

再審査報告書

令和7年6月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レスピア静注・経口液 60 mg
有 効 成 分 名	無水カフェイン
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 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）
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 26 年 3 月 24 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリ-1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レスピア静注・経口液 60 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> 壊死性腸炎 	<ul style="list-style-type: none"> 胃腸障害（壊死性腸炎以外） 頻脈 痙攣 血糖値異常 電解質異常 	<ul style="list-style-type: none"> 在胎週数 28 週未満（投与時）の早産児における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 壊死性腸炎 <重要な潜在的リスク> 胃腸障害（壊死性腸炎以外）、頻脈、痙攣、血糖値異常、電解質異常 <重要な不足情報> 在胎週数 28 週未満（投与時）の早産児における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	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、本剤が初めて使用された患児
実施期間	平成 27 年 9 月～令和 2 年 8 月
目標症例数	500 症例（登録症例数）
観察期間	本剤投与開始から投与終了後 2 週間
実施施設数	98 施設
収集症例数	680 例
安全性解析対象症例数	679 例
有効性解析対象症例数	610 例*
備考	※：安全性解析対象症例から、適応外使用 1 例、無呼吸発作確認前投与 65 例、有効性評価不明・未記載 2 例、有効性評価時点不明 1 例が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 679 例における副作用発現割合は 8.0% (54/679 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：NPC-11-1 試験）における副作用発現割合 8.7% (2/23 例) を上回ることにはなかった。発現した副作用は、腹部膨満 12 例、高血糖、頻脈及び嘔吐各 9 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。胃出血（非重篤 1 例）以外は NPC-11-1 試験では認められなかった副作用であり、腹部膨満（非重篤 12 例）については、使用成績調査外の報告も含めた因果関係の否定できない症例の集積を踏まえて、令和 2 年 1 月に添付文書の「その他の副作用」の項への追記対応を行った。その他の副作用については、既に添付文書にて注意喚起済みの内容である、又は、本剤との因果関係を示唆する症例が集積していないことから、現時点での対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	679 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
壊死性腸炎	0	0
重要な潜在的リスク		
胃腸障害 (壊死性腸炎以外)	1 (0.1)	19 (2.8)
頻脈	0	9 (1.3)
痙攣	0	0
血糖値異常	4 (0.6)	6 (0.9)
電解質異常	4 (0.6)	4 (0.6)

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 26.1

重要な不足情報である在胎週数 28 週未満（投与時）の早産児における安全性、また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた腎機能又は肝機能障害を有する患児の安全性は表 5 のとおりであった。

表 5 使用成績調査における重要な不足情報等の検討状況

安全性解析対象症例数		679 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
投与開始時の在胎週数※1	28 週未満	98	12 (12.2)
	28 週以上 34 週未満	484	38 (7.9)
	34 週以上	96	4 (4.2)
腎機能障害※2	あり	7	0
	なし	672	54 (8.0)
肝機能障害※2	あり	28	7 (25.0)
	なし	651	47 (7.2)

※1：不明・未記載は除外している。

※2：不明 3 例は「なし」に含まれる。

投与開始時の在胎週数

在胎週数が短いほど副作用発現割合が高くなる傾向が認められたが、身体的又は各臓器の機能の点から子宮外生活の適応に十分な成熟度に達していないことから、在胎週数が短い区分の患児において副作用の発現割合が高くなったと考えた。在胎週数の短い区分の患児において特徴的な副作用が発現する傾向は認められないことから、現時点での追加の対応は不要と判断した。

腎機能障害

該当症例が少ないものの、腎機能障害を有する患児7例に副作用は認められなかった。

肝機能障害

肝機能障害を有する患児では、非該当患児に対して副作用発現割合が高く、7例に発現した副作用は新生児高ビリルビン血症及び新生児胆汁うっ滞各3例、肝血腫1例であった。そのうちの6例は出生時在胎週数が28週未満かつ出生時体重1,000g以下の超低体重出生児であることから、早産、低体重出生の影響によるものと考えた。

以上のことから、使用実態下の本剤の安全性について特段の懸念は認められないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は13例13件、予測できない重篤な副作用は26例34件、予測できない非重篤な副作用は39例49件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数3件以上収集された副作用は表6のとおりであった。薬物相互作用はドキサプラム塩酸塩水和物併用時の低カリウム血症の報告であるが、1施設のみからの報告であること、また、収集された低カリウム血症の症例についても、いずれも本剤との因果関係が明確な症例ではないことから、今後も情報収集に努めることとした。その他の副作用に関しても、いずれも本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	62	83	26	34	39	49
代謝および栄養障害	21	21	7	7	14	14
低カリウム血症	19	19	6	6	13	13
神経系障害	10	10	3	3	7	7
認知障害	7	7	0	0	7	7
胃腸障害	10	11	5	5	5	6
消化管穿孔	3	3	3	3	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	3	3	0	0
横紋筋融解症	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	2	2	10	10
薬物相互作用	9	9	0	0	9	9
臨床検査	7	8	2	2	6	6
薬物濃度増加	3	3	0	0	3	3

同一症例に同一基本語の副作用・感染症が複数回発現した場合、1件とした。

MedDRA/J version 26.1

※：3件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 610 例のうち、調査担当医師の判定による有効率¹⁾は表 7 のとおりであった。また、本剤投与前後の無呼吸発作（以下、「発作」）²⁾回数の評価が可能であった症例において、本剤最終投与後の発作回数が投与前 24 時間以内の発作回数の 1/2 以下になった症例割合は表 8 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：NPC-11-1 試験）では、投与 1 日目から 10 日目までの各 24 時間における発作回数を投与開始前 24 時間から 50%以上減少した症例の割合で評価しており、直接の比較は困難であるものの、同様の改善傾向は認められており、使用実態下での本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 7 検討事項別の有効率

有効性解析対象症例		610 例				
検討事項		対象症例数	有効例数	無効例数	判定不能例数	有効率 (%)
全体		610	570	6	34 ^{※1}	93.4
投与開始時の在胎週数 ^{※2}	28 週未満	83	72	4	7	86.7
	28 週以上 34 週未満	431	404	2	25	93.7
	34 週以上	95	93	0	2	97.9
腎機能障害 ^{※3}	あり	7	7	0	0	100
	なし	603	563	6	34	93.4
肝機能障害 ^{※3}	あり	25	24	0	1	96.0
	なし	585	546	6	33	93.3

※1：挿管管理中 11 例、投与前の無呼吸発作なし 8 例、有害事象のため 3 例、その他 12 例。

※2：不明・未記載は除外している。

※3：不明 2 例は「なし」に含まれる。

表 8 本剤使用前後の発作回数

発作回数評価時期	対象症例数	発作回数 (回)	発作抑制率 ^{※2} (%) (発作抑制達成例数)
投与前 24 時間 ^{※1}	383	6.1±9.0	
最終投与時	383	0.6±1.4	93.7 (359)
承認時までの臨床試験 (NPC-11-1 試験)			
投与前 24 時間	23	14.4±7.4	
投与 1 日目	23	8.8±8.1	60.9 (14)
投与 4 日目	21	7.7±11.6	47.8 (11)
投与 7 日目	18	4.2±3.6	47.8 (11)
投与 10 日目	17	3.5±4.0	52.2 (12)

発作回数は平均値±標準偏差で示す。

※1：使用成績調査において、測定時間が 24 時間未満の場合は 24 時間当たりの数に変換した。NPC-11-1 試験については、測定時期 24 時間内での発作回数を示す。

※2：発作回数が本剤投与前 24 時間の発作回数の 1/2 以下になった症例を発作抑制達成症例とし、その割合。

承認時に製造販売後調査で検討することとされた、在胎 28 週未満及び腎機能又は肝機能障害を有する患児に対する有効性については、表 7 のとおりであり、腎機能及び肝機能障害（疾患）を有する患児は例数が少なく詳細な検討は困難であるが、各疾患なしの集団の有効率を下回ったことはなかった。投与開始時の在胎週数 28 週未満の集団では同 28 週以上の集団の有効率を下回った

¹⁾ 調査担当医師が、本剤最終投与時又は中止時と投与開始前の無呼吸発作の回数及び患児の活気を比較して「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定し、有効率を「有効」例数/全症例数×100 (%) で示す。

²⁾ NPC-11-1 試験では、①か②を満たすこととされた。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 (SpO₂) が 90%未満を 5 秒以上持続する呼吸停止。使用成績調査の発作の定義は常時モニターの異常検知アラーム作動回数からアーティファクト（誤った信号検出、体位変換等の外部影響によるアラーム作動）を除いた回数とされた。

が、判定不能を除いた症例での有効率が 94.7% (72/76 例) と高いことから、特段の問題はないと判断した。

以上の検討から、使用実態下の本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 32 件であった（表 9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① カフェイン製剤のリスク評価と安全性情報提供に関する通知（オーストラリア、令和元年 9 月） ② カフェインクエン酸塩の添付文書改訂（「壊死性腸炎」に詳細情報、「腎・肝機能」に血中濃度モニタリングにより用量調整を行うこと、及び「副作用」への試験情報の追記）（米国、令和 2 年 3 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 出生前カフェイン曝露の母体及び発生への影響（及びそれに基づく疾患発症）を検討する非臨床試験（15 件、平成 26 年 7 月～令和 6 年 1 月） ② 未熟児網膜症の発現及び重症度と自律神経用剤（カフェイン含む）の関連性（平成 27 年 4 月） ③ 胚細胞からの眼の発生に及ぼすカフェインの影響（平成 27 年 5 月） ④ Creatine 併用時のカフェイン摂取とパーキンソン病の進行速度の関連性（平成 27 年 10 月） ⑤ アセトアミノフェン、カフェインの薬物動態に対するアニス実精油の影響（平成 28 年 1 月） ⑥ 28 週未満の児に対するカフェインの安全性（2 件、平成 29 年 12 月、平成 31 年 1 月） ⑦ 早産児に対するドキサプラム併用時のカフェイン又はテオフィリンと低カリウム血症の関連性（平成 30 年 7 月） ⑧ 乱用のおそれがある精神刺激薬（カフェイン含む）の過量投与と死亡率の関連性（令和元年 5 月） ⑨ 出生直後のカフェイン投与と離乳前死亡率に関する非臨床試験（令和 2 年 2 月） ⑩ カフェイン投与時のバクリタキセルの抗腫瘍効果の低下に関する非臨床試験（令和 3 年 3 月） ⑪ 男性の長期安息香酸ナトリウムカフェイン吸入による冠動脈性心疾患有病率の増加（令和 3 年 5 月） ⑫ カフェイン摂取による黄斑血管密度及び乳頭周囲血管密度の減少（令和 4 年 3 月） ⑬ 補助換気を要する早産児でのクエン酸カフェイン最適維持用量の検討（令和 4 年 5 月） ⑭ カフェイン投与量と未熟児骨減少症発現率の関連性（令和 4 年 8 月） ⑮ 子宮内での高濃度カフェイン曝露と患児の知能テスト結果の関連性（令和 4 年 9 月） ⑯ カプマチニブ併用時のカフェインの薬物動態の変化（令和 4 年 10 月） ⑰ 無呼吸（リスク有症例を含む）又は抜管前後早産児に対するカフェイン投与と死亡率／主要神経発達障害に関する系統的レビュー（令和 5 年 5 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位用語を HLT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。なお、NEC は他に分類されないを意味する。
壊死性腸炎	PT：クロノバクター性壊死性腸炎、新生児壊死性腸炎、壊死性大腸炎、腸管穿孔
胃腸障害（壊死性腸炎以外）	SOC：「胃腸障害」に包含される PT。ただし、安全性検討事項「壊死性腸炎」に該当する副作用は除く。
頻脈	HLT：「心拍障害 NEC」に包含される PT
痙攣	SMQ：「痙攣」に包含される PT
血糖値異常	HLGT：「糖代謝障害（糖尿病を含む）」又は HLT：「炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）」に包含される PT
電解質異常	HLGT：「水分、電解質および無機質検査」及び「電解質および水分バランス異常」又は HLT：「リン酸代謝障害」に包含される PT