

その他	咳嗽, 流涎, 流涙	体動, バックキ 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, 不穩, 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

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 —^{1,2)}

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。

— 臨床成績 —

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。

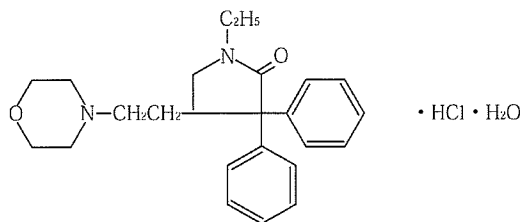
— 薬効薬理 —

1. 呼吸促進作用^{3,4)}
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⁵⁾
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^{6,7)}
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^{8~11)}
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: ドキサプラム塩酸塩水和物
(Doxapram Hydrochloride Hydrate)
化学名: (4R)-1-Ethyl-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one monohydrochloride monohydrate

構造式:



分子式: C₂₄H₃₀N₂O₂•HCl•H₂O

分子量: 432.98

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酢酸 (100) に溶けやすく, 水, エタノール (95) 又は無水酢酸

にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融点：218～222℃

— 包 装 —

ドプラム注射液 400mg 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(5), 497, 1973.
- 7) Gupta, P. K. et al. : Anesthesia., 29(1), 33, 1974.
- 8) Mitchell, R. A. et al. : Anesthesiology., 42(5), 559, 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）

01-XN

*2005年4月改訂（第2版、薬事法改正に伴う改訂）
2004年2月作成

*処方せん医薬品[※]

日本標準商品分類番号

872115

未熟児無呼吸発作治療剤

アプニション[®]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15 μ g/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場合が多いため、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 コルテオフィリン 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） 塩酸イソプレナール 塩酸ルンプロロール 塩酸プロピロール 硫酸テルブタリン 塩酸フロカロール等	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 塩酸メキシチン 塩酸プロフェン 塩酸アミダロン エノキサシン ピベシジン水和物 塩酸プロキサシン ノルフロキサシン トルネドフロキサシン タルネバフロキサシン ブルバフロキサシン 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 塩酸ベラミル 塩酸シルチアゼム マルチニルボキサミン フルコナゾール ジスルファミラム	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。	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。
ザフィレルカスト	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、ザフィレ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。 ザフィレルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
リアンピシン フェノバルビタール 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、相手薬の効果が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。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、痒疹感、蕁麻疹、紅斑(多形渗出性紅斑等)、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)、AI-P、LDH、 γ -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

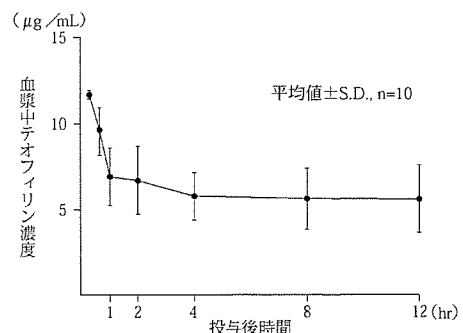
開封後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。(本剤は保存剤を含有していない。)

【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 μ 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⁽²⁾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.⁽²⁾ 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的なテオフィリン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 μ 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 μ g/mL (中毒域：20 μ 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 μ 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 μ 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CO₂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)

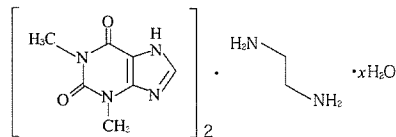
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₁₄H₁₆N₈O₄·C₂H₈N₂·xH₂O

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のにおいがあり、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】

アブニション注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

D32438-3

CODE DI-T-AP103



無呼吸発作のモニタリング方法

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. 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 秒以上持続、ないしは酸素飽和度 90%未満（89%以下）のディサチュレーションが 5 秒以上持続するもの。

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 以下が 5 秒持続
ディサチュレーションイベント	: SpO ₂ 89%以下が 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 89%、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

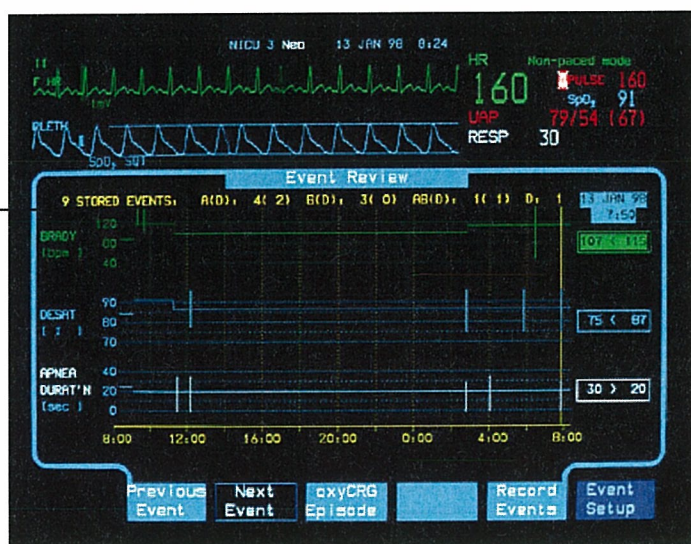
4. イベントの記録

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 SpO₂ の低下を伴う
 3 回の除脈、SpO₂ 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 SpO₂ の低下の両方を伴う
 1 回の単独の SpO₂ の低下を表示している。

② イベント時の生波形記録

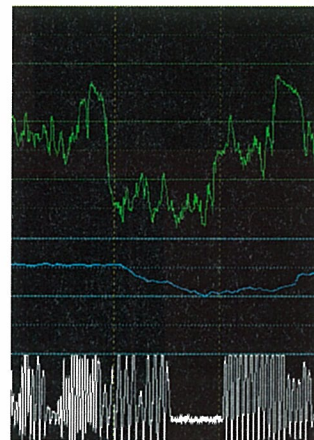
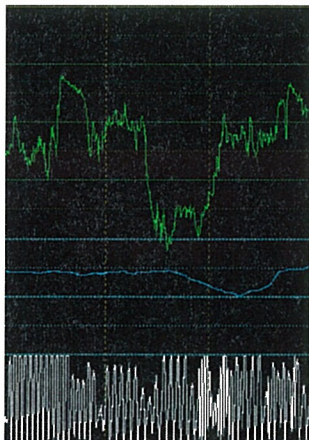
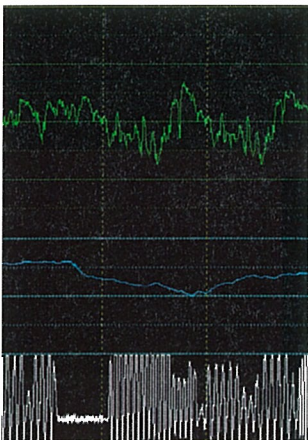
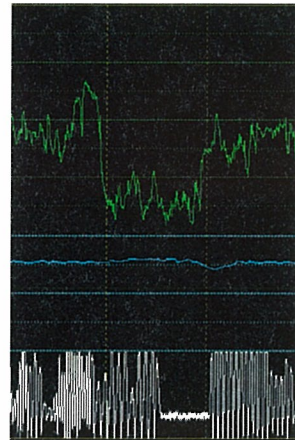
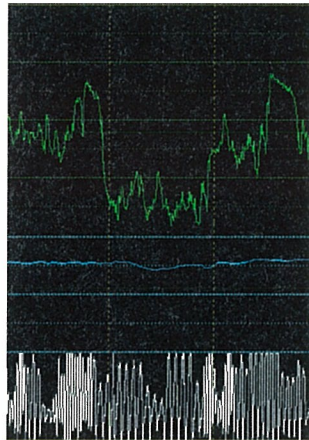
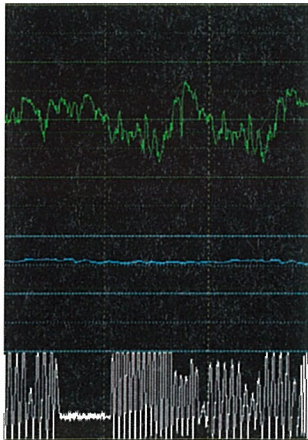
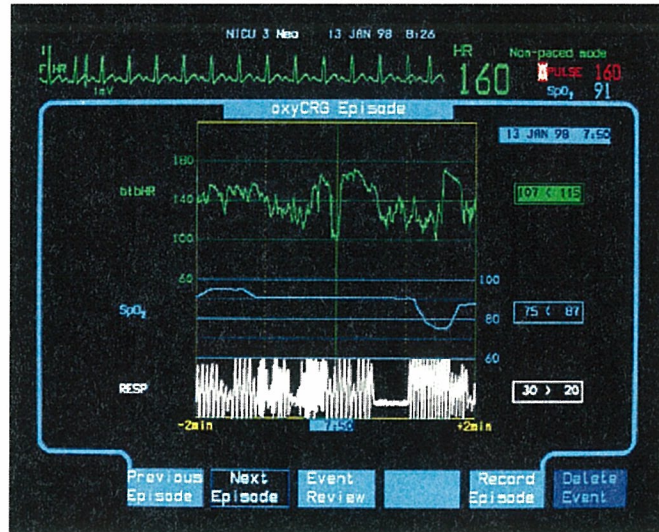
モニタ設定 → 記録セットアップ → アラーム記録 → アラーム記録変更
 → ECG : 赤、SpO₂ : 赤

以上の設定で、SpO₂ 89%以下が 5 秒持続または HR 100bpm 以下が 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。



配合変化試験

〔試験方法〕

ドブラム注射液 (0.3.5~5.0) 1バイアルと配合対象薬1バイアルまたは1アンブールの割合で混合して、室温・散乱光下に放置し、配合直後、3、6、9 および24時間後に残存率、外観変化を観察した。

〔結論〕

- ①外観変化を生じた注射液との混合使用は禁忌である。
- ②添付時に室温下とする注射液との混合については、配合直後からその時間までの範囲内であれば使用可能と思われる。ただし、3時間間隔でサンプリングを行っている点を考慮し、90%以上を保持する時点で、できるだけすみやかに使用することが望ましいと考えられる。

北里大学病院薬剤部村瀬勢津子ほか：病院薬学13：244、1987.

〔結果〕

分類	配合薬名	メーカー名	測定項目	試験結果					
				直後	3時間	6時間	9時間	24時間	
糖類	大塚糖液20%	大塚	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	無色透明 99.0	無色透明 103.0	無色透明 99.0	無色透明 90.0	
	20%フルクトシ注	大塚	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	無色透明 101.0	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 97.0	
	5%キリツク注	大塚	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	無色透明 98.0	無色透明 96.0	無色透明 98.0	無色透明 97.0	
	フルクトース注	大塚	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 101.0	無色透明 103.0	無色透明 99.0	無色透明 102.0	
	ハイカルク液-2号	テルモ	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	無色透明 94.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 95.0	
	アミノレニン	大塚	外観 残存率(%)	無色透明 92.0	無色透明 91.0	無色透明 91.0	無色透明 89.0	無色透明 89.0	
	アミノ	味の素ファルマ	外観 残存率(%)	無色透明 93.0	無色透明 87.0	無色透明 87.0	無色透明 87.0	無色透明 67.0	
	酸	味の素ファルマ	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	無色透明 98.0	無色透明 97.0	無色透明 99.0	無色透明 94.0	
	血液代用品	ソリタ-73号G	清水	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	無色透明 102.0	無色透明 104.0	無色透明 101.0	無色透明 100.0
		10%EL-9号	味の素ファルマ	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 99.0	無色透明 99.0	無色透明 98.0
ボタコロールR		大塚	外観 残存率(%)	無色透明 94.0	無色透明 92.0	無色透明 92.0	無色透明 90.0	無色透明 83.0	
ラクトリン注		大塚	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	無色透明 101.0	無色透明 99.0	無色透明 99.0	無色透明 99.0	
ハルトマン液H8		ニプロファーマ	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 98.0	
アドナ注射液		田辺	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 96.0	無色透明 94.0	無色透明 93.0	無色透明 93.0	
トランサミン注		第一	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 95.0	無色透明 88.0	
ジコシン注		中外	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	無色透明 96.0	無色透明 91.0	無色透明 90.0	無色透明 83.0	
ネオアリン注		ユーザイ	外観 残存率(%)	無色透明 24.0	無色透明 21.0	無色透明 15.0	無色透明 13.0	無色透明 5.0	
イノシン注		廣和薬	外観 残存率(%)	無色透明 94.0	無色透明 100.0	無色透明 96.0	無色透明 100.0	無色透明 97.0	
止血剤	注射用ドブラム100mg	塩野義	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 95.0	無色透明 93.0	無色透明 91.0	無色透明 89.0	

分類	配合薬名	メーカー名	測定項目	試験結果				
				直後	3時間	6時間	9時間	24時間
利尿薬	ソルダストン300mg	大日本	外観 残存率(%)	無色透明 47.0	無色透明 49.0	無色透明 49.0	無色透明 43.0	無色透明 41.0
	ルネロン注射液	三共	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	無色透明 99.0	無色透明 99.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0
	ランタス注	アベントリス	外観 残存率(%)	無色透明 71.0	無色透明 69.0	無色透明 68.0	無色透明 68.0	無色透明 69.0
	イノリン静注	田辺	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	無色透明 98.0	無色透明 99.0	無色透明 95.0	無色透明 95.0
	プリカニール注射液	アストラゼネカ	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	無色透明 101.0	無色透明 101.0	無色透明 97.0	無色透明 91.0
	ピソルボン注射液	ペーリール・ガー	外観 残存率(%)	無色透明 92.0	無色透明 89.0	無色透明 88.0	無色透明 89.0	無色透明 88.0
	ペルサンゲン注射液	ペーリール・ガー	外観 残存率(%)	淡黄色透明 100.0	無色透明 102.0	無色透明 102.0	無色透明 96.0	無色透明 98.0
	タガット注射液200mg	GSK-住友	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 101.0	無色透明 101.0	無色透明 104.0	無色透明 102.0
	ドクタール注射液	藤沢	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 94.0	無色透明 98.0	無色透明 98.0	無色透明 92.0
	ソルコセラム注	東薬・大塚	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	無色透明 100.0	無色透明 95.0	無色透明 98.0	無色透明 100.0
精製油	ウインタン注	塩野義	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 96.0	無色透明 96.0	無色透明 95.0	無色透明 100.0
	ボリン注射液10mg	山之内	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 98.0	無色透明 102.0
	トランニール注射液	チナ・ゴイヤ	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	無色透明 94.0	無色透明 98.0	無色透明 101.0	無色透明 101.0
	アダラックP注射液(25mg/mL)	ファイザー	外観 残存率(%)	無色透明 92.0	無色透明 98.0	無色透明 104.0	無色透明 98.0	無色透明 100.0
	ソルニール注射液	住友・ファイザー	外観 残存率(%)	無色透明 72.0	無色透明 70.0	無色透明 66.0	無色透明 63.0	無色透明 63.0
	水溶性ヘパリン注射液	万有	外観 残存率(%)	無色透明 83.0	無色透明 51.0	無色透明 51.0	無色透明 47.0	無色透明 53.0
	デカロン注射液	万有	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 96.0
	水溶性プロトミン10mg	塩野義	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 97.0	無色透明 97.0	無色透明 98.0	無色透明 95.0
	ソルニール440注射液	ファイザー	外観 残存率(%)	無色透明 75.0	無色透明 75.0	無色透明 74.0	無色透明 72.0	無色透明 79.0
	ボスミン液	第一	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	無色透明 99.0	無色透明 100.0	無色透明 100.0	無色透明 99.0
麻酔剤	セタール10注射液	三共	外観 残存率(%)	無色透明 107.0	無色透明 107.0	無色透明 102.0	無色透明 105.0	無色透明 98.0
	ラボニール注射液	田辺	外観 残存率(%)	無色透明 4.0	無色透明 3.0	無色透明 3.0	無色透明 2.0	無色透明 2.0
	ネオラミン10注射液	日本化薬	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 90.0	無色透明 94.0	無色透明 93.0	無色透明 94.0
	フクニール注射液5mg	トアエーイ	外観 残存率(%)	無色透明 93.0	無色透明 96.0	無色透明 90.0	無色透明 90.0	無色透明 81.0
	アロキミン注射液	ソノネボード	外観 残存率(%)	無色透明 95.0	無色透明 90.0	無色透明 94.0	無色透明 92.0	無色透明 94.0
	フロアミン注射液	武田	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	無色透明 97.0	無色透明 92.0	無色透明 89.0	無色透明 86.0
	オキシドール注射液500mg	山之内	外観 残存率(%)	淡黄色透明 93.0	無色透明 93.0	無色透明 93.0	無色透明 93.0	無色透明 94.0

分類	配合薬剤名	メーカー名	測定項目	試験結果				
				直後	3時間	6時間	9時間	24時間
ビタミン剤	イソコチン注	ユーザイ	外観 残存率(%)	淡赤色透明 108.0	100.0	98.0	97.0	94.0
	ビスコリン注10%	第一	外観 残存率(%)	白濁 95.0	99.0	88.0	89.0	83.0
	ユベラ注	ユーズイ	外観 残存率(%)	茶色白色 104.0	104.0	101.0	100.0	98.0
	カチン注	武田	外観 残存率(%)	淡黄色透明 100.0	100.0	103.0	102.0	102.0
	ケイツー注	ユーズイ	外観 残存率(%)	淡黄色透明 91.0	90.0	88.0	85.0	86.0
	ライボシ注	トーブエー	外観 残存率(%)	黄色透明 94.0	93.0	94.0	91.0	74.0
	ネオラミン注	日本化薬	外観 残存率(%)	淡赤色透明 96.0	90.0	83.0	85.0	66.0
	ビニール注	三共	外観 残存率(%)	淡紅色透明 98.0	98.0	100.0	98.0	97.0
	ビタメシ注	塩野義	外観 残存率(%)	淡黄色透明 102.0	100.0	98.0	100.0	98.0
	シーバ注	塩野義	外観 残存率(%)	白色透明 98.0	98.0	91.0	82.0	72.0
	アミノ酸注	田辺	外観 残存率(%)	淡黄色透明 97.0	96.0	97.0	95.0	96.0
	注用アトレキ	日本ワイズレタ	外観 残存率(%)	無色透明 91.0	91.0	91.0	91.0	91.0
	ロイナ注	協和薬研	外観 残存率(%)	淡褐色 97.0	94.0	91.0	88.0	69.0
	エスニン注	三共	外観 残存率(%)	無色透明 99.0	99.0	98.0	98.0	96.0
	注用エトキ	塩野義	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	101.0	99.0	100.0	96.0
抗生薬	プリラチン注	中外	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	97.0	96.0	98.0	99.0
	ペンバニール	中外	外観 残存率(%)	無色透明 91.0	95.0	97.0	96.0	93.0
	オンコリン	塩野義	外観 残存率(%)	白色 95.0	95.0	97.0	96.0	93.0
	フトラフル注	大崎	外観 残存率(%)	白色 15.0	14.0	14.0	9.0	5.0
	イスコチン注	第一	外観 残存率(%)	無色透明 99.0	100.0	99.0	99.0	98.0
	ベントリン	富山化学	外観 残存率(%)	白色 97.0	96.0	96.0	96.0	96.0
	ハンスコリン	武田	外観 残存率(%)	白色透明 88.0	88.0	87.0	87.0	83.0
	ベネコリン	武田	外観 残存率(%)	白色透明 46.0	40.0	35.0	33.0	28.0
	セフトラキス	中外	外観 残存率(%)	黄白色透明 104.0	103.0	103.0	91.0	84.0
	セフトラキス	富山化学	外観 残存率(%)	白色透明 55.0	49.0	47.0	47.0	45.0
	ヤマダン	山之内	外観 残存率(%)	白色透明 35.0	35.0	35.0	34.0	34.0
	セフタタム	三共	外観 残存率(%)	白色透明 62.0	50.0	49.0	50.0	40.0
	シオマリン	塩野義	外観 残存率(%)	白色透明 83.0	81.0	82.0	82.0	80.0

分類	配合薬剤名	メーカー名	測定項目	試験結果				
				直後	3時間	6時間	9時間	24時間
抗生薬	注用アトレキ	協和薬研	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	100.0	97.0	97.0	100.0
	ビスコリン注	第一	外観 残存率(%)	白色透明 17.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	トリスラン	富山化学	外観 残存率(%)	無色透明 93.0	93.0	93.0	96.0	95.0
	トリスラン	大正薬山	外観 残存率(%)	白色透明 72.0	66.0	66.0	63.0	69.0
	ピナリン注	明治製菓	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	100.0	100.0	97.0	99.0
	ササミン注	協和薬研	外観 残存率(%)	無色透明 97.0	93.0	91.0	95.0	96.0
	シセブテン	山之内	外観 残存率(%)	無色透明 101.0	101.0	86.0	98.0	99.0
	アミノ酸注	万有	外観 残存率(%)	無色透明 98.0	100.0	98.0	100.0	100.0
	トラン注	塩野義	外観 残存率(%)	無色透明 96.0	98.0	98.0	94.0	98.0
	ネチリン注	三共	外観 残存率(%)	淡黄色透明 95.0	99.0	95.0	95.0	97.0
	注用アトレキ	協和薬研	外観 残存率(%)	無色透明 91.0	92.0	87.0	89.0	73.0
	ピナリン注	富山化学	外観 残存率(%)	無色透明 100.0	100.0	100.0	103.0	107.0

臨床研究用ドプラム製剤の包装形態

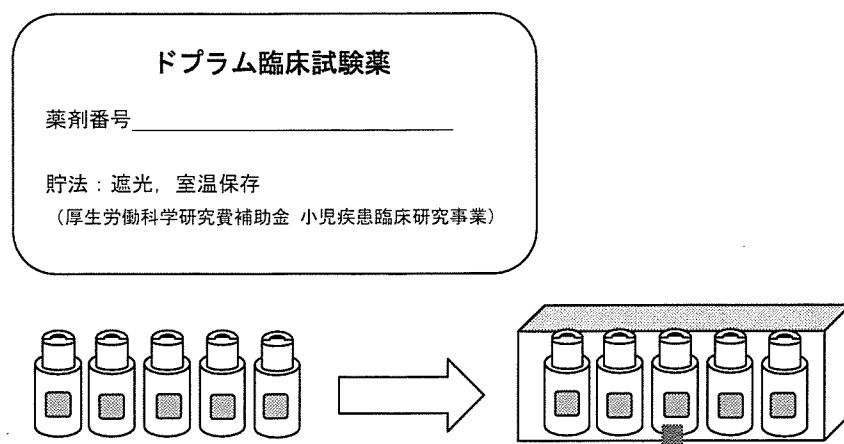
包装形態

- ・ 1 症例分の必要バイアル数：30 本
- ・ 小箱の構成：5 本（バイアル）/小箱
- ・ 1 症例に必要な小箱：6 箱
- ・ 作製数量：アクティブ並びにプラセボを各 2,400 バイアル

1-1 小箱

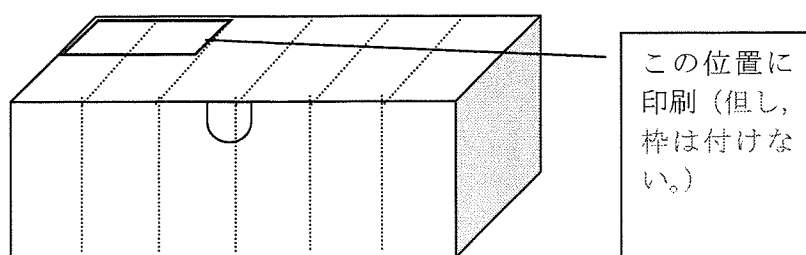
- 1) バイアル 5 本を一つの小箱に包装
- 2) バイアルのラベルは、以下に記載した内容の物を使用
- 3) 小箱は、製品と同一のサイズ（W×D×H=156×32×68(mm)）の白箱を使用
- 4) 小箱は、底面のみ封緘テープ（製品用を流用するため、キッセイのロゴ入り）を貼付

バイアル貼付用ラベル



1-2 中箱（1 症例分）

- 1) 小箱 6 箱を以下のように一つの中箱（白箱）に包装。



- 2) 中箱には以下の内容を印刷（白地の黒字）。印刷位置は中箱の上面の左上隅。

ドプラム臨床試験薬

薬剤番号 _____

貯法：遮光，室温保存

(厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業)

II. 分担研究報告

ドキサプラムの薬物動態に関する研究

分担研究者 入江 徹美 熊本大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨 低出生体重児におけるドキサプラム療法の確立を目指し、全国の新生児医療施設でドキサプラムが投与された患児を対象に母集団薬物動態解析を行った。新生児医療施設 11 施設でドキサプラムが投与された患児 74 名を対象に母集団薬物動態解析を行った。その結果、ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給およびメチルキサンチン類との併用の影響を受けて低下することが示された ($CL (L/hr/kg) = (0.366 + 0.0355 \cdot \text{生後週数 (weeks)}) \cdot 0.695^{\text{併用}} \cdot 0.796^{\text{酸素供給}}$)。分布容積に関しては変動要因を見出すことはできず、固定値となった ($Vd (L/kg) = 2.44$)。本研究で得られた式の予測性は改善の余地があり、今回の結果のみでメチルキサンチン類の影響の有無を判断することができない。今後は個別投与設計に向け、例数を増やして予測精度を向上させる必要がある。

A. 研究目的

低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態はバラツキが大きく、そのクリアランスに影響をおよぼす因子は明らかになっていない。そこで未熟児無呼吸発作治療に対するドキサプラムの適正な用法・用量を設定するために、低出生体重児におけるドキサプラムの母集団薬物動態解析を行った。

B. 研究方法

平成13年9月から平成17年12月までに出生し、未熟児無呼吸発作と診断され、その治療にドキサプラムが投与された低出生体重児を対象とした。研究対象施設は、全国15施設で、対象児の血清サンプルは、全国11施設（愛媛県立中央病院、加古川市民病院、関西医科大学病院、熊本市立熊本市市民病院、群馬県立小児医療センター、国立成育医療センター、国立病院長崎医療センター、国立弘前病院、埼玉県立小児医療センター、名古屋第一赤十字病院、藤田保健衛生大学病院）より収集した。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認を得ており、保護者への説明と同意は事前に各施設の担当者が行った。

患児データは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班が作成した「採血データシート」、「症例調査用紙(1)」、「症例調査用紙(2)」に担当者が記入した情報、およびカルテより収集した。収集されたサンプルは74名、採血ポイント187ポイントであった。

ドキサプラムの投与は1998年、日本未熟児新生児学会薬事委員会が定めた未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム投与指針(21)に従い、ドキサプラム注射液®（キッセイ薬品）を静脈内に持続

的に投与した。投与は0.2 mg/kg/h から開始し、初回投与後18時間経過しても効果が十分に現れない場合には、(12時間ごとに0.1 - 0.2 mg/kg/h 単位で徐々に)増量した。

採血は、持続点滴開始48時間以降で無呼吸発作がほぼ消失した時点の1回と、投与中止後1 - 3時間、5 - 8時間に点滴部位とは別の四肢から採取することとした。採血量は、各0.1 mLで、血清0.05 mLを分離し、血清中濃度の測定まで-20℃以下で冷凍保存した。

血清中のドキサプラムおよびその活性代謝物であるケトドキサプラム、AHR0914、AHR5904の定量はArandaらの方法を一部改良しHPLCを用いて行った。

母集団薬物動態解析対象患児

メチルキサンチン類併用の有無を確認するため、全患児74人187ポイントのうちドキサプラムの血清中濃度測定後、残量が十分なサンプルに関してメチルキサンチン類の定量を行い、カルテおよびデータシートからの情報と併せて判定を行った。また、収集したサンプルのうち採血時刻や投与変更が不明確であった4名5ポイントのサンプルを解析から除外した。

ドキサプラム単独群

カルテ、データシートからメチルキサンチン類が投与されていないことが確認され、テオフィリン濃度が0.5 μg/mL未満のサンプルをドキサプラム単独群として解析を行った。最終的にドキサプラム単独群に分類された患児は42名113ポイントであった。

母集団薬物動態解析

解析はBeal とSheiner によって開発された NONMEM (nonlinear mixed effect model) プログラム (NONMEM, version V, level 1.1) を用いて行った。薬物動態モデルは one-compartment model (ADVAN1, TRANS2) を用いた。推測される薬物動態パラメータは総クリアランス (CL), 分布容積 (Vd) である。

NONMEM では、年齢や体重などの測定可能な要因を固定効果 (fixed effect) と呼び、それらが母集団パラメータに与える影響の程度を回帰式で表現する。ドキサプラムの薬物動態に影響を与える因子として、在胎週数, 受胎後週数, 生後週数, 出生体重, 採血時体重, 酸素供給の有無, テオフィリン併用の有無, 血清クレアチニン値について検討を行った。

ドキサプラムの薬物動態パラメータに対する影響因子の効果の判定は目的関数 (OBJ: objective function) を用いた尤度比検定により行った。NONMEM 解析においてパラメータを特定の値に固定したときの OBJ の差 (-2 log likelihood difference: LLD) は近似的に χ^2 分布に従い, 自由度は固定したパラメータ数に等しい。従って, 本研究においては1つのパラメータについて LLD > 3.841 の場合に有意 ($p < 0.05$) であると判定し, その影響因子をモデルに組み込み最終的な final model を構築した。

モデルの評価として予測の偏りの指標である mean prediction error (ME), 予測の正確さの指標である mean absolute prediction error (MAE) を算出した。

C. 研究結果

解析結果を Table 1 に示した。影響因子を何も含まない式をBasic model (Model 0) とし, はじめに生後週数, 受胎後週数, 在胎週数を考慮したモデル式 (Model 1-3) をBasic model と比較した。在胎週数に有意差はなかったが, 生後週数, 受胎後週数において LLD はそれぞれ 22.352, 11.002 であり目的関数の有意な低下が認められた。

次に影響因子として血清クレアチニン値と採血時体重の検討を行った (Model 4, 5)。影響因子の組み込みは, それぞれの変数のべき乗を Basic model 式へ加えモデル式を作成し, クリアランスへの影響を検討した。血清クレアチニン値, 採血時体重のLLD はそれぞれ 7.26, 17.21 であり目的関数の有意な低下が認められた。

さらに, 影響因子として酸素供給の有無を検討した (Model 6)。ここで, OXY を酸素供給がある場合に 1, ない場合に 0 をとる離散変数とし, 固定効果パラメータのべき乗を乗じた。その結

果 LLD は 30.03となり酸素供給の有無がドキサプラムのクリアランスに影響していることが示唆された。

Table 1. Summary of the NONMEM analysis

Model	Equation	OBJ	LLD	comparison
0	$CL(Lhr/kg) = \theta_1$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-141.702	-	-
1	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 + \theta_3 \cdot PNA$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-164.054	22.352	vs 0
2	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 + \theta_3 \cdot PCA$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-152.704	11.002	vs 0
3	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 + \theta_3 \cdot GA$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-142.97	1.268	vs 0
4	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 \cdot Sc^{0.5}$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-148.962	7.26	vs 0
5	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 \cdot TBW^{0.5}$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-158.912	17.21	vs 0
6	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 \cdot \theta_3^{OXY}$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-171.732	30.03	vs 0
7	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 \cdot \theta_4^{OXY} + \theta_3 \cdot PNA$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-176.053	4.321	vs 6
8	$CL(Lhr/kg) = \theta_1 + \theta_3 \cdot PNA + \theta_4^{OXY}$ $Vd(L/kg) = \theta_2$	-174.033	2.301	vs 6

最良のモデルを構築するため, 目的関数の有意な低下 (LLD > 3.841) を認めた生後週数, 受胎後週数, 血清クレアチニン値, 採血時体重, 酸素供給の有無の因子を組み込んだ式の検討を行った。影響因子として生後週数と酸素供給を組み込んだ式 (Model 7, 8) は酸素供給のみを組み込んだ式 (Model 6) との比較において, LLD 4.321, 2.301 となり Model 7 において目的関数の有意な低下が認められた。従って, ドキサプラム単独投与群の解析では Model 7 を Final model とした。

Final model

$CL(L/hr/kg) = 0.476 \cdot 0.589 \text{酸素供給} + 0.0245 \cdot \text{生後週数 (weeks)}$

$Vd(L/kg) = 2.42$

個体間変動: $\omega CL = 34.6\%$; $\omega Vd = 49.0\%$, 残差変動: $\sigma E = 55.2\%$

解析によって得られた Final model の予測性の評価を行った。予測性の指標として Mean prediction error (ME) および Mean absolute prediction error (MAE) を求めた。ME は予測の偏りである bias, MAE は予測の正確さである accuracy の評価に用いられている。Table 2 に示すとおり, Final model においてBasic model に比較して ME, MAE とともに低下していたことから, 得られた Final model が適切なモデルであったことが示唆された。

Table 2. Predictive performance for doxapram

	Basic model	Final model
ME (mg/ml)	0.07 ± 0.46	0.03 ± 0.39
MAE (mg/ml)	0.33 ± 0.33	0.28 ± 0.27

D. 考察

新生児の薬物療法は、児の発達特性とそれが薬物動態に与える影響を理解したうえで、安全かつ有効な薬物を使用することが重要である。そのためには薬物の新生児に対する用法・用量が確立している必要があるが、ドキサプラムはその基礎データの少なさから、いまだに適切な投与方法が未確立である。このような状況を打開するためドキサプラムの薬物動態解析を行った。本研究はこれまでに報告された non-population モデルでの動態研究と比較し、多くの患児、サンプルを対象としたものであり、さらに低出生体重児におけるドキサプラムの母集団薬物動態解析を初めて報告したものである。

ドキサプラム単独群の解析において、ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給の影響を受けて低下することが示された。薬物の代謝、排泄に重要となる肝臓や腎臓は生後週数に伴い成熟する。また、生後週数の経過に伴い児が急性期から離脱し、比較的狀態の落ちついた慢性期へと移行することもドキサプラムのクリアランス上昇の一因ではないかと考えられる。このように生後週数は患児の生理機能の発達や成熟を反映するパラメータとして Final model に組み込まれた因子である。

また、ドキサプラムのクリアランスが酸素供給の影響を受け、低下することが示唆された。しかし、ドキサプラムの代謝、排泄に酸素供給が影響を与えるという報告はこれまでになく、その影響の有無は明らかではない。供給された酸素が直接ドキサプラムのクリアランスに影響を与えること以外に、患児の病態や生理機能など患児背景が「酸素供給」という因子に姿を変え、間接的に表現されている可能性を推測した。そこで対象となった患児を酸素供給の有無により 2 群に分け、患児背景を比較した。成熟の指標となる在胎週数、生後週数、受胎後週数、採血時体重は酸素供給を受けた患児において有意に低く ($p = 0.0095$, $p = 0.0092$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$)、腎機能の指標である血清クレアチニン値は有意に高値 ($p < 0.0001$) を示したことより、酸素供給を受けた患児はより未熟な状態にあることが示唆された。従って Final model 1 に影響因子として組み込まれた酸素供給は、

直接的な酸素の有無以外に患児の未熟性や重篤な状態を間接的に示す因子であることが考えられる。

ドキサプラムの代謝能の指標として、ドキサプラムとケトドキサプラムの比 (ケトドキサプラム/ドキサプラム:K/D 比) を検討した。ケトドキサプラムはドキサプラムの主代謝物であり、活性を有することが知られている。酸素供給の有無で患児を 2 群に分け、K/D 比を比較すると、酸素供給を受けた患児においてその値は有意に低下していた ($p = 0.0184$)。このことから酸素供給を受けた患児はより代謝能が低いことが確認された。

一方、今回解析を行った全ての群においてドキサプラムの分布容積に影響を与える因子を見出すことはできず、固定値であった。分布容積は投与終了後の採血データより求められるが、ドキサプラムの消失速度は患児間で大きく異なっており影響因子を見出すことができなかったと考えられる。

E. 結論

ドキサプラムは未熟児無呼吸発作治療に用いられる薬剤の一つである。現在、重篤な副作用を避けるため低用量のドキサプラム治療が試みられているが、新生児、低出生体重児における薬物動態はいまだ不明な点が多く、投与方法の確立には至っていない。このような現状を受け、ドキサプラムの適正な用法・用量を設定するため、低出生体重児においてドキサプラムの母集団薬物動態解析を行った。ドキサプラムのクリアランスは生後週数に伴い上昇し、酸素供給の影響を受け低下することが示唆された。しかし、酸素供給がどのようにドキサプラムの薬物動態に影響しているかは明らかではなく、今後更に検討が必要である。

臨床現場においてドキサプラムは、メチルキサンチン類に不応な患児に対し投与されるが、この場合メチルキサンチン類と併用されるのが国内外で一般的である。従って、ドキサプラムが単独で投与される場合の薬物動態に加え、今後はメチルキサンチン類の影響を考慮したモデル式の精度を向上させることが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 辛島 謙、笠羽敏治、谷口正彦、入倉 充、入江徹美、高崎真弓. シクロデキストリン包

接レボブピバカイン硬膜外投与後の血漿レボブピバカイン濃度の推移、麻酔、2006；55(11):1382-6.

- 2) Motoyama K, Arima H, Toyodome H, Irie T, Hirayama F, Uekama K., Effect of 2,6-di-O-methyl- α -cyclodextrin on hemolysis and morphological change in rabbit's red blood cells, *Eur J Pharm Sci.* 2006；29(2): 111-9.

2. 学会発表

- 1) 入倉 充, 福田照美, 川瀬明彦, 近藤裕一, 山崎俊夫, 入江徹美, 低酸素血症モデル動物の中樞神経に対するテオフィリンおよびドキサプラムの影響, 第 51 回日本未熟児新生児学会 2006 年 11 月, さいたま市.
- 2) 川瀬明彦, 近藤裕一, 福田照美, 入江徹美, 入倉 充, 新生児痙攣におけるフェノバルビタールの TDM, 第 51 回日本未熟児新生児学会 2006 年 11 月, さいたま市.
- 3) 入倉 充, 福田照美, 近藤裕一, 川瀬 昭彦, 入江徹美, 小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査, 第 33 回日本小児臨床薬理学会 2006 年 12 月, 東京.
- 4) 近藤裕一, 川瀬昭彦, 福田照美, 入倉 充, 入江徹美, 湯川榮二, 入江徹美, NCIU における塩酸バンコマイシンの投与設計, 第 33 回日本小児臨床薬理学会 2006 年 12 月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書
ドキサプラムの作用機構解明に関する研究

分担研究者 畑 忠善 藤田保健衛生大学 衛生学部 助教授

研究要旨

生体信号記録を用いた基礎動物実験と臨床研究から、ドキサプラムの心臓刺激伝導系および心筋再分極過程に対する影響を薬物血中濃度の観点から検討した。動物実験では 2.0 μ g/ml 以上の薬物血中濃度でラットの房室伝導と心室筋再分極過程を抑制することが示された。ヒトでは低用量投与前後の QT 時間と補正值を求めたところ、Bazett と Hodge の補正式では投与前後で有意な QTc の延長を示したが、Fridercia および Framingham の補正式では観察されなかった。結果としてドキサプラム低用量投与では病的な QT 延長 (QTc > 440 msec) は発現しなかった。

A. 研究目的

わが国における新生児用医薬品の適応や緊要性、実用性、倫理性を科学的に検証するために、臨床試験組織を組織・運営し、臨床試験方法を開発し、新生児に対する安全で有効な薬物療法を確立する。その中で動物を用いた基礎実験を基盤にドキサプラムの作用機構を推測する。その結果を用いて臨床データの多面的な解析を進め、有害事象の発現を予防することを目的とした。

B. 研究方法

1. ドキサプラムの心臓刺激伝導系への影響に関する検討

1) 実験動物を用いた濃度依存性の心臓刺激伝導抑制作用の評価

ウレタン麻酔した 12~14 週齢の雄のウイスター系ラット (n=7) を用い、皮下に挿入した電極で心電図を、腹部に固定した変位トランスデューサーで呼吸波を、ポリグラフ記録装置 (Acknowledge version 3.5, Biopac System, Goleta, CA, USA) を用いて 400Hz のサンプリングレートで連続記録を行う。を取り付け、高用量ドキサプラム (20mg/kg, intravenous one shot) 投与前後の心電図を連

続記録した。

またドキサプラムの血中濃度を測定するために、定時的な採血 (投与後 5、15、30 分) 行ない濃度依存性効果について検討した。比較検討したパラメーターは房室伝導時間: PQ, 心室興奮周期: RR、及び心室筋再分極時間: QT である。以上の統計学的検討には解析ソフト JMP (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いた。

ドキサプラム血中濃度測定は熊本大学大学院薬学研究科 入江研究室に依頼した。

なお、動物実験に当たっては本学の倫理委員会の承認を受け、動物愛護の精神に乗っとり実験を行った。また、動物の飼育、ならびに死体の処理には十分な倫理的配慮を行った。

2) 低出生体重児の心臓刺激伝導系に対する低用量投与の影響の評価

低用量ドキサプラムを投与した早産低出生体重児 15 例で、平均在胎週数は 31.0 \pm 2.2 週、平均出生体重 1432 \pm 387 g である。ドキサプラムは 0.2mg/kg/hr の持続投与とし、投与開始前と投与後 24 時間後の生体信号記録 (心電図、呼吸波、脈派) を行なった。

ドキサプラムは高用量投与で房室ブロックやQT延長などの重篤な副作用の発現が報告されていることから、低用量投与前後の安定した心電図記録を解析ソフト (Acknowledge version 3.9, Biopac System, Goleta, CA, USA) を用いて、刺激伝導時間 (心房筋興奮時間: Pd、房室伝導時間: PQ、心室興奮周期: RR、心室脱分極時間: QRS 時間) 及び心室筋再分極時間 (QT 時間) の変動を評価し、伝導時間の相関性 (Pd/RR、PQ/RR、QRS/RR、QT/RR) を線形回帰直線の傾き (slope value) から検討を行なった。また QT 時間の補正は現在のところ Bazett の公式が用いられているが、この式の特性から高い心拍数では過剰評価するために補正值の QTc が 440msec を越えやすく、新生児期の心電図への応用は適切ではないことが示されている (Eur J Pediatr 2003)。Maillard らが示した本剤による QT 延長についても Bazett の補正式が用いられていたことより絶対的な有害事象ではないと考えられる (Cli Pharmacol Ther 2001)。我々は Hodge、Fridericia、Framingham らの提示した補正式にて再検討を行なった。

以上の統計学的検討には統計解析ソフト JMP (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用い、paired t-test で $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたっては、疫学研究に関する倫理指針 (平成 14 年)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年) を遵守し、委員会の昇任を受けた。また、文書による患者・代諾者への説明を行ない、同意を得た。新生児臨床試験に関する倫理的なガイドラインは、GCP、ICH-E11 にのっとりその条項を遵守した。

また、具体的な臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にするとともに、試験実施後も有害事象発生時には、直ちに主任研究者、分担研究者、研究諮問委員会および厚生労働省への報告の上、家族にも説明して試験を中止することとした。

C. 研究結果

1) 実験動物を用いた濃度依存性の心臓刺激伝導抑制作用の評価

①ドキサプラム血中濃度の推移

表 1

	5 min	15 min	30 min
血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	7.496 \pm 1.392	4.105 \pm 0.814	2.110 \pm 0.561

経静脈的投与 (volus injection) によるドキサプラムの血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) の変化 (n=7)。

②投与前後の心電図計測値の変化

表 2

	投与前	投与後 5 分	投与後 30 分
RR	169.29 \pm 20.68	148.65 \pm 20.68*	159.01 \pm 18.20*
PQ	43.43 \pm 4.03	46.71 \pm 3.67	45.73 \pm 3.65
QT	50.86 \pm 4.31	58.58 \pm 4.60**	55.93 \pm 2.39
msec	* , $p < 0.05$	** , $p < 0.01$	

上記の有意差判定はそれぞれ投与前との検定である。心室興奮周期: RR、房室伝導時間: PQ、心室筋再分極時間: QT (msec)

ドキサプラムは血中濃度に依存して心拍数を増加させた。そして房室伝導時間 PQ と心室筋再分極時間 QT を延長させた。

2) 低出生体重児の心臓刺激伝導系に対する低用量投与の影響の評価

①投与前後の計測値の変化

表 3

	投与前	投与後	P 値
RR	0.432 \pm 0.046	0.437 \pm 0.046	n.s
Pd	0.062 \pm 0.059	0.059 \pm 0.008	n.s
PQ	0.096 \pm 0.092	0.092 \pm 0.132	n.s
QRS	0.074 \pm 0.076	0.076 \pm 0.009	n.s
QT	0.268 \pm 0.275	0.275 \pm 0.007	n.s

RR:心室興奮周期 (msec)、Pd:心房脱分極時

間 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、QSR:心室筋脱分極時間、QT:心室筋再分極時間 (msec)

低用量投与では刺激伝導時間や再分極時間の延長は観察されず、計測した刺激伝導時間の最大値、最小値はRR(sec):0.552/0.357、Pd(sec):0.047/0.030、PQ(sec):0.132/0.082、QRS(sec):0.102/0.057、QT(sec):0.345/0.185と生理的な範疇を逸脱する結果は認めなかった。

②投与前後の線形回帰直線 (slope value) の比較

表 4

	投与前	投与後	p 値
RR/Pd	0.688±0.172	0.649±0.203	n.s
RR/PQ	0.081±0.176	0.067±0.191	n.s
RR/QRS	0.052±0.149	0.025±0.093	n.s
RR/QT	0.304±0.278	0.246±0.202	n.s

PR/Pd:房室伝導時間に対する心房筋脱分極時間の関係、RR/PR:先行心周期に対する房室伝導時間の関係、RR/QRS:先行心周期に対する心室筋伝導時間の関係、RR/QT:先行心周期に対する心室筋再分極時間の関係

Slope value から観察する RR 間隔と各刺激伝導時間および心筋再分極時間の関係に有意な変化は認めなかった。

③投与前後の補正 QT 時間の比較

表 5

	投与前	投与後	p 値
Bazett	0.407±0.048	0.415±0.030	0.035
Hodge	0.408±0.028	0.412±0.020	0.042
Fridercia	0.354±0.045	0.362±0.032	0.068
Framingham	0.355±0.036	0.361±0.025	0.071

低用量投与により補正 QT 時間は延長する傾向が示された。しかし催不整脈基質を示唆する 0.440 秒を超える QTc の延長は観察

されなかった。

D. 考案

今回の動物実験結果からドキサプラムは約 2.0 μ g/ml 以上の血中濃度で麻酔下ラットの房室伝導や心室筋再分極過程を抑制することが示された。この抑制作用機序はドキサプラムが頸動脈小体等の神経細胞の K-channel family に対して薬理的に抑制作用を有する事から、房室結節・心筋細胞に多く存在する同じ K-channel family の K-channel (IK1) を濃度依存性に抑制するためと推測される。

一方、新生児に対する低用量持続投与時のドキサプラムの血中濃度は、分担研究者の入江らの報告によると約 0.2 から 1.3 μ g/ml 濃度域で推移すると示されている。ヒトとラットでは動物種の違いにより心筋細胞における K⁺ channel の種類や密度に差はあるが、ドキサプラムの血中濃度が 2.0 μ g/ml 以下であれば伝導障害を生じない安全域であることが推測される。

ヒト新生児に対するドキサプラムの低用量投与は房室伝導時間と QT 時間に有意な変化を生じず、Maillard の報告のような伝導系抑制の有害事象を生じなかった。また相関性を示す線形回帰直線の slope value を変化させないことより、生理的な心臓電気活動に影響を与えないことが推測された。

一般的に QT 時間の補正には Bazett の式が用いられているが、新生児期の高い心拍数から QT 時間を計測することは難しい。また Bazett の式の特性から QTc が 440msec を越えやすく、新生児への応用は適切ではないことが報告されている。(Eur J Pediatr 2003)。さらに Benetar らは睡眠中の新生児の心電図記録から、Bazett、Hodge、Fridercia および Framingham の補正式を用いて QTc と RR 間隔の線形相関を比較検討し、Bazett と Hodge の補正式は心拍数の増加により QTc を過剰補正し、逆に Fridercia と Framingham の補正式は過小補正する事を