日本標準商品分類番号
872115

レスピア投与ガイド

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］

ノーベルファーマ株式会社

レスピアの効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

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。

レスピアの特徴

- 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・経口剤です。
- カフェインは、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す。
- 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ありません。
- 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します[1), 2)]。
- 重大な副作用として、壊死性腸炎（2.3%）が報告されています。

副作用については、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

1）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）
2）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）

詳細は製品添付文書、D.I.をご参照ください。

レスピアの用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

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。

重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意

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]

詳細は製品添付文書、D.I.をご参照ください。

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。

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。

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。

詳細は製品添付文書、D.I.をご参照ください。

レスピアの血中濃度推移[1)]

原発性無呼吸の日本人早産児23例［在胎週数（週）31.4±1.7、出生時体重（kg）1.5±0.4］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カフェイン濃度は7.2～29.9mg/Lであり、薬物動態パラメータは以下のとおりでした。
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でした。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例でした。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ませんでした。

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

n=23

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
C_{max}は、カフェインクエン酸塩（静脈内投与：20mg/kg/日）を単回投与時（30分間かけて静脈内投与）の推定値

1）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）

詳細は製品添付文書、D.I.をご参照ください。

レスピアの投与方法

本剤は静注と経口の両方に用いることができますが、経口用に処方ある

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分以上

1. バイアルの青色キャップを外す。
2. 静注用シリンジを用いてバイアルより規定量20mg/kg（本剤1mL/
3. インフュージョンポンプを用いて30分以上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
または経口投与します。経口投与の場合、時間をかける必要はありません。

1. バイアルの青色キャップを外す。

青色キャップを外す。

静脈内投与の場合

2. 初回投与時と同様の操作にて行う。必要に応じて生理食塩液またはブドウ糖注射液等で適宜希釈を行う。

注：希釈する場合には、注射用水で希釈すると浸透圧が低下するおそれがあるので、生理食塩液、ブドウ糖注射液等で適宜希釈すること。

注意事項

- 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

いは吸引した本剤を静注用に転用しないでください。

かけて静脈内投与します。

kg）を採取する。

青色キャップを外す。

5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分以上かけて静脈内投与、なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できます。

経口投与の場合

2 バイアルより青色キャップを外した後に、上部のプルトップを引き、アルミカバーを取る。

3 ゴムキャップを外し、少量の薬剤を正確に採取するため、1mLのカテーテルチップシリンジを用いてバイアルより規定量を採取し、必要に応じて希釈を行い、経口投与する。

注：経口投与の場合、ミルクで希釈した場合には経腸栄養チューブで投与することが望ましい。

上部のプルトップを引いてアルミカバーを外す。

ゴムキャップを外す。

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。

レスピアの体重別投与量換算表

本剤は在胎週数28週未満（投与時）の早産児に対する有効性及び安全性は確立していません（投与経験がない）。

体重（g）	初回投与	維持投与	
	20mg/kg※	5mg/kg※	10mg/kg※
	（mL）		
500	0.50	0.13	0.25
600	0.60	0.15	0.30
700	0.70	0.18	0.35
800	0.80	0.20	0.40
900	0.90	0.23	0.45
1,000	1.00	0.25	0.50
1,100	1.10	0.28	0.55
1,200	1.20	0.30	0.60
1,300	1.30	0.33	0.65
1,400	1.40	0.35	0.70
1,500	1.50	0.38	0.75
1,600	1.60	0.40	0.80
1,700	1.70	0.43	0.85
1,800	1.80	0.45	0.90
1,900	1.90	0.48	0.95
2,000	2.00	0.50	1.00
2,100	2.10	0.53	1.05
2,200	2.20	0.55	1.10
2,300	2.30	0.58	1.15
2,400	2.40	0.60	1.20
2,500	2.50	0.63	1.25
2,600	2.60	0.65	1.30
2,700	2.70	0.68	1.35
2,800	2.80	0.70	1.40
2,900	2.90	0.73	1.45
3,000	3.00	0.75	1.50

※カフェインクエン酸塩として

小数点第三位を四捨五入

レスピアと配合禁忌の薬剤

本剤はフロセミド注射液、注射用ビペラシリンナトリウム、注射用バンコマイシン塩酸塩とは配合禁忌です。

配合条件

＊：配合薬剤全量と本剤全量（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

注意事項

- 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ません。配合試験を行った薬剤の中には本剤と用法等が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ご確認ください。
- 配合薬剤名については、試験実施時の名称で記載しています。

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

各配合液は、室温（15～25℃）、室内散光下で継時的に外観、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。

本剤とその他の薬剤との配合変化については
製品インタビューフォームをご参照ください。

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）

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

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]

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 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 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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

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]

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(ジアゼパム又はベ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]

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。

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

*2021年 9月改訂(第2版)
2020年11月改訂(第1版)

●詳細は添付文書等をご参照ください。
●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

[文献請求先及び問い合わせ先]
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

Nobelpharma

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

RES-006-IFD
2021年9月作成