

クエン酸カフェイン (Caffeine Citrate)

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（商品名）	医薬品名：Caffeine Citrate、商品名：CAFCIT（米国）
b. 剤形	経口、静脈注射
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か？	いいえ
d. 対象年齢	一般に 37 週未満の未熟児で出生後正期産の修正在胎週数まで、出生体重 1000g 未満児で 90%、2500g 未満で 25%
e. 効能・効果、対象疾患	未熟児無呼吸発作（Apnea of Prematurity）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	5 万例は超える事はない。各施設の治療方法により異なる。日本の 2000 年の全国データでは、出生数は約 119 万人で出生 100 に対する 2500g 未満の出生率は 8.6 であるので約 10 万人よって無呼吸発作を呈する未熟児は 2.5 万人程度である。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	なし
b. 国内での成人および小児の開発状況	なし
c. 海外での開発・販売企業	製造：Ben Venue Laboratories, Inc., Bedford, Ohio 44146 販売：Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	対象は、未熟児を対象とするので、成人は対象とならない。 米国のみで承認されている（日本ベーリンガーによる調査）。
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	なし
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況	CAFCIT (caffeine citrate) Injection CAFCIT (caffeine citrate) Oral Solution 効能・効果、対象疾患：在胎 28 週から 33 週の未熟児無呼吸発作に対する短期治療

	用法・用量：初回負荷量として caffeine citrate 20 mg/kg を 30 分間でシリンジポンプを用いて静脈注射する。維持量として 5 mg/kg を 1 日一回静脈注射か経口投与する。 使用上の注意、慎重投与および禁忌等の記載内容：禁忌；この薬剤に対する過敏症のある児、警告；壊死性腸炎の有害事象、注意；使用時に中枢障害、原発性の肺疾患、貧血、敗血症、代謝障害、心血管異常や閉塞性を鑑別する。過剰投与で痙攣の報告が有る。ランダム化比較試験は、10 から 12 日間しか検討されていないので、長期投与での安全性と有効性は確立されていない。乳幼児突然死症候群や人工換気の抜管に対する無呼吸の予防処置の有効性・安全性は確立していない。頻脈、左室の拍出量の増加と分時拍出量の増加がある。腎障害と肝障害に注意する。																																																												
Physician's Desk Reference 57 ed. 2003, pp1032-1033 CAFCIT (caffeine citrate) Injection CAFCIT (caffeine citrate) Oral Solution	【適応】 28 週以上 33 週未満の在胎週数の未熟児無呼吸発作 【用法・用量】 負荷量として、CAFCID 1mL/kg(caffeine citrate として 20 mg/kg) 30 分かけて静脈注射、維持投与として 24 時間毎に 0.25 mL/kg(caffeine citrate として 5 mg/kg)を 10 分かけて静脈注射あるいは経口投与する。 【有害事象】 <table><tr><td>有害事象</td><td>CAFECIT</td><td>Placebo</td></tr><tr><td></td><td>N=46</td><td>N=39</td></tr><tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr><tr><td colspan="3">(全身的な問題)</td></tr><tr><td>事故による外傷</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td>哺乳困難</td><td>4 (8.7)</td><td>2 (5.1)</td></tr><tr><td>敗血症</td><td>1 (4.3)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td colspan="3">(心血管系)</td></tr><tr><td>出血</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td colspan="3">(消化器系)</td></tr><tr><td>壊死性腸炎</td><td>2 (4.3)</td><td>1 (2.6)</td></tr><tr><td>胃炎</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td>消化管出血</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td colspan="3">(血液リンパ系)</td></tr><tr><td>播種性血管内凝固</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td colspan="3">(代謝栄養障害)</td></tr><tr><td>アシドーシス</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td>癒合不全</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr><tr><td colspan="3">(神経系)</td></tr><tr><td>頭蓋内出血</td><td>1 (2.2)</td><td>0 (0.0)</td></tr></table>	有害事象	CAFECIT	Placebo		N=46	N=39		n (%)	n (%)	(全身的な問題)			事故による外傷	1 (2.2)	0 (0.0)	哺乳困難	4 (8.7)	2 (5.1)	敗血症	1 (4.3)	0 (0.0)	(心血管系)			出血	1 (2.2)	0 (0.0)	(消化器系)			壊死性腸炎	2 (4.3)	1 (2.6)	胃炎	1 (2.2)	0 (0.0)	消化管出血	1 (2.2)	0 (0.0)	(血液リンパ系)			播種性血管内凝固	1 (2.2)	0 (0.0)	(代謝栄養障害)			アシドーシス	1 (2.2)	0 (0.0)	癒合不全	1 (2.2)	0 (0.0)	(神経系)			頭蓋内出血	1 (2.2)	0 (0.0)
有害事象	CAFECIT	Placebo																																																											
	N=46	N=39																																																											
	n (%)	n (%)																																																											
(全身的な問題)																																																													
事故による外傷	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
哺乳困難	4 (8.7)	2 (5.1)																																																											
敗血症	1 (4.3)	0 (0.0)																																																											
(心血管系)																																																													
出血	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
(消化器系)																																																													
壊死性腸炎	2 (4.3)	1 (2.6)																																																											
胃炎	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
消化管出血	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
(血液リンパ系)																																																													
播種性血管内凝固	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
(代謝栄養障害)																																																													
アシドーシス	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
癒合不全	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											
(神経系)																																																													
頭蓋内出血	1 (2.2)	0 (0.0)																																																											

	(呼吸器系) 呼吸困難 1 (2.2) 0 (0.0) 肺水腫 1 (2.2) 0 (0.0) (皮膚と付属器) 乾燥皮膚 1 (2.2) 0 (0.0) 発疹 4 (8.7) 3 (7.7) 皮膚剥離 1 (2.2) 0 (0.0) (感覚器官) 未熟網膜症 1 (2.2) 0 (0.0) (泌尿生殖系) 腎不全 1 (2.2) 0 (0.0)
5. エビデンス	
a. Cochrane Library での 検索	2002 Issue 4 検索式 : MeSH: Apnea Prematurity Advanced Search: CAFFEINE 検索結果 : CDSR (2 hits, 2655 total) Complete reviews (2 hits, 1519 total) 1) Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. 2) Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. DARE (1 hit, 3740 total) Abstracts of quality assessed systematic reviews (1 hit, 2940 total) 3) Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. CENTRAL (6 hits, 329117 total) Reference (6 hits, 329117 total) 4) Dani C et al. Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and Aminophylline treatment. Biol Neonate 2000; 78: 27-32. 5) Erenberg A et al. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. Pharmacotherapy. 2000; 20: 644-652. 6) Poets CF et al. Effect of doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. Biol Neonates 1999; 76: 207-213. 7) Lee TC et al. Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity. Clin

	Pharmaco Ther 1997; 61: 628-640. 8) Lee TC et al. Saliva as a valid alternative to serum in monitoring intravenous caffeine treatment for apnea of prematurity. Ther Drug Monit 1996; 18: 288-293. 9) Bairam A et al. [The choice between theophylline and caffeine in the treatment of apnea in premature infants]. [French] Archives Francaises de Pediatrie 1990; 47: 461-465.
b. Cochrane Library での 文献	Meta-Analysis に使用した論文 1) Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. • Erenberg 2000 {publish data only} Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine study group. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind placebo-controlled study. Pharmacotherapy 2000; 20:644-652. • Gupta 1981 {published and unpublished data} Gupta JM, Mercer HP, Koo WWK. Theophylline in treatment of apnea of prematurity. Aust Paediatr J 1981; 17:290-291. • Murat 1981 {published data only} Murat I, Moriette G, Blin MC, Couchard M, Flouvat B, De Gamarra E, Relier JP, Dreyfus-Brisac C. The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants. J Pediatr 1981; 99: 983-999. • Peliowski 1990 {published data only} Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-653. • Sim 1985 {published data only} Sims ME, Yau G, Rambhatla S, Cabal L, Wu PYK. Limitations of theophylline in the treatment of apnea of prematurity. Am J Dis Child 1985; 139: 567-570. 2) Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. 臨床評価 1999; 26: 321-331 DARE の論文 3) Alison M, et al. Caffeine Citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. Pediatr Drugs 2001; 3: 61-79. 一番評価の高いと考えられる論文なので我々が全訳して後ろに載せた (資料 2)。 CENTRAL の文献 4)・9)

5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、 発行年、記載ページ	記載内容のサマリー
a. Textbook of Neonatology, 2 nd , NRC Roberton, Churchill Livingstone, 1992, 1235	Caffeine, 経口と静注で負荷量 12.5 mg/kg (2hr 後効果がなければ繰り返す)、 維持量 3 mg/kg/24hr (24hr に一回) で投与; 血中濃度モニタリング必要
b. Pediatric Pharmacology, 2 nd , SJ Yaffe & JV Aranda, WB Saunders Company, 1992, 193-204	Caffeine citrate 負荷量 20 mg/kg を静注か経口で、維持量として 5~10 mg/kg/day を 1 日一回か二回投与 Aranda (1977)
c. Current Pediatric Therapy, 16 th , Gellis & Kagan, WB Saunders Company, 1999, 325-326	Caffeine base, 経口と静注で Caffeine 量として負荷量 10 mg/kg, 維持量 2.5 mg/kg を 1 日一回の投与; 有効血中濃度 8~20 mg/L, 血清半減期 100 時間
d. Textbook of Pediatrics, RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson, 16 th , WB Saunders Company, 2000, 2244	Caffeine, Citrated (Tablet 65 mg, 無水カフェインとして 32.5 mg; Caffeine Citrate; Caffeine Benzonate)、経口 (Citrate あるいは Benzonate) 静注 (Benzonate)、Caffeine 量として負荷量 10 mg/kg、維持量 5~10 mg/kg/day を 1 日 1~2 回投与; Sodium Benzonate はビリルビンの displacer なので高 間接ビリルビン血症の児に対して使用を避ける。副作用、頻脈、興奮、易興奮性 と胃への刺激性; 血中濃度、有効濃度 > 10 mg/L、中毒濃度 > 50 mg/L
e. Care of the High-Risk Neonate, 5 th , MH Klaus & AA Fanaroff, WB Saunders Company, 2001, 554	Caffeine Citrate, 経口と静注で負荷量 20~40 mg/kg、維持量 5~8 mg/kg/day で 12~24hr の間隔で投与; 副作用、頻脈、不整脈、不眠、胃腸障害と胃食道 逆流障害; 有効血中濃度 8~20 mg/L、中毒濃度 > 50 mg/L、Sodium Benzonate はビリルビンの displacer なので高間接ビリルビン血症の児に対して使用を避け る。
f. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10 th , Goodman & Gilman, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001, 746-747	Caffeine 負荷量 10 mg/kg、維持量 2.5 mg/kg/day (Roberts, 1984)
g. Pediatric Dosage Handbook, 8 th , CK Taketomo, JH Hoddig and DM Kraus, 2001-2002, 162-164	Caffeine Citrate として負荷量 10~20 mg/kg (Caffeine base として 5~10 mg/kg)、3 日以内に theophylline が投与されていたら、全量か変更量 (負荷量 の 50~75%) を投与する。Theophylline の活性代謝産物は、新生児において Caffeine である。維持量 5 mg/kg/day (Caffeine base として 2.5 mg/kg/day) を 負荷投与後 24hr に始めて 1 日一回投与 有効血中濃度 8~20 mg/L、潜在的な中毒濃度 > 20 mg/L 中毒濃度 > 50 mg/L
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
対象とする年齢の PK データ	

a. 5・1(b) 見かけの分布容積：0.9 L/kg 範囲、0.4～1.3 平均の成人値 0.6 L/kg 半減期：100 時間 範囲 40～230 時間、平均の成人値 6 時間 クリアランス：8.9 mL/kg/hr 範囲 2.5～17、平均の成人値 94 mL/kg/hr b. 5・1(g) 見かけの分布容積：新生児 0.8～0.9 L/kg、小児（9 ヶ月から成人）0.6 L/kg タンパク結合：17% 半減期：新生児 72～92 時間（範囲 40～230 時間）、成人 5 時間 最高血中濃度になる時間：経口投与後 30 分から 2 時間 排泄：新生児で生後 1 ヶ月以内：86%未変化体で尿へ 1 ヶ月以後と成人：脱メチルと酸化により代謝された demethylated xanthine と methyluric acids クリアランス：新生児 8.9 mL/hr/kg（範囲 2.5～17）、成人 94 mL/hr/kg c. Cochrane Library よりの検索の文献 3）表 1 参照	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A. 雑誌情報	
タイトル（日本語）	2 重盲検、プラセボ対照試験による未熟児無呼吸発作に対するクエン酸カフェイン療法
タイトル（英語）	Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind placebo-controlled study.
著者名	Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hick GW, Wynne BA
雑誌名、年号；巻：頁	Pharmacotherapy, 2000; 20: 644-52
B. 構造化抄録	
目的	クエン酸カフェインの未熟児無呼吸発作に対する有効性と安全性
研究デザイン	多施設同時、ランダム化重盲検プラセボ対照比較試験
研究施設	Caffeine Citrate Study Group による米国における多施設共同研究
対象患者	在胎 28～32 週の 24 時間以内に 6 回以上無呼吸発作を発症した生後 24 時間以上経った未熟児 85 例
介入	クエン酸カフェイン 20 mg/kg を静注し、維持量として 1 日一回 5 mg/kg を経口か静注で投与する。対照群は、プラセボを投与する。治療は 10 日以上行う。2 重盲検に失敗した例は、オープン試験で続けた。
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	①無呼吸の頻度が治療前より 50%以上の減少あるいは消失、 χ^2 検定 ②副作用、 t 検定 ③カフェインの血中濃度測定し、PK の検討
結果	① 50%以上の減少は、投与後 6 日目にプラセボ群と有意差あり（ $p < 0.05$ ）、消失は、生後 5 日目に有意差あり（ $p < 0.05$ ）。 ② 有意な副作用の増加はない。 ③ 効果と平均のカフェイン血中濃度の間に関係は見出されなかった。平

	均のクリアランスと分布容積は、4.39 mL/kg/hr (0.11 L/kg/day), CV 37% と 0.83L/kg, CV 22%であった。両パラメータは、体重とともに増加した。
結論	この療法は、有効で安全な治療法であった。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
現場での必要性	本邦では、テオフィリン製剤があり、それが主体で使用されていた。しかし、未熟児用に開発されたこの薬剤は使用し易さおよび安全性において優れていると考えられる。
開発が行われなかった理由	本邦にクエン酸カフェインが薬剤として無かったため
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
104 号通知による	エビデンスレベル Ia (AHCPR)、I (診療ガイドライン作成手順) と高く、勧告の強さも A であり、薬物代謝過程より民族差による遺伝的多型が考え難い。
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
私の働きかけ先	反応
日研化学 (学術)	テオフィリンの承認認可が先と考えている。
日本ベーリンガー (地区担当者)	会社へ持ち帰り相談、外国での承認状況は調査していただいた結果、米国のみであった。日本での開発は検討中との返事を書面でいただいた。