

特定項目製品情報概要

論文紹介

Efficacy and Safety of Caffeine for Preterm Infants with Apnea According to Birth Weight

～出生体重別にみた未熟児無呼吸発作患者に対するカフェインの有効性及び安全性～

Nagasato A, et al. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2021; 47(7): 372-379.

監修 福岡大学薬学部 / 福岡大学病院薬剤部 長郷 あかね 先生

未熟児無呼吸発作治療剤

薬価基準収載

レスピア[®] 静注・経口液60mgRespia[®] Injection or oral solution 60mg

(カフェインクエン酸塩注射液・経口液)

処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

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]

注) レスピア[®]静注・経口液60mgは、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ません。

なお、本研究のexclusion criteriaには、レスピア[®]静注・経口液60mgの禁忌に該当する患者が含まれていません。

Efficacy and Safety of Caffeine for Preterm Infants with Apnea According to Birth Weight

出生体重別にみた未熟児無呼吸発作患者に対するカフェインの有効性および安全性

Nagasato A, et al. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2021; 47 (7): 372-379. (本研究のCOI: なし)

福岡大学薬学部 / 福岡大学病院薬剤部 長郷 あかね 先生らが、出生体重別にみた未熟児無呼吸発作患者に対するカフェイン製剤 (レスピア®静注・経口液60mg) の有効性および安全性を報告したので、その結果をご紹介します。

はじめに

未熟児無呼吸発作は、特に早産児や低出生体重児においてよくみられる問題の一つであり^{1,2)}、在胎週数が短く、出生体重が小さいほど起こりやすいと報告されている^{3,4)}。未熟児無呼吸発作に対しては、持続的気道陽圧法、人工換気療法および薬物療法が行われている^{4,6)}が、薬物療法としてはメチルキサンチン系薬 (テオフィリンやカフェインなど) が一般的に使用されている^{1,7,8)}。

我々は以前、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児におけるカフェインの有効性および安全性について調査を行い、28週未満の早産児において、効果発現までにやや時間を要するものの、在胎週数28週以上の児とおおむね同様の有効性および安全性を有していることを示唆した⁹⁾。前述のように、未熟児無呼吸発作は、在胎週数が短く、出生体重が小さな児において発現しやすいことが報告されている^{3,4,10)}ことから、在胎週数だけでなく、出生体重も考慮した治療およびモニタリングが必要であると考えられる。しかし、カフェイン製剤がわが国において使用可能となって以降、出生体重を基に、カフェインの有効性および安全性を比較した研究はない。そこで、我々は出生体重別にみたカフェインの有効性および安全性の検討を行った。なお、本研究は我々の過去の研究^{9,11)}のプロトコルに準じて実施した。

対象・方法

2015年7月1日～2018年12月31日の期間に、福岡大学病院 (以下、当院) のneonatal intensive care unit (NICU) またはgrowing care unit (GCU) 入院中にカフェイン製剤 (レスピア®静注・経口液60mg) の投与を受けた患者を対象 (過去の研究対象症例を含む⁹⁾) とし、カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者、転院患者、2018年12月31日までにカフェインの投与が終了しなかった患者、正常出生体重児、およびその他の事由によりデータ収集が不可能であった患者は除外した。各患者のデータは、診療録よりレトロスペクティブに収集した。

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号19-207)。

評価項目・解析方法

カフェインの投与開始日を0日目とし、0日目または投与開始前日のうち、無呼吸発作回数が多いほうをベースラインとした。有効性は、投与1～10日目までの各日における無呼吸発作回数が、ベースラインより50%以上減少した場合を「改善」と判定した。

試験デザイン



※1: 2015年7月1日～2018年12月31日に福岡大学病院総合周産期母子医療センターに入院した患者

※2: 除外基準は、カフェインの投与開始前にアミノフィリンを投与、転院、2018年12月31日までにカフェインの投与が終了していない、正常出生体重児、その他データ収集不能な症例

NICU: neonatal intensive care unit, GCU: growing care unit, ELBW: 超低出生体重児、VLBW: 極低出生体重児、LBW: 低出生体重児、Na: ナトリウム

安全性について、頻脈、高血糖および低Na血症は検査値を基に、腹部膨満および過敏症は診療録を基に判断を行った。また、カフェインが原因であることが診療録に記載しているケース、およびカフェインに起因した可能性が高いと考えられるケースを分析した。

各項目の検定結果は、P値<0.05の場合を統計学的に有意と判定した。

結果

●患者背景

該当患者は180例であり、そのうち30例(カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者3例、転院患者17例、2018年12月31日までにカフェインの投与が終了しなかった患者5例、正常出生体重児1例、およびその他の事由4例[自宅出産の患者、投与継続中に逝去した患者、投与が1日のみの患者、退院後も投与を継続した患者、各1例])を除外した。

150例を解析対象とし、出生体重が1,000g未満の患者(超低出生体重児群:ELBW群)61例、1,000g以上1,500g未満の患者(極低出生体重児群:VLBW群)55例、1,500g以上2,500g未満の患者(低出生体重児群:LBW群)34例の3群に分類した。

各群における患者背景を表1に示す。性別以外の項目で3群間に有意差が認められた。また、最大維持投与量の

平均は、ELBW群7.4mg/kg/日、VLBW群6.9mg/kg/日、LBW群6.2mg/kg/日であり(P<0.01)、いずれの群においても、添付文書に記載されている用量の範囲から大きく逸脱した患者はいなかった^{注)}。

●有効性の評価

0日目または投与開始前日に無呼吸発作を認めなかった患者を除外し、ELBW群24例、VLBW群38例、LBW群26例において有効性の評価を行った。投与1~10日目までの間で、最後にイベントが発生した日までの日数としてKaplan-Meier曲線を作成した(図1)。イベントは、無呼吸発作が「未改善」(無呼吸発作回数がベースラインの50%以上)であると判断された場合と定義した。投与1~10日目までの無呼吸発作の改善率に関して、3群間に有意差が認められた(log-rank test、P<0.01)。

各日において「改善」と判定された患者の割合は、LBW群では投与1~10日目までを通しておおむね90%を超えており、高い改善率を示した。一方、ELBW群における改善率の中央値(範囲)は75.0(58.3~87.5)%であり、各日ではばつぎがみられた(図2)。

有効性の評価を行った投与1~10日目までの間に、呼吸補助(人工呼吸器の使用や酸素療法など)は、ELBW群24例中22例(91.7%)、VLBW群38例中28例(73.7%)、LBW群26例中8例(30.8%)に実施された。

■表1 患者背景

	ELBW群 (n=61)	VLBW群 (n=55)	LBW群 (n=34)	P値
男性/女性	30/31	29/26	19/15	0.815 ^{a)}
在胎週数(週)	26.3(22.6~31.9)	29.1(26.0~34.1)	32.3(29.7~37.0)	P<0.001 ^{b)}
出生体重(g)	820(372~983)	1,213(1,003~1,494)	1,712(1,504~2,377)	P<0.001 ^{b)}
アプガースコア(1分値)	4(0~8)	6(1~9)	8(1~9)	P<0.001 ^{c)}
アプガースコア(5分値)	7(0~9)	8(4~10)	9(6~10)	P<0.001 ^{c)}
サーファクタント投与(あり/なし)	51/10	30/25	4/30	P<0.001 ^{a)}
投与開始時の修正週数(週)	28.1(23.6~32.0)	30.0(26.7~37.6)	32.8(29.7~41.4)	P<0.001 ^{b)}
初回投与時の投与経路(iv/po ^{注)})	56/5	48/7	23/11	P<0.01 ^{a)}
総投与日数(日)	61(4~151)	43(3~66)	23.5(3~70)	P<0.001 ^{b)}
最大維持投与量(mg/kg/日)	7.4	6.9	6.2	P<0.01 ^{b)}

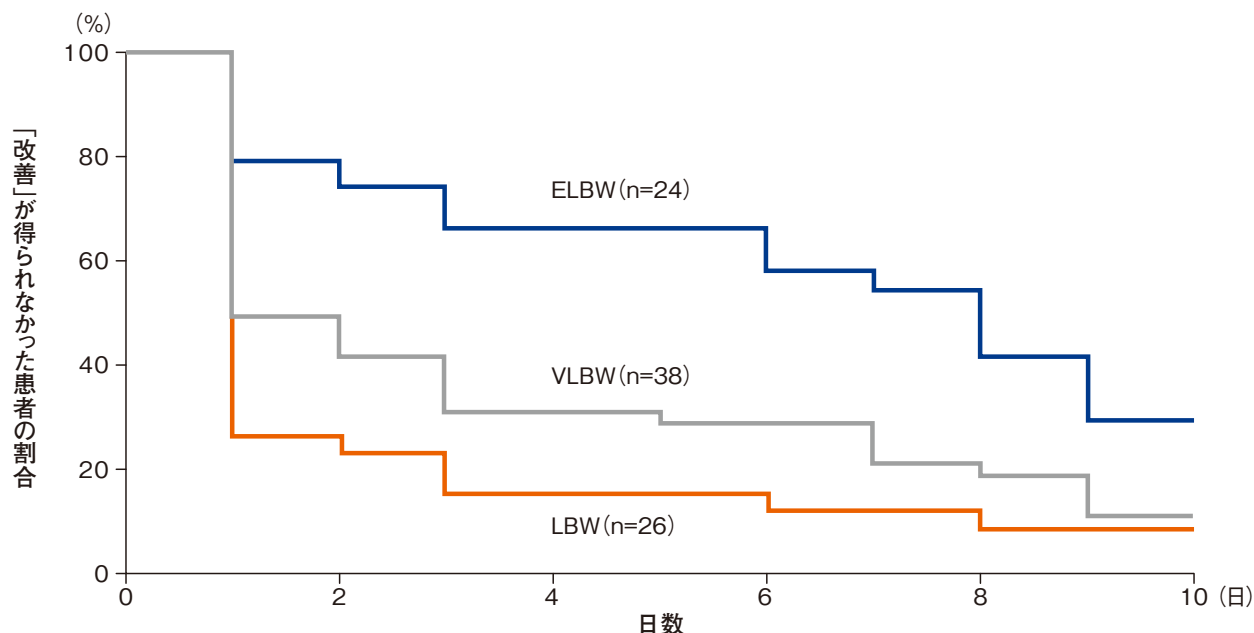
最大維持投与量は平均値で示し、その他の連続変数は中央値(範囲)で示した。

ELBW: 超低出生体重児、VLBW: 極低出生体重児、LBW: 低出生体重児、iv: 静脈内投与、po: 経口投与

a) Fisherの直接確率検定、b) 分散分析(ANOVA)と多重比較検定、c) Kruskal-Wallis検定

注) レスピア®静注・経口液60mg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)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。」です。

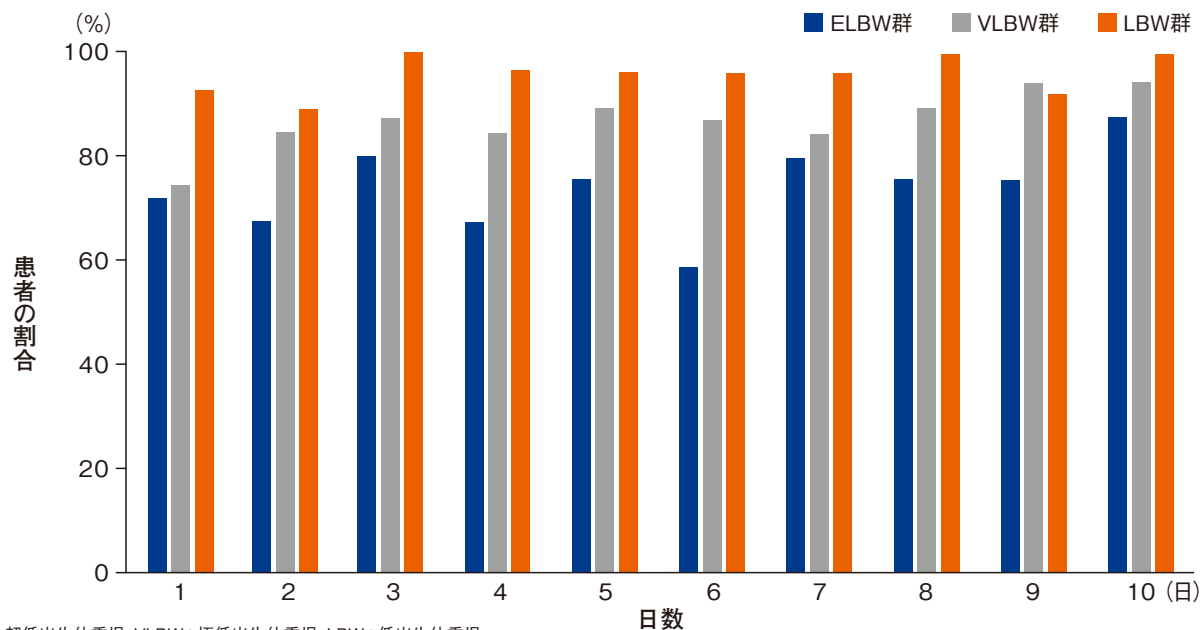
■ 図1 無呼吸発作の「改善」が得られなかった患者の割合の推移



log-rank test : $P < 0.01$, 3群間

ELBW : 超低出生体重児、VLBW : 極低出生体重児、LBW : 低出生体重児

■ 図2 投与1～10日目までの各日における「改善」症例の割合の推移



ELBW : 超低出生体重児、VLBW : 極低出生体重児、LBW : 低出生体重児

● 安全性の評価

有害事象の発現頻度を表2に示す。有害事象はELBW群61例中61例(100%)、VLBW群55例中50例(90.9%)、LBW群34例中22例(64.7%)に認められた($P < 0.001$)。有害事象によりカフェインを減量または中止した症例が、ELBW群6例(9.8%)、VLBW群5例(9.1%)、LBW群1例(2.9%)に認められたが、統計学的有意差は認められなかった。なお、当院ではカフェイン投与時に定期的なtherapeutic drug monitoring(TDM)は行っておらず、カフェインを減量または中止した時点の血中濃度は不明で

あった。調査した有害事象のうち、過敏症を除く、頻脈、腹部膨満、高血糖および低Na血症の発現率に有意差が認められたが、カフェインが原因として疑われる有害事象は、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

考察

未熟児無呼吸発作は、神経系や呼吸器系などの機能の未熟性が原因で起こるため、在胎週数が短く、出生体重が小さな児ほど起こりやすいと言われており^{3, 4)}、在胎週数

■表2 有害事象およびカフェインが原因として疑われる有害事象

	ELBW群 (n=61)	VLBW群 (n=55)	LBW群 (n=34)	P値
有害事象				
あり	61	50	22	P<0.001
有害事象によるカフェインの減量または中止	6	5	1	0.548
頻脈	26	17	5	P<0.05
腹部膨満	54	41	17	P<0.001
高血糖	34	9	2	P<0.001
低Na血症	50	30	10	P<0.001
過敏症	3	1	5	0.050
カフェインが原因として疑われる有害事象				
頻脈	4	5	2	0.852
腹部膨満	1	3	0	0.354
高血糖	4	0	0	0.079
低Na血症	0	0	0	1.000
過敏症	0	0	0	1.000

データは、Fisherの直接確率検定を用いて解析した。

ELBW：超低出生体重児、VLBW：極低出生体重児、LBW：低出生体重児、Na：ナトリウム

34週未満の児の少なくとも85%、出生体重2,500g未満の児の25%、出生体重1,000g未満の児の80%からほぼ全ての児に起こると報告されている^{2,7,12)}。

本研究では、低出生体重児におけるカフェインの有効性および安全性の比較をレトロスペクティブに行った。対象とした患者は、性別以外の項目において、3群間に有意差が認められた。在胎週数および出生体重に関しては、出生体重を基に対象患者を分類しており、在胎週数が短いほど出生体重が小さくなる可能性が高いということに起因していると考えられる。また、対象患者における投与開始時の日齢は1日齢が最も多く(中央値3.5日齢)、出生後早期にカフェインを開始している児が多かったことから、投与開始時の修正週数における有意差は、在胎週数において有意差が認められたことに関連していると考えられる。アプガースコア(1分値、5分値)およびサーファクタント投与の有無に関する有意差は、出生体重が小さいほど未熟性が高いことが予想され、回復に時間がかかること、および肺サーファクタントの分泌が十分でないことが要因として考えられる。さらに、未熟児無呼吸発作の発現期間は、在胎週数が短いほど長くなることが報告されている^{4,15)}ことから、本研究においても、総投与日数に有意差が認められたものと考えられる。

本研究では、Kaplan-Meier法により無呼吸発作の有意な改善が示された。また、投与1～10日目までの各日における改善症例の割合は、LBW群において高かった一方、ELBW群ではばらつきがみられた。胃内残留物や嘔吐による吸収不良によって、血中濃度が低下するとの報告が

あり^{14,16)}、未熟性が高いと考えられる出生体重が小さな児においては、消化器系の発達が十分でないことにより血中濃度にばらつきが生じていた可能性がある。本研究において、投与1～10日目までの間に、人工呼吸器の使用や酸素療法などの呼吸補助を行っていた患者の割合は、ELBW群91.7%、VLBW群73.7%、LBW群30.8%と、出生体重が小さいほど高く、呼吸補助を必要とする低出生体重児にもカフェインは投与可能であると考えられる。また、維持投与量に関して、Kaplan-Meier法の結果より、ELBW群において無呼吸発作が他の2群より持続していた可能性が考えられ、増量が必要であると判断されたことから、ELBW群において最大維持投与量が最も多くなった可能性が考えられる。

安全性に関して、有害事象の発現率は出生体重が小さいほど高いものの、カフェインが原因として疑われる有害事象、または有害事象によりカフェインを減量・中止した事象に関しては、3群間に有意差は認められなかったことから、体重が小さな児に対してもカフェインの投与が可能であることが示唆される。また、本研究において、維持投与量は出生体重が小さいほど多くを要した。高用量の投与に関しては、8時間以内の無呼吸発作の有意な改善や50%以上の無呼吸発作の減少が認められている⁷⁾。高用量投与における懸念事項は副作用の発現であるが、Mohammedらの研究¹⁷⁾では、低用量群と比較して、高用量群において頻脈の発現率が有意に高かったことが報告されている。彼らの研究¹⁷⁾では、在胎週数、出生体重、アプガースコア(1分値、5分値)、サーファクタント補充療法の有無およびカフェイン

の投与期間において、両群間に有意差は認められておらず、患者背景が本研究とは異なるものの、カフェインによる頻脈の発現率が低用量群において低かったという点は本研究と一致していた。早産児は機能が未発達であることから、血糖異常や電解質異常、感染症などが起こりやすいと考えられる。また、腎機能や肝機能、呼吸状態や合併症などの他の要因によって、有害事象発現の有無は個々の児において異なることが予想される。さらに、未熟児においては、薬物動態に関して明確でない点も多く、血中濃度に関連する薬物パラメータに関して異なる結果が報告されている^{13, 14, 16, 18-20)}。したがって、カフェインによって起こり得る有害事象および患者背景をしっかり把握し、注意深くモニタリングする必要があると思われる。

本研究のlimitationとして第一に、無呼吸発作が看護師によって紙カルテに記録されていたことである。各々の児にはバイタルサインモニターが使用されているが、連続して無呼吸発作が起きた場合は、記録されなかった発作がある可能性がある。第二に、検査値に基づく評価ができない有害事象に関しては、医師記録を基に評価を行っており、客観的

とはいえないことである。

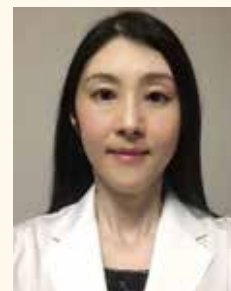
過去の研究で我々は、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児では、在胎週数28週以上の児と比較して、効果発現までにやや時間を要するものの、在胎週数28週以上の児とおおむね同様の有効性および安全性を有していることを示唆した⁹⁾。さらに、本研究により、出生体重が大きいほど効果発現を認めやすい傾向にあり、カフェインが原因として疑われる有害事象、または有害事象によりカフェインを減量・中止した事象は、出生体重が小さな児においても多くないことが示唆された。過去の研究⁹⁾および本研究の結果を考慮すると、在胎週数および出生体重が大きいほど効果発現を認めやすいと考えられ、カフェインによる副作用か否かの判断は難しく、慎重な投与が必要ではあるものの、在胎週数が短い児や出生体重が小さな児においても、カフェインの投与が可能であると考えられる。

近年、医療の進歩により未熟児の生存率は上昇してきており、出生体重に基づいた本研究の知見は有用であると思われる。今後、多施設共同研究を含む、より大規模な研究集団によるさらなる研究が必要であると考えられる。

著者のコメント

福岡大学薬学部 / 福岡大学病院薬剤部 長郷 あかね 先生

未熟児無呼吸発作は、脳やその他諸臓器の障害、神経発達上の予後に影響を及ぼす危険性があるため、適切な管理が必要とされる。日本では未熟児無呼吸発作に対して、テオフィリンおよびアミノフィリンが主に使用されてきたが、世界で標準治療薬として用いられているカフェインが2014年に新たに承認され、当院でも翌2015年よりカフェイン製剤を使用している。未熟児無呼吸発作は未熟性が高いほど発現しやすく、臨床現場では在胎週数がより短く、より低体重の児に対して治療を行うことが多いのが実情である。そこで、我々は在胎週数や出生体重を基にした実臨床に即した研究に取り組んできた。医療の進歩により未熟児の生存率が高まってきている近年においては、同時にハイリスク児への治療介入の必要性も高まっている。新生児領域に関する事柄は明らかとなっていない部分も多く、新生児領域の研究は発展途上にあると考えるが、活発な研究活動により、新生児医療が発展していくことを期待している。



1) Schoen K, et al. Paediatr Drugs 2014; 16: 169-177.

2) Orozco-Gregorio H, et al. Afr J Pharm Pharmacol 2011; 5: 564-571.

3) Chen J, et al. Biomed Res Int 2018; 2018: 9061234.

4) Zhao J, et al. Eur J Pediatr 2011; 170: 1097-1105.

5) Mueni E, et al. Int Health 2009; 1: 190-195.

6) Kawase Y. J Pediatr Pract 2006; 69: 826-828.

7) Scanlon JEM, et al. Arch Dis Child 1992; 67: 425-428.

8) Bhatia J. Clin Pediatr 2000; 39: 327-336.

9) Nagasato A, et al. Jpn J Pharm Health Care Sci 2020; 46: 452-459.

10) Abdel-Hady H, et al. World J Clin Pediatr 2015; 4: 81-93.

11) Nagasato A, et al. YAKUGAKU ZASSHI 2018; 138: 237-242.

12) Schmidt B, et al. N Engl J Med 2006; 354: 2112-2121.

13) Aranda JV, et al. J Pediatr 1979; 94: 663-668.

14) Le Guennec JC, et al. Pediatrics 1985; 76: 834-840.

15) Doyle J, et al. J Perinatol 2016; 36: 141-144.

16) Thomson AH, et al. Ther Drug Monit 1996; 18: 245-253.

17) Mohammed S, et al. Eur J Pediatr 2015; 174: 949-956.

18) Leon AE, et al. Am J Perinatol 2007; 24: 39-47.

19) Gorodischer R, et al. Eur J Clin Pharmacol 1982; 22: 47-52.

20) Lee TC et al. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 628-640.

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)

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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]

3. 組成・性状

3.1 組成	
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塩として60mg)
添加剤	クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物
3.2 製剤の性状	
性状	無色澄明の注射剤・経口液剤
pH	4.2～5.2
浸透圧比	0.5(生理食塩液に対する比)

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)

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。

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。

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。

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]

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が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]
9.2 腎機能障害患者
腎機能障害のある患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。[8.3参照]
9.3 肝機能障害患者
肝機能障害のある患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。[8.3参照]
*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。

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。

*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 ツ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	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。

日本標準商品分類番号	872115
承認番号	22600AMX00560000
承認年月	2014年3月
薬価収載年月	2014年9月
販売開始年月	2014年12月
貯法	室温保存
有効期間	3年

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩		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 ラシナゲン	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。
リファンピシン フェナバルビタール 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 アセトアミノフェン アスピリン	ケトプロフェンの血中濃度が増加する。尿量が減少する。 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。	ケトプロフェンの溶解度を上昇させ、吸収を亢進する。 不明 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。

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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 壊死性腸炎(2.3%) [2.2参照]
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、筋痙攣、落着きのなさ
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

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
高度の筋痙攣、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。本剤は保存剤を含有していない。
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(シアゼパム又はベントリ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]

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、使用前直前に生理食塩液、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、注射用ビペラリジンナトリウム、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。
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。

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。

22. 包装

3mL[1/バイアル]×10

- 詳細は添付文書等をご参照ください。
●添付文書の改訂に十分に留意ください。

【文獻請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル:0120-003-140



製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

*2021年 9月改訂(第2版)
2020年11月改訂(第1版)

ノーベルファーマ株式会社