

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成



剤形	注射剤（アンプル）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1管(3mL) 中アミノフィリン水和物 15mg 含有
一般名	和名：アミノフィリン水和物 洋名：Aminophylline Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年2月14日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 販売開始年月日：2004年7月1日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 <a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の  
制限事項…………… 2
- (1) 承認条件…………… 2
- (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
- (1) 和名…………… 3
- (2) 洋名…………… 3
- (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
- (1) 和名 (命名法)…………… 3
- (2) 洋名 (命名法)…………… 3
- (3) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
- (1) 外観・性状…………… 4
- (2) 溶解性…………… 4
- (3) 吸湿性…………… 4
- (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
- (5) 酸塩基解離定数…………… 4
- (6) 分配係数…………… 4
- (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における  
安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
- (1) 剤形の区別…………… 5
- (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
- (3) 識別コード…………… 5
- (4) 製剤の物性…………… 5
- (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
- (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び  
添加剤…………… 5

- (2) 電解質の濃度…………… 5
- (3) 熱量…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
4. 力価…………… 5
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 6
- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が  
特殊な容器・包装に関する情報…………… 6
- (2) 包装…………… 6
- (3) 予備容量…………… 6
- (4) 容器の材質…………… 6
11. 別途提供される資材類…………… 6
12. その他…………… 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 7
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 7
3. 用法及び用量…………… 7
- (1) 用法及び用量の解説…………… 7
- (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 7
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 7
5. 臨床成績…………… 7
- (1) 臨床データパッケージ…………… 7
- (2) 臨床薬理試験…………… 7
- (3) 用量反応探索試験…………… 8
- (4) 検証的試験…………… 8
- 1) 有効性検証試験…………… 8
- 2) 安全性試験…………… 8
- (5) 患者・病態別試験…………… 8
- (6) 治療的使用…………… 8
- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、  
特定使用成績調査、使用成績比較調  
査)、製造販売後データベース調査、  
製造販売後臨床試験の内容…………… 8
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は  
実施した調査・試験の概要…………… 8
- (7) その他…………… 8

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は  
化合物群…………… 9
2. 薬理作用…………… 9
- (1) 作用部位・作用機序…………… 9
- (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 9

3. 作用発現時間・持続時間	9
----------------	---

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	10
(1) 治療上有効な血中濃度	10
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	10
(3) 中毒域	10
(4) 食事・併用薬の影響	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
(1) 解析方法	11
(2) 吸収速度定数	11
(3) 消失速度定数	11
(4) クリアランス	11
(5) 分布容積	11
(6) その他	11
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12
(1) 解析方法	12
(2) パラメータ変動要因	12
4. 吸収	12
5. 分布	12
(1) 血液－脳関門通過性	12
(2) 血液－胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	14
(5) その他の組織への移行性	15
(6) 血漿蛋白結合率	15
6. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝の活性の有無及び活性比、存在比率	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	18

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
(1) 合併症・既往歴等のある患者	20
(2) 腎機能障害患者	21
(3) 肝機能障害患者	21
(4) 生殖能を有する者	22
(5) 妊婦	22
(6) 授乳婦	22
(7) 小児等	22
(8) 高齢者	22
7. 相互作用	22
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	23
8. 副作用	24
(1) 重大な副作用と初期症状	25
(2) その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	26
(1) 臨床使用に基づく情報	26
(2) 非臨床試験に基づく情報	27

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験	28
(2) 安全性薬理試験	28
(3) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 遺伝毒性試験	28
(4) がん原性試験	28
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性毒性試験	28
(7) その他の特殊毒性	28

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	29

---

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30

## XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	34
(1) 粉碎	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	34
2. その他の関連資料	34
〈別表〉	35

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

テオフィリン及びアミノフィリンは、気管支喘息・喘息性（様）気管支炎・慢性気管支炎・肺気腫等の閉塞性肺疾患の呼吸困難等の諸症状を改善する有用な薬剤として、汎用されている治療薬の一つである。

一方、未熟児無呼吸発作に対しては、1973年にKuzemko & Paalaがアミノフィリンの有用性を報告して以来、テオフィリン及びアミノフィリンの使用が急速に広まった。

現在では、国内外において、テオフィリン及びアミノフィリンの有用性を記載した教科書、医薬品集、薬用量ハンドブック、総説、臨床報告等が数多く存在している。しかしながら、未熟児無呼吸発作の治療薬として承認されている製剤はなかったため、開発が強く望まれていた。

未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン及びアミノフィリン治療は、「厚生科学研究 オープンドラッグ開発研究事業 難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究（平成9年度）」において、最も科学的根拠が高い治療法のうちの1つとされた。その結果を受け、平成10年度には「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究（第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究）」が組織され、未熟児無呼吸発作の効能取得にむけた研究が開始された。

平成13年に適応外使用されている医薬品の中で早急に承認を必要とするリストを日本未熟児新生児学会が作成した結果、未熟児無呼吸発作の治療薬として使用されているアミノフィリンとテオフィリンが最も優先順位が高い医薬品としてあげられた。また、平成14年12月には、日本小児科学会、日本未熟児新生児学会、日本小児臨床薬理学会の連名で厚生労働大臣に、「未熟児無呼吸発作の適応外医薬品に関する要望」としてアミノフィリン及びテオフィリンの早期承認を求める要望書が提出されているなど、社会的に最も必要性の高い製剤となっている。

以上の背景を踏まえ、「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）」の効能を有し、さらに早産・低出生体重児に対して、希釈操作を必要とせず、そのまま投与可能なアミノフィリン水和物注射製剤を新たに開発し、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号）」に従って、2003年2月に製造承認申請し、2004年2月に承認された。

#### 〈用語の定義〉

用語	定義
早産児 (preterm infant)	在胎週数22～37週未満の出生児 〔超早産児は在胎週数22～28週未満の出生児〕
低出生体重児 (low birth weight infant)	出生体重2500g未満の出生児 〔極低出生体重児は出生体重1500g未満の出生児、超低出生体重児は出生体重1000g未満の出生児〕

なお、「アプニション注15mg」は医療事故防止対策に伴い、販売名が変更され、「アプニション静注15mg」として2008年2月に製造販売承認され現在に至っている。

### 2. 製品の治療学的特性

#### (1) 製品の特徴

本剤は3mL中にアミノフィリン水和物を15mg含有するアミノフィリン水和物水溶液のガラス製アンプル製剤であり、以下の特徴を有する。

- ①早産・低出生体重児に投与しやすい濃度のアミノフィリン水和物を含有している。
- ②溶解、希釈、濃度調節等の操作を必要としないため、調整濃度を間違える可能性が少なく、迅速に使用することができる。
- ③従来の院内調製に比べ、微生物汚染、異物混入の可能性が少ない。

## I. 概要に関する項目

### (2) 有用性

未熟児無呼吸発作は、低酸素血症や反射性徐脈を引き起こす等非常に危険な疾患であり、治療が遅れると死に至ることも多い。

テオフィリン及びアミノフィリンは、薬理的に呼吸中枢の刺激作用、CO<sub>2</sub> 応答能の増強作用、横隔膜筋の収縮力増強作用、横隔膜筋の疲労回復作用を有することが知られており、無作為化比較試験を中心に、国際的に治療方法の評価を行っている **Cochrane** 共同計画においても、未熟児無呼吸発作回数の減少と間欠的陽圧式人工換気（IPPV）の使用回数の減少など臨床的有用性が確認されており、新生児の死亡率の低下や障害児発生率の低下に大きく寄与している<sup>1)~5)</sup>。

安全性については、過量投与により、重篤な神経症状や消化器症状が出現することが報告されているものの、5~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の有効血中濃度の範囲では副作用の発現は多くない。

使用実態下における安全性及び有効性に関する調査（調査期間：2004年11月1日~2005年12月31日）において、安全性解析対象症例118症例中、6例（5.1%）に7件の副作用が認められた。その内訳は、新生児嘔吐2件（1.7%）、頻脈2件（1.7%）、腹部膨満1件（0.8%）、嘔吐1件（0.8%）、新生児低ナトリウム血症1件（0.8%）であった。

また、国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸にキササンチン系薬剤を投与した症例で、文献上、以下の有害事象が報告されているが、因果関係については明らかになっていない。

壊死性腸炎、痙攣、高血糖、脳室内出血、未熟児網膜症、動脈管開存症、心機能不全、低ナトリウム血症、興奮、頻脈、嘔吐、腹部膨満、コーヒー残渣様物質、尿蛋白、尿糖、慢性肺疾患、気胸・間質性肺気腫、低カルシウム血症

なお、既存のキササンチン系薬剤では重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーショック、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、赤芽球癆、肝機能障害、黄疸、頻呼吸、高血糖症が報告されており、早産・低出生体重児でも発現する可能性がある。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

該当しない

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アプニション<sup>®</sup>静注 15mg

#### (2) 洋名

Apnission<sup>®</sup> for Intravenous Injection 15mg

#### (3) 名称の由来

無呼吸 (apnea) を寛解する (remission) という意味から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アミノフィリン水和物 (JAN)

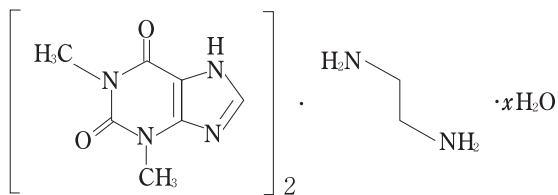
#### (2) 洋名 (命名法)

Aminophylline Hydrate (JAN)

#### (3) ステム

N-メチルキサンチン誘導体: -fylline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2 \cdot xH_2O$

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2,6 (3*H*, 7*H*)-dione hemi (ethylenediamine) hydrate (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の粒又は粉末で、においはないか、又はわずかにアンモニア様のにおいがあり、味は苦い。

##### (2) 溶解性

本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品 1g に水 5mL を加えて振り混ぜるとき、ほとんど溶け、2～3 分後、結晶が析出し始める。この結晶は少量のエチレンジアミンを追加するとき溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH 8.0～9.5 (1 → 25)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は光によって徐々に変化し、空気中に放置するとき、次第にエチレンジアミンを失う。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方（以下、日局）「アミノフィリン水和物」の確認試験による。

日局「アミノフィリン水和物」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

性 状	無色澄明な液
-----	--------

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH	8.5~9.5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

#### (5) その他

アンプル内に窒素を充填している。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	アプニション静注 15mg
有効成分	アミノフィリン水和物 15mg (1 管 (3mL) 中の分量)
添加剤	エチレンジアミン 0.66mg (1 管 (3mL) 中の分量)
	塩化ナトリウム 27.0mg (1 管 (3mL) 中の分量)

#### (2) 電解質濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

アプニション静注 15mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	ガラスアンプル+紙箱	36 カ月	性状 pH 類縁物質 含量	いずれの試験項目にも 変化なし。	
加速	40℃/75%RH	ガラスアンプル+紙箱	6 カ月	性状 pH 類縁物質 含量	いずれの試験項目にも 変化なし。	
開封後	光	2 万lx	ガラスアンプル	60 時間*	性状 pH 類縁物質 含量	いずれの試験項目にも 変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>）

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本品は緩衝性が強く、他剤を本剤の pH 域に近づける性質がある。したがって、アルカリ性で不安定な薬剤や酸性の薬剤等とは変化を生ずる場合があるので配合には注意すること。

本剤と他剤との配合変化試験成績を巻末の別表に示した。

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

アプニション静注 15mg (3mL) …10 管

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

ガラスアンプル

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

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。また、二次性無呼吸を呈する患者には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

（解説）

早産・低出生体重児の無呼吸発作は、明らかな基礎疾患が認められない原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）と何らかの基礎疾患を有する二次性無呼吸に分類される。二次性無呼吸の基礎疾患（病態、環境条件）には、温度異常（低体温・高体温、高い環境温）、感染症（敗血症、壊死性腸炎）、代謝異常（低血糖、低カルシウム血症）、呼吸循環系異常（呼吸窮迫症候群、低酸素血症、未熟児動脈管開存症）、中枢神経系異常（頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、痙攣、脳奇形）、反射性（咽頭の吸引、咽頭の刺激、胃食道逆流現象）、薬物（抗けいれん薬、鎮痛薬）等がある。無呼吸発作を発症した症例では、まずこれらの原因の有無を確認し、原因がある場合には治療や処置を行う必要がある。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

アミノフィリン水和物として、初回投与量を4～6mg/kg（本剤0.8～1.2mL/kg）、維持投与量2～6mg/kg/日（本剤0.4～1.2mL/kg/日）を1日2～3回に分けて、緩徐に静脈内注射する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

適宜増減の際にはテオフィリン有効血中濃度の上限である15 $\mu$ g/mLを超えないよう注意すること。また、血中濃度の上限付近でも治療に反応しない場合は、投与を中止し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

（解説）

未熟児無呼吸発作に対するテオフィリンの有効血中濃度は多くの教科書等で5～15 $\mu$ g/mL、中毒域は20 $\mu$ g/mL以上とされており、有効血中濃度と中毒域が近接している。そのため、適宜増減の際、血中濃度を測定し、有効血中濃度域を超えないように維持することが重要である。

さらに、有効血中濃度の上限付近であっても効果が得られない児も存在する。従って、上限である15 $\mu$ g/mL付近でも効果が認められない場合は、漫然とテオフィリン投与を継続すべきでなく、速やかに他の治療法に切り替えることが重要である。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

早産、低出生体重児における原発性無呼吸に対して行われた使用実態下における安全性及び有効性に関する調査（調査期間：2004年11月1日～2005年12月31日）の結果、有効率は94.8%（73/77例）であった。有効性評価にあたっては、本剤を投与している期間中、機械的人工換気又は塩酸ドキサプラムを必要とせずに症状をコントロールできたか否かで判定し、機械的人工換気と併用して本剤の投与を開始した場合には機械的人工換気の中止または終了後の経過から有効性を判定した。ただし、本剤開始時から終了時まで機械的人工換気を併用した場合は判定不能とし、有効性解析対象症例から除外した。

また、安全性解析対象症例118症例中、6例（5.1%）に7件の副作用が認められた。その内訳は、新生児嘔吐2件（1.7%）、頻脈2件（1.7%）、腹部膨満1件（0.8%）、嘔吐1件（0.8%）、新生児低ナトリウム血症1件（0.8%）であった<sup>46)</sup>。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

テオフィリン、ジプロフィリン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本薬の有効成分であるアミノフィリン水和物は、テオフィリン2分子とエチレンジアミン1分子の塩であり、体内ではテオフィリンとして存在する。テオフィリンの作用機序としては、アデノシン拮抗作用並びにPDE阻害作用等の説がある<sup>11)、12)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

(参考)〈早産・低出生体重児におけるデータ 海外データ〉

##### 1) 中枢性作用：呼吸中枢刺激作用

テオフィリンはウサギ未熟児において呼吸中枢の抑制作用を有するアデノシンに対して拮抗することにより呼吸中枢を刺激することが報告されている<sup>6)</sup>。

無呼吸を呈する早産・低出生体重児に対し、アミノフィリン水和物(8mg/kgを12時間ごとに2回、その後4mg/kgを12時間ごとに2回、直腸内投与)\*を投与することにより、無呼吸発作回数は有意(p<0.01)に減少した。また、同時に経皮的酸素モニタリングの結果、低酸素症及び過酸素症の持続時間も有意(p<0.01)に短縮した。無呼吸発作に対する効果は、有効域とされるテオフィリン血中濃度5~15µg/mLにおいて確認された。このことから、テオフィリンは呼吸中枢を刺激することにより無呼吸発作を改善すると考えられる<sup>1)</sup>。

##### 2) 中枢性作用：CO<sub>2</sub>応答能増強作用

無呼吸を呈する早産・低出生体重児は正期産児に比べ、延髄のケモレセプターのCO<sub>2</sub>に対する反応性が低いことから、肺胞気炭酸ガス分圧(P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>)が上昇しても換気量が増加しにくい。アミノフィリン水和物(2mg/kgを6時間ごと、iv)\*を投与することにより、ケモレセプターのCO<sub>2</sub>に対する閾値を下げ、CO<sub>2</sub>に対する応答能を高め換気量を増加させた<sup>2)</sup>。

##### 3) 末梢性作用：横隔膜収縮力増強作用

無呼吸を呈する早産・低出生体重児にアミノフィリン水和物(6.5mg/kg、iv)\*を投与し、リアルタイム超音波扇形走査を用いて横隔膜筋の収縮を調べた結果、プラセボと比し横隔膜筋の収縮力が43%増大した(p=0.018)<sup>3)</sup>。

##### 4) 末梢性作用：横隔膜筋疲労回復作用

無呼吸を呈する早産・低出生体重児(体重：平均1160g)にテオフィリンを投与し、横隔膜筋の疲労に対する影響を磁力計及び横隔膜筋電図によって評価した結果、横隔膜筋の疲労回復ならびに横隔膜筋の疲労によって生じる重度の無呼吸発作回数が減少した<sup>4)</sup>。

\*承認外用法・用量

### 3. 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

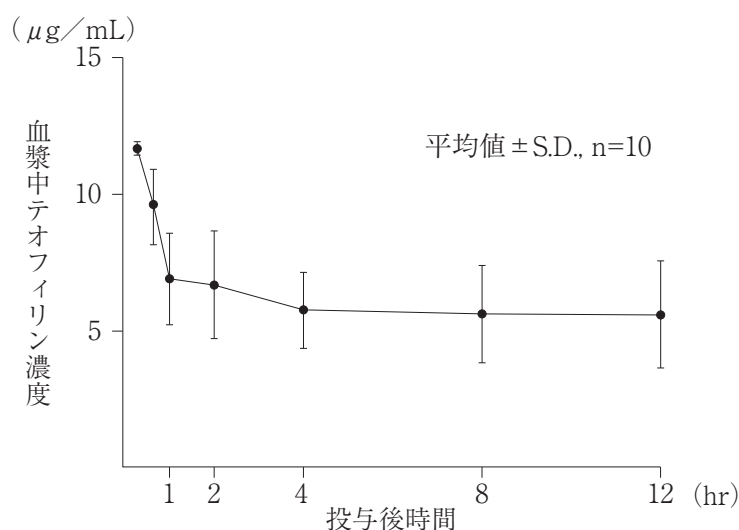
(外国人のデータ)

5~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (テオフィリンとして) <sup>8)~10)</sup>

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

低出生体重児にアミノフィリン水和物を 5mg/kg (テオフィリンに換算して 4mg/kg) の用量で静脈内投与 (ボラス投与) したときの血漿中テオフィリン濃度推移を下図に示す。

投与直後に平均 11.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の血漿中濃度を示したのち、1 時間後までは速やかに減少し、その後はゆっくりと減少した。 $t_{1/2}$ 、Vd 及び CL はそれぞれ 20.6 時間、0.57L/kg 及び 23.5mL/kg/hr であった <sup>11)</sup>。



低出生体重児<sup>※1)</sup> にアミノフィリン水和物を 5mg/kg の用量で静脈内投与 (ボラス投与) したときのテオフィリン濃度推移

注 1) 低出生体重児の在胎齢は 29.3  $\pm$  3.6 週、出生体重は 1325  $\pm$  568g

低出生体重児にアミノフィリン水和物を 5mg/kg の用量で静脈内投与 (ボラス投与) したときのテオフィリンの薬物動態パラメータ

在胎週数 (weeks)	出生体重 (g)	修正週数 (weeks)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L/kg)	CL (mL/kg/hr)
29.2 $\pm$ 3.2 (25~35)	1203 $\pm$ 362 (705~1750)	31.9 $\pm$ 2.7 (27~35)	20.6 $\pm$ 8.0 (7.7~34.0)	0.57 $\pm$ 0.15 (0.35~0.82)	23.5 $\pm$ 14.2 (9.3~51.8)

平均値  $\pm$  S.D. <sup>注 2)</sup>, n = 9, ( ) 内は最小値~最大値  
注 2) 平均値  $\pm$  S.D. は原著の個々の値から算出した。

#### (3) 中毒域

テオフィリンの血中濃度: 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上 <sup>12)</sup>

〈血中濃度と臨床効果、副作用との関係〉

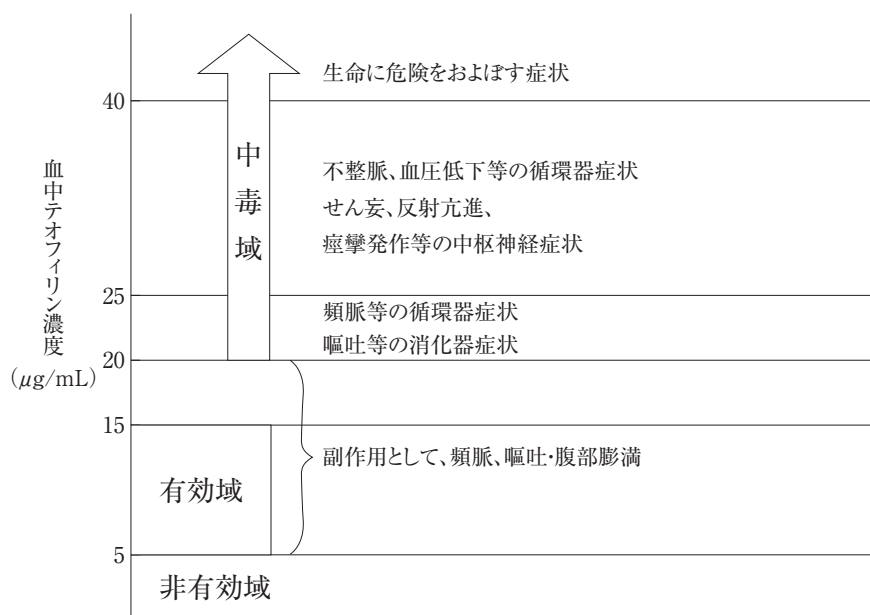
本剤をはじめとするテオフィリン製剤の投与にあたっては、テオフィリン血中濃度を測定しながら投与量を調節することが望ましい。多くの児では、投与開始から 6~10 日で定常状態に至るが、有効血中濃度に達していない場合においても慎重に投与する。有効血中濃度は通常 5~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (中毒域: 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) とされているが、血中濃度の上昇に伴い中枢神経興奮症状や消化器症状等の副作用が発現しやすくなるので、症状をよく観察しながら投与する必要がある。また、血中には代謝物であるカフェインがテオフィリン濃度の約 1/3 (1/8~1/2) 存在するため、テオフィリン血中濃度が有効血中濃度の範囲内であっても、カフェインが臨床効果及び副作用の発現に影響する可能性がある。これらのことから、症状をよく観察しながら投与する必要がある <sup>11)~14)</sup>。



## VII. 薬物動態に関する項目

(参考)

早産・低出生体重児におけるテオフィリンの血中濃度と有効域・中毒域の関係<sup>8)~11)、15)~18)</sup>



### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項を参照のこと

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

早産・低出生体重児： $k_{el} = 0.040 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$  (テオフィリンとして)<sup>11)</sup>  
(数値は、原著の個々の値 (n=9) から平均値を算出した)

### (4) クリアランス

早産・低出生体重児： $CL = 23.5 \pm 14.2 \text{ mL/kg/hr}$  (平均値 ± S.D., n=9) (テオフィリンとして)  
(平均値 ± S.D.は、原著の個々の値から算出した)  
CLは生後日数あるいは修正週数・修正日数と有意に相関し、成長とともに成人値に近づく<sup>11)、19)</sup>。

### (5) 分布容積

早産・低出生体重児： $V_d = 0.57 \pm 0.15 \text{ L/kg}$  (平均値 ± S.D., n=9) (テオフィリンとして) (平均値 ± S.D.は、原著の個々の値から算出した)<sup>11)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当しない

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

テオフィリンは血液－脳関門を通過して髄液中に移行する。

（「Ⅶ.-4.-（4） 髄液への移行性」の項参照）

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

（外国人のデータ）

母体の血清中テオフィリン濃度が  $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g}/\text{mL}$ （平均値  $\pm$  S.E.,  $n=9$ ）のとき、臍帯血の血清中テオフィリン濃度は  $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $n=12$ ) である<sup>21)</sup>。

（外国人のデータ）

また、分娩直前の母親にアミノフィリン水和物を投与したところ、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状がみられたという報告がある<sup>22)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

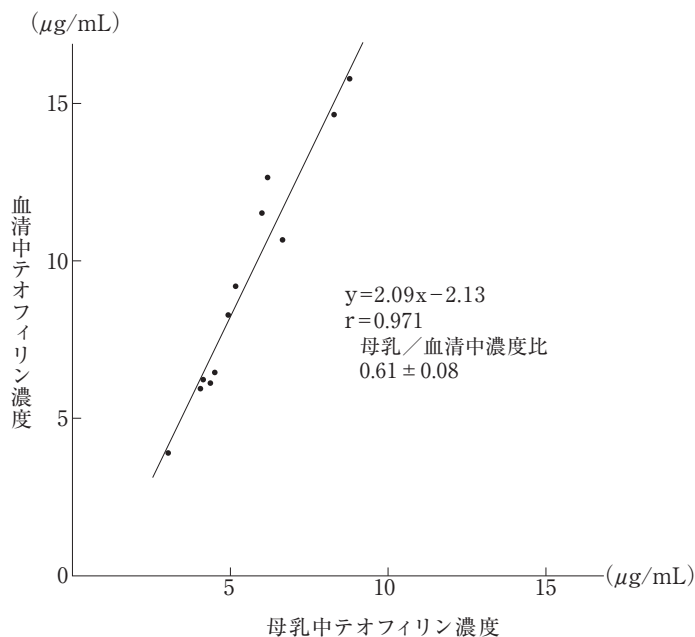
### (3) 乳汁への移行性

(外国人のデータ)

母体の血清中テオフィリン濃度と母乳中テオフィリン濃度比は約 1 : 0.7 (n=4) である<sup>23)</sup>。

気管支喘息の産婦に対し、産後テオフィリンを 1 日 300~600mg 経口投与した。その後喘息発作のため入院した際アミノフィリン水和物を 1 回 250mg ずつ反復点滴静注したところ、母乳中テオフィリン濃度は、血清中濃度をよく反映していた。

また、2名の授乳婦の産後2~113日の血清中テオフィリン濃度に対する母乳中濃度比(M/S比)は0.61で、相関係数も  $r = 0.971$  と高い相関が得られた<sup>24)</sup>。



テオフィリンの母体血清中濃度と母乳中濃度の関係

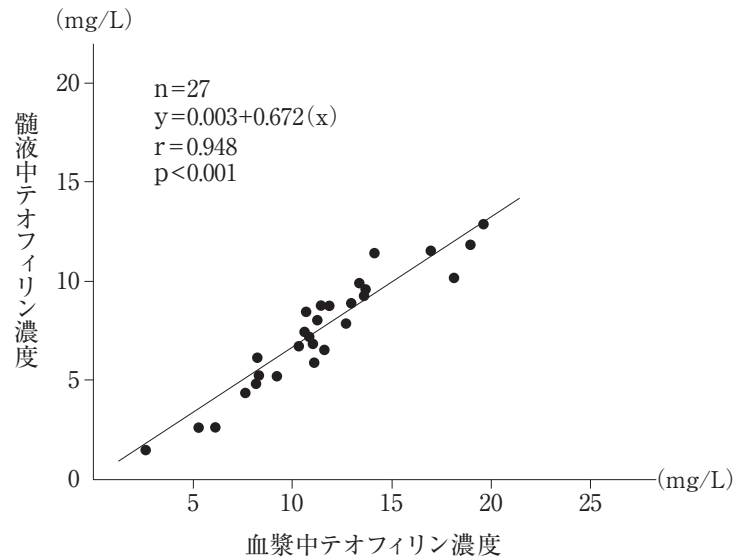
テオフィリンの母乳及び乳児への移行

患者	N.Y.			T.I.
	8	25	113	36
産後日数	8	25	113	36
テオフィリン 1 日投与量 (mg/day)	300	300	600	400
推定 1 日授乳量 (mL/day)	100	150	300	600
母体血清中濃度 (μg/mL)	6.24	8.32	10.59	3.96
母乳中濃度 (μg/mL)	4.25	4.91	6.56	2.95
乳児血清中濃度 (μg/mL)	0.33	0.24	0.51	0.97

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (4) 髄液への移行性

無呼吸発作を示す早産・低出生体重児 27 例（在胎週数 26～32 週、出生体重 800～1600g）に初回 6mg/kg、以後 12 時間毎 2mg/kg のテオフィリンを経口投与してテオフィリン濃度を測定したところ、血漿中濃度は 11.4mg/L ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、髄液中濃度は 7.6mg/L ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で、髄液中濃度が有意に低かった ( $p < 0.001$ , t 検定) が、両者は良く相関していた ( $r = 0.948$ ,  $p < 0.001$ )。なお、髄液/血漿中濃度比は 67% であった<sup>20)</sup>。



テオフィリンの早産・低出生体重児の血漿中濃度と髄液中濃度の関係

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

静注後 1 時間以内に組織濃度と血中濃度は平衡に達する。体循環に入ったテオフィリンは、脂肪組織を除く末梢組織と比較的速やかに平衡状態に達する。

〈参考〉

成熟ラットに  $^{14}\text{C}$ -テオフィリン 10mg/kg を単回経口投与して組織的分布を検討した。胃内からは 5 時間後にほぼ排出され、小腸や大腸に移行して、体内に循環した。投与 1 時間後までは腎は血中より濃度が高く、次いで副腎や肝等で血中とほぼ同等の濃度であった<sup>25)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -テオフィリン 10mg/kg 経口投与後の組織内分布 (放射能活性)

	0.5 時間	1 時間	5 時間
胃内容物	121.0±107.0	46.5±55.8	4.1±1.1
小腸内容物	19.7±2.5	22.7±1.4	21.5±3.5
大腸内容物	7.8±0.8	9.5±0.4	15.9±1.7
肝	10.8±1.3	10.1±0.1	3.5±0.4
腎	19.0±3.2	18.0±1.5	7.6±0.9
辜丸	4.6±1.2	6.5±0.8	2.3±0.3
全脳	4.6±0.7	7.9±2.5	1.1±0.2
肺	9.5±1.0	† 9.0±0.1	2.9±0.5
心	9.6±0.9	9.2±0.3	2.9±0.4
脾	9.8±1.0	9.3±0.3	3.2±0.4
脾	8.9±1.0	8.5±0.3	2.8±0.4
横隔膜	9.0±0.9	8.5±0.2	2.8±0.3
胸腺	8.4±0.9	8.1±0.2	2.6±0.3
前立腺	8.8±1.0	8.3±0.3	2.9±0.8
副辜丸	7.8±0.9	7.9±0.5	2.8±0.5
眼	5.7±0.7	6.2±0.3	2.4±0.2
脂肪組織	1.7±0.4	1.5±0.1	0.6±0.1
骨格筋	9.1±0.9	8.6±0.3	2.8±0.4
甲状腺	10.5±1.0	9.1±0.5	2.8±0.4
脳下垂体	10.3±1.4	† 8.7±0.1	2.9±0.3
副腎	11.4±1.1	10.1±0.5	3.5±0.3
気管支	10.9±1.5	8.7±0.4	3.0±0.4
下顎唾液腺	9.4±1.2	9.0±0.5	2.9±0.3
舌下腺	9.1±1.3	8.9±0.3	2.9±0.3
血液	11.5±1.2	10.8±0.6	3.4±0.4
血漿	14.3±1.4	13.4±1.2	4.5±0.3

(Mean ± S.D., n = 3, † : n = 2)

### (6) 血漿蛋白結合率

早産・低出生体重児：約 38% (テオフィリンとして) (在胎週数 26~32 週、出生体重 800~1600g、n = 27)<sup>20)</sup>

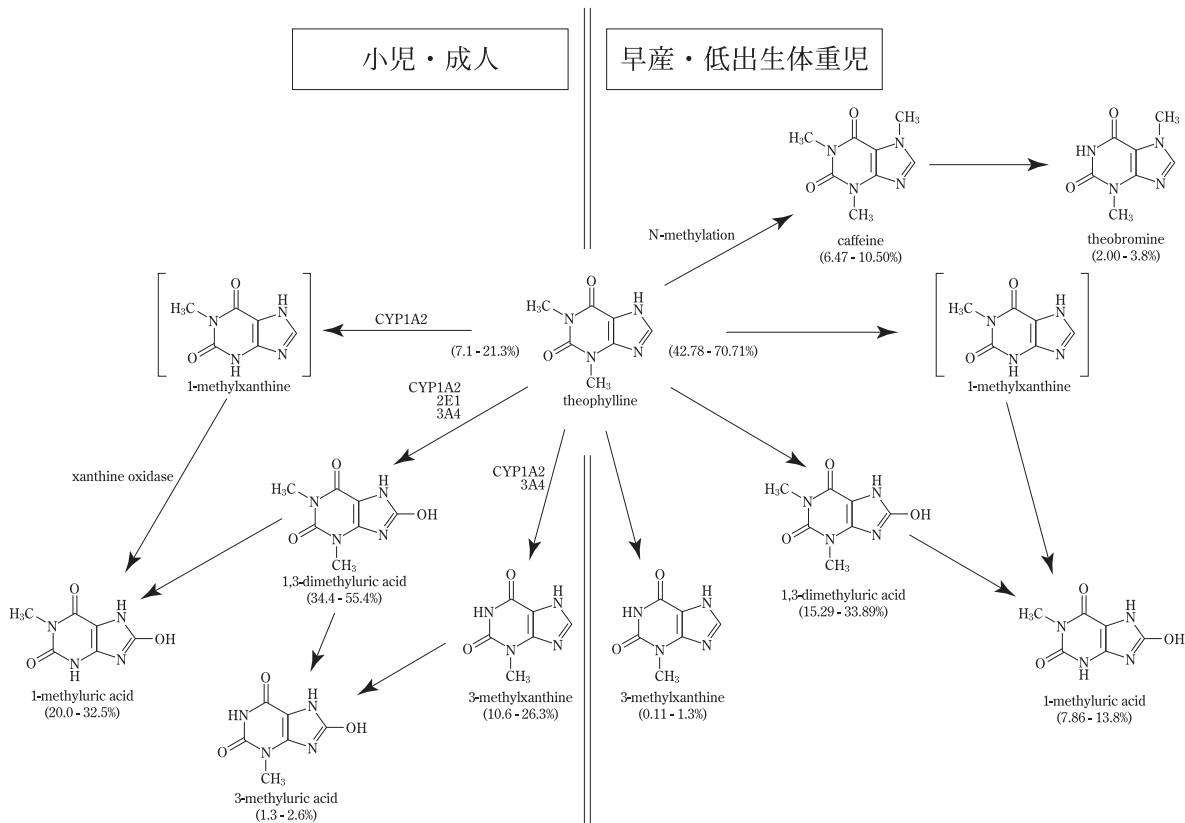
## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

小児・成人ではテオフィリンは主に肝臓で代謝を受け、主要代謝酵素はチトクローム P-450 (CYP) 分子種の 1 つである CYP1A2 である。その他、CYP2E1、CYP3A4 及び xanthine oxidase が関与し、主代謝物として 1,3-ジメチル尿酸、3-メチルキサンチン及び 1-メチル尿酸が生成される。

早産・低出生体重児においては、テオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が、43～71% と高い。また、小児・成人では認められない代謝物としてカフェイン及びテオブロミンが検出されている。その理由として、小児・成人と比較して、早産・低出生体重児ではテオフィリン代謝に関与する CYP の酵素活性は低く、逆に 7 位のメチル化酵素活性が高いためにカフェインへと転換されると推察されている<sup>26)～33)</sup>。



小児・成人及び早産・低出生体重児におけるテオフィリンの推定代謝経路  
( ) 内は、尿中に占める割合 (%)

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主に CYP1A2 と推察されるが小児・成人と比較して酵素活性は低いと考えられる<sup>26)、27)、30)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人のデータ)

早産・低出生体重児では、血中に代謝物であるカフェインが血中テオフィリン濃度の約 1/3 (1/8～1/2) 存在する。無呼吸発作に対するテオフィリンとカフェインの効果はほぼ同等である<sup>5)、14)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

テオフィリン及び代謝物の尿中に占める割合は以下のとおりである<sup>28)~30)、32)、33)</sup>。

	早産・低出生体重児 (%)	小児・成人 (%)
テオフィリン	42.8~70.7	7.1~21.3
1,3-ジメチル尿酸	15.3~33.9	34.4~55.4
1-メチル尿酸	7.9~13.8	20.0~32.5
3-メチルキサンチン	0.11~1.3	10.6~26.3
3-メチル尿酸	N.D.	1.3~2.6
カフェイン	6.5~10.5	N.D.
テオプロミン	2.00~3.8	—

各報告の平均値の最小値~最大値、N.D.: 検出限界以下、: 未測定

早産・低出生体重児では、小児・成人とは異なり、肝薬物代謝酵素が未発達であり、テオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が高い。また、代謝物として成人では認められないカフェイン及びテオプロミンが検出されている。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし

〈参考〉

腹膜透析はテオフィリン除去に無効である<sup>35)</sup>。

#### (2) 血液透析

該当資料なし

〈参考〉

テオフィリンはかなり効率よく透析される薬剤である。しかし、透析される量は装置、膜の種類によって異なる。

(外国人のデータ)

尿毒症患者（肝機能正常）3名にアミノフィリン水和物 250mg（テオフィリンとして 7.08mg/分）を 30 分間投与後 3 時間透析を行ったところ、 $t_{1/2}$  は（健康成人では 4~6 時間以上であるにもかかわらず）2.0~3.2 時間に減少した。なお、透析液中に回収されたテオフィリンは 85.7mg で投与量の約 40%であった。

したがって、透析患者では透析終了時にテオフィリンを追加投与する必要があると考えられる<sup>36)</sup>。

#### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

〈参考〉

活性炭による血液灌流はテオフィリンクリアランスを 6 倍増加する<sup>35)</sup>。

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 11. その他

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

（解説）

キサンチン系薬剤には、テオフィリン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）の他、カフェイン、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリンが含まれる。これらの薬剤の投与により、過去に重篤な副作用の既往歴がある患者では、再投与により再び過敏症を起こす可能性がある。また、成人では添加物として含まれているエチレンジアミンに対する過敏症の報告もあることから本項を設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 テオフィリンによる副作用の発現はテオフィリン血中濃度の上昇に起因する場合が多いため、以下の場合についてテオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。投与にあたっては副作用の発現に注意しながら慎重に投与すること。[16.8.1 参照]

- ・副作用が発現した場合
- ・投与量を変更する場合もしくは変更した場合
- ・特定の背景を有する患者に関する注意に該当する患者に投与する場合 [9. 参照]

8.2 早産・低出生体重児はクリアランスが児によって大きく異なる。また同一の児でも生後日数とともにクリアランスが変動することから、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましい。

（解説）

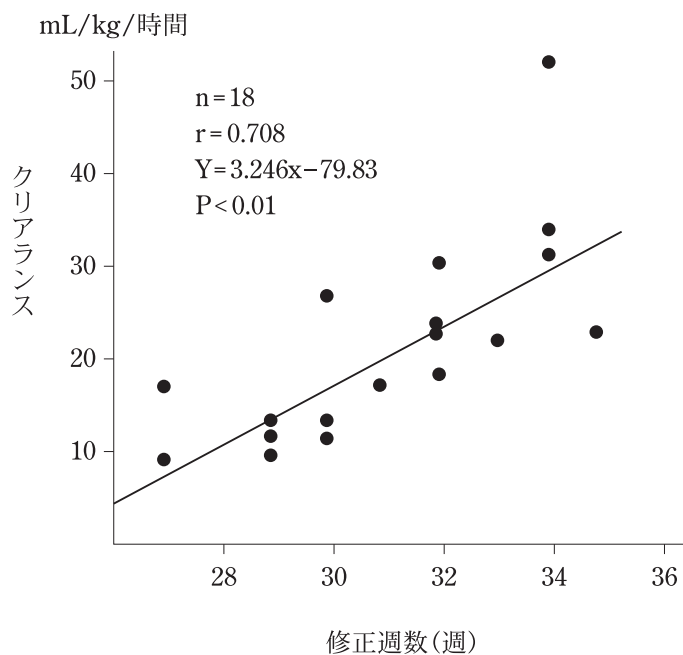
8.1 テオフィリンは、有効血中濃度と中毒域が近接していることから、投与の際には、副作用の発現に注意しながら慎重に投与する必要がある。「副作用が発現した場合」は、まずは投与量の減量あるいは投与を中止し、血中濃度が有効血中濃度の範囲内（5～15 µg/mL）であることを確認し、再度、適切な投与量を設定する必要がある。また、体内動態に個人差が大きいこと、合併症・併用薬等により血中濃度が変動しやすいことから、「投与量を変更する場合もしくは変更した場合」や「特定の背景を有する患者に関する注意に該当する患者に投与する場合（添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）」にはテオフィリンの血中濃度を測定することが望ましい。

（「VII.-1.-（3）. 中毒域」の項参照）

（「VIII.-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

8.2 クリアランスと修正週数\*との関係を図に示した。クリアランスと修正週数\*には有意な正の相関（ $r=0.708$ 、 $p<0.01$ ）があり、修正週数が大きくなるにつれてクリアランスが高くなることが報告されている<sup>11)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



クリアランスと修正週数との関係

\* 修正週数 = 在胎週数（最終月経第1日から起算した出生までの週数）と出生後の週数を合わせた週数

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 重篤な心筋障害等のある患者

心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。[8.1 参照]

##### 9.1.2 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発することがある。[8.1 参照]

##### 9.1.3 うっ血性心不全の患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。[8.1 参照]

##### 9.1.4 発熱している患者

テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。[8.1 参照]

##### 9.1.5 キサンチン系薬剤を投与されていた母体から生まれた患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンは胎盤を通過する。[8.1、16.3.1 参照]

##### 9.1.6 キサンチン系薬剤を投与されている授乳婦から授乳されている患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンは乳汁に移行する。[8.1、16.3.2 参照]

(解説)

9.1.1 キサンチン系薬剤には心筋刺激作用（強心作用）があるので、重篤な心筋障害のように弱っている心筋を無理に動かすことは諸症状を悪化させることになることから、本項を設定した。

(「VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

9.1.2 熱性痙攣の既往のある小児にキサンチン系薬剤を投与したところ、全身性痙攣を認めた症例が報告されている。痙攣の既往歴のある患者は、キサンチン系薬剤投与により痙攣が重症化（潜在因子が顕在化）することがある<sup>37)</sup>。また、全身性強直発作の既往のある小児で、気管支喘息のためテオフィリンを投与していたところ、間代性痙攣、チアノーゼを認めた症例が報告されていることから、本項を設定した。

(「VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.3 うっ血性心不全の患者では循環血量が減少するためテオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあることから、本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照
- 9.1.4 小児において、発熱を伴う気道感染時には、テオフィリンのクリアランスが低下することが知られている<sup>39)</sup>。また、小児において痙攣の副作用例 135 例を検討したところ、中枢神経症状の既往がない症例では半分の症例が発熱していたとの報告がある<sup>40)</sup> ことから、本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照
- 9.1.5 母親の血清中テオフィリン濃度が  $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g}/\text{mL}$  (平均値  $\pm$  標準誤差、 $n=9$ ) のとき、同時に得られた臍帯血の血清中テオフィリン濃度は  $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $n=12$ ) であり、テオフィリンは胎盤を通過することが報告されている<sup>21)</sup> ことから本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照  
〔VII.-5.- (2). 血液-胎盤関門通過性〕の項参照
- 9.1.6 テオフィリンは乳汁中に移行し、母体の血清中テオフィリン濃度と母乳中テオフィリン濃度比は約 1 : 0.7 (0.61~0.87、 $n=4$ ) であることが報告されている<sup>23)</sup> ことから、本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照  
〔VII.-5.- (3). 乳汁への移行性〕の項参照

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 急性腎炎の患者

腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。[8.1 参照]

##### 9.2.2 腎障害のある患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。[8.1 参照]

(解説)

- 9.2 早産・低出生体重児においては小児・成人と比較してテオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が高い<sup>30)</sup>。また、「急性腎炎」や「腎障害」などの疾患は糸球体や尿細管の機能不全をきたしており、テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。さらに、キサンチン系薬剤は利尿作用があるため、腎臓に対する負担を高め、尿蛋白を増加させるおそれがあることから、本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。[8.1 参照]

(解説)

- 9.3 小児・成人において、テオフィリンは 85~90% が肝臓で代謝される。そのため、肝障害など肝薬物代謝機能が低下している場合には、クリアランスが低下しテオフィリン血中濃度が上昇することがある<sup>38)</sup>。一方、早産・低出生体重児においては、小児・成人と比較してテオフィリン（未変化体）のまま腎から排泄される割合が高いが、肝臓でも代謝を受けることから、肝障害など肝薬物代謝機能が低下している場合には、クリアランスが低下することがある<sup>30)</sup> ことから、本項を設定した。  
〔VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない
- (5) 妊婦  
設定されていない
- (6) 授乳婦  
設定されていない
- (7) 小児等  
設定されていない
- (8) 高齢者  
設定されていない

### 7. 相互作用

#### 10. 相互作用

早産・低出生体重児では、小児・成人と比較してテオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が高く、テオフィリンクリアランスに関与する代謝の割合は低い。薬物代謝酵素に影響を与える薬剤との併用においては、小児・成人と比較してテオフィリン血中濃度への影響は少ないと考えられる。[16.4 参照]

小児・成人で報告されている他のキサンチン系薬剤の相互作用を以下に示すので、これら薬剤の併用にも注意すること。

(解説)

早産・低出生体重児ではテオフィリン代謝に関与するチトクロームP-450 (CYP) の酵素活性は未発達であり、テオフィリンは未変化体のまま腎から排泄される割合が高い。したがって、薬物代謝酵素が関与する相互作用は受けにくいと考えられる。しかし、早産・低出生体重児においても主代謝酵素は、小児・成人と同様にCYP1A2と推察され、CYP1A2により代謝される薬剤、CYP1A2を誘導あるいは阻害する薬剤及びこれまでキサンチン系薬剤と相互作用が報告されている薬剤との併用においては注意が必要であると考えられる。

(「VII.-6.-(1). 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(「VII.-6.-(2). 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種」の項参照)

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

10.2 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
他のキサンチン系薬剤 テオフィリン ジプロフィリン カフェイン等 中枢神経興奮薬 エフェドリン塩酸塩 マオウ等 [13.1 参照]	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。 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。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。
交感神経刺激剤 （ $\beta$ 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 $\beta$ 刺激剤の副作用症状を増強させることがある。 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、 $\beta$ 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。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強することがある。 また、連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。 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。	テオフィリンとハロタンの心臓に対する作用の相加又は相乗効果と考えられる。
ケタミン塩酸塩	痙攣があらわれることがある。 異常が認められた場合には抗痙攣剤の投与など適切な処置を行うこと。	痙攣閾値が低下するためと考えられる。
シメチジン メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 ピペミド酸水和物 シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩 水和物 バズフロキサシンメシル酸塩 ブルリフロキサシン 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 チクロピジン塩酸塩 ベラバミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルコナゾール ジスルフィラム デフェラシロクス [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 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。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イプリフラボン シクロスポリン アロプリノール [13.1 参照]		テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
ジピリダモール	ジピリダモールの作用を減弱させることがある。	アデノシン拮抗作用による。
ラマトロバン	ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。	ラマトロバンの血中濃度上昇についての機序は不明である。
リルゾール	リルゾールの作用を増強（副作用発現）するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験でリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。
タバコ [13.1 参照]	禁煙（禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む）によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。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。	喫煙により肝薬物代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。また、禁煙により血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシーショック（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等があらわれることがある。

##### 11.1.2 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）

痙攣又はせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

##### 11.1.3 急性脳症（頻度不明）

痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

##### 11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

##### 11.1.5 消化管出血（頻度不明）

潰瘍等による消化管出血（吐血、下血等）があらわれることがある。

##### 11.1.6 赤芽球癆（頻度不明）

貧血があらわれることがある。

##### 11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝機能障害（AST、ALTの上昇等）、黄疸があらわれることがある。

##### 11.1.8 頻呼吸、高血糖症（いずれも頻度不明）

##### 11.1.9 壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜症、動脈管開存症、心機能不全、低ナトリウム血症、コーヒー残渣様物質、尿糖、慢性肺疾患、気胸・間質性肺気腫、低カルシウム血症（いずれも頻度不明）

（解説）

強心・喘息治療用のアミノフィリン製剤で得られている副作用報告や早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に対する使用情報に基づき設定した。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、固定薬疹
精神神経系	頭痛、不眠、神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、不安、めまい、耳鳴、振戦、しびれ、不随意運動、筋緊張亢進
循環器	顔面潮紅、動悸、頻脈、顔面蒼白、不整脈（心室性期外収縮等）
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、腹部膨満感、消化不良（胸やけ等）、しゃっくり
泌尿器	蛋白尿、頻尿
代謝異常	血清尿酸値上昇、CKの上昇
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇
血液	貧血、好酸球増多
その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、胸痛、発汗、低カリウム血症、鼻出血、しびれ（口、舌周囲）

（解説）

強心・喘息治療用のアミノフィリン製剤で得られている副作用報告や早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に対する使用情報に基づき設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

早産・低出生体重児においては、テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状（嘔吐、下痢）や精神神経症状（興奮、痙攣、昏睡、振戦）、心・血管症状（頻脈、心室頻拍、血圧低下、心不全）、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、呼吸促進等の中毒症状が発現しやすくなる。

一方、小児・成人においては、消化器症状（特に悪心、嘔吐）や精神神経症状（頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等）、心・血管症状（頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等）、低カリウム血症、その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。[16.8.1 参照]

##### 13.2 処置

過量投与時の処置には、テオフィリンを除去する方法と、出現している中毒症状に対する対症療法がある。血中テオフィリンの除去として、活性炭の経口投与、活性炭を吸着剤とした血液灌流、血液透析、交換輸血等がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

##### 13.2.1 痙攣の発現がある場合

気道を確保し、酸素を供給しながら、必要に応じて抗痙攣薬等（ジアゼパム静注等）の処置を行う。

##### 13.2.2 不整脈の発現がある場合

不整脈治療として、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。

(解説)

テオフィリン製剤の過量投与時にあらわれる症状及び処置法を記載した。

(「Ⅶ.-1.- (3) 中毒域」の項参照)

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤は緩衝性が強く、他剤を本剤のpH域に近づける性質がある。したがって、アルカリ性で不安定な薬剤や酸性の薬剤等とは変化を生ずる場合があるので配合には注意すること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

開封後はできるだけ速やかに使用すること。また、一部を使用した残液は、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。)

(解説)

14.1 本剤はアルカリ性で不安定な薬剤や酸性の薬剤等とは変化を生ずる場合があるため、本項を設定した。

14.2 本剤開封後における残液は、細菌汚染のおそれがあり使用できないことから、本項を設定した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

中枢神経刺激作用以外に気管支拡張作用、利尿作用、心筋刺激作用、冠拡張作用、平滑筋弛緩作用、骨格筋刺激作用、胃酸分泌促進作用等の薬理作用を有する<sup>41)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

アミノフィリン水和物の単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである<sup>42)、43)</sup>。

投与経路	動物種		
	マウス	ラット	ウサギ
静脈内	270	—	150
経口	410	300	—

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性

Wistar系雄ラットにアミノフィリン水和物100、200、400mg/kg/日を11日間経口投与した結果、200、400mg/kgにおいて体重増加が抑制されたが、100mg/kgでは対照群と差がなかった。なお、400mg/kgでは腎糸球体のうっ血が認められたが、100、200mg/kgでは特記すべき異常は認められなかった<sup>44)</sup>。

Wistar系雌雄ラットにアミノフィリン水和物9mg/kg/日及び34mg/kg/日を雌では40日間、雄では60日間、またイヌに20mg/kg/日を12週間経口投与したところ、血液像や諸臓器の病理組織学的検査で、特記すべき異常は認められなかった<sup>43)</sup>。

##### 2) 慢性毒性

ラット及びイヌにアミノフィリン水和物50、100mg/kg/日を6カ月間経口投与したところ、血液像や諸臓器の病理組織学的検査で、特記すべき異常は認められなかった<sup>42)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

ICR系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後10～13日目）にテオフィリン100、150、200mg/kg/日を単回腹腔内投与した結果、100mg/kgから胚致死作用及び催奇形性が認められた<sup>45)</sup>。

#### (6) 局所刺激性毒性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

- (1) 製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
(2) 有効成分：アミノフィリン水和物 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は、窒素ガスにて置換充填を行っているが、裸のアンプルのまま保管すると、溶液中の溶存酸素により光や温度の影響を受けて褐変現象を起こすおそれがあるので注意すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

製品名

ネオフィリン錠、原末

Ⓜアミノフィリン水和物

アルビナ坐剤

同効薬：

一般名

製品名

テオフィリン

テオドール

プロキシフィリン

モノフィリン

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アプニション静注 15mg	2008年2月14日	22000AMX00038000	2008年6月20日	2004年7月1日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アプニション静注 15mg	2115404A2031	2115404A2031	116264601	620007174

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## Ⅺ. 文献

- | 1. 引用文献   | 文献請求番号     |
|---|------------|
| 1) Peabody, J. L. et. al. : Pediatrics, 1978 ; 62 (5) : 698-701   | N - 2458   |
| 2) Gerhardt, T. et. al. : Pediatrics, 1979 ; 63 (4) : 537-542   | N - 0593   |
| 3) Heyman, E. et. al. : Acta. Paediatr.Scand., 1991 ; 80 (3) : 308-315                                  | N - 2096   |
| 4) Lopes, J. M. et. al. : Pediatr. Res., 1982 ; 16 : 355A   | TEO - 0955 |
| 5) Henderson-Smart, D. J. et. al. : The Cochrane Library Issue, 2004 ; 1 : 1-13                         | N - 2482   |
| 6) Hedner, T. et. al. : Eur. J. Respir. Dis., 1984 ; 65 : 53-156  | TEO - 0928 |
| 7) Howell, L. L. et. al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1990 ; 254 (3) : 786-791                           | TEO - 0931 |
| 8) Aranda, J. V. et. al. : Clin. Perinatol., 1979 ; 6 (1) : 87-108                                      | N - 2488   |
| 9) 小川雄之亮ら : 新生児学 第2版 (メディカ出版), 2000 ; 482-975   | TEO - 0959 |
| 10) Rennie, J. M. et. al. : Neonatal Intensive Care 4th ed., 2001 : 216-222                             | N - 2486   |
| 11) 飯島健志 : 日本新生児学会雑誌, 1982 ; 18 (2) : 198-209   | N - 0941   |
| 12) 新生児医療連絡会 : NICUマニュアル (第3版) 金原出版, 2001 ; 127-131   | N - 2454   |
| 13) 吉岡栄子ら : 臨床薬理, 1980 ; 11 (1) : 9-16  | N - 0673   |
| 14) Hargreaves, D. B. et. al. : J. Clin. Hosp. Pharm., 1983 ; 8 : 133-136                               | TEO - 0954 |
| 15) Howel, J. et. al. : Semin. Perinatol., 1981 ; 5 (4) : 359-369                                       | N - 2489   |
| 16) O' Donnell, J. : Neonatal Netw., 1994 ; 13 (2) : 35-43  | N - 2490   |
| 17) Shannon, D. C. et. al. : Pediatrics, 1975 ; 55 (5) : 589-594  | N - 1830   |
| 18) 垣田博樹ら : 小児科臨床, 2002 ; 55 (9) : 1840-1845  | TEO - 0963 |
| 19) Gilman, J. T. et. al. : Ther. Drug Monit., 1986 ; 8 (1) : 4-10                                      | N - 1325   |
| 20) 鈴鹿隆久 : 日本新生児学会雑誌, 1981 ; 17 (3) : 412-418   | TEO - 0760 |
| 21) Labovitz, E. et. al. : JAMA, 1982 ; 247 (6) : 786-788   | N - 1392   |
| 22) Yeh, T. F. et. al. : Lancet, 1977 ; 1 (8017) : 910  | N - 0548   |
| 23) Yurchak, A. M. et. al. : Pediatrics, 1976 ; 57 (4) : 518-520  | N - 0482   |
| 24) 寺沢千佳子ら : TDM研究, 1990 ; 6 (2) : 211-216  | N - 2154   |
| 25) 安田公夫 : 岐阜大学医学部紀要, 1986 ; 34 (7) : 1336-1356   | N - 1155   |
| 26) 川勝一雄ら : Ther. Res., 1988 ; 8 (1) : 33-83  | TEO - 0288 |
| 27) 島田典昭ら : 薬物動態, 1995 ; 10 (3) : 413-419   | N - 2295   |
| 28) Tserng, K.-Y. et. al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1983 ; 33 (4) : 522-528                             | N - 2461   |
| 29) Tserng, K.-Y. et. al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1981 ; 29 (5) : 594-600                             | N - 0748   |
| 30) Bonati, M. et. al. : Pediatr. Res., 1981 ; 15 : 304-308   | TEO - 0899 |
| 31) Onishi, S. et. al. : Photomedicine and Photobiology, 1989 ; 11 : 51-69                              | N - 2466   |
| 32) Gundert-Remy, U. et. al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983 ; 24 (1) : 71-78                          | N - 0965   |
| 33) Grygiel, J. J. et. al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1980 ; 28 (4) : 456-462                            | TEO - 0900 |
| 34) Blanchard, P. W. et. al. : Respiratory Control Disorders in Infants<br>and Children, 1992 : 352-370 | N - 2485   |
| 35) PDR, 58 ed., 2004 : 2853  | TEO - 0874 |
| 36) Lee, C. S. et. al. : J. Clin. Pharmacol., 1979 ; 19 (4) : 219-226                                   | N - 0605   |
| 37) 小田島安平 : 日本小児臨床薬理学会雑誌, 1997 ; 10 (1) : 9-13  | TEO - 0964 |
| 38) 野村文夫ら : 臨床薬理, 1991 ; 39 (10) : 1093-1097  | N - 2142   |
| 39) 鳥羽 剛ら : アレルギー, 1994 ; 43 (2) : 113-119  | N - 2255   |
| 40) 北林 耐ら : 日本小児臨床薬理学会雑誌, 1998 ; 11 (1) : 9-13  | TEO - 0776 |
| 41) Rall, T. W. : Pharmacol. Basis Ther. 7th ed., 1985 : 589-602  | N - 1231   |
| 42) Roth, F. E. et. al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957 ; 121 (4) : 487-500                            | N - 0021   |
| 43) Thompson, C. R. et. al. : J. Lab. Clin. Med., 1946 ; 31 (12) : 1337-1343                            | N - 0020   |

## XI. 文献

---

- |   |          |
|---|----------|
| 44) Braude, M. C. et. al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1965 ; 7 : 291-300 | N - 0018 |
| 45) Tucci, S. M. et. al. : Toxicol. Lett., 1978 ; 1 : 337-341             | N - 1619 |
| 46) 板橋家頭夫 : 周産期医学, 2007 ; 37 (8) : 1054-1061                              | N - 2517 |

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

アミノフィリン水和物製剤は世界各国で幅広く使用されているが、本剤の効能・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）」は外国では未承認である。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



### XIII. 備考

#### 〈別表〉

##### 1. pH変動試験

規格 pH	試料 pH	0.1mol/L 塩酸 0.1mol/L 水酸化ナトリウム	(A) (B)	最終pHまたは 変化点pH	移動指数	変化所見
8.5~9.5	9.0	(A) 10mL		1.3	7.7	外観変化なし
		(B) 10mL		12.9	3.9	外観変化なし

##### 2. 配合上の注意

本品は緩衝性が強く、他剤を本剤のpH域に近づける性質がある。したがって、アルカリ性で不安定な薬剤や酸性の薬剤等とは変化を生ずる場合があるので配合には注意すること。

##### 3. 配合試験成績一覧

配合割合：アプニション静注 15mg (3mL) 1剤：配合薬 1剤

保存条件：室温室内散光下にて 24 時間保存

測定項目：外観・pH (直後、3 時間、6 時間、24 時間 1.0 以上の変化を記載)

テオフィリン量 (直後、24 時間 残存率 95% 以上は変化なし)

「容量」欄：配合薬 1 剤中の含量および容量 (アンプル、ボトルの数)

分類 番号	薬品名	配合相手薬				配合変化	
		会社名	成分	容量	pH域	直後 pH	変化所見
121	キシロカインポリアンブ 2%	アストラ ゼネカ	リドカイン塩酸塩 水和物	200mg /10mL	5.0~ 7.0	7.2	外観・pH・含量変化なし
211	ドパミン塩酸塩注射液イノバ ン注 100mg	協和発酵キリン	ドパミン塩酸塩	100mg /5mL	3.0~ 5.0	6.7	直後無色澄明 → 24 時間後極 微褐色澄明 pH・含量変化なし
245	サクシゾン注射用 300mg	大正薬品 =テバ	ヒドロコルチゾン コハク酸エステル ナトリウム	300mg /V	7.0~ 8.0	7.9	直後無色澄明 → 3 時間後微 黄色澄明 pH・含量変化なし
	リンデロン注 4mg	塩野義	ベタメタゾンリン 酸エステル ナトリウム	4mg /1mL	7.0~ 8.0	8.9	外観・pH・含量変化なし
	水溶性プレドニ 20mg	塩野義	プレドニゾン コハク酸エステル ナトリウム	20mg /V	6.5~ 7.2	8.4	外観・pH・含量変化なし
	ソル・メドロール静注用 40mg	ファイザー	メチルプレドニゾ ロンコハク酸エス テル ナトリウム	40mg /V	7.0~ 8.0	8.8	外観・pH・含量変化なし
	デカドロン注射液 8mg	MSD	デキサメタゾンリ ン酸エステル ナトリウム	8mg /2mL	7.0~ 8.5	8.7	外観・pH・含量変化なし
	ソル・コーテフ静注用 500mg	ファイザー	ヒドロコルチゾン コハク酸エステル ナトリウム	500mg /V	7.0~ 8.0	8.2	無色澄明 → 3 時間後微黄色 澄明 pH8.2 → 24 時間後 6.7 含量変化なし
313	ピドキサール注 10mg	中外	ピドキサールリン 酸エステル ナトリウム	10mg /1mL	6.0~ 7.0	8.6	外観・pH・含量変化なし

### XIII. 備考

分類 番号	配合相手薬					配合変化	
	薬品名	会社名	成分	容量	pH域	直後 pH	変化所見
317	ビタメジン静注用	第一三共	ビタミンB <sub>1</sub> ・B <sub>6</sub> ・ B <sub>12</sub> 複合剤	B <sub>12</sub> 1mg /V他	約 4.5	4.9	外観・pH・含量変化なし
	ネオラミン・スリーピー	日本化薬	ビタミンB <sub>1</sub> ・B <sub>6</sub> ・ B <sub>12</sub> 複合剤	B <sub>12</sub> 1mg /1mL他	3.0～ 4.5	4.3	外観・pH・含量変化なし
321	カルチコール注射液 8.5% 5mL	日医工	グルコン酸カルシ ウム水和物	425mg /5mL	6.0～ 8.2	8.7	外観・pH・含量変化なし
	大塚塩カル注 2%	大塚製薬工場 =大塚製薬	塩化カルシウム 水和物	0.53g /20mL	4.5～ 7.5	7.3	外観・pH・含量変化なし
323	大塚糖液 5% 20mL	大塚製薬工場 =大塚製薬	ブドウ糖	1g /20mL	3.5～ 6.5	9.0	外観・pH・含量変化なし
333	ヘパリンナトリウム注N1万 単位「味の素」	味の素製薬	ヘパリンナトリウム	1万単位 /10mL	5.5～ 8.0	8.9	外観・pH・含量変化なし
611	ダラシンS注射液 100mg	ファイザー	クリンダマイシン リン酸エステル	100mg /2mL	6.0～ 7.0	7.0	外観・pH・含量変化なし
613	パンスポリン静注用 0.25g	武田	セフォチアム 塩酸塩	0.25g /V	5.7～ 7.2	6.7	外観・pH・含量変化なし
	ホスミシンS静注用 1g	MeijiSeika ファルマ	ホスホマイシン ナトリウム	1g/V	6.5～ 8.5	7.5	外観・pH・含量変化なし
	メロペン点滴用 0.25g	大日本住友	メロベネム水和物	0.25g /V	6.7～ 8.7	7.9	無色澄明 → 24 時間後微黄色 澄明 pH 含量・変化なし
	ペントシリン注射用 1g	富山化学 =大正富山	ピペラシリン ナトリウム	1g/V	5.0～ 7.0	8.9	pH8.9 → 24 時間後 5.8 外観・含量変化なし
	フルマリン静注用 1g	塩野義	フロモキセフ ナトリウム	1g/V	4.0～ 5.5	8.1	pH8.1 → 24 時間後 5.8 外観・含量変化なし
	セフメタゾン静注用 1g	第一三共	セフメタゾール ナトリウム	1g/V	4.2～ 6.2	8.9	pH8.9 → 24 時間後 7.7 外観・含量変化なし
	チエナム点滴静注用 0.25g	MSD	イミベネム・ シラスタチン ナトリウム	0.25g /V	6.5～ 8.0	7.8	無色澄明 → 24 時間後微黄色 澄明 pH・含量変化なし
	ユナシンS静注用 0.7g	ファイザー	スルバクタム ナトリウム・ アンピシリン ナトリウム	0.75g /V	8.0～ 10.0	9.2	外観・pH・含量変化なし
	ロセフィン静注用 0.5g	中外	セフトリアキソン ナトリウム水和物	0.5g /V	6.0～ 8.0	8.9	微黄色澄明 → 24 時間後微褐色 澄明 pH・含量変化なし
	ミノマイシン点滴静注用 100mg	ファイザー =タケダ	ミノサイクリン 塩酸塩	100mg /V	2.0～ 3.5	3.2	外観・pH・含量変化なし
615	スルペラゾン静注用 0.5g	ファイザー	スルバクタム ナトリウム・ セフォペラゾン ナトリウム	0.5g /V	4.5～ 6.5	8.4	pH8.4 → 24 時間後 6.4 外観・含量変化なし

2012年9月作成



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10