

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年4月）に準拠して作成（一部2018に準拠）

呼吸促進剤

劇薬
処方箋医薬品

ドプラム[®]注射液 400mg
DOPRAM[®] Injection 400mg

[ドキサプラム塩酸塩水和物注射液]

剤形	注射液（バイアル剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること。
規格・含量	1バイアル（20mL）中に日局ドキサプラム塩酸塩水和物 400mg 含有
一般名	和名：ドキサプラム塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Doxapram Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年2月10日* 薬価基準収載年月日：2006年6月9日* 発売年月日：2006年6月23日* *ドプラム注射液 400mg として
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右のGS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

®：登録商標



(01)14987051443020

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名 (命名法) 3
 - (2) 洋名 (命名法) 3
 - (3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名 (命名法) 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
 - (1) 各種条件下における安定性 5
 - (2) 強制分解による生成物 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
 - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 6
 - (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 6
2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) 電解質の濃度 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 6
 - (5) その他 6
3. 注射剤の調整法 6
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7

6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 8
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床データパッケージ 10
 - (2) 臨床効果 10
 - (3) 臨床薬理試験 10
 - (4) 探索的試験 10
 - (5) 検証的試験 11
 - 1) 無作為化平行用量反応試験 11
 - 2) 比較試験 11
 - 3) 安全性試験 12
 - 4) 患者・病態別試験 12
 - (6) 治療的使用 12
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 12
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13
 - (1) 作用部位・作用機序 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 13
 - (3) 作用発現時間・持続時間 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 16
 - (1) 治療上有効な血中濃度 16
 - (2) 最高血中濃度到達時間 16
 - (3) 通常用量での血中濃度 16
 - (4) 中毒域 18
 - (5) 食事・併用薬の影響 18
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 18
2. 薬物速度論的パラメータ 18
 - (1) 解析方法 18
 - (2) 吸収速度定数 18

(3) バイオアベイラビリティ	18
(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
(1) 血液-脳関門通過性	18
(2) 血液-胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21
6. 排泄	21
(1) 排泄部位及び経路	21
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	22
7. トランスポーターに関する情報	22
8. 透析等による除去率	22
(1) 腹膜透析	22
(2) 血液透析	22
(3) 直接血液灌流	22
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24
(2) 腎機能障害患者	25
(3) 肝機能障害患者	25
(4) 生殖能を有する者	25
(5) 妊婦	25
(6) 授乳婦	25
(7) 小児等	25
(8) 高齢者	27
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	28
(1) 重大な副作用と初期症状	28
(2) その他の副作用	29

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
(1) 薬効薬理試験	33
(2) 副次的薬理試験	33
(3) 安全性薬理試験	33
(4) その他の薬理試験	33
2. 毒性試験	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	36
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	39
ドプラム注射液 400mg 配合変化試験	40

XIII. 備考

その他の関連資料	45
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1962年、アメリカ A.H. Robins 社研究所の Lunsford らは 2-pyrrolidinone 誘導体を数多く合成し、その中でもドキサプラム塩酸塩水和物が痙攣を生ずるよりはるかに少ない量で強力な呼吸興奮作用を示すことを見出した。さらに呼吸興奮作用による動脈血ガスの改善効果、及びその痙攣発現量は呼吸興奮発現量の約 70 倍と、従来の呼吸促進剤より安全域の広いことが確認された。

その後、A. H. Robins 社では、1965年麻酔時の適応で承認許可取得後 Dopram Injectable の商品名で販売をはじめ、1969年中枢神経系抑制剤による中毒時、1975年には急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患の効能を取得している。

本邦では、麻酔時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延、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に対する有用性が認められ、1976年にこれらの効能・効果を取得し発売に至り、1979年に急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患に対する効能・効果を取得した。

さらに、1999年2月1日付け厚生省通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」（公知申請^{*1}）に基づき、承認事項一部変更承認申請し、2015年3月に早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）の効能・効果^{*2}追加の承認を取得した。

なお、医療事故防止の観点から、含有量を表示した販売名「ドプラム注射液 400mg」が、2006年2月に承認された。

※1 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことが出来る制度。

※2 【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）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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. NLA 麻酔時および GOF 麻酔時において、換気量および血液ガスの改善が認められた^{1,2)}。
2. NLA 麻酔時の覚醒遅延患者において、覚醒時間の短縮が認められた¹⁾。
3. 中枢神経系抑制剤による中毒患者において、昏睡レベル、呼吸機能ならびに血液ガスの改善が認められた³⁾。
4. 手術後呼吸抑制患者に対する遷延性無呼吸の鑑別診断が可能である⁴⁾。
5. 慢性肺疾患患者^{*1}において、換気量および血液ガスの改善が認められた⁵⁾。

- ※1：[効能・効果] 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患
6. キサンチン製剤で効果不十分な未熟児無呼吸発作患児に対する追加投与により、無呼吸発作および TTF（time to treatment failure）を改善した（海外データを含む）^{6) *2}。

※2：TTF はアミノフィリンで確認している。

7. 各効能・効果で認められた副作用は以下の通りである。

＜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，急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患＞

内科領域においては，605 例中 175 例（28.93％）に副作用が認められた。主な副作用は熱感・ほてり 119 件（19.67％），発汗 80 件（13.22％），振戦 22 件（3.64％），血圧上昇 22 件（3.64％）であった。（承認時及び市販後の頻度調査〈昭和 59 年 7 月 5 日まで〉の合計）

麻酔科領域においては，2681 例のうち 227 例（8.47％）に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇 84 件（3.13％），興奮状態 45 件（1.68％），嘔気・嘔吐 30 件（1.12％），頻脈 29 件（1.08％）であった。（承認時及び市販後の頻度調査〈昭和 56 年 5 月 8 日まで〉の合計）

重大な副作用として，下記があらわれることがある。

＜すべての効能・効果＞

興奮状態（6.1％），振戦（1.1％），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）

＜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）＞
壊死性腸炎（頻度不明），胃穿孔（頻度不明），胃腸出血（頻度不明）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

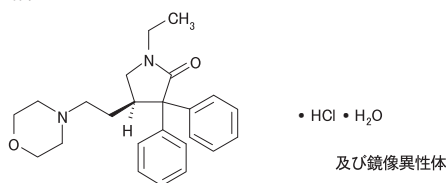
- (1) 和名：ドプラム[®]注射液 400mg
(2) 洋名：DOPRAM[®] Injection 400mg
(3) 名称の由来：

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：ドキサプラム塩酸塩水和物（JAN）
(2) 洋名（命名法）：Doxapram Hydrochloride Hydrate（JAN）
(3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₃₀N₂O₂・HCl・H₂O
分子量：432.98

5. 化学名（命名法）

(4*RS*)-1-Ethyl-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one monohydrochloride monohydrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発記号：AHR-619

7. CAS 登録番号

7081-53-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
精製水	30	やや溶けにくい
緩衝液 pH 1	65	やや溶けにくい
緩衝液 pH 3	46	やや溶けにくい
緩衝液 pH 5	50	やや溶けにくい
緩衝液 pH 7	6,000	極めて溶けにくい
緩衝液 pH 9	> 10,000	ほとんど溶けない
メタノール	7	溶けやすい
エタノール (95)	24	やや溶けやすい
アセトン	250	溶けにくい
酢酸 (100)	2	溶けやすい
ピリジン	21	やや溶けやすい
クロロホルム	27	やや溶けやすい
ベンゼン	> 10,000	ほとんど溶けない
無水エーテル	> 10,000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	4,500	極めて溶けにくい
ヘキサン	> 10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

90%RH (ガラスシャーレ蓋開放, 30℃, 6 か月) で吸湿性を認めない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 218 ~ 222℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 6.70$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 紫外吸光スペクトル

本品の水溶液 (1 → 2,500) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 251 ~ 255nm, 256 ~ 260nm 及び 262 ~ 266nm に吸収極大を示す。

2) 赤外吸収スペクトル (KBr 法) 主な吸収帯の波数と帰属

主な吸収帯の波長と帰属

波長 (cm ⁻¹)	帰 属
2620	第三級アミンの ν_{NH}
1690	ピロリジノン骨格カルボニル基の $\nu_{\text{C=O}}$
760, 715	一置換ベンゼンの δ_{CH} (面外)

ν : 伸縮振動 δ : 変角振動

3) pH

pH3.5 ~ 5.0 [水溶液 (1 → 50)] 酸性側で安定

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温 遮光	ガラスシャーレ 蓋開放	36 か月	変化なし
5°C 遮光	ガラス瓶 密 栓	36 か月	変化なし
45°C 遮光	ガラス瓶 密 栓	6 か月	乾燥減量値の若干の減少がみられた。
30°C 90%RH 遮光	ガラスシャーレ 蓋開放	6 か月	変化なし
直射日光下	石英シャーレ 蓋 付	6 か月	表面が淡黄色化し、それに伴い溶状でも変化が認められた。 また、乾燥減量値の若干の減少がみられた。

(2) 強制分解による生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ドキサプラム塩酸塩水和物」による

4. 有効成分の定量法

日局「ドキサプラム塩酸塩水和物」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：溶液

規格：1 バイアル（20mL）中に日局ドキサプラム塩酸塩水和物
400mg を含有する。

性状：無色澄明の注射液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：2.9～4.4

高温下（45℃以上）に長時間放置すると pH が低下すること
がある。

浸透圧比：0.3～0.4（0.9%生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル（20mL）中に日局ドキサプラム塩酸塩水和物 400mg
含有

(2) 添加物

クロロブタノール 100mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調整法

ブドウ糖液などの輸液で適宜希釈して投与する。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に 対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃ 遮光	バイアルを恒温器中に放置	36 か月	pH 値の低下 (規格内) その他は変化なし
45℃ 遮光	バイアルを恒温器中に放置	6 か月	pH 値 : 1.6 低下 (6 か月目) その他は変化なし
人工光下 (1000lx)	バイアルを蛍光灯下に放置	6 か月	pH 値 : 若干低下 (規格内) その他は変化なし
直射日光下	バイアルを日当たりのよい屋上に放置	6 か月	外観 : 1 か月後から黄色がかった溶液に変化 pH 値 : 1 か月後 約 1 低下 UV : 1 か月後から変化 TLC : 1 か月後から変化 定量% : 1 か月後から変化

6. 溶解後の安定性

ドプラム注射液 400mg 1 バイアルと配合対象薬 1 バイアルまたは 1 アンプルの割合で混合して室温・散乱光下に放置したとき、24 時間後まで大きな変化は認められなかった。(糖液以外については、巻末の配合変化試験を参照)

配合薬剤名	メーカー	測定項目	試験結果				
			直後	3 時間	6 時間	9 時間	24 時間
大塚糖液 20%	大塚	外観	無色透明				
		残存率 (%)	101.0	99.0	103.0	99.0	90.0
20%フルクトン注	大塚	外観	無色透明				
		残存率 (%)	98.0	101.0	100.0	100.0	97.0
キリット注 5%	大塚	外観	無色透明				
		残存率 (%)	98.0	98.0	96.0	98.0	97.0
ハイカリック液 -2 号	テルモ	外観	無色透明				
		残存率 (%)	97.0	94.0	97.0	97.0	95.0

7.5% ドプラム液調製後の安定性 : ドプラム注射液 400mg 1.5mL に 5% ブドウ糖を加えて 20mL とし、7.5% ドプラム液とした。7.5% ドプラム液 2mL を室温・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、外観変化を確認した。

調製薬剤名	直後 pH	測定項目	試験結果				
			直後	3 時間	6 時間	9 時間	24 時間
7.5% ドプラム液	4.6	外観	無色澄明	—	—	—	—
		残存率 (%)	100.0	99.6	100.2	99.6	100.2

— : 変化なし

残存率 : 配合直後を 100% として表示

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1) pH 変動試験（巻末の配合変化試験(1)参照）

試料 pH	1 /10N HCl mL	最終 pH 変化点	変化所見
	1/10N NaOH mL		
4.1	10mL	1.4	変化なし (透明)
	0.5mL	5.8	白沈

2) 他剤との配合変化

アミノフィリン，フロセミド，チオペンタールナトリウムなどのアルカリ性注射液とは配合禁忌である（巻末の配合変化試験参照）。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) マイヤー試薬による沈殿反応
- 2) 吸光度測定法
- 3) 薄層クロマトグラフ法

10. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○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

○遷延性無呼吸の鑑別診断

○急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患

○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。

2. 用法及び用量

〈下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延〉

・麻酔時：

通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 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。

・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 ～ 2.0mg/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。

〈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 ～ 2.0mg/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。

〈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 ～ 2.0mg/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 2400mg である。

〈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 1.5mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として 0.2mg/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、0.4mg/kg/hr まで適宜増量する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1. 麻酔時 (NLA, 変法 NLA, GOF, thiamylal, GOP, GOE, 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。
5. アミノフィリンに不応の無呼吸発作を認めた早産・低出生体重児を対象とした臨床研究 (プラセボ対照二重盲検多施設ランダム化比較試験) において、アミノフィリン併用下で、ドキサプラム塩酸塩水和物 1.5mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として 0.2mg/kg/hr の速度で点滴静注された。効果不十分な場合は 0.4mg/kg/hr まで増量された。主要評価項目である、治療効果不十分による中止をイベントとした投与 7 日間のイベント発生率 [99% 信頼区間] は、ドキサプラム群 67.5% [51.1, 82.9%], プラセボ群 90.5% [76.8, 97.7%] であり、プラセボ群に対するドキサプラム群の優越性が示された (ドキサプラム群に対するプラセボ群のハザード比 2.634, $p=0.0007$, log-rank 検定)⁶⁾。

(3) 臨床薬理試験⁷⁾

心肺機能に異常がなく重篤な全身的合併症を有しない手術予定患者 10 例を 5 例ずつ 2 群に分け、ドキサプラム塩酸塩水和物 0.5mg/kg 及び 1.0mg/kg を無麻酔下に静注した。その結果、0.5mg/kg で 1 例に息苦しさを認め、1.0mg/kg では全例に肛門より全身に及ぶ熱感を訴え、過呼吸時にも全例息苦しさを訴えたが、発汗や興奮はまったく認めなかった。注射部位の変化や血管痛は認められなかった。皮膚疹、その他アレルギーを考えさせるものも認められなかった。

西邑信男ほか：キッセイ薬品資料。

注) 本剤の「麻酔時」の適応における用法・用量は、通常 0.5 ~ 1.0mg/kg を徐々に静注、点滴静注の場合は、はじめ約 5mg/min の速度で投与、患者の状態に応じて注入速度を適宜調節であり、「中枢神経系抑制剤による中毒時」の適応では、通常 0.5 ~ 2.0mg/kg を徐々に静注、点滴静注の場合は症状に応じて 1.0 ~ 3.0mg/kg/hr の速度で投与であり、「急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患」の適応では、通常 1.0 ~ 2.0mg/kg/hr の速度で点滴静注である。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

<参考>

VI. 薬効薬理に関する項目 (2) 効力を裏づける試験成績の項参照

2)比較試験

<麻酔時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延>^{1,2)}

単回静注：

NLA 麻酔 (thalamonal, thiobarbiturate, fentanyl と亜酸化窒素によるもの) 148 例, 及び変法 NLA 麻酔 (diazepam, pentazocine と亜酸化窒素によるもの) 131 例における麻酔後呼吸抑制と覚醒遅延におけるドキサプラム塩酸塩水和物 (1mg/kg を約 15 秒間かけて静脈内に投与) の覚醒時間, 換気量変化, 血液ガス変化に対する有用性を Resibufogenin 及びプラセボ (生理食塩水) と比較検討した結果, ドキサプラム塩酸塩水和物の有用性が確認された。

橘 直矢ほか：医学のあゆみ, 89(7), 402-422, 1974.

注) 本剤の「麻酔時」の適応における単回投与時の用法及び用量は, 「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。」である。

点滴静注：

GOF 麻酔による術後患者 24 例を対象に, ドキサプラム塩酸塩水和物 (300mg を 1 時間かけて点滴静注) の換気量, 動脈血液ガス, 血圧及び脈拍数に対する有用性を乳酸リンゲルと比較検討した結果, ドキサプラム塩酸塩水和物の有用性が確認された。

西邑信男ほか：麻酔, 23(4), 328-332, 1974.

注) 本剤の「麻酔時」の適応における点滴投与時の用法及び用量は, 「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。」である。

<急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患>⁵⁾

酸素吸入下の呼吸不全患者 76 例を対象に, ドキサプラム塩酸塩水和物 (生理食塩水または 5% グルコースで希釈し, 1 ~ 2mg/kg/hr の速度で 60 分間点滴静注) の動脈血液ガス, 換気機能, 自覚症状に対する有用性を dimeflin と比較検討した結果, 本剤の有用性が確認された。

村尾 誠ほか：日本胸部臨床, 36(12), 940-954, 1977.

＜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）＞
アミノフィリンに不応の無呼吸発作を認めた早産・低出生体重児を対象とした無作為化二重盲検比較試験⁶⁾

在胎期間 22 週 0 日以上 33 週未満で出生した、静注用アミノフィリンに不応の未熟児無呼吸発作を認めた患児 72 例を対象に、未熟児無呼吸発作に対するドプラム低用量投与の TTF (time to treatment failure)、試験治療前後の無呼吸発作頻度 (回/時) の改善度を検討した結果、本剤はプラセボ群に比し、7 日間のイベント発生率が低値であったこと、無呼吸発作の改善度が高い傾向にあったことが確認された。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

一部変更承認時（2015 年 3 月）に次の承認条件が付された。

「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。」

承認条件に基づき、次のように特定使用成績調査を実施した。

調査の目的：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）に対する日局ドキサプラム塩酸塩水和物（商品名：ドプラム[®]注射液 400mg）の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。

調査方式：本調査に協力の得られた医療機関において、全症例を対象とした中央登録方式（連続調査方式）で実施。

観察期間：本剤投与開始から投与終了 2 週間後まで

重点調査項目：重篤な胃腸障害の発現状況

結果：ドキサプラム塩酸塩水和物投与中の無呼吸発作の頻度や程度、気管挿管下人工換気の必要性の有無などを担当医師が総合的に評価（有効、無効、判定不能の3段階）した結果、有効率は85.7%（203/237例）であった。副作用発現割合は18.8%（46/245例）、主な副作用は腹部膨満が4.9%（12/245例）、低カリウム血症が2.9%（7/245例）であった。安全性に関する重点調査項目とした重篤な胃腸障害（副作用）の発現割合は2.4%（6/245例）であり、ドキサプラム塩酸塩水和物投与による頻度の増加はみられなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

ジモルホラミン

(1) 作用部位・作用機序^{8~12)}

ドキサプラムの呼吸促進作用は主に末梢性化学受容器の求心性神経活動を介して生じ、呼吸中枢に選択的に作用することが認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 呼吸促進作用^{7,13)}

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。

手術予定の成人男女（無麻酔）10例に対して、ドキサプラム塩酸塩水和物 0.5mg/kg または 1.0mg/kg を 30 秒かけて静注した結果、1 回換気量の増加が認められた。一方、呼吸数にはあまり影響は認められなかった（図 1）。

また、pentobarbital 麻酔イヌに本剤 0.5mg/kg 又は 1.0mg/kg を静脈投与したとき、用量に応じた動脈血液ガス分圧（PaO₂ の上昇及び PaCO₂ の下降）の改善が認められた（図 2）。

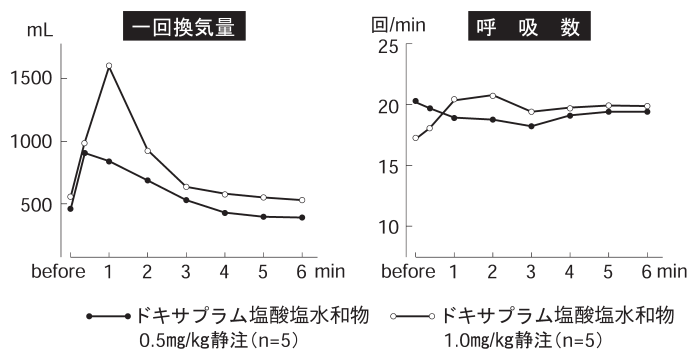


図 1. 無麻酔ヒトの呼吸に対する作用

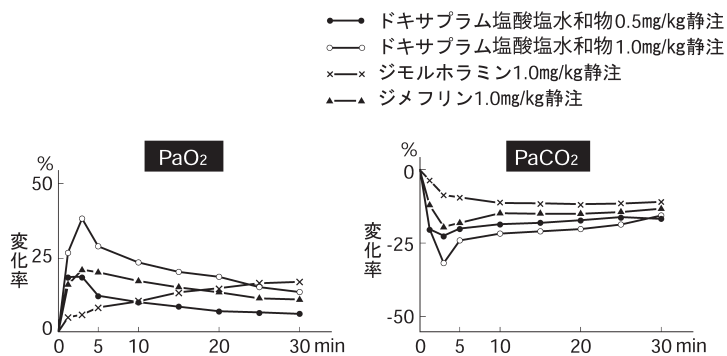


図 2. pentobarbital 麻酔イヌの血液ガスに対する作用

2) 覚醒促進作用¹⁴⁾

術後の thiopental 麻酔下における成人女性に生理食塩水で15mLに希釈した薬剤（副作用を発現しない最大呼吸反応を呈する用量を投与）をゆっくり60秒以上かけて静注したところ、覚醒時間（呼びかけに対する応答時間）の短縮が認められた（図3）。

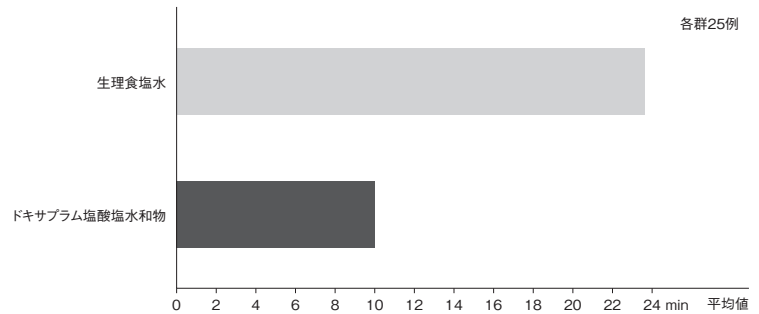


図3. 麻酔下ヒトの覚醒時間

3) 麻薬性鎮痛剤による呼吸抑制の改善作用^{15,16)}

ドキサプラム塩酸塩水和物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分時換気量の低下を抑制した（図4, 5）。

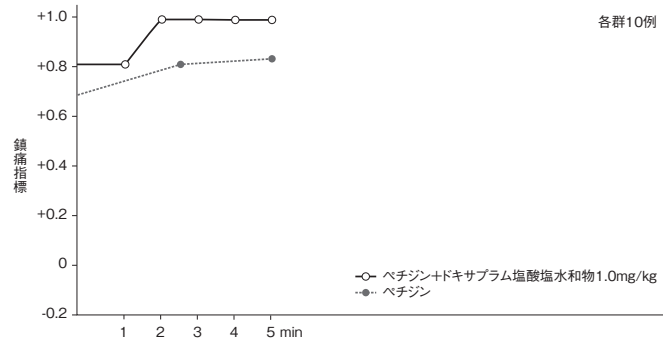


図4. 5分前にペチジン 100mg/60kgを静注した患者各群10例にドキサプラム塩酸塩水和物を投与した際の鎮痛作用におよぼす影響

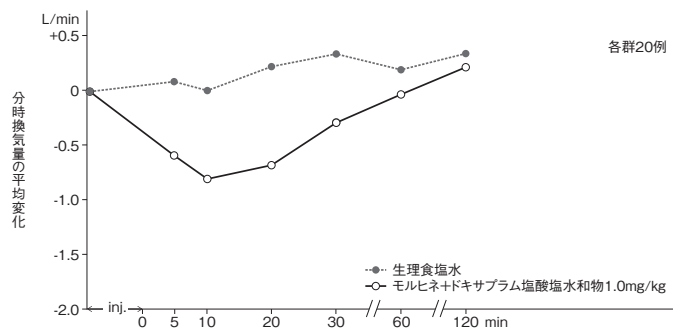


図5. 術後患者各群20例にモルヒネ+ドキサプラム塩酸塩水和物、対照として生理食塩水を投与した際の分時換気量におよぼす影響

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

血中ドキサプラム濃度 $0.4\mu\text{g/mL}$ 以上 $5\mu\text{g/mL}$ 未満 (未熟児無呼吸発作)^{17, 18)}

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁹⁾

投与直後 (健康成人 10 例, ドキサプラム塩酸塩水和物 1.0mg/kg 単回静脈内投与)

(3) 通常用量での血中濃度^{19, 20)}

1) 単回静脈内投与

健康成人男子 10 例にドキサプラム塩酸塩水和物 1.0mg/kg を静脈内投与したとき, 血中濃度は下図のように推移した。

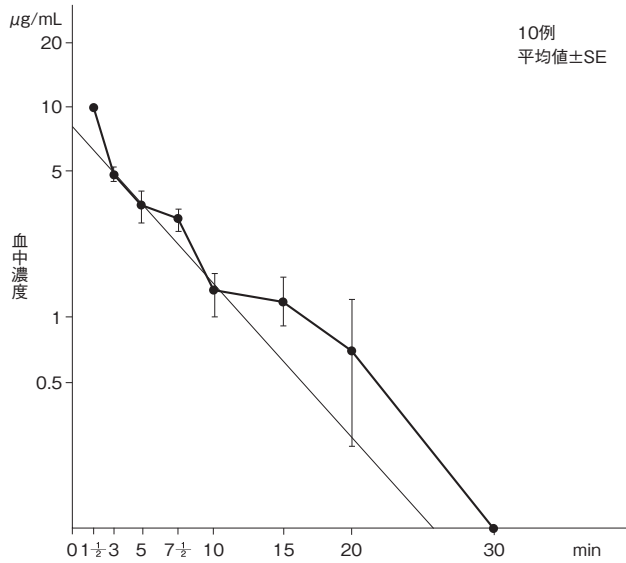


図. ドキサプラム塩酸塩水和物 1.0mg/kg 静注によるヒトの血中濃度

2) 点滴静脈内投与

Nitrous oxide-fluothane 麻酔及び筋弛緩剤を併用した上腹部手術患者 10 例 (男性 6 例, 女性 4 例) に 250mg 及び 350mg を 1 時間にわたって点滴静脈内投与を行ったとき, 血中濃度は下図のように推移した。

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, 点滴終了とともに血中濃度は速やかに減少し, 両群とも終了 1 時間後には半減した。

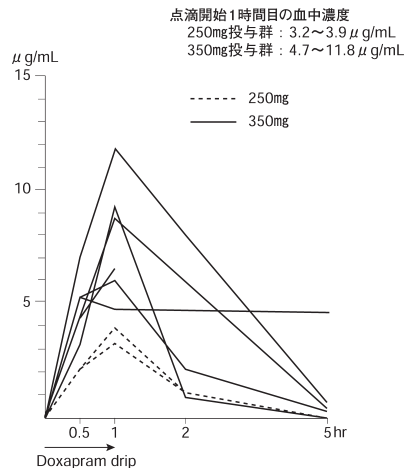


図. ドキサプラム塩酸塩水和物点滴静脈内投与によるヒトの血中濃度

注) 本剤の承認されている用法及び用量 (麻酔時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延) は「通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 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。」である。

3) アミノフィリンに不応の無呼吸発作を認めた早産・低出生体重児を対象にアミノフィリン併用下で、ドキサプラム塩酸塩水和物 1.5mg/kg を1時間かけて点滴静注後、維持投与として 0.2mg/kg/hr の速度で点滴静注 (効果不十分な場合は 0.4mg/kg/hr まで増量) したとき、定常状態における血清中ドキサプラム濃度の中央値は 0.472 μ g/mL であり、すべての患児で血清中ドキサプラム濃度は 2.0 μ g/mL 未満であること、ドキサプラムとケトドキサプラムの血清中濃度の合計の最大値は 2.073 μ g/mL であることが示された²¹⁾。

4) 未熟児無呼吸発作を認めた患児 (47例²²⁾ 又は 20例²³⁾) にドキサプラムを静脈内へ持続投与したときの薬物動態パラメータ (0.2mg/kg/hr にて投与開始し、効果を見ながら 1.0mg/kg/hr まで増量) を以下に示す。ドキサプラムを未熟児に投与したときの薬物動態パラメータは、成人と比較して大きな個体間変動を示した。一方、平均値で比較すると、消失半減期は未熟児と成人で顕著な差異は認められなかったが、クリアランス及び分布容積では成人と比較して2倍程度大きくなる傾向を示した²²⁻²⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量 (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)) は「通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5mg/kgを1時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として0.2mg/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、0.4mg/kg/hrまで適宜増量する。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

未熟児無呼吸発作患児の血中濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，以下の母集団薬物動態パラメータが得られた²¹⁾。

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

$Vd (L/kg) = 2.54 (GA > 28 週), Vd (L/kg) = 2.54 \cdot 2.11 (GA \leq 28 週)$

クリアランス (CL)，妊娠週数 (PMA)，体重 (BW)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，分布容積 (Vd)，在胎週数 (GA)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

早産・低出生体重児： $0.17h^{-1}$ ²²⁾， $0.141h^{-1}$ ²¹⁾

(5) クリアランス

早産・低出生体重児： $0.62L/h/kg$ ²²⁾， $0.408L/h/kg$ ²¹⁾

(6) 分布容積

早産・低出生体重児： $4.3L/kg$ ²²⁾， $2.769L/kg$ ²¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

ほとんど認められていない。

3. 吸収

静脈内投与による。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁶⁾

Wistar 系ラットに $3-^{14}C$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 ($8.3\mu Ci/10mg/mL$) $10mg/kg$ を大腿静脈より投与した結果，脳内各部位における分布には差は認められなかった。10～15分で $4\mu g/g$ wet tissue と最高値を示し，2時間で $0.5\mu g/wet tissue$ と減少し，以後漸次減少した。又，その濃度は他の臓器の1/10程度であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁶⁾

妊娠末期（精子確認後 19～21 日）ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{mL}$) $10\text{mg}/\text{kg}$ を大腿静脈より投与した結果、胎児肝において 30 分と 4 時間の二度にわたり $13\mu\text{g}/\text{g}$ wet weight と最高値を示したが、母体肝の $1/3\sim 1/10$ のレベルであった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

キサンチン誘導体に不応の無呼吸発作を認めた患児 11 例（在胎週数及び出生体重はそれぞれ 28.5 ± 2.6 週及び $1,167 \pm 466\text{g}$ （いずれも平均値±標準偏差））に以下の用法・用量でドキサプラムを上乗せ併用し、血清及び髄液を採取した。結果、同一症例で同時に採取したドキサプラムの血清中及び髄液中濃度は、それぞれ $1.00 \pm 0.64\mu\text{g}/\text{mL}$ （最小～最大： $0.25\sim 3.35\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び $0.45 \pm 0.27\mu\text{g}/\text{mL}$ （いずれも平均値±標準偏差，最小～最大： $0.17\sim 1.41\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であり、髄液中濃度は血清中濃度に比べると統計学的に有意に低値であった（ $p<0.02$ ）。また、髄液中濃度と血清中濃度の比（髄液/血清比）は 0.48 ± 0.13 （平均値±標準偏差，最小～最大： $0.28\sim 0.69$ ）であった。また、ドキサプラムの髄液中濃度と血清中濃度との関係を見ると、この両者間には正の相関（相関係数 0.933 ， $p<0.001$ ）がみられた¹⁹⁾。

ドキサプラムは $0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ にて、静脈内に持続投与した。無呼吸発作が十分にコントロールされていない場合には、ドキサプラムを $1.0\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ まで増量した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量（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））は「通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として $0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ 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、 $0.4\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ まで適宜増量する。」である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>^{26, 27)}

Wistar 系雄ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{mL}$) $10\text{mg}/\text{kg}$ を大腿静脈より投与し、一定時間後の生体内各部位の ^{14}C の生体内分布をみると、肝、腎、腺組織に比較的多量の分布がみられるが、特異的に高濃度になる臓器・組織はなく、各臓器・組織内のドキサプラム塩酸塩水和物は投与後 1～2 時間には半減し、8 時間で初期濃度の $1/5\sim 1/10$ に低下した。

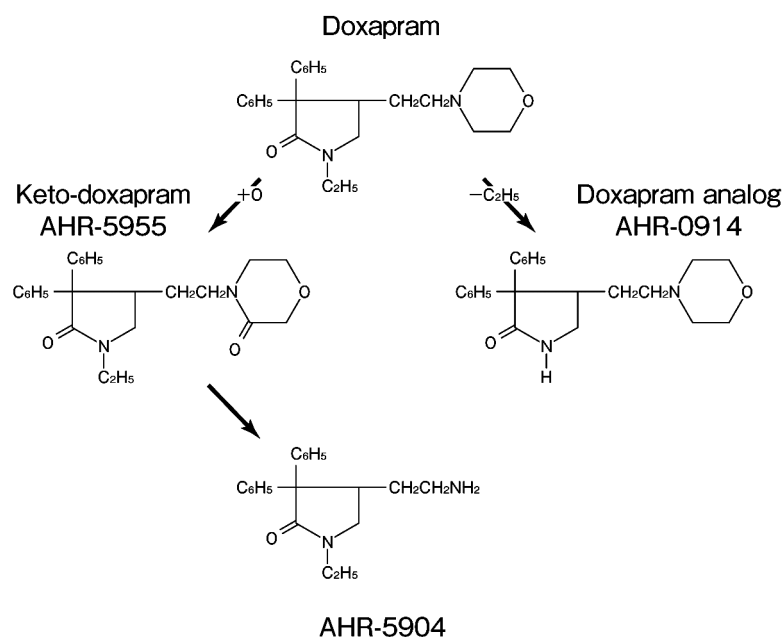
また、イヌに $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 $20\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与したとき、4 時間後における分布は、ラットの場合とほぼ同様の分布パターンが認められた。すなわち、肝、肺及び副腎に高い分布を示した。しかし、ラットの成績と異なり、脂肪組織には肝と同程度に高い分布を示し、さらに脳内への分布も心臓、筋肉などと同程度で、かなりの分布が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

推定代謝経路 (ヒト, *in vitro*)²⁸⁾

治療的妊娠中絶した胎児より摘出した肝臓外植片培養液中にドキサプラムを添加し (ドキサプラムの濃度は 2.5, 5.0 及び 10 μ g/mL), 培養液中のドキサプラム, 並びに代謝物であるケトドキサプラム (AHR-5955), AHR-0914 及び AHR-5904 を HPLC にて測定した結果, ドキサプラムからケトドキサプラム及び AHR-5904 への酸化的代謝は, ドキサプラムから AHR-0914 への脱エチル代謝に比較して, より活性が高かった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4/5 の選択的阻害薬である Ketoconazole によりケトドキサプラム生成が顕著に減少 (36.2%) したことから, ケトドキサプラムへの代謝には CYP3A4/5 が関与することが示唆された²¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考> ^{27, 29 ~ 31)}

Wistar 系雄ラット尿中、胆汁中における代謝物の分離定量を同位体希釈法を用いて行ったところ、尿、胆汁中のいずれの代謝物においても 1-ethyl-4- (2-hydroxyethylaminoethyl) -3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone (以下 M-2) が最も多く 60 ~ 70 % 存在し、ついで 1-ethyl-4- (2-aminoethyl) -3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone (以下 M-3) が多く 20 ~ 30 % であった。未変体と 1-ethyl-4- (2-N,N-dihydroxyethylaminoethyl) -3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone (以下 M-1) は尿中に数% 存在したが、胆汁中にはほとんど認められなかった。この試験に用いた抽出方法では、尿、胆汁中代謝物の総放射能のうち、それぞれ 80%, 60% が抽出されているので、したがって尿中に M-2 は 48%, M-3 は 24%, 胆汁中に M-2 は 36%, M-3 は 12% 存在することを認めた。

また、イヌにおける尿中代謝物は TLC による分離定量の結果、3 個のアミン代謝物を確認した。その約 50% が M-2, 約 25% が M-3 で、もう一つのアミン様物質は同定できなかった。また、未変化体は認められなかった。

ウレタン麻酔ラットの呼吸及び循環器系に対するドキサプラムの主な代謝産物 M-2 及び M-3 の影響をドキサプラムの作用と比較検討したところ、M-2 及び M-3 は大量応用で一過性の弱い昇圧作用を示したものの、呼吸に対して M-2 はほとんど作用がなく、M-3 は一過性の呼吸興奮作用を示したが、ドキサプラムと比較すると強さは 1/20 以下であり、これらの代謝産物がドキサプラムの呼吸興奮作用の一助を担っている可能性は少ない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考> ^{26, 27)}

1) 尿中排泄

Wistar 系雄ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 10mg/kg を静脈内投与した結果、投与後 24 時間以内に約 30 % 排泄され、以後 72 時間目までにさらに 4 % 程度排泄された。また、イヌに $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物を静脈内投与した結果、投与後 24 時間以内に 30 %, 48 時間以内に 33 % が排泄された。

2) 糞中排泄

Wistar 系雄ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 10mg/kg を静脈内投与した結果、投与後 72 時間以内に 60 % 程度排泄された。また、イヌに $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 20mg/kg を静脈内投与した結果、投与後 23.5 時間以内に 28.7 %, 46 時間以内に 34.7 %, 94 時間以内に 38.0 % が排泄された。

3) 胆汁中排泄

Wistar 系雄ラットに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物 10mg/kg を静脈内投与した結果、投与後 6 時間以内に 55% が排泄され、24 時間には 60% 以上排泄された。以後 72 時間までの排泄は 1 ~ 2% 程度であった。また、イヌに $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ドキサプラム塩酸塩水和物を静脈内投与した結果、投与後 4 時間で投与量の 3% 以下が排泄されたのみであった。

(2) 排泄率^{19,20)}

1) 単回静脈内投与

健康成人男子 10 例にドキサプラム塩酸塩水和物 1.0mg/kg を静脈内投与したとき、48 時間後までの尿中排泄率は 15% 前後であった。

2) 点滴静脈内投与

Nitrous oxide-fluothane 麻酔及び筋弛緩剤を併用した上腹部手術患者 10 例（男性 6 例、女性 4 例）に 250mg 及び 350mg を 1 時間にわたって点滴静脈内投与を行ったとき、点滴終了後 48 時間の尿中排泄率は 10% 前後であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

- 2.1 てんかん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。]
- 2.2 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。] [9.1.2参照]
- 2.3 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。] [9.1.6参照]
- 2.4 冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全患者 [頻脈・不整脈を起こすおそれがある。] [9.1.4参照]
- 2.5 新生児、低出生体重児（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）の患児を除く） [9.7.2参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈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）〉
- 2.7 壊死性腸炎又はその疑いのある患児 [壊死性腸炎が悪化又は発症するおそれがある。] [11.1.2、13.1.2参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

- 5.1 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こと。

〈急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

- 5.2 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（急性ハイパーカプニア）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PaCO₂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、PaCO₂の上昇を予防するために用いる。

〈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）〉

- 5.3 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こと。二次性無呼吸を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

〈麻酔時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延〉

7.1 本剤投与により、アドレナ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分間間隔をあけること。

〈急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

7.2 本剤とレスピレータを同時に使用しないこと。

7.3 たとえば、 PaO_2 が50Torr以上に維持できないとき、 PaCO_2 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の場合にはレスピレータの使用を考慮すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 上気道閉塞のないことを確認すること。

8.2 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。

8.3 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_2 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ため注意すること。

〈麻酔時における呼吸抑制ならびに覚醒遅延〉

8.4 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～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）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 気管支痙攣患者（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を除く）

症状を悪化させるおそれがある。[2.2参照]

9.1.3 重症の頻脈、不整脈の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 心不全の患者（明瞭な代償不全性心不全の患者を除く）

症状を悪化させるおそれがある。[2.4参照]

9.1.5 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。

9.1.6 高血圧症の患者（重症の高血圧症患者を除く）

症状を悪化させるおそれがある。[2.3参照]

9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

急激な昇圧発作を起こすおそれがある。

9.1.8 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) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 乳児、幼児、小児

乳児、幼児、小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 新生児、低出生体重児（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）の患児を除く）

投与しないこと。新生児、低出生体重児における未熟児無呼吸発作以外の疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

[2.5参照]

〈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）〉

9.7.3 生後1週未満の患児、高ビリルビン血症のため光線療法を施行中の患児、肝機能障害又は腎機能障害のある患児

ドキサプラム及びその代謝物の血中濃度が上昇する可能性があり、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害を含む副作用が発現するおそれがある。[11.1.2、13.1.2参照]

(解説)

1. 生後1週未満の患児への投与について

ドキサプラムの血中濃度と生後日数との関係を検討した結果、生後1週未満の患児ではドキサプラムの血中濃度が上昇したとの報告がある³²⁾。

キサンチン製剤に不応の無呼吸発作を認めた低出生体重児32例に対し、本剤を追加投与(0.2mg/kg/hr 点滴静注、コントロール不十分の場合は1.0mg/kg/hr まで増量)した。

生後1週以降の患児のドキサプラムの血中濃度は $0.53 \pm 0.29 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ほぼ一定であったが、日齢1～2, 3～4, 5～6のそれぞれの平均血中濃度は生後1週以降の血中濃度に比べると統計学的に有意に高値であった。また、生後1週未満の患児の血中濃度は $1.37 \pm 1.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、生後1週以降の血中濃度より高値であった。

■血清中濃度と日齢との関係

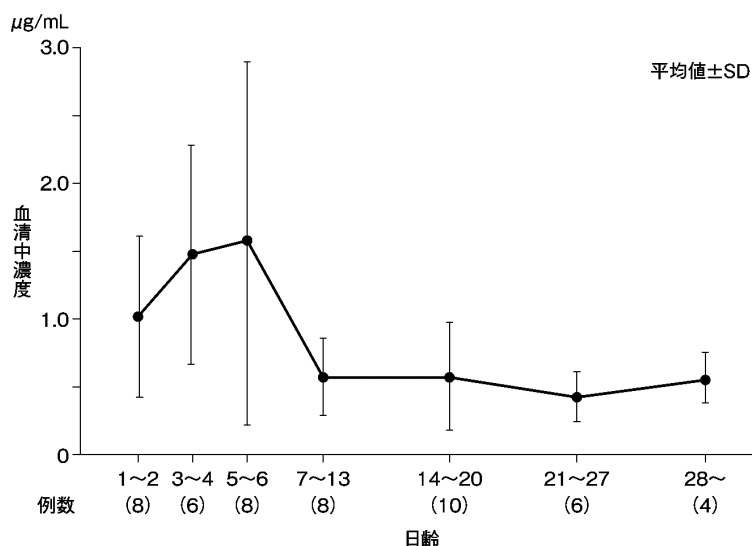


図 ドキサプラムの血中濃度と日齢との関係

2. 高ビリルビン血症のため光線療法を施行中の患児への投与について

ドキサプラムの血中濃度に影響する因子を検討した結果、高ビリルビン血症で光線療法施行中の患児では光線療法を施行していない患児より血中濃度が有意に高値を示したとの報告がある³³⁾。

未熟児無呼吸発作を認めた早期産児39例に対し、本剤を投与(点滴静注, 0.5～2.0mg/kg/hr で開始, 無呼吸発作が抑制されれば可能な限り減量, 無効の場合は2.5mg/kg/hr まで増量)した。

高ビリルビン血症に対し、光線療法施行の患児と未施行の患児の同一投与量によるドキサプラムの血中濃度を比較したところ、0.5～1.5mg/kg/hr のいずれの投与量においても光線療法施行中の患児で血中濃度が有意に高値であった。2.0mg/kg/hr 以上でも統計学的有意差は認められなかったものの同様の傾向が認められた。

■血清中濃度と日齢との関係

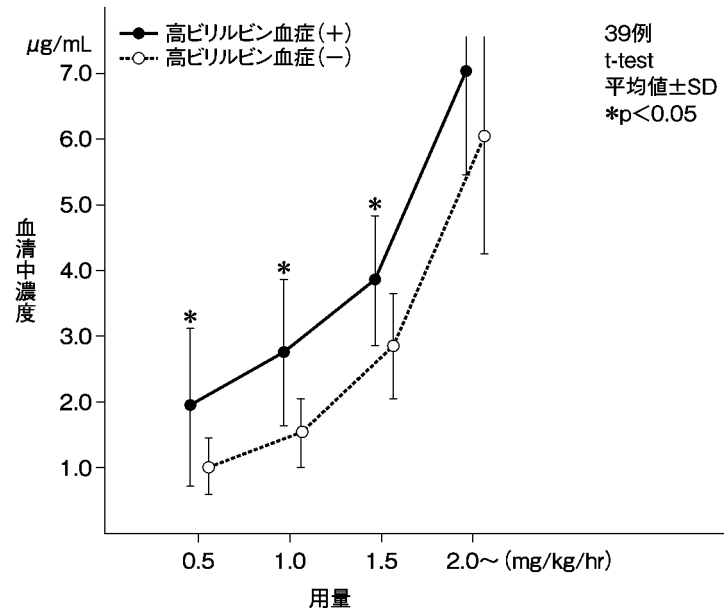


図 ドキサプラムの血中濃度と高ビリルビン血症に対する光線療法との関係

3. 肝機能障害のある患児への投与について

未熟児無呼吸発作を認める患児でのドキサプラムの消失経路について、投与量の5.4%が尿中に排泄されるとの報告があり³⁴⁾、未熟児無呼吸発作を認める患児においては、ドキサプラムの消失経路に腎排泄の寄与は少なく、主に肝代謝により消失すると考えられる。

そのため、肝機能障害のある患児において、ドキサプラムの血中濃度が高まる可能性が考えられる。

4. 腎機能障害のある患児への投与について

ドキサプラムの代謝物であるケトドキサプラムの消失経路について、尿中にケトドキサプラムが存在することが報告されているが³⁵⁾、排泄量に関する情報は得られていないことから、ケトドキサプラムの体内からの消失過程における腎排泄の寄与の程度については不明である。

そのため、腎機能障害のある患児においては、ケトドキサプラムの血中濃度上昇による安全性への懸念は否定できない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 興奮状態（6.1%）、振戦（1.1%）、間代性痙攣、筋攣縮、テタニー、声門痙攣（いずれも頻度不明）

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。

〈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）〉

11.1.2 壊死性腸炎、胃穿孔、胃腸出血（いずれも頻度不明）

本剤投与中は全身状態を十分に観察し、このような症状が認められた場合には直ちに投与を中止した上で、適切な処置を行うこと。〔2.7、9.7.3、13.1.2参照〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈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，急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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		嘔気・嘔吐	下痢	
肝臓				AST上昇、ALT 上昇
泌尿器				尿意、尿蛋白、 BUN 上昇
過敏症	熱感・ ほてり	発汗、紅斑・ 発赤		
その他		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	咳嗽、流涎、流涙

注) 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。

〈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）〉

	頻度不明
循環器	高血圧、頻脈、QT 延長、心室性期外収縮
血液	貧血、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症
消化器	早期歯牙萌出、嘔気、嘔吐、吐き戻し、栄養不耐症、胃酸増加、 (血性) 胃内残渣、腹部膨満、イレウス、腸管拡張症、血便
その他	痙攣、振戦、易刺激性、びくびく感、頻発啼泣、無気肺、頻呼 吸、呼吸不全、代謝性アシドーシス、高血糖、尿中ブドウ糖陽 性、未熟児網膜症、腎機能障害、発熱、敗血症、CRP 上昇

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
	内科領域*	麻酔科領域**	
調査症例数	605	2,681	
副作用発現症例数	175	227	
副作用発現率	28.93%	8.47%	
中枢神経系	興奮状態	11 (1.82)	45 (1.68)
	振戦	22 (3.64)	3 (0.11)
	めまい	1 (0.17)	—
循環器系	頻脈	8 (1.32)	29 (1.08)
	徐脈	1 (0.17)	—
	不整脈	5 (0.83)	9 (0.34)
	血圧上昇	22 (3.64)	84 (3.13)
消化器系	嘔気・嘔吐	11 (1.82)	30 (1.12)
	下痢	1 (0.17)	—
	食欲不振	1 (0.17)	—
過敏症	紅斑・発赤	—	15 (0.56)
	熱感・ほてり	119 (19.67)	13 (0.48)
	発汗	80 (13.22)	12 (0.45)
その他	体動	—	8 (0.30)
	バッキング	—	10 (0.37)
	分泌亢進	1 (0.17)	18 (0.67)
	嚥下困難	—	7 (0.26)
	まばたき	—	4 (0.15)
	顔をしかめる	—	3 (0.11)
	息苦しさ	3 (0.50)	5 (0.19)
	頭痛	1 (0.17)	1 (0.04)
	過剰運動	4 (0.66)	—
	胸部苦悶感	2 (0.33)	—
	口渇感	3 (0.50)	—
	不安感	4 (0.66)	—
	不穏	3 (0.50)	—
	尿意	—	2 (0.07)
	顔面紅潮	2 (0.33)	—
	喧噪状態	1 (0.17)	—

(社内集計)

- * : 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患
- ** : ・ 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
 ・ 遷延性無呼吸の鑑別診断

基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
 該当資料なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

〈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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

13.1.1 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。

〈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）〉

13.1.2 本剤による壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害の発現は、1mg/kg/hr以上の高用量投与において多く認められており、死亡例も発現している。また、ドキサプラムの血中濃度が5µg/mLを超える場合に、胃腸障害等を含む副作用の発現率が上昇するとの報告がある。[2.7、9.7.3、11.1.2参照]

13.2 処置

〈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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

過度の中枢神経興奮に対してはバルビツレートの静注、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。

(解説)

ドキサプラムの血中濃度と副作用発現率との関連については、血中濃度の増加に伴って副作用発現率が上昇する傾向が認められ、1.0µg/mL以下で7%、5.0µg/mL以上で48%と統計学的有意差が認められた¹⁸⁾。

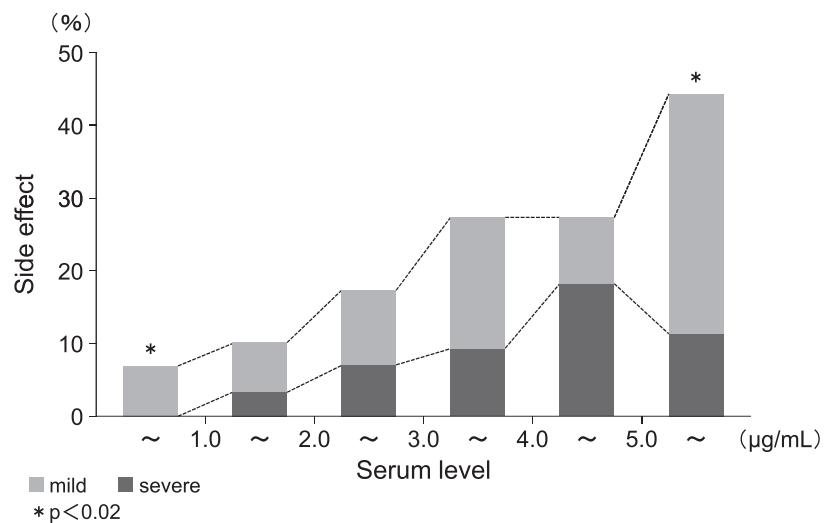


図 血中濃度と副作用発現率

また、ドキサプラムとドキサプラムの活性代謝物（ケトドキサプラム）の血中濃度の合計が9.0µg/mLを超えると重度の有害事象が発現する可能性を示唆している報告もある³⁷⁾。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈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、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患〉

下記の体重当たり用量換算表を参考に調製を行うこと。

1回静注 (20mg/mL)

体重/投与量	0.5mg/kg	1.0mg/kg	1.5mg/kg	2.0mg/kg	5.0mg/kg
20kg	0.5mL	1.0mL	1.5mL	2.0mL	5.0mL
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時間当たりの投与量)

体重/点滴量	1mg/kg/hr	2mg/kg/hr	3mg/kg/hr	4mg/kg/hr	5mg/kg/hr
20kg	1.0mL	2.0mL	3.0mL	4.0mL	5.0mL
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)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系，交感神経節，循環器系，消化管運動，その他平滑筋臓器，分泌，骨格筋，及び脂質代謝におよぼす影響を検討したところ，特記すべき所見は認められなかった^{10, 11, 13, 38-47}。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁸⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路	動物	ICR-JCL 系マウス		Wistar 系ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
経口		530	485	570	396
皮下		312	317	805	607
腹腔内		230	227	226	213
静脈内		96	95	90	98

（1群雌雄それぞれ10匹）

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性⁴⁸⁾

Wistar 系ラットを1群10匹，雌雄各5群〔ドキサプラム塩酸塩水和物40，60，90，135mg/kg投与群及び対照群（滅菌蒸留水投与）〕に分けいずれも5週間腹腔内投与し，一般症状，体重，摂餌・摂水量を観察した。さらに血液検査，血清生化学検査，尿検査，病理学的検査を実施した結果，対照群に比し異常は認められなかった。

2) 慢性毒性⁴⁹⁾

Wistar 系ラットを1群15匹，雌雄各5群〔ドキサプラム塩酸塩水和物26.7，40，60，90mg/kg投与群及び対照群（滅菌蒸留水投与）〕に分けいずれも26週間連続腹腔内投与し，一般症状，体重，摂餌・摂水量を観察した。さらに血液検査，血清生化学検査，尿検査，病理学的検査を実施した結果，対照群に比し異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{47, 50, 51)}

ICR-JCL系マウスを1群20匹, 5群〔ドキサプラム塩酸塩水和物20, 80, 144mg/kg投与群及び対照群(生理食塩水投与)〕に分け, 妊娠7~12日に至る6日間, ならびにWistar系ラットを1群20匹, 5群〔ドキサプラム塩酸塩水和物20, 70, 120mg/kg投与群及び対照群(生理食塩水)〕に分け, 妊娠9~14日に至る6日間, いずれも1回/日腹腔内投与した結果, 母体の一般症状, 胎仔の奇形, 新生仔の発育状態に対する影響は認められなかった。

また, SD系ラットを1群6匹, 雌雄各2群〔交配前70日から第一産仔離乳時までドキサプラム塩酸塩水和物100mg/kg食餌混入経口投与群, 第一産仔離乳時から第二産仔離乳時までドキサプラム塩酸塩水和物25mg/kg筋肉内投与群〕に分け, 新生仔について観察した結果, いずれの群においても異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血試験⁵²⁾

生理食塩水に浮遊させたモルモットの赤血球数はドキサプラム塩酸塩水和物の添加(1×10^{-6} g/mL ~ 4×10^{-4} g/mL)によりほとんど変動しなかった。

2) 刺激性^{47, 52)}

NewZealand White種ウサギに, ドキサプラム塩酸塩水和物10, 20及び40mg/mL生理食塩水溶液(pH4.3)0.5mLを筋肉内又は皮下投与した結果, 筋肉内投与では組織刺激はほとんどあるいは全く認められなかった。皮下投与では20及び40mg/mLの濃度で軽度の浮腫を生じ, 注射部位周辺の組織は炎症反応の経過をとったが, 10mg/mLの濃度では注射部位にかすかな出血が認められたのみであった。

又, ウサギに, ドキサプラム塩酸塩水和物(0.1~4%)を点眼した結果, 角膜刺激による瞬目運動には影響は認められず, 結膜の発赤, 腫脹などの炎症性所見も認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ドプラム注射液 400mg 劇薬，処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。 有効成分：ドキサプラム塩酸塩水和物 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：3年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 20. 取り扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。 </div>
5. 承認条件等	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。
6. 包装	1バイアル、5バイアル
7. 容器の材質	無色透明のガラス
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬： なし 同 効 薬： 末梢性呼吸促進薬：なし 中枢性呼吸促進薬：ジモルホラミン，フルマゼニル 麻 薬 拮 抗 薬：レバロルフアン酒石酸塩，ナロキソン塩酸塩
9. 国際誕生年月日	1965年
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	ドプラム注射液 400mg : 2006年2月10日 21800AMX10307000 ドプラム注射液（旧製品名）: 1976年2月14日 51AM-0101
11. 薬価基準収載年月日	ドプラム注射液 400mg : 2006年6月9日 ドプラム注射液（旧製品名）: 1976年6月10日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2015年3月20日
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）

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1979年7月6日
急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

該当しない

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドプラム注射液 400mg	103705001	2219400A1031	620003768

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 橘 直矢ほか：医学のあゆみ, 89 (7) : 402-422, 1974. ID : 00248
- 2) 西邑信男ほか：麻酔, 23 (4) : 328-332, 1974. ID : 00249
- 3) 江端範名ほか：基礎と臨床, 8 (5) : 314-320, 1974. (承認時評価資料)
ID : 00254
- 4) 丸川征四郎ほか：麻酔, 23 (8) : 761-764, 1974 (承認時評価資料)
ID : 00255
- 5) 村尾 誠ほか：日本胸部臨床, 36 (12) : 940-954, 1977. ID : 00247
- 6) 山崎俊夫：周産期医学, 43 (5) : 603-610, 2013. ID : 77138
- 7) 西邑信男ほか：キッセイ薬品資料. ID : 00241
- 8) Mitchell RA, et al. : Anesthesiology, 42 (5) : 559-566, 1975. ID : 00233
- 9) Hirsh K, et al. : J.Pharmacol. Exp Ther., 189 (1) : 1-11, 1974. ID : 00234
- 10) 久我哲郎ほか：日本薬理学雑誌, 69 (5) : 701-710, 1973. ID : 19402
- 11) Funderburk WH, et al. : J. Pharm. Exp. Ther., 151 (3) : 360, 1966.
ID : 00264
- 12) Bairam, A. et al. : Biol. Neonate., 64 (1) : 26-35, 1993 ID : 37069
- 13) 久保田哲弘ほか：日本薬理学雑誌, 70 (6) : 757-766, 1974. ID : 19409
- 14) Winnie AP, et al. : Acta Anaesthesiol Scand., Suppl. 51 : 1-32, 1973.
ID : 00261
- 15) Gupta PK, et al. : Br. J. Anaesth., 45 (5) : 497-500, 1973. ID : 00262
- 16) Gupta PK, et al. : Anaesthesia, 29 (1) : 33-39, 1974. ID : 00263
- 17) 汲田英樹ほか：日本新生児学会雑誌, 24 (1) : 133-139, 1988. ID : 20488
- 18) 早川文雄ほか：日本新生児学会雑誌, 23 (4) : 810-814, 1987. ID : 20509
- 19) 藤田達士ほか：麻酔, 23 (5) : 424-428, 1974. ID : 19410
- 20) 西邑信男ほか：基礎と臨床, 8 (4) : 1294-1300, 1974. ID : 19411
- 21) Ogawa, Y et al : Eur. J. Pediatr., DOI 10. 1007/s00431-014-2416-1, 2014.
ID : 83268
- 22) 山崎俊夫ほか：小児外科, 36 (7) : 892-898, 2004. ID : 46971
- 23) 小川由貴ほか：日本小児臨床薬理学会雑誌, 26 (1) : 97-101, 2013. ID : 81180
- 24) Robson, R. H. et. al. : Br. J. Clin. Pharmac., 7 : 81-87, 1978 ID : 37189
- 25) 武田隆幸ほか：キッセイ薬品資料. ID : 00426
- 26) 武田隆幸：信州医学雑誌, 21 (2) : 227-237, 1973 ID : 19404
- 27) Bruce RB, et al. : J. Med. Chem., 8 (2) : 157-164, 1965. ID : 00423
- 28) Bairam, A. et al : Clin. Pharmacol. Ther., 50 (1) : 32-38, 1991 (承認時評価資料)
ID : 37090
- 29) 武田隆幸：信州医学雑誌, 21 (5/6) : 549-560, 1973. ID : 19405
- 30) Pitts JE, et al. : Xenobiotica, 3 (2) : 73-83, 1973. ID : 00432
- 31) 内藤 惇：キッセイ薬品資料. ID : 00421
- 32) 汲田英樹ほか：日本新生児学会雑誌, 26 (3) : 642-647, 1990. ID : 20389
- 33) 早川文雄ほか：日本新生児学会雑誌, 23 (4) : 801-804, 1987. ID : 20511
- 34) Nichol H, et al. : J Chromatogr., 182 (2) : 191-200, 1980 ID : 37178
- 35) Coutts RT, et al. : Xenobiotica, 21 (10) : 1407-1418, 1991. ID : 37083
- 36) 汲田英樹ほか：日本新生児学会雑誌, 23 (2) : 458-463, 1987. ID : 20540
- 37) Barbé F, Hansen C, et al. : Ther Drug Monit, 21 (5) : 547-552, 1999.
ID : 37041
- 38) 村山 智ほか：キッセイ薬品資料. ID : 00427

- 39) Franko BV, et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,137 (1) : 105-107, 1971. ID : 00236
- 40) 内藤 惇ほか：日本薬理学雑誌, 69 (5) : 789-799, 1973. ID : 19403
- 41) 安田 勇ほか：麻酔, 23 (11) : 1067-1071, 1974. ID : 00429
- 42) 小川 龍ほか：麻酔, 23 (4) : 317-320, 1974. ID : 00424
- 43) Funderburk WH, et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 13 (1) : 67-75, 1968. ID : 00425
- 44) 久我哲郎ほか：日本薬理学雑誌, 70 (2) : 165-174, 1974. ID : 19408
- 45) Alphin RS, et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 180 (1) : 180-190, 1969. ID : 00422
- 46) 武田隆幸：信州医学雑誌, 22 (1) : 17-24, 1974. ID : 19416
- 47) Ward JW, et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 13 (1) : 242-250, 1968. ID : 00431
- 48) 河合博正ほか：応用薬理, 8 (9) : 1365-1379, 1974. ID : 19414
- 49) 河合博正ほか：応用薬理, 8 (9) : 1381-1401, 1974. ID : 19415
- 50) 今井憲次：応用薬理, 8 (3) : 229-236, 1974. ID : 19412
- 51) 今井憲次：応用薬理, 8 (3) : 237-243, 1974. ID : 19413
- 52) 内藤 惇：キッセイ薬品資料. ID : 00243
- 53) 若浜修一ほか：臨床と研究, 55 (4) : 1264-1267, 1978. ID : 00256

2. その他の参考文献

ID : 文献参照番号

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

米国, ドイツ等の各国において, 呼吸促進剤として販売されている。

国名	米国	ドイツ
販売名	DOPRAM	DOPRAM
会社名	Hikma	RIEMSER
剤形	注射剤	注射剤
規格	1mL 中に ドキサプラム塩酸塩水和物 20mg 含有	1mL 中に ドキサプラム塩酸塩水和物 20mg 含有
	保存剤として ベンジルアルコール 0.9% 含有	
投与方法	静脈内投与	静脈内投与

ドプラム注射液 400mg 配合変化試験

(1) ドプラム注射液 400mg と各種薬剤との配合変化試験

試験方法：ドプラム注射液 400mg 1バイアルと配合対象薬 1バイアルまたは 1アンプ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経時的に含量低下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(4) 244-260, 1987.

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
糖 類	大塚糖液 20%	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	101.0	99.0	103.0	99.0	90.0
	20%フルクトン注	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	98.0	101.0	100.0	100.0	97.0
	キリット注 5%	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	98.0	98.0	96.0	98.0	97.0
	ハイカリック液-2号	テルモ	外観	無色透明				
			残存率(%)	97.0	94.0	97.0	97.0	95.0
ミ蛋 ノ白 酸ア	アミノレバン点滴静注	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	92.0	91.0	91.0	89.0	89.0
血 液 代 用 剤	ソリター-T3号G輸液	味の素	外観	無色透明				
			残存率(%)	101.0	102.0	104.0	101.0	100.0
	10% EL-3号輸液	味の素	外観	無色透明				
			残存率(%)	100.0	100.0	99.0	99.0	98.0
	ポタコールR輸液	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	94.0	92.0	92.0	90.0	83.0
	ラクテック注	大塚工場 大塚製薬	外観	無色透明				
			残存率(%)	99.0	101.0	99.0	99.0	99.0
ハルトマン液 pH: 8-[HD]	ニプロファーマ	外観	無色透明					
		残存率(%)	97.0	97.0	97.0	97.0	98.0	
止 血 剤	アドナ注射液	田辺三菱 田辺	外観	無色透明				
			残存率(%)	96.0	98.0	94.0	93.0	93.0
	トランサミン注	第一三共	外観	無色透明				
			残存率(%)	100.0	100.0	100.0	95.0	88.0
強 心 剤	ジゴシン注 0.25mg*	中外	外観	無色透明				
			残存率(%)	97.0	98.0	91.0	90.0	83.0
	ネオフィリン注 250mg*	エーザイ	外観	白濁	白色沈殿			
			残存率(%)	24.0	24.0	15.0	13.0	5.0
イノバン注*	協和醗酵キリン	外観	無色透明					
		残存率(%)	94.0	100.0	96.0	100.0	97.0	
ドブトレックス注射液 100mg*	塩野義	外観	無色透明					
		残存率(%)	96.0	95.0	93.0	91.0	89.0	

※：併用注意

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
利尿剤	ソルダクトン静注用 200mg	ファイザー	外観	白濁		白色沈殿		
			残存率(%)	47.0	49.0	49.0	45.0	44.0
	ルネトロン注射液 0.5mg	第一三共	外観	無色透明				
			残存率(%)	101.0	99.0	93.0	97.0	97.0
	ラシックス注	サノフィ・ アベンティス ↓ 日医工	外観	白濁	白色浮遊物			
			残存率(%)	71.0	69.0	68.0	68.0	69.0
鎮咳去痰剤	ブリカニール皮下注 0.2mg	アストラゼネカ	外観	無色透明				
			残存率(%)	98.0	101.0	101.0	97.0	94.0
	ビスルボン注 4mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	外観	無色透明				
			残存率(%)	92.0	89.0	88.0	89.0	88.0
拡張剤	ペルサンチン静注 10mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	外観	淡黄色透明				
			残存率(%)	100.0	102.0	102.0	96.0	98.0
消化性潰瘍用剤	タガメット注射液 200mg	大日本住友	外観	無色透明				
			残存率(%)	100.0	104.0	104.0	104.0	102.0
	ドグマチール筋注 50mg	アステラス	外観	無色透明				
			残存率(%)	100.0	94.0	98.0	98.0	92.0
	ソルコセル注 2mL, 4mL	東菱-大鷗	外観	無色透明				
			残存率(%)	97.0	100.0	96.0	98.0	100.0
精神剤	ホリゾン注射液 10mg	アステラス	外観	白濁	白色沈殿		淡黄白濁	
			残存率(%)	100.0	100.0	102.0	98.0	102.0
	アタラックス-P 注射液 (25mg/ml)	ファイザー	外観	無色透明				
			残存率(%)	92.0	98.0	104.0	98.0	100.0
ホルモン剤	ソル・コーテフ静注用 500mg	ファイザー	外観	白濁	白色沈殿			
			残存率(%)	72.0	70.0	68.0	68.0	68.0
	水溶性ヒドロコトロン 注射液	日医工	外観	白濁	白色沈殿			
			残存率(%)	55.0	51.0	51.0	47.0	53.0
	デカドロン注射液	MSD	外観	白色沈殿		白濁		
			残存率(%)	96.0	97.0	97.0	97.0	96.0
	水溶性プレドニン 10mg	塩野義	外観	白色沈殿		白濁		
			残存率(%)	96.0	97.0	97.0	98.0	95.0
ソル・メドロール静注用 40mg	ファイザー	外観	白濁	白色沈殿				
		残存率(%)	75.0	75.0	74.0	72.0	79.0	
ボスミン注 1mg	第一三共	外観	無色透明					
残存率(%)	101.0	99.0	100.0	100.0	99.0			
麻酔剤	ケタラール静注用 200mg	第一三共 プロファーマ ↓ 第一三共	外観	無色透明				
			残存率(%)	107.0	107.0	102.0	102.0	88.0
ラボナール注射用	田辺三菱	外観	白色沈殿					
残存率(%)	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0			
ビタミン剤	フラビタン注 5mg	トーアエイヨー ↓ アステラス	外観	黄色透明				
			残存率(%)	93.0	95.0	90.0	93.0	83.0
	フォリアミン注射液	日本製薬 ↓ 武田	外観	黄色沈殿				
			残存率(%)	96.0	97.0	92.0	89.0	86.0
	メチコバル注射液 500μg	エーザイ	外観	淡赤色透明				
残存率(%)			108.0	100.0	98.0	97.0	94.0	
ユベラ筋注 100mg	エーザイ	外観	蛍光白色					
残存率(%)	104.0	104.0	101.0	100.0	98.0			

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	ケイツー N 静注 10mg	エーザイ	外観	淡黄色透明				
			残存率 (%)	91.0	90.0	88.0	85.0	86.0
	ライボミン S 注射液	トーアエイヨー アステラス	外観	黄色透明				
			残存率 (%)	94.0	93.0	94.0	91.0	74.0
	ネオラミン・スリーピー液 (静注用)	日本化薬	外観	淡赤色透明				
			残存率 (%)	98.0	90.0	83.0	85.0	66.0
ビタメジン静注用	第一三共	外観	淡紅色透明					
		残存率 (%)	98.0	98.0	100.0	98.0	97.0	
シーパラ注	高田製薬	外観	淡黄色透明					
		残存率 (%)	102.0	100.0	98.0	100.0	98.0	
アスパラカリウム注 10mEq	田辺三菱 田辺	外観	白色沈殿					
		残存率 (%)	98.0	98.0	91.0	82.0	72.0	
抗悪性腫瘍剤	注射用メソトレキセート 50mg	ファイザー 武田	外観	淡黄色透明				
			残存率 (%)	97.0	96.0	97.0	95.0	96.0
	ロイナーゼ注用	協和醗酵キリン	外観	無色透明				
			残存率 (%)	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0
	注射用エンドキサン	塩野義	外観	無色透明				
			残存率 (%)	99.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	ブリプラチン注	ブリistol・ マイヤーズ	外観	無色透明				
残存率 (%)			100.0	101.0	99.0	100.0	96.0	
ピシバニール注射用 0.2KE	中外	外観	無色透明					
		残存率 (%)	98.0	97.0	96.0	98.0	99.0	
オンコビン注射用 1mg	日本化薬	外観	無色透明					
		残存率 (%)	91.0	95.0	97.0	96.0	93.0	
フトラフル注 400mg	大鵬	外観	白濁	白色油状物質				
		残存率 (%)	15.0	14.0	14.0	9.0	5.0	
抗核結剤	イスコチン注 100mg	第一三共	外観	無色透明				
			残存率 (%)	99.0	100.0	99.0	99.0	98.0
抗生物質	ペントシリン 注射用 1g	富山化学 大正富山	外観	白濁		白色油状物質		
			残存率 (%)	97.0	96.0	96.0	96.0	96.0
	パンスポリン 静注用 1g	武田	外観	白色沈殿				
			残存率 (%)	88.0	88.0	87.0	87.0	83.0
	ベストコール 静注用 0.5g	武田	外観	白色沈殿				
			残存率 (%)	46.0	40.0	35.0	33.0	28.0
	セフォタックス注射用	日医工サノフィ・ アベンティス 日医工	外観	黄白色沈殿				黄白色油状
			残存率 (%)	104.0	103.0	103.0	91.0	84.0
	セフォペラジン注射用 0.5g	富山化学 大正富山	外観	白色沈殿				
残存率 (%)			53.0	49.0	47.0	47.0	45.0	
セフメタゾン静注用 1g	第一三共	外観	白色沈殿					
		残存率 (%)	52.0	50.0	49.0	50.0	40.0	
シオマリン静注用 1g	塩野義	外観	白色沈殿	乳白濁				
		残存率 (%)	83.0	81.0	82.0	82.0	80.0	
注射用ピクシリン S 100	Meiji Seika ファルマ	外観	白色沈殿					
		残存率 (%)	72.0	66.0	66.0	69.0	69.0	

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
抗生物質	硫酸アミカシン注射液 「萬有」	日医工	外観	無色透明				
			残存率(%)	101.0	101.0	96.0	98.0	99.0
	トブラシン注	東和薬品 ジェイドルフ	外観	無色透明				
			残存率(%)	98.0	100.0	98.0	100.0	100.0
	ミノマイシン 点滴静注用 100mg	ファイザー 武田	外観	淡黄色透明				
			残存率(%)	90.0	92.0	87.0	89.0	75.0
	リンコシン注射液	ファイザー	外観	無色透明				
			残存率(%)	100.0	108.0	108.0	105.0	107.0

(2) ドプラム注射液 400mg と各種薬剤との配合変化試験（未熟児無呼吸発作に対する治療領域）

試験方法：7.5% ドプラム液 2mL と配合下記対象薬 1 バイアルまたは 1 アンプ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、外観変化を観察する。

分類	配合薬剤名	直後 pH	測定項目	試験結果				
				直後	3時間	6時間	9時間	24時間
麻酔剤	キシロカイン注ポリアンプ 2% (アストラゼネカ)	6.6	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	99.9	100.1	100.1	99.8
強心剤	ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 100mg ^{*1} (協和発酵キリン)	4.3	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	102.9	97.8	98.0	97.6
ホルモン剤	サクシゾン注射液 300mg (大正薬品=テバ)	7.3	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	100.4	99.9	104.1	100.4
	リンデロン注 4mg (塩野義)	7.4	外観	無色澄明	—	—	—	白色結晶析出
			残存率(%)	100.0	96.4	94.7	95.3	95.1
	水溶性プレドニン 20mg (塩野義)	6.7	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	106.5	105.4	106.3	106.6
	ソル・メドロール静注用 40mg (ファイザー)	7.5	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	103.0	104.2	106.8	103.8
デカドロン注射液 6.6mg (MSD)	7.5	外観	無色澄明	—	—	—	白色結晶析出	
		残存率(%)	100.0	105.5	97.7	98.2	99.5	
ソル・コーテフ静注用 500mg (ファイザー)	7.5	外観	無色澄明	—	—	—	—	
		残存率(%)	100.0	100.3	99.0	98.8	98.4	
ビタミン剤	ピドキサール注 10mg (中外)	6.6	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	94.4	97.0	98.6	93.4
	ピタメジン静注用 (第一三共)	4.4	外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明
残存率(%)			100.0	97.8	98.7	98.6	98.0	
ネオラミン・スリーピー (日本化薬)	3.6	外観	淡紅色澄明	—	—	—	—	
		残存率(%)	100.0	100.4	99.3	99.1	98.1	
カルシウム剤	カルチコール注射液 8.5% 5mL (日医工)	6.3	外観	無色澄明	—	—	白色結晶析出	白色結晶析出
			残存率(%)	100.0	101.8	100.1	102.5	100.3
大塚塩カル注 2% (大塚製薬)	5.8	外観	無色澄明	—	—	—	—	
		残存率(%)	100.0	100.0	100.0	99.6	99.9	
糖類剤	大塚糖液 5% 20mL (大塚製薬)	4.7	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0	99.2	99.8	99.1	99.2
血液用剤	ヘパリンナトリウム注 N1万単位[AY] (エイワイファーマ)	6.1	外観	無色澄明	—	—	—	
			残存率(%)	100.0	100.7	98.7	98.6	99.4

分類	配合薬剤名	試験結果						
		直後 pH	測定項目	直後	3 時間	6 時間	9 時間	24 時間
抗生物質製剤	ダラシン S 注射液 300mg (ファイザー)	6.6	外観	無色澄明	—	—	—	白色結晶析出
			残存率 (%)	/	/	/	/	/
	パンスポリン静注 0.25g (武田)	6.4	外観	淡黄色澄明	—	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			残存率 (%)	100.0	99.6	98.9	98.1	99.8
	ホスミシン S 静注用 1g ^{※2} (Meiji Seika ファルマ)	7.5	外観	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁
			残存率 (%)	/	/	/	/	/
	メロペン点滴用 0.25g ^{※2} (大日本住友)	7.8	外観	微黄色澄明	—	白色結晶析出・ 淡黄色澄明	白色結晶析出・ 淡黄色澄明	白色結晶析出・ 黄色澄明
			残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	98.8	100.1
	ペントシリン注射用 1g (富山化学 = 大正富山)	6.1	外観	無色澄明	—	—	—	—
			残存率 (%)	100.0	100.9	100.4	100.5	97.2
	フルマリン静注用 1g (塩野義)	5.2	外観	淡黄色澄明	—	—	—	—
			残存率 (%)	/	/	/	/	/
	セフメタゾン静注用 1g (第一三共)	5.4	外観	微黄色澄明	—	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			残存率 (%)	100.0	100.4	99.4	101.8	101.8
チエナム点滴静注用 0.25g ^{※3} (MSD)	6.9	外観	無色澄明	—	微黄色澄明	微黄色澄明	白色結晶析出・ 淡黄色澄明	
		残存率 (%)	100.0	101.3	101.8	100.9	100.8	
ユナシン S 静注用 0.75g (ファイザー)	8.9	外観	微黄色澄明	—	—	淡黄色澄明	淡黄色澄明	
		残存率 (%)	/	/	/	/	/	
ロセフィン静注用 0.5g (中外)	6.8	外観	淡黄色澄明	—	淡黄色澄明	黄色澄明	黄褐色澄明	
		残存率 (%)	100.0	99.8	99.6	99.1	96.4	
ゾシン静注用 2.25 ^{※2} (大正富山)	6.3	外観	無色澄明	—	—	—	—	
		残存率 (%)	100.0	100.3	99.7	99.8	98.8	
スルペラゾン静注用 0.5g (ファイザー)	5.7	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
		残存率 (%)	100.0	100.0	100.6	100.1	99.9	
その他	アブニション注 15mg (エーザイ)	8.8	外観	無色澄明	白色結晶析出	白色結晶析出	白色結晶析出	白色結晶析出
			残存率 (%)	100.0	99.8	100.3	100.2	103.3
その他	レスピア静注・経口液 60mg (ノーベルファーマ)	4.6	外観	無色澄明	—	—	白色結晶析出	白色結晶析出
			残存率 (%)	100.0	100.2	100.2	100.2	99.8

残存率：配合直後を 100% として算出

—：外観変化なし

/：測定できず

※1：併用注意

※2：対象薬 1 バイアルを溶解するため、4mL の 7.5% ドブラム液を用いた

※3：対象薬 1 バイアルを溶解するため、40mL の 7.5% ドブラム液を用いた

XIII. 備考

その他の関連資料

