

## 審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ] レスピア静注・経口液60 mg  
[ 一 般 名 ] 無水カフェイン  
[ 申 請 者 名 ] ノーベルファーマ株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 25 年 8 月 22 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 26 年 2 月 19 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	レスピア静注・経口液 60 mg
[一 般 名]	無水カフェイン
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル (3 mL) 中に無水カフェイン 30 mg (カフェインクエン酸塩として 60 mg) を含有する注射剤・経口液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (23 薬) 第 248 号<平成 23 年 8 月 8 日付薬食審査発 0808 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 26 年 2 月 19 日

[販 売 名] レスピア静注・経口液 60 mg  
[一 般 名] 無水カフェイン  
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 22 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に対する有効性は示唆され、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、製造販売後調査において、壊死性腸炎の発現状況、臨床試験で検討されていない在胎 28 週未満の早産児における安全性及び有効性等についてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）  
[用法・用量] 初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg（本剤 1 mL/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 5 mg/kg（本剤 0.25 mL/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、10 mg/kg（本剤 0.5 mL/kg）まで増量できる。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 1 月 20 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	レスピア静注・経口液 60 mg
[一 般 名]	無水カフェイン
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル (3 mL) 中に無水カフェイン 30 mg (カフェインクエン酸塩として 60 mg) を含有する注射剤・経口液剤
[申請時効能・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)
[申請時用法・用量]	初回投与：カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与する。 維持投与：カフェインクエン酸塩として 5~10 mg/kg を 1 日 1 回、10 分かけて静脈内投与又は経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である無水カフェインは、アデノシン受容体拮抗作用及びホスホジエステラーゼ阻害作用を有するメチルキサンチン系薬剤であり、本邦では「ねむけ、倦怠感、血管拡張性及び脳圧亢進性頭痛 (片頭痛、高血圧性頭痛、カフェイン禁断性頭痛など)」の効能・効果で経口剤が承認され、また、総合感冒剤 (経口剤) の成分のひとつとして配合されている。

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」) は、一般的に 20 秒以上の呼吸停止、又は短時間の呼吸停止でも徐脈、チアノーゼ・蒼白を伴い、何らかの基礎疾患等を有する二次性の無呼吸発作を除いた原発性の無呼吸発作とされており (Current Diagnosis & Treatment Pediatrics 19th ed. 2009<参考 5.4.5.1-2>、Manual of Neonatal Care 7th ed. 2012<参考 5.4.5.1-4>、小川雄之亮ら編. 新生児学第 2 版. 482-519, 2000<参考 5.4.5.5.4-3>)、脳幹機能及び呼吸筋の未熟性、呼吸の律動性の変化、胸郭運動の異常による酸素供給の低下等がその原因と考えられている (小川雄之亮ら編. 新生児学第 2 版. 482-519, 2000<参考 5.4.5.5.4-3>)。重度の無呼吸発作は、低酸素症や徐脈を惹起し、適切な治療がなされない場合には、脳を始めとする諸臓器が障害され、長期的な発達予後に重大な影響を及ぼすおそれがある。

早産児無呼吸発作の治療は、まず、低濃度酸素投与や物理学的刺激療法が実施され、これらで十分にコントロールできない場合には、カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤による薬物療法、経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal CPAP) 療法、呼気吸気変換方式経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal DPAP) 療法等の機械的人工換気療法が実施される。

早産児無呼吸発作に対する治療薬として用いられるメチルキサンチン系薬剤のうち、本邦では、テオフィリンの経口服液剤及びテオフィリンとエチレンジアミンの塩であるアミノフィリンの注射剤が承認されている。一方、海外においては、カフェインクエン酸塩製剤が、2014年1月現在、欧米を含む38カ国以上で承認されている。

テオフィリン及びカフェインは、いずれも早産児無呼吸発作に対する標準的治療薬として教科書及び成書（Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011、Avery's disease of the Newborn, 9th ed. 2012、Current Pediatric Therapy 18th ed. 2006等）に記載されているが、これらの教科書及び成書には、テオフィリンは治療域血中濃度と毒性発現域の血中濃度が近いことから血中濃度モニタリング（以下、「TDM」）による投与量の調節が必要である一方、カフェインはテオフィリンに比べ副作用発現リスクが低く、TDMが不要であること等が記載されている。また、WHO Model List of Essential Medicines for Children 4<sup>th</sup>, 2013 及び WHO Model Formulary for Children 2010 には、早産児無呼吸発作の治療薬としてカフェインが記載されている。

このような背景の下、本邦においても新生児に使用する上でより安全かつ利便性の高い薬剤としてカフェインクエン酸塩製剤を早期に市場導入することが日本未熟児新生児学会及び特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会より要望され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い薬剤に該当するとの評価を得たのち、2010年5月に厚生労働省から日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社にカフェインクエン酸塩製剤の開発要請がなされた。当該要請を踏まえ、ノーベルファーマ株式会社と日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により本剤が共同開発され、今般、ノーベルファーマ株式会社により早産児無呼吸発作に係る効能・効果で製造販売承認申請が行われた。

なお、早産児における発症頻度の報告等から国内における患児数は1年間で約16000～26000人と推定されており（小川雄之亮ら編. 新生児学第2版. 482-519, 2000<参考 5.4.5.5.4-3>、Scanlon JE et al. Arch Dis Child. 67: 425-428, 1992、Harrison H Jr. Alaska Med. 34: 173-176, 1992、厚生労働省 平成21年 人口動態調査）、本剤は2011年8月に、「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）」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（23薬）第248号<平成23年8月8日付薬食審査発0808第4号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>）。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬（無水カフェイン）は、日本薬局方収載品であり、XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXにより登録番号XXXXXXXXXXとして原薬等登録原簿に登録されている。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

<sup>1</sup> 本剤は、独ベーリンガーインゲルハイム社の米国子会社である Ben Venue Laboratories 社により、米国において販売されている製剤とXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX製造されている。

製剤は1バイアル（3 mL）中に原薬 30 mg を含有する注射剤・経口液剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

## 2) 製造方法

製剤は、溶解、液量調整、ろ過、充てん、巻き締め、滅菌及び包装からなる工程により製造される。なお、■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■及び■■■■工程が重要工程とされ、■■■■、■■■■、■■■■■■、■■■■■■、■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（沈殿反応、呈色反応）、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	無色ガラス バイアル、 ブチルゴム 製ゴム栓	36ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム製のゴム栓により気密された無色ガラスバイアルで室温保存するとき、36ヵ月と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

本剤の有効成分である無水カフェインは日本薬局方収載医薬品であること、カフェインクエン酸塩として一般用医薬品の一成分として配合され、経口投与における使用実績があること、カフェイン安息香酸ナトリウム塩として静脈内投与における使用実績があること、またカフェインは様々な食品にも含まれていること等をも踏まえ、今般の申請に係る新たな非臨床試験は実施されおらず、公表文献に基づき考察が行われている。

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に関する以下の公表文献が参考資料として提出された。

なお、効力を裏付ける試験に関する公表文献として、米国での本剤の承認申請に用いられた公表文献、並びに PubMed より「caffeine」、「apnea」、「animals」、「respiratory」、「newborn」、

「premature」、「immature」、「adenosine」、「phosphodiesterase」、「IC<sub>50</sub>」をキーワードとして2012年6月時点で検索された76報のうち、カフェインによる呼吸賦活作用、作用機序等に関する10報が提出された。また、安全性薬理試験に関する公表文献として20報、薬力学的薬物相互作用に関する公表文献として1報が提出された。

## (1) 効力を裏付ける試験 (参考 4.2.1.1-1~10)

### 1) 自発呼吸機能改善作用

#### ① 新生児ウサギを用いた呼吸機能に対する作用 (参考 4.2.1.1-1)

生後2~4日齢(9例)及び6~7日齢(10例)のウサギをプレチスモグラフチャンバーに入れ、カフェイン10mg/kgを腹腔内投与したときの呼吸機能が測定された。いずれのウサギにおいても、カフェイン投与により1回換気量の低下及び呼吸数の増加が認められたが、分時換気量はカフェイン投与前後で同程度であった (Trippenbach T et al. *Respir Physiol.* 40: 211-225, 1980)。

#### ② 早産未熟児ヒヒを用いた呼吸機能に対する作用 (参考 4.2.1.1-2)

帝王切開により摘出<sup>2</sup>された早産未熟児ヒヒ(15例)をプレチスモグラフチャンバーに入れ、カフェインクエン酸塩20mg/kgを生後1及び12時間後の計2回、20分かけて静脈内持続投与したときの呼吸機能が測定された。非投与例と比べ、カフェインクエン酸塩投与例では投与24時間後に吸入気酸素濃度、投与12~24時間後に最大吸気圧、投与18~24時間後に人工呼吸器の換気回数<sup>2</sup>の低下が認められた (Yoder B et al. *Acta Paediatr.* 94: 92-98, 2005)。

### 2) 低酸素モデルにおける呼吸機能改善作用

#### ① 新生児ブタを用いた低酸素下における呼吸機能に対する作用 (参考 4.2.1.1-5)

生後1~4日齢のブタ(7例)に、カフェインクエン酸塩20mg/kgを静脈内投与したときの低二酸化炭素/低酸素刺激による呼吸機能の変化に対する影響が検討された。カフェインクエン酸塩投与前後のいずれにおいても、低二酸化炭素/低酸素刺激2分後に分時換気量は増加したが、カフェインクエン酸塩投与前に認められた低二酸化炭素/低酸素刺激10分後における分時換気量の減少はカフェインクエン酸塩投与後には認められず、低二酸化炭素/低酸素刺激後の増加作用が維持された (Lopes JM et al. *Pediatr Pulmonol.* 17: 50-55, 1994)。

### 3) 作用機序

#### 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 (参考 4.2.1.1-8)

5種類のPDEアイソザイムに対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は、カフェインでは1mmol/L未満の濃度で観察され、テオフィリンは155~630µmol/Lであった。また、アデノシン受容体に対するIC<sub>50</sub>は、カフェインで約40~50µmol/L、テオフィリンで約10µmol/Lであった。 (Ukena D et al. *Biochem Pharmacol.* 45: 847-851, 1993)

<sup>2</sup> 妊娠期間の67%に相当する125日目に摘出された。

## (2) 安全性薬理試験 (参考 4.2.1.3-1~20)

### 1) 中枢神経系に対する作用 (参考 4.2.1.3-1~8)

カフェインを新生児ラットに胃内投与 (最大 20 mg/kg) 、又は母ラットに経口投与 (最大 138 mg/kg) し、胎盤及び母乳を介して摂取させたときの中枢神経系に対する作用が検討され、呼吸機能改善作用を示す投与量において、自発運動量の低下、オペラント学習障害、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が認められた (Zimmerberg B et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 39: 883-888, 1991、Pan HZ and Chen HH. *Psychopharmacol.* 191: 119-125, 2007) 。

### 2) 心血管系に対する作用 (参考 4.2.1.3-9~15)

新生児ラットの摘出心筋及び新生児ウサギの摘出灌流心臓に、カフェイン (ラット及びウサギでそれぞれ 1~5 及び 20 mmol/L) を添加したとき、添加前と比較し、ラットでは 1 mmol/L で 25%、2.5 mmol/L で 80%、5 mmol/L で 75% 心筋収縮力の増大が認められ、ウサギでは 20 mmol/L で 11% の最大発生張力の増大が認められた (Jourdon P et al. *J Mol Cell Cardiol.* 13: 861-865, 1981、George BL et al. *Dev Pharmacol Ther.* 7: 398-408, 1984) 。また、妊娠ラットにカフェイン 100 mg/kg を静脈内投与したときの胎児ラットの心電図が測定され、心拍数の増加、期外収縮、QT 間隔及び ST 間隔の短縮が認められた (Leal M et al. *Reprod Toxicol.* 4: 105-112, 1990) 。さらに、hERG を発現させた HEK293 細胞を用いた検討において、カフェイン処置により濃度依存的な hERG チャネルの阻害が認められ、阻害率は 0.1 mmol/L では約 12%、20 mmol/L では約 88% であった (Cockerill SL et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 316: 860-868, 2006) 。

## (3) 薬力学的薬物相互作用

### 1) テオフィリンとカフェイン併用時の痙攣の発現に対する影響 (参考 4.2.1.4-1)

雄性ラット (各群 8 例) に、カフェインクエン酸塩 (1.28 mg/分) 若しくはテオフィリン (アミノフィリンとして 1.03 mg/分) を単独静脈内投与したとき、又はカフェインクエン酸塩の前投与 (1.28 mg/分を 15 分間投与) 後、テオフィリンを静脈内投与したときの痙攣誘発作用が検討され、カフェインクエン酸塩単独投与群及びテオフィリン単独投与群における痙攣発現までの時間は、それぞれ 72 及び 50 分であり、痙攣発現までの投与量はそれぞれ 459 及び 261 mg/kg であった。カフェインクエン酸塩+テオフィリン投与群における痙攣発現までの時間及びテオフィリンの投与量は、それぞれ 44 分及び 231 mg/kg であり、痙攣発現までの時間の短縮及び痙攣発現までのテオフィリン投与量の減少が認められた (Yasuhara M et al. *J Pharm Sci.* 77: 745-747, 1988) 。

## <審査の概略>

申請者は、カフェインの呼吸促進作用機序について、以下のように説明している。

カフェインは、アデノシン受容体拮抗作用及びホスホジエステラーゼ活性阻害作用を有するが、カフェインではホスホジエステラーゼ活性阻害作用に比べて、アデノシン受容体拮抗作用が強く、アデノシンによる呼吸抑制作用に対して拮抗作用を示すことから (Ukena D et al. *Biochem Pharmacol.* 45: 847-851, 1993、Howell LL et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 254: 786-791, 1990) 、カフェインの呼吸促進作用機序として主にアデノシン受容体阻害作用が重要であると考えられる。また、



カフェインは、直接的な延髄の呼吸中枢に対する興奮作用に加え、Hering-Breuer 呼吸誘発反射の増強 (Trippenbach T et al. *Respir Physiol.* 40: 211-225, 1980)、並びに血中酸素濃度、二酸化炭素濃度及び pH に反応する末梢化学受容体に対する間接的な作用 (Blanchard PW et al. *J Appl Physiol.* 61: 133-137, 1986) 等を介して呼吸促進作用を示すと考えられる。

機構は、提出された公表文献より得られている知見を踏まえると、カフェインの呼吸促進作用は示されており、早産児無呼吸発作に対するカフェインの効果は説明可能と判断した。

機構は、カフェインによる中枢神経系作用及び心血管系作用について、作用発現量及び血中濃度 (血漿中濃度又は血清中濃度) 等を踏まえ、本剤の臨床用量においてヒト新生児に当該作用に関連する有害事象が発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

カフェイン投与による中枢神経系作用の発現はアデノシン受容体の感受性亢進に起因すると考えられる (Guillet R et al. *Neuropharmacol.* 30: 489-496, 1991、Guillet R et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 40: 811-817, 1991)。カフェイン投与によるヒト新生児の脳への影響に関する情報は限られており、早産児無呼吸発作に対する国内臨床試験 (NPC-11-1 試験) 及び公表文献等では、ヒト新生児においてカフェイン投与との関連が強く示唆される中枢神経系障害は認められていないものの (4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>「(2) 安全性について」の項参照)、安全性薬理試験の項に記載したとおり、胎児期若しくは新生児期に呼吸機能改善作用を示す投与量のカフェインを投与されたラットでは、自発運動量の低下、オペラント学習の障害、情動性の亢進等の行動異常が認められていること (Zimmerberg B et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 39: 883-888, 1991、Hughes RN. *Life Sci.* 38: 861-868, 1986)、その作用発現用量 (9~45 mg/kg) と同程度のカフェイン (20 mg/kg) がラットに投与された試験における血中濃度は 4.5~19 µg/mL と報告されており (Lau CE et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 50: 245-252, 1995、Burg A.W. *Drug Metablism Reviews.* 4: 199-228, 1975)、臨床における治療域血中濃度 (5~30 µg/mL、4. 「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照) と同程度であることを踏まえると、ヒト新生児に本剤の臨床推奨用量を投与した場合にカフェインの中枢神経系作用に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないと考える。ただし、痙攣については、臨床におけるカフェインの治療域血中濃度が 5~30 µg/mL であるのに対し、非臨床での痙攣発現用量及び血中濃度は 459 mg/kg 及び 456 µg/mL であること (Yasuhara M et al. *J Pharm Sci.* 77: 745-747, 1988)、臨床においては過量投与 (30 mg/kg 超、又は血中濃度が 50 µg/mL 以上) の症例においてのみ痙攣の発現が報告されていること (Banner W Jr and Czajka PA. *Am J Dis Child.* 134: 495-498, 1980、van den Anker JN et al. *Eur J Pediatr.* 151: 466-467, 1992) を踏まえると、ヒト新生児に本剤の臨床推奨用量を投与した場合に痙攣が発現する可能性は低いと考える。

カフェイン投与による心血管系作用の発現については、主にアデノシン受容体拮抗作用及びホスホジエステラーゼ活性阻害作用による細胞内 cAMP の上昇に起因すると考えられる (Arnaud MJ. *Prog Drug Res.* 31: 273-313, 1987)。安全性薬理試験の項に記載した公表文献において、新生児ラット及び新生児ウサギ摘出灌流心臓で心筋収縮力の増強が認められた際のカフェインの添加濃度 (ラット及びウサギでそれぞれ 1~5 及び 20 mmol/L) は、臨床における治療域血中濃度 (5~30 µg/mL) の 10 倍以上の濃度であったこと (Jourdon P et al. *J Mol Cell Cardiol.* 13: 861-865, 1981、

George BL et al. *Dev Pharmacol Ther.* 7: 398-408, 1984)、妊娠ラットにカフェインを投与したときの胎児の心電図において、心拍数の増加、期外収縮、QT 間隔及び ST 間隔の短縮が認められた際の胎児の血中濃度は 136 µg/mL と報告されており、臨床における治療域血中濃度 (5~30 µg/mL) の約 5 倍以上であったこと (Leal M et al. *Reprod Toxicol.* 4: 105-112, 1990)、カフェインによる hERG チャンネルの阻害について、臨床における治療域血中濃度 (5~30 µg/mL) と同程度の 0.1 mmol/L では約 12%の阻害が認められ、20 mmol/L では約 88%の阻害が認められたと報告されていること (Cockerill SL et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 316: 860-868, 2006) を踏まえると、カフェインの心血管に対する影響は、臨床における治療域血中濃度と比べ高い濃度で認められるものと考ええる。また、早産児に対するカフェインクエン酸塩の心血管系に関連する有害事象について、国内 NPC-11-1 試験や公表文献等では臨床用量において頻脈等の発現が認められるものの、臨床上問題となるような事象は認められていないこと (4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>「(2) 安全性について」の項参照) から、ヒト新生児に本剤の臨床推奨用量を投与した場合にカフェインの心血管系作用に関連して臨床上大きな問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、カフェインの中樞神経系作用については、ラットにおいて呼吸促進作用を示す用量及び血中濃度で観察されていること、心血管系作用についても、非臨床での発現濃度は臨床における治療域血中濃度 (5~30 µg/mL) と大きく乖離するものではないことを踏まえると、本剤の臨床使用時にはカフェインの中樞神経系作用及び心血管系作用に関連する有害事象の発現に留意すべきと考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ及びサルにおけるカフェインの経口投与又は静脈内投与時の薬物動態に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、米国での本剤の承認申請に用いられた公表文献、並びに PubMed より「caffeine」、「pharmacokinetics」、「animals」をキーワードとして 2013 年 4 月時点で検索された 522 報のうち、試験目的、試験方法、使用された実験動物種等を考慮し、18 報が提出された。

本項には、ヒトにおける成長に伴う薬物動態の変動等についても併せて記載している。また、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値で示している。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与試験 (参考 4.2.2.2-1~3)

ラット、ハムスター、ウサギ及び又はサル (すべて成熟動物) にカフェイン (1-methyl-<sup>14</sup>C 標識体) 25 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった (Burg AW. *Drug Metab Rev.* 4: 199-228, 1975)。

表2 各動物種にカフェイン (1-methyl-<sup>14</sup>C 標識体) 25 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	t <sub>1/2</sub> (時間)		t <sub>1/2ab</sub> (時間)		C <sub>max</sub> (μg/mL)
	カフェイン	総放射能	カフェイン	総放射能	カフェイン
ラット	2.8	5.4	0.1	0.1	18
ハムスター	3.1	3.5	0.1	0.5	18
ウサギ	3.7	11	0.7	0.7	22
サル	2.8	19	—	0.9	13

平均値。t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、t<sub>1/2ab</sub> : 吸収半減期、C<sub>max</sub> : 最高血中濃度。

イヌ (生後 1 日 9 例、生後 1 週間 13 例、生後 30~45 日 5 例、成熟 6 例) にカフェイン (50 mg/kg) を単回静脈投与したときの血中カフェイン濃度は表 3 のとおりであった (Warszawski D et al. *Biol Neonate*. 32: 138-142, 1977)。

表 3 各生後齢における薬物動態の変化

	t <sub>1/2</sub> (時間)	Vd (L/kg)	CL (L/kg/min) × 10 <sup>4</sup>
生後 1 日群	47.58±5.35	0.94±0.03	2.81±0.73
生後 1 週間群	24.09±1.95	0.84±0.04	4.43±0.47
生後 30~45 日群	3.7±0.53	0.60±0.03	21.15±0.7
成熟群	6.66±0.85	0.78±0.05	13.80±1.5

平均値±標準誤差。t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、Vd : 分布容積、CL : クリアランス。

## (2) 分布

### 1) 組織分布 (参考 4.2.2.3-3~4)

雄性成熟マウス (各時点 3 例) にカフェイン (<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C 標識体) 25 mg/kg (<sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C 比 : 15.6/1) を単回経口投与したとき、放射能は投与 5 分後に全身に分布し、肝臓、血漿、腎臓、心臓、脾臓では投与 5 分後に最高値を示し、筋肉、脳、精巣、肺では投与 30 分後に最高値を示した。投与 24 時間後もいずれの組織においても放射能は検出されたが、最高値の 1/8~1/30 まで低下していた (Burg AW and Werner E. *Biochem Pharmacol*. 21: 923-936, 1972)。

雄性成熟マウスにカフェイン (<sup>14</sup>C 標識体) 11 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィーにおいて、主に嗅覚器上皮、腎臓、肝臓、胆嚢、口腔上皮、気管、涙腺、消化管、消化管内容物及びメラニン組織に放射能が認められた (Lachance MP et al. *Toxicol Appl Pharmacol*. 71: 237-241, 1983)。

### 2) 幼若動物と成熟動物における分布の差異 (参考 4.2.2.3-5)

新生児イヌ (生後 2 日、8 例) 及び成熟イヌ (17 例) にカフェイン 50 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 3 時間後には骨格筋及び脳において、投与 10 時間後には全組織において成熟イヌよりも新生児イヌにおいて高いカフェイン濃度が認められた。新生児イヌにおける投与 36 時間後の検討において、腎臓、脳及び骨格筋中のカフェイン濃度は、投与 10 時間後の成熟イヌよりも高かった (Warszawski D and Gorodischer R. *Pediatr Pharmacol*. 1: 341-346, 1981)。

### 3) 胎児移行 (参考 4.2.2.3-6、参考 5.4.3.2-6)

雌性成熟ラット (妊娠 20 日、各時点 4~6 例) にカフェイン 5 又は 25 mg/kg を単回経口投与したとき、母獣で投与 30~60 分後、胎児で投与 30 分~3 時間後に C<sub>max</sub> に達し、カフェイン 5 mg/kg

及び 25 mg/kg 投与時の各組織における  $C_{max}$  は、血漿では 20  $\mu\text{mol/L}$  及び 102  $\mu\text{mol/L}$ 、胎盤では 19  $\mu\text{mol/kg}$  及び 128  $\mu\text{mol/kg}$ 、羊水では 21  $\mu\text{mol/L}$  及び 101  $\mu\text{mol/L}$ 、胎児血液では 19  $\mu\text{mol/L}$  及び 100  $\mu\text{mol/L}$ 、胎児肝臓では 15  $\mu\text{mol/kg}$  及び 72  $\mu\text{mol/kg}$ 、胎児腎臓では 15  $\mu\text{mol/kg}$  及び 86  $\mu\text{mol/kg}$  であった (Abdi F et al. *Xenobiotica*. 23: 449-456, 1993)。

ヒトについて、日常的にカフェイン含有飲料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 (32 検体)、臍帯血清 (32 検体) 及び新生児血漿 (31 検体) 中のカフェイン、主要代謝物であるテオフィリン及びパラキサンチン濃度を測定したところ、母体血清ではそれぞれ 2.80  $\mu\text{g/mL}$ 、2.87  $\mu\text{g/mL}$  及び 2.99  $\mu\text{g/mL}$ 、臍帯血清ではそれぞれ 0.373  $\mu\text{g/mL}$ 、0.436  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.401  $\mu\text{g/mL}$ 、新生児血漿ではそれぞれ 0.603  $\mu\text{g/mL}$ 、0.744  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.728  $\mu\text{g/mL}$  であった (若松章夫ら。日本新生児学会誌 21: 595-598, 1985)。

#### 4) タンパク結合 (参考 4.2.2.3-8、参考 5.4.3.2-8)

授乳ウサギ (出産後 17~22 日、10 例) 及び幼若ウサギ (生後 19~21 日、10 例) にカフェイン 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清タンパク結合率はそれぞれ 24.2% 及び 11.6% であった (McNamara PJ et al. *Drug Metab Dispos*. 20: 302-308, 1992)。

ヒト血漿アルブミンに対するカフェインのタンパク結合率は 37.81% であり、健康若年成人 (18.8~30.0 歳、10 例) 及び健康高齢者 (66.0~78.2 歳、8 例) にカフェイン 5 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿タンパク結合率はそれぞれ 35.45% 及び 34.97% であった (Blanchard J. *J Pharm Sci*. 71: 1415-1418, 1982)。

#### 5) ヒトにおける脳脊髄液への移行 (参考 5.4.3.2-1~2)

早産児無呼吸発作患児にカフェインを負荷投与として 10 mg/kg 静脈内投与、維持投与として 2.5 mg/kg/日 (4 例) を投与したときのカフェインの平均脳脊髄液/血中濃度比は 0.98 であり (Turmen T et al. *J Pediatr*. 95: 644-646, 1979)、負荷投与として 15 mg/kg、維持投与として 5 mg/kg/12 hr (2 例) を投与したときの平均脳脊髄液/血中濃度比は 0.96 であった (Somani SM et al. *J Pediatr*. 96: 1091-1093, 1980)。

#### (3) 代謝 (参考 4.2.2.4-1~2、参考 4.2.2.4-4~7、参考 4.2.2.4-9、参考 5.4.3.3-1~2)

ラット、マウス及びハムスター (すべて成熟動物) にカフェイン (1-methyl- $^{14}\text{C}$  標識体) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに排泄された尿中代謝物として、パラキサンチン、6-amino-5-(N-formylmethylamino)-1,3-dimethyluracil、1-Methylxanthine、テオフィリン、1-Methyluric acid、1,3-Dimethyluric acid、1,7-Dimethyluric acid、1,3,7-Trimethyluric acid、1,3,8-Trimethylallantoin、6-amino-5-(N-formylmethylamino)-3-methyluracil 及び 3 種類の未同定の代謝物が認められた (Arnaud MJ. *Drug Metab Dispos*. 13: 471-478, 1985)。ラットの主な代謝経路について、N-脱メチル化 (パラキサンチン、テオフィリン、テオブロミン等への代謝) には CYP1A2 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)、C-8 位の酸化 (1,3,7-Trimethyluric acid 等への代謝) には CYP3A が主に関与すると推察されている (Chung WG et al. *Chem Biol Interact*. 113: 1-14, 1998、Kot M and Daniel WA.

*Pharmacol Rep.* 59: 296-305, 2007、Daniel WA et al. *Pol J Pharmacol.* 53: 615-621, 2001、Chung WG and Cha YN. *Biochem Biophys Res Commun.* 235: 685-688, 1997)。

生後 1、7、14、21、28、35 及び 120 日齢のラットの肝臓切片を用いてカフェイン代謝活性が検討された。生後 1 日齢で活性が最も低く、生後 21 日齢で最も高くなり、28~120 日齢では日齢の増加に伴い活性が減少した (Bienvenu T et al. *Drug Metab Dispos.* 21: 178-180, 1993)。

ヒト成人及び新生児由来培養遊離肝細胞にカフェイン (8-<sup>14</sup>C 標識体) 100 µmol/L 又は 1 mmol/L を添加しインキュベーションしたとき、成人由来肝細胞ではカフェイン、テオフィリン、パラキサンチン、1,3,7-trimethyluric acid、テオブロミン及び 6-amino-5-(N-formylmethylamino)-1,3-dimethyluracil が認められ、新生児由来肝細胞ではカフェイン及びテオフィリンが認められた (Berthou F et al. *Biochem Pharmacol.* 37: 3691-3700, 1988)。

ヒトにおけるカフェインの主な一次代謝物はテオブロミン (N1-脱メチル化体)、パラキサンチン (N3-脱メチル化体)、テオフィリン (N7-脱メチル化体) 及び 1,3,7-Trimethyluric acid (C8-水酸化体) であり、小児及び成人におけるカフェインの代謝には CYP1A2 が主に関与し、その他 CYP2E1、CYP3A4 が関与していることが報告されている (Tassaneeyakul W et al. *Biochem Pharmacol.* 47: 1767-1776, 1994)。

ヒトにおけるカフェインの代謝経路は図 1 のとおりと推定されている (Arnaud MJ. *Prog Drug Res.* 31: 273-313, 1987)。

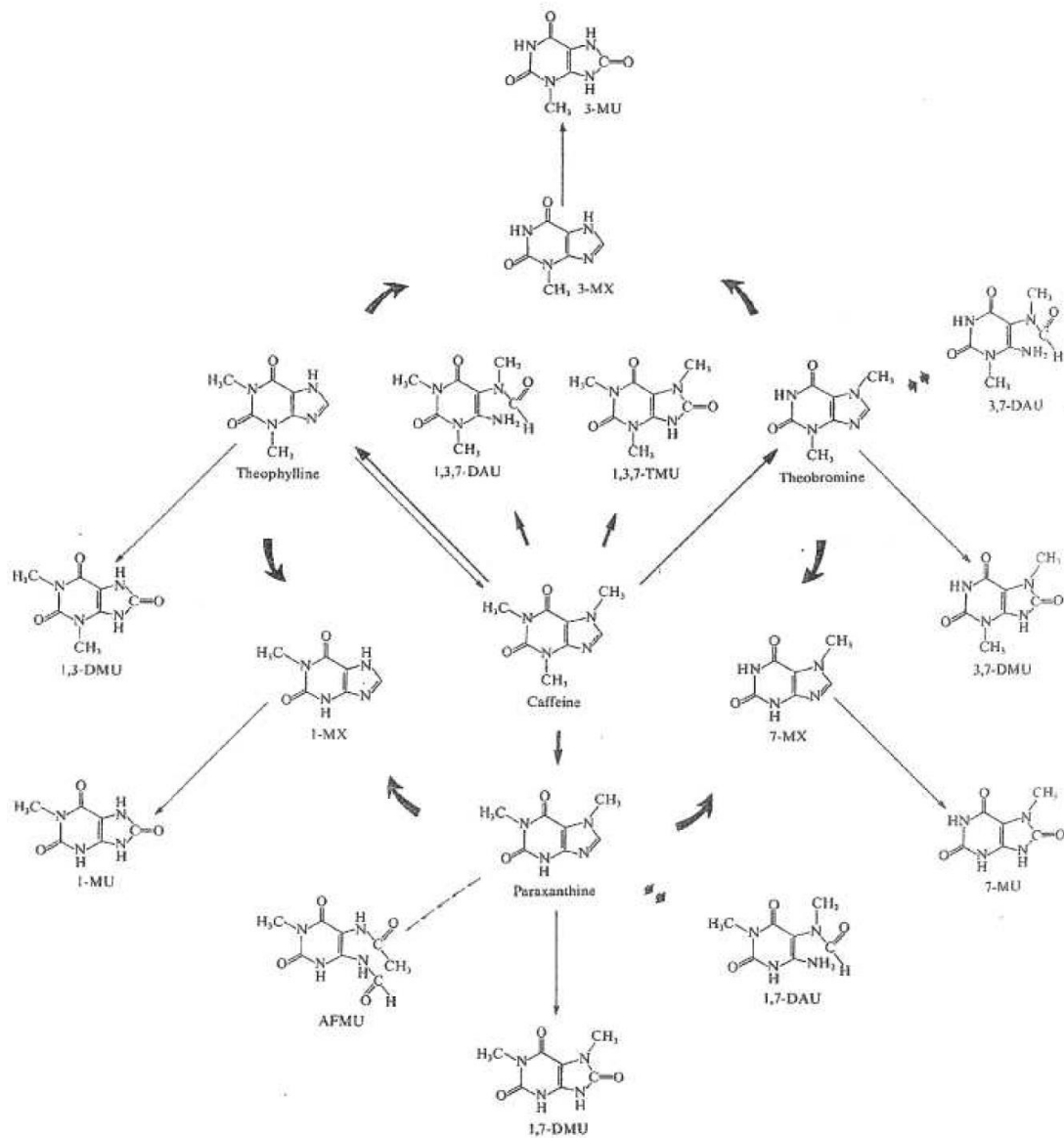


図1 ヒトにおけるカフェインの代謝経路

## 1) ヒトにおける成長に伴う薬物動態の変化

### ①尿中代謝物 (参考 5.4.3.3-3)

血中濃度が 5~20 µg/mL になるようにカフェインが投与された生後 8 日から 8 ヶ月までの乳児 (10 例)、及び成人 (3 例) における尿中代謝物が検討された。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 ヶ月までは 86%と、大部分は未変化体として尿中に排泄されたのに対し、生後 7~9 ヶ月には成人とほぼ同等の 2%になった。また、カフェイン代謝物のモル濃度比は生後期間に伴い増加したことから、早産児において薬物代謝酵素は未発達であることが示唆された (Aldridge A et al. *Clin Pharmacol Ther.* 25: 447-453, 1979)。

### ②半減期 (参考 5.4.3.3-5)

早産児無呼吸発作患児 (23 例) にカフェインクエン酸塩 20 mg/kg を投与後、維持投与としてカフェインクエン酸塩 3~5 mg/kg/日を投与したとき、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 (Le Guennec JC et al. *Pediatrics.* 76: 834-840, 1985)。

### ③クリアランス及び分布容積 (参考 5.4.3.3-6)

生後 15~22 日の新生児 (計 5 例<4 例は早産児>) 及び生後 15~588 日の乳児 (16 例) にカフェインクエン酸塩を投与したとき、カフェインの消失半減期は生後月齢の増加に伴い短縮し、おおむね生後 4 ヶ月以降でほぼ一定になった。また、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 ヶ月以降でほぼ一定になった。分布容積は生後月齢に関わらずほぼ一定であった (Pons G et al. *Dev Pharmacol Ther.* 11: 258-264, 1988)。

## 2) 酵素阻害及び酵素誘導 (参考 4.2.2.6-1~2)

カフェイン (0.1%、0.2%又は 0.3%) を 2 週間飲水投与させた雄性成熟ラット (各群 5 例) より作成された肝ミクロソームを用いて、薬物代謝酵素活性が検討された。カフェイン 0.1%、0.2%及び 0.3%の各濃度群における CYP1A 活性は対照群と比較してそれぞれ 6.74 倍、11.01 倍及び 11.70 倍、CYP2B 活性はそれぞれ 4.61 倍、6.16 倍及び 6.09 倍上昇し、CYP1A2 及び CYP2B の発現量の増加が認められたが、CYP2E1、CYP3A 及び CYP4A1 活性について、各濃度群間で大きな相違は認められなかった (Ayalogu E O et al. *Biochim Biophys Acta.* 1272: 89-94, 1995)。

カフェイン 150 mg/kg を 3 日間経口投与した雄性成熟ラット (8 例) より作成された肝ミクロソームにおけるカフェインの脱メチル化体及び C8-酸化体の産生量は、カフェイン非投与ラットより作成された肝ミクロソームと比較して約 2 倍に増加し、カフェインの投与により自己代謝が促進されることが示唆された (Berthou F et al. *Life Sci.* 57: 541-549, 1995)。

## (4) 排泄

### 1) 糞中及び胆汁中排泄 (参考 4.2.2.5-1~2)

ラット、マウス及びハムスター (すべて成熟動物) にカフェイン (1-methyl-<sup>14</sup>C 標識体) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中総放射能排泄率はそれぞれ

68.2%、70.0%及び67.1%であり、呼気中総放射能排泄率はそれぞれ20.6%、13.9%及び15.3%であった (Arnaud MJ. *Drug Metab Dispos.* 13: 471-478, 1985)。

生後2、7及び35日齢のイヌ(各1例)にカフェイン(1-methyl-<sup>14</sup>C標識体)50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与量に対する尿中総放射能排泄率は2日齢で60.7%、7日齢で67.1%、35日齢で89.6~92.2%と生後日齢の増加に伴い増加し、尿中カフェイン未変化体排泄率は2日齢で17.1%、7日齢で14.8%、35日齢で5.0~6.1%と生後日齢の増加に伴い減少した (Warszawski D et al. *Drug Metab Dispos.* 10: 424-428, 1982)。

## 2) 乳汁移行 (参考 4.2.2.5-3、参考 5.4.3.2-4~5)

授乳ウサギ(出産後17~22日、10例)にカフェイン5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、乳汁中にカフェイン未変化体及び代謝物が認められ、乳汁中カフェイン濃度推移は血中カフェイン濃度推移とほぼ同様であった (McNamara PJ et al. *Drug Metab Dispos.* 20: 302-308, 1992)。

授乳中のヒト健康女性にカフェイン150 mgを単回経口投与したとき(5例)、投与2時間の乳汁中カフェインAUC/血中カフェインAUC比は0.52であり (Tyrala EE and Dodson WE. *Arch Dis Child.* 54: 787-800, 1979)、カフェイン100 mgを単回経口投与したとき(6例)、投与24時間の母乳中カフェインAUC/血中カフェインAUC比は左右の乳房別でそれぞれ0.809及び0.815であった (Stavchansky S et al. *Biopharm Drug Dispos.* 9: 285-299, 1988)。

## (5) 薬物相互作用

### 1) 公表文献等における薬物相互作用 (参考 5.4.3.7-1~9)

申請者は、本剤の薬物相互作用の可能性について、以下のように考察している。

公表文献等において、カフェインとの相互作用が報告されている薬剤は表4のとおりであった。カフェインは主にCYP1A2で代謝されるため、CYP1A2の基質となる薬剤及びCYP1A2の阻害又は誘導作用を有する薬物との間で相互作用が生じる可能性がある。早産児及び新生児では肝薬物代謝酵素が未発達であり、消失への影響は小さいことを踏まえると、代謝酵素に関連する相互作用の影響は限定的であると考え、本邦で早産児において本剤と併用される可能性のある薬剤について添付文書等で注意喚起を実施する予定である。

表4 カフェインとの薬物相互作用の可能性のある薬剤

カフェインの代謝酵素を阻害する薬剤及び食品	抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、テルビナフィン)、メキシレチン、ベラパミル、ジスルフィラム、フルボキサミン、シメチジン、メトキサレン、経口避妊薬、キノロン系抗菌薬(エノキサシン*、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ロメフロキサシン、ピペミド酸、ペフロキサシン*)、オランザピン、イドロシラミド*、チアベンダゾール*、アルテミシニン*、生薬(エキネシア)、ジルチアゼム、グレープフルーツ、ナリンゲニン
カフェインの代謝酵素を誘導する薬剤	フェノバルビタール、フェニトイン
併用薬のPK/PDが影響される薬剤	アセトアミノフェン、アスピリン、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ロラゼパム)、プロモクリプチン、クロザピン、ジピリダモール、リチウム、ケトプロフェン、フェニルプロパノールアミン*、テオフィリン、鉄、MAO阻害剤、ドキサプラム、メラトニン*
カフェインのPKは変えないが、二次代謝物への変換を阻害する薬剤及び食品	アロプリノール、クルクミン
カフェイン及び併用薬の消失を低下させる薬剤	テオフィリン

\*国内未販売



## <審査の概略>

機構は、公表文献を踏まえると、動物、ヒトにかかわらず、早産児では薬物代謝酵素が未発達であり、カフェイン投与後には生体内に吸収された薬物の大部分が未変化体として存在し、未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられることから、ヒト早産児への本剤の臨床使用に際しては、腎機能によるカフェインの生体内暴露量の変動に留意する必要があると考える。また、早産児では、カフェインの生体内挙動に及ぼす肝機能の影響、併用薬との薬物動態学的な相互作用の可能性等は小さいと考えられるが、生後週数又は受胎後週数の増加に伴い代謝機能が急速に発達することが報告されていることを踏まえると、本剤の投与期間が比較的長期に及ぶ場合には、カフェインの消失半減期の短縮による有効性の低下、また、併用薬との相互作用の発現リスクの増大等が想定されることから、早産児におけるカフェインの薬物動態について十分に理解した上で治療が行われるよう、臨床現場に適切に情報提供することが必要と考える。さらに、腎機能及び肝機能障害を有する患児における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

### (iii) 毒性に関する資料

#### <提出された資料の概略>

カフェインの単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験等の成績に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、米国での本剤の承認申請に用いられた公表文献、並びに PubMed より「caffeine」、「toxicity」、「animal」、「teratogenicity」、「mutagenicity」、「carcinogenicity」をキーワードとして2013年3月時点で検索された1079報のうち、試験目的、試験方法、使用された実験動物種等を考慮し、2報が提出された。

#### (1) 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-1)

成熟雄性ラット及び2日齢ラットにカフェイン 100~350 mg/kg が単回皮下投与され、LD<sub>50</sub> 値は投与後 24 時間でそれぞれ 265 mg/kg 及び 220 mg/kg、投与 1 週間後でそれぞれ 265 mg/kg 及び 155 mg/kg と判断された。投与後 24 時間には、成熟ラットにおいて強直間代性けいれん、振戦、無気力状態、唇を舐める動作が認められ、投与 1 週間後には、2 日齢ラットにおいて 100~175 mg/kg で授乳不全等に起因すると考えられる体重増加抑制又は体重の減少、及び死亡が認められた (Warszawski D et al. *Biol Neonate*. 34: 68-71, 1978)。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット 8 週間混餌投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-1)

未成熟雄性 SD ラット (95~105 g) に、カフェイン (0%又は 0.5%<約 300 mg/kg/日相当>) が 7 週間又は 8 週間混餌投与された。カフェイン投与群において体重増加抑制が認められ、精巣及び胸腺重量も低体重を反映し低値を示した。また、精原細胞の空胞変性及び退行性変化が認められたが、精子形成段階の各ステージは明瞭に観察された (Gans JH. *Food Chem Toxicol*. 22: 365-369,

1984)。

## 2) ラット 14 週間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-2)

雌性 Wistar ラット (150~200 g) に、カフェイン 0 (蒸留水) 又は 136-264 mg/kg が 14 週間経口投与された。カフェインの 14 週間投与による LD<sub>50</sub> 値は 150 mg/kg/日と判断された。死亡例では、呼吸不全及び呼吸不全に随伴する痙攣、食欲不振、乏渴感症、尿量減少、体重減少、結腸温の低下、尿検査値の異常が認められ、生存例では、摂水量及び尿量の増加、自傷行為、胸腺の萎縮、副腎皮質の肥大、心臓、肝臓、肺及び卵巣等の毛細管うっ血、腎臓の浮腫及びうっ血、胃腸管の粘膜肥厚又は炎症が認められたが、認められた所見の多くは既知のカフェインの薬理作用に基づく変化と考察されている (Boyd EM et al. *Can J Physiol Pharmacol.* 43: 995-1007, 1965)。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) マウス受胎能及び発生に関する試験 (参考 4.2.3.5.1-1)

雌性 C3H マウス (3 週齢) に、カフェイン 0 (飲水) 又は 0.05% (150~180 mg/kg/日相当) が交配前 6 週から妊娠期間中及び授乳 20 日まで飲水投与された。カフェイン投与群において、母動物の生殖能及び産子数に影響は認められなかった。カフェインが投与された母動物からの出生児については、授乳 0 日の体重に影響は認められなかったが、授乳 20 日までの育成率の減少及び体重の低値が認められた (Nagasawa H and Sakurai N. *Life Sci.* 39: 351-357, 1986)。

#### 2) ラット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 (参考 4.2.3.5.3-1)

雌性 SD ラット (11 週齢) に、妊娠期間及び/又は出産後 14 日間までカフェイン (0, 0.25, 0.5 又は 1.0 g/kg 含有飼料、摂取量はそれぞれ 15.9, 35.3 又は 62.3 mg/kg/日相当) が混餌投与された。1.0 g/kg 含有飼料を投与された母動物からの出生児では、出生時体重の低値が認められた。また、1.0 g/kg 含有飼料を妊娠期間及び出産後 14 日間まで投与された母動物から出生した児では体重増加量の減少傾向が認められたが、1.0 g/kg 含有飼料を出産後 14 日間にのみ投与された母動物により哺育された幼若ラット (乳汁中のカフェインにのみ暴露された幼若ラット) において、影響は認められなかった。母動物のカフェイン摂取時における新生児の成長・発達に対する無毒性量は 0.5 g/kg 含有飼料投与時の 35.3 mg/kg/日と判断されている (Aeschbacher HU et al. *Toxicol Lett.* 7: 71-77, 1980)。

なお申請者は、無毒性量である 35.3 mg/kg/日において、新生児ラットにおけるカフェイン投与量は 13.7 mg/kg/日、血中カフェイン濃度は 8~20 µg/mL と推定され<sup>3</sup>、臨床における本剤の初回投与量 (無水カフェインとして) である 10 mg/kg/日、治療域血中濃度 (5~30 µg/mL、4. 「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照) と同程度と考えられる旨を説明している。

### <審査の概略>

<sup>3</sup> 公表文献等より、ラットに 35.3mg/kg/日投与時の推定暴露量は約 19.0 µg/mL (37.9mg/kg 投与時の C<sub>max</sub><Lau CE et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 50: 245-252, 1995>)、乳汁中カフェイン濃度は血中カフェイン濃度と同程度 (McNamara PJ et al. *Drug Metab Dispos.* 20: 302-308, 1992, Tyrala EE and Dodson WE. *Arch Dis Child.* 54: 787-800, 1979, Stavchansky S et al. *Biopharm Drug Dispos.* 9: 285-299, 1988)、乳汁量は 36 mL/日 (鈴木 一由ら. *日本獣医学雑誌* 55: 561-564, 1993)、新生児体重は 5 g、出生数は 10 匹として推定された。

機構は、本剤の有効成分である無水カフェインの既承認投与経路は経口投与のみであり、今回の申請において新投与経路に該当する静脈内投与で毒性試験成績が提出されていないことに対して、カフェイン安息香酸ナトリウム塩としてカフェインの静脈内投与における使用実績があることに加え、カフェインのバイオアベイラビリティはほぼ 100%であり、全身毒性のプロファイルは経口投与による毒性試験から十分考察可能であることから、投与経路変更による無水カフェインの毒性評価には大きな問題はないものと判断した。

また、本申請において提出されている毒性試験成績から、幼若・未成熟動物に特有なカフェインの毒性は認められておらず、ヒト早産児への臨床推奨用量での本剤の投与に当たり、毒性の観点から特段の問題は示唆されていないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

参考資料として、食事の影響に関する公表文献 (5.4.1.1-4) 等が提出された。なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値で示している。

##### (1) 食事の影響 (参考 5.4.1.1-4)

無呼吸発作を繰り返す早産児 (各群 8 例) を対象に、カフェインクエン酸塩の薬物動態に及ぼす哺乳の影響が検討された。カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を経口投与直後に哺乳した患児及び哺乳 3 時間後にカフェインクエン酸塩 20 mg/kg が経口投与された患児における薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 12.8 及び 12.8  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-12}$  が 139 及び 143  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{max}$  が 5.9 及び 3.4 時間、 $K_a$  が 2.4 及び 4.4  $\text{hr}^{-1}$  であり、大きな相違は認められなかった (Giacchia GP et al. *Dev Pharmacol Ther.* 12: 205-210, 1989)。

##### (ii) 臨床薬理試験の概要

###### <提出された資料の概要>

評価資料として国内 NPC-11-1 試験 (5.3.5.2-1) において検討された薬物動態に関する成績が提出された。また、参考資料としてカフェインの臨床薬理試験に関する公表文献等が提出された。血中カフェイン濃度は、国内 NPC-11-1 試験では液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) により測定された (定量下限: 0.5  $\mu\text{g/mL}$ )。なお、血中濃度及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示している。

##### (1) 早産児における薬物動態

###### <国内試験成績>

##### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: NPC-11-1 試験<2011年11月~2012年10月>)

日本人早産児無呼吸発作患児 (23 例) を対象とした非盲検非対照試験において、日本人患児における本剤の薬物動態が検討された。用法・用量は、負荷投与として本剤 20 mg/kg (カフェインクエン酸塩としての量、以下同様) を 30 分かけて静脈内投与後、維持投与として、負荷投与 24 時

間後から本剤 5 mg/kg を 1 日 1 回 10 分かけて静脈内投与、若しくは経口投与（経口投与可能な場合）することと設定され（初期維持投与量）、初期維持投与量において効果不十分の場合には、維持投与量を 10 mg/kg/日に増量することが可能と設定された。

血中カフェイン濃度の経時推移は表 5 のとおりであった。なお、代謝物（テオフィリン、テオブロミン及びパラキサンチン）の血中濃度はほとんどの患児で定量下限（各 0.5 µg/mL）以下であった。

表 5 日本人早産児無呼吸発作患児に本剤 20 mg/kg を静脈内投与後、本剤 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与、若しくは経口投与したときの血中カフェイン濃度推移

測定時期	投与前	投与 1 日目 (投与開始 1 時間後)	投与 2 日目 (本剤投与前)	投与 5 日目 (本剤投与前)	投与 8 日目 (本剤投与前)	維持投与終了 24 時間後
全被験者 (µg/mL)	1.65 ± 1.95 (23)	11.42 ± 3.86 (23)	11.87 ± 3.28 (23)	15.09 ± 3.87 (15)	18.82 ± 4.91 (16)	18.55 ± 6.20 (17)
5 mg/kg 投与例 (µg/mL)	-	-	-	14.60 ± 2.58 (11)	15.24 ± 2.89 (8)	14.12 ± 3.15 (10)
10 mg/kg 投与例 (µg/mL)	-	-	-	16.45 ± 6.66 (4)	22.40 ± 3.74 (8)	24.89 ± 2.87 (7)

平均値 ± 標準偏差 (例数)。投与 5 日目及び投与 8 日目の採血は、治験担当医師の判断で実施された。

維持投与期において、23 例中 12 例で 10 mg/kg/日に増量され、血中カフェイン濃度は増量前 12.8±4.3 µg/mL、増量後 20.1±5.1 µg/mL であった。

また、維持投与期において、静脈内投与から経口投与に変更された被験者は 9/23 例であり、そのうち同一用量で投与経路が変更された 5 例の血中カフェイン濃度は、静脈内投与時 14.2±1.8 µg/mL、経口投与時 14.7±2.0 µg/mL であり、投与経路変更による血中カフェイン濃度の変動は認められなかった。なお、申請者は、健康成人にカフェインを経口投与した場合、約 30 分で速やかに最高血中濃度に到達し、バイオアベイラビリティはほぼ 100%と報告されていること (Blanchard J et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 24: 93-98, 1983)、早産児無呼吸発作患児にカフェインクエン酸塩を経口投与したとき、速やかに吸収され、0.5～2 時間でほぼ最高血中濃度に到達すると報告されていること (Aranda JV et al. *J Pediatr.* 94: 663-668, 1979)、臨床試験の血中濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果より、早産児においても高いバイオアベイラビリティを示すと類推されること (下記「2) 母集団薬物動態解析」の項参照) から、本剤の静脈内投与時及び経口投与時の有効性及び安全性に临床上大きな相違はないと考える旨を説明している。

## 2) 母集団薬物動態解析 (参考 5.3.3.5-2)

国内 NPC-11-1 試験 (23 例、110 測定点) 及び国内 NPC-11-1 試験と同様の製剤を用いて実施された海外 OPR-001 試験 (58 例、284 測定点、Erenberg A et al. *Pharmacotherapy.* 20: 644-652, 2000) の血中薬物濃度のデータを用いて、NONMEM Version 7.2.0 を使用して母集団薬物動態解析が実施された。1 次吸収過程を含む 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、共変量選択<sup>4</sup>を行ったところ、CL に対して体重及び生後日齢、Vd に対して体重が選択され、最終モデルは以下のとおりであり、バイオアベイラビリティ (F<sub>oral</sub>) は、0.895 と推定された。

<sup>4</sup> 検討された共変量は、人種/試験、在胎週数、生後日齢、性別、各投与直前測定体重 (kg)、出生体重 (kg)、投与開始時体重 (kg)。

$$CL(L/hr) = (0.0392 \times \text{体重} < \text{kg} > + 0.0000865 \times \text{生後日齢} < \text{日} >) \times \exp(0.0472)$$

$$Vd(L) = 0.845 \times \text{体重} < \text{kg} > \times \exp(0.0505)$$

$$Ka(hr) = 0.991$$

母集団薬物動態解析において人種は統計学的に有意な共変量ではなかったため、本剤の薬物動態に人種差の影響はないと考察されており、最終モデルを用いて推定された薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

表6 薬物動態パラメータの推定値

試験番号	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	Vd (L)
海外 OPR-001 試験	58	12.06 ± 2.08	137.0 ± 32.1	0.0054 ± 0.0015	1.041 ± 0.337
国内 NPC-11-1 試験	23	12.41 ± 2.26	133.1 ± 27.4	0.0062 ± 0.0018	1.153 ± 0.302

平均値±標準偏差

また、最終モデルを用いた場合、本剤 20 mg/kg を静脈内投与後、5 mg/kg/日を経口維持投与したとき、及び、本剤 20 mg/kg を静脈内投与後、10 mg/kg/日を経口維持投与したときの血中カフェイン濃度推移のシミュレーションは図2のとおりであり、5 mg/kg/日維持投与において国内外成書等で治療域と記載されている 5~30 μg/mL の範囲内でおおむね推移すると推測され、10 mg/kg/日維持投与の場合でも、毒性発現域 (50 μg/mL) を超える可能性は低いと説明されている。

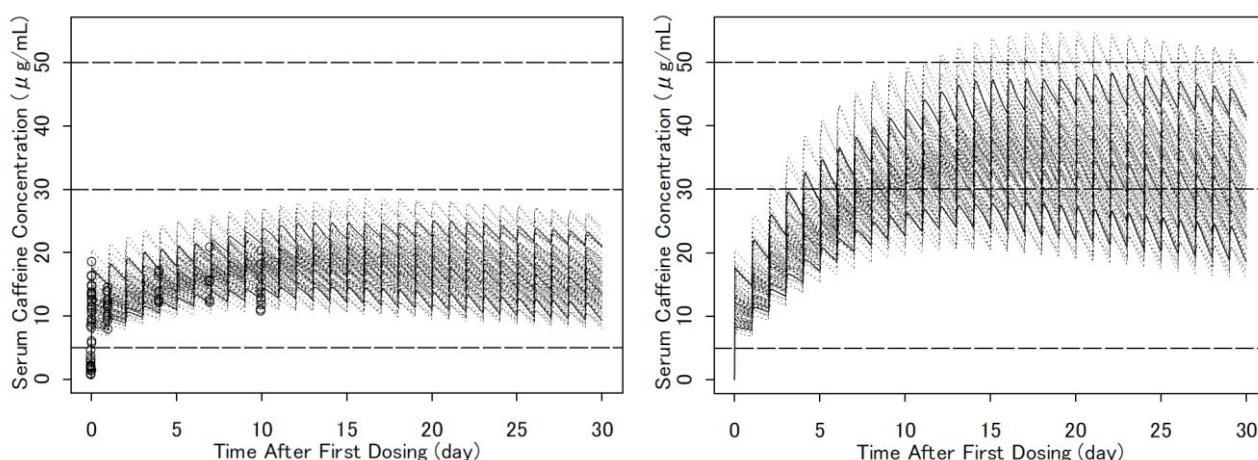


図2 本剤 20 mg/kg 静脈内投与し、24 時間後から 5 (左図) 又は 10 mg/kg/日 (右図) を維持投与したときの血中カフェイン濃度推移 (母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション<sup>a</sup>)  
a: 点線はシミュレートされた 100 例の濃度推移、上下太線はそれぞれ 95% 値、5% 値、横破線は治療域 (下 2 本) 及び毒性発現域下限 (上 1 本) を示す。

## (2) 肝及び腎機能障害患児への投与 (参考 5.4.3.6-2)

早産児無呼吸発作患児 (101 例) に対してカフェインクエン酸塩 2.5~10.9 mg/kg が投与された観察研究において、軽度の肝機能障害 (13 例)、腎機能障害 (23 例) を有する患児の血中カフェイン濃度は肝機能及び腎機能が正常な患児と同程度であった (Natarajan G et al. *Pediatrics*. 119: 936-940, 2007)。

なお申請者は、早産児においてカフェインは主に腎臓から排泄されるが、上記の報告における患児の腎機能障害は軽度であったため、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いこと、また、早産児における肝臓でのカフェインの代謝機能は未発達であるが、正期産新生児では生後1ヵ月以降に急速に発達することが報告されていること (Aldridge A et al. *Clin Pharmacol Ther.* 25: 447-453, 1979<参考 5.4.3.3-3>)、受胎後40週以降の検討ではあるものの、胆汁うっ滞性の肝炎を伴う早産児無呼吸発作患児2例の消失半減期は、他の早産児無呼吸発作患児と比較して延長したとの報告もあること (Le Guennec JC et al. *Pediatrics.* 76: 834-840, 1985<参考 5.4.3.3-5>) を踏まえ、腎機能障害及び肝機能障害を有する患児には慎重に投与する旨を添付文書等で注意喚起する予定であると説明している。

## <審査の概略>

### (1) 血中濃度モニタリング (TDM) について

申請者は、臨床推奨用量投与時のカフェインの血中濃度とカフェインの治療濃度域及び毒性発現域との関係等を踏まえ、本剤投与時の TDM の必要性について以下のように説明している。

テオフィリンでは薬物動態の個体差が大きく、呼吸促進作用が発現する血中濃度に比較的近い血中濃度で悪心、嘔吐、痙攣、頻脈等の有害事象が発現することから、TDM が実施されている。国内外の教科書、海外添付文書等ではカフェインの治療域については、資料により違いはあるもののおおむね5~30 µg/mL の範囲と記載されており、国内 NPC-11-1 試験の各被験者の血中濃度は30 µg/mL 以下で、最も高い血中濃度を示した患児 (29.9 µg/mL) において発現した有害事象は軽度の乳児吐出であった。また、早産児又は正期産児にカフェインが過量投与された7報計10例 (Kulkarni PB and Dorand RD. *Pediatrics.* 64: 254-255, 1979<参考 5.4.5.4-5>、Banner W Jr and Czajka PA. *Am J Dis Child.* 134: 495-498, 1980<参考 5.4.5.4-6>、Perrin C et al. *Acta Paediatr Scand.* 76: 679-681, 1987<参考 5.4.5.4-7>、van den Anker JN et al. *Eur J Pediatr.* 151: 466-467, 1992<参考 5.4.5.4-8>、Anderson BJ et al. *Anaesth Intensive Care.* 27:307-311, 1999<参考 5.4.5.4-9>、Ergenekon E et al. *Paediatr Anaesth.* 11: 737-739, 2001<参考 5.4.5.4-10>、森下ら. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 46: 764, 2010<参考 5.4.5.4-11>) において、頭蓋内出血、頻脈、頻呼吸、振戦、易刺激性、痙攣等の有害事象が報告され、血中濃度が50 µg/mL を超える被験者において、重篤又は重度の有害事象の発現が報告されていたことから、50 µg/mL を超える濃度範囲が毒性発現域と考えられている。母集団薬物動態解析によるシミュレーションにおいて、本剤の最大維持投与量が10 mg/kg/日の場合、血中濃度が50 µg/mL を超える可能性は低いと考えられることを踏まえると(4.(ii)臨床薬理試験の概要「(1) 早産児における薬物動態2) 母集団薬物動態解析」の項参照)、本剤投与時には定期的な TDM の必要性は低いと考える。

機構は、国内 NPC-11-1 試験において本剤の最大維持投与量が10 mg/kg/日の場合、安全性上問題となる有害事象は認められていないこと(4.(iii)有効性及び安全性成績の概要の項参照)、治療域と考えられる最大血中濃度(30 µg/mL)を超えた被験者は認められず、母集団薬物動態解析のシミュレーションにおいても毒性発現域とされる血中濃度50 µg/mL を超える可能性は低いと推測されていること、海外において、カフェインクエン酸塩投与時の TDM は必須とされておら

ず、これまでに特段の問題は報告されていないことも勘案すると、本剤の通常の臨床使用において定期的な TDM の必要性は低いと考える。ただし、副作用発現が疑われる場合、腎機能障害患児に投与する場合、カフェイン含有食品を日常的に摂取している母親が出産した患児に投与する場合等には、血中濃度測定が考慮されるべきと考えることから、その旨を臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人早産児無呼吸発作患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (NPC-11-1 試験<5.3.5.2-1>) の成績が提出された。また、参考資料として国内外公表文献、教科書・成書等が提出された。

#### (1) 臨床試験成績

##### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : NPC-11-1 試験<2011年11月~2012年10月>)

日本人早産児無呼吸発作患児<sup>5</sup> (目標症例数 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、負荷投与として本剤 20 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与後、維持投与として、負荷投与 24 時間後から本剤 5 mg/kg を 1 日 1 回 10 分かけて静脈内又は経口投与することと設定され (初期維持投与量)、初期維持投与量において治験担当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 10 mg/kg/日に増量することが可能と設定された。投与期間は 10 日間 (負荷投与 1 日<投与 1 日目>+維持投与 9 日) と設定された。

総投与症例数 23 例全例が、FAS (full analysis set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 34.8% (8/23 例) であり、中止理由は、効果不十分 5 例、機械的人工換気の使用 2 例、機械的人工換気療法の使用及び有害事象の発現 1 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 1 日目から 10 日目までの各 24 時間における無呼吸発作回数が、負荷投与開始前 24 時間 (以下、ベースライン) の無呼吸発作回数から 50%以上減少した患児の割合 (発作抑制率) の推移は、表 7 のとおりであった。

<sup>5</sup> 出生時在胎週数が 28 週 0 日以上 33 週 6 日までであり、かつ生後 24 時間を超え、24 時間の間に無呼吸発作が 6 回以上認められる患児 (8 時間以上の観察で 6 回以上の発作が認められ、治験担当医師により安全性の観点から、無呼吸発作の観察を 24 時間継続することが困難と判断された場合、24 時間の経過観察がなくても対象と設定された)。

なお、本試験における無呼吸発作の定義は、以下のいずれかの条件を満たすものと設定された。

①20 秒間以上の呼吸停止

②呼吸停止が 20 秒未満であった場合、心拍数が 100/分以下を 5 秒以上持続する呼吸停止、又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) が 90%未満を 5 秒以上持続する呼吸停止

<sup>6</sup> ①24 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、かつ治験担当医師が継続困難と判断したとき、②24 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とき、③維持投与後にマスク&バギングを 1 回でも使用したとき、のいずれかに該当する場合。なお増量によっても①~③のいずれかに該当する場合は、試験を中止することと設定された。

表7 無呼吸発作抑制率の推移 (FAS、LOCF)

評価時期	本剤投与例 (23 例)	95%信頼区間
投与1日目	60.9 (14/23)	[40.9, 80.8]
投与2日目	60.9 (14/23)	[40.9, 80.8]
投与3日目	43.5 (10/23)	[23.2, 63.7]
投与4日目	47.8 (11/23)	[27.4, 68.2]
投与5日目	47.8 (11/23)	[27.4, 68.2]
投与6日目	56.5 (13/23)	[36.3, 76.8]
投与7日目	47.8 (11/23)	[27.4, 68.2]
投与8日目	52.2 (12/23)	[31.8, 72.6]
投与9日目	52.2 (12/23)	[31.8, 72.6]
投与10日目	52.2 (12/23)	[31.8, 72.6]

% (例数)

有害事象は、78.3% (18/23 例) に認められ、認められた全事象は表8のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は4.3% (1/23 例：新生児発疹) に認められたが、本剤との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、8.7% (2/23 例：胃出血1例、新生児高血圧1例) に認められた。

表8 投与開始から最終投与終了7日後までに認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (23 例)
乳児吐出	6 (26.1)
新生児嘔吐	4 (17.4)
血圧上昇	4 (17.4)
体温上昇	4 (17.4)
心拍数増加	3 (13.0)
紅斑	3 (13.0)
胃出血	2 (8.7)
呼吸数増加	2 (8.7)
眼脂	1 (4.3)
腹部膨満	1 (4.3)
膿痂疹	1 (4.3)
ブドウ球菌感染	1 (4.3)
代謝性アシドーシス	1 (4.3)
鼻の炎症	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)
新生児発疹	1 (4.3)
中毒性皮疹	1 (4.3)
新生児循環不全	1 (4.3)
新生児高血圧	1 (4.3)

例数 (%)

## (2) 公表文献、教科書等

### 1) 公表文献における記載

早産児無呼吸発作患児を対象としたカフェインの臨床試験に関する公表文献 17 報等が提出された。提出された公表文献は、米国での本剤の承認申請に用いられた公表文献等、並びに PubMed、JMEDPlus 及び JAPICDOC より「caffeine」「apnea」等をキーワードとして検索された臨床試験に関する文献 51 報、国内報告 105 報のうち、有効性評価に該当しない文献を除外し、選択されたものである。



プラセボ又は観察群（介入なし）を対照とした臨床試験に関する公表文献 5 報、カフェインの用量を検討した公表文献 5 報について、主な報告内容を以下に示した。

	出典	試験デザイン	用法・用量	結果	資料番号
1	Erenberg A et al. <i>Pharmacotherapy</i> . 20: 644-652, 2000	プラセボ対照 無作為化二重 盲検並行群間 比較試験 (海外 OPR-001 試験)	<二重盲検期> 負荷投与: 本剤 20 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与 維持投与: 本剤 5 mg/kg 又はプラセボを静脈内、若しくは経口投与 <非盲検期> 効果不十分な場合に非盲検期へ移行 負荷投与: 本剤 20 mg/kg を静脈内投与 維持投与: 本剤 6 mg/kg を静脈内、若しくは経口投与	<有効性> 投与 1 日目から 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から 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はプラセボ群と比較して高い傾向が示された。 <安全性> 有害事象の発現率は両群で同様であったものの、壊死性腸炎が本剤群 4 例、プラセボ群 2 例で認められ、3 例 (本剤群 2 例、プラセボ群 <本剤投与へ移行後>1 例) が死亡に至ったと報告されている。	参 考 5.4.5.3-1
2	Schmidt B et al. <i>N Engl J Med</i> . 354: 2112-2121, 2006	プラセボ対照 無作為化並行 群間比較試験	負荷投与: 本剤 20 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与 維持投与: 本剤 5 mg/kg/日又はプラセボを静脈内、若しくは経口投与 (10 mg/kg/日まで増量可) 陽圧換気装置を使用せずに最低 5 日間は試験薬の投与を継続し、試験担当医師の判断により投与を終了する。	<有効性> 最初の退院時までの観察期間において、カフェイン群ではプラセボ群と比較して、気管支肺異形成症の発現頻度の減少、動脈管開存症治療患児数 (薬物療法患児数、外科療法患児数) の減少が認められた。カフェイン群では陽圧換気施行期間の短縮傾向が認められた。 <安全性> カフェイン群ではプラセボ群と比較し、無作為化後の 3 週間で体重が一時的に低下したが、無作為化後 4 ~6 週において差は消失し、両群間でほぼ同様であった。	参 考 5.4.5.3-2
3	Schmidt B et al. <i>N Engl J Med</i> . 357: 1893-1902, 2007	プラセボ対照 無作為化並行 群間比較試験	同上	生後月齢 18~21 ヶ月時点における死亡及び神経発達障害 (脳性麻痺、認知機能の発達遅延、聴覚障害及び視覚障害) を有する被験者の割合は、カフェイン群 40.2% (377/937 例)、プラセボ群は 46.2% (431/932 例) であった (調整オッズ比 0.77、95%信頼区間[0.64,0.93]、p=0.008)。	参 考 5.4.5.3-3
4	Schmidt B et al. <i>JAMA</i> . 307: 275-282, 2012	プラセボ対照 無作為化並行 群間比較試験	同上	5 歳時点の小児における死亡又は 1 つ以上の障害を伴った被験者の割合は、カフェイン群 21.1% (176/833 例)、プラセボ群 24.8% (200/807 例) であった (調整オッズ比 0.82、95%信頼区間[ 0.65,1.03]、p=0.09)。	参 考 5.4.5.3-4
5	Murat I et al. <i>J Pediatr</i> . 99: 984-989, 1981	無作為化並行 群間比較試験	<グループ I> 負荷投与: カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を筋肉内投与 維持投与: カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与 <グループ II> 観察群 (介入なし)	<有効性> 投与後 1 日目、5 日目、15 日目の無呼吸インデックス (24 時間内に認められた無呼吸発作回数を 100 分単位の発作回数として算出) について、投与後 1 日目及び 5 日目においてカフェイン群と観察群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。 <安全性> 試験期間中、副作用は観察されなかった。	参 考 5.4.5.3-5

	出典	試験デザイン	用法・用量	結果	資料番号
6	Autret E et al. <i>Therapie.</i> 40:235-239, 1985	無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;グループ I&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を経口投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 3 mg/kg/日を経口投与（5mg/kg/日まで増量可）</p> <p>&lt;グループ II&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を経口投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与</p>	<p>&lt;有効性&gt;            グループ I 及びグループ II ともに、1 日当たりの無呼吸発作と徐脈の平均回数が、経日的に減少した。治療無効例の割合は、グループ I 28% (8/29 例)、グループ II 10% (3/30 例) であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;            胃食道逆流性疾患（グループ I 9 例、グループ II 16 例）、壊死性腸炎（グループ I 2 例）、頻脈（グループ I 3 例、グループ II 1 例）、胃腸出血（グループ I 1 例）が認められ、死亡が 3 例（壊死性腸炎 2 例、胃腸出血 1 例）に認められた。</p>	参 考 5.4.5.3-6
7	Romagnoli C et al. <i>Ther Drug Monit.</i> 14: 14-19, 1992	無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;グループ I&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 10 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与</p> <p>&lt;グループ II&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 10 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 2.5 mg/kg/日を経口投与</p> <p>&lt;対照群&gt;            観察群（介入なし）</p>	<p>&lt;有効性&gt;            投与開始後 9 日までの無呼吸発作の発現回数について、カフェイン群（グループ I 及びグループ II）と対照群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。</p> <p>&lt;安全性&gt;            カフェイン群のグループ I（高用量群）において、頻脈が 11/13 例に発現したが、対照群及びグループ II（低用量群）では認められなかった。また、嘔吐・食物不耐性及び高血糖は、低用量群と比較して、高用量群で多く発現した。</p>	参 考 5.4.5.3-7
8	Steer PA et al. <i>J Paediatr Child Health.</i> 39: 511-515, 2003	無作為化二重盲検並行群間比較試験	<p>&lt;グループ I&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 6 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 3 mg/kg/日を静脈内、若しくは経口投与</p> <p>&lt;グループ II&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 30 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 15 mg/kg/日を静脈内、若しくは経口投与</p> <p>&lt;グループ III&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 60 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 30 mg/kg/日を静脈内、若しくは経口投与</p>	<p>&lt;有効性&gt;            抜管の失敗率は、グループ I で 45% (19/42 例)、グループ II で 25% (10/40 例) 及びグループ III で 24% (11/45 例) であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;            頻脈がグループ I で 1/42 例、グループ II で 5/40 例、グループ III で 8/45 例に認められ、食物不耐性がグループ I で 13/42 例、グループ II で 14/40 例、グループ III で 21/45 例に認められた。そのほか、カフェインクエン酸塩投与保留、びくびく感が認められた。</p>	参 考 5.4.5.3-8
9	Steer P et al. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 89: F499-503, 2004	無作為化二重盲検並行群間比較試験	<p>&lt;グループ I&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 80 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg/日を静脈内、若しくは経口投与</p> <p>&lt;グループ II&gt;            負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を静脈内投与            維持投与：カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を静脈内、若しくは経口投与</p>	<p>&lt;有効性&gt;            グループ II に比べグループ I では、抜管失敗例数、無呼吸発作発現回数が少なく、無呼吸発作発現期間が短縮した。</p> <p>&lt;安全性&gt;            有害事象の発現、死亡、生後月齢 12 ヶ月時の神経学的評価について、両群間で明らかな差は認められなかった。投与後に出生時体重に回復するまでの時間はグループ II と比較して、グループ I で長かった。</p>	参 考 5.4.5.3-9

	出典	試験デザイン	用法・用量	結果	資料番号
10	Gray PH et al. <i>J Paediatr Child Health.</i> 47: 167-172, 2011	無作為化比較 試験	<グループ I> 負荷投与：カフェインクエン酸塩 80 mg/kg 維持投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg/日 <グループ II> 負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg 維持投与：カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日	生後 12 ヶ月の時点で、Griffiths 精神発達スケールを用いた指標は、グループ I で 98.0、グループ II で 93.6 であった。グループ I の死亡又は重大な障害に関する発現率は 15.4% (16/116 例)、グループ II は 24.2% (25/120 例) であった。	参 考 5.4.5.3-10

テオフィリンを対照とした臨床試験に関する公表文献 7 報について、主な報告内容を以下に示した。

	出典	試験デザイン	用法・用量	結果	資料番号
1	Brouard C et al. <i>Am J Dis Child.</i> 139: 698-700, 1985	無作為化並行 群間比較試験	<テオフィリン群> 負荷投与：アミノフィリン 5.5 mg/kg 静脈内投与 維持投与：血中テオフィリン濃度 5-10 $\mu$ g/mL を維持するように、8 時間ごとにアミノフィリン 0.8-2.5 mg/kg を静脈内投与又は経口投与 <カフェイン群> 負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg 筋肉内投与 維持投与：血中カフェイン濃度 8-16 $\mu$ g/mL を維持するように、カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与	負荷投与日及び負荷投与後 5 日目の無呼吸発作頻度に関して、ベースラインからの変化量について、群間差は認められなかった。	参 考 5.4.5.3-11
2	Bairam A et al. <i>J Pediatr.</i> 110: 636-639, 1987	無作為化二重 盲検並行群間 比較試験	<テオフィリン群> 負荷投与：6 mg/kg を静脈内投与 維持投与：2 mg/kg を 12 時間間隔で静脈内投与 <カフェイン群> 負荷投与：カフェイン 10 mg/kg を静脈内投与 維持投与：カフェイン 1.25 mg/kg を 12 時間間隔で静脈内投与	テオフィリン群 (10 例)、カフェイン群 (8 例) における心肺機能異常頻度はベースラインと比較して、投与開始後 3 日目及び 7 日目に、統計学的に有意に減少した。	参 考 5.4.5.3-12
3	Sims ME et al. <i>Am J Perinatol.</i> 6: 72-75, 1989	無作為化並行 群間比較試験	<テオフィリン群> 負荷投与：6.8 mg/kg を静脈内投与 維持投与：1.4 mg/kg を 8 時間間隔で静脈内投与 <カフェイン群> 負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を静脈内投与 維持投与：負荷投与 48 時間後から、カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与	人工呼吸器の設定状況、投与開始から抜管までの時間、5 日以内に再挿管した患児の割合において、群間差は認められなかった。	参 考 5.4.5.3-13
4	Fuglsang G et al. <i>Acta Paediatr Scand.</i> 78: 786-788, 1989	無作為化二重 盲検並行群間 比較試験	<テオフィリン群> 負荷投与：アミノフィリン 7.5 mg/kg を経口投与 維持投与：アミノフィリン 3.75 mg/kg を 1 日 2 回経口投与 <カフェイン群> 負荷投与：カフェインクエン酸塩 20 mg/kg を経口投与 維持投与：カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日を経口投与	投与後 1、2、4、6、9 及び 14 日における 24 時間中の平均無呼吸発作の頻度及び徐脈の頻度は両群とも減少し、群間差は認められなかった。	参 考 5.4.5.3-14

	出典	試験デザイン	用法・用量	結果	資料番号
5	Scanlon J E et al, <i>Arch Dis Child</i> . 67: 425-428, 1992	無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;グループ A (標準的用量投与)&gt;            負荷投与: カフェインクエン酸塩 25 mg/kg 経口投与            維持投与: カフェインクエン酸塩 6 mg/kg/日経口投与 (2 例は静脈内投与)</p> <p>&lt;グループ B (高用量投与)&gt;            負荷投与: カフェインクエン酸塩 50 mg/kg 経口投与            維持投与: カフェインクエン酸塩 12 mg/kg/日経口投与</p> <p>&lt;グループ C (テオフィリンの標準的用量投与)&gt;            負荷投与: テオフィリン 75 mg/kg 経口投与            維持投与: テオフィリン 3 mg/kg を 1 日 3 回経口投与</p>	無呼吸発作回数は、投与開始後 2 日間にわたり、3 群すべてにおいてベースラインから減少し、グループ C 約 20 回、グループ B 約 17 回及びグループ A 約 12 回であった。8 時間あたりの無呼吸発作回数において 50% を超える減少が達成された割合は、グループ A が 25% (4/16 例)、グループ B が 71.4% (10/14 例)、グループ C が 78.6% (11/14 例) であった。	参 考 5.4.5.3-15
6	Larsen PB et al. <i>Acta Paediatr</i> . 84: 360-364, 1995	無作為化二重盲検並行群間比較試験	<p>&lt;アミノフィリン群&gt;            負荷投与: アミノフィリン 6.2 mg/kg 静脈内投与            維持投与: アミノフィリン 3.1 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与又は経口投与</p> <p>&lt;カフェイン群&gt;            負荷投与: カフェインクエン酸塩 20.2 mg/kg 静脈内投与            維持投与: カフェインクエン酸塩 2.5 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与又は経口投与</p>	無呼吸発作回数及び徐脈回数とも、群間差は認められなかった。また、投与 10 日間における nasal CPAP 及び人工呼吸治療が必要となった日数についても、両群とも同様であった。投与 3 日後の心拍数及び投与 7 日後の胃腸吸引液については、カフェイン群は、アミノフィリン群より徐脈発生及び胃内吸引物が少なかった。	参 考 5.4.5.3-16
7	Skouroliakou M et al. <i>J Paediatr Child Health</i> . 45: 587-592, 2009	非盲検無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;テオフィリン群&gt;            負荷投与: 4.8 mg/kg (アミノフィリンとして 6 mg/kg) 静脈内投与            維持投与: 2 mg/kg (2.8 mg/kg まで増量可) を 12 時間ごとに静脈内投与 (アミノフィリンの 2.5~3.5 mg/kg に相当)</p> <p>&lt;カフェイン群&gt;            負荷投与: カフェインクエン酸塩 20 mg/kg 静脈内投与            維持投与: カフェインクエン酸塩 5 mg/kg/日 (10 mg/kg/日まで増量可) を静脈内投与又は経口投与</p>	24 時間以内に介入を必要とする無呼吸発作が 3 回未満の患児では、投与前と比較し、テオフィリン群では投与 1~3 日及び投与 4~7 日に無呼吸発作の有意な増加が認められたが、カフェイン群では同様であった。また、無呼吸発作が 3 回以上の患児では、テオフィリン及びカフェイン群のいずれも投与前と比較して投与 4~7 日に無呼吸発作の減少が認められた。	参 考 5.4.5.3-17

## 2) 海外の教科書における記載

教科書として以下の 8 編が参考資料として提出された。主な内容を以下に示した。

	出典	資料番号
1	Current Pediatric Therapy 18th ed. 2006	参考 5.4.5.1-1
2	Current Diagnosis & Treatment Pediatrics 19th ed. 2009	参考 5.4.5.1-2
3	Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011	参考 5.4.5.1-3
4	Manual of Neonatal Care 7th ed. 2012	参考 5.4.5.1-4
5	Avery's disease of the Newborn, 9th ed. 2012	参考 5.4.5.1-5
6	Pediatric Dosage Handbook 17th ed. 2010-2011	参考 5.4.5.1-6
7	WHO Model List of Essential Medicines For Children. 4th list (April 2013)	参考 5.4.5.1-7
8	WHO Model Formulary for Children 2010	参考 5.4.5.1-8

### ①Current Pediatric Therapy 18th ed. 2006 (参考 5.4.5.1-1)

早産児無呼吸発作に対してメチルキサンチン系薬剤は広く用いられていると記載されている。用法・用量は、治療域血中濃度が 5~20 µg/mL になるように、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の静脈内投与又は経口投与による負荷投与に続き、5 mg/kg/日を 1 日 1 回静脈内投与又は経口投与

することと記載されている。カフェインについては、定期的な血中濃度測定は不要であること、テオフィリンの投与からカフェインの投与に変更する際の負荷投与量は、テオフィリン投与量及び期間に応じて25～50%減量する必要があると記載されている。

#### ②Current Diagnosis & Treatment Pediatrics 19th ed. 2009 (参考 5.4.5.1-2)

メチルキサンチン系薬剤が薬物治療の第一選択であり、カフェインクエン酸塩が主に選択されると記載されている。用法・用量として、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の負荷投与に続き、5～10 mg/kg/日を投与すること、治療域血中濃度は 10～20 µg/mL であり、無呼吸発作の頻度を減じ重度の発作が消失する最小量を使用することと記載されている。また、カフェインの副作用としては、頻脈、食物不耐性があると記載されている。

#### ③Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011 (参考 5.4.5.1-3)

早産児無呼吸発作の治療薬としてテオフィリン及びカフェインが記載されており、カフェインはテオフィリンより頻脈、食物不耐症といった副作用が少ないと記載されている。用法・用量として、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の静脈内投与又は経口投与による負荷投与に続き、24 時間後から 5 mg/kg/日を 1 日 1 回静脈内又は経口投与すること、治療域血中濃度は 8～20 µg/mL であることが記載されている。

#### ④Manual of Neonatal Care 7th ed. 2012 (参考 5.4.5.1-4)

カフェインは、無呼吸発作の期間及び機械的人工換気の必要性を減少させ、テオフィリンよりも毒性が少ないとの記載がある。用法・用量として、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の静脈内投与又は経口投与による負荷投与 (30 分以上) に続き、24 時間後から 5～8 mg/kg/日を投与すること、無呼吸発作が持続する場合はさらに 10 mg/kg を投与し、維持用量を 20%まで増量すると記載されている。治療域血中濃度は 5～20 µg/mL と考えられているが、著者らは定期的な血中濃度測定は実施していないと記載されている。また、50 µg/mL 未満の血中濃度では、ほとんど毒性の発現はないと記載されている。

#### ⑤Avery's disease of the Newborn, 9th ed. 2012 (参考 5.4.5.1-5)

メチルキサンチン系薬剤が、早産児無呼吸発作に対する薬物治療の主要な薬剤とされ、テオフィリンとカフェインが記載されている。用法・用量は、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の負荷投与に続き、5 mg/kg/日を投与すること、必要に応じて 10 mg/kg/日まで増量することと記載されている。

#### ⑥Pediatric Dosage Handbook 17th ed. 2010-2011 (参考 5.4.5.1-6)

早産児無呼吸発作の治療薬としてカフェインクエン酸塩が記載されており、用法・用量は、カフェインクエン酸塩 10～20 mg/kg の静脈内投与又は経口投与による負荷投与に続き、5 mg/kg/日を 1 日 1 回静脈内投与又は経口投与するが、効果、安全性所見、負荷投与前のテオフィリン投与の有無及び血中濃度により投与量を調節すると記載されている。

**⑦WHO Model List of Essential Medicines For Children. 4th list (April 2013) (参考 5.4.5.1-7) 、  
WHO Model Formulary for Children 2010 (参考 5.4.5.1-8)**

早産児無呼吸発作の治療薬として、カフェインクエン酸塩が記載されている。用法・用量として、カフェインクエン酸塩 20 mg/kg の静脈内又は経口投与による負荷投与に続き、24 時間後から 5 mg/kg/日を 1 日 1 回投与すると記載されている。また副作用の発現がない場合、最大投与量の 20 mg/kg/日まで、24 時間ごとに 5 mg/kg ずつ増量可能と記載されている。またカフェインは、テオフィリンよりも安全性プロファイルに優れ、定期的な血中濃度測定は必要ないことが記載されている。発現率が 1%以上の有害事象として、悪心、嘔吐を含む胃不快感、食物不耐性、易刺激性、興奮、高血糖、低血糖、頻脈及び利尿、0.1～1%の有害事象として、昏睡、中枢神経の過度の刺激、0.1%未満の有害事象として、アシドーシス及び壊死性腸炎が記載されている。

**3) 国内の教科書における記載**

**①小川雄之亮ら編. 新生児学第2版. 482-519, 2000 (参考 5.4.5.5.4-3)**

早産児無呼吸発作の治療は、低濃度酸素投与、nasal CPAP、呼吸刺激薬投与、人工呼吸器による間欠的強制換気の順で実施するとされ、呼吸刺激薬として、テオフィリンやカフェイン等のメチルキサンチン系薬剤、ドキサプラム、ナロキソンが記載されている。

**<審査の概略>**

**(1) 有効性について**

機構は、国内臨床試験成績、国内外の教科書、公表文献等に基づき、カフェインの早産児無呼吸発作に対する有効性について、以下のように判断した。

複数の臨床試験においてカフェインはテオフィリンと同様の有効性を示すこと等が公表文献として報告されており、当該成績等に基づき、Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. (参考 5.4.5.1-3)、Avery's disease of the Newborn, 9th ed. (参考 5.4.5.1-5) をはじめとする小児、新生児の教科書、さらに WHO Model Formulary for Children 2010 において、早産児無呼吸発作に対する治療薬としてカフェインが記載されていることを踏まえると、カフェインは早産児無呼吸発作患児に対する標準的な薬物治療法のひとつとして国際的に広く認識されているものとする。

また、国内における早産児無呼吸発作患児を対象とした比較試験の実施可能性は低く、国内で実施された臨床試験 (NPC-11-1 試験) は非盲検非対照試験ではあるものの、海外で実施された臨床試験成績等の公表文献での報告と同様に、無呼吸発作回数の低下が投与 1 日目から投与期間を通して観察されており、日本人患児においてもカフェインの有効性は期待できるものとする。

なお、本邦において早産児無呼吸発作の治療薬として承認されているテオフィリン及びアミノフィリンでは TDM が必要であるのに対し、カフェインでは通常の臨床使用において TDM は不要と考えられ (4. (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略>の項参照)、また、テオフィリン及びアミノフィリンでは 1 日 2～3 回投与であるのに対し、カフェインは 1 日 1 回投与が可能であることも勘案すると、利便性の観点からもカフェインの臨床的意義が支持されるものとする。

## (2) 安全性について

申請者は、カフェインの薬理作用、毒性、並びに類薬であるテオフィリン及びアミノフィリンで報告されている有害事象等から、カフェイン投与に関連して発現し得る有害事象として、心血管系障害（頻脈、動悸等）、中枢神経系障害（易刺激性、振戦等）、胃腸障害（嘔吐、腹部膨満等）、血糖値異常、電解質異常等が想定されることを説明し、これら事象の発現リスクについて、臨床試験、公表文献等から以下のように考察している。

国内 NPC-11-1 試験及び国内 NPC-11-1 試験と同様の製剤を用いてプラセボ対照比較試験として実施され、有害事象に関する被験者報告書（CRF）の確認が可能であった海外 OPR-001 試験における各有害事象の発現状況を表 9 に示した。

表9 国内 NPC-11-1 試験及び海外 OPR-001 試験試験における有害事象

	国内 NPC-11-1 試験 <sup>a</sup>	海外 OPR-001 試験 <sup>b</sup>				
		本剤投与例 (23 例)	二重盲検期		非盲検期	
			本剤群 (46 例)	プラセボ群 (39 例)	本剤群 (14 例)	プラセボ群 <sup>c</sup> (17 例)
胃腸障害	10 (43.5)	13 (28.3)	12 (30.8)	6 (42.9)	5 (29.4)	
乳児吐出	6 (26.1)	0	0	0	0	
胃出血	2 (8.7)	0	0	0	0	
胃炎	0	1 (2.2)	0	0	0	
胃腸出血	0	1 (2.2)	0	0	0	
胃腸障害	0	2 (4.3)	3 (7.7)	2 (14.3)	1 (5.9)	
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2.6)	0	0	
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (5.9)	
壊死性腸炎	0	2 (4.3)	1 (2.6)	2 (14.3)	1 (5.9)	
腹部膨満	1 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.6)	0	0	
便秘	0	8 (17.4)	8 (20.5)	2 (14.3)	3 (17.6)	
新生児嘔吐	4 (17.4)	0	0	0	2 (11.8)	
血液及びリンパ系障害	0	4 (8.7)	7 (17.9)	4 (28.6)	4 (23.5)	
リンパ節症	0	0	0	1 (7.1)	0	
播種性血管内凝固	0	1 (2.2)	0	0	0	
貧血	0	3 (6.5)	7 (17.9)	3 (21.4)	4 (23.5)	
血管障害	0	1 (2.2)	0	0	0	
出血	0	1 (2.2)	0	0	0	
心臓障害	2 (8.7)	1 (2.2)	2 (5.1)	4 (28.6)	2 (11.8)	
新生児循環不全	1 (4.3)	0	0	0	0	
新生児高血圧	1 (4.3)	0	0	0	0	
徐脈	0	0	0	1 (7.1)	0	
心血管障害	0	0	0	1 (7.1)	0	
動脈管開存症	0	1 (2.2)	2 (5.1)	1 (7.1)	2 (11.8)	
頻脈	0	0	0	1 (7.1)	0	
神経系障害	0	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (7.1)	0	
水頭症	0	0	1 (2.6)	0	0	
脳出血	0	1 (2.2)	0	1 (7.1)	0	
腎及び尿路障害	0	1 (2.2)	2 (5.1)	0	0	
腎機能障害	0	0	1 (2.6)	0	0	
腎不全	0	1 (2.2)	0	0	0	
尿路感染	0	0	1 (2.6)	0	0	
代謝及び栄養障害	1 (4.3)	1 (2.2)	2 (5.1)	3 (21.4)	2 (11.8)	
代謝性アシドーシス	1 (4.3)	0	0	0	0	
アシドーシス	0	1 (2.2)	0	0	1 (5.9)	
血液量減少症	0	0	0	1 (7.1)	0	
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (5.9)	
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (5.9)	
低カルシウム血症	0	0	0	1 (7.1)	0	
低ナトリウム血症	0	0	2 (5.1)	2 (14.3)	0	
低蛋白血症	0	0	0	1 (7.1)	0	

a : MedDRA/J ver.15.1

b : COSTRAS5 用語を MedDRA/J ver.15.1 で読み替えられた。

c : 非盲検期では本剤が投与された。

心血管系障害として、国内 NPC-11-1 試験では心臓障害が 8.7% (2/23 例、新生児循環不全、新生児高血圧各 1 例) に認められ、海外 OPR-001 試験では二重盲検期において、血管障害が本剤群 2.2% (1/46 例、出血)、プラセボ群 0%、心臓障害が本剤群 2.2% (1/46 例、動脈管開存症)、プラセボ群 5.1% (2/39 例、動脈管開存症 2 例)、非盲検期 (本剤投与) において、徐脈、心血管障害、動脈管開存症、頻脈各 1 例が認められた。海外 OPR-001 試験の二重盲検期ではプラセボ群と比較して本剤群で明らかに発現率の高い事象は認められず、またいずれの事象も早産児において



少なからず発現する可能性がある事象であり、国内 NPC-11-1 試験での新生児高血圧の 1 例<sup>7</sup>、海外 OPR-001 試験の頻脈の 1 例<sup>8</sup>は本剤との因果関係を否定されなかったものの、いずれも軽度の事象であり、投与は継続され、転帰は頻脈は継続、新生児高血圧は回復であった。また、その他の公表文献において、重篤な心血管系障害の報告は認められなかった。以上より、本剤の臨床用量において临床上大きな問題となる心血管系有害事象が発現する可能性は低いと考えるが、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、海外 OPR-001 試験において軽度であるものの頻脈が認められたこと、公表文献においても臨床用量においてカフェイン投与との関連が示唆される頻脈が報告されていること (Romagnoli C et al. *Therapeutic Drug Monitoring*. 14: 14-19, 1992、Steer PA et al. *J Paediatr Child Health*. 39: 511-515, 2003) を踏まえると、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る、特に心血管系疾患のある患児等では心拍数及び心拍出量が増加し、症状が悪化することが懸念されることから、慎重に投与する旨を添付文書等において注意喚起する予定である。

中枢神経系障害として、国内 NPC-11-1 試験では事象の発現は認められず、海外 OPR-001 試験では二重盲検期において、本剤群 2.2% (1/46 例、脳出血)、プラセボ群 2.6% (1/39 例、水頭症) で認められ、非盲検期 (本剤投与) において、脳出血 1 例が認められた。脳出血の 2 例<sup>9</sup>について、1 例は軽度で投与は継続され、症状の悪化は認められず、また、もう 1 例は中等度で、同時期に低ナトリウム血症、ブドウ球菌敗血症、I 期の壊死性腸炎が発現しており、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、痙攣について、公表文献では過量投与 (30 mg/kg 超、又は血中濃度が 50 µg/mL 以上) の症例報告において痙攣の発現が認められたとの報告があるものの (Banner W Jr and Czajka PA. *Am J Dis Child*. 134: 495-498, 1980<参考 5.4.5.4-6>、van den Anker JN et al. *Eur J Pediatr*. 151: 466-467, 1992<参考 5.4.5.4-8>)、国内 NPC-11-1 試験及び海外 OPR-001 試験では発現は認められておらず、臨床用量で発現する可能性は低いと考える。本剤の長期的な中枢神経系への影響について、公表文献では、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験において 5 年の追跡調査の結果、プラセボ群と比較し、本剤群の神経発達学的所見に大きな違いは認められないことが報告されている (Schmidt B et al, *N Engl J Med*. 354: 2112-2121, 2006<参考 5.4.5.3-2>、Schmidt B et al, *N Engl J Med*. 357: 1893-1902, 2007<参考 5.4.5.3-3>、Schmidt B et al, *JAMA*. 307: 275-282, 2012<参考参考 5.4.5.3-4>)。以上より、本剤の早産児への投与により、長期的な影響も含め、中枢神経系への大きな影響は示唆されていないと考える。

血糖値への影響について、国内 NPC-11-1 試験及び海外 OPR-001 試験では臨床的に問題となるような血糖値異常は認められなかった。公表文献では、カフェインクエン酸塩 (負荷投与 10 mg/kg、維持投与 5 mg/kg/日) が投与された群では、薬物治療を実施しなかった観察群と比較して、高血糖 (100 mg/dl 超) の発現頻度が高かったこと (Romagnoli C et al. *Ther Drug Monit*. 14: 14-19, 1992<

<sup>7</sup> 投与 8 日目及び 11 日目に収縮期圧 80 台、拡張期圧 60 台 (mmHg) を記録したが、いずれも無処置で低下が認められ、試験は継続された。

<sup>8</sup> 28 週で出生の女兒。効果不十分のため二重盲検期の投与 3 日目に非盲検期に移行し、5 日後に頻脈が確認されたが、軽度であり、対症療法は行われず、継続された。(脚注 9 の 2 例目と同一被験者)。

<sup>9</sup> いずれも 28 週で出生の女兒。1 例目は二重盲検期の投与 2 日目に発現したが (軽度)、継続された。その後脳出血の悪化は認められず、予定された 12 日間の投与を終了した。2 例目 (脚注 8 と同一被験者) は非盲検期 8 日目に脳出血が発現し (中等症)、中止された。同時期に無呼吸発作の増加、低ナトリウム血症、前壊死性腸炎状態、ブドウ球菌性敗血症 (疑い) が認められたが、壊死性腸炎と敗血症はその回復が確認された。いずれの被験者も脳出血と本剤の因果関係は否定されているが判断の理由は不明。

参考 5.4.5.3-7>)、また、カフェインクエン酸塩(負荷投与 20 mg/kg、維持投与 5 mg/kg/日)の投与で 3 例の高血糖(HbA1c 7%以上又は尿糖)が認められたこと( Lee HS et al. *Br J Clin Pharmacol.* 54:31-37, 2002<参考 5.4.3.6-1>)が報告されていることから、添付文書等において副作用として記載し注意喚起する予定である。

胃腸障害について、国内 NPC-11-1 試験では 43.5% (10/23 例、乳児吐吐 6 例、新生児嘔吐 4 例、胃出血 2 例、腹部膨満 1 例)が認められ、海外 OPR-001 試験では二重盲検期において、本剤群 28.3% (13/46 例、便秘 8 例、胃腸障害、壊死性腸炎各 2 例、腹部膨満、胃炎、胃腸出血各 1 例)、プラセボ群 30.8% (12/39 例、便秘 8 例、胃腸障害 3 例、口腔内潰瘍形成、壊死性腸炎、腹部膨満各 1 例)、非盲検期(本剤投与)において、便秘 5 例、胃腸障害、壊死性腸炎各 3 例、新生児嘔吐 2 例、小腸穿孔 1 例が認められた。壊死性腸炎及び小腸穿孔を除く事象は軽度又は中等度であり、いずれも回復又は軽快していた。小腸穿孔 1 例は剖検にて壊死性腸炎が確認されており、重篤な有害事象が 4 例(いずれも壊死性腸炎)、うち死亡 3 例が認められた。壊死性腸炎は重篤な疾患であり、本剤と壊死性腸炎の発現との因果関係は完全には否定できないことから、添付文書等において壊死性腸炎の発現のおそれがあり、異常が認められた場合は適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

電解質異常との関連について、国内 NPC-11-1 試験では、代謝及び栄養障害 4.3% (1/23 例、代謝性アシドーシス 1 例)が認められ、海外 OPR-001 試験では、二重盲検期において、本剤群 2.2% (1/46 例、アシドーシス 1 例)、プラセボ群 5.1% (2/39 例、低ナトリウム血症 2 例)、非盲検期(本剤投与)において、低ナトリウム血症 2 例、血液量減少症、高カリウム血症、全身性浮腫、低カルシウム血症、低蛋白血症各 1 例が認められた。海外 OPR-001 試験の二重盲検期ではプラセボ群と比較して本剤群で明らかに発現率が高い事象は認められなかった。また、いずれの事象も早産児において少なからず発現する可能性がある事象であり、海外 OPR-001 試験の非盲検期における低ナトリウム血症の 1 例は中等度で、当日に改善し、本剤との因果関係は否定され、1 例は重度で、本剤との因果関係は否定されなかったものの、投与は継続され、翌日には改善したことから、臨床上問題となる被験者は認められなかった。公表文献では、カフェイン投与(負荷投与 10 mg/kg、維持投与 2.5 mg/kg/12h)により、尿中カルシウムの排泄量が増加したこと(Zanardo V et al. *Biol Neonate.* 68:169-174, 1995<参考 5.4.5.4-4>)、カフェイン投与(負荷投与としてカフェイン 10 mg/kg を静脈内投与後、維持投与としてカフェイン 1.25 mg/kg を 12 時間間隔で静脈内投与)によりナトリウム排泄量が増加したこと(Bairam A et al. *J Pediatr.* 110: 636-639, 1987<参考 5.4.5.3-12>)が報告されている。また、米国における本剤の安全性定期報告(2008 年 1 月 7 日~2012 年 12 月 20 日<sup>10</sup><参考 5.4.5.4-12>)において、非重篤の低ナトリウム血症が 1 例報告されている。以上より、メチルキサンチン系薬剤の作用として利尿作用や電解質への影響が知られていることも踏まえ、添付文書等において副作用として記載し注意喚起する予定である。

<sup>10</sup> 2011 年の消費バイアル数から、使用患児数は年間 2633 人~8119 人と推定されている。

機構は、壊死性腸炎について、国内 NPC-11-1 試験において発現例は認められなかったものの、海外 OPR-001 試験では死亡例 3 例を含め 6 例（本剤群 4 例、プラセボ群 2 例）認められていることから、本剤投与と壊死性腸炎発現の関連についてより詳細に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外 OPR-001 試験における壊死性腸炎症例 6 例のうち、本剤投与後の発症例 5 例の詳細は表 10 のとおりであり、このうち 4 例（死亡例 3 例）が重篤な有害事象とされ、2 例で本剤との関連が否定されなかった。

表 10 海外 OPR-001 試験において本剤投与開始後に認められた壊死性腸炎症例 5 例

出生週数/性別	投与群	投与後壊死性腸炎発現時期	中止/終了	因果関係	転帰	血中カフェイン濃度 (µg/mL) <sup>a)</sup>
30 週/男児	本剤群	終了後 3 日目	終了	なし	死亡 <sup>b)</sup>	11.76
30 週/男児	本剤群	投与 7 日目 <sup>o)</sup>	中止	なし	死亡	14.14
28 週/女児	本剤群	投与 5 日目	中止 <sup>d)</sup>	あり	不明	25.67
28 週/女児	本剤群	投与 10 日目	中止 <sup>e)</sup>	なし	改善	21.5
29 週/男児	プラセボ群 <sup>f)</sup>	終了後 18 日目 <sup>g)</sup>	終了	あり	死亡	17.84

a) 測定されたうちの最高値。

b) 投与終了後数日は状態安定していたが、この間に動脈管開存による左右シャントに対して 2 コース目のインドメタシン投与がされた。

c) 本剤投与後に無効と判断され中止された。その後、無呼吸が繰り返されるため院内カフェイン (CRF の記載は「house caffeine」)。薬剤の調製等の詳細は不明) の投与が開始され、7 日後に壊死性腸炎が発現。血中カフェイン濃度は試験期間中に測定。

d) 壊死性腸炎発現による。

e) 頭蓋内出血による (担当医は因果関係なしと判断)。同時に I 期の壊死性腸炎と判断された。

f) プラセボ投与開始 1 日後に非盲検期に移行。

g) 剖検にて判明。

米国において、本剤が Ben Venue Laboratories (BVL) 社から市販された 2008 年 1 月 7 日から 2012 年 12 月 20 日までの 5 年間に FDA に提出された安全性定期報告 (Post-Marketing Report of Adverse Drug Experiences<参考 5.4.5.4-12>) では、壊死性腸炎の報告は認められていない。また、公表文献では、カフェインクエン酸塩投与群 (負荷投与 20 mg/kg、維持投与 3 mg/kg/日) において、壊死性腸炎 2/29 例が認められ、転帰はいずれも死亡であったと記載されているものの、いずれも敗血症の発症が背景として考えられたことから、カフェインクエン酸塩に起因する可能性は低いと報告されている (Autret E et al. *Therapie*. 40:235-239, 1985<参考 5.4.5.3-6>)。また、Schmidt らの報告 (Schmidt B et al. *N Engl J Med*. 354: 2112-2121, 2006<参考 5.4.5.3-2>) における壊死性腸炎の発現率は、カフェイン群で 6.3% (63/1006 例)、プラセボ群で 6.7% (67/1000 例) であった。

以上より、現時点においてカフェイン投与と壊死性腸炎の発現との明らかな関連は示唆されていないと考えるが、公表文献において、カフェインクエン酸塩投与 (負荷投与 20 mg/kg、維持投与 3 mg/kg/日又は負荷投与 20 mg/kg、維持投与 5 mg/kg/日) により、胃食道逆流性疾患、壊死性腸炎、胃腸出血が認められ、このうち 3 mg/kg/日投与群において死亡例 3 例 (壊死性腸炎 2 例、胃腸出血 1 例) が認められたと報告されていること (Autret E et al. *Therapie*. 40:235-239, 1985 <参考 5.4.5.3-6>)、また、壊死性腸炎の I 期 (Bell の分類) で発現する可能性のある消化器症状として、国内 NPC-11-1 試験において、乳児吐出、新生児嘔吐、胃出血及び腹部膨満、海外 OPR-001 試験において、胃炎、胃腸出血、胃腸障害、腹部膨満、便秘、新生児嘔吐が認められていることも踏まえると、本剤と壊死性腸炎の発現との因果関係は完全には否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外 OPR-001 試験ではプラセボ群に比べ、本剤群で壊死性腸炎の発現が多く認められ、一部の患児では因果関係が否定されておらず、さらに壊死性腸炎の I 期 (Bell の分類) で発現する可能性のある消化器症状が臨床試験及び公表文献において報告されていることを踏まえると、カフェイン投与と壊死性腸炎発現との関連を否定することは困難であると考え。一方で、壊死性腸炎は重篤な疾患ではあるものの、要因としては、腸管の未熟性、腸管虚血、感染等がリスク因子と考えられ、呼吸循環動態の安定しない早産児では、カフェイン投与の有無にかかわらず、壊死性腸炎発現リスクがあるものと推察され、全身状態の注意深い観察により、I 期の段階で早期発見及び早期介入することが可能であることから、本剤と同じくメチルキサンチン系薬剤であるテオフィリン及びアミノフィリンと同様に添付文書等で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続きその発現状況について患者背景等との関連も含め検討する必要があると考える。

また、心血管系障害、中枢神経系障害、壊死性腸炎を除く胃腸障害、血糖値異常、電解質異常等の有害事象については、臨床試験、公表文献等の記載より、カフェイン投与例において有害事象の発現が認められるものの、臨床用量の範囲では臨床上問題となる事象が発現する可能性は低いと考える。海外試験で認められた脳出血についても、1 例は試験が継続され脳出血の悪化が認められていないこと、本剤の投与対象となるような早産児は早産、呼吸循環動態の未熟性等脳出血のリスク集団でもあることを考慮すると、現時点において本剤との関連が強く疑われるものではないと考える。また、国内 NPC-11-1 試験では副作用として高血圧が 1 例認められているものの、全例 (23 例) における本剤投与期間中の収縮期血圧は約 60 mmHg、拡張期血圧は 30~40 mmHg であり、海外試験でもおおむね同様であり、臨床的に問題となるような血圧上昇は認められていない。

以上より、現時点で予定されている安全対策は妥当と考えるが、国内臨床試験における検討例数は非常に限られていることから、製造販売後調査においてこれらの発現状況について引き続き検討し、安全対策の充足性について検討する必要があると考える。

## 1) 在胎週数の影響について

機構は、臨床試験において在胎 28 週未満及び 34 週以上の早産児無呼吸発作に対する本剤の投与経験はないことから、当該患児における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

公表文献において、在胎週数を具体的に確認できた報告では最短在胎 23 週、最長在胎 35 週であり、それぞれの文献において安全性に特段の問題は認められていないこと (Francart SJ et al. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 18: 45-52, 2013、Murat I et al. *J Pediatr.* 99: 984-989, 1981)、評価例数は限られるものの、国内 NPC-11-1 試験において在胎週数別の有害事象発現率は、在胎 31 週未満で 80.0% (8/10 例)、在胎 31 週以上で 76.9% (10/13 例) であり、発現した事象についても大きな差異は認められず、海外 OPR-001 試験の在胎週数別の有害事象発現率について、二重盲検期の本剤群では在胎 31 週未満で 62.1% (18/29 例)、在胎 31 週以上で 41.2% (7/17 例)、プラセボ群では在胎 31 週未満で 64.3% (18/28 例)、在胎 31 週以上で 54.5% (6/11 例) であり、発現した事象につい

ても本剤群とプラセボ群で大きな偏りは認められず、本剤の安全性に在胎週数の影響は認められていないことから、現時点では、在胎 28 週未満及び 34 週以上の早産児無呼吸発作に対する本剤使用時のリスクは示唆されていないと考える。

機構は、在胎 28 週未満及び 34 週以上の早産児無呼吸発作患児に対する情報は極めて限られていることから現時点で安全性について結論することは困難であり、在胎 28 週未満及び 34 週以上の早産児無呼吸発作に対する本剤の投与経験はないことについて、添付文書等で情報提供するとともに、製造販売後調査において当該患児における安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。

### (3) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を申請のとおり「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）」と設定することについて、特段の問題はないと判断した。

### (4) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

国内 NPC-11-1 試験の用法・用量は、国内外の教科書、公表文献等を参考に、負荷投与量 20 mg/kg 及び維持投与量 5 mg/kg/日を通常用量と設定し、維持用量 5 mg/kg/日で効果不十分と判断される場合には 10 mg/kg/日に増量可能と設定した。

国内 NPC-11-1 試験及び国内 NPC-11-1 試験と同様の製剤を用いて実施された海外 OPR-001 試験の血中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果から、本剤の薬物動態について日本人と外国人で大きな違いはないことが示唆され、日本人患児においても、本剤 20 mg/kg を静脈内投与し、その 24 時間後から 5 mg/kg/日を静脈内投与又は経口投与することにより、海外の教科書等に記載されている治療域血中濃度（5～30 µg/mL）が維持され、10 mg/kg 投与においても毒性発現域の 50 µg/mL を超える可能性は小さいことが推測されたこと（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、国内 NPC-11-1 試験における有効性について公表文献等と大きく異なる傾向は認められず、安全性についても臨床上大きな問題となる事象は認められなかったことから、国内 NPC-11-1 試験の設定用法・用量を申請用法・用量として設定することは妥当と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人患児における本剤の用法・用量を、20 mg/kg を負荷投与し、その後 5 mg/kg/日を投与すること、5 mg/kg/日で効果不十分と判断される場合には 10 mg/kg/日までの増量を可と設定することについて、大きな問題はないと考える。

ただし、申請用法・用量において、維持投与量は 5～10 mg/kg を 1 日 1 回投与と設定されているが、10 mg/kg/日への増量は、5 mg/kg/日で効果不十分と判断される場合に考慮すべきことが明確になるよう、用法・用量の記載については以下のように記載することが適切と考える。

[用法・用量]

初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg（本剤 1 mL/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 5～10 mg/kg（本剤 0.25 mL/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、10 mg/kg（本剤 0.5 mL/kg）まで増量できる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

#### （5）製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査において、壊死性腸炎をはじめ、心血管系障害、中枢神経系障害、胃腸障害、血糖値異常、電解質異常等の発現状況、国内臨床試験には組み入れられていない在胎 28 週未満及び 34 週以上の患児における本剤の安全性及び有効性、腎機能及び肝機能障害を有する患児における本剤の安全性及び有効性等について検討する必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（無呼吸発作の記録に係る規定の不遵守、治験薬の投与量に係る規定の不遵守、治験の中止に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、早産児無呼吸発作に対する本剤の有効性は示唆され、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤は TDM が必須でなく、1 日 1 回投与による治療が可能であることから、類薬と比較して利便性の向上が期待でき、臨床的意義があると考え。安全性については、現時点で特段の問題は示唆されていないものと考え、製造販売後調査において、壊死性腸炎の発現状況等の使用実態下における安全性及び有効性について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	レスピア静注・経口液 60 mg
[一 般 名]	無水カフェイン
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 22 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。専門委員からも、在胎 28 週未満の早産児について、本剤の投与は想定されるものの本剤投与時の検討がされていないこと、また、在胎 28 週未満の早産児では当該週数以上の早産児と比較し、壊死性腸炎の発現リスクがより高いと想定されることから、本剤投与時の当該患児に関する情報を収集し検討する必要がある旨の指摘がなされたことを踏まえ、下記の点について対応を行った。

#### (1) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「(5) 製造販売後調査等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、在胎 28 週未満の早産児も含め、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"><li>壊死性腸炎</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>胃腸障害</li><li>頻脈</li><li>痙攣</li><li>血糖値異常</li><li>電解質異常</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>在胎 28 週未満の早産児における安全性</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>使用実態下における有効性</li></ul>		

表 17 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"><li>市販直後調査</li><li>使用成績調査</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>市販直後調査</li></ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 18 のとおり、早産児無呼吸発作患児を対象に、観察期間を投与開始から投与終了後 2 週間まで（2 週間以内の退院例を含む）、予定症例数を 500 例とする使用成績調査を実施し、壊死性腸炎、胃腸障害、心血管系障害、中枢神経系障害、血糖値異常、電解質異常を重点調査項目として、使用実態下での安全性等を検討すること、在胎 28 週未満の患児について 100 例程度を目途に症例を収集し、安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	早産児無呼吸発作患児
観察期間	投与開始から投与終了後 2 週間まで（2 週間以内の退院例を含む）
予定症例数	500 例
重点調査項目	壊死性腸炎、胃腸障害、心血管系障害、中枢神経系障害、血糖値異常、電解質異常
主な調査項目	患者背景 本剤の投与状況 併用薬剤・併用療法 有効性評価 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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）
[用法・用量]	初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg（本剤 1 mL/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 5 mg/kg（本剤 0.25 mL/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、10 mg/kg（本剤 0.5 mL/kg）まで増量できる。