

## 22 参考文献

1. Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews, [updated 02 December 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1999. Updated quarterly.
2. Eyal F, Aplan G, Sagi E, et al. : Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : A double-blind controlled study. *Pediatrics*, 1985; 75:709-713.
3. Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T : Low-dose doxapram therapy in premature infants and its csf and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80:786-791.
4. 日本小児科学会新生児委員会 : 小児薬物療法の実態調査結果. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 1996; 9:95-100.
5. 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 : 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針. *日本未熟児新生児学会雑誌*、10:105-109、1998
6. 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 : 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与方法の検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌*、12 : 86-89、1999
7. Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M : Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics International*, 43:124-127, 2001

## 23 付録一覧

1. ドプラム添付文書
2. アプニション添付文書
3. ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対するモニタリング方法
4. 症例調査用紙
5. 説明文書、臨床試験参加同意書

\*2005年4月改訂（第2版，薬事法改正に伴う改訂）  
1999年12月改訂

貯 法：遮光，室温保存  
使用期限：3年（外装容器に表示）

劇 薬  
指 定 医 薬 品  
\*処方せん医薬品<sup>注</sup>

## 呼吸促進剤

# ドプラム<sup>®</sup>注射液

### DOPRAM<sup>®</sup>injectable

〔塩酸ドキサプラム注射液〕

日本標準商品分類番号

872219

承認番号	51AM-0101
薬価収載	1976年6月
販売開始	1976年10月
効能追加	1979年7月

### — 禁忌（次の患者には投与しないこと） —

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・胸郭・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，未熟児（「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

### — 組 成 ・ 性 状 —

販売名	ドプラム注射液
成分・含量 (1バイアル中)	日局塩酸ドキサプラム400mg
添加物 (1バイアル中)	クロロブタノール100mg
色・剤形	無色澄明・注射液
容 量	20mL
pH	3.5~5.0 (45°C以上の高温下に長時間放置するとpHが低下することがある)
浸透圧比	約0.5 (0.9%生理食塩液に対する比)

### — 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：  
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

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

#### 中枢神経系抑制剤による中毒時における注意

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。

### — 用 法 ・ 用 量 —

1. 麻酔時：  
通常0.5~1.0mg/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2.0mg/kgまでとする。  
点滴静注の場合は，はじめ約5mg/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5.0mg/kgまでとする。
2. 中枢神経系抑制剤による中毒時：  
通常0.5~2.0mg/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1.0~3.0mg/kg/hrの速度で投与する。
3. 遷延性無呼吸の鑑別診断：  
通常1.0~2.0mg/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。
4. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患：  
通常1.0~2.0mg/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<sub>2</sub>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2.4gである。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

#### 麻酔時における注意

本剤投与により，エピネフ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分間隔をあけるべきである。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

— 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

- (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PaCO<sub>2</sub>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ので注意すること。
- (7) 麻酔時における注意  
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）。
- (8) 急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患における注意

- 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（急性ハイパーカブニア）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PaCO<sub>2</sub>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、PaCO<sub>2</sub>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、PaO<sub>2</sub>が50 Torr以上に維持できないとき、PaCO<sub>2</sub>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、PaCO<sub>2</sub>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。

3. 相互作用

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

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%)、振せん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%)、悪心・嘔吐30件(1.12%)、頻脈29件(1.08%)であった。

(1) 重大な副作用

中枢神経：興奮状態(1.70%)、振せん(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。

(2) その他の副作用

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		悪心・嘔吐	下痢
肝臓	GOT上昇、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	

— 臨床成績 —

その他	咳嗽, 流涎, 流涙	体動, バッキ ング, 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
-----	---------------	----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

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婦人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) 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・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。

8. 過量投与

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が望ましい。

処置: 過度の中樞神経興奮に対してはバルビツレート静注, 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。

(参考) 体重当たり用量換算表

1回静注		(20mg/mL)				
投与量	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg	5.0 mg/kg	
20kg	0.5 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL	5.0 mL	
40kg	1.0	2.0	3.0	4.0	10.0	
60kg	1.5	3.0	4.5	6.0	15.0	
80kg	2.0	4.0	6.0	8.0	20.0	

点滴静注 (1時間あたりの投与量)

点滴量	1mg/kg/hr	2mg/kg/hr	3mg/kg/hr	4mg/kg/hr	5mg/kg/hr
20kg	1.0 mL	2.0 mL	3.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
40kg	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
60kg	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0
80kg	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)

— 薬物動態 —<sup>1,2)</sup>

健康成人男子にドキサプラム 1 mg/kgを静注した結果, 投与直後に血中濃度は最高に達した。血中濃度は静注後約4分で半減した。また, 48時間後までの尿中への排泄は約15%であった。

また, 術後患者に対しての1時間の点滴静注においても持続点滴により血中濃度は上昇し, 点滴終了後, 血中濃度は速やかに低下した。

1. 麻酔時 (N L A, 変法 N L A, G O F, thiamylal, G O P, G O E, thiobarbital, ketamine) の呼吸抑制ならびに覚醒遅延患者の呼吸機能と血液ガスの正常化および覚醒時間の短縮が認められた。
2. 薬物中毒患者に対して昏睡レベルの改善がみられ, 呼吸機能ならびに血液ガスの改善も認められた。
3. 手術後の呼吸抑制患者に対する呼吸抑制の鑑別診断に際して中枢性の抑制か末梢性の抑制かの鑑別が可能であった。
4. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患の患者を対象にドキサプラムの効果を検討した結果, 換気の増大および血液ガスの改善が認められた。

— 薬効薬理 —

1. 呼吸促進作用<sup>3,4)</sup>

手術予定の成人男女に対してドキサプラムは換気量を増加させることが認められている。

また, イヌによる実験でドキサプラムは動脈血ガス分圧を改善することが認められている。

2. 覚醒促進作用<sup>5)</sup>

術後の麻酔下における成人女性に対してドキサプラムは覚醒時間を短縮することが認められている。

3. 麻薬性鎮痛剤による呼吸抑制の改善作用<sup>6,7)</sup>

ドキサプラムは成人男女において麻薬性の鎮痛剤の鎮痛作用に影響を与えず呼吸抑制を改善した。

4. 作用機序<sup>8~11)</sup>

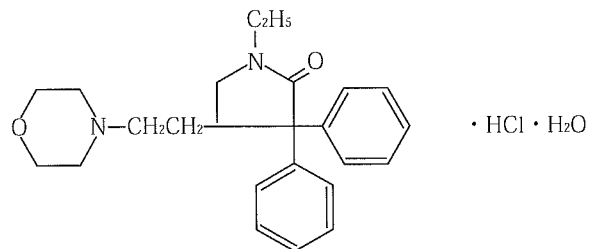
ネコを用いて試験した結果, ドキサプラムの呼吸促進作用は主に末梢性化学受容器を介して生じ, 呼吸中枢に選択的に作用することが認められている。

— 有効成分に関する理化学的知見 —

一般名: 塩酸ドキサプラム (Doxapram hydrochloride)

化学名: 1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidone monohydrochloride monohydrate

構造式:



分子式: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O

分子量: 432.99

性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール又は氷酢酸に溶けやすく, 水, エタノール又は無水酢酸にやや溶けにくく, エーテルにほとんど溶けない。

融点: 218~222°C

— 包 装 —

ドプラム注射液 1バイアル (20mL)  
5バイアル (20mL×5)


— 主 要 文 献 —

- 1) 藤田達士ほか：麻酔, 23(5) : 424, 1974.
- 2) 西邑信男ほか：基礎と臨床, 8(4) : 1294, 1974.
- 3) 西邑信男ほか：キッセイ薬品資料.
- 4) 久保田哲弘ほか：日薬理誌, 70(6) : 757, 1974.
- 5) Winnie, A.P. : Acta Anaesth. Scand., Suppl. 51 : 1, 1973.
- 6) Gupta, P.K. et al. : Br. J. Anaesth., 45 : 497, 1973.
- 7) Gupta, P.K. et al. : Anesthesia., 29 : 33, 1974.
- 8) Mitchell, R.A. et al. : Anesthesiology., 42(5) : 560, 1975.
- 9) Hirsh, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 189(1) : 1, 1974.
- 10) 久我哲郎ほか：日薬理誌, 69(5) : 701, 1973.
- 11) Funderburk, W. H. et al. : Fed. Proc., 21(2) : 324, 1962.

— 文 献 請 求 先 —

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL. 03-3279-2304

® 登録商標

\*製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号  
提携：A.H.ロビンス社（アメリカ）

23-VJ

未熟児無呼吸発作治療剤

**アプニション<sup>®</sup>注15mg Apnission**

〈アミノフィリン注射液〉

- 〔貯 法〕 室温保存  
開封後光を遮り保存すること。  
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。  
〔注 意〕 「取扱い上の注意」の項参照

\*注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21600AMZ00428000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年7月

**【禁 忌】** (次の患者には投与しないこと)

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

本剤は、下記の成分を含有する無色澄明な注射剤で、ワンポイントカットの無色アンプルに充填されている。

		1管(3mL)中の分量
有効成分	アミノフィリン	15mg
添加物	エチレンジアミン	0.66mg
	塩化ナトリウム	27.0mg
性状	本剤は、無色澄明な液体である。	
pH	8.5～9.5	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

アミノフィリンはテオフィリンを80%含有する。

**【効能・効果】**

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）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。二次性無呼吸を呈する患者には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

**【用法・用量】**

アミノフィリンとして、初回投与量を4～6mg/kg（本剤0.8～1.2mL/kg）、維持投与量2～6mg/kg/日（本剤0.4～1.2mL/kg/日）を1日2～3回に分けて、緩徐に静脈内注射する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

適宜増減の際にはテオフィリン有効血中濃度の上限である15μg/mLを超えないよう注意すること。また、血中濃度の上限付近でも治療に反応しない場合は、投与を中止し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

**【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)重篤な心筋障害等のある患者  
〔心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。〕
- (2)痙攣の既往歴のある患者  
〔痙攣を誘発することがある。〕
- (3)急性腎炎の患者  
〔腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。〕

(4)腎障害のある患者

〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕

(5)うっ血性心不全の患者

〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕

(6)肝障害のある患者

〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕

(7)発熱している患者

〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕

(8)キサンチン系薬剤を投与されていた母体から生まれた患者

〔テオフィリンは胎盤を通過することから、血中濃度測定等の結果により減量すること。「薬物動態」の項参照〕

(9)キサンチン系薬剤を投与されている授乳婦から授乳されている患者

〔テオフィリンは乳汁に移行することから、血中濃度測定等の結果により減量すること。「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)テオフィリンによる副作用の発現はテオフィリン血中濃度の上昇に起因するが多いため、以下の場合についてテオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。投与にあたっては副作用の発現に注意しながら慎重に投与し、副作用が発現した場合には減量又は投与を中止する。

- ①副作用が発現した場合
- ②投与量を変更する場合もしくは変更した場合
- ③慎重投与に該当する患者に投与する場合（「慎重投与」の項参照）

(2)早産・低出生体重児はクリアランスが児によって大きく異なる。また同一の児でも生後日数とともにクリアランスが変動することから、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましい。

3. 相互作用

早産・低出生体重児では、小児・成人と比較してテオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が高く、テオフィリンクリアランスに関与する代謝の割合は低い。（「薬物動態」の項参照）薬物代謝酵素に影響を与える薬剤との併用においては、小児・成人と比較してテオフィリン血中濃度への影響は少ないと考えられる。

小児・成人で報告されている他のキサンチン系薬剤の相互作用を以下に示すので、これら薬剤の併用にも注意すること。

（裏面につづく）

## 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
他のキサンチン系薬剤 テオフィリン コリンテオフィリン ジプロフィリン カフェイン等 中枢神経興奮薬 塩酸エフェドリン マオウ等	過度の中中枢神経刺激作用があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。
交感神経刺激剤（β刺激剤） 塩酸イプレナリル 塩酸ルンテロール 塩酸プロテロール 硫酸テルブタリン 塩酸フロチオロール等	低カリウム血症、心・血管症状（頻脈、不整脈等）等のβ刺激剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、β刺激剤の作用を増強するためと考えられる。 低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強することがある。また、連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンとハロタンの心臓に対する作用の相加又は相乗効果と考えられる。
塩酸ケタミン	痙攣があらわれることがある。 痙攣の発現に注意し、異常が認められた場合には抗痙攣剤の投与など適切な処置を行うこと。	痙攣閾値が低下するためと考えられる。
シメチジン 塩酸メキシレチン 塩酸プロパフェノン 塩酸アミオダロン エノキサシン ピペリジン水和物 塩酸シプロキサシン ノルフロキサシン トルトラフロキサシン 塩酸バズロキサシン プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チアベンダゾール 塩酸チクロピジン 塩酸ベラパミル 塩酸ジルチアゼム マレイン酸カルボキサミ フルコナゾール ジスルフィラム	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル 塩酸バラシクロビル インターフェロン イブuprofen シクロスポリン アロプリノール		テオフィリン血中濃度の上昇による と考えられる。
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
リファンピシン フェニバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
ジピリダモール	ジピリダモールの作用を減弱させることがある。	アデノシン拮抗作用による。
ラマトロバン	ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。	ラマトロバンの血中濃度上昇についての機序は不明である。
リルゾール	リルゾールの作用を増強（副作用発現）するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験でリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。
タバコ	禁煙（禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む）によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	喫煙により肝薬物代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。また、禁煙により血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

## 4. 副作用（頻度不明）

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸にキサンチン系薬剤を投与した症例で、文献上、以下の有害事象が報告されているが、因果関係については明らかになっていない。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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

壊死性腸炎、痙攣、高血糖、脳室内出血、未熟児網膜症、動脈管開存症、心機能不全、低ナトリウム血症、興奮、頻脈、嘔吐、腹部膨満、コーヒー残渣様物質、尿蛋白、尿糖、慢性肺疾患、気胸・間質性肺気腫、低カルシウム血症

以下の副作用は、他のキサンチン系薬剤で報告されており、早産・低出生体重児でも発現する可能性がある。

## (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシーショック ショック、アナフィラキシーショック（蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣、意識障害 痙攣又はせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

- 3) 急性脳症 痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 4) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 5) 消化管出血 潰瘍等による消化管出血(吐血、下血等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 赤芽球癆 赤芽球癆があらわれることがあるので、貧血があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害、黄疸 肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 頻呼吸、高血糖症 頻呼吸、高血糖症があらわれることがある。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹、紅斑(多形滲出性紅斑等)、固定薬疹
精神神経系	頭痛、不眠、神経過敏(興奮、不機嫌、いらいら感)、不安、めまい、耳鳴、振戦、しびれ、不随意運動、筋緊張亢進
循環器	顔面潮紅、動悸、頻脈、顔面蒼白、不整脈(心室性期外収縮等)
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、腹部膨満感、消化不良(胸やけ等)、しゃっくり
泌尿器	蛋白尿、頻尿
代謝異常	血清尿酸値上昇、CK(CPK)の上昇
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇
血液	貧血
その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、胸痛、発汗、低カリウム血症

5. 過量投与

(1) 症状

早産・低出生体重児においては、テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状(嘔吐、下痢)や精神神経症状(興奮、痙攣、昏睡、振戦)、心・血管症状(頻脈、心室頻拍、血圧低下、心不全)、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、呼吸促進等の中毒症状が発現しやすくなる。

一方、小児・成人においては、消化器症状(特に悪心、嘔吐)や精神神経症状(頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等)、心・血管症状(頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等)、低カリウム血症、その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置

過量投与時の処置には、テオフィリンを除去する方法と、出現している中毒症状に対する対症療法がある。血中テオフィリンの除去として、活性炭の経口投与、活性炭を吸着剤とした血液灌流、血液透析、交換輸血等がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

1) 痙攣の発現がある場合

気道を確保し、酸素を供給しながら、必要に応じて抗痙攣薬等(ジアゼパム静注等)の処置を行う。

2) 不整脈の発現がある場合

不整脈治療として、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。

6. 適用上の注意

(1) アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2) 開封後

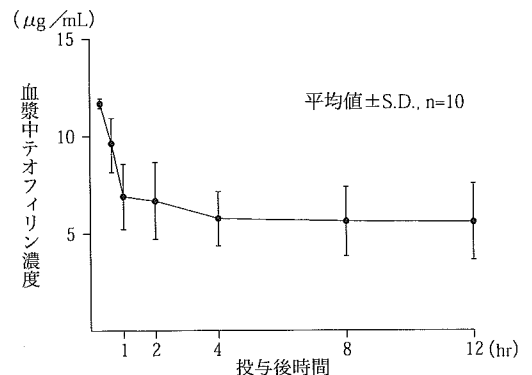
開封後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。(本剤は保存剤を含有していない。)

【薬物動態】

1. 血中濃度

低出生体重児にアミノフィリンを5 mg/kgの用量で静脈内投与(ボラス投与)したときの血漿中テオフィリン濃度推移を下図に示す。

投与直後に平均11.7 $\mu$ g/mLの血漿中濃度を示したのち、1時間後までは速やかに減少し、その後はゆっくりと減少した。 $t_{1/2}$ 、Vd及びCLはそれぞれ20.6時間、0.57L/kg及び23.5mL/kg/hrであった。(①)



低出生体重児<sup>注1)</sup>にアミノフィリンを5 mg/kgの用量で静脈内投与(ボラス投与)したときのテオフィリン濃度推移

注1) 低出生体重児の在胎齢は29.3 $\pm$ 3.6週、出生体重は1325 $\pm$ 568g

低出生体重児にアミノフィリンを5 mg/kgの用量で静脈内投与(ボラス投与)したときのテオフィリンの薬物動態パラメータ (①)

在胎週数 (weeks)	出生体重 (g)	修正週数 (weeks)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L/kg)	CL (mL/kg/hr)
29.2 $\pm$ 3.2 (25-35)	1203 $\pm$ 362 (705-1750)	31.9 $\pm$ 2.7 (27-35)	20.6 $\pm$ 8.0 (7.7-34.0)	0.57 $\pm$ 0.15 (0.35-0.82)	23.5 $\pm$ 14.2 (9.3-51.8)

平均値 $\pm$ S.D.<sup>注2)</sup> n=9, ( )内は範囲  
注2) 平均値 $\pm$ S.D.は原著の個々の値から算出した。

2. 代謝・排泄(外国人のデータ)

早産・低出生体重児のデータによると、尿中代謝物の割合は未変化のテオフィリン43~71%、1,3-ジメチル尿酸15~34%、1-メチル尿酸7.9~14%、3-メチルキサンチン0.1~1.3%、カフェイン6.5~11%、テオプロミン2.0~3.8%である。

(裏面につづく)



小児・成人とは異なり、早産・低出生体重児では、肝薬物代謝酵素が未発達であり、未変化のテオフィリンのまま腎から排泄される割合が高い。代謝に関与する主な代謝酵素は、小児・成人と同様に CYP1A2 であると推察される。その他、代謝物として、小児・成人では認められないカフェイン及びテオプロミンが検出されている。

(2)(3)(4)

3. TDM (外国人のデータ)

有効血中濃度：5～15 $\mu$ g/mL

4. 血中濃度と臨床効果、副作用との関係

本剤をはじめとするテオフィリン製剤の投与にあたっては、テオフィリン血中濃度を測定しながら投与量を調節することが望ましい。多くの児では、投与開始から6～10日で定常状態に至るが、有効血中濃度に達していない場合においても慎重に投与する。有効血中濃度は通常5～15 $\mu$ g/mL (中毒域：20 $\mu$ g/mL以上)とされているが、血中濃度の上昇に伴い中枢神経興奮症状や消化器症状等の副作用が発現しやすくなるので、症状をよく観察しながら投与する必要がある。また、血中には代謝物であるカフェインがテオフィリン濃度の約1/3 (1/8～1/2) 存在するため、テオフィリン血中濃度が有効血中濃度の範囲内であっても、カフェインが臨床効果及び副作用の発現に影響する可能性がある。これらのことから、症状をよく観察しながら投与する必要がある。

(1)(5)(6)(7)

(参考) 外国人のデータ

1. 胎盤通過性

母体の血清中テオフィリン濃度が $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$  (平均値 $\pm$ S.E., n=9) のとき、臍帯血の血清中テオフィリン濃度は $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$  (n=12) である。

(8)

2. 乳汁移行性

母体の血清中テオフィリン濃度と母乳中テオフィリン濃度比は約1:0.7 (n=4) である。

(9)

【薬効薬理】

ヒトの早産・低出生体重児にテオフィリンを投与した結果、中枢性作用として呼吸中枢の刺激作用及びCO<sub>2</sub>応答能の増強作用、末梢性作用として横隔膜筋の収縮力増強作用及び横隔膜筋の疲労回復作用が報告されている。(10)(11)(12)(13) それらの作用機序としては、アデノシン拮抗作用並びにPDE阻害作用等の説がある。

(14)(15)

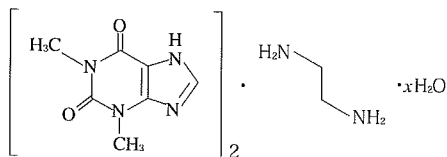
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミノフィリン (Aminophylline)

化学名：3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1*H*-purine-2,6-dione hemi(ethylenediamine) hydrate

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O

構造式：



物理化学的性状：

アミノフィリンは白色～微黄色の粒又は粉末で、においはないか、又はわずかにアンモニアようなにおいがあり、味は苦い。

本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品1gに水5mLを加えて振り混ぜるとき、ほとんど溶け、2～3分後、結晶が析出し始める。この結晶は少量のエチレンジアミンを追加するとき溶ける。

本品は光によって徐々に変化し、空气中に放置するとき、次第にエチレンジアミンを失う。

【取扱い上の注意】

1. 本品は緩衝性が強く、他剤を本剤のpH域に近づける性質がある。したがって、アルカリ性で不安定な薬剤や酸性の薬剤等とは変化を生ずる場合があるので配合には注意すること。
2. 本剤は、窒素ガスにて置換充填を行っているが、裸のアンプルのまま保管すると、溶液中の溶存酸素により光や温度の影響を受けて褐変現象を起こすおそれがあるので注意すること。

【包装】

アブニシオン注15mg (3mL) ……………10管

【主要文献】

文献請求番号

- ① 飯島健志：日本新生児学会雑誌，18, 198 (1982) N-0941
- ② Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 33, 522 (1983) N-2461
- ③ Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 29, 594 (1981) N-0748
- ④ Bonati, M. et al. : Pediatr. Res., 15, 304 (1981) TEO-0899
- ⑤ 吉岡栄子ら：臨床薬理，11, 9 (1980) N-0673
- ⑥ 新生児医療連絡会：NICU マニュアル (第3版) 金原出版，127 N-2454
- ⑦ Hargreaves, D.B. et al. : J. Clin. Hosp. Pharm., 8, 133 (1983) TEO-0954
- ⑧ Labovitz, E. et al. : JAMA, 247, 786 (1982) N-1392
- ⑨ Yurchak, A.M. et al. : Pediatrics, 57, 518 (1976) N-0482
- ⑩ Peabody, J. L. et al. : Pediatrics, 62, 698 (1978) N-2458
- ⑪ Gerhardt, T. et al. : Pediatrics, 63, 537 (1979) N-0593
- ⑫ Heyman, E. et al. : Acta. Paediatr. Scand., 80, 308 (1991) N-2096
- ⑬ Lopes, J. M. et al : Pediatr. Res., 16, 355A (1982) TEO-0955
- ⑭ Hedner, T. et al : Eur. J. Respir. Dis., 65, 153 (1984) TEO-0928
- ⑮ Howell, L. L. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther., 254, 786 (1990) TEO-0931

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710  
〒112-8088 東京都文京区小石川5-5-5

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎0120(419)497

\*製造販売元



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

## ドキサプラムの未熟児無呼吸発作に対するモニタリング方法

フィリップス社製新生児モニターのネオネイタルイベントレビュー機能を用いて、無呼吸発作を呈している児を連続モニタリングし、無呼吸発作の回数、程度を客観的かつ正確な評価を行う。

### 1. 原発性未熟児無呼吸発作の定義

20 秒以上の呼吸休止、もしくは呼吸休止に伴い心拍数 100/分以下の徐脈が 5 秒持続、ないしは酸素飽和度が 90%以下のディサチュレーションが 5 秒持続するもの。

### 2. イベントレビューの設定条件

無呼吸イベント	: 20 秒以上の呼吸休止
徐脈イベント	: 心拍数 100bpm 未満が 5 秒持続
ディサチュレーションイベント	: SpO2 90%未満が 5 秒持続

### 3. イベント設定の実際

- ① 動作モードへの切り替え: この操作で画面が設定モードに切り替わる。  
(この操作により今までの患者データは全て消失する。)

モニター設定 → 動作モード → パスワード`の入力《1245》 → 動作モード変更 → 設定 → 確認

② ディサチュレーションの設定

パラメータ → SpO2 → ディサチュ設定値 90%、ディサチュトリガ時間 5sec  
→ 設定ストア → 確認

③ 徐脈設定

パラメータ → HR/PULSE → アラーム下限値 120bpm、徐脈アラーム差分 20bpm、  
徐脈トリガ時間 5sec → 設定ストア → 確認

④ 設定の完了

モニター設定 → 動作モード → パスワードの入力《1245》 → 動作モード変更 → モニタ → 確認

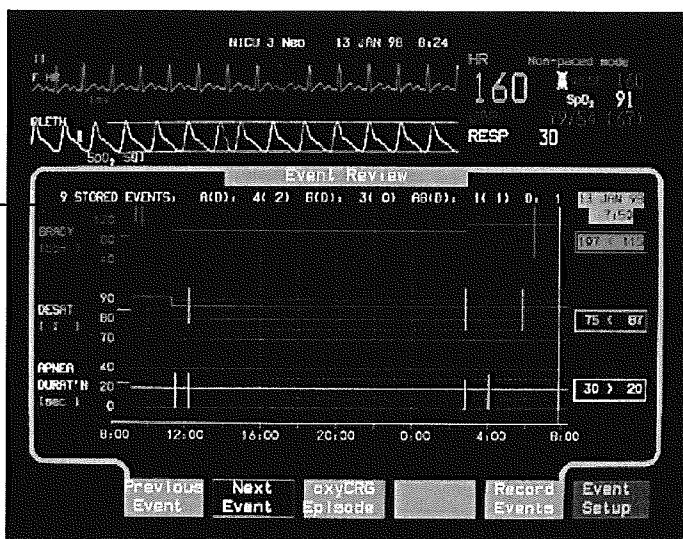
#### 4. イベントの記録

##### ① サマリー記録

アラーム → イベントレビュー → サマリー記録

24 時間以内の最大 48 イベント記録を REC モジュールよりプリントできる。

[例]



9 STORED EVENTS : A (D) : 4 (2) , B (D) : 3 (0) , AB (D) : 1 (1) , D : 1

表示

- A(D) : 無呼吸の合計(ディサチュレーションを伴った回数)
- B(D) : 徐脈の合計(ディサチュレーションを伴った回数)
- AB(D) : 徐脈を伴う無呼吸(ディサチュレーションを伴った回数)
- D : 単独のディサチュレーション
- M : 手動で保存したイベント

直近の 24 時間に 9 イベントの記憶 :

記憶 : 4 回の無呼吸、そのうち 2 回は  $SpO_2$  の低下を伴う  
3 回の除脈、 $SpO_2$  の低下を伴うものはない  
1 回の無呼吸があり、それは除脈と  $SpO_2$  の低下の両方を伴う  
1 回の単独の  $SpO_2$  の低下を表示している。

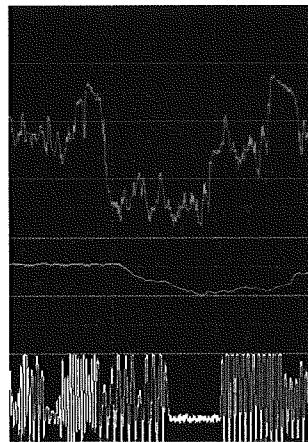
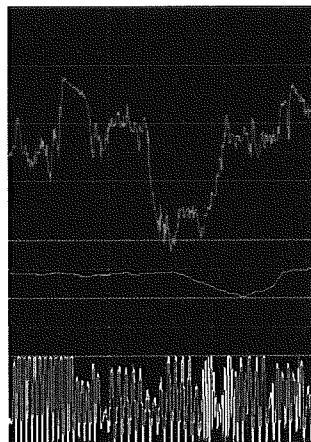
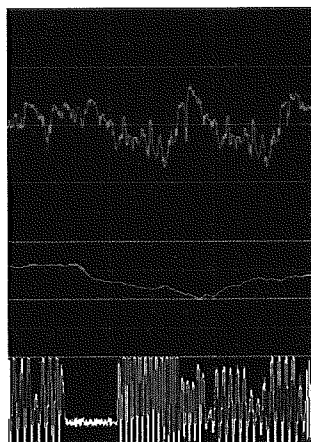
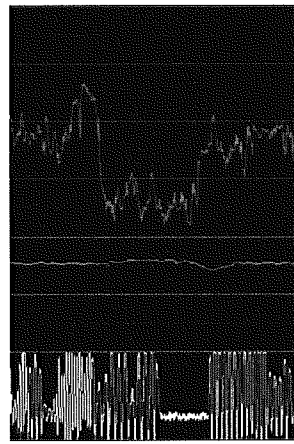
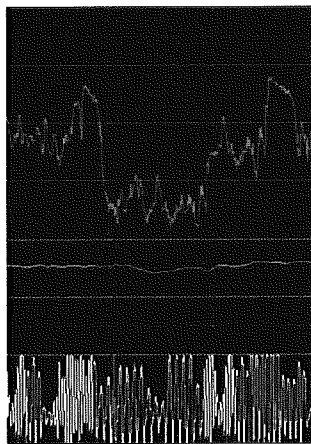
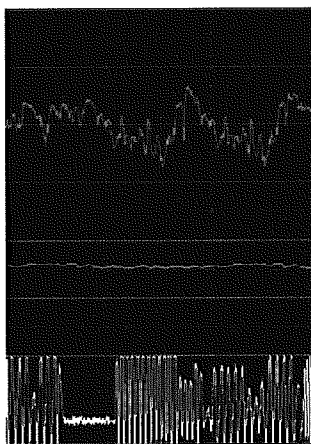
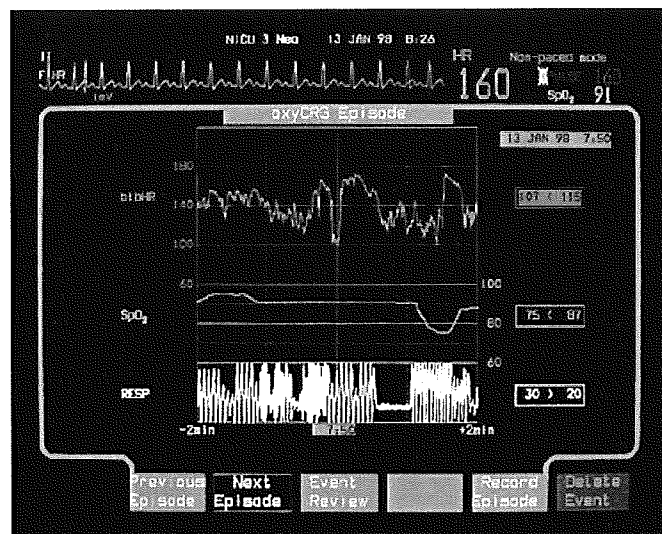
##### ② イベント時の生波形記録

モニタ設定 → 記録セットアップ → アラーム記録 → アラーム記録変更  
→ ECG : 赤、 $SpO_2$  : 赤

以上の設定で、 $SpO_2 < 90\%$  以下が 5 秒持続または  $HR < 100bpm$  が 5 秒持続のときに、赤アラームがつき、同時に REC モジュールから生波形がプリントされる。

### ③ OxyCRG エピソード記録

アラーム → イベントレビュー → OxyCRG エピソード → サマリー記録  
個々の4分間のイベントがグラフ形式で具体的に記録できる。



低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリン  
の安全性・有効性に関するランダム化比較試験

症例調査用紙

症例番号 \_\_\_\_\_

文書同意の取得日 西暦 年 月 日

同意者の続柄 \_\_\_\_\_

母親のデータ

妊娠回数 \_\_\_\_\_回

分娩回数 \_\_\_\_\_回

流産回数 \_\_\_\_\_回

母体合併症（今回の妊娠）

硫酸マグネシウム	あり・なし
----------	-------

胎児の状態

妊娠中毒症	あり・なし
前早期破水	あり・なし
絨毛膜羊膜炎	あり・なし

胎児仮死所見	あり・なし
羊水量	多・正常・少
分娩様式	帝切・経膈
胎位	頭位・骨盤位・ 横位・不明

母体への投薬

ステロイド	あり・なし
インドメタシン	あり・なし

新生児のデータ

出生年月日                      年    月    日

出生体重	g
身長	cm
頭囲	cm
性別	男・女

在胎期間	週
在胎期間	日
胎児数	1・2・3・4・5

アプガースコア 1分	
アプガースコア 5分	

蘇生スコア	0・1・2・3・4・5・6
-------	---------------

0蘇生不要

1酸素、刺激

2気管内吸引のみ

3バッグ・マスク陽圧呼吸

4気管内挿管と陽圧換気

5気管内挿管、陽圧換気に加えて薬剤投与 and/or心マッサージ

6不明

呼吸器系の異常

RDS	あり・なし
BomseI 分類	I・II・III・IV
気胸	あり・なし
肺出血	あり・なし
その他重篤な呼吸器系	なし・あり

の病態	( )
-----	-----

循環器系の異常

先天性心疾患	あり・なし
先天性心疾患ありのとき 病名	
心停止のエピソード	あり・なし
心停止のエピソードありのとき その日令	
その他重要な循環器系の病態	なし・あり ( )

腎機能

尿量異常	あり・なし
腎機能異常	あり・なし

薬物療法

日令 0～6 のサーファクタント補充療法	あり・なし
日令 0～6 のサーファクタント補充療法ありの場合その日令	
インダシン	あり・なし
ミオブロック	あり・なし
モルフィン	あり・なし
セルシン	あり・なし
利尿剤	あり・なし
ジゴキシン	あり・なし
カルシウム	あり・なし
重炭酸ソーダ	あり・なし

フェノバルビタール	あり・なし
抗けいれん剤	あり・なし

血液製剤

ありの時	日令
その理由	貧血・容量負荷・交換輸血・その他（ ）

人工換気療法

あり・なし

人工換気療法	ありのとき	開始日令		終了日令	
nasal CPAP (DPAP)	ありのとき	開始日令		終了日令	

酸素療法

あり・なし

酸素療法ありの時	開始日令		終了日令	
----------	------	--	------	--

試験薬の投与記録

\* ドキサプラム ・ アミノフィリン （どちらかに○）

投与開始月日	月	日
投与開始時刻	時	
投与終了日令	月	日
投与終了時刻	時	
初期投与量	mg/kg/hr ・ mg/kg	
維持投与量	mg/kg/hr ・ mg/kg	



投与開始前 8 時間の apnea	回	
投与開始後 16～24 時間の apnea	回	(効果)
投与開始後 40～48 時間の apnea	回	(効果)
投与開始後 64～72 時間の apnea	回	(効果)
投与開始後 88～96 時間の apnea	回	(効果)
投与開始後 160～168 時間の apnea	回	(効果)

(効果) について

FR、PR、F で記載する

投与開始前 8 時間と投与開始後の一定時間内に起こった apnea の頻度を観察し、

full response = FR (apnea の完全な消失)、

partial response = PR (apnea の 50%以上の減少)、

failure = F (apnea の 50%未満の減少)

に分類し判定する。

投与開始～中止後 48 時間以内の有害事象（副作用・異常所見）

発現の有無	なし ・ あり
-------	---------

（下欄に詳細を記入）

本試験での有害事象とは、試験薬投与開始から投与中止後 48 時間以内に発現した医学的に好ましくない全ての事象（自覚症状、臨床検査値の異常変動など）とする。

重篤な症例とは、死亡、生命を脅かす症例、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となる症例、永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥る症例、およびその他医学的に重要な状態をいう。

有害事象	
発現日	
日令	
程度	軽度 中等度 高度
重篤度	重篤 重篤でない
発現日以降本剤の投与	継続 中止 投与終了後に発現
処置	なし あり
処置ありの時 その内容	
転帰	回復 軽快 未回復（不変、悪化）

	後遺症あり 死亡 不明
(転帰判定日令)	月 日
試験薬との因果関係	関連なし 関連ある可能性小 関連ある可能性中 関連ある可能性大 明らかに関連あり

有害事象	
発現日	
日令	
程度	軽度 中等度 高度
重篤度	重篤 重篤でない
発現日以降本剤の投与	継続 中止 投与終了後に発現
処置	なし あり
処置ありの時 その内容	
転帰	回復 軽快 未回復（不変、悪化） 後遺症あり

	死亡 不明
(転帰判定日令)	月 日
試験薬との因果関係	関連なし 関連ある可能性小 関連ある可能性中 関連ある可能性大 明らかに関連あり

中止した場合は次ページに詳細記載のこと  
用紙がたりないときはコピーして記入のこと

\* 投与の中止 (=投与途中で中断する場合)

○投与中止基準

試験薬との因果関係有無に関わらず、中止基準項目該当時に中止する。

中止の際はインターネット登録を行うこと。

本症例で中止に該当する項目に○印

( )	投与中止基準明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症が出現した場合
( )	高炭酸ガス血症、低酸素血症、重症な無呼吸発作が頻発するなどして呼吸管理をせざるを得なくなった場合
( )	重大な有害事象（壊死性腸炎、消化管穿孔、高血圧、痙攣など）が出現した場合
( )	保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）
( )	その他全身状態の変化にともない、試験の継続が困難と主治医が判断したとき

投与中止基準にどのように該当しているか、具体的に記載