Round Table Discussion

未熟児（早産児）無呼吸発作の治療

up to date

2015.03.12

司会

東京女子医科大学 母子総合医療センター 所長・教授

楠田 聡 先生

発言

北海道大学病院 周産母子センター 診療教授

長 和俊 先生

東京都立小児総合医療センター新生児科 部長

近藤 昌敏 先生

ノーベルファーマ株式会社

本記録集に記載されている薬剤のご使用にあたっては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

Round Table Discussion

未熟児（早産児）無呼吸発作の治療 up to date

司会

東京女子医科大学
母子総合医療センター
所長・教授
楠田 聡 先生

発言

北海道大学病院
周産母子センター
診療教授
長 和俊 先生

東京都立
小児総合医療センター
新生児科 部長
近藤 昌敏 先生

2014年12月、未熟児無呼吸発作に対する治療薬としてカフェインクエン酸塩（レスピア®静注・経口液60mg）が発売になりました。カフェインクエン酸塩は未熟児無呼吸発作に対する国際的標準薬であり、本邦においても承認され使用可能となったことから、今後の治療に大きく貢献することが期待されています。
そこで今回、本疾患に対する治療の現況、カフェインクエン酸塩の国内外での臨床成績およびこれからの治療の展望などについて、専門医の先生方にお話しいただきました。

●未熟児無呼吸発作の診療の現状

楠田：未熟児無呼吸発作の定義は、早産児に認める20秒以上の持続する呼吸停止、あるいは20秒以内であっても徐脈またはチアノーゼを伴う場合とされています。原因は、呼吸中枢の未熟性と気道あるいは呼吸筋の脆弱性で、症状は呼吸の停止と徐脈、チアノーゼ、基本的に予後としては呼吸中枢の発達に伴い消失します。無呼吸発作と神経学的予後は相関するとの報告もありますが、因果関係は不明で、将来的に神経学的な障害を起こす児が新生児期に無呼吸発作をより起こしやすいとも考えられます（表1）。未熟児無呼吸発作は中枢性と閉塞性に大きく分けられ、中枢性では呼吸中枢の未熟、閉塞性では気道の狭窄により、結果的に低酸素状態になります。
治療においては、中枢性にも閉塞性にも低酸素状態の改善には酸素投与が有効です。閉塞性では、分泌物の吸引などによる気道確保を行いますが、呼吸賦活薬であるキサンチン製剤は、主に中枢性の無呼吸発作の頻度を減らすと考えられており、その代表的な薬剤

表1 未熟児無呼吸発作（Apnea of prematurity）

定　義	早産児に認める20秒以上の持続する呼吸停止、あるいは20秒以内であっても徐脈またはチアノーゼを伴う場合
原　因	呼吸中枢、気道、呼吸筋の未熟性
症　状	呼吸の停止、徐脈、チアノーゼ
予　後	修正週数の進行に伴い消失、神経学的予後とは相関しない

（楠田先生ご提供資料）

がテオフィリンとカフェイン（又はその塩）です。世界的な傾向としてテオフィリンからカフェインに変わってきており[1]、本邦でもカフェイン製剤であるレスピア®静注用・経口液60mg（以下、レスピア®と略:カフェインクエン酸塩）が承認・発売され、今後の新生児医療において期待されるところです。そのためには、いかに有害事象を減らして安全に有効に使用していくかが重要になります。今回は呼吸管理、無呼吸発作治療のご専門家である長先生、近藤先生をお迎えして、レスピア®の安全かつ有効な使用方法を中心に議論していきたいと思います。

まず、未熟児無呼吸発作の診断の現状から検証したいのですが、近藤先生、いかがでしょうか。

近藤：診断においては、徐脈とチアノーゼの定義が少し曖昧で、本当の意味で無呼吸の定義を何にするか、チアノーゼの場合に酸素飽和度（SpO_2）をどれくらいの値に設定するのが良いのか、心拍数がいくつ以下を徐脈とするかを考えることが必要と思います。レスピア®の国内第Ⅲ相試験時にはSpO_2を90%未満と設定しましたが、文献によっては85%や80～85%と記載されているものもあります。

長：目標とするSpO_2を85～90%に設定している施設は少なく、90～95%が多いと思います。チアノーゼの定義を90%とすると、管理の目標値とギリギリになってしまいます。我々の施設では無呼吸発作のカウントの仕方を決めており、20秒以上の呼吸停止、心拍数の100拍/分以下への低下、SpO_2の80%未満への低下を別々にカウントするようにしています。

近藤：一般的に心拍数は100拍/分以下で良いと思いますが、SpO_2は80%か85%かいかがでしょうか?

楠田：SpO_2は80～85%を目安として診断することで良いのではないでしょうか。また、未熟児無呼吸発作には中枢性と閉塞性とがありますが、カフェイン製剤であるレスピア®は中枢性に適用するということでよろしいでしょうか。

長：構わないと思います。なお、未熟児無呼吸発作というと中枢性がメインですが、結果的に気道も虚脱するので閉塞性の要素も含みます。

楠田：治療のターゲットとしては中枢性無呼吸で20秒以上の持続する呼吸停止あるいは20秒以内であっても、SpO_2が80～85%を切るか心拍数が100拍/分以下になる患児を中枢性無呼吸と診断し、治療に入る必要があるかもしれないということですね。もちろん患児の特性によっても判断します。次に、未熟児無呼吸発作の疫学ですが、どれくらいの頻度でみられるのでしょうか。また、週数の上限についてはいかがですか。

近藤：未熟児無呼吸発作の発現は在胎35週までとされていますが、レートプレターム（在胎34～36週）でも存在するように思います。ただ、発作頻度は減ってきますので、基本的には在胎35週で良いと思います。

長：レートプレタームで無呼吸発作を起こす児はみられますが、薬剤を必要とする児は非常に少ないです。

楠田：では、35週までの早産児における中枢性の無呼吸発作の頻度についてはいかがでしょう。

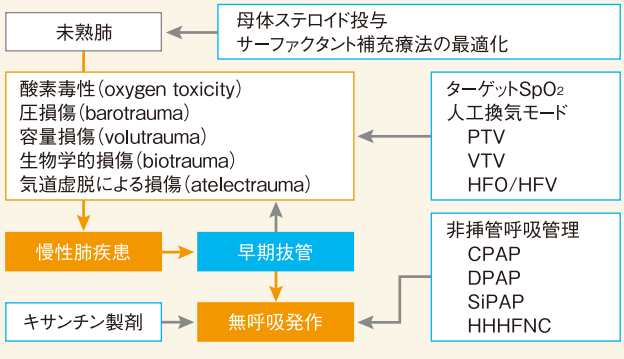
近藤：28週未満ですとほぼ100%の頻度で無呼吸発作が見られます。30週～31週までで54%、32～33週で15%といわれています。[2]

●慢性肺疾患発症抑制と無呼吸発作の治療

楠田：それでは実際にどう対応していくかということで、長先生にお聞きしたいと思います。慢性肺疾患の予防という側面もありますが、無呼吸発作の治療という意味でいかがでしょうか。

長：慢性肺疾患が新生児、特に早産児の予後を大きく左右します。未熟肺が様々な肺損傷を受けて慢性肺疾患が成立するので、これを予防するために未熟肺に関しては、母体ステロイド投与とサーファクタント補充療法の最適化を図ります。肺損傷は人工換気によることが主なので、早期抜管することで損傷を軽減したいということになります。しかし、早期に抜管するとそれだけ無呼吸発作のリスクを抱えることになり、同時に無呼吸発作の治療をしなければなりません。治療戦略としては薬物療法か換気補助になります（図1）。現実的には、100%発作を起こす在胎28週未満であれば両方行うのが原則だと思います。CPAPなしで薬剤だけというのは、在胎週数が大きい患児です。現実の治療としてはCPAPやDPAP、最近ではSiPAP、HHHFNC（Heated humidified high-flow nasal cannula）などの呼吸補助に加えてキサンチン製剤による薬物療法ということになると思います。より早産の新生児、特に28週以前の新生児には薬剤が併用されると思います。その他、抜管にあたっては、児の中心温度と末梢温度の差が1℃以内になる範囲内で環境温度を低くするような対処をしています。

図1　慢性肺疾患発症抑制の戦略



（長先生ご提供資料）

表2　教科書・成書でのカフェインクエン酸塩

Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.

- テオフィリン又はカフェインが投与される。
- カフェインはテオフィリンより副作用が少なく、より強力な呼吸刺激作用を有するエビデンスがある。

Manual of Neonatal Care 6th ed.

- メチルキサンチンとしてカフェインクエン酸塩が頻繁に使用される。
- 無呼吸発作が5～7日間起こらなかったら、カフェインの投与は、一般的に34～36週で中止する。

Current Diagnosis & Treatment Pediatrics, 19th ed.

- 第一選択薬はメチルキサンチンである。（カフェインのみ記載）

（近藤先生ご提供資料）

楠田：治療戦略として薬物療法、換気補助、環境温度の調整の3つがあるわけですね。薬物療法のメリットについてですが、まず海外での治療に関する教科書や成書の記載についてはいかがでしょうか。

近藤：キサンチン製剤という括りの中ではカフェイン、アミノフィリン、テオフィリンがありますが、海外ではカフェインクエン酸塩のみが早産児無呼吸発作の治療薬として唯一承認になっており、現在ではカフェインクエン酸塩が主流になっています（表2）。有効性に関してはテオフィリンとカフェインクエン酸塩にはあまり差はありませんが、カフェインクエン酸塩の半減期がテオフィリンに比較して長いこと、治療有効域と中毒域が乖離していること、副作用発現率が低く、TDM（薬物血中濃度モニタリング）を必ずしもする必要がないということで、カフェインクエン酸塩が推奨されています。カフェインクエン酸塩はNICUで汎用される10種類の薬剤の中にも入っています。[1)]

長：通常、半減期が長い薬は血中濃度の変動が少ないので長い投与間隔でも血中濃度は安定しています。一方、早産児におけるカフェインの半減期は100～133時間といわれていますので、長期投与において蓄積性が懸念される場合があります。その点は、いかがでしょうか。

近藤：レスピア®の国内第Ⅲ相試験において、血中濃度を測定しました。その国内第Ⅲ相試験と米国第Ⅲ相試験で得られた血中薬物濃度のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施しました。その結果、30日までのシミュレーションを行ったところ、初回投与（20mg/kg）に引き続き、5mg/kg/日の維持投与で国内外の成書に有効血中濃度域として記載されている5～30μg/mLの範囲内でおおむね推移すると推測され、10mg/kg/日の維持投与でも中毒発現域とされる50μg/mLを超える可能性は低いと考えられました。たしかに、副作用症状が発現するときは血中濃度が少し高めになるようですが、減量するか中止することで中毒域までには上昇しないとされています。

楠田：副作用としては、どのような症状が多いですか。

近藤：一般的に多く見られるのは頻脈で、180拍/分くらいです。消化器症状は少ないようです。基本的にはTDMをしなくても良いとされていますが、有害事象が出現したときには血中濃度を測定することも場合により必要と思われます。

楠田：もし何か有害事象が発現した場合には、薬剤との因果関係を検討するためにも、必要に応じて血中濃度の測定を考慮するということですね。次に、本邦での臨床試験成績についてお聞かせください。

●未熟児無呼吸発作に対するレスピア®の有用性

近藤：本邦では3施設で、未熟児無呼吸発作患児23例を対象

図2　国内第Ⅲ相試験成績

目的

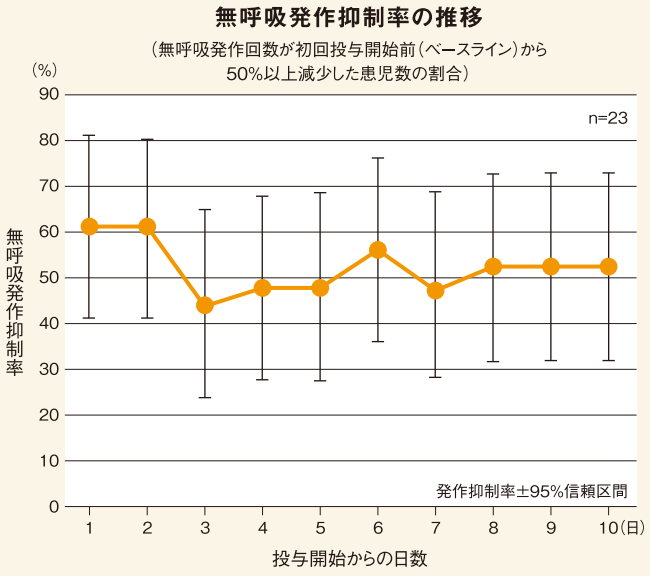
早産児無呼吸発作に対し、カフェインクエン酸塩を投与した際の安全性、有効性及び薬物動態の検討

試験デザイン

非盲検、非対照、多施設共同試験

対象

原発性無呼吸の日本人早産児（未熟児無呼吸発作患児23例）
＜選択基準＞
①24時間の間に無呼吸発作を6回以上認められる患児
②受胎後週数が28週の0日以上33週の6日までで、かつ生後24時間を超える患児
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
無呼吸発作は、以下のいずれかの条件を満たす患児
「20秒以上の呼吸停止」又は「20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SpO_2が90%未満を5秒以上持続する呼吸停止」



（ノーベルファーマ（株）社内資料 国内第Ⅲ相試験）

に第Ⅲ相試験を実施しました。主要評価項目である無呼吸発作抑制率は約40～60%でした。

楠田：無呼吸発作の条件は、どういったものでしたか。

近藤：“20秒以上の呼吸停止”または“20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、またはSpO$_2$が90%未満を5秒以上持続する呼吸停止”としました。これは、米国第Ⅲ相試験でのSpO$_2$が90%でしたので[3]、それに準じました。無呼吸発作抑制率はベースラインに比べて50%以下に低下する率、20回起こっていた人であれば10回未満になった頻度で、結果として40～60%の間くらいで、米国第Ⅲ相試験でのカフェイン投与群よりは少し低い値でした。しかしプラセボ群よりは高い値なので有効性が認められたと判断しました（図2）。実際に副次的評価項目である無呼吸発作回数や無呼吸発作の持続時間においても減少が認められましたので、レスピア®により良好にコントロールできたと思います。

副作用については血圧の上昇や胃出血が見られましたが、治療を中止しなければならないほどのものはありませんでした。米国第Ⅲ相試験でも重篤なものは発現していませんので、副作用としては大きな問題は今のところ起こっていないと考えて良いのではないでしょうか。

長：米国第Ⅲ相試験に準じて国内第Ⅲ相試験を実施した理由は、どのようなものですか?

近藤：外国人のデータですので、代謝過程などが日本人と人種差があるかどうか分からなかったので、日本でも同様の試験を実施して確認したわけです。その結果、人種差も認められず副作用の発現についても問題ありませんでしたし、薬物動態にも米国のデータとの間にあまり差は出てきませんでした。

楠田：海外と日本のデータとを照合して有効性、副作用、血中濃度が変わらなかったということで承認されたわけですね。現在、臨床現場で使われているわけですが、実際の使い方として初回投与は20mg/kg静注から開始すれば良いのでしょうか。

近藤：海外ではもっと多くの量を初回より投与されているところもあります。30mg/kgから開始したり、維持投与も5mg/kgではなく15mg/kgということもありますが、日本では初回投与は20mg/kg、維持投与は5mg/kgから開始することで問題ないと思います。血中濃度は用量依存性ですからさじ加減があっても良いかと思いますが、増量した例では発作抑制率でみると半数くらいが有効で、半数くらいが無効で、どちらかというと最初から効いた例は増量していなくても血中濃度がスッと上がってくるような感じですね。

※本邦でのレスピア®の用法・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。

長：少ない量でも血中濃度の上がり方の良い児ではそれでよく、血中濃度の上昇が悪くて増量しなければならない児も存在するということですね。効果を見て足りなければ増量というイメージですね。

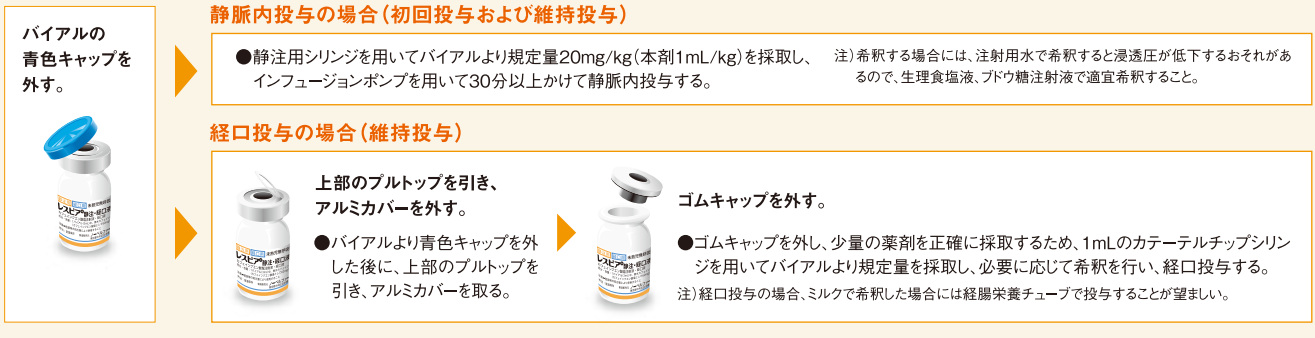
楠田：最初から経口投与で始めるというのはどうでしょうか

近藤：英国の添付文書では初回投与として持続静注と経口投与の両方が記載されています。しかしそれ以外の国では、初回投与は静注となっており、国内第Ⅲ相試験は米国の第Ⅲ相試験に従って初回投与は静注で実施されました。初回投与を静注とすることで確実に血中濃度を上げることを目的としました。レスピア®は経口投与では30分から2時間でほぼ100%吸収されますので、ラインがとれない場合、また胃腸管が十分に機能している患児には初回投与から経口投与する可能性も考えられますが、日本では初回投与は静注とされていますので注意が必要と思われます。

●レスピア®の誤使用防止のために

楠田：レスピア®の初回投与は、原則静注ということですね。経口投与は静注からの切り替えとなります（図3）。レスピア®は静注と経口投与で同一のバイアルですが、まず静注と経口の誤使用を避けるために何か良いアイデアはございませんか。

図3　レスピア静脈内投与と経口投与



ノーベルファーマ株式会社　レスピア®の使用にあたって（監修：日本新生児成育医学会）から改変

近藤：現実として、院内では静注と経口は別の薬剤として処方されます。また静注用の薬剤が保管されている場所と経口用の薬剤として保管されている場所は異なります。それぞれの保管場所から間違えのないように、投与準備ができるように工夫はしておりますが、注意する必要はあると思います。

長：経口と静注は別の薬として扱うべきで、同じ患児で静注から内服に切り替わったときのために保管場所も違う所に設定しておく必要があります。

楠田：大多数の患児が静注と経口を経験するでしょうから、現場では静注と経口はきちんと分けて、棚も分けた方が良いですね。

近藤：国内第Ⅲ相試験では、2日目から経口に移行したのが8例、維持投与の間に静注から経口投与に切り替えた症例を含めると全体で23例中17例が静注から経口に移行していますので、実際にはかなりの症例で静注から経口への切り替えが行われると思います。

●未熟児無呼吸発作治療の今後の展望

長：在胎数週の短い患児においては、自発呼吸を活かして人工呼吸器設定を低く保つために、人工換気中にレスピア®を使うことがあると思うのですが、いかがでしょうか。

近藤：より早期からカフェインクエン酸塩を投与すれば、人工換気が早く終わるという報告があります。[4]その結果から、より早期に投与した方が良いといわれています。この患児たちは動脈管の閉鎖も早くなるし脳室内出血も減るし、血圧のサポートも減るということでカフェインクエン酸塩を早く使った方が良いという報告です。

楠田：今後の展望も含めて、慢性肺疾患（CLD）と神経学的予後におけるレスピア®の役割についてお聞かせください。

長：早期抜管はCLD予防のポイントだと思います。CLDを減らすために早期抜管を積極的に行うからには薬剤と呼吸補助のデバイスの組み合わせは欠かせないものだと思います。中枢神経予後の悪い患児に無呼吸が多いのか、無呼吸にさらされた患児の中枢神経予後が悪くなるのかはっきりしていませんが、早期抜管がCLDの抑制につながるということは間違いないと思います。CLDと中枢神経予後がリンクしているので、CLDの発症を抑制することは中枢神経予後を良くするのではないかと推測されます（図4）。

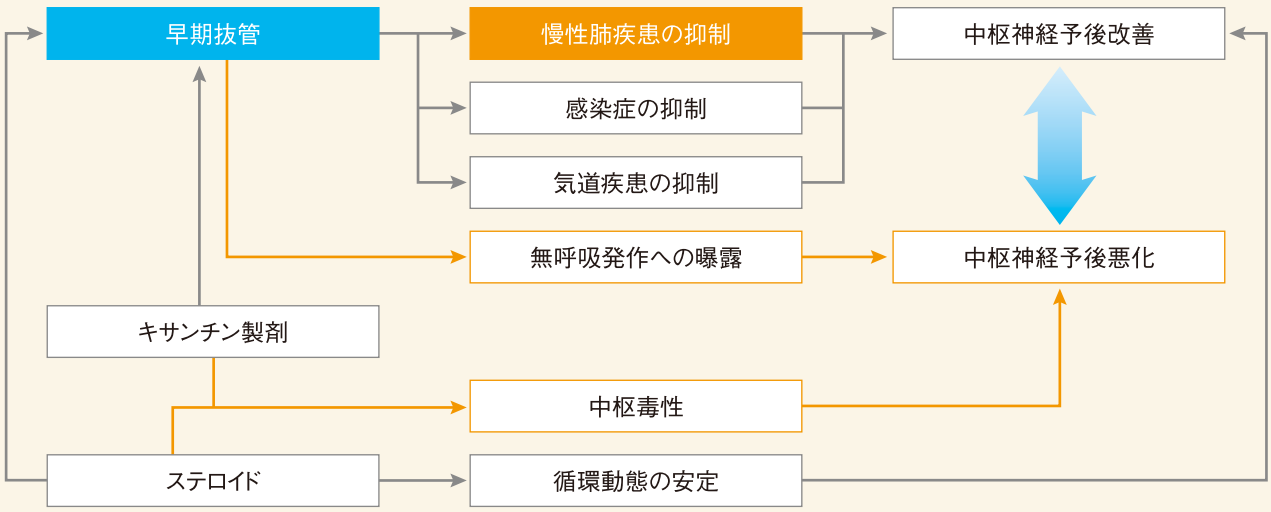
楠田：早期抜管によりCLDが減るという機序はどのようにお考えですか。

長：人工換気期間が短くなるからだと思います。早期抜管は、人工換気に伴う肺損傷を抑制するので、結果としてCLDを減らすことにより神経学的予後も改善する可能性があります。

楠田：早期抜管は肺障害を減らせる可能性があり、神経学的にも良い方向に向かう可能性が高いということですね。呼吸補助とレスピア®、酸素投与をされている場合、それぞれの中止のタイミングはいかがでしょうか。

長：CPAPと酸素投与、レスピア®を使っているときにどれから止めるかということですが、まずその患児にとって悪いものから止めるように考えます。実際に中止する順番としては、酸素投与やレスピア®を中止してからCPAPを止める場合は少ないと思います。基本的には呼吸補助、薬剤、酸素投与の順だと思います。酸素投与はなかなか簡単には止められません。少なくとも、CPAPでもレスピア®でも酸素投与でも、呼吸機能の発達をみながら中止時期を考えることが必要と

図4　中枢神経予後に影響する因子



（長先生ご提供資料）

表3　レスピア®の副作用（添付文書からの抜粋）

副作用	原発性無呼吸の早産児を対象とした国内第Ⅲ相試験において安全性を評価した23例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は2例（8.7%）で、副作用は、胃出血1例（4.3%）及び高血圧1例（4.3%）であった。（承認時） 外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）では、63例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は10例（15.9%）で、副作用は、壊死性腸炎、胃残渣の増加が各2例（3.2%）、貧血、低ナトリウム血症、頻脈、肺水腫、胃食道逆流、注射部位反応、注射部位炎症、薬物濃度増加が各1例（1.6%）であった。（承認時） **（1）重大な副作用** **壊死性腸炎（2.3%）**：本剤の投与により、壊死性腸炎が発現するおそれ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し、適切な処置を行うこと。

思います。

楠田：止め時もきちんと考え、週数と症状を見て止めるということですね。

楠田：最後に、レスピア®の禁忌について確認しておきたいと思います。禁忌の中に「壊死性腸炎とその疑いのある患児」と記載されており、先生方の関心も非常に高いとされています。壊死性腸炎について、“こういった症状が出現したら注意すべきである”といったことをお教えください。

長：壊死性腸炎が発症するということではなく、壊死性腸炎がある患児には使ってはいけないということですね。嘔吐や腹部膨満といった症状が見られれば壊死性腸炎を疑うということになります。

近藤：国内では報告されていませんが、外国の第Ⅲ相試験において、カフェインクエン酸塩との因果関係を否定できない壊死性腸炎2例が報告されています。1例は壊死性腸炎が悪化して試験を中止した例、もう1例は投与中止後18日目に死亡し、剖検によって壊死性腸炎が認められた例で、因果関係は否定できませんでした。悪化させる恐れがあるので注意して使ってくださいということです（表3）。

CAP study（Caffeine therapy for Apnea of Prematurity study）はカフェインクエン酸塩とプラセボの約1,000例ずつの二重盲検比較試験ですが、5年間という長期にわたって退院時、18～21ヶ月、5年間での検討が行われました。[5~7]退院時の結果ではカフェインクエン酸塩群はプラセボ群と比較して壊死性腸炎の頻度は同等でした。しかしながら、早産児では壊死性腸炎はよくみられる疾患ですので十分に注意し、嘔吐や腹部膨満などの症状が見られれば投与を中止し、すぐに検査を行うなどの対処が必要と思います。

長：またレスピア®の静注では、配合禁忌についても注意する必要があります。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とは配合禁忌です。特にフロセミド注射液は繁用性の高い薬剤ですので決して配合しないこと、同一ラインからの投与では十分にフラッシングを行うなどの注意が必要です。また、レスピア®を注射用水で希釈すると浸透圧が0.5から更に低下しますので、静注する場合の希釈は注射用水ではなく、生理食塩液、もしくはブドウ糖液を用いることが必要です。日本新生児成育医学会の監修で「レスピア®の使用にあたって」というリーフレットを作成しました。このリーフレットにレスピア®使い方、留意点について記載しています。ぜひ参考にしていただきたいと思います。

楠田：レスピア®は、2010年の「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、希少疾病用医薬品の指定を受けている貴重な薬剤です。この未熟児無呼吸発作に対する海外での第一選択薬が、日本でもやっと使用することができるようになりました。臨床の場で、その有用性を活かしていくためには、常に安全性に留意した治療を心掛けていくことが重要なことと考えます。本日の議論が、新生児医療に携わる先生方の日常臨床のお役に立つことができれば幸いです。本日は、ありがとうございました。

引用文献

1）Clark RH, et al.:Pediatrics.2006;117:1979-1987
2）Zhao J, et al.:Eur J Pediatr.2011;170:1097-1105
3）ノーベルファーマ株式会社 社内資料:米国Study OPR-001
4）Dobson NR, et al.:J Pediatr.2014;164:992-998
5）Schmidt B,et al.:N Engl J Med.2006;354(20):2112-2121
6）Schmidt B,et al.:N Engl J Med.2007;357(19):1893-1902
7）Schmidt B,et al.:JAMA.2012;18;307(3):275-282

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
使用期限	外箱に表示の使用期限内に使用すること
包装	レスピア静注・経口液60mg：10バイアル

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 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。「重大な副作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	レスピア静注・経口液 60mg
成分・含量[注1]	無水カフェイン30.0mg（カフェインクエン酸塩として60mg）
添加物[注1]	クエン酸水和物15.0mg、クエン酸ナトリウム水和物24.9mg
性状	無色澄明の注射液剤・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）

注1：1バイアル（3mL）中

【効能・効果】

早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）

《効能・効果に関連する使用上の注意》
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。

【用法・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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
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。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**　（1）心血管系疾患のある患児〔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。〕　（2）肝機能又は腎機能障害のある患児〔安全性は確立していない。〕　（3）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。〕　（4）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。〕　（5）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。「過量投与」の項参照〕
2. **重要な基本的注意**　（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。「相互作用」の項参照〕　（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。〔「相互作用」の項参照〕　（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、慎重投与に該当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。〔「慎重投与」の項参照〕
3. **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。
以下に、主に小児・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	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 H_2-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。
ザフィルルカスト	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。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、カフェインのクリアランスが低下するため、カフェインの血中濃度が上昇すると考えられる。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
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。
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。

4. **副作用**　原発性無呼吸の早産児を対象とした国内第Ⅲ相試験において安全性を評価した23例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は2例（8.7%）で、副作用は、胃出血1例（4.3%）及び高血圧1例（4.3%）であった。（承認時）
外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）では、63例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は10例（15.9%）で、副作用は、壊死性腸炎、胃残渣の増加が各2例（3.2%）、貧血、低ナトリウム血症、頻脈、肺水腫、胃食道逆流、注射部位反応、注射部位炎症、薬物濃度増加が各1例（1.6%）であった。（承認時）
（1）重大な副作用　**壊死性腸炎**（2.3%）：本剤の投与により、壊死性腸炎が発現するおそれ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し、適切な処置を行うこと。
（2）その他の副作用　次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	1～5%未満	頻度不明[注2]
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
泌尿器		尿量増加
代謝異常		CK（CPK）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

注2：外国の添付文書に記載のある副作用については頻度不明とした。

5. **小児等への投与**　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ない（投与経験がない）。
6. **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。　**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。　**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。
7. **適用上の注意**　**（1）投与経路**　静脈内投与又は経口投与すること。なお、静脈内以外の注射経路（筋肉内、皮下、皮内、髄腔内、腹腔内等）に投与しないこと。　**（2）調製方法**　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。〕　2）本剤は必要に応じ、使用直前に注射用水、生理食塩液、ブドウ糖注射液等で、適宜希釈すること。　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、注射用パンコマイシン塩酸塩　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。
8. **その他の注意**　胎児期若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。

●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・製品情報お問い合わせ先］
ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
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
〒103-0024東京都中央区日本橋小舟町12番地10

※※2014年12月改訂（第3版）
※2014年9月改訂
2015年6月作成
RES-007-NN