

ドプラム注射液 400 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はキッセイ薬品工業株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

キッセイ薬品工業株式会社

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 12 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：長野県松本市芳野 19 番 48 号

氏名：キッセイ薬品工業株式会社

代表取締役社長 両角 正樹

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2006 年 2 月 10 日	薬効分類	872219
再審査期間	—	承認番号	21800AMX10307000
国際誕生日	—		
販売名	ドプラム注射液 400 mg		
有効成分	日局ドキサプラム塩酸塩水和物		
含量及び剤型	1 バイアル中に日局ドキサプラム塩酸塩水和物を 400 mg 含有する無色澄明の注射剤		
用法及び用量	<p>1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延：</p> <p>1) 麻酔時：</p> <p>通常，ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～1.0 mg/kg を徐々に静注する。</p> <p>なお，必要に応じて 5 分間隔で通常量を投与し，総投与量は 2.0 mg/kg までとする。</p> <p>点滴静注の場合は，はじめ約 5 mg/min の速度で投与し，患者の状態に応じて注入速度を適宜調節する。</p> <p>なお，総投与量は 5.0 mg/kg までとする。</p> <p>2) 中枢神経系抑制剤による中毒時：</p> <p>通常，ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～2.0 mg/kg を徐々に静注する。初回投与に反応があった患者には維持量として，必要に応じて通常量を 5～10 分間隔で投与し，ついで 1～2 時間間隔で投与を繰り返す。</p> <p>点滴静注の場合は症状に応じて 1.0～3.0 mg/kg/hr の速度で投与する。</p> <p>2. 遷延性無呼吸の鑑別診断：</p> <p>通常，ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0 mg/kg を静注する。</p> <p>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。</p> <p>3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患：</p> <p>通常，ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0 mg/kg/hr の速度で点滴静注する。</p> <p>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</p>		

	<p>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。</p> <p>なお、本剤の1日の最大投与量は2400mgである。</p> <p>4. 早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）： 通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量1.5 mg/kgを1時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として0.2 mg/kg/hrの速度で点滴静注する。なお、十分な効果が得られない場合は、0.4 mg/kg/hrまで適宜増量する。</p>
効能又は効果	<p>1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延</p> <p>1) 麻酔時</p> <p>2) 中枢神経系抑制剤による中毒時</p> <p>2. 遷延性無呼吸の鑑別診断</p> <p>3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患</p> <p>4. 早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作） ただし、キサ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。</p>
承認条件	<p>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。</p> <p>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。</p>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 承認日：昭和51年2月14日 ・ 遷延性無呼吸の鑑別診断 承認日：昭和51年2月14日 ・ 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患 承認日：昭和54年7月6日 ・ 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号）に基づく販売名変更 承認日：平成18年2月10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） 承認日：平成27年3月20日

変更の履歴	
前回提出日：	平成28年8月3日
変更内容の概要：	2. 医薬品安全性監視計画の概要『追加の医薬品安全性監視活動「特定使用成績調査【実施計画】』』の変更
変更理由：	特定使用成績調査の実施計画変更のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な胃腸障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は、過去に国内において、適応外で未熟児無呼吸発作に対して高用量投与し、重篤な胃腸障害が発現、死亡に至った症例が複数報告されていることから、1995年8月に新生児、低出生体重児への投与が禁忌となった。</p> <p>しかしながら、本薬を低用量で投与することにより、胃腸障害を含む有害事象の発現リスクが減少することが明らかになってきた。</p> <p>未熟児無呼吸発作に対する用法・用量と同一の投与方法で実施されたランダム化比較試験（低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験）では、重篤な胃腸障害の有害事象として、壊死性腸炎がドキサプラム投与群で36例中2例、プラセボ群で35例中1例報告されているが、いずれも試験薬による治療終了後に発現した事象であり、試験薬との因果関係が否定された。また、ドキサプラム投与群とプラセボ群との間で異なる傾向は認められなかった。</p> <p>未熟児無呼吸発作に対する用法・用量での使用による重篤な胃腸障害の発現リスクは、高用量使用した際の発現リスクより低いと考えられるが、国内において、低用量で用いた場合においても壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害は報告されている。</p> <p>以上より、未熟児無呼吸発作に対する用法・用量においても、壊死性腸炎等の重篤な胃腸障害が発現するリスクがあり、十分に注意喚起する必要があることから、未熟児無呼吸発作の効能・効果に対する重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>従来、未熟児無呼吸発作に対する投与は重篤な胃腸障害に対する懸念から「禁忌」としていたが、未熟児無呼吸発作の適応が承認され、当該疾患に対して広く使用される可能性がある。</p> <p>未熟児無呼吸発作に対する使用実態下での重篤な胃腸障害の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項に記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>従来、未熟児無呼吸発作に対する投与は重篤な胃腸障害に対する懸念から「禁忌」としていたが、未熟児無呼吸発作の適応が承認され、当該疾患に対して広く使用される可能性がある。</p> <p>重篤な胃腸障害は高用量で発現するとの報告があることから、用法用量に関する情報提供を確実にを行い、本剤の投与により重篤な胃腸障害を発現するリスクがあることへの理解を促し、適正使用を推進する。</p>

中枢神経系障害及び筋障害（興奮状態，振戦，間代性痙攣，筋攣縮，テタニー，声門痙攣）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>麻酔時あるいは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に対する使用において，製造販売後調査等で中枢神経系障害及び筋障害（興奮状態，振戦，間代性痙攣，筋攣縮，テタニー，声門痙攣）が報告されている。</p> <p>一方，未熟児無呼吸発作に対して本剤を使用した症例においては，中枢神経系障害として振戦，痙攣の報告がある。興奮状態，間代性痙攣，筋攣縮，テタニー，声門痙攣は，未熟児無呼吸発作に対する使用例での報告はないものの，本剤の作用より，これらの症状も発現する可能性は否定できない。</p> <p>以上より，本剤による中枢神経系障害及び筋障害が発現するリスクがあり，十分に注意喚起する必要があることから，重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>未熟児無呼吸発作に対する使用実態下での中枢神経系障害及び筋障害の発現状況を把握し，必要な安全対策を実施するため，通常の医薬品安全性監視活動に加え，特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載し，医療関係者に対し情報提供する。</p>

重要な潜在的リスク	
	該当なし

重要な不足情報	
	該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤の未熟児無呼吸発作に対する適応は，「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）」に基づく申請であり，公知申請の根拠の1つとして国内においてランダム化比較試験が実施されているが，本試験は症例数が限られていることから有効性に関する検討事項として設定した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>特定使用成績調査において，安全性に関する評価を行うとともに，有効性に関する情報も収集し，検討する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 重篤な胃腸障害，中枢神経系障害及び筋障害</p> <p>【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注射液（商品名：ドプラム®注射液 400mg、以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：平成 27 年 7 月から 3.5 年間 観察期間：投与開始から投与終了 2 週間後まで 観察期間の設定根拠 未熟児無呼吸発作を認めた患児（47 例又は 20 例）に本剤を静脈内へ持続投与したときの消失半減期の平均値はそれぞれ 4.9 時間，4.915 時間であったが大きくなばらつき（最小値～最大値）が認められた。 本剤の重篤な胃腸障害への影響について，本剤投与期間中及び本剤投与終了後の発現状況についても考慮する必要があり，観察期間として，体内からの本剤の消失及び未熟児に本剤を投与した場合の個体間のばらつき，及び投与終了後，一定期間における情報収集を必要と考え，本剤投与終了 2 週間後までとした。 調査予定例数：200 例 例数の設定根拠 本邦において出生時体重が 1,500g 未満の児は 8,003 人であり（厚生労働省 平成 22 年度「出生に関する統計」の概況），本剤は，そのうち，無呼吸発作の発現例に対して既承認薬（キサンチン製剤）により，十分な効果が得られない場合に限り使用されることから，本調査の対象となる患児は少数であると想定される。 本邦における 2003 年から 2008 年の極低出生体重児（1,500g 未満）の壊死性腸炎あるいは消化管穿孔の重篤な胃腸障害の発現率は 2.2%から 3.7%と報告されているが，閾値となる発現率を 2%とすると，仮に真のリスクが閾値の 3 倍以上存在した場合に閾値 2%に対する検出力が 80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには，173 例の症例数が必要となり，実現可能性も考慮して目標症例数を 200 例とした。 実施方法：中央登録方式（連続調査方式）</p> <p>【実施計画の根拠】 本用法・用量における未熟児無呼吸発作患児への投与経験は非常に限られていることから，短期間の情報収集・速やかな情報提供が重要と判断し，特定使用成績調査を実施する。なお，未熟児無呼吸発作治療に携わる治療は，NICU を有する新生児科，小児科等に限定されることから，本疾患領域の専門医が在籍し，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）にて実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告に準じた報告書を年 2 回，及び調査終了時に最終報告書を提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期において，以下の内容等について医薬品リスク管理計画書の見直しを</p>	

	<p>行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な胃腸障害について、本剤による副作用としての大幅な発現頻度の増加がみられた場合には、添付文書等のリスク最小化活動のための資材の改訂及び新たな資材の作成の要否について検討を行う。 ・安全性検討事項について、これまでに得られている発現プロファイルと大きく異なる場合は、「使用上の注意」改訂要否、本調査の計画内容の変更要否等について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視活動の概要」の項の特定使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用資材）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な胃腸障害</p> <p>【目的】 重篤な胃腸障害に関する注意喚起及び適正使用に関する情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療関係者に提供，説明する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 本剤を未熟児無呼吸発作に対して使用する可能性のある医療機関に対して資材の提供を行い，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	200 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終集計解析） 	効能追加 3 ヶ月後から実施	調査終了時から 1 年以内（最終集計解析）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	200 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終集計解析） 	効能追加 3 ヶ月後から実施	調査終了時から 1 年以内（最終集計解析）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材の作成，提供	特定使用成績調査の結果報告時	計画中