

要約表

(様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	国内に同等製剤なし、無水カフェイン (カフェイン製剤)
	関係企業	エビス、一日興製販、純正薬品、中北薬品
	剤形・規格	内服製剤
	効能・効果	眠気、倦怠感、血管拡張性および脳圧亢進頭痛（片頭痛、高血圧性頭痛、カフェイン禁断性頭痛など） <u>未熟無呼吸発作の治療</u>
	用法・用量	<u>薬物動態パラメータを考えた投与量では、カフェインとして初回負荷量 9 (4-13) mg/kg、24 時間毎の維持投与量 2.1 (0.6-4.1) mg/kg が計算される。</u>
	対象年齢	<u>一般には、37 週未満の未熟児で出生後正期産の修正在胎まで</u>
2. 欧米での承認状況	その他	<u>日本では、未熟児無呼吸発に対する適応認可を受けた薬剤がなかった為、多くの剤形があり使用し易いテオフィリン製剤を中心に適応外使用がなされてきた。しかし、カフェイン製剤の方が、効果は同程度で投与回数も少なく有効血中濃度の範囲も広く安全性に優れている。</u>
	別添 1 の類型	1) に相当する。 日本では、静注薬として安息香酸ナトリウムカフェイン、内服薬としてカフェインがある。安息香酸は核黄疸発症因子となる。
	承認取得国及び承認年月日	米国 CFC-OR-P01 2001 年 6 月
	販売名	CAFCIT Injection, CAFCIT Oral solution (caffeine citrate)
	関係企業名	日本ベーリンガー (Boehringer Ingelheim)
	剤形・規格	静脈注射・内服液 両剤形ともに無色透明、無菌性、非発熱性、防腐剤なしの pH4.7 に調整された水溶液である。1 mL 中に 20mg のクエン酸カフェイン（カフェイン 10mg 相当）を含有し、クエン酸水和物 5.0mg、クエン酸ナトリウム二水和物 8.3mg 及び無水カフェイン 10mg を加え、注射用水溶液に調整する。
	効能・効果	未熟児無呼吸発作の短期治療に対しての適応
	用法・用量	初回負荷量としてクエン酸カフェインとして 20mg/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 5mg/kg を 1 日一回静脈注射か経口投与する。

	対象年齢	妊娠期間 28-33 週の未熟児
	その他	毒性を避ける為にカフェインの血中濃度をモニタリングすること
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて 1970-1980 年代の非ランダム化試験でカフェインは、未熟児無呼吸発作の第一選択薬として使用されていた。1980 年に Murat I らがクエン酸カフェインと非投与間でのランダム化比較試験を行いその短期の有効性を報告している(文献 1)。その後、Erenberg A らがプラセボ対照ランダム化 2 重盲検比較試験を行い、短期の有効性を証明し、副作用もプラセボと差がないことを報告した(文献 2)。 コクランライブラリーにおいてもテオフィリンやアミノフリンとのメタアナリシスのエビデンス評価においても、効果は同程度で頻脈等の副作用が少ないことが報告されている(文献 3)。しかし、長期予後については、不明である(文献 4, 5)。 本邦では、1980 年代から経口の無水カフェインを用いた検討がなされている。報告は、学会抄録にとどまるがカフェインの血中濃度を中心に検討がなされている(文献 6-8)。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する

	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 未熟児無呼吸発作は、在胎 37 週以前に出生した未熟児が発症する症状である。診断は、一般的に 20 秒以上の呼吸停止、もしくは短時間の呼吸停止でも徐脈、チアノーゼ、蒼白を伴うものや反応の乏しいものと定義されている（文献 9）。 自然回復しないものは、心停止におちいるため何らかの手段で呼吸をさせる必要がある。また、頻回の発作で剖検時に大脳皮質のびまん性神経細胞の減少、障害を受けやすい部位である皮質下や脳室周囲の軟化が認められる（文献 10）。また、長期追跡例で spastic diplegia、IQ の低下の頻度が高いことが報告されている（文献 11）。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性 について	該当する。
	別添2 (ウ) ②の該当性 について	該当する
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	該当する

	評価理由 未熟無呼吸発作の治療薬は、メチルキサンチン製剤とドキサプラムがある。メチルキサンチン製剤は、テオフィリン、アミノフィリンおよびカフェインがある。本邦で現在適応認可が得られているのは、静脈注射用製剤であるアミノフィリン（アブニション注 15mg）のみである。カフェインサイトレイトは静脈注射用および内服用があり、しかも同一物質で同じ投与量である。また、有効血中濃度域がテオフィリンより広く、投与も一日1回で良く、安全性の面で優れている。カフェインサイトレイトの本邦への適応は、未熟児無呼吸発作での治療において非常に有用と考えられる。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。
5. 優先度	5 有効成分中の 1 位
6. 参考情報	日本ベーリンガーに相談したところ、開発に経費がかかりその意思はなく、必要であれば個人輸入で対処してくださいとのことでした。外国の添付文書の日本語訳は手持ちにあります（参考資料）。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。
7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学医学部小児科 （〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1、Tel : 087-898-5111、Fax : 087-891-2172、E-mail : sitoh@kms.ac.jp）