

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

処方箋医薬品^{注)}

未熟児無呼吸発作治療剤

レスピア[®] 静注・経口液60mg

Respia[®] Injection or oral solution 60mg
(カフェインクエン酸塩注射液・経口液)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射液剤・経口液剤
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3mL中に無水カフェイン30mg (カフェインクエン酸塩として60mg)
一般名	和名：無水カフェイン 洋名：Anhydrous Caffeine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 販売開始年月日：2014年12月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト： https://nobelpark.jp/

本IFは2021年9月改訂（第2版）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 － （2020年4月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を作成した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文章等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

I F を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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を活用して日常業務を更に価値のあるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	7
2. 製品の治療学的特性	7
3. 製品の製剤学的特性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8
(1)承認条件	8
(2)流通・使用上の制限事項	8
6. RMPの概要	9
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	10
(1)和名	10
(2)洋名	10
(3)名称の由来	10
2. 一般名	10
(1)和名(命名法)	10
(2)洋名(命名法)	10
(3)ステム(stem)	10
3. 構造式又は示性式	10
4. 分子式及び分子量	10
5. 化学名(命名法)又は本質	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	11
(1)外観・性状	11
(2)溶解性	11
(3)吸湿性	11
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	11
(5)酸塩基解離定数	11
(6)分配係数	11
(7)その他の主な示性値	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	12
(1)剤形の区別	12
(2)製剤の外観及び性状	12
(3)識別コード	12
(4)製剤の物性	12
(5)その他	12
2. 製剤の組成	12
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	12
(2)電解質等の濃度	12
(3)熱量	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	12
6. 製剤の各種条件下における安定性	13
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	13
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	16
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	16
(2)包装	16
(3)予備容量	16
(4)容器の材質	16
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	17
(1)用法及び用量の解説	17
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	17
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	18
(1)臨床データパッケージ	18
(2)臨床薬理試験	20
(3)用量反応探索試験	21
(4)検証的試験	22
(5)患者・病態別試験	35
(6)治療的使用	35
(7)その他	35
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	36
2. 薬理作用	36
(1)作用部位・作用機序	36
(2)薬効を裏付ける試験成績	36
(3)作用発現時間・持続時間	39
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	40
(1)治療上有効な血中濃度	40
(2)臨床試験で確認された血中濃度	40
(3)中毒域	41
(4)食事・併用薬の影響	41
2. 薬物速度論的パラメータ	42
(1)解析方法	42
(2)吸収速度定数	42
(3)消失速度定数	42
(4)クリアランス	42
(5)分布容積	42
(6)その他	42
3. 母集団(ポピュレーション)解析	42
(1)解析方法	42
(2)パラメータ変動要因	42
4. 吸収	42
5. 分布	43
(1)血液-脳関門通過性	43

(2)血液-胎盤関門通過性	43	IX. 非臨床試験に関する項目	
(3)乳汁への移行性	43		
(4)髄液への移行性	43		
(5)その他の組織への移行性	43		
(6)血漿蛋白結合率	44		
6. 代謝	44		
(1)代謝部位及び代謝経路	44		
(2)代謝に関与する酵素 (CYP等) の 分子種、寄与率	44		
(3)初回通過効果の有無及びその割合	44		
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	44		
7. 排泄	45		
8. トランスポーターに関する情報	45		
9. 透析等による除去率	45		
10. 特定の背景を有する患者	45		
11. その他	45		
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	46	1. 薬理試験	
2. 禁忌内容とその理由	46		(1)薬効薬理試験
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46		(2)安全性薬理試験
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46		(3)その他の薬理試験
5. 重要な基本的注意とその理由	46		2. 毒性試験
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47		(1)単回投与毒性試験
(1)合併症・既往歴等のある患者	47		(2)反復投与毒性試験
(2)腎機能障害患者	48		(3)遺伝毒性試験
(3)肝機能障害患者	48		(4)がん原性試験
(4)生殖能を有する者	48		(5)生殖発生毒性試験
(5)妊婦	48		(6)局所刺激性試験
(6)授乳婦	48		(7)その他の特殊毒性
(7)小児等	48		
(8)高齢者	48		
7. 相互作用	49	X. 管理的事項に関する項目	
(1)併用禁忌とその理由	49	1. 規制区分	
(2)併用注意とその理由	49	2. 有効期間	
8. 副作用	51	3. 包装状態での貯法	
(1)重大な副作用と初期症状	51	4. 取扱い上の注意	
(2)その他の副作用	51	5. 患者向け資材	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53	6. 同一成分・同効薬	
10. 過量投与	53	7. 国際誕生年月日	
11. 適用上の注意	53	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日	
12. その他の注意	54	9. 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	
(1)臨床使用に基づく情報	54	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	
(2)非臨床試験に基づく情報	54	11. 再審査期間	
		12. 投薬期間制限に関する情報	
		13. 各種コード	
		14. 保険給付上の注意	
		XI. 文献	
		1. 引用文献	
		2. その他の参考文献	
		XII. 参考資料	
		1. 主な外国での発売状況	
		2. 海外における臨床支援情報	
		(1)妊婦に関する海外情報	
		(2)小児等への投与に関する情報	
		XIII. 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	
		(1)粉碎	
		(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	
		2. その他の関連資料	

略語表

略語	略語内容
8-CPT	8-シクロペンチルテオフィリン
8-PT	8-フェニルテオフィリン
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
CAP Trial	Caffeine therapy for Apnea of Prematurity Study
CL	クリアランス
CHA	シクロヘキシルアデノシン
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血中濃度
C _p	投与 0 時間に外挿した血漿中濃度
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
DPY	ジピリダモール
F _{oral}	経口投与時の生物学的利用率
GMFCS	粗大運動機能分類システム
HEK293	ヒト胎児腎臓由来細胞株 293
hERG	ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子 (human ether-a-go-go related gene)
IAP	ヨードアンチピリン
IC ₅₀	50%阻害濃度
K _a	消失速度定数
LD ₀	最大耐量
LD ₅₀	50%致死量
nasal CPAP	経鼻式持続陽圧呼吸
nasal DPAP	呼吸吸気変換方式経鼻式持続陽圧呼吸
NECA	5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン
PDE	ホスホジエステラーゼ
PPK	母集団薬物動態
RT	静止張力
SpO ₂	経皮的動脈血酸素飽和度
T _{1/2}	消失半減期
V _{CO2}	二酸化炭素排出量
V _d	分布容積
V _{O2}	酸素消費量
VT	1 回換気量
WHO	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レスピア®静注・経口液60mg（以下、「本剤」）は、3mL中にカフェインクエン酸塩60mgを含有する、静注及び経口のいずれでも投与可能なバイアル入りの注射剤・経口剤である。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、以下「早産児無呼吸発作」）の治療に使用される。

早産児無呼吸発作は、受胎後週数37週未満の早産児に多くみられ、早産児の病態の中で最も多く遭遇する疾患の一つである。

無呼吸発作が発現し自然回復しなければ心停止に陥るため、何らかの手段により呼吸を改善する必要がある。また、無呼吸発作が発現すると、患児は低換気状態となり、低酸素症や徐脈を起こして生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼしかねないため、適切な管理が必要になる。

国内の早産児無呼吸発作の治療法は、まず何らかの基礎疾患を有する二次性の無呼吸発作を除いた後、体温の調節、低濃度酸素投与や物理学的刺激療法が行われるが、これで十分にコントロールできない場合は、機械的人工換気療法による呼吸管理の前に薬物療法を行うことが一般的である。外国では、早産児無呼吸発作に対するカフェインクエン酸塩の有効性が数多く報告され、国際的に標準とされている教科書・成書及び総説にも記載され、カフェインクエン酸塩が早産児無呼吸発作に対する第一選択薬として普及している。加えて、カフェインクエン酸塩は有効性、安全性に優れた小児用医薬品の薬効別リストであるWHOの「Model List of Essential Medicines for Children」¹⁾に、早産児無呼吸発作の治療薬として唯一収載されている薬剤であり、欧米各国を含む38カ国以上で販売、使用されている。

国内では早産児無呼吸発作治療薬として承認されたカフェイン製剤はなかったため、日本未熟児新生児学会（現；日本新生児成育医学会）により、本剤を医療上の必要性の高い薬剤とするよう要望が出され、2010年4月に「第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、新生児分野における必要性の高い薬剤として評価された。これを受け国内での開発が開始された。

ノーベルファーマ株式会社は、国内で実施した第Ⅲ相試験（以下、国内第Ⅲ相試験）²⁾の成績、米国の承認申請に使用された外国第Ⅲ相試験（米国Study OPR-001）³⁾の成績及び公表文献を臨床データパッケージとしてまとめて製造販売承認申請を行い、2014年3月にレスピア®静注・経口液60mgの販売名で製造販売承認を取得した。

なお、本剤は2011年8月に、希少疾病用医薬品の指定を受けている [指定番号：(23薬) 第248号]。

2. 製品の治療学的特性

- (1) カフェインクエン酸塩は、小児医薬品の薬効別リストであるWHOの「Model List of Essential Medicines for Children, 7th List (2019)」に、早産児無呼吸発作の治療薬として唯一記載されている薬剤である。
- (2) 本剤は、1日1回の投与で安定した血中カフェイン濃度が維持され、無呼吸発作回数を減少させるなど、早産児無呼吸発作に対し改善効果を示す。（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）
- (3) 重大な副作用として壊死性腸炎（2.3%）が報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、1バイアル3mL中にカフェインクエン酸塩60mgを含有する静注及び経口のいずれでも投与可能なバイアル入りの注射剤・経口剤である。
- (2) 本剤は、経口投与により速やかにかつ完全に吸収されるため、同一製剤で、静脈内投与から経口投与への移行が可能であり、移行時に投与量の調節の必要がない。（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料： 適正使用情報「レスピア投与ガイド」（「XIII. 備考」の項参照） レスピアの使用にあたって ・患者向け資料： くすりのしおり（静注用）（経口用）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「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）を予定効能及び効果として、2011年8月8日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（23薬）第248号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）（2018年7月提出版）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
壊死性腸炎	胃腸障害 頻脈 痙攣 血糖値異常 電解質異常	在胎週数 28 週未満（投与時）の 早産児における安全性
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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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 使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レスピア[®]静注・経口液60mg

(2) 洋名

Respia[®] Injection or oral solution 60mg

(3) 名称の由来

呼吸 (Respiratory) を改善する薬剤よりレスピア (Respia) と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

無水カフェイン (JAN)

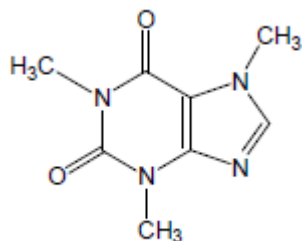
(2) 洋名 (命名法)

Anhydrous Caffeine (JAN)

(3) ステム (stem)

-fylline、-phylline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₀N₄O₂

分子量 : 194.19

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 : 1,3,7-Trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : NPC-11 (開発記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：235～238℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=7.41、pKa₂=11.77

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH 7.41の水溶液の分配係数（K_p）=0.96

1-オクタノール/0.1 mol/L塩酸の分配係数（K_p）=0.72

本品は分配係数が1以下であるので、水溶性薬物である。

(7) その他の主な示性値

相対密度： d_4^{25} 1.23

pH：5.8水溶液（1→100）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間等	結果
	温度(°C)	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	30±2	70±5	暗所	検体をポリエチレン袋(厚さ0.1mm)に入れて封緘し、ファイバードラムに入れる。	60ヵ月	規格内
加速試験	40±2	75±5	暗所		6ヵ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方の無水カフェインの確認試験法による。

定量法：日本薬局方の無水カフェインの定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射液剤・経口服液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.2～5.2

浸透圧比：0.5（生理食塩液に対する比）

検体		(A) 0.1N-HCl試液 (B) 0.1N-NaOH試液 滴加量 (mL)	最終pH	移動指数	外観
使用量	pH				
10mL	4.60	(A) 10.0mL	2.08	2.52	無色澄明
		(B) 10.0mL	12.07	7.47	無色澄明

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1バイアル（3mL）中無水カフェイン30mg （カフェインクエン酸として60mg）
添加剤	クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

保存中に生成する可能性のある分解生成物

テオブロミン、テオフィリン、パラキサンチン、イソカフェイン

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間等	結果
	温度(°C)	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	25±2	60±5	暗所	無色透明のガラス製バイアルを倒立の状態での保存した。	36ヵ月	規格内
加速試験	40±2	75±5	暗所	無色透明のガラス製バイアルを横倒し及び倒立の状態での保存した。	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50±2	なりゆき	暗所	無色透明のガラス製バイアルを正立の状態での保存した。	3ヵ月	規格内
	25±2	なりゆき	D65ランプ	無色透明のガラス製バイアルを横倒しの状態での保存した。	総照度：120万lx・hr 総近紫外放射エネルギーとして462w・hr/m ²	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

14. 適用上の注意（添付文書抜粋）

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 開封後はできるだけ速やかに使用する。使用後の残液は、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。

14.1.2 本剤は必要に応じ、使用直前に生理食塩液、ブドウ糖注射液、注射用水等で、適宜希釈すること。但し、静脈内投与の場合は注射用水で希釈しないこと。浸透圧が低下するおそれがある。

14.1.3 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。

フロセミド注射液、注射用ピペラシリンナトリウム、注射用バンコマイシン塩酸塩

14.1.4 使用時に変色あるいは混濁を生じている場合には使用しないこと。

本剤と他剤を配合したときの本剤の物理化学的安定性を試験したもので、他剤の物理化学的安定性は検討していない。

配合試験を行った薬剤の中には本剤と用法等異なる薬剤もあるので、他剤との併用については各薬剤の添付文書を確認すること。

試験方法

配合薬剤が注射用水、生理食塩液、5%及び20%ブドウ糖注射液、フィジオゾール3号、ソリタ-T3号、プレアミン-P注射液の場合、レスピア静注・経口液60mg（本剤）を5mg/mLに4倍希釈した。それ以外の薬剤については、下記条件により希釈した。

*：配合薬剤全量と本剤全量（3mL）を混合。

**：5%ブドウ糖注射液で希釈し、規定量と本剤全量（3mL）を混合。

***：注射用水又は添付溶解液で溶解し、規定量と本剤全量（3mL）を混合。

各配合液は、室温（15～25℃）、室内散光下で経時的に外観、pH及び液体クロマトグラフィーにより含量（残存率）を測定した。

試験結果

本剤を大塚蒸留水、大塚生食注、大塚糖液5%、大塚糖液20%、フィジオゾール3号、ソリタ-T3号、プレアミン-P注射液で4倍に希釈した場合、変化を認めず安定であった。

ジゴシン0.25mgなど22種では、変化を認めず安定であった。

ラシックス注20mgとは配合直後から白色懸濁を認め、ペントシリン注射用1gとは配合3時間後に白色沈殿を、点滴静注用バンコマイシン0.5とは配合6時間後にわずかに白色懸濁を、24時間後に白色懸濁を認めた。

各種薬剤との配合変化

配合薬剤名	試験項目	時間				
		配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ラシックス注20mg* 外観：無色澄明 pH：9.06	外観	白色懸濁	白色沈殿 浮遊物あり	白色沈殿 浮遊物あり	白色沈殿 浮遊物あり	白色沈殿 浮遊物あり
	pH	5.03	5.05	5.05	5.05	5.04
	残存率 (%)	100.0	99.4	97.6	101.2	95.9
ペントシリン注射用1g*** 規定量：4mL 外観：無色澄明 pH：5.80	外観	無色澄明	無色澄明	白色沈殿 浮遊物あり	白色沈殿 浮遊物あり	白色沈殿 浮遊物あり
	pH	4.80	4.79	4.88	5.24	5.32
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.5	100.0	99.5
点滴静注用バンコマイシン 0.5*** 規定量：10mL 外観：無色澄明 pH：3.51	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	わずかに 白色懸濁	白色懸濁
	pH	4.30	4.30	4.30	4.29	4.12
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.5	100.5	100.5
大塚蒸留水 外観：無色澄明 pH：6.56	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	98.0
大塚生食注 外観：無色澄明 pH：5.64	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
	残存率 (%)	100.0	100.0	98.0	100.0	100.0
大塚糖液5% 外観：無色澄明 pH：4.68	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.73	4.73	4.73	4.74	4.73
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
大塚糖液20% 外観：無色澄明 pH：4.56	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.71	4.71	4.71	4.72	4.71
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
フィジオゾール3号 外観：無色澄明 pH：4.64	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.55	4.55	4.55	4.55	4.55
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
ソリタ-T3号 外観：無色澄明 pH：5.52	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.74	4.73	4.74	4.74	4.74
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
プレアミン-P注射液 外観：無色澄明 pH：7.08	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.86	5.85	5.86	5.86	5.86
	残存率 (%)	100.0	100.0	98.0	100.0	100.0
プレアミン-P注射液* 外観：無色澄明 pH：7.04	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.93	6.93	6.93	6.94	6.94
	残存率 (%)	100.0	100.0	98.0	100.0	100.0
ジゴシン0.25mg* 外観：無色澄明 pH：7.27	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.71	4.72	4.72	4.72	4.71
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.5	100.5
ドブトレックス注射液 100mg* 外観：無色澄明 pH：3.02	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.53	4.52	4.52	4.52	4.51
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
水溶性ハイドロコートン注 注射液100mg* 外観：無色澄明 pH：8.08	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.18	6.15	6.13	6.09	6.05
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
デカドロン注射液3.3mg* 外観：無色澄明 pH：7.76	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.20	5.19	5.18	5.18	5.17
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.5	100.0
アスパラカリウム注 10mEq* 外観：無色澄明 pH：7.27	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.79	5.79	5.79	5.79	5.78
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.5	99.0	100.0

配合薬剤名	試験項目	時間				
		配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
エレメンミック注* 外観：暗赤褐色 pH：5.25	外観	暗赤褐色	暗赤褐色	暗赤褐色	暗赤褐色	暗赤褐色
	pH	3.96	3.96	3.96	3.96	3.96
	残存率 (%)	100.0	99.0	100.0	100.0	100.0
カルチコール注射液8.5% 5mL* 外観：無色澄明 pH：6.98	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.39	4.41	4.42	4.44	4.47
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
ゲンタシン注10* 外観：無色澄明 pH：5.24	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
トブラシン注90mg* 外観：無色澄明 pH：6.77	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.04	5.04	5.04	5.03	4.99
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
ネオラミン・スリービー 液（静注用）* 外観：紅色澄明 pH：3.53	外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明	淡紅色澄明
	pH	4.05	4.04	4.05	4.05	4.06
	残存率 (%)	100.0	100.5	100.0	100.0	100.0
ケイツーN静注10mg* 外観：淡黄色懸濁 pH：7.53	外観	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁
	pH	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.5	100.0	99.5
KCL注20mEqキット「テ ルモ」* 外観：黄色澄明 pH：5.63	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.28	4.29	4.30	4.30	4.34
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.0	98.5	94.9
イノバン注50mg** 希釈：1→33，規定量： 3mL 外観：無色澄明， pH：4.94	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.65	4.65	4.66	4.66	4.65
	残存率 (%)	100.0	99.5	98.0	99.5	100.0
ノボ・ヘパリン注1万単位 /10mL** 希釈：1→1000，規定 量：3mL 外観：無色澄明， pH：5.22	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.66	4.66	4.66	4.66	4.66
	残存率 (%)	100.0	100.5	100.5	101.0	101.0
ノボ・ヘパリン注1万単位 /10mL** 希釈：1→200，規定量： 3mL 外観：無色澄明， pH：5.80	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.66	4.66	4.66	4.66	4.66
	残存率 (%)	100.0	100.0	96.5	98.0	100.0
フェンタニル注射液 0.5mg** 希釈：1→5，規定量： 3mL 外観：無色澄明， pH：4.84	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.63	4.62	4.62	4.63	4.62
	残存率 (%)	100.0	100.0	100.5	100.5	100.5
セファメジンα注射用 0.25g*** 規定量：2mL 外観：無色澄明， pH：5.42	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.60	4.60	4.61	4.61	4.63
	残存率 (%)	100.0	99.5	100.5	100.0	100.0

配合薬剤名	試験項目	時間				
		配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
セフトラックス注射用 1g*** 規定量：4mL 外観：黄色澄明，pH： 5.47	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	4.95	4.93	4.93	4.91	4.85
	残存率(%)	100.0	99.5	99.5	100.0	100.0
注射用硫酸アミカシン 100mg*** 規定量：1mL 外観：無色澄明， pH：6.88	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.54	4.55	4.55	4.54	4.55
	残存率(%)	100.0	99.0	100.0	99.5	99.5
注射用ビクシリンS100*** 規定量：1mL 外観：無色澄明， pH：9.01	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.61	5.61	5.61	5.60	5.57
	残存率(%)	100.0	99.5	100.0	100.0	100.5
オーツカMV注*** 規定量：4mL 外観：黄褐色澄明， pH：6.01	外観	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明
	pH	5.17	5.18	5.20	5.22	5.22
	残存率(%)	100.0	100.0	99.5	99.5	99.5

配合薬剤名については、試験実施時の名称で記載している。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

3mL [1バイアル] ×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ホウ珪酸ガラス（日局注射剤用ガラス容器試験法に適合）

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム（内キャップ）及びポリプロピレン（外キャップ）

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

（解説）

効能又は効果は、以下の国内第Ⅲ相試験²⁾及び外国第Ⅲ相試験³⁾の成績を基に、国内で承認を取得しているメチルキサンチン系製剤（アミノフィリン）における効能又は効果と同様の「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）」を設定した。

- 1) 外国では早産児無呼吸発作に対するカフェインクエン酸塩の有効性が数多く報告され、国際的に標準とされている教科書・成書及び総説にも記載され、カフェインクエン酸塩が早産児無呼吸発作の第一選択薬として普及している。また、欧米を含む少なくとも38カ国で販売・使用をされ、小児の必要不可欠医薬品のリストとして、WHOより公表された「Model list of Essential Medicines for Children」¹⁾に早産児無呼吸発作の治療剤として唯一記載されている薬剤である。
- 2) 早産児無呼吸発作患児を対象に、選択基準・除外基準、投与量及び有効性の評価方法を外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）³⁾に準じて実施したカフェインクエン酸塩の国内第Ⅲ相試験の結果は、無呼吸発作抑制率（無呼吸発作回数が初回投与開始前24時間から50%以上減少した患児の割合）が投与1日目及び2日目とも60.9%、3～10日目には43.5～56.5%の範囲内で、外国第Ⅲ相試験の結果と類似しており、投与期間中、無呼吸発作の抑制に有効であることが確認できた。
- 3) 国際共同多施設試験では、国内第Ⅲ相試験と同一の用法及び用量において、短期の有効性^{4,5)}及び長期（生後5年間）の安全性⁶⁾が確認されている。
- 4) 国内外の臨床報告での早産児無呼吸発作に対する用法及び用量、有効性はほぼ一致している。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

下記の理由により、「効能又は効果に関連する注意」の項を設け記載した。

早産児無呼吸発作の治療法は、まず何らかの基礎疾患を有する二次性の無呼吸発作を除いた後に、体温の調節、低濃度酸素療法や物理学的刺激療法が行われるが、これで十分にコントロールできない場合は、機械的人工換気療法による呼吸管理の前に薬物療法を行うことが一般的とされている。本剤は原発性無呼吸発作に対する治療薬であり、本剤投与前に二次性無呼吸発作の除外診断を行うことと、二次性無呼吸発作を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置が必要なことより記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。

維持投与：初回投与から24時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、国内及び外国の臨床試験成績を基に設定した。

- 1) 国内第Ⅲ相試験²⁾で実施した用法及び用量は、有効性のみならず安全性も確認され国際的に標準とされる教科書・成書、薬用量ハンドブック、医薬品集及び外国の添付文書^{7,8)}に記載されている用法及び用量、外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）³⁾及びプラセボ対照の国際共同多施設試験^{4,6)}においても採用されていた用法及び用量とも同じである。
- 2) 国内第Ⅲ相試験²⁾（23例）から、下記の事項が確認できた。
 - ①カフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内投与することにより、速やかに血中カフェイン濃度が上昇し教科書などに記載されている治療域血中濃度（5～30mg/L）に達した。
 - ②カフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内投与、その24時間後から5mg/kg/日を静脈内投与又は経口投与することにより、血中濃度は治療域血中濃度を維持でき、一定の有効性を確保できた。また、国内第Ⅲ相試験において、維持投与5mg/kg/日で効果が不十分であった12例を10mg/kg/日に増量すると5例の発作抑制が有効に転じたことから、増量による有効率の向上が確認できた。

この場合の血中濃度は、教科書などに記載されている治療域血中濃度（5～30mg/L）の範囲内であった。

- ③副作用は、2例（胃出血及び新生児高血圧が各1例）で、いずれも軽度であった。
- ④母集団薬物動態解析によるシミュレーションでは、実測値と一致した。また、維持投与量10mg/kgにより毒性発現域50mg/Lを超える可能性は小さいことが推測された。
- ⑤外国の添付文書では、負荷投与20mg/kgを静脈内投与する場合、30分かけて投与、維持投与5～10mg/kg/日を静脈内投与する場合、10分かけて投与することで、本剤の用法及び用量と一致した。国内第Ⅲ相試験においても、この投与条件で、静脈炎などの血管障害は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験結果から、半減期は133時間と非常に長く、経口投与した際の最高血中濃度到達時間は、30分～2時間であり、速やかに吸収された。早産児の経口投与時のバイオアベイラビリティは約100%という報告⁹⁾があり、国内外の臨床試験^{2,3)}を用いて推定したバイオアベイラビリティの結果も同様であった。食事の影響もみられないことより、静脈内投与と経口投与での用量の調節は必要ないものと判断した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

早産・低出生体重児では、カフェインのクリアランスは、体重、生後日齢により影響することが報告されているので、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましい。

（解説）

下記の理由により、「用法及び用量に関連する注意」の項を設け注意を記載した。

- 1) 生後8日から8ヵ月までの乳児における尿中代謝物を検討した結果、尿中総排泄量に対する尿中カフェインのモル濃度比は、生後1ヵ月までは86%と、大部分は未変化体として尿中に排泄されたが、生後7～9ヵ月には成人とほぼ同等の2%となった。早産児においては、薬物代謝酵素は未発達であることが示唆された¹⁰⁾。
- 2) カフェインの消失半減期は、早産児の約100時間から生後週数又は受胎後週数の増加に伴い短縮し、生後29週以降で成人と同程度（約5.2時間）になった¹¹⁾。
- 3) カフェインのクリアランスは生後月齢の増加に伴い増加し、おおむね6ヵ月以降でほぼ一定になった（0.127L/kg/hr）。分布容積は生後588日まで生後月齢に関わらずほぼ一定であった（0.784 ± 0.299L/kg）¹²⁾。

以上より、早産・低出生体重児では、カフェインのクリアランスは体重、生後日数により影響することが報告されているので、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましいと判断し設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

カフェインクエン酸塩の早産児無呼吸発作に対する有効性、安全性及び薬物動態は、外国ではすでに公知と考えられていることから、米国以外では臨床試験を実施することなく承認され、販売されている。臨床データパッケージでは、日本で実施した第Ⅲ相臨床試験を評価資料とし、海外で実施された臨床試験を参考資料とした。臨床データパッケージを下表に示した。

臨床データパッケージ

区分	試験番号	著者又は作成年月日	投与群（症例数）	用法・用量		概要
				初回投与	維持投与	
評価資料	NPC-11-1	社内資料 ²⁾	カフェインクエン酸塩 (23)	20mg/kg、iv	5～10mg/kg/日、iv 又は po	非盲検、非対照、多施設共同試験
			プラセボ (37)	同量の生理食塩液	同量の生理食塩液	
参考資料	OPR-001	社内資料 ³⁾	カフェインクエン酸塩 (45)	20mg/kg、iv	5～6mg/kg/日、iv 又は po	非盲検期を設けた多施設共同二重盲検、平行群間比較試験
			カプテンクエン酸塩 (1,006)	20mg/kg、iv	5～10mg/kg/日、iv 又は po	
	CAPtrial/Schmidt、2006 ⁴⁾	カプテンクエン酸塩 (1,006)	20mg/kg、iv	5～10mg/kg/日、iv 又は po	プラセボ対照二重盲検比較臨床試験	
		プラセボ (1,000)	同量の生理食塩液	同量の生理食塩液		
Murat、1981 ¹³⁾		カフェイン (9)	CA 10mg/kg、im	CA 2.5mg/kg/日、po	用量反応性研究報告	
		対照 (9)	無投与	無投与		

区分	試験番号	著者又は作成年月日	投与群（症例数）	用法・用量		概要
				初回投与	維持投与	
参考資料	Autret、1985 ¹⁴⁾	カフェインクエン酸塩 (29)	20mg/kg、po	3～5mg/kg/日、po	用量反応性研究報告	
		カフェインクエン酸塩 (30)	20mg/kg、po	5mg/kg/日、po、無効の場合人工換気		
	Romagnoli、1992 ¹⁵⁾	カフェインクエン酸塩 (13)	10mg/kg、iv	5mg/kg/日、po		
		カフェインクエン酸塩 (10)	10mg/kg、iv	2.5mg/kg/日、po		
		対照 (14)	無投与	無投与		
	Steer、2003 ¹⁶⁾	カフェインクエン酸塩 (42)	6mg/kg、iv	3mg/kg/日、iv 又は po		
		カフェインクエン酸塩 (40)	30mg/kg、iv	15mg/kg/日、iv 又は po		
		カフェインクエン酸塩 (45)	60mg/kg、iv	30mg/kg/日、iv 又は po		
	Steer、2004 ¹⁷⁾	カフェインクエン酸塩 (113)	80mg/kg、iv	20mg/kg/日、iv 又は po		
		カフェインクエン酸塩 (121)	20mg/kg、iv	5mg/kg/日、iv 又は po		
	Brouard、1985 ¹⁸⁾	カフェインクエン酸塩 (8)	20mg/kg、im	5mg/kg/日、po	テオフィリン (アミノフィリン) との比較報告	
		アミノフィリン (8)	AM 5.5mg/kg、iv	AM 0.8～2.5mg/kg を 1日3回、iv 又は po		
	Fuglsang、1989 ¹⁹⁾	カフェインクエン酸塩 (9)	20mg/kg、po	5mg/kg/日、po		
		アミノフィリン (9)	AM 7.5mg/kg、po	AM 3.75mg/kg を 1日2回、po		
	Larsen、1995 ²⁰⁾	カフェインクエン酸塩 (82)	20.2mg/kg、iv	2.5mg/kg を 1日2回、iv 又は po		
		アミノフィリン (98)	6.2mg/kg、iv	3.1mg/kg を 1日2回、iv 又は po		
	Bairam、1987 ²¹⁾	カフェイン (10)	CA 10mg/kg、iv	CA 1.25mg/kg/日 を 1日2回、iv		
		テオフィリン (10)	6mg/kg、iv	2mg/kg/日を 1日2回、iv		
	Sims、1989 ²²⁾	カフェインクエン酸塩 (22)	20mg/kg、iv	5mg/kg/日、iv		
		テオフィリン (23)	6.8mg/kg、iv	1.4mg/kg を 1日3回、iv		
	Scanlon、1992 ²³⁾	カフェインクエン酸塩 (16)	25mg/kg、po	6mg/kg/日、po		
		カフェインクエン酸塩 (14)	50mg/kg、po	12mg/kg/日、po		
		テオフィリン (14)	7.5mg/kg、po	3mg/kg を 1日3回、po		
Skourolia kou、2009 ²⁴⁾	カフェインクエン酸塩 (33)	20mg/kg、iv	5mg/kg/日、iv 又は po			
	テオフィリン (37)	4.8mg/kg、iv	2mg/kg を 1日2回、iv			
川瀬淳、1983 ²⁵⁾	カフェイン (4)	CA 10mg/kg	CA 2.5mg/kg/日	国内臨床試験		
若松章夫、1984 ²⁶⁾	カフェイン (9)	CA 15mg/kg、po	CA 3～5mg/kg/日、po			
若松章夫、1988 ²⁷⁾	カフェイン (34)	CA 15mg/kg、po	CA 3mg/kg/日、po			
阪井久広、2003 ²⁸⁾	カフェイン (15)	CA 5mg/kg/日、1日2回、po、無効な場合 10mg/kg/日、1日2回、po				
	アミノフィリン (8)	AM iv、投与量不明				

iv:静脈注射、po:経口投与、im:筋肉内注射、AM:アミノフィリンとして、CA:カフェインとして

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

〈参考：外国人データ〉

呼吸器系：負荷投与により呼吸数の増加を認めた報告がみられたものの²⁹⁾、これ以外の他の報告では呼吸数、経皮的二酸化炭素分圧等に影響はみられなかった³⁰⁻³³⁾。また、カフェイン投与により、酸素消費量 (V_{O_2}) の増加に伴い、二酸化炭素排出量 (V_{CO_2}) 及びエネルギー消費が有意に増加した³⁰⁾。

循環器系：カフェインクエン酸塩25mg/kg初回投与（経口投与）において、脳血流速度、腹腔・腸管膜動脈血流速度、心拍出量、心拍数、血圧及び総血管抵抗（平均血圧/左心室拍出量）に変化を認めなかったが、4時間後に同量を追加投与すると、主に投与後1時間において脳血流速度の低下及び総血管抵抗の上昇を認め、投与後24時間には心拍数の増加を認めた³³⁾。カフェイン10mg/kgを静脈内投与した後に2.5mg/kg/日を反復投与、又はカフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内投与したとき、脳血流速度に対する影響を認めなかった^{29,32)}。心拍数については、カフェインクエン酸塩20mg/kg静脈内投与後60分及び120分において増加を認めたものの²⁹⁾、投与による明らかな変化を認めなかった^{30,32,34)}。

中枢神経系：早産児の行動パターン（ビデオ撮影及びアクチノグラフにおいて評価）より、睡眠、覚醒及び運動系に対してカフェインは刺激作用があり、睡眠に影響する断眠が誘発されることが認められた³⁵⁾。また、睡眠時の脳波測定により、カフェインは睡眠に影響しなかった^{36,37)}。

注) 本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。維持投与：初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。」である。

2) 薬力学的試験

〈参考：外国人データ〉：カフェインクエン酸塩の呼吸器系に対する薬力学的影響³⁰⁾

対象・方法：早産児無呼吸発作患児 9例（在胎週数：28～33週、出生体重：890～1,680g、投与開始時の生後日齢：3～6日目）に、カフェインクエン酸塩として10mg/kg静脈内投与後、5mg/kg/日を4週間維持投与した。対照として早産児無呼吸発作患児 9例（在胎週数：29～34週、出生体重：890～1,640g、投与開始時の生後日齢：3～6日目）と比較した。

結果：カフェインクエン酸塩群の投与開始後48時間の酸素消費量 (V_{O_2}) は、投与前及び対照群に比較して有意に増加し、 V_{O_2} の増加に伴い二酸化炭素排出量 (V_{CO_2}) 及びエネルギー消費量も有意に増加した。無呼吸発作の発現（平均値±標準偏差）は、カフェインクエン酸塩投与期間中、 20 ± 3 回から 8 ± 5 回と有意に減少した。投与期間中、心拍数及び呼吸数に変化を認めなかった。また、投与期間中（4週間）の酸素消費量は、対照群に比べ有意に増加し、その差は投与中止後1週間で消失した。

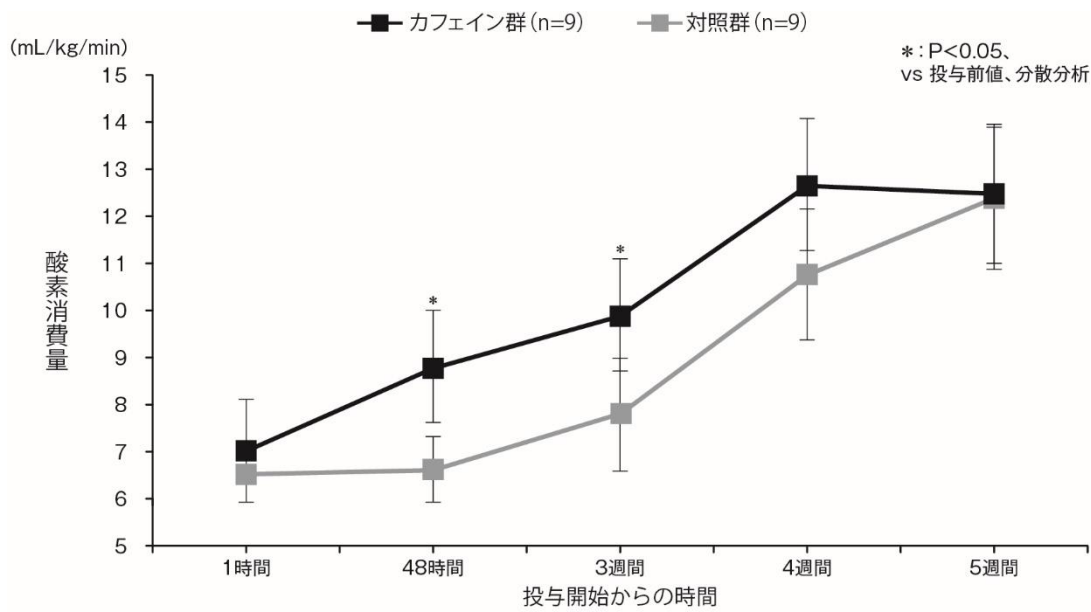
V_{O_2} 、 V_{CO_2} 、エネルギー消費、無呼吸発作回数及び生理学的検査の推移

	カフェインクエン酸塩群		対照群	
	投与前	投与開始後48時間	投与前	投与開始後48時間
V_{O_2} (mL/kg/min)	7.0±0.9	8.8±0.7*#	6.5±0.6	6.6±0.7
V_{CO_2} (mL/kg/min)	6.6±0.7	8.5±1.0*#	6.1±0.8	6.6±0.5
エネルギー消費量 (cal/kg/hr)	2.1±0.3	3.0±0.2*#	2.0±0.3	2.2±0.3
無呼吸発作(回/日)	20±3	8±5*	12±4	11±3
呼吸数(/min)	62±7	74±6	67±5	72±7
心拍数(/min)	143±7	149±5	141±7	148±4
酸素飽和度(%)	95±3	96±4	96±4	95±3
皮膚体温(°C)	36.2±0.7	36.5±0.4	36.4±0.6	36.7±0.4
直腸体温(°C)	37.3±0.6	37.2±0.5	37.4±0.7	37.3±0.3
直腸体温(°C)	37.5±0.4	36.2±0.4*	37.4±0.4	37.2±0.4

平均値±標準偏差

*：P<0.05（投与前値との比較） #：P<0.05（対照群との比較）、分散分析

カフェイン投与前、投与中及び投与後の酸素消費量の推移（平均値±SE）



3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈参考：外国人データ〉

早産児無呼吸発作に対する有効性及び安全性を確認した論文において、カフェインクエン酸塩として10又は20mg/kgを初回投与、2.5又は5mg/kg/日を維持投与した結果、維持投与2.5mg/kg/日に比べ5mg/kg/日の方が、有効率が高かった¹³⁻¹⁵⁾。また、早産児における機械的換気からの抜管に関して、初回投与6～80mg/kg、維持投与3～30mg/kg/日を投与したところ、高用量の方が、有用性が高いことが認められた^{16,17,38)}。

注) 本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。維持投与：初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

■早産児無呼吸発作に対する国内第Ⅲ相試験 (NPC-11-1) (評価資料) ²⁾

原発性無呼吸の日本人早産児23例を対象にした非盲検試験において、本剤20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5~10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した。

●試験概要

目的	早産児無呼吸発作に対し、カフェインクエン酸塩を投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	<p>原発性無呼吸の日本人早産児 23例</p> <p>①20秒以上の呼吸停止</p> <p>②20秒未満であっても、心拍数が100拍/分以下を5秒以上持続する呼吸停止、又はSpO₂が90%未満を5秒以上持続する呼吸停止</p> <p>選択基準</p> <p>①24時間の間に無呼吸発作が6回以上認められる患児</p> <p>②受胎後週数が28週0日以上33週6日までで、かつ生後24時間を超える患児</p> <p>③本治験に参加することの同意を患児の代諾者から得られている患児</p> <p>主な除外基準</p> <p>低酸素性虚血性脳症等が原因で二次性の無呼吸発作を呈している可能性のある患児等</p>
試験方法	<p>初回投与：カフェインクエン酸塩として20mg/kg (1mL/kg) を30分かけて静脈内投与した。</p> <p>維持投与：初回投与24時間後からカフェインクエン酸塩として5mg/kg/日 (0.25mL/kg/日) を1日1回10分かけて静脈内投与又は経口投与した。維持投与期間は9日間とした。なお、初期維持投与量で治験責任 (分担) 医師が無効又は効果不十分と判断した場合は、維持投与量を10mg/kg/日 (0.5mL/kg/日) に増量することが可能。有害事象が発現し、治験責任 (分担) 医師が継続困難と判断した場合は中止基準に従い投与を中止した。</p> <p>投与期間：10日間</p>
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>投与1日目～10日目までの各24時間の発作抑制率の推移</p> <p>副次評価項目：</p> <p>①初回投与開始前24時間 (ベースライン) 及び投与1日目～10日目までの各24時間の無呼吸発作回数の推移</p> <p>②Time to event：初回投与開始後から投与10日目までの期間中で、次のイベントが発生するまでの時間 (日)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24時間中の無呼吸発作がベースラインの発作回数の50%以上の回数を有し、かつ治験責任 (分担) 医師が継続困難と判断した場合 ・24時間中の無呼吸発作がベースラインの発作回数以上になった場合 ・維持投与後、機械的人工換気 (nasal CPAP、nasal DPAPを含む) 又はマスク&バギングを1回でも使用した場合 <p>③ベースライン (投与開始前24時間) 及び投与1日目～10日目までの各24時間の無呼吸発作総持続時間の推移</p> <p>④ベースライン (投与開始前24時間) 及び投与1日目～10日目までの各24時間における無呼吸発作中の最低SpO₂の平均値の推移</p> <p>⑤ベースライン (投与開始前24時間) 及び投与1日目～10日目までの各24時間のSpO₂ 85%未満を呈する無呼吸発作回数の割合の推移</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象、副作用、臨床検査</p>

解析計画	<p>主要評価項目： 投与1～10日目の24時間ごとの発作抑制率を算出し、その95%信頼区間を求めた。ただし、初期維持投与量（5mg/kg/日）の変更又は維持投与の中止があった場合は、その時点のデータを投与10日目までLast observation carry forward（LOCF）の手法により使用した。</p> <p>副次評価項目： 各副次評価項目の観測値について基本統計量及び95%信頼区間を求めた。Time to event については無呼吸発作回数の増加、機械的人工換気（nasal CPAP、nasal DPAPを含む）、マスク&バギングの使用等のイベント発生例及び発生時期を特定し、イベント発生までの時間について検討した。</p>
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

●患者背景

23例にカフェインクエン酸塩を投与した。投与が完了した症例は17例、治験の途中で投与を中止した症例は6例であった。中止理由は、有害事象（新生児発疹）の発現が1例、効果不十分が4例及び機械的人工換気療法を使用した症例が2例（1例は有害事象中止症例と重複）であった。なお、維持投与期間中に投与量を5mg/kg/日から10mg/kg/日に増量した症例は23例中12例であった。

患者背景

項目		
性別	男児, 例数(%)	9(39.1%)
	女児, 例数(%)	14(60.9%)
アプガースコア	1分値, 平均値±標準偏差	6.5±2.2
	5分値, 平均値±標準偏差	7.9±1.6
合併症	なし, 例数(%)	0(0.0%)
	あり, 例数(%)	23(100.0%)
出生時身長(cm), 平均値±標準偏差		39.66±3.65
出生体重(g), 平均値±標準偏差		1512.7±377.7
在胎週数(週), 平均値±標準偏差		31.36±1.72
生後日数(日), 平均値±標準偏差		6.8±8.7
スクリーニング期に観察した値(平均値±標準偏差)		
発作回数(回)		12.4±5.2
発作回数の観察期間(時間)		22.0±3.6
24時間換算の発作回数(回/24時間)		14.4±7.4
無呼吸発作の持続時間(秒)		347.2±198.9
無呼吸発作中の最低SpO ₂ (%)		72.7±10.3
SpO ₂ 85%未満を呈する発作回数の割合(%)		35.0±27.9

●結果

【主要評価項目】

①無呼吸発作抑制率の推移

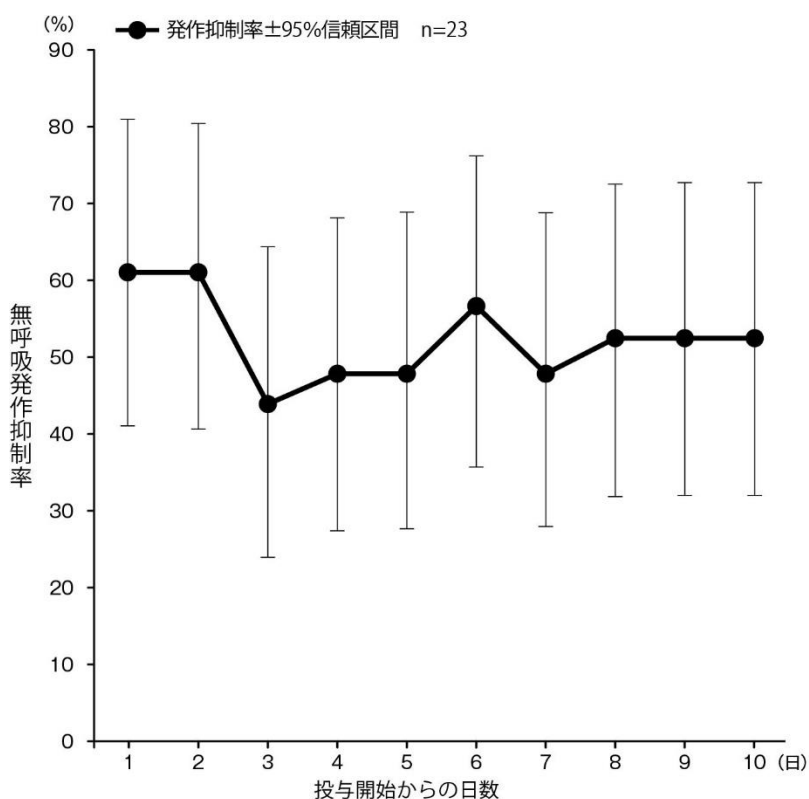
投与1日目～10日目までの各24時間の無呼吸発作抑制率（無呼吸発作回数が投与開始前24時間から50%以上減少した患児数の割合）は、投与1日目（初回投与）及び2日目（維持投与1日目）はともに60.9%（14/23例）であった。無呼吸発作抑制率は投与3日目から10日目まで、43.5～56.5%の範囲内で推移した。

なお、維持投与期間中に投与量を5mg/kg/日から10mg/kg/日に増量した症例は23例中12例であり、増量後に発作抑制が有効に転じた症例は12例中5例であった。

有効性評価が正確にできなかった5例（新生児モニターのトラブルのため）を除いた18例における追加解析での無呼吸発作抑制率は投与1日目及び2日目はともに61.1%（11/18例）であり、投与3日目から10日目まで、50.0～66.7%の範囲内で推移した。

無呼吸発作抑制率の推移

（無呼吸発作回数が初回投与開始前から50%以上減少した患児数の割合）



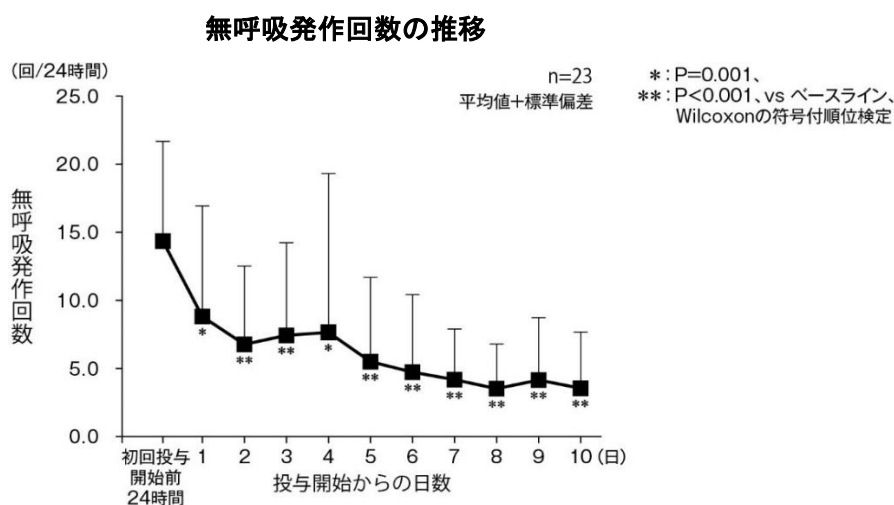
②部分集団の解析

出生体重（1,500g未満/1,500g以上）、在胎週数（30週以下/31週以上34週未満）、生後日齢（4日以内/5日以上）、性差（男/女）で解析を行った。無呼吸発作抑制率は1,500g以上の患児（50.0～70.0% vs 38.5～61.5%）、在胎週数が31週以上34週未満の患児（53.8～76.9% vs 20.0～60.0%）、生後4日以内の患児（50.0～78.6% vs 22.2～55.6%）で高い傾向がみられた（統計学的比較は未実施）。性別については、差はみられなかった。

【副次評価項目】

①無呼吸発作回数の推移

無呼吸発作回数は、投与1日目（初回投与）にベースラインの14.4回から8.8回に減少し、投与10日目では3.5回となり、投与1日目以降、有意な減少を示した（ $P \leq 0.001$: Wilcoxonの符号付順位検定）。また部分集団の解析において、24時間の無呼吸発作回数の変化量（減少量）は、出生体重が1,500g以上の患児（ $-5.0 \sim -10.1$ 回/24時間 vs $-3.9 \sim -13.9$ 回/24時間）、在胎週数が31週以上34週未満の患児（ $-6.7 \sim -13.1$ 回/24時間 vs $+2.3 \sim -9.1$ 回/24時間）、生後日齢が4日以内の患児（ $-7.3 \sim -12.9$ 回/24時間 vs $-1.4 \sim -9.2$ 回/24時間）で大きい傾向がみられた（統計学的比較は未実施）。有効性評価が正確にできなかった5例を除いた18例における無呼吸発作回数は、ベースラインの15.0回から徐々に減少し、投与10日目では3.5回となり、投与1日目以降、有意な減少を示した（ $P \leq 0.001$: Wilcoxonの符号付順位検定）。



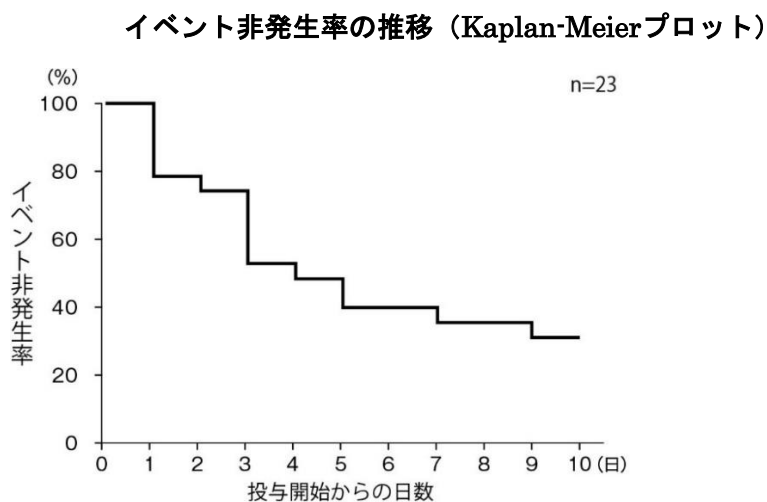
②Time to event (Kaplan-Meier プロット)

投与開始後から投与10日目までの期間中で、イベントが発生するまでの時間（Kaplan-Meierプロット）をTime to eventとして評価した。

イベント非発生率（推定量）の推移は、投与1日目（初回投与）が78.3%で、その後次第に低下し、投与10日目は30.4%であった。

また部分集団の比較において、イベント非発生率（1日目→10日目の推定値を示す）は、出生体重が1,500g以上の患児（90.0~40.0% vs 69.2~23.1%）、在胎週数が31週以上34週未満の患児（92.3~46.2% vs 60.0~10.0%）、生後日齢が4日以内の患児（92.9~35.7% vs 55.6~22.2%）、また男児（88.9→44.4% vs 71.4→21.4%）で高い傾向がみられた（統計学的比較は未実施）。

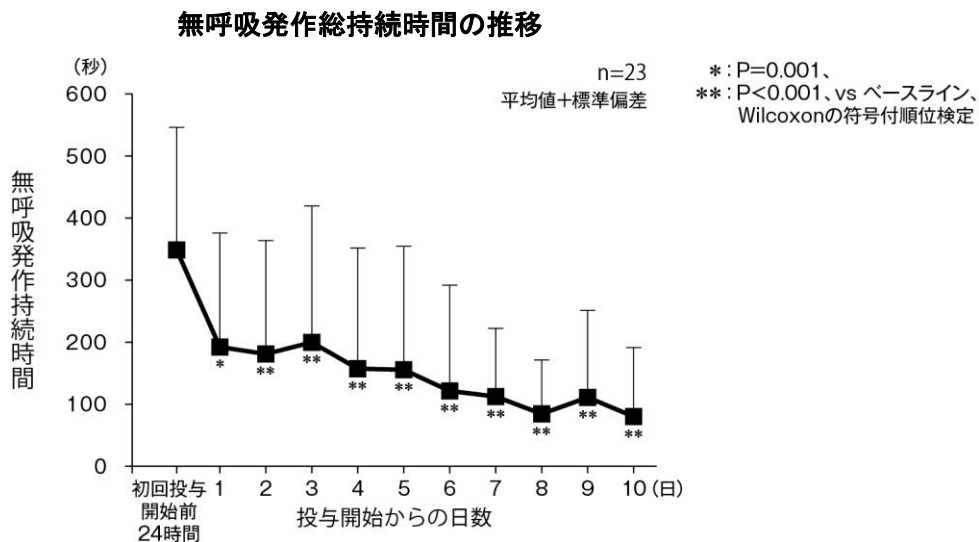
有効性評価が正確にできなかった5例を除いた18例におけるイベント非発生率の推移は、投与1日目の83.3%から、その後次第に低下し、投与10日目は38.9%であった。



③無呼吸発作総持続時間の平均値の推移

無呼吸発作総持続時間は、投与1日目（初回投与）にベースラインの347.2秒から190.9秒に減少し、その後投与日数の増加に伴って減少し、投与10日目で80.2秒となり、投与1日目以降、有意な減少を示した（ $P \leq 0.001$: Wilcoxonの符号付順位検定）。

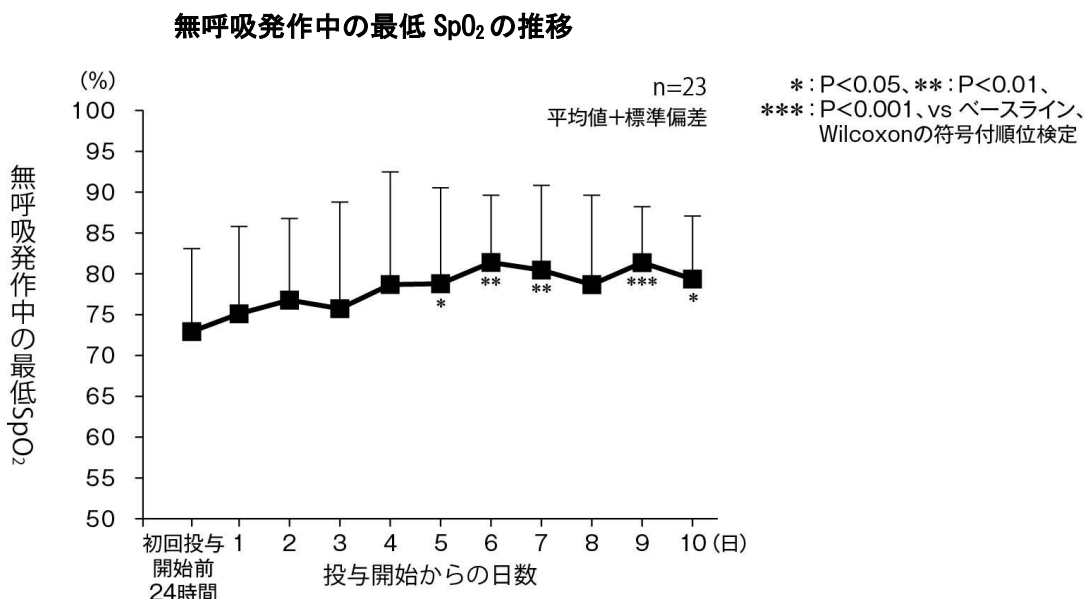
また部分集団の比較において、無呼吸発作総持続時間の変化量（減少）は、在胎週数が31週以上34週未満の患児（-190.5~-346.4秒 vs -61.5~-127.6秒）、生後日齢が4日以内の患児（-188.3~-324.5秒）で大きい傾向がみられた（統計学的比較は未実施）。



④無呼吸発作中の最低 SpO₂ の平均値の推移

無呼吸発作中の最低SpO₂は、ベースライン72.7%、投与1日目は75.0%であり、以後は75.6~81.4%の範囲内で推移した。無呼吸発作中の最低SpO₂はベースラインに比べ、投与5日目以降の各評価時点（投与8日目を除く）で有意に上昇した（ $P < 0.05$: Wilcoxonの符号付順位検定）。

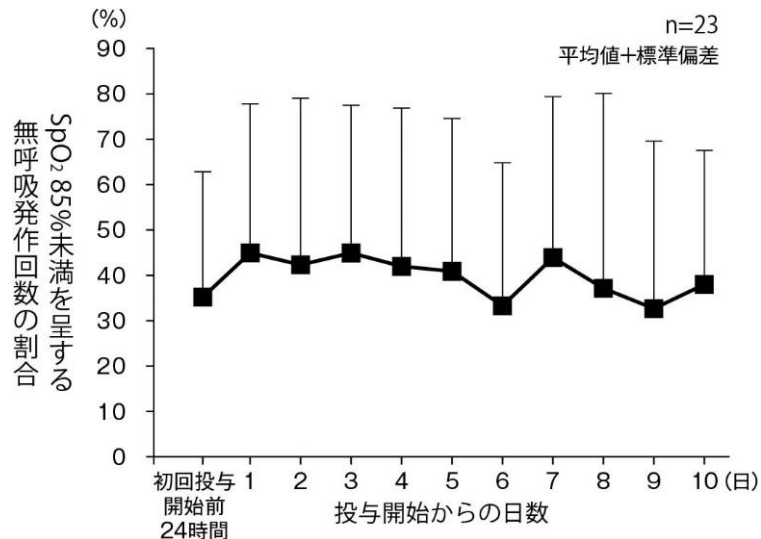
部分集団別の検討では、無呼吸発作中の最低SpO₂の上昇（変化量）は、出生体重が1,500g以上の患児（9.0~16.7% vs -3.7~5.5%）、在胎週数が31週以上34週未満の患児（8.0~15.4% vs -5.6~4.0%）、生後日齢が4日以内の患児（5.1~14.8% vs -4.9~5.0%）で大きい傾向がみられた（統計学的比較は未実施）。



⑤SpO₂ 85%未満を呈する無呼吸発作回数の割合の推移

SpO₂が85%未満を呈する無呼吸発作回数の割合は、ベースライン35.0%、投与1日目（初回投与）44.7%であり、投与2日目以降ほぼ同様の範囲内で推移した。

SpO₂ 85%未満を呈する無呼吸発作回数の割合



●安全性

安全性解析対象集団 23 例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は 2 例（8.7%）に認められ、その内訳は、「胃出血」1 例（4.3%）及び「新生児高血圧」1 例（4.3%）であった。

これらの副作用は、いずれも軽度であった。

死亡例及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。中止に至った有害事象は 1 例（4.3%）に発現し、中等度の「新生児発疹」であった（本剤との関連なし）。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表等」の項参照

〈参考：外国人データ〉

■早産児無呼吸発作に対する外国第Ⅲ相試験(米国Study OPR-001)(参考資料)³⁾

●試験概要

目的	カフェインクエン酸塩又はプラセボを12日間投与した患児の無呼吸発作発現率を比較する。
試験デザイン	非盲検期を設けた多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	以下のすべてを満たす患児 85例 (治験薬投与例) ①24時間に無呼吸発作 (定義：20秒を超える呼吸停止) を6回以上認める患児 ②受胎後週数が28週の0日から32週の6日までで、かつ生後24時間を超えた患児 ③ 両親又は法定代理人より文書で同意を得た患児 主な除外基準 中枢神経系障害等の病因が特定され、無呼吸発作を発現している患児等
投与方法	二重盲検期 初回投与：カフェインクエン酸塩20mg/kg (1mL/kg) 又はプラセボ (1mL/kg) を30分かけて静脈内投与 維持投与：カフェインクエン酸塩5mg/kg/日 (0.25mL/kg) 又はプラセボ (0.25mL/kg) を経口投与又は10分かけて静脈内投与 投与期間：二重盲検期で12日間まで、非盲検期に移行する場合は、二重盲検期及び非盲検期の合計が12日間まで投与した。二重盲検期中、必要に応じて非盲検期に移行できるとした。 非盲検期 初回投与：カフェインクエン酸塩20mg/kg (1mL/kg) 静脈内投与 維持投与：カフェインクエン酸塩6mg/kg/日 (0.3mL/kg) を経口投与又は静脈内投与 投与期間：二重盲検期の投与1～7日において、投与ができない場合、非盲検でのカフェインクエン酸塩投与に移行した。24時間中の無呼吸発作回数が、ベースラインの発作回数の50%未満の状態が保たれている限り、又は治験責任医師の判断において、患児が危険な状態下におかれない限り、二重盲検期及び非盲検期の合計が12日間になるまで投与した。
評価項目	主要評価項目 ：二重盲検期における無呼吸発作抑制率 (無呼吸発作回数が50%以上減少した患児の割合) 及び無呼吸発作が消失した患児の割合 副次評価項目 ：二重盲検期における無呼吸発作回数及び持続時間の推移、無呼吸発作中の最低SpO ₂ (%) 及び最小心拍数の平均値の推移 安全性 ：バイタルサイン、臨床検査、有害事象
解析計画	有効性を χ^2 検定又はStudent t検定で解析した。無呼吸発作抑制率の解析は、二重盲検期から非盲検期への移行又は中止時の評価を持ち越すことで欠測値を補完した。

●対象患児の試験完了状況

本試験の選択基準を満たし無作為に割付けられた 87 例（カフェインクエン酸塩群 46 例及びプラセボ群 41 例）のうち、治験薬が投与された 85 例（それぞれ 46 例及び 39 例）を安全性解析対象症例とし、組入れ違反の 3 例（それぞれ 1 例及び 2 例）を除いたカフェインクエン酸塩群 45 例及びプラセボ群 37 例を有効性評価対象症例とした。

有効性評価対象症例のうち、二重盲検期の完了症例数は、カフェインクエン酸塩群 21 例（46.7%）及びプラセボ群 11 例（29.7%）であった。非盲検期への移行症例数は、カフェインクエン酸塩群 14 例（31.1%）で、プラセボ群 16 例（43.2%）よりも低かった。

非盲検期へ移行せず、二重盲検期にて中止した症例数は、カフェインクエン酸塩群 10 例（22.2%）、プラセボ群 9 例（24.3%）であった。主な中止の理由は、有害事象の発現、無呼吸症の再発、治験責任医師の判断、関連病院への転院であった。

二重盲検期中止した割合及び中止理由についても両群間で差を認めなかった。

試験完了状況

		カフェインクエン酸塩群 (n=45)	プラセボ群 (n=37)
二重盲検期完了症例数(%)		21(46.7)	11(29.7)
本剤またはプラセボ投与から非盲検期への移行症例(%)		14(31.1)	16(43.3)
二重盲検期中止した症例(%)		10(22.2)	9(24.3)
中止理由	有害事象の発現	2(4.4)	1(2.7)
	無呼吸症の再発	5(11.1)	6(16.2)
	治験責任医師の判断	2(4.4)	2(5.4)
	関連病院への転院	1(2.2)	0(0.0)

●患者背景

項目	カフェインクエン酸塩群 (n=45)	プラセボ群 (n=37)	P値 (群間比較)
出生時の在胎週数(週)	29.8±1.7	29.9±1.4	N.S.*
試験組み入れ時の受胎後週数(週)	30.6±1.3	30.6±1.3	N.S.*
ベースラインの無呼吸発作回数	9.6±4.1	9.8±3.8	N.S.*
試験組み入れ時の体重(g)***	1,247.6±282.45	1,203.4±262.84	N.S.*
性別	男児	25(55.6%)	N.S.**
	女児	20(44.4%)	

平均値±標準偏差、*:分散分析、** χ^2 検定、***: プラセボ群 (n=35)、N.S.:有意差なし

●結果

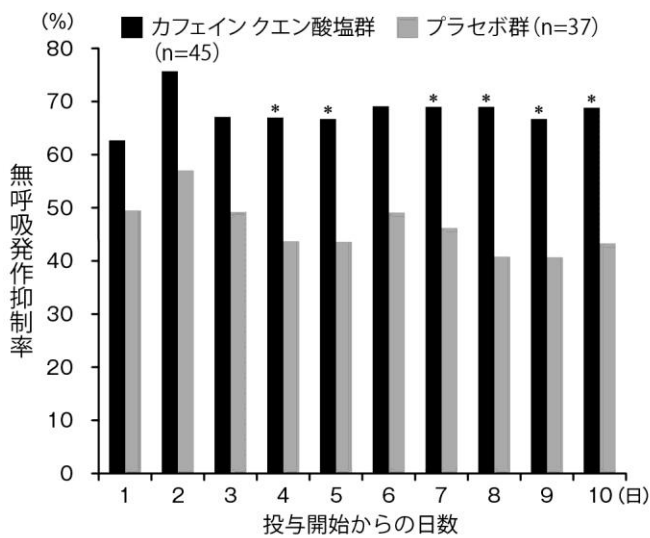
【主要評価項目】

①二重盲検期における無呼吸発作抑制率及び無呼吸発作が消失した患児の割合の推移

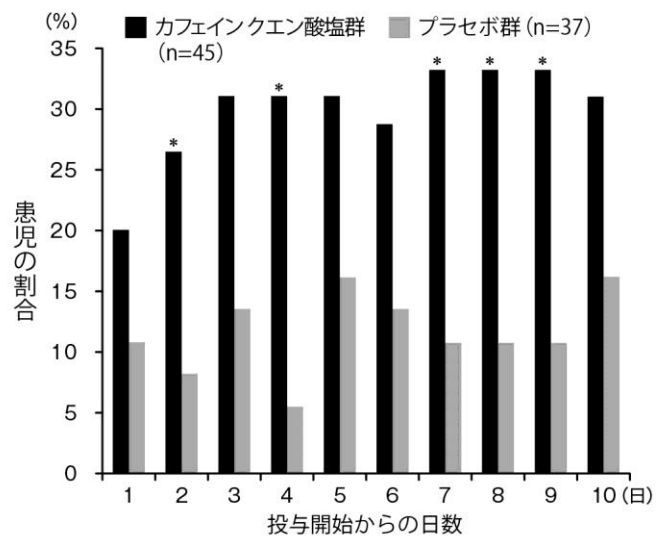
無呼吸発作抑制率（無呼吸発作回数が50%以上減少した患児の割合）は、初回投与後24～48時間においてカフェインクエン酸塩群で75.6%、プラセボ群で56.8%であり、両群間に有意差は認められなかった。いずれの投与日においても無呼吸発作抑制率はプラセボ群よりカフェインクエン酸塩群で高く、投与4、5、7、8、9及び10日目ではその差は有意（ $P<0.05$ 、 χ^2 検定）であった。無呼吸発作が消失した患児の割合も、いずれの投与日においてもプラセボ群よりカフェインクエン酸塩群で高く、投与2、4、7、8及び9日目で有意差（ $P<0.05$ 、 χ^2 検定）が認められた。またカフェインクエン酸塩群の患児45例中11例（24.4%）で無呼吸発作の完全消失した日数が7日以上認められたが、プラセボ群ではみられなかった。

無呼吸発作抑制率及び無呼吸発作が消失した患児の割合の推移

無呼吸発作抑制率の推移



無呼吸発作が消失した患児の割合の推移



*: $P<0.05$, vs プラセボ群, χ^2 検定

【副次評価項目】

①投与日ごとの無呼吸発作回数及び持続時間

二重盲検期において、カフェインクエン酸塩群では無呼吸発作回数は減少し、発作の持続時間はより短く推移し投与7日目にプラトーに達した。プラセボ群でも同様に無呼吸発作回数が減少し、発作持続時間がより短いレベルに推移したが、その効果はカフェインクエン酸塩群に比べて低く、投与5日目にプラトーに達した。

二重盲検期における投与日ごとのスコア化した無呼吸発作回数の推移

投与日	本剤群				プラセボ群			
	N	スコア1 n (%)	スコア2 n (%)	スコア3 n (%)	N	スコア1 n (%)	スコア2 n (%)	スコア3 n (%)
1日目	228	107 (46.9)	91 (39.9)	30 (13.2)	264	121 (45.8)	128 (48.5)	15 (5.7)
2日目	139	67 (48.2)	65 (46.8)	7 (5.0)	138	71 (51.4)	62 (44.9)	5 (3.6)
3日目	119	101 (84.9)	14 (11.8)	4 (3.4)	67	34 (50.7)	33 (49.3)	0 (0.0)
4日目	62	34 (54.8)	27 (43.5)	1 (1.6)	62	30 (48.4)	24 (38.7)	8 (12.9)
5日目	32	20 (62.5)	11 (34.4)	1 (3.1)	52	33 (63.5)	17 (32.7)	2 (3.8)
6日目	38	21 (55.3)	14 (36.8)	3 (7.9)	27	19 (70.4)	8 (29.6)	0 (0.0)
7日目	20	10 (50.0)	10 (50.0)	0 (0.0)	25	16 (64.0)	8 (32.0)	1 (4.0)
8日目	16*	6 (37.5)	8 (50.0)	1 (6.3)	29	13 (44.8)	15 (51.7)	1 (3.4)
9日目	17	8 (47.1)	6 (35.3)	3 (17.6)	31	12 (38.7)	19 (61.3)	0 (0.0)
10日目	10	6 (60.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	15	6 (40.0)	9 (60.0)	0 (0.0)

N：各群の総無呼吸発作回数

n：スコア別無呼吸発作回数

*：総数とスコア1～3の総和の不一致。詳細不明。

スコア1：0～10秒間、スコア2：10～30秒間、スコア3：30秒超

②最低 SpO₂ 及び最小心拍数の平均値

二重盲検期でのカフェインクエン酸塩群とプラセボ群との最低 SpO₂ (%) の平均値は、それぞれ 78.4～86.7%及び 78.0～87.5%の範囲であり、その差はわずかであった。

また、二重盲検期でのカフェインクエン酸塩群の最小心拍数平均値は2日目から7日目までプラセボ群より高い日が継続したものの、その差は1.4～5.3拍/分であった。

●安全性

カフェインクエン酸塩を投与した 63 例（二重盲検期のカフェインクエン酸塩群 46 例及び非盲検期に移行〔カフェインクエン酸塩を投与〕した 17 例）における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は 10 例（15.9%）に 12 件認められた。その内訳は、新生児障害及び壊死性腸炎が各 2 件（3.2%）、薬物濃度増加、胃腸障害、頻脈、注射部位炎症、注射部位反応、低ナトリウム血症、肺水腫及び貧血が各 1 件（1.6%）であった（肺水腫と貧血、新生児障害と低ナトリウム血症は 1 例に重複して発現した）。

二重盲検期のプラセボ群 39 例における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現は 5 例（12.8%）に 5 件認められ、その内訳は、胃腸障害、腹部膨満、便秘、注射部位反応及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件（2.6%）であった。

二重盲検期においてカフェインクエン酸塩群の 46 例中 2 例（4.3%、いずれも非盲検期への移行なし）及びプラセボ群の 39 例中 1 例（2.6%、非盲検期に移行）が、治験薬投与中止後 30 日以内（8~18 日）に死亡した。有害事象名はいずれも壊死性腸炎で、カフェインクエン酸塩群では 2 例とも「関連なし」、プラセボ群の 1 例は「わずかに関連の可能性あり」と判定された。

重篤な有害事象は、二重盲検期におけるカフェインクエン酸塩群の 46 例中 3 例（6.5%、非盲検期に移行 1 例及び非盲検期への移行なし 2 例）及びプラセボ群の 39 例中 1 例（2.6%、非盲検期に移行）であり、治験薬との関連性はカフェインクエン酸塩群の 2 例が「関連なし」（死亡例と同一症例）及び 1 例が「関連があるかもしれない」、プラセボ群の 1 例が「わずかに関連の可能性あり」（死亡例と同一症例）と判定された。

投与中止に至った有害事象は、二重盲検期におけるカフェインクエン酸塩群の 46 例中 6 例（13.0%）に 8 件、プラセボ群の 39 例中 2 例（5.1%、いずれも非盲検期に移行）に 3 件認められた。これらの内訳は、敗血症 5 件（うちプラセボ群 2 件）、呼吸困難 2 件（うちプラセボ群 1 件）、壊死性腸炎 2 件、胃腸障害 1 件、脳出血 1 件であり、カフェインクエン酸塩群の 1 件（壊死性腸炎、「関連あるかもしれない」、重篤な有害事象と同一症例）を除いて、すべて「関連なし」と判定された。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表等」の項参照

2) 安全性試験

〈外国人データ〉

CAP Trial (Caffeine therapy for Apnea of Prematurity Study) : 海外プラセボ対照無作為化二重盲検試験^{4,5,6)}

●試験概要

目的	超低出生体重児を対象に、早産児無呼吸発作治療に対するカフェインクエン酸塩投与の短期的及び長期的有効性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対象	<p>体重500～1,250gで15秒以上呼吸の中断が継続し、低酸素症及び徐脈を有し、出産後最初の10日間でメチルキサンチン系製剤投与の対象であると判断された患児</p> <p>①初回退院時まで追跡されたカフェインクエン酸塩群 1,006例及びプラセボ群 1,000例⁴⁾</p> <p>②生後18～21ヵ月齢時の追跡調査が可能であったカフェインクエン酸塩群937例及びプラセボ群932例⁵⁾</p> <p>③5歳時の追跡調査が可能であったカフェインクエン酸塩群833例及びプラセボ群807例⁶⁾</p> <p>除外基準：以下の事項のいずれかに該当する患児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生命又は神経発達に影響を与える可能性がある異形症又は先天異常 ・長期の追跡が不能になる可能性が高い ・メチルキサンチン系製剤の治療歴を有する ・同意が取得されない <p>併用禁止薬：盲検試験薬以外のメチルキサンチン系製剤、ドキサプラム (CPAPは併用可能とした)</p>
投与方法	<p>初回投与：カフェインクエン酸塩20mg/kg又は同容量の生理食塩液（プラセボ）を静脈内投与</p> <p>維持投与：カフェインクエン酸塩5mg/kg又は同容量の生理食塩液（プラセボ）を静脈内投与、無呼吸症が続いた場合、最大10mg/kgまで増量可能（完全経腸栄養が可能な患児には経口投与）</p> <p>なお、試験薬投与は、受胎後週数の中央値28週から35週であり、投与期間の中央値は、カフェイン群で37日（四分位範囲：24～46日）、プラセボ群で36日（四分位範囲：23～46日）であった。</p>
評価項目	<p>①最初の退院前の短期評価（気管支肺異形成症、脳損傷の超音波検査所見、壊死性腸炎、未熟児網膜症及び成長）</p> <p>②生後18～21ヵ月齢時点での生死又は神経発達障害基準（脳性麻痺、認知機能遅延、聴覚消失又は失明）の複合評価</p> <p>③対象児の生後5歳前の死亡又は障害基準（運動障害、認知障害、行動的問題、全身健康状態不良、重度難聴、両眼失明）のいずれか1つ以上の項目を伴う生存とする複合評価</p>
解析計画	<p>①ロジスティック回帰モデルにより解析し、試験センター間で調整した調整オッズ比を算出した。</p> <p>②ロジスティック回帰モデルにより解析し、試験センター間で調整した調整オッズ比を算出した。</p> <p>③投与と試験センター（小さな試験センターは併合した）の項を組み入れたロジスティック回帰モデルを用いて調整した。GMFCSデータについては順序ロジスティックモデルを用いた。</p>

●結果

①最初の退院前の予後⁴⁾

有効性: 受胎後週数36週時に生存していた患児のうち酸素供給を受けた患児の割合（気管支肺異形成症患児の割合）は、プラセボ群が954例中447例（46.9%）であったのに対し、カフェインクエン酸塩群では963例中350例（36.3%）と有意に少なかった（調整オッズ比0.63；P<0.001）。動脈管開存症の治療患児数が、プラセボ群に比べてカフェインクエン酸塩群において、有意に少なかった（調整オッズ比0.67；P<0.001）。陽圧呼吸は、カフェインクエン酸塩群ではプラセボ群よりも1週間早く中止された（いずれもロジスティック回帰モデル）。

安全性: 無作為化後の最初の3週間において、体重増加の平均値の差はプラセボ群に比較してカフェインクエン酸塩群で低下し、無作為化後2週間後に最大となった（P<0.001；Student's t-検定）。この平均値の差は4～6週間後では両群間で有意差は認められなかった。死亡、超音波検査上の脳損傷の兆候、壊死性腸炎の発生率は、両群間で有意差は認められなかった。

結論: 早産児無呼吸発作に対するカフェインクエン酸塩の投与により、超低出生体重児の気管支肺異形成症の発生率が減少した。

②生後18～21ヵ月における予後⁵⁾

有効性: 死亡又は神経発達障害を有する患児は、プラセボ群が932例中431例（46.2%）であったのに対しカフェインクエン酸塩群では937例中377例（40.2%）と有意に少なかった（調整オッズ比0.77；P=0.008）。カフェインクエン酸塩群はプラセボ群と比較して脳性麻痺（調整オッズ比0.58；P=0.009）と認知機能の発達遅延（調整オッズ比0.81；P=0.04）の発生率を低下した（いずれもロジスティック回帰モデル）。

安全性: カフェインクエン酸塩群の有害事象の特性は、プラセボ群と同様であった。

初回退院後に認めた有害事象*

有害事象	カフェイン群	プラセボ群
患児数—データの得られた患児数	907	899
1回以上の入院をした患児の有害事象発現患児	432 (47.6%)	448 (49.8%)
医学的理由:呼吸器感染	231 (25.5%)	232 (25.8%)
喘息	37 (4.1%)	49 (5.5%)
成長障害	22 (2.4%)	15 (1.7%)
けいれん発作障害	6 (0.7%)	8 (0.9%)
シャント感染	1 (0.1%)	0 (0.0%)
シャントの閉塞	1 (0.1%)	1 (0.1%)
髄膜炎(シャントなし)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
頭部障害	3 (0.3%)	0 (0.0%)
他の神経学的問題	4 (0.4%)	2 (0.2%)
他の非神経学的問題	125 (13.8%)	133 (14.8%)
外科的理由:胃瘻増設術	9 (1.0%)	12 (1.3%)
他の消化管外科手術	13 (1.4%)	14 (1.6%)
脳室腹腔シャントの設置又は修復	5 (0.6%)	2 (0.2%)
耳鼻咽喉手術	34 (3.7%)	47 (5.2%)
動脈管結紮術	1 (0.1%)	4 (0.4%)
眼科手術	12 (1.3%)	21 (2.3%)
尿生殖器手術	13 (1.4%)	17 (1.9%)
鼠径ヘルニア修復術	78 (8.6%)	63 (7.0%)
他の外科手術	7 (0.8%)	16 (1.8%)

有害事象	カフェイン群	プラセボ群
慢性薬の使用ーデータが得られた小児の数 [†]	905	898
吸入コルチコステロイド薬	168 (18.6%)	174 (19.4%)
全身性コルチコステロイド薬	21 (2.3%)	26 (2.9%)
気管支拡張薬	169 (18.7%)	189 (21.0%)
抗けいれん薬	5 (0.6%)	7 (0.8%)
利尿薬	24 (2.7%)	25 (2.8%)
呼吸器補助ーデータが得られた小児の数	907	901
酸素供給	145 (16.0%)	172 (19.1%)
気道陽圧法 [‡]	15 (1.7%)	20 (2.2%)
視覚上の問題ーデータが得られた小児の数	903	893
片側失明	7 (0.8%)	6 (0.7%)
眼鏡使用:近視	21 (2.3%)	16 (1.8%)
眼鏡使用:遠視	11 (1.2%)	11 (1.2%)
眼鏡使用:斜視	5 (0.6%)	10 (1.1%)
聴覚上の問題ーデータが得られた小児の数	909	905
難聴	145 (16.0%)	157 (17.8%)

*: データは、追跡調査時に介護者又は小児の医療記録から得られた。[†]: 薬剤は、初回退院後、少なくとも2ヵ月間処方された。
[‡]: 初回退院後、気道陽圧法の使用データは、1例の小児に欠損が生じた。

結 論: 早産児無呼吸発作に対するカフェインクエン酸塩投与は、超低出生体重児の18~21ヵ月時に
 において神経発育上の障害をもたらすことなく、生存率を改善した。

③生後5年における予後^⑥

死亡又は1つ以上の障害を伴って生存していた小児は、プラセボ群では807例中200例 (24.8%) であったのに対し、カフェインクエン酸塩群では833例中176例 (21.1%) であった (試験センターで調整したオッズ比0.82 ; P=0.09)。生後18ヵ月から5歳までの間に死亡した小児は各群につき2例であった。

運動障害、重度の認知障害、行動異常、全体的な健康状態不良、難聴及び失明の発生率には有意差はみられなかった。粗大運動機能分類システム (GMFCS) の解析では、カフェインクエン酸塩の投与によって粗大運動機能の改善が示された (障害の5つのレベルに関する施設で補正した共通オッズ比0.64 ; P=0.006) (いずれもロジスティック回帰モデル)。

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

原発性無呼吸発作に関する使用成績調査 (実施中)

早産・低出生体重児を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カフェインによる呼吸促進作用は、延髄の呼吸中枢系に対する興奮作用に加え、肺の進展に依存して起こるHering-Breuer呼吸誘発反射の増強作用や末梢化学受容体増強作用（血中の酸素濃度、二酸化炭素濃度及びpHに反応する作用）等に基づいていると考えられている。

カフェインの呼吸促進作用機序としては、アデノシン受容体結合阻害作用及びホスホジエステラーゼ阻害作用等が考えられている。

①アデノシン受容体及びホスホジエステラーゼ（PDE）に対するカフェインの作用（*in vitro*）³⁹⁾

PDE-Ib（ウシ脳）、PDE-II及びPDE-III（ラット心臓）、PDE-IV（イヌ気管）、PDE-V（ヒト血小板）の各酵素に対するカフェインのIC₅₀値はいずれもmM未満の濃度で観察された。

また、ラット脳組織のアデノシンA₁受容体結合能及びヒト血小板のアデノシンA₂受容体結合能に対するカフェインの阻害濃度濃約40～50μMの範囲内で認められた。以上より、カフェインはアデノシン受容体阻害作用及びPDE阻害作用を有する。

②アデノシンの関与（サル）⁴⁰⁾

雌雄成熟サルを用いて、カフェインなどのキサンチン誘導体及びアデノシン誘導体の筋肉内投与による呼吸促進作用を検討した。その結果、非選択的アデノシン受容体アゴニストの5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン（NECA）による呼吸数増加作用及び1回換気量減少作用に対し、カフェインは拮抗作用を示した。

一方、PDE阻害作用は有するがアデノシン受容体阻害作用を有していないロリプラムは拮抗作用を示さなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

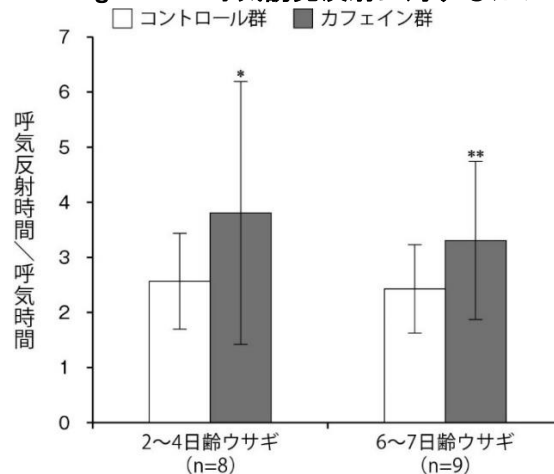
①自発呼吸に対する作用

1) 新生児ウサギにおける呼吸機能に対するカフェインの影響（ウサギ）⁴¹⁾

目的・方法：2～7日齢のウサギを用いて、カフェイン10mg/kg（腹腔内投与）の投与により、換気量、呼吸パターン及び迷走神経反射に対する影響を検討した。

結果：1回換気量（VT）の低下作用と呼吸数の増加作用を示したが、分時換気量に対しては影響を与えなかった。呼吸時間との相対値（呼吸反射時間/呼吸時間）は有意に増加した（P<0.05、vsコントロール群、t-検定）ことより、カフェインはHering-Breuer呼吸誘発反射を増強することが示された。またHering-Breuerデフレーション反射による吸気時間及び呼気時間の減少と呼吸数の増加に対し、影響を与えなかった。カフェインの呼吸系に対する作用は、迷走神経の切除により影響を受けなかった。以上よりカフェインは、直接的に呼吸中枢系に作用し呼吸機能を改善すると推察された。

Hering-Breuer呼吸誘発反射に対するカフェインの影響



*: P<0.05, **: P<0.02, vs コントロール, t-検定

2) 覚醒下新生児ヒツジに対するカフェインの呼吸刺激作用 (ヒツジ) 42)

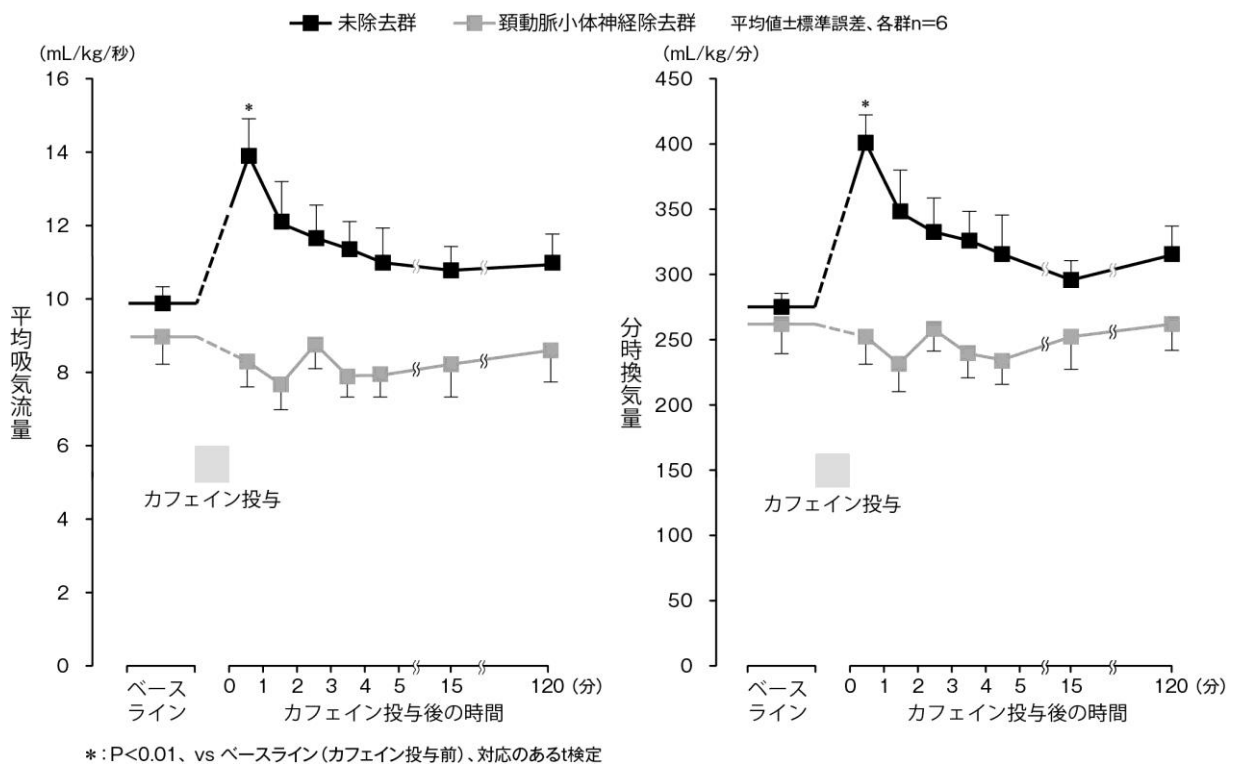
目的・方法：平均日齢が13日±0.6日のヒツジを用いて、頸動脈小体神経除去を行いカフェインの影響を検討した。

結果：頸動脈小体神経未除去群において、平均吸気流量及び分時換気量は、カフェインクエン酸塩20mg/kg投与1分後から増加（ベースラインから46%増加）し、15及び120分後においてもベースラインのレベルより高く維持された。

このカフェインの換気量増加作用は、頸動脈小体神経除去群では完全に消失した。

以上より、カフェインの換気量増加作用に、末梢化学受容体機能は重要な調節機能を示していると考えられた。

平均吸気流量及び分時換気量に対するカフェインの影響



3) 早産児ヒヒの呼吸機能に対する作用 (ヒヒ) 43)

目的・方法：通常の妊娠期間の67%に相当する日数で帝王切開により摘出した早産児ヒヒに、サーファクタントを投与し、カフェインクエン酸塩20mg/kgを生後1及び12時間後に20分かけて静脈内に持続投与した。カフェインの呼吸機能に対する影響を検討した。

結果：カフェインクエン酸塩投与群では、カフェインクエン酸塩非投与群と比べて吸入気酸素濃度は24時間後に、最大吸気圧は12～24時間後に、呼吸器必要率は18～24時間後に低下した。また、カフェインクエン酸塩投与群では、カフェインクエン酸塩非投与群と比べて有効換気容積及び動脈・肺泡酸素比を有意に改善した (P<0.05, t-検定)。カフェイン投与は、1回換気量に対しては影響を与えなかったが、投与後12及び24時間における気道抵抗を有意に減少し、18及び24時間における呼吸系コンプライアンスを有意に増加した (いずれもP<0.05, t-検定)。以上より、サーファクタントとの併用において、カフェインによる生後早期治療は、生後24時間にわたって肺機能を改善することが認められた。

4) 成熟サルの自発呼吸に対するカフェインの作用 (サル) ⁴⁰⁾

目的：アカゲザルにカフェインを含むキサンチン誘導体を筋肉内投与して、呼吸機能に対するカフェインを含むキサンチン誘導体の作用を検討した。

結果：カフェイン (5~100 μ M/kg)、テオフィリン (0.5~50 μ M/kg)、8-フェニルテオフィリン (8-PT) (0.5~50 μ M/kg)、8-シクロペンチルテオフィリン (8-CPT) (3~30 μ M/kg)、エンプロフィリン (5~100 μ M/kg) 及び非キサンチン誘導体でかつアデノシン拮抗作用を有していないPDE阻害剤のロリプラム (0.01~0.5 μ M/kg) は用量依存的に呼吸数を増加し、ロリプラム、テオフィリン及び8-CPT投与では1回換気量も増加した。これらの薬剤の効果は二酸化炭素正常空気及び高二酸化炭素空気負荷 (+5%CO₂負荷) のいずれの条件においても認められた。8-PT (0.5~50 μ M/kg) は呼吸数及び1回換気量に対しては何ら影響を与えなかった。

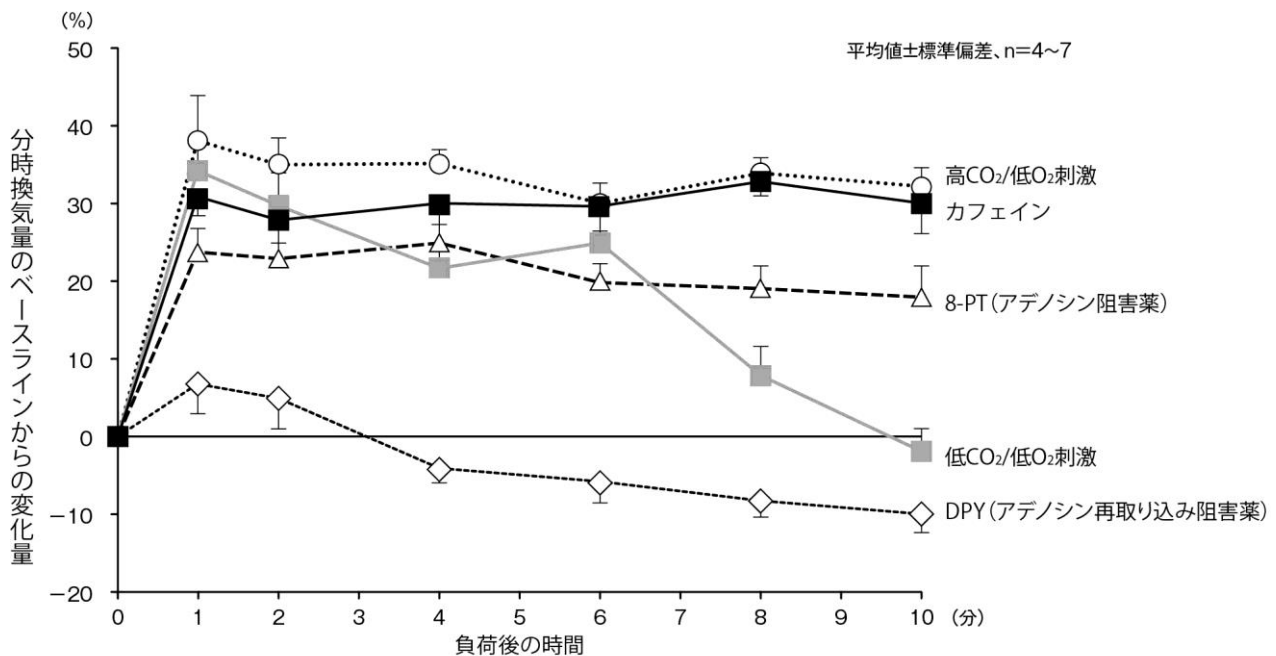
②低酸素負荷モデルにおける呼吸機能改善作用

1) 新生児ブタの低酸素及び低酸素/低二酸化炭素モデルにおけるカフェインの作用 (ブタ) ⁴⁴⁾

目的：新生児ブタの低酸素及び低酸素/低二酸化炭素モデルにカフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内に投与し呼吸機能 (分時換気量) を検討した。

結果：カフェインクエン酸塩を静脈内に投与したとき、低二酸化炭素/低酸素刺激で刺激2分後に増加が認められ10分後に減少した分時換気量の増加は、刺激10分後まで持続した。高二酸化炭素/低酸素刺激では、カフェインクエン酸塩投与後も、刺激2分後及び10分後の分時換気量が増加した。末梢系の作用との混同をさけるため、血液脳関門を通過しないアデノシン受容体阻害薬の8-PT及びアデノシンの神経細胞再取り込み阻害薬のDPY (ジピリダモール) を脳室内投与したところ、8-PT投与時には、低二酸化炭素/低酸素刺激2分後にみられた分時換気量の増加作用はカフェイン投与時と同様に10分後まで持続し、DPY投与時には、低二酸化炭素/低酸素刺激による分時換気量の変動は減弱し刺激2分後の増加もみられなかった。以上より、ブタの低酸素モデルに対し、カフェインは遅延性の呼吸器機能低下を改善すること及び、その作用には中枢系アデノシンが関与することが推察された。

低酸素刺激での分時換気量に対するカフェインの影響



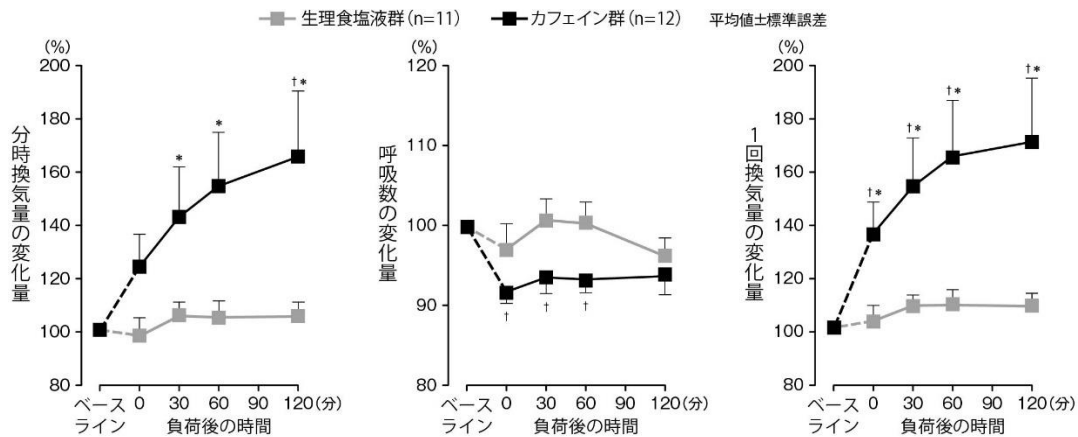
低CO₂/低O₂刺激：低酸素 (12%O₂) 刺激に対する分時換気量の経時変化

2) ラットの間欠的かつ慢性的な低酸素モデルにおけるカフェインの作用 (ラット) 45)

目的：新生児ラット雄 23 匹に、低酸素負荷を 10 日間連続で与えた。生後 12 日目において、カフェインクエン酸塩 20mg/kg を、実験開始前 30 分に腹腔内投与し、正常酸素負荷後、低酸素負荷後及び 2 時間の回復期における分時換気量、無呼吸の発生頻度と無呼吸の持続時間に対するカフェインの作用を検討した。

結果：低酸素負荷後2時間の回復期間において、カフェイン投与により分時換気量は有意に増加したが (P<0.05, vs 生理食塩液群, nonparametric Mann-WhitneyU検定)、呼吸数は軽度ではあるが減少した。1回換気量は増加した。また、カフェインは、正常酸素負荷後及び低酸素負荷後2時間の回復期の無呼吸の発生頻度を低下したが、発生持続時間には影響を与えなかった。カフェインは間欠的かつ慢性的な低酸素条件下の新生児ラットに対して1回換気量を増加し、無呼吸の発生頻度を低下することが示唆された。

低酸素負荷後の回復期間における分時換気能、呼吸数、1回換気量への影響



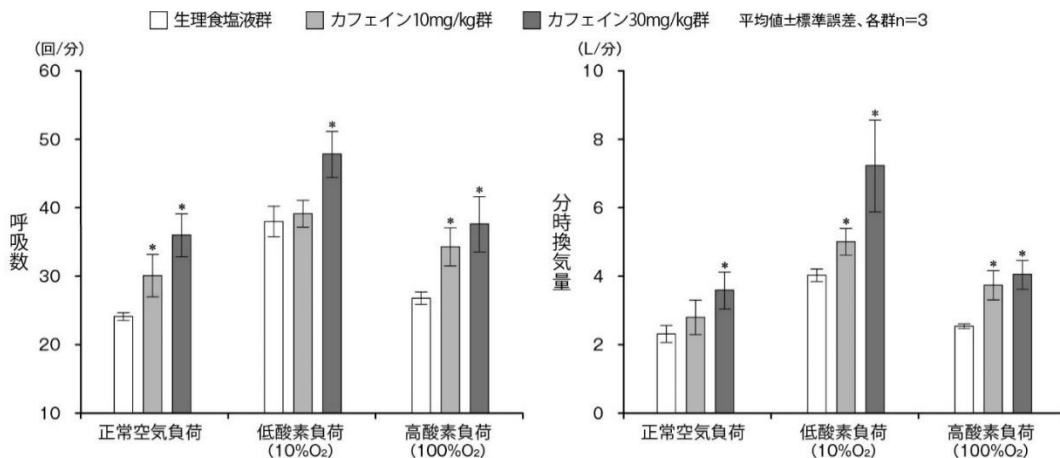
*P<0.05, vs 生理食塩液, nonparametric Mann-Whitney U検定, †P<0.05, vs ベースライン, Wilcoxon signed rank検定

3) 成熟サルスの低酸素モデルにおけるカフェインの作用 (サル) 46)

目的：成熟サルに、無麻酔下でカフェイン10又は30mg/kgを投与し、自発呼吸及び換気量を検討した。

結果：正常空気負荷時において、カフェインは呼吸数及び分時換気量を有意に増加した (P<0.05, 対応のあるt検定)。このカフェインの効果は低酸素及び高酸素負荷時においても認められた。

成熟サルスの低酸素モデルにおける呼吸数及び換気量に対する影響



*: P<0.05, vs 生理食塩液, 対応のあるt検定

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

国際的に標準とされている治療域血中濃度は5~30mg/Lであり、本剤の国内臨床試験においてもこの範囲内に収まっている^{2,7,8,47,48}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与

〈外国人データ〉

出生後平均日齢11.5日（範囲：3~32日）の欧米人早産児無呼吸発作患児12例に対して、カフェインとして平均10.2mg/kg（範囲：5~20mg/kg）を静脈内に単回投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す⁴⁹。

早産児無呼吸発作患児に対するカフェインクエン酸塩静脈内投与時の 薬物動態パラメータ（外国人データ）

投与量* (mg/kg,iv)	C _p ** (mg/L)	分布容積 (L/kg)	半減期 (hr)	K _a (/hr)	クリアランス (mL/hr/kg)
10.2±1.0 [5~20]	11.5±1.7 [7.0~16.4]	0.916±0.070 [0.475~1.280]	102.9±17.9 [40.8~231]	0.009±0.001 [0.003~0.017]	8.9±1.46 [2.52~16.81]

平均値±標準誤差【範囲】

*：投与はカフェインクエン酸塩であるが、カフェイン換算にて表示

**：投与0時間に外挿した血漿中濃度

注）本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。維持投与：初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。」である。

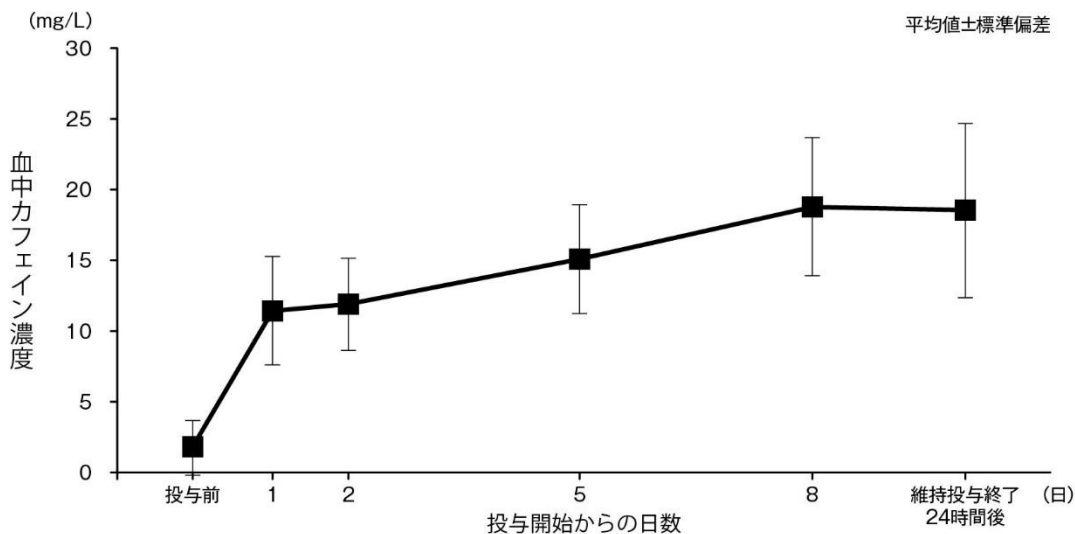
②反復投与²⁾

原発性無呼吸の日本人早産児23例〔在胎週数：31.4±1.7週、出生時体重：1.5±0.4kg、いずれも平均値±標準偏差〕にカフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5～10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した時の血中未変化体濃度は7.2～29.9mg/Lであった。血清中カフェイン濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

また、維持投与量5mg/kg/日に限定し、血中カフェイン濃度を測定できた症例における血中カフェイン濃度は10.7～20.8mg/Lであった。

維持投与期間中に、投与経路が静脈内投与から経口投与に変更された症例は9例であった。このうち5例は、同一用量（維持投与量5mg/kg/日）での変更であり、投与経路変更の前後における血中カフェイン濃度は、同様の値であり、明らかな変動は認められなかった。

反復投与時の血中カフェイン濃度の推移（平均値±標準偏差）



反復投与時の血中カフェイン薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

C_{max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (hr)	CL(L/hr)	V_d (L)
12.41 ± 2.26	133.1 ± 27.4	0.0062 ± 0.0018	1.153 ± 0.302

母集団薬物動態解析により得られたモデル式より、ベイズ推定により算出 n=23

C_{max} は、20mg/kg単回投与時（30分かけて静脈内投与）の推定値

(3) 中毒域

外国で、血中カフェイン濃度が50mg/Lを超えると重篤な副作用が発現したとの報告がある⁵⁰⁻⁵⁵⁾。

注)：(添付文書 8. 重要な基本的注意)

8.3 外国で血中カフェイン濃度が50mg/Lを超えると重篤な副作用が発現したとの報告がある。副作用の発現が疑われる場合、特定の背景を有する患者に投与する場合等には、血中カフェイン濃度の測定を考慮する事。

(4) 食事・併用薬の影響

〈外国人データ〉

早産児無呼吸発作患児の摂食及び絶食群に、カフェインクエン酸塩（初回投与20mg/kg経口投与、続いて12時間後に維持投与2.5mg/kg静脈内投与）を投与した。その結果、摂食及び絶食群の静脈内投与時の C_{max} 及び経口投与時の C_{max} 及びAUCに変化がなかった⁵⁶⁾。早産児に対する経口投与において、カフェインの吸収は、食事の影響を受けないと考えられる。

注) 本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。維持投与：初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{2,3)}

国内第Ⅲ相臨床試験と米国臨床試験（OPR-001）における血中カフェイン濃度のデータを用いて、母集団薬物動態解析（PPK解析）を実施した。解析にて構築された最終モデルは、クリアランスが体重の増加及び生後日齢の経過によって上昇し、分布容積が体重に比例する線形1-コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数

〈外国人データ〉

食事の影響を検討した文献⁵⁷⁾において、絶食時の消失速度定数（ K_a ）は $4.4 \pm 2.5/h$ 、摂食時の K_a は $2.4 \pm 1.4/h$ （いずれも平均値±標準偏差）と報告している（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〈外国人データ〉

4.39 mL/h/kg ³⁾

(5) 分布容積

カフェインの分布容積は国内外において同一であり、おおむね $0.8 \sim 0.9 \text{ L/kg}$ であった^{2,3,49)}。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収過程を含む線形1-コンパートメントモデルを用いて基本モデルを構築した^{2,3)}。

(2) パラメータ変動要因

最終モデルに基づいた標準パラメータは以下のとおりであった^{2,3)}。

$$CL(\text{L/hr}) = (0.0392 \times \text{体重} + 0.0000865 \times \text{生後日齢}) \times e^{0.0472} \quad (\text{CV} : 21.7\%)$$

$$V_d(\text{L}) = 0.845 \times \text{体重} \times e^{0.0505} \quad (\text{CV} : 22.5\%)$$

$$K_a(\text{hr}) = 0.991 \pm 0.355$$

$$F_{\text{oral}} = 0.895 \pm 0.0709$$

個体内変動:絶対誤差項 $5.25 \pm 1.20 \text{ mg/L}$

4. 吸収

〈外国人データ〉

早産児に本剤を経口投与したときの、最高血中濃度到達時間は、30分～2時間であり、速やかに吸収される⁴⁹⁾。

バイオアベイラビリティ

早産児110例を対象とした薬物動態の検討において、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約100%と報告されており⁹⁾、国内外の臨床試験^{2,3)}を用い推定した経口投与時の結果も同様（絶対的バイオアベイラビリティ：90% [90%信頼区間：78～101%]）であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

カフェインは、血液-脳関門を通過して髄液中に移行した。
(「(4) 髄液への移行性」の項参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性

カフェインは、胎盤を通して新生児に移行した。
(参考)

食物などより摂取された母体由来のカフェインの新生児への移行性を検討した文献において、正期産新生児分娩直後の母体血清、臍帯血清及び新生児血漿のカフェイン濃度は、2.80mg/L、2.87mg/L及び2.99mg/Lであり、臍帯血及び新生児血漿で母体血液中より高かった⁵⁷⁾。また、妊娠前及び妊娠中にカフェインを摂取したと考えられる母親では、分娩時の母体血中カフェイン濃度と臍帯血中のカフェイン濃度はほぼ一致した(分娩時のカフェイン/総メチルキサンチン濃度比 [平均値±SD] は、母体血液で0.68±0.13及び臍帯静脈血で0.69±0.14であった)⁵⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)

授乳中のヒト健康女性にカフェインを100~150mg単回経口投与し、血清中カフェイン濃度と母乳中カフェイン濃度を検討した。母乳中カフェイン濃度は血清中カフェイン濃度の50~80%であった^{59,60)}。

(4) 髄液への移行性

早産児無呼吸発作患児にカフェインを初回投与量10mg/kg、維持投与量2.5~4mg/kg/日投与したときの脳脊髄液中のカフェイン濃度は、血液中濃度の約81%であった²⁵⁾。

(外国人データ)

早産児無呼吸発作患児に、カフェインを初回投与として10又は15mg/kg、維持投与として2.5mg/kg/日又は5mg/kg/12hを投与したとき、カフェインの平均脳脊髄液/血清中濃度比は0.96~0.98であった^{61,62)}。

注) 本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与:通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg(本剤1mL/kg)を30分かけて静脈内投与する。維持投与:初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg(本剤0.25mL/kg)を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg(本剤0.5mL/kg)まで増量できる。」である。

(5) その他の組織への移行性

(外国人データ)

早産・低出生体重児における報告は確認できていないものの、成人ではカフェインは速やかに吸収された後、全身に分布した⁶³⁾。

(参考:マウス) 経口投与

マウスに³H,¹⁴C-カフェインを25mg/kg経口投与したとき、投与後5分のすべての組織に¹⁴C由来の放射能が認められ、その放射能の大部分がカフェインと考えられた。¹⁴C由来の放射能は肝臓及び脾臓では投与後5分で最高値を示したが、他の組織では投与後30~60分に最高値を示し、その後¹⁴C由来の放射能は、いずれの組織においても速やかに減少し、投与後24時間では最高値の約1/8~1/30まで低下した。組織におけるカフェインの消失は脳で最も遅く、投与後3時間において¹⁴C由来の放射能の約69%がカフェインであった(その他の組織は約26~44%)⁶⁴⁾。

〈参考：マウス〉 静脈内投与

雄マウスに[1-メチル-¹⁴C]-カフェイン又は[2-¹⁴C]-カフェインを0.7又は11mg/kg静脈内投与し、投与後0.1、0.33、1、3、9及び24時間の全身オートラジオグラムを作製し生体内分布について検討した。いずれの¹⁴C-カフェインを静脈内投与したときも、嗅覚器上皮、腎臓、肝臓、涙腺、消化管、消化管内容物及びメラニン組織に放射能の分布が認められた。[1-メチル-¹⁴C]-カフェインを投与したときのみ、骨髄、唾液腺、膵臓、胸腺、及び脾臓に放射能の分布が認められ、1-メチル基の有無が組織への分布に影響するものと推察された⁶⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

〈外国人データ〉

カフェインのタンパク質結合率は成人では約35%⁶⁶⁾、新生児については、総説論文にて25%との報告がある⁶⁷⁾。

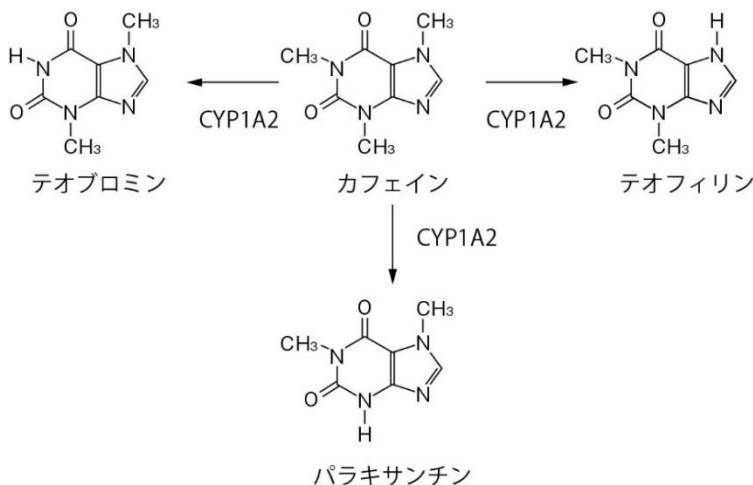
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

カフェインの代謝は、成人では、肝薬物代謝酵素のCYP1A2、CYP2E1、CYP3A4等により行われるが、主としてCYP1A2により代謝され、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン等に代謝される。〈外国人データ〉

早産児におけるこれらの肝薬物代謝酵素は未発達であり、本剤20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5~10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した時、これらの代謝物の血中濃度は23例中4例を除いて定量下限値(0.5mg/L)未満で、測定可能であった4例の各代謝物濃度の平均値は0.5~1.2mg/Lと微量であった²⁾。このように早産児においては、カフェインはほとんど代謝されないことが示唆された(生後4週齢までの血清カフェイン濃度の消失半減期は平均97.6±32.7時間であった)¹¹⁾。しかしながら、カフェインの代謝は、生後、急速に発達し、生後7~9ヵ月で成人とほぼ同様になり、生後29週以降では5.2±5時間と成人の値(2.5~4.5時間)近くに短縮する¹¹⁾。

カフェインの代謝(成人)



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4(主にCYP1A2)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

カフェインを投与したときに生成される主な代謝物はテオフィリンである。

国内第Ⅲ相試験臨床試験において測定されたカフェインの代謝物であるテオフィリン、テオブロミン、パラキサンチンの血清中濃度は、いずれも0.5~1.2 mg/Lもしくは定量下限値未満であった²⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

早産児においては、主排泄経路は腎臓であり、大部分が未変化体として尿中に排泄される⁶⁸⁾。

(2) 排泄率

〈外国人データ〉

¹⁵Nで標識したカフェインを12例の乳児に対して投与したところ、カフェイン投与後72時間までに投与量の45%が尿中に排泄され、そのうち約35%がカフェイン、10%が代謝物であったとの報告がある⁶⁹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

カフェイン中毒に血液透析が有効であったことが報告されている⁷⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

〈外国人データ〉

肝疾患又は腎疾患早産児に対するカフェイン投与の影響は検討していない。早産児及び乳児におけるカフェイン投与例の中に、肝疾患・肝機能障害児及び腎疾患・腎機能障害児を含む文献の成績を以下に示す⁷¹⁾。

カフェインクエン酸塩として、5mg/kg（範囲：2.5～10.9mg/kg）が投与されている早産児無呼吸発作患児（平均在胎週数28週、生後平均体重1,030g）101例のうち、腎機能障害児（血清クレアチニン \geq 1mg/dL又はBUN： $>$ 30mg/dL）23例、及び肝機能障害児（AST又はALT \geq 60U/L又は直接ビリルビン $>$ 1mg/dL）13例について検討したところ、腎機能障害患児及び肝機能障害患児の血漿中カフェイン濃度は、いずれも肝腎機能正常児と変わりなかった。

なお、腎機能障害患児及び肝機能障害患児のBUN、血清クレアチニン及び肝酵素レベルの上昇は、大部分軽度であった。

腎機能障害児及び肝機能障害児の血漿中カフェイン濃度の分布

血漿中カフェイン濃度 (mg/L)	腎機能障害児数 (%)	腎機能正常児数 (%)	肝機能障害児数 (%)	肝機能正常児数 (%)
<5	0	5 (3.4)	0	1 (1.1)
5.1～20	21 (91.3)	138 (93.9)	13 (100)	85 (95.5)
>20	2 (8.7)	4 (2.7)	—	3 (3.4)
総サンプル数	23	147	13	89

(%)：総サンプルに対する%

注) 本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸に対して承認されている用法及び用量は、「初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。維持投与：初回投与から24時間以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。」である。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

11. その他

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）

- 2.1 本剤の成分又はメチルキサンチン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患児
- 2.2 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。]
[11.1.1 参照]

（解説）

- 2.1. 本項は、過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。本剤の成分及びメチルキサンチン化合物に対して過敏症がある場合、重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあることから、本剤の成分及びメチルキサンチン化合物に対し過敏症の既往歴のある患者には、使用しないこと。
- 2.2. 外国第Ⅲ相試験³⁾で壊死性腸炎が発現していることから、壊死性腸炎又はその疑いのある患児への本剤投与は、重篤な副作用発現のリスクが高まる可能性があることから、使用しないこと。
[「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」の項参照]

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

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。

（解説）

[「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照]

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

早産・低出生体重児では、カフェインのクリアランスは、体重、生後日齢により影響することが報告されているので、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましい。

（解説）

[「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照]

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤以外のメチルキサンチン系薬剤との同時投与を避けること。カフェイン及び他のメチルキサンチン系薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。[9.1.3、10.2 参照]
- 8.2 メチルキサンチン系薬剤から本剤の治療への切り替えにより、メチルキサンチン系薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるので注意すること。[10.2 参照]
- 8.3 外国で血中カフェイン濃度が50mg/Lを超えると重篤な副作用が発現したという報告がある。副作用の発現が疑われる場合、特定の背景を有する患者に投与する場合等には、血中カフェイン濃度の測定を考慮すること。[9.1.1-9.1.4、9.2、9.3、13. 参照]

（解説）

本項は、本剤投与後の重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を外国の添付文書に基づいて記載した。

- (1) (2) 早産・低出生体重児では、カフェイン代謝に関与する肝薬物代謝酵素系が未発達のため、カフェインの大部分は未変化体で排泄されるが、生後、肝薬物代謝酵素系が急速に発達し、7～9ヵ月で成人とほぼ同様になることが報告されている（血中カフェイン濃度クリアランスは、生後急速に増加し、生後6ヵ月で0.127L/kg/hrとなりプラトーに達した）¹²⁾。カフェイン及びキサンチン

ン系薬剤は同じ肝薬物代謝酵素CYP1A2で代謝されることにより同時投与ではそれぞれのクリアランスが低下し、血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
以上より、同時投与によりそれぞれの血中濃度が上昇する可能性があるために注意した。

- (3) 国内外の教科書等ではカフェインの治療域は5～30mg/Lの範囲と記載されており、血中濃度が50mg/Lを超えると重篤又は重度の有害事象の発現が報告されている。よって50mg/Lを超える濃度範囲が毒性発現域と考えられている。〔Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 過量投与〕の項参照
国内第Ⅲ相試験²⁾の結果では治療域と考えられる最大血中濃度30mg/Lを超えた患児は認められず、毒性発現とされる血中濃度50mg/Lを超える可能性は低いと考えられた。
しかしながら、慎重投与に記載された患児に対しては最大血中濃度が50mg/Lを超える可能性は否定できないので、重大な副作用の発現を回避するために記載した。

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 心血管疾患のある患児

心拍数及び心拍出量が増加し症状を悪化させるおそれがある。〔8.3 参照〕

9.1.2 出産前にカフェインを日常的又は大量に摂取している母親及びメチルキサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、カフェイン）を投与されている母親から生まれた患児

カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は胎盤を通過し、胎児に移行する。
〔8.3、10.2 参照〕

9.1.3 メチルキサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、カフェイン）を投与されている授乳婦から授乳されている患児

カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は乳汁に移行する。〔8.1、8.3、10.2 参照〕

9.1.4 痙攣、てんかん様症状等を合併している患児

カフェインの過量投与時に痙攣等があらわれたとの報告がある。〔8.3、13.1、13.2 参照〕

（解説）

- 9.1.1 国内第Ⅲ相試験²⁾では高血圧が1例（4.3%）認められた。外国第Ⅲ相試験³⁾では、63例中頻脈が1例（1.6%）認められた。メチルキサンチン系薬剤の作用として、頻脈等の心血管系への影響が知られていること、外国臨床試験³⁾において軽度ではあるものの頻脈が認められたこと、公表文献¹⁴⁻¹⁷⁾においても臨床用量においてカフェインと関連が示唆される頻脈が報告されていることを踏まえて、本剤投与時には心血管系への影響を注意深く観察する必要があり設定した。
- 9.1.2 日常的にカフェインを摂取している正期産新生児を分娩した母親及び新生児において、分娩直後の母体血清、臍帯血血清、新生児血漿でのカフェイン及び代謝物を測定した結果、胎盤の通過性が認められた^{57,58)}。出産前にカフェインを日常的又は大量に摂取している母親及びメチルキサンチン系薬剤を投与されている母親から生まれた患児への本剤投与時には注意深く観察する必要があり設定した。
- 9.1.3 授乳中のヒト健康女性にカフェインを100～150mg単回投与し、血清中カフェイン濃度と母乳中カフェイン濃度を検討した^{59,60)}。母乳中カフェイン濃度は、血清中カフェイン濃度の50～80%であり、移行することが認められた。メチル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児への本剤投与時には注意深く観察する必要があり設定した。
- 9.1.4 カフェインの過量投与（血中濃度が50mg/L以上）の症例において痙攣の発現が報告されている。痙攣、てんかん様症状等を合併している患児への本剤投与時には注意深く観察する必要があり設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.3 参照]

(解説)

9.2 早産児においてカフェインは主に腎臓から排泄される。軽度腎機能障害を有する患者の血中カフェイン濃度は、正常な患者と同程度であったが、重度の腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は明らかではなかった⁷²⁾。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.3 参照]

(解説)

9.3 早産児における肝臓でのカフェイン代謝は未発達であるが、正常産新生児では、生後1ヵ月以降に急速に発達する。受胎後40週以降、胆汁うっ滞性肝炎の早産児無呼吸発作患者2例の消失半減期は、他の早産児無呼吸発作患者と比較して延長した¹¹⁾。肝・腎機能障害のある患者への本剤投与時には注意深く観察する必要があり設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

在胎週数28週未満（投与時）の早産児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 本剤の国内臨床試験成績²⁾に基づいて記載した。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

10. 相互作用

早産・低出生体重児では、肝薬物代謝酵素系が未発達のため、カフェインの大部分は未変化体で排泄される。しかし、生後、肝薬物代謝酵素系が急速に発達するため、肝薬物代謝酵素に影響を与える薬剤との併用においては、相互作用が生じるおそれがある。[16.4、16.5 参照]

以下に小児・成人で報告されているカフェインの相互作用を示すので、他剤による治療中に本剤を併用する場合、あるいは本剤による治療中に他の薬剤を併用する場合には、患児の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(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
他のメチルキサンチン系薬剤 テオフィリン アミノフィリン水和物 [8.1、8.2、9.1.2、9.1.3 参照]	カフェイン及びテオフィリンのクリアランスを減少させ、血中濃度を増加させる。	カフェインと他のメチルキサンチン系薬剤(テオフィリン等)との間に相互変換が生じる。
交感神経刺激剤 (β 刺激剤) イソプレナリン塩酸塩 クレンブテロール塩酸塩 ソプロブテロール塩酸塩 テルブタリン硫酸塩 プロカテロール塩酸塩水和物等	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。
抗真菌剤 フルコナゾール ケトコナゾール テルビナフィン塩酸塩 H2-受容体拮抗剤 シメチジン キノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン シプロフロキサシン塩酸塩 オフロキサシン等	カフェインの血中濃度が増加し、副作用が発現するおそれがある。 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。	これらの薬剤は、肝薬物代謝酵素CYP1A2を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。
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 デフェラシロクス アシクロビル バラシクロビル塩酸塩		これらの薬剤は、肝薬物代謝酵素を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。 カフェインの血中濃度の上昇によると考えられる。
グレープフルーツジュース ナリンゲニン	カフェインの血中濃度が増加し、カフェインの作用が増強されるおそれがある。	これらの食品等は、肝薬物代謝酵素CYP1A2を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール	カフェインの効果が減弱することがある。カフェインの血中濃度が低下するので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導により、カフェインのクリアランスが増加するため、カフェインの血中濃度が低下すると考えられる。
解熱鎮痛消炎剤 ケトプロフェン	ケトプロフェンの血中濃度が増加する。尿量が減少する。	ケトプロフェンの溶解度を上昇させ、吸収を亢進する。
アセトアミノフェン	これらの薬剤のクリアランスを減少する。 鎮痛作用等を増強することがある。	不明
アスピリン		胃酸分泌を亢進することにより、アスピリンの吸収を増加させることが推察される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ロラゼパム	ベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度が減少することがある。	不明
鉄剤	鉄の吸収を減少する。	カフェインによる胃酸分泌亢進によるものと推察される。

(解説)

早産・低出生体重児では、カフェイン代謝に関与する肝薬物代謝酵素活性が未発達のため、カフェインの大部分は未変化体で排泄されるので、肝薬物代謝酵素が関与する相互作用は受けにくいと考えられる（生後4週齢までの血清カフェイン濃度の消失半減期は 97.6 ± 32.7 時間であった）。しかし、生後、肝薬物代謝酵素系が急速に発達し、生後7～9ヵ月で成人ほぼ同様になる（血清カフェイン濃度の消失半減期は発達に伴い短縮し、生後29週以降では 5.2 ± 5 時間となり、成人の消失半減期2.5～4.5時間に近似した）¹¹⁾。

肝薬物代謝酵素系が発達すると、カフェインは、主として肝薬物代謝酵素のCYP1A2等により、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン等に代謝される¹⁰⁾。

肝薬物代謝酵素に影響を与える薬剤との併用においては、相互作用が生じるおそれがある。本剤の開発時に得られた情報及び類薬（アミノフィリン水和物注射液、テオフィリン経口服液剤）の添付文書から国内販売中で本剤を投与する早産児・新生児に投与される可能性のある薬剤については、他剤による治療中に本剤を併用する場合、あるいは本剤による治療中に他の薬剤を併用する場合には患児の状態を十分に観察し慎重に投与する必要があると記載した。

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

11.1.1 壊死性腸炎（2.3%）[2.2 参照]

（解説）

外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）³⁾において、本剤との因果関係を否定できない壊死性腸炎2例が報告されていることから設定した。

壊死性腸炎（2例）の概要

患児	投与群、投与量等	経過及び処置
在胎28週 白人の女児 出生体重 不明	カフェインクエン酸塩群 投与量不明	ベースラインの24時間の無呼吸発作は7回、投与3日目に、壊死性腸炎（治験薬との因果関係：あるかもしれない）のため、投与開始から5日目に試験を中止した。手術と再挿管が必要であった。追跡情報は得られなかった。血中カフェイン濃度（mg/L）は、投与1日目1.28、2日目0.94、3日目3.33及び25.67であった。
在胎29週 白人の男児 出生体重 1440g	1日目にプラセボ投与、翌日非盲検期に移行。 非盲検期では、初回投与群（カフェインクエン酸塩として20mg/kg）後、10日間維持投与（カフェインクエン酸塩として6mg/kg）した。	非盲検期に移行後、回腸穿孔に続発した小腸切除、虫垂切除及び吻合の手術が行われた。 カフェイン投与中止から18日後に、壊死性腸炎（治験薬との因果関係：わずかに関連あり）のため死亡した。 血中濃度は、治療域内にあり、高低の変化は認められなかった。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、紅斑、薬疹
精神・神経		神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、振戦、筋攣縮、落ち着きのなさ
呼吸器	肺水腫	頻呼吸
循環器	高血圧、頻脈	心拍数増加、心拍出量増加
消化器	胃出血、胃食道逆流、胃残渣の増加	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満
泌尿器		尿量増加
代謝異常		CKの上昇、低血糖、高血糖
血液	貧血	ヘモグロビン減少
その他	注射部位反応、注射部位炎症、低ナトリウム血症	尿中ナトリウム増加、尿中カルシウム増加

（解説）

「その他の副作用」は、国内第Ⅲ相試験²⁾及び外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）³⁾でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を合算した。また、頻度不明欄には、外国の添付文書に記載されている副作用を記載した。

◆副作用頻度一覧表等

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 SOC/PT (MedDRA/J Ver15.1)	国内第Ⅲ相試験 (n=23)	外国第Ⅲ相試験		合計* (n=86)
		カフェイン クエン酸塩 投与群(n=63)	プラセボ群 (n=39)	
すべての副作用	2 (8.7%)	10 (15.9%)	5 (12.8%)	—
胃腸障害				
胃出血	1 (4.3%)			1 (1.2%)
胃腸障害〔胃食道逆流〕		1 (1.6%)	1 (2.6)	1 (1.2%)
壊死性腸炎		2 (3.2%)		2 (2.3%)
腹部膨満			1 (2.6)	
便秘			1 (2.6)	
血管障害				
新生児高血圧〔高血圧〕	1 (4.3%)			1 (1.2%)
一般全身・投与部位の状態				
注射部位炎症		1 (1.6%)		1 (1.2%)
注射部位反応		1 (1.6%)	1 (2.6)	1 (1.2%)
血液およびリンパ系障害				
貧血		1 (1.6%)		1 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺水腫		1 (1.6%)		1 (1.2%)
心臓障害				
頻脈		1 (1.6%)		1 (1.2%)
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症		1 (1.6%)		1 (1.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態				
新生児障害〔胃残渣の増加〕		2 (3.2%)		2 (2.3%)
臨床検査				
γ-GTP増加			1 (2.6)	
薬物濃度増加		1 (1.6%)		1 (1.2%)

*：合計は国内第Ⅲ相試験と外国第Ⅲ相試験（カフェインクエン酸塩投与群）より算出した。

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

外国で血中カフェイン濃度が50mg/Lを超えると重篤な副作用が発現したという報告がある。[8.3 参照]

13.1 症状

高度の筋攣縮、高度の易刺激性、振戦、弓なり緊張、痙攣、頻呼吸、頻脈、循環不全、代謝異常等が発現しやすくなる。カフェイン過量投与の1例は頭蓋内出血を合併し、長期にわたる神経系の後遺症が報告されている。早産児でのカフェイン過量投与による死亡は報告されていない。[9.1.4 参照]

13.2 処置

過量投与時には、血中カフェイン濃度のモニタリング、対症療法等の処置を行うこと。カフェイン濃度は交換輸血後に低下することが示されている。痙攣が発現した場合には、抗痙攣薬（ジアゼパム又はペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタール等）の使用を考慮すること。[9.1.4 参照]

(解説)

外国の添付文書に基づいて記載した。

国内第Ⅲ相試験²⁾の結果では、各患児の血中濃度は30mg/L以下であり、最も高い血中濃度を示した患児（29.9mg/L）において発現した有害事象は軽度の乳児吐出であった。

外国の早産児又は正期産児にカフェインが過量投与された10例の報告において、いずれも死亡はなく、頭蓋内出血の1例を除いて比較的速やかに回復した⁵⁾。

血中濃度が50mg/Lを超える患児において、重篤な有害事象又は重篤な副作用が報告⁵⁰⁾されていることから、50mg/Lを超える濃度範囲が毒性発現域と考えられている。

カフェインは透析によっても除去されることまた、カフェイン濃度は交換輸血後に低下することが示されている⁵²⁾。痙攣が発現した場合には、抗痙攣薬の使用を検討すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 開封後はできるだけ速やかに使用する。使用後の残液は、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。

14.1.2 本剤は必要に応じ、使用直前に生理食塩液、ブドウ糖注射液、注射用水等で、適宜希釈すること。但し、静脈内投与の場合は注射用水で希釈しないこと。浸透圧が低下するおそれがある。

14.1.3 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。

フロセミド注射液、注射用ピペラシリンナトリウム、注射用バンコマイシン塩酸塩

14.1.4 使用時に変色あるいは混濁を生じている場合には使用しないこと。

(解説)

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤には保存剤が含まれていないので、本剤が不適切な取り扱いにより細菌汚染を受けることがないように記載した。

14.1.2 本剤は原液投与も可能であるが、投与に際し、必要に応じて使用直前に生理食塩液、ブドウ糖注射液、注射用水等で適宜希釈できることを具体的に記載した。ただし、本剤の浸透圧比は0.5（生理食塩液に対する比）であり、静脈内投与する場合に本剤を注射用水で希釈すると浸透圧が低下するおそれがあるため、静脈内投与の場合は注射用水で希釈しないこととした。

14.1.3 配合変化試験において、混合後に白濁等を生じた製剤を配合禁忌とした。

配合変化試験成績は、「IV. 製剤に関する項目 8.他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項を参照。

14.1.4 使用できない製剤の見分け方を具体的に記載した。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内投与又は経口投与すること。

(解説)

14.2 本剤は無菌製剤で、静脈内注射及び経口投与が可能な製剤である。静脈内以外の注射経路（筋肉内、皮下、皮内、髄腔内、腹腔内等）への使用を避けるために記載した。

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

胎児期もしくは新生児期にカフェインを投与されたラットでは、行動異常が認められ、その影響は成熟期まで持続することが報告されている。

(解説)

新生児ラット及び母ラットにカフェインを投与した結果、呼吸機能改善作用を示す投与量において、自発運動の低下、オペラント学習（空間学習能力）障害⁷²⁾、ストレス性不安の抑制、痛みへの感受性増加及び学習記憶保持の低下⁷³⁾が認められた。

また、新生児ラットへのカフェインの投与により新生児でのカフェインの影響が成熟期まで持続する報告から設定した⁷⁴⁾。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に対する作用

1) 体重、運動量及び学習に対する作用（ラット）⁷²⁾

新生児ラットに、カフェイン1又は9mg/kg又は蒸留水を生後1～6日まで胃内投与した結果、カフェイン投与群では、生後13～17日目において自発運動量の低下 ($P<0.05$)、成熟期においてオペラント学習（空間学習能力）の障害 ($P<0.01$) が認められた。生後1～17日目にカフェイン投与群で体重増加の抑制がみられたが ($P<0.05$)、成熟期では認められなかった。発達過程において、カフェインは、生後10日目の開眼及び正向反射には影響を与えなかった。

2) 鎮痛、不安行動、記憶学習行動に対する作用（ラット）⁷³⁾

新生児ラットに、カフェインを生後2日目に20mg/kg、生後3～6日目に15mg/kg胃内投与した結果、生後35日目において痛覚に対する回避反応時間が有意に短縮した ($P<0.01$)。また、Light-Dark移動法及びStep-through受動回避学習による検討の結果、カフェインによる不安行動の低下及び学習記憶保持の低下が示唆された。

3) 在胎期間から生後93日（授乳期間）までの成長過程における運動量に対する作用（ラット）⁷⁵⁾

妊娠9日目から新生児の生後22日目まで母ラットにカフェイン20mg/kgを含む20%タンパク質食を食餌し、母乳を通じてカフェインを摂取させ、生後22～93日目（離乳後）にカフェイン20mg/kgを含む20%タンパク質食、生後94～388日目にカフェインフリー食を与え、生後31～375日目の運動量を検討した。その結果、在胎期間から生後93日までカフェインを投与されたラットの運動量は、成長過程を含めて有意に増加した ($P<0.05$)。

4) 生後発達過程でのアデノシンA₁受容体に対する作用（ラット）⁷⁶⁾

新生児ラットに対して、水又はカフェインを生後2日目に20mg/kg、生後3～6日目に15mg/kg、胃内投与し、生後14～90日目の脳内各部位のアデノシンA₁受容体に対するカフェインの影響を検討した。その結果、特異的アデノシンA₁受容体結合能は、カフェイン投与群ではコントロール群と比較して大脳皮質、小脳及び海馬で有意に増加したが、脳幹及び視床下部では変化がみられなかった（大脳皮質では $P=0.029$ 、小脳では $P=0.015$ 、海馬では $P=0.025$ ）。大脳皮質においてK_d値はカフェインによる影響を受けず、高親和性アデノシンA₁受容体の最大結合密度B_{maxH}は有意に増加した。

5) 自発運動量及びアデノシンA₁受容体に対する作用（ラット）⁷⁴⁾

新生児ラットに対して、水又はカフェインクエン酸塩を生後2日目に20mg/kg、生後3～6日目に15mg/kg、胃内投与し、生後12～28日（アデノシン受容体が成熟ラットと同じ密度になる時期）の自発運動量及び脳内各部位のアデノシン受容体に対するカフェインの影響を検討した。自発行動の測定直前のカフェイン腹腔内投与に対して、生後直後のカフェイン非暴露群では生後18日目から、生後直後のカフェイン暴露群では生後28日目から自発行動の変化を示した。アデノシンA₁受容体のリガンドとして用いた³H]CHAの結合置換率は、ラットの日齢変化に対して大脳皮質及び小脳においては有意な変化が認められた（大脳皮質では $P<0.02$ 、小脳では $P<0.03$ ）。

② 循環器系に対する作用

1) 新生児ウサギ及び成熟ウサギの摘出灌流心臓に対する作用（*in vitro*）⁷⁷⁾

新生児ウサギ及び成熟ウサギの摘出灌流心臓にカフェイン20mMを添加した結果、成熟ウサギの心臓の最大発生張力（+dT/dt_{max}）が41%増加 ($P<0.05$) し、新生児ウサギでも11%の増加を示した（有意差なし）。カフェインは、静止張力（RT）を増加したが、増加作用は成熟ウサギで新生児ウサギと比較して大きかった。

2) 妊娠から授乳期間又は授乳期間から離乳後までの新生児ラットにみられる心機能変化 (*ex vivo*)

78,79)

妊娠から授乳期間終了(生後22日)までは母ラットに、離乳後は新生児ラットにカフェイン10mg/kg/日を経口投与し、生後50日又は88日に心臓を摘出して、カフェインの投与時期による心機能への影響を検討した。在胎から授乳期間終了までカフェインを投与した群では、離乳後にカフェインの投与を受けなくても、生後50日において最大心収縮期圧、心仕事量及び冠血流量の軽度増加 ($P<0.05$) が認められた。授乳期間から離乳後(生後50日)までカフェインを投与した群では、心拍出量、最大心収縮期圧、心仕事量及び冠血流量が減少した ($P<0.05$)。授乳期間中から離乳後(生後88日)までカフェインを投与した群では、生後50日までの群での変化に加えてさらに心重量の増加が観察された ($P<0.05$)。

3) hERGチャネル電流に対するカフェインの作用 (*in vitro*)⁸⁰⁾

hERG (human ether-a-go-go related gene) 導入HEK293細胞により作成したhERGチャネルを用いて検討した結果、カフェインは濃度依存性にhERGチャネルを阻害した。カフェインの阻害作用は100 μ Mから認められ、その阻害作用は20mMではコントロール電流の12.7 \pm 1.1%のみ残存した。

4) 脳血流量に対する作用 (ラット)⁸¹⁾

雄ラットにおいて、¹⁴C]iodoantipyrine (IAP) 法により、カフェインの脳血流量への影響を検討した結果、脳血流量の低下が認められた。

③腎臓に対する作用 (ウサギ)⁸²⁾

麻酔新生児ウサギに、カフェイン安息香酸ナトリウム5又は10mg/kg及びアミノフィリン3又は6mg/kgを静脈内投与した結果、カフェイン10mg/kgでは腎血管抵抗 ($P<0.0025$)、糸球体濾過量 ($P<0.0025$) 及び尿量 ($P<0.01$) の増加が認められたものの、これらの作用はアミノフィリンに比べ弱かった。

(3) 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 (ラット)⁸³⁾

動物種/ 系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	LD ₅₀ (mg/kg)		特記すべき所見
				投与後 24時間	投与後 1週間	
ラット/ Charles River	皮下投与 0.25%食塩 液に溶解	成熟: 100~350	雄: 5~15	265	265	250~300mg/kgで、強直性間代性けいれん、振戦、無気力状態、唇を舐める動作
		新生児: 100~350	10~25 (性別不明)	220	155	100~175mg/kgで、体重の増加抑制又は体重減少。死因は授乳不全による発育阻害と考えられる。

(2) 反復投与毒性試験 (ラット)

- ・雄のSD系ラット(6匹/群、週齢不明)に、カフェイン0又は約300mg/kg/日相当を8週間混餌にて投与した。死亡例はなかったが、体重増加の抑制がみられ、精巣及び胸腺重量の減少傾向、精原細胞の逆行性変化が認められた。無毒性量は300 mg/kg/日未満と判定された⁸⁴⁾。
- ・雌のCBL Wistar系ラット(20匹/群、週齢不明)に、カフェイン0、136、142、158、165、181、238、又は264mg/kg/日を14週間反復経口投与した。摂水量及び尿量の増加(158mg/kg/日群以上)、精神異常様の自傷行為(自身の四肢、尾を咬んで傷つける: 136、142mg/kg/日群)がみられ、高用量群では呼吸抑制とそれに随伴するけいれんによる死亡がみられた。病理組織学的所見では、気管支肺炎(142mg/kg/日群以下)、副腎皮質の肥大、腎臓の浮腫及びうっ血、胃腸管の粘膜肥厚(136mg/kg/日群以上)又は炎症(181mg/kg/日群以上)、心臓、肝臓、肺及び卵巣等の毛細血管のうっ血(158mg/kg/日群以上)が認められた。無毒性量は136mg/kg/日未満、最大耐量(LD₀)は110mg/kg/日、LD₅₀は150mg/kg/日、LD₁₀₀は191mg/kg/日と判定された⁸⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス、ハムスター)

哺乳動物細胞を用いた*in vitro*の遺伝子突然変異試験⁸⁶⁾及び染色体異常試験⁸⁷⁾はいずれも陰性であった。*in vivo*試験のうち、ハムスターによる姉妹染色分体交換試験(20~400mg/kg/日、2日経口投与)で姉妹染色分体交換の増加が⁸⁸⁾、マウス及びハムスターの経口投与による小核試験では小核の出現頻度がLD₅₀レベルの用量で増加した⁸⁹⁾。

(4) がん原性試験 (マウス)

マウス 18 ヶ月間混餌投与⁹⁰⁾及びラット 24 ヶ月間飲水投与試験⁹¹⁾ともカフェインによる腫瘍の発生増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (マウス)⁹²⁾

マウス(3週齢、雌16~18匹/群)に、カフェイン0又は150~180 mg/kg/日相当を交配前6週から妊娠及び授乳期間中飲水投与した。9週齢時に無処置の雄と28日間同居させ、分娩日に同腹児を6匹(雌雄各3匹)に選別し、生後20日まで新生児を哺育した。

150~180 mg/kg/日の母動物のうち5/12匹で全哺育児が生後12日までに死亡した(対照群では1/13匹で全哺育児が死亡)。150~180 mg/kg/日の生後20日の新生児体重は有意に低値であった。母動物の生殖能には異常はみられなかった。無毒性量は、母動物で150~180 mg/kg/日(一般毒性、生殖機能)、F1児で150~180 mg/kg/日未満と判定した。

② 胚・胎児発生に関する試験 (マウス、ラット)

・マウス(10~12週齢、雌15匹/群)に、カフェイン0、140~178又は207~242mg/kg/日相当を妊娠5~18日に飲水投与した。母動物では体重増加率の抑制傾向(高用量群)、摂餌量及び摂水量の減少(両投与群)がみられた。胎児では吸収胚数の増加傾向(両投与群)、胎児体重低値(高用量群)、胸骨と上後頭骨の骨化遅延(両投与群)、口蓋骨の骨化遅延(高用量群)がみられた。無毒性量は母動物で140~178mg/kg/日未満(一般毒性)、F1胎児で140~178mg/kg/日未満と判定された⁹³⁾。

・ラット(14~20週齢、雌61匹/群)に、カフェイン0、10.1、27.4、50.7、86.6、115.8、160.9、204.5mg/kg/日を妊娠0~20日に飲水投与した。母動物では体重増加の抑制(86.6mg/kg/日群以上)、摂餌量及び摂水量の減少(115.8mg/kg/日群以上)、着床数の減少、生存胎児数の減少、吸収胚数の増加等(160.9mg/kg/日群以上)が認められた。胎児では、86.6mg/kg/日以上で体重の低値など発育不全、並びに水腫及び出血が認められた。無毒性量は、母動物(一般毒性)及びF1胎児(発生毒性)ともに50.7mg/kg/日と判定された⁹⁴⁾。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ラット)⁹⁵⁾

ラット(11週齢、雌30匹/群)に、カフェイン0、15.9、35.3、62.3mg/kg/日相当を妊娠期間及び授乳期間に混餌投与した。35.3mg/kg/日群以下では新生児の出生時体重、同腹児数及び成長に異常はみられなかった。62.3mg/kg/日群で出生児体重の低値がみられた。無毒性量は、母動物(生殖機能)及びF1胎児(成長・発達)ともに35.3mg/kg/日と判定された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レスピア®静注・経口液60mg 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：無水カフェイン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。

5. 患者向け資材

くすりのしおり（静注用、経口用）

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2007年12月21日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2014年3月24日

承認番号：22600AMX00560000

薬価基準収載年月日：2014年9月2日

販売開始年月日：2014年12月1日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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）

10年：2014年3月24日～2024年3月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レスピア静注・ 経口液60mg	2115405A1021	2115405A1021	1236347010101	622363401

14. 保険給付上の注意

設定されていない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) WHO Model List of Essential Medicines for Children, 7th List (2019)
- 2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2014年3月24日承認、申請資料概要2.5.4.1) (評価資料)
- 3) 社内資料: 米国Study OPR-001 (2014年3月24日承認、申請資料概要2.5.4.1) (参考資料)
- 4) Schmidt B, et al.: *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(20): 2112-2121. (PMID: 16707748)
- 5) Schmidt B, et al.: *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(19): 1893-1902. (PMID: 17989382)
- 6) Schmidt B, et al.: *JAMA.*2012; 18; 307(3): 275-282. (PMID: 22253394)
- 7) イギリス添付文書 (SmPC) (製品名 : Caffeine 5mg/ml Solution for Injection)
- 8) EMA添付文書 (SmPC) (製品名 : Peyona 20 mg/ml Solution for infusion and oral solution)
- 9) Charles BG, et al.: *Ther. Drug Monit.* 2008; 30(6): 709-716. (PMID: 19057373)
- 10) Aldridge A, et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25(4): 447-453. (PMID: 428190)
- 11) Le Guennec JC, et al.: *Pediatrics.* 1985; 76(5): 834-840. (PMID: 4058995)
- 12) Pons G, et al.: *Dev. Pharmacol. Ther.* 1988; 11(5): 258-264. (PMID: 3191817)
- 13) Murat I, et al.: *J. Pediatr.* 1981; 99(6): 984-989. (PMID: 7310594)
- 14) Autret E, et al.: *Therapie.* 1985; 40(4): 235-239. (PMID: 4024019)
- 15) Romagnoli C, et al.: *Ther. Drug Monit.* 1992; 14(1): 14-19. (PMID: 1546385)
- 16) Steer PA, et al.: *J. Paediatr. Child Health.* 2003; 39(7): 511-515. (PMID: 12969204)
- 17) Steer P, et al.: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(6): 499-503. (PMID: 15499141)
- 18) Brouard C, et al.: *Am. J. Dis. Child.*1985;139(7): 698-700. (PMID: 4014092)
- 19) Fuglsang G, et al.: *Acta Paediatr. Scand.*1989; 78(5):786-788. (PMID: 2688355)
- 20) Larsen PB, et al.: *Acta Paediatr.* 1995; 84(4): 360-364. (PMID: 7795341)
- 21) Bairam A, et al.: *J. Pediatr.* 1987; 110(4): 636-639. (PMID: 3559816)
- 22) Sims ME, et al.: *Am. J. Perinatol.* 1989; 6(1): 72-75. (PMID: 2642707)
- 23) Scanlon JE, et al.: *Arch. Dis. Child.* 1992; 67(4 Spec No): 425-428. (PMID: 1586184)
- 24) Skouroliakou M, et al.: *J. Paediatr. Child Health.* 2009; 45(10): 587-592. (PMID: 19751376)
- 25) 川瀬淳、他 : 日本新生児学会雑誌. 1983; 19(3): 422-426.
- 26) 若松章夫、他 : 札幌医学雑誌. 1988; 57(1): 1-10.
- 27) 若松章夫、他 : 日本新生児学会雑誌. 1984; 20(4): 630-634.
- 28) 阪井久広、他 : 小児科臨床.2003; 56(2): 185-189.
- 29) Saliba E, et al.: *Biol. Neonate.* 1989; 56(4): 198-203. (PMID: 2529912)
- 30) Bauer J, et al.: *Pediatrics.* 2001; 107(4): 660-663. (PMID: 11335740)
- 31) Bucher HU, et al.: *Eur. J. Pediatr.* 1988; 147(3): 288-291. (PMID: 3292249)
- 32) Dani C, et al.: *Biol. Neonate.* 2000; 78(1): 27-32. (PMID: 10878419)
- 33) Hoecker C, et al.: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(1): F61-64. (PMID: 16204358)
- 34) Walther FJ, et al.: *Am. J. Dis. Child.* 1990; 144(10): 1164-1166. (PMID: 2403102)
- 35) Hayes MJ, et al.: *J. Perinatol.* 2007; 27(12): 782-789. (PMID: 17805341)
- 36) Curzi-Dascalova L, et al.: *J. Pediatr.* 2002; 140(6): 766-771. (PMID: 12072884)
- 37) Chardon K, et al.: *J. Appl. Physiol.* 2004; 96(6): 2161-2166. (PMID: 14966021)
- 38) Gray PH, et al.: *J. Paediatr. Child Health.* 2011; 47(4): 167-172. (PMID: 21244548)
- 39) Ukena D, et al.: *Biochem. Pharmacol.* 1993; 45(4): 847-851. (PMID: 7680859)
- 40) Howell LL, et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 254(3): 786-791. (PMID: 2395111)
- 41) Trippenbach T, et al.: *Respir. Physiol.* 1980; 40(2): 211-225. (PMID: 7394371)
- 42) Blanchard PW, et al.: *J. Appl. Physiol.* 1986; 61(1): 133-137. (PMID: 3733598)
- 43) Yoder B, et al.: *Acta Paediatr.* 2005; 94(1): 92-98. (PMID: 15858967)
- 44) Lopes JM, et al.: *Pediatr. Pulmonol.* 1994; 17(1): 50-55. (PMID: 8108176)
- 45) Julien CA, et al.: *Pediatr. Res.* 2010; 68(2): 105-111. (PMID: 20453714)
- 46) Howell LL: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 265(2): 971-978. (PMID: 8496837)
- 47) Carlo WA: 95.2 Apnea. In Kliegman RM, et al. eds: *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed. Elsevier Saunders 2011 p.580-581.
- 48) Stark AR: 31 Apnea. In. Cloherty JP, et al. eds.: *Manual of Neonatal Care* 7th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2012. pp.397-402, pp.886, pp.891.
- 49) Aranda JV, et al.: *J. Pediatr.* 1979; 94(4): 663-668. (PMID: 430317)
- 50) Kulkarni PB, et al.: *Pediatrics.* 1979; 64(2): 254-255. (PMID: 471618)
- 51) Banner W Jr, et al.: *Am. J. Dis. Child.* 1980; 134(5): 495-498. (PMID: 7377158)

- 52) Perrin C, et al.: *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 76(4): 679-681. (PMID: 3630690)
- 53) Van den Anker JN, et al.: *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151(6): 466-467. (PMID: 1628680)
- 54) Anderson BJ, et al.: *Anaesth. Intensive Care.* 1999; 27(3): 307-311. (PMID: 10389569)
- 55) Ergenekon E, et al.: *Paediatr. Anaesth.* 2001; 11(6): 737-739. (PMID: 11696154)
- 56) Giacoia GP, et al.: *Dev. Pharmacol. Ther.* 1989; 12(4): 205-210. (PMID: 2766923)
- 57) 若松章夫、他：日本新生児学会誌. 1985; 21:595-598.
- 58) 河田興、他：周産期学シンポジウム No.23 メジカルビュー社. 2005;11-17.
- 59) Tyrala EE, et al.: *Arch. Dis. Child.* 1979; 54(10): 787-789. (PMID: 507903)
- 60) Stavchansky S, et al.: *Biopharm. Drug Dispos.* 1988; 9(3):285-299. (PMID: 3395670)
- 61) Turmen T, et al.: *J. Pediatr.* 1979; 95(4): 644-646. (PMID: 480049)
- 62) Somani SM, et al.: *J. Pediatr.* 1980; 96(6): 1091-1093. (PMID: 7189555)
- 63) Arnaud MJ.: *Prog. Drug Res.* 1987; 31: 273-313. (PMID: 3326033)
- 64) 社内資料：マウス組織内濃度試験（2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
- 65) 社内資料：マウス全身オートラジオグラフィ試験（2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
- 66) Blanchard J.: *J. Pharm. Sci.* 1982; 71(12): 1415-1418. (PMID: 7153897)
- 67) Besunder JB, et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 1988;14(4): 189-216. (PMID: 3292100)
- 68) De Carolis MP, et al.: *Dev. Pharmacol. Ther.* 1991; 16(3): 117-122. (PMID: 1914785)
- 69) Aranda JV, et al.: *Dev. Pharmacol. Ther.* 1984; 7 Suppl 1: 18-25. (PMID: 6518961)
- 70) 光本明日香、他：中毒研究. 2018; 31(4): 404-409.
- 71) Natarajan G, et al.: *Pediatrics.* 2007; 119(5): 936-940. (PMID: 17473094)
- 72) Zimmerberg B, et al.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 39(4): 883-888. (PMID: 1763107)
- 73) Pan H-Z, et al.: *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 191(1): 119-125. (PMID: 17096081)
- 74) Guillet R, et al.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 40(4): 811-817. (PMID: 1816568)
- 75) Nakamoto T, et al.: *Physiol. Behav.* 1991; 49(4): 721-727. (PMID: 1881976)
- 76) Guillet R, et al.: *Neuropharmacology.* 1991; 30(5): 489-496. (PMID: 1865995)
- 77) George BL, et al.: *Dev. Pharmacol. Ther.* 1984; 7(6): 398-408. (PMID: 6518946)
- 78) Temples TE, et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985; 179(3): 388-395. (PMID: 4001133)
- 79) Temples TE, et al.: *Pediatr. Res.* 1987; 21(4): 391-395. (PMID: 3574992)
- 80) Cockerill SL, et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 316(2): 860-868. (PMID: 16227470)
- 81) Nehlig A, et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 179(3): 271-280. (PMID: 2364990)
- 82) Gouyon J-B, et al.: *Pediatr. Res.* 1987; 21(6): 615-618. (PMID: 3601478)
- 83) Warszawski D et al.: *Biol. Neonate.* 1978; 34(1-2): 68-71. (PMID: 698326)
- 84) Gans JH.: *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22(5): 365-369. (PMID: 6539285)
- 85) Boyd EM, et al.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1965; 43(6): 995-1007.
- 86) Amacher DE, et al.: *Mutat. Res.* 1984; 136(2): 137-145. (PMID: 6717480)
- 87) Palitti F, et al.: *Toxicol. Pathol.* 1984; 12(3): 269-273. (PMID: 6440266)
- 88) Basler A, et al.: *Mutat. Res.* 1979; 59(2): 209-214. (PMID: 108595)
- 89) Aeschbacher HU, et al.: *Mutat. Res.* 1986; 174(1): 53-58. (PMID: 3702906)
- 90) Macklin AW, et al.: *Drug Chem. Toxicol.* 1980; 3(2): 135-163. (PMID: 7227215)
- 91) Mohr U, et al.: *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22(5): 377-382. (PMID: 6539287)
- 92) Nagasawa H, et al.: *Life Sci.* 1986; 39(4): 351-357. (PMID: 3736330)
- 93) Elmazar MM, et al.: *Toxicology.* 1982; 23(1): 57-71. (PMID: 7089985)
- 94) Collins TFX, et al.: *Food Chem. Toxicol.* 1983; 21(6): 763-777. (PMID: 6686582)
- 95) Aeschbacher HU, et al.: *Toxicol. Lett.* 1980; 7(1): 71-77. (PMID: 7292516)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カフェインクエン酸塩製剤は米国をはじめとする38ヵ国以上で販売、使用されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とほぼ同様である。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

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）

【用法及び用量】

6. 用法及び用量

初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。

維持投与：初回投与から24時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。

海外での承認状況（2020年1月時点）

国名	米国																		
会社名	Hikma Pharmaceuticals USA Inc.																		
販売名	CAFCIT® Injection (caffeine citrate injection, USP)																		
剤形・規格	注射剤：1mL中にカフェインクエン酸塩20mg（カフェイン10mgに相当）を含有する。 （クエン酸一水和物5.0mg、クエン酸ナトリウム二水和物8.3mg及び注射用蒸留水〔USP〕に無水カフェイン10mgを添加して調製した溶液） 1バイアルに3mL（カフェイン30mgに相当）を含有する。																		
効能又は効果	CAFCIT (caffeine citrate) is indicated for the treatment of apnea of prematurity.																		
用法及び用量	<p>Prior to initiation of CAFCIT (caffeine citrate), baseline serum levels of caffeine should be measured in infants previously treated with theophylline, since preterm infants metabolize theophylline to caffeine. Likewise, baseline serum levels of caffeine should be measured in infants born to mothers who consumed caffeine prior to delivery, since caffeine readily crosses the placenta.</p> <p>The recommended loading dose and maintenance doses of CAFCIT follow.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dose of CAFCIT (caffeine citrate) Volume</th> <th>Dose of CAFCIT (caffeine citrate) mg/kg</th> <th>Route</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Loading Dose</td> <td>1 mL/kg</td> <td>20 mg/kg</td> <td>Intravenous* (over 30 minutes)</td> <td>One time</td> </tr> <tr> <td>Maintenance Dose</td> <td>0.25 mL/kg</td> <td>5 mg/kg</td> <td>Intravenous* (over 10 minutes) or Orally</td> <td>Every 24 hours**</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Using a syringe infusion pump **Beginning 24 hours after the loading dose</p> <p>NOTE THAT THE DOSE OF CAFFEINE BASE IS ONE-HALF THE DOSE WHEN EXPRESSED AS CAFFEINE CITRATE (e.g., 20 mg of caffeine citrate is equivalent to 10 mg of caffeine base).</p> <p>Serum concentrations of caffeine may need to be monitored periodically throughout treatment to avoid toxicity. Serious toxicity has been associated with serum levels greater than 50 mg/L.</p> <p>CAFCIT should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Vials containing discolored solution or visible particulate matter should be discarded.</p>					Dose of CAFCIT (caffeine citrate) Volume	Dose of CAFCIT (caffeine citrate) mg/kg	Route	Frequency	Loading Dose	1 mL/kg	20 mg/kg	Intravenous* (over 30 minutes)	One time	Maintenance Dose	0.25 mL/kg	5 mg/kg	Intravenous* (over 10 minutes) or Orally	Every 24 hours**
	Dose of CAFCIT (caffeine citrate) Volume	Dose of CAFCIT (caffeine citrate) mg/kg	Route	Frequency															
Loading Dose	1 mL/kg	20 mg/kg	Intravenous* (over 30 minutes)	One time															
Maintenance Dose	0.25 mL/kg	5 mg/kg	Intravenous* (over 10 minutes) or Orally	Every 24 hours**															

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における妊娠等に関する情報である「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項には、いずれも設置されていない。

「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に以下の記載がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 出産前にカフェインを日常的又は大量に摂取している母親及びメチルキサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、カフェイン）を投与されている母親から生まれた患児
カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は胎盤を通過し、胎児に移行する。[8.3、10.2参照]

9.1.3 メチルキサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、カフェイン）を投与されている授乳婦から授乳されている患児
カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は乳汁に移行する。[8.1、8.3、10.2参照]

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	A (2019年11月)	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the foetus having been observed.

Interim decision on proposed amendment referred to the Advisory Committee on Medicines and Chemicals Scheduling in joint session (Joint ACCS/ACMS #23, November 2019)

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における小児等に関する情報は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

在胎週数28週未満（投与時）の早産児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

なお、米国の添付文書における小児等に関する記載は以下の通りである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年1月)	<p>WARNINGS</p> <p>Necrotizing Enterocolitis</p> <p>During the double-blind, placebo-controlled clinical trial, 6 cases of necrotizing enterocolitis developed among the 85 infants studied (caffeine=46, placebo=39), with 3 cases resulting in death. Five of the six patients with necrotizing enterocolitis were randomized to or had been exposed to CAFKIT (caffeine citrate).</p> <p>Reports in the published literature have raised a question regarding the possible association between the use of methylxanthines and development of necrotizing enterocolitis, although a causal relationship between methylxanthine use and necrotizing enterocolitis has not been established. In a published randomized, placebo-controlled, clinical trial that studied the use of caffeine citrate in apnea of prematurity in approximately 2000 patients, necrotizing enterocolitis was not more common in caffeine treated patients compared to placebo. As with all preterm infants, patients being treated with CAFKIT should be carefully monitored for the development of necrotizing</p>

出典	記載内容
	<p>enterocolitis.</p> <p>PRECAUTIONS</p> <p>General</p> <p>Apnea of prematurity is a diagnosis of exclusion. Other causes of apnea (e.g., central nervous system disorders, primary lung disease, anemia, sepsis, metabolic disturbances, cardiovascular abnormalities, or obstructive apnea) should be ruled out or properly treated prior to initiation of CAF-CIT (caffeine citrate).</p> <p>Caffeine is a central nervous system stimulant and in cases of caffeine overdose, seizures have been reported. CAF-CIT should be used with caution in infants with seizure disorders.</p> <p>The duration of treatment of apnea of prematurity in the placebo-controlled trial was limited to 10 to 12 days. The efficacy of CAF-CIT for longer periods of treatment has not been established. Safety and efficacy of CAF-CIT for use in the prophylactic treatment of sudden infant death syndrome (SIDS) or prior to extubation in mechanically ventilated infants have also not been established.</p> <p>Cardiovascular</p> <p>Although no cases of cardiac toxicity were reported in the placebo-controlled trial, caffeine has been shown to increase heart rate, left ventricular output, and stroke volume in published studies. Therefore, CAF-CIT should be used with caution in infants with cardiovascular disease.</p> <p>Renal and Hepatic Systems</p> <p>CAF-CIT should be administered with caution in infants with impaired renal or hepatic function. Serum concentrations of caffeine should be monitored and dose administration of CAF-CIT should be adjusted to avoid toxicity in this population. (See CLINICAL PHARMACOLOGY, Elimination and Special Populations.)</p> <p>Laboratory Tests</p> <p>Prior to initiation of CAF-CIT (caffeine citrate), baseline serum levels of caffeine should be measured in infants previously treated with theophylline, since preterm infants metabolize theophylline to caffeine. Likewise, baseline serum levels of caffeine should be measured in infants born to mothers who consumed caffeine prior to delivery, since caffeine readily crosses the placenta.</p> <p>In the placebo-controlled clinical trial, caffeine levels ranged from 8 to 40 mg/L. A therapeutic plasma concentration range of caffeine could not be determined from the placebo-controlled clinical trial. Serious toxicity has been reported in the literature when serum caffeine levels exceed 50 mg/L. Serum concentrations of caffeine may need to be monitored periodically throughout treatment to avoid toxicity.</p> <p>In clinical studies reported in the literature, cases of hypoglycemia and hyperglycemia have been observed. Therefore, serum glucose may need to be periodically monitored in infants receiving CAF-CIT.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

経口投与の際は、栄養チューブを介しての投与が望ましい。

2. その他の関連資料

該当資料なし

