubation and ventilation unnecessary when other measures fail.

Doxapram is metabolised by the liver, the half life in babies (about 7 hours) being double that seen in adults. Significant tissue accumulation occurs (V_d about 6 l/kg), and some of the metabolic breakdown products are also potentially metabolically active. The optimum respiratory response is usually seen with a plasma concentration of 2–4 ng/ml, but the dose needed to achieve this plasma concentration varies. Adverse effects are increasingly common when the concentration exceeds 5 ng/ml. The dose recommended in certain neonatal texts (2.5 mg/kg per hour) is almost certainly potentially toxic in some babies (especially if there is evidence of an intraparenchymal cerebral bleed or an existing seizure disorder). Watch for adverse effects (including hyperexcitability and a rise in blood pressure if more than 1 mg/kg per hour has to be infused for more than 36–48 hours), remembering that its use in children has not yet been endorsed by the manufacturers.

Treatment

IV administration: Try 2.5 mg/kg as a loading dose over at least 5–10 minutes followed by a maintenance infusion of 0.3 mg/kg per hour (0.3 ml/hour of a solution made up as described below) where apnoea persists despite treatment with caffeine. Some babies respond only to a continuous infusion of 1.0 or 1.5 mg/kg per hour. High infusion rates are more likely to be required in babies more than 1 week old. Tissue extravasation can cause skin damage.

Oral administration: There is limited experience with oral administration. Try 6 mg/kg of the IV formulation diluted in a small amount of 5% dextrose once every 6 hours. Give an initial IV loading dose if possible.

Compatibility

Doxapram can probably be added (terminally) into a line containing standard TPN (but not lipid) when absolutely necessary (see reference below).

Supply and administration

Each stock 5 ml ampoule of 100 mg costs £1.10. To give an infusion of 1 mg/kg per hour of doxapram place 2.5 ml of the concentrate for each kilogram the baby weighs in a syringe, dilute to 50 ml with 10% dextrose saline, and infuse at 1 ml/hour. (A less concentrated solution of dextrose or dextrose saline can be used when necessary.) Doxapram is stable in solution and does not need to be prepared fresh every day, although some units change all IV infusions daily in an attempt to minimise the risk of bacterial contamination. The American IV formulation contains 0.9% benzyl alcohol.

-
- Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, et al. Low-dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:786–91.
- Bairam A, Akramoff-Gershan L, Beharry K, et al. Gastrointestinal absorption of doxapram in neonates. *Am J Perinatol* 1991; 8:110–3.
- Zenk KE. Y-site compatibility of drugs commonly used in NICU. *Neonatal Pharmacol Q* 1992;1:13–22.
- Henderson-Smart DJ, Steer P. Doxapram vs methylxanthine for apnea in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software, 1997. [SR] [See also a second doxapram review by the same two authors.]
-

日本

**12 新生児・未熟児への投与

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。

米国

Doxapram Hydrochloride [FR]

Brand Names Dopram®

Therapeutic Category Central Nervous System Stimulant, Nonamphetamine; Respiratory Stimulant

Use Respiratory and CNS stimulant; idiopathic apnea of prematurity refractory to xanthines

Restrictions Prescriber should include dosage calculation on order sheet.

Pregnancy Risk Factor B

Contraindications Hypersensitivity to doxapram or any component; epilepsy, cerebral edema, head injury, asthma or restrictive pulmonary disease, pheochromocytoma, cardiovascular or coronary artery disease, hypertension, hyperthyroidism, cardiac arrhythmias

Warnings Should be used with caution in newborns as the U.S. product contains benzyl alcohol (0.9%); recommended doses of doxapram for neonates will deliver 5.4-27 mg/kg/day of benzyl alcohol; large amounts of benzyl alcohol (>100 mg/kg/day) have been associated with fatal toxicity (gasping syndrome); the use of doxapram in newborns should be reserved for neonates who are unresponsive to the treatment of apnea with therapeutic serum concentrations of theophylline or caffeine

Adverse Reactions

Cardiovascular: Hypertension (dose related), tachycardia, arrhythmias, hypotension, flushing
(Continued)

Central nervous system: CNS stimulation, restlessness, lightheadedness, jitters, hallucinations, irritability, seizures, headache, fever

Hematologic: Hemolysis

Gastrointestinal: Abdominal distension, nausea, vomiting, retching, increased gastric residuals

Local: Phlebitis

Metabolic: Hyperglycemia

Neuromuscular & skeletal: Tremor, hyper-reflexia

Ocular: Lacrimation, mydriasis

Renal: Glucosuria

Respiratory: Coughing, laryngospasm, dyspnea

Miscellaneous: Diaphoresis

Drug Interactions Sympathomimetic drugs and MAO inhibitors may cause significant increase in blood pressure; general anesthetics

Stability Incompatible with aminophylline, sodium bicarbonate, thiopental sodium, and other alkaline solutions

Mechanism of Action Stimulates respiration through action on respiratory center in medulla or through reflex stimulation of carotid, aortic, or other peripheral chemoreceptors

Pharmacodynamics Following I.V. injection:

Onset of respiratory stimulation: Within 20-40 seconds

Peak effect: Within 1-2 minutes

Duration: 5-12 minutes

Pharmacokinetics

Metabolism: Extensive in the liver

Distribution: V_d : Neonates: 4-7.3 L/kg

Half-life:

Neonates, premature: 6.6-8.2 hours; clearance: 0.44-0.7 L/kg/hour

Adults: Mean: 3.4 hours

Usual Dosage I.V.:

Neonatal apnea (apnea of prematurity): Initial loading dose: 2.5-3 mg/kg followed by a continuous infusion of 1 mg/kg/hour titrated to the lowest rate at which apnea is controlled (maximum: 2.5 mg/kg/hour)

Adults: Respiratory depression following anesthesia:

Initial: 0.5-1 mg/kg; may repeat at 5-minute intervals; maximum total dose: 2 mg/kg

I.V. infusion: Initial: 5 mg/minute until adequate response or adverse effects seen; decrease to 1-3 mg/minute; usual total dose: 0.5-4 mg/kg or 300 mg

Administration Parenteral: I.V. use only: Dilute loading dose to a maximum concentration of 2 mg/mL and infuse over 15-30 minutes; for infusion, dilute in normal saline or dextrose to 1 mg/mL (maximum: 2 mg/mL); irritating to tissues; avoid extravasation

Monitoring Parameters Blood pressure, heart rate, deep tendon reflexes; for apnea: number, duration, and severity of apnea episodes

Reference Range Initial studies suggest a therapeutic range of at least 1.5 mg/L; toxicity becomes frequent at serum levels >5 mg/L

Nursing Implications Avoid extravasation, rapid infusion may cause hemolysis; not for use in newborns since doxapram injection contains significant amount of benzyl alcohol (0.9%)

Dosage Forms Injection: 20 mg/mL (20 mL)

「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び
対策に関する研究」

平成11年2月5日（金）

班長 大西 鐘壽

日本小児循環器学会代表 佐地 勉（東邦大学第一小児科学教室）

患児の治療・救命などに不可欠であり、かつ国際的に適応が確立しているが本邦では種々の理由で小児には認められていない薬物のリスト

Priorityの高い薬品

- 1) 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランジンE₁・CD
- 2) 肺高血圧クリーゼに対する一酸化窒素
- 3) 川崎病に対するガンマグロブリン大量療法
- 4) 発作性上室性頻拍発作に対するATP

適応拡大が強く望まれるその他の薬品

- 5) 心不全に対するACE阻害剤（エナラプリルなど）
- 6) ファロー四徴症の無酸素発作に対するプロプラノロール
- 7) 川崎病に対する経口アスピリン
- 8) 川崎病に対するウリナスタチン静注療法
- 9) 川崎病に対する経口ジピリダモール
- 10) 心室性期外収縮に対するフェニトイン
- 11) タリウム心筋シンチにおける薬物負荷としてのジピリダモール
- 12) 心エコーにおける薬物負荷としてのドブトレックス
- 13) 肺高血圧に対する血管反応性負荷試験としてのトラゾリン

以下各項目毎に述べる。